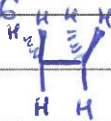


## Tema: Análise conformacional

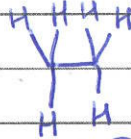
A análise conformacional consiste ~~na~~ no estudo das possíveis conformações <sup>de um composto</sup> e suas estabilidades relativas de acordo com a energia associada ao giro de uma ligação. As ligações simples apresentam uma energia associada a este giro relativamente baixa, com isso um composto que possui ligações simples ~~conseguirá~~ consegue apresentar diferentes conformações e as conformações podem estar em equilíbrio no meio ou não, dependendo de seus substituintes e a interação ~~entre~~ entre eles.

Para se analisar as conformações de um composto é comum utilizar a projeção de Newman, onde se visualiza <sup>uma</sup> ligação C-C, por exemplo, de frente. As projeções em perspectiva e lineares também ajudam, pois estas conformações são analisadas de forma tridimensional.

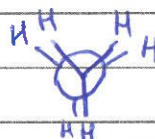
Ex:  $C_2H_6$



projeção em perspectiva



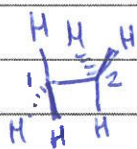
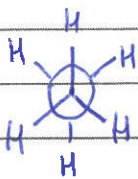
projeção planar ~~em perspectiva~~



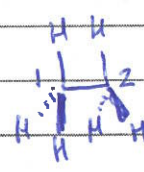
projeção de Newman

Ao se analisar o etano como o exemplo acima, é possível observar que existem 2 tipos de conformações possíveis a partir do giro da ligação C-C. A conformação eclipsada e a conformação coplanar.

Observe as representações abaixo:



,



conformação coplanar

conformação eclipsada

Note que na projeção de Newman o carbono da frente da ligação  $C_1-C_2$ , o  $C_1$  é representado por um ponto e as

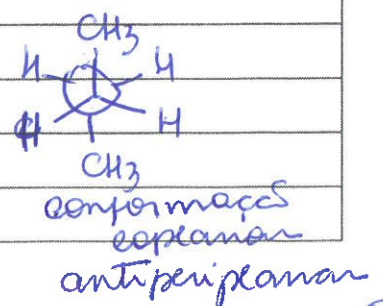
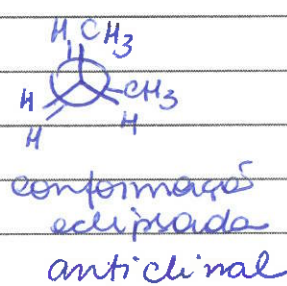
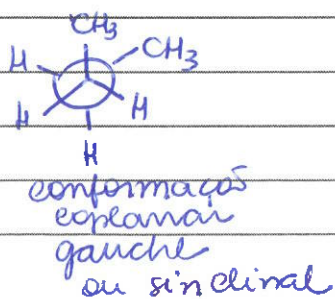
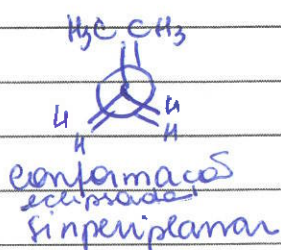


ligações de hidrogênio saem dele, enquanto que o C<sub>2</sub> é representado por um círculo maior e as ligações saem desse círculo maior, que representa as substituintes do carbono posterior ao ponto de observação para o desenho do composto. Neste exemplo ~~o~~ há interação entre os substituintes de forma significativa quando estes estão ~~na~~ na conformação eclipsada, podendo ser esta a conformação não preferencial, com energia torsional maior. Vale destacar que a análise conformacional de compostos tem como base o ângulo ~~de~~ diedro dos compostos, este ângulo é analisado partir de ~~o~~ 3 ligações seguidas.

Outro fato importante é que esta análise conformacional geralmente ~~é~~ é realizada apenas em compostos com ligações simples, pois as ligações duplas apresentam uma alta energia de rotação associada, com isso é difícil e necessita de muita energia o sistema com ligações duplas girar, por esta razão que os isômeros cis e trans são facilmente identificados e isolados, pois a interconversão de um no outro é dificultada por essa energia de rotação alta das ligações  $\pi$ .

