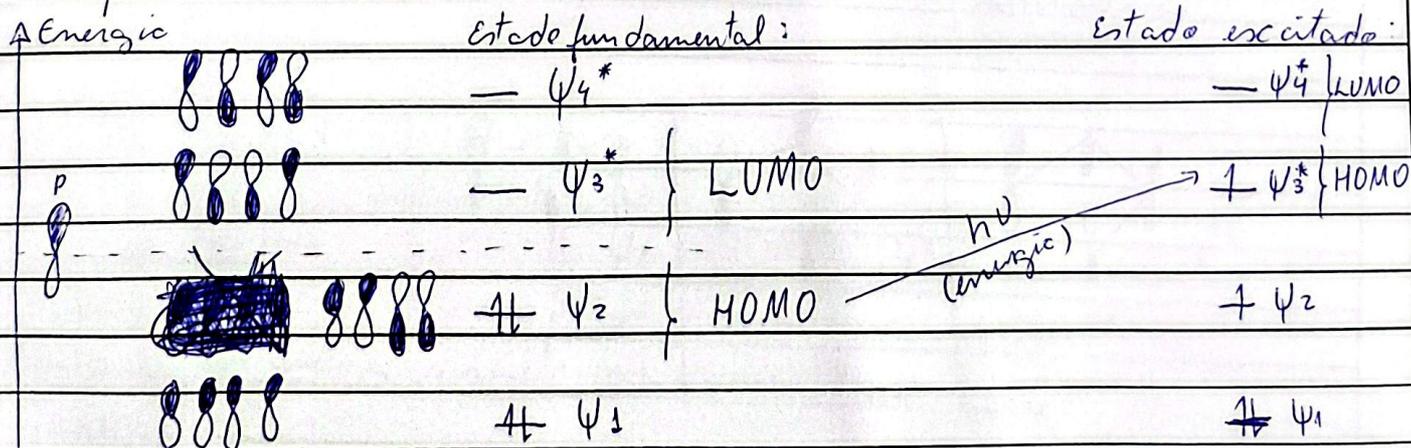


QO-L2X8

① As reações pericíclicas são reações concertadas que não apresentam intermediários reacionais, que passa por um estado de transição cíclico. Diferente das reações clássicas polares ou radicais, as reações pericíclicas se procedem pela interação entre orbitais moleculares de fronteira: HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia). Essas reações não sofrem influência de catalisadores, ocorrendo apenas via térmica ou fotoquímica. Esse tipo de reação é de extrema importância na síntese orgânica pois fornece transformações previsíveis, onde a estereoquímica dos reagentes ditam a conformação do produto, sendo reações estereoespecíficas.

Podemos destacar as reações eletrocílicas, cicloadições e os rearranjos sigmatrópicos como as principais tipos de reações pericíclicas. Para compreender melhor essas reações, ~~é~~ faz-se importante o entendimento desses orbitais envolvidos e sua simetria, a saber se as transformações serão permitidas ou proibidas por simetria.

Exemplo: 1,3-butadieno: C=CC=C



Através da teoria do orbital molecular podemos compreender que através da junção de quatro orbitais atômicos p, gera-se quatro orbitais moleculares, dois ligantes de menor energia e dois anti-ligantes de maior energia, no estado fundamental. Quando em condições fotoquímicas, ocorre a excitação de um elétron entre esses orbitais, modificando-se como na figura anterior, o que será de fundamental importância para o entendimento da reatividade nessas reações.

As reações electrocíclicas são reações de abertura e fechamento de anel, entre um polieno e um alceno cíclico.



ciclobuteno 1,3-butadieno

Essas reações respeitam a simetria de orbitais, só ocorrem quando há interação de fase construtiva entre os orbitais, para isso desenhamos ~~as~~ mantas os diagramas de correlação de simetria.

plano σ	simétrico	simétrico	Assimétrico	Assimétrico
eixo C_2	simétrico	Assimétrico	simétrico	Assimétrico

plano σ	simétrico	assimétrico	simétrico	assimétrico
eixo C_2	assimétrico	simétrico	assimétrico	simétrico

montando o diagrama:

Plano (Disrotatório)	Lado oposto $\curvearrowright \curvearrowleft$	Eixo C_2 (Conrotatório)	mesmo lado $\curvearrowright \curvearrowright$
$\sigma^* \text{ sim}$ — $\psi^4 \text{ sim}$		$\sigma^* \text{ Ass}$ — $\psi^4 \text{ sim}$	
$\pi^* \text{ sim}$ — $\psi^3 \text{ Ass}$		$\pi^* \text{ Sim}$ — $\psi^3 \text{ ass}$	
$\pi \text{ Ass}$ — $\psi^2 \text{ sim}$		$\pi \text{ Ass}$ — $\psi^2 \text{ sim}$	
$\sigma \text{ Ass}$ — $\psi^1 \text{ Ass}$		$\sigma \text{ sim}$ — $\psi^1 \text{ ass}$	

Permitido por simetria
(no estado fundamental)

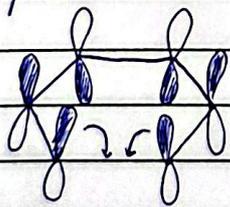
proibido por simetria

As regras de Woodward-Hoffman e Zimmerman-Dewar mostram que para esse tipo de reação, quando estão envolvidos:

$4n+2 \text{ e } \pi$: Ocorre termicamente via disrotatório, passando por um estado de transição aromático que ajuda a conferir estabilidade.

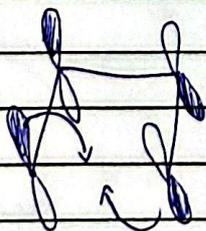
$4n \text{ e } \pi$: Ocorre termicamente via conrotatório, passando por um estado de transição antiarômico.

