

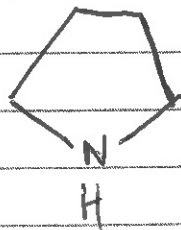
Compostos heterocíclicos saturados: Reações e Síntese

Os compostos heterocíclicos saturados apresentam algumas particularidades que os tornam bem distintos dos seus correspondentes análogos de cadeia homogênea, dentre as quais podemos destacar:

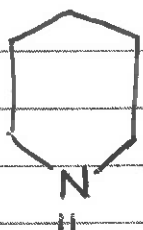
* Maior facilidade de sintetizar, pois podem ser facilmente sintetizados por reações de fechamento de anel.

* O heteroátomo vai determinar a conformação preferencial do ciclo, o que acaba por definir muitas propriedades físicas/químicas e principalmente a reatividade.

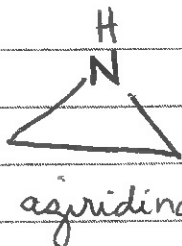
Os principais heteroátomos presentes em heterocídeos saturados são Oxigênio (O), Nitrogênio (N) e Enxofre (S). Eles estão presentes nas estruturas de compostos heterocíclicos destacados abaixo:



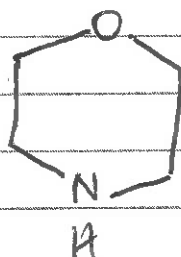
pirrolidina



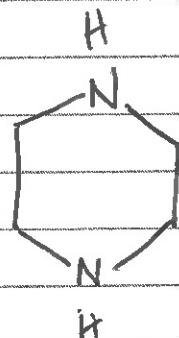
piperidina



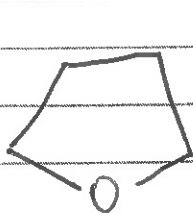
aziridina



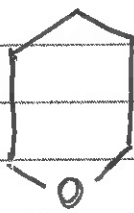
morfina



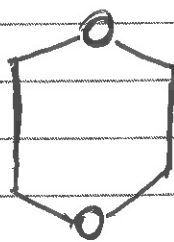
piperazina



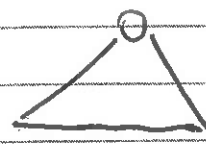
tetrahidrofurano
(THF)



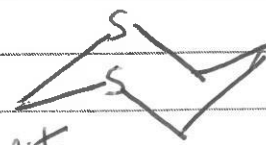
tetrahidropirano



dioxano

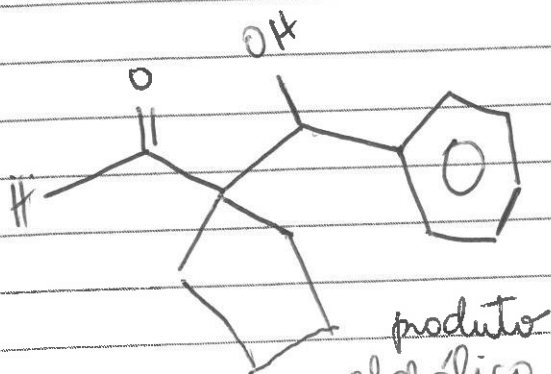
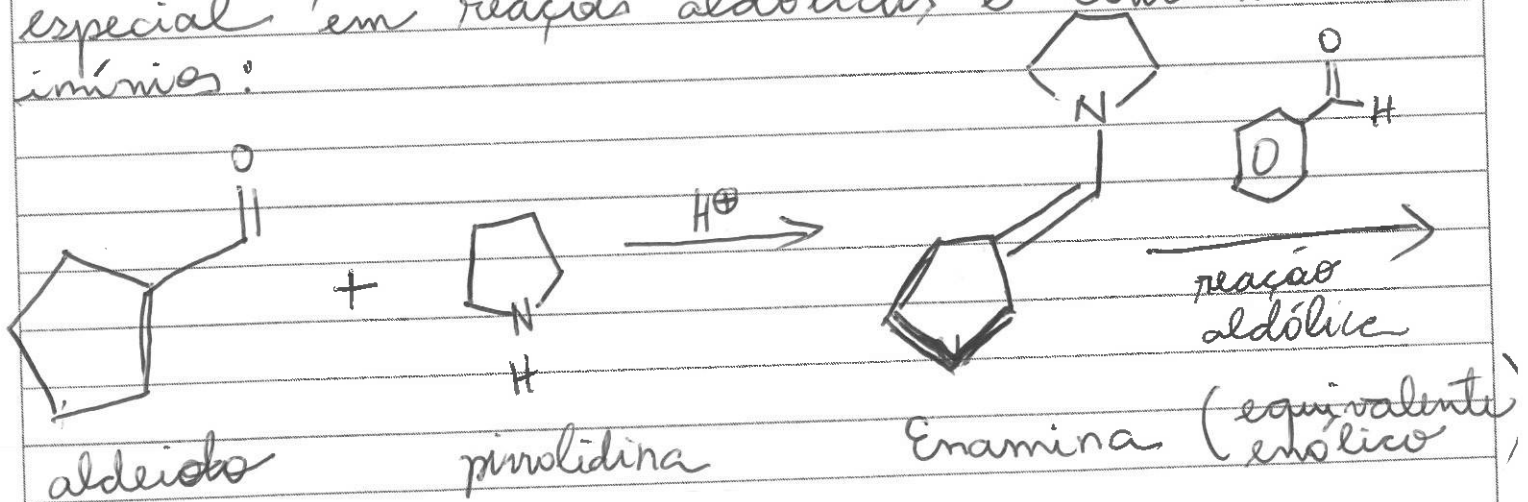