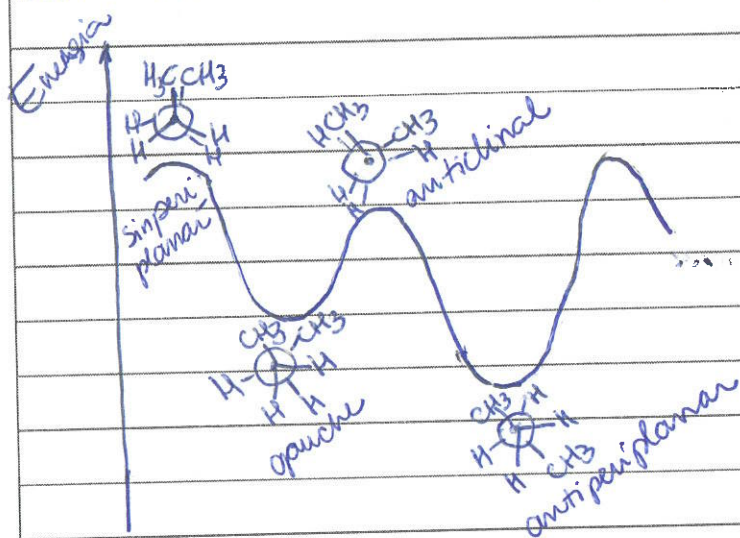
Agora ao analisar compostos maiores como o butano, é possível observar que, conforme a representação abaixo, ~~as~~ as ligações dos carbonos C1-C2 e dos carbonos C3-C4 tem um comportamento semelhante ao que diz respeito sobre seus conformeros ao etano, na qual ~~o~~ apresentam 2 conformações, a conformação eclipsada e a conformação coplanar, porém ao se analisar a ligação C3-C2 é possível observar 4 conformações com diferentes ângulos diedros entre os substituintes CH<sub>3</sub>.

Observe as representações abaixo:

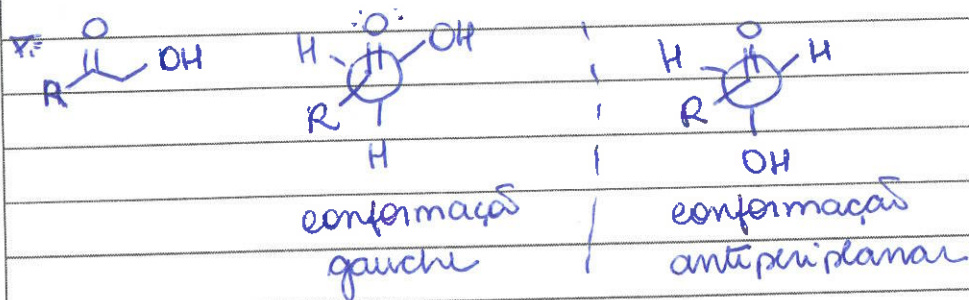




Observe que os substituintes metilas ( $\text{CH}_3$ ) ficam a distâncias diferentes em relação ao ângulo diedro das ligações, sendo  $0^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $120^\circ$  e  $180^\circ$  as representações das conformações eclipsada sinperiplanar, coplanar gauche ou sinclinal, eclipsada anticlinal e coplanar anti-periplanar. Cada conformação apresenta uma energia associada e as conformações mais estáveis são as conformações coplanaras, como a gauche ou a anti-periplanar. Neste exemplo a conformação anti-periplanar é a mais estável, com menor energia, como demonstrada no gráfico abaixo:



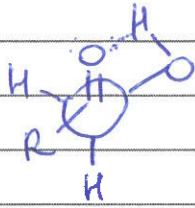
Com esses dados acredita-se que a conformação prevalente do butano seja a conformação anti-periplanar. Porém existem alguns casos em que a conformação preferencial possa ser a conformação gauche, devido as interações intramoleculares, como é o caso de  $\alpha$ -hidro-cetonas, observe abaixo:



Observe que a conformação gauche apresenta um fator importante de estabilização da conformação, onde o par de elétrons não ligante da cetona tem a capacidade de interagir com o hidrogênio da hidroxila formando uma

