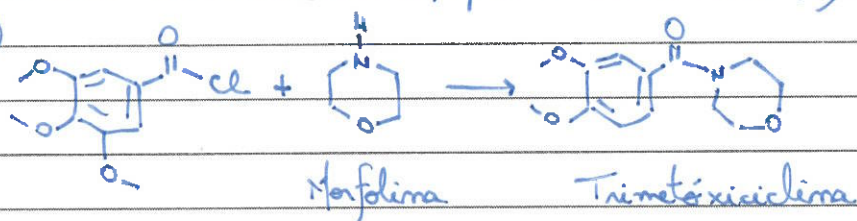
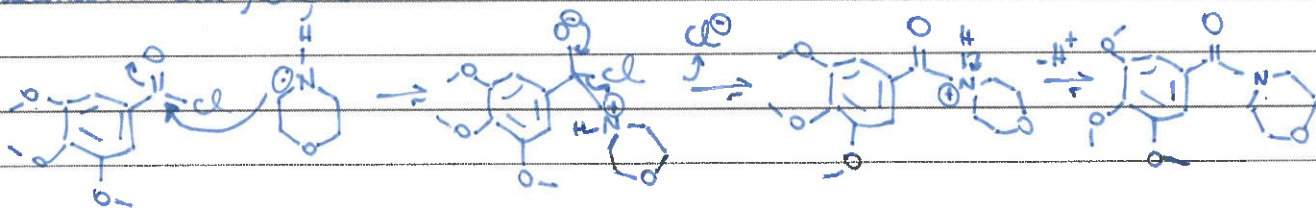


Parte A: Compostos Heterocíclicos

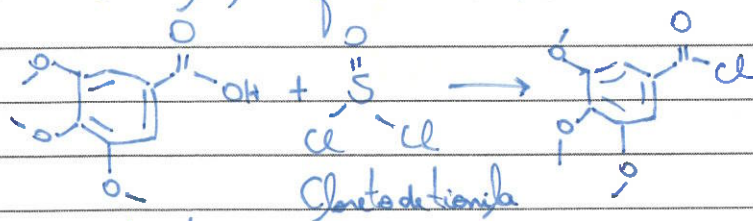
Compostos orgânicos pertencentes à classe dos heterocíclicos tem grande relevância para a área de Química Medicinal, mais especificamente, na descoberta de potenciais fármacos. Geralmente, para essa aplicação, os principais heterocíclicos são baseados nos elementos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre (como heteroátomos). Dessa forma, abaixo está descrita a reação para a síntese do fármaco trimetóxiciclina, que é usado como relaxante muscular:



O reagente morfolina tem dois heteroátomos, ou seja, um nitrogênio e outro oxigênio. Uma vez que ambos estão no mesmo período da Tabela Periódica dos Elementos Químicos, podemos esperar que o nitrogênio tenha maior caráter nucleofílico do que o oxigênio, principalmente devido a sua menor eletronegatividade, deixando os pares de elétrons não compartilhados mais reativos (ociosos) para a reação de substituição nucleofílica acílica. Abaixo está descrito o mecanismo da reação:

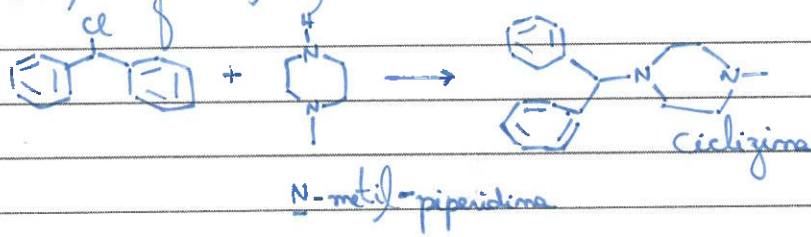


Tale resulta que nesse caso o reagente ácido 3,4,5-trimetóxiclorobenzóico é um eletrófilo altamente reativo, não necessitando de catalise ácida. Esse reagente pode ser obtido a partir da reação entre o ácido 3,4,5-trimetóxiclorobenzóico com cloreto de tionila, conforme abaixo:

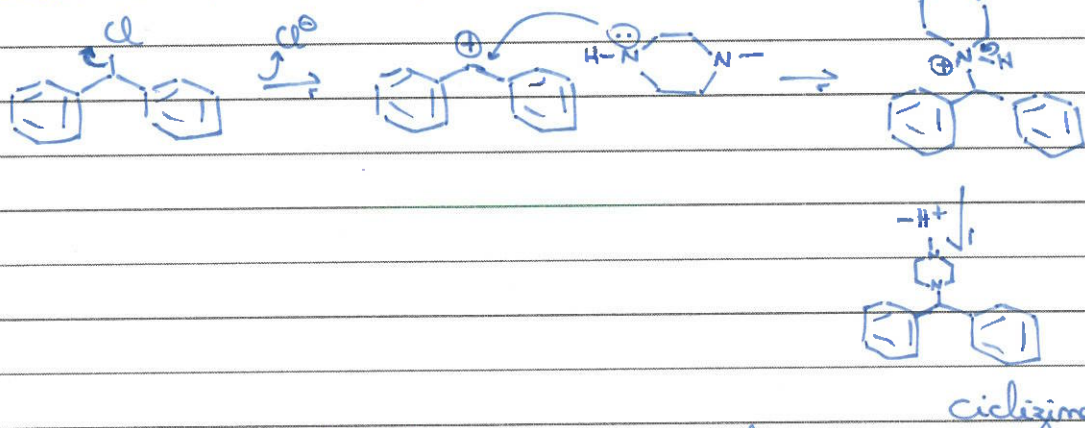


Ac. 3,4,5-trimetóxiclorobenzóico

A ciclizina, que é um fármaco anti-angina, também pertence à classe dos heterociclos, conforme reação mostrada abaixo:



Nesse caso o nitrogênio da N-metil-piperidina secundária reage com o carbocátion brevemente formado, conforme mecanismo de substituição nucleofílica unimolecular (S_N1) descrito abaixo:

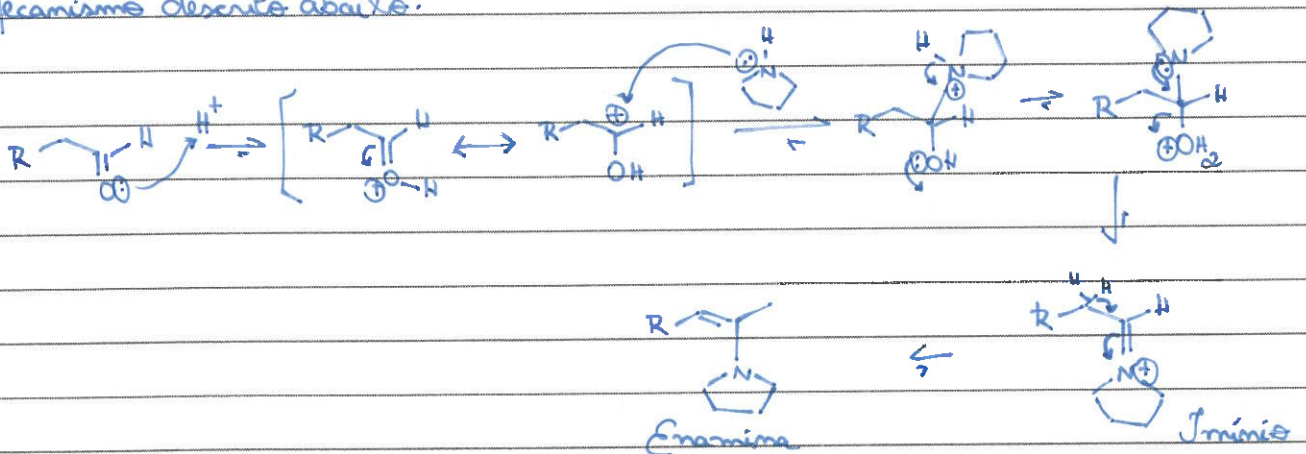


Um outro heterociclo nitrogenado que é explorado para síntese de fármacos, mas nesse caso, mostrado como antecessor para construção de uma unidade heterocíclica é a piperidina, uma vez, que ela forma a espécie imínio que pode produzir a enamina. Abaixo está descrita uma reação entre piperidina com um aldeído genérico, podendo também ser uma cetona.

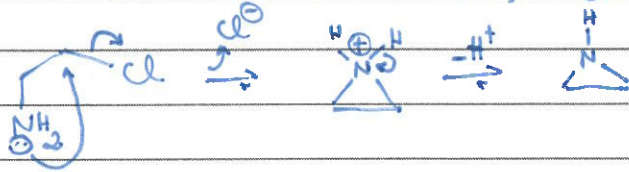


Grupo alquil, aril ou hidrogênio. Enamina

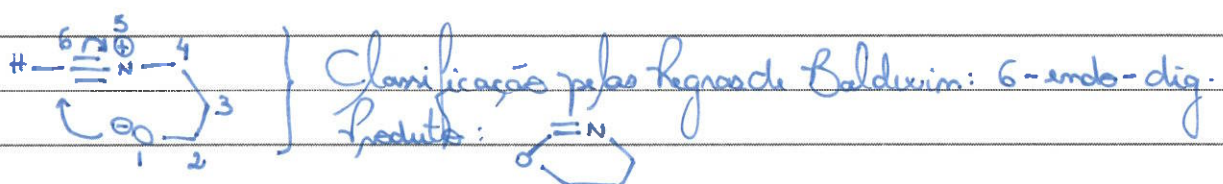
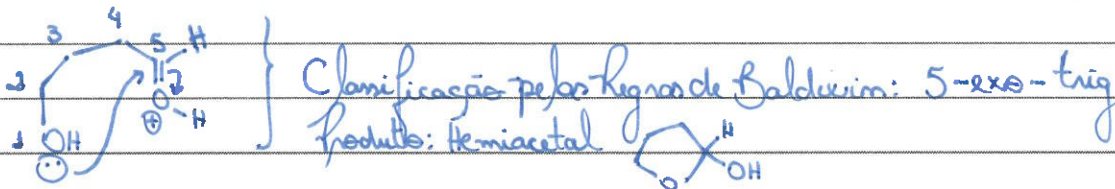
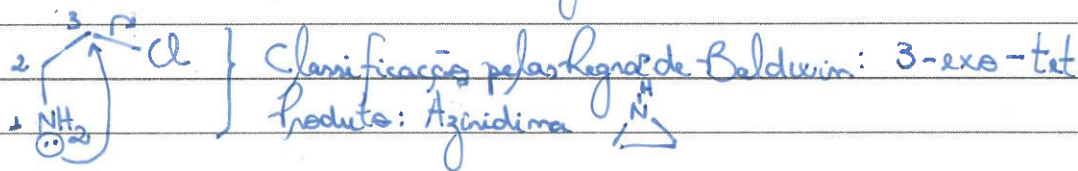
Mecanismo descrito abaixo:



O heterociclo azinidina (\triangle) é uma unidade interessante para a síntese de compostos com potencial de sofrer reações de abertura de anel, uma vez que a azinidina tem a tensão angular comparável a um oxirano (epóxido). Abaixo está descrita a síntese do heterociclo azinidina:



Para o caso da síntese da azinidina houve uma reação do tipo substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) intramolecular (ciclicação). Para verificar a viabilidade da obtenção da azinidina, pode usar as Regras de Baldwin, que foram feitas a partir de observações experimentais unidas com as teorias estereoeletrônicas. Abaixo são mostradas algumas reações de ciclicação para melhor compreensão das regras de Baldwin.

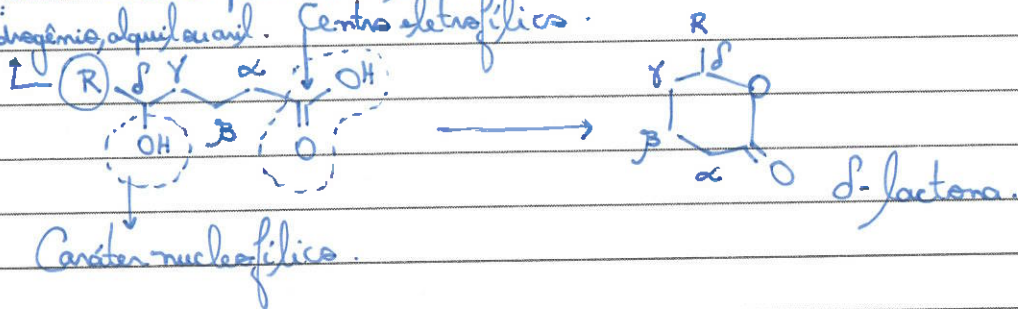


Para as classificações das reações acima pelas Regras de Baldwin, observe o uso dos termos exo e endo, que indicam a movimentação dos pares de elétrons da região eletrofílica com o ataque do nucleófilo, ou seja, para sentido externo da formação do heterociclo é exo e para o sentido interno da formação do heterociclo é endo. Em contrapartida, os termos tet, trig e dig, indicam a hibridação da espécie eletrofílica, ou seja, sp^3 (tetraédrica), sp^2 (trigonal) e sp (dig), respectivamente. Por último, a numeração que precede os termos exo e endo, indicam a dimensão do heterociclo a ser formado.

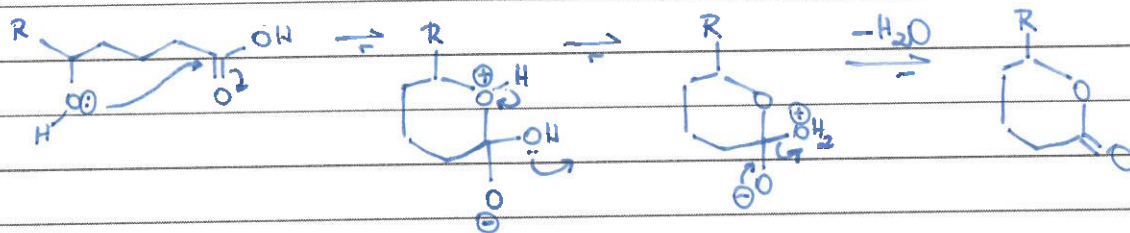
Heterocíclor baseados em átomos de oxigênio também tem elevada importância para síntese de fármacos e ou arcabouços estruturais para novas moléculas, destacando os epóxidos, hemiacetal, hemiacetal e lactonas.

