

COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

META

Mostrar os tipos de heterociclos não aromáticos e aromáticos. Para os aromáticos apresentar os heterociclos contendo N, O, S e mais de um heteroátomo. E ainda heterociclicos com 2 anéis fundidos.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

através dessa aula o aluno poderá diferenciar os tipos de heterociclos existentes, bem como reconhecer heterociclos com cinco e seis membros, e suas aplicações.

PRÉ-REQUISITOS

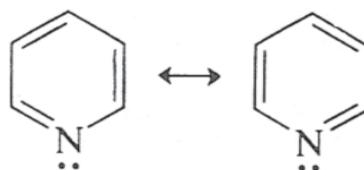
Para uma melhor compreensão desta aula o aluno deverá ter conhecimento de teoria de aromaticidade, reação de substituição aromática eletrofílica e substituição aromática nucleofílica.



A quinina é um composto heterocíclico utilizado no tratamento da malária e em muitos produtos farmacêuticos (Fonte: www.ferato.com).

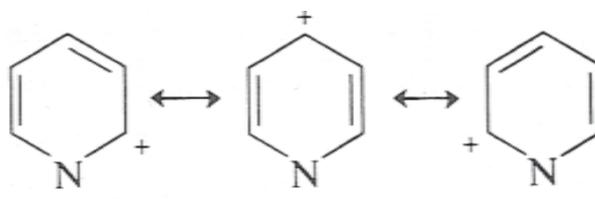
INTRODUÇÃO

Os heterociclos simples comuns podem ser divididos em dois tipos fundamentalmente diferentes: os que contêm anéis de cinco átomos. Não é simplesmente uma questão de número de átomo no anel, mas de estruturas eletrônicas diferentes nos dois tipos de anel. Como exemplo de anéis heterocíclicos de seis átomos pode considerar a *piridina*, na qual se trocou um dos átomos de carbono do benzeno por um átomo de nitrogênio. As formas de Kekulé para a piridina são análogas às do benzeno.



Piridina

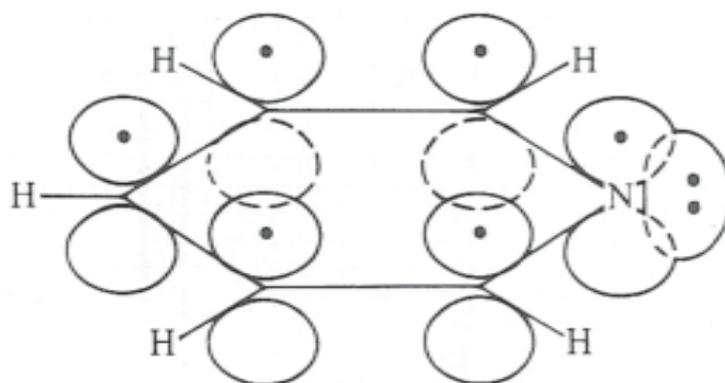
Além disto, devido à maior eletronegatividade do nitrogênio em relação ao carbono, as formas de ressonância que têm carga negativa sobre o nitrogênio e a positiva sobre um dos carbonos contribuem mais para a estrutura da piridina do que contribuiriam para o benzeno. Temos, assim, algumas formas de ressonância importantes a mais para a piridina.



Na década de 70 o composto heterocíclico Tagamet foi produzido em alta escala para o tratamento da úlcera (Fonte: <http://www.gsk.tw>).

ESTRUTURA E PROPRIEDADES FÍSICAS

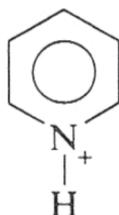
Se examinarmos os seis orbitais atômicos que constituem o sistema δ da piridina, descobriremos que eles são análogos aos do benzeno. Outra característica da piridina é a existência do par de elétrons isolado no átomo de nitrogênio em um orbital de hibridação aproximadamente sp^2 , situado no plano do anel.



Piridina

Observe que não existe um átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. Os seis orbitais δ moleculares da piridina dividem-se em três orbitais de antiligação (vazios) e três orbitais de ligação (completos). Tais orbitais são bastante semelhantes aos do benzeno, embora estejam algo distorcidos pela eletronegatividade do nitrogênio. O composto é aromático.

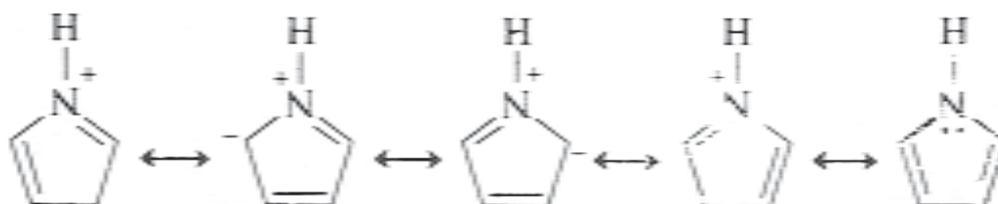
O par de elétrons no orbital sp^2 não pertence ao sistema δ , mas ao sistema σ . Quando a piridina é protonada para formar o íon pirídino, o próton liga-se a este par de elétrons.



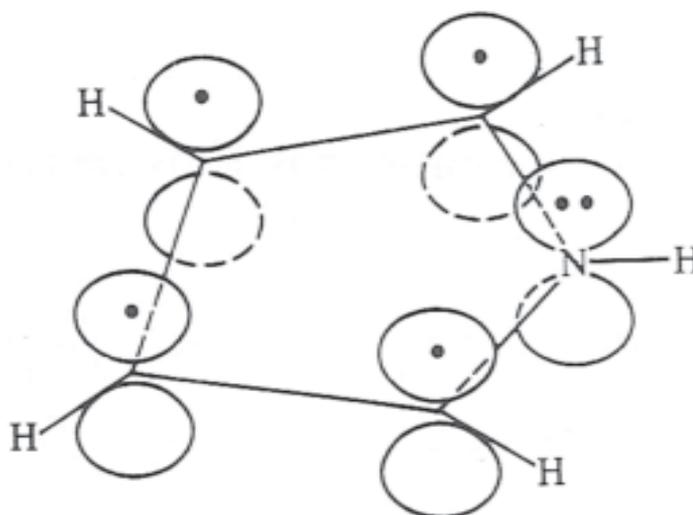
Íon pirídínio

O íon é também um sistema aromático. Uma vez que o par de elétrons isolado do nitrogênio ocupa um orbital sp^2 , ele está menos disponível para formar ligações do que o par de elétrons isolado de uma amina alifática (sp^3). O pK_a do íon pirídino é 9, enquanto que o pK_a de um íon alifático é 4. A piridina é, portanto, comparável à anilina em basicidade e é uma base 100.000 vezes mais fraca do que as aminas alifáticas.

Os anéis heterocíclicos de cinco membros Formam um grupo mais comum do que o dos compostos com anéis de seis membros. Podemos considerar o *pirrol* como um exemplo típico. O pirrol tem uma única forma de Kekulé e inúmeras formas carregadas. Embora as formas carregadas não contribuam tanto para o composto como o faria outra forma de Kekulé, sua contribuição é suficiente para aumentar consideravelmente a estabilidade do sistema. Enquanto os anéis aromáticos de seis membros têm energia de conjugação da ordem de 20-35 *kcal/mol*, os anéis de cinco membros correspondentes a têm em torno de 15-30 *kcal/mol*.



O pirrol, ao contrário da piridina, tem um hidrogênio ligado ao nitrogênio. O par de elétrons isolado do nitrogênio está em um orbital n , e, portanto, faz parte do sistema δ .



Pirrol

Isto permite a participação de seis elétrons no sistema δ , um de cada carbono e dois do nitrogênio. Existem, assim, cinco orbitais contendo seis elétrons, e temos, em consequência, um sistema aromático. Observe que os seis elétrons (um **sexteto aromático**) podem provir de seis átomos, cada qual contribuindo com um elétron (piridina) ou então, de cinco átomos, com um deles contribuindo com dois elétrons (pirrol).

Existem outros sistemas heterocíclicos semelhantes ao pirrol nos quais o nitrogênio é substituído por outro átomo. É apenas necessário que o

heteroátomo seja capaz de formar ligações sigma com os carbonos e tenha um par de elétrons em um orbital π orientado de tal modo que possa participar do sistema δ aromático. O oxigênio e o enxofre satisfazem perfeitamente estes requisitos e formam os compostos heterocíclicos chamados, respectivamente, *furano* e *tiofeno*.



