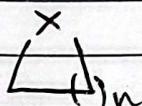


QO-M8X2

QUESTÃO 2

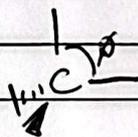
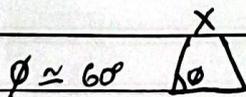
De maneira geral, podemos conceituar os compostos heterocíclicos saturados como estruturas cíclicas contendo pelo menos um heteroátomo (oxigênio, nitrogênio e enxofre, por exemplo) endocíclica ligada a carbonos saturados, ou seja, carbonos de hibridização sp^3 como representado abaixo:



X = HETEROÁTOMO

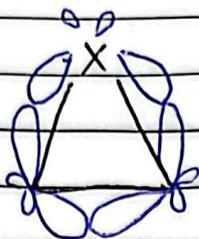
n = 0, 1, 2, 3 e 4.

Acerca do grau de reatividade, os compostos heterocíclicos de três membros são os mais reativos, quando comparado com os compostos heterocíclicos saturados de 4, 5 e 6 membros. Esta reatividade leva em consideração alguns fatores. O primeiro deles é a tensão do anel. Enquanto o ângulo de ligação em um carbono tetraédrico acíclico é de aproximadamente $109,5^\circ$, os ângulos internos em um anel de três membros é de aproximadamente 60° como mostrado abaixo



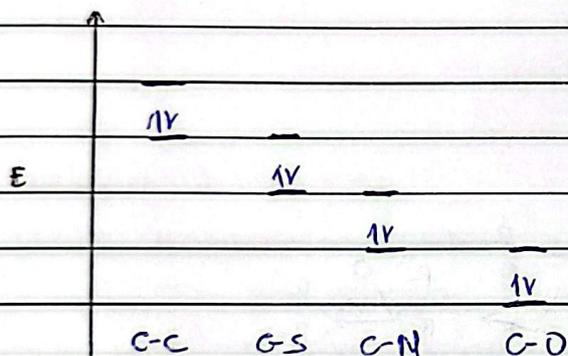
$\varphi \approx 109,5^\circ$

Outro fator que justifica a reatividade e vai ao encontro da tensão do anel está relacionada a fraca sobreposição dos orbitais, o que torna as ligações mais fracas como mostrado abaixo:

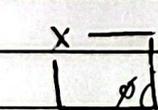


Os orbitais não estão exatamente sobre o átomo de carbono que realiza a ligação, exatamente por conta do ângulo interno estar muito distante do valor ideal.

Por fim, quando comparamos compostos saturados não heterocíclicos com os compostos saturados heterocíclicos, temos que levar em consideração os efeitos estereoeletrônicos das ligações C-X que apresentam valores de energia de ligação WMO menores quando comparados com as ligações C-C, fazendo das ligações C-X melhores aceptores de elétrons e conseqüentemente mais fáceis de serem quebradas, como mostra o diagrama abaixo:



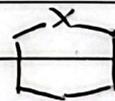
Quando saímos para compostos heterocíclicos de três membros para quatro membros o ângulo interno é de aproximadamente 90° . Já para compostos heterocíclicos saturados de cinco membros o valor do ângulo interno é de aproximadamente 106° . E por fim para os compostos heterocíclicos saturados de seis membros o ângulo interno é bem próximo ao de $109,5^\circ$ como mostrado abaixo:



$$\phi \approx 90^\circ$$



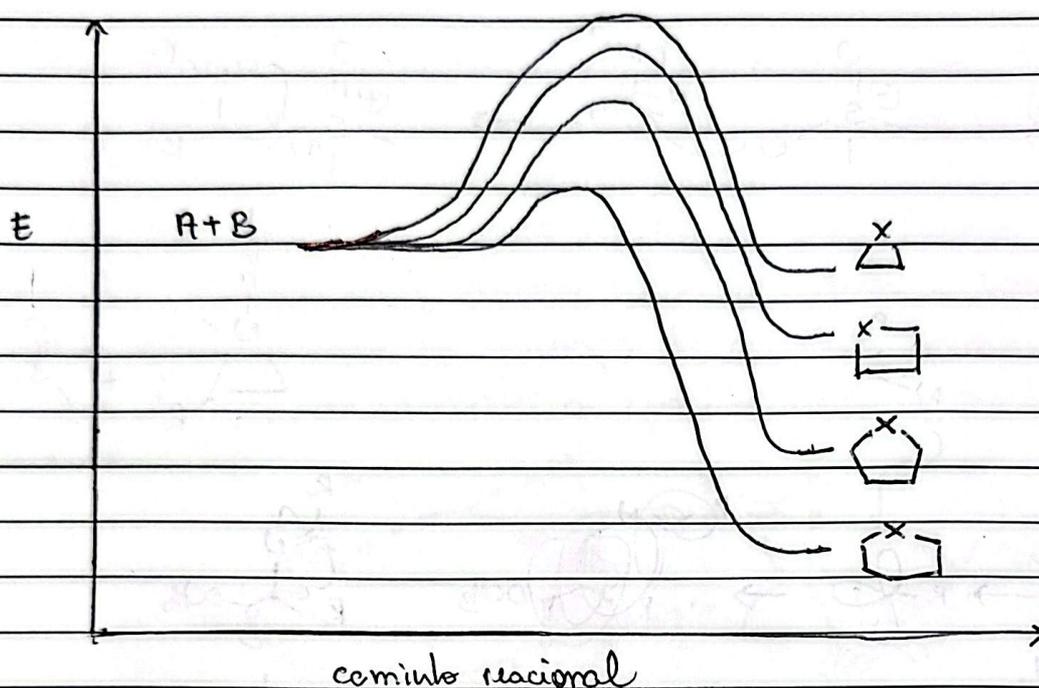
$$\phi \approx 106^\circ$$



$$\phi \approx 109,5^\circ$$

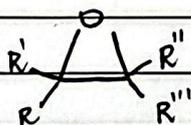
Com o aumento dos valores dos ângulos internos, há uma diminuição da tensão do anel. Conseqüentemente, os mesmos fatores discutidos para os anéis de três membros, também estão presentes nos anéis de 4, 5 e 6 membros, porém a melhor sobreposição orbital traz como conseqüência uma melhor sobreposi-

são orbitais e conseqüentemente uma menor reatividade e maior estabilidade termodinâmica, como mostra o diagrama geral abaixo

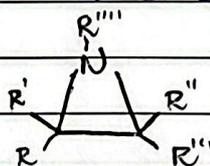


ANÉIS DE 3 MEMBROS

Dentre os compostos heterocíclicos saturados de três membros, os exemplos mais representativos são as epóxidas e aziridinas, há uma maior incidência de publicações envolvendo metodologias de síntese e reatividade, e por conta disso serão os exemplos, brevemente discutidos, para esta classe de compostos.

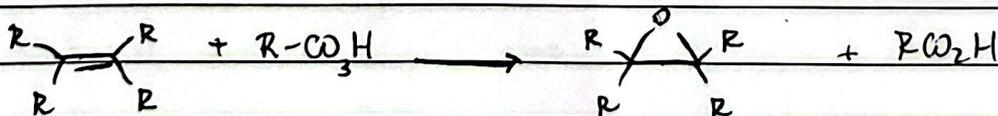


EPÓXIDOS

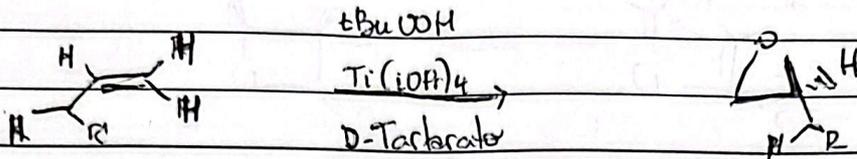


AZIRIDINAS

Dentre as estratégias clássicas para a síntese de epóxidos, temos a epoxidação de alcenos utilizando-se peróxidos como mostrado abaixo

