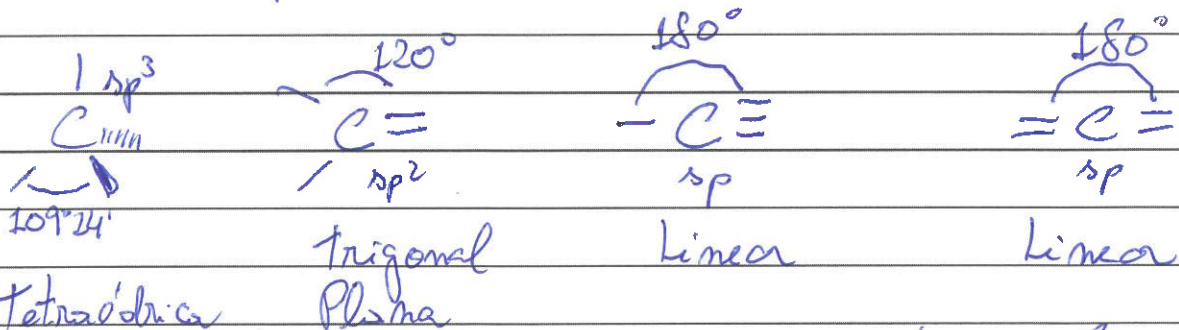


Análise Conformacional

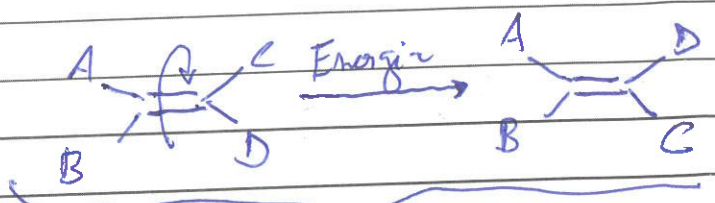
É o estudo das diferentes conformações assumidas por moléculas ~~em~~ e a energia relativa associada.

Para entender as conformações assumidas por moléculas, os conceitos de Geometria molecular partindo da teoria da repulsão dos pares eletrônicos da camada de valência (RPECV) e de teoria da ligação de valência (TLV) são essenciais. Segundo esses teóricos, o carbono que faz 4 ligações simples (4σ) possui geometria tetraédrica e hibridização sp^3 , já o carbono que faz uma ligação dupla (1π e 3σ) possui geometria trigonal plana e hibridização sp^2 . Os carbonos que fazem 1 ligação tripla (2π e 2σ) ou ainda 2 duplas (2π e 2σ) possuem geometria linear e hibridização sp , conforme descrito no esquema 1.



Esquema 1. Carbono, hibridização e geometria molecular.

De posse deste conhecimento levamos em consideração que a ligação simples (σ) é capaz de rotacionar. As moléculas porém, que ~~possuem~~ possuem diferentes carbonos sp^3 podem assumir diferentes conformações. Já as moléculas, ou parte delas, que possuem ligação dupla, existe uma alta barreira energética associada a rotação porque em parte a quebra da ligação π com a sua retomada após o giro (esquema 2).



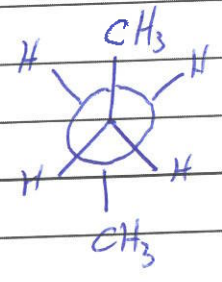
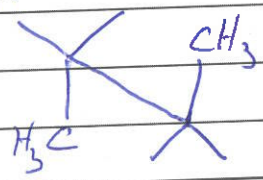
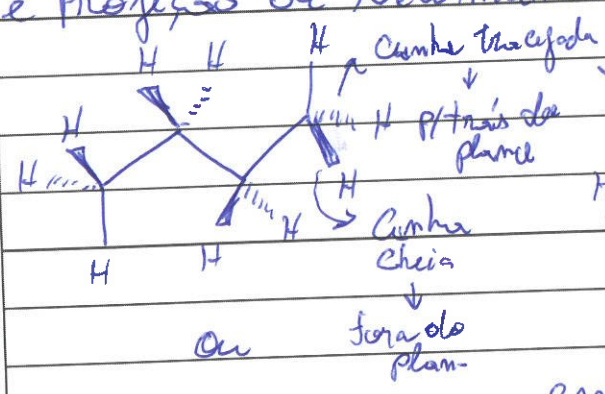
Diferentes conformações da molécula de butano

A rotação da ligação dupla envolve energias bem mais elevadas que da ligação simples porque envolve quebra de ligação

Esquema 2. Rotação da ligação simples e da lig. dupla

A molécula contendo ligação dupla (alceno) substituída por átomos genéricos (A, B, C, D) ao girar assume uma configuração diferente e não a uma conformação diferente. Este fato pode ser associado a formação de estereoisômeros (diastereoisômeros) que são explorados no estudo da estereoquímica.

Para representar as diferentes conformações assumidas por uma molécula, podemos utilizar 3 tipos de desenho/representação: Bastão e Cunhos, fórmula em Canôlete e Projção de Newman (Esquema 3).



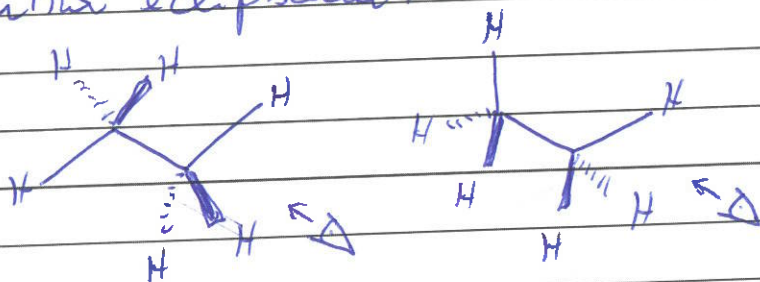
fórmula em Canôlete

Projção de Newman

Representação em perspectiva em Bastão e Cunhos

Esquema 3. Três possíveis formas de apresentar conformações

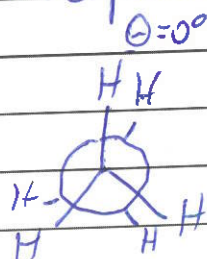
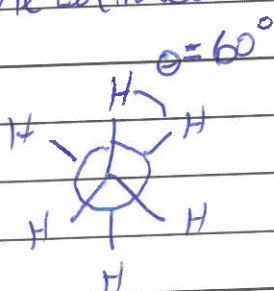
Diferentes conformações podem ter diferentes energias relativas. Utilizando o etano como exemplo, percebemos duas configurações distintas, uma alternada e outra eclipsada.



fórmula em perspectiva (barras e curvas)

