

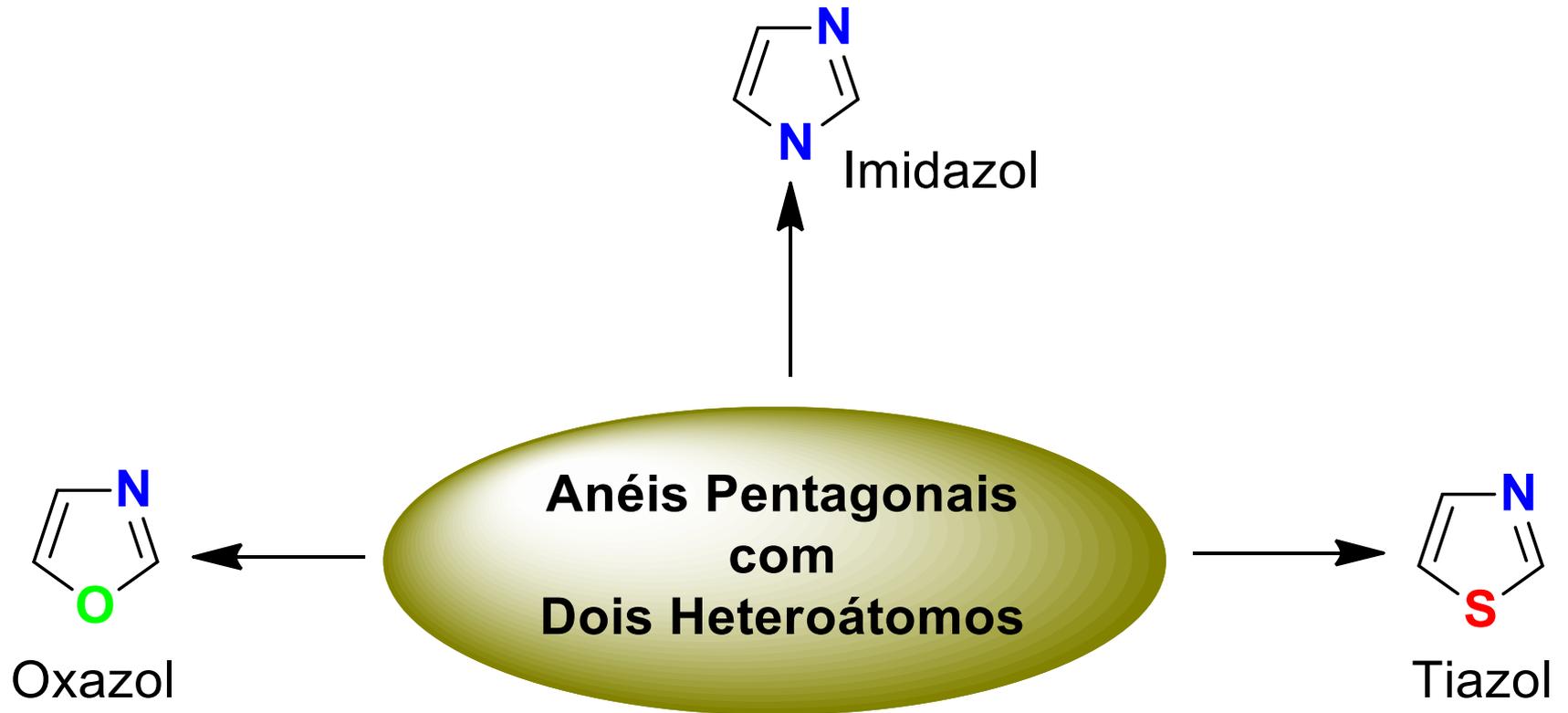


Compostos Heterocíclicos

Prof. Hélio A. Stefani

2020

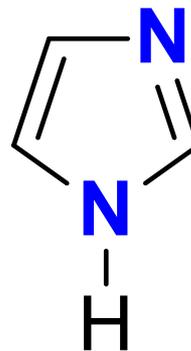
1,3-AZOÍIS



Imidazol



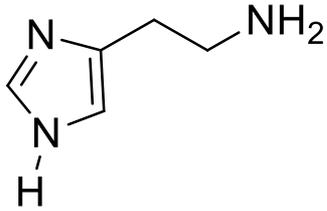
Imidazol é um composto orgânico com fórmula molecular $(CH)_2N(NH)CH$. É um sólido incolor que dissolve em água para formar solução alcalina. É classificado na química como um composto heterocíclico aromático da família dos diazóis.



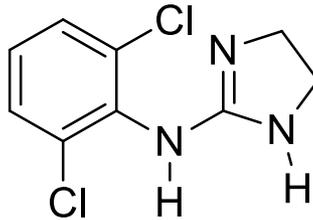
Ocorrência

Muitos produtos naturais, especialmente alcalóides, contêm o anel imidazol. Este tipo de anel está presente em importantes blocos de construção biológicos, tais como histidina, e no hormônio histamina. Muitos fármacos contêm um anel imidazólico, tais como antifúngicos, antibióticos e sedativos.

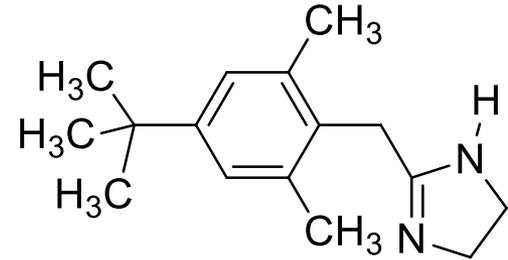
Farmácos



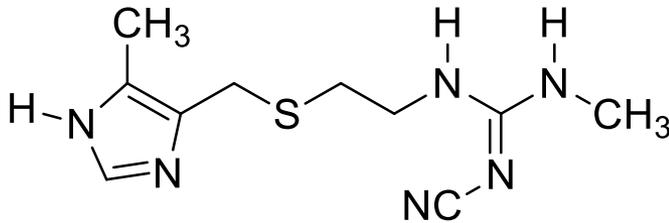
histamina
neurotransmissor



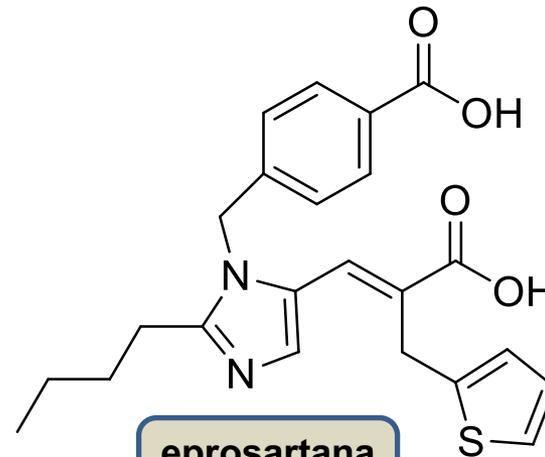
clonidina
hipertensão



xilometazolina
descongestionante nasal

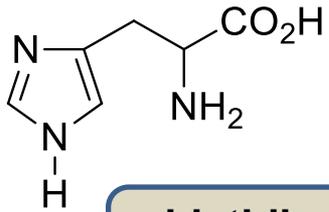


cimetidina
úlcera

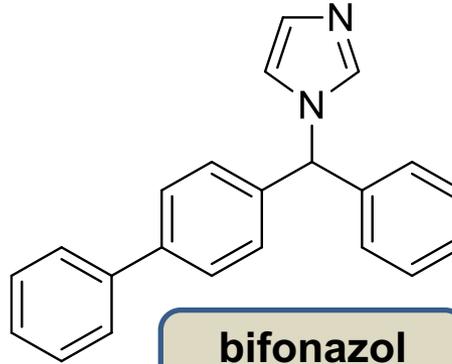


eprosartana
hipertensão

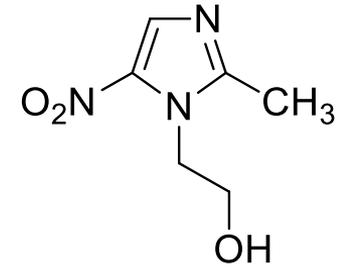
Fármacos



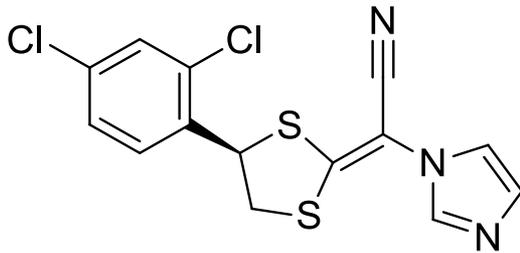
histidina
aminoácido



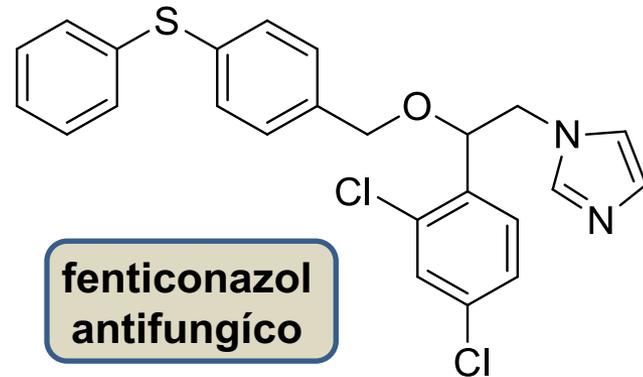
bifonazol
antimicótico



metronidazol
Trat. de infecções



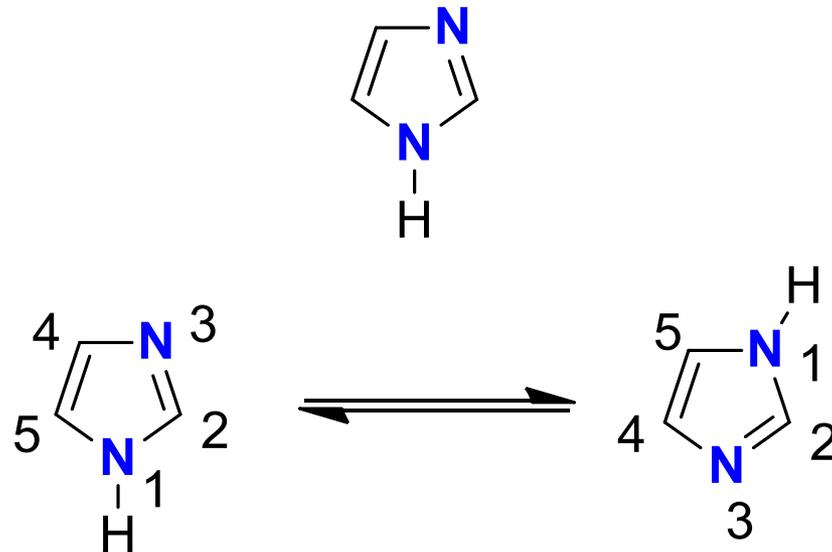
luliconazol
antifúngico



fenticonazol
antifúngico

Imidazol

Tautomerismo anular é um tipo de tautomerismo prototrópico onde um próton pode ocupar duas ou mais posições de um sistema aromático.

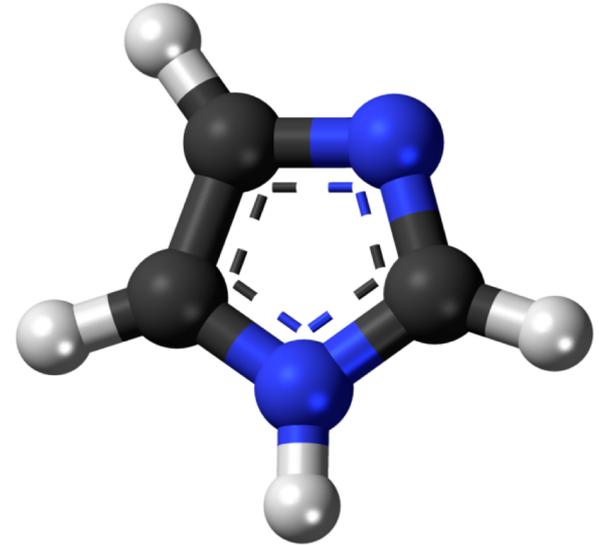
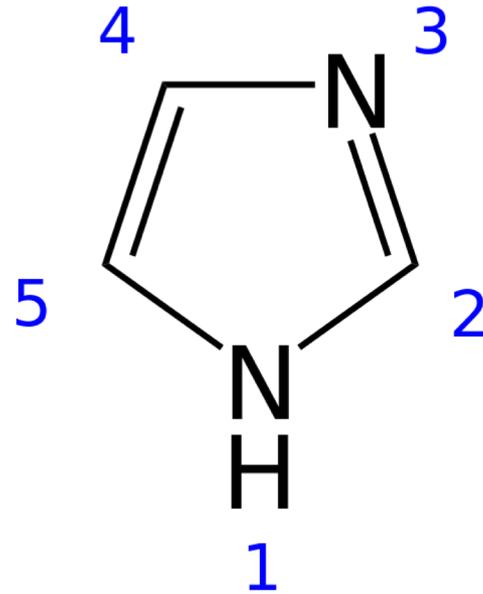
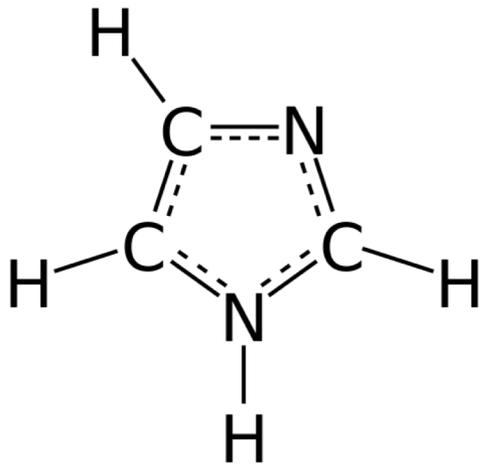


Tautomerismo prototrópico

Prototropia é a forma mais comum de tautomerismo e refere-se a realocação de um próton.

Imidazol

Representação



Síntese

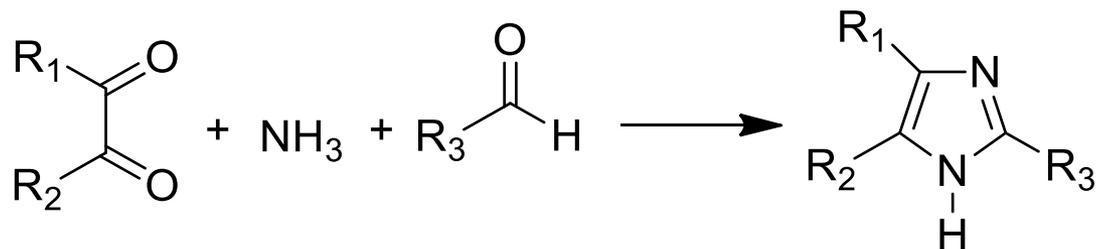
Síntese de Debus-Radziszewski



Heinrich Debus
(1824-1915)

A reação de **Debus-Radziszewski** é uma reação orgânica usada para a síntese de imidazóis partindo de um composto dicarbonílico, um aldeído e amônia. O composto dicarbonílico mais comum é o glioxal, mas pode incluir 1,2-dicetonas e cetaldeídos. O processo é um exemplo de uma reação multicomponente.