Furano

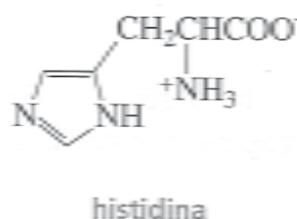
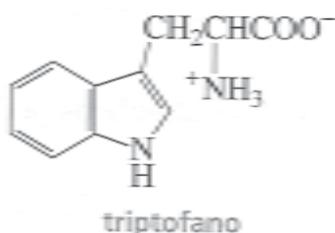
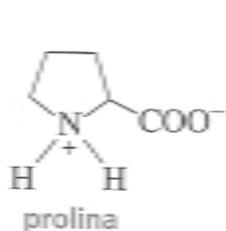


Tiofeno

A aromaticidade nestes sistemas pode ser compreendida em termos da importância das formas de ressonância iônicas. Tais formas iônicas são mais importantes, relativamente, no caso do enxofre do que no caso do oxigênio. A ordem crescente de eletronegatividade é C, S, N, O, sendo que o oxigênio é de tal modo eletronegativo, que o par de elétrons fica localizado principalmente sobre ele. A energia de conjugação do furano (16 kcal/mol) é menor do que a do pirrol (21 kcal/mol), que, por sua vez, é menor do que a do tiofeno (29 kcal/mol).

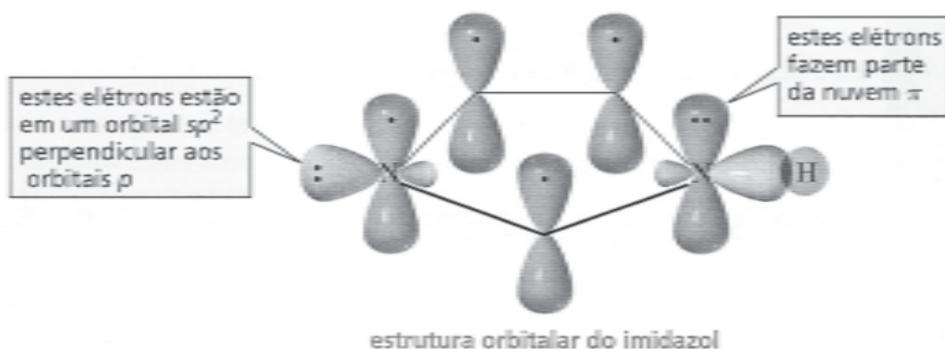
APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

As proteínas são polímeros de ocorrência natural de α -aminoácidos, três dos vinte aminoácidos de ocorrência naturais mais comuns contêm heterociclos: a prolina contém um anel pirrolidínico, o triptofano contém um anel indólico e a histidina contém um anel imidazólico.



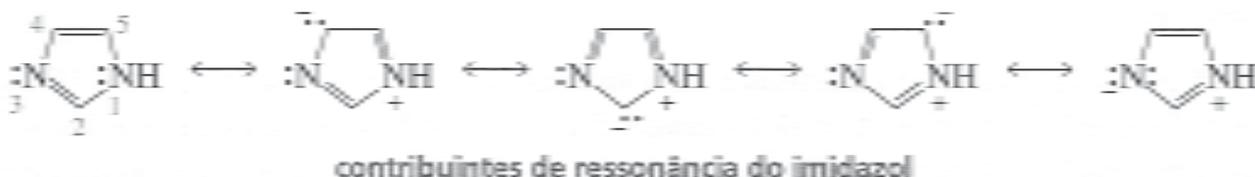
IMIDAZOL

Muitas das características estruturais que descreveremos podem estar combinadas na mesma molécula. O imidazol tem um nitrogênio do tipo piridina e outro do tipo pirrol em um anel de cinco membros é a primeira substância heterocíclica que tem dois heteroátomos.

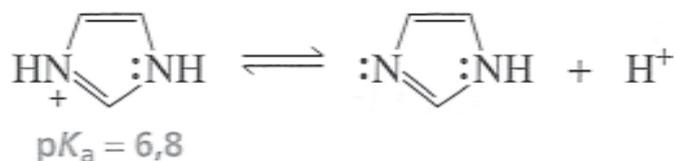


Observe que neste caso existe um hidrogênio ligado a um dos nitrogênios, mas nenhum hidrogênio ligado ao outro, de modo que as formas de ressonância são as que mostramos acima e os nitrogênios não são equivalentes. Um deles é tipo piridina e o outro é do tipo pirrol. Por transferência de prótons em reações ácido-base, os dois tipos de nitrogênio podem-se interconverter. Esse sistema é biologicamente de grande importância.

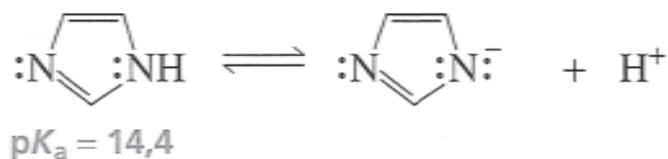
A energia de ressonância do imidazol é de 14 Kcal/mol (59 kJ/mol), significativamente menor do que a energia de ressonância do benzeno (36 kcal/mol ou 151 kJ/mol).



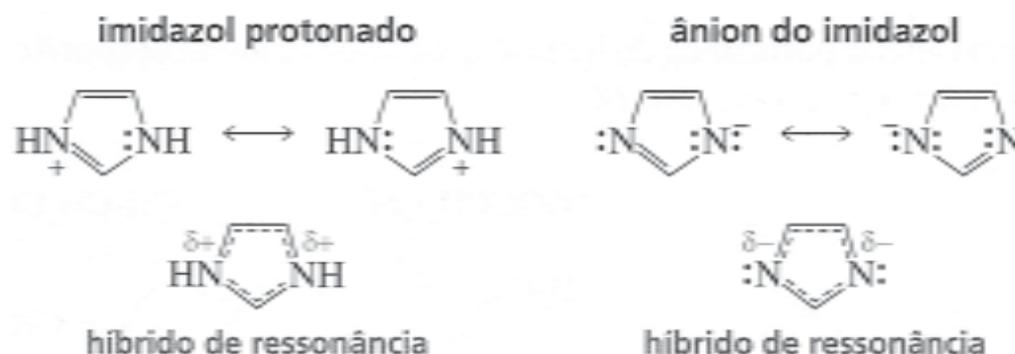
Assim como o pirrol, o imidazol é protonado em soluções ácidas porque o par de elétrons livres no orbital sp^2 não faz parte da nuvem π . Como o ácido conjugado do imidazol tem um pK_a de 6,8, o imidazol se encontra na forma protonada quanto na forma não protonada no pH fisiológico (7,3). Essa é uma das razões para que a histidina, um aminoácido que contém o imidazol, seja um importante componente catalítico de muitas enzimas.



O imidazol neutro é um ácido mais forte ($pK_a = 14,4$) do que o pirrol neutro ($pK_a \approx 17$), em razão do segundo nitrogênio do anel.

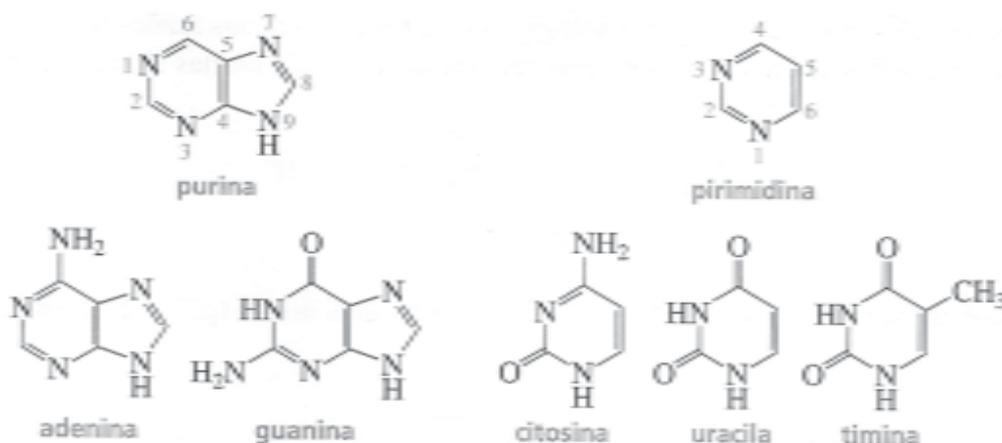


Observe que tanto o imidazol protonado quanto o ânion do imidazol têm dois contribuintes de ressonância. Isso significa que os dois nitrogênios se tornam equivalentes quando o imidazol está ou não na forma protonada.