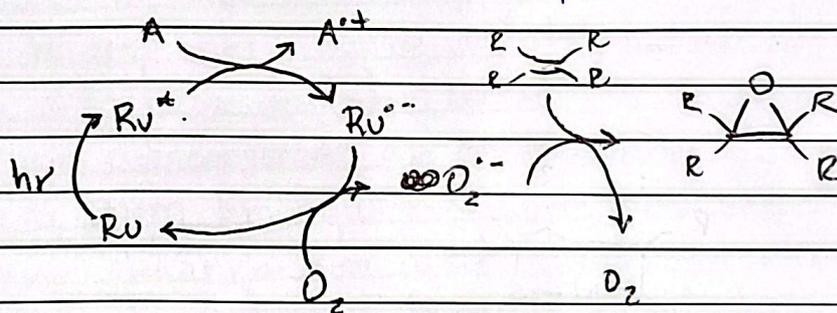


Há alguns anos atrás o Professor Barry Sharpless desenvolveu uma metodologia que permitia a síntese assimétrica de epóxidos pela introdução de *p*-Tolbrato e tetraisoopropóxido de Titânio como representado abaixo:

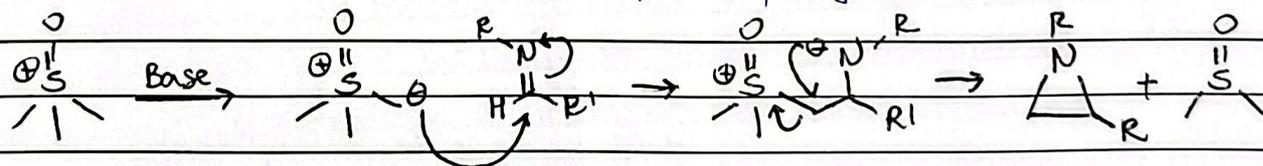


Esta metalologia foi importante, pois resolveu uma limitação de escopo com a utilização de sistemas alílicos e mostrou-se bastante eficiente devido aos altos valores de excessos enantioméricos.

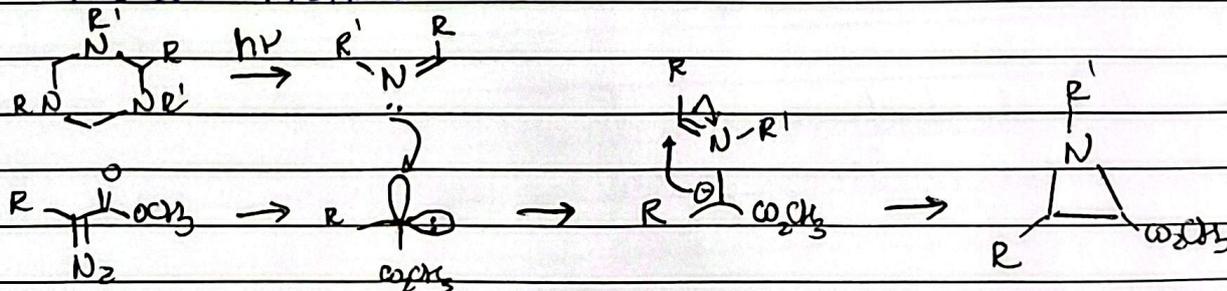
Atualmente existem várias estratégias fotoquímicas para obtenção de epóxidos, muitas delas usando fotocatalisadores a base de rutênio e um agente redutor que na presença de oxigênio formam um oxigênio single to, que é capaz de promover a epoxidação como mostra o esquema geral abaixo:



Para o anel oxiridina, uma estratégia clássica envolve a reação entre ílides e iminas como mostra a representação geral abaixo:



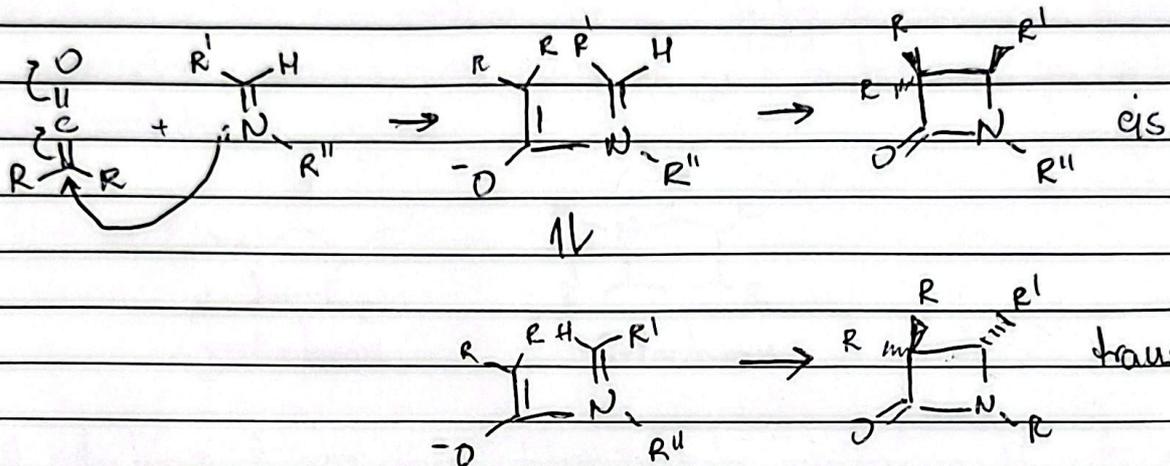
Recentemente estratégias fotoquímicas possibilitaram a obtenção de oxiridinas a partir da reação entre diazoacetatos e iminas formadas *in situ* como mostrado abaixo:



ANÉIS DE 4 MEMBROS

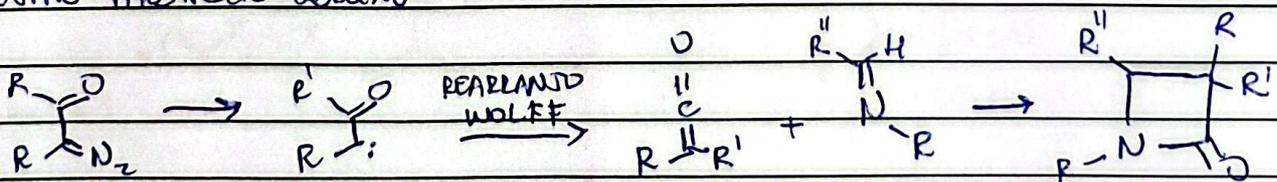
Dentre as heterocíclicas saturadas as β -lactamas são os exemplos mais representativos tendo a reação entre cetonas com iminas, a reação

mais clássica como mostrado abaixo

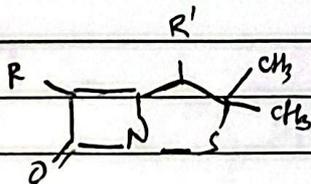


O mecanismo se inicia com o ataque da imina ao carbonilo, conduzindo a formação de um intermediário endotato, que irá atacar a imina conduzindo o β -lactama desejada. No entanto, no intermediário formado pode haver uma interconversão que consequentemente levam ao produto cis ou trans. Quem tem influência direta sobre este direcionamento por influência eletrônica são os substituintes do carbonilo. Quando são grupos doadores de elétrons a formação do β -lactama cis é mais rápida do que a interconversão, sendo esta uma estratégia usada para o controle da estereoquímica do produto final.

Um problema deste mecanismo clássico é que apenas cetonas contendo grupos aromáticos podem ser utilizados devido a problemas de polimerização. Assim, a estratégia da utilização de diazocetonas, seguida do rearranjo de Wolff, foi uma estratégia utilizada para contornar esta situação, como mostrado abaixo:

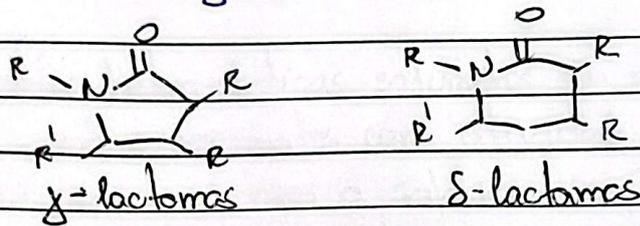


O núcleo β -lactama representa uma importante classe de compostos com importância biológica que são as penicilinas que possuem esta representação geral