Exemplo:



$4n+2 \text{ e } \pi$:

→ Via ~~disrotatório~~ disrotatório (termicamente permitido)
proibido via conrotatório (apenas permitido no estado excitado: fotoquimicamente)

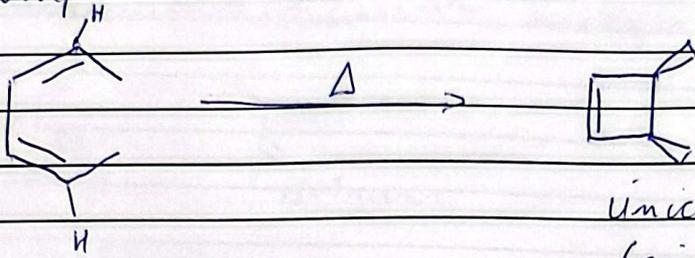


$4n \text{ e } \pi$:

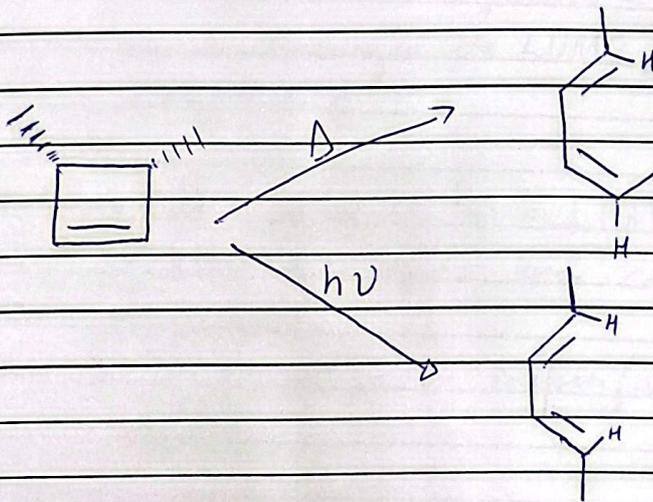
Via conrotatório (termicamente permitido)
proibido via disrotatório (apenas permitido no estado excitado fotoquimicamente)

Essas reações de abertura ou fechamento são extremamente estereoespecíficas, fazendo com que a estereoquímica dos reagentes influencie diretamente no produto:

Exemplo:



único produto formado.
(via *disrotatória*)



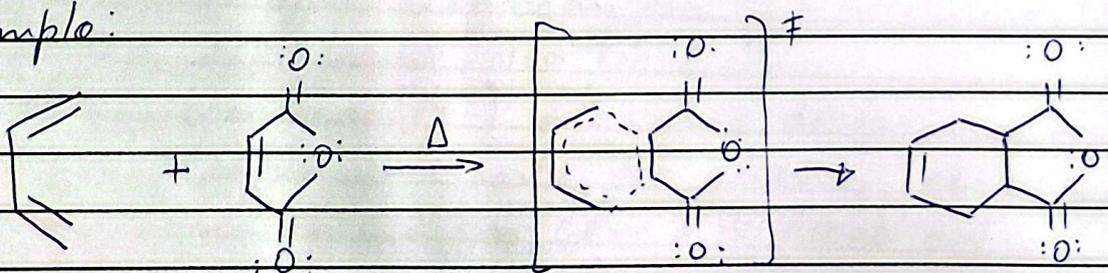
conrotatória

disrotatória

As reações eletrocíclicas de metronas extremamente importantes, sendo uma ferramenta poderosa e precisa na síntese de compostos cíclicos ou dienos conjugados.

As reações de cicloadição são reações que ocorrem entre um dieno e um dienófilo. A reação de ~~cicloadição~~ cicloadição mais famosa é a cicloadição de Diels-Alder [4+2] (número de elétrons envolvidos na reação).

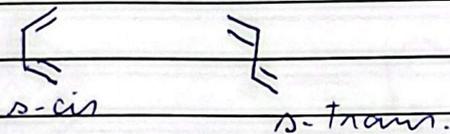
Exemplo:



Dieno

Dienófilo

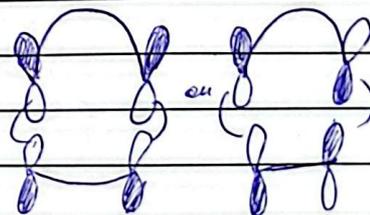
O dieno é fundamental que esteja na conformação s-cis, para garantir maior coplanaridade e um emparelhamento efetivo com o dienófilo. Grupos doadores ~~vizinhos~~ vizinhos ao dieno aumentam sua densidade eletrônica, aumentando sua reatividade (aumenta energia de HOMO).



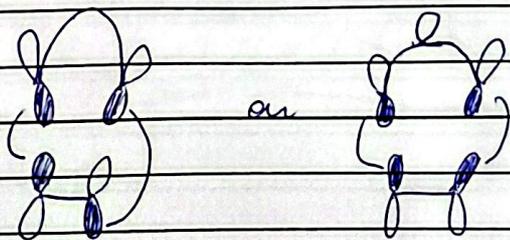
O dienófilo quando vizinho a grupos retiradores de elétrons, diminuem a energia de LUMO, tornando-o mais reativo frente a um dieno.

Essa reação ocorre entre o LUMO de um dieno com o HOMO de um dienófilo ou com o HOMO de um dieno e o LUMO de dienófilo.

Podendo ocorrer via suprafacial:

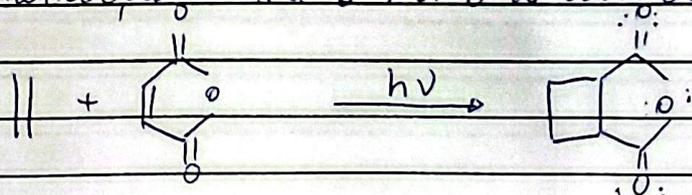


ou Antarafacial (pode demandar uma leve torção):



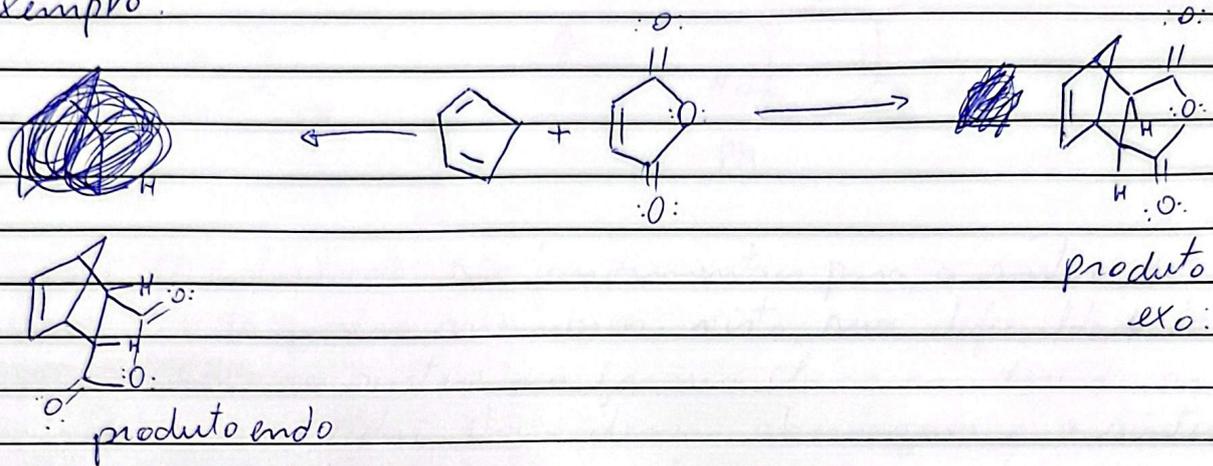
A regra de Woodward Hoffman diz que cicloadições [4+2] ocorrem via suprafacial, via térmica.

Enquanto cicloadições [2+2] ocorrem de forma antarafacial via fotoquímica, entre dois alcenos, ocorrendo a interação entre o LUMO de um com o HOMO de outro.

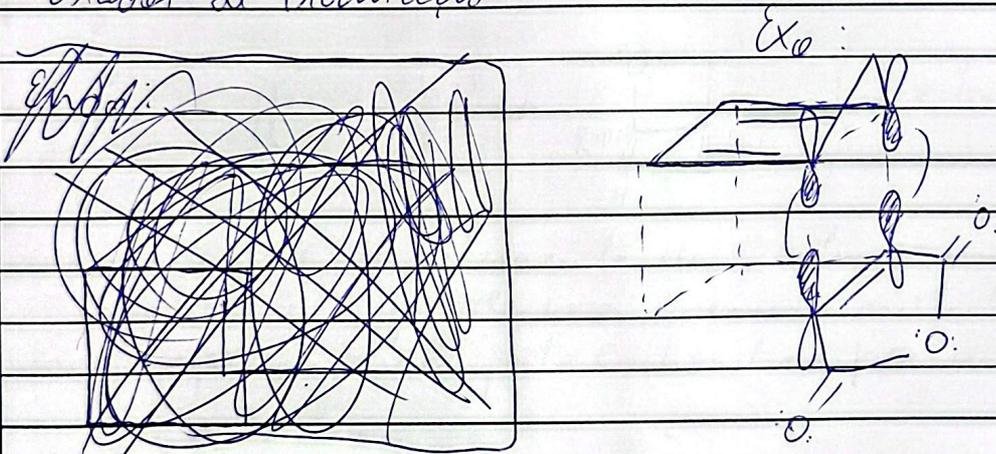


Regra Endo: A ~~estereosseletividade~~ estereosseletividade dessas reações segue a regra endo, não formando o produto exo. Isso ocorre pois o estado de transição para a formação do ~~produto~~ produto exo não ocorre as interações favoráveis que ocorrem no estado de transição do produto endo:

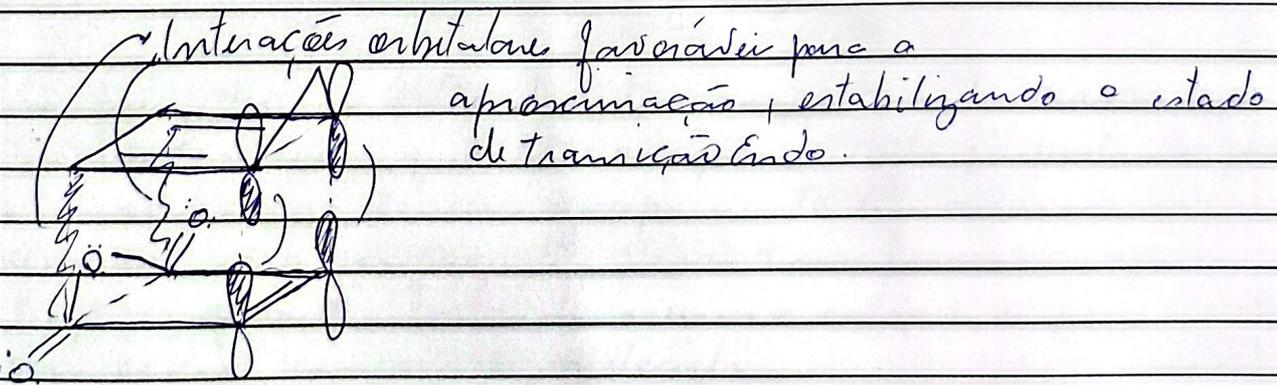
Exemplo:



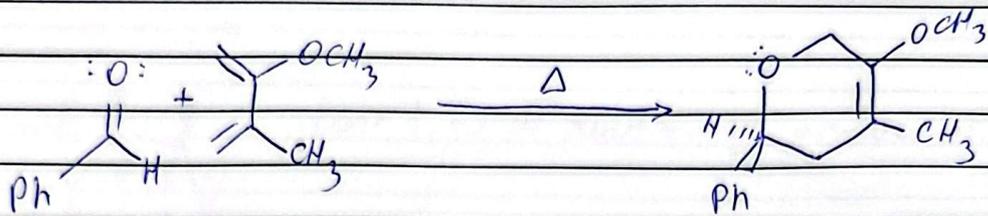
Estados de transição:



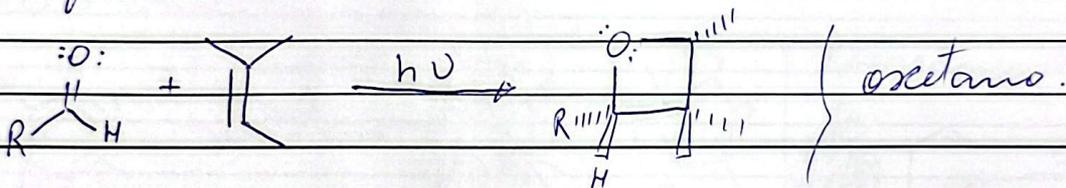
Endo:



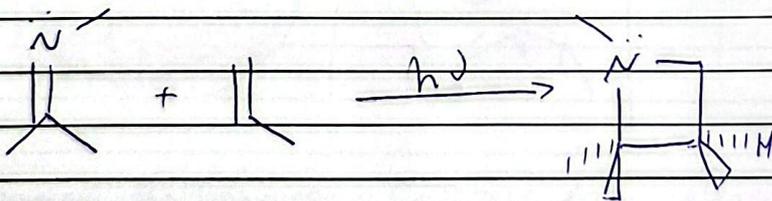
Além das cicloadições clássicas [4+2] e [2+2] podem ocorrer reações de tipo Diels-Alder; muito importantes na síntese de heterociclos saturados, essa reação ocorre entre uma Carbonila de aldeído ou cetona com dienos conjugados, como mostrado abaixo.