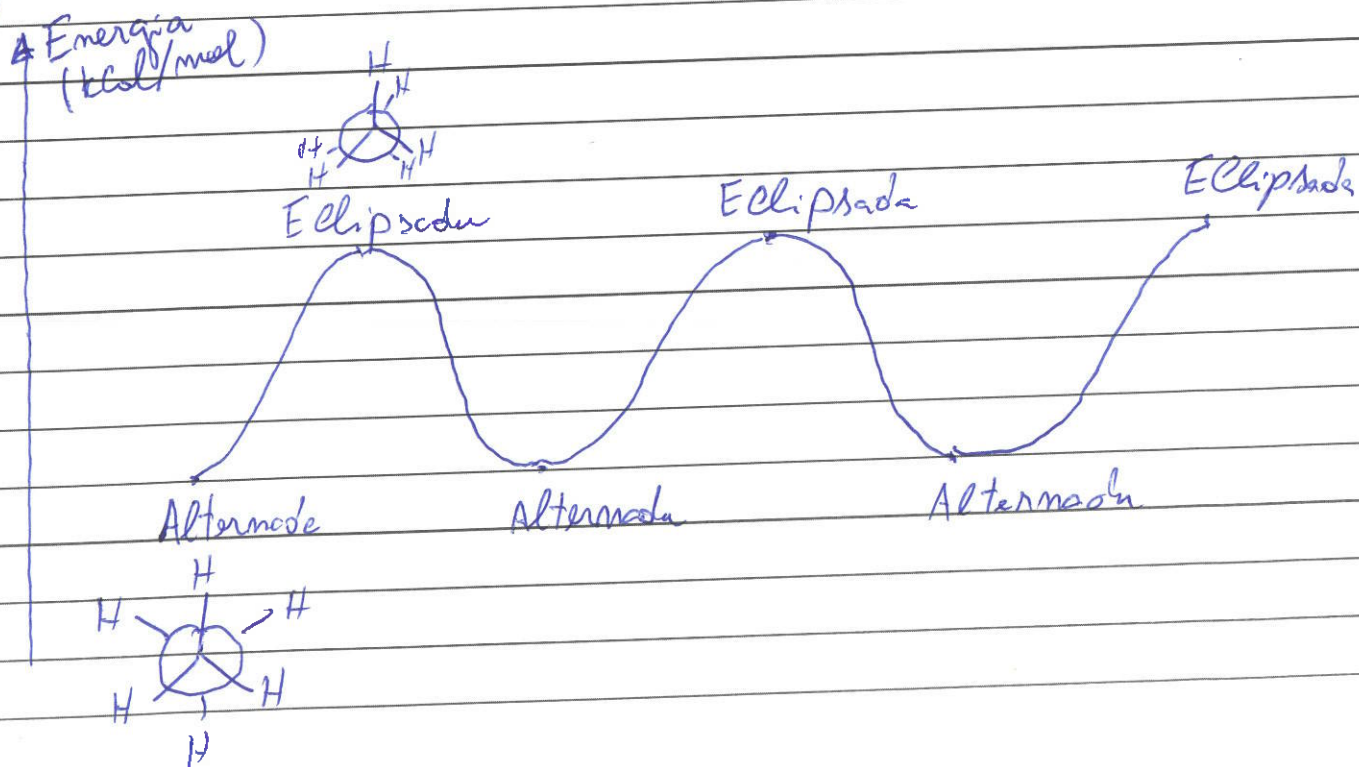
Alternada

Eclipsada

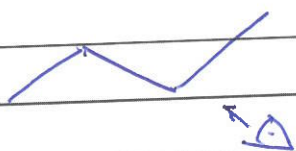


Projeção de Newman

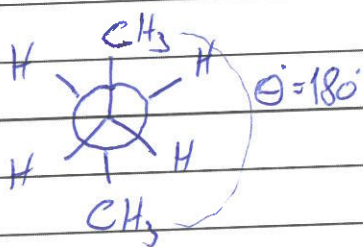
Neste caso a conformação alternada é a mais estável porque os hidrogênios dos carbonos estão a 60° e na conformação eclipsada eles estão na mesma direção, o que causa repulsão eletrônica entre as ligações $C_{sp^3}-H / C_{sp^3}-H$. Dispondo as rotações possíveis num gráfico de energia (linha γ), temos



Analisando as conformações de uma molécula um pouco mais complexa, como o butano (C_4H_{10}), observamos mais de duas conformações possíveis. Para isso utilizaremos a projeção de Fischer:



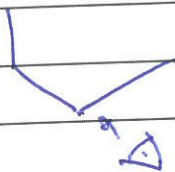
Observação ao longo da ligação C_2-C_3



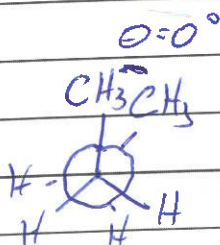
Esta conformação é a alternativa, mas também pode ser chamada de antiperiplanar ou apenas anti.

Esta conformação é a de mais baixa energia, uma vez que as metilas (Carbonos 1 e 4) estão o mais distante possível ($\theta = 180^\circ$).

Em contrapartida, quando os metilos estão eclipsados ($\theta = 0^\circ$), temos a conformação de mais alta energia.

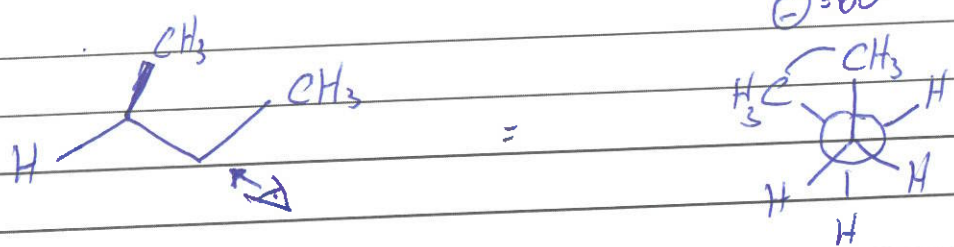


Observação ao longo da ligação C_2-C_3

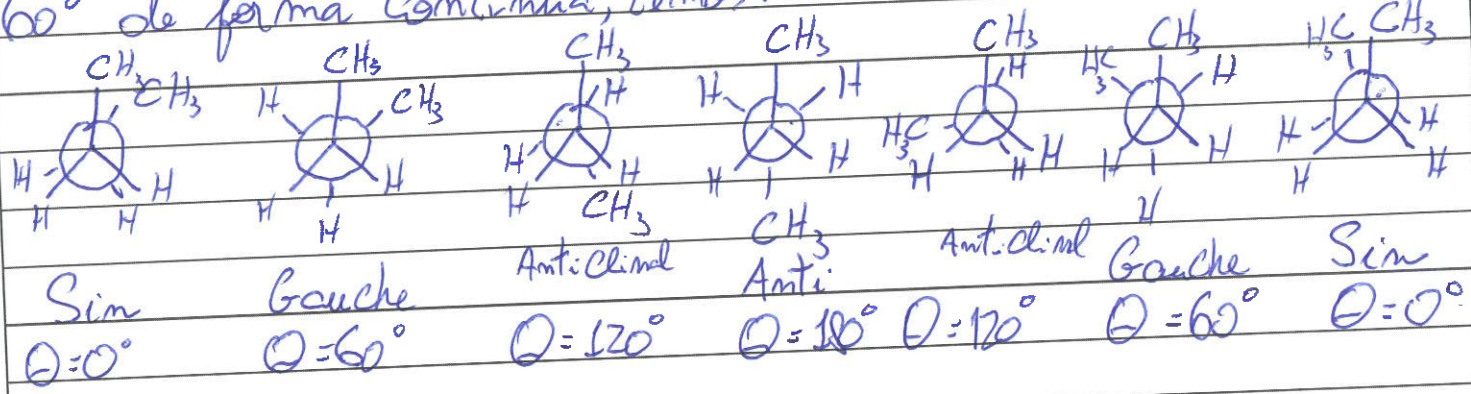


Esta conformação é a eclipsada, mas também pode ser chamada de sinperiplanar ou apenas sin.

