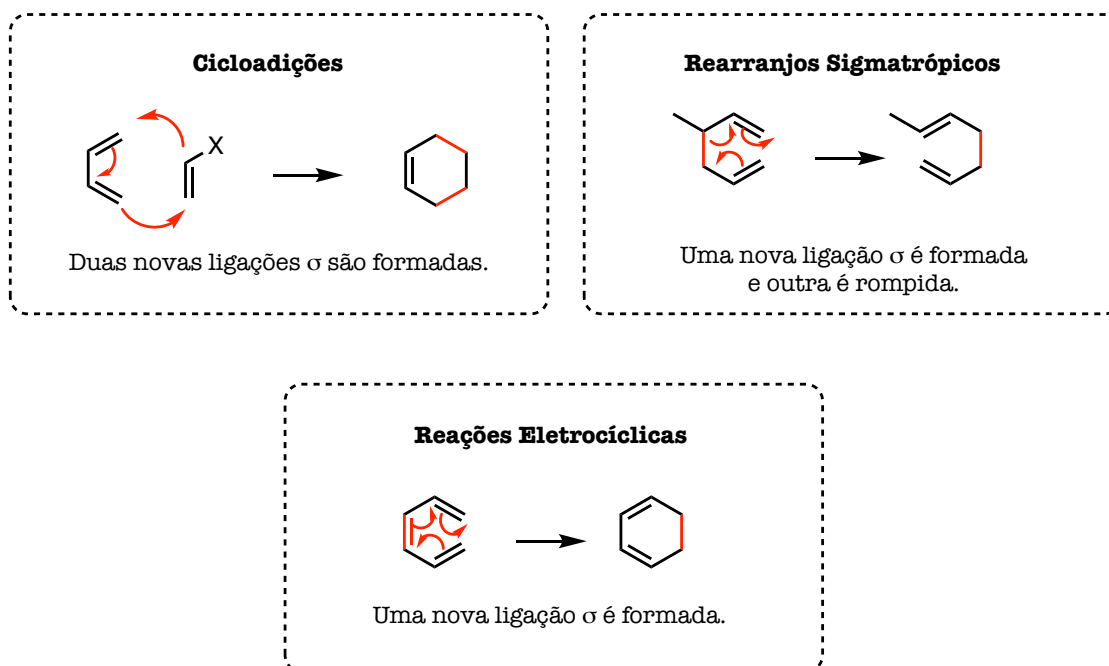


## Reações Pericíclicas: Introdução e Reações de Cicloadição

A grande maioria das reações vistas em um curso de Química Orgânica são iônicas, ou seja, os elétrons movem-se durante o mecanismo gerando intermediários carregados, cátions ou ânions. Existem também as reações que ocorrem por via radicalar, formando radicais livres como intermediários. Em comum, essas reações tem a presença de intermediários reacionais.

No entanto, esse material traz reações químicas onde **não há a formação de intermediário** e, que ocorre através de uma **única etapa** passando por um **complexo ativado/estado de transição cíclico e único**, onde ligações são rompidas e formadas ao mesmo tempo. Essas reações são as chamadas Reações Pericíclicas e, a palavra pericíclica vem de como os elétrons fluem de maneira cíclica durante o mecanismo.

Os principais tipos de reações pericíclicas são as **cicloadições**, os **rearranjos sigmatrópicos** e as **reações eletrocíclicas**. A principal diferença entre os tipos de reações pericíclicas citados é o número de ligações  $\sigma$  e  $\pi$  formadas ou rompidas. As cicloadições levam a quebra de duas ligações  $\pi$  e a formação de duas ligações  $\sigma$ . As reações eletrocíclicas levam a quebra de uma ligação  $\pi$  e a formação de uma ligação  $\sigma$ . Nos rearranjos sigmatrópicos o número final de ligações  $\sigma$  e  $\pi$  não é alterado.

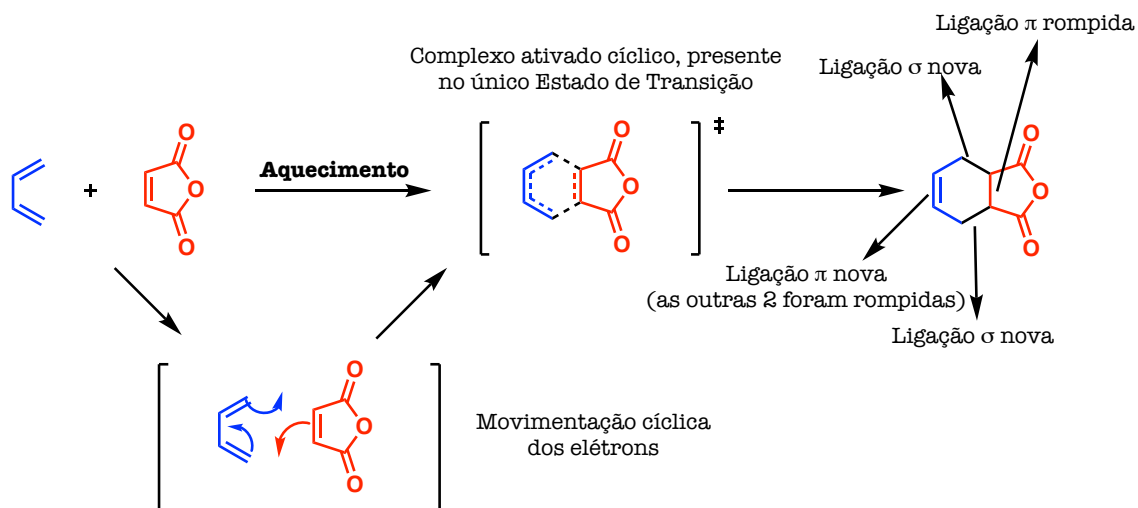


O presente material aborda as reações de cicloadição, principalmente o tipo mais famoso de cicloadição, a Reação de Diels-Alder (DA).

## Reação de Diels-Alder

Essas reações foram estudadas e desenvolvidas pelos alemães Otto Diels e Kurt Alder. Esses cientistas ganharam o prêmio Nobel em 1950 em razão do desenvolvimento de um tipo de reação com alta aplicabilidade e importância.

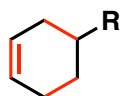
As reações de Diels-Alder (DA) são cicloadições que ocorrem entre um **dieno** e um alqueno, quase sempre conjugado e chamado de **dienófilo**. Esse tipo de cicloadição também pode ser chamada de **cicloadição [4+2]**, pois envolve quatro átomos do dieno e, dois do dienófilo. Nesse caso, também são utilizados quatro elétrons  $\pi$  do dieno e dois do dienófilo, em um total de seis elétrons.



O desenho acima apresenta as setas do mecanismo no sentido horário, mas, a princípio, poderia ser no sentido anti-horário, para estruturas simétricas. Na realidade, os elétrons se movem para fora dos orbitais  $\pi$  em direção aos orbitais  $\sigma$ , de maneira **concertada**. O passo inicial é o ataque de uma ligação  $\pi$  do dieno ao dienófilo. Há uma concentração momentânea de elétrons no dienófilo e uma deficiência no dieno. Agora o dieno pode receber os elétrons que estão em excesso no dienófilo. Tudo isso ocorre ordenadamente.

A movimentação eletrônica ordenada forma um **complexo ativado cíclico** de seis membros e não carregado, onde reações são formadas e rompidas ao mesmo tempo. Como possui seis elétrons  $\pi$  em um ciclo de seis membros, o complexo ativado tem caráter aromático. A reação se processa em etapa única, possuindo, portanto, um **único complexo ativado/estado de transição**.

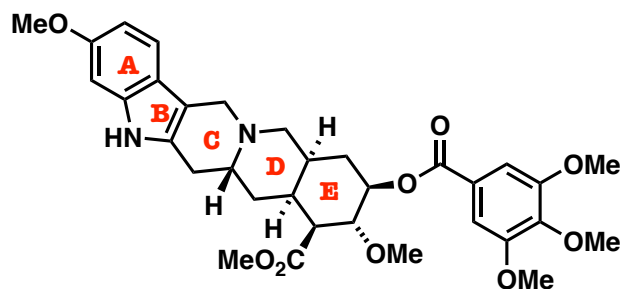
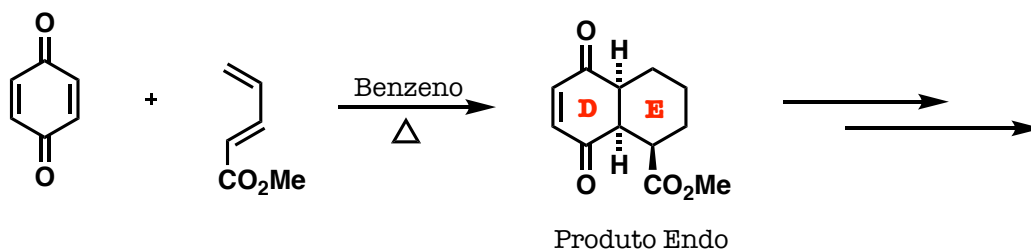
O produto formado, o aduto de Diels-Alder, tem tipicamente um ciclo de seis membros contendo uma nova ligação  $\pi$ , formada durante o processo. Também são formadas duas ligações  $\sigma$ , que levam ao fechamento em forma de ciclo. No processo, são rompidas três ligações  $\pi$ . O saldo total do processo tem duas ligações  $\pi$  a menos e duas ligações  $\sigma$  a mais.



**Aduto de Diels-Alder**

\*Em vermelho estão as ligações formadas;  
\* R é, geralmente, um grupo retirador e/ou grupo conjugado.

As reações de DA são muito utilizadas sinteticamente devido a facilidade de formação de bicíclicos com a correta estereoquímica. Muito embora a estereoquímica ainda venha a ser discutida nesse material, um exemplo clássico de aplicação pode ser observado para ilustrar essa aplicabilidade. O exemplo escolhido é uma publicação de 1956 onde a chave para a construção dos núcleos **D** e **E** da Reserpina fora uma etapa de Diels-Alder. A Reserpina é um fármaco que é utilizado no tratamento da hipertensão arterial.<sup>1</sup>



**Reserpina**

As reações de DA podem também ocorrer utilizando alquinos como dienófilos. Nesse caso, apenas uma das ligações  $\pi$  é rompida durante o mecanismo. A outra ligação  $\pi$  permanece no produto.

<sup>1</sup> (a) Nicolaou, K.C. et al, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698. (b) Woodward, R. B. et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2023-2025.



Para entender em maiores detalhes como se processa essa reação, deve-se olhar para seus componentes e para os orbitais envolvidos no processo.

### 1. Dienos e Dienófilos: Os reagentes da reação de Diels-Alder

Primeiramente, deve-se falar dos reagentes da reação de Diels-Alder (DA), o Dieno e o Dienófilo.

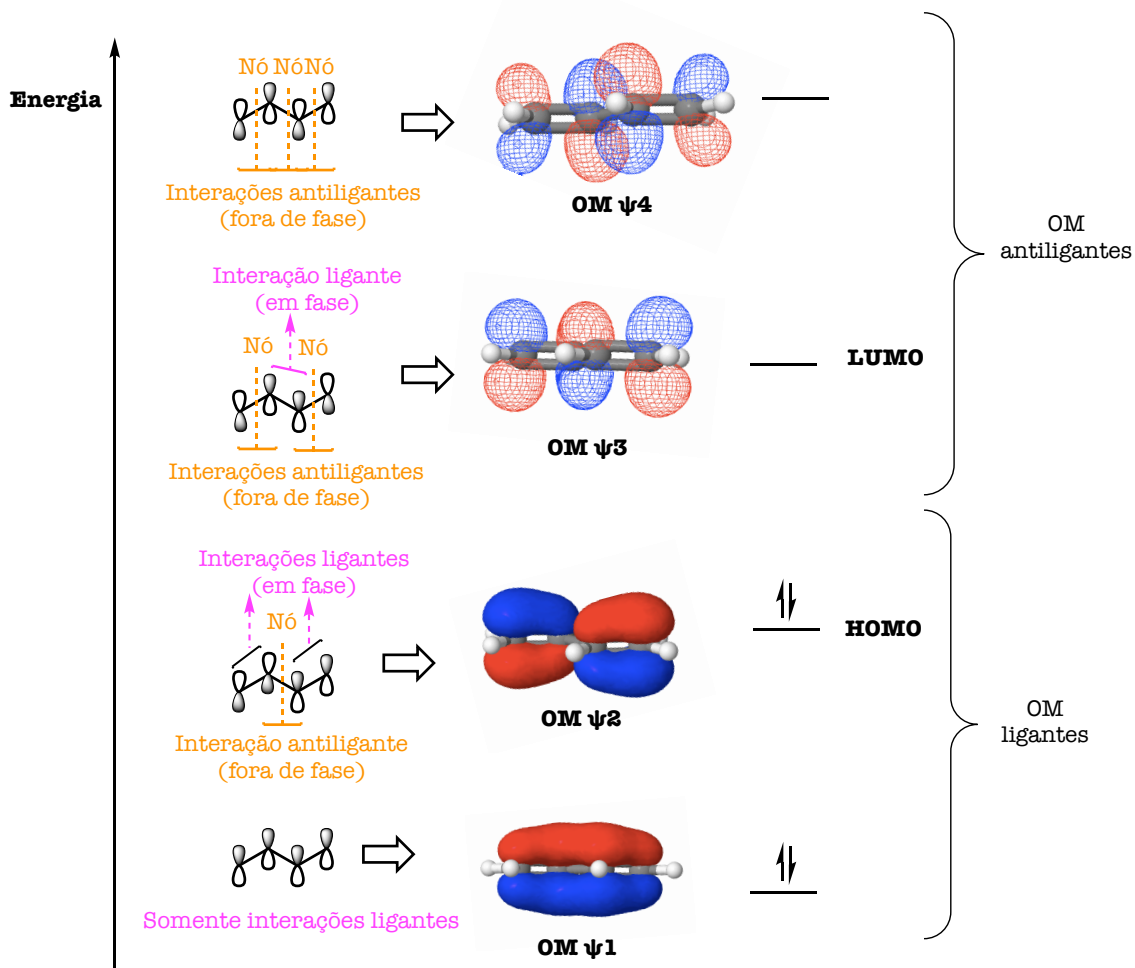
Dienos são alquenos que contém duas ligações duplas. No caso das reações de DA, esses dienos devem possuir as duplas conjugadas entre si, por razões que serão explicadas mais adiante. O composto mais simples, que possui duas ligações duplas conjugadas é o 1,3-butadieno. Ele possui quatro elétrons nos orbitais  $\psi$ , ou seja, somente os dois orbitais de mais baixa energia estão preenchidos ( $OM\psi_1$  e  $OM\psi_2$ ). Esses também são os orbitais ligantes. O  $OM\psi_1$ , de mais baixa energia só possui interações ligantes e os elétrons nele alocados estão distribuídos por toda a extensão do butadieno, que é completamente conjugado.

