

QUESTÃO 1 ⇒ REAÇÕES PERICÍCLICAS

As reações pericíclicas consistem em um elevado número de reações orgânicas, cujo mecanismo é concertado através de um estado de transição (ET) cíclico. Muitas reações uni- e bimoleculares apresentam tal característica, sendo reações bastante estereosseletivas.

Tais características são explicadas a partir da Teoria de Conservação de Simetria Orbitalar, em que alguns processos resultaram na formação de ET de menor e maior energia mais favoráveis ou desfavoráveis energeticamente (respectivamente processos permitidos ou proibidos). Destacam-se as reações pericíclicas por sua ampla gama de aplicações, em que as condições do meio, isto é, condições térmicas ou emprego de metais fotoquímicos resultaram em padrões distintos para a permissão ou "proibição" de determinadas reações, ampliando a possibilidade de obtenção de diferentes produtos na química orgânica moderna.

3 classes de reações destacam-se: cicloadições; reações de eletrociclicação e rearranjos sigmatrópicos.

(a) CICLOADIÇÃO

São reações intermoleculares ou ainda intramoleculares, envolvendo dois sistemas π distintos. Destacam-se na síntese as reações de Diels-Alder (RDA) e as cicloadições 1,3-dipolar. O produto apresenta a formação de duas ligações σ .

As reações de cicloadição são conhecidas pela simbologia do nº de π de cada sistema envolvido, tais como cicloadições $[4+2]$, $[2+2]$, entre outras.

Para a observação da simetria molecular, analisa-se os orbitais moleculares de fronteira, especificamente os orbitais HOMO-LUMO, de maneira similar à avaliação para compostos aromáticos e anti-aromáticos (regra de Hückel). Neste caso, cicloadições $[4+2]$ são termicamente ~~proibidas~~ permitidas devido a interação face a face dos dois sistemas π envolvidos, sendo de acordo com a topologia de Hückel. Para cicloadições $[2+2]$, o processo só é permitido na interação entre orbitais de fronteira, de acordo com a topologia de Möbius para processos térmicos. Tais observações são distintas para processos fotoquímicos.

[4+2]

LUMO

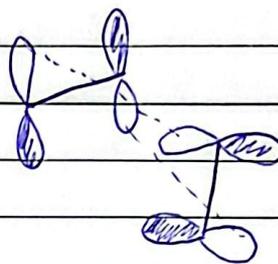


Topologia de Hückel ($4m+2e^-$)

PERMITIDO (supra-supra)

[2+2]

LUMO



Topologia de Möbius ($4me^-$)

PERMITIDO (supra-antara)

Resume-se as cicloadições através das interações orbitais, tais como:

CICLOADIÇÕES PERMITIDAS

Δ

λ

$4m+2e^-$

SUPRA-SUPRA

SUPRA-ANTARA

$4m e^-$

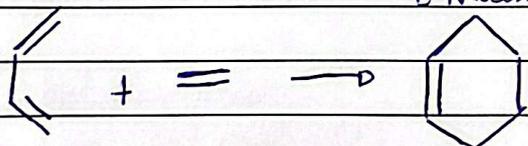
SUPRA-ANTARA

SUPRA-SUPRA

- Reações de Diels-Alder (RDA) \Rightarrow São as reações de maior reatividade, normalmente envolvendo um dieno e um composto insaturado (alcequénio mais comum), conhecidos como dienófilos.

[$\pi 4s + \pi 2s$]

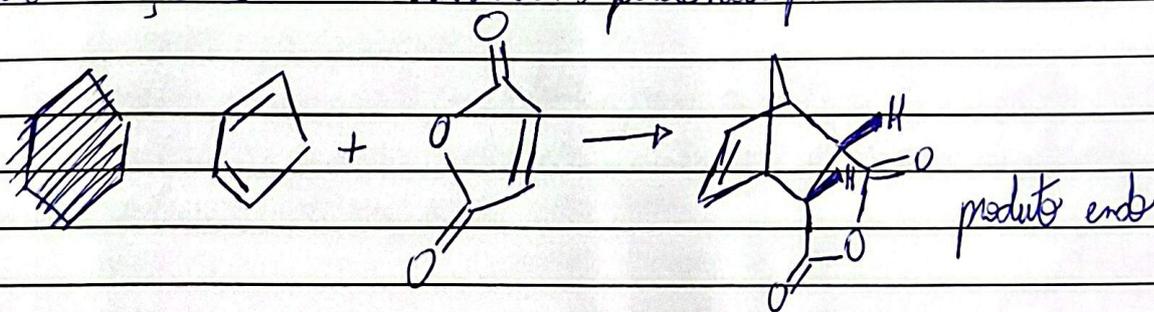
É necessário o dieno na conformação S-cis. A presença de grupos alquílicos pode diminuir a reatividade por fatores estéricos na conformação S-cis.



A presença de grupos alquílicos pode diminuir a reatividade por fatores estéricos na conformação S-cis.

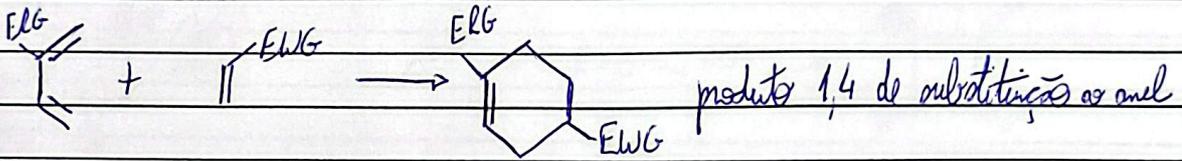
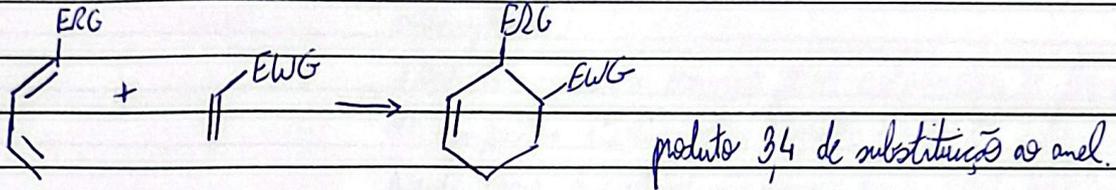
Em relação à regioselectividade

A presença de grupos retiradores de elétrons ligados aos dienófilos resulta no aumento significativo de ~~tais~~ reatividade em RDA. Além disso, na presença de reagentes cíclicos como a quinona e o anidrido málico, dienófilos bastante empregados para síntese de compostos bicíclicos, observa-se que ocorre preferencialmente a adição ENDO com substituintes posicionados para dentro do anel.



A presença de grupos retiradores de elétrons (EWG e ERG) ligados aos reagentes também contribui na regioselectividade de compostos cíclicos a partir de compostos insaturados alifáticos, em que:

(*) se EWG no dienófilo e ERG no dieno, observa-se a esperada interação HOMO dieno e LUMO dienófilo, com maior carga ~~no~~ do orbital no C-4 para o dieno e C-2 para dienófilo, quando ERG no C-2 do dieno, e maior carga no C-1 do dieno e C-2 para o dienófilo, quando ERG ligado ao C-2 do dieno.

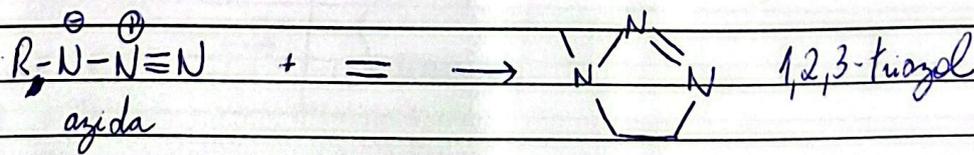


Tais fatores são importantes para a regioselectividade das reações.

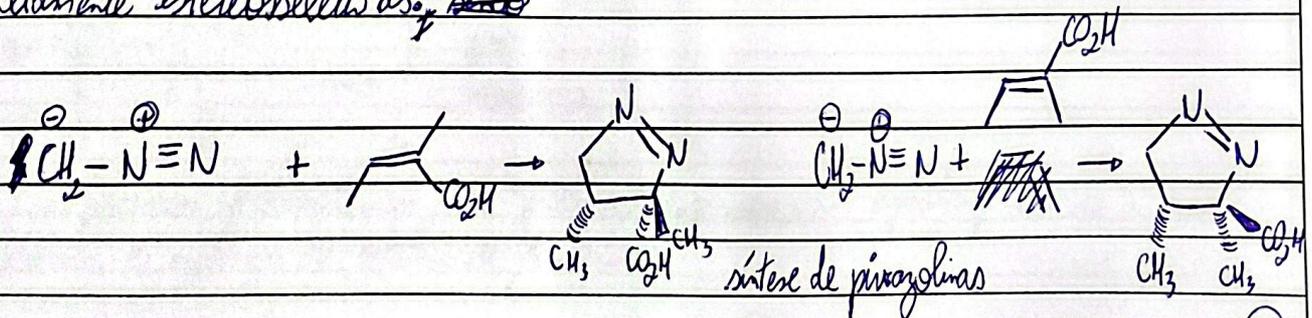
Como mencionado tais reações são importantes para a síntese de diferentes esqueletos carbônicos, sobretudo compostos bicyclicos presentes em diferentes fármacos ou produtos naturais, como os alcalóides.

- 1,3-ciclações dipolares

- Ciclações 1,3-dipolar (1,3-DPCA) \Rightarrow Tais reações envolvem um composto com sistema π contendo dois orbitais π preenchidos e um vazio e um composto insaturado (alceos ou alcinos), conhecidos como dipolarófilos.



São reações extremamente importantes para a síntese de compostos heterocíclicos, geralmente altamente funcionalizados e com atividade biológica destacada. São altamente estereoseletivas.

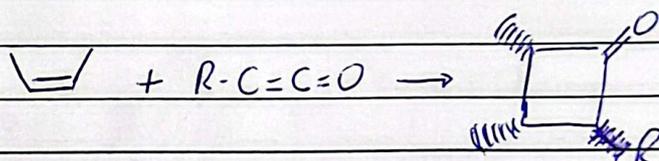
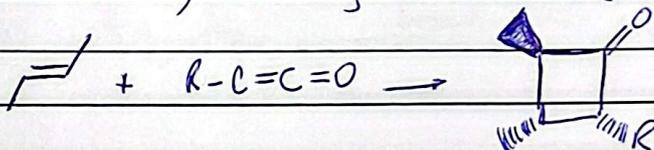
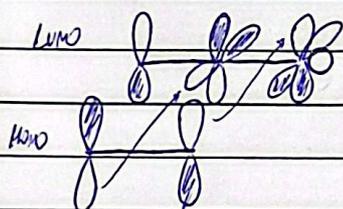


Em relação à reatividade, devido à ambifilicidade dos dipolos, a presença de grupos EWG e ECG no dipolofílico aumenta a reatividade de mesma maneira.

- cicloadições $[\pi 2s + \pi 2a] \Rightarrow$ São reações que ocorrem a partir da interação dos orbitais moleculares pela topologia de Hückel (supra-antafacial).

Destaca-se uma viação para ceteros com a formação de compostos cíclicos em reações bastante estereosseletiva.

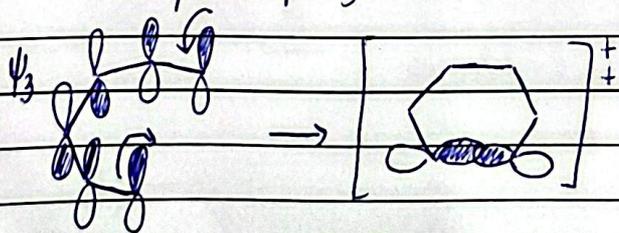
Neste caso, a cicloadição ocorre como $[\pi 2s + (\pi 2s + \pi 2s)]$



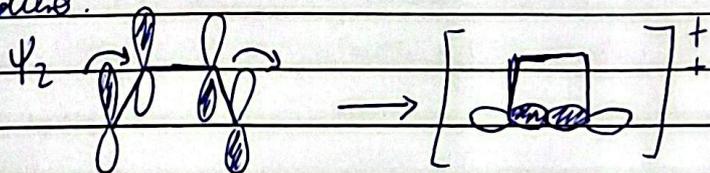
Ⓛ) Eletrociclição \Rightarrow São reações intramoleculares que ocorrem a partir de um sistema π e a formação de uma ligação σ .

Em relação à simetria orbitalar, os processos térmicos podem ocorrer de duas maneiras:

* Para sistemas com $4m + 2 \pi$, os orbitais de fronteira realizam um movimento disrotatório para formação de ET. Tal observação funciona para o 1,3,5-hexatrieno.



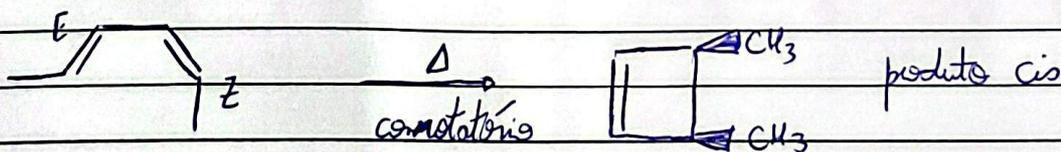
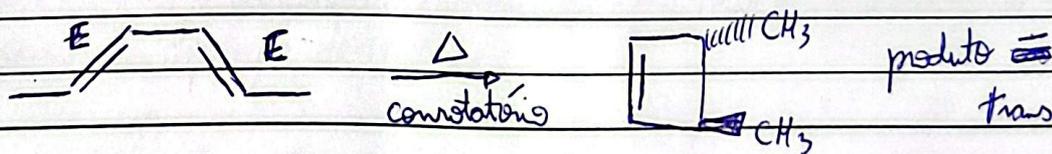
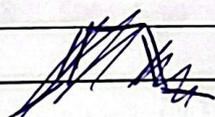
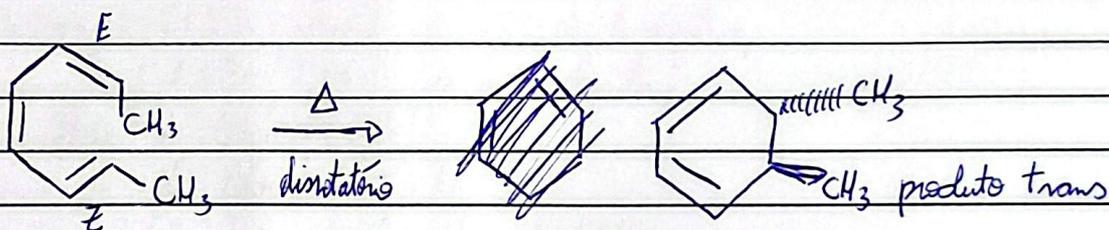
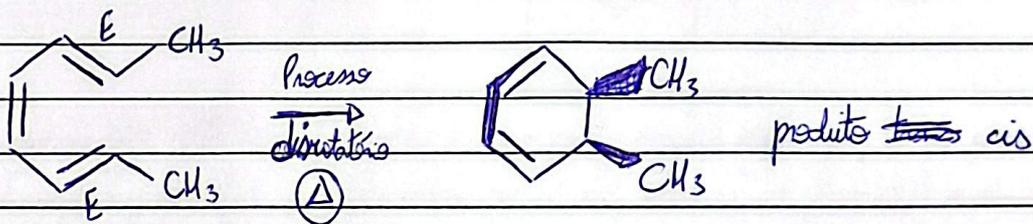
* Para sistemas com $4m \pi$, os orbitais de fronteira realizam um movimento conrotatório para alinhamento dos lóbulos. Tal observação é esperada para o 1,3-butadieno.



Em processos fotoquímicos, os processos esperados são opostos, devido à excitação eletrônica e mudança de orbitais de fronteira.

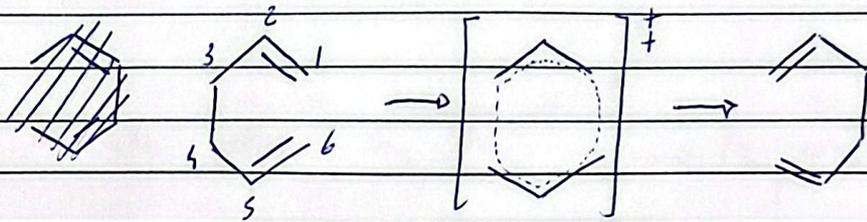
Eletrociclação	Δ	λ
Sistemas $4n+2e^-$	disrotatório	conrotatório
Sistemas $4ne^-$	conrotatório	disrotatório

Desta maneira, é possível observar a formação estereoseletiva de produtos, como ~~distereoisômeros~~ ~~em sistemas~~ a partir de reagentes substituídos.



Em processos fotoquímicos, espera-se a preferência oposta na formação de estereoisômeros.

⑥ Rearranjos Sigmatópicos \Rightarrow Envolvem a formação de novas ligações σ em sistemas conjugados de elétrons π , pela quebra de ligação σ .

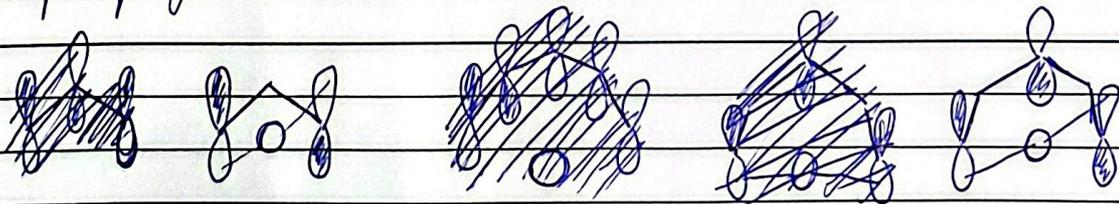


Tais rearranjos ~~são~~ correspondem à diferentes reações químicas, sendo caracterizados como $[i, j]$, em que i corresponde ao n° de átomos no fragmento a ser deslocado e j o n° de átomos do sistema insaturado. São amplamente conhecidos e importantes:

- Rearranjo $[1,3]$ -, $[1,5]$ - e $[1,7]$ - de hidrogênio;
- Rearranjo $[1,3]$ -, $[1,5]$ - de grupo alquila;
- Rearranjo de Cope ($[3,3]$);
- Rearranjo de Claisen ($[3,3]$);
- Rearranjo $[2,3]$, como rearranjo de Wittig.

(*) Rearranjo $[1,3]$ -, $[1,5]$ - e $[1,7]$ - de hidrogênio

Rearranjo $[1,3]$ -H é pouco provável devido à geometria torcida para interação dos orbitais moleculares de fronteira. Diferentemente, o rearranjo de hidrogênio $[1,5]$ - ocorre por topologia de Möbius.

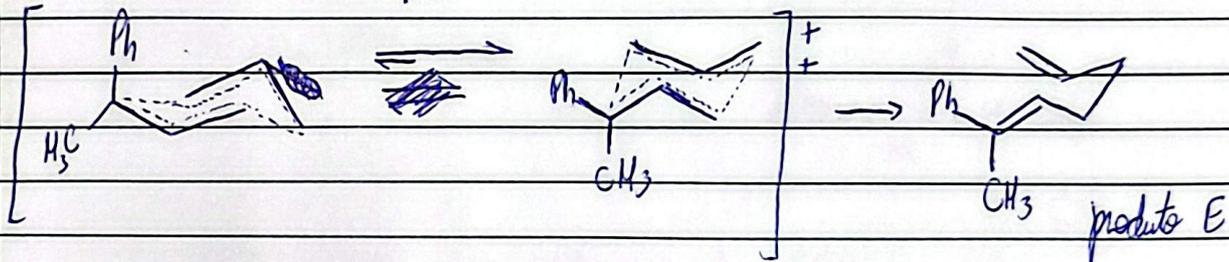


(*) Rearranjo $[1,3]$ -, $[1,5]$ - de grupo alquila

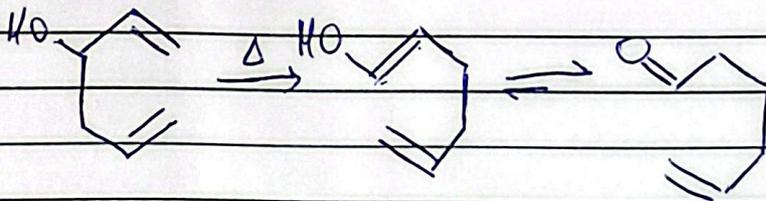
Neste caso, observa-se que os rearranjos $[1,3]$ - são obtidos com produto de inversão quando moléculas quirais (topologia de Möbius) enquanto os rearranjos $[1,5]$ - ocorrem com retenção de configuração para o produto devido ao processo permitido por topologia de Hückel.

* Reação de Cope ([3,3])

Para tal reação, observa-se a estabilidade da conformação ^{para E} axial, em que dienos substituídos favorecem produtos E devido ao estado de transição com substituintes volumosos em posições equatoriais.

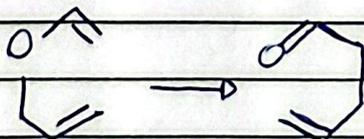
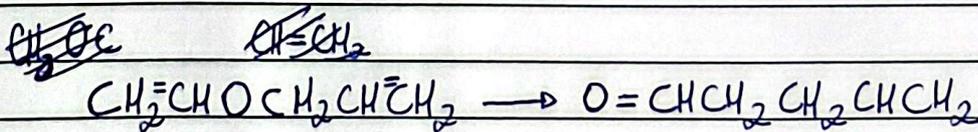


Uma variação é a reação de Oxi-cope, com hidroxila na posição 3. O equilíbrio tautomérico leva à obtenção de compostos carbonílicos.



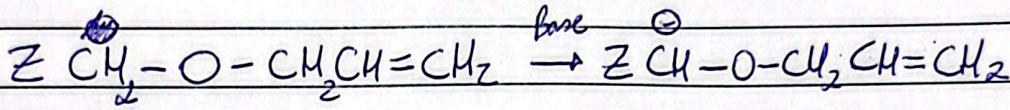
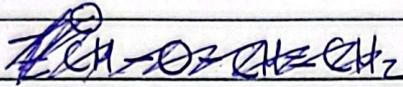
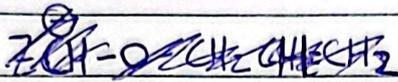
* Reação de Claisen ([3,3])

Nas reações de Claisen, tal reagente apresenta átomos de O como heteroátomos na cadeia principal, sendo uma reação muito comum em biossíntese de produtos naturais, resultando em produtos carbonílicos.

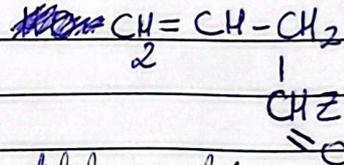


* Reação [2,3]

Tais reações envolvem ilídios ou carbânions, como a reação de Wittig, bastante importante na química orgânica moderna.



éter alílico

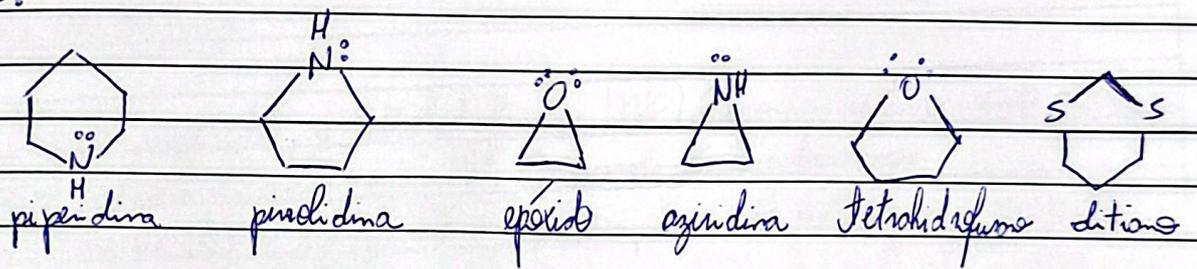


em que Z consiste em grupo capaz de estabilizar carbanion.

QUESTÃO 2

⇒ COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS SATURADOS:
REAÇÕES E SÍNTESE

Diversidade estrutural encontrada na natureza levou ao conhecimento dos compostos heterocíclicos, anéis contendo um heteroátomo em sua constituição, normalmente átomos de N, O ou S. Por exemplo, alcalóides piperídnicos e pindolídnicos apresentam em sua estrutura um anel de 6 ou 5 membros, respectivamente, contendo um átomo de N. Entre os compostos heterocíclicos saturados, podem destacar:

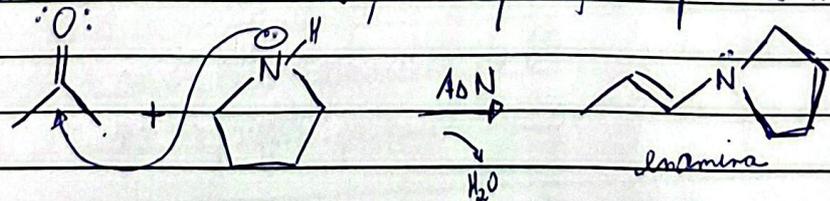


Tais compostos apresentam propriedades distintas dos compostos alifáticos similares. Além disso, destacam-se duas características:

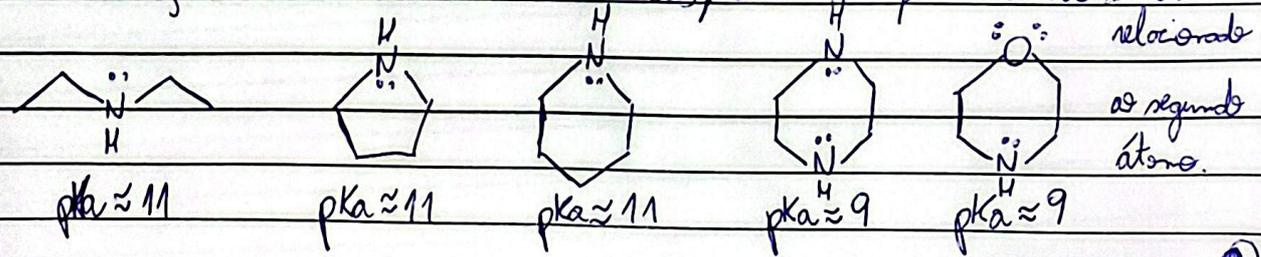
- a maior facilidade para fechamento de anel para sua síntese (e em muitos casos, a ruptura do anel);
- a disponibilidade dos pares de e⁻ livres do heteroátomo do anel, bem como a rigidez orbitalar, o que direciona as características intrínsecas a fatores estereoeletrônicos.

COMPOSTOS NITROGENADOS

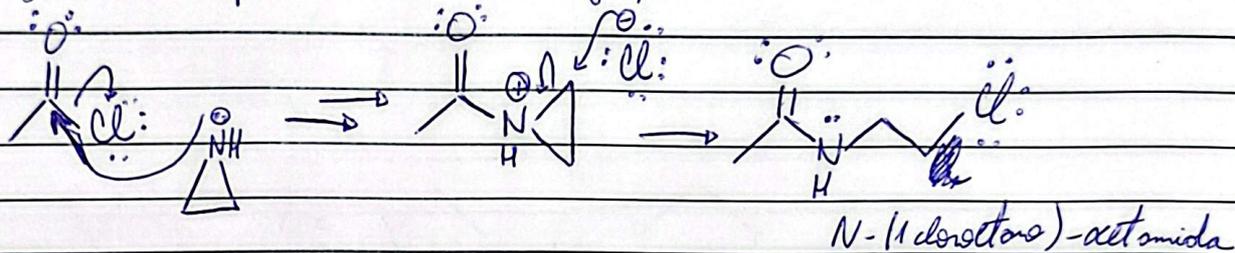
Entre os compostos nitrogenados, observa-se a maior nucleofilidade dos compostos com anéis de 5 e 6 membros, com a formação de produtos mais estáveis, do que com anéis alifáticos.



A presença de um segundo heteroátomo no anel leva à diminuição da basicidade do composto em relação às aminas cíclicas e acíclicas, devido ao efeito indutivo ~~relacionado~~



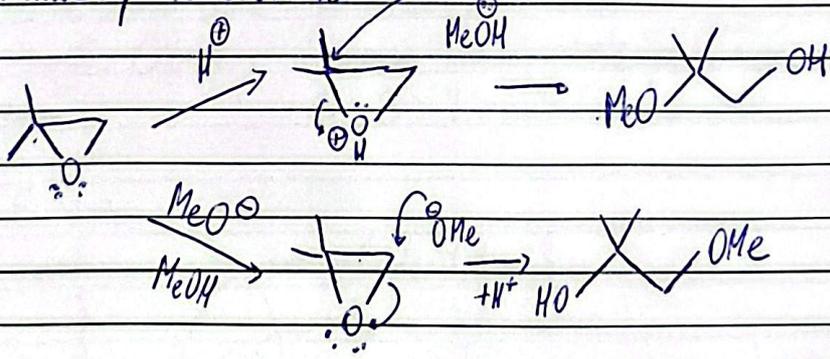
As aziridinas são importantes do ponto de vista sintético, visando a obtenção de compostos de cadeia longa, devido à elevada tensão anelar.



COMPOSTOS OXIGENADOS

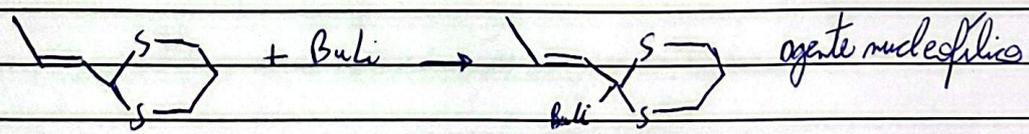
Entre os compostos oxigenados, o tetrahidrofurano (THF) é o menos reativo, sendo amplamente empregado como solvente em meios azeotrópicos. ~~Outros de ácidos de Lewis~~

Disto composto de elevada destaque são os epóxidos, bastante reativos seja por catalise ácida ou ~~outra~~ ataque nucleofílico via S_N2 com adição de Nu:⁻ a carbonos menos substituídos para abertura de anel.



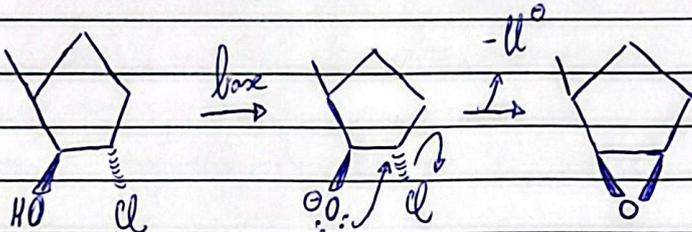
COMPOSTOS SULFURADOS

Compostos sulfurados tendem a ser mais reativos que os compostos análogos oxigenados, devido à menor eletronegatividade de átomos de enxofre. Pode-se destacar o disteano, que pode ser empregado para catalise nucleofílica quando reagido com BuLi.



SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS SATURADOS

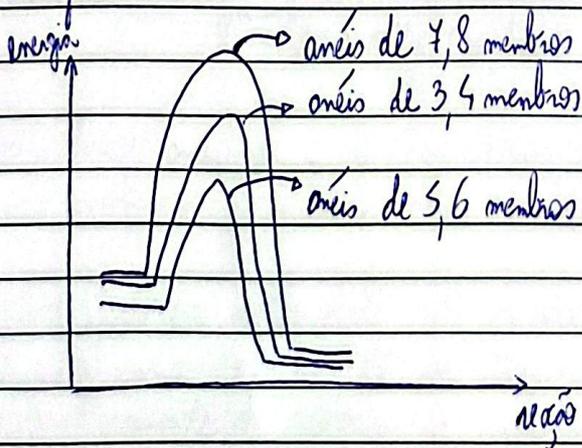
Reações de ciclização são para formação de heterocíclios saturados são bastante comuns e amplamente empregadas na química orgânica moderna, como a formação de epóxidos.



Nestas reações, o heteroátomo atua como nucleófilo, promovendo a ciclização intramolecular. Diferentes fatores estão envolvidos no processo de ciclização:

(*) fatores cinéticos \Rightarrow Neste caso, a velocidade reacional depende do tamanho do anel e como este influencia parâmetros como a entalpia (ΔH^\ddagger) e a entropia (ΔS^\ddagger) da reação. Observa-se maior reatividade ^{estabilidade} para anéis nitrogenados na ordem, por exemplo: $5 > 6 > 3 > 7 > 4 > 8 > \dots$

Em que:



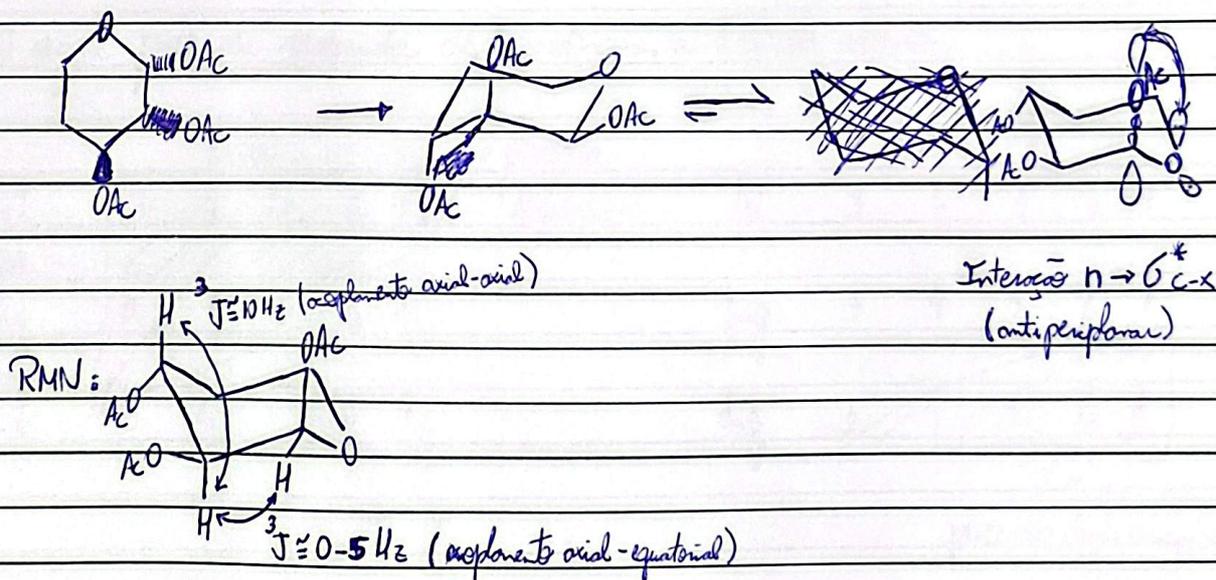
$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

As justificativas para as observações do gráfico incluem:

- para anéis menores, a elevada tensão anelar resulta em aumento de ΔH^\ddagger , prejudicando a velocidade reacional;
- para anéis maiores, observa-se um elevado número de conformações para o reagente, o que diminui significativamente a entropia reacional, ou seja, maior dificuldade para atingir

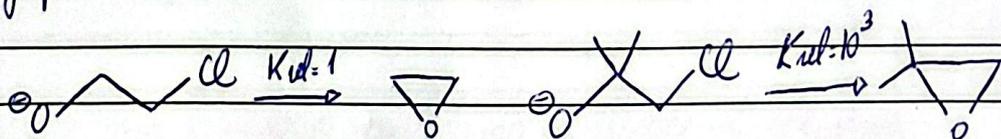
a partir do reagente o ET mais rígido. Tal fator aumenta a energia do sistema ($\downarrow \Delta S^\ddagger$ e consequentemente $\uparrow \Delta G^\ddagger$).

(*) Em muitos casos, é o fator termodinâmico que orienta a reação através da estabilidade do produto. Um dos efeitos mais significativos quanto a estabilidade de um heterociclo é o efeito anômico, relacionado à preferência da posição axial para substituintes ligados a átomos de carbono vizinhos ao heteroátomo. Tal informação é importante para observação de conformações preferenciais, por exemplo, a resultados experimentais, como constantes de acoplamento (J) obtidas por Ressonância Magnética Nuclear de 1H , corroboram para tal afirmação.



Além disso, anéis de 6 ou 5 membros têm ângulos de ligação maiores, diminuindo a tensão angular e garantindo maior estabilidade.

(*) Outro efeito na reatividade está alinhado aos substituintes à cadeia. Tal efeito é conhecido como efeito Thorpe-Ingold, em que a presença de substituintes eleva significativamente a velocidade reacional.



Para a formação de anéis menores, a presença de substituintes diminui o ângulo das ligações do anel, diminuindo o ΔH^\ddagger . Semelhantemente ao mencionado anteriormente, para anéis maiores, destaca-se o n.º de conformações do reagente para valor de ΔS^\ddagger . Cadeias

romificados tendem a apresentar menor n.º de conformações; logo o valor negativo de ΔS^\ddagger é minimizado, garantindo maior viabilidade.

(*) Todos estes estudos podem servir como base para a Regra de Baldwin, em que se prevê a formação de compostos heterocíclicos saturados de acordo com características do reagente, em que classifica-se:

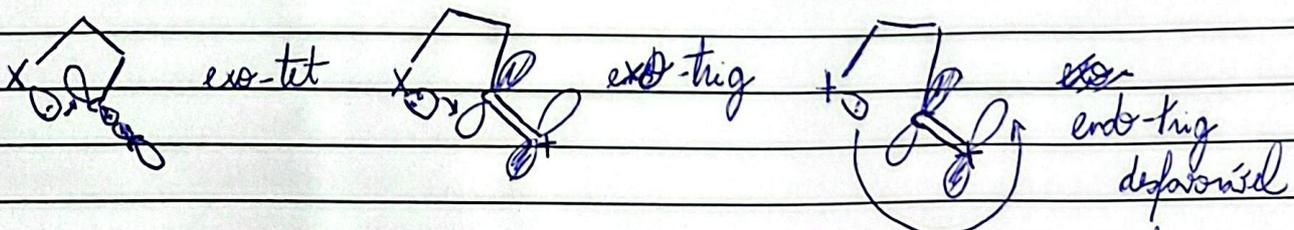
- pelo tamanho do anel a ser formado;
- pela localização da ligação a ser rompida, isto é, se eletrófilo *exo* ou *endo*;
- pela hibridização do átomo do eletrófilo a ser atacado (sp^3 -tet; sp^2 -trig; sp -dig).

A regra pode ser resumida de acordo com a Tabela abaixo:

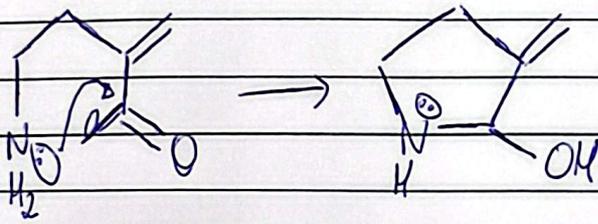
	endo					processos	exo					
	3	4	5	6	7	desfavoráveis	tet	3	4	5	6	7
tet						tet	3	4	5	6	7	
trig						tet	3	4	5	6	7	
dig						tet	3	4	5	6	7	
dig						tet	3	4	5	6	7	

processos desfavoráveis

Por exemplo, as ciclações *exo*-tet e *exo*-trig não são todas favoráveis devido ao desajuste dos orbitais. Na ciclação *endo*-trig, por exemplo, existe uma distância considerável entre orbitais.

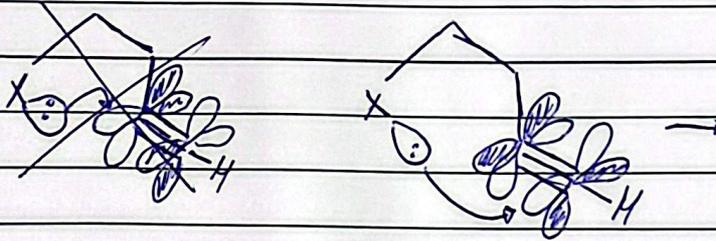


Logo, para formação de piridinas de interesse biológico, ~~espera-se~~ ^{é possível a} utilização preferencialmente ~~para~~ ^{para} eletrófilos sp^3 ou $C sp^2$ tal mecanismo (*exo*-tet ou *exo*-trig).



formação de pirrolidina

Todas reações endo-dig são favoráveis também devido a disposição das orbitas, neste caso dois orbitais π .



endo-dig
favorável