PURINA E PIRIMIDINA

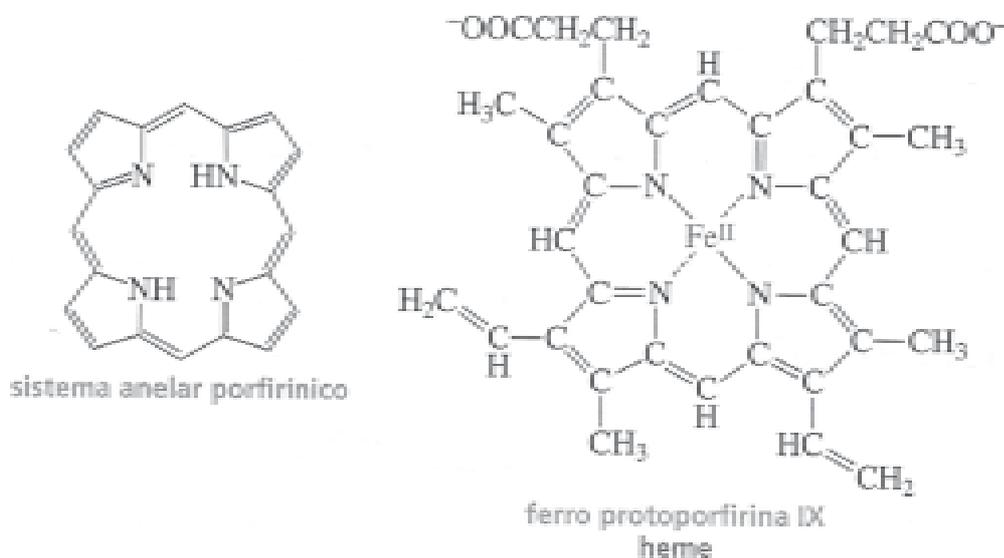
Os ácidos nucleicos (DNA e RNA) purinas e pirimidina substituídas; o DNA contém A,G,C e T, e o RNA contém A,G,C e U (o motivo de o DNA conter T em vez de U). As purinas e as pirimidinas não são encontradas na natureza. Observe que as hidroxipurinas e as hidroxipirimidinas são mais estáveis na sua forma ceto. Veremos que a preferência pela forma ceto é crucial para os próprios pares de bases no DNA.



PORFIRINA

As *porfirinas* substituídas são importantes substâncias de ocorrência natural. Um sistema anelar de porfirina consiste de quatro anéis pirrólicos unidos por uma ponte de carbono. Heme, que é encontrada na he-

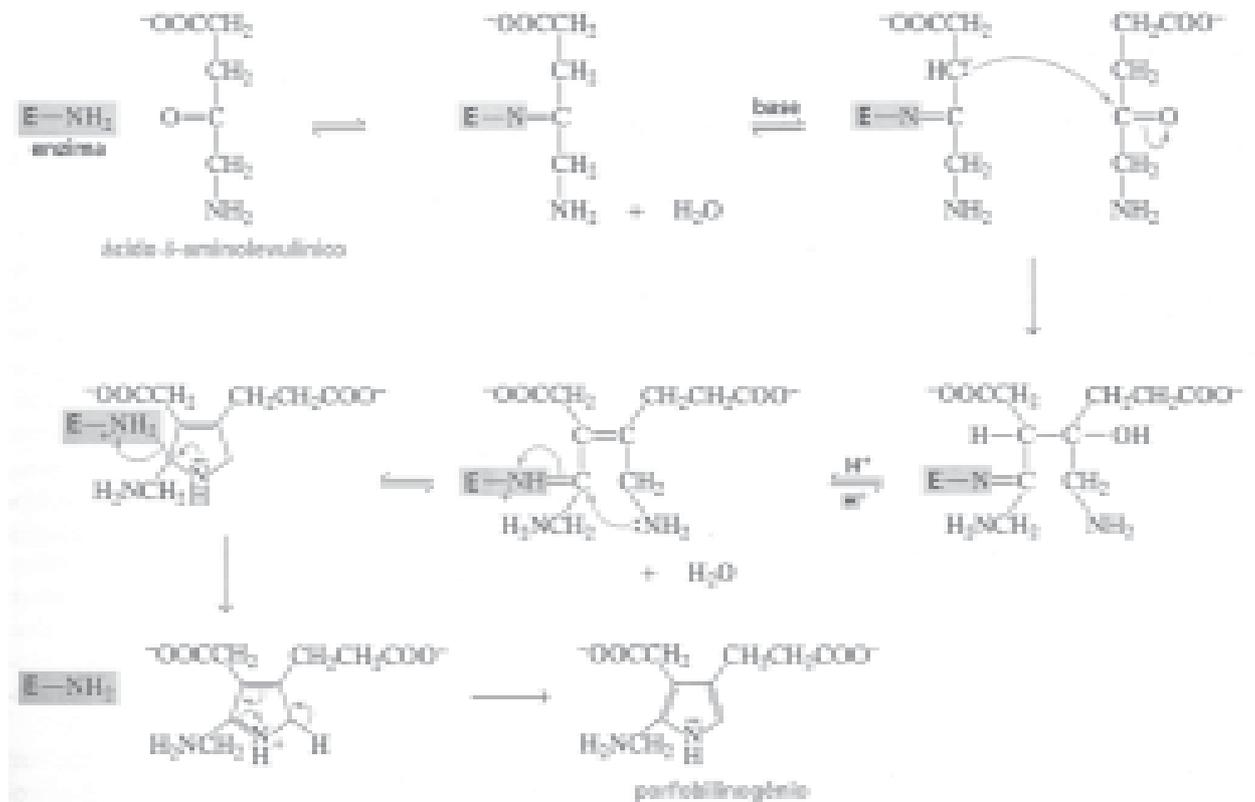
moglobina e na mioglobina, contém um íon ferro (Fe^{2+}) ligado por quatro nitrogênios do sistema anelar porfirínico do heme é conhecido como protoporfirina IX; o sistema anelar mais o átomo de ferro é denominado *ferro protoporfirina IX*.



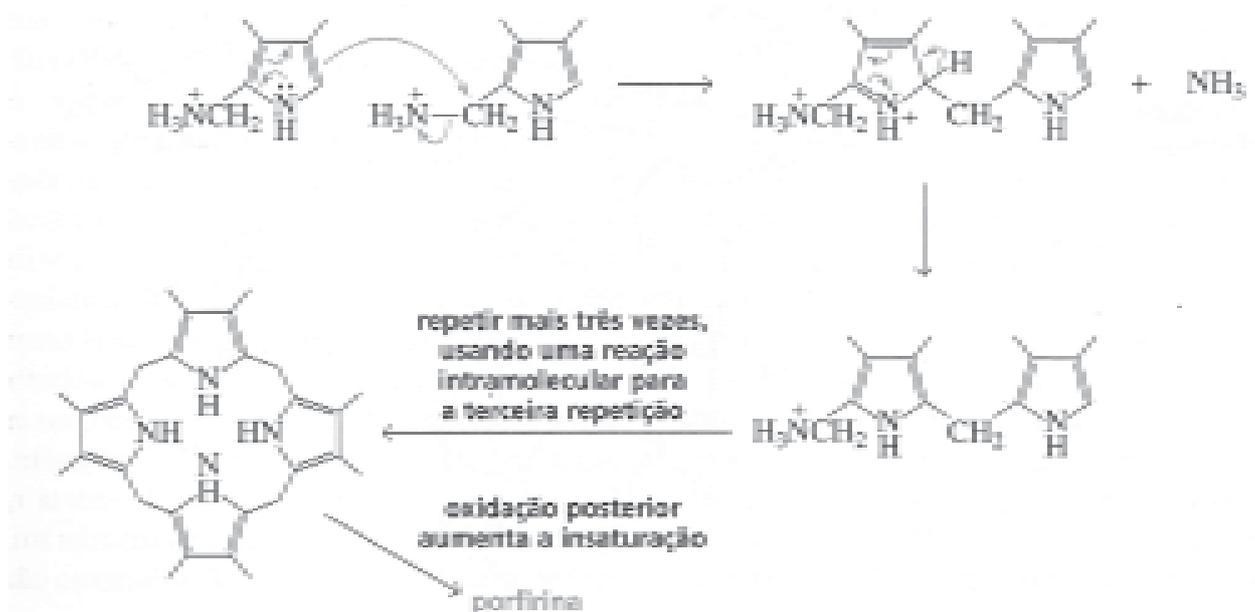
A hemoglobina é responsável pelo transporte de oxigênio para as células e pela retirada de dióxido de carbono das células, e a mioglobina é responsável pelo armazenamento do oxigênio nas células. A hemoglobina tem quatro cadeias polipeptídicas e quatro grupos heme; a mioglobina tem uma cadeia polipeptídica e um grupo heme. Os átomos de ferro na hemoglobina e na mioglobina, além de serem ligados a quatro nitrogênios do anel porfirínico, também estão ligados à histidina do componente proteínico (globina), e o sexto ligante é o oxigênio ou o dióxido de carbono. O monóxido de carbono tem aproximadamente o mesmo tamanho e a mesma forma do O_2 , mas o CO se liga mais firmemente ao Fe^{2+} do que o O_2 . Conseqüentemente, o dióxido de carbono pode ser fatal para a respiração, porque impede o transporte de oxigênio pela corrente sanguínea.