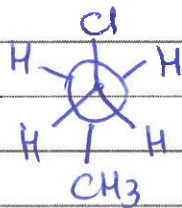
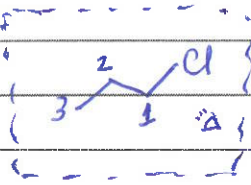


ponte de hidrogênio intramolecular, como será representado abaixo:

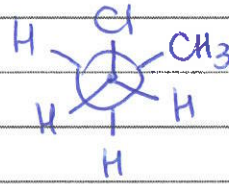


Este fato estabiliza a conformação e esta se torna a de menor energia.

Outro exemplo que se pode destacar este fenômeno é o caso da 1-cloropropano, onde as conformações gauche e anti-periplanar serão demonstradas abaixo:

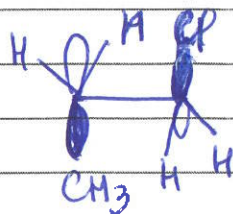


conformação anti-periplanar

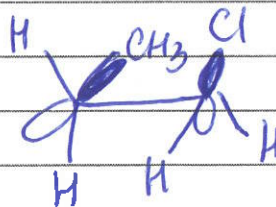


conformação gauche

Neste caso a conformação gauche é preferencial porque no caso da conformação anti-periplanar o orbital molecular antiligante da ~~confor~~ ligação C-CH<sub>3</sub> fica com seu lobo voltado para cima, na direção dos orbitais ligantes da ligação C-Cl o que ocasiona em uma interação desfavorável, com isso a conformação gauche é considerada a mais estável e de menor energia, sendo a conformação predominante. Observe abaixo o esquema:



conformação anti-periplanar

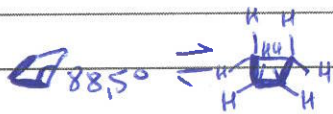


conformação gauche



em relação aos cicloalcanos, a análise conformacional tem grande importância pois estes compostos apresentam <sup>uma</sup> ~~de~~ ~~representação~~ ~~da~~ tensão angular, pois um ciclo normalmente apresenta um ângulo de ligação  $sp^3$  menor que o de compostos acíclicos e as conformações <sup>de menor energia</sup> destes compostos tendem a apresentarem seus maiores ângulos de ligação mais próximos de ~~109~~  $109.5^\circ$  um ângulo de ligação  $sp^3$  para diminuir <sup>essa</sup> ~~a~~ tensão angular.

No caso dos compostos cíclicos de 3 membros como ciclopropanos, epóxidos, dentre outros, sua única conformação possível é a planar, pois não se tem muita liberdade conformacional nesses casos. Já os ciclos de 4 membros é possível observar a conformação do tipo ASA, pois parece uma asa mesmo com o dobramento de 2 ligações e a geração do ângulo de  $88.5^\circ$ , observe o exemplo abaixo do ciclobutano:

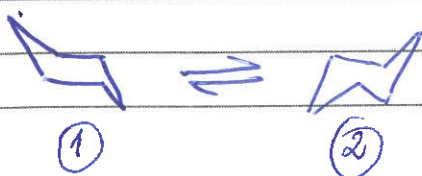


Essa conformação está em equilíbrio com a conformação mais planarizada, e estes compostos apresentam alta tensão angular.

Já os anéis de 5 membros, como o ciclopentano tem como conformação preferencial a conformação do tipo CARTA, onde 4 carbonos podem estar localizados no plano e um carbono da ponta pode se localizar acima ou abaixo do plano, como demonstrado abaixo:

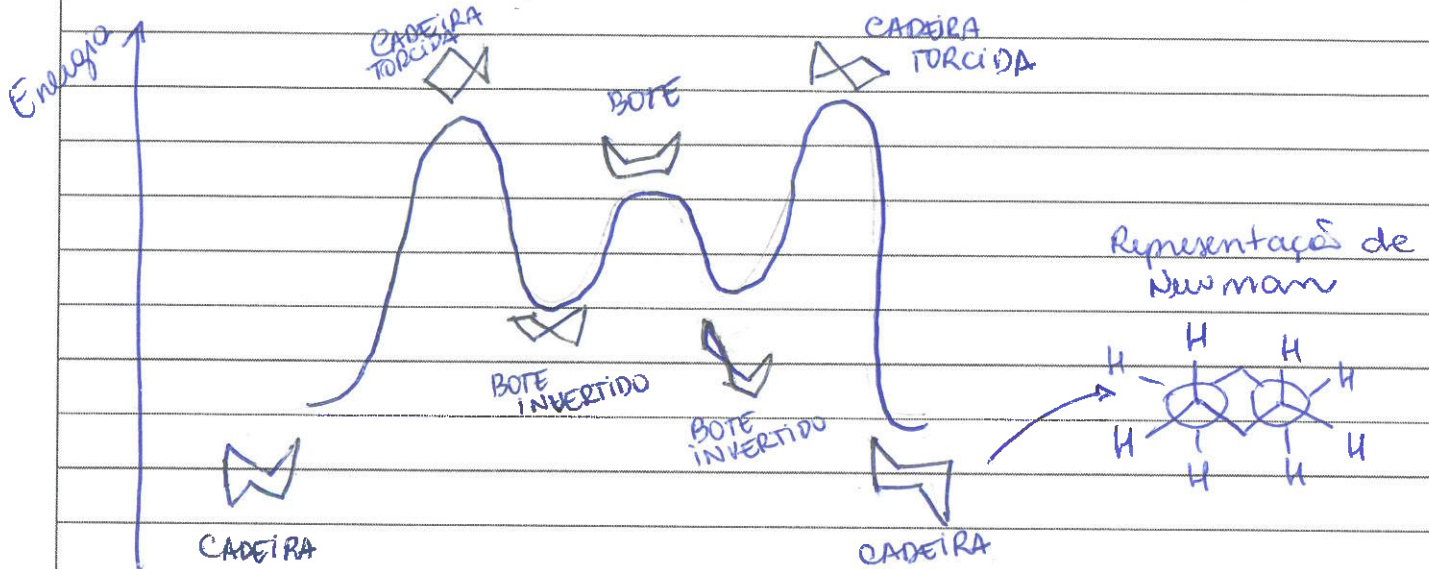


Os ciclohexanos são os compostos mais estudados com relação a sua conformação, pois apresentam grande interesse biológico e sintético. A conformação mais estável é a conformação cadeira, como demonstrado abaixo:

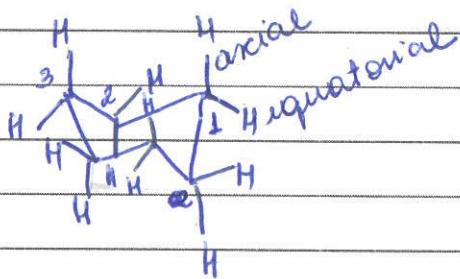




Para que a conformação cadeira 1 se converta na conformação cadeira 2 é necessário que este ciclohexano altere sua conformação em 5 outras conformações de mais alta energia, como será demonstrado abaixo:

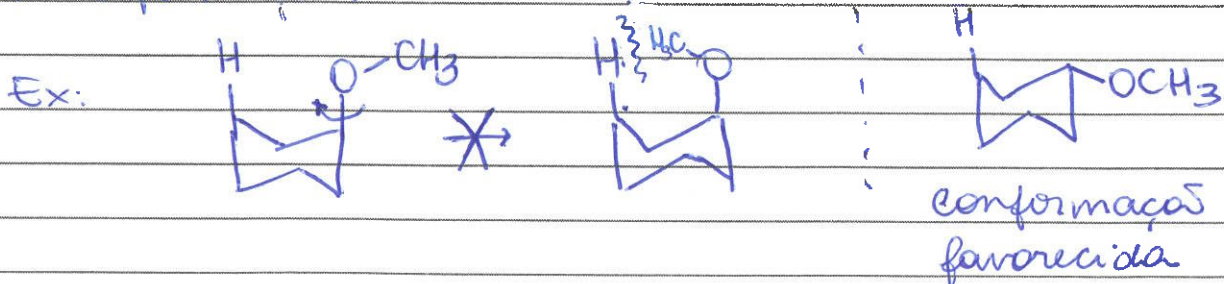


Nesta conformação mais estável de cadeira os substituintes podem estar na posição axial ou equatorial, como sua representação a seguir:



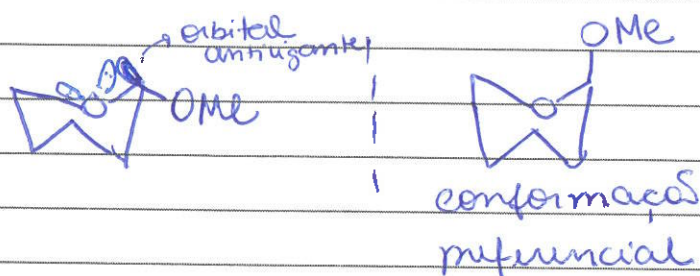
Dependendo dos substituintes a conformação pode ser modificada tendo a possibilidade de apenas uma conformação preferencial.

Se o substituinte que estiver no carbono 1 for volumoso, a probabilidade de ele estar em posição equatorial é alta pois existe uma interação entre os substituintes axiais do C<sub>2</sub> e do C<sub>6</sub> conhecida como interação 1,3-diaxial que é desfavorável e aumenta a energia desta conformação.





Porém, como de costume, existe excessões e isto é observado quando piranos substituídos no C2 por metoxilas são analisados. Observe abaixo:



Neste exemplo é possível observar que o orbital antiligante da ligação C-O da metoxila quando fica em posição equatorial interage de forma negativa com os elétrons não compartilhados do oxigênio, levando a conformação onde o substituinte metoxila (OMe) está em axial ser a conformação preferencial, pois a interação 1,3-diaxial é menos desfavorável em comparação ~~com~~ a interação orbital apontada acima.

No texto ~~anterior~~ foram apontados algumas definições e exemplos clássicos e de algumas excessões das análises conformacionais de compostos orgânicos. Essa análise conformacional pode ser realizada também em programas computacionais de modelagem molecular e muitas vezes podem ser confirmadas por difrações de raios-x de compostos cristalizáveis onde se obtém o conformero de menor energia, ou seja, o mais estável sob aquelas condições. Os métodos computacionais tendem a considerar somente os fatores intrínsecos das moléculas, pois estes cálculos acabam por considerar o vácuo como ambiente externo. O que muitas vezes temos que refletir em algumas reações seria: se o ambiente que o composto está inserido irá alterar essa conformação mais estável e com isso a reação se tornar não favorável.



Tema: Química de compostos heterocíclicos saturados:  
reações e síntese

Os compostos heterocíclicos como o próprio nome já diz são compostos que apresentam ao menos um heteroátomo, como oxigênio, nitrogênio ~~e enxofre~~ e são ~~cíclicos~~ cíclicos. Neste caso será abordado sobre os heterocíclicos saturados, que são compostos cíclicos que não apresentam aromaticidade. Suas propriedades se assemelham aos compostos alifáticos e as ~~principais~~ principais reações envolvem a abertura do anel, muito devido a tensão angular e também devido ao fato do heteroátomo ser muitas vezes um bom grupo abandonador.

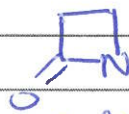
Esses compostos são muito encontrados na natureza como em produtos naturais, principalmente na classe dos alcalóides, mas flavonóides também apresentam alguns compostos contendo heterocíclicos saturados. Uma classe muito conhecida de antibióticos derivados da penicilina e da cefalosporina apresentam o núcleo  $\beta$ -lactâmico como núcleo fundamental. Além disso, na síntese orgânica os tetrahidropiranos (THF) e o dióxano são solventes apólicios muito usados.



