

QO-Y8M4

Tema 1: Reações pericíclicas

1. Introdução.

As reações químicas envolvendo compostos orgânicos podem ocorrer por três mecanismos distintos: iônicas, radiculares ou concertadas. Certamente, a grande maioria dos mecanismos abordada no currículo da graduação envolve a formação ou consumo de intermediários iônicos, como reações de substituição nucleofílica em carbono saturado (S_N1) e substituição nucleofílica alílica, e reações de adição ou eliminação que ocorrem, em sua maioria, via mecanismo iônico. As reações radiculares e concertadas são igualmente importantes e costumam ser mais exploradas em cursos de pós-graduação. Nas reações concertadas, a formação e quebra de ligações ocorre em uma única etapa, sem a formação de intermediário - o estado de transição dessas reações possui formato cíclico e a coordenação espacial é dominada por interações entre os orbitais HOMO e LUMO das espécies envolvidas. Essas interações orbitais definem cinética, estereoquímica e regioselectividade.

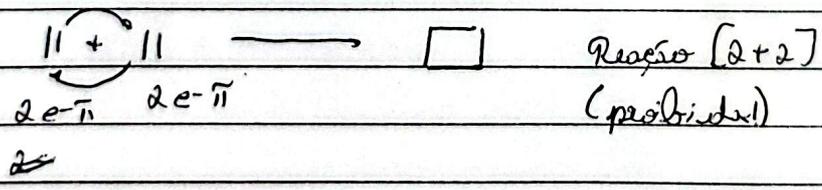
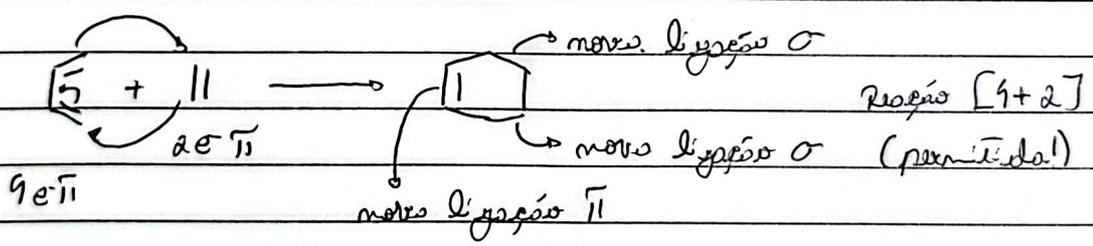
As reações pericíclicas costumam ser classificadas em eletrocílicas, cicloadições e sigmatrópicas. Neste texto serão abordados as reações de cicloadição, com ênfase em Diels-Alder e reações 1,3-Dipolares. Essas reações de cicloadição são extremamente importantes tanto no âmbito acadêmico (conceitos e teoria), como industrial, por permitirem a formação de inúmeros intermediários e produtos cíclicos. Recentemente, uma subclasse dessas reações vem recebendo grande destaque no

química moderna, com a sua utilização no após Química Bioortogonal. (2)

O presente texto, portanto, busca abordar os principais mecanismos que controlam a síntese, estereoquímica e regioquímica dessas reações, incluindo exemplos de sínteses com controle enantioselectivo no uso de catalisadores orgânicos assimétricos e reação coloradas devido a tensão orgânicas, de grande importância para a Química Bioortogonal, por exemplo.

2. Reação de ciclodição de Diels-Alder.

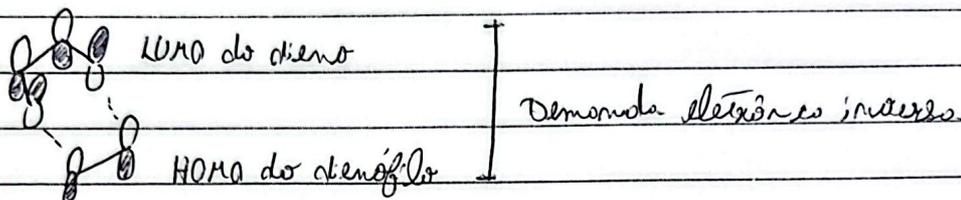
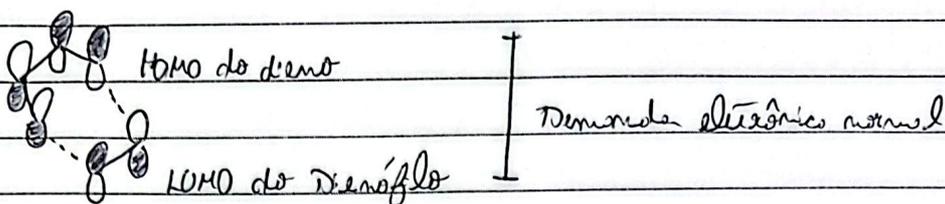
As reações de ciclodição ocorrem entre sistemas contendo elétrons π , seja de maneira intramolecular ou intermolecular. São comumente classificadas com base no número de elétrons π fornecida por cada sistema para a reação. Podem ser, portanto, classificadas como ciclodição: $[4+2]$; $[2+2]$; $[4+4]$, entre tantas outras. Reações de ciclodição envolvendo um sistema com 4 elétrons π e outros com 2 elétrons π são permitidas termicamente, enquanto ciclodições do tipo $[2+2]$ e $[4+4]$ são, em sua maioria, proibidas, ocorrendo com muito dificuldade ou não ocorrendo de forma alguma. Esse dia último caso podem ser promovidas por luz, já que o sistema orbital do espécie excitado ~~podem~~ que participa da reação pode a ter simetria adequada para a sobreposição orbital.



