

QO-E9R5

Questão 1 -

Reações pericíclicas caracterizam-se por apresentarem estado de transição cíclico, ~~sem~~ ~~sem~~ ~~intermediários~~ não carregados e sem intermediários e alta estereosseletividade, características que a tornam uma poderosa ferramenta sintética para obtenção de compostos de interesse variados.

Mecanicamente as reações pericíclicas podem ser racionalizadas por duas abordagens teóricas.

A primeira, desenvolvida por Woodward e Hoffmann trata das regras de seleção na conservação da simetria dos orbitais moleculares, onde a simetria dos orbitais ocupados se conservam no curso reacional, ou seja, existe uma correlação de simetria entre os orbitais ocupados dos reagentes componentes da reação.

~~A teoria~~ A regra de Woodward e Hoffmann pode ser traduzida como: os componentes $(4q+2)$ ^{superfície} e $(4r)$ ^{antiarrafaciais} deve ser ímpar, onde q e r são números

~~esta teoria teve um grande impacto para o entendimento das características observadas experimentalmente das reações pericíclicas.~~

~~A segunda teoria é desenvolvida a partir da análise dos orbitais de~~ inteiros, e esta regra diz de uma transformação é permitida termicamente. Uma reação não permitida termicamente pela regra não implica na impossibilidade de acontecer e sim na alta demanda energética necessária para que ocorra.

(1)

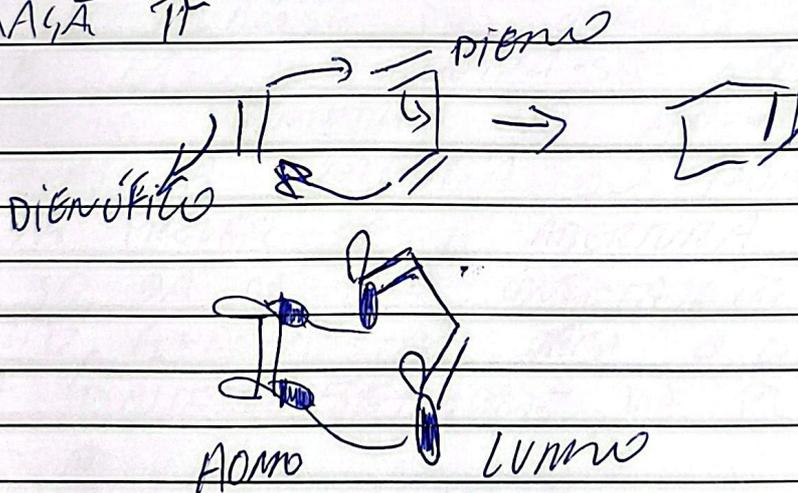
ESTA TEORIA TEVE GRANDE IMPACTO PARA O ENTENDIMENTO DAS CARACTERÍSTICAS OBSERVADAS EXPERIMENTALMENTE NAS REAÇÕES PERICICLIZAS.

A SEGUNDA TEORIA É DESENVOLVIDA A PARTIR DA ANÁLISE DOS ORBITAIS DE FRONTEIRA (HOMO E LUMO), ONDE SÃO CONSIDERADOS OS CRITÉRIOS DE SIMETRIA DAS FASES QUE INTERAGEM EM CADA COMPONENTE.

NESTE SENTIDO A INTERAÇÃO HOMO-LUMO É AQUELA QUE GARANTE MENOR ~~GR~~ DIFERENÇA DE ENERGIA.

