

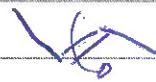
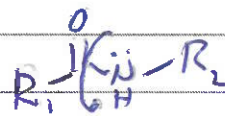
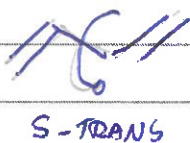
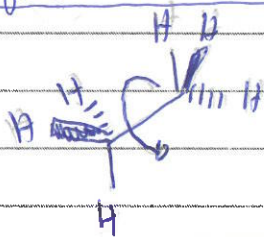
## Análise conformacional

Moléculas orgânicas possuem ligações organizadas em sua geometria. Essas ligações não capazes de rotacionar em seu eixo alternando o que chamaremos como conformação.

Vale destacar que conformação diz a respeito da molécula e suas possíveis orientações no espaço. Já a configuração é fixa e determinada pela ligação química.

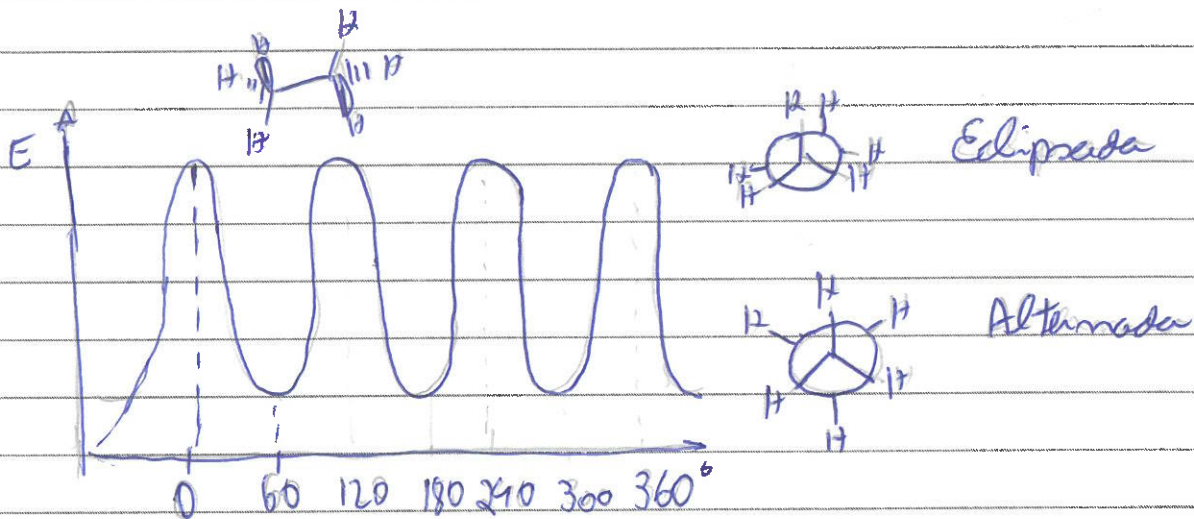
Para que a molécula tenha suas possíveis conformações e possa vencer uma barreira de rotação que está associada a repulsões estéricas e eletrônicas. Dessa forma um grupo com uma ligação irá adotar conformações de diferentes energias.

### Diferentes barreiras de rotação

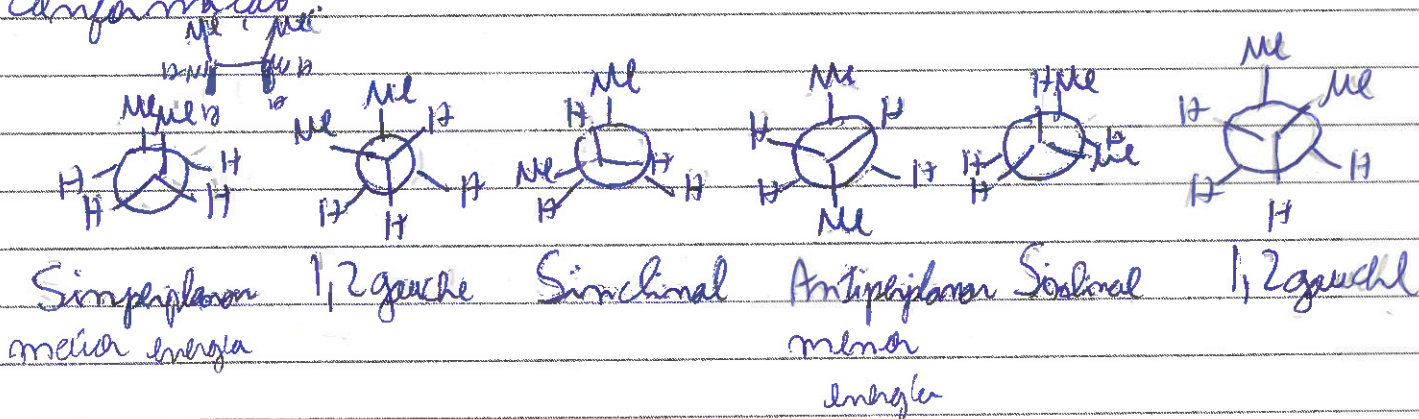


Aumento da barreira de rotação  $\text{KJ.mol}^{-1}$

Diferentes sistemas irão apresentar diferentes barreiras de rotação. Etano possui hidrogênios que são pequenos e não causam repulsão alta. O S-trans butadieno é uma molécula conjugada e sua rotação leva a seu conformero S-cis mais instável, o que leva a um aumento da energia de rotação. O grupo amida possui a ligação com um caráter parcial de dupla pela conjugação com o par de  $e^-$  de N, o que aumenta a energia. Por fim uma alquino na configuração E. A insaturação simplesmente não rotaciona, a barreira de rotação é alta demais, sendo necessário quebrar a ligação para que isso aconteça.