A síntese de lactonas (ésteres cíclicos) pode ser obtida a partir da reação de substituição nucleofílica acíclica intramolecular, para produzir as duas lactonas mais estáveis, delta e gama lactonas, conforme representado abaixo para a delta (δ) lactona:

Ex: Hidrogênio, álcool ou amina. Centros eletrofílicos.



Mecanismo para a síntese da δ-lactona:

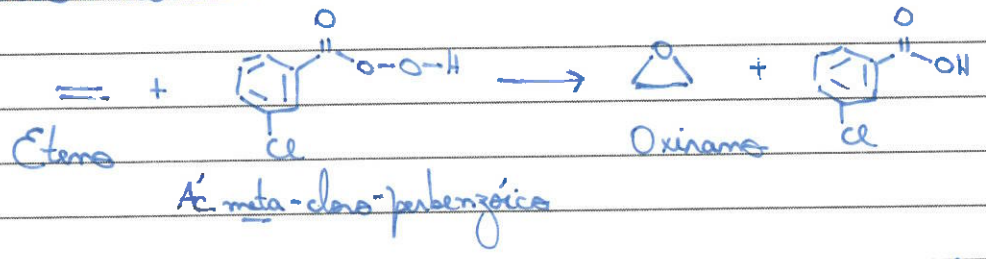


O mesmo mecanismo descrito para a δ-lactona é também esperado para a γ-lactona, mas usando outro reagente genérico (há mudança na posição do grupo alceal), conforme mostrado abaixo:

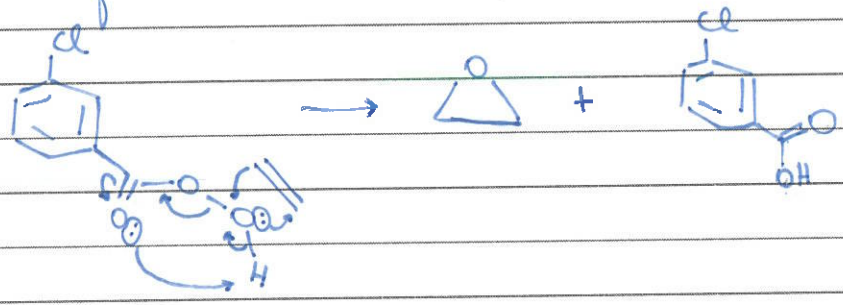


Os heterocíclor δ-lactona e γ-lactona são sinteticamente obtidos e esperados e não os β-lactona ou α-lactona, principalmente pelos efeitos entálpicos e entrópicos que favorecem a síntese da δ-lactona e γ-lactona em função das citras duas citadas.

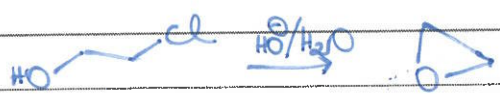
A síntese dos heterociclos epóxidos (oxiranas) podem ser obtidas a partir de duas principais vias de epoxidização. A primeira via de epoxidização é a reação entre um alceno com peróxido. Nesse caso, o peróxido mais utilizado é o ácido meta-cloro-perbenzóico, conforme representado abaixo:



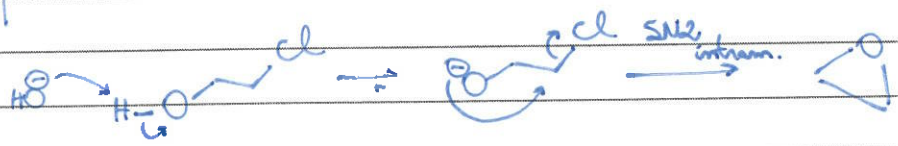
Para essa reação, há uma adição de oxigênio no alceno por aproximação syn, conforme mecanismo abaixo:



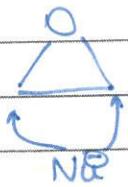
Outro método de obtenção de epóxido é a reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) intramolecular (ciclização) com halogênio, conforme descrito abaixo:



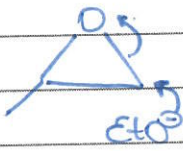
Mecanismo:



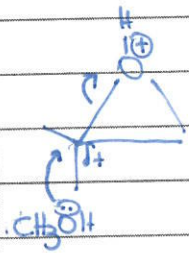
Vale ressaltar que os epóxidos, devido à sua tensão angular, podem sofrer abertura de anel, a depender do meio que se encontram. Além disso, o tipo de nucleófilo e meio podem influenciar no lado em que o epóxido sofrerá o ataque nucleofílico, conforme descrito abaixo:



Nesse caso o nucleófilo (Nu^-) poderá reagir em qualquer dos carbonos do epóxido, por ser um oxirano simétrico.



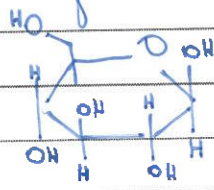
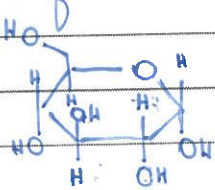
Em meio básico o epóxido reagirá com o alcóxido (EtO^-) pelo lado menos impedido estericamente, ou seja, pelo carbono primário.



Em meio ácido o epóxido reagirá com o metanol (como nucleófilo), pelo carbono terciário (mais substituído), por fornecer maior estabilidade energética para o estado de transição (se assemelha como um carbocátion terciário).

* Reação S_N2 intramolecular com talidomida ($HO-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-OH$) pode ser usada para obter o solvente THF (THF)

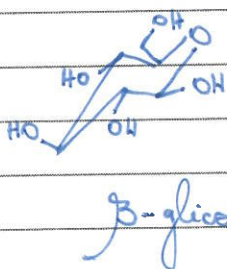
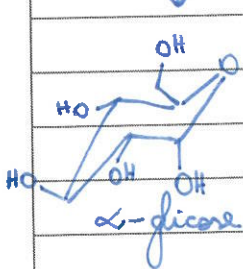
Na natureza um heterociclo oxigenado que existe em abundância é a glicose. Interessantemente a glicose na forma cíclica, como hemiacetal, é mais abundante, aproximadamente 99%, comparada à forma acíclica em meio aquoso. Além do mais o epímero (arômero) β -glicose é o ciclo mais abundante em comparação à α -glicose. Isso se deve principalmente devido a sua análise conformacional, conforme descrito abaixo:



Representação de Haworth (2D)