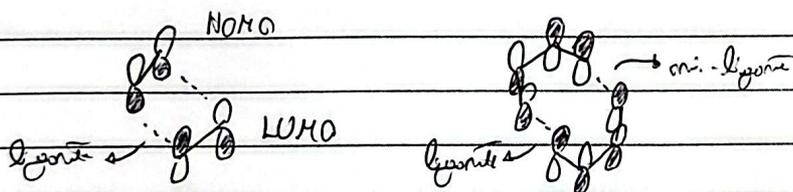
As reações de Diels-Alder em si do tipo $[4+2]$ e envolvem dois componentes um dieno e um dienófilo. Normalmente, o dieno possui grupos doadores de elétrons conectados a seu sistema de elétrons π , como os grupos alquila ou metoxila. O dieno, por sua vez, apresenta grupos retiradores de elétrons. Tal configuração diz que a reação é de demanda eletrônica normal. Quando grupos doadores de elétrons conectam-se ao dienófilo e retiradores ao dieno, a reação possui a por demanda eletrônica inversa.

Por que reações $[4+2]$ de cicloadição são permitidas? (9)

Nestas reações, os orbitais HOMO e LUMO das espécies emparelhadas possuem simetrias adequadas para a sobreposição orbitalar para a formação de interações ligantes.

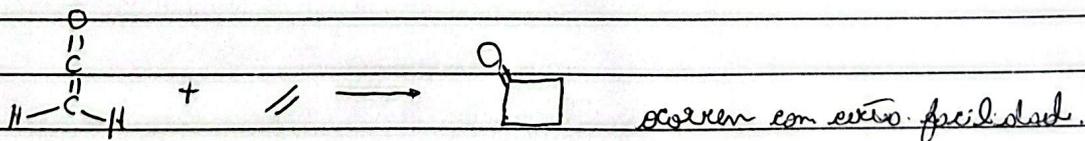


Em ambas as casos, demanda normal e inversa, interações ligantes ocorrem nos dois extremidades do dieno devido a sobreposição em fase de seus orbitais moleculares. Por esse motivo, essas reações são ditos permitidas do ponto de vista orbitalar. Em reações do tipo $[2+2]$ e $[4+4]$ o mesmo não ocorre!

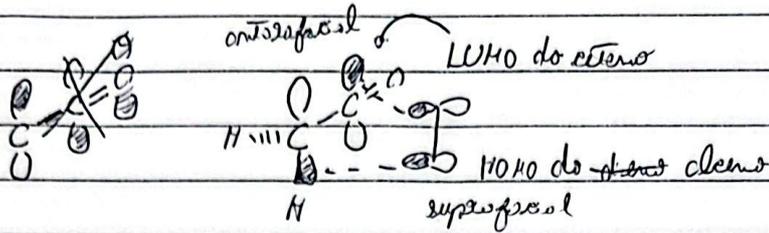


Nestas casos somente uma das extremidades desse sistema reacional é capaz de se sobrepor adequadamente, com seus orbitais em fase e formando interação ligante. Na outra extremidade do sistema, ocorre uma interação fora de fase, anti-ligante. Por esse motivo, reações do tipo $[2+2]$ e $[4+4]$ são proibidas.

Fora no entanto, algumas exceções. Uma das mais notáveis envolve a cicloadição entre cêtenos e alcenos.



Essa exceção, se deve a uma interação orbitalar diferenciada. Com ênfase de envolver a mesma face dos dois extremidades do ^{dieno} dieno, o que ocorre de maneira antiosfálica.



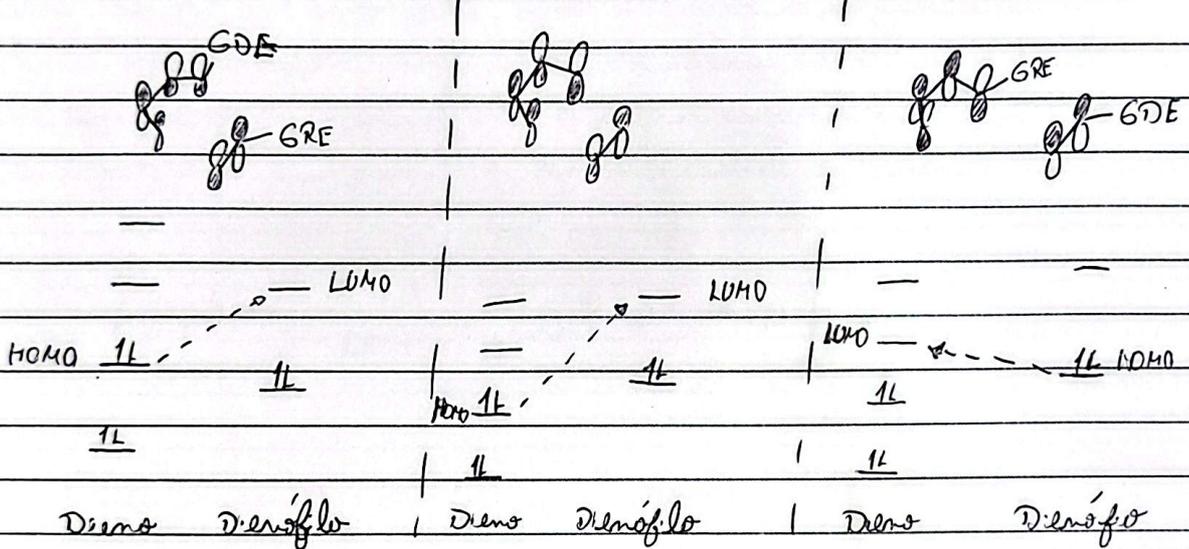
(9)

O plano do dieno e se aproxima de maneira perpendicular ao eixo de ligação C=C do eteno, que tem seus dois faces opostas localizados no espaço (antifacial), enquanto o plano do dieno se liga somente uma de suas faces (suprafacial). Dessa forma, é possível sobrepor adequadamente os orbitais LUMO e HOMO dos reagentes, de modo a formar somente interações ligantes nas duas extremidades.