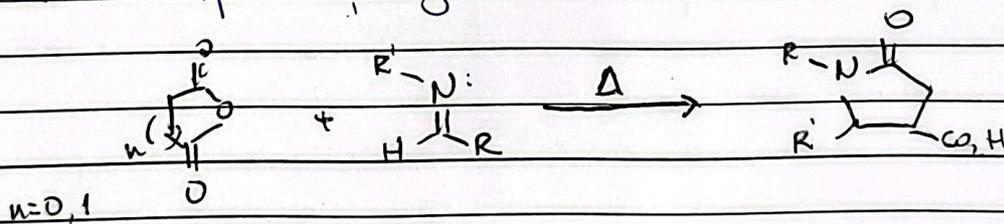


ANEIS DE 5 e 6 MEMBROS

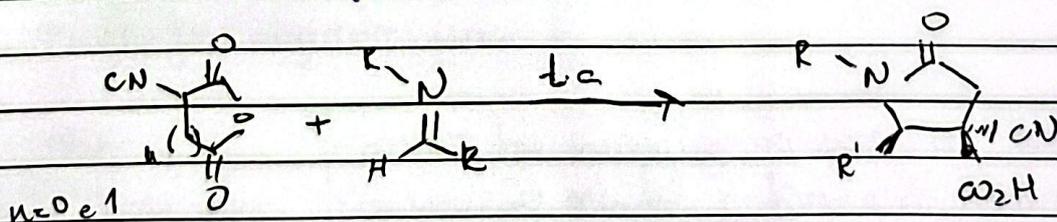
Exatamente por este motivo dentro o grupo de compostos heterocíclicos saturados representativos temos as γ e δ -lactamas e por conta disso serão discutidas a seguir



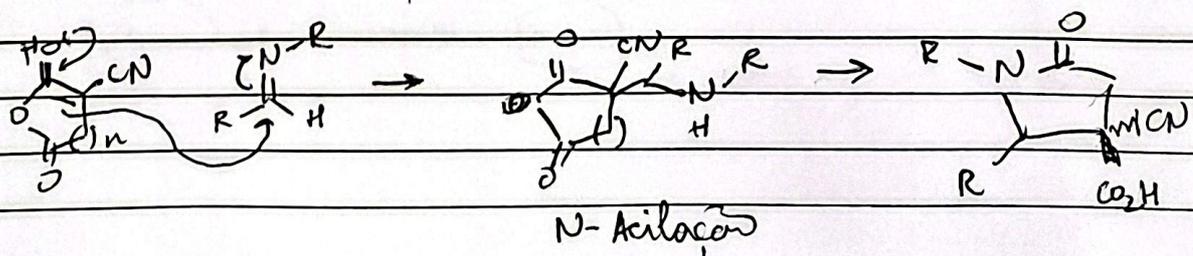
A estratégia clássica para obtenção destes núcleos se dá pela reação de Castagnoli-Cushman usando-se iminas e amídiros cíclicos como mostra a representação geral abaixo:



No entanto o desenvolvimento inicial mostrou que estas reações necessitavam de altas temperaturas e longos tempos reacionais. Com o objetivo de contornar essa situação a introdução de um grupo ciano ao amídrido mostrou-se altamente eficiente, pois a reação foram rápidas e realizadas à temperatura ambiente, como mostrado abaixo



Um ponto que merece destaque é que as reações mostraram-se altamente ~~estereoseletivas~~ estereosseletivas. Estudos mecanísticos mostraram que a reação passa inicialmente pela formação de um produto de Mannich se quida de uma N-acilação intramolecular, como mostrado abaixo



Cálculos mostram que a reação tem a etapa de N-oxidação como a etapa determinante para o controle de estereosseletividade. Quanto mais volumoso for o grupo R ligado ao nitrogênio mais estereosseletiva é a reação por conta de fatores estéricos.

Os compostos heterocíclicos saturados são muito importantes pois estão presentes em vários compostos com atividade biológica. Os anéis de 3 membros são mais propensos a sofrerem reações de abertura devido a alta tensão do anel, enquanto que, os anéis de 5 e 6 membros são mais explorados na síntese visando compostos com atividade biológica. Devido ao grande número de compostos heterocíclicos saturados existentes foi dada ênfase a síntese dos compostos mais representativos de cada classe.