α -glicose

β -glicose



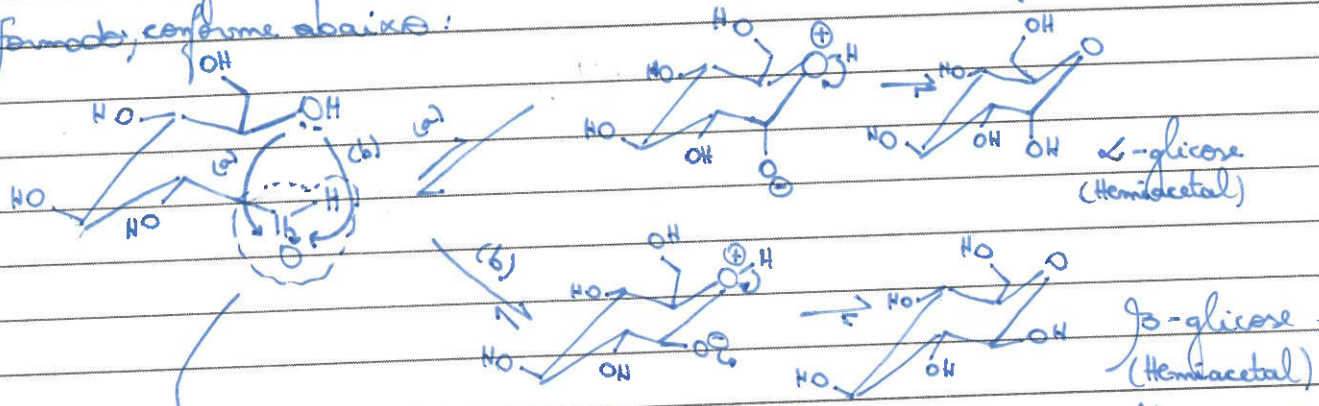
Representação em cadeira (3D)

α -glicose

β -glicose

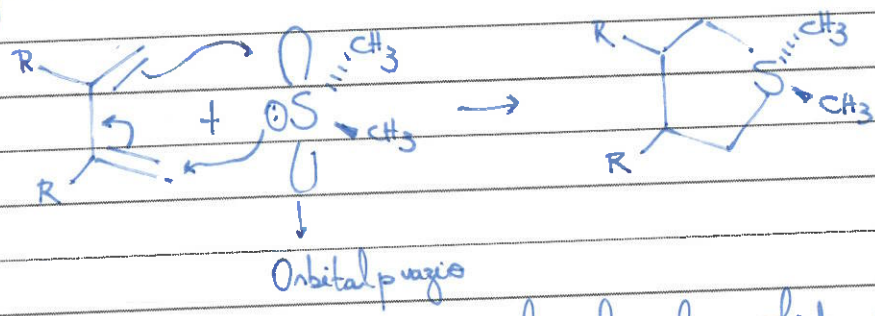
Conforme mencionado acima a β -glicose está em maior abundância do que a α -glicose (2/3 da glicose está na conformação β em meio aquoso), principalmente pelo grupo $-OH$ presente no carbono anomérico estar na conformação equatorial.

Dessa forma, não há impedimento estérico pela interação com os hidrogênios ácidos. Se observarmos o mecanismo para síntese do hemiacetal, a partir da glicose, conseguimos compreender o motivo, que mesmo a α -glicose não sendo energeticamente mais estável, esse heterociclo oxigenado ainda é formado, conforme abaixo:

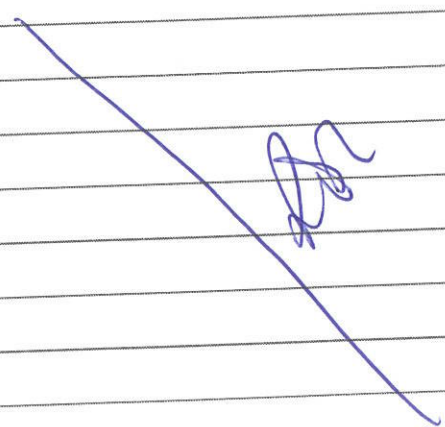


A adição da hidroxila pode ser feita por 2 lados (face pró-quinal) e por isso tem a formação do heterociclo oxigenado hemiacetal da glicose na forma α , mesmo ela sendo um produto energeticamente maior do que a β -glicose.

Vale ressaltar que uma das formas de obter compostos heterocíclicos que contem enxofre pode ser por reação pericíclica do tipo quelotrópica, conforme mostrado abaixo:



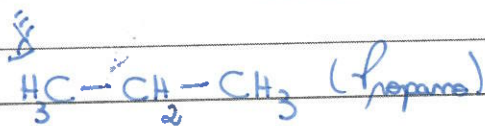
Onde R, pode ser grupos aila, alquila ou hidrogênio.



Parte B: Análise Conformacional

A análise conformacional é de extrema importância para compreendermos a disposição espacial dos átomos e também prevermos se um determinado produto poderá ser obtido ou se uma determinada reação ocorrerá. Vale ressaltar que conformação é diferente de configuração, uma vez que para o primeiro caso avalia a disposição espacial sem precisar de quebra ou formação de novas ligações para diferenciar os conformos ou rotâmeros de uma molécula, ao contrário da configuração, que para obter diferença configuracional, há necessidade de quebra e formação de novas ligações.

Para moléculas não cíclicas podemos avaliar a energia de suas conformações a partir dos possíveis rotâmeros a serem formados, conforme método abaixo para o propano:



↓ Projeção de Newmann

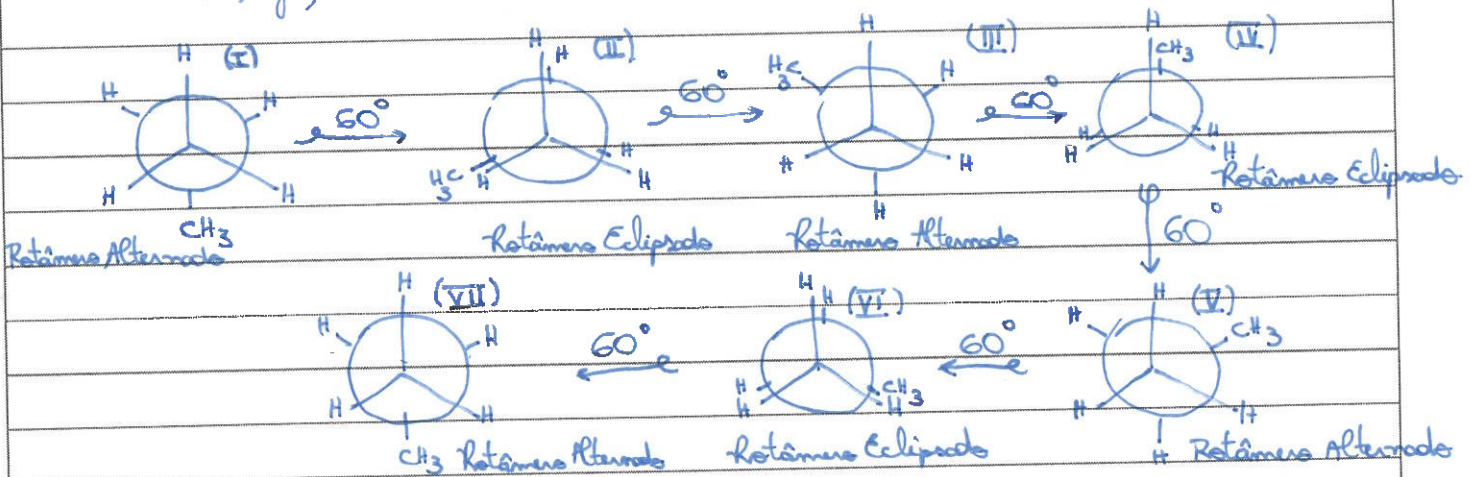
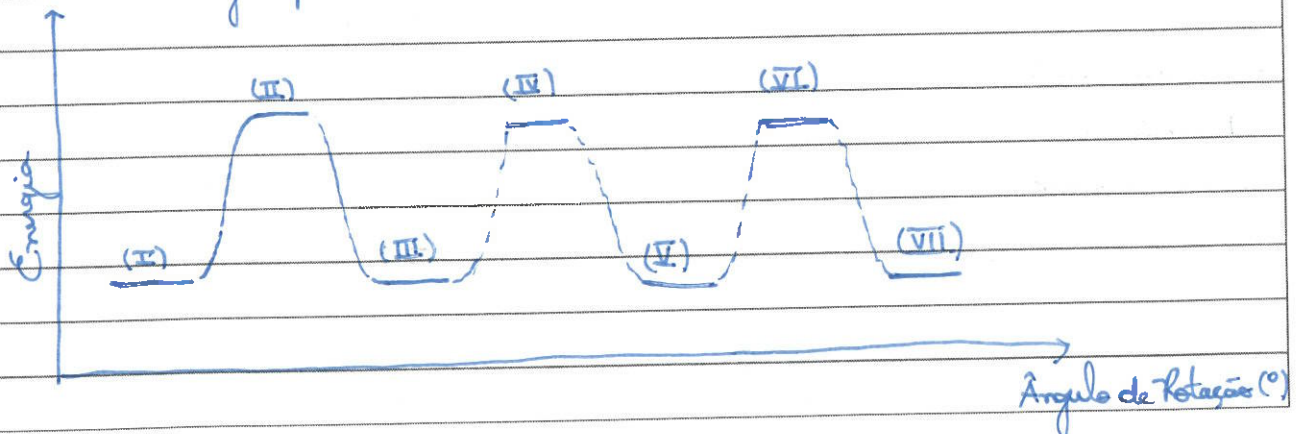
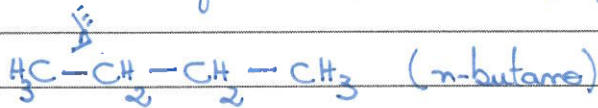


Diagrama de energia para os rotâmeros descritos acima:



Para o caso do propano apenas duas energias de rotâmeros são diferentes, ou seja, os rotâmeros alternados tem menor energia do que os eclipsados. Tais resultados ^{que} a conformação eclipsada tem efeito de impedimentos estéricos, justificando a ^{maior} energia em comparação as alternados.

Se analisarmos rotâmeros obtidos para o n-butano, teremos outros níveis de energia comparados ao propano, conforme método abaixo:



↓ Projeção de Newman

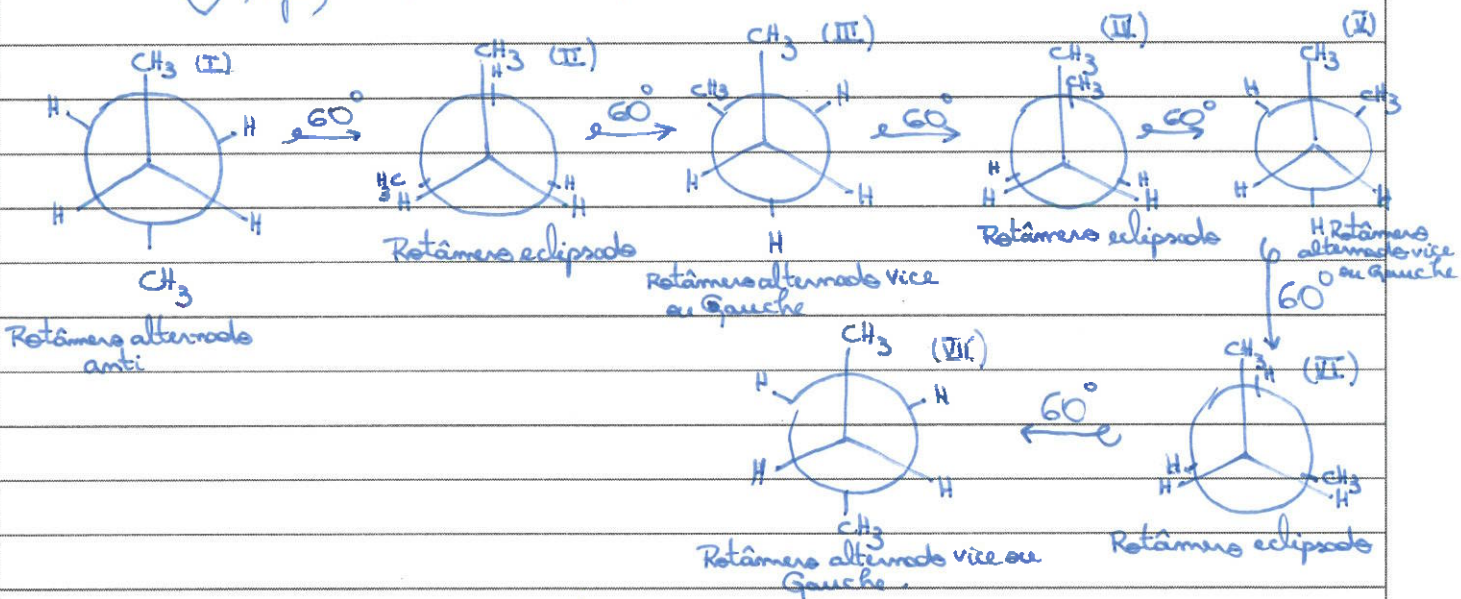
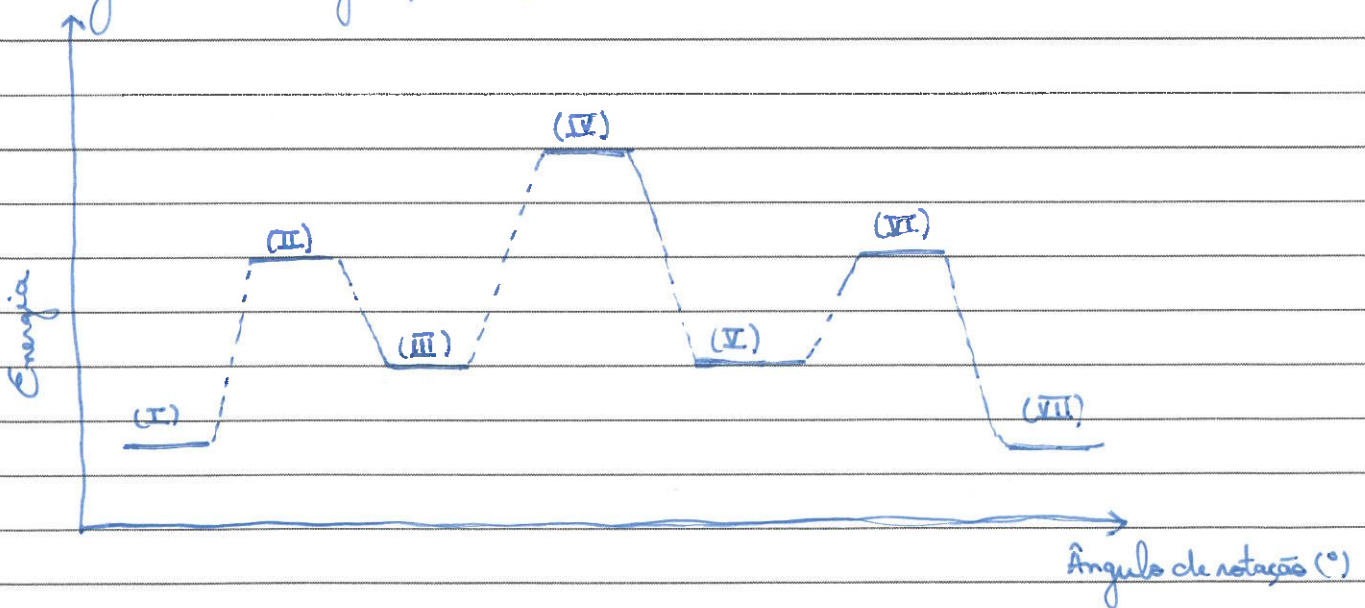