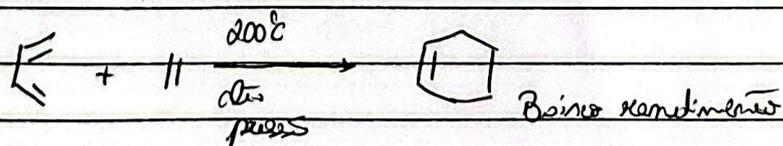
2.1. Demanda eletrônica e influência sobre a cinética.

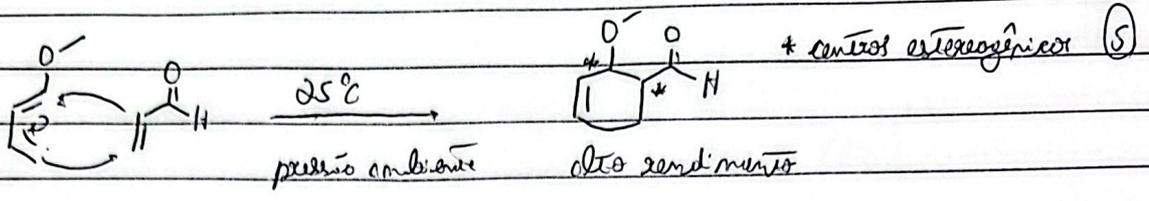
Demanda máxima

Demanda mínima



Grupos doadores de elétrons no dieno (GDE) aumentam a energia do orbital HOMO, enquanto grupos retiradores (GRE), como carbonílo, nitrilo e nitro, reduzem a energia do LUMO do dienófilo. Esse esquema eletrônico torna a energia dos orbitais HOMO e LUMO mais próxima, gerando melhor sobreposição orbital e reação mais rápida que podem ser conduzidas em condições mais amenas de temperatura e pressão. Dienos e dienófilos com grupos do tipo costumam reagir a altas temperaturas pois que a reação de cicloadição ocorre, frequentemente fornecendo rendimento baixos.

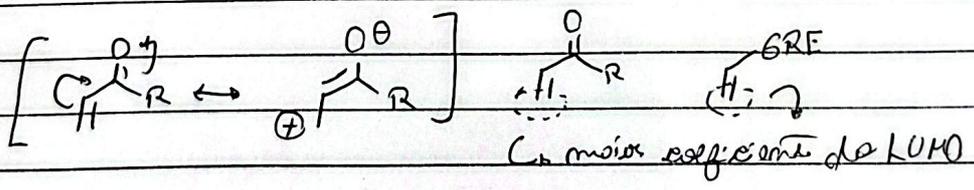
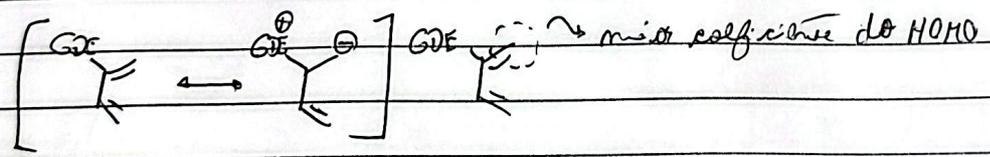
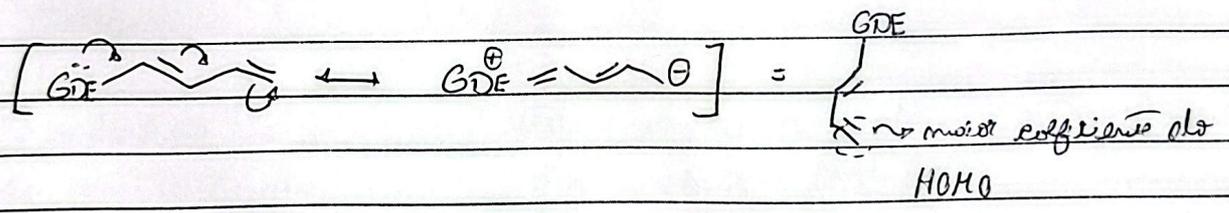




Efeito similar é observado em reações de demanda. eletrônicas interba. nesses casos, o grupo retirador de elétrons (GRE) reduz a energia do orbital LUMO do dieno e o grupo doador aumenta a energia do HOMO do dienófilo - resultando em menor diferença energética dos orbitais de fronteira e reações mais favoráveis cineticamente.

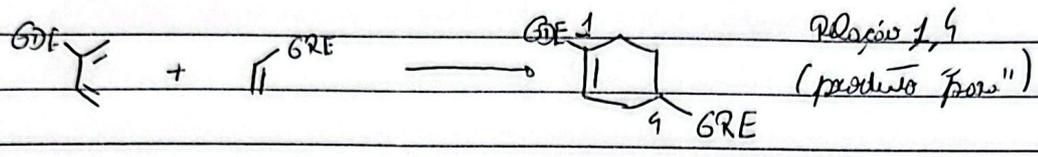
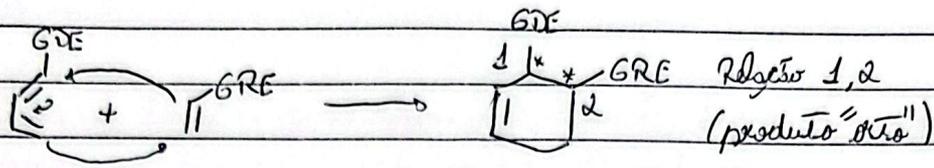
2.2. Regioquímica das ciclodizações

Os grupos doadores e retiradores de elétrons conectados ao dieno e dienófilo afetam seus orbitais moleculares, tanto tornando os coeficientes dos orbitais HOMO e LUMO desiguais em todo cada átomo do sistema π - isso influencia de maneira decisiva a regioquímica da reação. Os átomos com os maiores coeficientes HOMO e LUMO tendem a reagir entre si, definindo a regioselectividade da reação.