Atenção! Os elétrons  $\psi$  só são distribuídos na parte conjugada de uma molécula. Em caso de dúvidas, material apropriado pode ser consultado no site [www.patyqmc.paginas.ufsc.br](http://www.patyqmc.paginas.ufsc.br). Para o 1,3-butadieno, como toda a molécula é conjugada, os elétrons se distribuem em toda extensão.

Os outros dois elétrons  $\psi$ , estão no  $OM\psi_2$ , que possui interações ligantes entre os átomos 1 e 2 e 3 e 4, mas interações antiligantes entre 2 e 3. Essa interação antiligante entre os átomos 2 e 3 parcialmente cancela a interação ligante construída entre esses átomos no  $OM\psi_1$ . Assim, a ligação central (entre 2 e 3) tem mais caráter de ligação simples, com uma barreira de rotação menor.

Os orbitais moleculares formados pelo sistema de orbitais  $\pi$  do **1,3-butadieno** podem ser vistos abaixo e seguem as premissas anteriormente

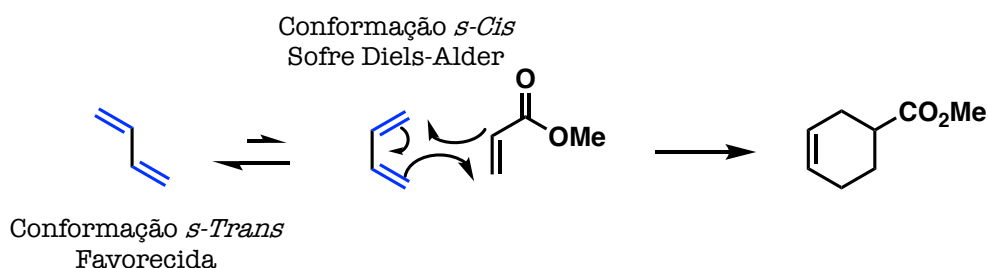
discutidas para orbitais moleculares  $\psi$  e sistemas conjugados. Em caso de dúvidas e para acessar maiores detalhes, o material apropriado pode ser consultado no site [www.patyqmc.paginas.ufsc.br](http://www.patyqmc.paginas.ufsc.br).



Cabe ainda ressaltar que a energia geral dos dois OM ligantes do 1,3-butadieno é menor do que a energia dos OM ligantes do eteno, por exemplo. Isso significa que o butadieno é termodinamicamente mais estável do que se esperaria para duas ligações duplas isoladas. No entanto, o HOMO (OM $\psi_2$ ) do butadieno possui energia maior do que o HOMO do eteno. Isso significa que o butadieno é mais reativo como nucleófilo do que o eteno. O LUMO (OM $\psi_3$ ) do butadieno, por outro lado, tem menor energia do que o LUMO do eteno, fazendo com que o butadieno seja também mais reativo como eletrófilo. Então, o butadieno é mais estável e também mais reativo do que o eteno!

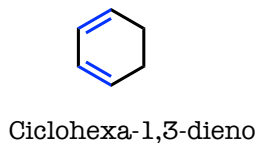
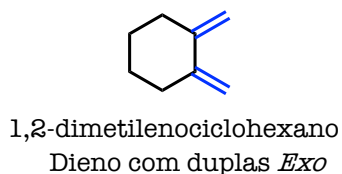
Outra característica do sistema do 1,3-butadieno, é que como a ligação central possui um maior caráter de ligação simples, ela tem uma barreira rotacional menor e o butadieno pode existir como dois confôrmeros. Ambos possuem os orbitais p no mesmo plano, para assegurar a continuidade da conjugação. Existem duas maneiras dos quatro orbitais p estarem no plano: *s*-Cis ou *s*-Trans. A forma *s*-Trans é mais estável, pois os grupos ficam mais distantes, evitando interações de volume no espaço (interações estéreas). Para maiores detalhes sobre essas conformações, o material sobre sistemas conjugados da página [www.patyqmc.paginas.ufsc.br](http://www.patyqmc.paginas.ufsc.br) pode ser consultado.

Apesar da forma *s*-Trans ser a mais estável, somente a forma *s*-Cis pode sofrer a reação de DA, devido a organização dos orbitais.

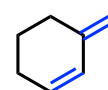
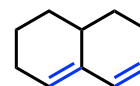


Dienos cíclicos, que estão permanentemente na conformação *s*-Cis, são reagentes excepcionais para Diels\_Alder. O ciclopentadieno é um exemplo clássico. No entanto, dienos cíclicos permanentemente na conformação *s*-Trans, não podem adotar a conformação *s*-Cis e, não reagem em DA.

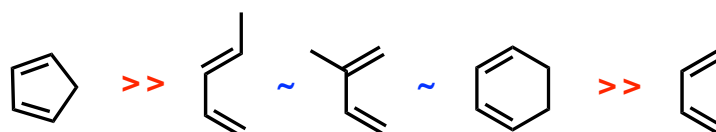
**Dienos permanentemente na conformação *s*-Cis**



**Dienos permanentemente na conformação *s*-Trans (não sofrem Diels-Alder)**



Como será visto mais adiante, quando detalhes orbitales serão analisados, dienos reagem em DA usando seu HOMO e participam com quatro elétrons  $\pi$ . Portanto, dienos contendo grupos doadores de elétrons em sua estrutura são mais reativos para reações de DA. Nos exemplos abaixo, o ciclopentadieno é o mais reativo, pois além de ter o grupo alquila doando elétrons, ele está preso com as duplas ligações em *s-Cis* (fica *s-Cis* o tempo todo).



No que diz respeito aos dienófilos, eles participam da reação de DA com dois elétrons  $\pi$ . Reagem utilizando seu LUMO por razões que serão vistas adiante. Quando tem em sua estrutura grupos retiradores e/ou conjugados que abaixem a energia do LUMO, são reagentes mais adequados.

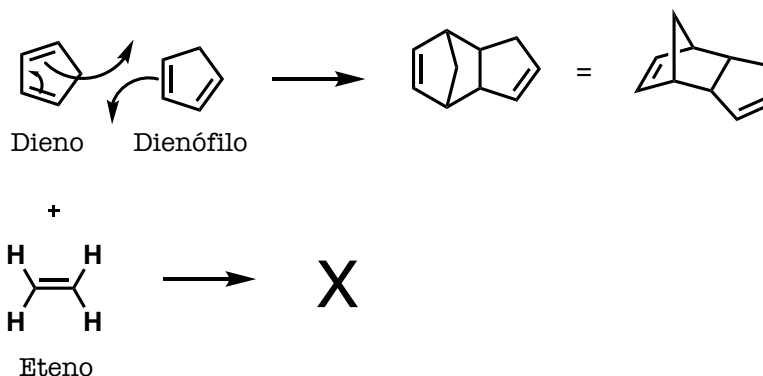
Alguns dienófilos bons são aqueles contendo compostos carbonílicos conjugados, nitro compostos, sulfonas, arila, éteres, ésteres, haloalquenos entre outros. Quanto maior o poder retirador ou maior o número de grupos retiradores e/ou conjugados, mais reativo é o dienófilo, pois mais baixa será a energia do LUMO.



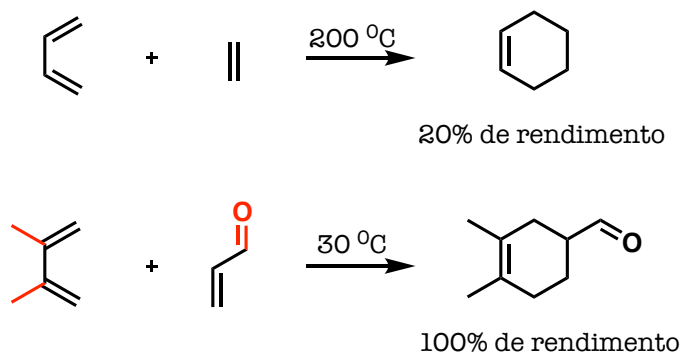
Caso não haja grupos retiradores e/ou conjugados, o rendimento da DA é baixo. Um exemplo desse fato pode ser observado na reação abaixo onde ocorre a tentativa de reação do ciclopentadieno com o eteno. O ciclopentadieno é um bom dieno, como discutido anteriormente. No entanto, o eteno é péssimo dienófilo, pois não tem grupos conjugados e, leva a uma reação muito lenta. O que ocorre de fato, é a reação de um



equivalente do ciclopentadieno como dieno e de outro como dienófilo. O ciclopentadieno é melhor dienófilo do que o eteno, pois possui a outra dupla conjugada. Sendo assim, um equivalente do ciclopentadieno contribui com quatro elétrons (dieno) e o outro com dois elétrons  $\pi$  (dienófilo).



Por fim, percebe-se que será mais eficiente a reação de DA onde o dieno contiver grupos doadores e os dienófilos, grupos retiradores e/ou conjugados. Para ilustrar esse fato, os exemplos abaixo podem ser observados. Percebe-se que quando há grupos conjugados presentes no dienófilo e doadores no dieno, a temperatura reacional é mais baixa e o rendimento mais alto.



## 2. Os orbitais em uma reação de Diels-Alder

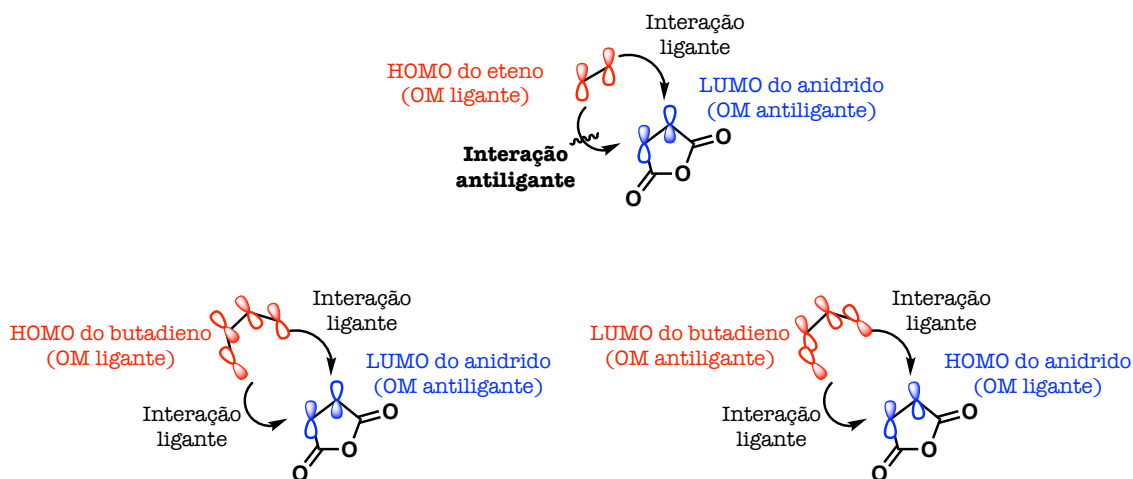
Para uma reação de ciclização através de mecanismo iônico, somente uma ligação é formada ao longo da reação. Um exemplo é a reação de lactonização. Nesse caso, é suficiente combinar um orbital cheio com um orbital vazio e formar a nova ligação. No entanto, **em uma cicloadição**,

**duas ligações são formadas ao mesmo tempo** e, para isso, dois orbitais cheios devem se sobrepor com dois orbitais vazios no lugar e na simetria correta.

Para ilustrar, podemos observar as tentativas abaixo. Poderia ser utilizado um alqueno simples com seu HOMO e o LUMO de outra ligação  $\pi$ , por exemplo em um anidrido. Nessa combinação, há interação ligante em uma das pontas, mas antiligante na outra. O mesmo ocorreria se fosse feita a tentativa de usar o LUMO do eteno e o HOMO do anidrido.

Se, no lugar do eteno, utilizar-se um dieno (como o butadieno) a simetria fica correta. Pode-se considerar o HOMO do butadieno, mais rico em elétrons, e o LUMO do anidrido, por exemplo. Sendo assim o butadieno é o dieno e o anidrido o dienófilo.

O HOMO do butadieno é o  $OM\psi_2$ , tem um nó central e interações ligantes nas pontas. Sendo assim, as pontas tem fases diferentes que podem ser convenientemente combinadas com o LUMO do anidrido. Se for desenhado o uso do LUMO do dieno ( $OM\psi_3$ ) e o HOMO do anidrido, a simetria também funciona. Então as duas combinações são possíveis.

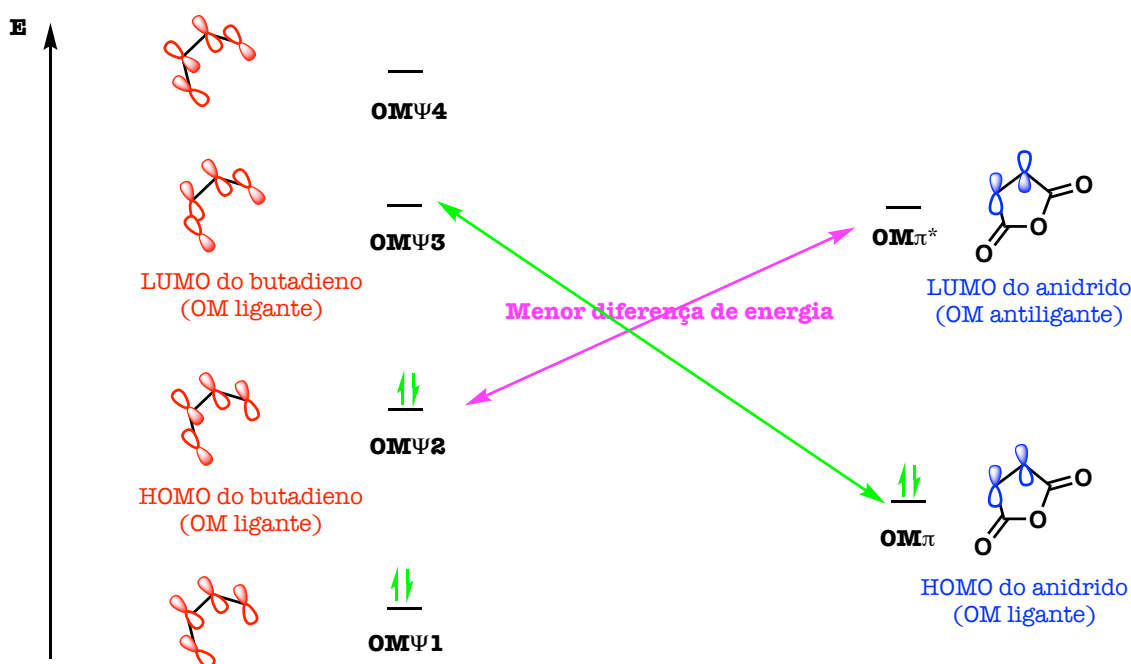


#### Atenção:

(A) A reação de DA se processa por aproximação vertical dos orbitais. No desenho acima o dieno se aproxima por cima, mas também poderia ser representado através de aproximação por baixo.

