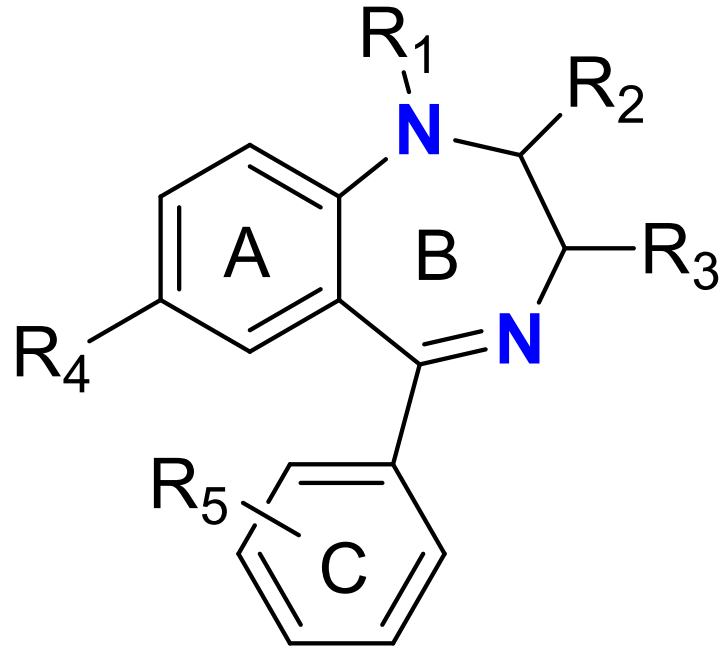




Compostos Heterociclicos

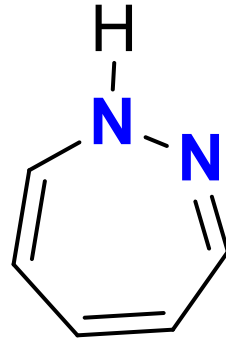
Prof. Hélio A. Stefani
2020

BENZODIAZEPÍNICOS

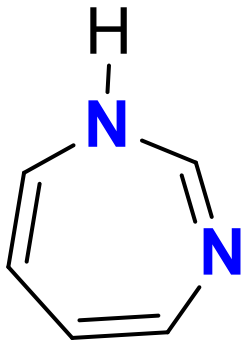


Anéis Diazepínicos

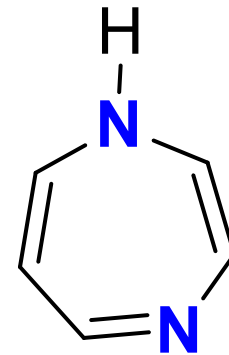
Disposição dos Átomos de Nitrogênio no Anel



1,2-Diazepino

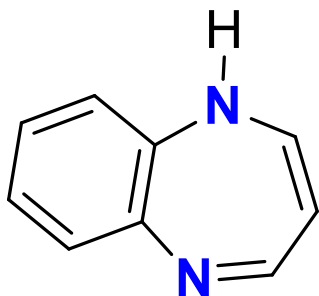


1,3-Diazepino

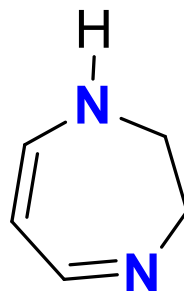


1,4-Diazepino

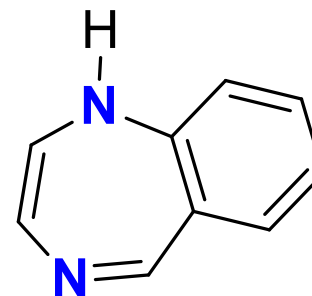
Anéis Benzo- e Diazepínicos



1,5-benzodiazepino

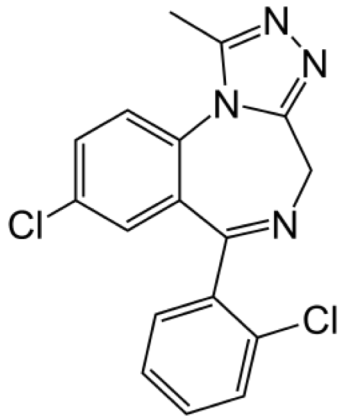


2,3-diidro-
1,4-diazepino



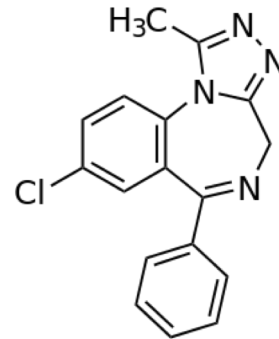
1,4-benzodiazepino

Ocorrência - Benzodiazepínicos



Triazolam

(Tratamento de insônia)



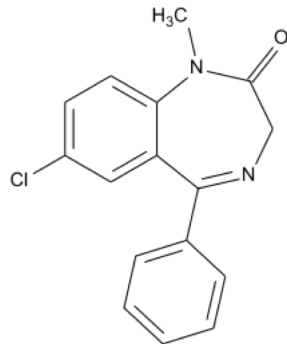
Alprazolam

(distúrbios da ansiedade e em crises de agorafobia)



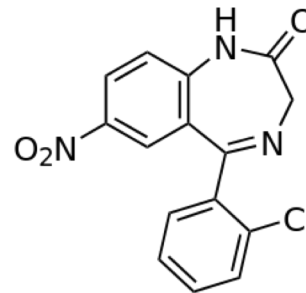
Agorafobia

(medo de ter medo)



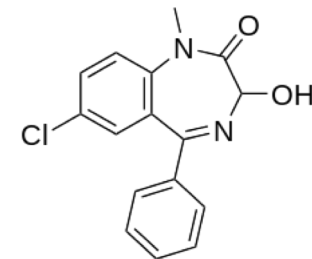
Diazepam

Ansiolítico, anticonvulsivante relaxante muscular e sedativo



Clonazepam

anticonvulsivante, sedação, relaxamento muscular, tranquilizante



Temazepam

(ansiolítico, sedativo, hipnótico)

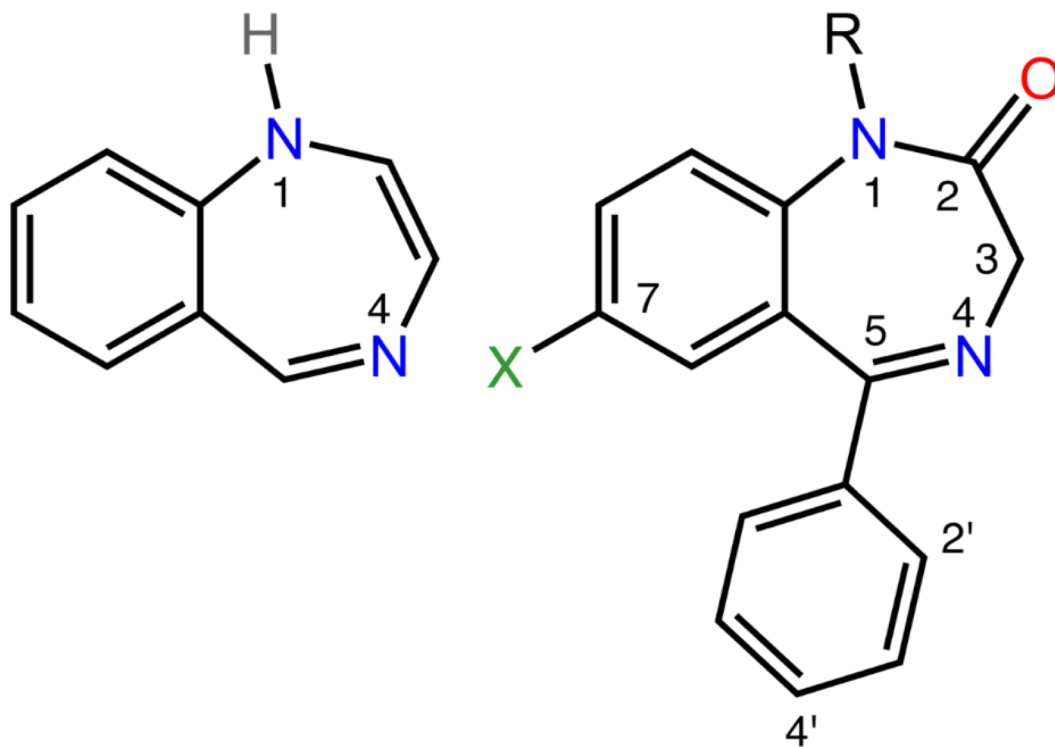
Indicações Terapêuticas

- Insônia
- Transtornos de ansiedade
- Convulsões
- Indução de anestesia
- Depressão
- Síndrome do pânico
- Abstinência alcoólica
- Procedimentos médicos (ex.: endoscopia)
- Hipertonia da musculatura esquelética (ex.: rigidez)

Síntese

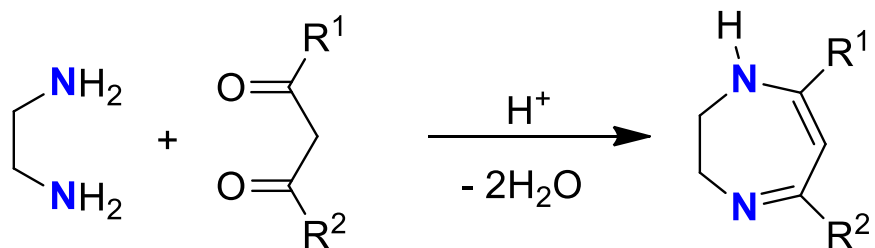
Benzodiazepino

O termo *benzodiazepino* é o nome químico para o conjunto de anéis, o qual é a fusão entre um anel benzênico e um diazepino. Um anel diazepino é um heterociclíco com dois átomos de nitrogênio, cinco átomos de carbono e duplas ligações. O prefixo "benzo" indica o anel benzeno fundido ao anel diazepino.