Reações de cicloadição são fundamentais para a síntese de heterociclos de quatro membros, visto sua dificuldade de ~~preparação~~ síntese na forma clássica, devido as tensões envolvidas. Uma dessas abordagens é a síntese de Paterno-Büchi, entre um alceno e uma olefina via fotoquímica:

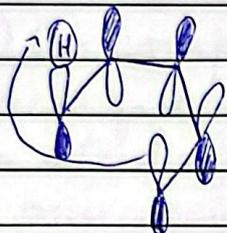
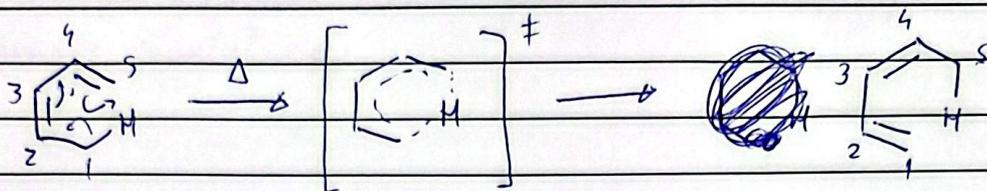


Para a síntese de heterociclo de quatro membros com nitrogênio utiliza-se essa mesma metodologia, modificando apenas o composto Carbonílico por um imino:



Por fim, deve-se ~~discutir~~ discutir as reações de rearranjos sigmatrópicos, que são reações muito importantes para a modificação de um grupamento em relação a um sistema conjugado. Nessa transformação, uma ligação σ é quebrada e uma outra σ é formada em outra posição da molécula.

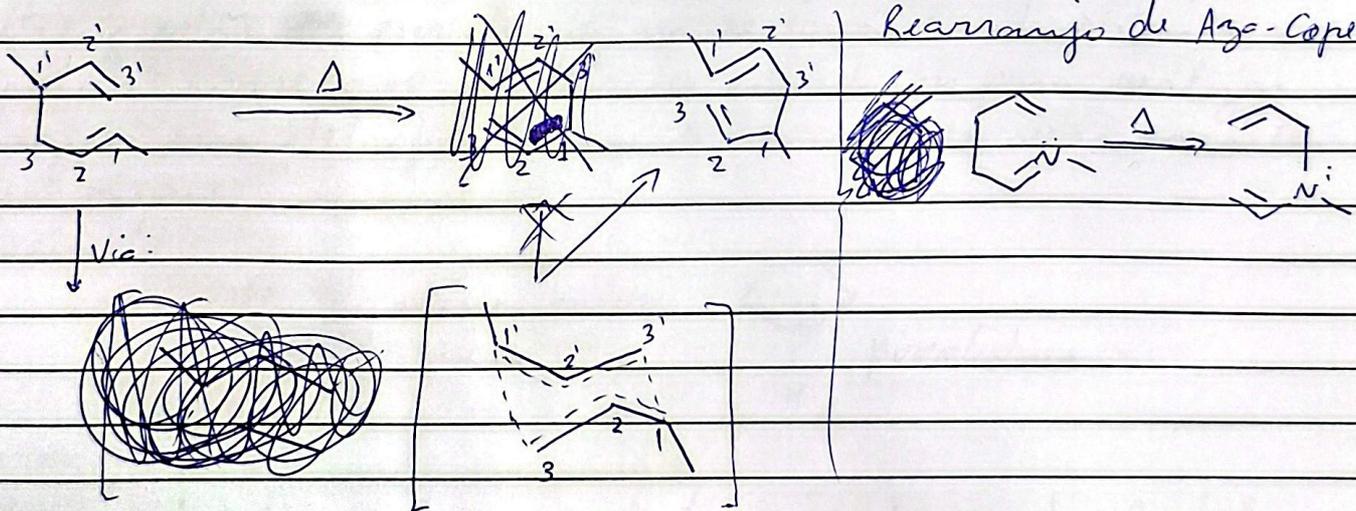
A principal delas é o rearranjo sigmatrópico $1,5$, que ocorre do seguinte forma em hidrogênios alílicos:



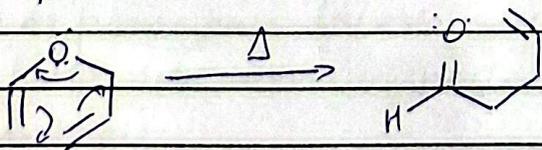
Esse tipo de rearranjo ocorre via suprafacial.

Dentre os rearranjos sigmatrópicos é importante destacar os rearranjos $[3,3]$: principais deles são: Cope e Claisen.

Rearranjo de Cope passa por um intermediário cíclico muito estável:



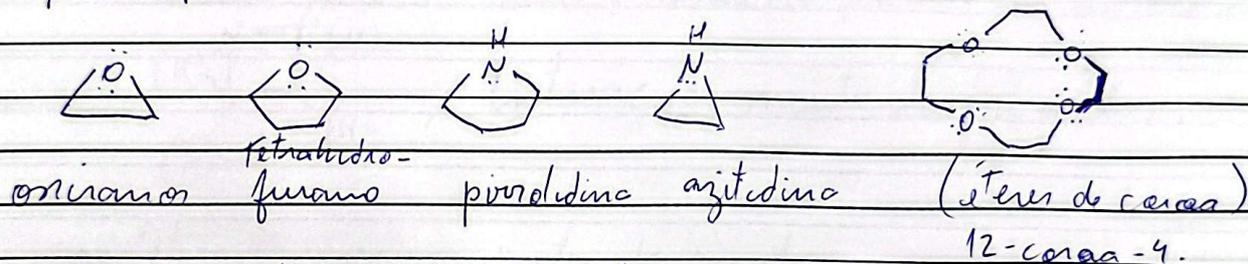
Rearranjo de Claisen: Ocorre em éteres alílicos para formar compostos carbonílicos.



Essas reações até aqui discutidas podem ser racionalmente apli-

Cada na síntese de diversos compostos de alta complexidade, visto sua especificidade conformacional e gama de aplicações, sendo um instrumento indispensável para o químico sintético.

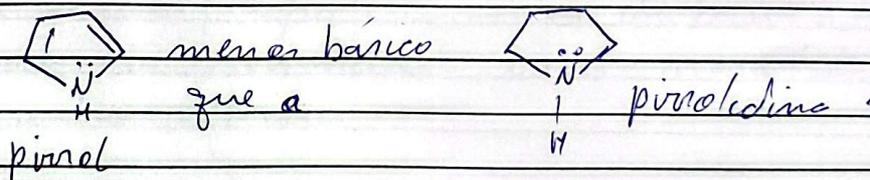
② Os compostos heterocíclicos saturados são estruturas cíclicas que apresentam, pelo menos, um heteroátomo em sua estrutura, além de não apresentarem insaturações. Os principais são:



12-coroa-4.

Diferente de heterocíclicos aromáticos, que muitas vezes seus elétrons estão ~~envolvidos~~ envolvidos na ressonância do sistema aromático, nesse caso os elétrons estão livres para realizar ataques em eletrofílos, além de aumento de suas características básicas:

Exemplo:

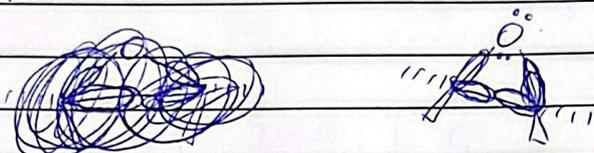


Sobre a estabilidade desses compostos, é imprescindível destacar que a tensão angular (desvio dos ângulos internos da idealidade $109,5^\circ$) e a tensão causada pelo empacotamento dos substituintes são os principais fatores que contribuem para essa estabilidade, ou falta dela em compostos de anéis menores (três e quatro membros)

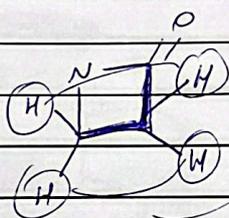
Anéis de três membros são extremamente tensionados pois seus ângulos internos, estão próximos a 60° , garantindo

alta tensão a essas ligações C-heteroátomo. Apesar dessa grande tensão tensional, são simples de se sintetizar, a proximidade facilita a interação e o fechamento de anel.

Exemplo:



Já o caso de heterocídeos de quatro membros, são muito mais difíceis de se sintetizar que os ciclos de três, cinco e seis membros, pois o emparelhamento das ligações contribui negativamente para essa ciclização, altíssima tensão causada pelas substituintes:

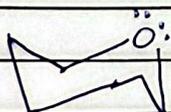


Anel β -lactâmico presente em antibióticos

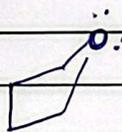
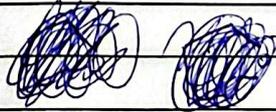
Interações muito desfavoráveis.

para sintetizar esse composto de quatro membros utiliza-se geralmente metodologias de ciclização, como descrito anteriormente na questão ① - síntese de Paterno-Buchi.

Heterocídeos de cinco e seis membros apresentam razoável liberdade conformacional, podendo assumir formas de envelope e cadeira, respectivamente, de baixa energia; sem as tensões tão pronunciadas, como nos ~~heterocídeos~~ heterocídeos de tamanhos inferiores.



Cadeira



Envelope

Para a síntese desses compostos, deve-se levar em consideração as regras de Baldwin para assegurar se a ciclização é permitida ou proibida

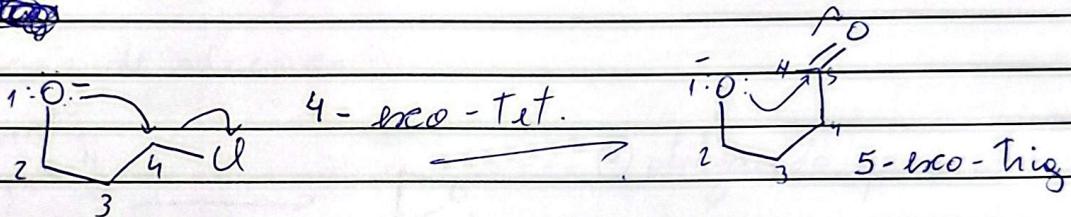
Leva-se em consideração três fatores:

- ① Tamanho do ciclo formado: 3, 4, 5, 6 e 7
- ② Se a ligação quebrada para o fechamento do ciclo ocorre dentro ou fora do ciclo que será formado: dentro (endo), fora (exo)
- ③ hibridização do carbono que sofre o ataque: sp^3 -tet; sp^2 -trig e sp -dig:

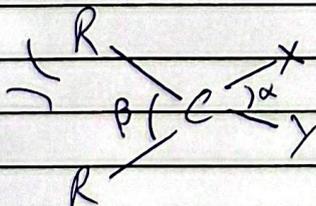
	3		4		5		6		7	
	exo	endo								
tet	✓		✓		✓	X	✓	X	✓	
trig	✓	X	✓	X	✓	X	✓	✓	✓	✓
dig	X	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

~~Exemplo:~~

Exemplo:



Para a ciclagem desses compostos é importante discutir acerca da regra de Thorpe-Ingold que dita que quanto maiores os substituintes, mais fácil será a ciclagem. Isso ocorre devido ao impedimento estérico entre os grupos R (Volumosos), que aumentam o ângulo β e acabam por diminuir o ângulo α , aproximando os grupos X e Y:

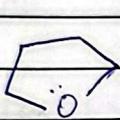


→ Quanto menor esse ângulo α , mais fácil será para que ocorra a ciclagem.