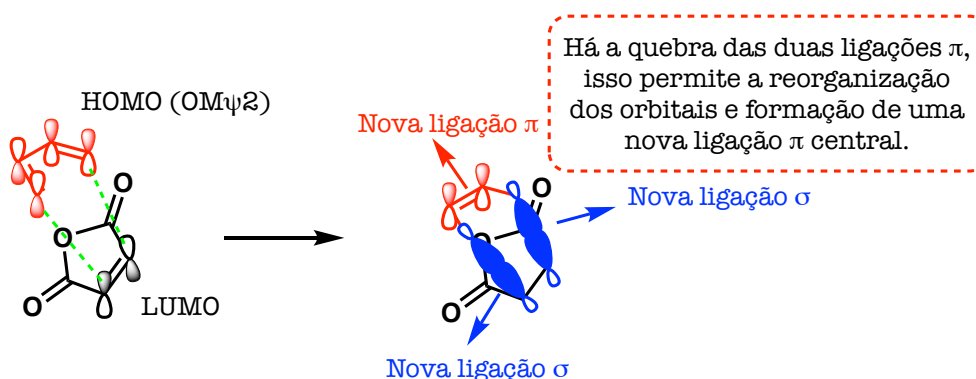
(B) A conformação *s-Cis* do dieno é necessária para que a organização e sobreposição dos orbitais possa ocorrer.

Na verdade, a maioria das reações de DA utilizam dienófilos deficientes em elétrons e dienos mais ricos em elétrons e, a primeira opção é preferida. O dienófilo eletrodeficiente reage com seu LUMO, enquanto o dieno mais rico em elétrons, reage com seu HOMO. Essa combinação leva uma sobreposição mais efetiva no estado de transição. Isso ocorre, pois a diferença de energia entre os orbitais reagentes, HOMO do dieno e LUMO do dienófilo, é menor do que o contrário (LUMO do dieno e HOMO do dienófilo).

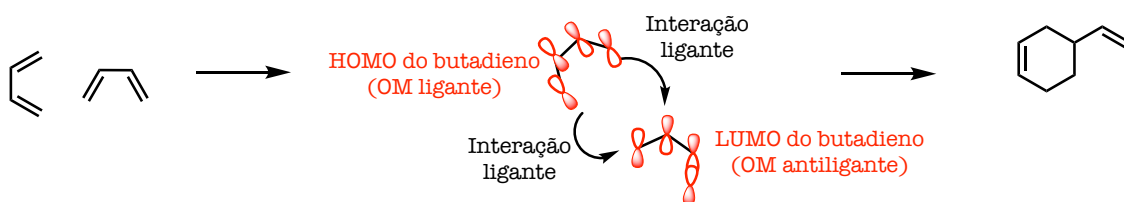


Essa é a razão para dienófilos conjugados serem bons reagentes em reação de DA, pois a conjugação diminui a energia do LUMO, assim como grupos retiradores presentes. Já os dienos são mais nucleofílicos do que alquenos comuns, ou seja, possuem HOMO de mais alta energia. Grupos doadores de elétrons, podem aumentar ainda mais a energia do HOMO de um dieno, o que acarretaria uma diminuição na diferença de energia entre HOMO e LUMO envolvidos. Por isso, a reação de DA mais comum ocorre entre um dieno rico em elétrons e um dienófilo eletrodeficiente.

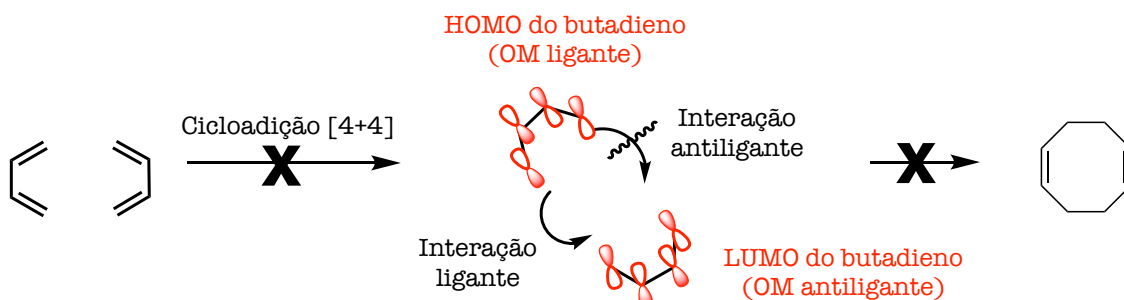
A reação ocorre, portanto, com o ataque do dieno ao dienófilo, o primeiro utilizando seu HOMO e o segundo seu LUMO. Para o exemplo do butadieno e do anidrido, os detalhes dos orbitais podem ser observados abaixo.



Além disso, como já foi visto no caso do ciclopentadieno, dienos tem HOMO de alta energia e LUMO de baixa energia e podem reagir consigo mesmos em cicloadições. De fato, dienos dimerizam através de reações de DA na ausência de dienófilo melhores. A simetria é correta e um equivalente age como dieno, enquanto o outro age como dienófilo.



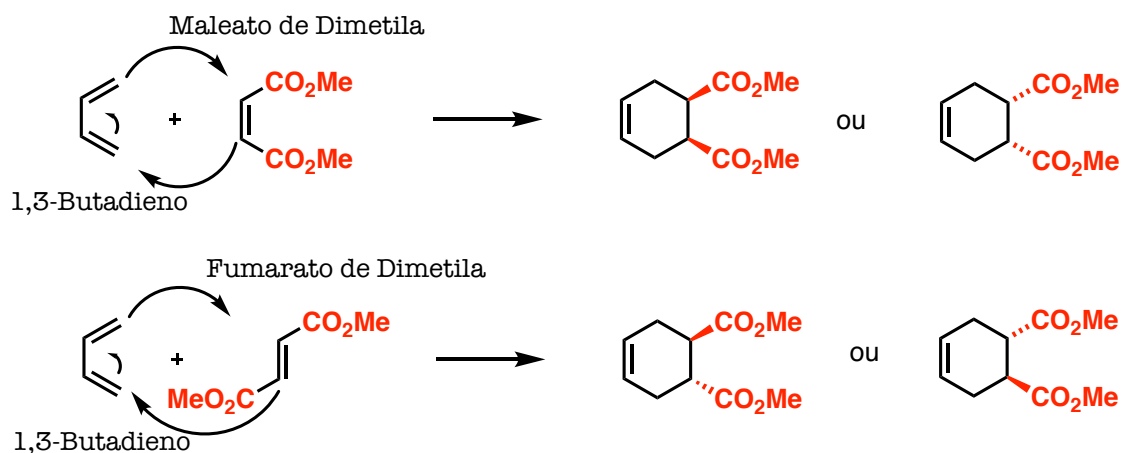
**Atenção:** Os dienos podem sofrer cicloadições [4+4] formando um ciclo de 8 membros? Não, a simetria dos orbitais ficaria errada.



### 3. Estereoquímica em Reações de Diels-Alder

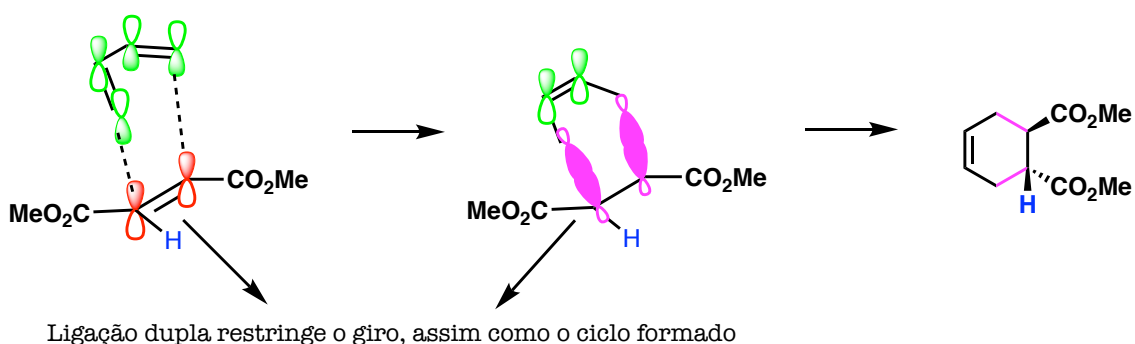
Por ser uma reação concertada, ou seja, onde o rompimento de ligações e sua formação ocorrem ao mesmo tempo, a estereoquímica do

dienófilo é mantida no produto. Caso os grupos estejam (*E*) um em relação ao outro, eles ficarão *Trans* no produto e, caso estejam (*Z*), ficarão *Cis*.



**Atenção:** No segundo exemplo fica mais difícil de desenhar, mas a estereoquímica do dienófilo deve ser mantida no produto. Neste caso, o produto é simétrico e tanto faz o grupo para frente e o para trás.

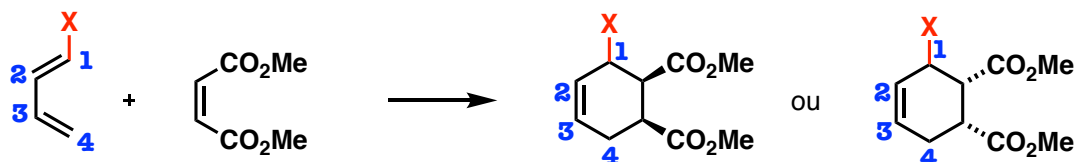
A retenção pode ser melhor observada no esquema abaixo. Percebe-se que no início da reação, a ligação dupla restringe o giro dos grupos e, ao longo da reação, a formação do ciclo também causa essa restrição.



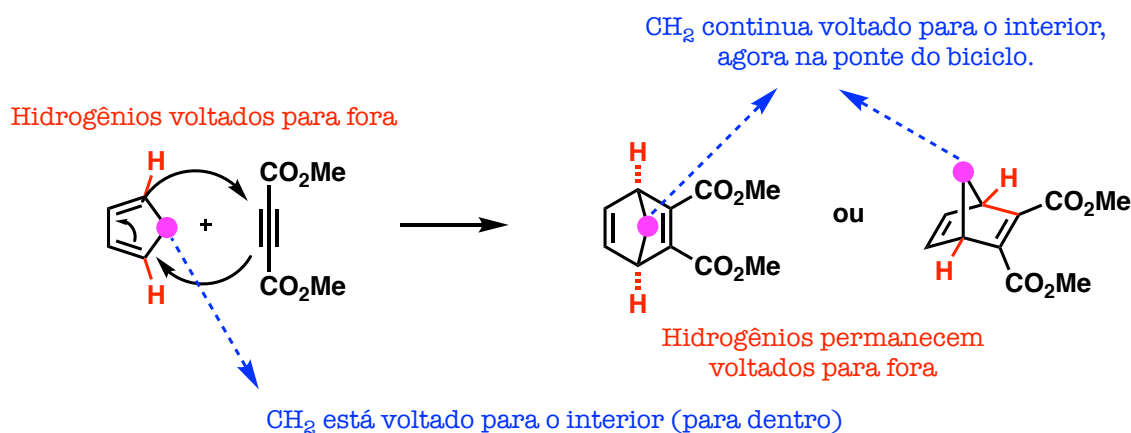
Como a aproximação é na vertical, podendo ser por cima ou por baixo, os dois produtos listados anteriormente para cada exemplo podem ser obtidos.

No que diz respeito à estereoespecificidade a partir dos dienos, ela é facilmente atestada. Além disso, precisa-se prestar atenção somente nos substituintes das pontas das duas duplas ligações utilizadas (C1 e C4), pois

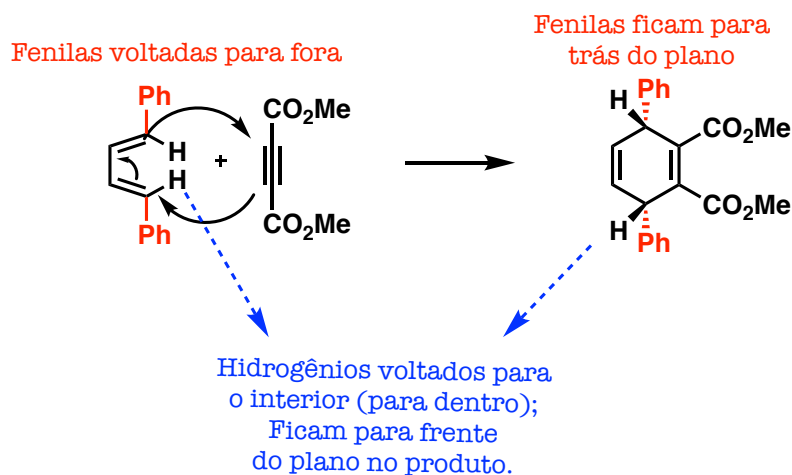
esses carbonos virarão  $sp^3$ . Os substituintes nos carbonos centrais do dieno (C2 e C3) permanecem  $sp^2$ , pois a dupla ligação ficará entre eles. Dessa maneira, ficarão planares.



Iniciando a discussão sobre a estereoquímica influenciada pelo dieno, pode ser observado o caso do ciclopentadieno. Esse é um ótimo exemplo, pois quando o dieno é um ciclo a observação é mais fácil. Percebe-se que os hidrogênios apontam para fora do ciclo. Como a reação é concertada e estereoespecífica, eles devem permanecer assim no aduto de Diels-Alder. O  $CH_2$  do ciclopentadieno fica voltado para dentro (circulo rosa no esquema), construindo a ponte do bicyclo.