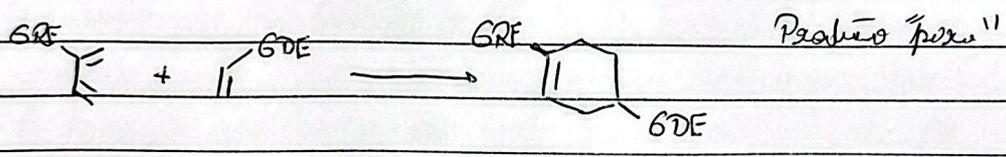
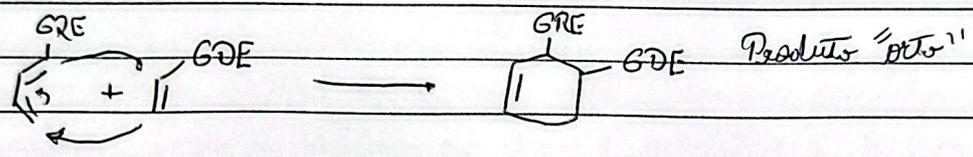


Os átomos com os maiores coeficientes HOMO e LUMO podem ser previstos corretamente, no maioria das vezes pelas ~~três~~ contribuintes de as ressonâncias mais relevantes de cada componente, como mostrado acima.

Com isso, os produtos são ditados em quantidade majoritária pela relação 1,4 e 1,2 entre si, conforme exemplificado a seguir.

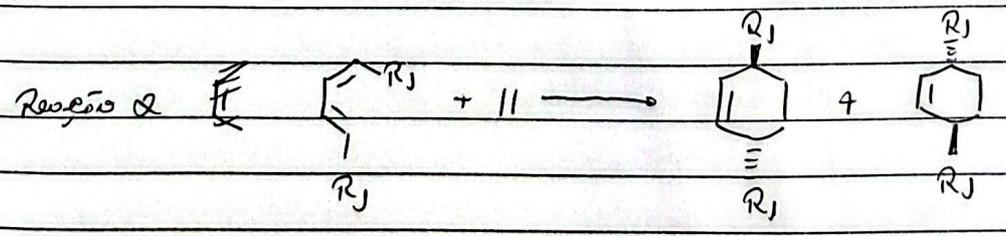
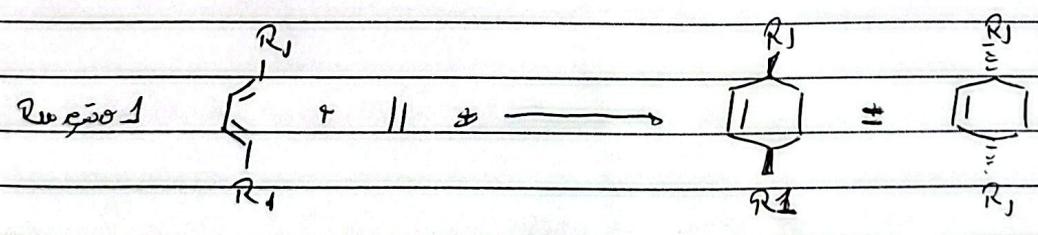


Em reações de demanda inversa, o mesmo tipo de moléculas pode ser feito, resultando na mesma preferência regioquímica.



2.3. Estereoisomerismo das cicloadições

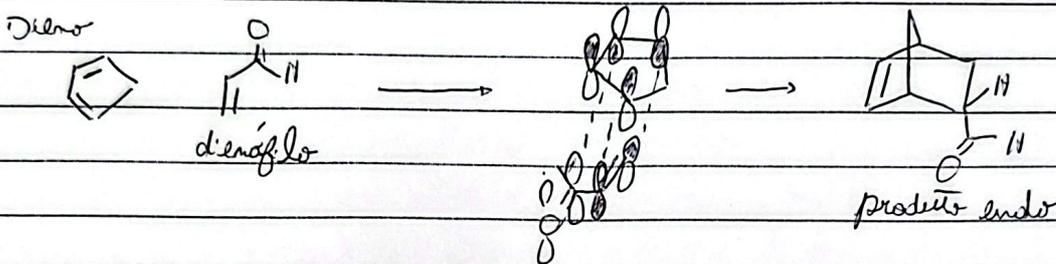
Cas cicloadições são geralmente estereoespecíficas, de modo que estereoisômeros dos reagentes formam estereoisômeros distintos como produtos.



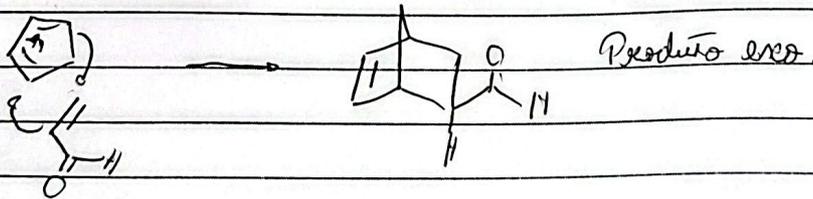
Isômeros

Com a adição do grupo R1 nos exemplos acima é introduzido no curso da reação e o produto da reação 1 possui isomerismo cis e na reação 2, também.

Quando o dienófilo possui algum substituinte, existem duas formas pelas quais pode se aproximar do dieno: endo ou exo. Quando esse grupo é algum receptor de elétrons, especialmente carbonilo, a reação favorece preferencialmente o produto endo.



Essa preferência se deve às π - π interações orbitais secundárias entre os orbitais π que se formam no dieno e os orbitais π da cadeia do dienófilo. Essa interação estabiliza o estado de transição e favorece a formação do produto endo. O produto exo é formado em menor quantidade. O estado de transição que leva a esse produto não é estabilizado por interações secundárias entre orbitais.