O longo sistema conjugado da porfirina confere ao sangue sua cor vermelha característica. Sua alta absorvidade molar (cerca de 160.000) permite que concentrações extremamente baixas, como $1 \times 10^{-8}\text{M}$, sejam detectadas pelo espectroscópio de UV.

Mecanismo para biossíntese da porfirina



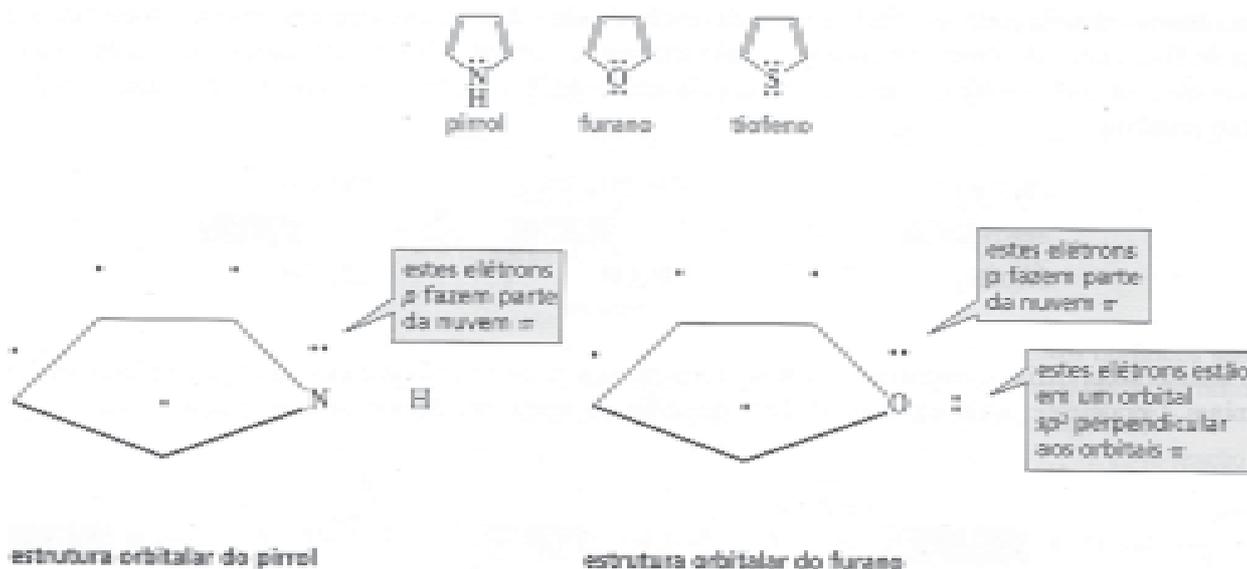
Quatro moléculas de porfobilinogênio reagem para formar a porfirina.



HETEROCÍCLICOS DE ANÉIS AROMÁTICOS DE CINCO MEMBROS

PIRROL, FURANO E TIOFENO

O pirrol, o furano e o tiofeno são heterociclos de anéis de cinco membros. Cada um apresenta três pares de elétrons δ deslocalizados. Dois dos pares são mostrados como ligações δ , e o outro é apresentado como um par de elétrons livres no heteroátomo. O furano e o tiofeno têm um par de elétrons livres que não fazem parte dos elétrons da nuvem δ . Esses elétrons estão em um orbital sp^2 perpendicular aos orbitais π . O pirrol, o furano e o tiofeno são aromáticos porque são cíclicos e planares; cada carbono do anel tem um orbital π , e a nuvem δ contém três pares de elétrons δ .



O pirrol é uma base extremamente fraca porque os elétrons no nitrogênio fazem parte da nuvem δ . Portanto, quando o pirrol é protonado, sua aromaticidade é destruída. Conseqüentemente, o ácido conjugado do pirrol é um ácido muito forte ($pK_a = -3,8$), isto é, tem forte tendência a perder um próton.

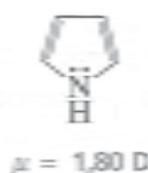
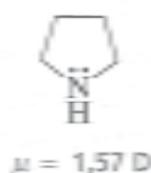
Os contribuintes da ressonância do pirrol mostram que o nitrogênio doa o par de elétrons livres para os anéis de cinco membros.



A pirrolidina – uma amina heterocíclica com anel de cinco membros – tem um momento dipolar de 1,57 D, porque o átomo de nitrogênio é o retirador de elétrons. O pirrol – uma amina heterocíclica insaturada com anel de cinco membros – tem um momento dipolar levemente maior (1,80 D). Aparentemente a habilidade do nitrogênio do pirrol de doar elétrons para o anel por ressonância compensa sua retirada de elétrons de forma indutiva.



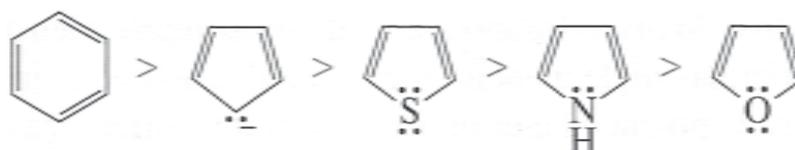
pirrolidina



pirrol

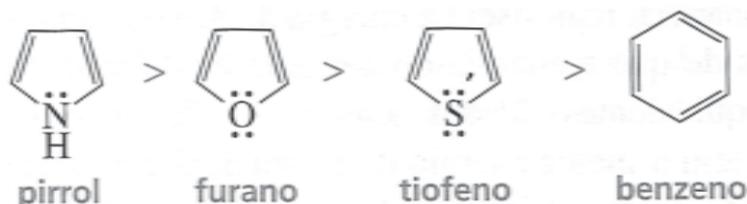
Desses heterocíclicos de cinco membros, o tiofeno, com o heteroátomo menos eletronegativo, é aquele que tem a maior energia de ressonância: o furano, com o heteroátomo mais eletronegativo, é aquele que tem a menor energia de ressonância.

Energias de ressonância relativas de algumas substâncias aromáticas

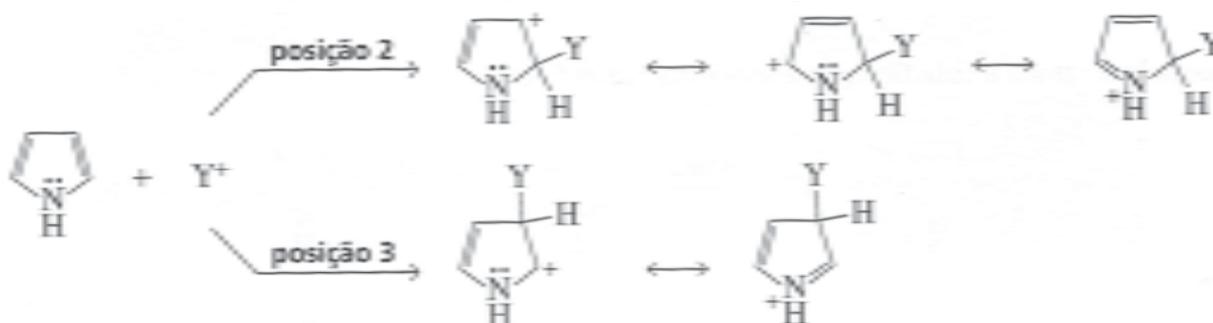


Como o pirrol, o furano e o tiofeno são aromáticos, eles sofrem reações de substituição aromática eletrofílica. São mais reativos do que o benzeno, porque tem maior capacidade de estabilizar a carga positiva no carbocátion intermediário, desde que o par de elétrons livres no heteroátomo possa doar elétrons para o anel por ressonância.