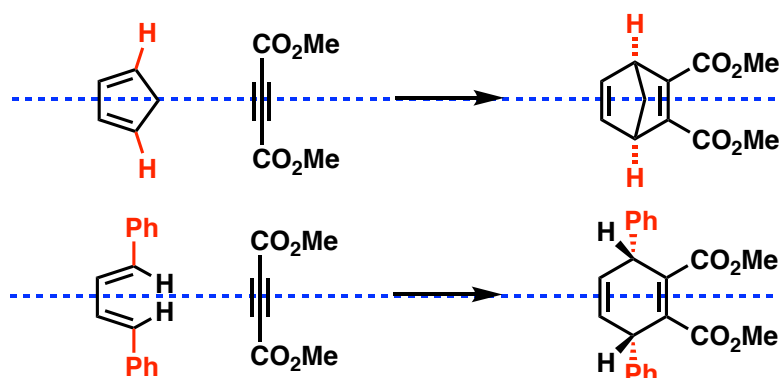


Quando dienos mais complexos são utilizados (não cíclicos e substituídos), deve-se prestar mais atenção. Para melhor visualizar, o exemplo abaixo, que utiliza um dieno *Trans, Trans* pode ser observado. As duas fenilas estão voltadas para fora do desenho e ficam para trás do plano no produto final. Os hidrogênios, estão onde o  $CH_2$  estava no exemplo anterior, voltados para o interior. Os hidrogênios ficam para frente do plano.

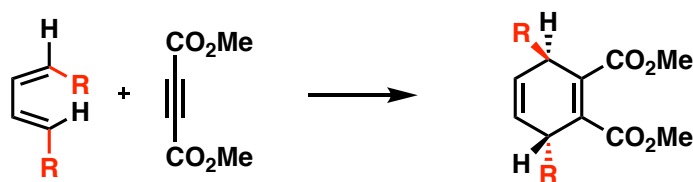


**Atenção:** Está sendo considerada a aproximação do dieno por cima. Quando ocorre a aproximação por baixo o contrário ocorrerá (hidrogênios para trás e fenilas para frente). Isso pode gerar uma mistura racêmica no meio para produtos quirais, pois a probabilidade de sobreposição por cima ou por baixo pode ser a mesma.

O esquema abaixo deixa mais claro as similaridades na simetria da reação.



Se um dieno não simétrico e *Cis*, *Trans* for o reagente, o mesmo acontece. Aqueles grupos que apontam para fora, ficam para trás do plano no produto, enquanto os grupos voltados para dentro, ficam para frente do plano.

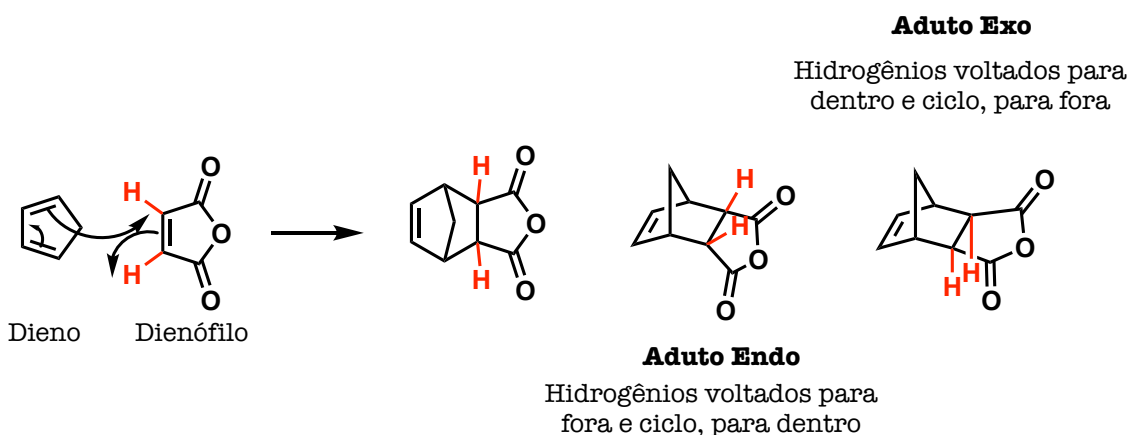


### 3.1. A Regra *Endo*

Quando tanto o dieno quanto o dienófilo possuírem estereoquímica, gera-se quatro centros estereogênicos no produto. Mesmo assim, somente dois diastereoisômeros são formados, os outros são impossíveis devido a tensão. Os diastereoisômeros que podem ser formados são conhecidos como *Exo* e *Endo*.

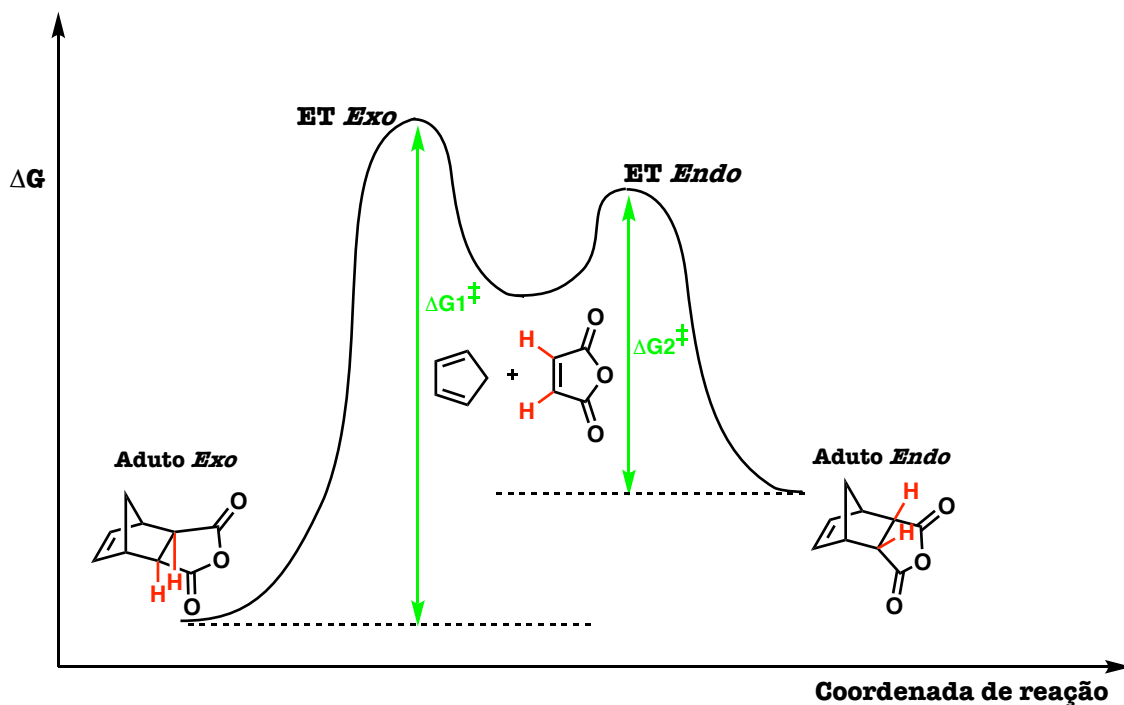
Para entender melhor, reagentes cíclicos podem ser utilizados facilitando a análise visual. Também deve-se esclarecer as diferenças entre um aduto *Endo* e *Exo*.

Tomando como exemplo a reação do ciclopentadieno (dieno) e do anidrido (dienófilo), ambos cíclicos, a diferença dos adutos *Endo* e *Exo* pode ser observada. No aduto *Endo*, o anidrido fica voltado para o interior e os hidrogênios para o exterior, no produto final. Já no aduto *Exo*, a posição dos grupos é invertida.



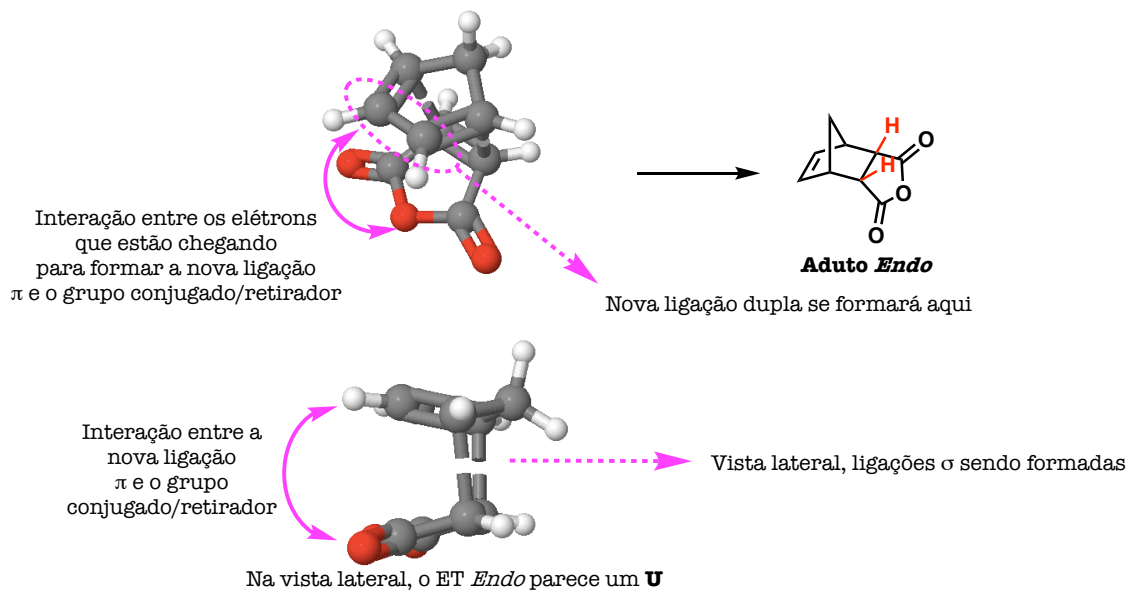
O aduto *Exo* é mais estável devido ao menor impedimento estereo e é o produto termodinâmico. Sob condições reversíveis, o aduto *Exo* é formado. No entanto, sob condições normais, o produto *Endo* é formado. Esse é o produto cinético.



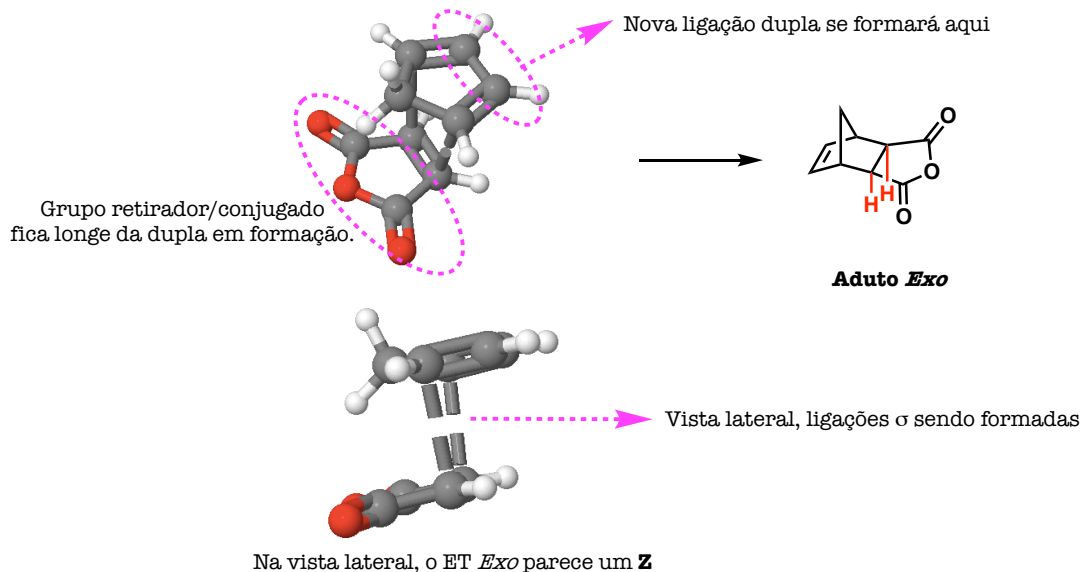


Mas a pergunta que deve ser feita é sobre a razão de o ET que leva ao aduto *Endo* ter menor energia e, permitir a maior rapidez de formação do produto correspondente. Para responder a essa questão, deve-se lembrar que os dienófilos geralmente utilizados possuem grupos retiradores e/ou conjugados em sua estrutura. Esses grupos abaixam a energia do LUMO desse reagente e por isso são requeridos. O que estabiliza em maior proporção o ET *Endo* é a interação entre o grupo conjugado/retirador com a ligação  $\pi$  que está se formando.

### Interação no ET *Endo*



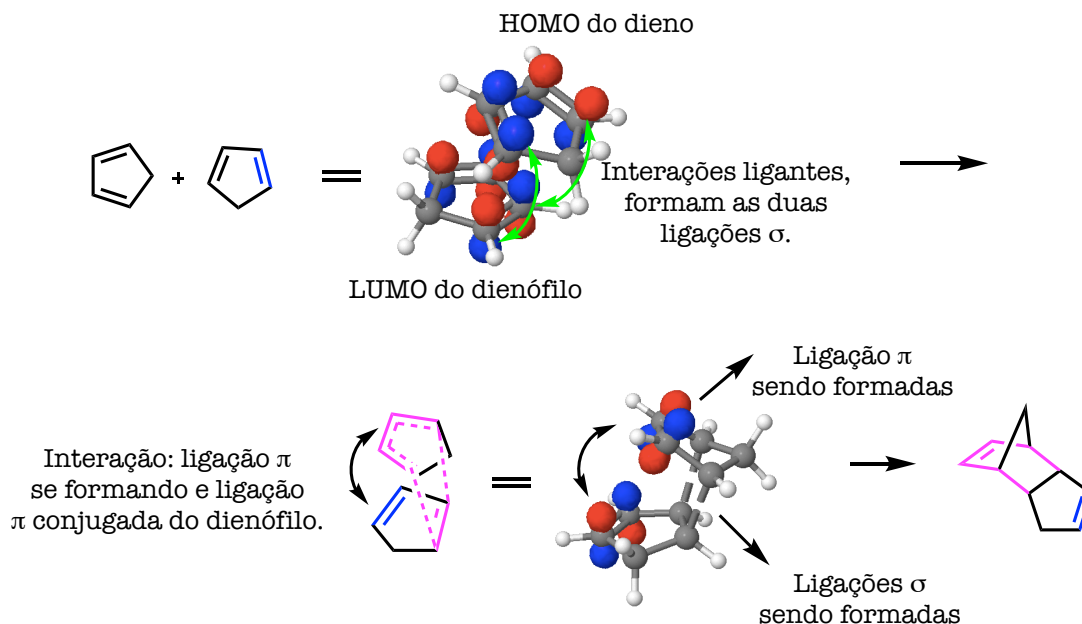
### Interação no ET *Exo*



**Atenção:** Imagens animadas para melhor entendimento desse exemplo podem ser acessados em <https://patyqmc.paginas.ufsc.br/gifs/>.

Outro exemplo, para melhor entender a explicação orbitalar envolvida, é a dimerização do ciclopentadieno através de Diels-Alder. Um dos equivalentes reage como dieno e o outro como dienófilo. Aquele que reage como dienófilo, utiliza somente uma das ligações duplas na reação (dois elétrons  $\pi$ ), a outra ligação dupla funciona como grupo conjugado,

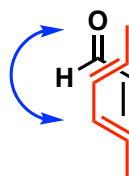
para baixar a energia do LUMO. Essa outra dupla vai interagir com a dupla em formação no ET que leva ao aduto *Endo*. Não é uma interação ligante, é simplesmente uma interação através do espaço que ocorre devido a correta simetria dos orbitais envolvidos.



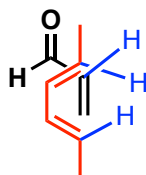
**Atenção:** Imagens animadas para melhor entendimento desse exemplo podem ser acessados em <https://patyqmc.paginas.ufsc.br/gifs/>.

O mesmo resultado é obtido com reagentes acíclicos, onde a regra *Endo* pode ser um pouco mais complicada de se observar. Para facilitar o correto desenho do aduto *Endo*, os seguintes passos podem ser seguidos:

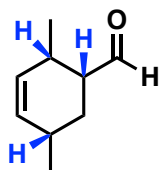
(a) Desenhe os reagentes de forma que o dieno fique sobre o dienófilo. O grupo retirador do dienófilo deve ficar próximo do local onde a nova ligação dupla será formada, por motivos já esclarecidos;



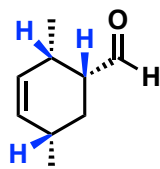
(b) Complete o desenho com os hidrogênios ligados aos carbonos que se tornarão centros estereogênicos;



(c) Desenhe o produto, mostrando o ciclo formado. Todos os substituintes que estavam à direita, ficarão do mesmo lado. Estes são os hidrogênios em azul (todos *cis*);



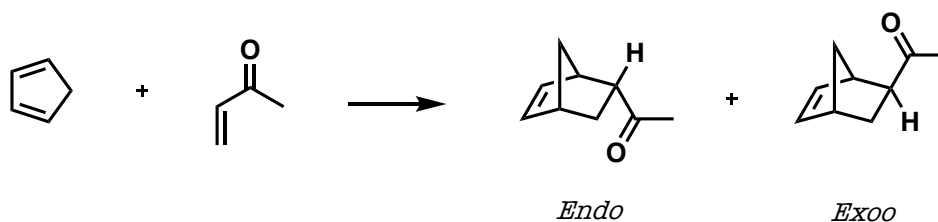
(d) Desenhe todos os outros substituintes para o lado oposto: este é o produto *Endo*.



#### 4. Solventes em reações de Diels-Alder

As reações de Diels-Alder não precisam de solvente e, frequentemente, os reagentes são simplesmente colocados juntos e aquecidos. Pode ser utilizado um solvente, mas não há intermediários com cargas e ele não é importante. Qualquer solvente que dissolva os reagentes servirá. Geralmente, hidrocarbonetos como solventes são as melhores escolhas.

No entanto, foi observado que a **água** acelera reação de Diels-Alder! Mesmo um pouco de água colocado junto com solvente orgânico. A água ainda aumenta a seletividade *Endo*. Esses resultados podem ser observados no esquema abaixo.



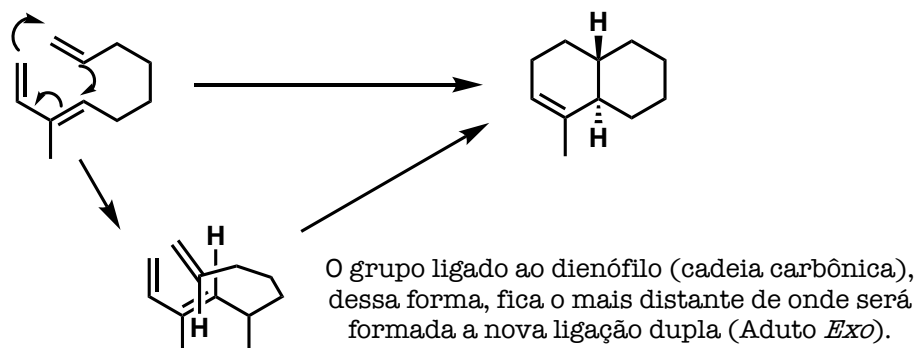
Solvente	Veloc. Relativa	<i>Endo:Exo</i>
<i>Iso</i> -octano	1	80:20
Água	700	96:4

A possível explicação é que os reagentes, insolúveis em água, ficam forçados a estar juntos em gotas insolúveis. Sendo assim, a água não é o solvente, é quase um anti-solvente. Essas reações são chamadas algumas vezes de reações sobre a água e não reações em água.

### 5. Reações intramoleculares de Diels-Alder

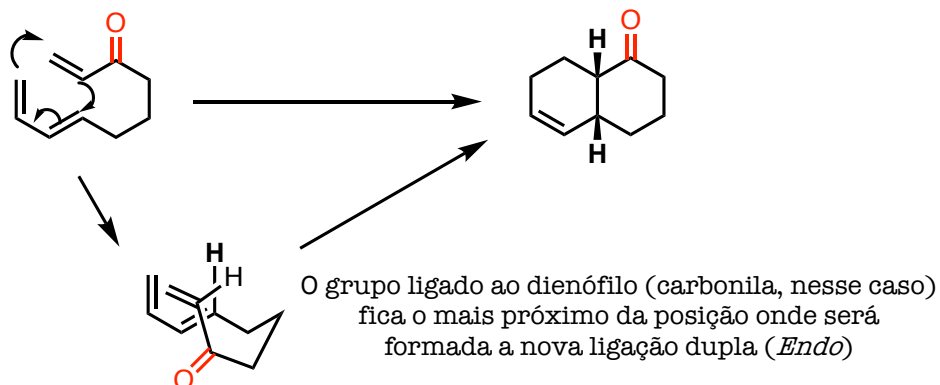
Quando dieno e dienófilo (sem grupo retirador de elétrons) fazem parte da mesma molécula a reação ocorre somente porque é intramolecular. A molécula se dobra da maneira estereamente mais favorecida (conformação similar a cadeira) levando a uma junção *Trans*.

Nesse caso, não é tão importante dieno e dienófilo serem mantidos próximos por interações através do espaço. Sendo assim, o produto *Exo* é o preferido. Isso ocorre, pois o fator mais importante, nesse caso, é o fator estéreo.



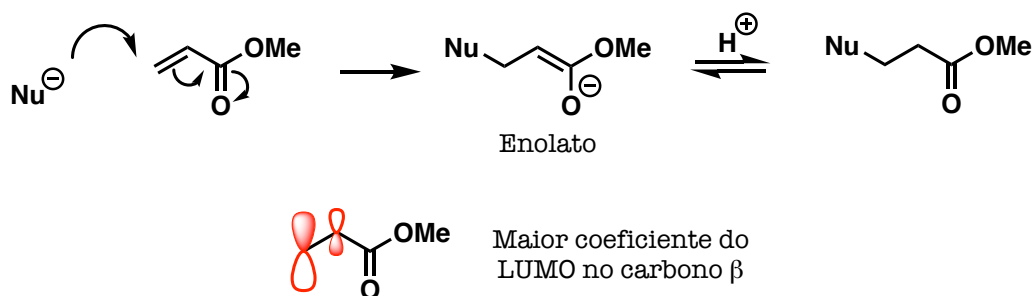
Se um grupo retirador estiver conjugado à parte que funcionará como dienófilo, a junção *Cis*, que é menos estável, é formada. Nesse caso,

ocorre a interação que estabiliza o estado de transição entre o grupo retirador e a ligação dupla em formação. A molécula adota uma conformação similar ao bote para que isso ocorra.



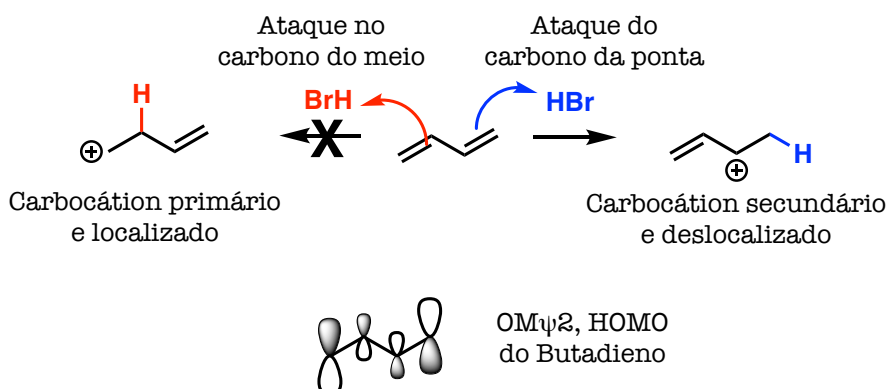
## 6. Regiosseletividade em reações de Diels-Alder

Os compostos que são utilizados como dienófilos possuem, geralmente, uma dupla ligação conjugada a um grupo retirador. Esses compostos já foram vistos como aceptores de Michael nas reações de adição 1,4. Sabe-se que um nucleófilo pode atacar a posição  $\beta$ , levando ao enolato correspondente. Por outro lado, alquenos não conjugados não reagem com nucleófilos. Essa diferença de reatividade pode ser explicada em termos de orbitais de fronteira. O grupo retirador abaixa a energia do LUMO e aumenta a contribuição desse orbital no carbono  $\beta$ . Os nucleófilos, se aproximam da parte maior do LUMO, ou seja, do carbono  $\beta$ . Para mais detalhes, o material sobre compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados pode ser consultado no site [www.patyqmc.paginas.ufsc.br](http://www.patyqmc.paginas.ufsc.br).

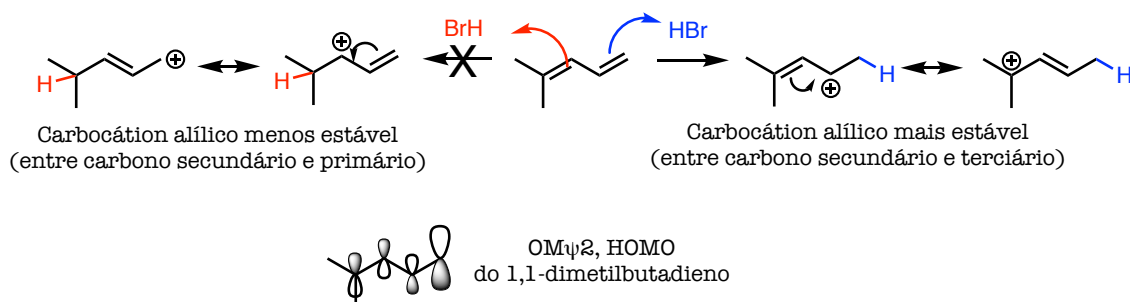


Mas qual a razão de trazer esses conceitos aqui? As mesmas características asseguram a regioselectividade em reações DA. O mesmo orbital do dienófilo está envolvido e, se o HOMO do dieno também for não simétrico, a regioselectividade da reação será controlada pelo maior coeficiente de ligação.

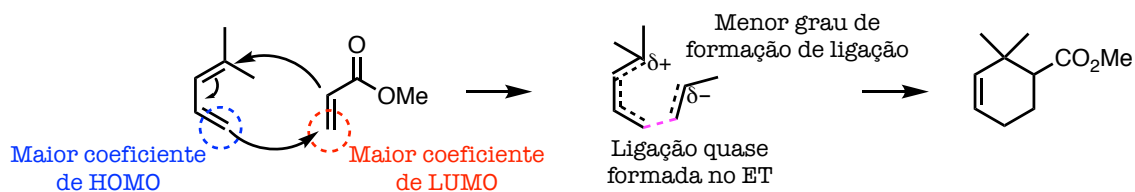
Sendo assim, também devemos pensar da distorção dos orbitais de fronteira no dieno, mais especificamente do HOMO. Sabe-se que, se o dieno reage com um eletrófilo, o maior coeficiente de HOMO irá direcionar a reação. Pensando assim, pode ser considerado o ataque de um dieno ao HBr. Deve-se esperar o ataque pelas pontas do dieno, pois isso leva ao cátion mais estável possível como intermediário. Em termos de orbitais de fronteira, as pontas possuem maior coeficiente de HOMO (o HOMO é maior nas pontas). Por isso, não é surpresa que o dieno reaja com seus carbonos das extremidades em reações de DA.



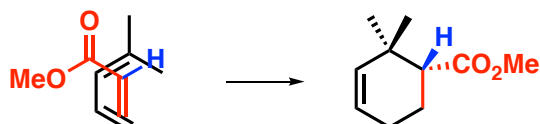
Deve-se ainda pensar na possibilidade das duas extremidades serem diferentes e, isso ocorre em dienos não simétricos. A reação com HBr pode ser utilizada de novo como guia, pois levará a reação que passa pelo intermediário alílico mais estável. Pode-se dizer que a extremidade que reage tem maior coeficiente de HOMO.



Quando se utiliza dienos e dienófilos não simétricos em reações de DA, a reação em si é não simétrica. Se mantém concertada, mas no estado de transição a formação de ligação entre os maiores coeficientes de HOMO e LUMO está mais avançada e determina a regioseletividade.



**Atenção:** Se a informação sobre a regioseletividade for colocada junto com a informação da estereosseletividade, vista anteriormente, o seguinte produto é formado como preferencial:



De maneira geral, a forma mais simples de prever o produto formado é observar um mecanismo iônico ocorrendo com aquele reagente e, determinar qual o local de reação. Para ficar mais claro o seguinte exemplo pode ser observado. Qual dos dois produtos deve ser o majoritário?

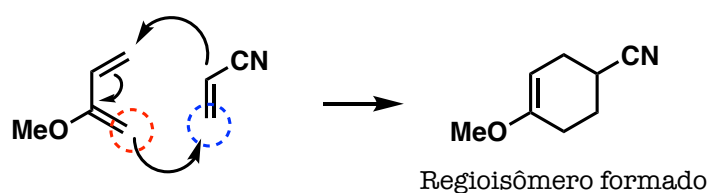




A reação do dieno com algum eletrófilo e do dienófilo com algum nucleófilo pode ser utilizada para prever.



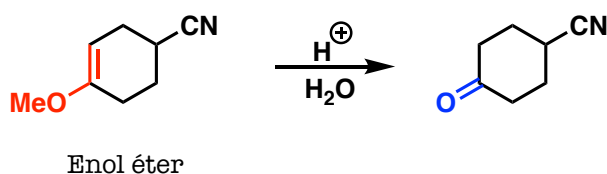
Após a posição com maior coeficiente de HOMO ou LUMO ser definida, os reagentes devem ser desenhados na correta posição para reação de Diels-Alder.