Reação

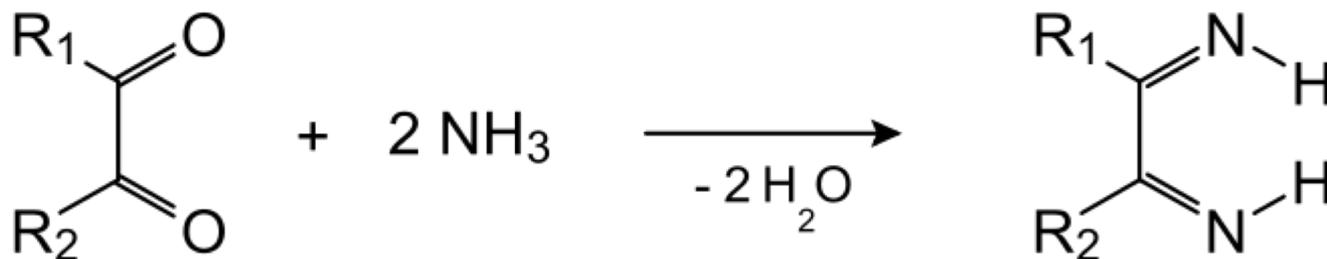


Ebel, K., Koehler, H., Gamer, A. O., & Jäckh, R. "Imidazole and Derivatives." In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; 2002 Wiley-VCH

Mecanismo

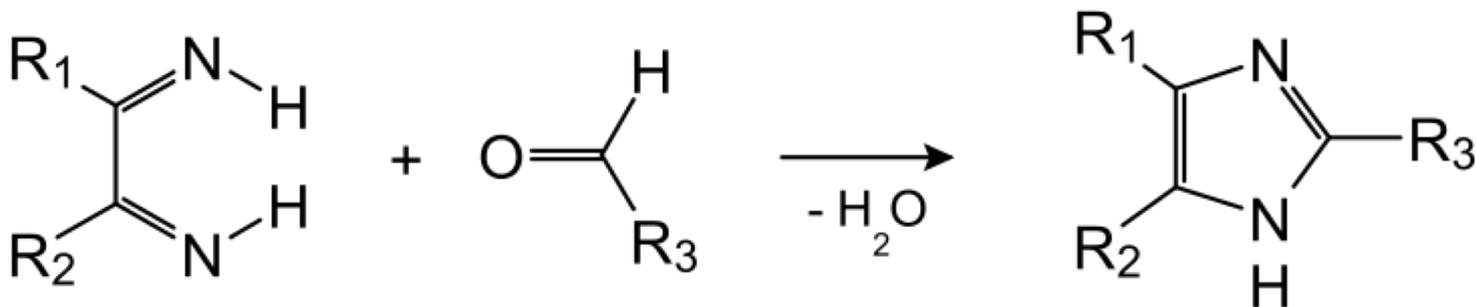
A reação ocorre em dois estágios. No primeiro, o composto dicarbonílico e a amônia são condensados para formar a diimina:

1º Estágio

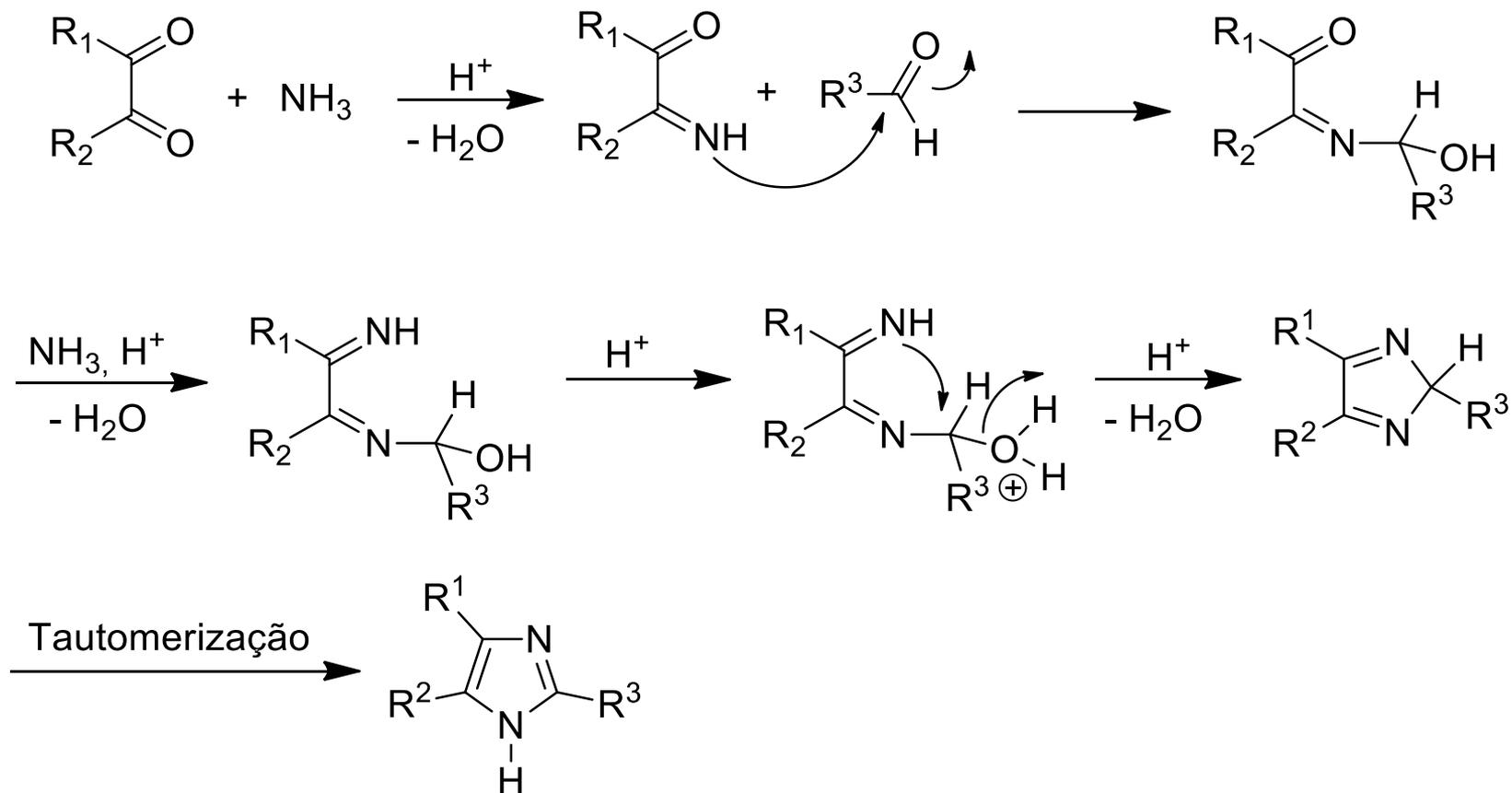


No segundo estágio, a diimina condensa com o aldeído:

2º Estágio

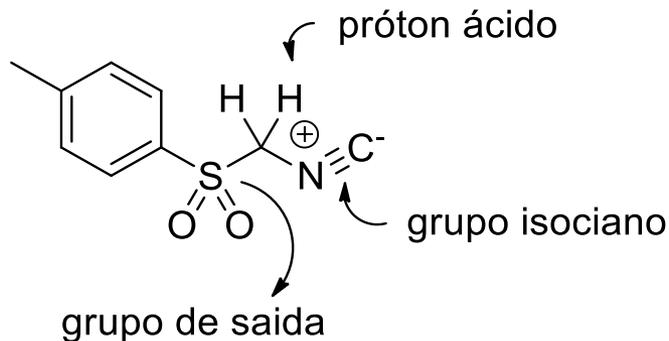
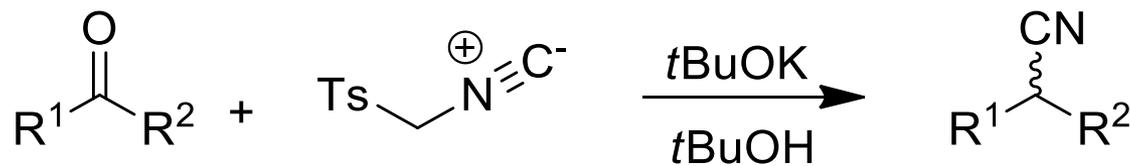


Mecanismo



Reação de Van Leusen

A reação de **Van Leusen** é a reação de uma cetona com [TosMIC](#) (tosilmetil isocianeto) levando a formação de nitrila. Foi descrita pela primeira vez em 1977 por Van Leusen. Quando aldeídos são empregados, a reação de Van Leusen é particularmente vantajosa para formar oxazóis e imidazóis.



TosMIC = Tosilmetil isocianeto

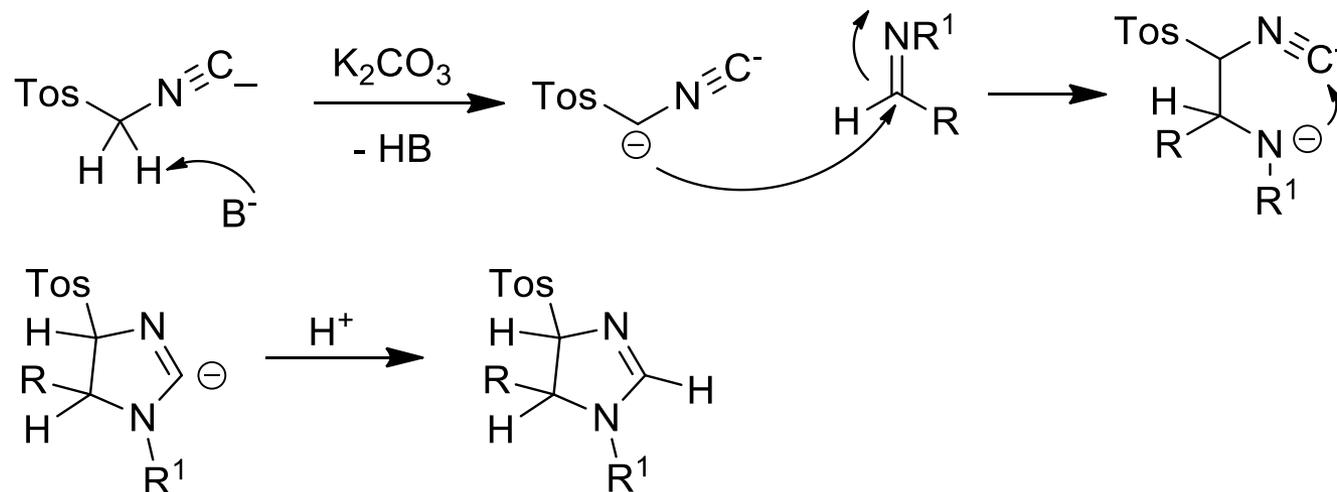
a) *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3114–3118. b) *Org. Lett.* **2005**, 7, 3183–3186.

Mecanismo

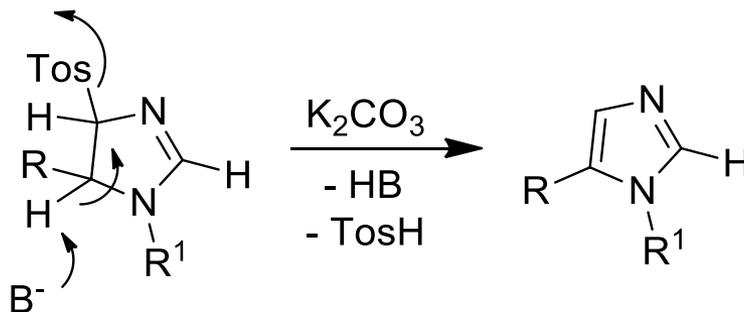
O mecanismo da reação consiste inicialmente na desprotonação do TosMIC, que ocorre devido ao efeito elétron-atraente dos grupos sulfona e isocianeto. O ataque na carbonila é seguido pela ciclização *5-endo-dig* (regras de Baldwin) levando a um anel de 5 membros. Se o substrato é um aldeído, ocorre a eliminação do grupo de partida tosila. Após o término da reação, a molécula resultante é um isoxazol. Se uma aldimina é usada, formada da condensação de um aldeído com uma amina, imidazóis podem ser formados através do mesmo processo.

Mecanismo

A espécie $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ pode sofrer uma cicloadição para formar uma ligação dupla polarizada sob condições básicas.

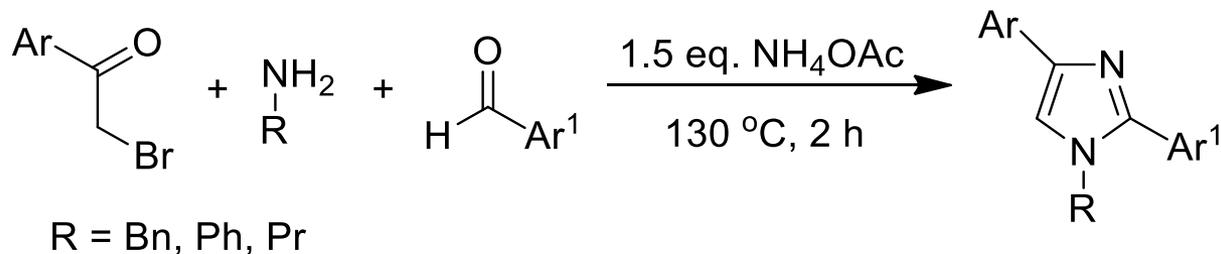


Eliminação de ácido *p*-toluenossulfônico a partir do intermediário 4-tosil-2-imidazolidina fornece um imidazol 1,5-dissubstituído.