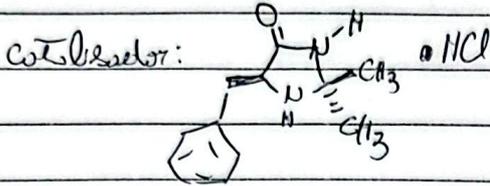
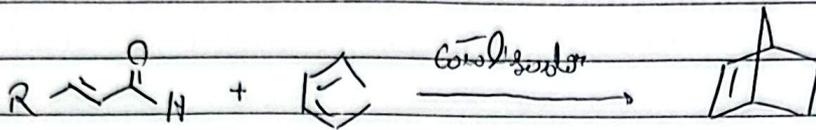
2.3. Reações enantioselectivas.

Quando as reações possuem faces enantiotópicas enantioméricas podem ser formadas. Caso não existam nenhum centro estereogênico na estrutura dessas reagentes, precisamente a reação, os enantiômeros são obtidos em igual quantidade de (mistura racêmica). Nesse caso, é necessário por se realizar uma reação enantioselectiva, introduzir algum elemento de quiralidade \neq no meio, como, por exemplo, um catalisador quiral.

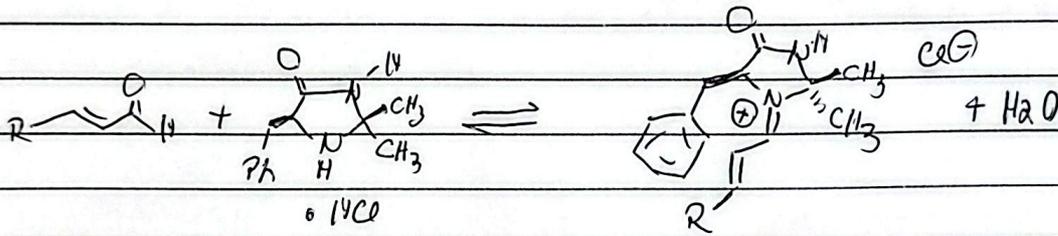
Um dos primeiros catalisadores orgânicos quirais utilizados em síntese enantioselectiva de Diels-Alder foi reportado por Noltze em 2000 e contava com de maneira significativa para a desmontagem do organocatalise

modernos. A reação abaixo foi um dos primeiros exemplos do tipo.

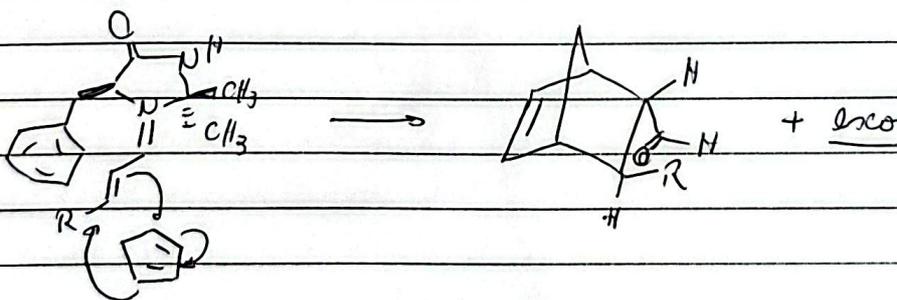
(8)



Nesta reação, a amina secundária atua como catalisador formo convertendo o aldeído α,β -insaturado em um íon imínio conjugado, espécie muito mais eletrofílica que o aldeído - ocorre assim, redução da energia do LUMO desse substrato, o que favorece a reação de demanda eletrônica normal.



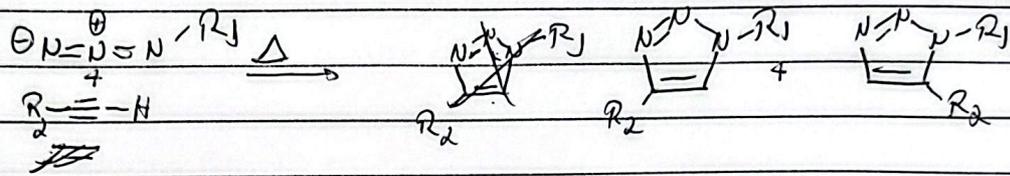
O grupo benzila bloqueia um dos faces da dupla ligação C=C do imínio conjugado. Assim, o dieno só pode se aproximar com facilidade da face oposta.



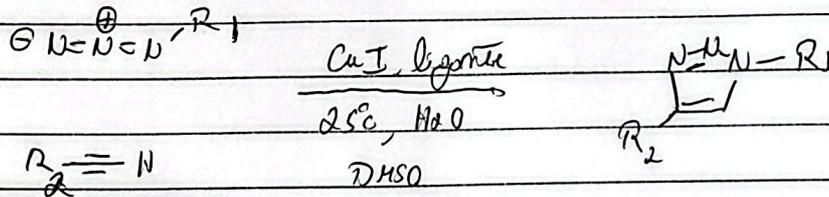
As produtos endo e exo (diastereoisômeros) não são, no geral, obtidos com diferenças de seletividade muito superior se comparado a reação não catalisada. No entanto, cada produto, endo e exo, são obtidos com alta enantioselectividade. O íon do enantiômero endo é obtido preferencialmente ao outro enantiômero endo. O mesmo ocorre para o produto exo.

3. Reação de ciclobutização promovida por Tenso. (9)

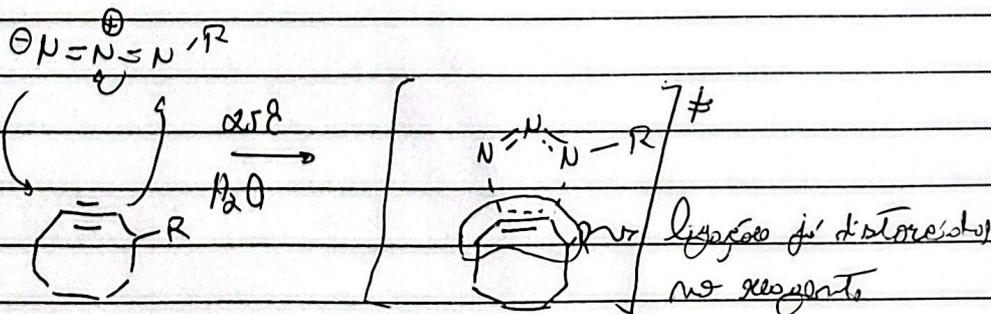
Reação de ciclobutização necessita, no geral, de altas temperaturas para que ocorra em velocidade apreciável, como é o caso das reações de ciclobutização 1,2-dipolares entre nitrilos e alcenos ou olefinas. Uma alternativa para tornar a reação mais rápida surge com a utilização promovida por cobre (click chemistry).



Na ausência de cobre também ocorre com baixa seletividade. Na presença de íon de Cu(I), a reação, além de se tornar mais rápida, possui maior seletividade.



Benefícios e desvantagens propuseram o uso de Tenso orgânico para promover melhor cinética dessas reações. Com intuito de proporcionar um olefino terminal e cobre (I) para catalisar a reação seria realizado com um olefino ciclohexanônico. Nessa situação, o olefino tem ângulos de ligação diferentes do ideal (180°), aproximando a estrutura que o olefino deve assumir no estado de transição.



A formação do heterociclo libera parte do Tenso exterior - é isso que promove a reação de ciclobutização

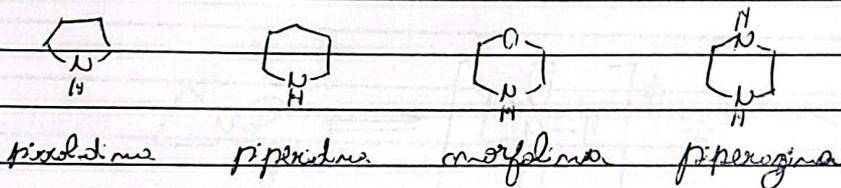
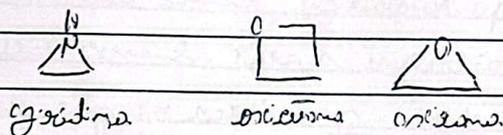
Assim, a reação pode ser realizada a Temperaturas ambiente e sem
o uso de metais de transição para a catalise, possibilitando seu
emprego em sistemas biológicos vivos.

(b)

1. Introdução

Heterocíclios são amplamente encontrados na estrutura de compostos naturais e sintéticos e apresentam uma ampla gama de aplicações, compando a síntese de fármacos, catalisadores, COF, e diversos intermediários sintéticos. Neste texto serão discutidas as propriedades químicas de heterocíclios saturados, como acidez, basicidade e nucleofiliidade; bem como metodologias empregadas para a sua obtenção.

Alguns são fornecidos as estruturas de alguns dos heterocíclios mais comuns:

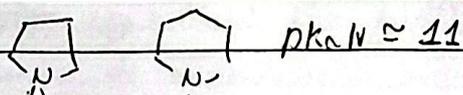


2. Algumas propriedades dos heterocíclios saturados.

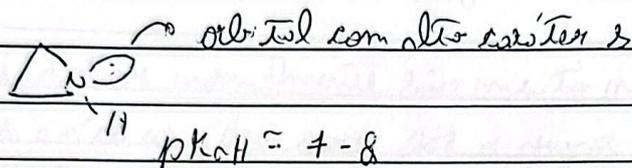
2.1. Acidez, basicidade, e nucleofiliidade.

A presença de heteroátomos na estrutura desses moléculas dá a elas certa caráter básico, já que esses heteroátomos possuem pares de elétrons não ligados. Os heterocíclios nitrogenados reativamente se destacam no quesito basicidade, uma vez que o nitrogênio é menos eletronegativo que o oxigênio e comporta melhor a carga positiva no íon ácido conjugado.

Alguns alifáticos cíclicos possuem basicidade similar a seus análogos de cadeia aberta, com valores de pK_aH (pK_a do ácido conjugado) entre $8-10$ a 11 .

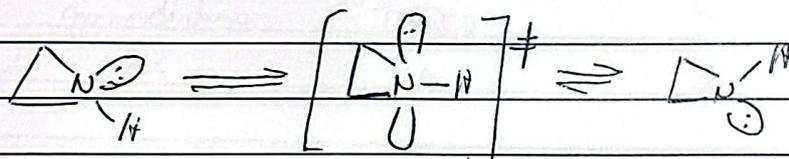


As oxazolidinas, ao contrário, são geralmente menos básicas que as aminas (2) e elíctos de 5 ou 6 membros. Nas oxazolidinas o par de elétrons não ligante se encontra em um orbital que não é puramente p^3 - esse orbital possui caráter s substancial que reduz a disponibilidade do par de elétrons desses heterocíclios.

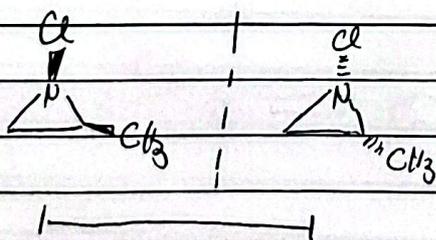


Isso é consequência da estrutura tensionada do anel!

Por motivos similares, oxazolidinas apresentam barreira de inversão superior a amina amida. Para a inversão, o orbital do par de elétrons não ligante deve adquirir caráter p . No entanto, devido ao caráter s excessivo, isso mudando é energeticamente mais custosa.

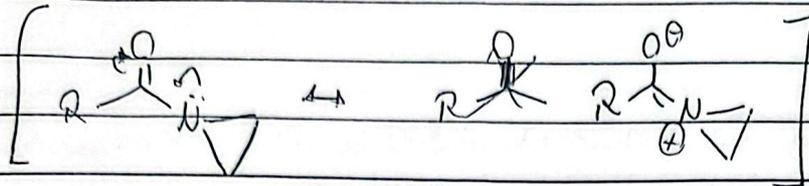


Com substituição o hidrogênio por cloro, a inversão de barreira torna-se tão difíceis que é possível isolar os dois enantiômeros puros, mesmo a temperatura ambiente. A barreira energética para a inversão neste caso é superior a 23 Kcal/mol.



Isômeros Enantioméricos isoláveis de
N-cloro-oxazolidinas.

Cando, devido a esse caráter s do orbital em questão, amidas de oxazolidinas são facilmente hidrolizadas, já que o par de elétrons não é capaz de estabilizar o sistema π por ressonância de forma apreciável.

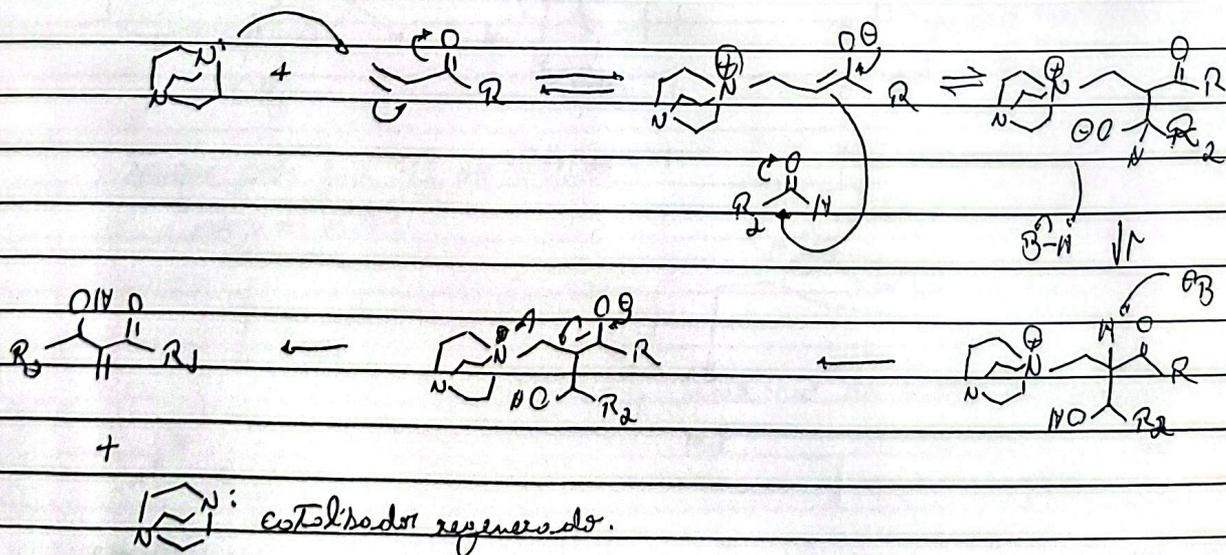


Resonância não é tão favorável devido ao alto caráter s do orbital que compõe o par de elétrons livre. não - disponível.

Amíniis cíclicos momentaneamente são muito mais nucleofílicos que seus análogos acíclicos. Isso ocorre pois a geometria rígida mantém - e afasta os do par de elétrons livre devido a estrutura cíclica. Assim, esses amíniis são capazes de se aproximar de eletrófilos com menor impedimento estérico. Isso é particularmente importante para os amíniis terciários.

nucleofilidade relativa	64	90	1

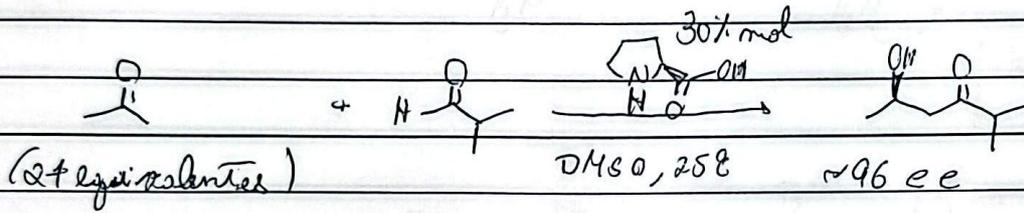
A quinuclidina é cerca de 64 vezes mais nucleofílica que a trietilamina em diversas reações. Esse amíniis e o DABCO são, por exemplo utilizados na síntese de Bofis Hilmann.



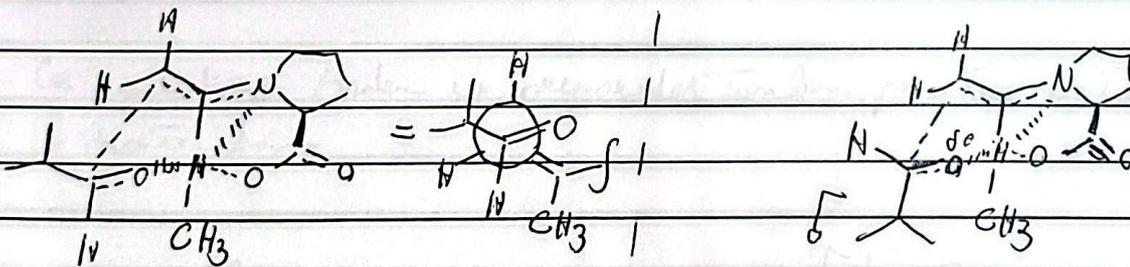
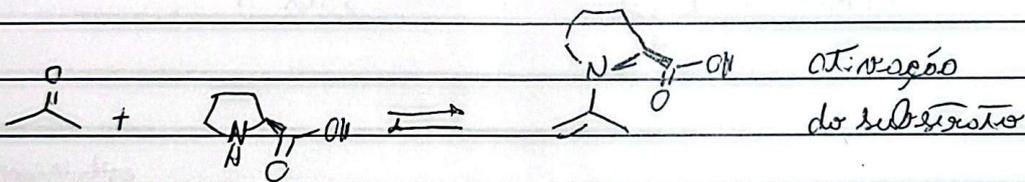
inimáveis.

A quinuclidina ou a DABCO atuam como catalisadores na reação de adição (19) a cetonas α, β insaturadas por adição de Michael, gerando um endoto que ~~tem~~ trata-se de um sistema nucleofílico. Este, por sua vez, ataca o aldeído presente no meio e leva a formação do produto de Baylis-Hillman.

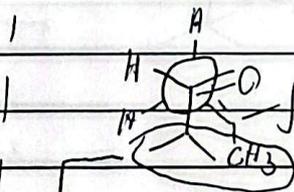
Comuns cetonas alifáticas também são empregadas como substratos assimétricos. Um exemplo muito clássico trata-se do pedino, aminoácido amplamente empregado por Benjamin List e K. N. Houk no início dos anos 2000.



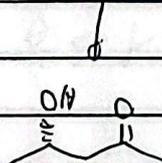
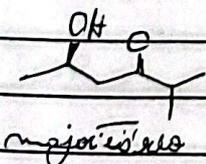
A amina ativa o substrato (octano), convertendo-o em um bom nucleofílico, em sua enamina, que então ataca o α, β aldeído preferencialmente por uma de suas faces.



a face que pelo fator R₂ do aldeído (preferencial)



Interações do tipo 1,3 dipolo al desfavorável.

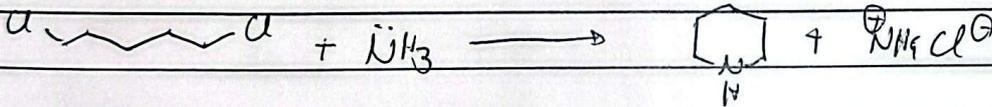
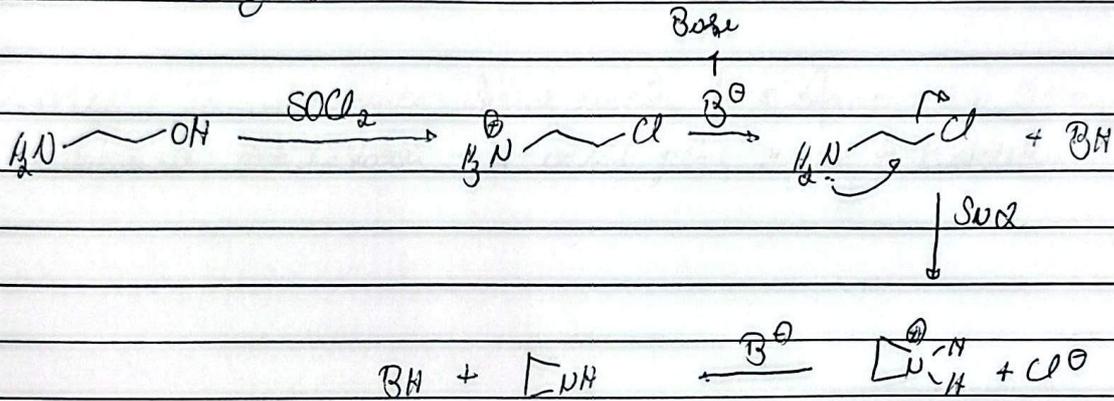


3. Síntese de politerociclos saturados.

(15)

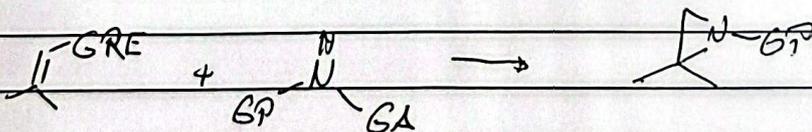
Podem ser formados por reação de substituição nucleofílica bimolecular intramolecular, como nos casos abaixo.

a) Síntese de azetidinas



Características

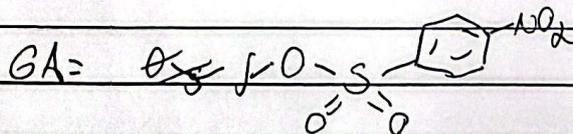
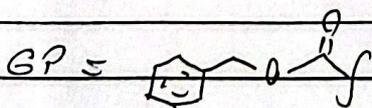
Os azetidinas podem ser preparados também por reação metálica, como se descreve abaixo



GRE - Grupo reator de dienos

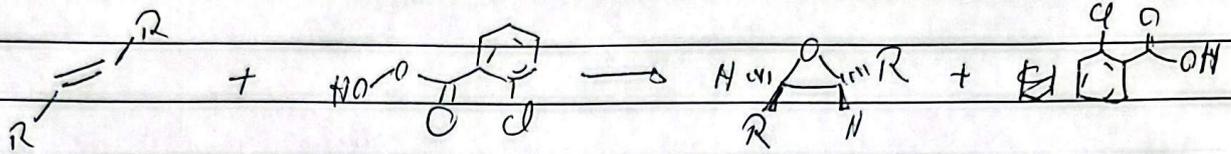
GP - Grupo protetor

GA - Grupo aromatizador



Epóxidos são comumente obtidos por tratamento de alcenos com peróxidos

(16)



A cinética e termodinâmica - essas reações de ciclagem são governadas por interações π σ orbitais - descritas pelas regras de Baldwin