

Tópico \Rightarrow Análise Conformacional

1. Introdução

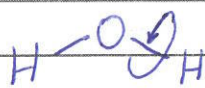
Moléculas orgânicas podem apresentar rotações em suas ligações, dependendo do tipo de ligação, para isso é necessário ultrapassar uma determinada energia, denominada de barreira rotacional.

Ligações simples, por exemplo, são mais livres para realizar essa rotação entre C-C, enquanto ligações duplas apresentam maior rigidez.

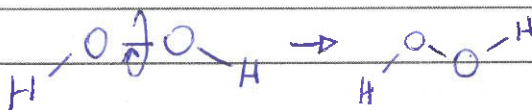
Dessa forma, conformações podem ser definidas como as estruturas que a molécula pode apresentar de acordo com os giros de suas ligações e conformeros são as estruturas que uma mesma molécula pode assumir.

Assim, a análise conformacional é a parte da química orgânica que estuda as propriedades físicas e químicas dessas conformações. Essa parte vem para complementar a análise estrutural das moléculas.

Como exemplo, pode-se citar a molécula da água que não apresenta diferentes conformações pois a rotação da ligação resulta na mesma estrutura da molécula. Já o peróxido de hidrogênio (H_2O_2 - água oxigenada) é a molécula mais simples que apresenta diferentes conformações, vide as estruturas abaixo.



o giro resulta na
molécula



o giro resulta em uma conformação
diferente

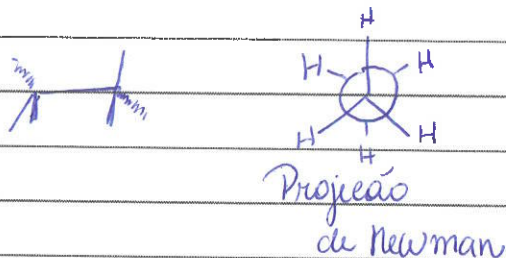
2. História da Análise Conformacional

O estudo dessa parte da química orgânica se deu início com Le Bel que começou a discutir as conformações possíveis dos compostos, posteriormente os estudos avançaram discutindo as tensões que podiam existir em compostos cíclicos, Mas foi apenas com os estudos de Barton dos substituintes e conformações do ciclohexano que esses resultados chamaram atenção e assim o estudo teve sua devida importância, ganhando o prêmio Nobel à Barton.

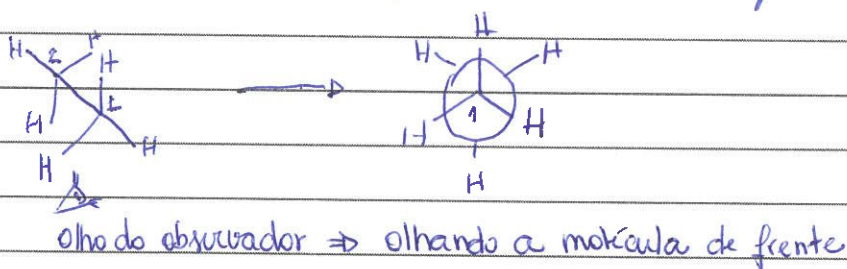
3. Análise Conformacional em moléculas acíclicas

Apesar das ligações simples C-C serem comumente vistas com um grau de liberdade livre, isso não é totalmente verdade, de acordo com Pitzer existe um mínimo de energia para essas ligações que é de aproximadamente 3 Kcal/mol. Porém é um valor muito baixo se comparado a outros tipos de ligação, como ligações C=C.