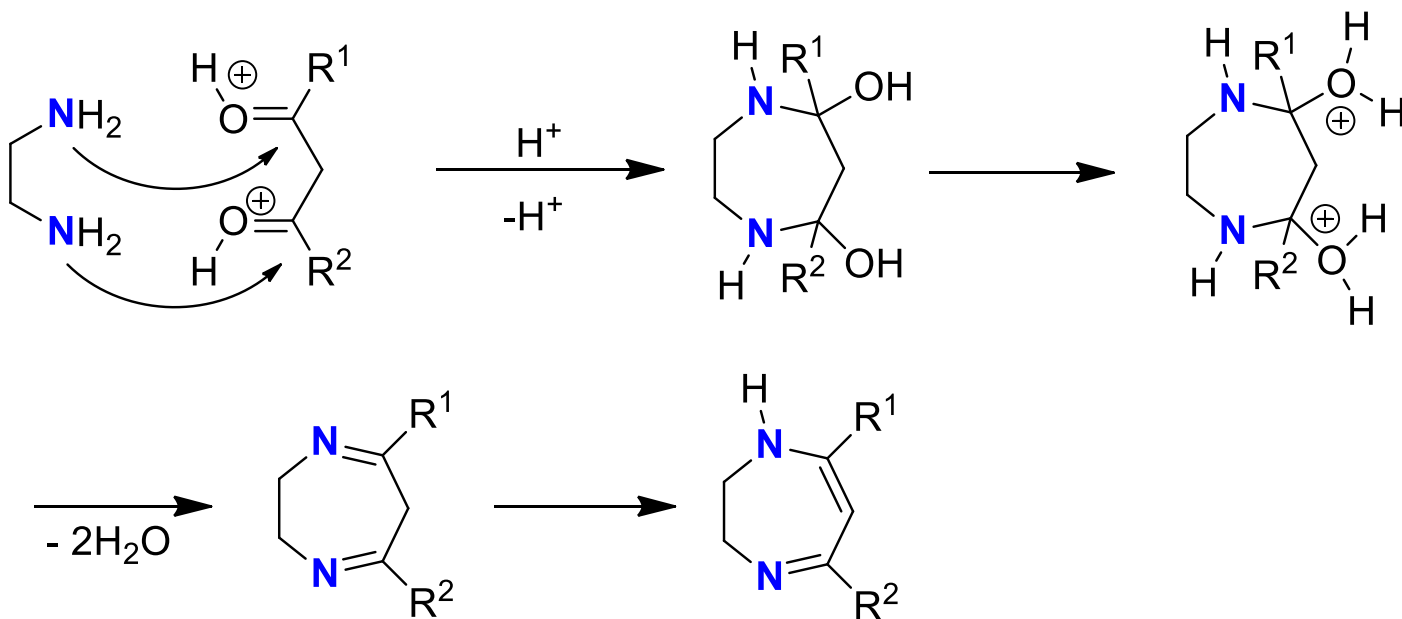


Síntese de 2,3-Diidro-1,4-Diazepinos

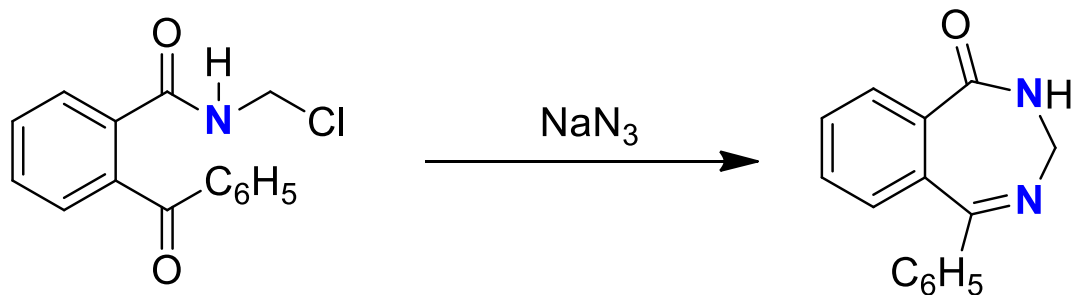
-a reação de ciclocondensação ocorre entre etilenodiaminas e β -dicetonas, catalisada por ácido