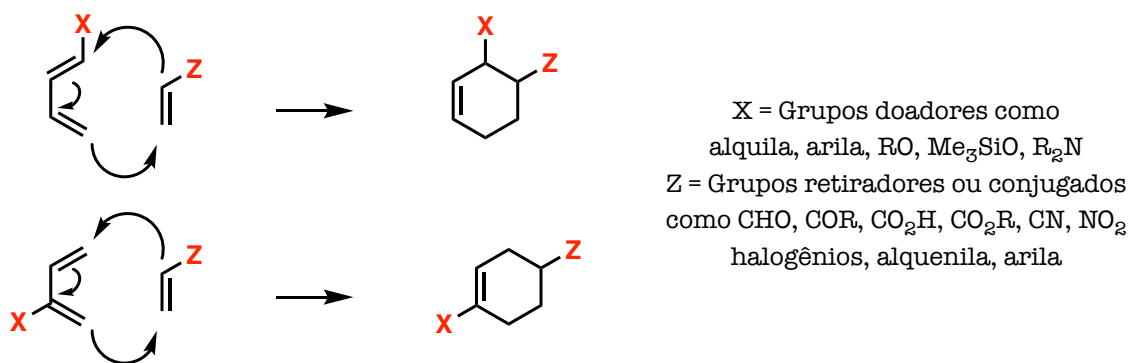
Previsão da Estereoquímica



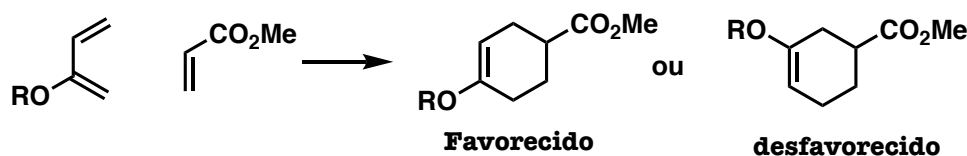
**Atenção:** Nesse exemplo, o produto formado tem um énois éter. Enóis éteres são um grupo funcional interessante, pois podem ser hidrolisados ao correspondente composto carbonílico em meio ácido.



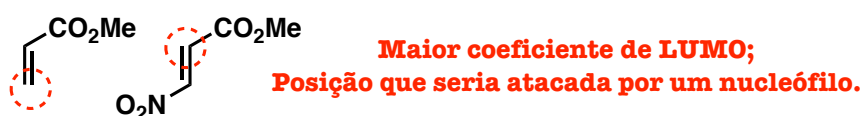
Se for dada atenção ao padrão de substituição nos produtos formados majoritariamente nos exemplos selecionados, percebe-se que a reação de DA é uma cicloadição que possui um estado de transição aromático e é *orto/para* dirigente.



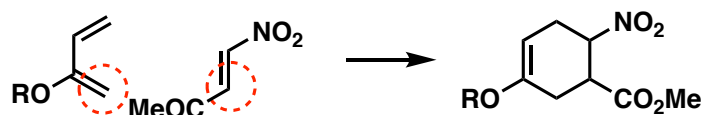
A obtenção do regioisômero desfavorecido pode ser alcançada através de estratégia sintética. Isso pode ser observado no exemplo abaixo.



A obtenção do regioisômero desfavorecido é possível se um grupo retirador mais forte do que CO<sub>2</sub>Me for colocado no outro extremo do dienófilo. Isso altera o coeficiente de LUMO, deixando o maior coeficiente de LUMO no carbono β ao grupo mais fortemente retirador.<sup>2</sup>

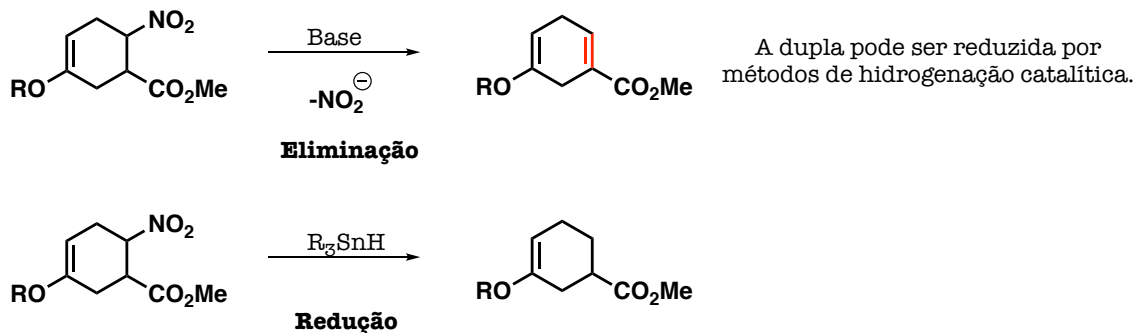


Sabendo disso, o mais simples é desenhar dieno e dienófilo já nas posições corretas para reação, posicionando o local de maior coeficiente de HOMO do dieno junto ao maior coeficiente de LUMO do dienófilo.



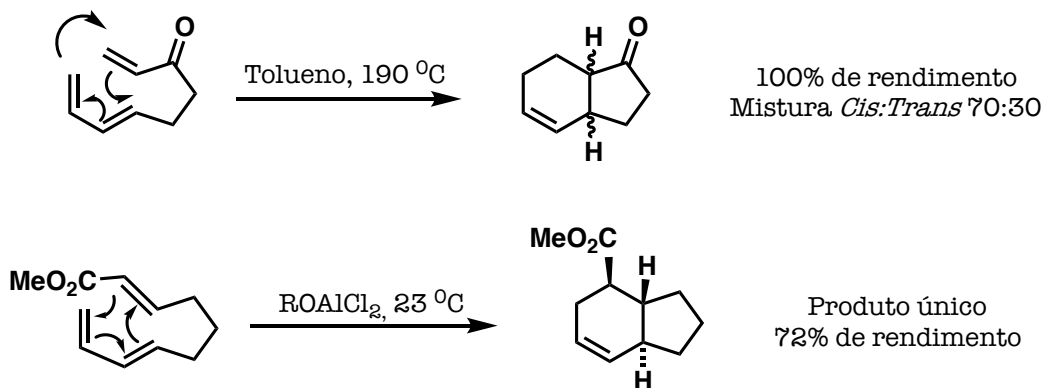
<sup>2</sup> Danishefsky, S. et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2918-2020.

O grupo nitro pode ser removido, após a reação de DA, através de redução ou eliminação. Dessa maneira é obtido o produto desejado após duas ou três etapas sintéticas.<sup>2,3</sup>



Outros exemplos interessantes em termos de regioseletividade de reações de DA são observados em reações intramoleculares. Assim como a estereosseletividade, a regioseletividade pode ser comprometida em reações intramoleculares. Pode ser impossível para os grupos reagentes assumirem as orientações favorecidas.

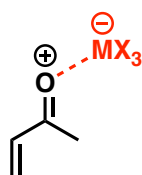
No primeiro exemplo a orientação é a “correta” conforme visto, ou seja, o dieno pode iniciar o ataque da posição com maior coeficiente de HOMO e o ET é *orto*. No segundo exemplo, a orientação não é a que foi vista e somente ocorre, pois é uma reação intramolecular. Nesse caso, leva ao produto através de ET *meta*, com o dieno atacando com a ponta de menor coeficiente de HOMO. A baixa temperatura aqui é devido à catálise por ácido de Lewis.



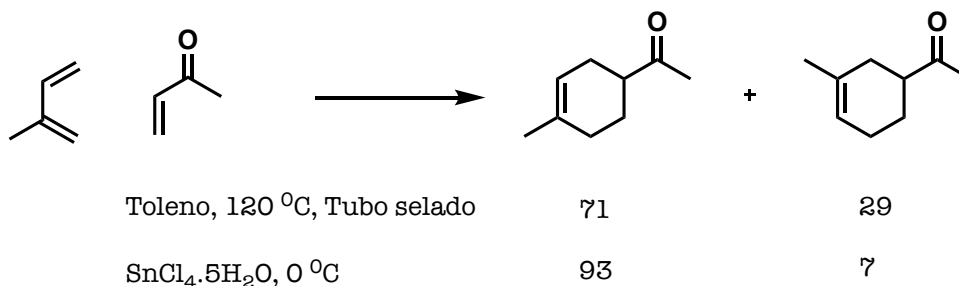
<sup>3</sup> Ono, N. et al, *Tetrahedron* **1985**, 4013-4023.

## 7. Reações de Diels-Alder e Ácidos de Lewis

Ácidos de Lewis podem se ligar ao grupo retirador do dienófilo, catalisando a reação por diminuir ainda mais a energia do LUMO. Outra vantagem da utilização de ácidos de Lewis, é que aumenta a diferença do coeficiente de LUMO, podendo aumentar a regioseletividade em reagentes não simétricos. Isso ocorre, pois um grupo retirador complexado com um ácido de Lewis é um retirador ainda mais poderoso.

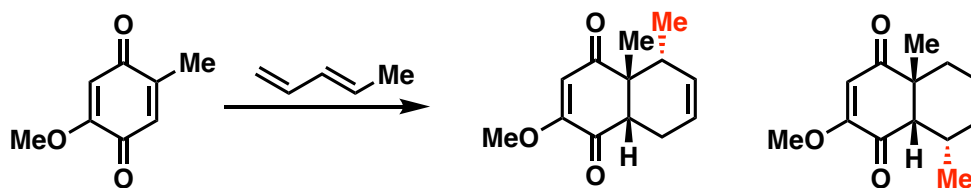


Um exemplo dessa utilização pode ser visto no esquema abaixo. Essa reação é bastante útil, pois produz um padrão de substituição (“*para*”) comum em terpenos. No entanto, a regioseletividade conseguida com um grupo metila no dieno não é muito elevada, pois grupos alquila são doadores de elétrons fracos. A reação leva a uma regioseletividade de 71:29 e se processa a 120 °C em tubo selado. Na presença de ácido de Lewis (nesse caso, SnCl<sub>4</sub>) a reação pode ser realizada a mais baixa temperatura (abaixo de 25 °C), sem ser em tubo selado e a regioseletividade aumenta para 93:7.



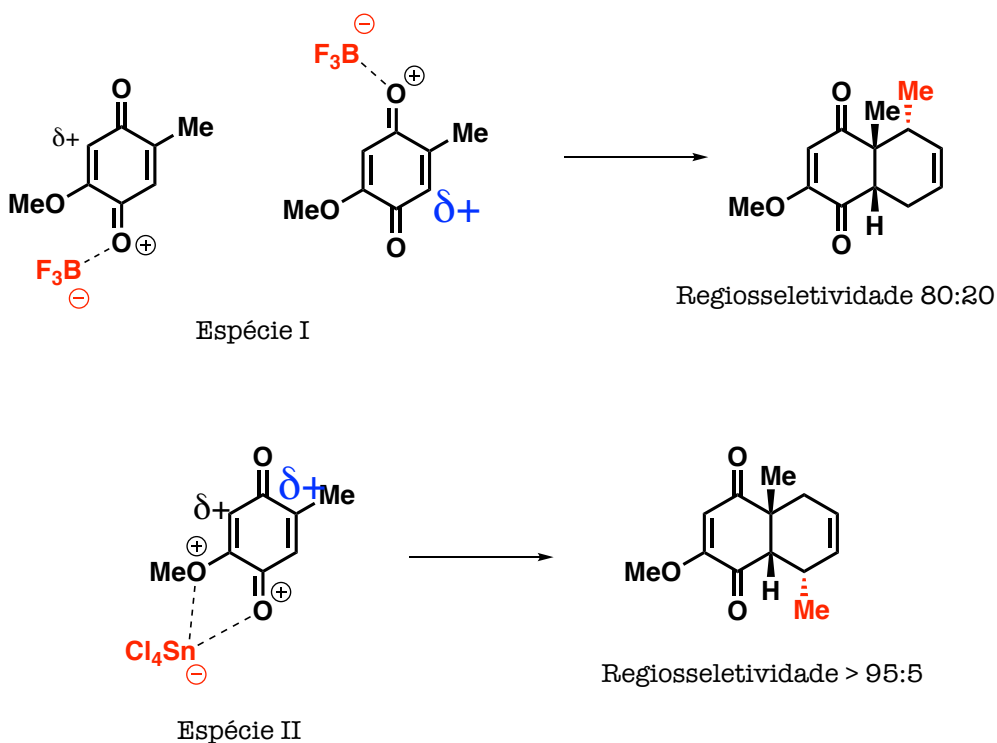
Outro exemplo interessante da utilização de ácidos de Lewis em reações de DA é o regiocontrole quando são empregadas quinonas e dois tipos diferentes de ácidos de Lewis.<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Reusch, W. et al, *J. Org. Chem* **1980**, 45, 5013-5015.



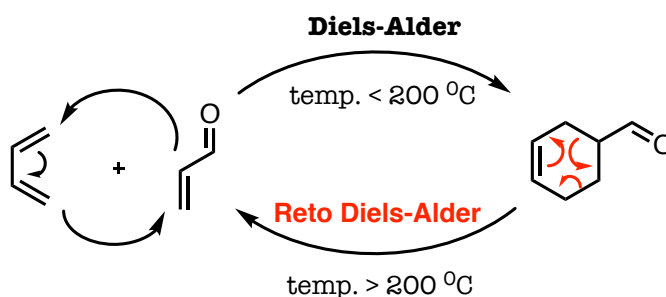
Condições	Proporção
Sem ácido, 100 °C	50:50
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , -20 °C	80:20
SnCl <sub>4</sub> , -20 °C	< 5:95

A diferença em termos de regioseletividade pode ser explicada pelo átomo central do ácido de Lewis utilizado. O boro aceita somente 4 ligantes e, por isso, forma o primeiro tipo de complexo do esquema abaixo (Espécie I). Essa complexação pode ocorrer em qualquer um dos oxigênios, como mostrado abaixo, mas a posição mais ativada é o carbono  $\beta$  menos substituído. Entre os dois possíveis carbonos  $\beta$  menos substituídos, a segunda opção é mais reativa por não possuir a doação de elétrons por efeito mesomérico da metoxila (doador mais forte). Já o estanho, oferece possibilidade de quelação com os dois oxigênios presentes, formando a Espécie II. Nesse caso, a maior ativação ocorre no carbono mais substituído. Esse fato também é reflexo do efeito doador de elétrons da metoxila, mesmo quelado.



## 8. Retro Diels-Alder e os aspectos termodinâmicos

É muito comum a utilização de temperaturas elevadas para a realização de reações de DA. Na maioria das vezes, elas ocorrem em bons rendimentos até temperaturas próximas a 200 °C. Acima dessa temperatura, o aduto de DA pode ser decomposto aos seus reagentes iniciais, ou seja, o dieno e o dienófilo. Essa decomposição é chamada de Retro Diels-Alder.