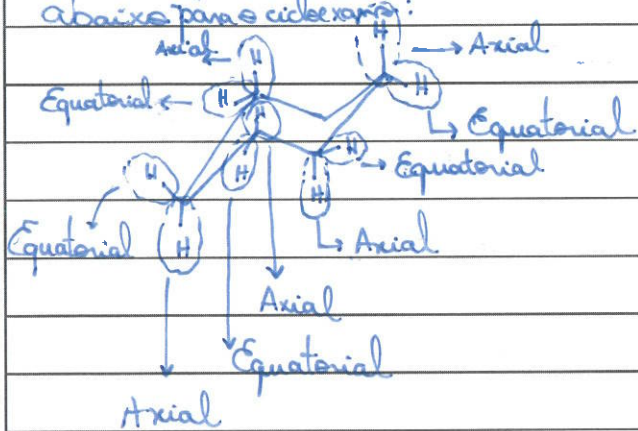
Diagrama de energia para os rotâmeros descritos acima:



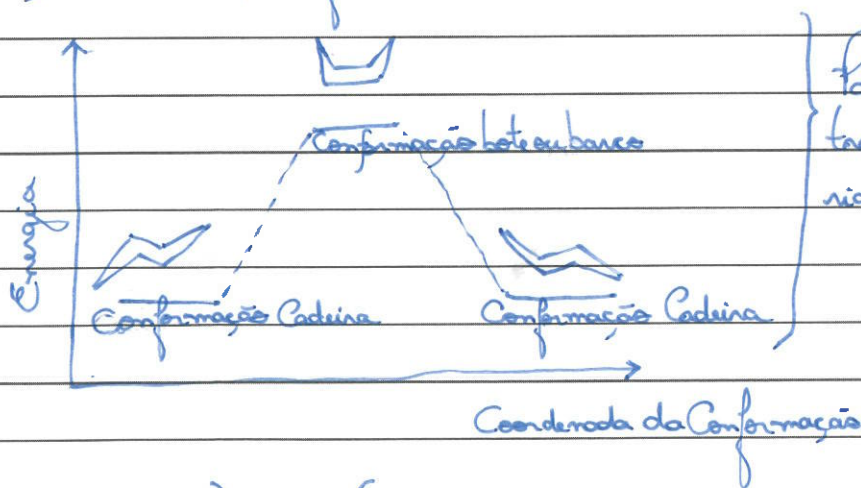
Para o caso do *n*-butano, o rotâmetro de maior energia é o eclipsado (IV), porque os grupos metila estão em coincidência, havendo maior impedimento estérico. Em contrapartida, o rotâmetro de menor energia é o alternado anti (I e VII, que são os mesmos), devido ao menor efeito estérico entre as metilas.

Talve resaltar que os rotâmetros eclipsados também podem ser chamados de estrelados.

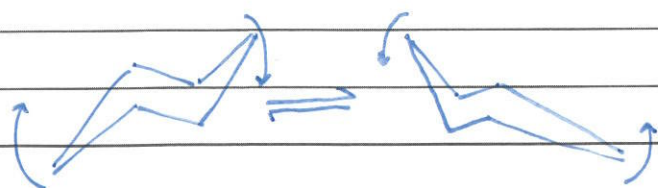
Quando analisarmos a conformação de cadeias cíclicas, como exemplo, o ciclohexano, precisamos levar em consideração a disposição espacial dos seus átomos, denominados nas posições equatoriais ou axiais, conforme mostrado abaixo para o ciclohexano:



Para o ciclohexano é esperada alteração conformacional que passe da conformação cadeira pela de bote (ou banco), que tem maior energia, até retornar para a conformação cadeira, conforme mostrado abaixo:

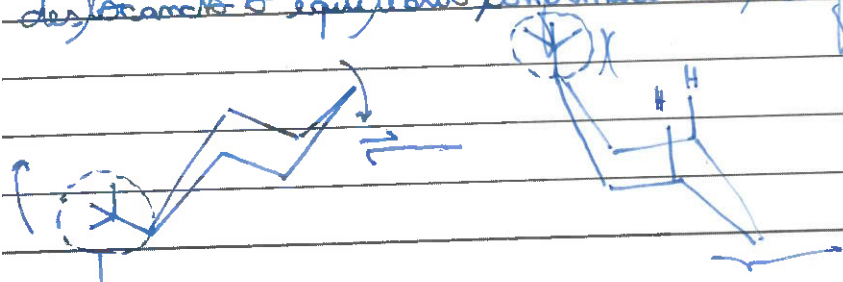


Para esse caso não foram mostradas conformações intermediárias entre cadeira e banco.



Uma vez que para o ciclohexano não há grupos diferentes além dos átomos de hidrogênio conectados aos carbonos, não há diferença nas setas de equilíbrio.

A análise conformacional para ciclohexano substituídos é mais interessante porque vemos uma tendência dos grupos voluminosos estarem em posições equatoriais, deslocando o equilíbrio conformacional, conforme abaixo:

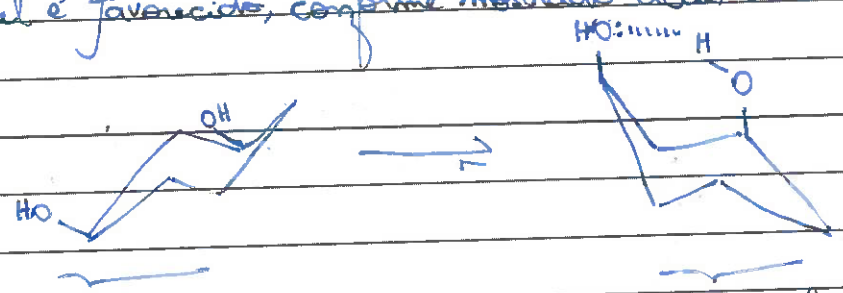


Grupo terc-butila em posição equatorial não há impedimento estérico

Grupo terc-butila em posição axial há impedimento estérico do tipo 1,3-diaxial

Dessa forma, espera-se que a seta de equilíbrio esteja mais deslocada para o conformer que tenha o terc-butil na posição equatorial, que é a conformação de menor energia por não ter impedimento estérico do tipo 1,3-diaxial.

É importante salientar que nem sempre ter grupos voluminosos na posições equatorial é favorecido, conforme mostrado abaixo:

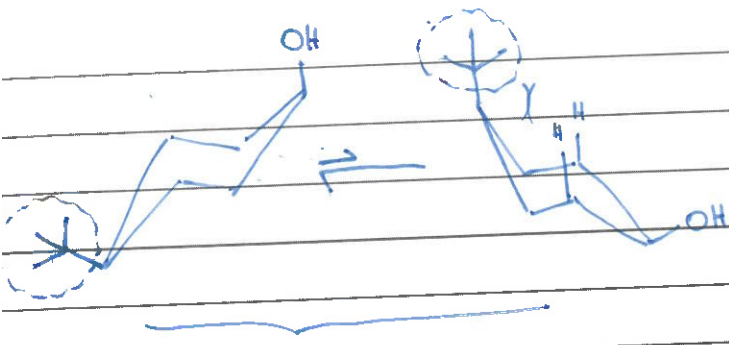


Hidroxilas em posições equatorial

Hidroxilas em posições axial

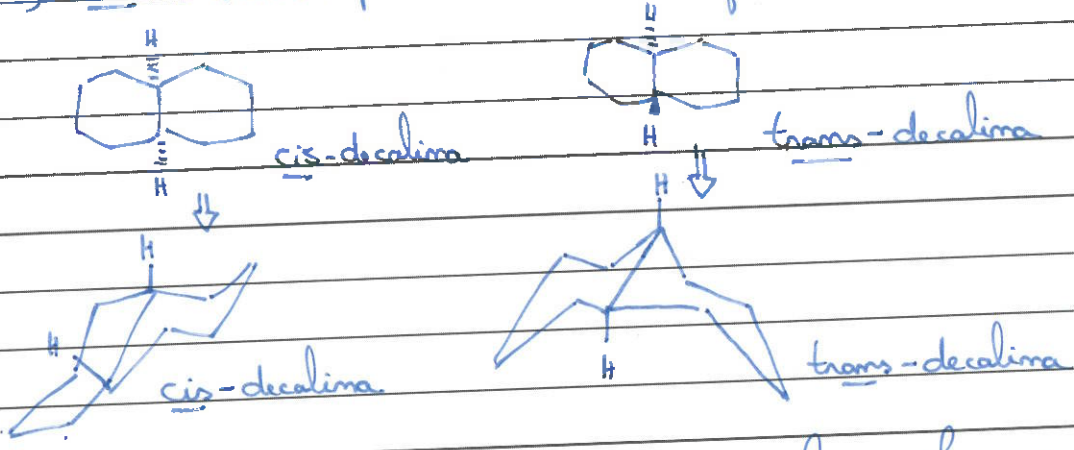
Para esse caso a conformação está deslocada para as hidroxilas em posições axial, devido à formação de ligações de hidrogênio intramoleculares, que é favorecida entropicamente e entálpicamente por formar um pseudo ciclo de 6 membros.

Além disso, quando se tem dois ou mais grupos voluminosos no ciclohexano, o equilíbrio conformacional, é deslocado no sentido em que o grupo mais voluminoso esteja na posição equatorial, conforme o exemplo abaixo:

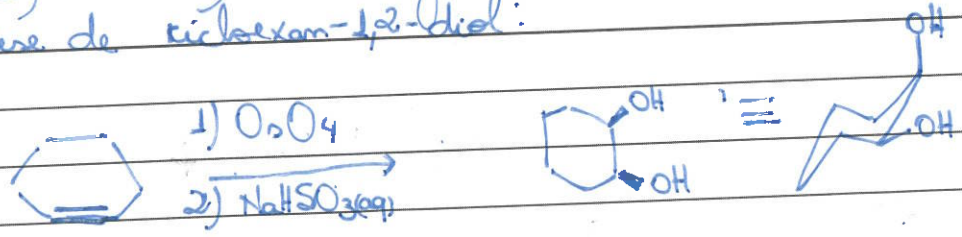


Para esse caso o grupo terc-butila tem maior volume do que a hidroxila, portanto o impedimento 1,3-diaxial do grupo terc-butila com os hidrogênios axiais é maior do que a hidroxila com os hidrogênios 1,3-diaxial.

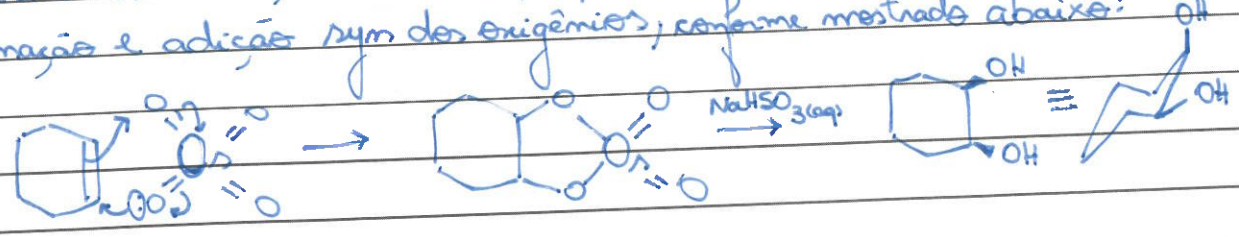
Para bicíclicos, como exemplo a decalina (estrutura abaixo), observamos que a conformação trans é de menor energia do que a cis. Isso porque na conformação trans há menos impedimento estérico, conforme mostrado abaixo.