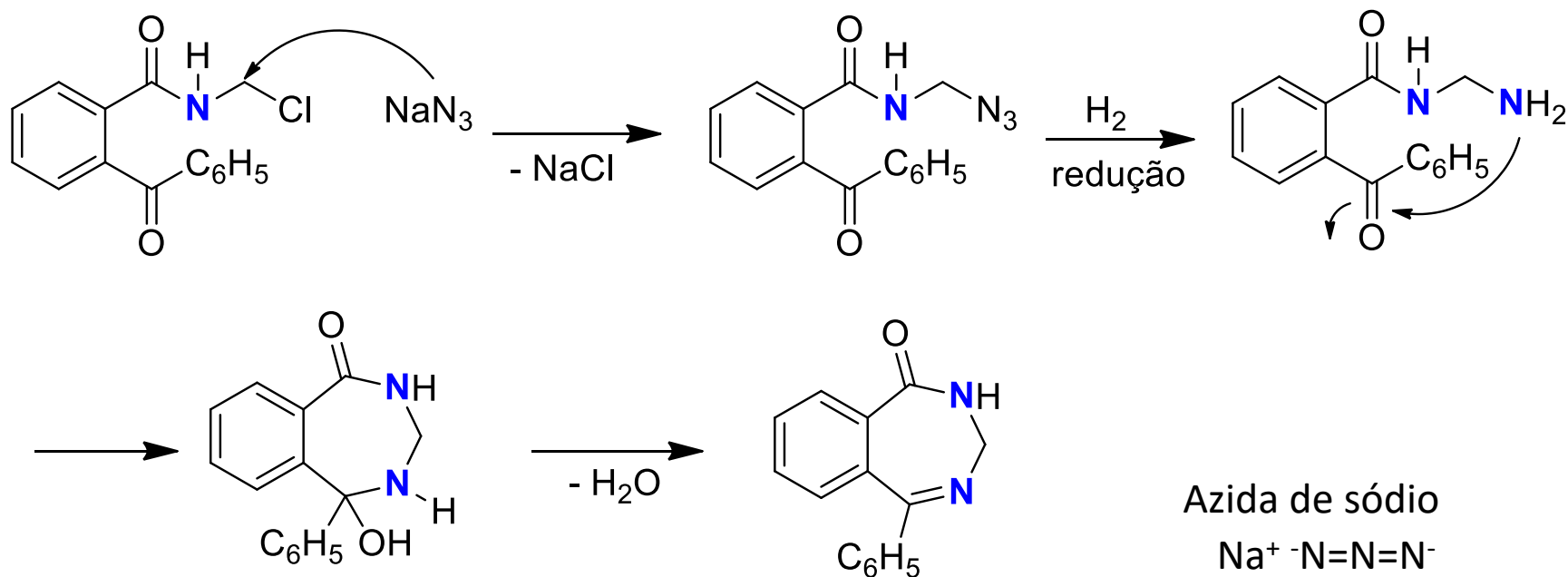
Mecanismo



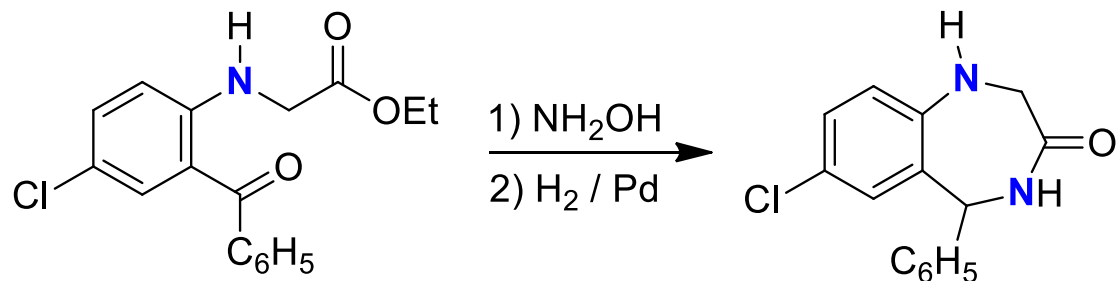
Síntese de 1,3-Benzodiazepino



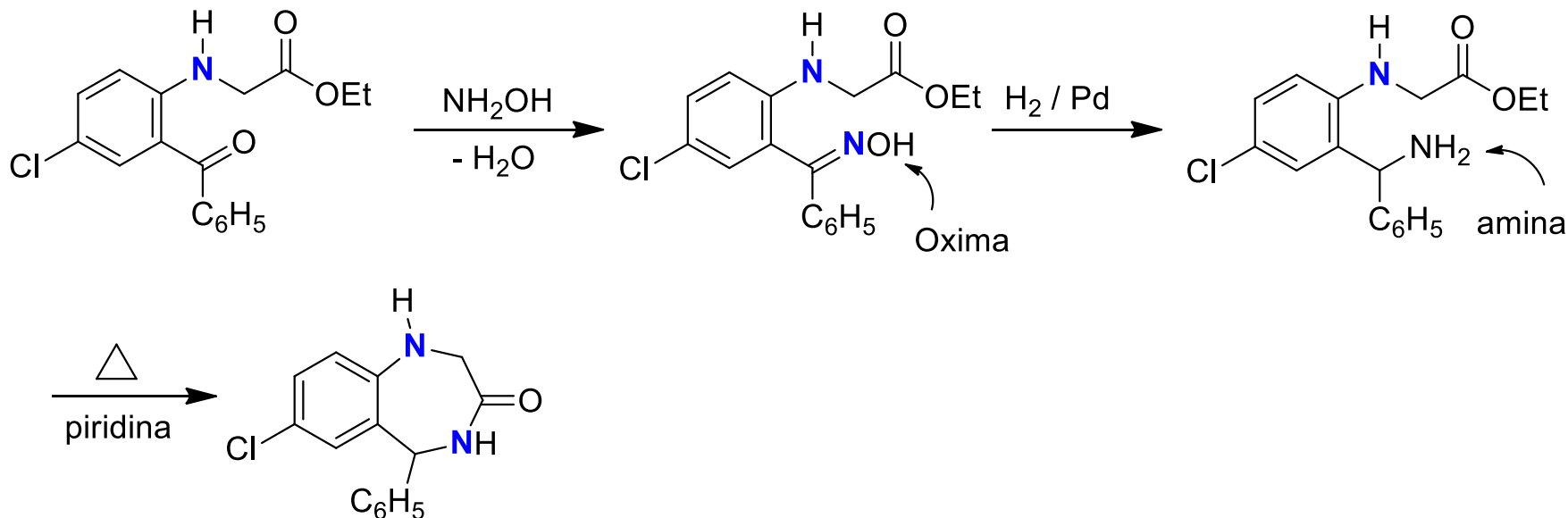
Mecanismo



Síntese de 1,4-Benzodiazepinos

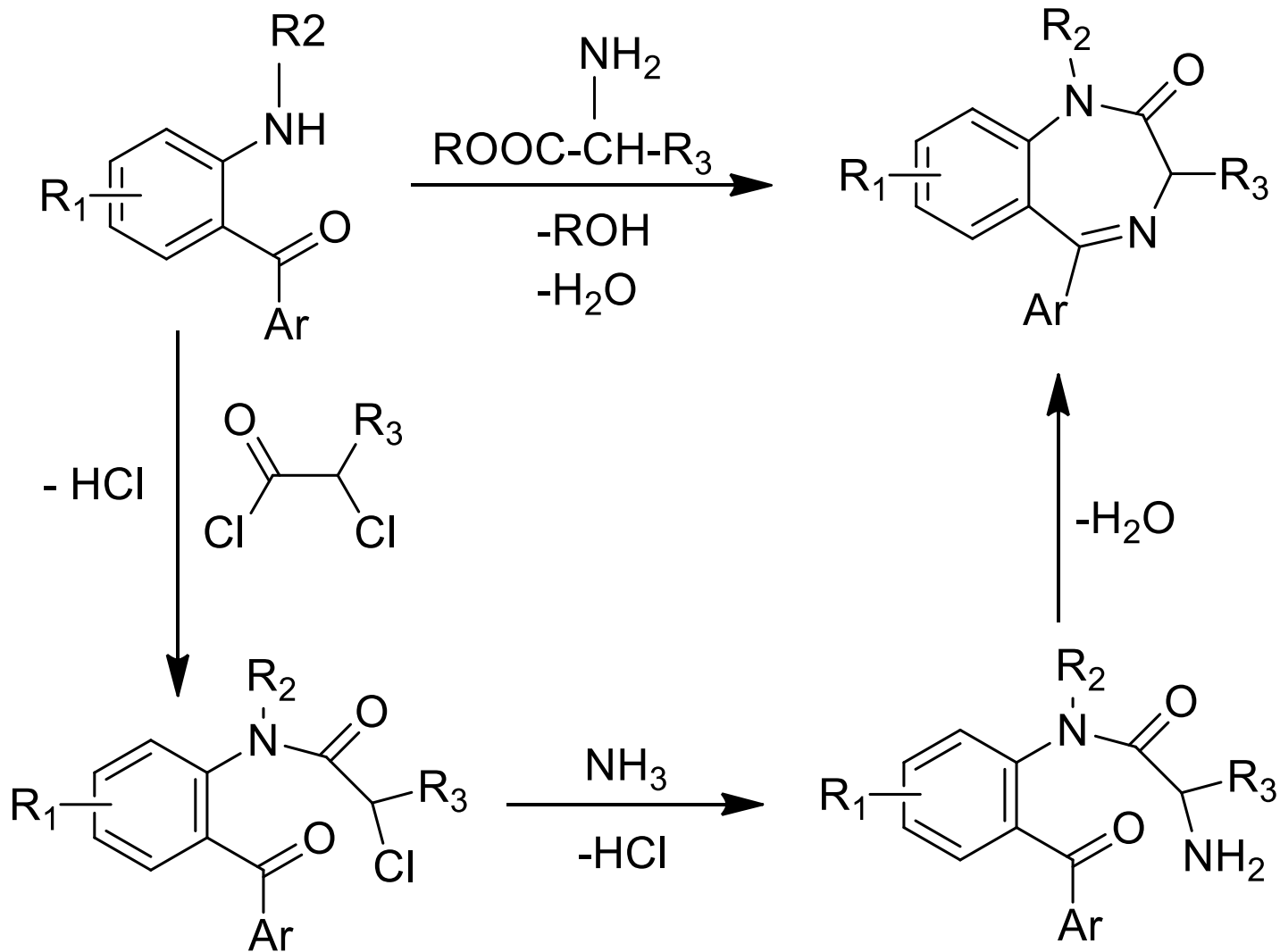


Mecanismo



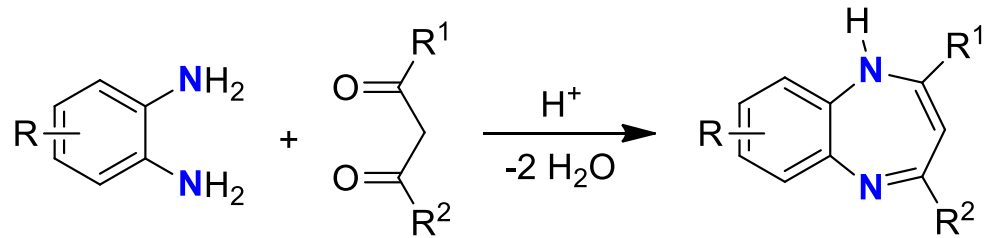
-o segundo átomo de nitrogênio é introduzido pela H_2NOH , a qual reage com a cetona aromática, em seguida a oxima formada é reduzida com H_2/Pd .

2,3-Diidro-1,4-Benzodiazepinonas

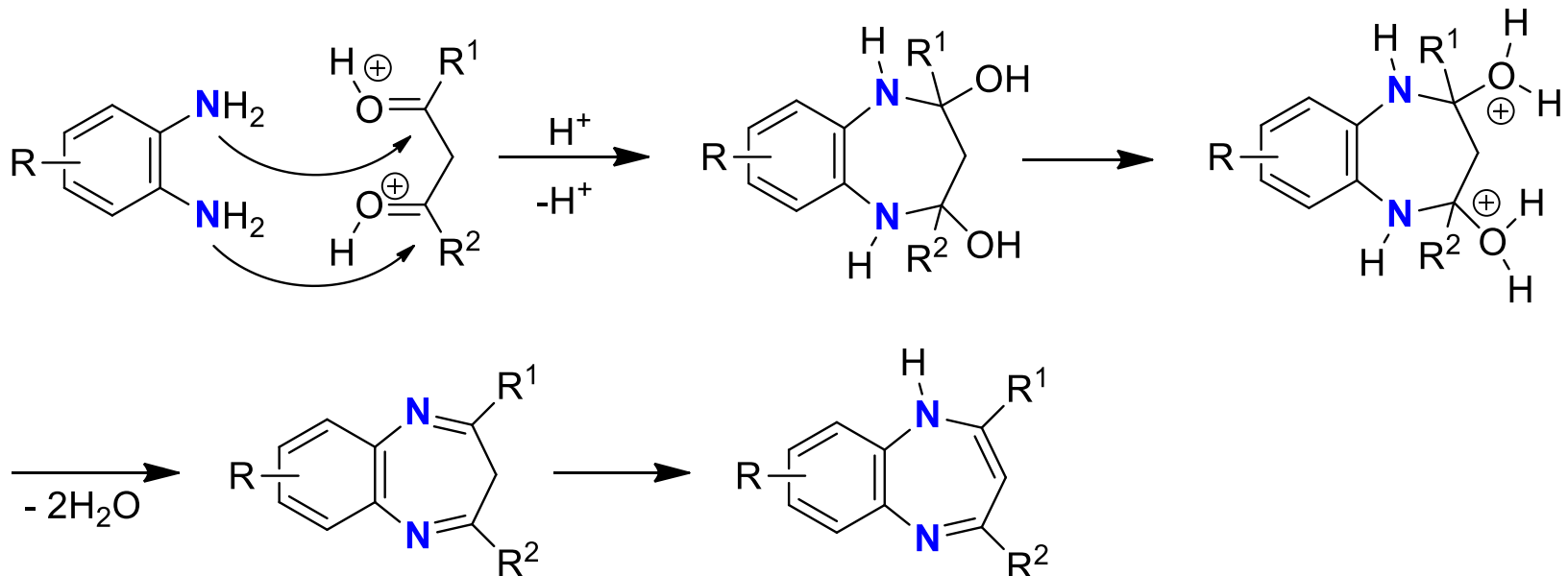


Síntese de 1,5-Benzodiazepinos

A reação de condensação ocorre entre um 1,2-diamino areno e uma 1,3-dicetona, catalisada por ácido