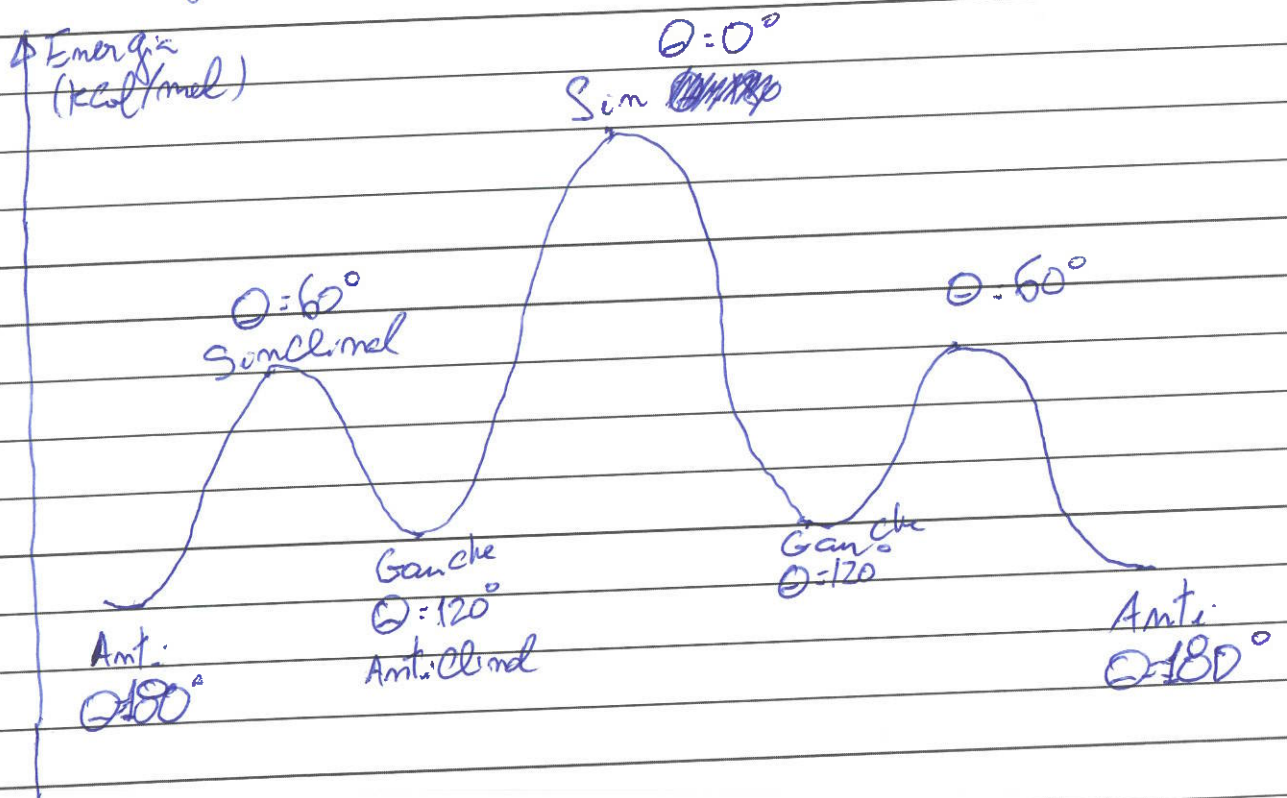
Ainda é possível mais uma conformação, onde as metilas ficam a 60° , chamada de ~~antiperiplanar~~ ~~sinperiplanar~~ Anticlinal ou Gauche.



Iniciando do conformero sinclinal e rotacionando 60° de forma contínua, temos:



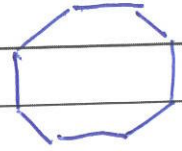
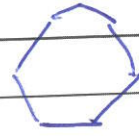
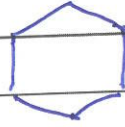
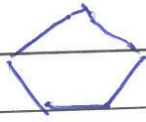
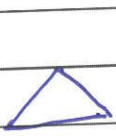
Energeticamento, temos



Após essa breve análise ~~de~~ conformacional sobre hidrocarbonetos saturados e a cíclicos, analisaremos os compostos cíclicos.

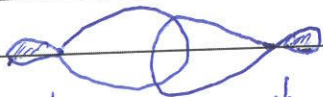
Cíclicos

Os compostos ou anéis mais comuns possuem de 3 a 12 membros, onde nos anéis pequenos (3 e 4 membros) temos uma grande tensão torcional. O esquema 4 apresenta Círculos de 3 a 8 membros em representação planar.

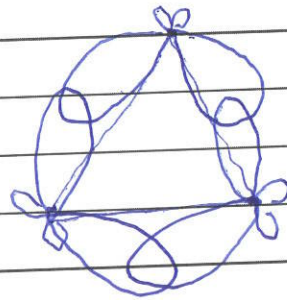
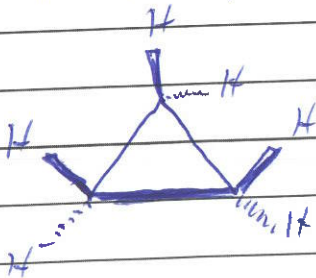
Ciclo-
propanoCiclo-
butanoCiclo-
pentanoCiclo-
hexanoCiclo-
heptanoCiclo-
Octano

Anel de Ciclopropano (3 membros)

Possui forte tensão angular, uma vez que os Carbonos sp^3 fazem a melhor interação orbital $sp^3C - sHidrogênio$ e $sp^3C - sp^3C$ a $109^\circ 24'$, no anel de ciclopropano não menores e a interação orbital também.

Orbitais sp^3

Ligação com melhor
sobreposição frontal

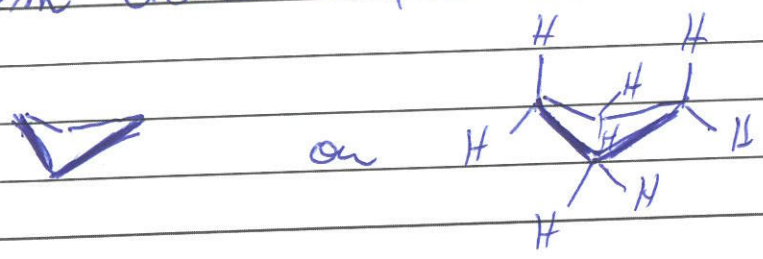


Orbitais sp^3 no anel de
Ciclopropano com sua inter-
ação frontal dificultada
devido a forte tensão
torcional

Anel de Ciclobutano 4 membros

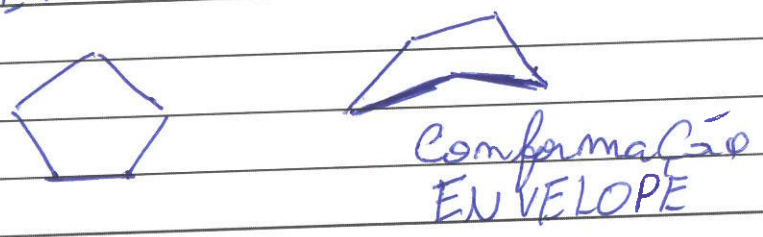
Sabe-se que a figura plana quadrado possui ângulos equiláteros e retos (90°) no entanto, o anel

de 4 membros assume a conformação "ASA" para que ângulos sejam maiores que 90° (= 104°) e se aproximem do ideal (109°24').



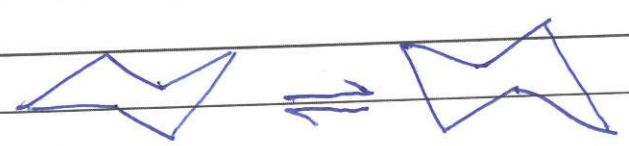
Anel de Ciclopentano (5 membros)

Sabe-se que a figura plana pentágono possui ângulos internos de 72°. Para que o ciclopentano não tenha um ângulo tão distante do ideal, a molécula assume uma conformação de mais baixa energia chamada de ENVELOPE.



Anel de Ciclohexano

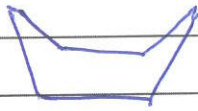
É o anel mais estável dentre os apresentados, devido a sua capacidade de ficar numa conformação na qual os carbonos fiquem tetraédricos, chamada de conformação em cadeira.



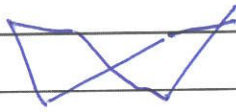
Ciclohexano em conformação cadeira

Contudo, outras conformações menos estáveis são possíveis, como: Bote, bote invertido e cadeira torcida.