Vale ressaltar que apesar da análise conformacional de derivados de cicloexano indicarem a posição dos grupos volumosos em equatorial, dependendo da reação em análise, essa regra não se adequa, como mostrado abaixo para a síntese de ciclohexan-1,2-diol:



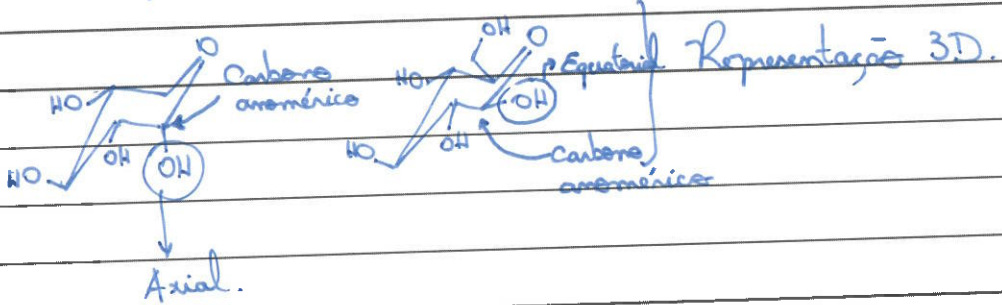
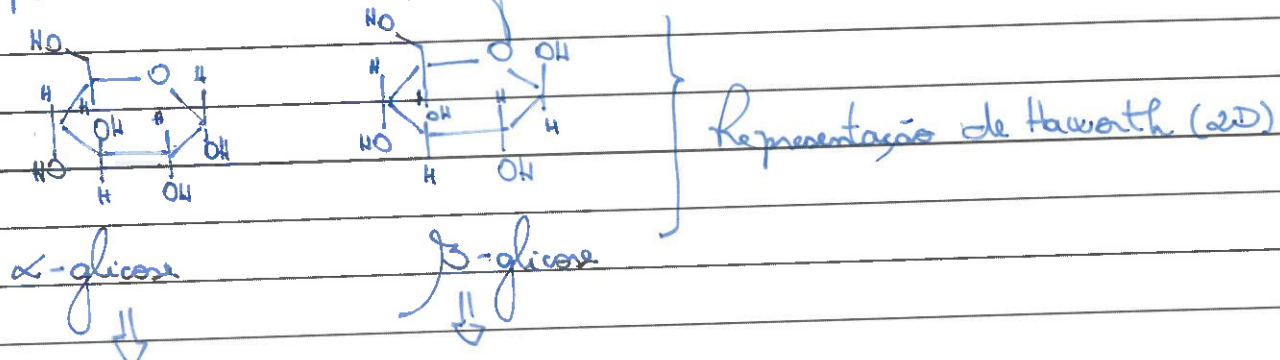
Para o caso acima, isso se deve porque a reação de oxidação ocorre pela aproximação e adição syn dos oxigênios, conforme mostrado abaixo:



o mesmo produto será formado (ciclohexan-1,2-diol) com hidroxilas voltadas

para o mesmo plano e usar os reagentes $KMnO_4$ em meio básico, porque a reação também ocorre por adições *syn*.

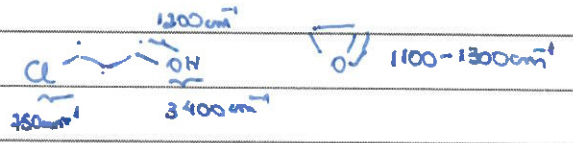
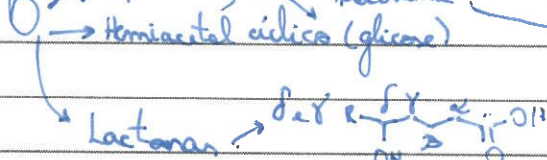
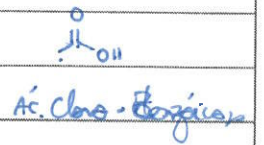
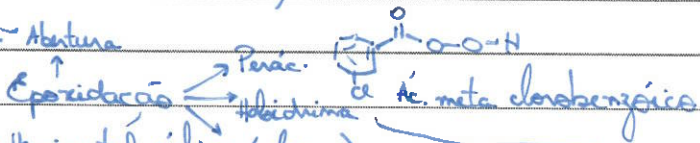
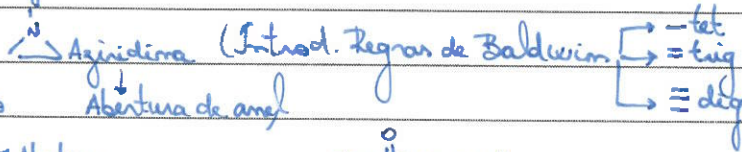
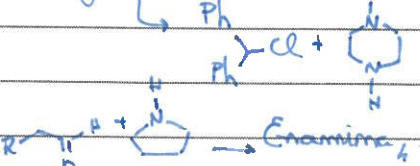
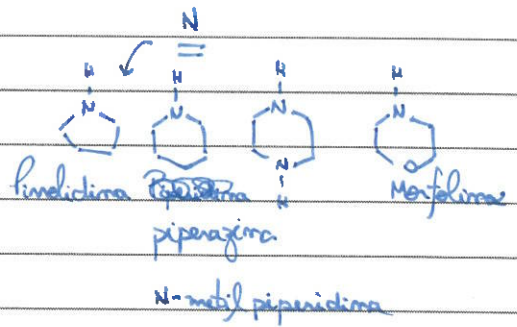
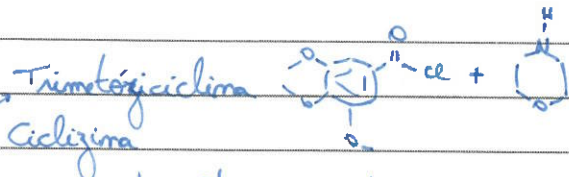
Unicamente na natureza, a glicose na forma cíclica em meio aquoso está preferencialmente na conformação β -glicose ($2/3$) ao invés de α -glicose ($1/3$). Isso porque no caso do β -glicose, a hidroxila no carbono anomérico está na posição equatorial e já a hidroxila no carbono anomérico do α -glicose está na posição axial, havendo impedimento 1,3-diaxial, conforme mostrado abaixo:



Isso resulta que a conformação é importante quando observamos reações de substituição

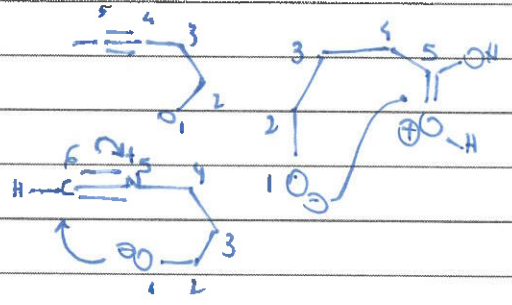
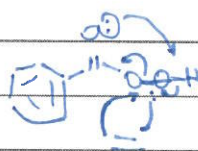
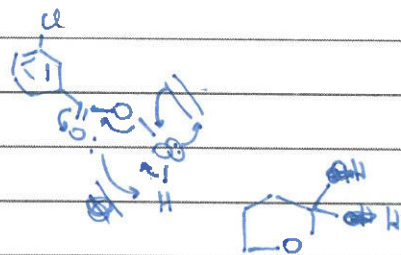
[Handwritten signature]

RASCUNHO



S → Reações Quilétricas. (Quiliclas).

RNA x DNA



Ac. 3,4-5-trimetóxi clorobenzoico

Conformação ≠ Configuração
Conformeros ≠