Em sistemas de carbonos adjacentes como a demonstrada acima temos uma variação de conformações pela rotação da ligação em torno do seu eixo, de forma a verificarmos a existência de uma conformação Eclipsada e outra alternada. Na eclipsada os grupos ligados H/H estão paralelos de forma a se repelirem aumentando a energia do sistema enquanto na configuração alternada temos os grupos C-H anti-parallelas minimizando repulsões estéricas e minimizando a energia da molécula para esta conformação.

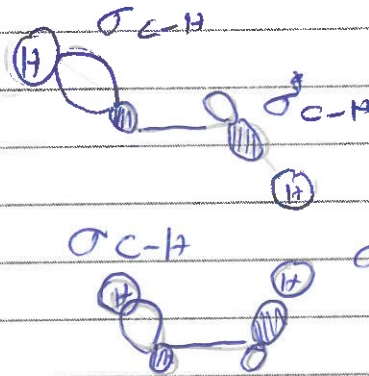
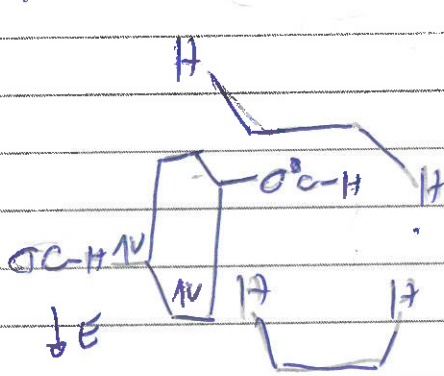


Conforme um substituinte é introduzido a molécula para a obter outras possíveis conformações com perfis energéticos diferentes. Como no caso de Butano, que pode obter conformações Simplesplanar, 1,2 gauche, Sinclinal e antiperiplanar, cada uma com uma energia associada.

Cabe destacar também que quanto maior o volume e o número de substituintes no sistema maior será a energia da barreira de rotação.



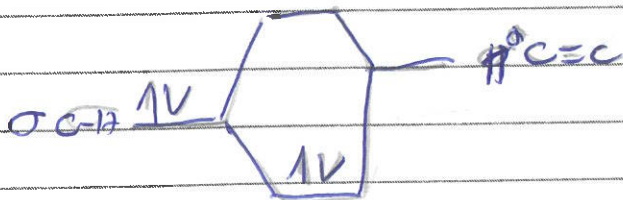
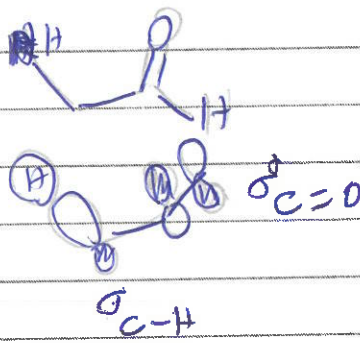
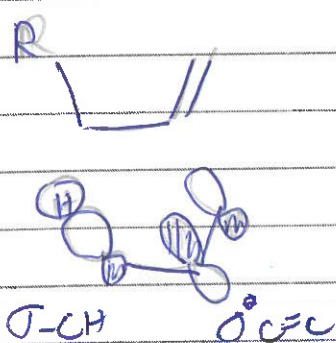
Além das questões puramente estéricas, existem também interações orbitais que não favorecem que a ligação alternada prevaleça sob a ~~ligação~~ ligação eclipsada. Nos eclipses alternados ~~existem~~ há ~~interações~~ sobreposição ideal entre os orbitais da ligação  $\sigma_{C-H}$  ou  $\sigma_{C-C}$  (orbitais ligantes) com os orbitais antiligantes da ligação  $\sigma_{C-H}$  ou  $\sigma_{C-C}$  vizinha. Esta interação atua de forma parva na estabilizando a molécula nesta conformação.



Interação favorece a conformação

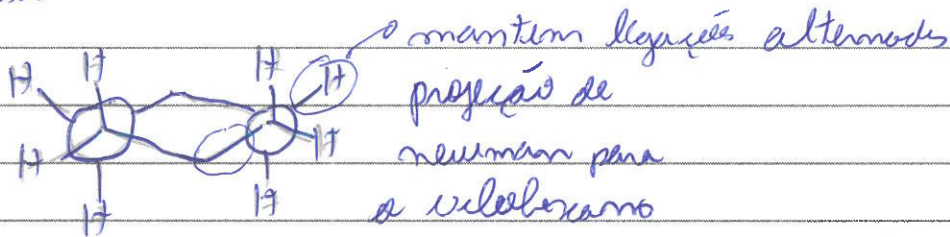
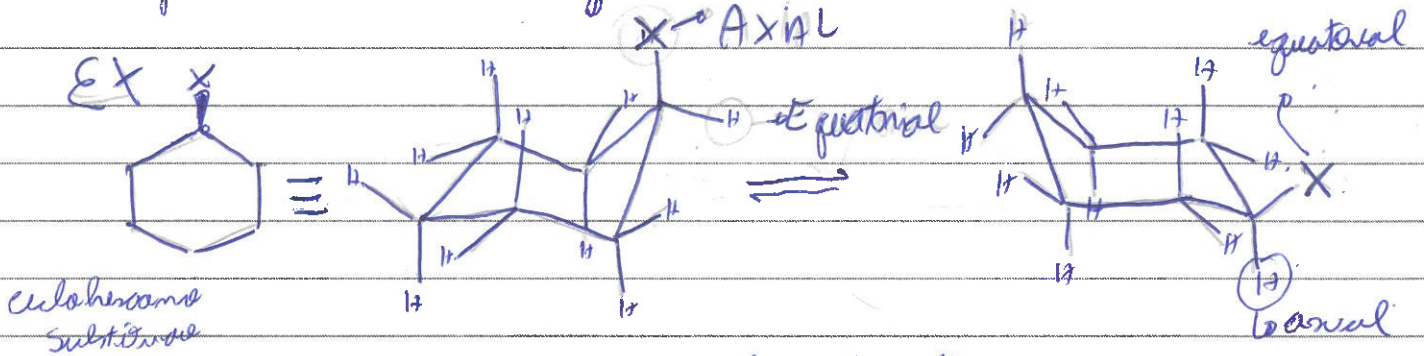
Interação entre orbitais - não há sobreposição e não estabiliza a ligação.