AS REAÇÕES PERICICLIZAS PODEM SER DIVIDIDAS EM: REAÇÕES DE CICLOADICÃO, REAÇÕES ELETROCÍCLICAS E REARRANJOS SIGMA-TROPÍlicos.

o PRINCIPAL ARQUÉTIPO DAS REAÇÕES DE CICLOADICÃO É A REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE UM DIENO E UM DIENÓFILO, FORMANDO UM PRODUTO CÍCLICO A PARTIR ~~DA~~ DA FORMAÇÃO DE DUAS LIGAÇÕES SIGMAS E UMA LIGAÇÃO π



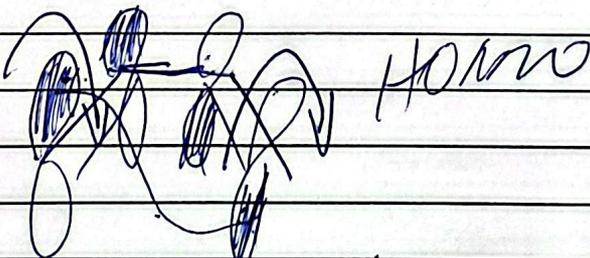
POR APRESENTAR SISTEMA π CONJUGADO O ~~DIENO~~ DIENO APRESENTA GERACIMENTE ENERGIA DE LUMO MAIS BAIXA EM RELAÇÃO AO LUMO DO DIENÓFILO, CARACTERIZA-

DO UMA REAÇÃO DE CICLOADICÇÃO DE DEMANDA NORMAL, CONTUDO EXISTEM CASOS ~~EM~~ EM QUE O DIENO APRESENTA GRUPOS ADI-
 JORES DE ELETRONS E NESTES CASOS O DIENO
 CONTRIBUI COM O HOMO, CARACTERIZANDO
 UMA CICLOADICÇÃO DE DEMANDA INVERSA.

O PODER DA TEORIA DOS ORBITAIS DE-
 FRONTEIRA PODE SER OBSERVADA NA PREDIÇÃO
 DOS PRODUTOS NÃO SIMÉTRICOS (SUBSTITUÍDOS)
 ONDE ~~A LIGACÃO~~ A FORMAÇÃO DAS
 LIGAÇÕES SIGMA FORMAM-SE ENTRE OS
 ÁTOMOS QUE APRESENTAM MAIOR CONTRIBUI-
 ÇÃO ~~PARA~~ ORBITAL PARA O HOMO DO DIE
 NÚMERO E O LUMO DO DIENO. ESTE GRAU DE
 PREDIÇÃO TORNA A RAÇÃO PERICÍCLICA FERRAMEN-
 TA FUNDAMENTAL NO ARSENAL SINTÉTICO DO
 QUÍMICO.

AS REAÇÕES ELETROCÍCLICAS CARACTERIZAM-SE
 PELO FORMACÃO OU QUEBRA DE REAÇÕES
 SIGMAS ~~EM~~ NAS EXTREMIDADES DE UM
 SISTEMA CONJUGADO.

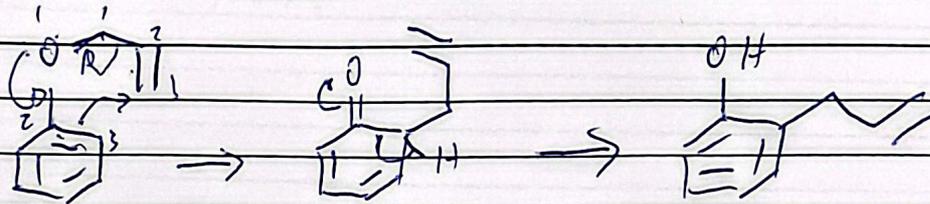
A ANÁLISE DOS ORBITAIS DE FRONTEIRA
 NESTE CASO CONCENTRA-SE NAS CARACTERISTI-
 CAS DE SIMETRIA DO HOMO. A ANÁLISE
 ATRAVÉS DA SIMETRIA DO HOMO PERMITE
 AINDA PREVER SE A ABERTURA OU FECHAMEN-
 TO SE DÁ DE MODO CONROTATÓRIO OU DISROTA-
 TÓRIO, FUNDAMENTAL PARA O ENTENDIMENTO
 DA DIASTEREOSSELETIVIDADE DO PROCESSO.



SISTEMA 4n - 2 CONROTATÓRIO
 (TÉRMICO) (S)

Como exemplo sistemas com $d_{n+1}m$ e apresentam ASQUENA OU FECHAMENTO UNIPOLAR TÓRICO E DISTOTÓRICO FOTOQUÍMICO QUANDO A SIMETRIA ORBITAL É ALTERADA.

O MELHOR TIPO DE REAÇÃO PERICLIZADA É O REARRANJO SIGMA TRÍPLICI, CARACTERIZADO PELA MIGRAÇÃO DE UMA LIGAÇÃO SIGMA AO LONGO DE ~~UMA~~ UM SISTEMA π CONJUGADO. UM ARQUÉTIPO DESTA REAÇÃO É O REARRANJO DE CLAISEN EM FENOLIS ALIADOS.



NESTE EXEMPLO TEMOS A FORMAÇÃO DE UMA LIGAÇÃO SIGMA A 3 LIGAÇÕES DA LIGAÇÃO SIGMA ORIGINAL, CARACTERIZANDO ~~UMA~~ MIGRAÇÃO $[3,3]$ SIGMA TRÍPLICI.

O GRAU DE PREVISÃO TANTO REGIO COMO ESTEREOSSELETIVA DAS REAÇÕES PERICLIZADAS PERMITEM QUE SEJAM USADAS COMO ESTRATÉGIA SINTÉTICA PODEROSA NA SÍNTESE DE ESQUELETOS CARBOCÍCLICOS E HETEROCÍCLICOS. O GRAU DE DIASTEREOSELETTIVIDADE PODE SER AINDA MODALADO POR EFEITOS ESTÉRIOS.

~~USO DE AUXILIARES DE QUIRALIDADE COMO~~

O USO DE SUBSTRATOS QUIRAIS, CATALISADORES QUIRAIS COMO ORGANOCATALISADORES E LIGANTES QUIRAIS PARA CENTROS METÁLICOS AGREGA MAIS UMA CAMADA DE UTILIDADE NESTAS TRANSFORMAÇÕES LEVANDO À OBTENÇÃO DE PRODUTOS ~~ENANTIOMERICAMENTE~~ QUIRAIS DE GRANDE UTILIDADE NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS E SUBSTÂNCIAS

④

BIOATIVAS.

PELO EXPOSTO FICA EVIDENTE QUE A GRANDE UTILIDADE SINTÉTICA DAS REAÇÕES PERIÓDICAS VEM DE SUA ALTA PREVISIBILIDADE DOS PRODUTOS DESEJADOS, ~~EM~~ ~~FRUTO~~ ~~DA~~ ~~ENTENDIMENTO~~ ~~PROFUNDO~~ ~~DOS~~ ~~MECANISMOS~~ ~~QUE~~ ~~REGEM~~ ~~ESTE~~ ~~TIPO~~ ~~DE~~ ~~TRANSFORMAÇÃO~~, DEMONSTRANDO O PODER DAS TEÓRIAS DESCOBERTAS POR WOODWARD E HOFMANN E POSTERIORMENTE POR FUKUI;

QUESTÃO 2:

COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS SATURADOS SÃO UBÍQUOS EM PRODUTOS NATURAIS? E CATEGORIAS DIFERENTE DOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS, SÃO COMPOSTOS FLEXÍVEIS E NÃO PLANARES, CARACTERÍSTICA QUE CONTRIBUIÇÃO PARA O RECONHECIMENTO E INTERAÇÃO COM OS BIORRECEPTORES.

SÃO CARACTERIZADOS POR COMPOSTOS CÍCLICOS QUE CONTÊM AO MENOS UMA HETEROÁTOMO, COMUMMENTE, O, N & S.

~~COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS SATURADOS DE 3 MEMBRAS DESTACAM-SE OS EPÍLIPES E AS AZETIDINAS.~~

PODEM SER OBTIDOS POR DIVERSAS ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS, DESTACAM-SE:

- ① REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO.
- ② REAÇÕES DE REPULÇÃO DOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS.
- ③ REAÇÕES DE CICLOADICÇÃO HETERODIPO-LARES.

A SEGUIR ESSAS ESTRATÉGIAS SERÃO DISCUTIDAS.

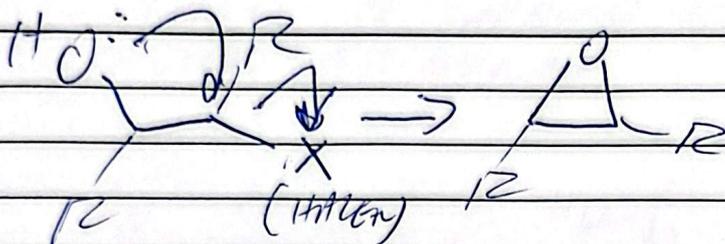
① REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO.

A FORMAÇÃO DE HETEROCÍCLICOS SATURADOS PODEM SER OBTIDOS POR DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE CICLIZAÇÃO, COMO: SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA, SUBSTITUIÇÃO ACÍLICA, FECHAMENTO DE ANEL ~~SATURADO~~ CATALISADA POR METAIS (Pd, Ru, Rh, Au, etc).

ANÉIS DE VÁRIOS TAMAANHOS PODEM SER OBTIDOS A PARTIR DE CADEIA ALIFÁTICA QUE CONTÉM EM SEUS TERMINAIS UM NUCLEÓFILO E UM ELETROFILO. COMO POR

⑦

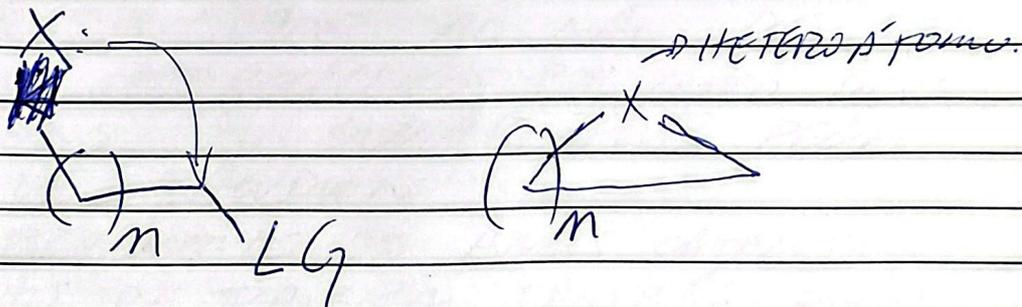
EXEMPLO A FORMAÇÃO DE EPÓXIDOS A PARTIR DE HALOIRIDINAS



NESTE CASO O TRATAMENTO DA HALOIRIDINA COM BASE LEVA A SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR COM A SAÍDA DO HALO GEMO COMO GRUPO ABANDONADOR.

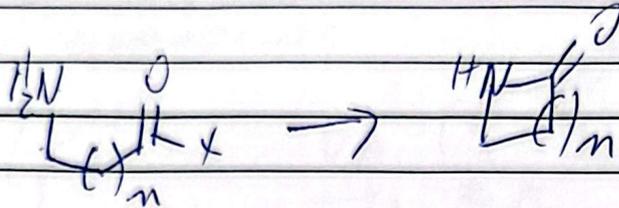
ALCIRIDINAS TAMBÉM PODEM SER OBTIDAS POR ESTA ESTRATÉGIA, CONTUDO O NITRÓGENO DEVE ESTAR PROTEGIDO PARA EVITAR POLIALQUILAÇÃO.

ESTA ESTRATÉGIA PODE SER ESTENDIDA PARA OUTROS HETEROCÍCLICOS.



NO ENTANTO COM O AUMENTO DO ANEL FATORES ENTROPICOS ~~NECESSÁRIOS~~ TORNAM-SE NECESSÁRIOS A ADOÇÃO DE CONDIÇÕES REACIONAIS ESPECÍFICAS, COMO MEIOS REAGENTES MAIS DILUÍDOS, COMO NO CASO CLÁSSICO DE FORMAÇÃO DE MACROCÍCLICOS. A DILUIÇÃO DISFAVORECE AS REAÇÕES INTERMOLECULARES, ~~MAIS~~ QUE TORNAM-SE MAIS FAVORÁVEIS COM O AUMENTO DA CADENA CARBÔNICA.

A FORMAÇÃO DE LACTONAS E LACTAMAS TAMBÉM SÃO EXEMPLOS, NESTE CASO O CARBONO ELETRÓFILO É UM CENTRO TRIGONAL

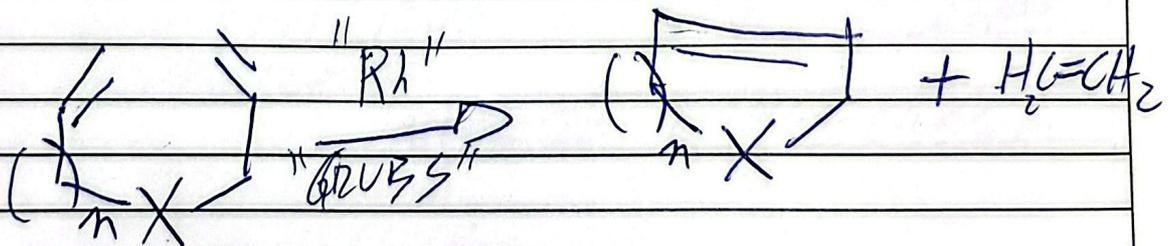


CENTROS TRIGONAIS (sp^2) PRESENTES EM SISTEMAS α, β INSATURADOS TAMBÉM PODEM FIGURAR COMO CENTROS ELETRÓFILOS PARA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO, DESDE QUE A FORMAÇÃO DO ANEL ~~SEJA POSSÍVEL~~ RESPEITE A SIMETRIA NECESSÁRIA PARA A INTERAÇÃO DOS ORBITAIS MOLECULARES ~~EM~~ ENVOLVIDOS. O MESMO ACONTECENDO COM CENTROS DIGONAIS (sp).

A POSSIBILIDADE OU NÃO DE FORMAÇÃO DE HETEROCÍCLICOS POR MEIO DESTAS ABORDAGENS SÃO SUMARIZADAS PELA REGRA DE BAUDWINN

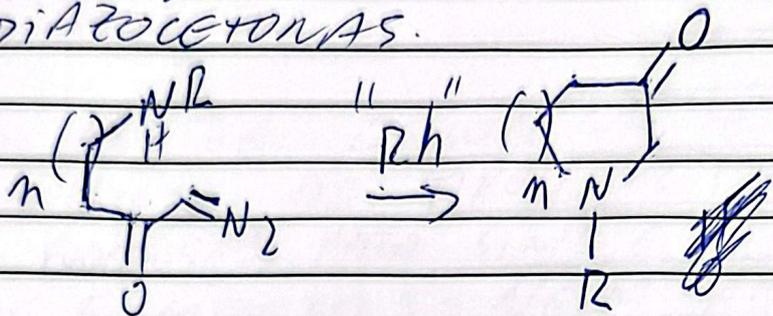
○ FECHAMENTO DE ANEIS CATALISADO PELA METAIS DE TRANSIÇÃO TAMBÉM FIGURA COMO ESTRATÉGIA MODERNA PARA OBTENÇÃO DE HETEROCÍCLICOS SATURADOS.

PODEMOS DESTACAR A REAÇÃO DE FECHAMENTO DE ANEL POR METÁTASE CATALISADA POR Rh



NESTA ESTRATÉGIA PODE-SE TIRAR VANTAGEM DA DUPLA LIGAÇÃO PARA FUNCIONAÇÃO POSTERIOR DO HETEROCÍCLIO.

OUTRA ESTRATÉGIA CATALISADA POR SAIS DE RH OU COMPLEXOS DO MESMO METAL SÃO AS INSERÇÕES N-H E O-H. EM DIAZOACETONAS.



(2) REAÇÕES DE REDUÇÃO DE HETEROCÍCLIOS AROMÁTICOS.

A REDUÇÃO DE HETEROCÍCLIOS AROMÁTICOS É OUTRA ESTRATÉGIA COMUNEMENTE UTILIZADA PARA OBTENÇÃO DOS ~~DE~~ HETEROCÍCLIOS SATURADOS CORRESPONDENTES.

A CONDIÇÃO MAIS COMUM É A HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA, QUE A DEPENDER DAS CARACTERÍSTICAS ELETRÔNICAS E DO PADRÃO DE SUBSTITUIÇÃO DO ANEL PODE NECESSITAR DE CONDIÇÕES EXTREMAMENTE DRÁSTICAS.

ESTA ABORDAGEM PERMITE PLANEJAR O PADRÃO DE SUBSTITUIÇÃO A PARTIR DA MANIPULAÇÃO DO HETEROCÍCLIO AROMÁTICO DE PARTIDA, O QUE TORNA UMA FERRAMENTA ROBUSTA PARA OBTENÇÃO DE DIVERSIDADE ESTRUTURAL.

ALÉM DA ~~REDAÇÃO~~ HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA, METODOLOGIAS COMO HIDROBORAÇÃO E REDUÇÃO POR TRANSFERÊNCIA

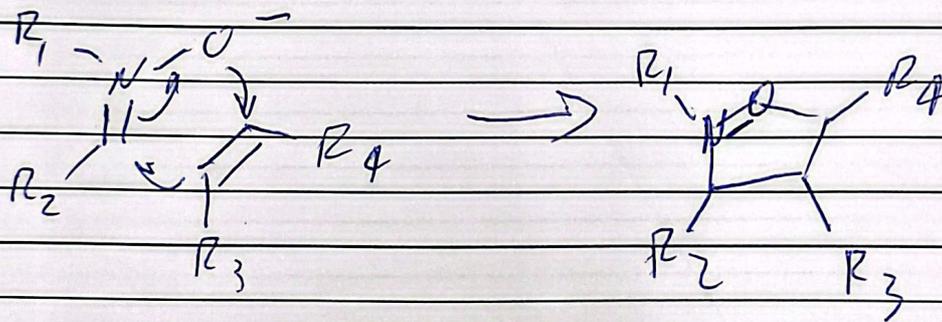
(3)

REACÃO DE E⁻ COM METAIS ALCALINOS
DISSOLVIDOS EM AMÔNIA (REDUÇÃO DE BIRCH).
~~AS~~ TAMBÉM SÃO ALTERNATIVAS AMPLIA-
MENTE UTILIZADAS.

③ REAÇÕES DE CICLOADICÇÃO (HETERO- DIPOLARES)

REAÇÕES DE CICLOADICÇÃO HETERODIPOLARES
PRINCIPALMENTE DO TIPO [3+2] SÃO FERRA-
MENTAS PODEROSAS PARA SÍNTESE DE HETEROCÍ-
CLUS DE 5 MEMBROS. NESTA ABORDAGEM
TEMOS UMA GAMA VARIADA DE DIPOLOS, (COMO
NITRONAS, AZANETINOS TÍPICOS, DIAZOMETANO, DIAZO
CETONAS) REAGINDO COM DIPOLÁRFIOS PARA
FORMAÇÃO DE ANEIS DE 5 MEMBROS.

A POSSIBILIDADE DE CATALISE ASSIMÉTRICA
NESSAS TRANSFORMAÇÕES POTENCIALIZA SEU USO
PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOATIVOS.



~~FIGURANDO COMO ESTRUTURAS PRIVILEGI-
ADAS EM QUÍMICA MÉDICA, POR SUAS
CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS E MAIOR ESTA-
BILIDADE METABÓLICA PARA COMPARAÇÃO
AOS HETEROCÍCLIOS AROMÁTICOS, OS HETEROCÍ-
CLUS SATURADOS.~~

○ POTENCIAL DE DIVERSIDADE ESTRU-
TURAL DOS HETEROCÍCLUS SATURADOS É REFLE-
XO DA DIVERSIDADE QUÍMICA DE MÉTO-

①

DOS DE OBTENÇÃO, O QUE TORNA POSSÍVEL A EXPANSÃO CONTÍNUA DO ESPAÇO QUÍMICO DESTA ~~ESTRUTURA PROTUBER~~ MOTIVO ESTRUTURAL COM APLICAÇÕES TECNOLÓGICAS DIVERSAS.