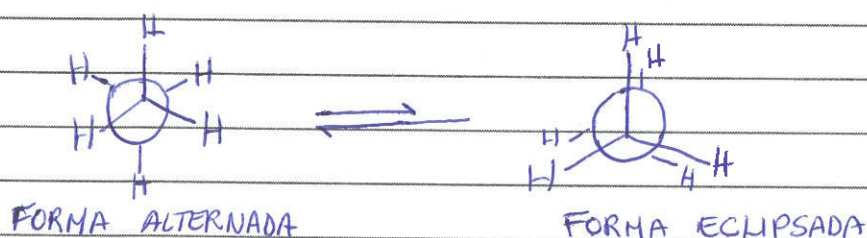
Ao realizar o estudo da análise conformacional de moléculas acíclicas pode-se utilizar algumas formas de escrever as moléculas, através das seguintes formas: em cavalete, projeção de Newman



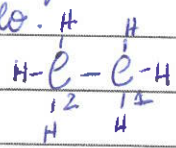
Dessas formas a Projeção de Newman é uma das mais ~~estudadas~~ utilizadas pois é possível observar uma ligação C-C e seus grupos, nessa forma é como se o olho do observador estivesse no carbono mais próximo que é desenhado primeiro e os substituintes dos carbonos de trás no círculo, como pode ser visto no esquema abaixo.



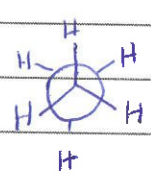
A projeção de Newman apresenta duas formas: a forma alternada e a forma eclipsada, mostrado no desenho abaixo.



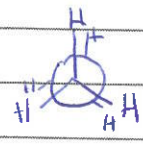
Para entender como funciona o estudo das conformações, observa-se o etano como exemplo.



O etano apresenta duas formas possíveis, uma eclipsada e uma alternada, observe.

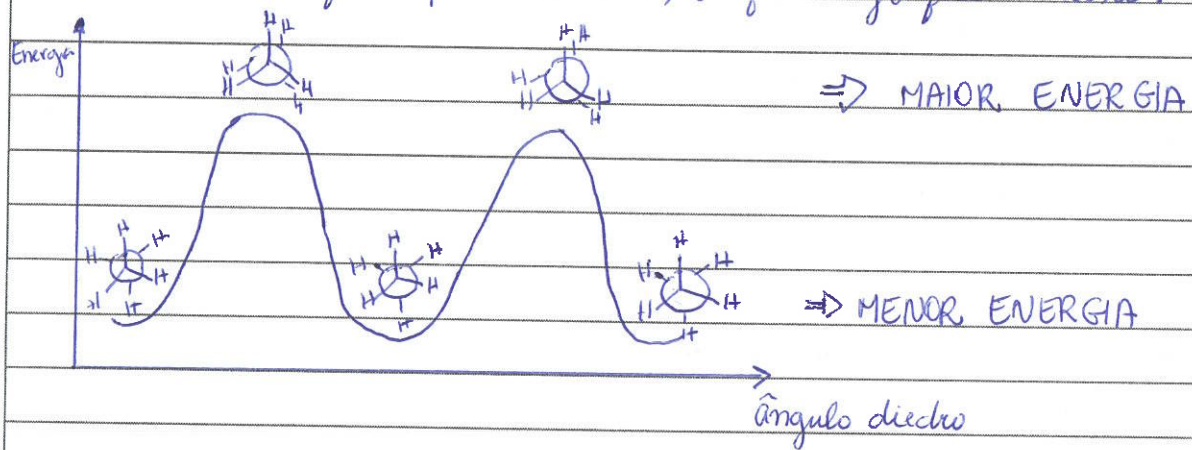


ALTERNADA

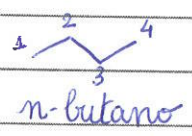


ECIPSADA

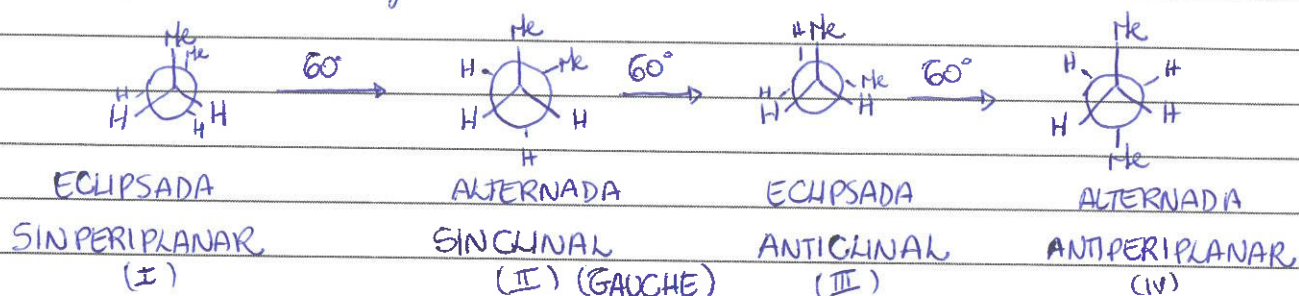
A forma alternada é mais estável apresentando menor energia, isso acontece porque os grupos estão o mais afastado possível e, dessa forma, não existe impedimento estérico entre os substituintes. Já na forma eclipsada os substituintes do carbono estão mais próximos possível, havendo uma repulsão entre os elétrons, tornando esta a forma mais energética e menos estável. Com isso, as moléculas raramente se encontram nessa conformação, na verdade, elas passam por essa conformação para atingir um estágio mais estável. Assim, pode-se elaborar um gráfico energia vs ângulo diédrico (caminho da reação) para entender como as conformações mudam, conforme gráficos abaixo.



Quanto mais complexa for a molécula mais complexa também será sua análise, observando, por exemplo, o n-butano:

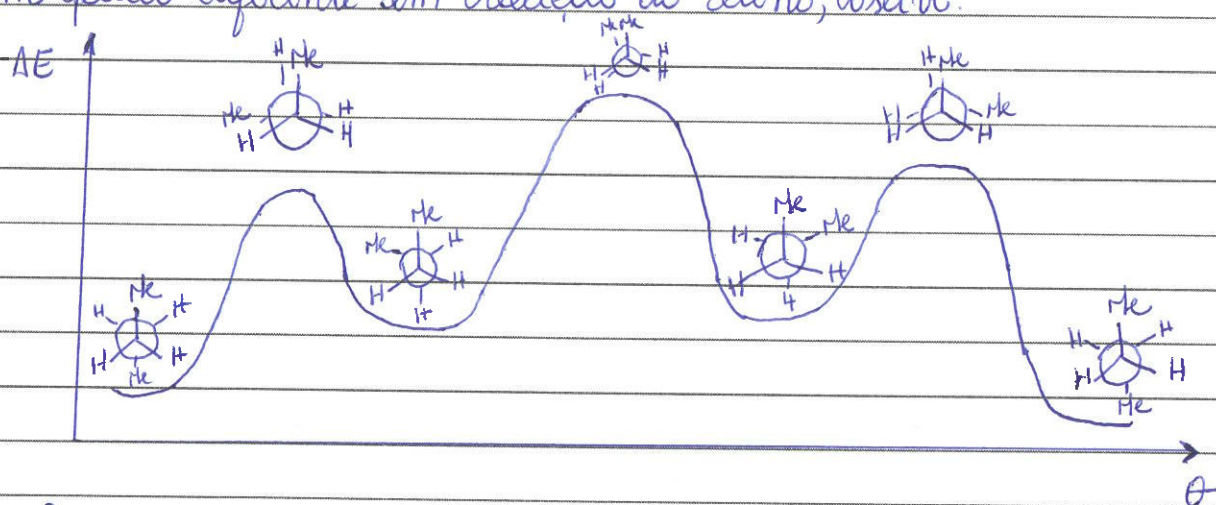


O n-butano irá apresentar mais conformações do que o etano, apresentando quatro conformações: duas eclipsadas distintas e duas alternadas distintas, observe a ligação C2-C3.



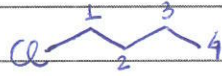
Quando os substituintes, diferentes de hidrogênio, estiverem no mesmo plano denomina-se *periplanar* e quando estão em ~~planos~~ ^{planos} opostos: *clinal*. Já quando os substituintes apresentam-se do mesmo lado da molécula é denominado *SIN* e quando estão em lados opostos: *ANTI*.

Essas estruturas são obtidas com o giro de 60° , o ângulo necessário para girar a molécula e obter uma nova configuração é denominado *ângulo diedro* (θ). Nessa forma, o gráfico ΔE vs θ do n-butano fica um pouco diferente em relação ao etano, observe.