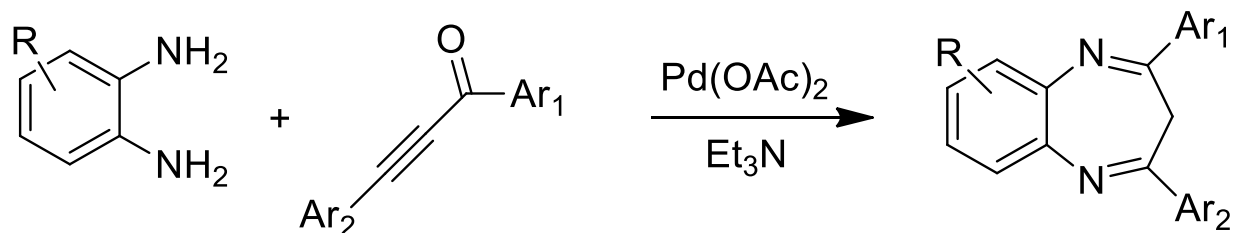


Mecanismo

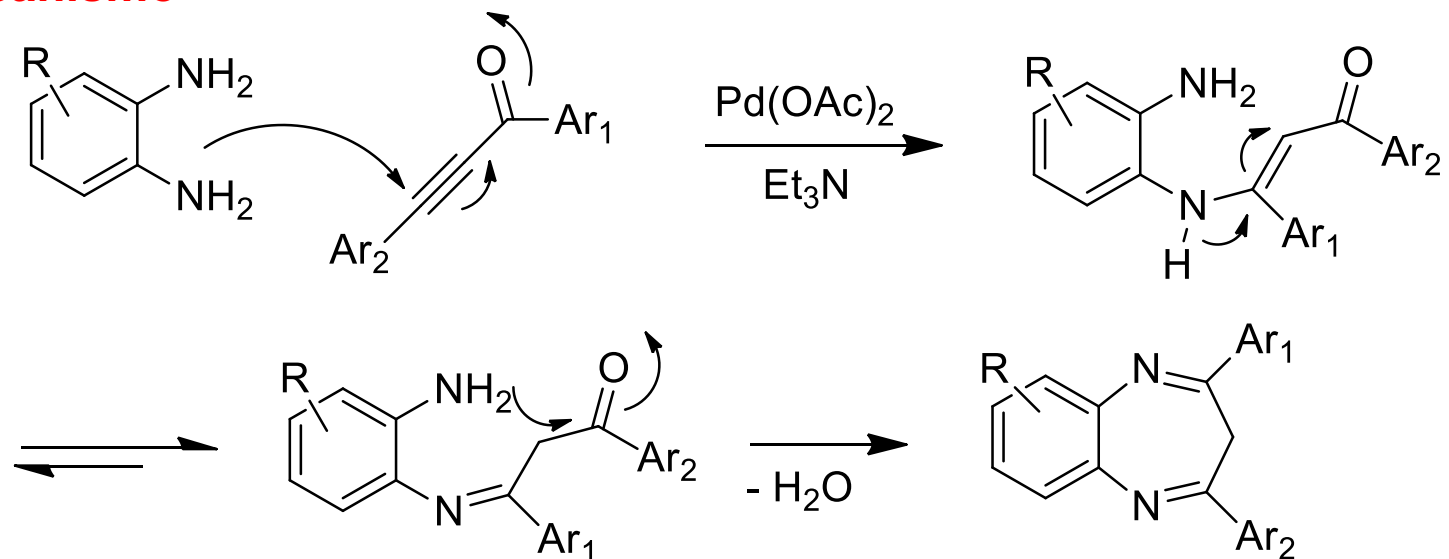


Síntese via Catálise de Pd(OAc)₂

1,5-Benzodiazepinos são formados a partir da reação de 1,2-diaminoarenos e alquinonas catalisada por Pd(OAc)₂/Et₃N



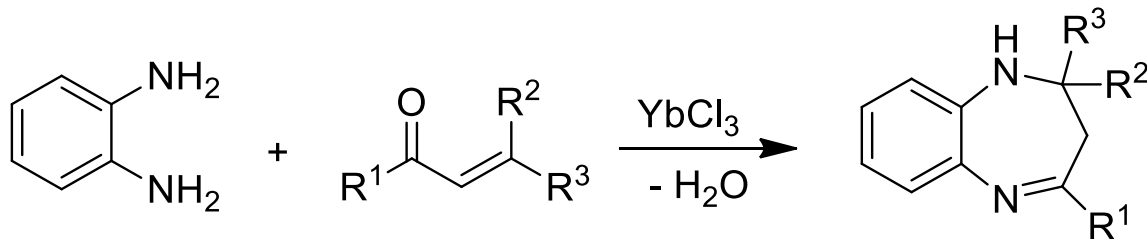
Mecanismo



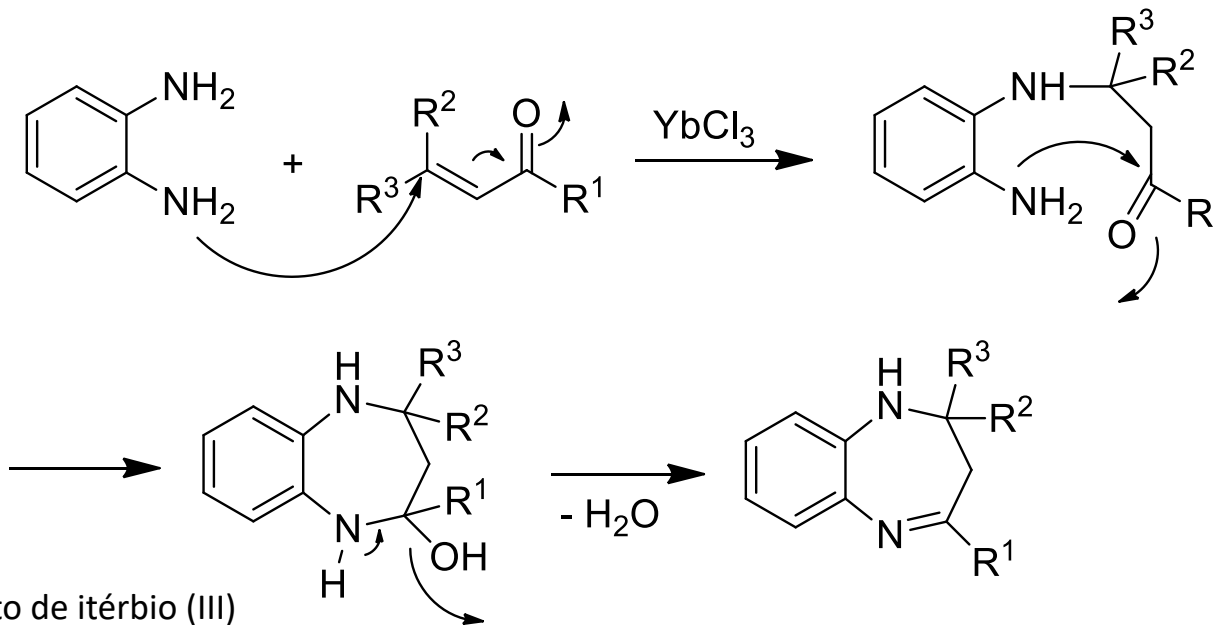
Palimkar, S. S.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K. V. *Green Chem.* **2007**, 9, 146.