Conforme G₃
Bate



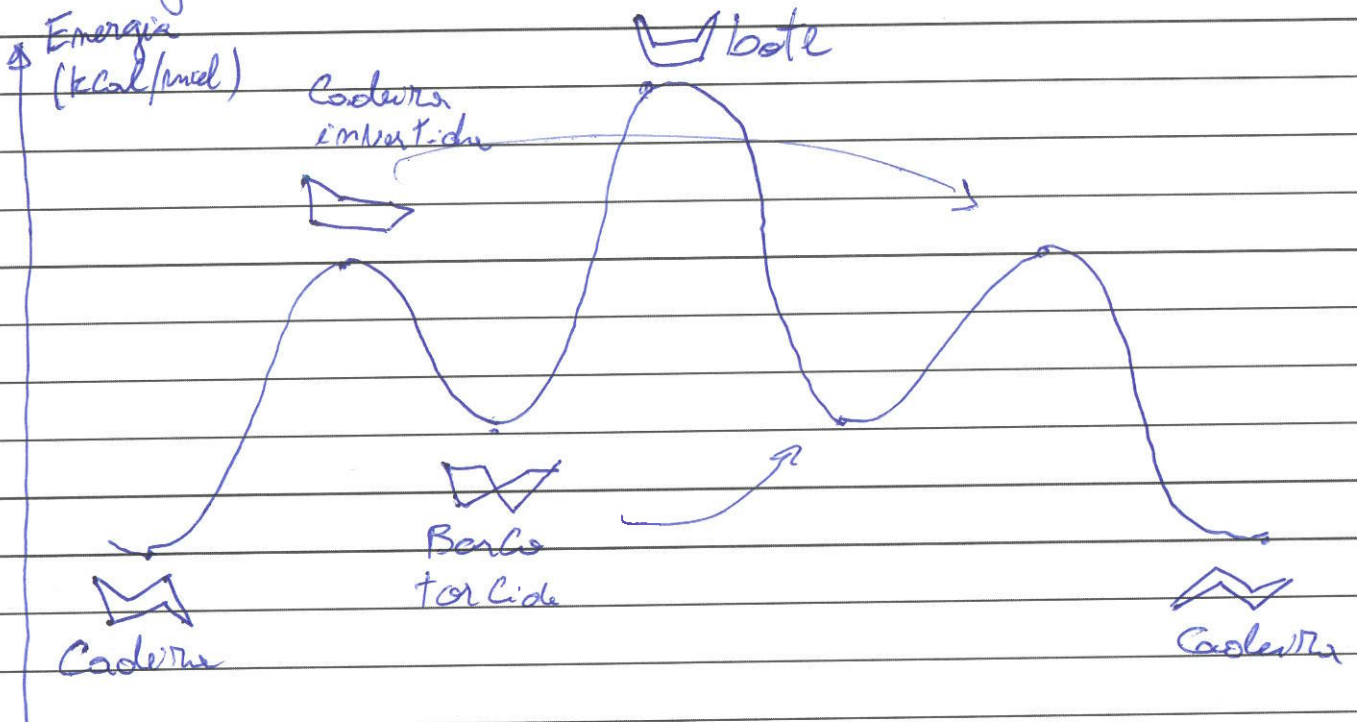
~~Cadeira~~ Bate
~~invertida~~ torcido



Cadeira
invertida

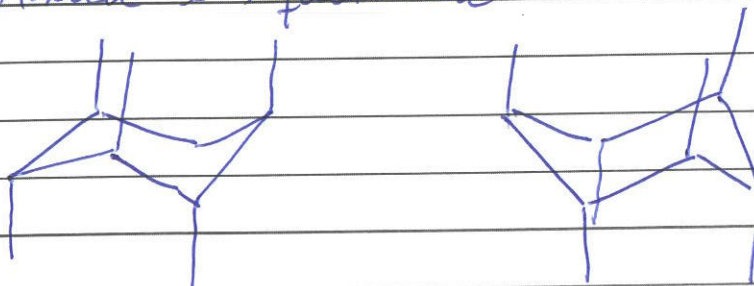


Energeticamente, temos:

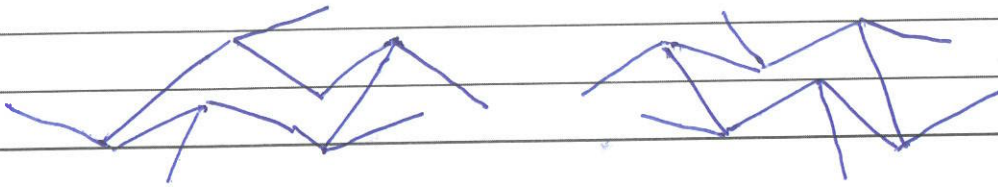


Como a conformação Cadeira é a mais estável, falaremos mais sobre ela.

Os substituintes na Cadeira são classificados como Axial e equatorial.



Substituintes Axiais

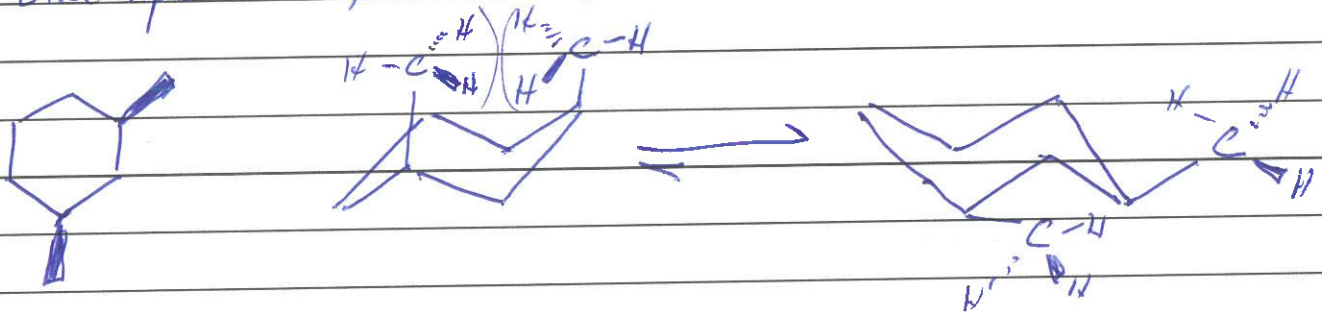


Substituintes equatoriais

• Interação 1,3-Diaxial

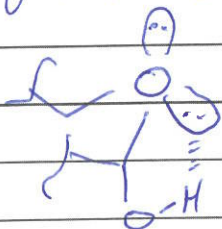
Esse tipo de interação pode levar a um conformero de maior energia, devido a impedimentos ou interações estéricas de grupos volumosos.

Exemplo: 1,3-dimetil-ciclohexano



As metilas para cima ~~na~~ nas posições axiais levam a um conformero mais instável devido a interação 1,3-diaxial.

Quando a interação 1,3-diaxial gera ligação de hidrogênio intramolecular, efeito anomérico ou outro efeito estabilizante, a conformação 1,3-diaxial pode ser favorecida, como é o caso do α -glicosídeo ser preferencial ao β -glicosídeo

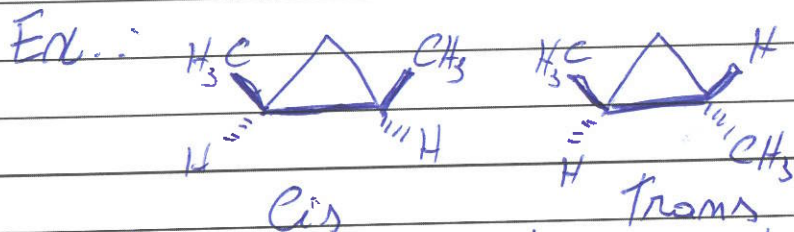


Ligação de hidrogênio intramolecular

Vamos comparar ciclohexanos substituídos nas posições 1,2; 1,3 e 1,4.