De forma análoga porém contrária, em sistemas alílicos ou carbonílicos, a ~~conformação~~ <sup>conformação</sup> eclipsada é favorecida pois existe uma sobreposição ideal dos orbitais  $\sigma_{C-H}$  ou  $\sigma_{C-C}$  ligantes com o orbital  $\pi^*_{C=C}$  ou  $\pi^*_{C=O}$  antiligante.



↓ Integridade do sistema

Moléculas alifáticas cíclicas como a ciclohexano <sup>derivados</sup> tendem a adotar uma conformação de cadeia de forma a organizar os seus ligandos em orientações axial e equatorial de forma a minimizar ao máximo a repulsão entre os ~~grupos~~ substituintes.



A molécula na conformação de cadeia ~~para~~ está em equilíbrio com sua outra conformação onde os ligandos axiais se tornam equatoriais e os equatoriais se tornam axiais. Entretanto cabe destacar que os substituintes orientados para cima continuam orientados para cima e os orientados para baixo continuam orientados para baixo.

Nesse sentido, moléculas contendo grupos volumosos tendem a adotar conformações que favoreçam a disposição dos grupos equatorialmente, minimizando o que chamamos de interações 1,3 diaxiais.



Conformação preferencial em equatorial

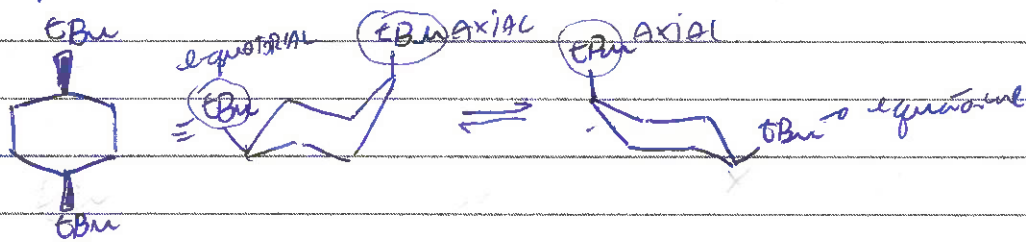
conformação de maior energia devido as interações 1,3 diaxiais

minimizar repulsões 1,3 diaxiais



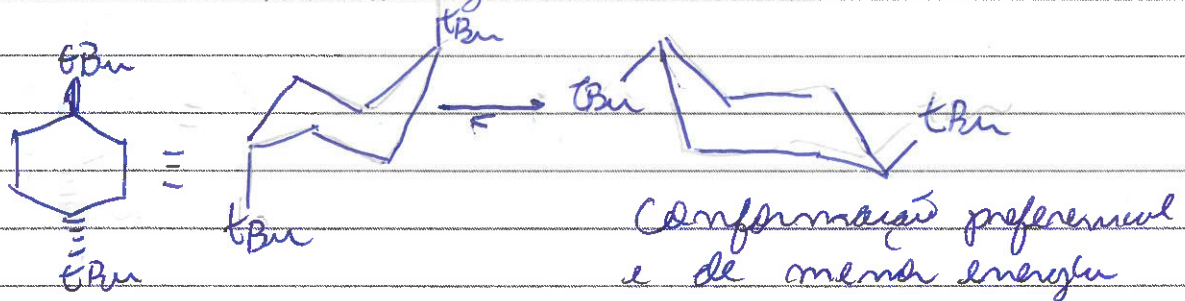
É interessante destacar que moléculas similares como as diastereoisômeros demonstrado acima ~~podem~~ possuem estruturas com energias muito distintas.

No primeiro exemplo a ciclohexano substituída com grupos tBu nas posições 1,4. Os dois estão apontados para cima de forma que independente da conformação a um dos grupos estará em axial e outro em equatorial de forma a sempre haver tensão 1,3 diaxial.



Independente da conformação adotada a energia é alta.

Para o caso de outro diastereoisômero, em que um grupo está para cima e o outro está para baixo a molécula pode adotar uma conformação totalmente axial ou totalmente equatorial e de menor energia.

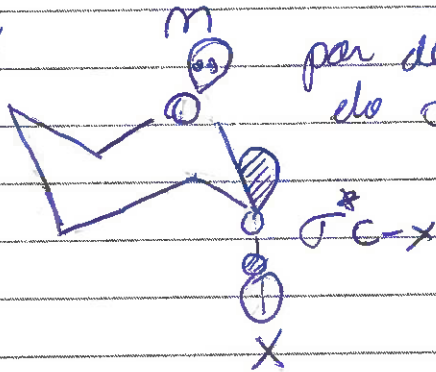


a molécula adota a conformação em que o grupo tert butil está em equatorial totalmente.