oxirano



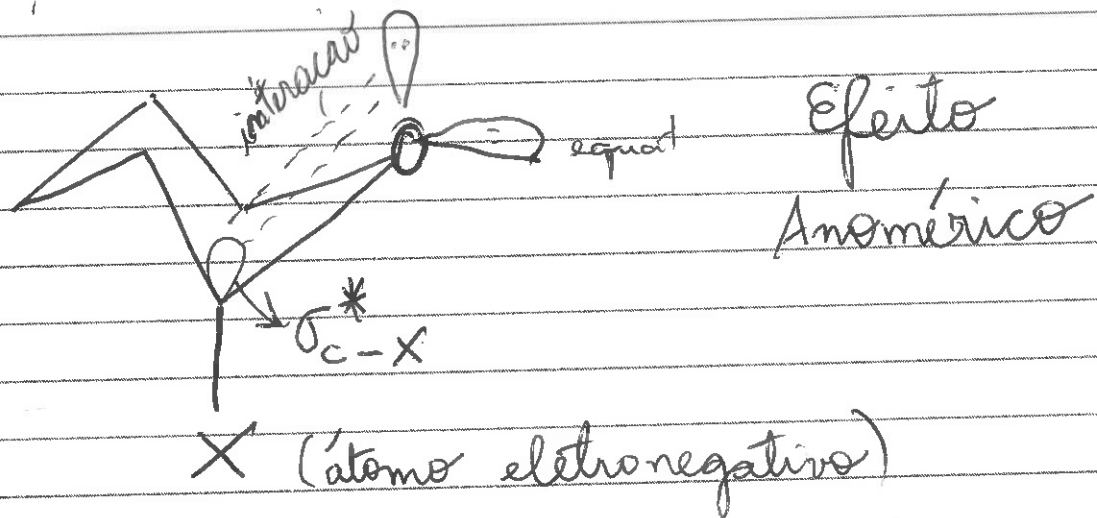
Importância e usos dos heterocídeos saturados

O principal uso dos heterocídeos do oxigênio é como solvente em uma vasta gama de reações em síntese orgânica (THF, THP e dióxano). São compostos de caráter neutro e relativamente inerte aos mais diferentes meios reagentes, incluindo meios fortemente ácidos, oxidantes ou redutores. Já as oxiranas são produzidas em reações de ~~epoxidada~~ epoxidação de duplas ligações, promovida por peróxidos (Ex. m-CPBA). Os heterocídeos do nitrogênio tem caráter básico não muito distinto das bases correspondente ácidos, porém são nucleófilos mais fortes e, portanto, mais eficientes em reações de substituição nucleofílica. Por conta destas características, são muito usadas como reagentes em síntese orgânica. A piperidina e a pirrolidina, por exemplo, são bastante usadas na química de enóis e enolatos e equivalentes de enolatos, em especial em reações aldólicas e com N-ácil imínios:

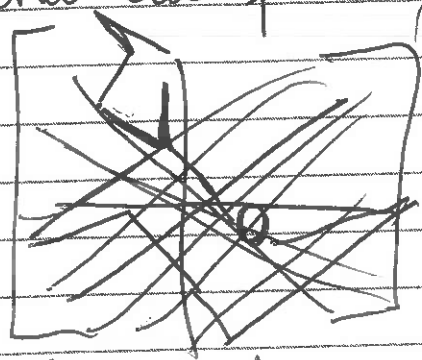


Heterocíclios saturados ~~em~~ substituídos na posição 2 - Efeito Anomérico

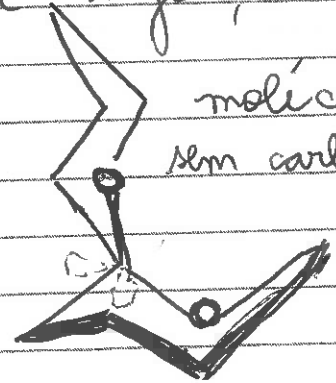
Quando um composto heterocíclico saturado apresenta um substituinte átomo eletronegativo na posição 2, este substituinte prefere ocupar a posição axial, deturpando assim a conformação preferencial do anel. Esse efeito é chamado de Efeito Anomérico e ocorre porque o par de elétrons não ligante em axial do heteroátomo faz uma interação chamada de hiperconjugação com o orbital sigma antiligante σ_{C-X}^* da ligação C-X axial.



Em espirocetais o efeito anomérico acaba definindo a estereoquímica da molécula, no momento da formação da ligação espiro.



desconsiderar



molécula quiral (mesmo sem carbonos quiral)

Essa conformação e estereoquímica resulta a interação do n-O com σ_{C-X}^* axial

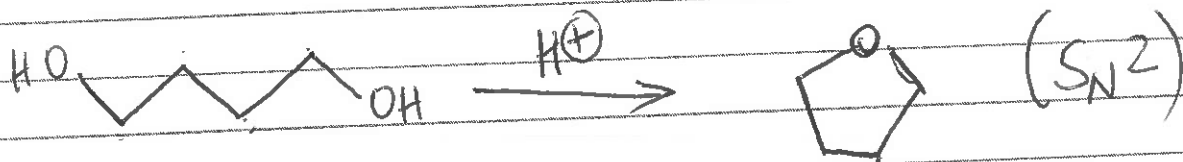
Então, um par de elétrons não ligante de um oxigênio que está na axial faz hiperconjugação com o orbital vazio antiligante da ligação carbono-oxigênio adjacente. O mesmo acontece com o outro oxigênio. Ou seja, 2 interações hiperconjugativas simultâneas, estabilizando a molécula do espirocetal.

Como consequência do efeito anômico ocorre o enfraquecimento da ligação C-X e alongamento. Assim podemos dizer que essas ligações estão mais labéis (ou susceptíveis a sofrer reações, Ex: Substituição e eliminação).

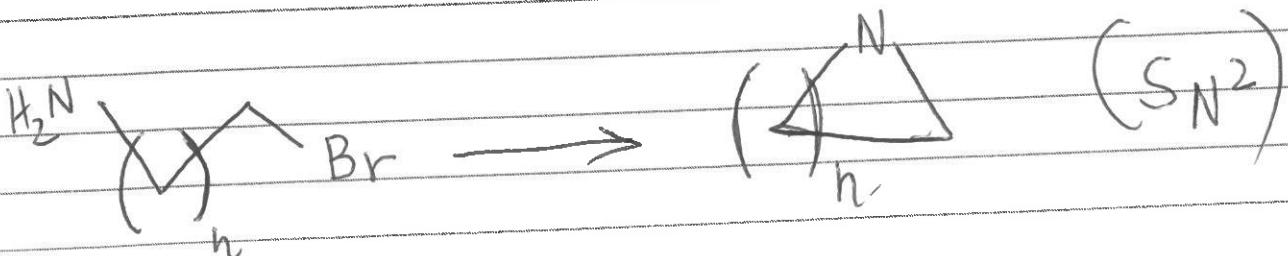
Síntese dos compostos heterocíclicos saturados

Conforme já adiantado, os compostos heterocíclicos saturados podem facilmente sintetizados por reações de fechamento de anel.

No caso dos heterocíclicos de oxigênio a melhor estratégia é partir do diol adequado, com tratamento em meio fortemente ácido:



Ja para os nitrogenados é melhor partir de um haleto (preferencialmente brometo) correspondente:



Os aspectos cinéticos e termodinâmicos dessas reações de fechamento de anel vão nos dizer o quanto fácil ou difícil é obter um anel com um número determinado de ~~átomos~~ membros. Estudos mostram que a facilidade de obtenção de anéis de diferente membros pode ser ordenada da seguinte forma, de acordo com o tamanho (n.º de membros)

$$5 > 6 > 3 \gg 7 > 4$$

A explicação para essa ordem está na equação de energia livre de Gibbs:

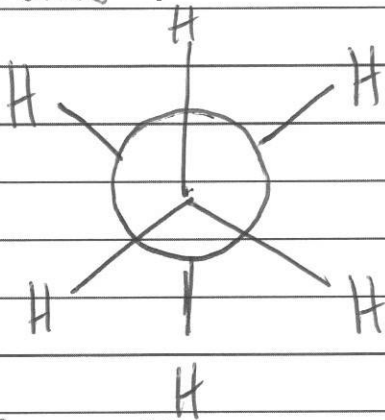
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Os anéis de 5 e 6 membros são os mais estáveis, então a contribuição de ΔH é grande. O fechamento de um anel representa a perda de graus de liberdade rotacional da molécula, e portanto corresponde a uma variação de entropia negativa, o que é desfavorável do ponto de vista termodinâmico. Embora o anel de 6 tenha ΔH menor (negativo), a menor variação de ΔS para o anel de 5 membros, torna a obtenção deste anel mais favorável, porque ΔG fica mais negativo. A partir de 7 membros no anel a diminuição na entropia, torna a obtenção destes anéis muito desfavoráveis.

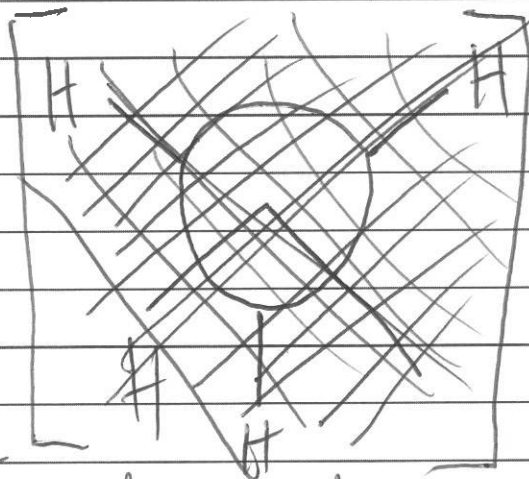
Análise Conformacional

A análise conformacional vai estudar as energias de cada conformação de uma molécula e as barreiras envolvidas nas rotações de ligações simples carbono-carbono, permitindo assim, determinar as conformações mais estáveis e os fatores por trás destes resultados.

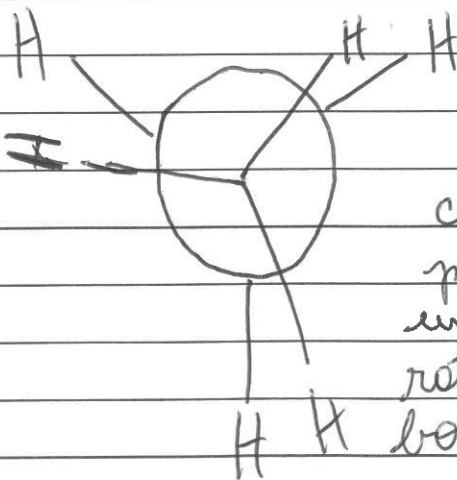
Se tomarmos como um primeiro exemplo a molécula de etano, ~~colocando-a~~ colocando-a numa projeção de Newman, entre os dois carbonos:



conformação cruzada



desconsiderar

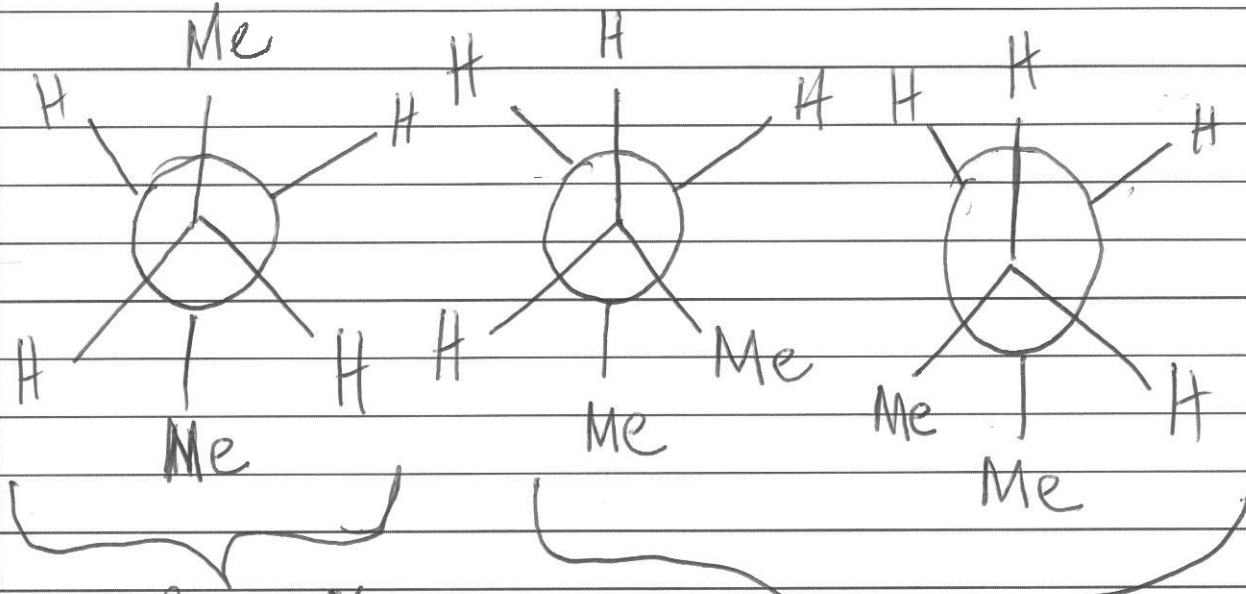


Neste caso a diferença entre as duas conformações é pequena, porém mais favorável a conformação cruzada, em que todos os hidrogênios possuem a maior distância possível um dos outros. Além disso, a barreira rotacional da ligação carbono-carbono é muito baixa.

conformação eclipsada

Na sequência, tomando como exemplo, o butano, e analisando-o através das ligante entre C2 e C3, na projeção de Newman:

Fazendo giros de 120° nas conformações cruzadas,



Conformação Antiperiplanar das Metilas

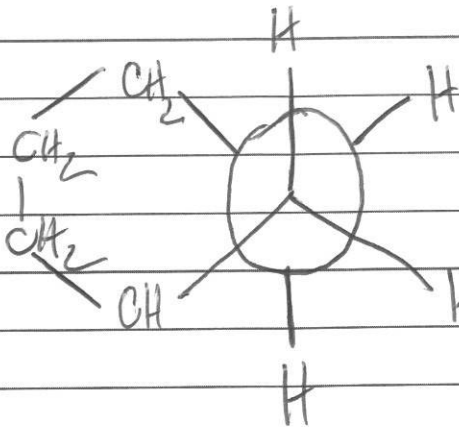
Conformações Gauche das Metilas

↓
Mais estável

↓
Menos estáveis (as duas tem = energia)

A conformação mais favorável é aquela que coloca as duas metilas em planos opostos, representada pela conf. Antiperiplanar. A barreira rotacional é bem maior que no primeiro exemplo.

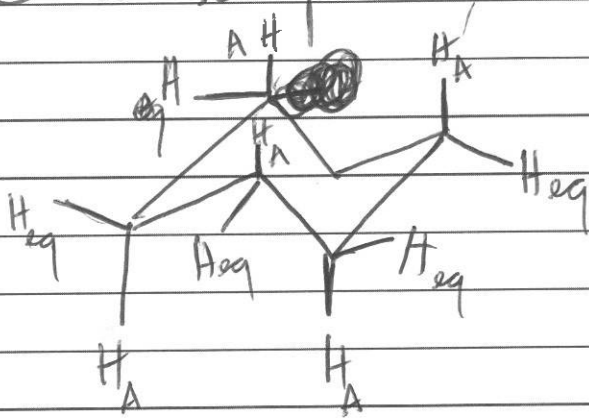
Tomando como exemplo o ciclohexano



No compostos cíclicos o grau de liberdade na rotação das ligações H fica bastante reduzido

Conformação cruzada

mais estável p/ o ciclohexano, que corresponde à conformação de cadeira no ciclohexano