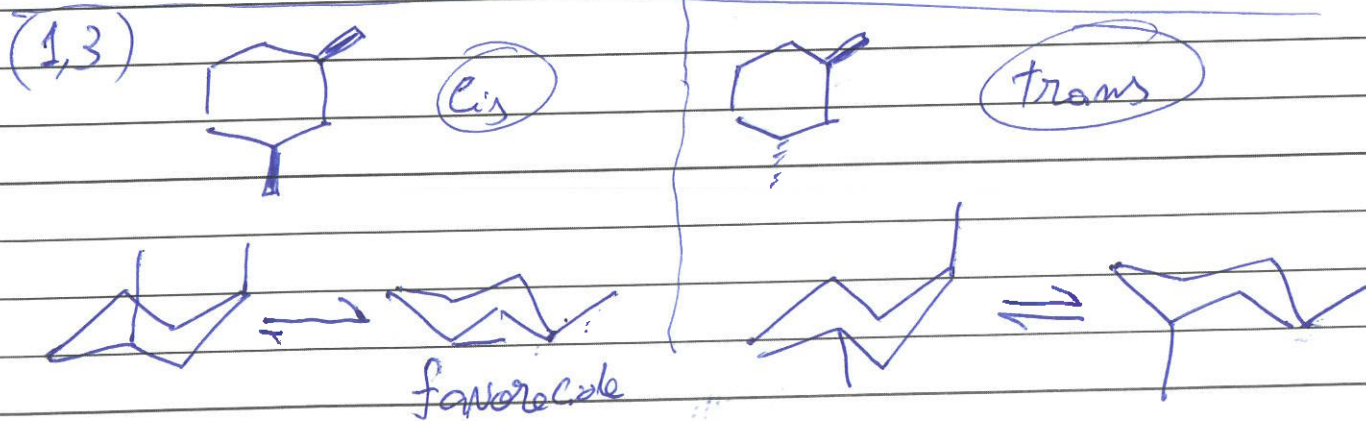
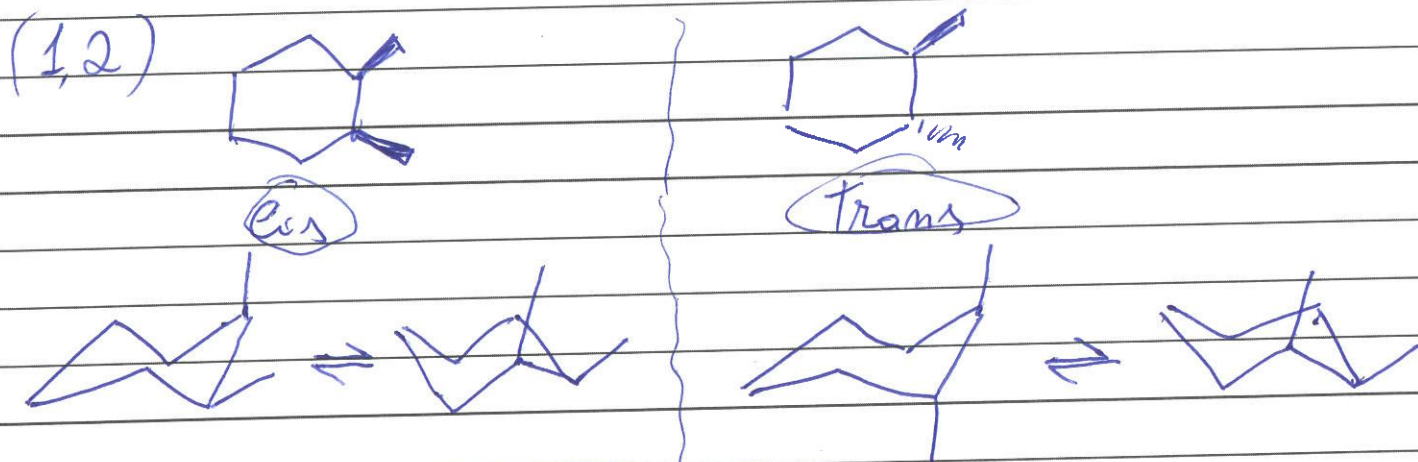
Nos cicloalcanos existe possibilidade de estereoisomeria (Cis-trans), análoga a estereoisomeria (E/Z) dos alcenos.

Se os substituintes de maior prioridade estão para o mesmo lado, temos a configuração ou isômero Cis, mas, se eles estão em lados opostos, temos a configuração trans:

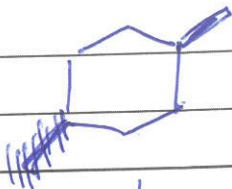


Via de regra, os carbonos substituídos precisam ter substituintes diferentes

Voltando aos ciclohexanos substituídos

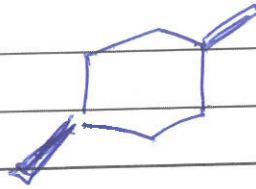


(1,4)



~~Trans~~

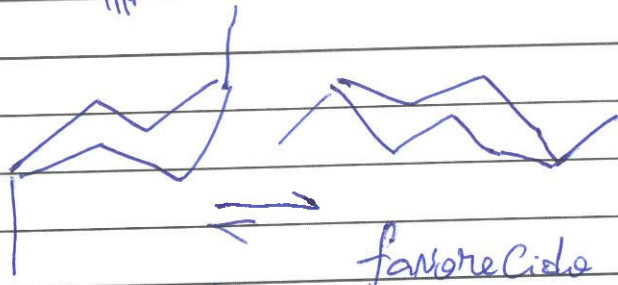
Trans



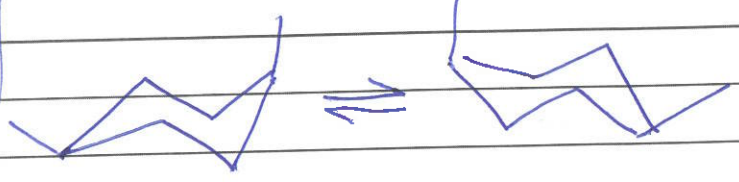
~~Cis~~

Cis

907



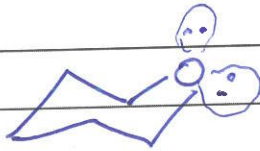
favorecida



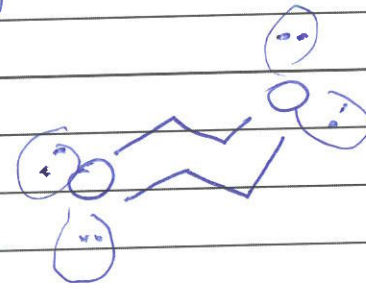
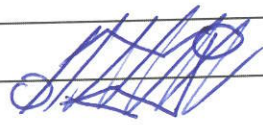
(1,3-Diálcool)
menos
favorecida

Outros anéis de 6 membros

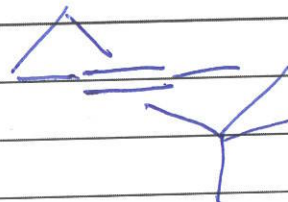
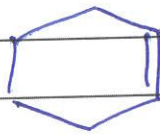
Tetrahidropirano



Dioxano



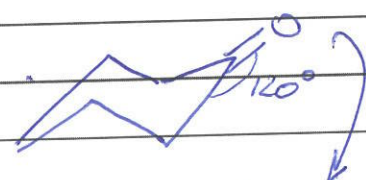
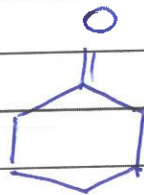
~~Alceno~~ Ciclohexeno