Diidro-1,5-benzazepinos

Diidro-1,5-benzazepinos são obtidos a partir de 1,2-diaminoarenos e cetonas α,β -insaturadas empregando YbCl_3 como catalisador, via a sequência adição de Michael/ciclodesidratação



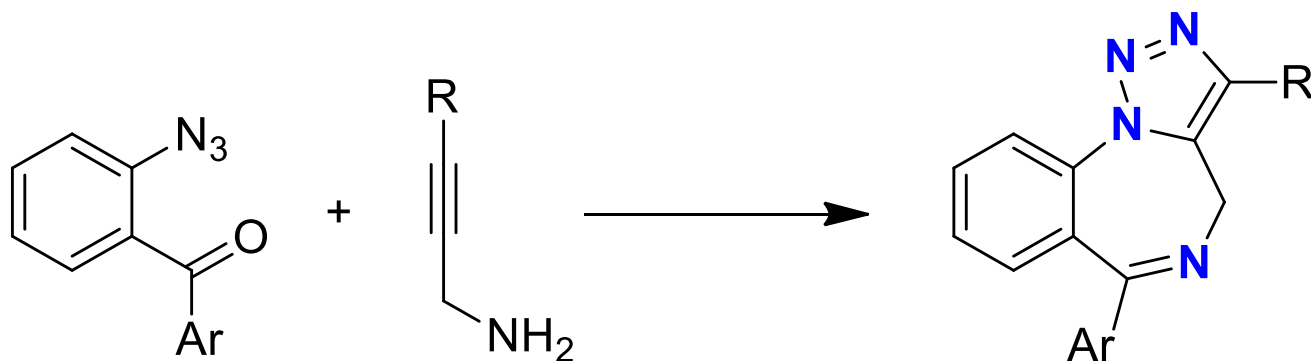
Mecanismo



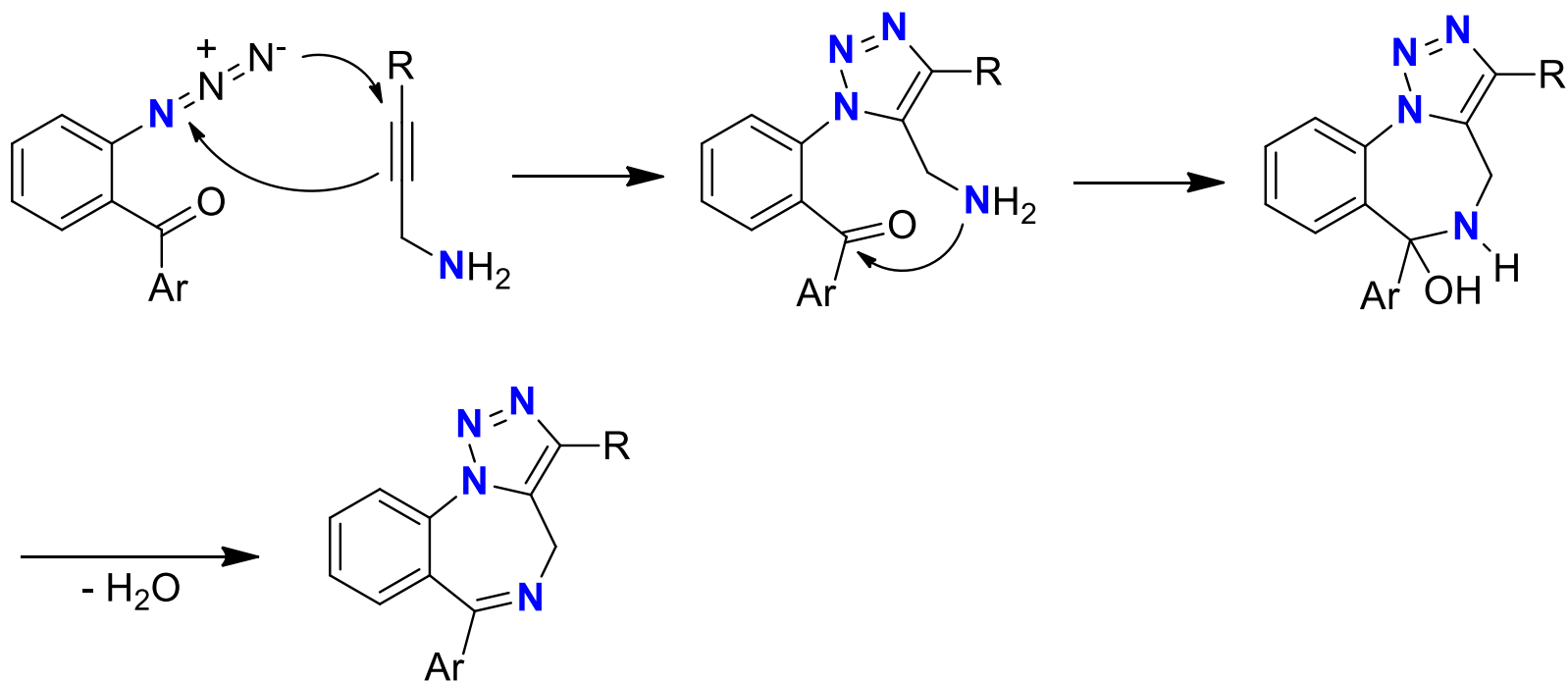
YbCl_3 = cloreto de itérbio (III)

Cicloadição 1,3-Dipolar de O-Azidobenzofenonas

1,4-Benzodiazepenos são obtidos a partir de derivados triazólicos, os quais são acessíveis via cicloadição 1,3-dipolar de o-azidobenzofenonas com propargilaminas.