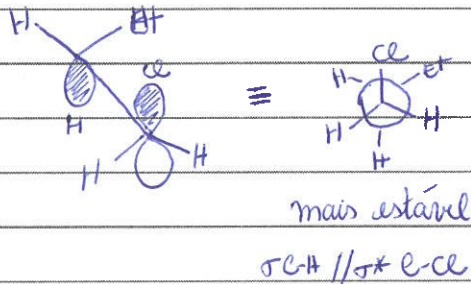


As estruturas eclipsadas (I e III) apresentam as maiores energias, isso porque os grupos substituintes estão mais próximos, porém a forma *sinperiplanar* é a mais energética pois apresenta maior ~~efeito~~ impedimento estérico uma vez que os grupos mais volumosos estão mais próximos e seus elétrons sofrem maior repulsão. Já as estruturas *alternadas* apresentam menor energia, sendo a *antiperiplanar* a mais estável de todas pois os grupos mais volumosos estão o mais afastados possível.

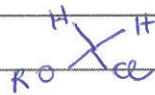
Quando a molécula apresenta substituintes diferentes de carbono e hidrogênio, é preciso tomar uma atenção maior, como é o caso do clorobutano.



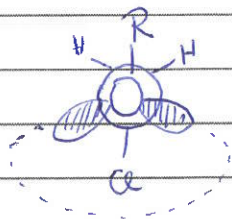
Ao observar a ligação C3-C4 só existirá uma opção de forma alternada e uma opção de forma eclipsada (assim como no etano); ao observar a ligação C3-C2 existirão quatro conformações possíveis: duas alternada e duas eclipsadas (como no n-butano). Mas ao observar a ligação C2-C1 a forma alternada antiperiplanar não será a mais estável como visto anteriormente. A forma mais estável será a forma gauche, isso porque o orbital σ C-H cheio poderá interagir com o orbital σ^* C-Cl vazio, conferindo maior estabilidade à conformação.



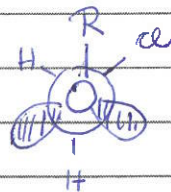
É importante estudar as conformações de éteres do tipo:



Para esse tipo de molécula a forma alternada antiperiplanar também não será a mais estável isso porque haverá uma repulsão muito grande entre os elétrons não ligantes do oxigênio com o átomo de cloro, sendo a forma gauche a mais favorável nesse caso.

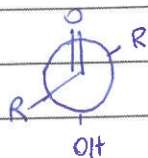


repulsão
menos estável
ANTI PERIPLANAR

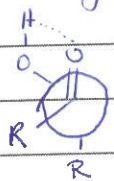


menor repulsão
mais estável
GAUCHE

Elementos que apresentam carbonilas conjugadas com álcoois também apresentam a forma gauche como a mais estável, isso porque a possibilidade da ligação hidrogênio ser realizada nessa conformação é maior, fazendo com que a molécula seja mais estável.



menos estável



mais estável

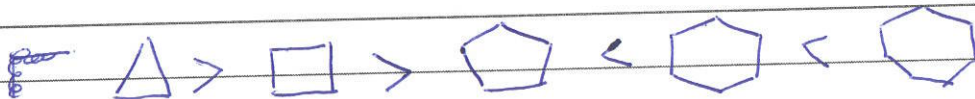
4. Análise conformacional em moléculas cíclicas

Antes de se analisar as conformações em moléculas cíclicas é preciso recordar alguns termos, como:

→ tensão angular: o quanto a molécula se afasta do ângulo ideal de um sp^3 .

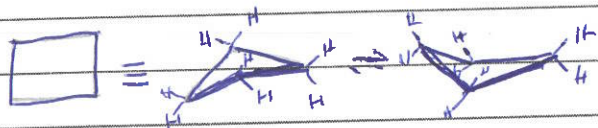
→ tensão torsional: torções que a molécula pode realizar para se aproximar mais de um ângulo de ligação sp^3 .

Dessa forma, anéis menores apresentam elevadas tensões, enquanto anéis de 5, 6 membros apresentam baixas tensões angulares.

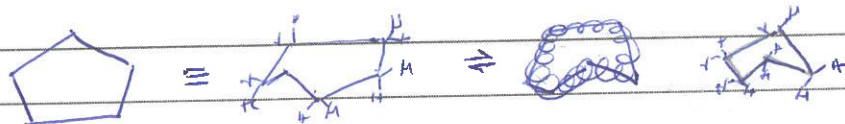


O ciclopropano apresenta três membros e possui alta tensão angular, por isso, é um anel instável e não consegue torcionar suas ligações para diminuir essa tensão.

O ciclopropano apresenta menor tensão angular que o ciclopropano podendo assim torcionar suas ligações para diminuir a tensão assumindo a conformação ASA.



O ciclopentano é o ciclo que apresenta menor tensão angular e é consideravelmente estável em sua forma plana, mas também pode assumir a conformação envelope para tentar diminuir sua tensão torsional.



Já o ciclohexano é um dos ciclos mais estudados, uma vez que levou Barton a ganhar o prêmio Nobel com o trabalho relacionado a suas conformações. O ciclohexano pode assumir mais conformações que os outros ciclos, podendo assumir a conformação de cadeira, bote e bote torcido.



CADEIRA



BOTE

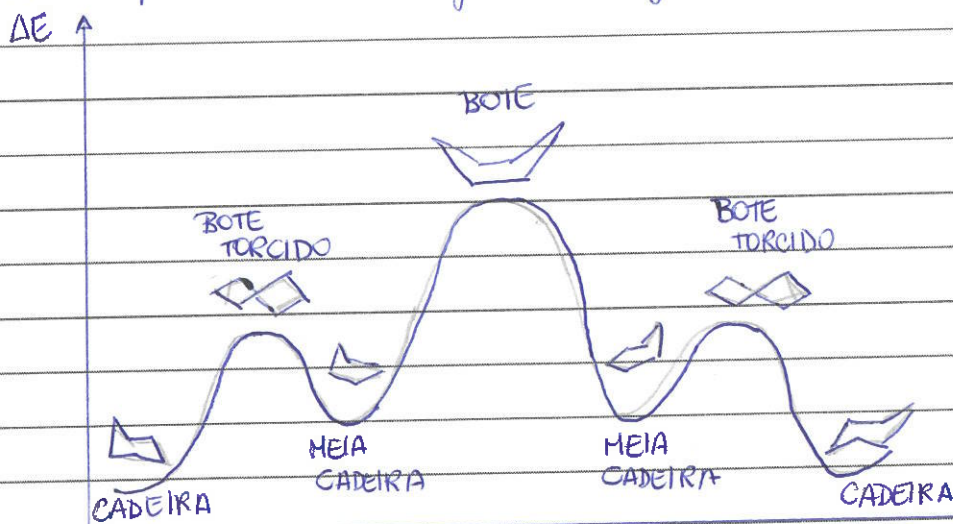


BOTE TORCIDO



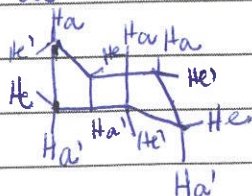
MEIA CADEIRA

A conformação cadeira é a mais estável, pois os substituintes estão mais afastados entre si (apresentando menor energia), já a conformação bote torcido apresenta uma ^{energia} conformação intermediária e a conformação bote é a mais energética, isso porque os substituintes estão os mais próximos possíveis, apresentando maior efeito estérico. Apresentando o seguinte diagrama de energia:



As conformações cadeira se convertem entre si, facilmente e a.T.A., estudos posteriores mostraram que existe uma diferença espacial em relação aos substituintes na conformação cadeira podendo ser:

AXIAL ou EQUATORIAL



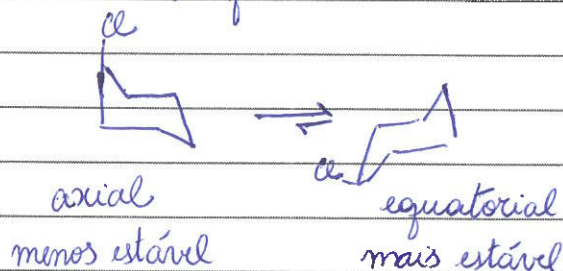
He': hidrogênio equatorial para baixo

Ha: hidrogênio axial para cima

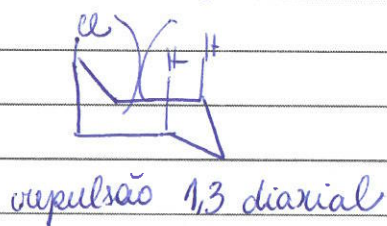
He: hidrogênio equatorial para cima

Ha': hidrogênio axial para baixo

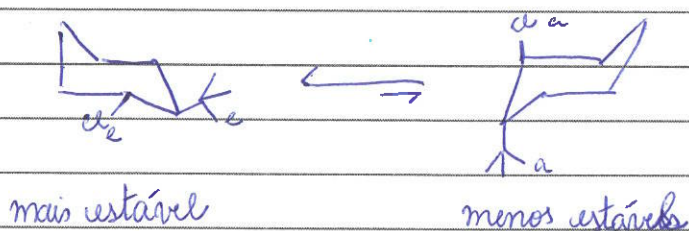
Quando o ciclohexano apresenta, pelo menos, um substituinte diferente de hidrogênio, essas posições (axial/equatorial) passam a ser mais importantes. Observando o cloro ciclohexano, a partir de sua constante (K) e da energia livre de Gibbs $\Delta G = \Delta H - RT \ln K$, onde observou-se valores negativos para quando esse substituinte estava na posição equatorial, indicando que esta é a mais estável.



Isso ocorre também pois na posição axial poderia ocorrer ~~uma~~ um maior impedimento estérico, o efeito 1,3 diaxial que aumenta a repulsão dos substituintes.



Assim como nos ciclohexanos dissustituídos os grupos mais volumosos devem estar o mais afastados possível, em posição equatorial.



Para anéis di ou trissustituídos pode-se usar a nomenclatura CIS/TRANS, a qual é utilizada CIS para substituintes de maior prioridade no mesmo lado e TRANS para substituintes de maior prioridade de lados opostos.

A análise conformacional de ciclos de mais de seis membros não são tão realizadas, pois o número de conformações é absurdamente maior sendo mais difícil seu estudo, uma vez que não é possível "travar" a molécula em determinada conformação para realizar o estudo.

Química dos compostos heterocíclicos: síntese e reações

1. Introdução

Compostos heterocíclicos são compostos que apresentam cadeia fechada (cíclica) e, pelo menos, um átomo diferente de carbono, sendo denominado de heteroátomo. Os heteroátomos mais comuns são: oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S).

Os heterocíclicos constituem cerca de $1/3$ dos compostos orgânicos e seu estudo se deve a estarem presentes em diversas moléculas com aplicação biológica e, também, fazerem parte de fármacos já utilizados no mercado. Por esse motivo sua síntese é muito estudada, assim como suas reações, como será visto nos ~~compostos~~ tópicos abaixo.

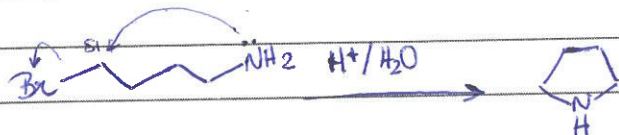
2. Síntese de heterocíclicos

A síntese de heterocíclicos podem ser realizadas através de reações intramoleculares partindo de substituintes acíclicos ou através da fusão de anéis. Existem duas formas de realizar a síntese, através de reações de ciclização e através de reações de cicloadição. Abaixo são citadas algumas reações de síntese de heterocíclicos.

2.1. Reação de substituição nucleofílica (S_N) intramolecular

Esse tipo de reação ocorre quando a molécula apresenta um bom nucleófilo (Nu⁻) - espécie com par de elétrons livre, afinidade por espécie deficiente de e^- - e um bom eletrofilo (E^+ , espécie deficiente de e^-) em sua estrutura.

Ex:

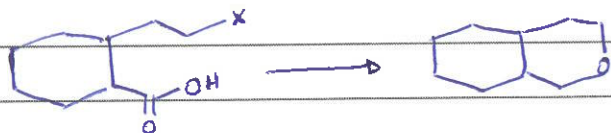


Dependendo dos substituintes da cadeia essa reação pode ser catalisada, para aumentar a velocidade de reação, tornando o reagente mais reativo e susceptível ao ataque.

Anéis de cinco membros são favorecidos nessas reações uma vez que apresentam menor tensão angular e são mais estáveis.

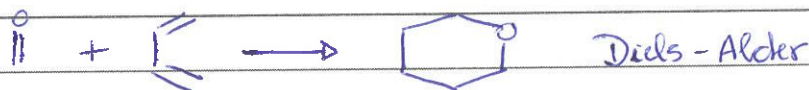
2.2. Adição intramolecular

Também ocorre na presença de uma parte deficiente de e^- com uma parte excedente de e^- na mesma molécula.



2.3. Reações heterodiels-Alder

As reações de Diels-Alder são reações muito utilizadas para formar compostos cíclicos de seis membros, mas também podem formar heterocíclicos. Essas reações são baseadas nas interações do HOMO do dieno com o LUMO do dienófilo, no caso da síntese em compostos heterocíclicos pode-se utilizar um heterodieno ou um heterodienófilo, onde houver a interação paralelamente do HOMO do dienófilo com o LUMO do dieno, como pode ser visto nos exemplos abaixo.

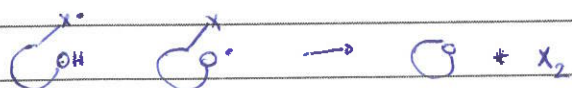


Tanto dieno quanto dienófilo podem apresentar, em sua estrutura, substituintes doadores (que aumentam a densidade eletrônica do composto) ou retiradores (que diminuem a densidade eletrônica da molécula) e isso pode alterar a reatividade da reação.

2.4. Reações via radical

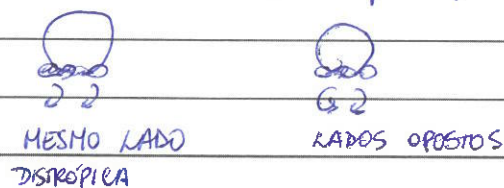
Essas reações também podem formar compostos heterocíclicos, ela pode ter o radical formado no próprio heteroátomo ou pode ter o radical formado em outra parte da molécula.

A terminação pode se dar através da reação de um radical com outro ou através de uma reação formando duas moléculas neutras.



2.5. Reações eletrolíticas

São reações que não necessitam da presença de solventes para acontecer e ocorrem pela presença de luz (fotoquimicamente) nesse tipo de reação pode existir a rotação spin para o mesmo lado ou para lados opostos



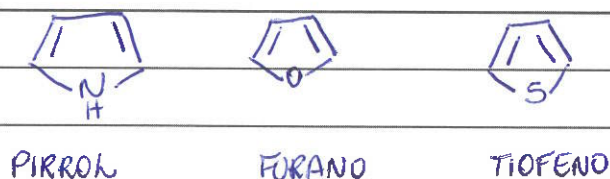
3. Reações de compostos heterocíclicos

Os compostos heterocíclicos podem ser divididos e classificados de diferentes formas, mas a mais comum é entre heterocíclicos aromáticos e heterocíclicos alifáticos.

A aromaticidade, apesar de não apresentar um conceito universal, pode ser dita quando um composto apresenta ligações conjugadas com a possibilidade de deslocalização de elétrons π ; além disso, compostos aromáticos seguem a regra de Hückel, no qual $4n+2\pi$ elétrons (onde n é um número inteiro $\rightarrow n=1, 2, \dots$).

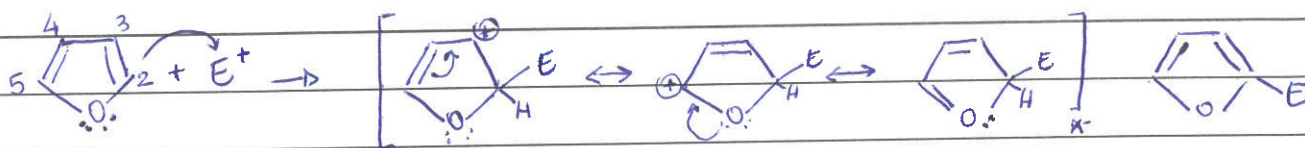
Alguns compostos heterocíclicos aromáticos merecem destaque pois estão presentes em processos biológicos importantes ou em processos industriais importantes.

O pirrol, furano e tiofeno são alguns desses compostos e suas estruturas são escritas abaixo.

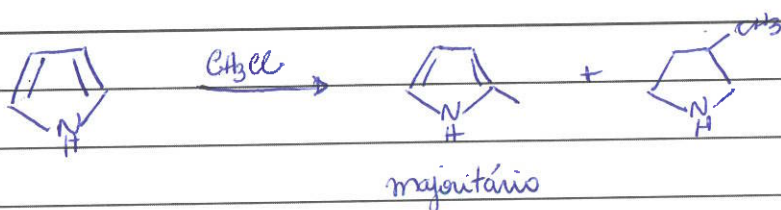


Por apresentarem pares de elétrons livres em sua estrutura essas moléculas reagem preferencialmente via S_EAr . O pirrol é mais reativo uma vez que o nitrogênio é menos eletronegativo do que o oxigênio, já o furano será mais reativo que o tiofeno pela melhor sobreposição do orbital $2p$ do oxigênio, em comparação com o orbital $3p$ do enxofre.

A substituição ocorre preferencialmente no C2 da molécula, isso porque forma o carbocátion mais estável, tomando o furano como exemplo.

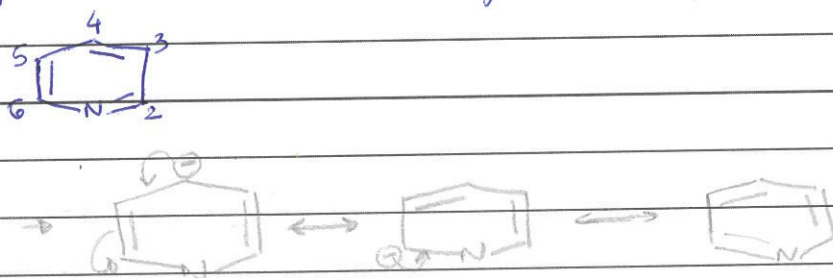


Porém, dependendo do reagente e dos substituintes do anel, os produtos de substituição no C3 também podem ser formados, gerando assim uma mistura, mas que o produto principal continua sendo o da S₂ no C2, como por exemplo.

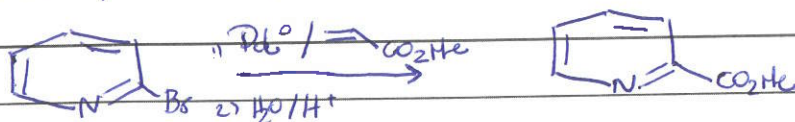


Outro heterocíclico de destaque é a piridina, mas que diferentemente dos anteriores que são π excedentes, a piridina não é tão reativa em S_EAr, isso porque o par de elétrons não encontra-se disponível, logo, ela reage, preferencialmente pela S_NAr.

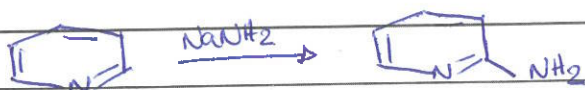
A substituição pode ocorrer tanto no C2 ou C4, isso porque o nitrogênio (quando acontece a substituição nessas posições) fica com a carga negativa, que é mais estável pois ele é mais eletronegativo do que o carbono:



Algumas reações importantes podem ser citadas como a reação de Heck, que é uma reação catalisada por paládio (Pd⁰) que é formada *in situ*, na presença de alcenos.



Outra reação que pode ser citada é a Chichibadin, que ocorre com a piridina.



Essa reação é importante pois o grupo pode sofrer outras reações dando origem a novos compostos, podem ocorrer oxidação e posteriormente outras substituições, podem ocorrer outras substituições e inserção de diferentes grupos funcionais no ~~anel~~ heterocíclico.

Nessa forma, é possível observar que os compostos heterocíclicos são amplamente estudados e existe uma grande variedade de reações que podem ocorrer, por isso são compostos extremamente importantes na química orgânica.