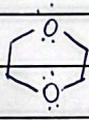
A reatividade dos heterocíclios saturados é regida pela alívio da tensão gerada pela abertura desses anéis. Anéis mais tensionados, com menor quantidade de membros serão, naturalmente,

mais reativos, visto que segue a ordem de reatividade:
 $3 > 4 > 5 > 6 > 7$ membros, para heterocíclios que apresentam
 o mesmo heteroátomo.

É importante ressaltar que heterocíclios de cinco e seis
 membros apresentam alta estabilidade, sendo amplamente uti-
 lizados como solvente em laboratórios de química orgânica,
 como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, entre outros.



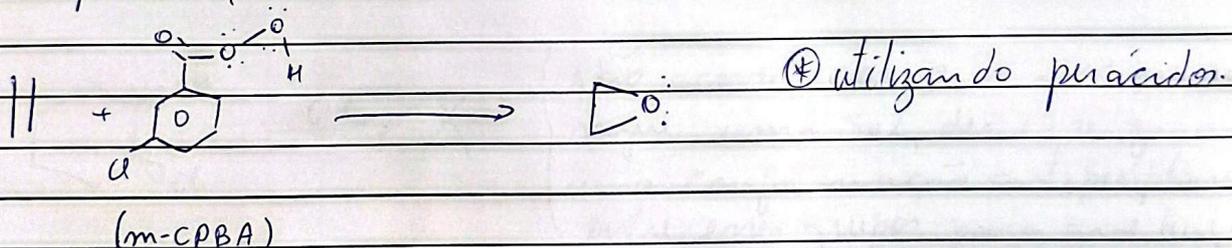
tetrahidrofurano



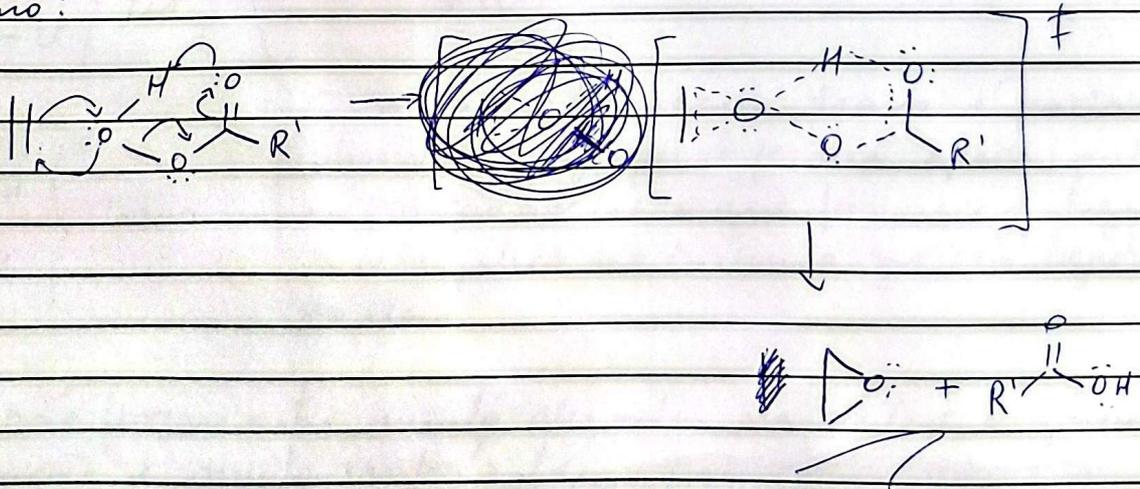
1,4-dioxano.

Dentre as principais reações de ciclicação de heterocíclios
 saturados, destaca-se a formação de epóxidos:

Via epoxidização de alcenos:



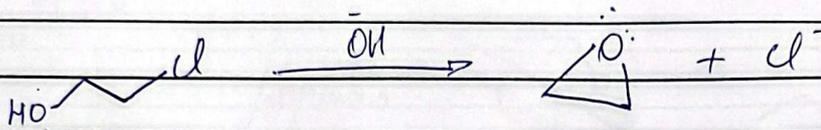
Mecanismo:



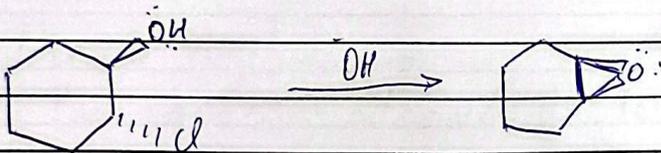
Epoxidação via Síntese de Williamson Intramolecular.

Ocorre em haloalcanos:

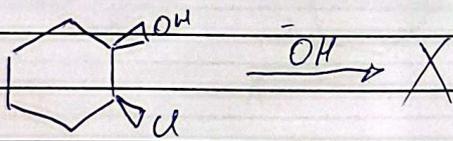
Exemplo:



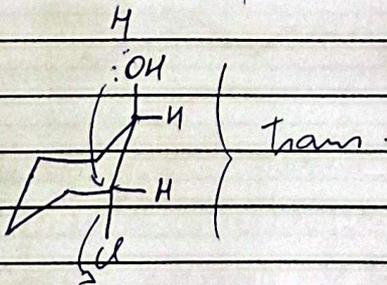
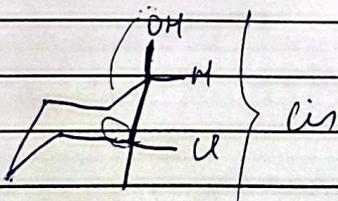
→ Metodologia ocorre via reação de S_N2 intramolecular, podendo ocorrer em outros sistemas, como abaixo:



~~trans~~ Trans



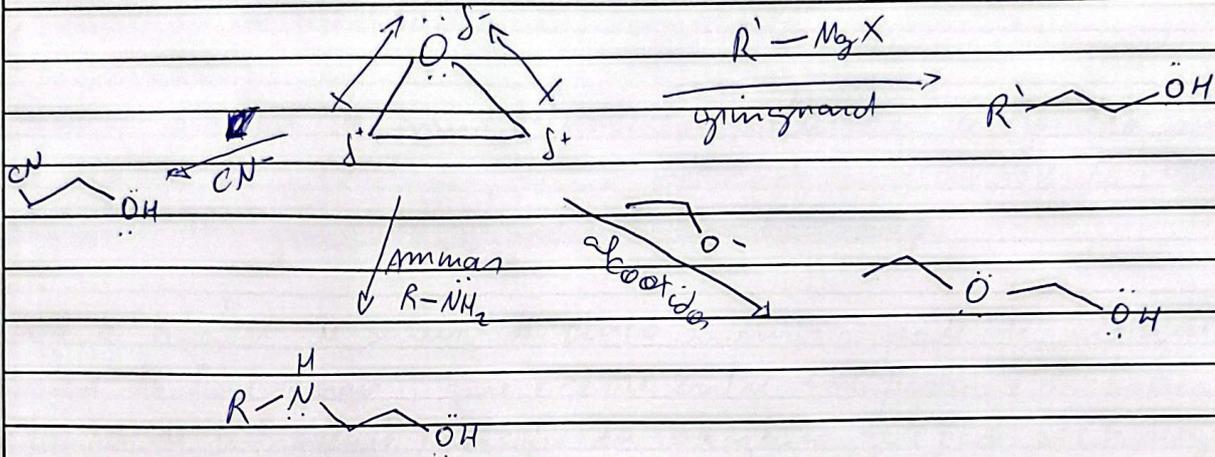
Não ocorre, como o mecanismo segue uma S_N2, deve-se garantir uma conformação anti-periplanar entre esses grupos para que haja o ataque, o que não ocorre no caso de cis.



→ Na conformação trans é possível observar os grupos de forma aberta, ambos na posição axial, o que favorece o ataque nucleofílico no carbono que está ligado ao cloro.

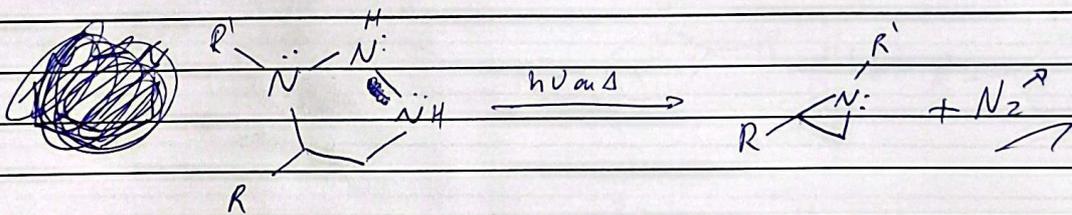
Épóxidos são ferramentas muito versáteis na síntese orgânica sua aplicação é muito importante, ~~especialmente~~ especialmente frente a nucleófilos diversos, visto sua alta reatividade causada pela tensão angular e a eletronegatividade do oxigênio que polariza a ligação carbono -

origem tornando o carbono mais eletrofilico, suscetível a ataques eletrofilicos.

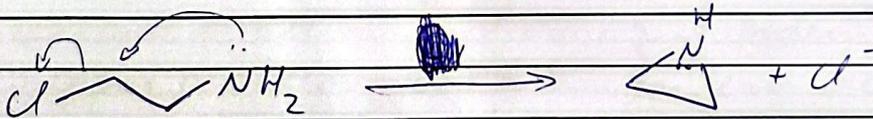


Síntese de azetidinas:

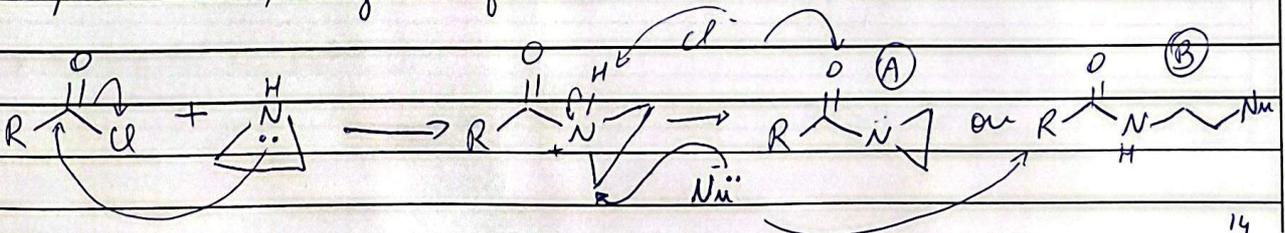
Podem ocorrer através da termólise ou fotólise de triazolinas:



Podem ocorrer também via S_N2 intramoleculares, assim como na síntese de Williamson ~~intramoleculares~~ intramoleculares:



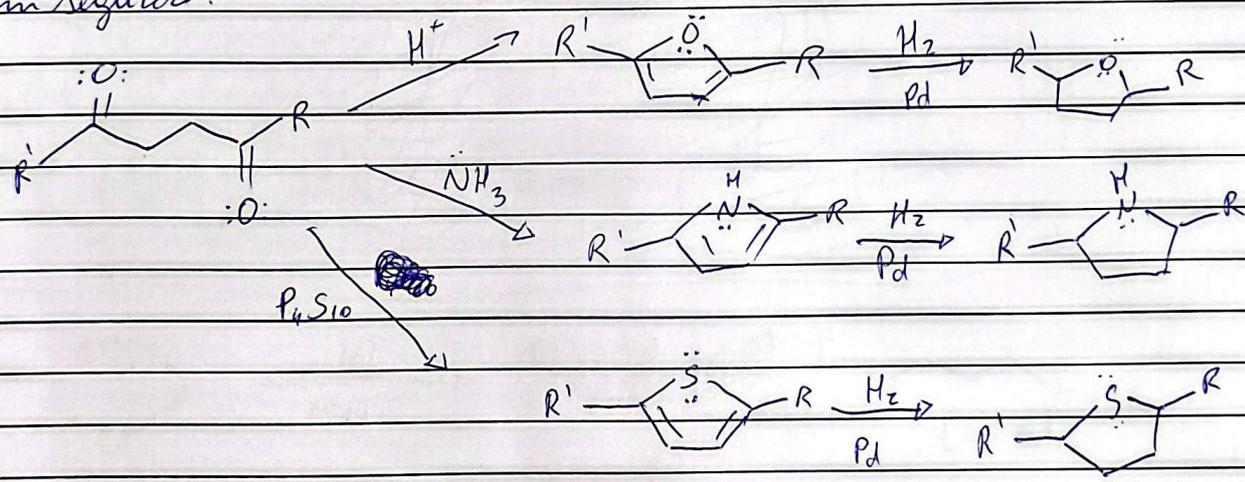
As azetidinas podem reagir assim como os epóxidos frente a diferentes nucleófilos nas condições adequadas, porém, nesse caso, explora-se também sua nucleofilia, como no exemplo abaixo, reagindo frente a cloretos de acila.



O produto B é mais provável de ocorrer, especialmente frente a nucleófilos fortes. Esse tipo de reação é amplamente utilizado para síntese de amidas, em especial quando se necessita de realizar um aumento de cadeia carbônica na molécula de interesse.

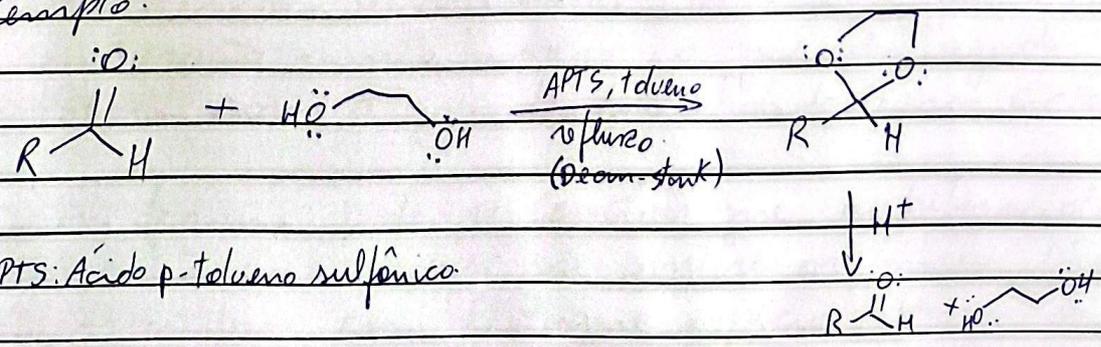
Para a síntese de anéis heterocíclicos saturados de quatro membros utiliza-se de cicloadições, como destacado anteriormente.

Para a síntese de anéis de cinco membros pode-se utilizar a síntese de Paal-Knorr, que ocorre entre compostos α -dicarbônicos e fontes de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode ser hidrogenado em seguida.



Outros heterocíclicos saturados muito importante na síntese orgânica, são os acetais cíclicos, que podem funcionar como grupos protetores de carbonilas em reações mais complexas, sendo facilmente hidrolisáveis em meio ácido.

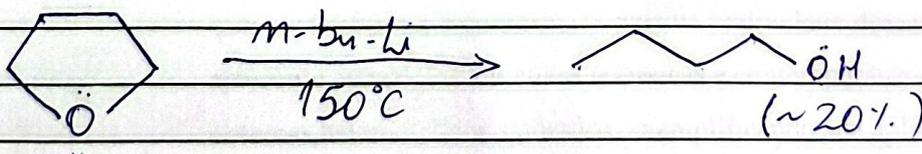
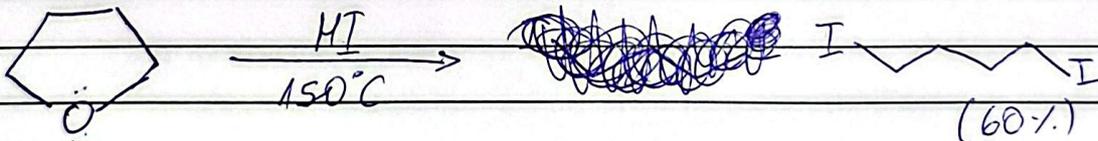
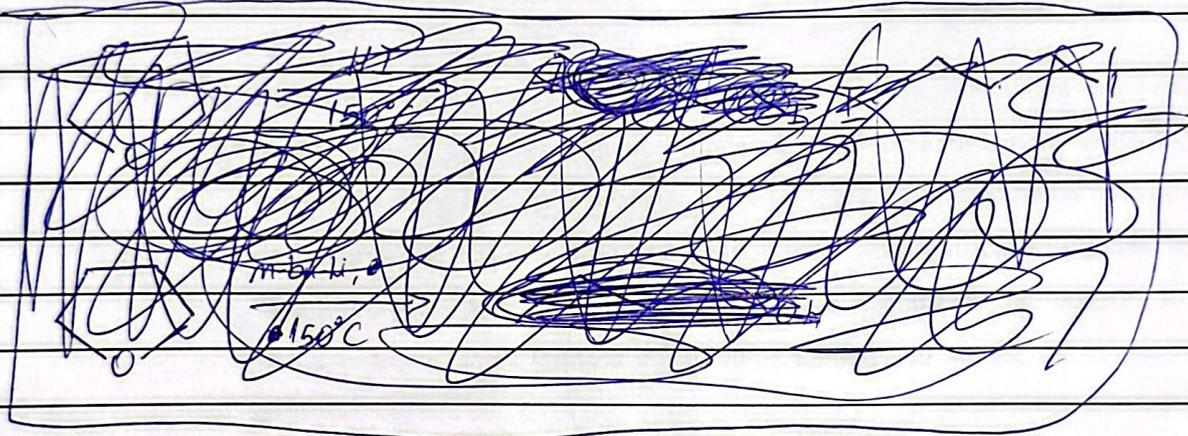
Exemplo:



APTS: Ácido p-tolueno sulfônico

Esses acetais estão presentes em diversos sistemas biológicos, sendo de extrema importância sua síntese, bem como sua aplicação. ~~Para síntese de novos compostos, especial~~

A reatividade de heterocídeos com cinco e seis membros é muito pequena, para conseguir ~~quebrar~~ quebrar esses sistemas e abrir o anel, deve-se usar metodologias específicas e bem extremas. No caso do furano, podemos observar que para realizar sua abertura demanda aquecimento prolongado sob condições específicas:



Essas reações demandam alta energia e tem taxa de conversão muito baixas, o que ~~é~~ ajuda a corroborar com a grande estabilidade desses ciclos maiores.

Dessa forma, pode-se concluir que os heterocídeos saturados mais importantes na síntese orgânica são os de três membros, com destaque especial para os epóxidos.