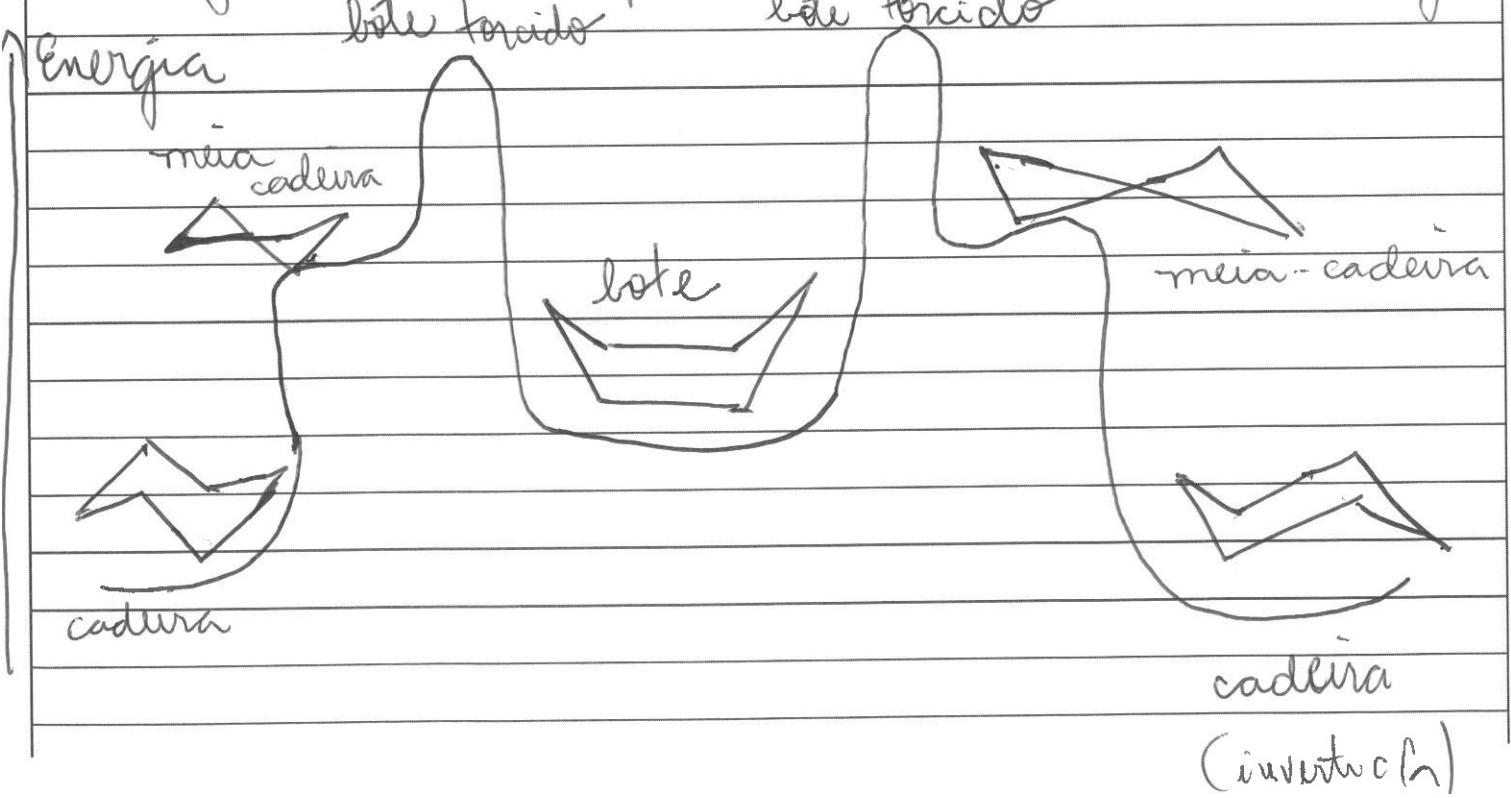
H_A = hidrogênio axial

H_{eq} = hidrogênio equatorial

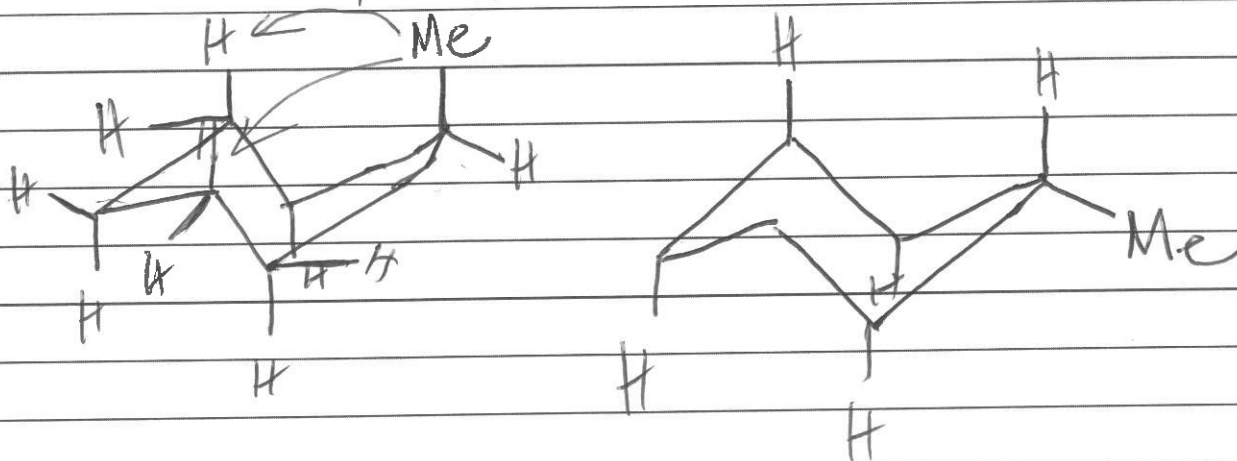
Diagrama de conformações do ciclohexano e energias