Existem alguns casos específicos ~~orgânicos~~ que ocorrem em alguns sistemas, que levam ao favorecimento da orientação em axial para determinados substituintes. É o caso do efeito anomérico, muito observado em glicose.

Em sistemas cíclicos de 6 membros dos glicopiranos observamos um efeito anomérico, que é causado pelo heteroátomo, no caso o oxigênio. O par de elétrons não ligante do oxigênio presente nos orbitais não ligantes não consegue de se sobrepor perfeitamente com o orbital  $\sigma^*_{C-X}$  estabilizando o substituinte na posição axial.

EX



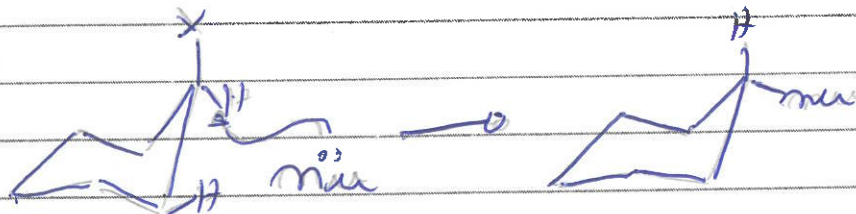
par de elétrons do orbital não ligante do oxigênio.

Orbital  $\sigma^*_{C-X}$  (Antiligante)

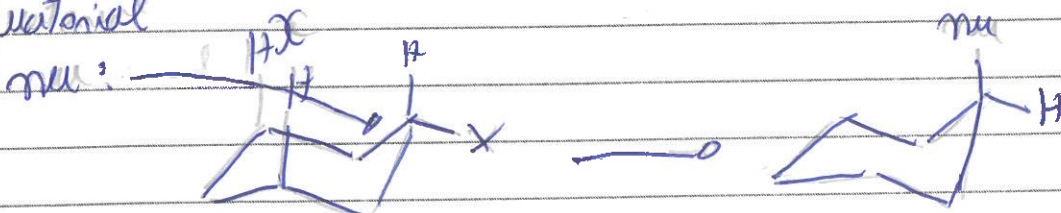
efeito anomérico de repulsão estabiliza a ligação na conformação axial superando a tensão 1,3 diaxial.

A conformação também participa de forma crucial nestes sistemas influenciando a reatividade de reações. Em reações de substituição nucleofílica do tipo  $S_N2$ , o nucleófilo ataca o grupo alcoxilado pela sua face oposta. Em ciclohexanos substituídos a conformação é capaz de afetar a reatividade. O ataque do nucleófilo tende a ser favorecido em substituintes em axial devido a menor interação estérica. O ataque ao substituinte em equatorial leva a fortes interações estéricas com os substituintes em axial em sua trajetória.

1) AXIAL



2) Equatorial

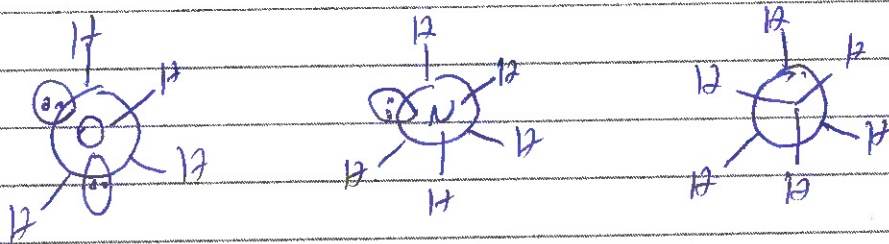






Em consenso com o que já foi dito anteriormente quanto maior o volume dos substituintes maior será a barreira de rotação. Nesse sentido cabe destacar que quando temos heteroátomos, como temos que os pares de elétrons não causam repulsões equivalentes às que são químicas e a barreira de rotação tende a ser menor, e aumenta a medida que substituintes são introduzidos.

Ex



Aumento da energia de rotação.

rot

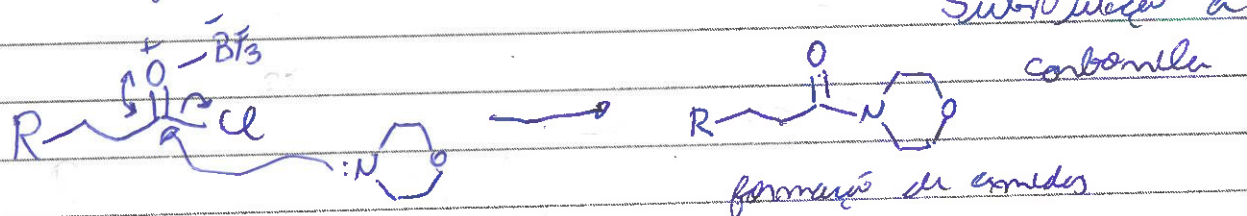


# Heterocíclios Saturados

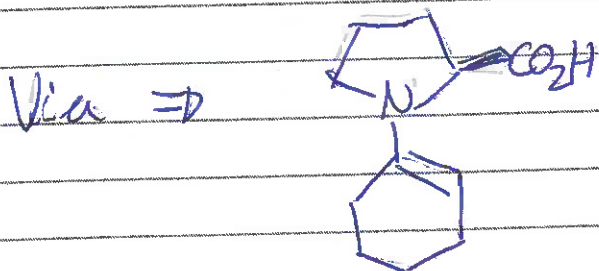
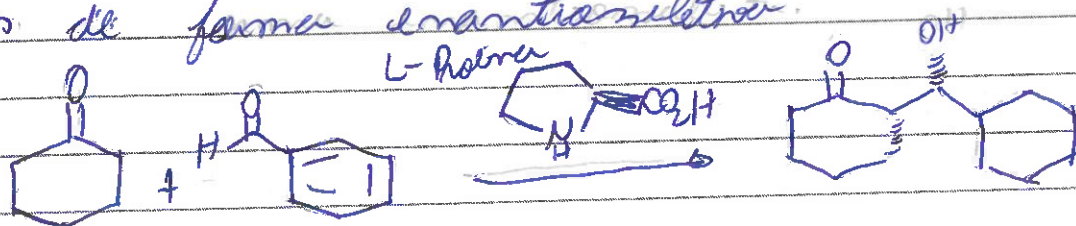
Heterocíclios saturados são moléculas importantes em diversas reações químicas, processos industriais e bioquímica. Sua síntese e reatividade podem ser explorados com diversos meios da química orgânica.

Heterocíclios saturados podem muitas vezes possuir pares de elétrons livres sendo capazes de atuar como nucleófilos em diferentes transformações como substituições nucleofílicas em carbonila, adição a carbonila e reações de SN2.

Ex: morfina

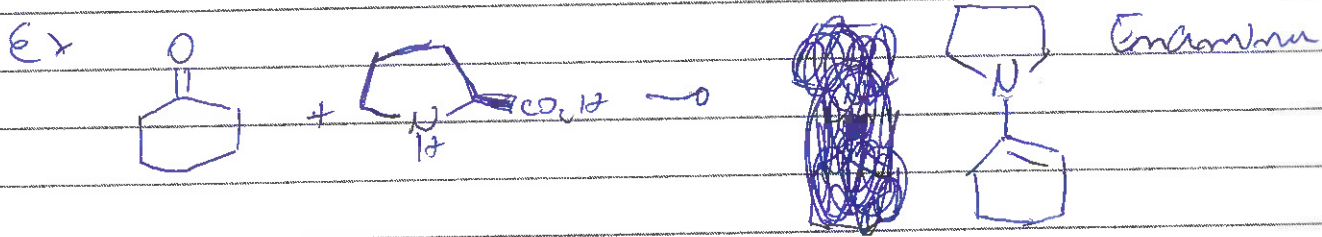


Um exemplo altamente importante de heterocíclios saturados é o L-prolina, aminoácido natural, capaz de catalisar reações aldólicas de forma enantiosseletiva.



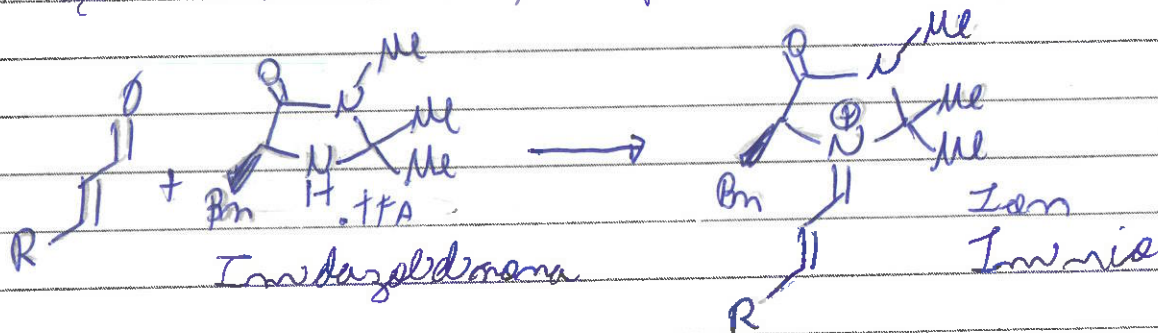
Intermediário enaminico

A organocatalise assimétrica, mais especificamente a aminocatalise <sup>assimétrica</sup> faz uso de heterocíclios saturados nitrogenados como espécies capazes de formar aldeídos  $\alpha$ -cetolados, levando a formação de intermediários, reatos como enamina (mostrada anteriormente) ou íon imínio.

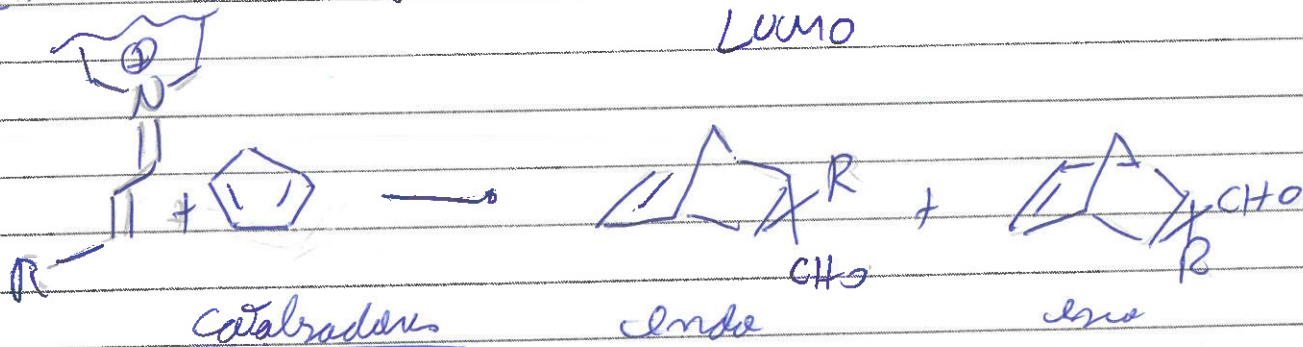


A enamina possui maior energia de HOMO e atua como nucleófilo em reações organocatalíticas.

Para aldeídos  $\alpha, \beta$  insaturados, moléculas como Imidazolidinonas (catalisadores de MacMillan) ~~po~~ gram com íon imínio que pode participar de uma rede de reações organocatalíticas como alquilações de Heckle Crafts, reações de diels alder, aceptores de Michael, etc



Ex Íon Iminio  $\rightarrow$  abaixamento do LUMO

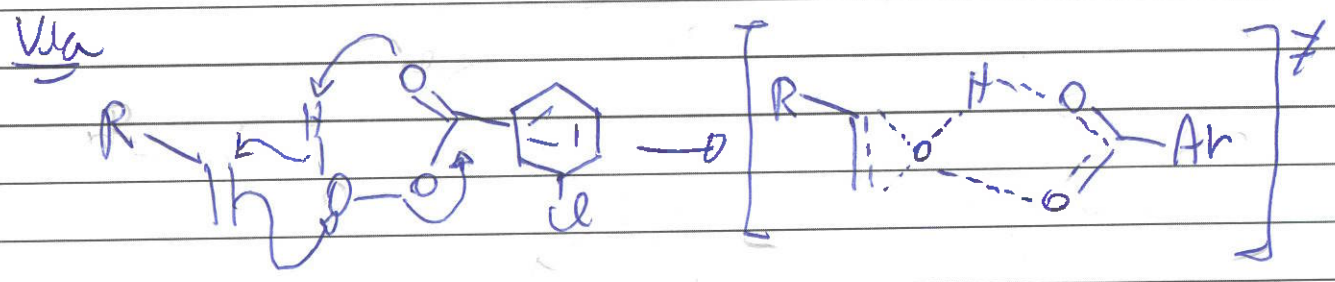
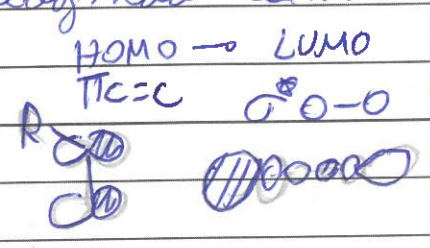
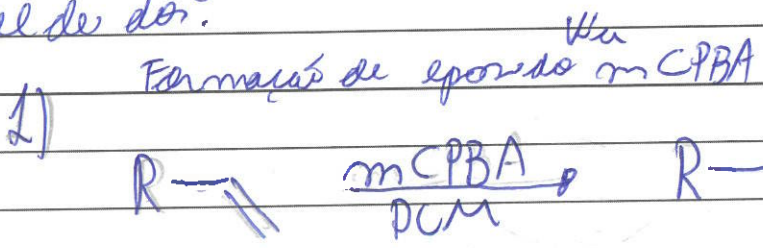


Exemplo em reação de diels alder

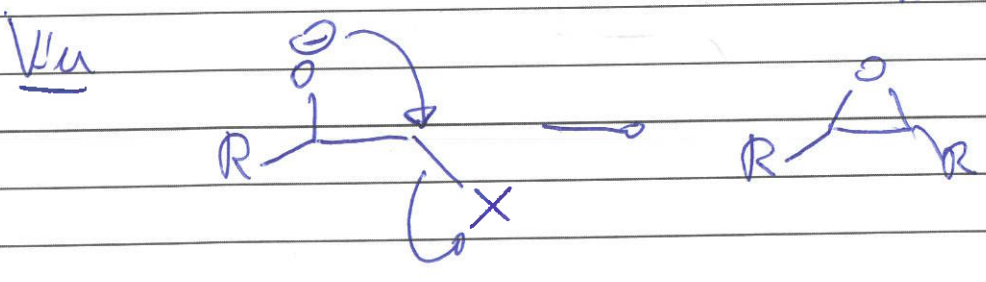
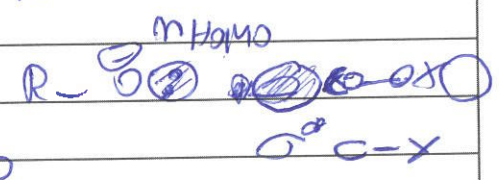
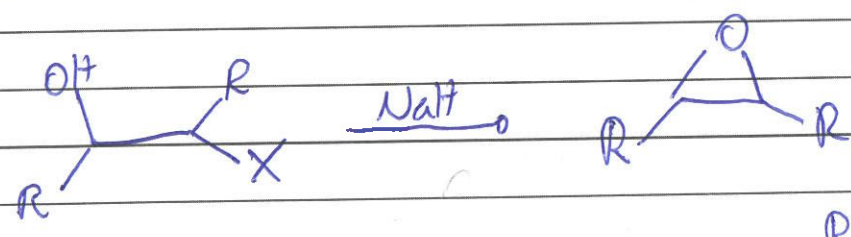


Outros heterociclo saturado de grande importância e aplicabilidade sintética são os epóxidos.

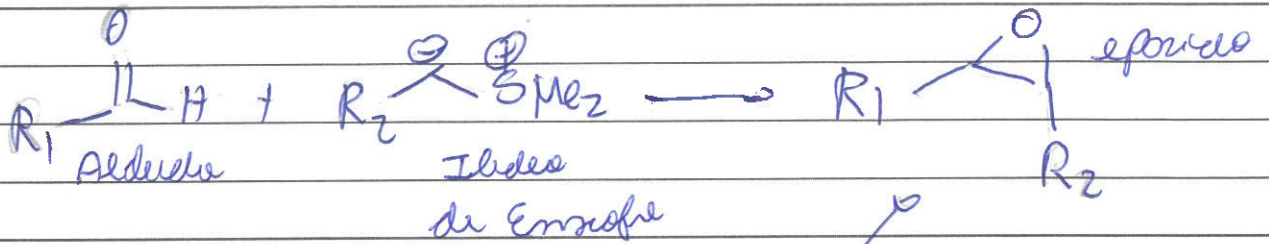
De forma geral epóxidos podem ser preparados por algumas estratégias como epoxidação envolvendo m-CPBA em uma reação de adição eletrofílica a dupla, uma reação de SN2 utilizando alcóxidos vizinhos a um carbono contendo um bom grupo de saída em uma reação intramolecular, ou utilizando ídrios de encefalo reagindo com aldeídos.



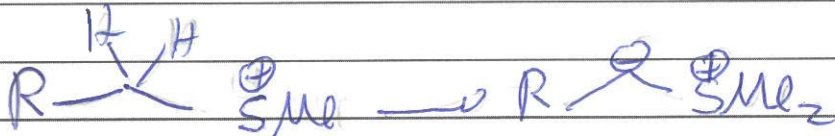
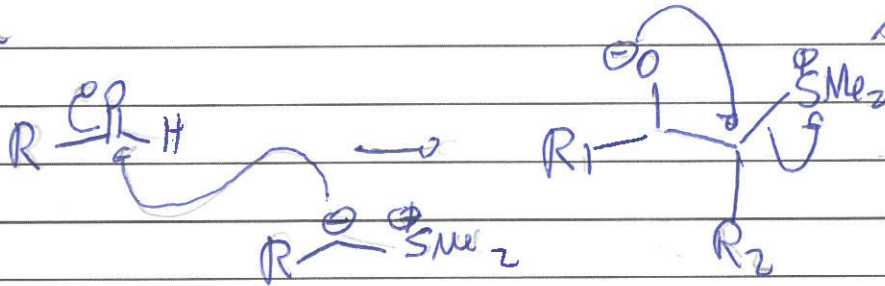
2) Formação de Epóxido via SN2



### 3) Via Ildes de Enxofre



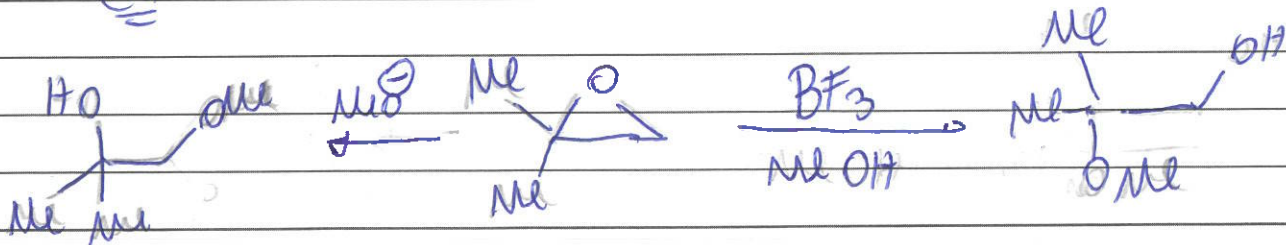
Via



Sal de Sulfônio      Ildes de Enxofre.

Époxidos possuem grande aplicabilidade sintética nos seus reatos de abertura. Époxidos podem sofrer reações de abertura em condições ácidas ou básicas. ~~Dependendo~~ A dependa das condições empregadas a seletividade da transformação será influenciada.

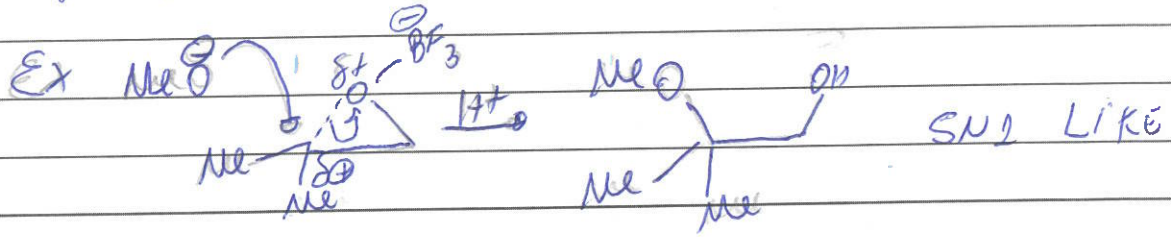
Ex



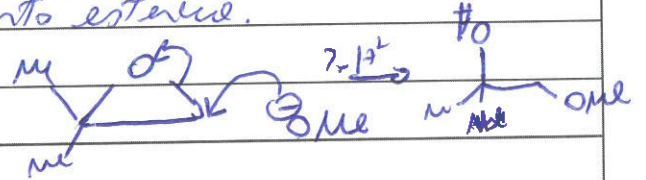
Em condições fortemente ácidas como a apresentada o epóxido é atacado pelo ácido de Lewis desenvolvendo uma carga positiva <sup>no oxigênio</sup>. A carga positiva no epóxido leva a formação de uma carga parcial positiva no carbono dissubstituído com os grupos metila de forma a estabilizá-lo. contém



desse forma a abertura de epóxido acontece de forma similar a uma  $S_N2$  ( $S_N2$ -LIKE). Onde o nucleófilo ataca a posição mais substituída do epóxido.



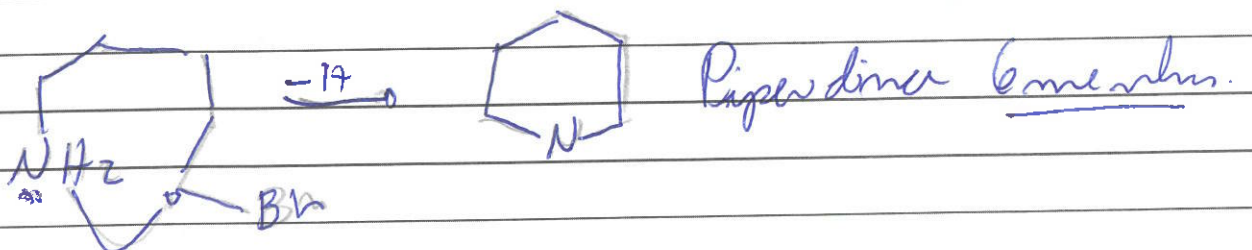
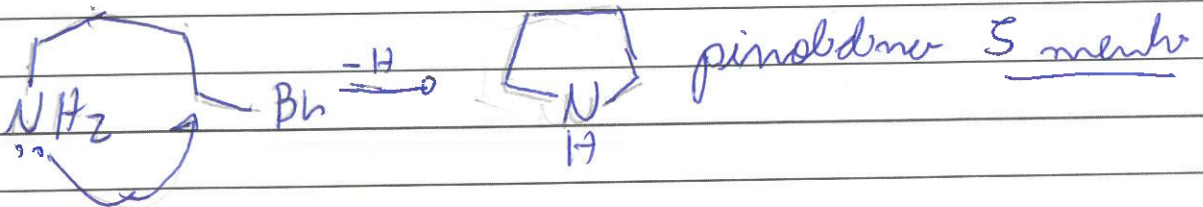
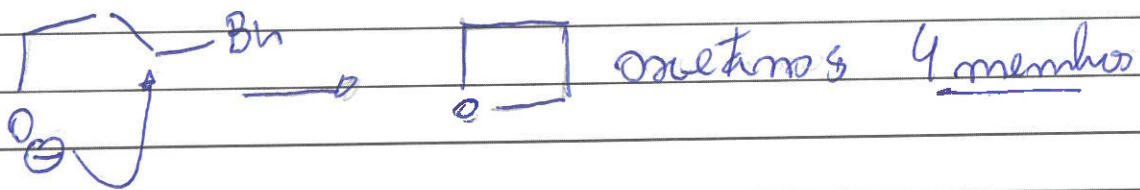
A abertura de epóxido em condições básicas ocorre similar a uma  $S_N2$  onde o nucleófilo ataca o carbono menos substituído. Nesse caso não há formação de carga positiva e vai depender de fatores como força do nucleófilo e balance impedimento estérico.



Outros heterocíclios

De forma análoga a segunda forma apresentada para a síntese de epóxido - A reação de  $S_N2$  outros heterocíclios <sup>roturados</sup> podem ser formados pela mesma estratégia.

Reações de  $S_N2$  para a síntese de heterocíclios roturados





A observamos as reações de uma podemos verificar um aumento de tamanho do anel para cada reação.

A facilidade <sup>e velocidade</sup> destas transformações acontecerem estão associados a parâmetros termodinâmicos que vão determinar a espontaneidade destas transformações.

Por exemplo, epóxidos de forma geral não são favorecidos entalpicamente  $\Delta H$  ~~por~~ na sua formação de anel. ~~Por~~ Devido ao ângulo de  $60^\circ$ , a grande tensão de anel torna essa ligação relativamente fraca. Entretanto devido a proximidade com o  $\pi$  do oxigênio são muito favorecidos entropicamente e a reação ocorre rapidamente de forma altamente espontânea.

No caso de anéis de quatro membros como na acetona há um desfavorecimento entálpico ( $\Delta H$ ) devido a alta tensão de anel e entálpico, sendo bastante desfavorável a sua formação comparado aos outros anéis (5 e 6)

Anéis de 5 membros são favorecidos entalpicamente e desfavorecidos entropicamente, entretanto a terceira entálpica torna bastante favorável sua formação.

Os anéis de 6 membros como na piperidina são muito favorecidos entalpicamente possuem ângulos de ligação de  $109^\circ$  de acordo com sua hibridização, de forma que o termo entálpico desfavorável não atrapalha da grande espontaneidade de sua formação.

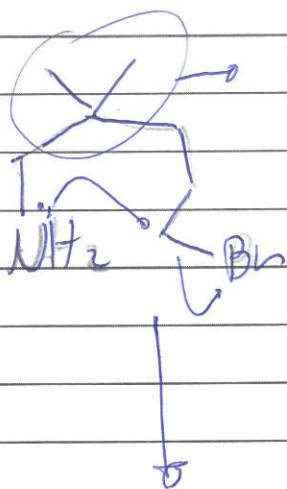
### Efeito Thorpe Ingold.

Para anéis de 5 e 6 membros é possível tornar a etapa de utilização mais espontânea adicionando substituintes na cadeia de forma a limitar a molécula conformacionalmente levando à formação de produto ciclizado de forma



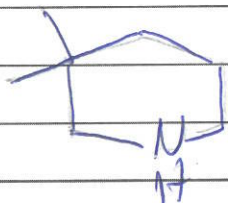
multisubstituídos

Ex



Substituído limitado a  
molecula conformacionalmente  
favorecendo a entropia  $\Delta S$  para  
a reação

↳ Efeito Thorpe-Ingold



BR