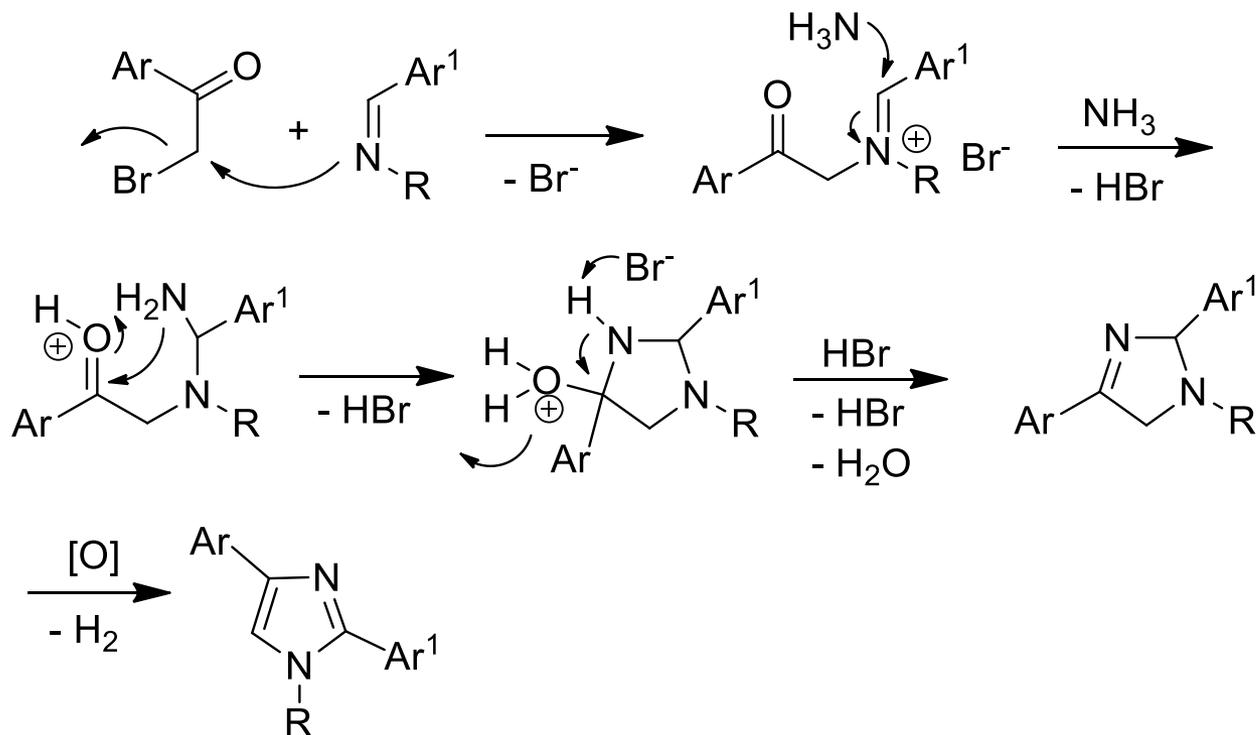


Síntese de 2,4-Diarilimidazóis *N*-Substituídos

Reação

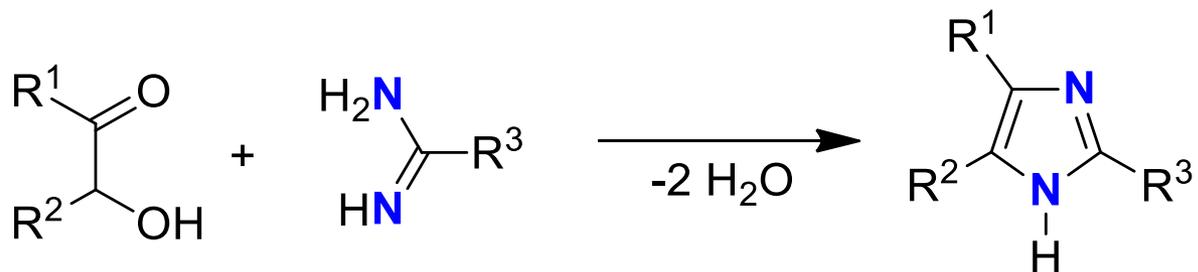


Mecanismo

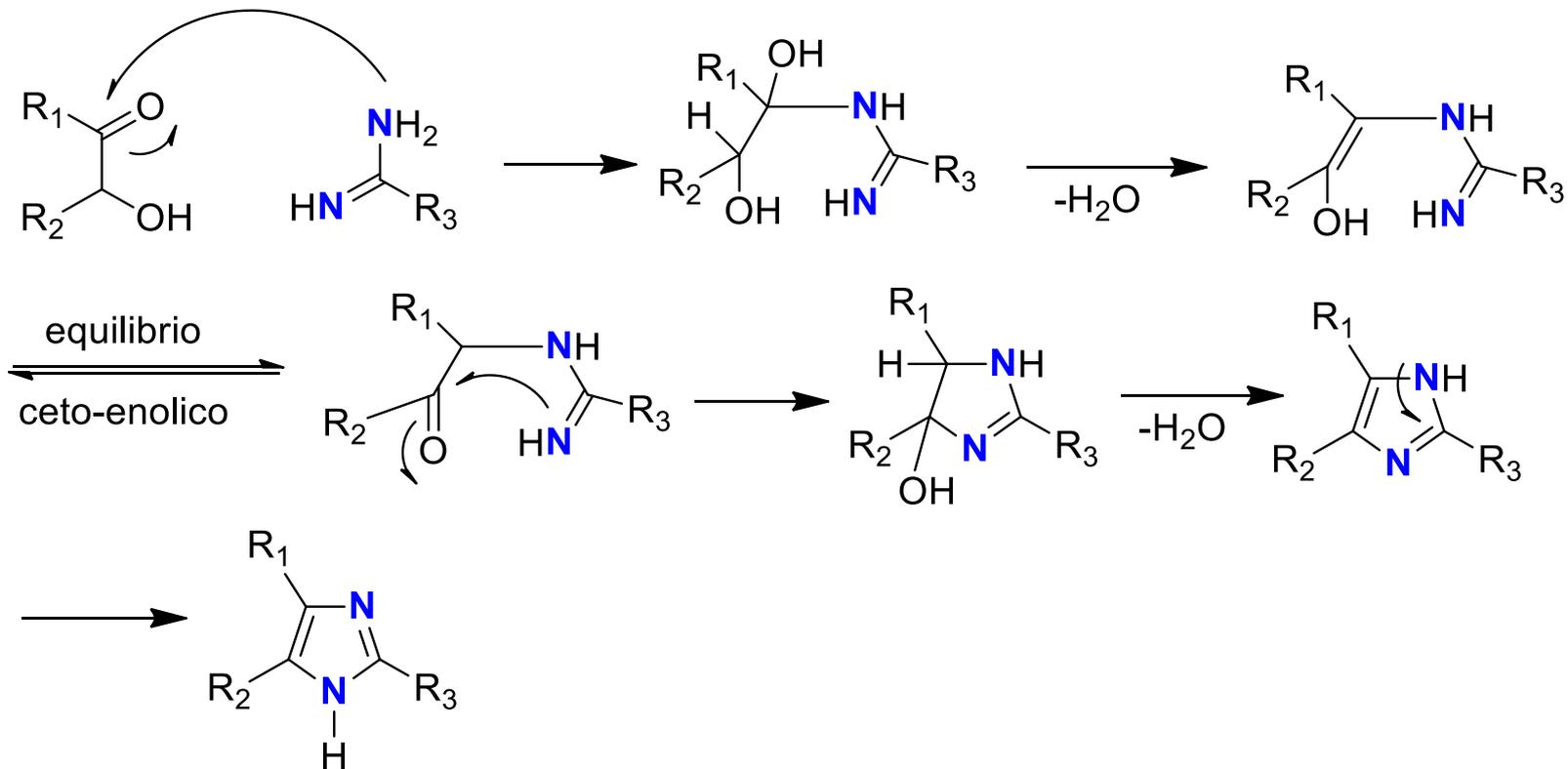


Synlett, 2009, 3263-3266.

Reação de α -Halo- ou α -Hidroxi cetona e Amidina

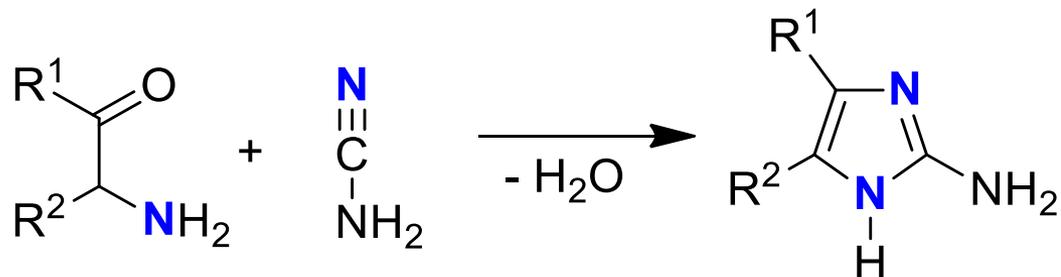


Mecanismo

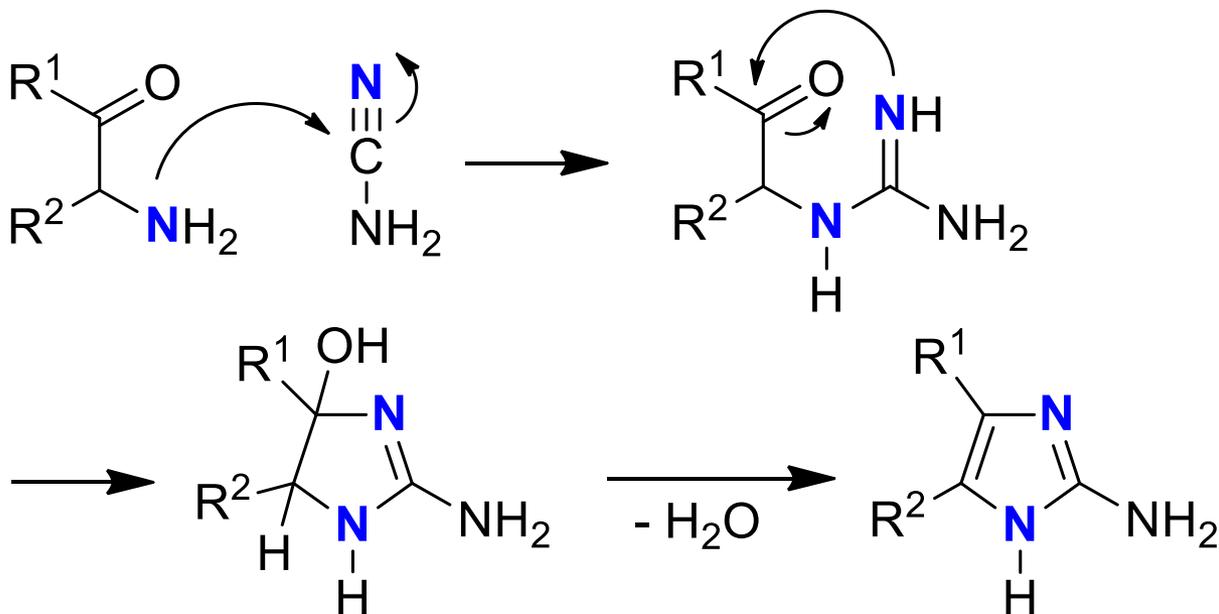


Síntese de Marckwald

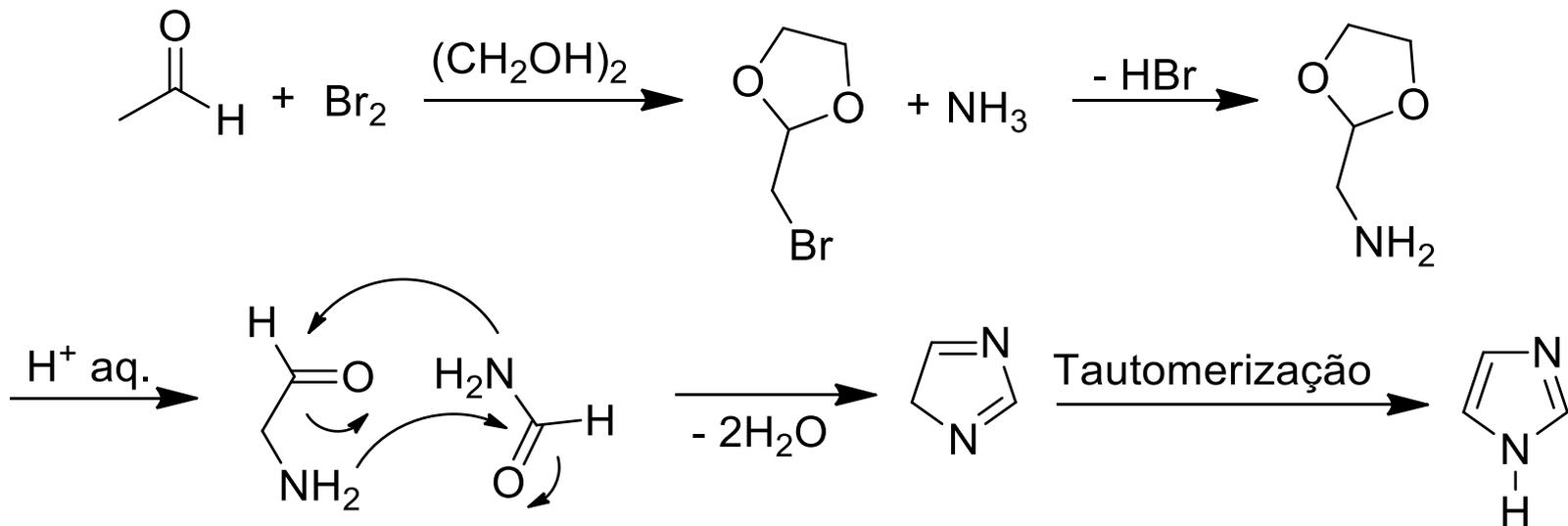
Condensação de α -Amino Cetonas e Cianamidas



Mecanismo

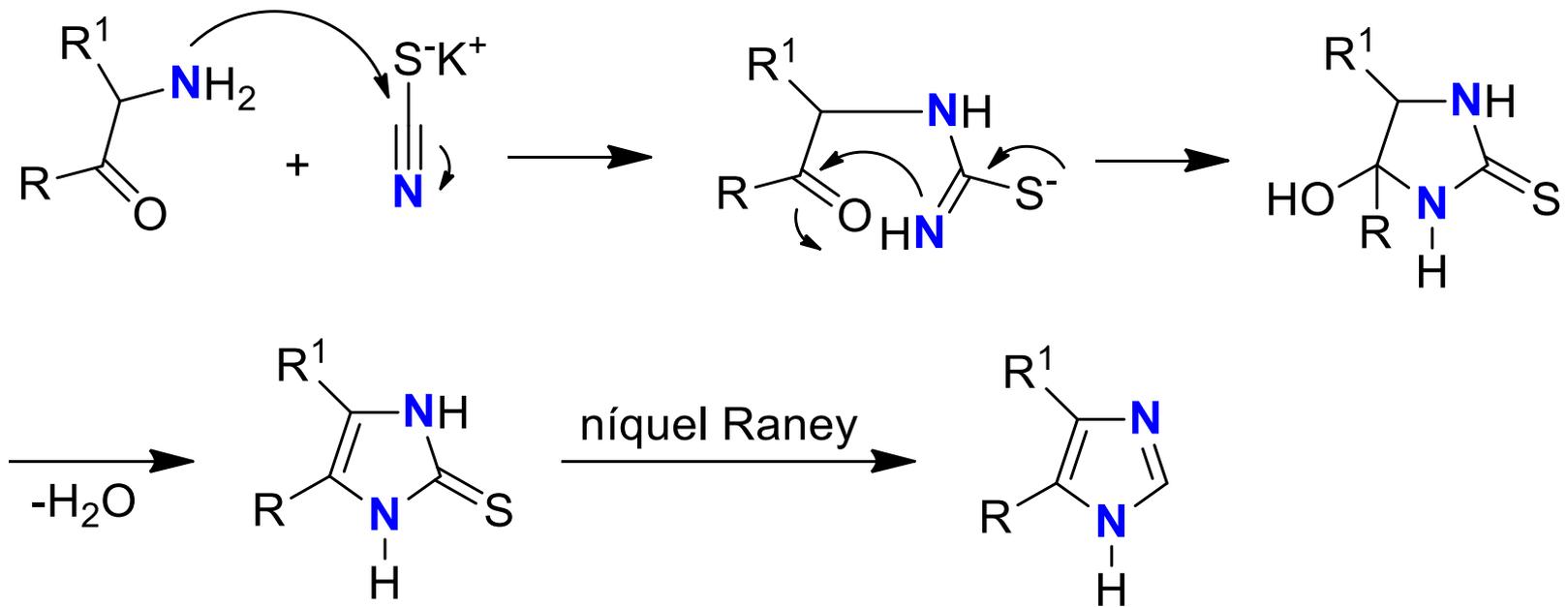


Acetaldeído + Formamida



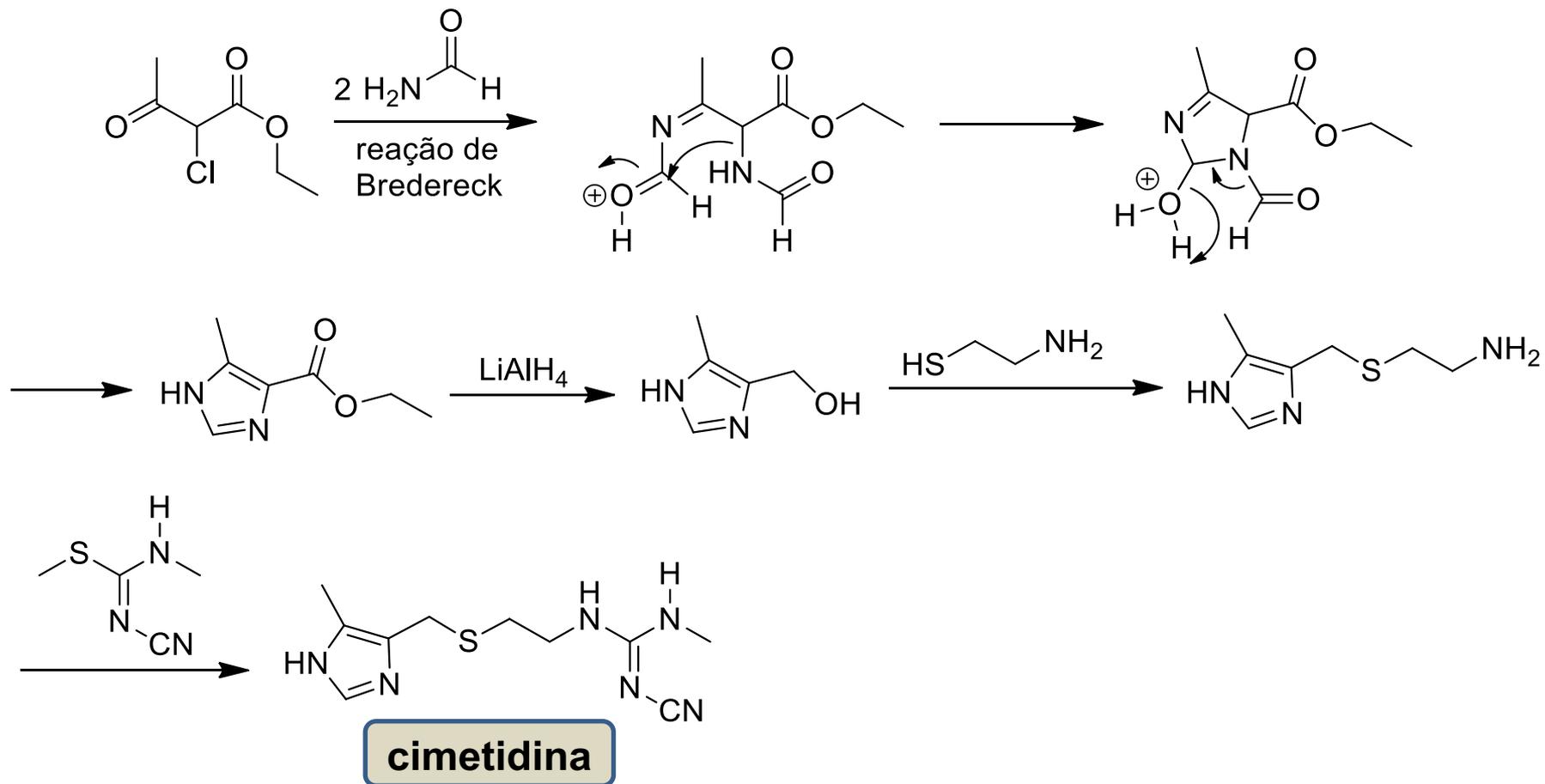
-reação de acetaldeído com bromo em etileno glicol, leva ao bromoacetaldeído, em seguida tratando com formamida e amônia, leva ao imidazol

Aminoaldeído + Tiocianato de Potássio



-podem ser usados α -aminoaldeídos ou cetonas

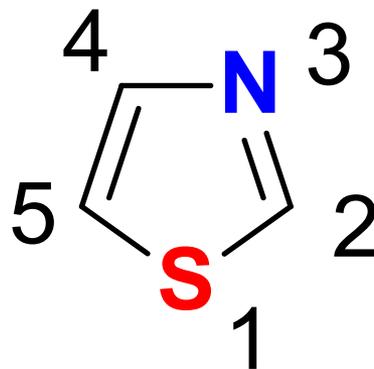
Cimetidina



Bredereck, H.; Theilig, G., *Chemische Berichte-Recueil* 1953, 86, 88-96.
<http://www.chem.yale.edu/~wood/Theses/thesisstu.pdf>

Tiazol

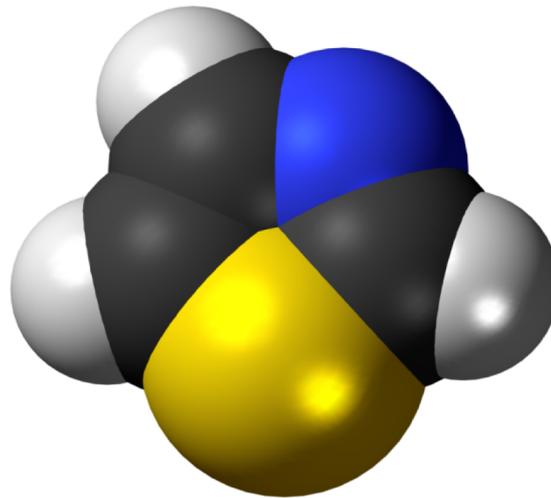
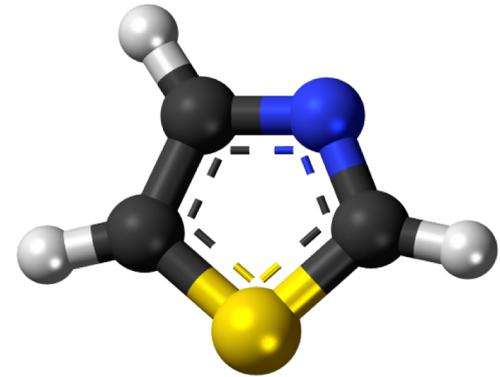
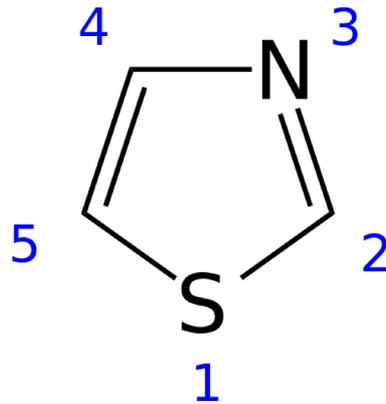
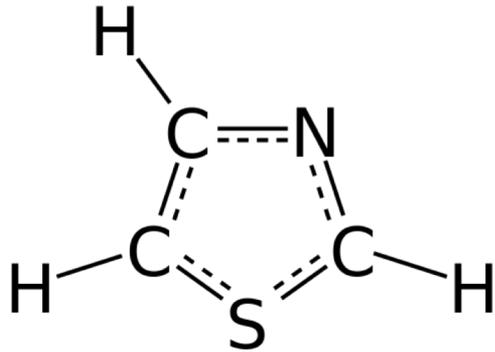
Tiazol é um composto aromático heterocíclico que contém um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio. O tiazol é um líquido amarelo claro com odor de piridina e fórmula molecular C_3H_3NS . O anel tiazólico é componente da vitamina tiamina (B_1).



A deslocalização dos elétrons π no tiazol é maior, portanto, a aromaticidade do tiazol é mais pronunciada que a do oxazol.

Lembrete: a ordem de precedência dos heteroátomos em um anel heterocíclicos é: O/**S**/**N** (oxigênio/Enxofre/ Nitrogênio)

Representações

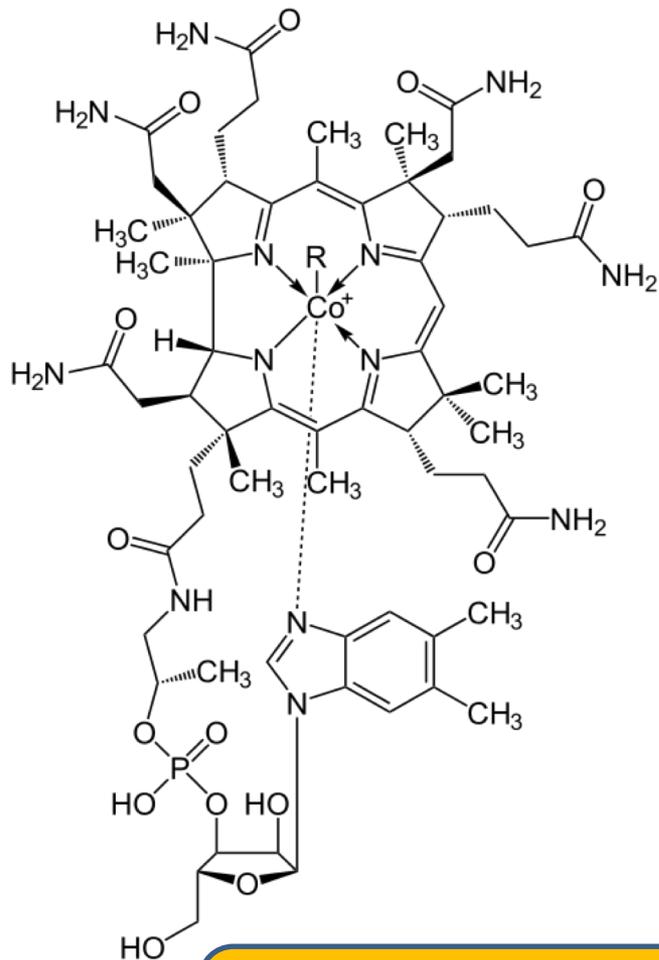


Ocorrência

Tiazóis são encontrados em uma variedade de produtos, frequentemente fundidos a derivados benzênicos, conhecidos como benzotiazóis. Pode se encontrá-lo na vitamina B₁ e epotilona. Outro importante derivado tiazólico é, por exemplo, a luciferina encontrada no vaga-lume.

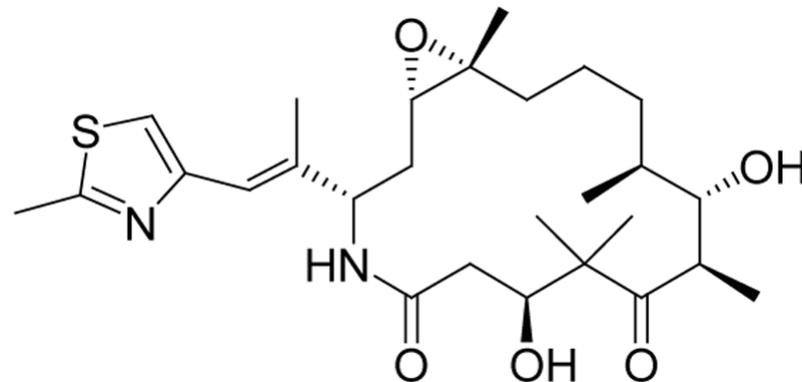
Tiazóis podem ser encontrados em corantes e fungicidas. Tifluzamida, triciclazol, e tiabendazol são vendidos comercialmente para o controle de pestes na agricultura. Outro derivado tiazólico usado é o anti-inflamatório não-estereoidal Meloxicam.

Ocorrências

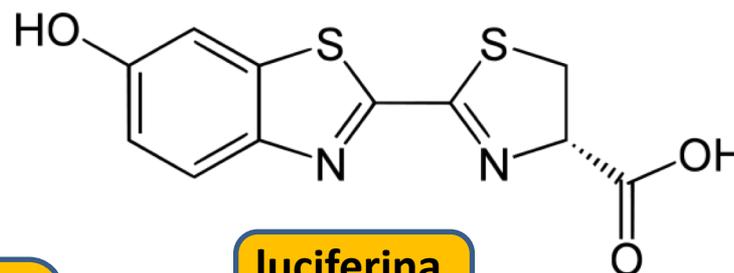


vitamina B12

Previne problemas cardíacos
e derrame cerebral

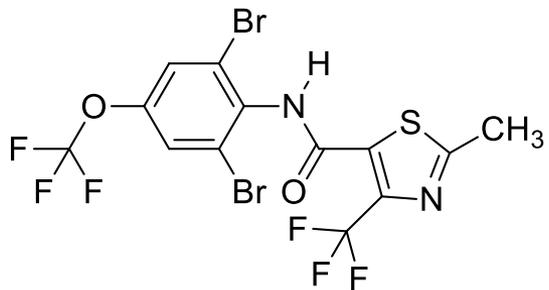


epotilona
antitumoral

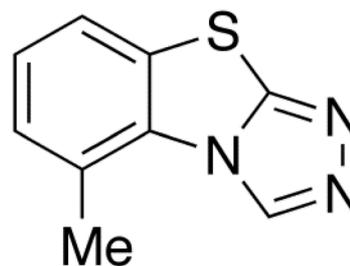


luciferina
pigmento

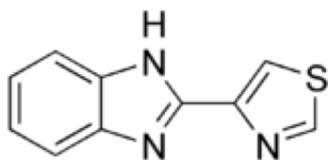
Ocorrências



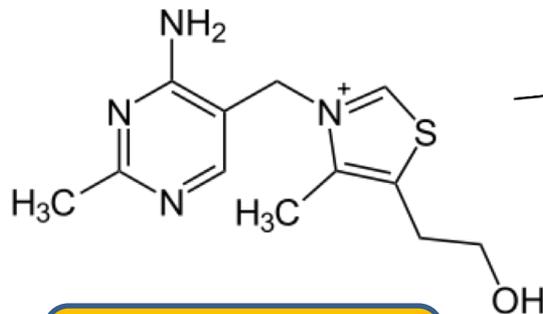
trifluzamida
fungicida



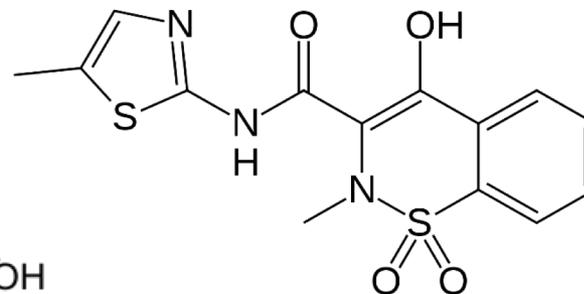
triciclazol
fungicida



tiabendazol
parasiticida



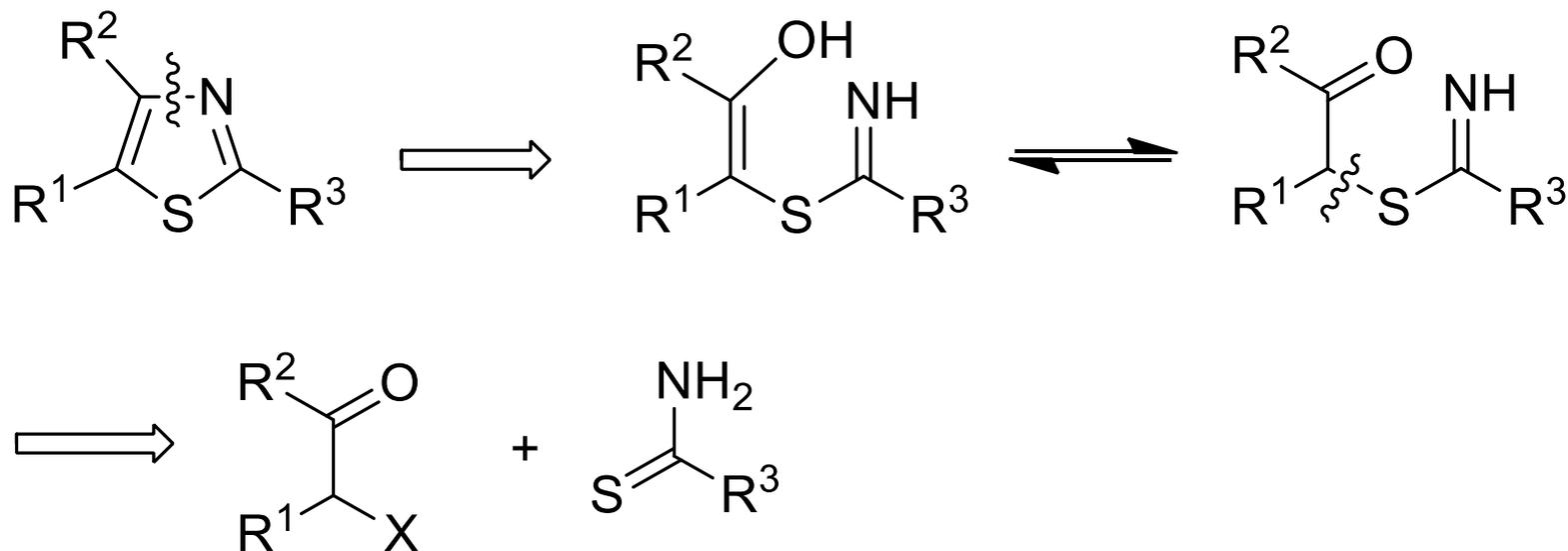
vitamina B1
sistema nervoso



meloxicam
antiinflamatório

Síntese

Retro-Síntese



-compostos tiocarbonílicos são muito mais nucleofílicos que compostos carbonílicos, devido a menor eletronegatividade do enxofre em relação ao oxigênio.

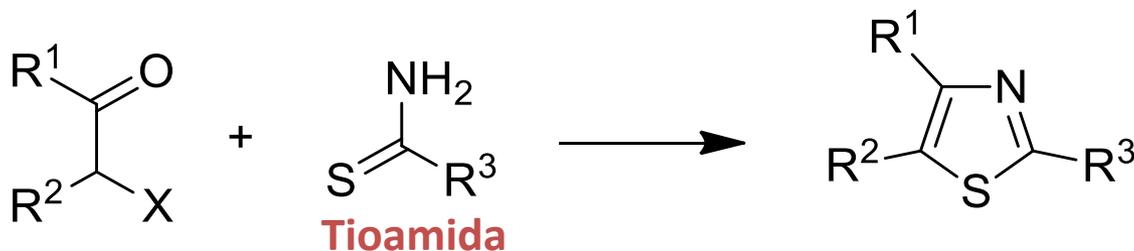


Síntese de Hantzsch

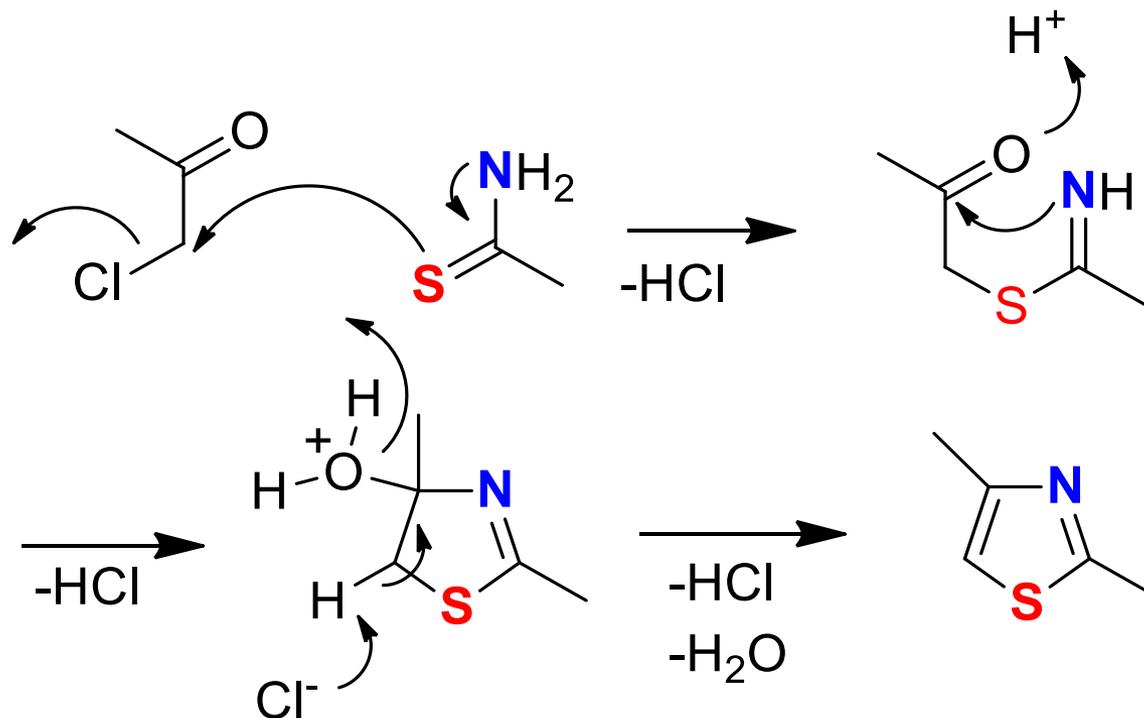
A reação de **Hantzsch** consiste na ciclocondensação de compostos α -halo carbonílicos com tiamidas para formar tiazóis.

Arthur R. Hantzsch
1857-1935

Reação



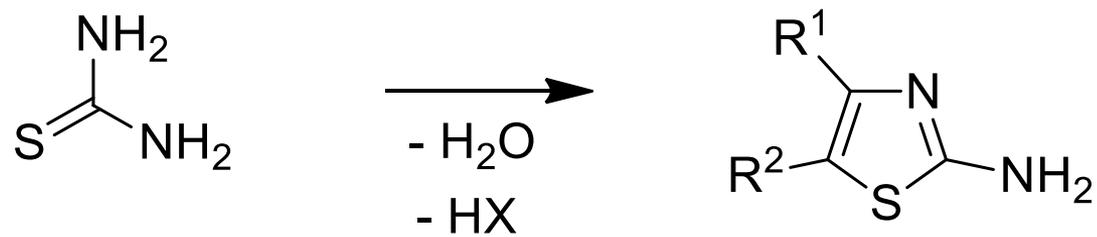
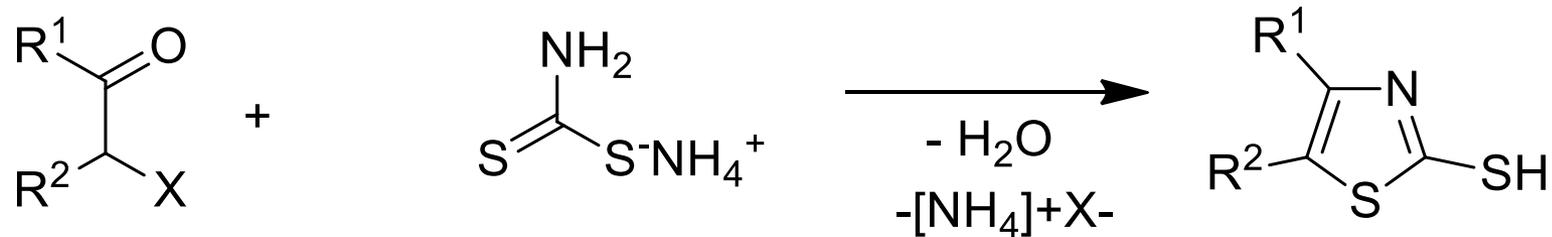
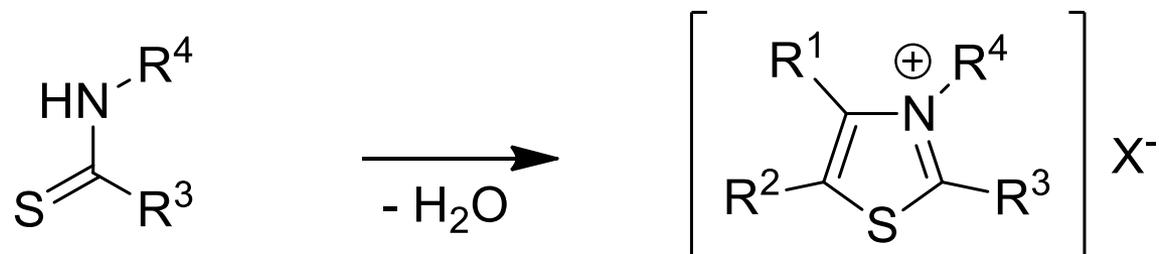
Mecanismo



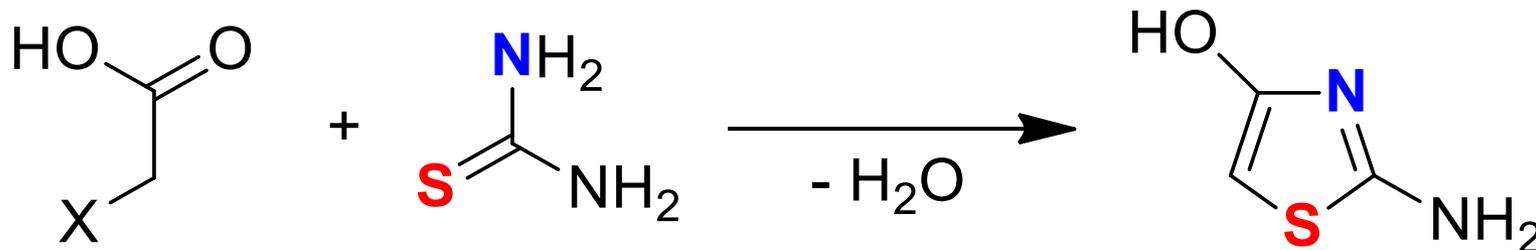
Passos reacionais:

- o átomo de halogênio do α -halo aldeído ou α -halo cetona é nucleofilicamente substituído.
- o sal S-alkilimínio resultante sofre transferência de próton
- posterior ciclização produz um sal de 4-hidroxi-2-tiazolina, que é convertido no tiazol 2,5-dissubstituído, em solvente prótico por uma eliminação de água catalisada por ácido

Variações da Reação de Hantzsch



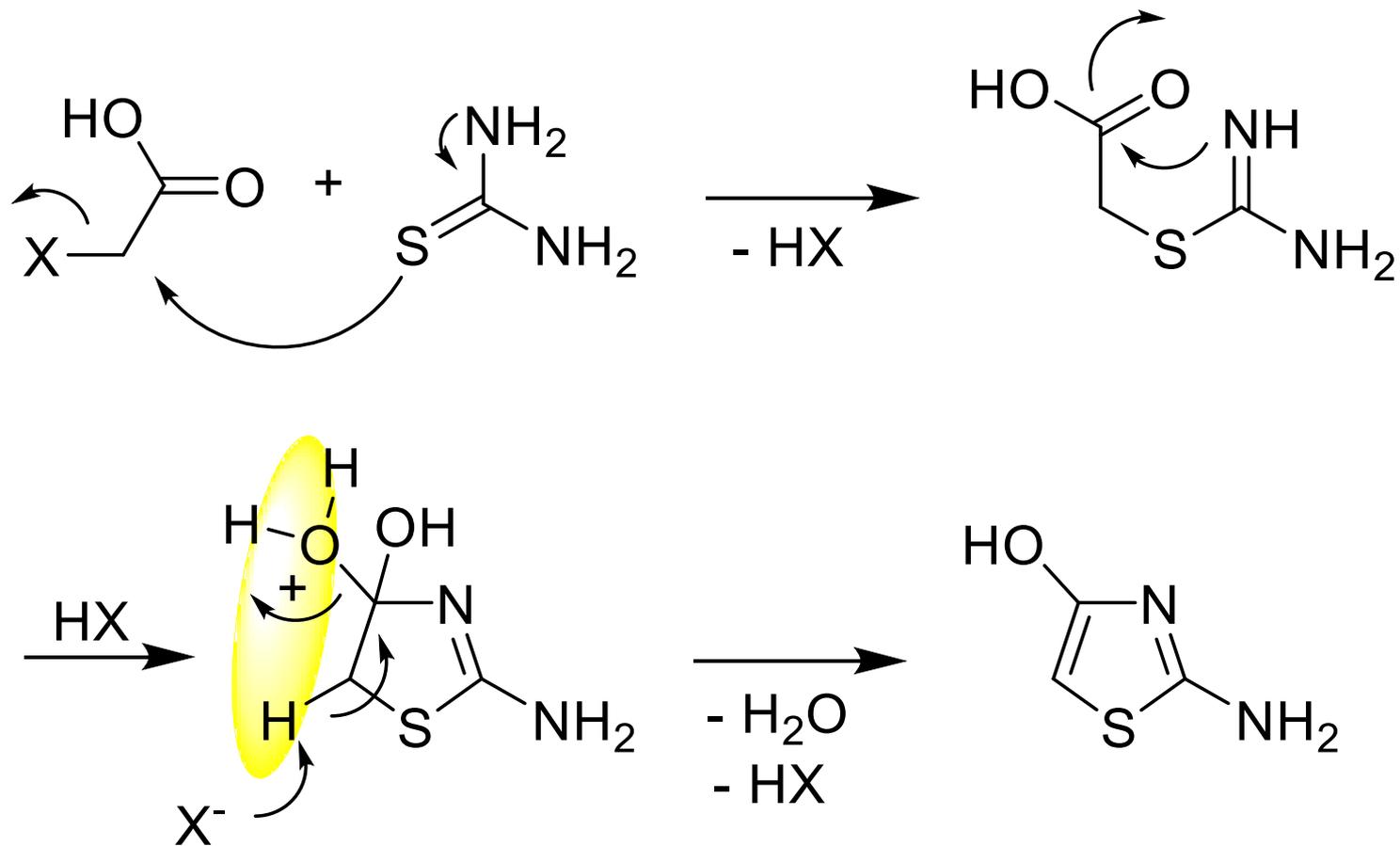
Reação entre um α -haloácido e tiouréia



X = Cl, Br

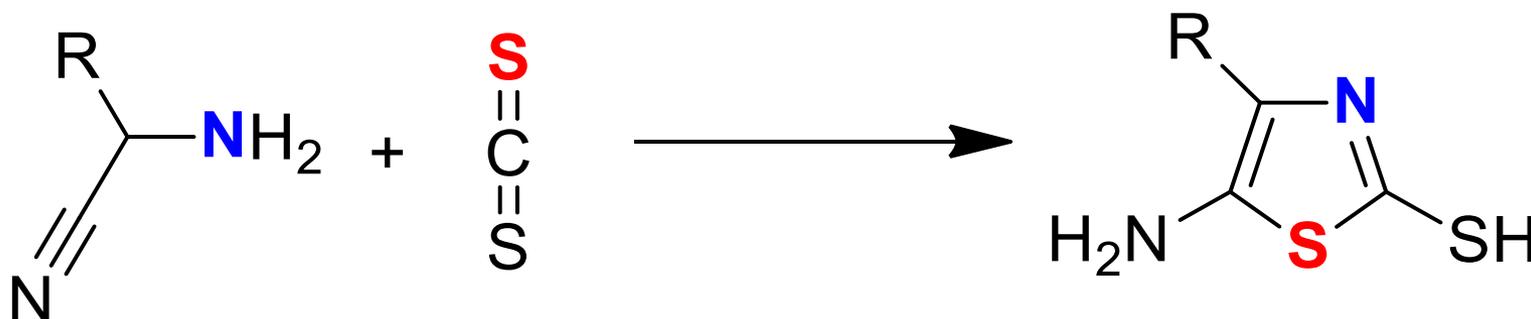
Tiouréia reage com compostos halocarbonílicos para produzir 2-aminotiazóis. 2-Amino-4-hidroxitiazol é formado com ácidos α -halocarboxílicos.

Mecanismo



Síntese de Cook-Heilbron

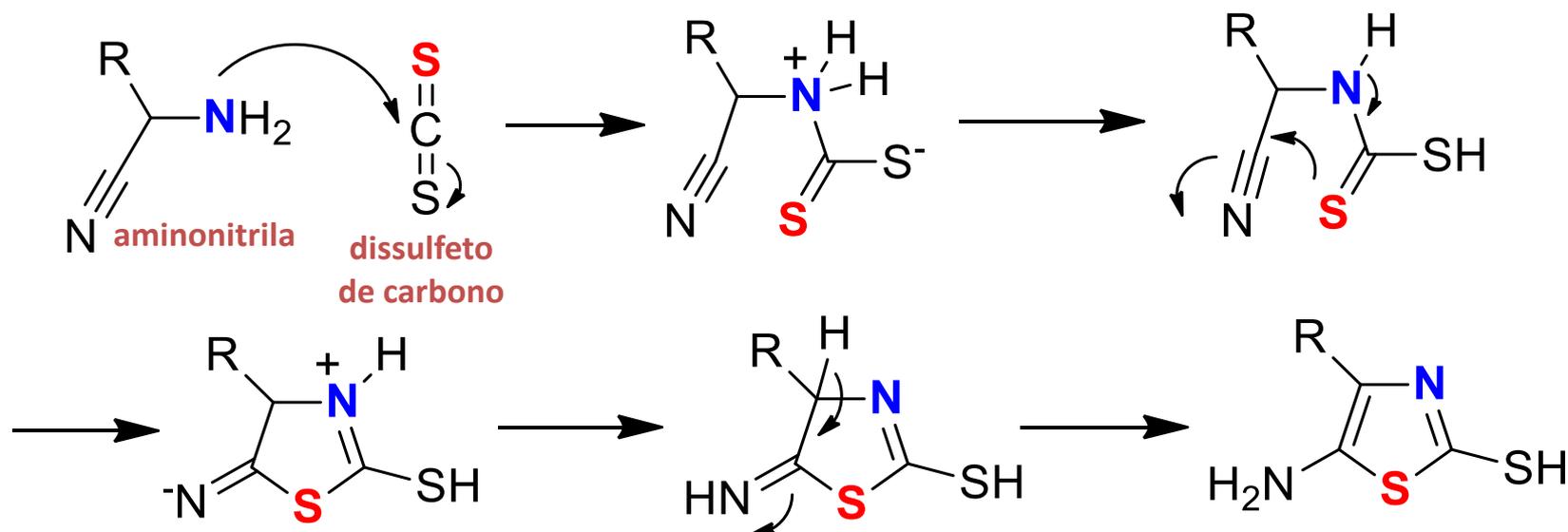
Esta reação foi descoberta pela primeira vez em 1947 por Alan H. Cook, Sir Ian Heilbron e A.L Levy, e marca um dos primeiros exemplos de síntese de 5-aminotiazol com rendimento significativo e diversidade de escopo.



α -Aminonitrilas reagem com CS₂, COS, sais ou ésteres de ácidos ditiocarboxílicos e com isotiocianatos, sob condições suaves, para formar 5-aminotiazóis 2,4-dissubstituídos.

Cook, A. H; Heilbron, Ian *J. Chem. Soc.* **1947**, 1594–1598

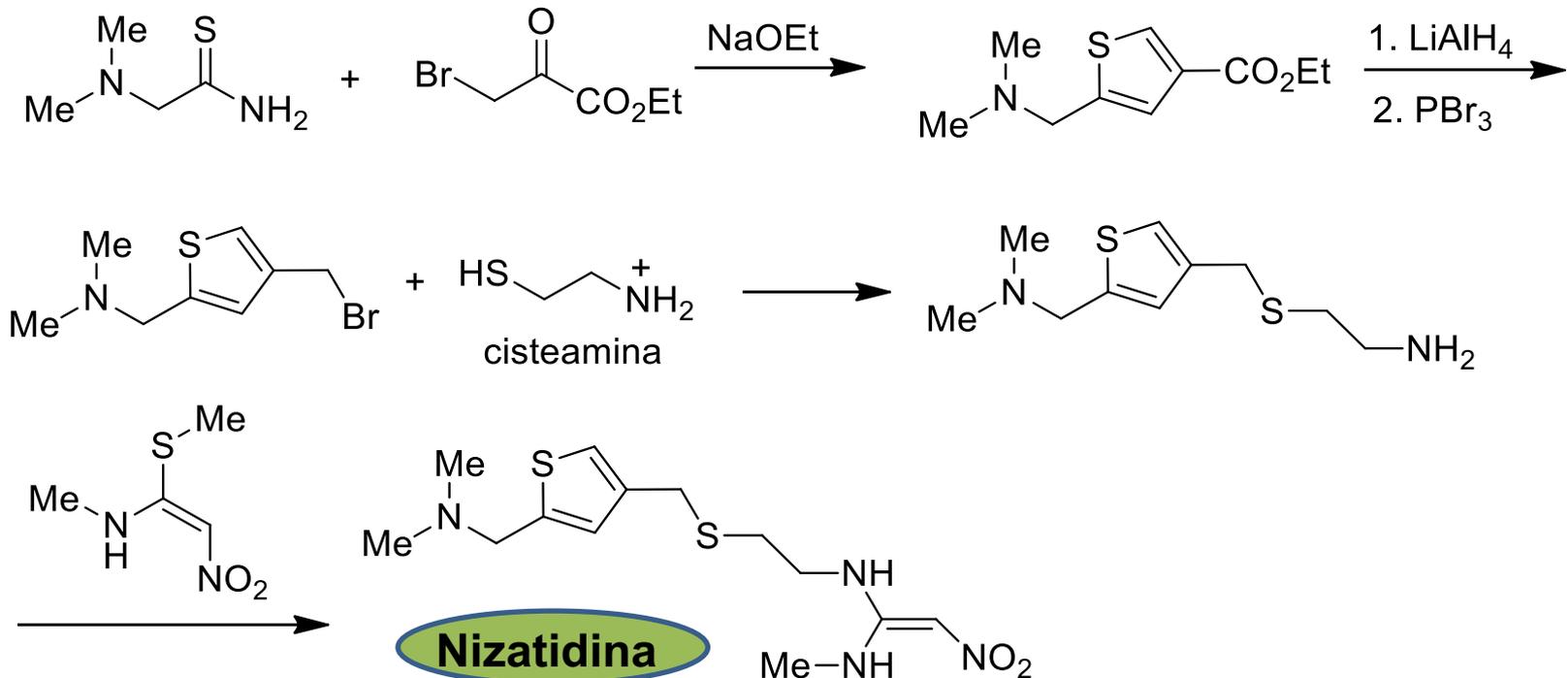
Mecanismo



Inicialmente, um par de elétrons do nitrogênio da α -aminonitrila faz um ataque nucleofílico no dissulfeto de carbono. Essa reação de adição empurra os elétrons da ligação dupla carbono-enxofre para um dos átomos de enxofre. Atuando como uma base de Lewis, o átomo de enxofre ataca o átomo de carbono da nitrila, formando uma ligação enxofre-carbono σ em uma ciclização 5-exo-dig intramolecular. Esta ciclização forma um composto 5-imino-2-tiona tiazolidina que sofre uma tautomerização quando uma base, como a água, abstrai os hidrogênios nas posições 3 e 4. Os elétrons da ligação σ carbono-hidrogênio são empurrados de volta para o anel tiazol, formando duas novas ligações duplas com os átomos de carbono adjacentes e catalisando a formação de duas novas ligações σ nitrogênio-hidrogênio e enxofre-hidrogênio. Essa tautomerização ocorre por ser termodinamicamente favorável, originando o produto aromático final, 5-aminotiazol.

Síntese da Nizatidina

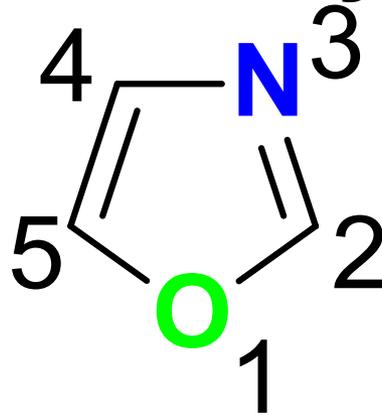
Nizatidina é uma histamina antagonista do receptor de H₂ que inibe a produção de ácido no estômago, e é comumente usada no tratamento de úlcera peptídica e refluxo gastroesofágico. É comercializada com os nomes de **Tazac** e **Axid**.



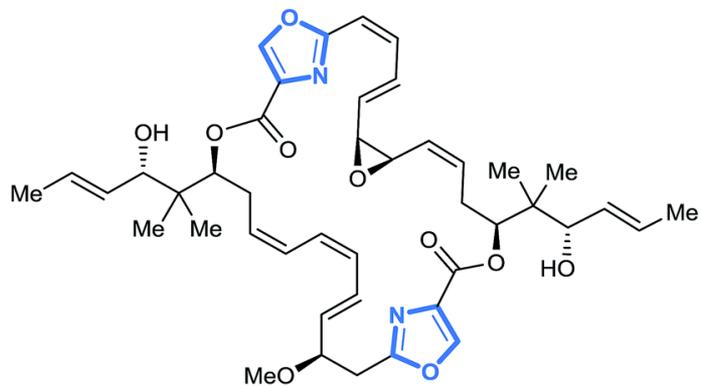
Oxazol

1,3-Oxazol, também conhecido simplesmente como oxazol, não é encontrado na natureza na sua forma livre, mas o anel é frequentemente encontrado como oxazol 2,4-disubstituídos em estruturas complexas de produtos naturais.

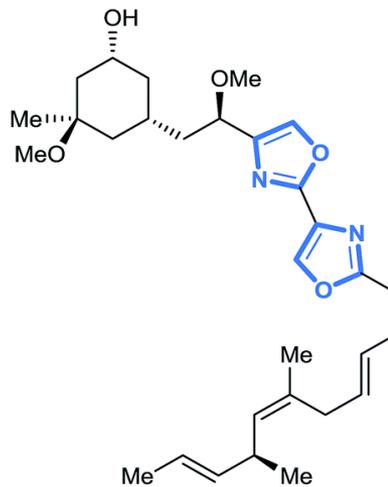
Indicação de Posição no Anel



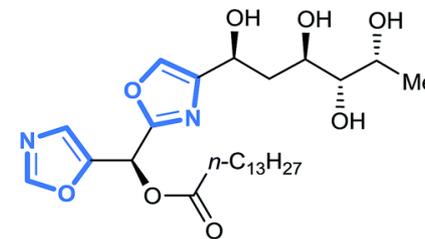
Produtos de Origem Natural



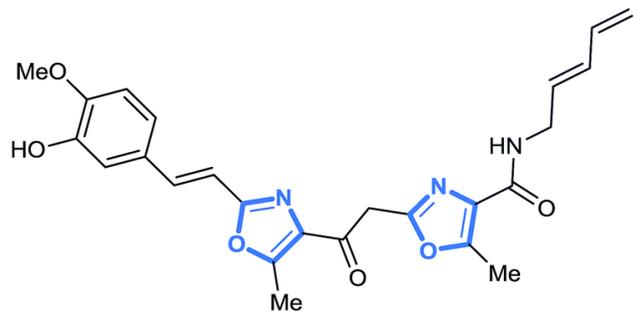
disorazole A



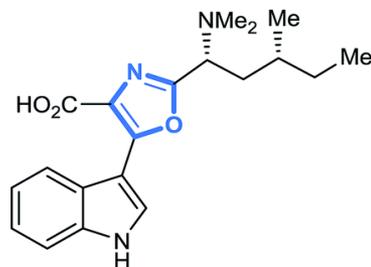
hennoxazole A



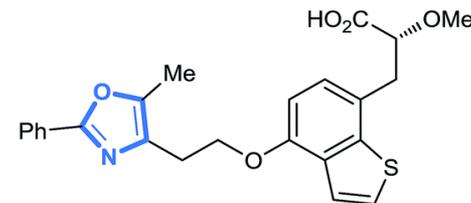
bengazole A



siphonazole

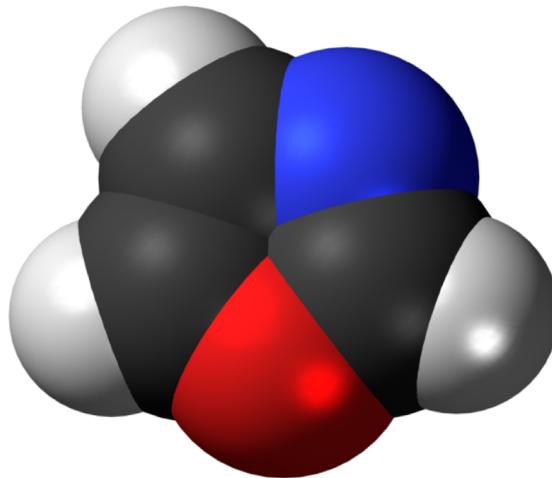
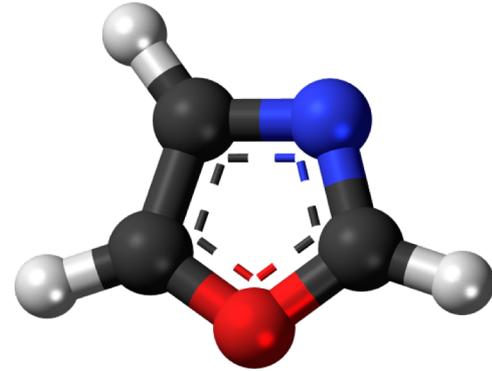
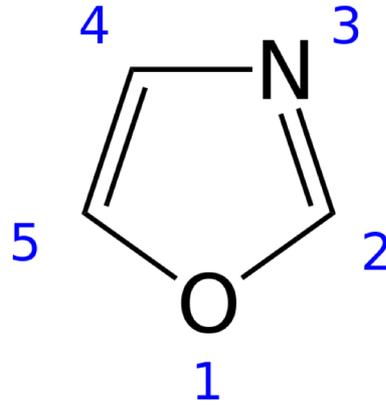
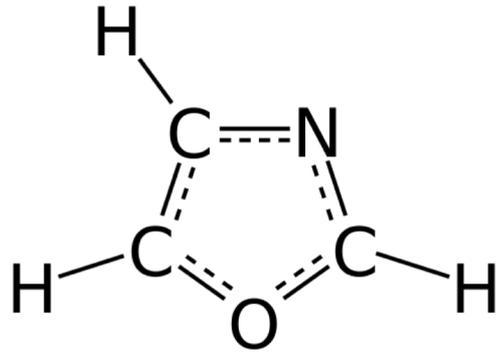


martefragin A



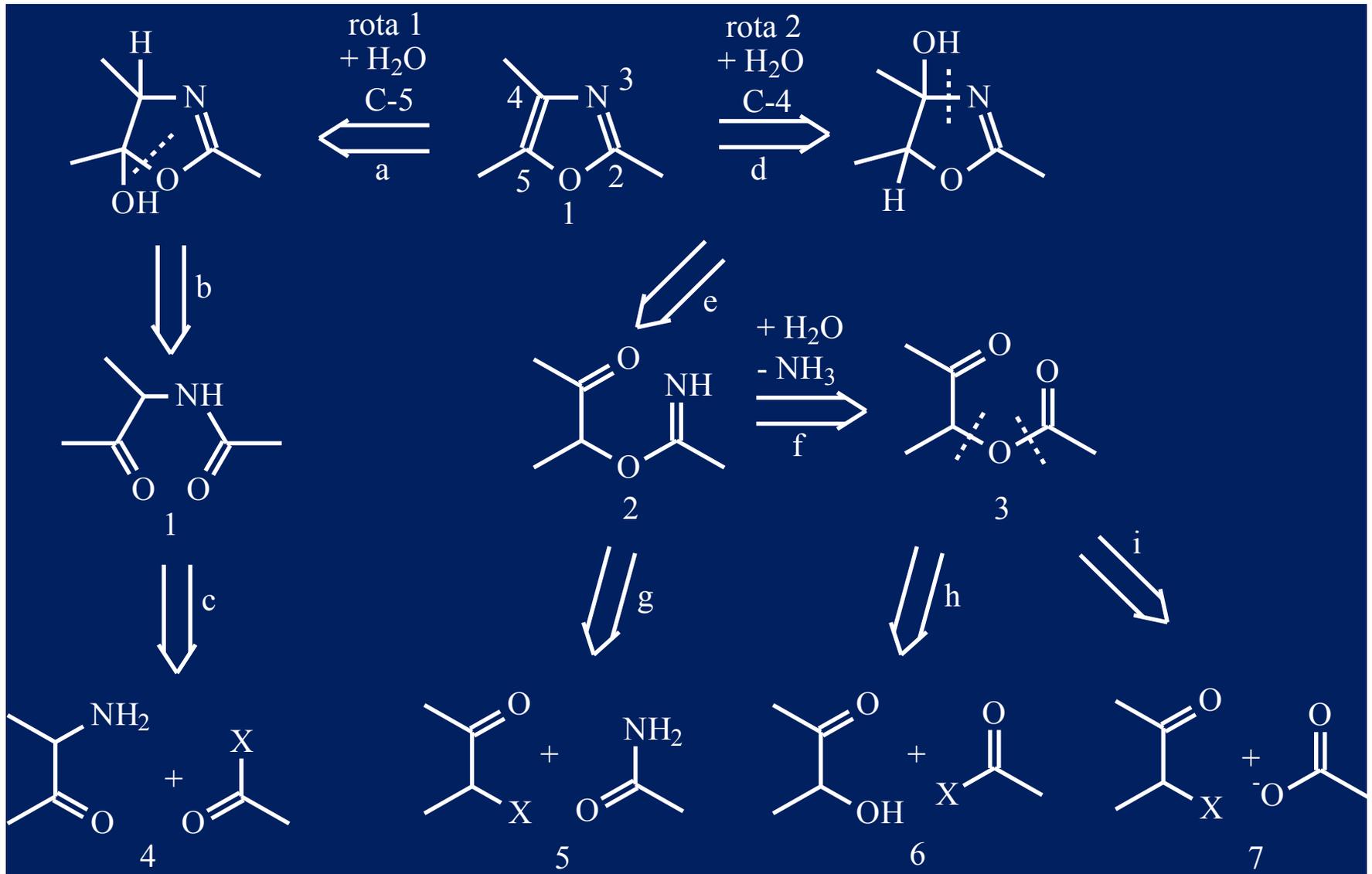
aleglitazar

Representações



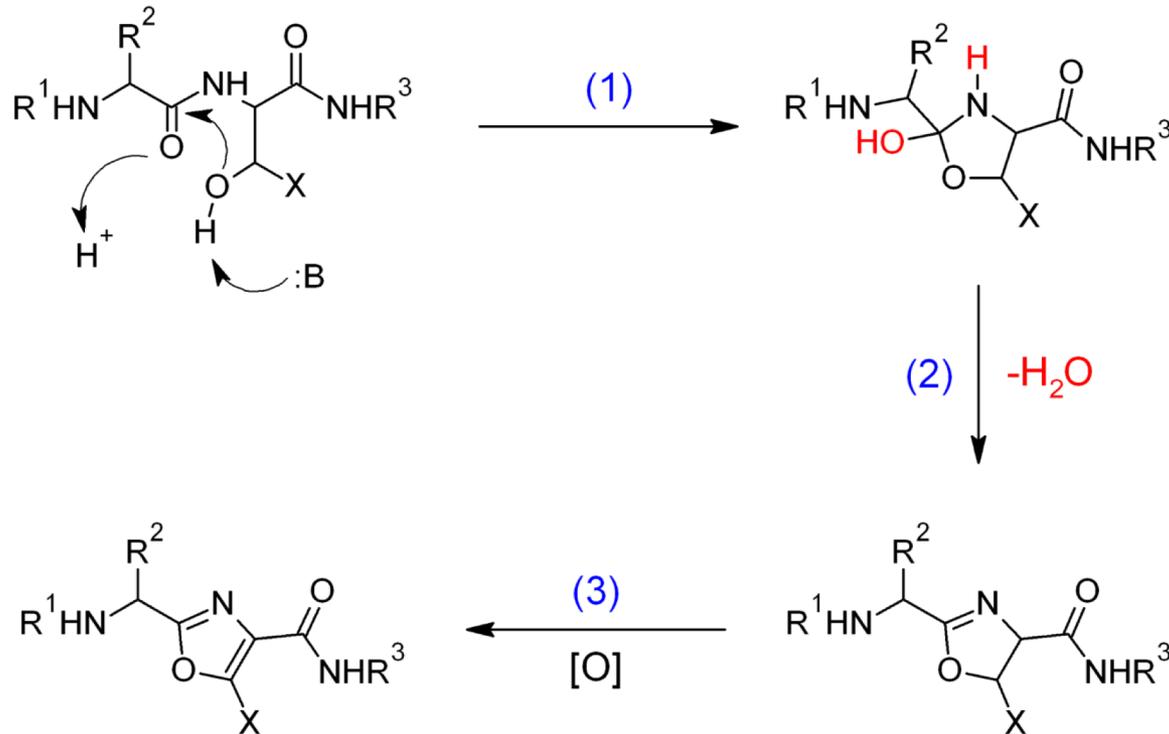
Síntese

Retro-Síntese - Oxazol



Biosíntese

Em biomoléculas, oxazóis são resultados da ciclização e oxidação da **serina** ou **treonina** não-ribossomal peptídicos:



X = H, CH₃ para serina e treonina respectivamente, B = base.

(1) ciclização enzimática. (2) eliminação. (3) [O] = oxidação enzimática.

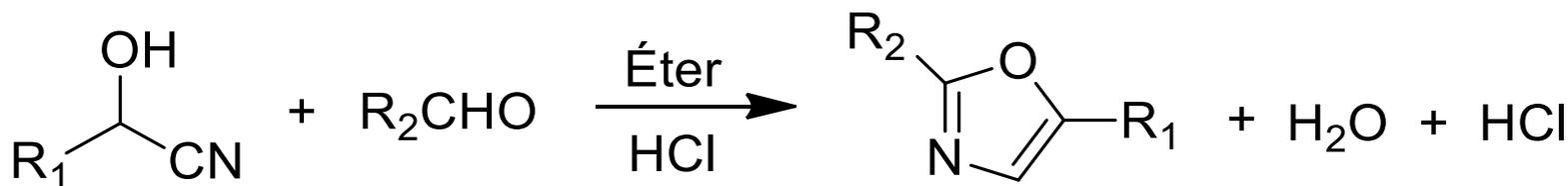


Hermann E.L. Fischer
1852-1916
Prêmio Nobel 1902

Síntese de Fischer

A síntese de oxazol de **Fischer** (1896) consiste na reação de uma cianoidrina e um aldeído na presença de ácido clorídrico anidro. Os reagentes, cianoidrina e o aldeído estão presentes na reação em quantidades estequiométricas. Ambos os reagentes usualmente tem grupos aromáticos, os quais aparecem em posições específicas no heterocíclico resultante.

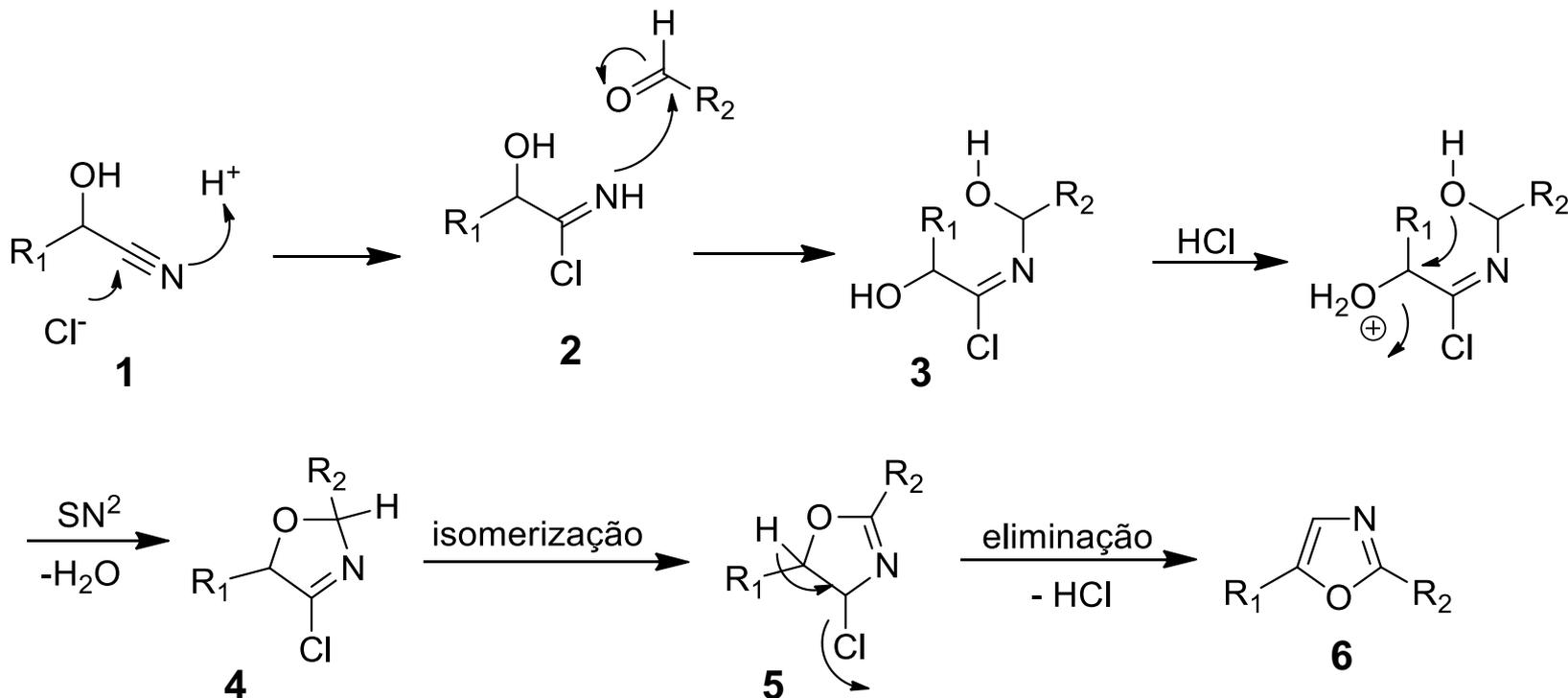
Reação



Fischer, E. *Ber.* **1896**, 29, 205.

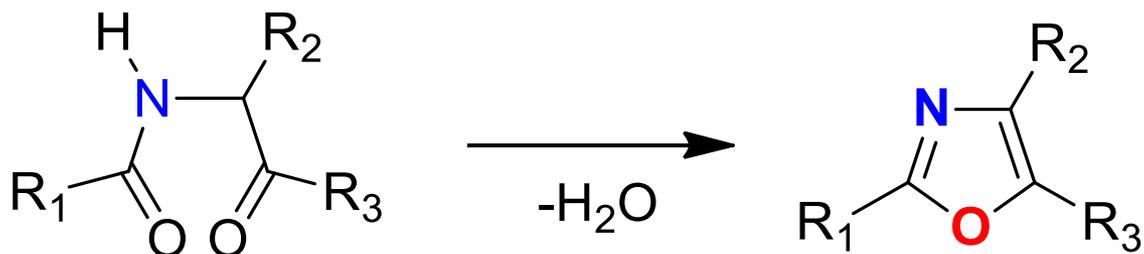
Mecanismo

O primeiro passo do mecanismo é a adição de HCl gasoso, a cianoidrina **1**. A cianoidrina abstrai o hidrogênio do HCl enquanto o íon cloreto ataca o carbono no grupo ciano. O primeiro passo resulta na formação de um intermediário imino-cloreto **2**. Este intermediário então reage com o aldeído; o grupo hidroxila de **2** abstrai um hidrogênio do átomo de nitrogênio, enquanto que o par de elétrons do nitrogênio ataca o carbono eletrofílico da carbonila do aldeído. Na próxima etapa em um ataque S_N2 seguido pela perda de água para dar um intermediário cloro-oxazolina **4**. Em seguida ocorre a isomerização de dois prótons. O último passo envolve uma reação de eliminação e a perda de uma molécula de HCl para formar o produto **6**, 2,5-diariloxazol.



Síntese de Robinson-Gabriel

A síntese de **Robinson-Gabriel** é a reação na qual uma 2-acilamino-cetona reage intramolecularmente seguida pela desidratação para formar um oxazol. Um agente ciclodesidratante é necessário para catalisar a reação.



$R_1, R_2, R_3 =$ alquila, arila, heteroarila

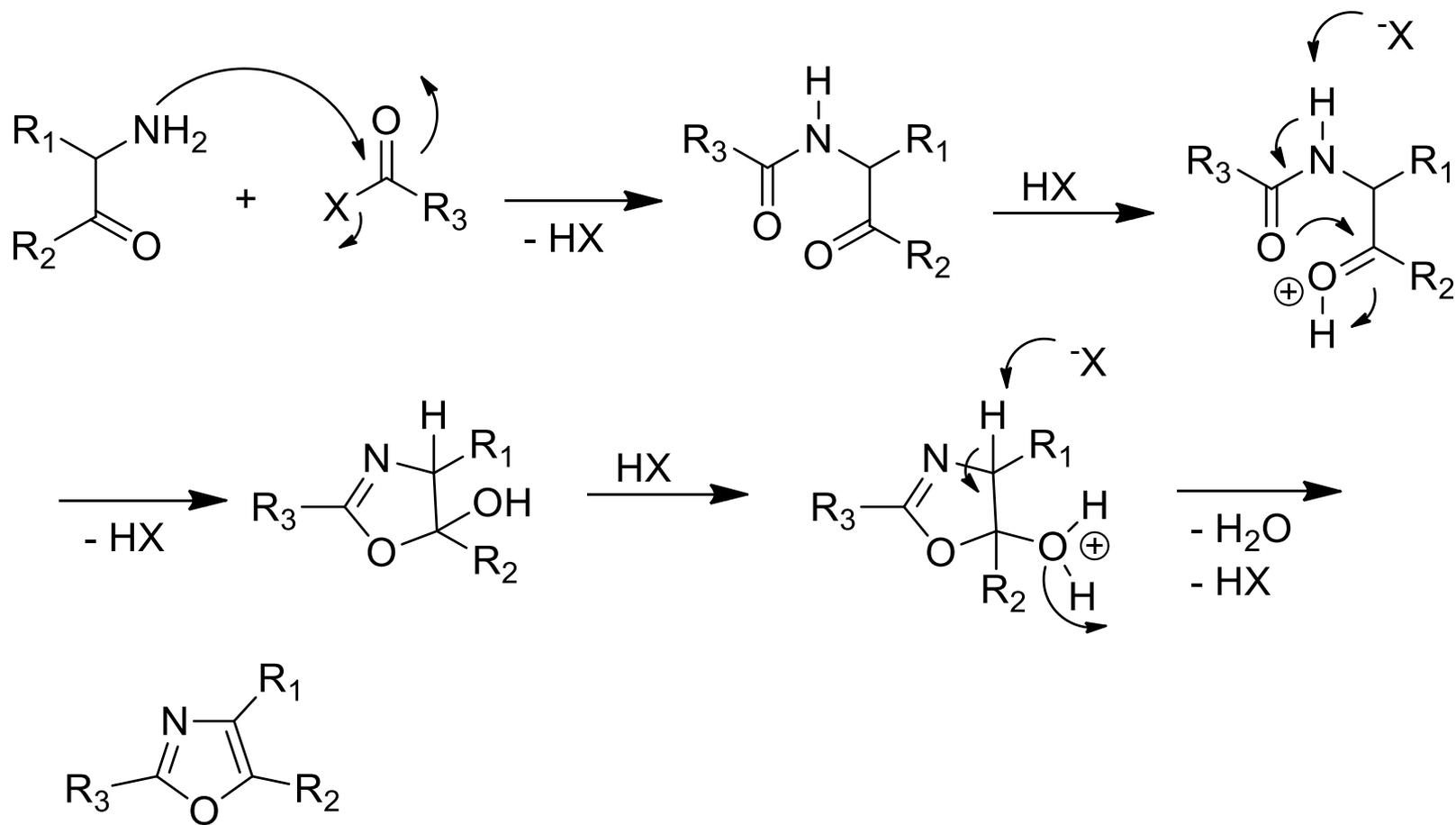
α -Acilamino cetonas, ésteres ou amidas são ciclodesidratadas por H_2SO_4 ou ácido polifosfórico para formar oxazóis

1. Robinson, R. J. *Chem. Soc.* 1909, **95**: 2167.

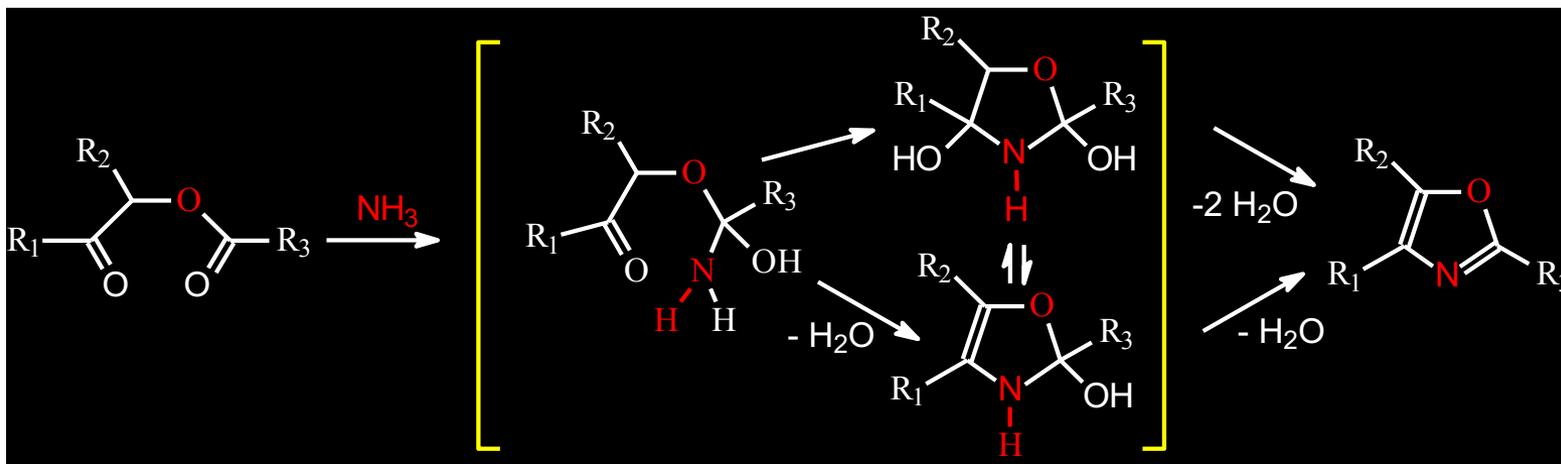
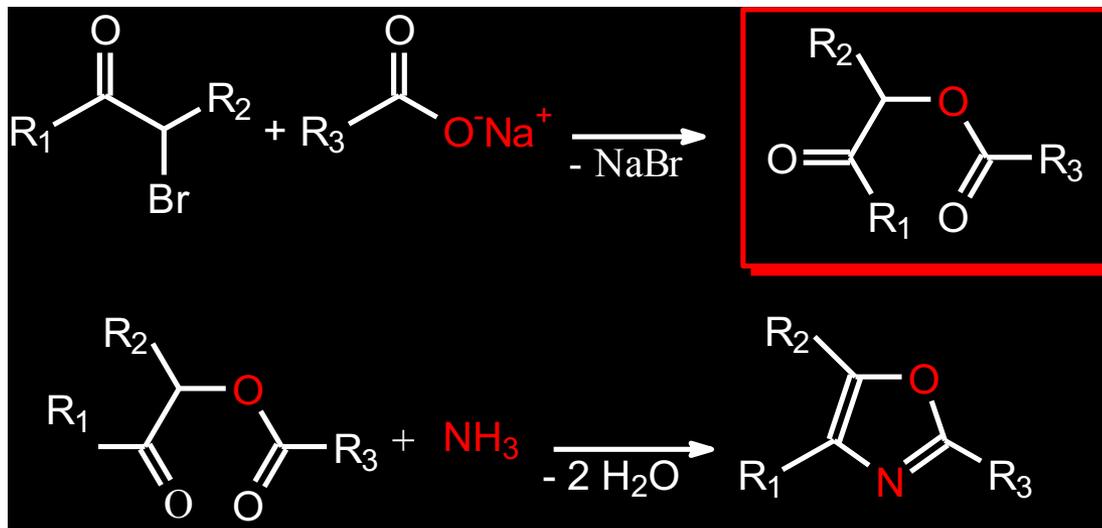
2. Gabriel, S. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1910, **43**: 134.

3. Gabriel, S. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1910, **43**, 1283.

Mecanismo



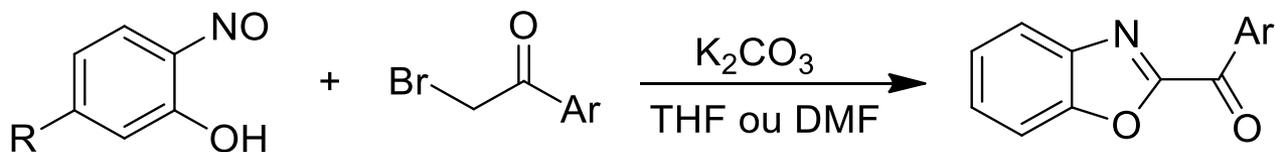
Reação de α -Aciloxi Cetona e Amônia



Reação de 2-Nitrosfenóis com Bromometil Aril Cetonas

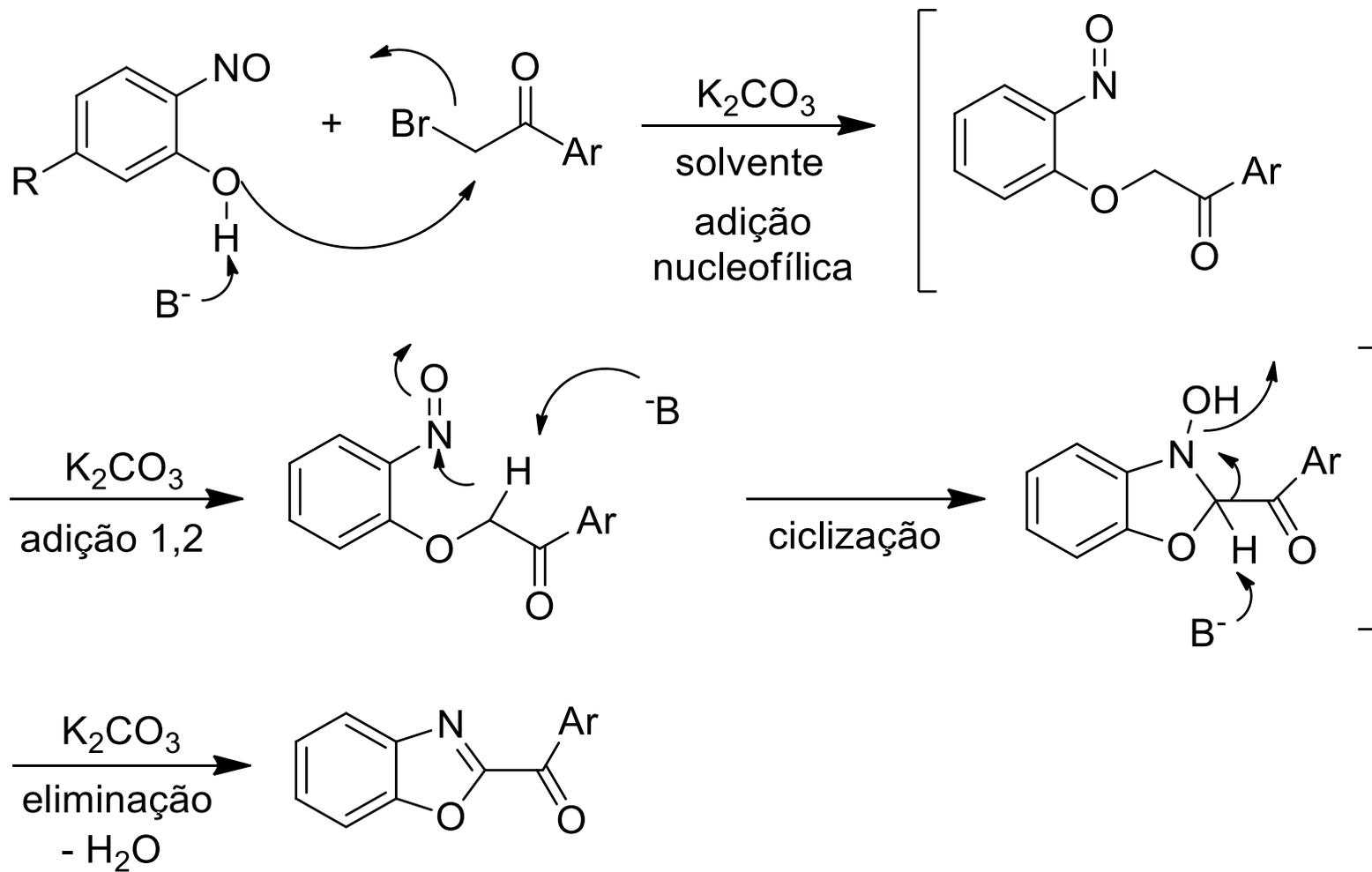
A reação de 2-nitrosfenóis 5-substituídos com bromometil aril cetonas e compostos relacionados empregando K_2CO_3 como base em refluxo de THF e DMF a $80\text{ }^\circ\text{C}$, respectivamente, leva a 2-aroilbenzoxazóis em um único passo reacional com rendimentos acima de 85%. O método envolve uma substituição nucleofílica intermolecular seguida por adição 1,2 e eliminação.

Reação



Nayyef Aljaar,^{†,‡} Chandi C. Malakar,[†] Jürgen Conrad,[†] and Uwe Beifuss J. Org. Chem. 2015

Mecanismo

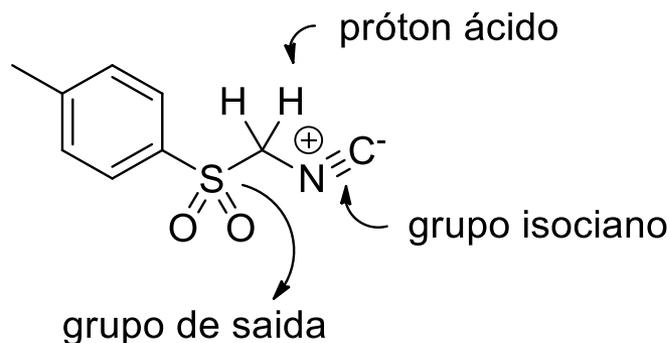
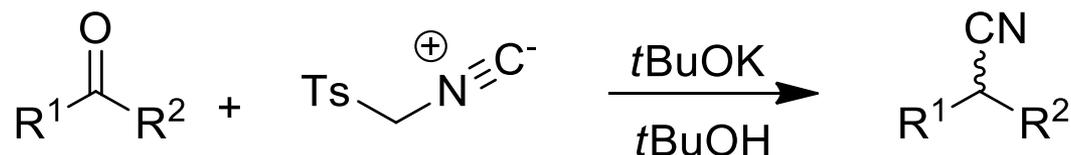


Explicação

Com respeito ao mecanismo de reação, assume-se que a sequência de reação entre o nitrosfenol e a bromometil aril cetona começa com a substituição nucleofílica intermolecular com o grupo OH do nitrosfenol como o nucleófilo para formar o éter intermediário. Desprotonação na posição α do grupo ceto produz o carbanión, o qual por sua vez sofre ciclização intermolecular seguido pela desidratação mediada pela base para dar o 2-aroilbenzoxazol.

Reação de Van Leusen

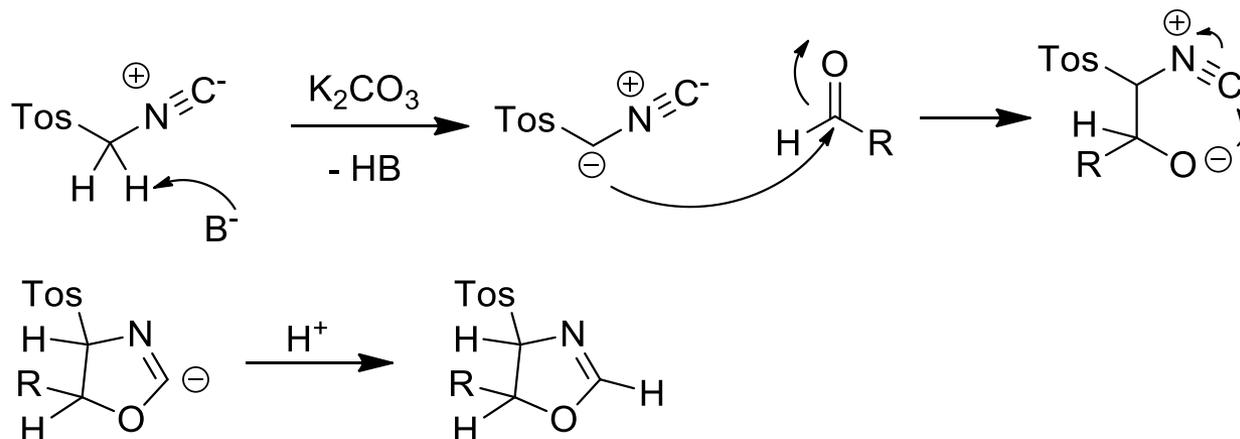
A reação de **Van Leusen** é a reação de um aldeído com [TosMIC](#) (tosilmetil isocianeto). Foi descrita pela primeira vez em 1977 por Van Leusen. Quando aldeídos são empregados, a reação de Van Leusen é particularmente vantajosa para formar oxazóis e imidazóis.



TosMIC = Tosilmetil isocianeto

Mecanismo

A espécie $\text{CH}_2\text{N} = \text{C}$ pode sofrer uma cicloadição para formar uma ligação dupla polarizada sob condições básicas.



Eliminação de ácido *p*-toluenossulfônico a partir do intermediário 4-tosil-2-imidazolina fornece um imidazol 1,5-dissubstituído.