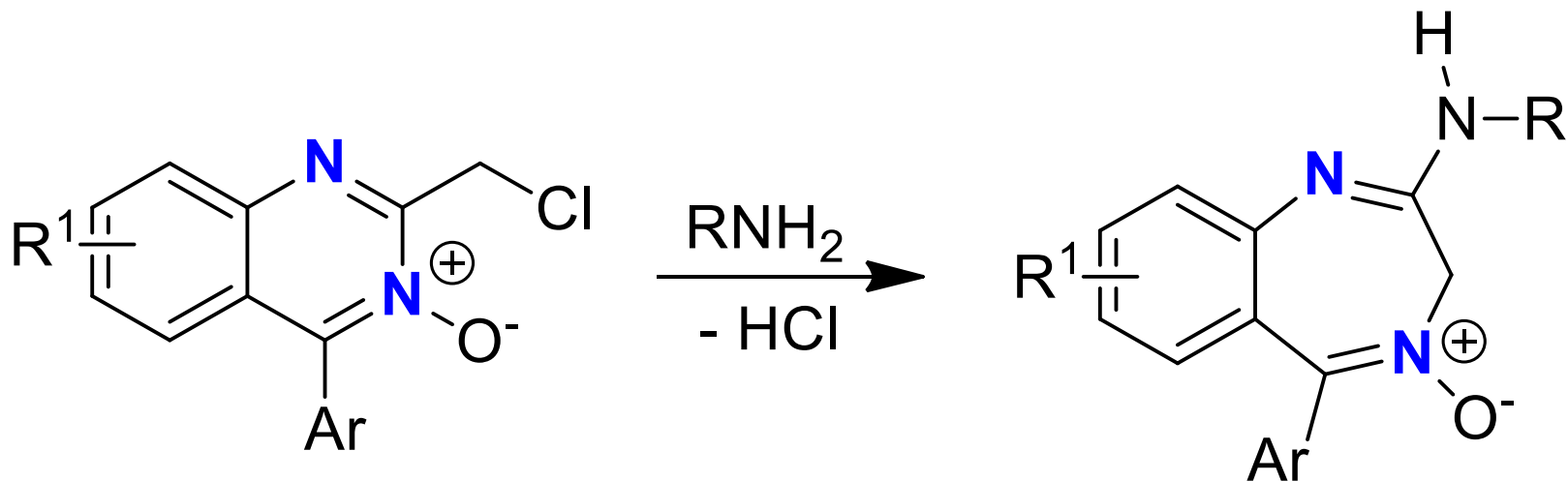


Mecanismo

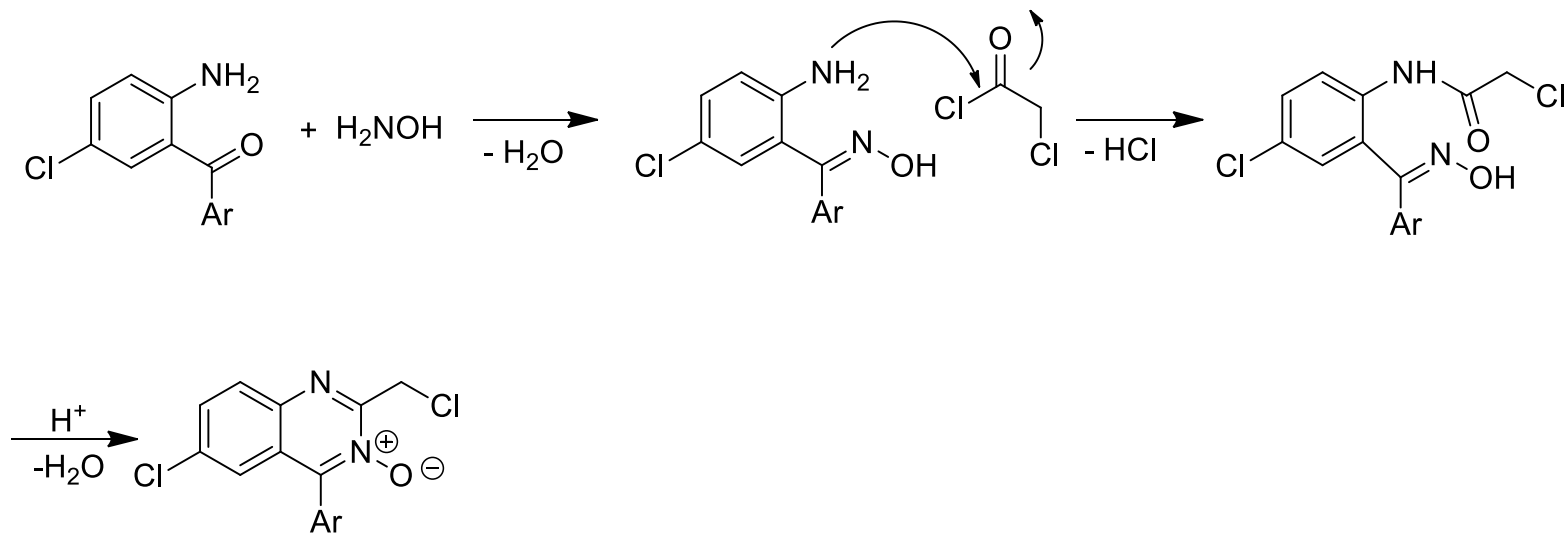


2-Amino-1,4-benzodiazepina 4-Óxidos

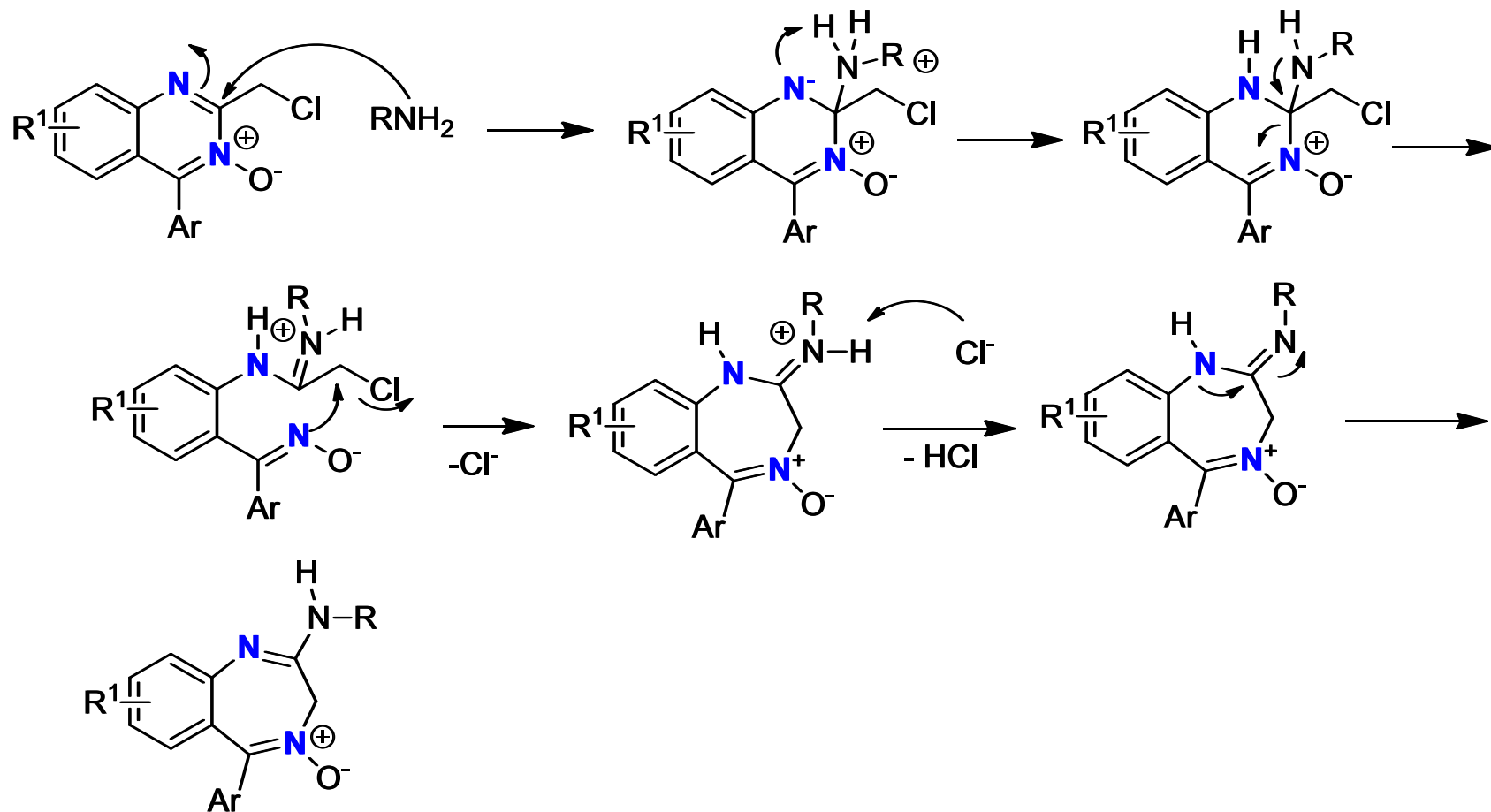
2-Amino-1,4-benzodiazepina 4-óxidos são preparados de 2-clorometilquinazolina-3-óxidos pela interação com NH_3 a aminas primárias. A expansão do anel é conseguida pela adição do nucleófilo no C-2. A eliminação do haleto com deslocamento 1,2- na nitrona forma um sistema amidínio mesomericamente favorecido, que quando desprotonado forma a estrutura zwitteriônica diazepínica