Observando a Equação de Gibbs ( $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ), sabe-se que o valor de  $\Delta G$  deve ser negativo para que uma reação seja espontânea. O termo entálpico ( $\Delta H$ ) pode ser calculado com base, principalmente, na observação das ligações formadas e quebradas ao longo de uma reação. No caso de uma reação de DA, três ligações  $\pi$  são rompidas, enquanto uma nova ligação  $\pi$  e

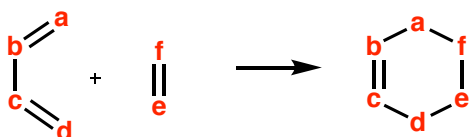
duas ligações  $\sigma$  são formadas. Como as ligações  $\sigma$  são mais fortes do que ligações  $\pi$ , o  $\Delta H$  é negativo, ou seja, exotérmico.

O outro termo, o termo entrópico ( $-T\Delta S$ ) possui  $\Delta S$  que é sempre negativo, pois duas moléculas reagentes levam a um produto e, esse produto é um ciclo (menor grau de liberdade). No entanto, a temperatura ( $T$ ) é sempre positiva. Dessa forma o termo entrópico, se torna positivo, pois tem-se o sinal negativo multiplicando o valor negativo do termo ( $- [-T\Delta S]$ ).

Isso quer dizer que, se o termo entrópico aumentar muito, o  $\Delta G$  torna-se positivo. Isso pode ocorrer quando a temperatura excede  $200^\circ\text{C}$ . Quando o  $\Delta G$  é positivo, a reação é desfavorecida e ocorre a retro Diels-Alder. Em temperaturas mais baixas, o termo entálpico é mais importante e a reação de DA é favorecida.

## 9. Hetero Diels-Alder<sup>5</sup>

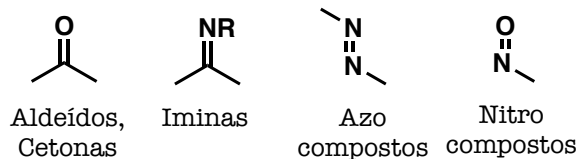
As reações de hetero DA são um dos principais métodos de síntese de heterocíclis. Se os átomos de carbono **a** ou **d** do dieno forem trocados por um heteroátomo, ou mesmo os átomos **e** e **f** no dienófilo, heterocíclis são formados.



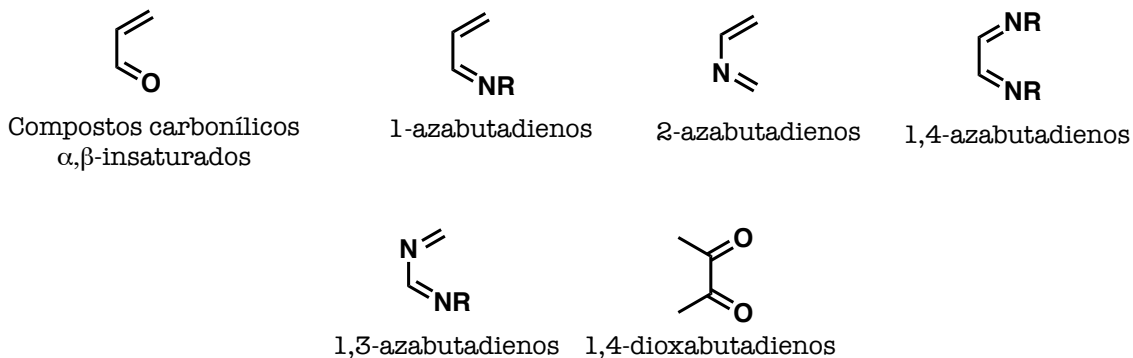
Muitos heterodienos e heterodienófilos diferentes foram desenvolvidos e utilizados ao longo dos anos. Alguns exemplos podem ser observados abaixo.

<sup>5</sup> Tietze, L. F. and Georg Kettschau, *Topics in Current Chemistry*, 189, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1997**.

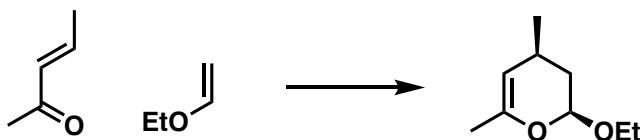
### Heterodienófilos



### Heterodienos

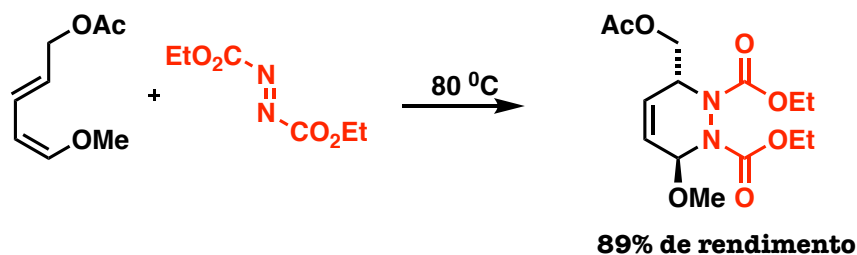


Um exemplo de uma reação Hetero Diels-Alder pode ser observado no esquema abaixo, onde uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada age como dieno e um enol éter é o dienófilo. Nesse caso, o heteroátomo presente no heterociclo vem do dieno. A estereoquímica pode ser prevista da mesma forma já explicada anteriormente.



O heteroátomo presente no heterociclo pode vir também do dienófilo. Um dienófilo bastante utilizado é o DEAD (Azodicarboxilato de dietila – *Diethyl AzoDicarboxylate*). O DEAD sozinho pode equilibrar de *E* para *Z*, mas o *E* predomina no meio. O exemplo escolhido leva a um excelente rendimento, com os grupos acetato e metoxila em *trans*, como previsto com as regras já explicitadas. Os nitrogênios do heterociclo são planares.



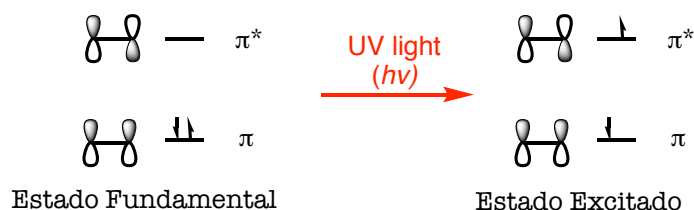


## Outros tipos de Reações de Cicloadição

### 1. Reações de cicloadição [2+2] sob o controle Fotoquímico

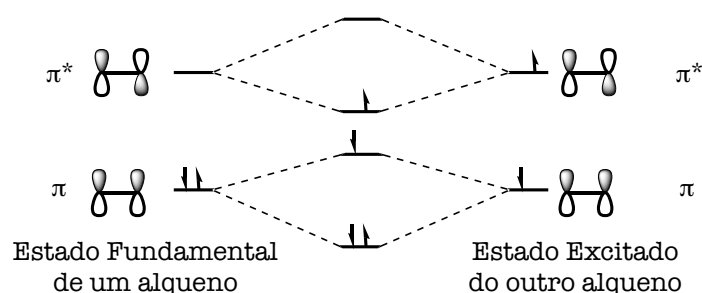
Todos os exemplos de reações de Diels-Alder vistos até aqui ocorrem sob controle térmico, ou seja, com o aumento da temperatura. No entanto, as reações de cicloadição também podem ocorrer através de exposição à luz, ou seja, sob controle fotoelétrico. Os resultados para esse método podem ser diferentes dos resultados observados sob controle térmico. Muitas cicloadições não permitidas pelo método térmico, podem ocorrer por controle fotoquímico.

Por exemplo, ao tentar juntar dois alquenos ou dois compostos com uma única ligação dupla por cicloadição, foi visto no item 2 das Reações de Diels-Alder que a simetria não fica correta e a reação não ocorre. Fotoquimicamente, um desses compostos pode ser transformado em seu estado excitado. Para isso, um elétron é excitado do orbital  $\pi$  para o orbital  $\pi^*$  através de aplicação de luz.



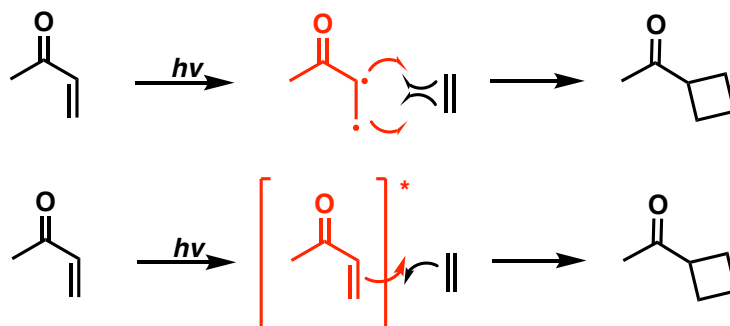
**Atenção:** O orbital  $\pi^*$  é o LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) do eteno. Quando no estado excitado, esse orbital recebe um elétron e agora é um SOMO. Um **SOMO** é um orbital molecular ocupado por um só elétron (*singly occupied molecular orbital*), presente em radicais livres.

O estado excitado de um alqueno pode ser combinado com o estado fundamental de outro, resolvendo o problema da simetria. A combinação dos dois orbitais  $\pi$  ligantes leva a dois orbitais moleculares com três elétrons. Desses, dois ficam em orbital de menor energia e um vai para um orbital de maior energia. A combinação dos orbitais antiligantes  $\pi^*$  leva, também, a dois novos OMs que contém ao todo um elétron. Esse elétron fica em um nível de menor energia do que o anterior. Ao todo, três elétrons sofrem um abaixamento de energia e somente um aumenta sua energia. Assim, a ligação pode ocorrer.



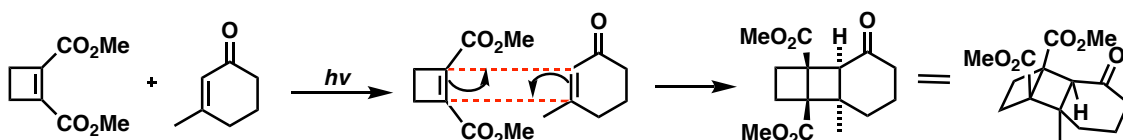
Os alquenos podem ser dimerizados dessa maneira, mas uma reação mais interessante do ponto de vista sintético ocorre quando dois alquenos diferentes são reagidos. Se um dos alquenos possuir um grupo conjugado, absorverá a luz sozinho, enquanto o outro permanecerá no estado fundamental.

O mecanismo desse tipo de reação é difícil de ser desenhado, pois como representar um alqueno excitado? Bem, alguns autores representam como um diradical, já que cada elétron está sozinho em um orbital diferente. Outros, preferem escrever como uma reação concertada e marcar o alqueno excitado com um asterisco.



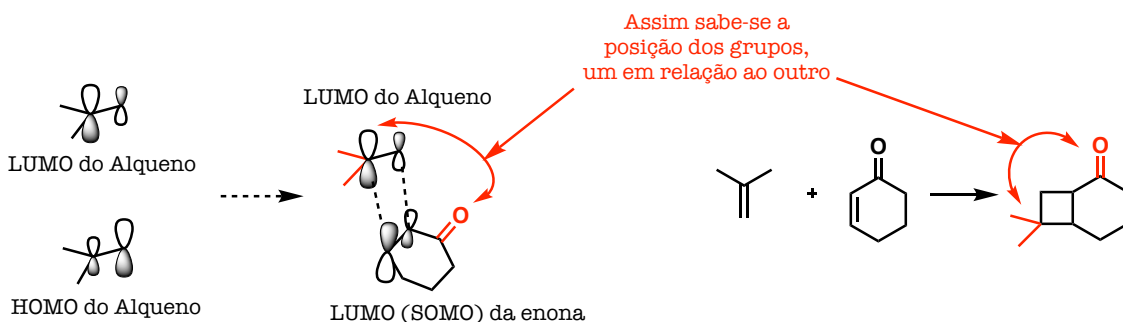
**Atenção:** Pode ser observado que, quando se considera como um radical livre, a seta utilizada tem meia ponta. Já, quando se utiliza o asterisco, a seta é inteira. Se alguma dúvida restar sobre a utilização de setas, material apropriado deve ser consultado no site [www.patyqmc.ufsc.br](http://www.patyqmc.ufsc.br).

A reação é estereoespecífica com relação ao alqueno de partida, mas não existem uma regra *Endo*, pois não há uma dupla ligação sendo formada. Geralmente, o ET menos impedido estereamente é preferido. No exemplo abaixo, as linhas pontilhadas mostram a ligação sendo formada e ao longo da reação, o menor impedimento estereo ocorrendo.



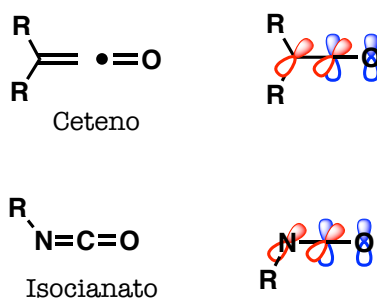
Apesar de parecer não favorecida, por formar um ciclo de quatro membros, após a formação do produto, não há volta e, essa é uma das razões para a reação funcionar. No produto, não há mais ligação dupla carbono-carbono para que ocorra a absorção de luz e a reação reversa.

Em termos de regioselectividade esse tipo de reação é diferenciado, pois há a interação de HOMO com HOMO e LUMO (SOMO) com LUMO, das espécies reagentes. O maior coeficiente de LUMO é o oposto do maior coeficiente de HOMO, para a mesma ligação. Como existe um elétron no LUMO (SOMO) do reagente excitado, a interação LUMO (SOMO)/LUMO é ligante e leva ao produto observado. Para facilitar, pode-se desenhar o produto que não se esperaria em uma reação normal, ou seja, com interação HOMO/LUMO.



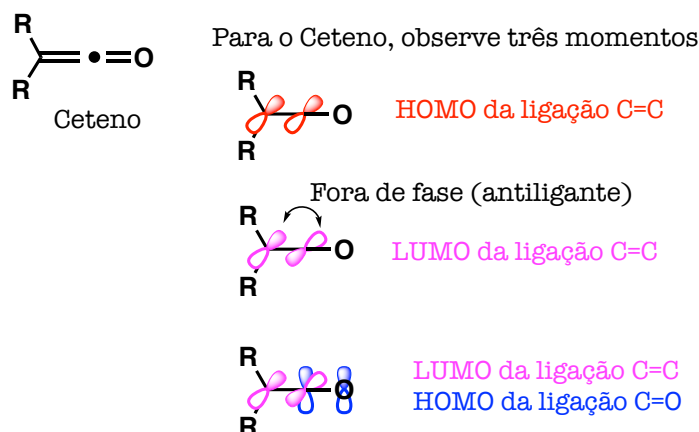
## 2. Reações de cicloadição [2+2] sob o controle térmico

Apesar de alquenos simples não terem a simetria correta para reagirem entre si em cicloadições térmicas [2+2], ciclos de quatro membros podem ser formados por cicloadições térmicas. Para que isso ocorra, uma espécie eletrofílica diferente deve ser utilizada. Os exemplos mais importantes são os cetenos e os isocianatos. Ambos têm duas ligações  $\pi$  com os ângulos corretos.