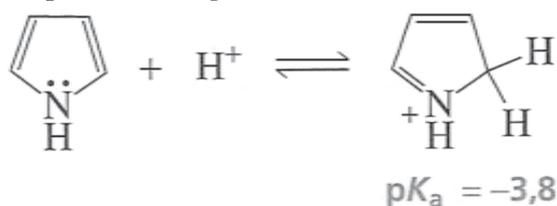
Ordem de reatividade relativa da substituição aromática eletrofila



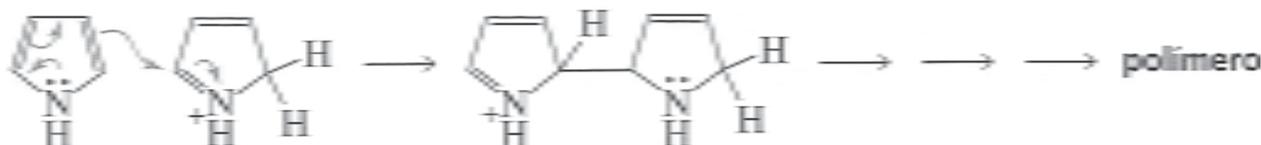
Observando a ordem de reatividade, como por exemplo, o pirrol e o furano podem verificar que o furano é menos reativo que o pirrol, isto pode ser explicado através do oxigênio do furano que é mais eletronegativo do que o nitrogênio do pirrol, por isso o oxigênio não é tão efetivo quanto o nitrogênio na estabilização do carbocátion. O tiofeno é menos reativo do que o furano porque os elétrons δ do enxofre estão no orbital $3p$, onde se sobrepõe de maneira menos efetiva do que o orbital $2p$ do nitrogênio ou do oxigênio com o orbital $2p$ do carbono.



Se analisarmos o híbrido de ressonância do pirrol indica que existe uma carga parcial positiva no nitrogênio, portanto, o pirrol é melhor protonado no C-2 do que no nitrogênio.

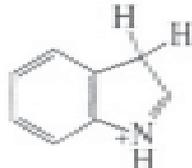
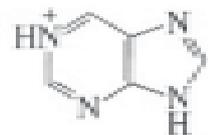
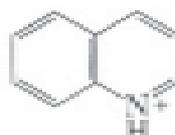
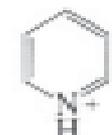


O pirrol é instável em soluções de ácidos fortes porque, uma vez protonado, pode se polimerizar rapidamente.



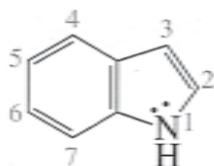
O pirrol é mais ácido do que as aminas saturadas análogas, porque no pirrol o nitrogênio tem hibridização sp^2 , portanto, é mais eletronegativo do que o nitrogênio sp^3 da amina saturada. A acidez do pirrol também é aumentada em consequência da estabilização de sua base conjugada pela deslocalização dos elétrons.

Tabela 1: Valores de pK_a de diversos heterociclos nitrogenados

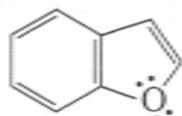
 $pK_a = -3,8$	 $pK_a = -2,4$	 $pK_a = 1,0$	 $pK_a = 2,5$	 $pK_a = 4,85$	 $pK_a = 5,16$
 $pK_a = 6,8$	 $pK_a = 8,0$	 $pK_a = 11,1$	 $pK_a = 14,4$	 $pK_a = -17$	 $pK_a = -36$

INDOL, BENZOFURANO E BENZOTIOFENO

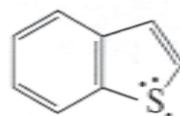
O indol, benzofurano e benzotiofeno são aromáticos porque são cíclicos e planares, cada carbono do anel tem um orbital p e a nuvem δ de cada substância que possui cinco pares de elétrons δ .



indol



benzofurano

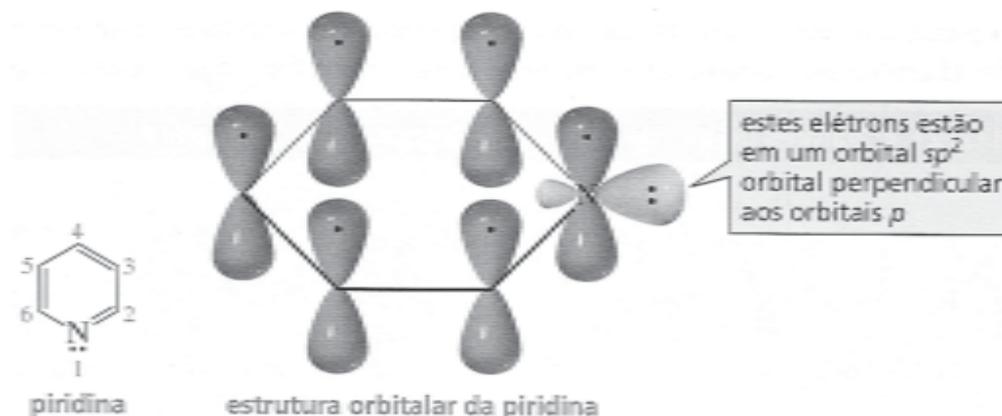


benzotiofeno

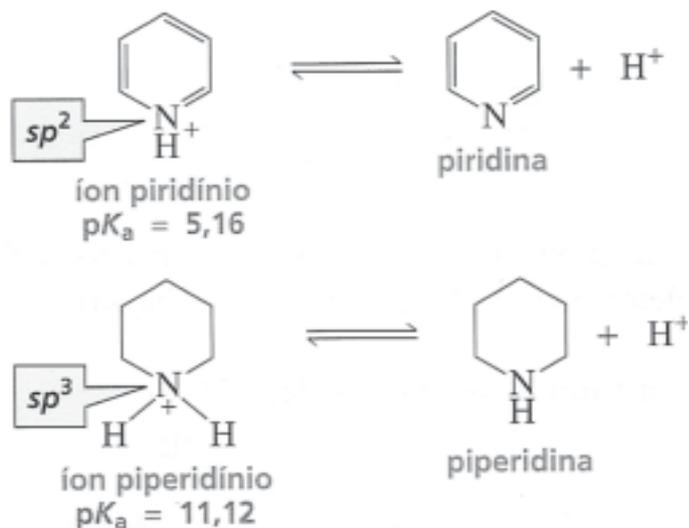
HETEROCÍCLICOS DE ANÉIS AROMÁTICOS DE SEIS MEMBROS

PIRIDINA

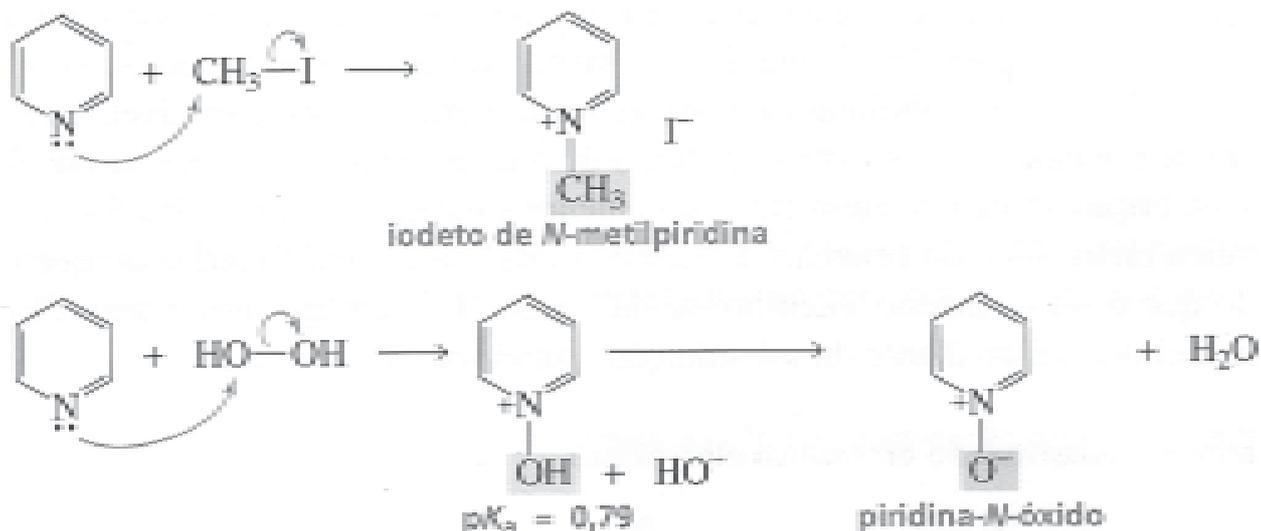
Quando um dos carbonos do anel benzênico é substituído por um nitrogênio, a substância resultante é chamada de piridina.



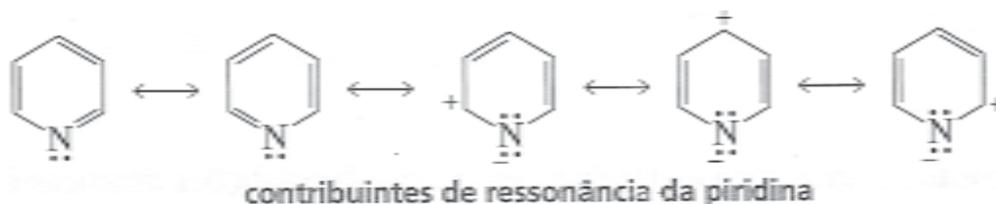
O íon piridínio é um ácido mais forte do que um íon amônio típico, por que o hidrogênio ácido do íon piridínio está ligado a um nitrogênio com hibridização sp^2 , que é mais eletronegativo do que um nitrogênio com hibridização sp^3 .



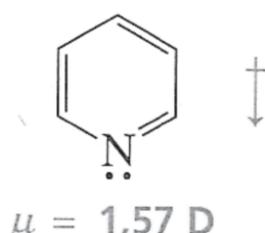
A piridina é uma amina terciária, por isso sofre reações características de aminas terciárias. Ela sofre, por exemplo, reações de S_N2 com haletos de alquila e reage com peróxidos de hidrogênio para formar N-óxido.



A piridina é aromática. Assim como o benzeno, ela apresenta dois contribuintes de ressonância sem carga. Como o nitrogênio é retirador de elétrons, a piridina tem três contribuintes de ressonância carregadas que o benzeno não tem.

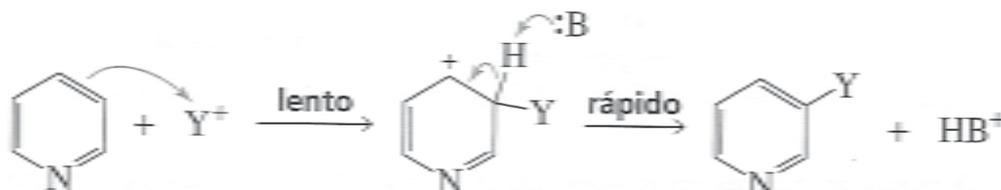


O momento dipolar da piridina é 1,57 D. Assim como indicado pelos contribuintes de ressonância e o mapa do potencial eletrostático, o nitrogênio retirador de elétrons está na parte final negativa do dipolo.



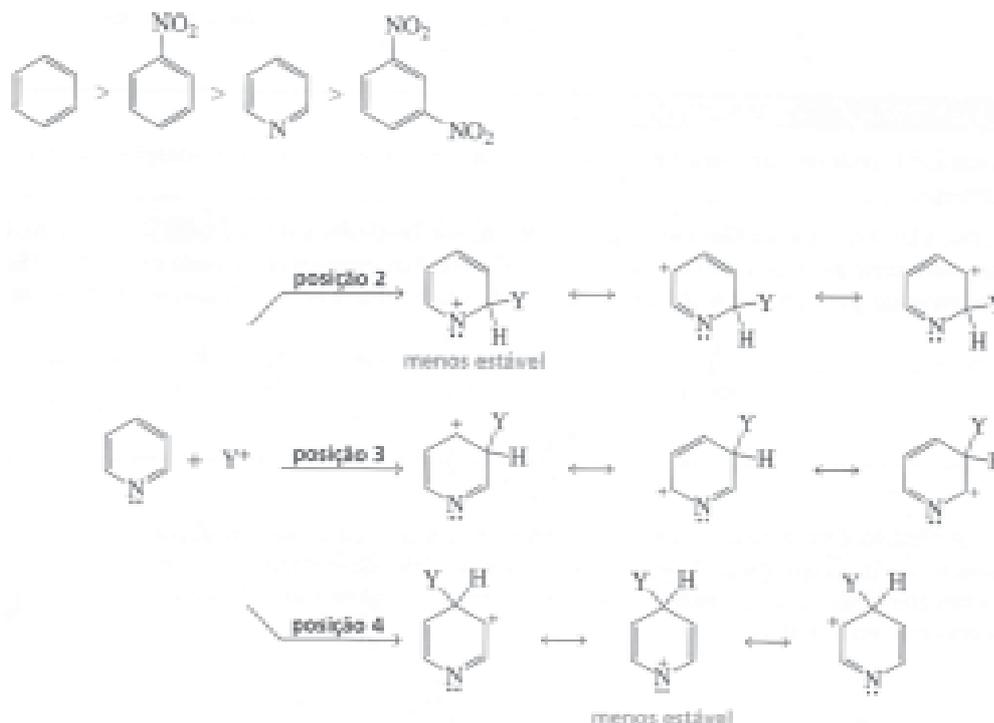
Por ser aromática, a piridina (assim como o benzeno) sofre reações de substituição aromática eletrofílica (: B é uma base na solução).

Mecanismo para substituição aromática nucleofílica

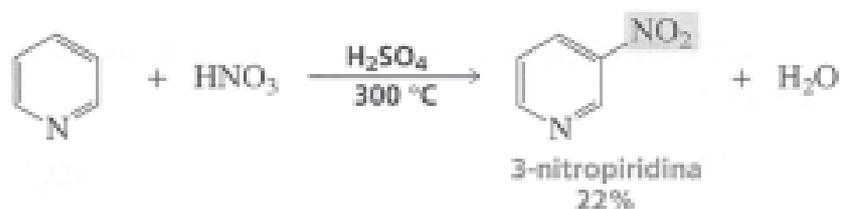
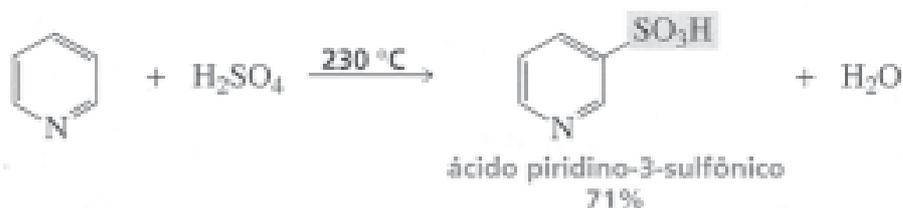
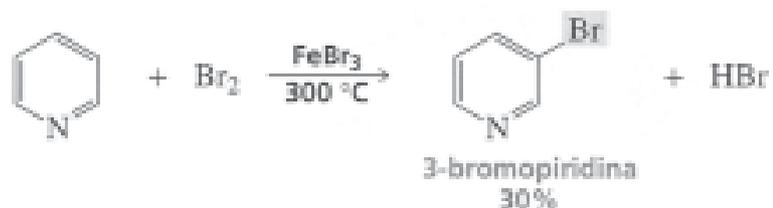


A substituição aromática eletrofílica da piridina ocorre no C-3 porque o intermediário mais estável é obtido pela troca de um substituinte eletrofílico naquela posição. Quando o substituinte é trocado no C-2 ou no C-4, um dos contribuintes de ressonância é particularmente instável, pois seu átomo de nitrogênio tem um octeto incompleto e uma carga positiva. O átomo de nitrogênio retirador de elétrons faz com que o intermediário obtido de uma substituição aromática eletrofílica seja menos estável do que o carbocátion intermediário obtido de uma substituição aromática eletrofílica de benzeno. Portanto, a piridina é menos reativa do que o benzeno. Aliás, também é menos estável do que o nitrobenzeno.

Reatividade relativa diante da substituição aromática nucleofílica

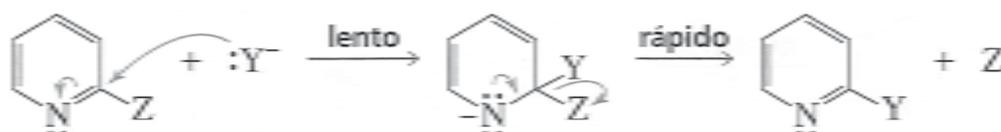


A piridina, portanto, sofre reações de substituição aromática eletrofílica somente sob condições drásticas e freqüentemente os rendimentos dessas reações são muito baixos. Se o nitrogênio for protonado sob condições reacionais, a reatividade diminuirá muito, porque o nitrogênio carregado positivamente levará a um carbocátion intermediário muito menos estável.



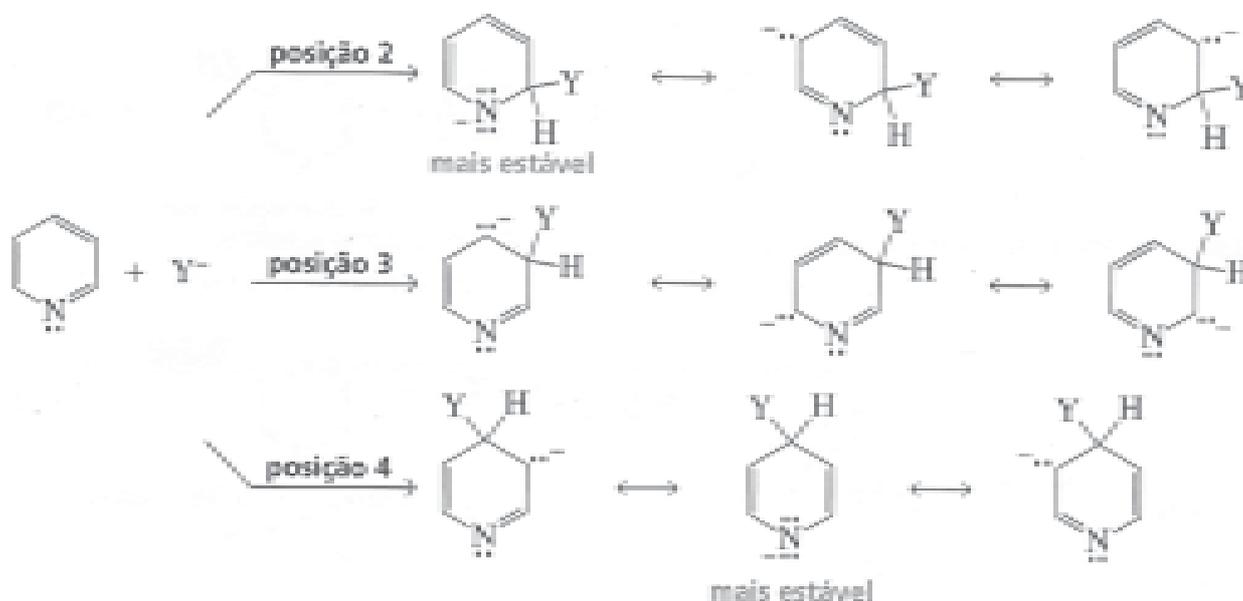
Como a piridina é *menos* reativa do que o benzeno diante da substituição aromática *eletrofílica*, não surpreende o fato de a piridina ser *mais* reativa do que o benzeno diante de reações de substituição aromáticas *nucleofílicas*. O átomo de nitrogênio retirador de elétrons que destabiliza o intermediário na substituição aromática eletrofílica estabiliza-o nas reações de substituição aromática nucleofílica.

Mecanismo da substituição aromática nucleofílica



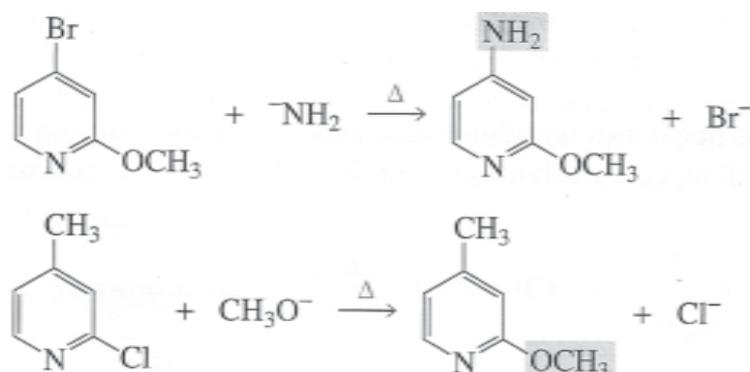
A substituição aromática nucleofílica da piridina ocorre no C-2 e no C-4 porque o ataque nessas posições leva aos intermediários mais estáveis. Somente quando o ataque nucleofílico ocorre em tais posições é obtido um contribuinte de ressonância que tem a maior densidade eletrônica no nitrogênio, o átomo mais eletronegativo dos átomos do anel.

Estruturas de intermediários que podem ser formados da reação de um nucleófilo com a piridina.

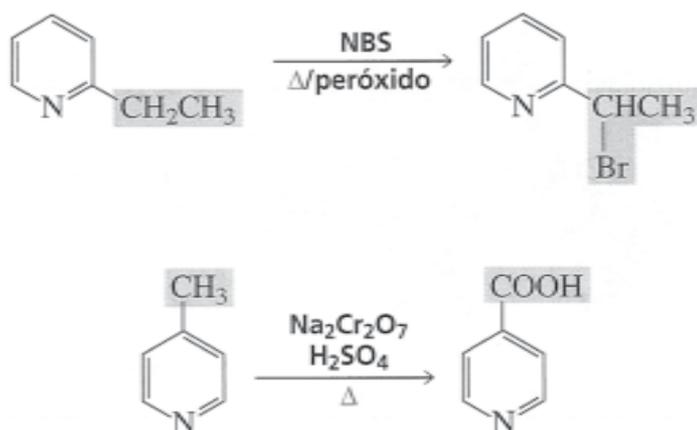


Se os grupos de saída no C-2 e no C-4 são diferentes, o nucleófilo que se aproxima substituirá preferencialmente a base mais fraca (o grupo de saída). A piridina é menos reativa do que o benzeno diante da substitui-

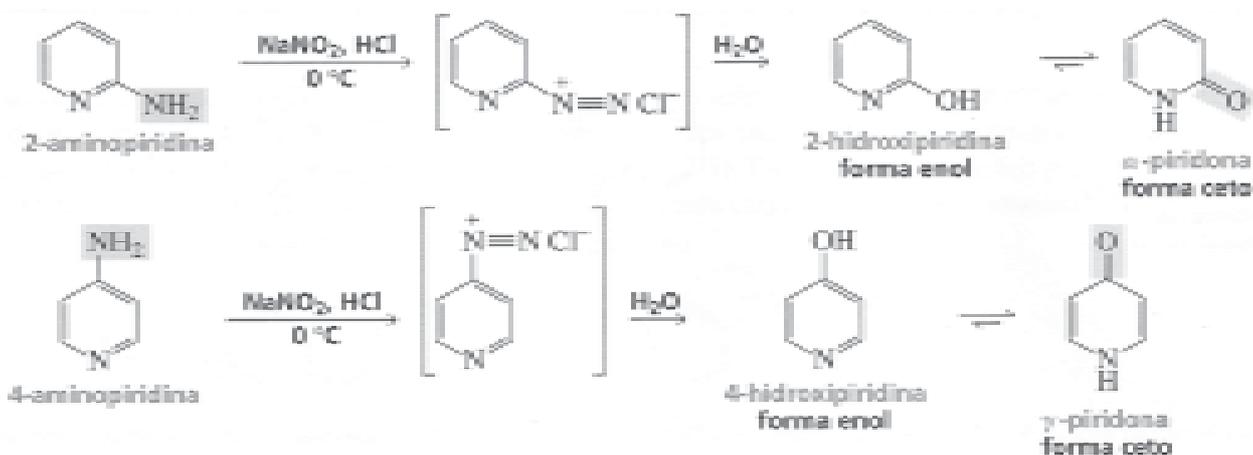
ção aromática eletrofílica e mais reativa do que o benzeno diante da substituição aromática nucleofílica.



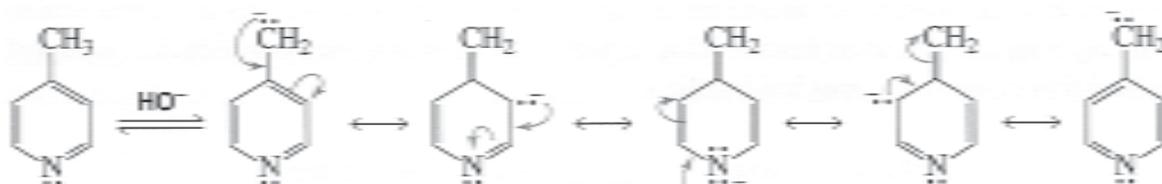
As piridinas substituídas sofrem muitas das reações nas cadeias laterais pelos benzenos substituídos. Piridinas alquil-substituídas, por exemplo, podem ser bromadas e oxidadas.