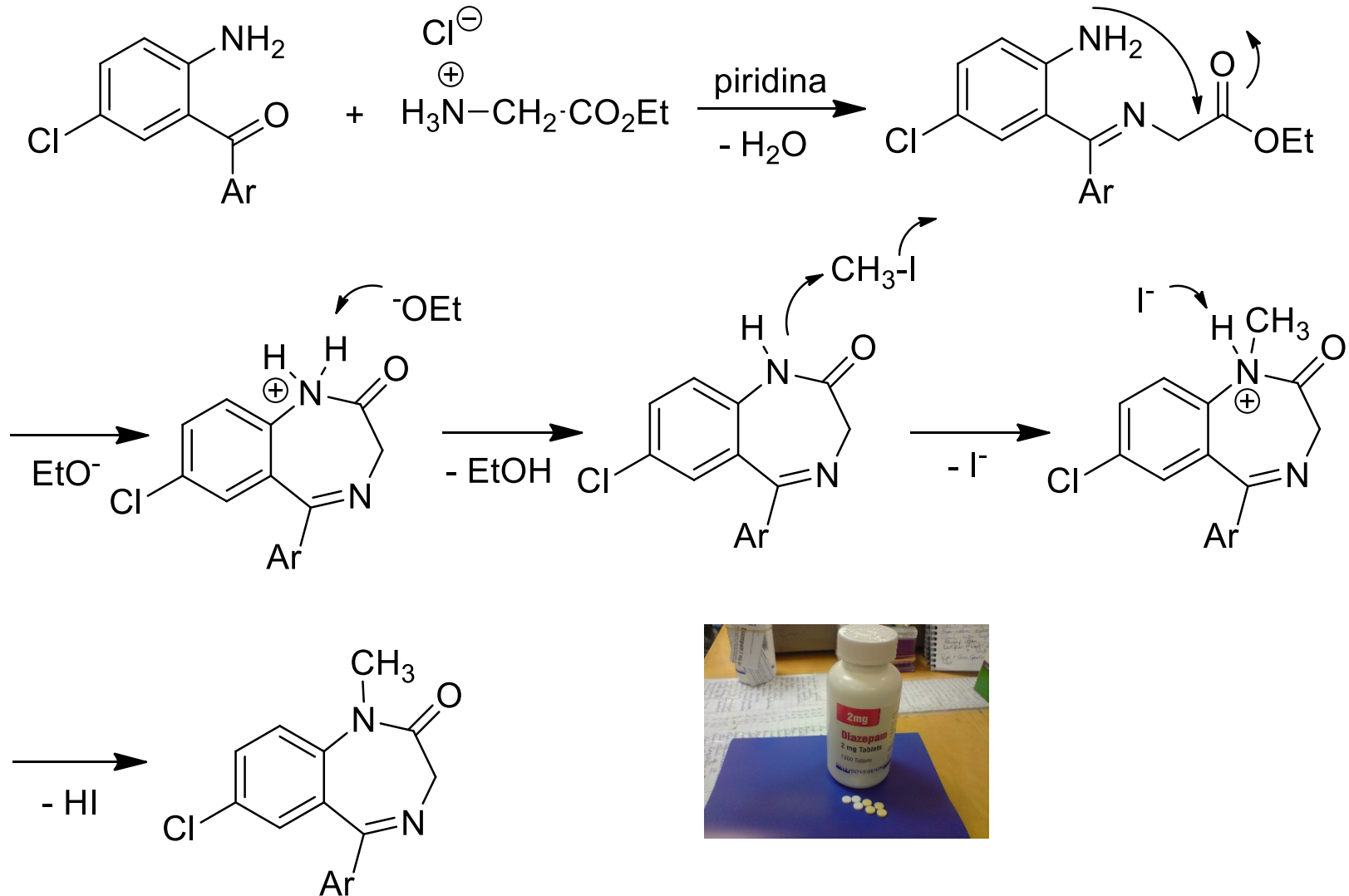
Síntese do Material de Partida



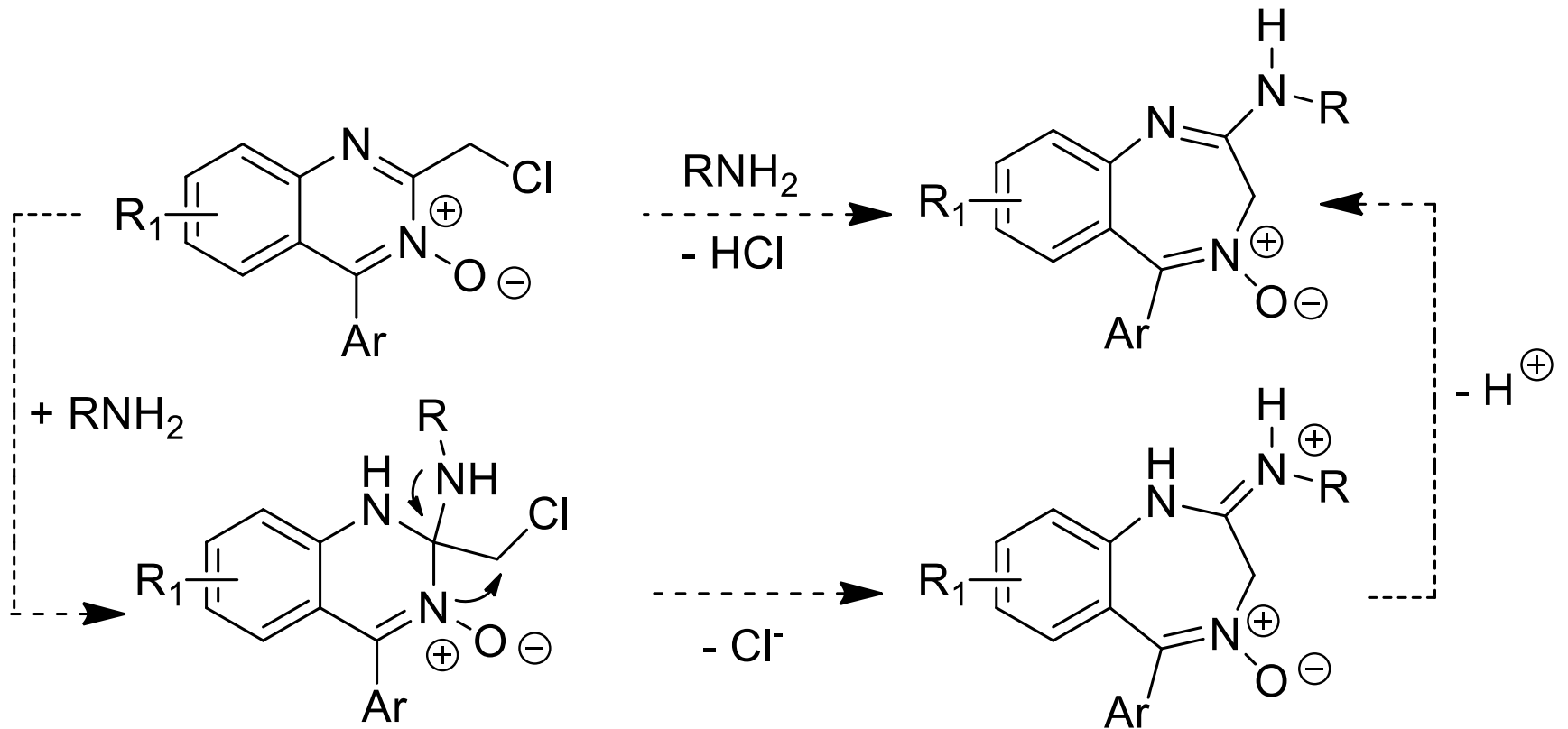
Mecanismo



Diazepan (Válio)

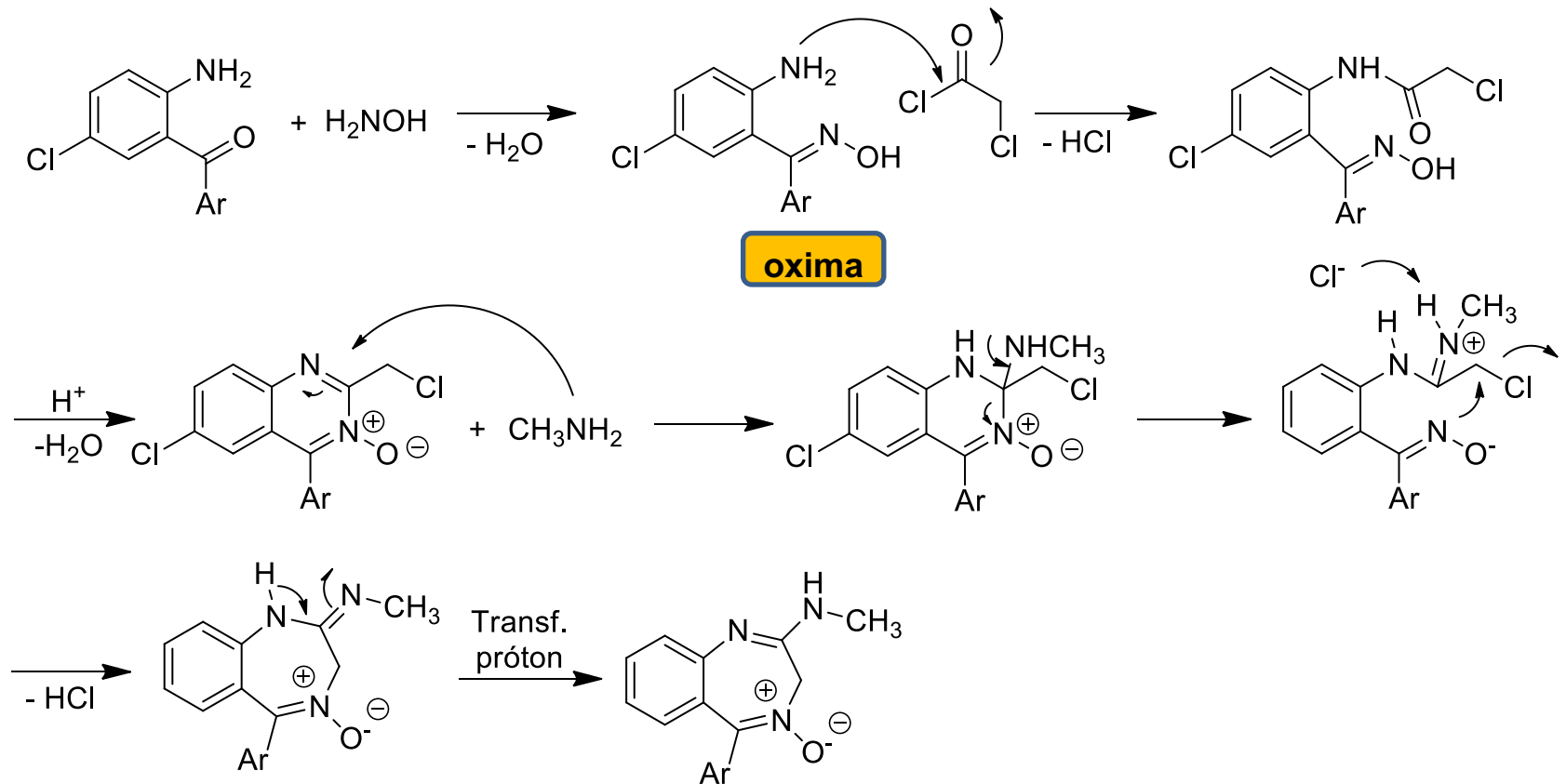


2-Amino-1,4-benzodiazepin-4-óxidos

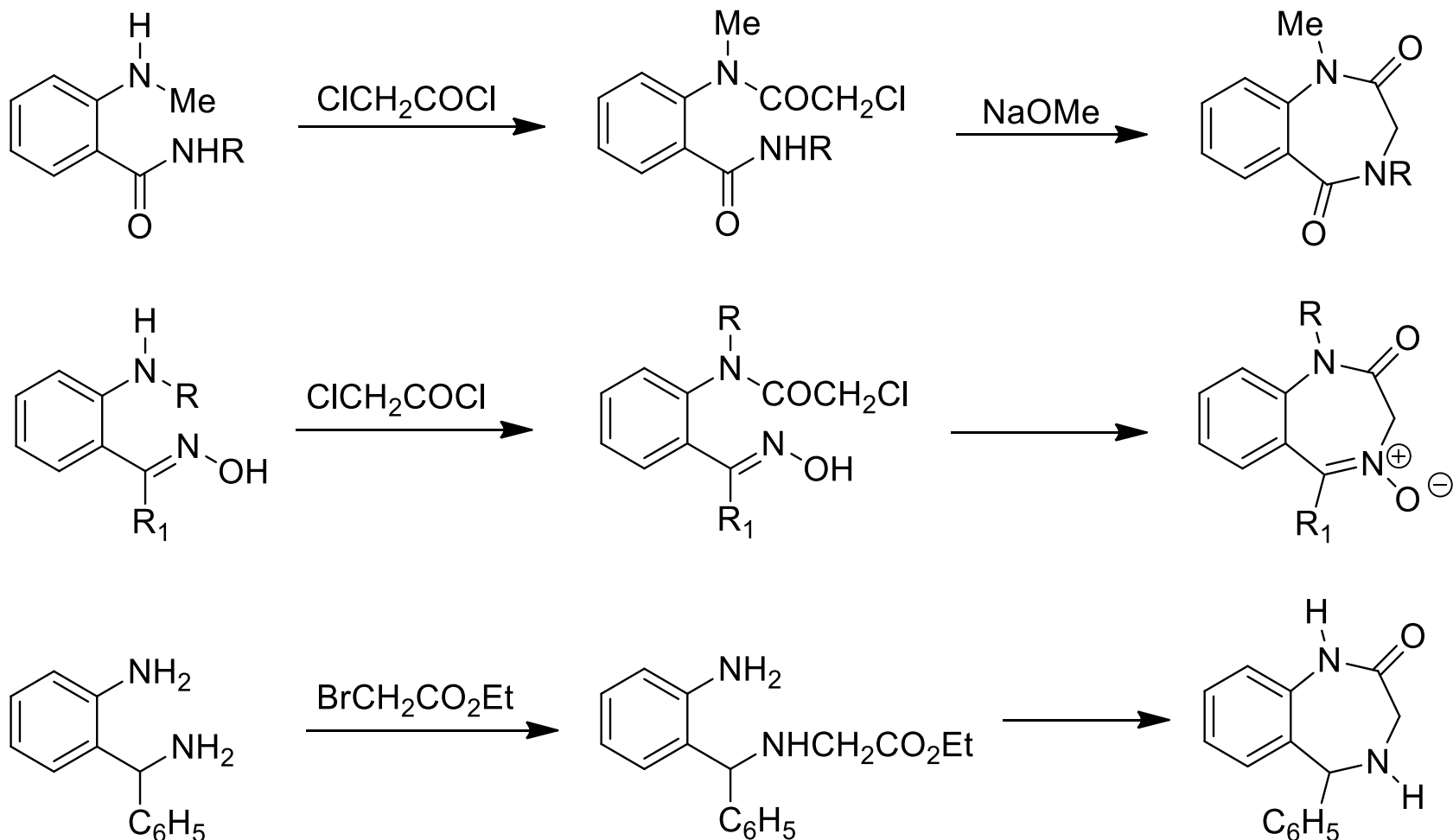


Clordiazepóxido (Líbrico)