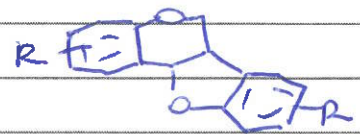
tetrahidropirano  
(THF)



Dioxano



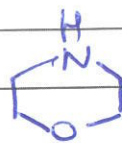
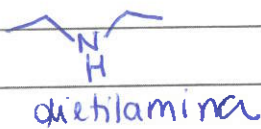
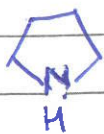
$\beta$ -lactam



pterocarpone  
(composto derivado  
de produto natural da  
classe dos flavonóides)

As pirrolidinas e as piperazinas são compostos muito versáteis que ~~podem~~ apresentam um caráter básico semelhante a aminas básicas e são mais básicas que dietilaminas, devido ao nitrogênio estar em um ciclo e as etilas ~~podem~~ com muita liberdade conformational que a dietilamina, o par de elétrons não compartilhado fica mais disponível.

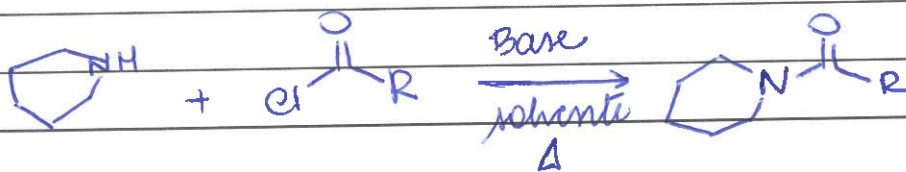




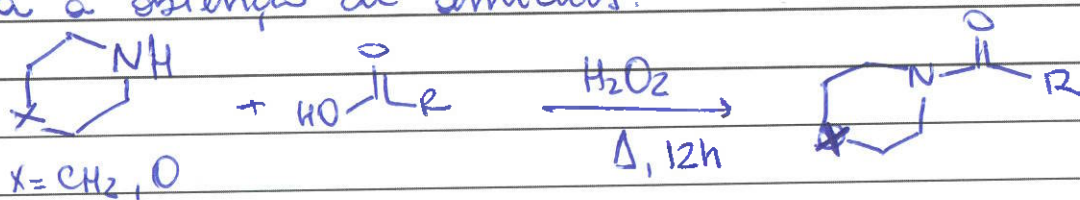
pirrolidina piperazina

~~oxazolona~~  
Oxazolina

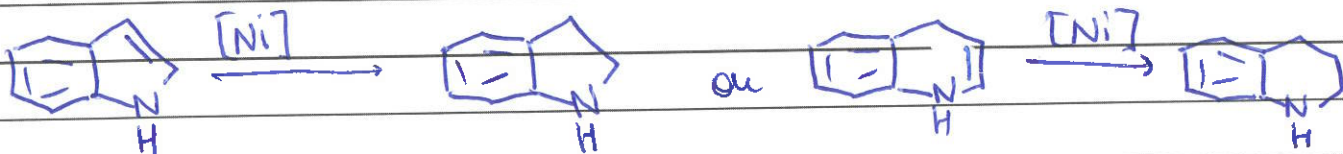
Estes compostos podem agir como nucleófilos em reações de substituição, como por exemplo na substituição nucleofílica de ésteres ácidos para a obtenção de amidas:



ou na redução oxidativa na presença de meio oxidante como meio contendo peróxido de hidrogênio e ácidos carboxílicos para a obtenção de amidas:



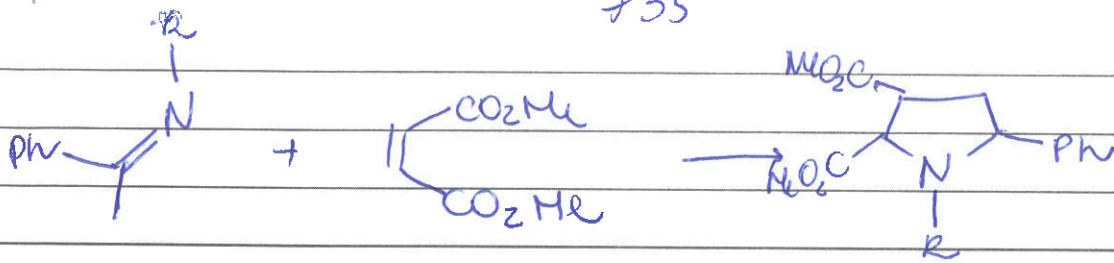
2,3 dihidro compostos também são de grande interesse, pois sua obtenção ~~para compostos de alto interesse~~ a partir da redução seletiva é altamente investigada na literatura.



