

QUÍMICA DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS SATURADOS: REAÇÕES E SÍNTESE

Compostos de cadeia fechada ou compostos cíclicos podem apresentar átomos diferentes de C na própria cadeia. Estes heteroátomos, como N, O e S, possibilitam propriedades diferenciadas para os compostos heterocíclicos em relação aos compostos de cadeia normal. Alguns exemplos de heterociclos podem ser visualizados na FIGURA 1.

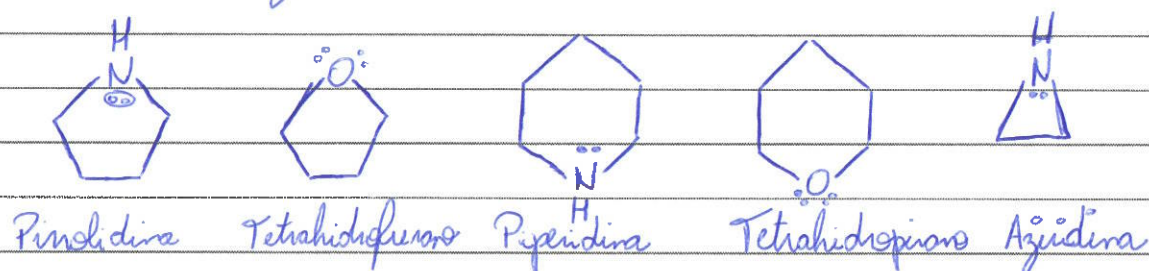


FIGURA 1. Exemplos de compostos heterocíclicos em heterociclos mais comuns.

Em relação as propriedades destes compostos, observam-se que:

- o padrão de reatividade dos compostos heterocíclicos apresentam maior caráter nucleofílico que compostos cíclicos de cadeia normal, devido à presença do heteroátomo, que possui par de elétrons não-ligantes disponíveis para reações;
- o padrão de reatividade indica facilidade para reações de fechamento de anel (closing-ring), o que facilita a síntese. Em alguns casos, reações de abertura de anel (opening-ring) precisam ser consideradas;
- o que direciona padrões de reatividade e estabilidade química são os efeitos estereoeletrônicos, posição espacial dos orbitais moleculares nas cadeias e/ou fechamento de cadeia.

Os efeitos estereoeletrônicos podem ser observados individualmente nos diferentes tipos de compostos heterocíclicos.

HETEROCICLOS NITROGENADOS

Compostos heterocíclicos nitrogenados como as prolidinas e piperidinas tendem

a apresentar o mesmo padrão de reatividade, com caráter nucleofílico, que as aminas secundárias acíclicas. Entretanto, observa-se maior estabilidade dos produtos, como na formação de enaminas (FIGURA 2).

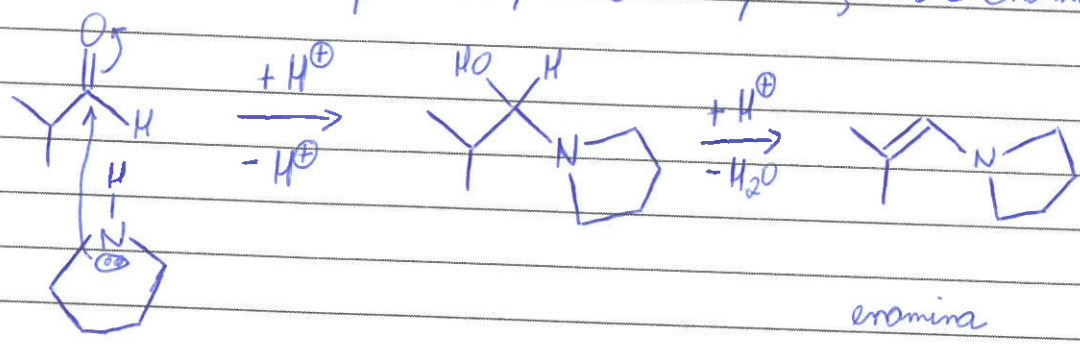


FIGURA 2. Formação de enamina cíclica a partir da piperidina.

Este efeito pode ser atribuído a maior disponibilidade do par de elétrons livres do heteroátomo na cadeia. Por tal razão, a presença de substituintes no anel não afeta significativamente o padrão de reatividade.

Todavia a presença de outro heteroátomo no anel afeta drasticamente a basicidade de um composto heterocíclico, o que pode prejudicar a sua reatividade. Esta propriedade pode ser explicada pelo efeito indutivo (I) do segundo heteroátomo, como retirador de densidade eletrônica, o que diminui a disponibilidade do par de elétrons. A FIGURA 3 demonstra a diferença de basicidade para diferentes compostos através dos valores de pKa.

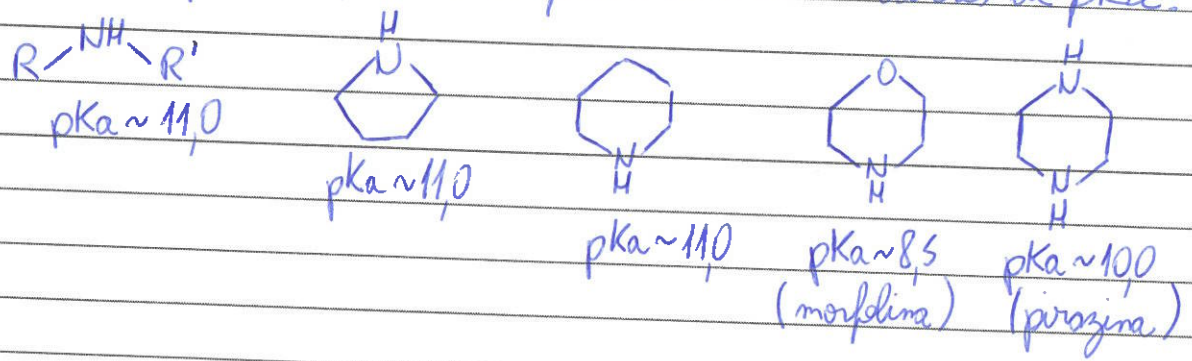


FIGURA 3. Basicidade de compostos heterocíclicos nitrogenados, demonstrando diminuição de pKa para morfolina e pirazina.

Um aspecto importante pode ser relacionado aos anéis pequenos nitrogenados (n=3 ou 4). Por exemplo, observa-se que a aziridina (n=3), devido à tensão de anel já operada para um anel triclídico, apresenta um maior caráter s para seus orbitais moleculares (sobretudo o par de elétrons livres do N). Com a maior retenção destes elétrons, a sua basicidade

também é diminuída (menor valor de pKa). A reatividade das aziridinas envolve principalmente a N-alkilação, possibilitando a ~~abertura~~ abertura de anel na ausência de catalisador básico ou ainda a desprotonação na presença de base (FIGURA 4). Portanto, as aziridinas podem ser usadas para formação de compostos nitrogenados de cadeias maiores.

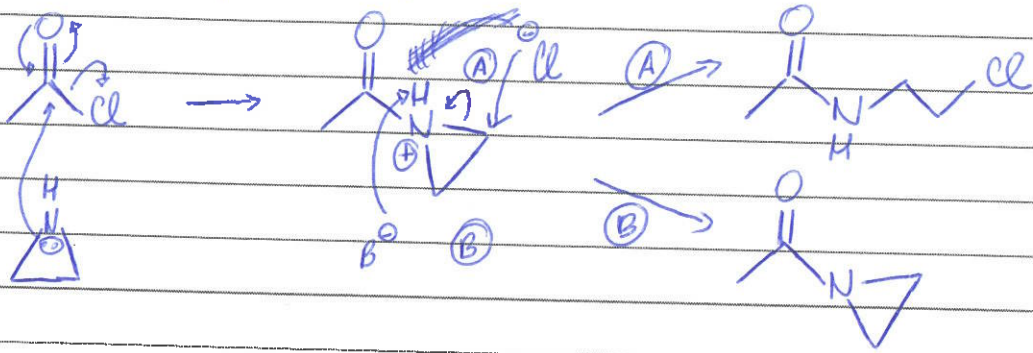


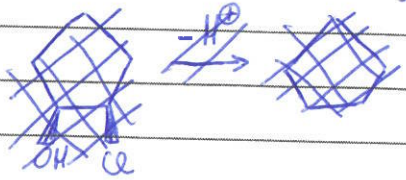
FIGURA 4. Formação de produtos N-alkilados a partir da aziridina.

Compostos heterocíclicos Oxigenados ou Sulfurados apresentam características similares.

HETEROCICLOS OXIGENADOS

Compostos heterocíclicos com átomos de O também podem atuar como nucleófilos. Entretanto, o caráter nucleofílico é menor frente aos compostos heterocíclicos nitrogenados.

Entre os mais conhecidos, podemos destacar o oxirano ou epóxido (n=3), cuja reatividade é bastante difundida ~~para abertura de anel~~. Os epóxidos podem ser formados a partir de reações de substituição nucleofílica do tipo S_N2 de caráter intramolecular. Entretanto, são conhecidos pela reatividade frente à reações de abertura de anel. Neste caso, as reações são regioseletivas a depender ~~de~~ das condições de meio: sob catalise ácida, a substituição ocorre preferencialmente no átomo de C menos substituído, no caso de epóxidos substituídos; na presença de nucleófilo forte, o ataque ocorre no átomo de C menos substituído, devido ao menor impedimento estérico. As FIGURAS 5 e 6 detalham as três reações envolvendo epóxidos.



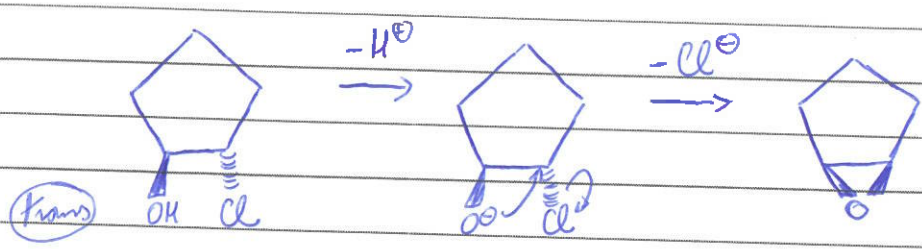


FIGURA 5. Formação de epóxido a partir de um mecanismo S_N2 intramolecular.

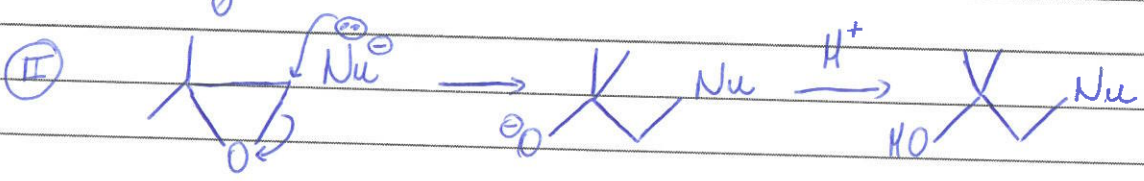
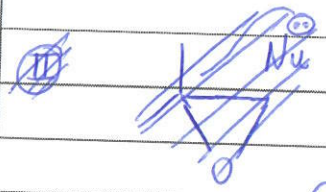
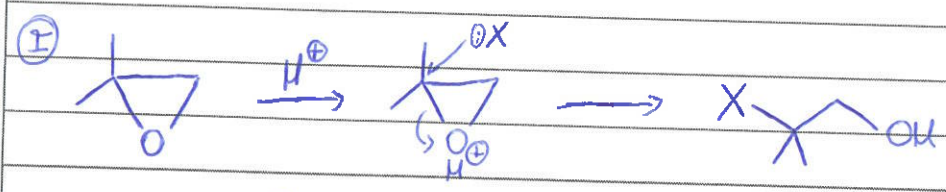


FIGURA 6. Reações de abertura de anel epóxido, sob catalise ácida, (I), ou na presença de nucleófilo forte (II).

De maneira geral, as reações envolvendo compostos heteroátomos oxigenados ocorrem na presença de ácidos de Lewis fortes, como o BF₃ no sistema BF₃·OEt₂. Isto ocorre devido à menor reatividade visto que são éteres cíclicos (menor reatividade de éteres frente à outros grupos oxigenados), como já mencionados.

Um outro composto importante é o tetraidrofurano (THF), um composto ~~éster~~ ~~monomérico~~ de baixa reatividade e comumente usado como solvente junto a compostos organometálicos sob baixas temperaturas. Sob condições de temperatura ambiente, o THF pouco reage com organometálicos para formação de cadeia aberta. Entretanto, sob baixas temperaturas, o par de elétrons do heteroátomo complexa com o átomo metálico, aumentando a estabilidade do reagente. Estes efeitos podem ser observados nas reações demonstradas na FIGURA 7.

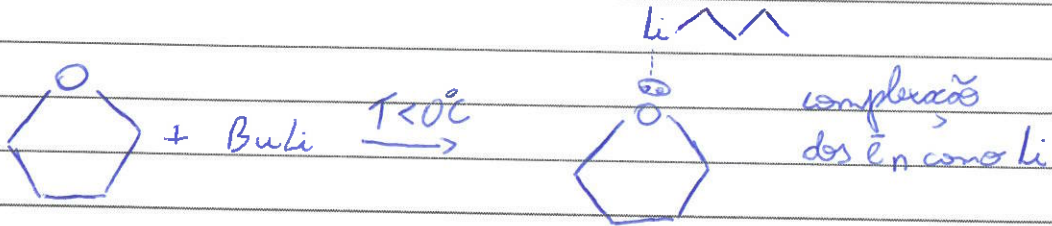
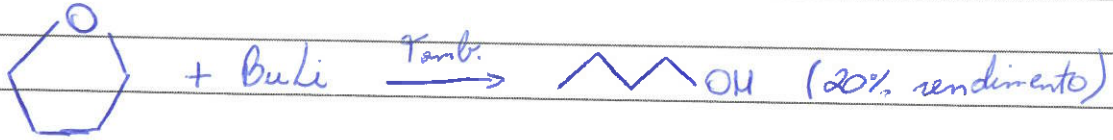
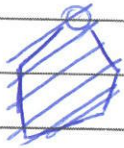


FIGURA 7. Demonstração da baixa reatividade do THF e sua aplicação como solvente para reagentes organometálicos.

Desta maneira, o THF é utilizado para reações de alquilação. A reatividade de compostos heterocíclicos oxigenados pode ser alcançada pelo uso de compostos heterocíclicos ~~ou~~ sulfurados.

HETEROCICLOS SULFURADOS

De forma geral, os compostos heterocíclicos sulfurados são menos reativos que os compostos nitrogenados. Entre os compostos desta subclasse, podemos destacar o ditiano, mais reativo que o THF e o tetrahidropirano (THP), e que pode atuar como catalisador nucleofílico para formação de cetonas funcionalizadas destes compostos com $HgCl_2$, cloreto de mercúrio II (FIGURA 8).

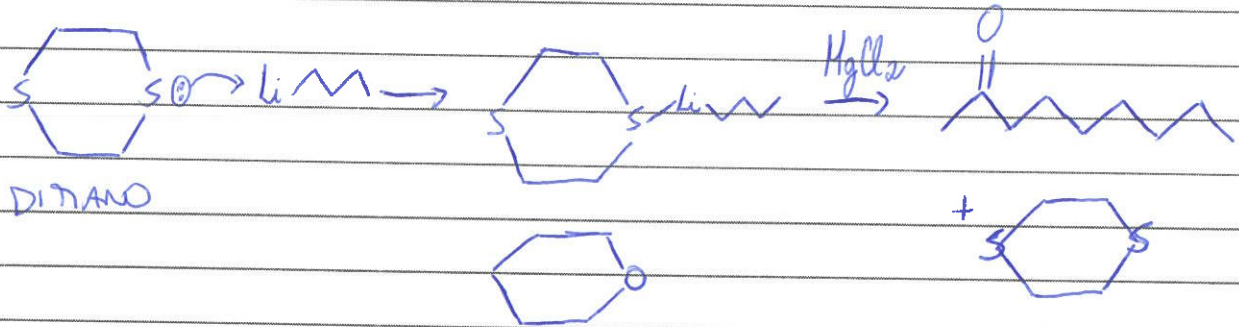
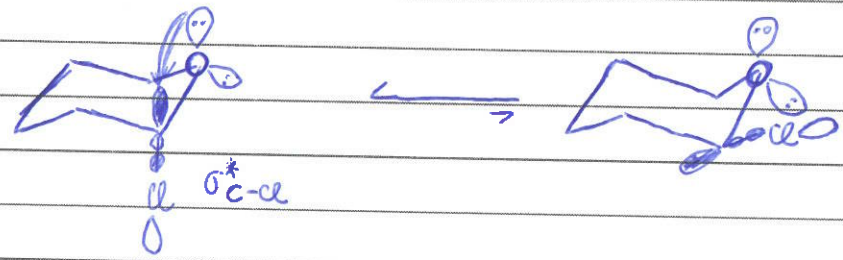


FIGURA 8. Reação de ~~oxidação de THF~~ abertura de anel THP e oxidação, catalisado por ditiano.

Entre os compostos heterocíclicos, destaca-se um efeito extremamente importante para a estabilidade conformacional, conhecido como EFEITO ANOMÉRICO.

EFEITO ANOMÉRICO

A presença de substituintes ligados a cadeia heterocíclica direciona para uma estabilidade conformacional. Conformações com substituintes na posição axial adjacente ao heteroátomo apresentam maior estabilidade (FIGURA 9). Este efeito é pronunciado na estrutura cíclica da glicose em solução aquosa, em que a única hidroxila presente na posição axial é a hidroxila anomérica (vizinha ao heteroátomo, centro ~~quiral~~ estereogênico mais distante do carbono mais oxidado da cadeia ~~aberta~~ aberta), como demonstrado na FIGURA 10. Este efeito é justificado devido a hiperconjugação existente, a sobreposição dos orbitais de elétrons livres do heteroátomo com o orbital antiligante σ^*_{C-X} .



Substituinte na posição axial

Substituinte na posição equatorial

FIGURA 9. Efeito de hiperconjugação na estabilidade de tetrahidropiranos substituídos.

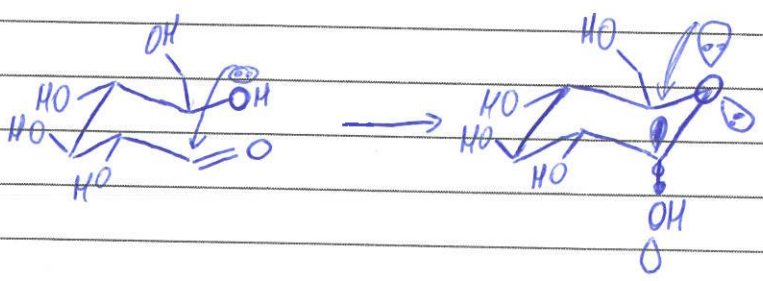


FIGURA 10. Disposição axial da hidroxila anomérica na β molécula de glicose.

Resumidamente, o efeito anomérico ocorre devido a disposição antiperiplanar entre o par de \bar{o} do heteroátomo e o orbital antiligante σ^*_{C-X} . Portanto, substi-

tuíntes na posição equatorial podem ser favorecidos, desde que a disposição ANTIPERI PLANAR seja observada.

SÍNTESE DE HETEROCICLOS SATURADOS

Para a síntese de heterocíclios saturados, três aspectos podem ser considerados:

- ① o controle termodinâmico das reações, que indica produtos com taxa de reação favorecidos;
- ② o efeito da presença de substituintes;
- ③ mecanismos favorecidos ou não devidos aos efeitos estereoeletrônicos.

① CONTROLE TERMODINÂMICO

O controle termodinâmico da síntese pode ser avaliado de acordo com a energia livre de Gibbs (ΔG^\ddagger), em que dois fatores são principais: a variação de entalpia (ΔH^\ddagger) e a variação de entropia (ΔS^\ddagger). De maneira geral, temos que:

- a formação de anéis pequenos ($n=3,4$) pode ser impedida pela tensão de anel, o que eleva o valor de ΔH^\ddagger ;
- à medida que anéis maiores são observados, o grau de desordem é maior, devido à possibilidade de conformações. Portanto, ΔS^\ddagger apresenta valores mais negativos.

Observa-se, que a taxa de formação segue uma tendência de: anéis de $5 > 3 > 6 > 4 > 7 > 8$ e outros. Isto acontece devido a que, embora o anel de 3 membros seja mais tensionado, seu grau de desordem é ~~mais positivo~~, devido menos negativo, devido a ausência de conformações. O anel de 4 membros sofre de ambos os efeitos.

② Efeitos de Substituintes

A presença de substituintes favorece a taxa de conversão de heterocíclios saturados, em relação à cadeia não ramificada, como na FIGURA 11.

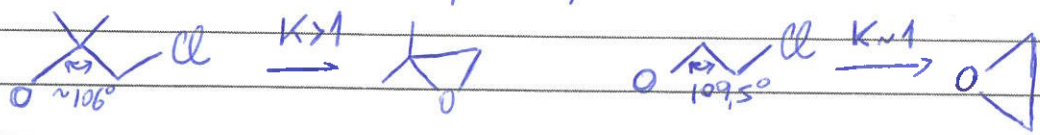


FIGURA 11. Diferença nas taxas de conversão para formação de epóxidos.

Este efeito é conhecido como Efeito Thorp-Gold e está relacionado à dois fatores distintos:

- para anéis menores, a presença de substituintes inicialmente π diminui o ângulo de ligação C-C-C, o que favorece a ciclização, como demonstrado na FIGURA 11;
- para anéis maiores ($n \geq 5$), a presença de substituintes diminui o n.º de conformações possíveis, o que resulta em ~~os~~ menores valores negativos de ΔS^\ddagger .

③ EFEITOS ESTEREOELETRÔNICOS

Os efeitos estereoeletrônicos direcionam a regioselectividade das reações de síntese de heterociclos saturados. Estes efeitos foram organizados através de informações empíricas e é amplamente conhecido como REGRA DE BALDWIN. Diferentemente das regras para reações periclicas, em que mecanismos são permitidos ou proibidos, através da Regra de Baldwin, existem mecanismos favorecidos ou não.

Em resumo, as reações de síntese de heterociclos saturados ~~se~~ podem ser classificadas de acordo:

- com o tamanho da cadeia;
- se a ligação rompida estará dentro (endo) ou fora (exo) do anel formado;
- se envolverá átomos de C com hibridização sp^3 (tet), sp^2 (trig) ou sp (dig).

Baldwin resumiu suas observações a partir de um diagrama (FIGURA 12):

	exo					endo						
tet	3	4	5	6	7	FAVORECIDAS	3	4	5	6	7	
trig	3	4	5	6	7		3	4	5	6	7	
dig	3	4	5	6	7		3	4	5	6	7	FAVORECIDAS

FIGURA 12. Diagrama a partir da Regra de Baldwin.

Os principais pontos a serem observados são:

- todas as reações exo-tet e exo-trig são favorecidas, justamente pela proximidade dos pares de e^- do heteroátomo ao orbital antiligante da ligação a ser rompida, o que pode ser observado na FIGURA 13.
- todas as reações endo-dig são favorecidas. Isto ocorre devido ao n.º de orbitais antiligantes π^* ser dobrado em alinos, o que favorece a aproximação dos orbitais (FIGURA 14).

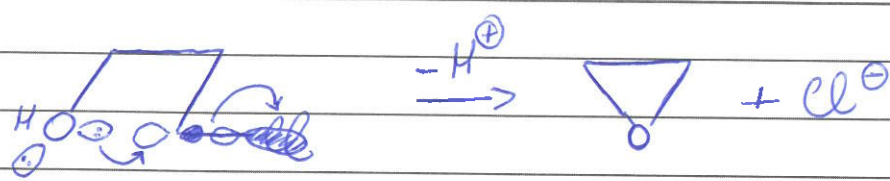
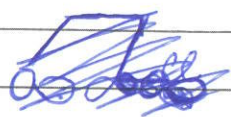


FIGURA 13. Exemplo de uma reação 3-exo-tet para formação de epóxido.

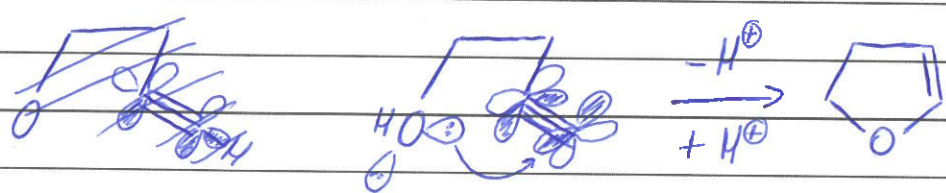


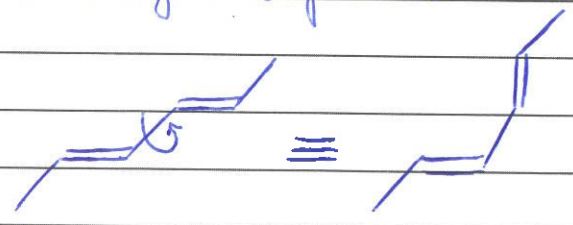
FIGURA 14. Exemplo de uma reação 5-endo-dig.

É importante mencionar que exceções podem ser observadas à Regra de Baldwin.

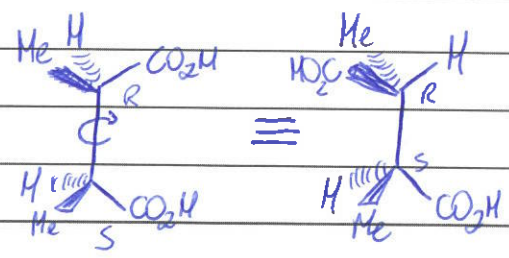
ANÁLISE CONFORMACIONAL

GRUPO B

Os compostos apresentam de maneira geral a rotação livre de suas ligações. Este fenômeno é observado principalmente nas ligações simples, devido à presença da ligação sigma (ligação entre o eixo dos núcleos). Ou seja, uma mesma molécula pode ser representada por mais de uma estrutura química, desde que ligações químicas não sejam rompidas (FIGURA 15).



Molécula com geometria estereoisomérica representada por dois conformes E,E



molécula de estereoisomeria (R,S) representada por dois conformes

FIGURA 15. Rotação de ligações simples e representação de diferentes estruturas para as mesmas moléculas.

Representações da mesma molécula a partir da rotação livre são denominadas como

conformeros. Neste caso, a constituição química e a distribuição das ligações continuam iguais. Algumas representações podem diferir nas estruturas químicas pela quebra de ligações. Neste caso, existe a mudança de configuração entre as estruturas químicas e, por tal razão, elas representam moléculas diferentes, aos quais denominamos de estereoisômeros (FIGURA 16).

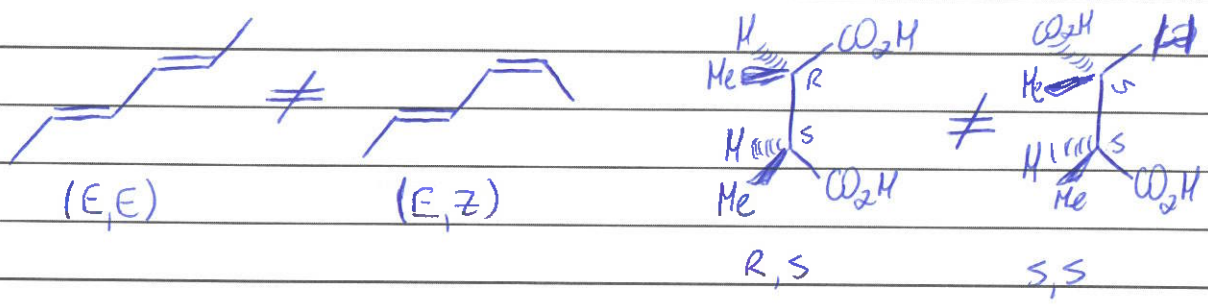


FIGURA 16. Representação de diferentes estereoisômeros.

O que se observa é uma dificuldade de rotação para moléculas, denominada através da energia de barreira rotacional. Para o etano, este valor é de cerca de 12 kJ.mol⁻¹, enquanto outros compostos podem apresentar maior energia de barreira de acordo com as ligações existentes (FIGURA 17). Por exemplo, no eteno, este valor é de cerca de 250 kJ.mol⁻¹, o que dificulta a interconversão entre os conformeros.

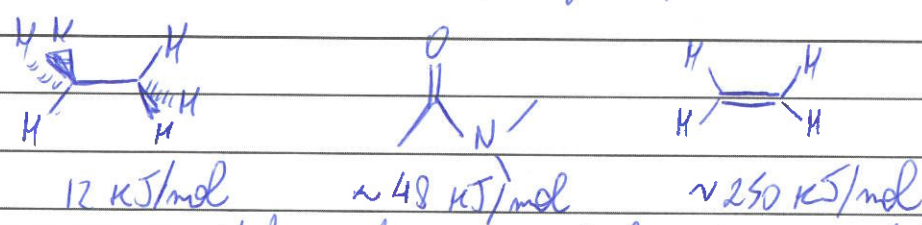


FIGURA 17. Valores de energia de barreira para diferentes compostos.

CONFORMAÇÃO DE COMPOSTOS ACÍCLICOS

O etano apresenta apenas duas conformações possíveis: a conformação alternada e a conformação eclipsada. Estas representam máximos e mínimos de estados de energia, conforme rotação e variação de ângulo diedro θ (ângulo entre C-C). Na conformação eclipsada, o máximo de energia é observada, enquanto na conformação alternada o mínimo. As FIGURAS 18 e 19 representam as projeções de Newman para as conformações e o gráfico de energia relativa para o etano.

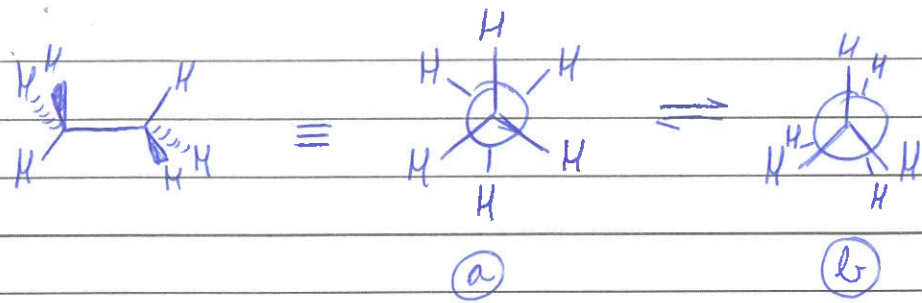


FIGURA 18. Conformações alternadas, (a), e eclipsadas, (b), para o etano.

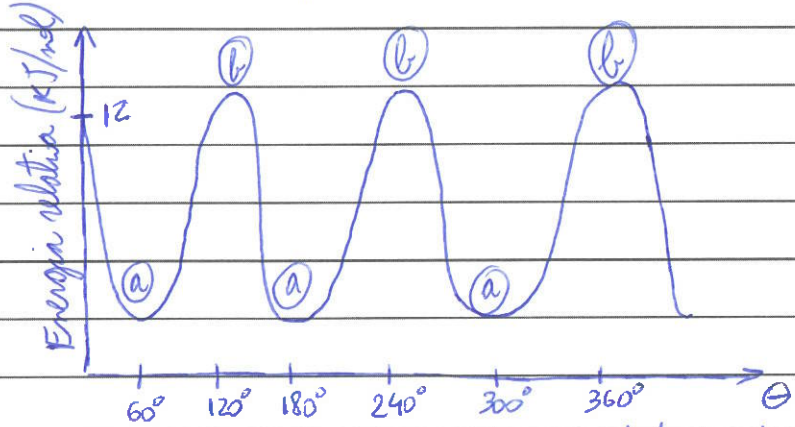


FIGURA 19. Gráfico de energia relativa de acordo com análise conformacional do etano.

Esta diferença entre as conformações pode ser explicada por dois fatores principais:

- a maior repulsão entre os pares de e das ligações na conformação eclipsada;
- o efeito de hiperconjugação existente na conformação alternada (FIGURA 20).

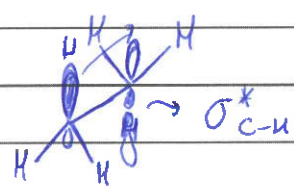


FIGURA 20. Efeito de hiperconjugação do orbital ligante C-H com o orbital antiligante σ_{C-H}^* .

Por tal razão, observa-se preferencialmente o etano na conformação alternada. Semelhantemente, o propano também apresenta-se na conformação alternada.

Para a molécula de butano, existem 6 conformações possíveis, conforme gráfico de energia relativa (FIGURA 21). A FIGURA 22 representa todos os conformeros do butano.

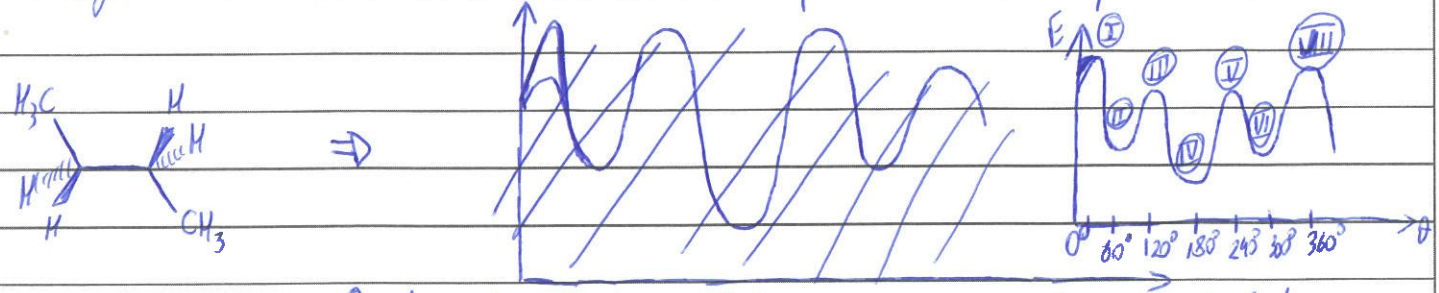


FIGURA 21. Gráfico de energia relativa para os conformeros do butano.

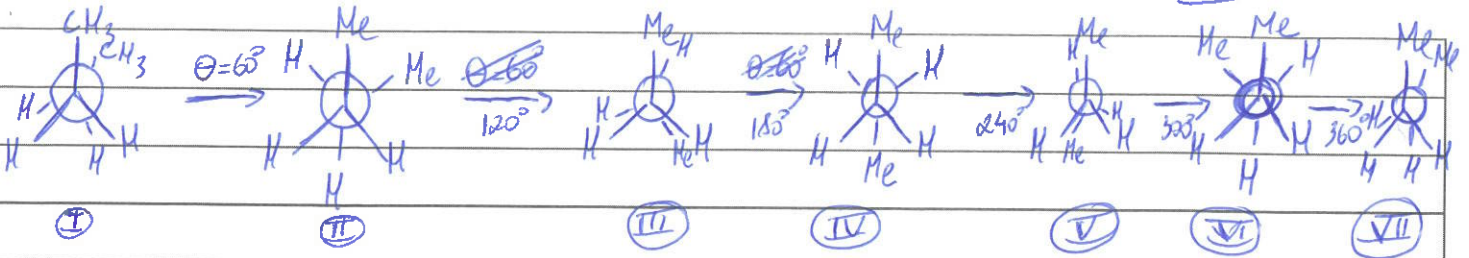


FIGURA 22. Conformers de butano.

Os conformers (II), (IV) e (VI) são conformações alternadas, denominados como *sinclinal* ou *gauche* (II e VI, imagens espaciais) e *anti-periplanar*. Ambos representam os mínimos estados de energia e, sob baixas temperaturas, o butano pode ser observado por essa interconversão.

Os conformers (III), (V) e (VII) (igual ao I) representam conformações eclipsadas, denominadas como *anticlinal* (III e V) e *sin-periplanar* (VII), representando os máximos estados de energia.

CONFORMAÇÕES DE COMPOSTOS CÍCLICOS

Para ciclopropanos, ciclobutanos, ciclopentanos, a rigidez do anel e a tensão anelar favorecem a ocorrência de conformações eclipsadas.

No caso do ciclopropano, a cadeia é totalmente plana, enquanto que o ciclobutano e o ciclopentano adotam conformações de "cova" e "envelope" na possibilidade de minimizar interações eclipsadas (FIGURA 23).

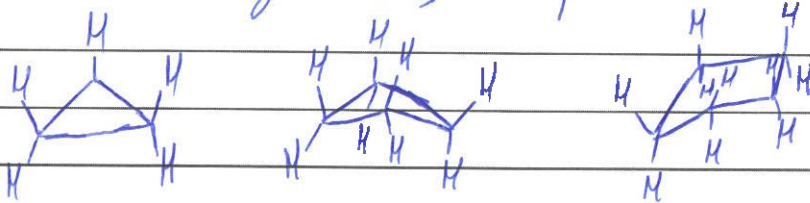


FIGURA 23. Conformações de anéis de 3, 4 e 5 membros.

Os ciclohexanos apresentam estabilidade relativa pois adotam conformação em que os ângulos de ligação são próximos a 109,5° (C tetraédrico). Esta conformação preferencial é conhecida como *cadeira*, com 4 átomos de C no mesmo plano e 1 átomo de C acima e outro abaixo do plano. Outra conformação possível é a conformação *barco*, porém os dois átomos de C fora do plano estão na mesma direção e, portanto, sofrem interações eclipsadas, conforme projeções de Newman (FIGURA 24).

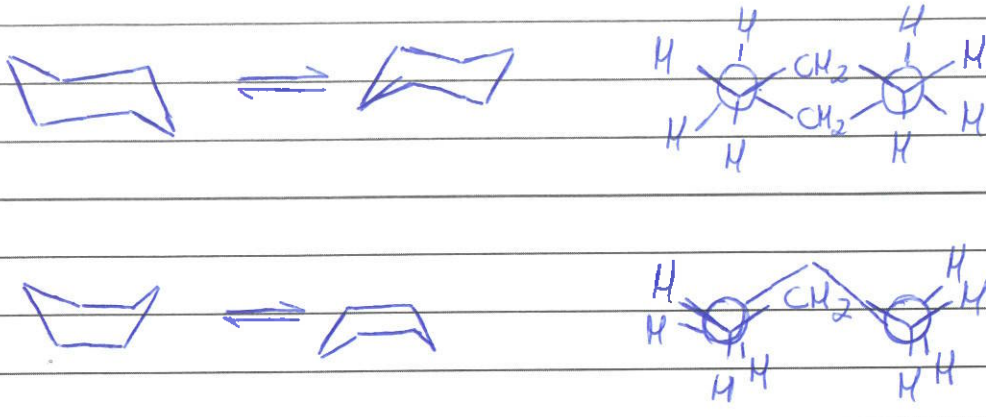


FIGURA 24. Conformações cadeira e bote para o ciclohexano.

A presença de substituintes ocorre preferencialmente na posição equatorial. Quando mais de um substituinte, a conformação mais estável é a que o grupo mais volumoso concentra-se na posição equatorial.

Reações de SN podem ocorrer tanto via SN1 quanto SN2. Na presença de nucleófilo forte, o grupo de saída precisa estar na posição axial (normalmente não favorecida), o que dificulta reações SN2 (menor taxa de formação).

CONFORMAÇÃO PARA CICLOHEXANONAS

As ciclohexanonas ~~apresentam~~ apresentam conformação em que a carbonila exocíclica pode estar na posição pseud axial ou pseud equatorial. Reações de AdN são regioseletivas; em que nucleófilos volumosos preferem atacar a conformação pseud equatorial e os menos volumosos a conformação pseud axial (menos impedimento estérico), como na Figura 25.

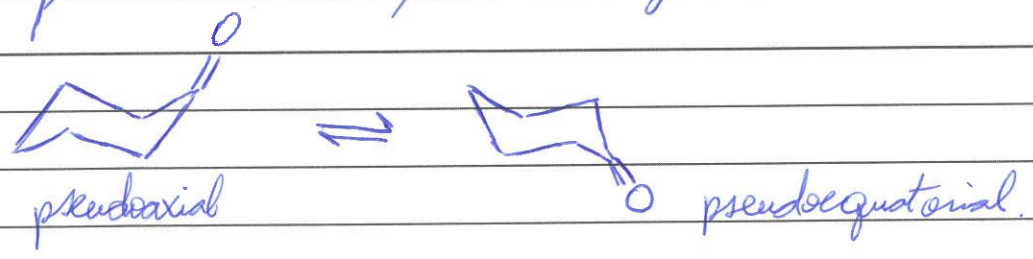


FIGURA 25. Conformações para ciclohexanona.

Compostos com dupla exocíclica funcionam i