Posição pseudo equatorial

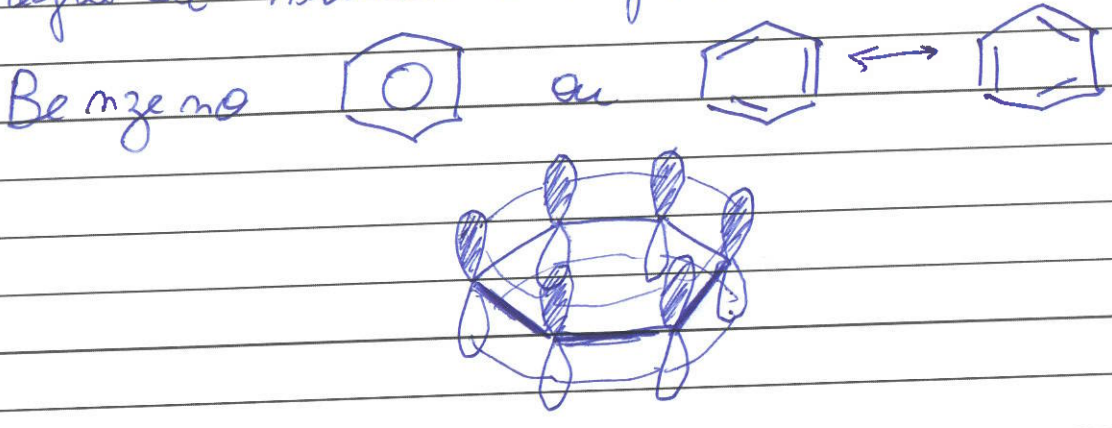
Posição pseudoaxial

Ciclohexanona



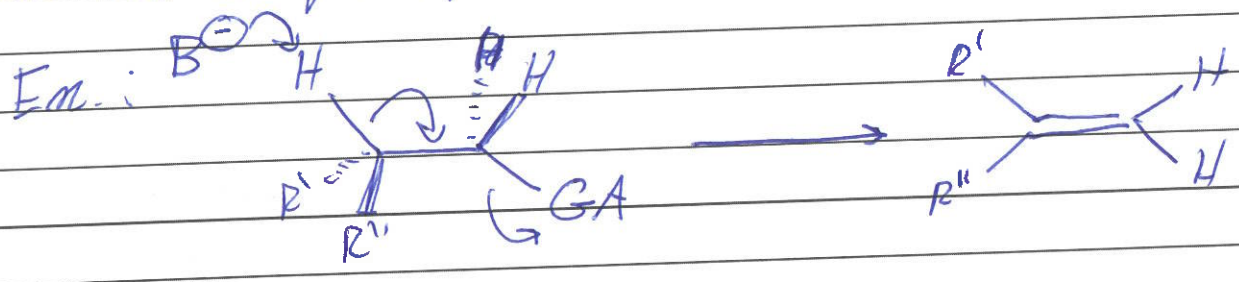
Posição plana em relação aos carbonos α (Nome axial e nome equatorial)

Nem sempre um anel de 6 membros vai ter a conformação cíclica como a mais estável. Nos anéis aromáticos de 6 membros como o benzeno, o ciclo se mantém plano pois que alinha seus orbitais p puros e obedece a regra de Hückel e seja aromático

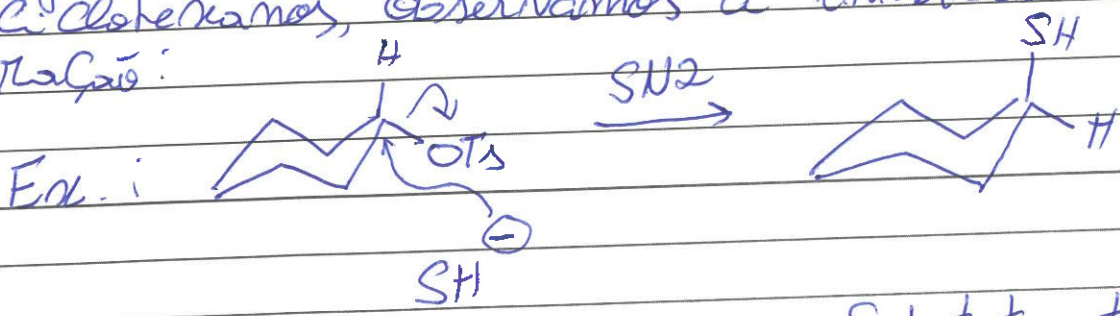


• Importância da análise conformacional em reações químicas.

As reações de eliminação, sobretudo a E2 (eliminação de 2º ordem) é majoritariamente favorecida quando o próton ácido e o grupo abandonador estão na conformação ANTIPERIPLANAR.



Nas reações de substituição nucleofílica de segunda ordem (bimolecular / S_N2) ocorrendo em ciclohexanos, observamos a inversão de configuração:



Substituinte em equatorial

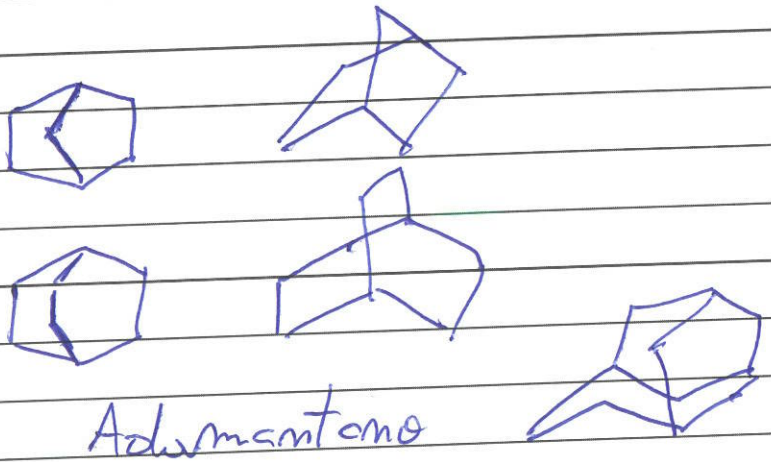
Substituinte em axial

Outras observações a cerca da análise Conformacional

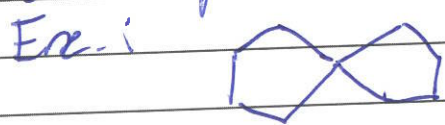
- Nem sempre a conformação anti vai ser a mais estável. A interação entre pares de elétrons não ligantes (exemplo halo-éteres) devem ser levados em consideração com orbitais anti-ligantes da ligação Carbono-halogênio, o que pode estabilizar a medicula.

Compostos Cíclicos podem se apresentar como: bi-ciclo, espiral e condensado

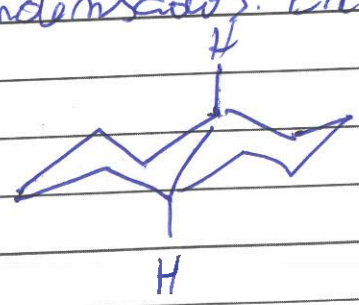
Ex.: Bi-ciclo



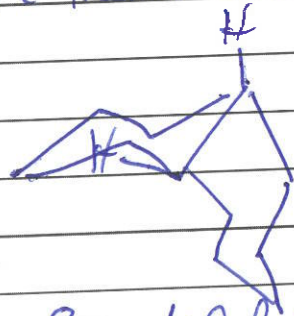
Espiral: Unido por um Carbono



Condensados: Ex.: Cis e trans de Calina e esteróides



trans-decalina



cis-decalina

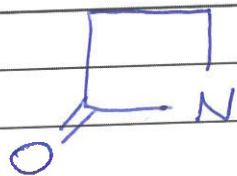
↓
Mais estável

Heterociclos saturados: Reação e síntese

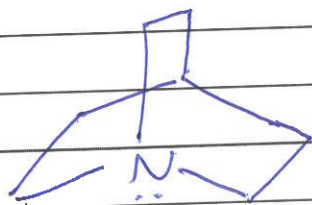
Os compostos heterociclos são caracterizados por possuírem um heteroátomo na cadeia cíclica. Sobretudo, se entre as ligações C-C ~~foram~~ e C-heteroátomo forem compostos de ligações simples, estes são denominados heterociclos saturados. Os heteroátomos mais comuns são nitrogênio, oxigênio e enxofre (N, O, S) embora átomos como fósforo e selênio serem possíveis nesta classe de moléculas, estes são menos comuns.

Os heterociclos saturados tem como principais características a tensão angular no anel e a ~~alta~~ tendência de realizarem reações de abertura de anel. Esses compostos são vastamente encontrados em produtos naturais como a cânfora e também em fármacos, como o anel β -lactâmico como é o caso do antibiótico do tipo penicilina.

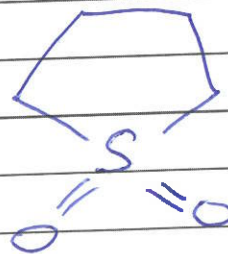
Exemplos de compostos heterociclos saturados



Anel de β -lactama presente em antibióticos

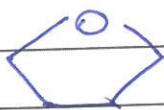


Quinuclidina



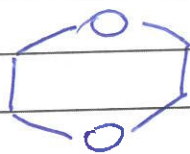
Sulfona cíclica de 5 membros

Muitos desses compostos são bastante inertes e por consequência são usados como solventes.
Exemplos de heterociclos saturados usados como solventes:



THF

(Tetrahidrofuran)



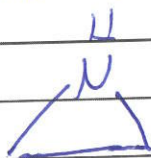
Dioxano

ou 1,4-Dioxano

Diferente dos heterociclos aromáticos, esses compostos apresentam carbono sp^3 .

A partir de agora esses compostos serão apresentados de forma sistemática para que posteriormente sejam mostrados alguns métodos de síntese dos mesmos e também ~~em~~ algumas reações típicas realizados por eles. Contudo, os heterociclos saturados apresentados e discutidos serão aqueles que apresentam nitrogênio, oxigênio e enxofre (N, O e S) como heteroátomo na composição. ~~em~~

Heterociclos saturados de 3 membros

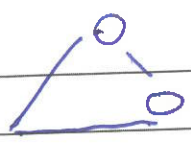
Epóxido
(Óxido de etileno)

Aziridina

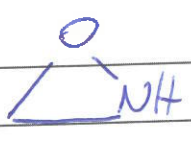


Ticiano

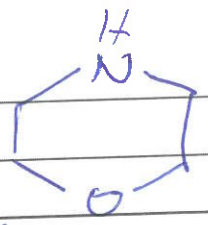
Esses compostos também se apresentam com mais de um heteroátomo na composição, podendo ser iguais ($\text{Et. CH}_2\text{O}_2$) ou não (CH_3ON)



(CH₂O₂)

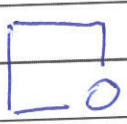


(CH₃ON)

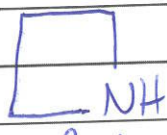


(C₄H₉ON)

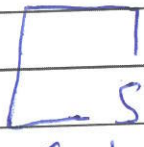
Heterociclos saturados de 4 membros



Oxetano



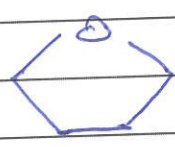
Pirrolidina



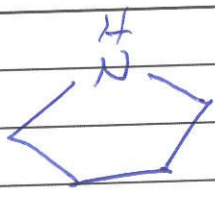
Tietano

Possuem tensão torcional menor que dos anéis de 3 membros

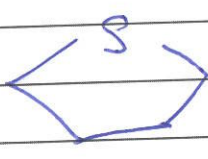
Heterociclos saturados de 5 membros



THF
(Tetrahidrofurano)

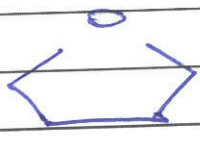
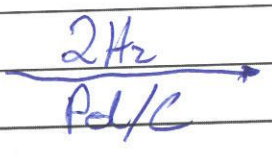
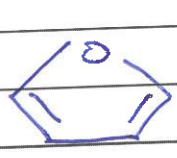


Pirrolidina



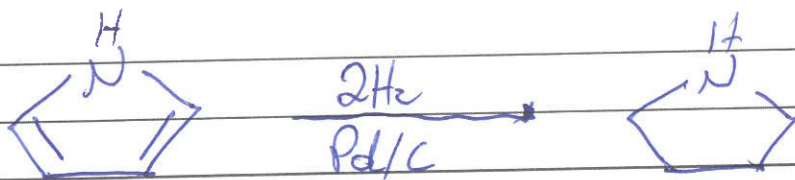
THT
(Tetrahidrotiofeno)

Esses anéis podem ser sintetizados a partir de seus compostos aromáticos correspondentes: furano, pirrol e tiofeno



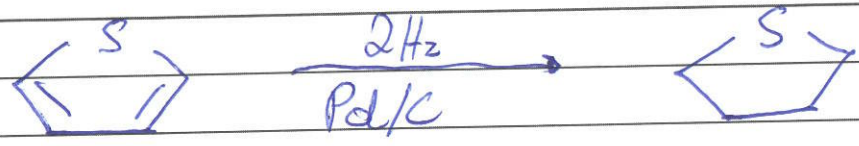
~~Pirrol~~
Furano

THF
Tetrahidrofurano

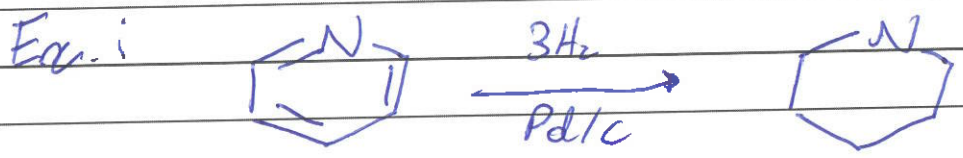


Pirrolol

Pirrolidina



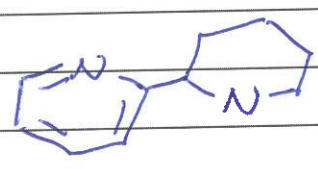
A síntese a partir dos compostos aromáticos correspondentes também pode ~~ser~~ ser aplicada para os anéis de 6 membros



piridina

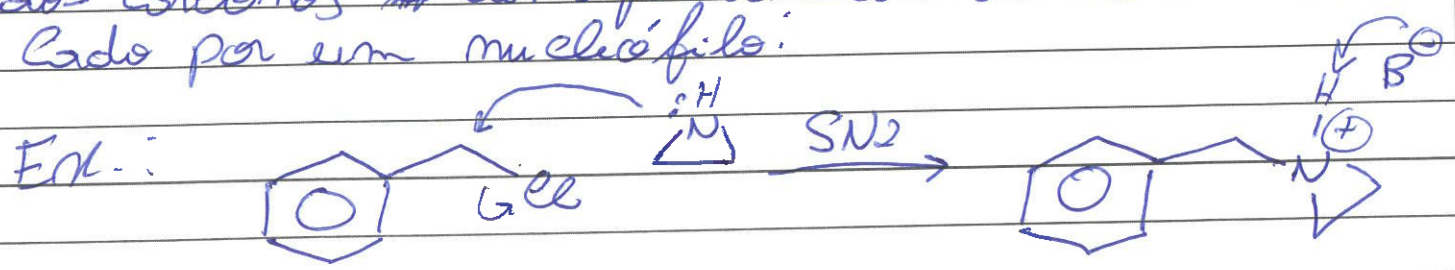
Pirazidina

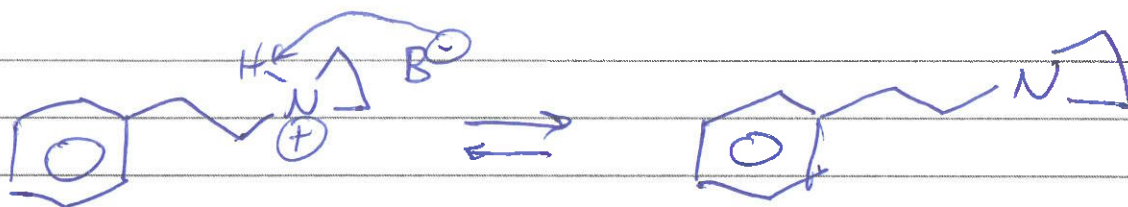
Obs.: Esses dois heterociclos compõe a nicotina.



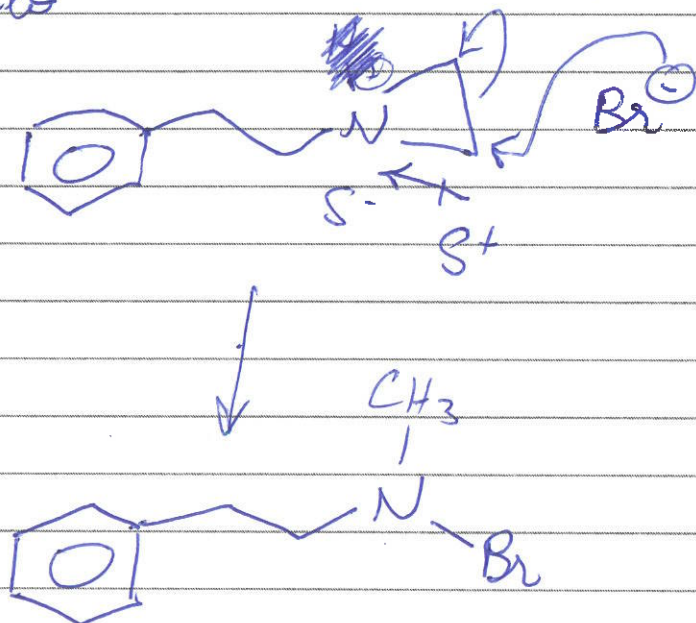
Molécula da nicotina (presente em tabacos)

Ainda sobre os heterociclos de nitrogênio, a aziridina pode reagir tanto como nucleófilo (por de elétrons de nitrogênio atacando um ~~carbono~~ carbono eletrofílico, tanto como eletrófilo (quando ~~o~~ um dos carbonos ~~o~~ eletrofílicos da molécula é atacado por um nucleófilo:



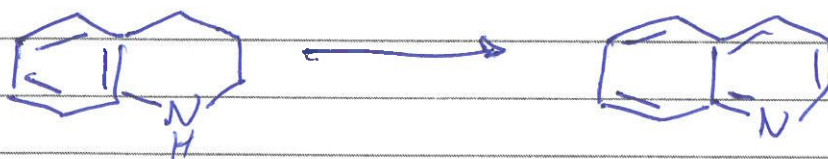
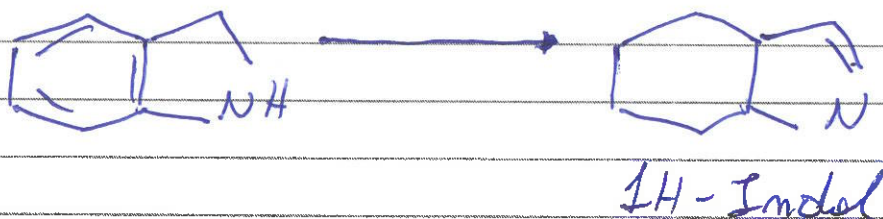


A reação com brometo revela uma reação em que o ~~anel~~ anel de azetidina reage como eletrófilo



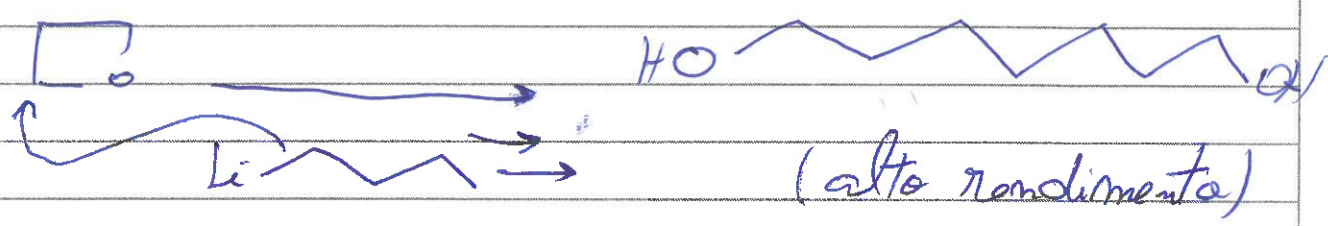
Alguns heterociclos aromáticos podem ser preparados a partir de heterociclos que possuem uma parte saturada:

Ex. i

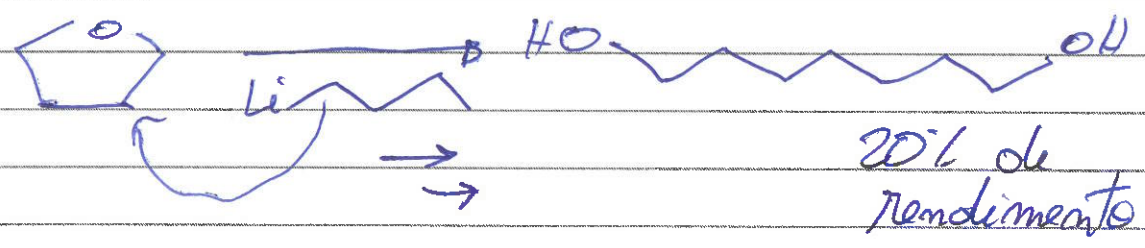


~~Reação de abertura de anel~~

Os organolítios podem realizar abertura de anel de oxirano e THF, por exemplo

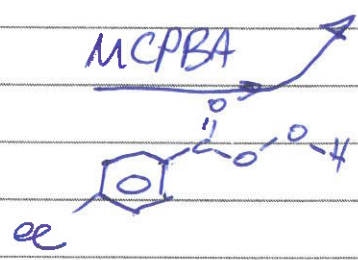
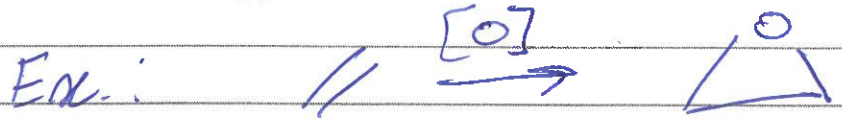


① ~~o~~ n-butil-lítio é um nucleófilo duro que interage bem com o carbono mais próximo da oxigênio, que além de estar próximo a um átomo muito eletronegativo, ainda tem o efeito da forte tensão angular.



a menor dureza do THF (menor interação do HOMO do n-butil-lítio com o LUMO do THF) leva a uma interação não tão boa e que inclusive gera subprodutos como o eteno.

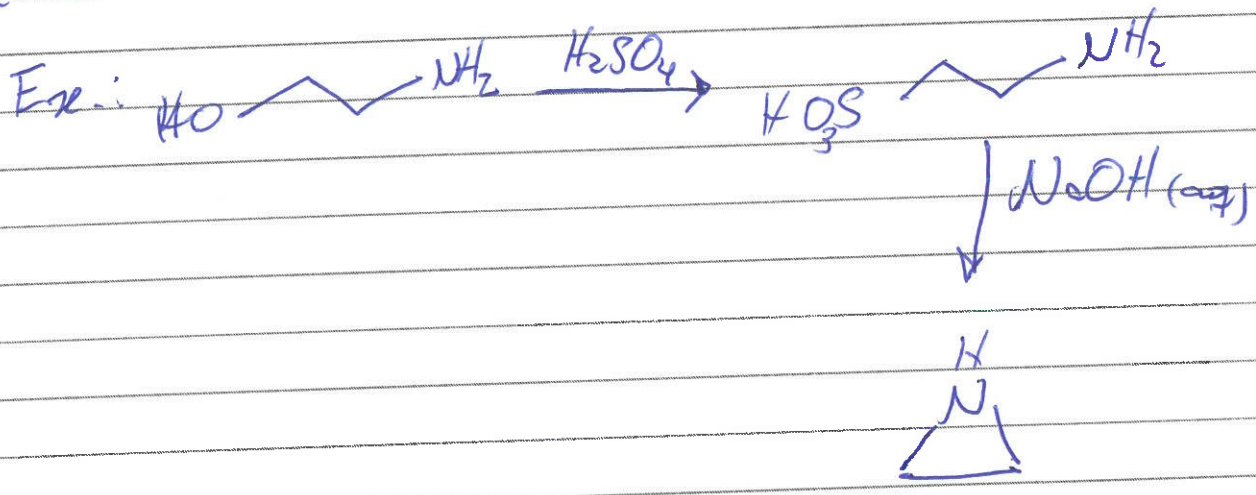
Épóxidos podem ser preparados pela oxidação parcial de um alceno



~~Nucleófilos duros, Como os organolíticos, podem reagir com heterocíclios saturados de 4 membros como o pirrolidina e o THF, pois possuem carbonos eletrofílicos (eletrofilos duros)~~

Epóxidos enantiomericamente puros podem ser preparados por catálise assimétrica, por exemplo, a ~~epoxidização~~ epoxidização de Sharpless

Aziriolinas podem ser sintetizadas pela ciclização de um amino álcool:



Os compostos de enxofre possuem a característica de atuarem como bases fracas devido ao enxofre ser do 3º período e possuir elétrons 3s3p. Heterocíclios de enxofre podem ser oxidados a sulfóxidos e sulfonas