As piperazinas apresentam como conformação preferencial a conformação cadeira, assim como os ciclohexanos e os furanos.

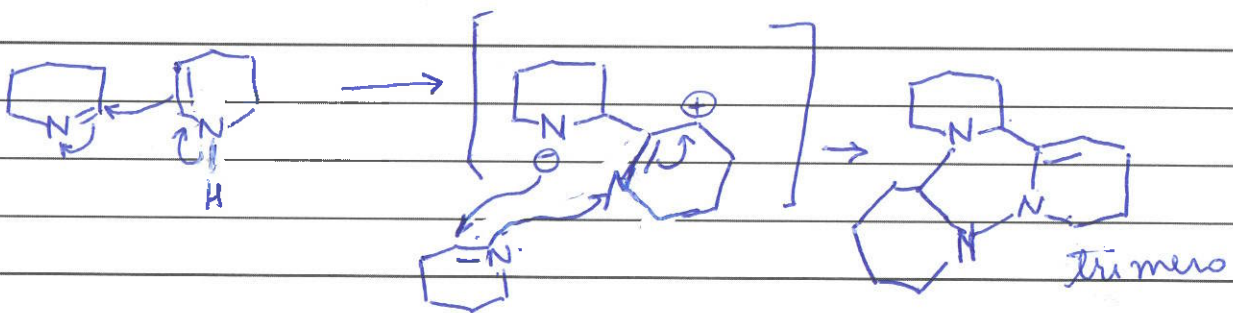
A obtenção de pirrolidinas pode ser a partir de reações de ciclo-adição [3+2] onde o dieno,  $\therefore$  é uma imina com substituintes eletrô-doadores  $\therefore$  e o dienófilo é um alce no com substituintes eletrô-retiradores:



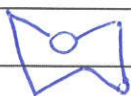


Mas no qual estes ciclos de 5 e 6 membros seguem a regra de Baldwin para sua obtenção, tendo como ciclizações favoráveis a 5-endo-tet, porém em alguns casos é possível que ocorra a 5-exo-trig, dependendo dos reagentes envolvidos.

As piperidinas são compostos que na sua grande maioria são encontradas na forma de imina, porém a forma enamina também é estável. Tanto que é muito comum encontrar no meio seu trimer, que é gerado a partir de um ataque da enamina na <sup>carbono da</sup> imina, conforme demonstrado abaixo:



Os furanos e piranos são compostos de interesse, pois muitos compostos biológicos apresentam esta estrutura característica. Os piranos estão presentes em muitas estruturas de açúcares que já foram muito estudados devido ao seu alto valor biológico. Assim como as piperazinas, estes compostos têm como conformação preferencial a conformação cadeira.

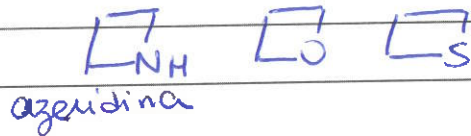


Açúcares como a glicose, que apresentam um substituinte cetona ~~em sua estrutura~~ ~~em sua estrutura~~ ~~em sua estrutura~~ ~~em sua estrutura~~

está em equilíbrio a sua estrutura cíclica, em maior quantidade, e uma estrutura acíclica com a função cetona se tornando um aldeído. E estudos demonstram que é nesta estrutura acíclica que a maioria das reações acontecem.



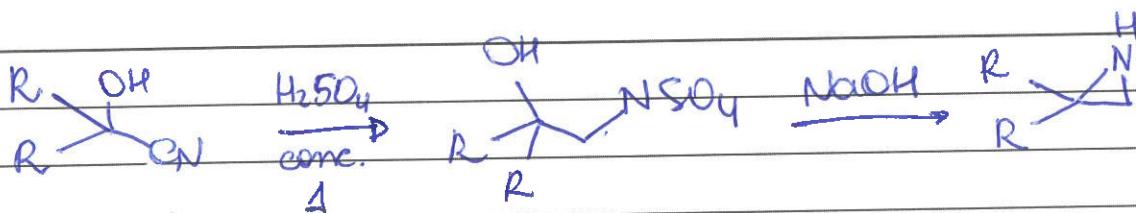
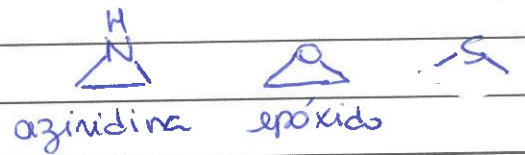
Os anéis de 4 membros como a azeidina e seus análogos contendo como ~~epo~~ heteroátomo o oxigênio e o enxofre são compostos muito instáveis e de difícil obtenção.



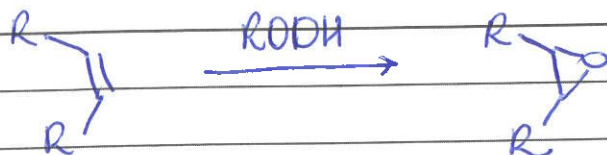
Essa instabilidade se deve a alta tensão angular e a abertura do anel muitas vezes é fácil.

Os anéis de 3 membros como a aziridina, epóxidos e os derivados contendo como heteroátomo o enxofre são importantes intermediários sintéticos e a aziridina está presente em um medicamento antitumoral, além disso o ~~derivado~~ <sup>heterocíclico</sup> contendo enxofre também já foi ~~encontrado~~ isolado de planta, sendo um interessante produto natural. Diferente dos heterocíclicos de 4 membros, estes ~~epo~~ heterocíclicos de 3 membros são estáveis, mesmo apresentando tensão angular característica.

A abertura do anel da aziridina é simples e a sua síntese pode ser feita a partir de cianohidríns em meio ácido e depois tratada por base, como demonstrado abaixo:

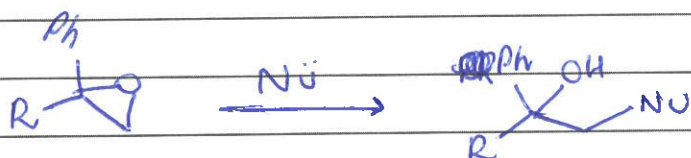


A formação de epóxidos podem ser realizadas por diferentes formas sintéticas, um exemplo clássico é a <sup>reação de</sup> adição eletrofílica de alcenos tendo como meio reacional peróxidos.

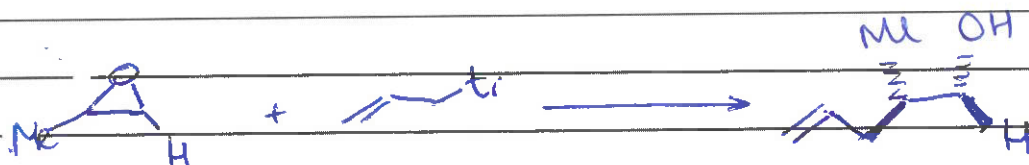




A abertura dos anéis de 3 membros se dá principalmente por condições onde o nucleófilo tem condições de atacar o carbono menos impedido estericamente. Então a abertura desses anéis tem mais relação com o impedimento estérico do que com as outras interações intrínsecas, ~~como~~ ou seja quanto menos substituído é o carbono, mais provável será o ataque nucleofílico.



Porém quando se utiliza alil-titânio a abertura do anel ocorre através do carbono mais substituído.



Outra forma muito importante de reações de epóxidos é a metodologia que ficou conhecida como epoxidações de Sharpless onde se tem a formação de um hidróxi-epóxido, muito utilizado industrialmente para reações desse intermediário.

Algumas metodologias sintéticas que levam a produção de compostos <sup>terocíclicos</sup> saturados ~~também~~ foram abordadas no texto havendo muitas outras, a hidrogenação catalítica utilizando metais de transição ~~ou~~ de seus derivados insaturados também é uma opção usual.