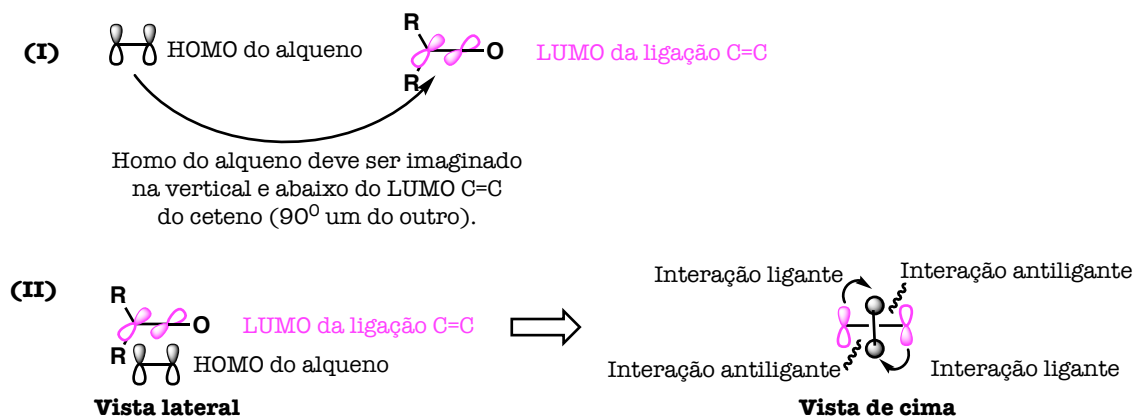


Como foi relatado anteriormente, a cicloadição entre dois alquenos simples em [2+2] não ocorre, pois a combinação HOMO/LUMO é antiligante em uma das pontas. No entanto, se um alqueno virasse a  $90^\circ$  do outro, existe uma maneira de o HOMO de um poder ligar com o LUMO do outro. Mesmo assim, há a necessidade de um terceiro orbital na simetria correta para isso funcionar, por isso com alquenos simples não funciona. Para entender melhor, o desenho abaixo deve ser observado. Nele, o ceteno é utilizado como exemplo.

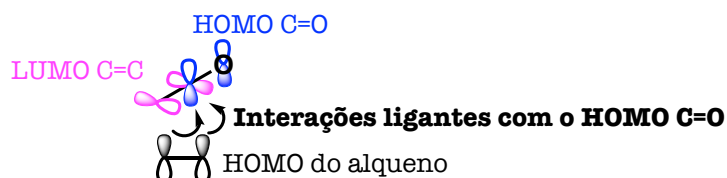
Primeiro, deve-se observar os orbitais do ceteno: HOMO e LUMO da ligação C=C (primeiro e segundo desenhos). Também é interessante a representação do LUMO C=C junto com o HOMO C=O (terceiro desenho) para que a explicação seja mais clara.



Também deve-se considerar o HOMO do alqueno que irá reagir com o ceteno. Em um segundo momento, o LUMO da ligação C=C do ceteno e o HOMO da ligação C=C do alqueno devem ser imaginados a 90° um do outro, conforme o desenho abaixo. Esses momentos podem ser observados em (I) e (II), respectivamente.

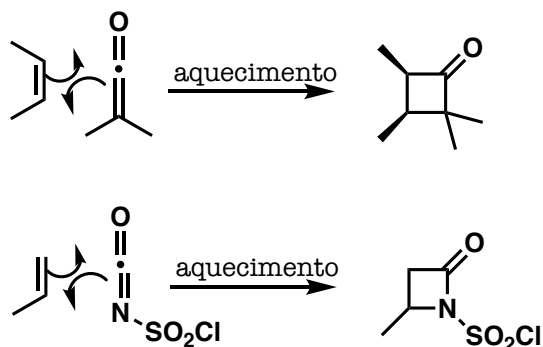


De fato, existem, assim a 90°, duas interações ligantes. No entanto, existem também duas interações antiligantes. Para que o balanço fique favorável à ligação, um terceiro orbital deve ser adicionado em uma das pontas do LUMO, com o ângulo e simetria corretos. Esse orbital vem do HOMO da ligação C=O do ceteno. Ele liga-se corretamente ao HOMO do alqueno interagindo e fazendo o balanço de interações ligantes ficar positivo.



Por isso, com dois alquenos simples não funciona. No entanto, com uma espécie contendo outra ligação dupla a 90° da primeira dá certo! O mesmo vale para o isocianato.

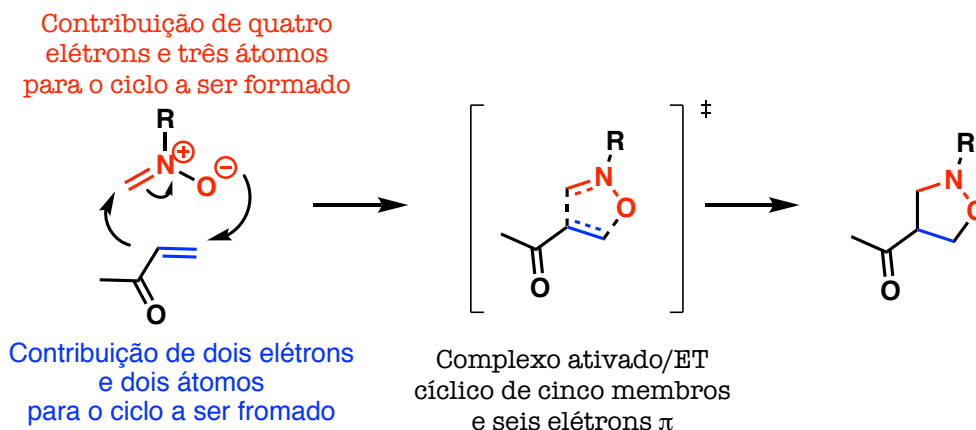
Ao final, quando o ceteno é o reagente, uma ciclobutanona é obtida como produto. Quando é o isocianato o reagente, o produto é uma  $\beta$ -lactama.



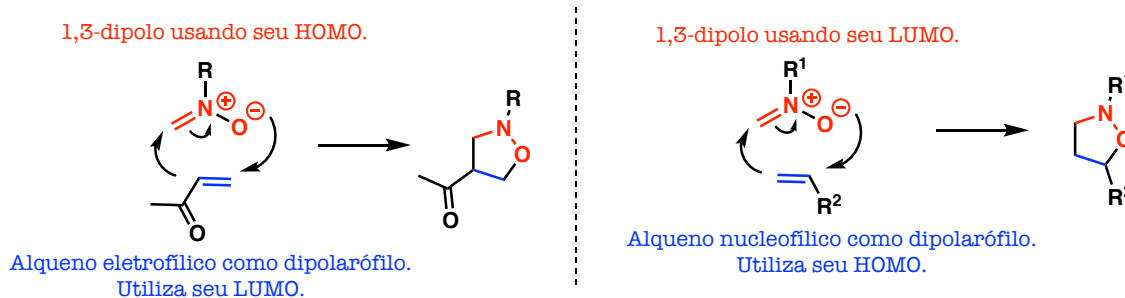
### 3. Cicloadições 1,3-dipolares ou [3+2]

E como sintetizar ciclos de cinco membros através de cicloadições? É possível? A resposta é sim! São cicloadições [3+2] que precisam de reagentes especiais, com três átomos e quatro elétrons. Esses reagentes são chamados de 1,3-dipolos. Isso garante um ET cíclico de cinco membros com seis elétrons  $\pi$ .

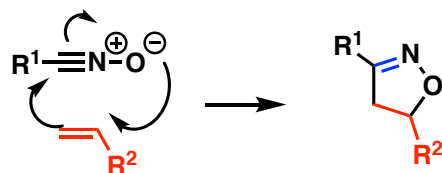
Um exemplo de reagente eficiente para esse tipo de cicloadição é uma nitrona, que contém um átomo de oxigênio nucleofílico em uma das pontas, contém nitrogênio carregado positivamente no meio e, uma dupla eletrofílica em outra extremidade.



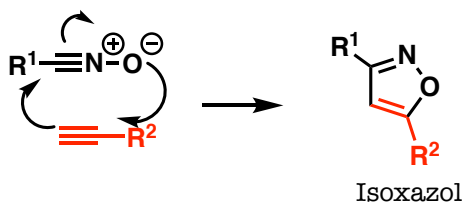
A nitrona, que pode ser racionalizada como um *N*-óxido de imina, possui quatro elétrons: dois elétrons  $\pi$  N=C e os outros dois de um par não compartilhado do oxigênio. O componente de dois elétrons é um alqueno, assim como em Diels-Alder, **mas agora chamado dipolarófilo**. Alquenos simples, que são dienófilos ruins, são bons dipolarófilos, assim como alquenos eletrodeficientes também o são. A diferença entre dienos e 1,3-dipolos é que, dienos são nucleofílicos e preferem reagir com seu HOMO atacando alquenos eletrodeficientes (dienófilos). Já os 1,3-dipolos, como o nome sugere, são nucleofílicos em uma ponta, mas eletrofílicos na outra. Eles podem utilizar tanto seu HOMO quanto seu LUMO, dependendo se o dipolarófilo é rico em elétrons ou deficiente.



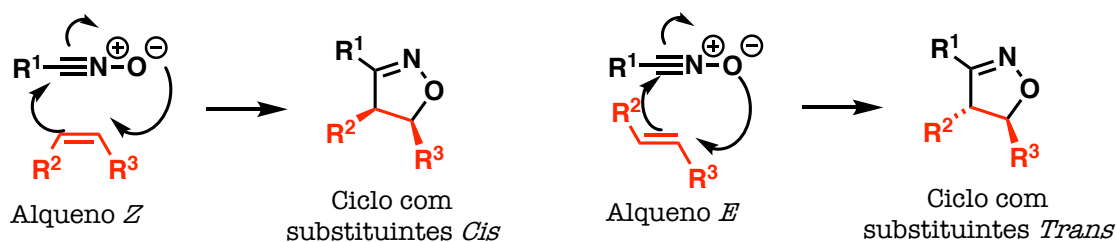
Reagentes 1,3-dipolares lineares como o óxido de nitrila, também podem ser utilizados nas ciclizações [3+2]. Nesse caso, uma das ligações  $\pi$  do reagente permanece no produto.



O reagente utilizado como dipolarófilo também pode ser linear, ou seja, um alquino pode ser utilizado. Assim, uma das ligações  $\pi$  do alquino permanece no produto formado. Se forem utilizados dois reagentes lineares (com tripla ligação) o produto terá duas ligações  $\pi$ . Sendo assim, haverá a formação de um isoxazol, um heterociclo aromático.

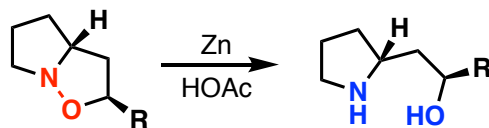


A regra *Endo*, não existem quando não há grupos retiradores para interagir ao longo do espaço. No entanto, a estereoquímica do alqueno é mantida no produto, como é comum em reações concertadas.

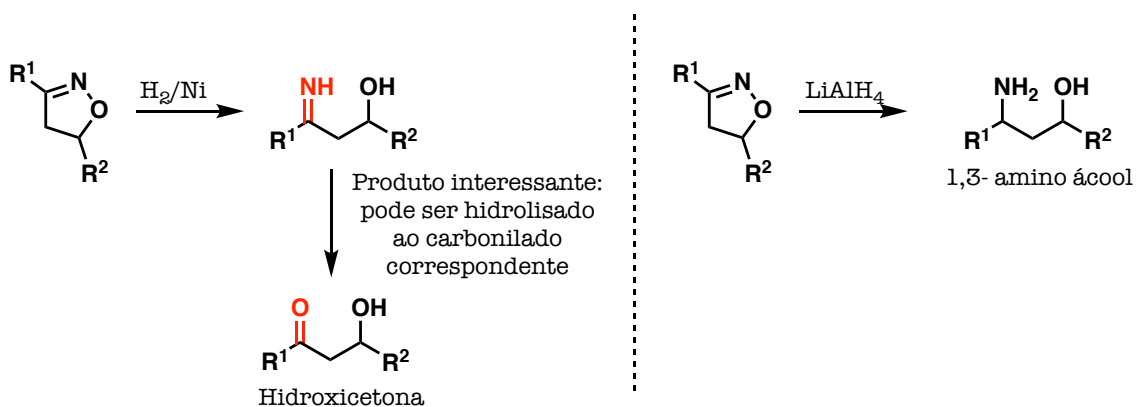


Outra característica importante em reações de cicloadição [3+2] é a versatilidade sintética do produto, devido a fraca ligação N-O. Várias metodologias redutoras como as que utilizam  $\text{LiAlH}_4$  ou zinco metálico, ou hidrogenação catalítica, levam aos grupos NH e OH sem alterar a estereoquímica do restante da molécula. Forma-se amino álcoois com uma interessante relação 1,3 entre os grupos funcionais.

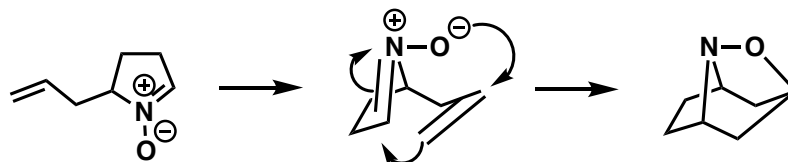




No caso de produtos com ligações duplas, como a ligação N-O é fraca, é possível reduzi-la sem reduzir, por exemplo a dupla C=N. Para isso reagentes mais brandos podem ser utilizados, como hidrogênio sob catálise metálica (hidrogenação catalítica). Esse método leva a uma imina que, geralmente, hidrolisa durante o tratamento final. O produto isolado é, então um hidroxiálcool. Já, se agentes redutores mais fortes, como  $\text{LiAlH}_4$ , forem utilizados, a redução é completa e o amino álcool é obtido.



A versão intramolecular também é possível se a nitrona e um alqueno estiverem presentes na mesma molécula. A molécula se dobra da única forma que é possível para levar ao produto.



## Bibliografia

Material baseado ou retirado de artigos citados ao longo do texto e de:

