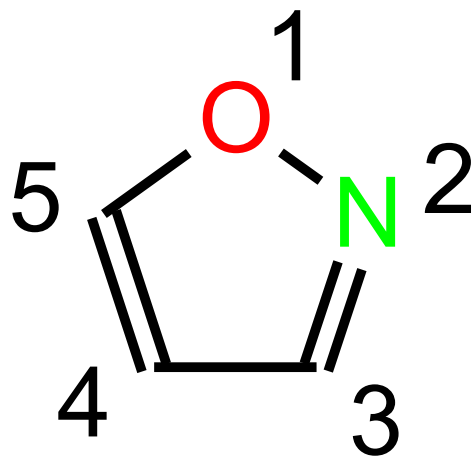




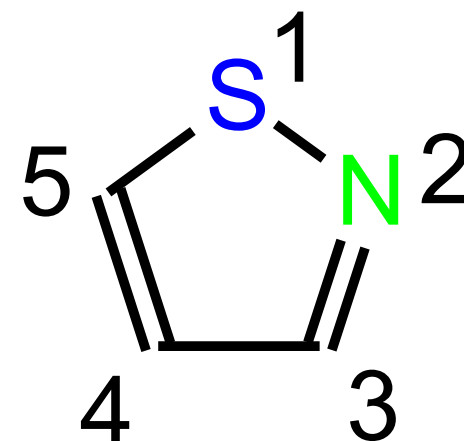
# **Compostos Heterociclicos**

**Prof. Hélio A. Stefani**  
2020

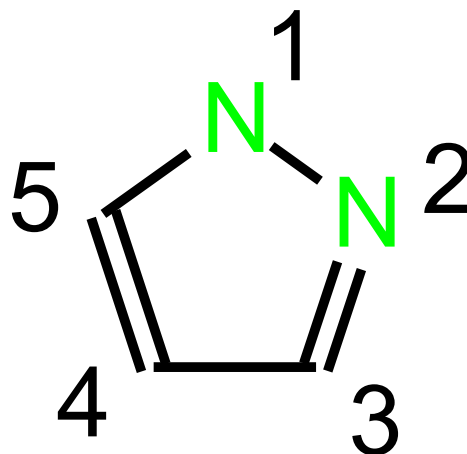
# 1,2-Azóis



isoxazol

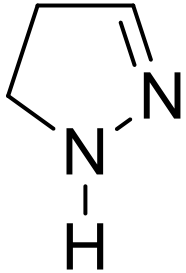


isotiazol

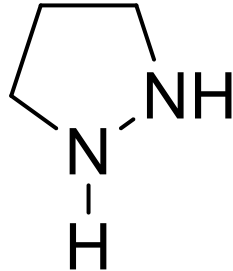


pirazol

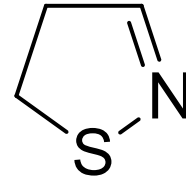
# Formas Não-Aromáticas



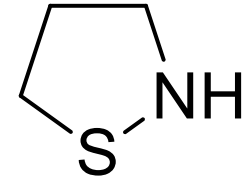
pirazolina



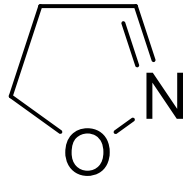
pirazolidina



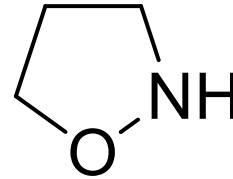
isotiazolina



isotiazolidina



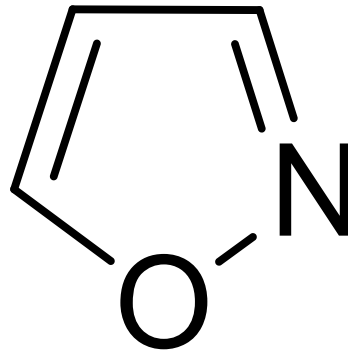
isoxazolina



isoxazolidina

# Isoxazol

**Isoxazol** é um azol com um átomo de oxigênio adjacente a um átomo de nitrogênio. É um composto orgânico, um anel heterocíclico aromático contendo a fórmula molecular  $C_3H_3ON$ .

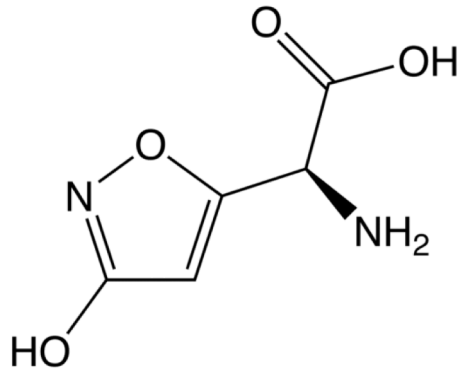


# Ocorrência

Isoxazóis são encontrados em produtos naturais, tais como o ácido ibotênico. São também a base para um grande número de fármacos, incluindo o inibidor de COX-2, valdecoxibe (Bextra). Um derivado, furoxano, é um doador de óxido nítrico.

Um grupo de isoxazoliús é encontrado em muitos antibióticos resistentes as beta-lactamases, tais como cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina. O esteróide androgênico danazol também tem o anel isoxazol em sua estrutura.

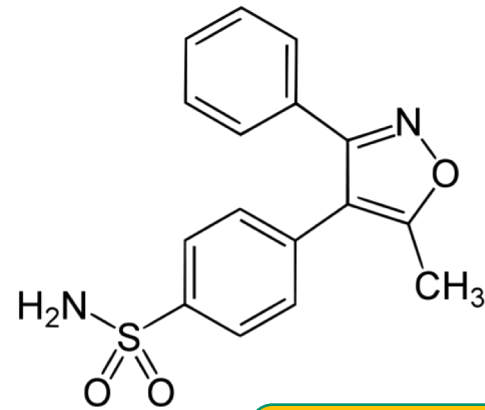
# Ocorrência



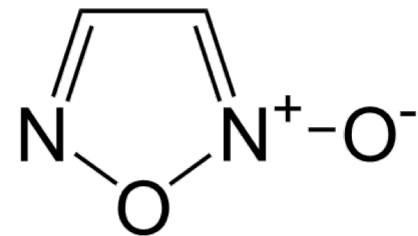
**ácido ibotênico**  
psicoativo



*Amanita muscaria*

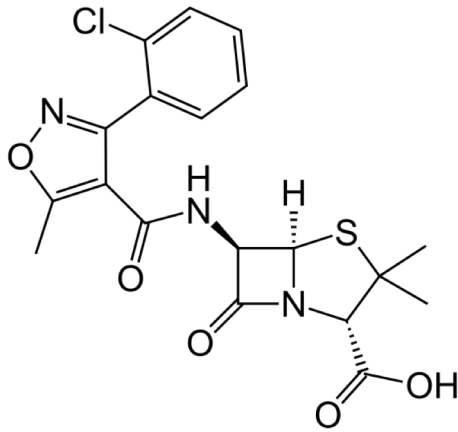


**valdecoxibe**  
analgésico

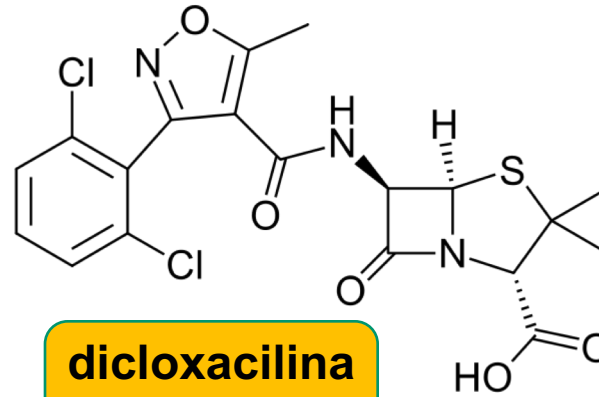


**furoxano**  
doador de óxido nítrico

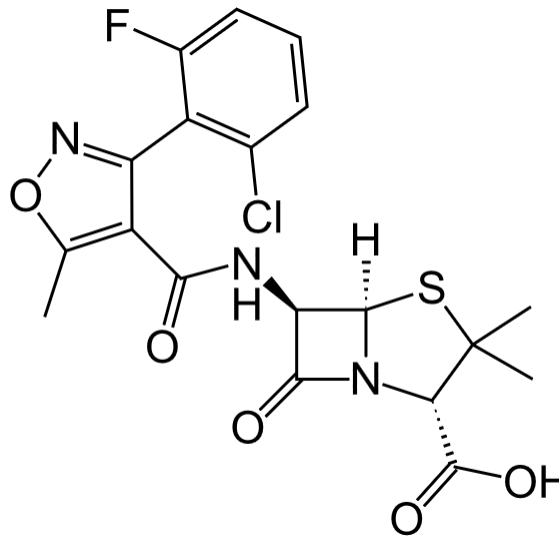
# Ocorrência



**cloxacilina  
antibiótico**

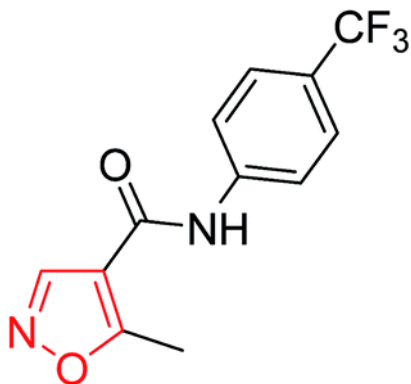


**dicloxacilina  
antibiótico**

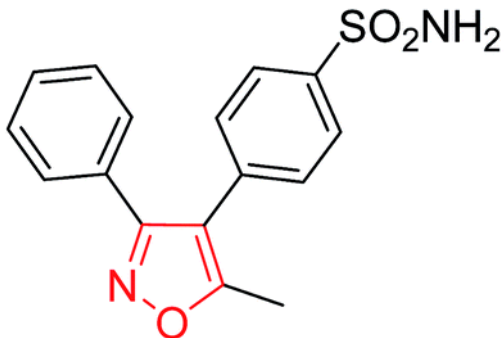


**flucloxacilina  
antibiótico**

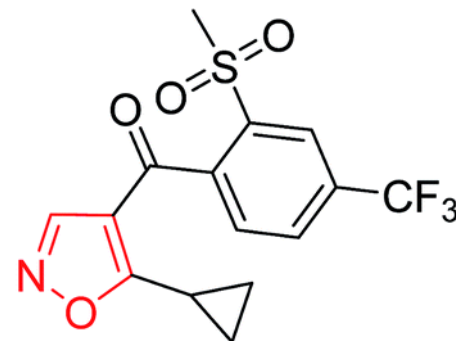
# Compostos Biologicamente Ativos



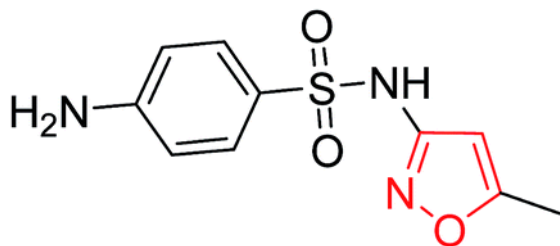
**Leflunomide**  
anti-reumatic



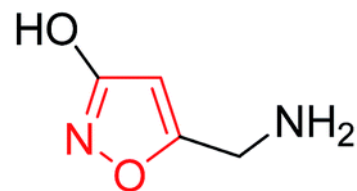
**Valdecoxib**  
anti-inflammatory



**Isoxaflutole**  
herbicide



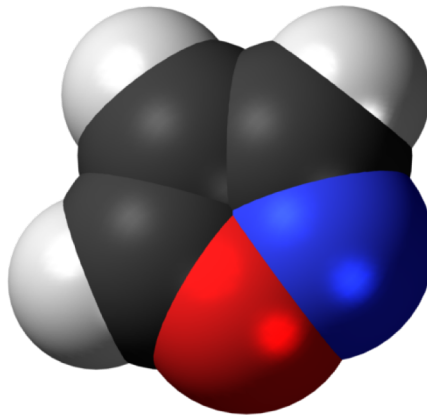
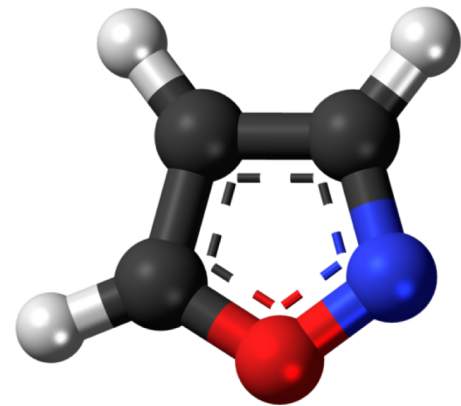
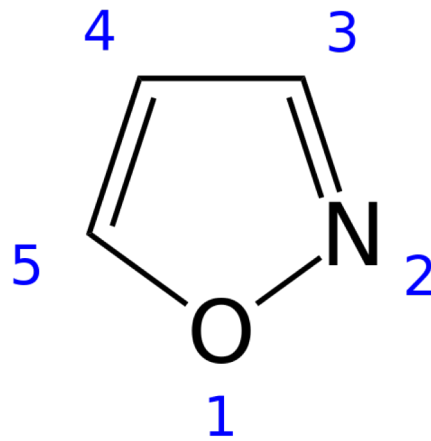
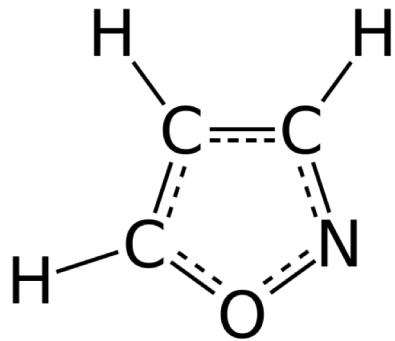
**Sulfamethoxazole**  
antibiotic



**Muscimol**  
sedative

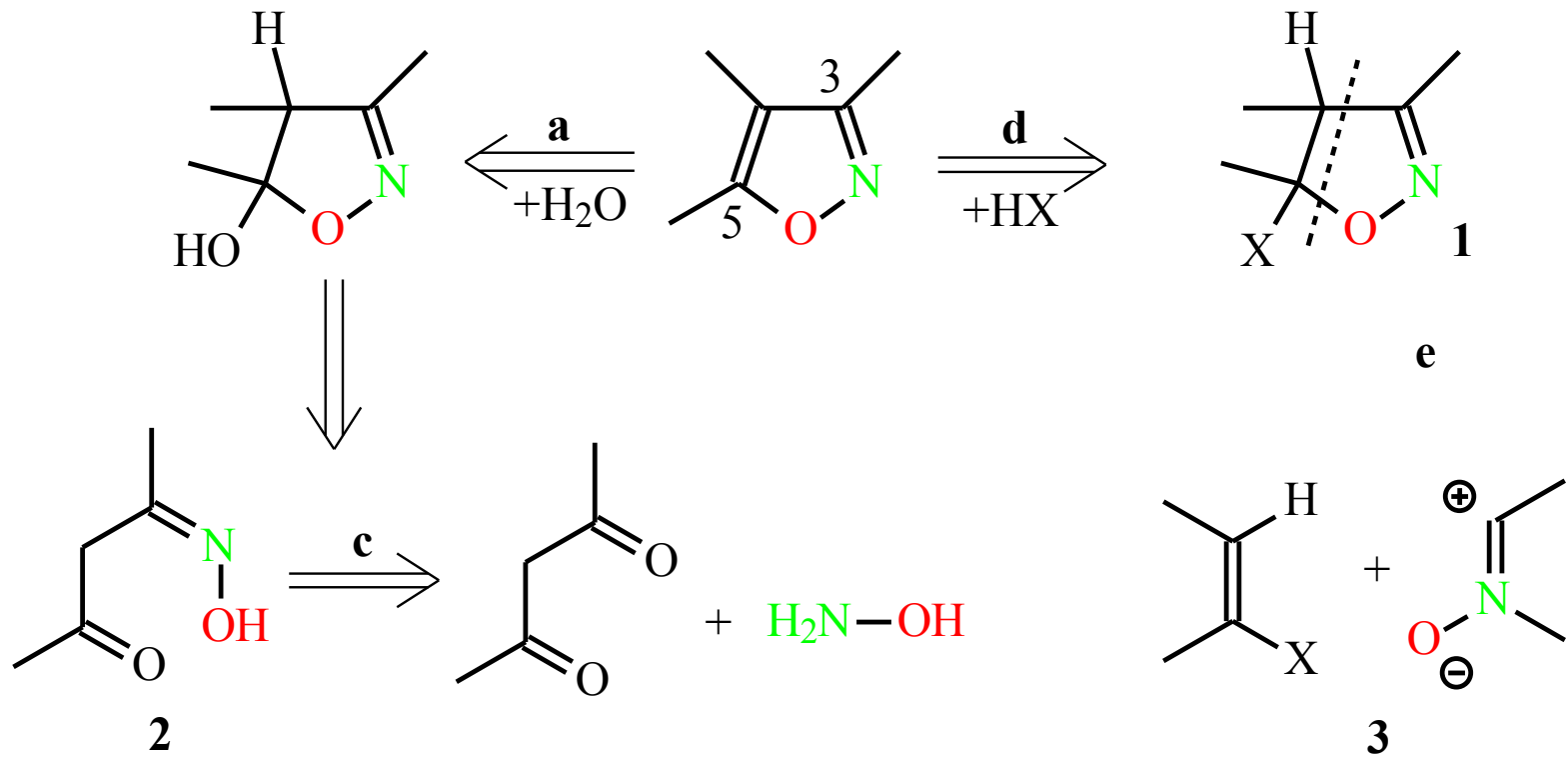


# Representação



# Síntese

# Retro-Síntese



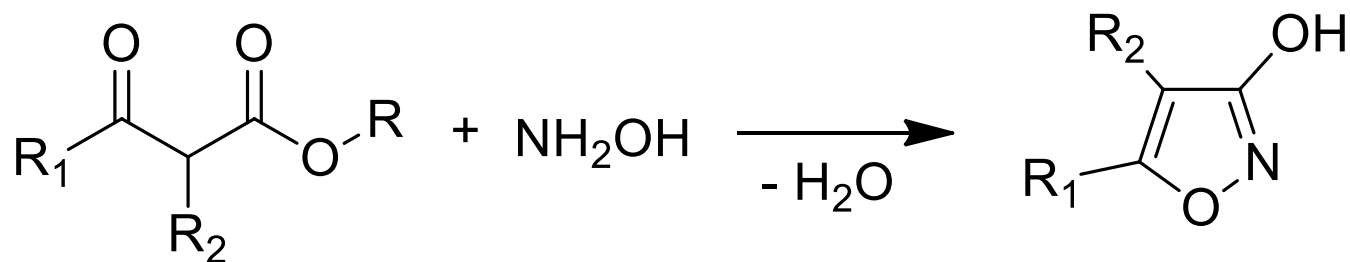


Rainer L. Claisen  
1851 -1930

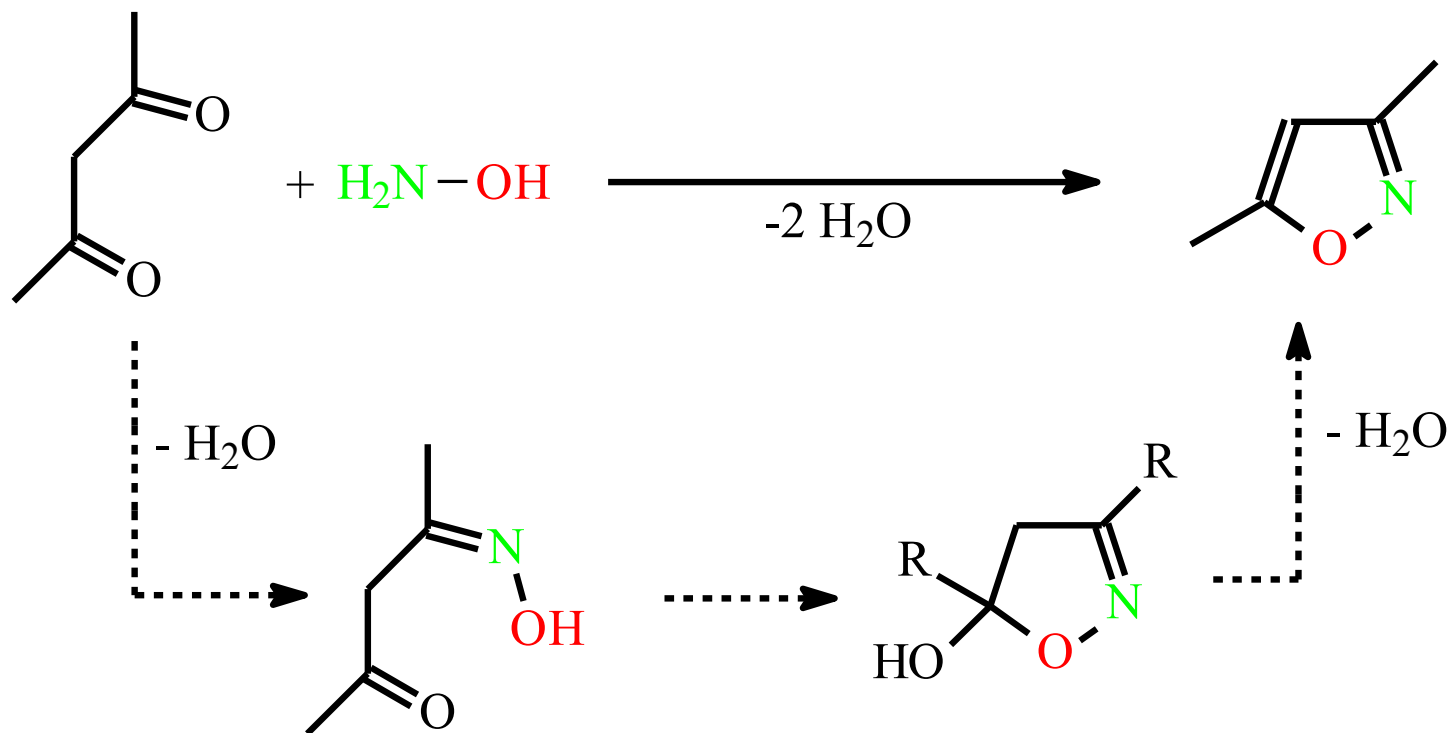
# Síntese de Claisen

Consiste na reação de ciclização de um  $\beta$ -cetoéster com hidroxilamina para fornecer 3-hidroxiisoxazóis. Substituintes  $R_1$  e  $R_2$  no  $\beta$ -cetoéster tornam possível introduzir substituintes nas posições 4 e 5 do anel heterocíclico.

## Reação



# Síntese de Claisen

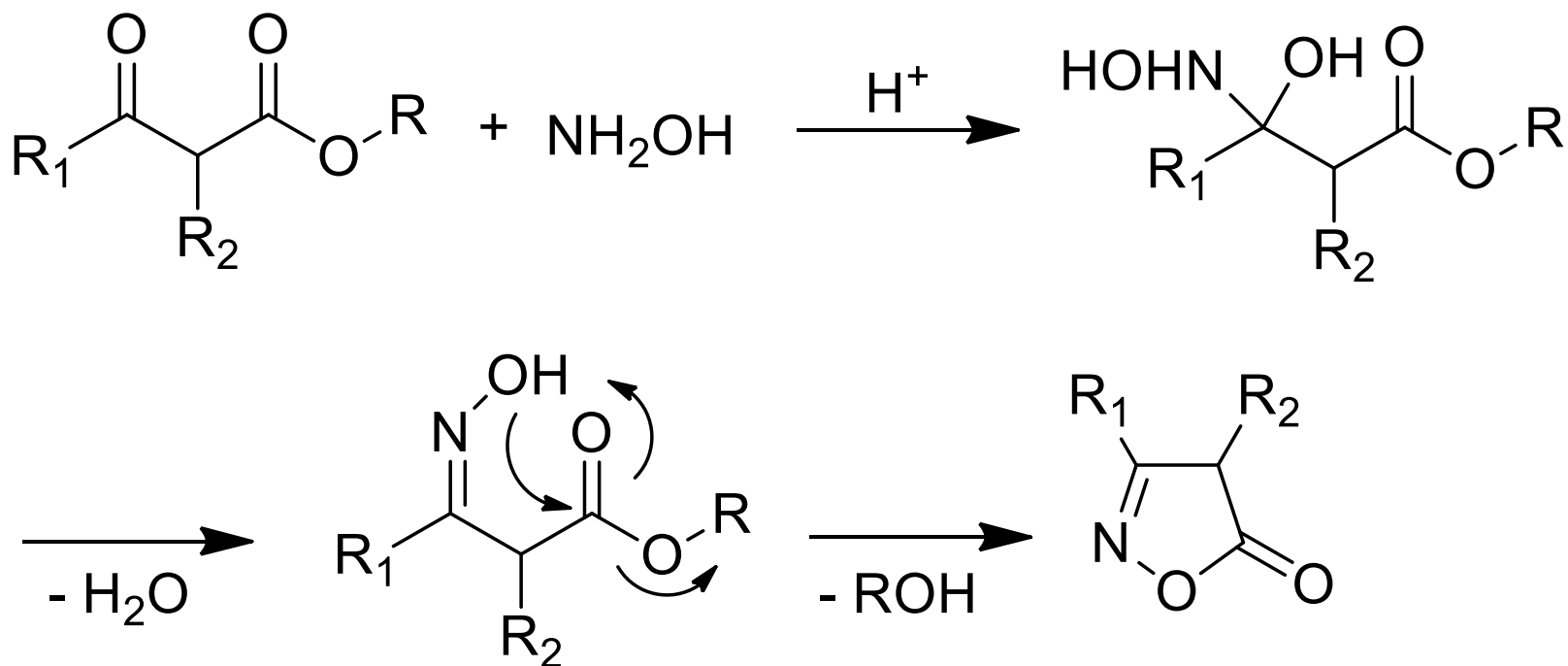


**-a reação de ciclocondensação ocorre entre um composto 1,3-dicarbonílico (dicetonas) e hidroxilamina**

## 5-isoxazolona

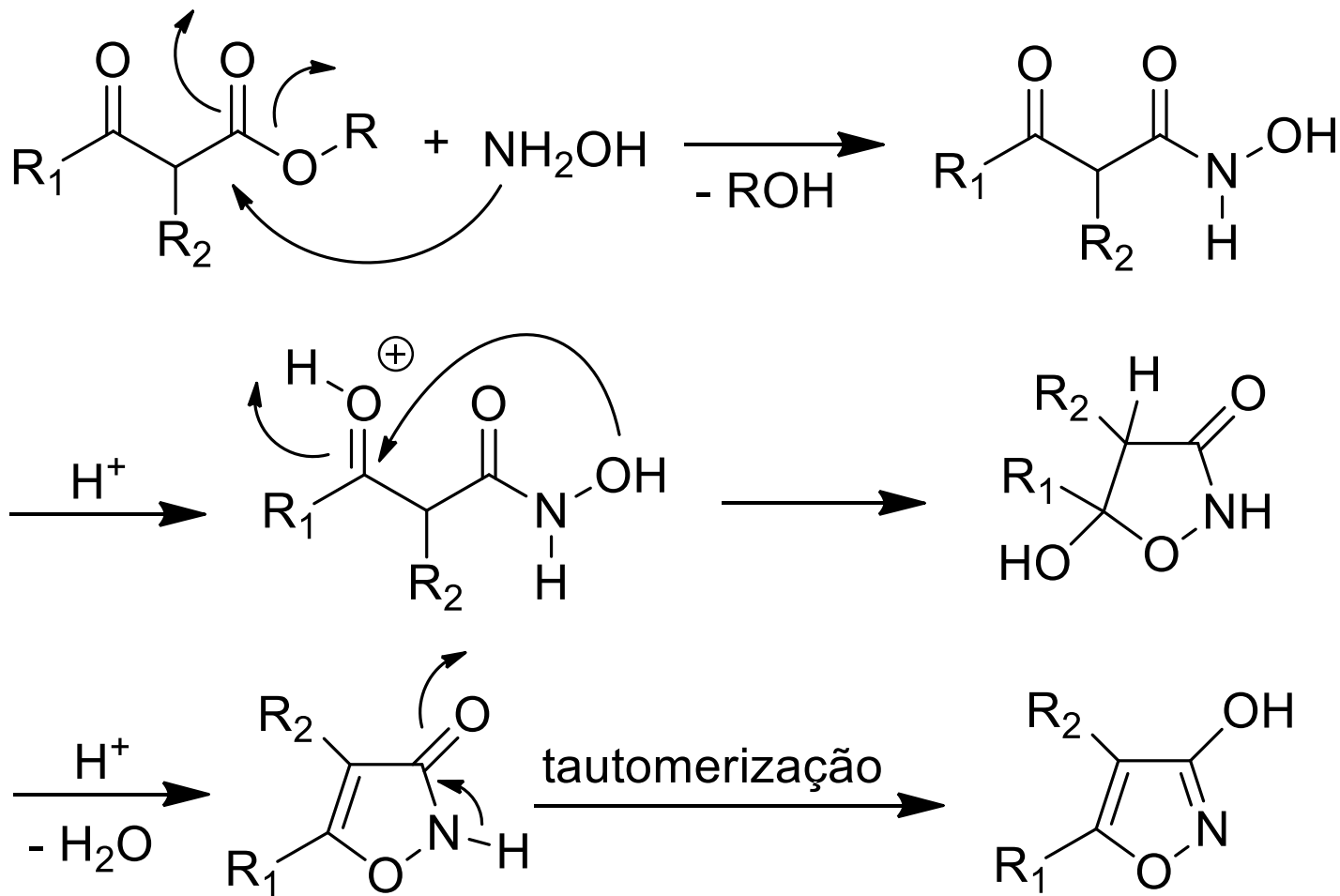
### Mecanismo

A condensação do  $\beta$ -cetoéster com a hidroxilamina pode ocorrer em duas direções, dando 3-isoxazolona (a qual existe predominantemente como 3-hidroxiisoxazol) ou 5-isoxazolona.

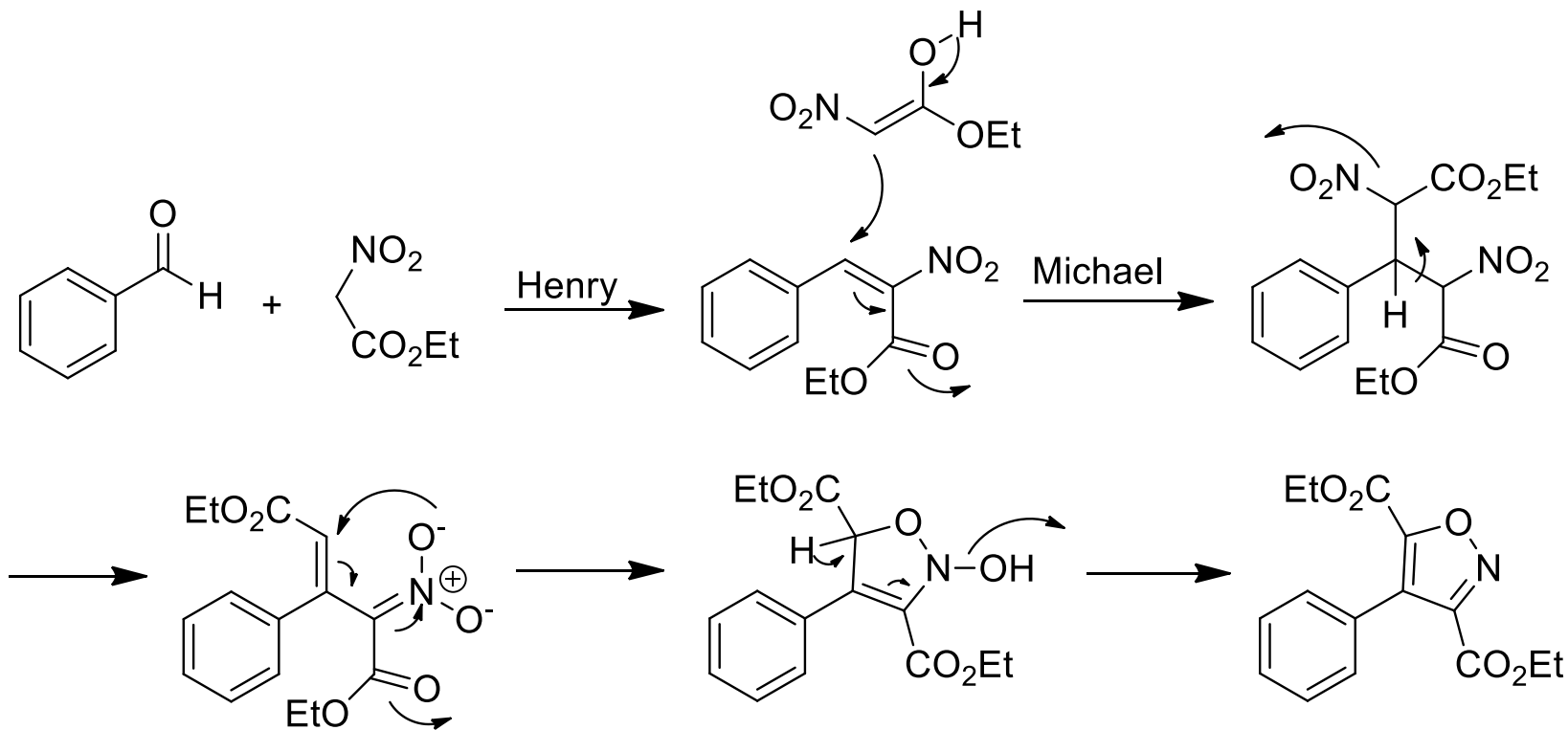


## 3-isoxazolol

### Mecanismo

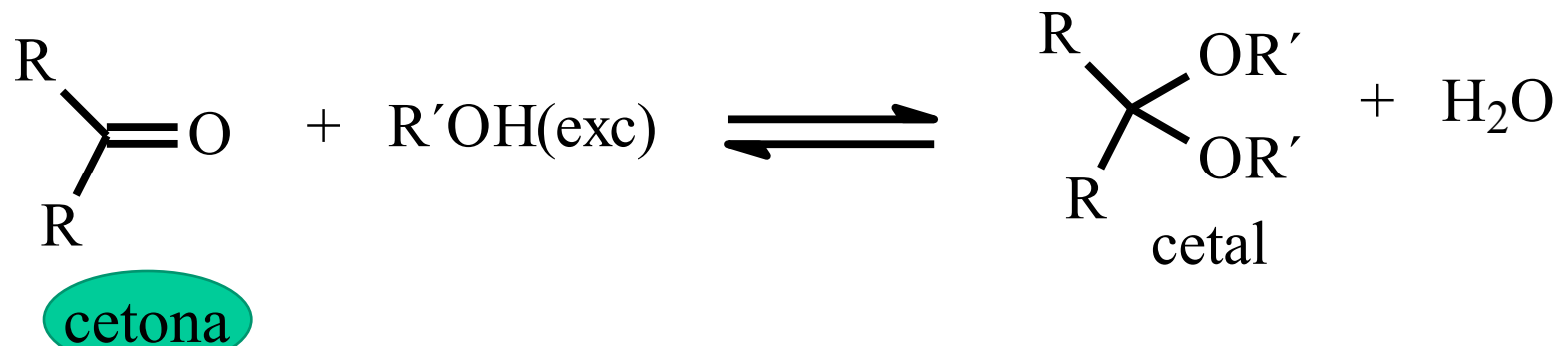
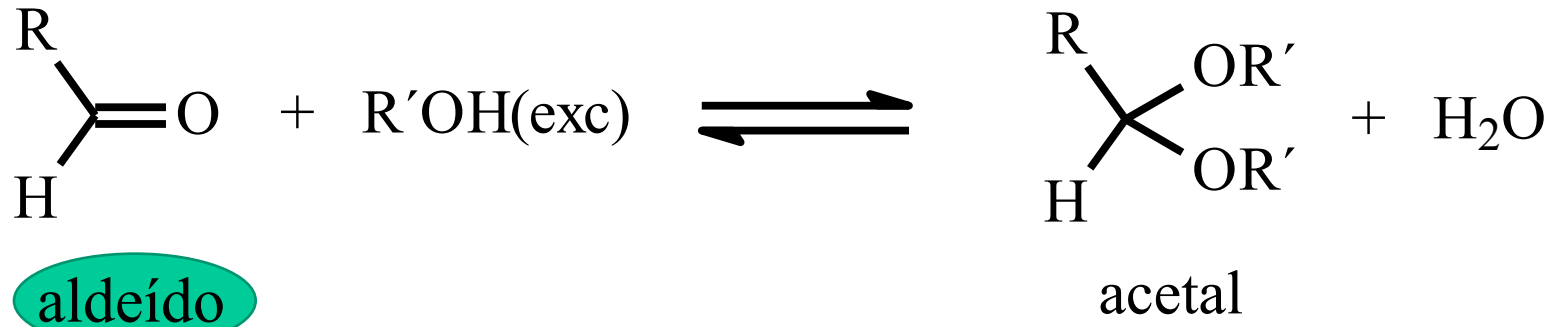


# Síntese via Reação de Henry

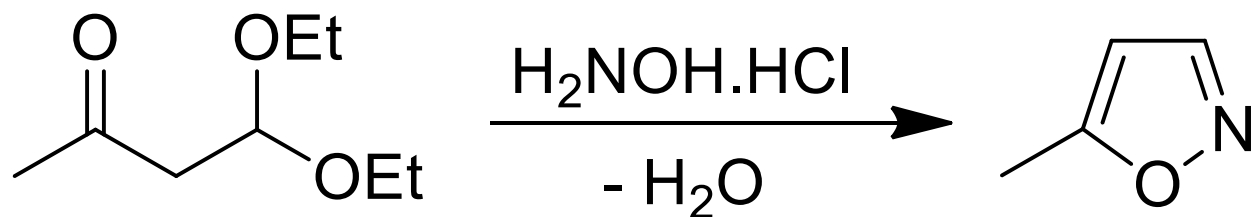
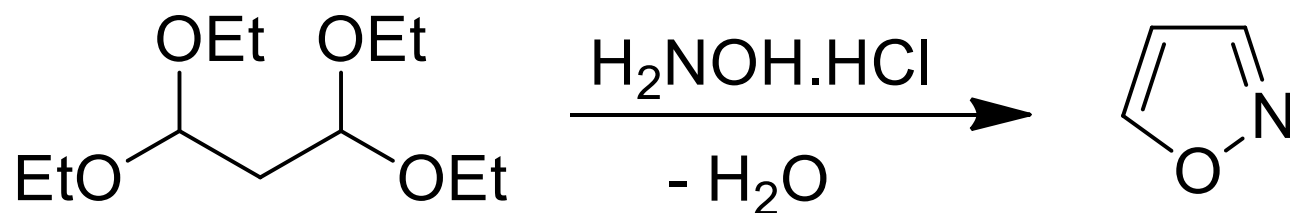




## Formação de Acetal e Cetal



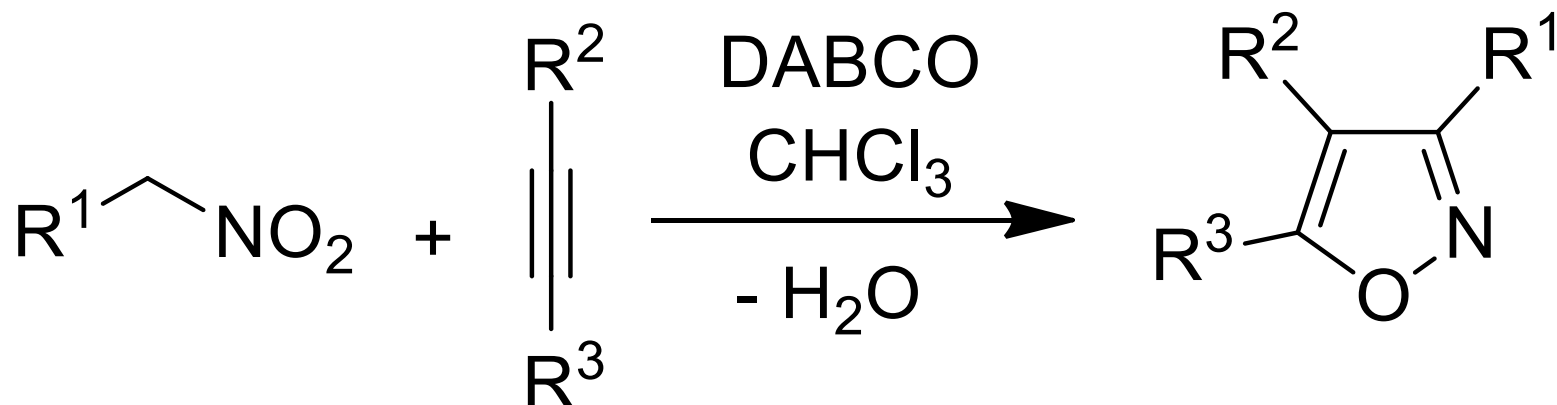
# Cetais e Acetais



Os isoxazóis podem ser também sintetizados via reação empregando acetais ou cetais e hidroxilamina catalisada por ácido aquoso

# Síntese de Quilico

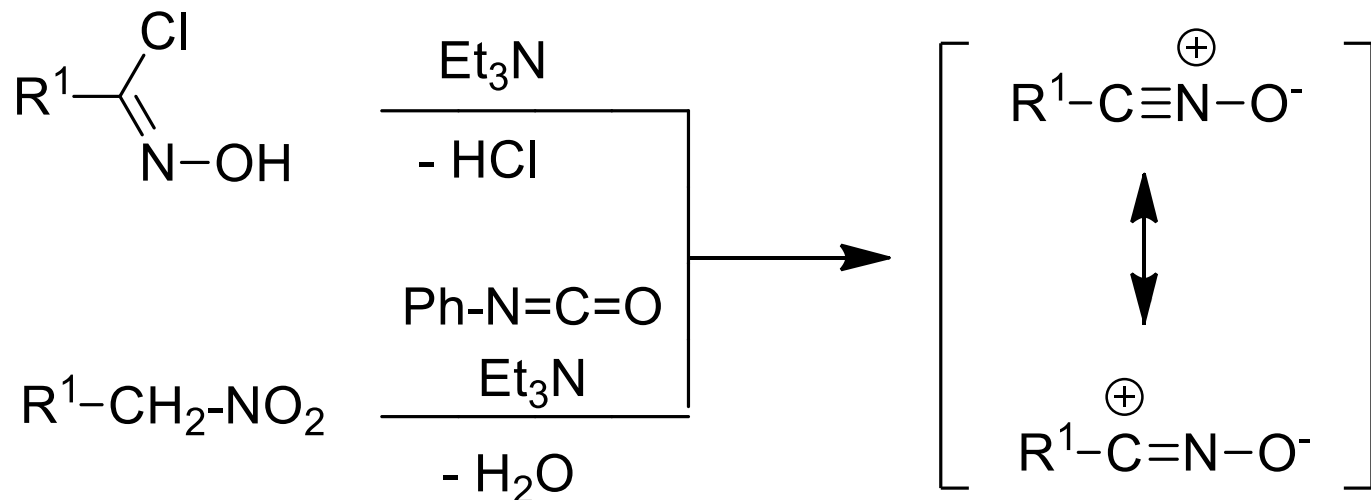
Acetilenos terminais ou internos reagem com óxido de nitrilas em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar concertada para formar isoxazóis



**DABCO** = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano



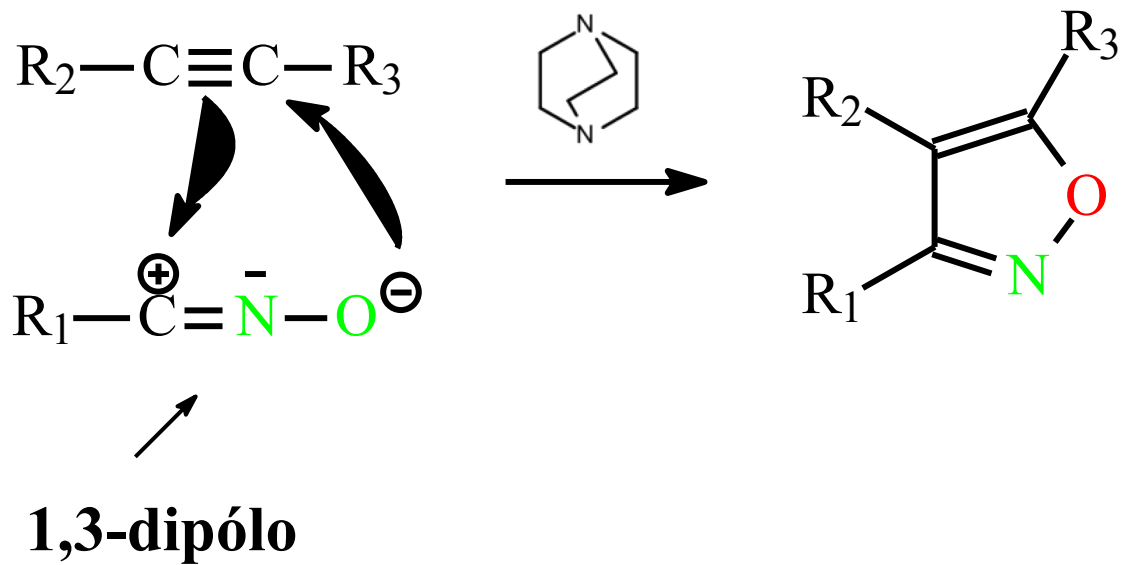
## Preparação de óxido nitrila



O óxido de nitrila é gerado in situ, por exemplo:

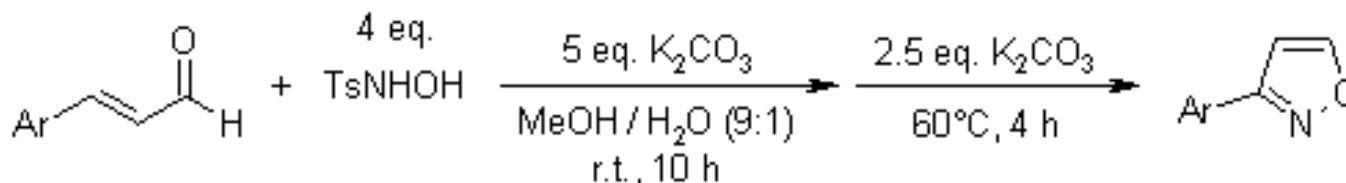
- i) de cloretos do ácido hidoxâmico via deidrohalogenação com  $\text{Et}_3\text{N}$
- ii) de composto nitro (primários) pela desidratação (ex. fenil isocianato na presença de  $\text{Et}_3\text{N}$ )

## Mecanismo

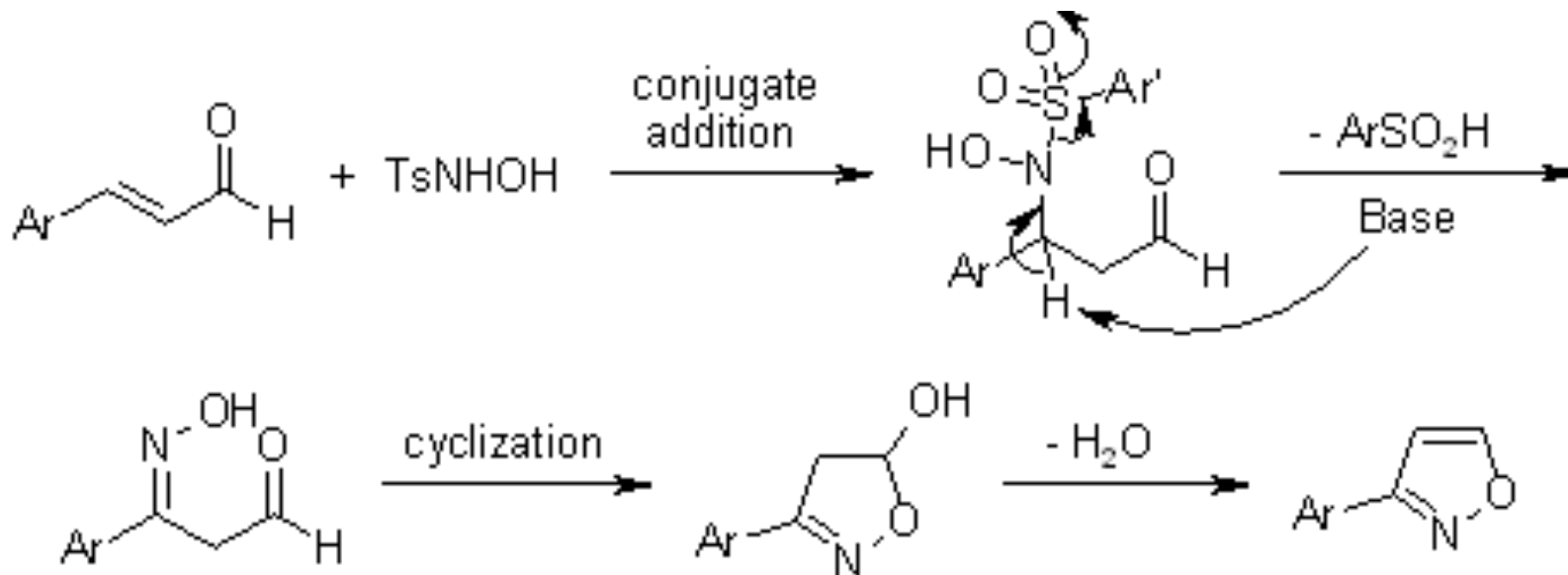


# Isoxazol – Aldeído $\alpha,\beta$ -Insaturado

Reação de *N*-hidroxil-4-toluenosulfonamida com compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados

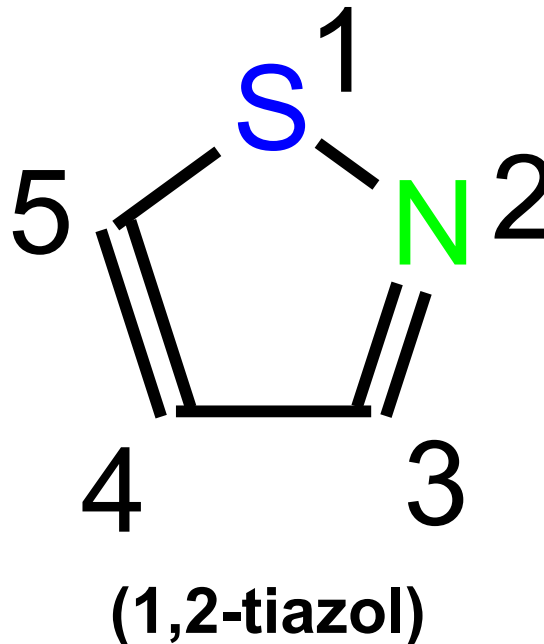


## Mecanismo

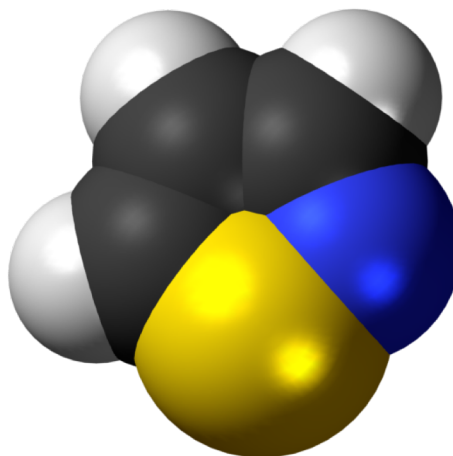
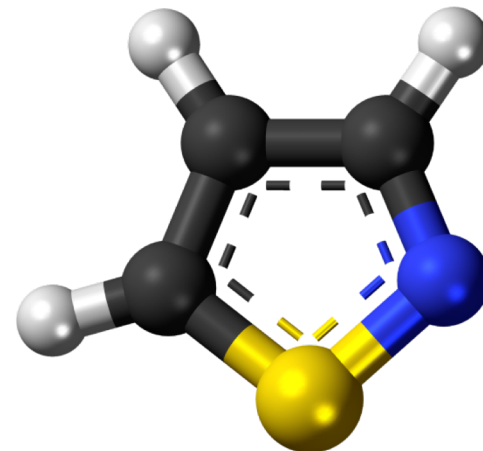
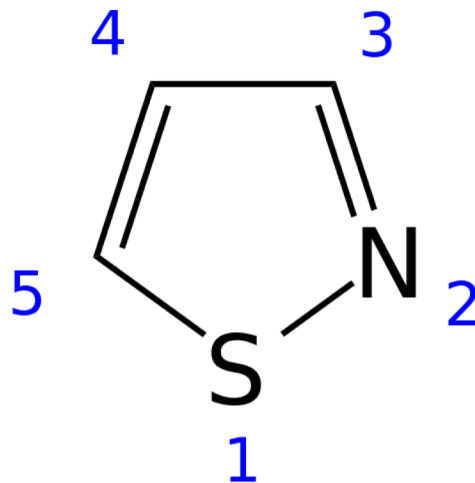
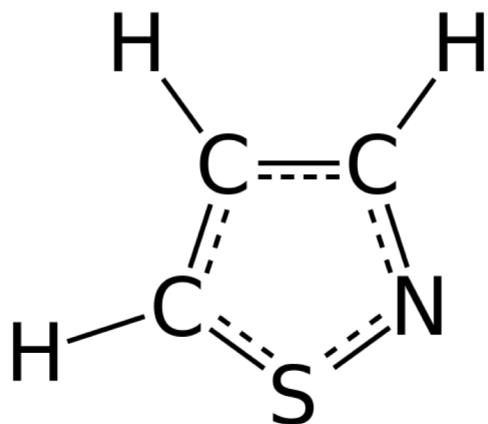


# Isotiazol

**Isotiazol**, ou **1,2-tiazol**, é um composto heterociclíco aromático de cinco membros contendo três átomos de carbono e um átomo de oxigênio ligado a um átomo de enxofre com fórmula molecular  $C_3H_3SN$ . O isotiazol é membro de uma classe de compostos conhecidos como azóis.

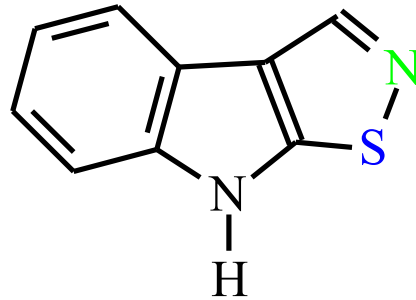


# Representação

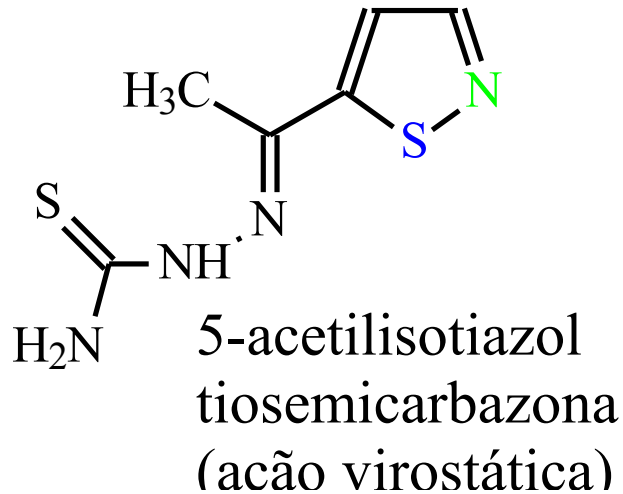




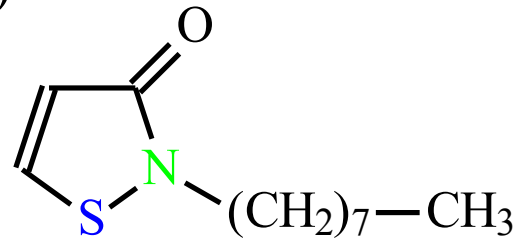
# Ocorrência



brasilexina  
(fungicida)

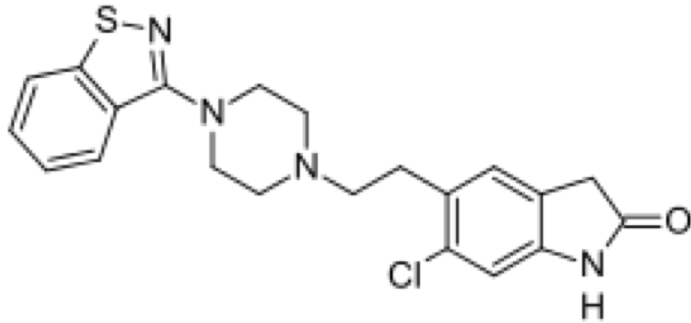


5-acetilisotiazol  
tiosemicarbazona  
(ação virostática)

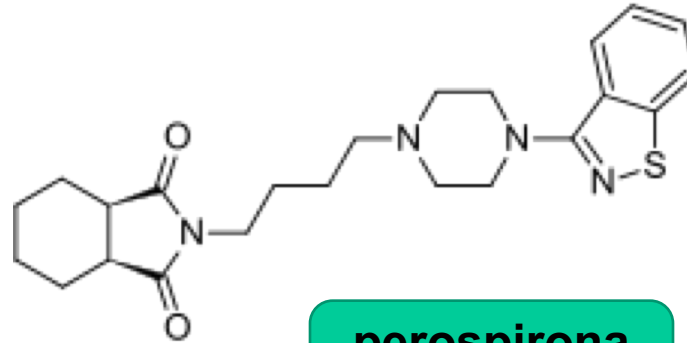


2-octil-1,2-tiazol-3(2H)-ona  
(fungicida e algicida)

# Ocorrência



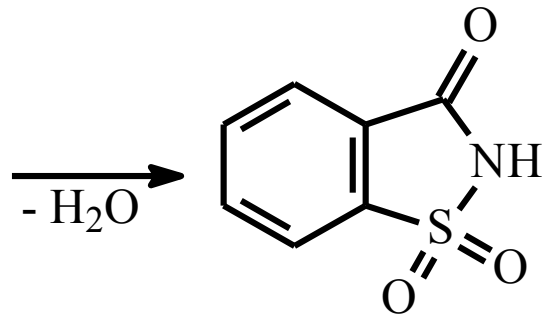
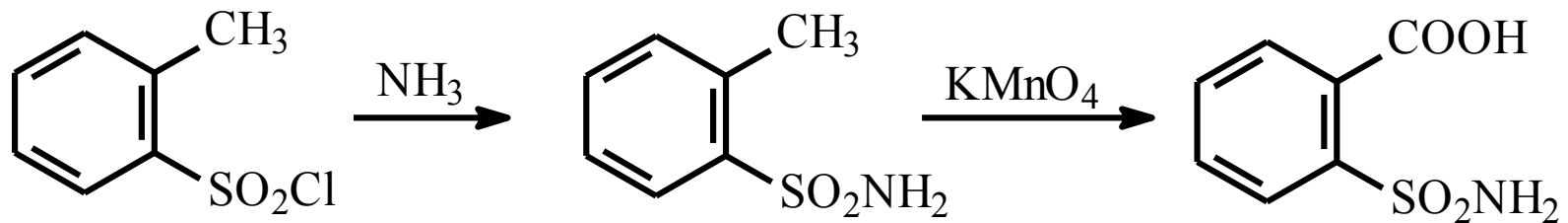
**ziprasidona**  
antipsicótico



**perospirona**  
esquizofrenia

# Síntese da Sacarina

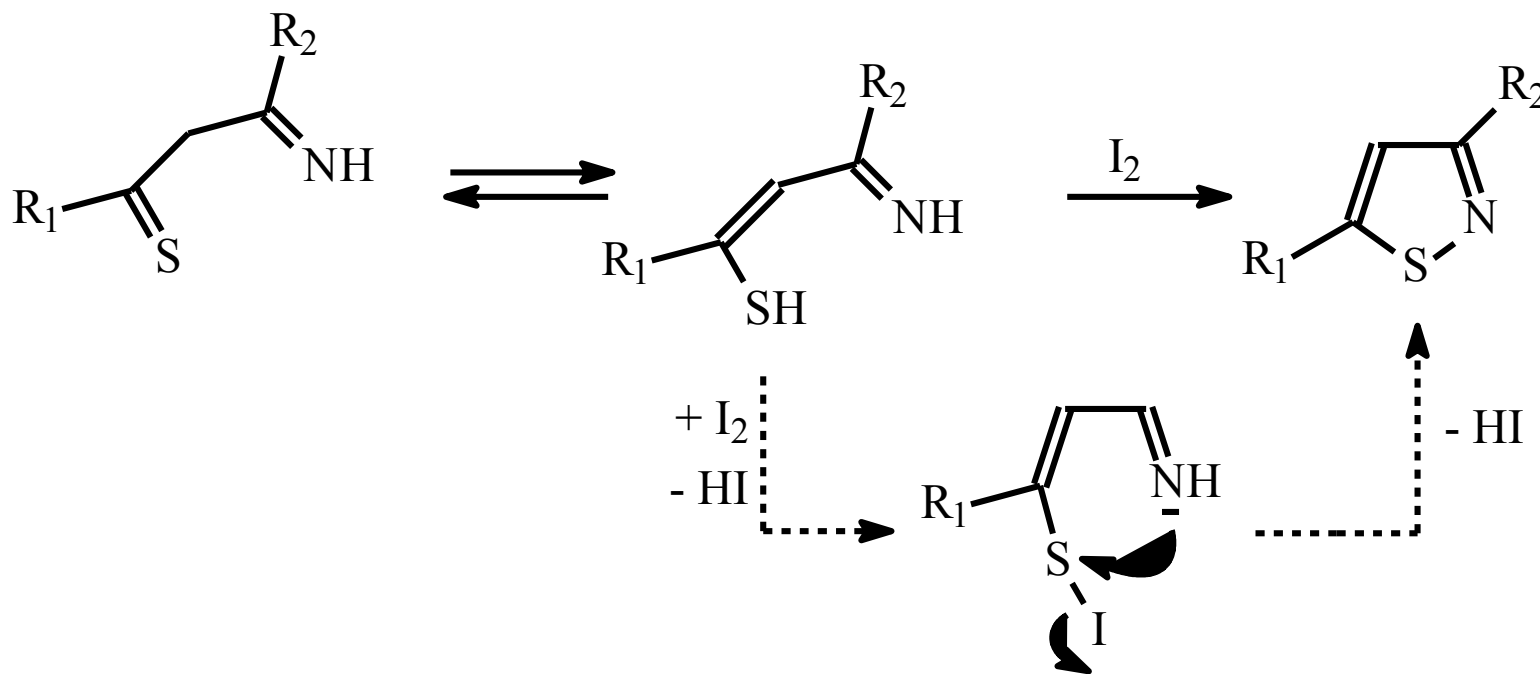
A sacarina, agente adoçante sintético (1879), é derivado do 1,2-benzotiazol. A sacarina é produzida do cloreto de 2-metilbenzenosulfonila, como segue:



- 300 a 500 vezes mais doce que a sacarose, mas tem um sabor amargo-metálico após a degustação

# Oxidação de $\beta$ -Iminotionas

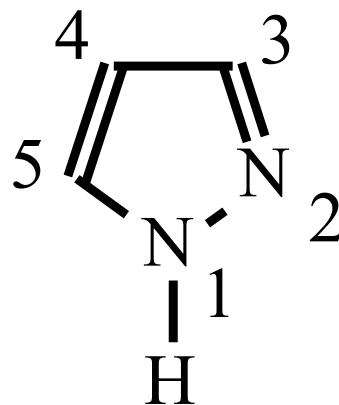
-Oxidação de  $\beta$ -imino tionas com iodo ou peróxido de hidrogênio forma isotiazol 3,5-dissubstituídos:



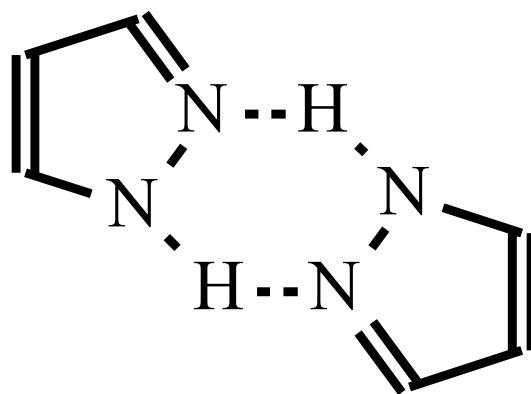
A ciclização ocorre via substituição nucleofílica sobre o átomo de enxofre

# Pirazol

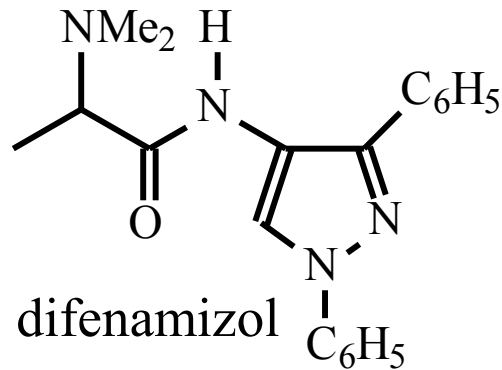
**Pirazol** é um composto orgânico heterociclíco aromático com fórmula  $C_3H_3N_2H$ . É um anel de cinco membros constituído de três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio ligados um ao outro. O pirazol é uma base fraca, com  $pK_b$  11.5 ( $pK_a$  do ácido conjugado é 2.49 a 25 °C).



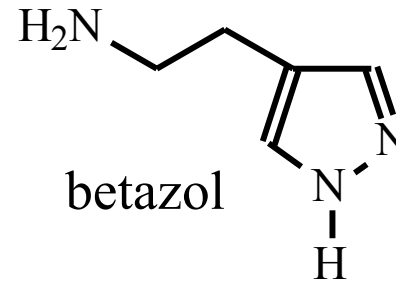
O pirazol existe no estado sólido e em solução concentrada como um dímero com duas ligações de hidrogênio intermolecular:



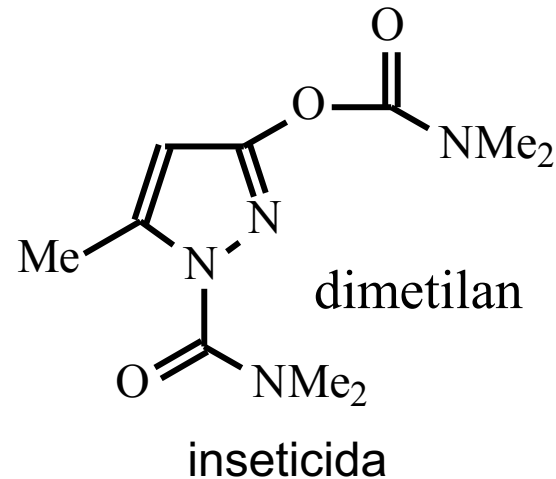
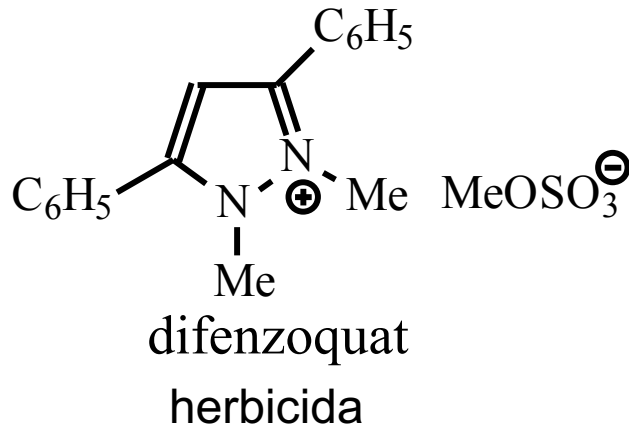
# Pirazóis Sintéticos Bioativos



analgésico, anti-inflamatório  
e antipirético

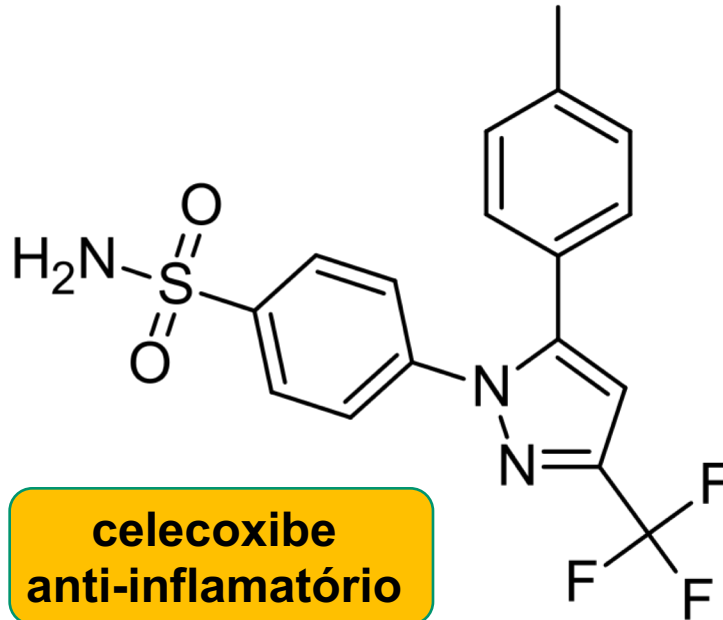


bioisostérico com a histamina  
e seletivamente bloqueia o  
receptor H<sub>2</sub>.

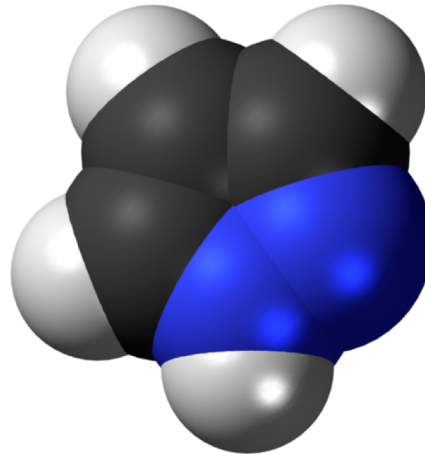
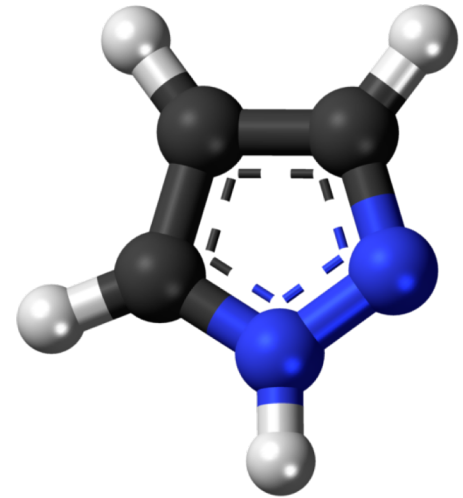
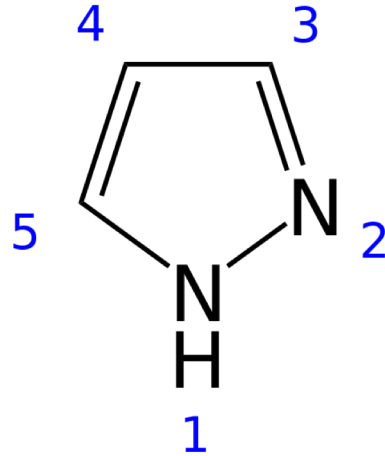
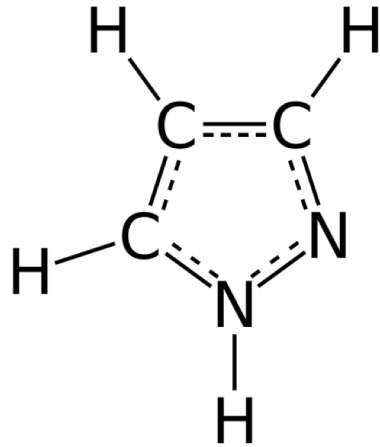


# Ocorrência

Um fármaco contendo em sua estrutura o anel pirazólico é o celecoxibe (Celebrex).



# Representação

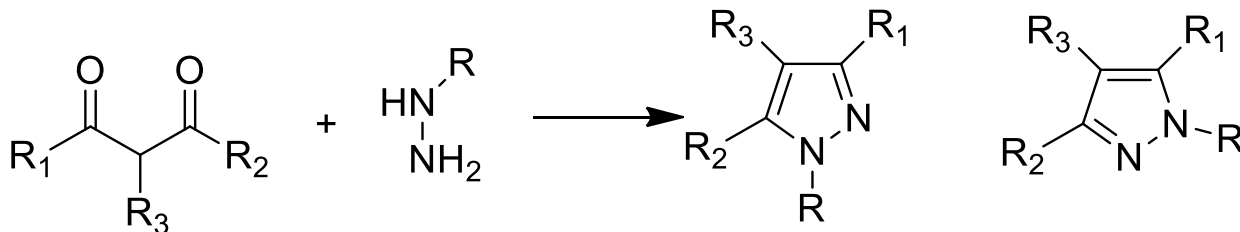




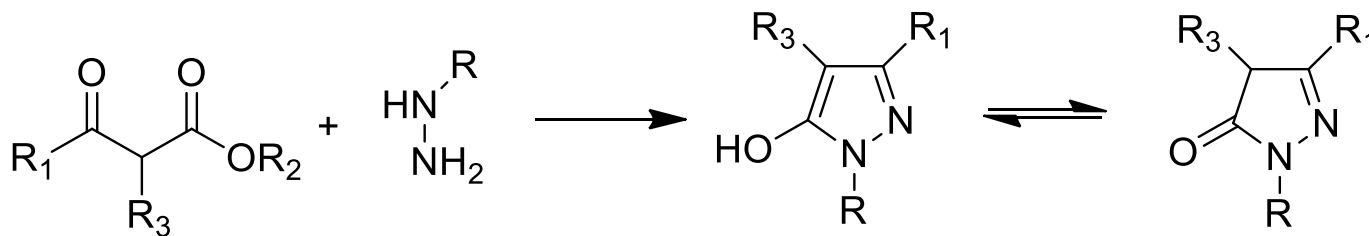
# Síntese

# Síntese de Knorr

A síntese de Knorr de pirazóis ocorre entre compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas, hidrazidas, ou semibicarbazidas. Esta síntese ocorre via uma condensação similar a de Paal-Knorr, porém se hidrazina substituída é usada, ocorre uma mistura de regioisômeros.



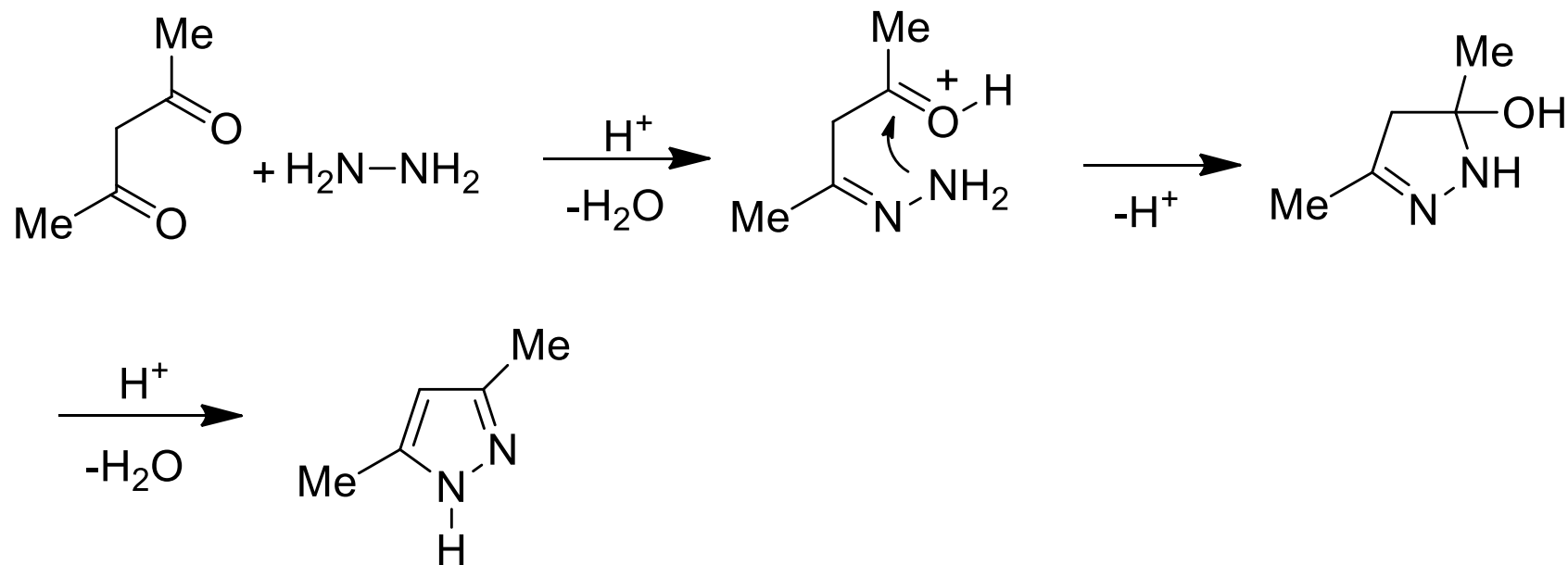
**R = H, alquila, arila, heteroarila, acila, etc**



**β-cetoéster**

**pirazolona**

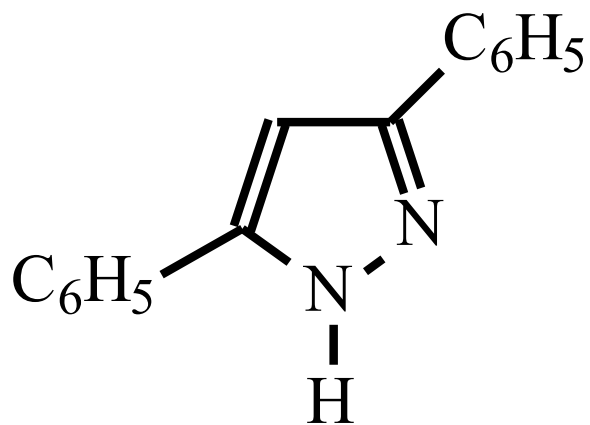
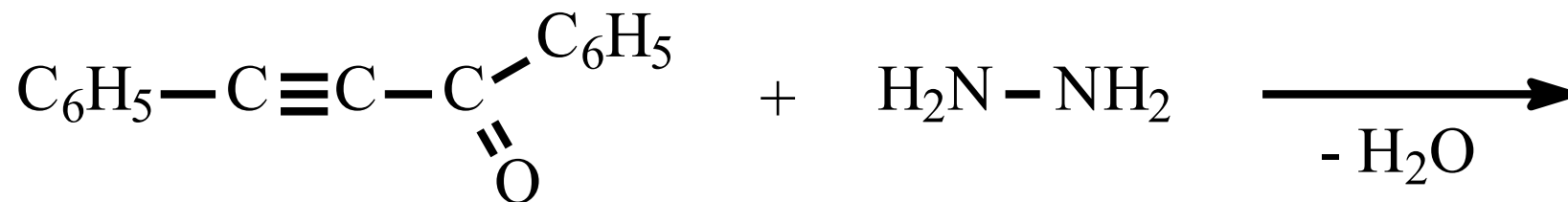
## Mecanismo



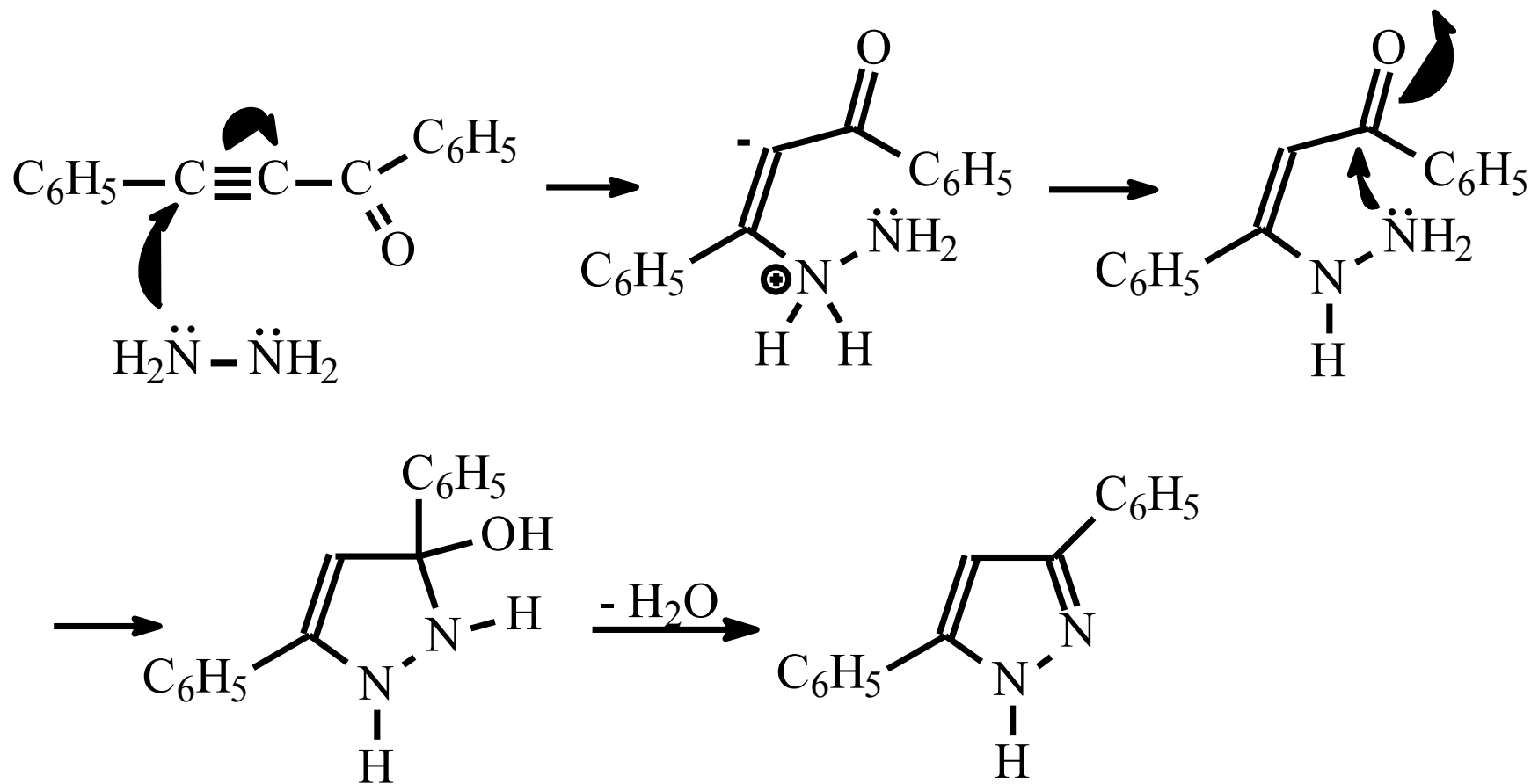
**Solventes: MeOH, EtOH, isopropanol,  $\text{H}_2\text{O}$**

-1,3-dicetonas assimétricas dão mistura de isômeros estruturais. O mecanismo da reação depende grandemente da natureza dos substituintes R e também do pH do meio.

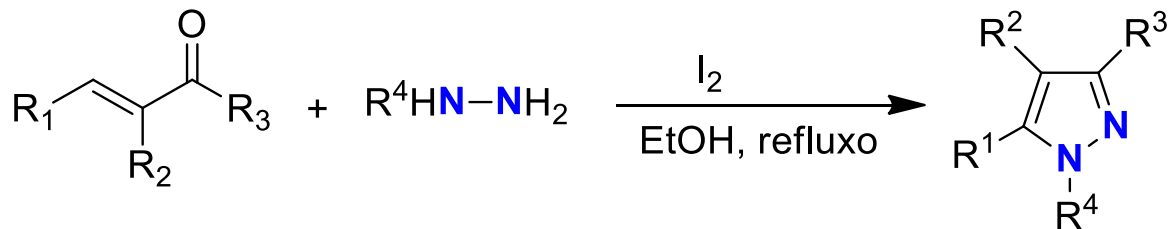
# Cetonas Acetilênicas: Compostos Bifuncionais



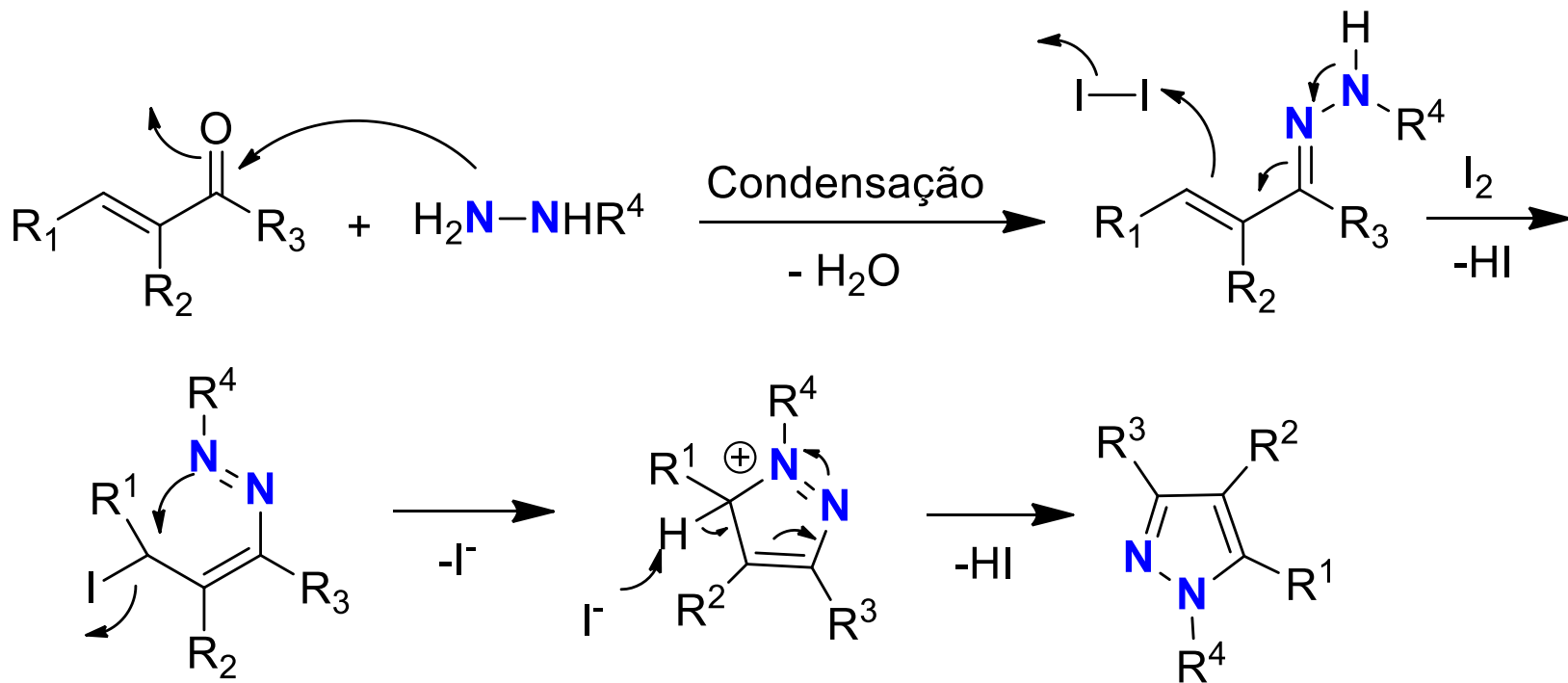
## MECANISMO



# Hidrazina + Composto $\alpha,\beta$ -Insaturado

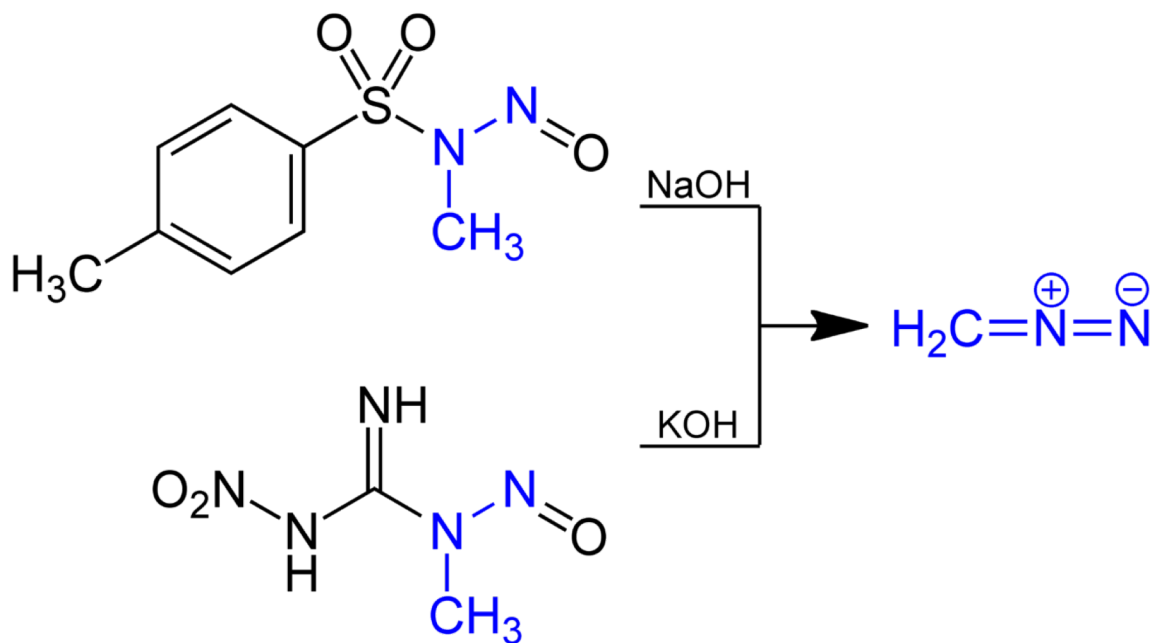


## Mecanismo

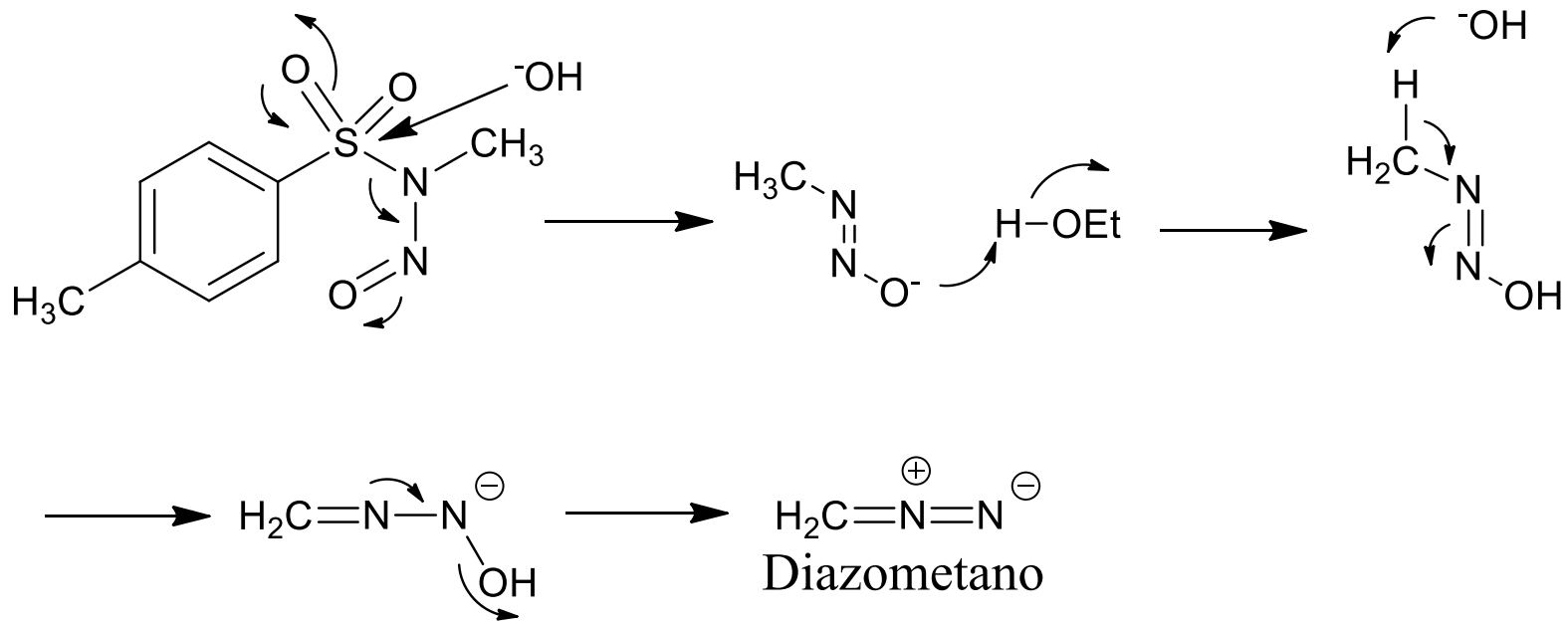


# Geração de Diazometano

Diazometano é preparado pela hidrólise de uma solução etérea de uma *N*-metil nitrosamida com base aquosa. O precursor tradicional é *N*-nitroso-*N*-metiluréia, mas este composto é relativamente instável e atualmente se prefere utilizar compostos como *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (MNNG) e *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenosulfonamida (Diazald).



# Mecanismo de Formação de Diazometano

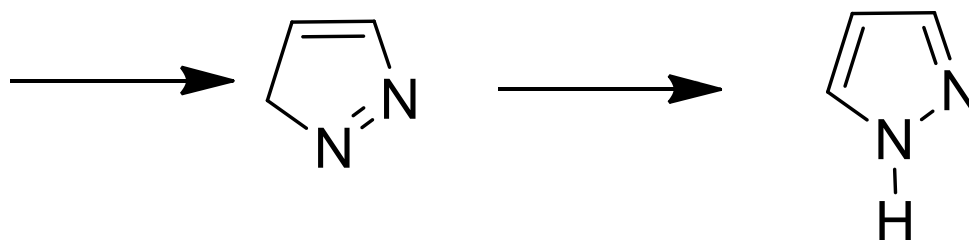
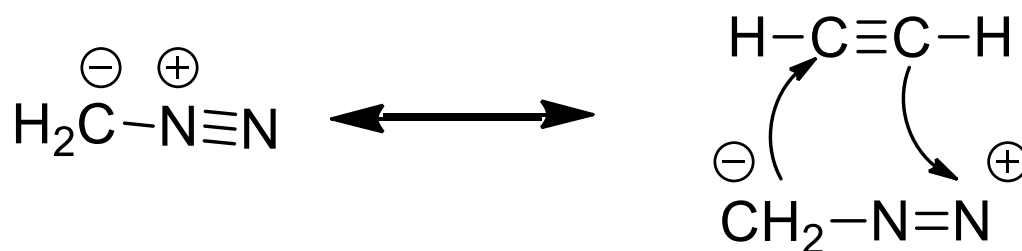
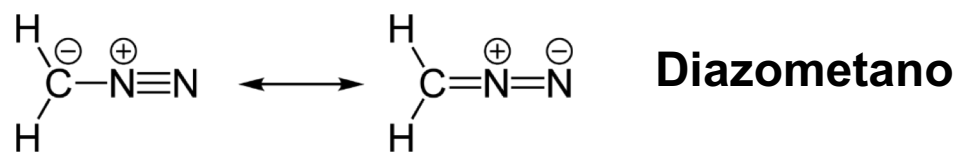


Para preparação de diazometano estão disponíveis aparelhagens especiais apropriadas que "garantem" a segurança do processo. O diferencial destas vidrarias é a ausência de juntas esmerilhadas e no lugar destas juntas polidas, pois o atrito entre as juntas pode provocar a explosão do reagente. Estes equipamentos estão disponíveis em vários tamanhos, mas o mais comum é o mostrado abaixo, com o qual pode ser produzido quantidades reduzidas de diazometano.





# Cicloadição de 1,3-Diazolalcanos



-diazometano reage com acetileno em uma cicloadição concertada [3+2] para formar 3H-pirazol o qual rapidamente isomeriza para o pirazol