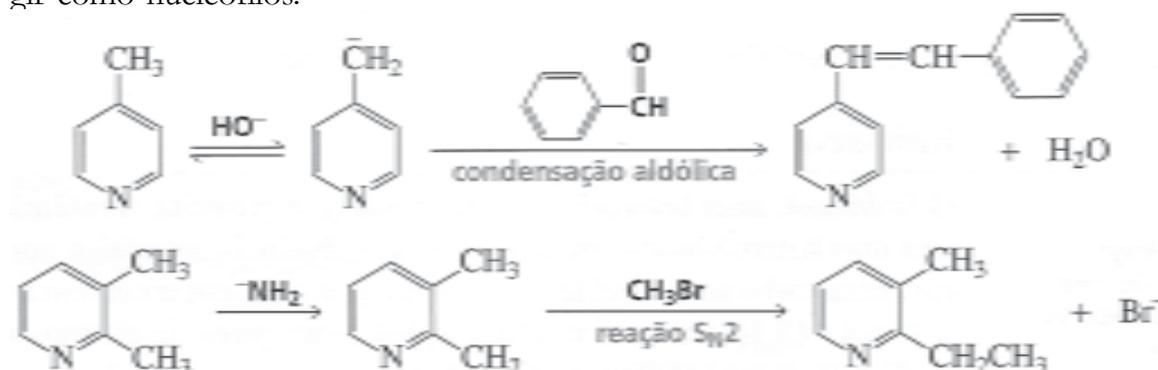
Quando 2-aminopiridina ou 4-aminopiridina é diazotada, forma-se a α -piridona ou a γ -piridona. Os sais de diazônio parecem reagir imediatamente com a água para formar uma hidroxipiridina. O produto da reação é uma piridona, porque a forma ceto de uma hidroxipiridina é mais estável do que a forma enol.



O nitrogênio retirador de elétrons faz com que os hidrogênios á dos grupos alquila ligados nas posições 2 e 4 do anel piridínico tenham aproximadamente a mesma acidez dos hidrogênios á das cetonas.

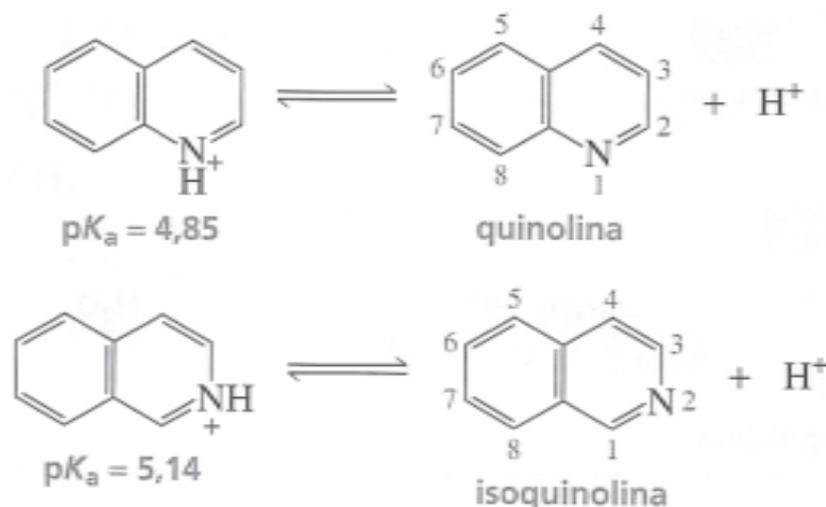


Conseqüentemente, os hidrogênios á dos substituintes alquílicos podem ser removidos por uma base, e os carbânions resultantes podem reagir como nucleófilos.



QUINOLINA E ISOQUINOLINA

A quinolina e a isoquinolina são conhecidas como *benzopiridinas* porque as duas têm um anel benzênico e um anel piridínico. Assim como o benzeno e a piridina, são substâncias aromáticas. Os valores de pK_a de seus ácidos conjugados são similares aos pK_a do ácido conjugado da piridina. (Para que os carbonos na quinolina e na isoquinolina tenham o mesmo número de carbonos, na isoquinolina o nitrogênio é designado com a posição 2, e não com o menor número possível).



CONCLUSÃO

Nesta aula podemos compreender e diferenciar os heterociclos aromáticos de anéis de cinco e seis membros e ainda os heterociclos biologicamente importantes.

O pirrol, o furano e o tiofeno são substâncias aromáticas que sofrem reações de substituição aromática eletrofílica preferencialmente no C-2. A piridina é formada com a substituição de um dos carbonos do benzeno por um nitrogênio, essa substância aromática sofre reações de substituição aromática eletrofílica no C-3 e reações de substituição aromáticas nucleofílicas no C-2 e no C-4, ela é menos reativa do que o benzeno diante da substituição aromática eletrofílica e mais reativa do que o benzeno diante da substituição aromática nucleofílica.

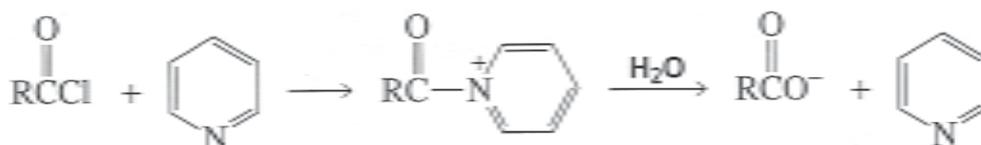
O imidazol é heterociclo do aminoácido histidina, sendo a primeira substância heterocíclica que apresenta dois heteroátomos.

ATIVIDADES



1. Uma amida pode ser formada a partir da reação de um cloreto de acila com uma solução aquosa de piridina? Explique sua resposta.

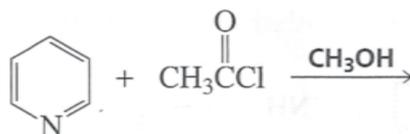
Sugestão: Uma amida não pode ser formada porque o nitrogênio carregado positivamente faz com que a piridina seja um excelente grupo de saída. Portanto, o produto final da reação será um ácido carboxílico. Se o pK_a final da solução for maior do que o pK_a do ácido carboxílico, o ácido carboxílico estará predominantemente em sua forma básica.



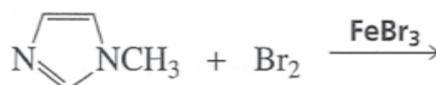
2. Use contribuintes de ressonância para explicar por que o pirrol é melhor protonado no C-2 do que o nitrogênio.

3. Dê os produtos das reações a seguir:

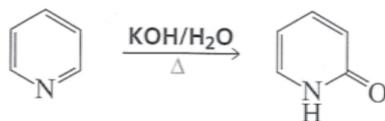
a)



b)

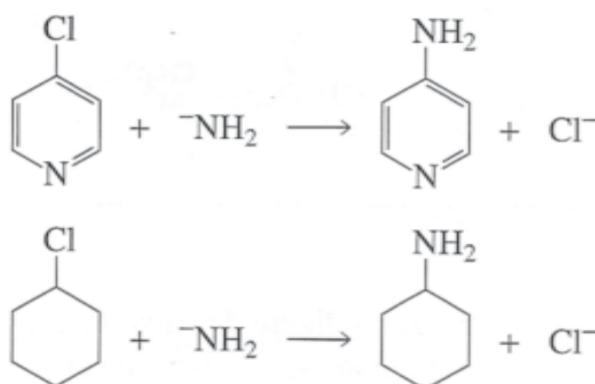


4. Proponha o mecanismo para a reação e indique qual o produto final formado.



AUTO-AVALIAÇÃO

1. Explique por que o pirrol ($pK_a = 17$) é menos ácido do que o ciclopentadieno ($pK_a = 15$) apesar de o nitrogênio ser consideravelmente mais eletronegativo do que o carbono.
2. Compare os mecanismos das reações abaixo:



REFERÊNCIAS

- ALLINGER, Norman L. et al. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2004.
- BRUCE, Paula Yurkanis. **Química Orgânica**, v. 2. São Paulo: Pearson, 2006.
- SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig. **Química Orgânica**, v. 2. São Paulo: LTC, 2006.
- MCMURRY, John. **Química Orgânica: Combo**. São Paulo: Thomson Learning, 2005.
- PETER, K.; VOLLHARDT, C; SCHORE, Neil E. **Química Orgânica: estrutura e função**. São Paulo: Bookman, 2004.