lote torcido

lote torcido

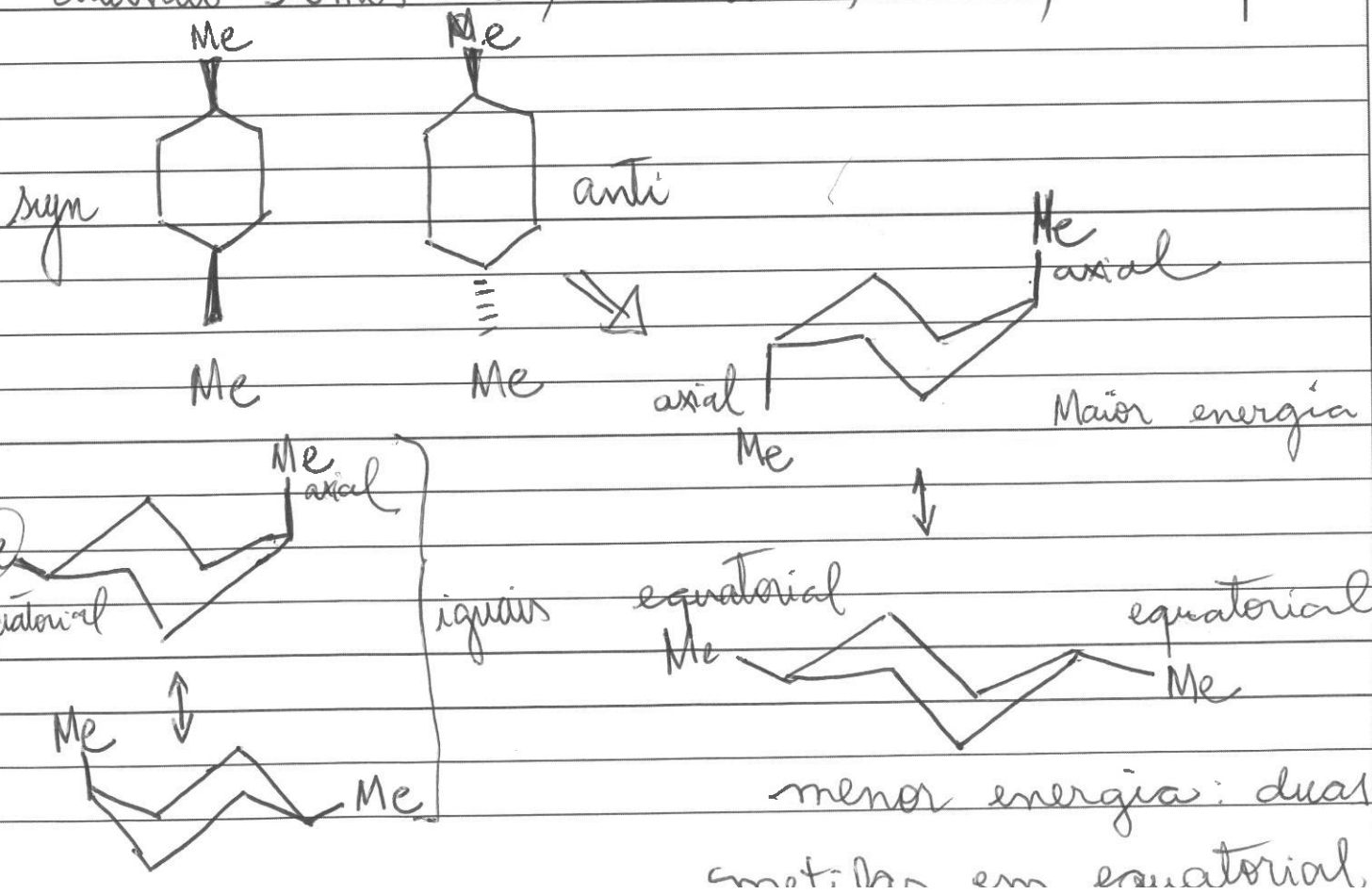


A presença de substituintes no ciclo afeta a conformação porque o substituinte diferente de hidrogênio prefere a posição equatorial para evitar as interações desfavoráveis 1,3-diaxial.

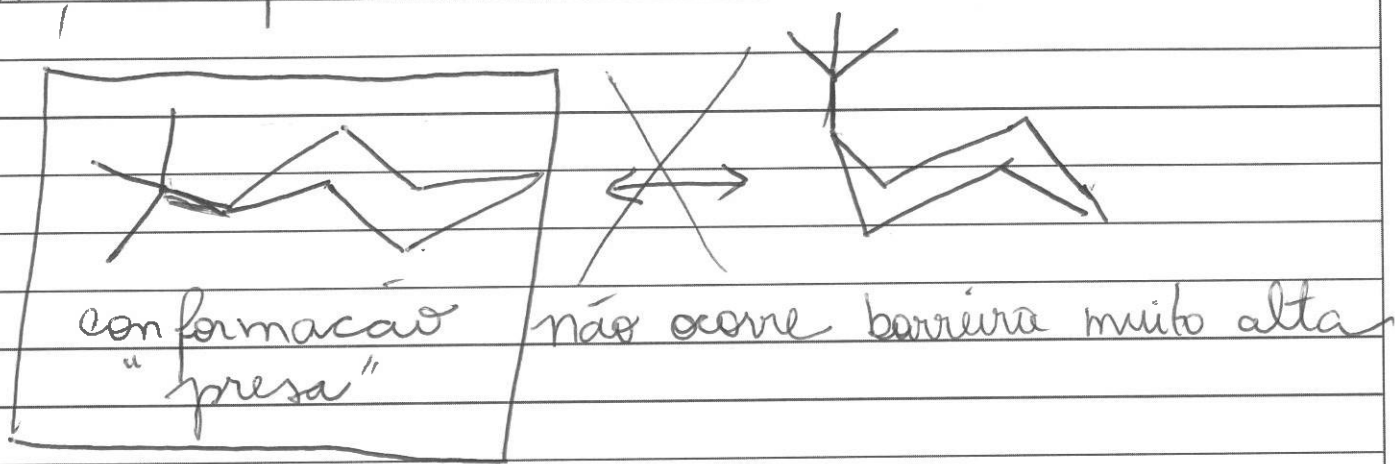


mais estável esta conformação por evitar as interações 1,3-diaxiais

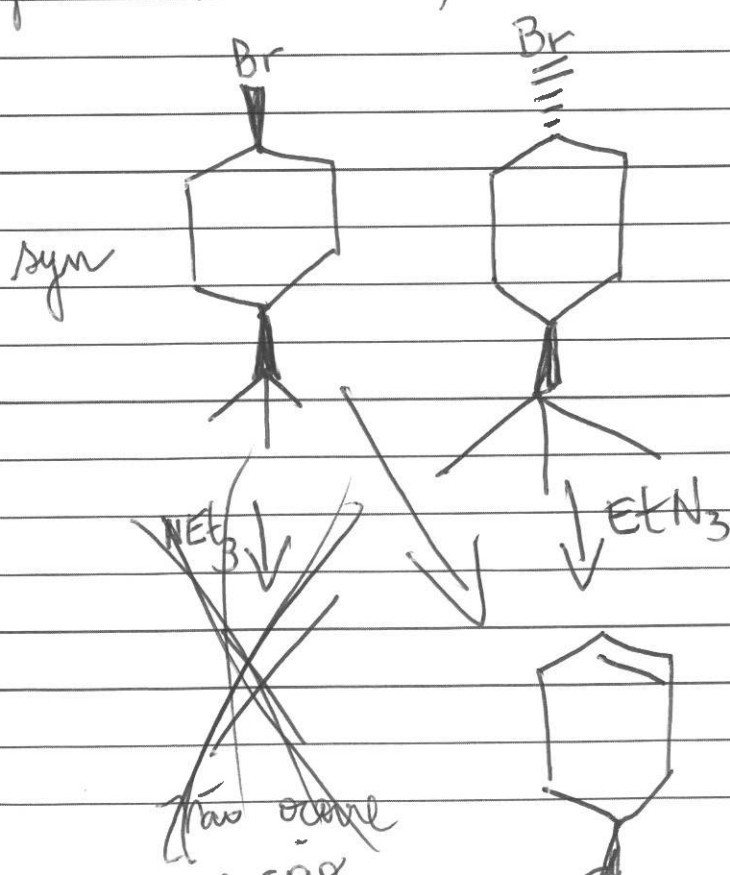
Quando temos 2 substituintes Me, exemplos:



Quando os substituintes são Me, Et e Propil há uma preferência pela posição equatorial no ciclo, mais ainda existe alteração/equilíbrio entre estruturas conformacionais. Porém, quando o substituinte é t-butil não há interconversão, porque esse radical prende a conformação para que o mesmo ocupe sempre a posição equatorial.



Quando além do t-butil outro substituinte está presente, essa conformação presa causa repercussão na reatividade.



933

(11)

A explicação para esta reatividade diferenciada está no fato que o bromo precisa ocupar a posição axial e ficar antiperiplanar ao hidrogênio que será removido pela NEt_3 (Mecanismo E2), porém isso não é possível na molécula Syn , porque o

Faltem falar Relação de Karplus

Relação dos J e ângulos diedros

RMI

~~RM~~