Síntese



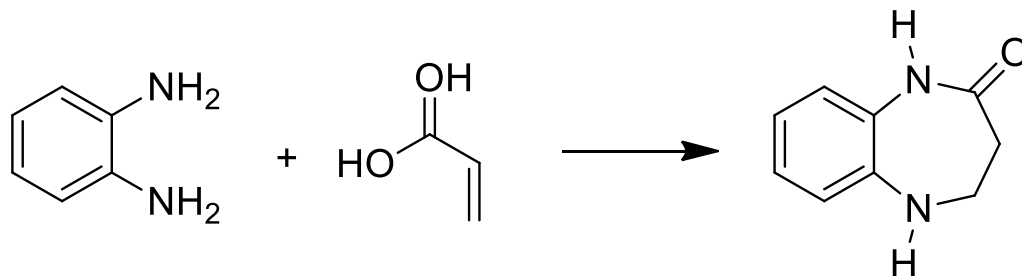
Cloreto de Cloroacetila



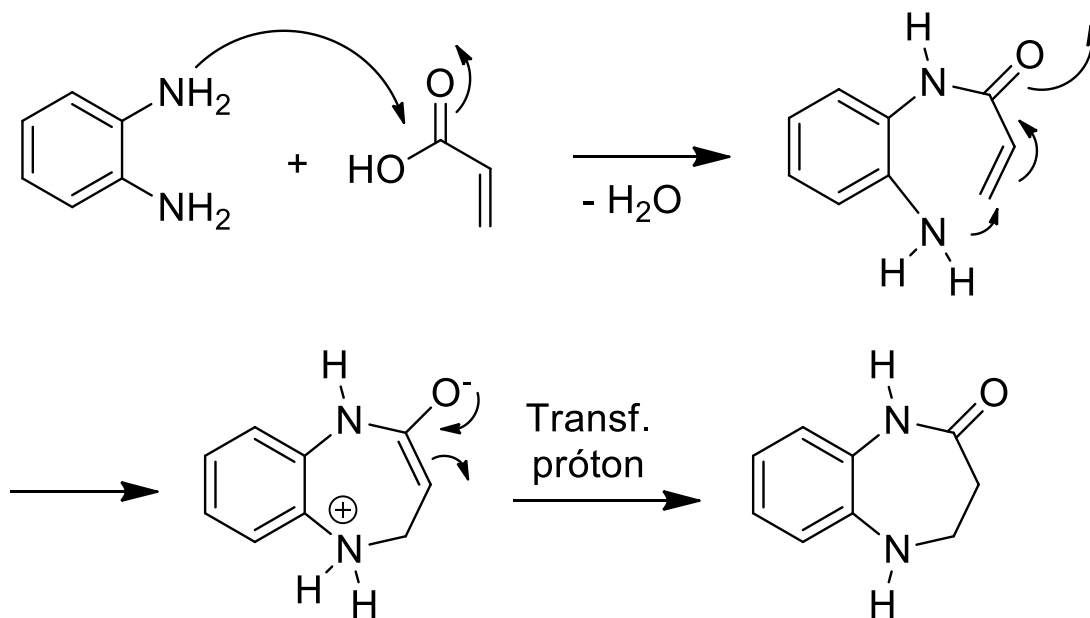
-cloreto de cloro acetila é usado como um fragmento de dois carbonos na síntese de sistemas 2-oxo-1,4-benzodiazepínicos, bem como bromo etilacetato.

Compostos α,β -Insaturados e β -Halogênio Carbonílicos

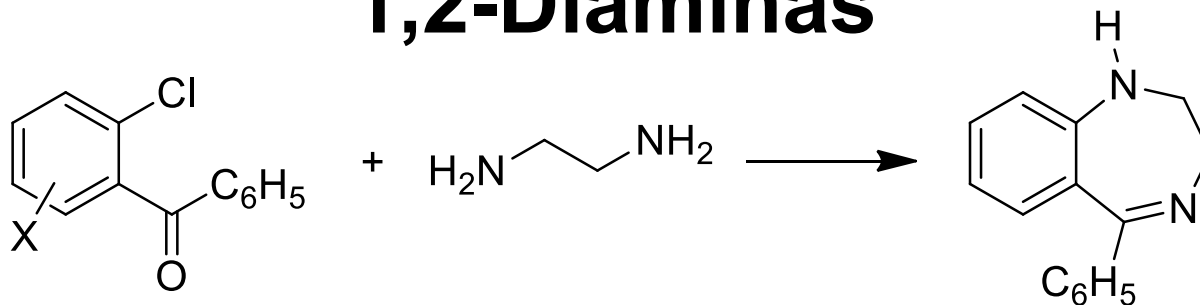
o-Fenilidenediamina



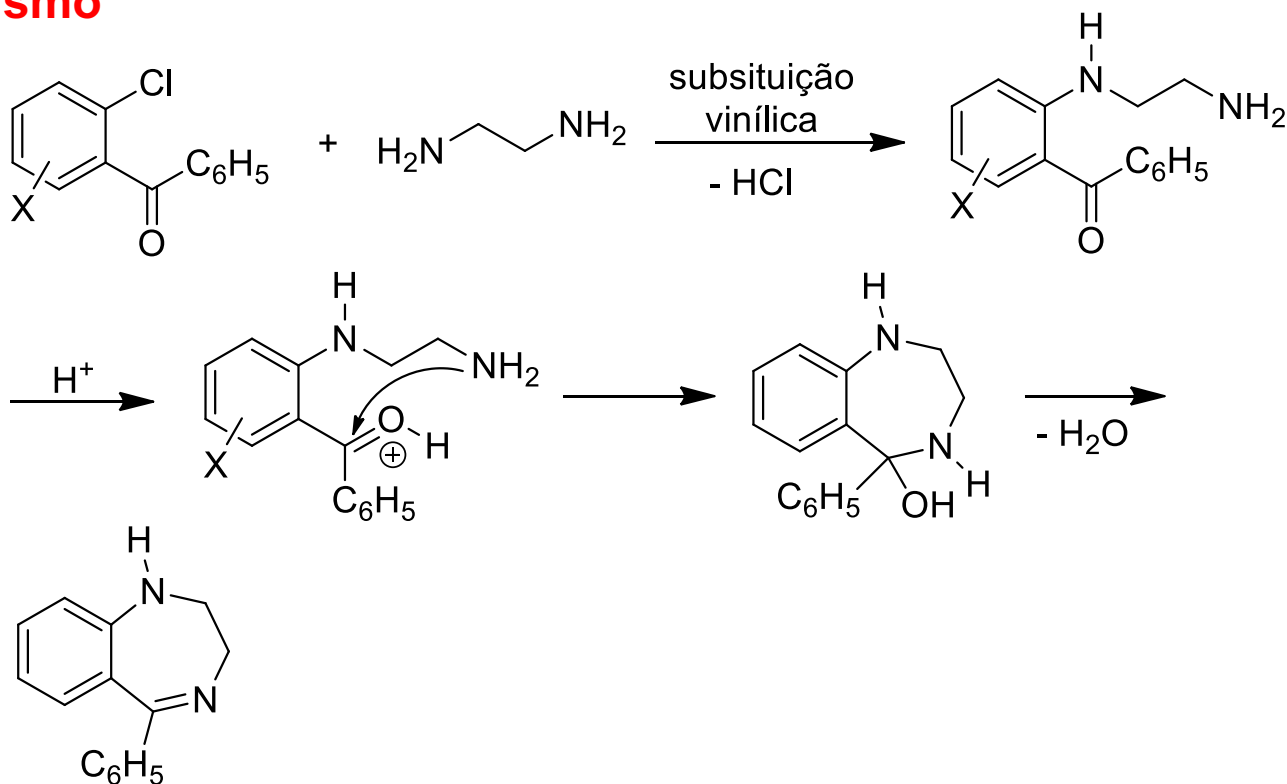
Mecanismo



2-Halo-5-nitroacetofenonas com 1,2-Diaminas



Mecanismo



Aldeídos α,β -insaturados e β -Halo cetonas