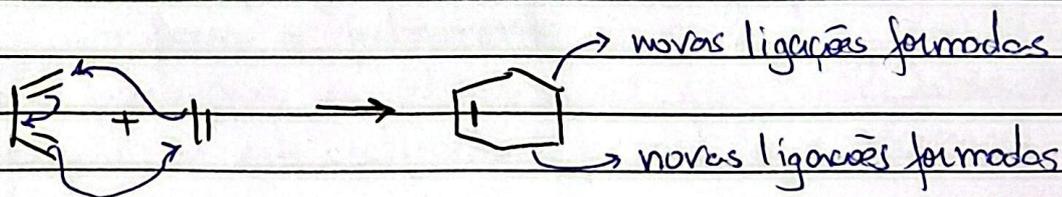
1)

As reações pericíclicas envolvem processos concertados, com um estado único de transição e sem a formação de intermediários. As reações pericíclicas podem ser divididas em:

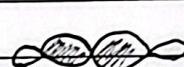
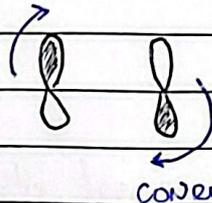
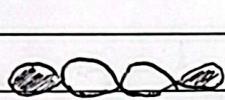
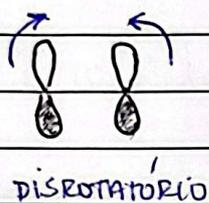
- Reações de Cicloadição
- Reações de Eletrociclicização
- Rearranjos sigmatrópicos

Para que a formação das novas ligações possa ser realizada é necessário que haja uma sobreposição orbital efetiva e de mesma simetria entre os orbitais que vão se combinar.

A representação dos setas é importante para que possamos compreender quais ligações químicas estão sendo formadas e quebras de forma simultânea.

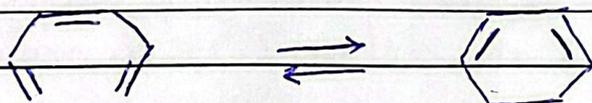


O processo com a movimentação dos orbitais é fixa, ou seja, a topologia pode ser através de movimentos conrotatórios e disrotatórios.

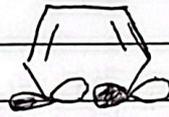
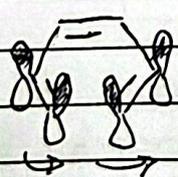


Quando temos orbitais de mesma simetria e se sobrepõem, chamamos de uma sobreposição suprafacial. E quando são de simetria diferentes de sobreposição.

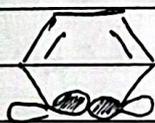
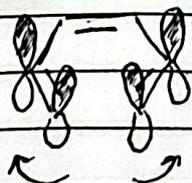
REAÇÃO DE ELETROCICLIZAÇÃO



As reações de eletrociclicação ocorrem de forma intramolecular e com a formação de uma nova ligação σ , ou, a quebra de uma ligação σ e formação de uma nova ligação π .

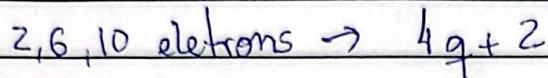


NÃO PERMITIDO



A análise da topologia dos orbitais mostra que o processo de eletrociclicação, para o fechamento do anel deve acontecer de forma disrotatória para que a sobreposição suprafacial possa acontecer, porém para saber se esta ciclicação é permitida é necessário aplicar a seguinte regra:

Sistemas de :



No processo de fechamento do anel, ou seja, temos inicialmente um sistema com três ligações π , ou seja, 6 elétrons (π^6). Aplicando a regra acima temos:

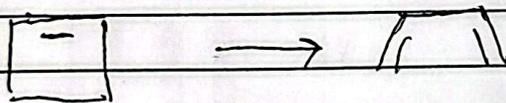
$$4q + 2 = 6$$

$$4q = 4$$

$$q = 1$$

Sempre que tivermos um número de componentes ímpar a reação pericíclica será permitida. Assim, a electrociclização do trieno para o dieno além de ser permitida etc é disrotatória.

Agora se analisarmos uma outra reação de electrociclização como a representada abaixo



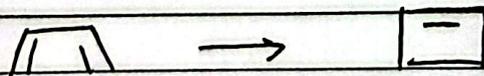
No processo de abertura do anel, ou seja, quebra de uma ligação σ e formação de uma nova ligação π , aplicando a regra e sabendo que o alceno tem 2 elétrons envolvidos da ligação π , temos

$$4q + 2 = 2$$

$$4q = 0$$

$$q = 0$$

Como o valor de q não é de um número de componente ímpar a reação de electrociclização inicialmente proposta não ocorre. Porém, podemos pensar na reação de electrociclização inversa, ou seja,



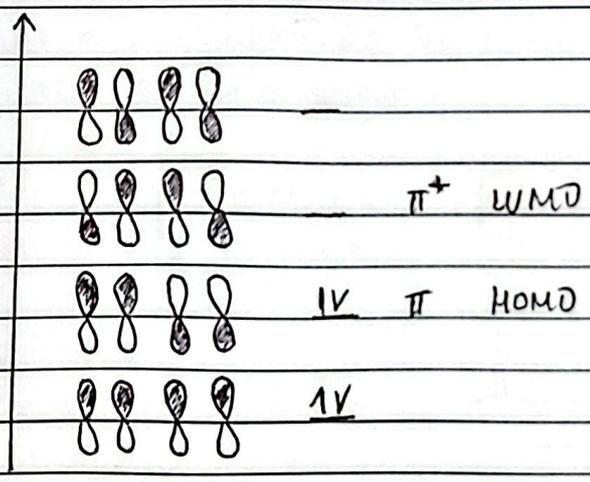
Aplicando a regra, uma vez que sabemos que o dieno tem 4 elétrons envolvidos, temos

$$4q = 4$$

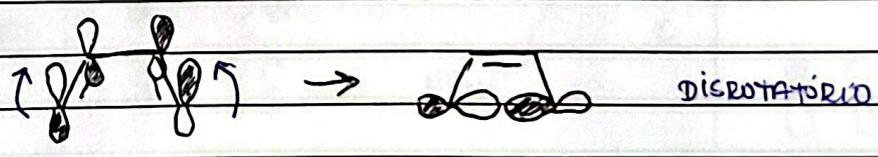
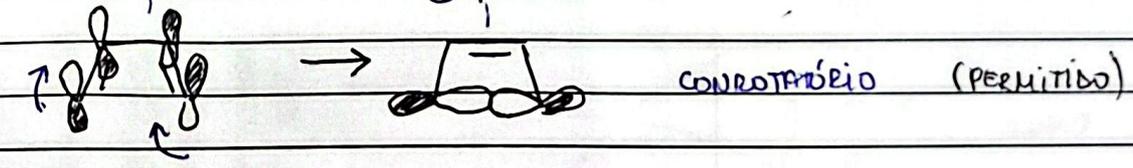
$$q = 1$$

Novamente, temos um número de componente ímpar, mostrando que a reação de eletrociclação do dieno para o ciclobuteno é uma reação de eletrociclação permitida.

Com relação a topologia orbital, é necessário agora descrever os orbitais de fronteira do dieno, como mostrado abaixo:

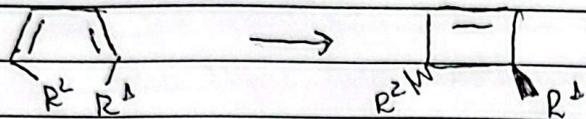


Como será feita a quebra de uma ligação π para a formação de uma nova ligação σ , o orbital HOMO é quem estará envolvido na reação de eletrociclação. Assim temos:

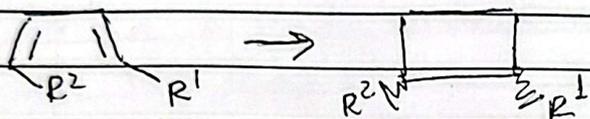


Para que a sobreposição suprafacial possa acontecer a movimentação deve ser conrotatória.

Agora fica mais evidente entender a influência que a estereoquímica do material de partida terá no produto final se observarmos

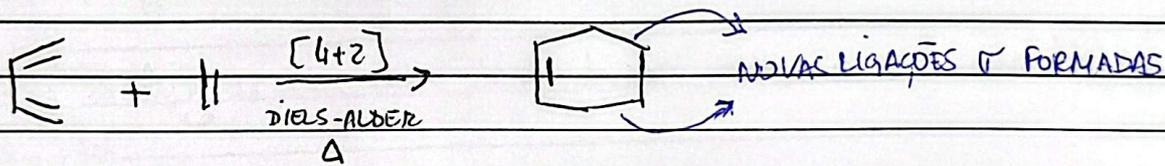


sendo $R^1 \neq R^2$

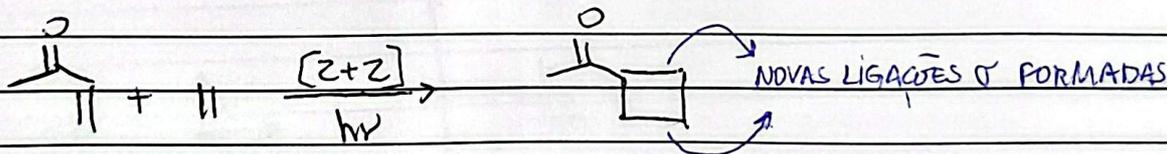


REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO

As reações de cicloadição são reações concertadas intermoleculares envolvendo a movimentação dos elétrons π do HOMO de um reagente para o LUMO de outro reagente.

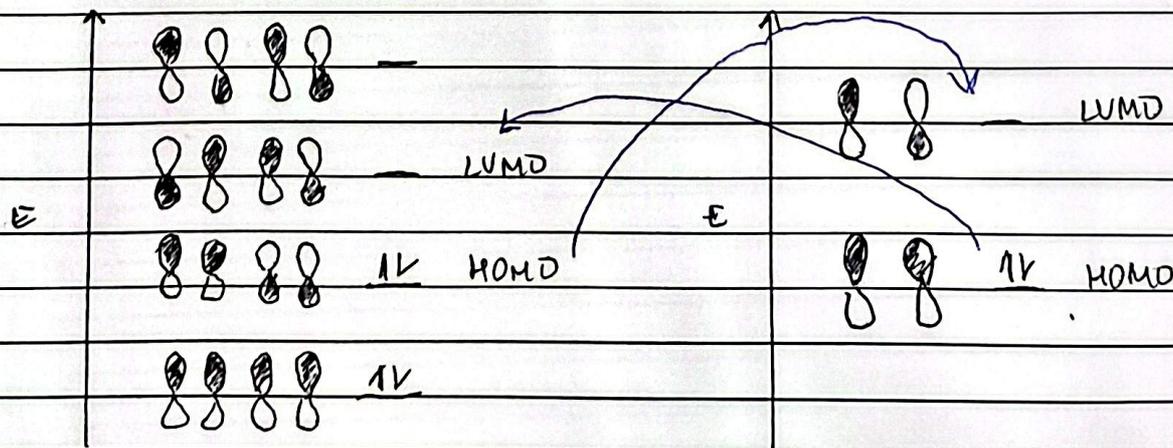


NOVAS LIGAÇÕES σ FORMADAS



NOVAS LIGAÇÕES σ FORMADAS

A reação $[4+2]$, referente ao número de elétrons envolvidos, envolve a participação de um dieno e um dienófilo. Se analisarmos a simetria orbital para estas espécies, temos



SISTEMA 4π
DIENÓFILO

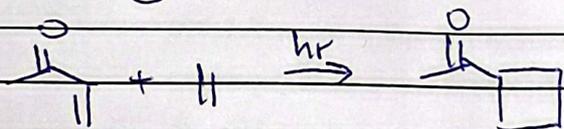
SISTEMA 2π
DIENO

Ele sempre ocorrerá entre a combinação do HOMO do dienófilo com o LUMO do dieno, ou, com a combinação entre o HOMO do dieno com o LUMO do nucleófilo, para que a simetria orbital possa ser mantida.

O que vai reger qual destas combinações vai acontecer são os substituintes presentes em cada um dos reagentes. A reação entre o HOMO do dienófilo e o LUMO do dieno é chamada de Diels-Alder normal enquanto que, a reação envolvendo o LUMO do dienófilo com o HOMO do dieno Diels-Alder reversa.

As reações 4+2, ou seja, envolvendo 6 elétrons são termicamente permitidas e a regra 4q+2 também explica esta permissão.

Já as reações [2+2] são proibidas termicamente, sendo catalisadas por luz.



Quando a luz excita um dos dienos ocorre a seguinte disposição orbital:

