

QUÍMICA ORGÂNICA AVANÇADA A

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 209 (bloco K)



biolab

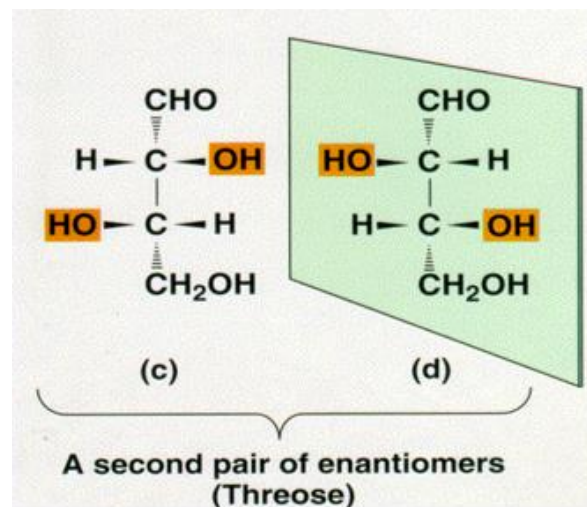
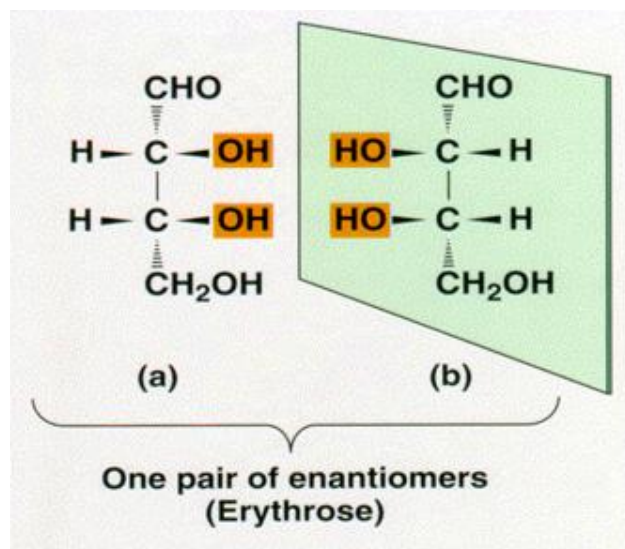
3ª Parte - Ementa

- Processos de enolização.
- **Modelos de adição ao grupo carbonila.**
- Estados de transição Zimmerman-Traxler em compostos carbonílicos.

Isômeros com mais de um carbono quiral

(Relembrando)

Enantiômeros têm propriedades físicas e químicas iguais.



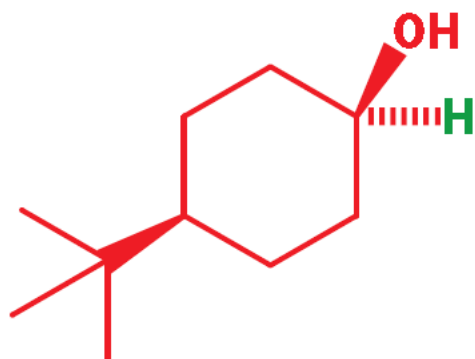
Diastereoisômeros têm propriedades físicas e químicas diferentes. Ex.: (a) e (c), (a) e (d), (b) e (c), (b) e (d).

Diastereosseletividade

Diastereoisômeros Cíclicos

(Relembrando)

Diastereoisômeros também podem ser cíclicos. Perceba que os isômeros *cis* e *trans* do 4-*t*-butilcicloexanol possuem propriedades físicas diferentes.



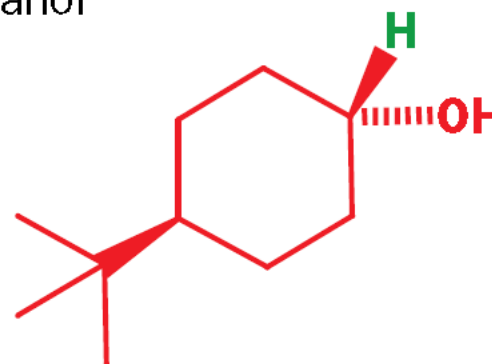
cis isomer

cis 4-*t*-butylcyclohexanol

mp 82–83 °C

$^1\text{H NMR}$: δ_{H} of green proton 4.02

4-*t*-butylcyclohexanol



trans isomer

trans 4-*t*-butylcyclohexanol

mp 80–81 °C

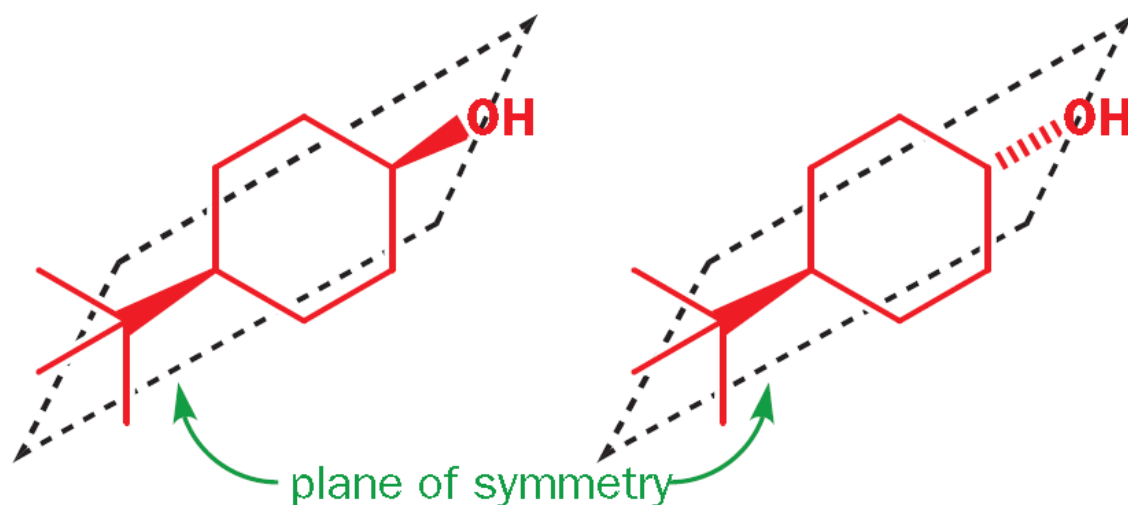
$^1\text{H NMR}$: δ_{H} of green proton 3.50

Diastereoisômeros Aquirais

(Relembrando)

cíclicos

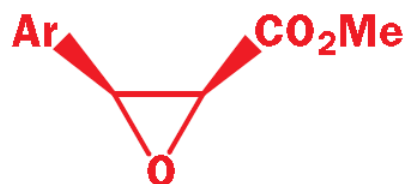
Os diastereoisômeros do 4-*t*-butilcicloexanol possuem plano de simetria. Portanto, não apresentam quiralidade (não desviam a luz plano polarizada). São chamados de compostos meso.



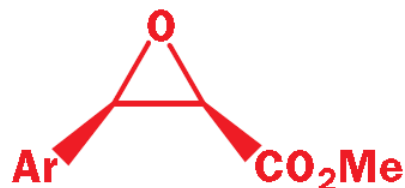
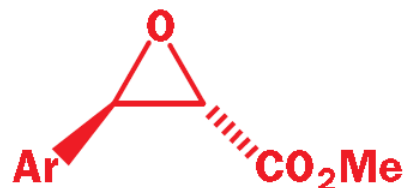
Diastereoisômeros Quirais

(Relembrando)

cíclicos



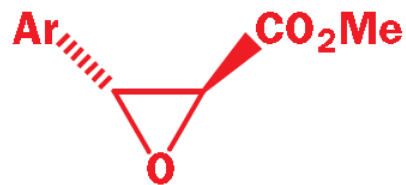
structures have no plane of symmetry, so they must be chiral



mirror plane

just to check, reflect two structures in mirror plane

two new structures are nonsuperimposable on original structures



again, just to check, turn new structures over to superimpose on original structures

not superimposable on original structures

O que ocorre com os isômeros do ácido tartárico?

Resumindo

● Enantiomers and diastereoisomers

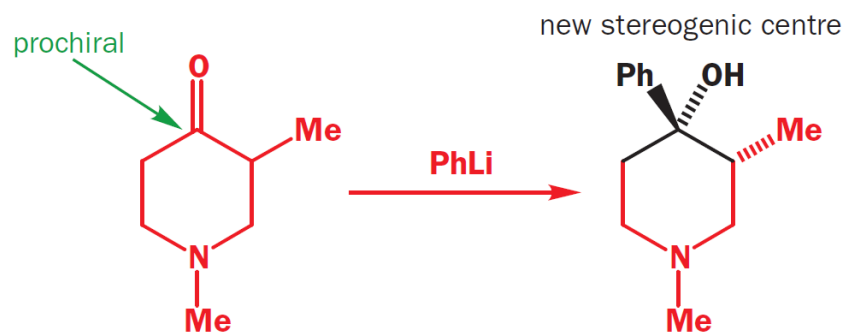
- **Enantiomers**—stereoisomers that are mirror images of one another
- **Diastereoisomers**—stereoisomers that are not mirror images of one another

● Reactions that make single diastereoisomers

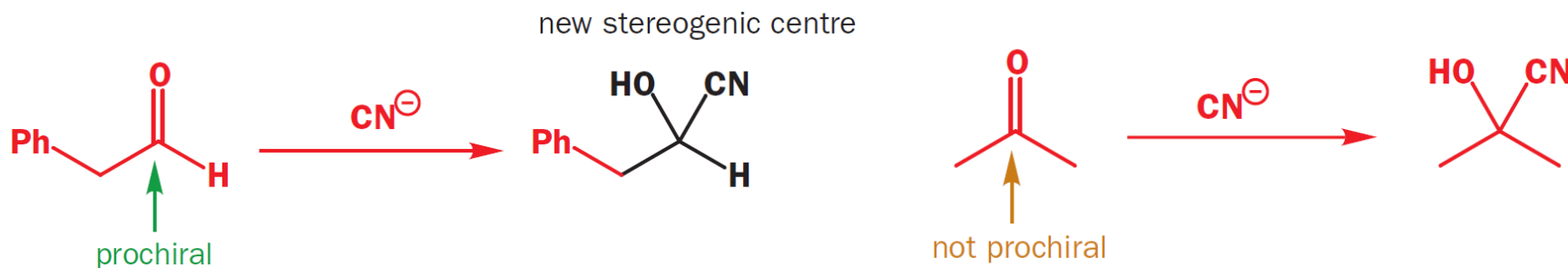
- **Stereospecific reactions**—reactions where the mechanism means that the stereochemistry of the starting material determines the stereochemistry of the product and there is no choice involved
- **Stereoselective reactions**—reactions where one stereoisomer of product is formed predominantly because the reaction has a choice of pathways, and one pathway is more favourable than the other

Pró-quiralidade

Substituição na carbonila pró-quiral da ceto-amina abaixo leva a formação de 2 pares de diastereoisômeros. Quem são eles?

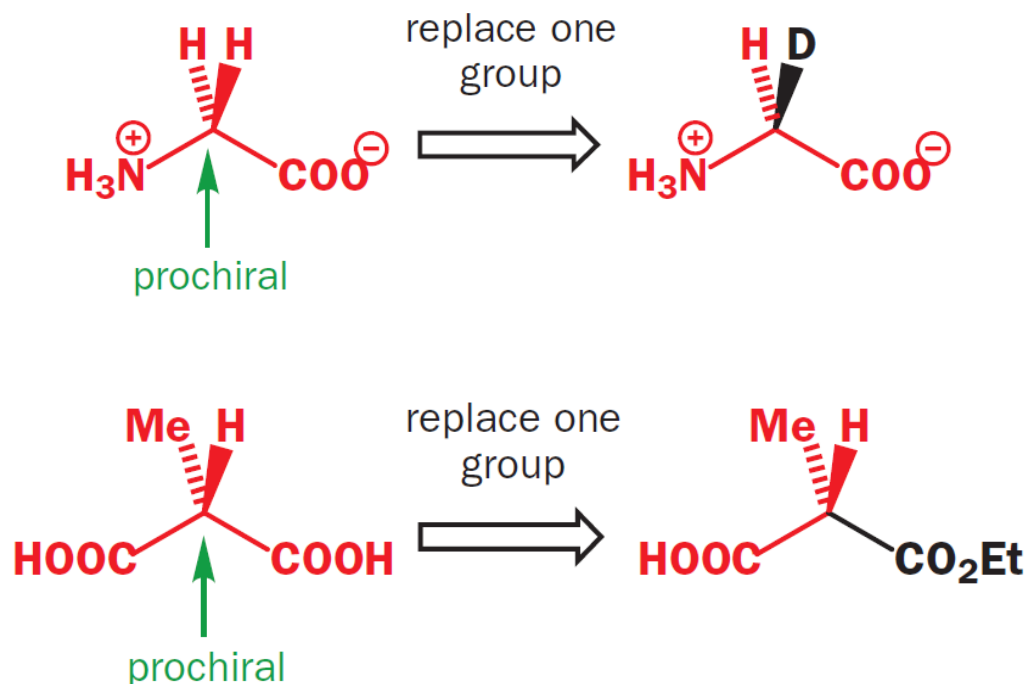


Uma carbonila pode ser pró-quiral sem que o composto apresente um centro estereogênico.



Pró-quiralidade

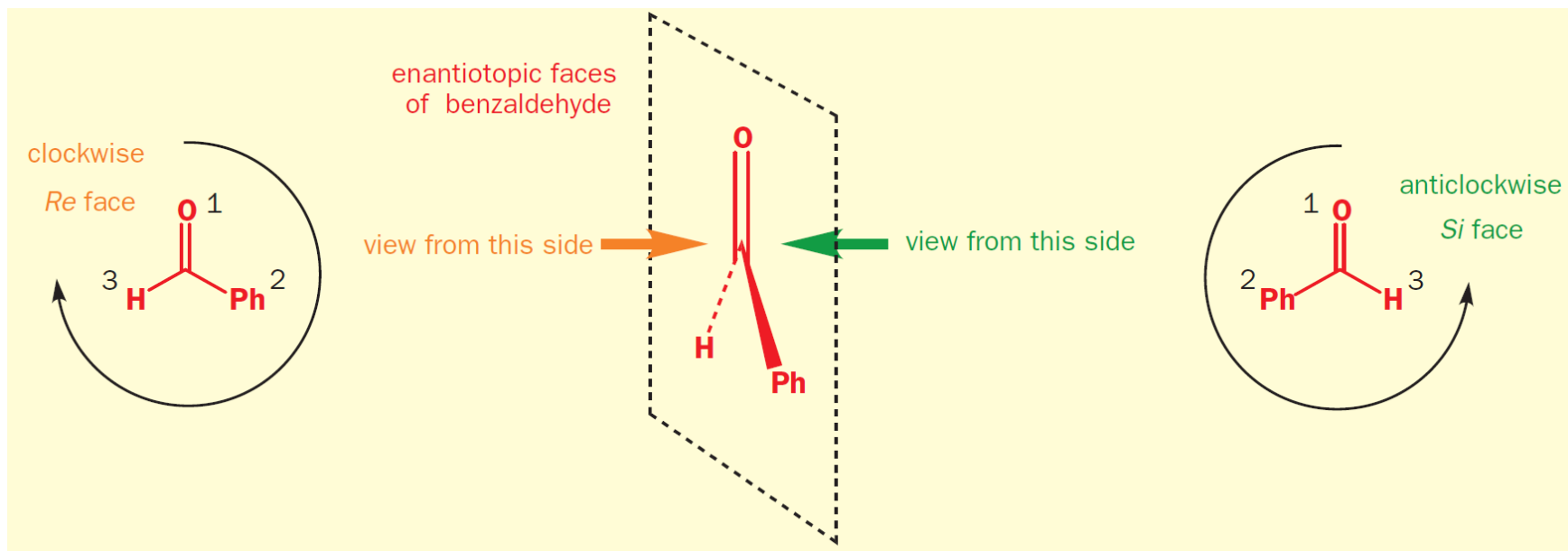
Mesmo carbonos quaternários podem ser pró-quirais. Modificação de prótons enantiotópicos (não diferenciados por ^1H -RMN) geram novo centro quiral.



Pró-quiralidade

(FACES *Re* e *Si*)

As faces da carbonila podem ser identificadas utilizando-se as regras de Kahn-Prelog-Ingold.

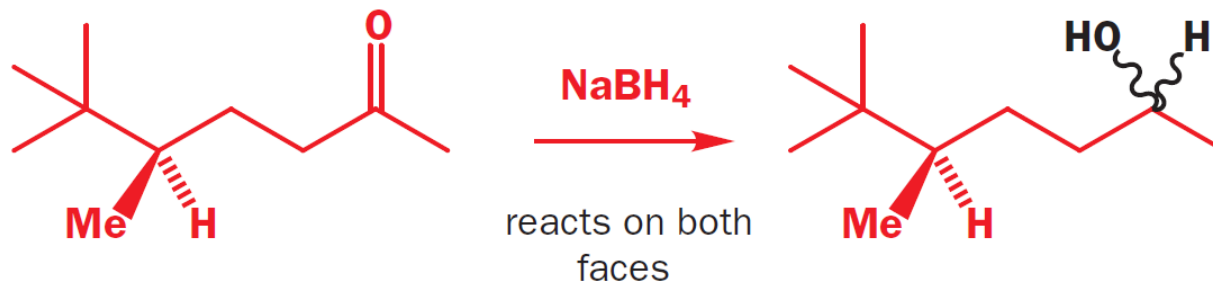


Movimento horário = Configuração *Re* (*rectus*)

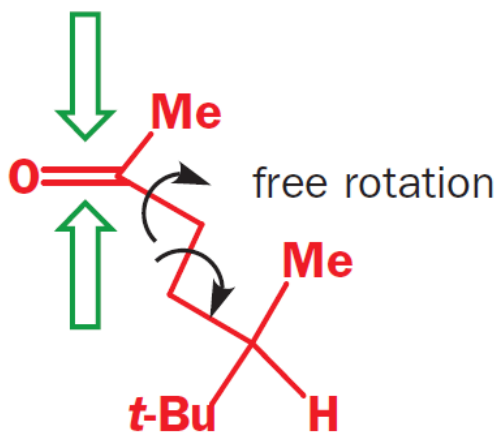
Movimento anti-horário = Configuração *Si* (*sinister*)

Faces Diastereotópicas

Adição a carbonila afastada do centro assimétrico



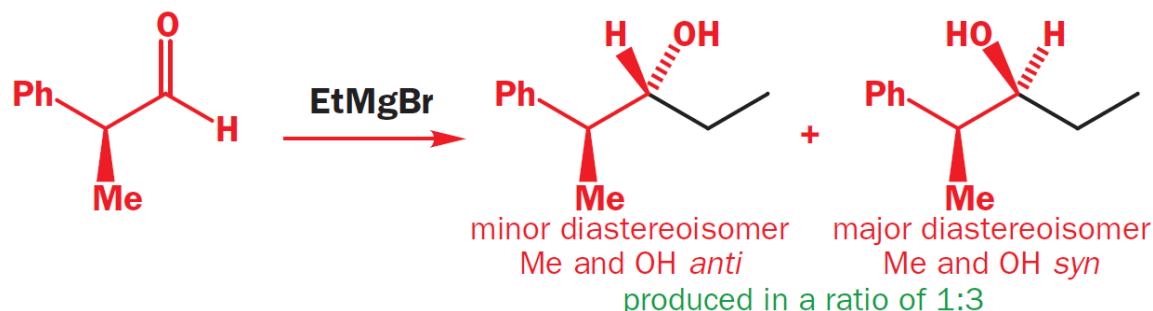
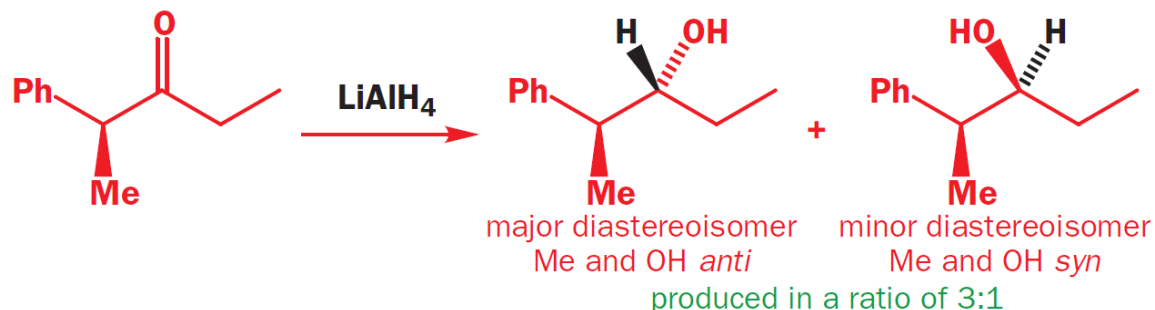
diastereotopic faces



Apesar das faces serem diastereotópicas, a adição leva a uma mistura racêmica devido a rotação livre.

Faces Diastereotópicas

Porém, quando o centro quiral está próximo à carbonila, observa-se uma grande influência na diastereosseletividade.



Como explicar a inversão nas proporções isoméricas obtidas?

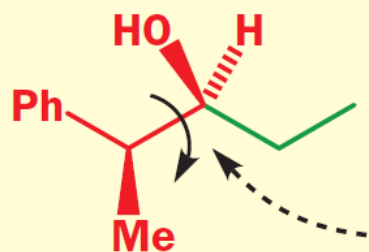
Apesar da proporção diastereosseletiva estar invertida, a adição do nucleófilo ocorreu na mesma face da carbonila para ambos os casos. O que se diferencia é o grupo adicionado (H e Et)

Faces Diastereotópicas

(como desenhar?)

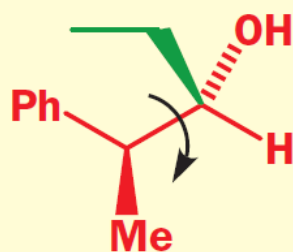
A dica é colocar a cadeia em zig-zag mais longa no plano da folha.

major diastereoisomer
Me and OH *syn*

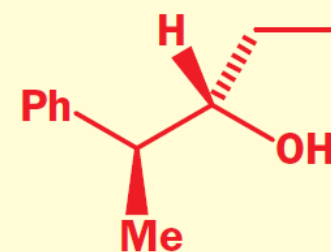


rotate right-hand
half of molecule
about this bond

alternative view of major
diastereoisomer, showing Et
has added from front face



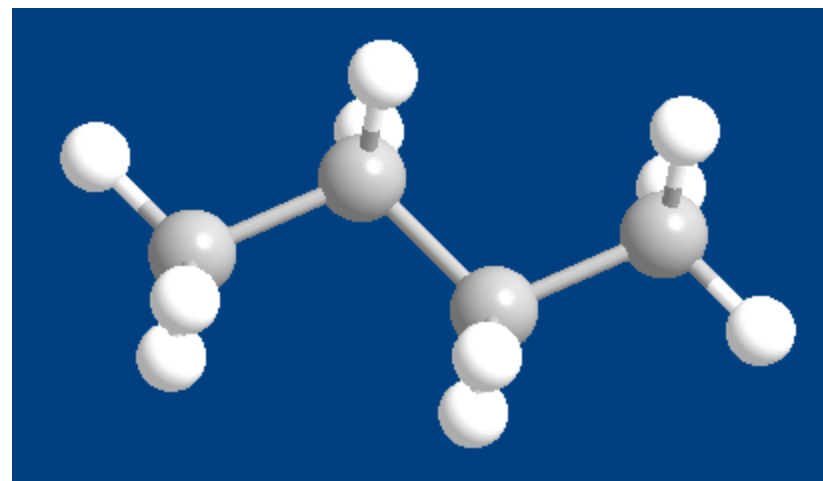
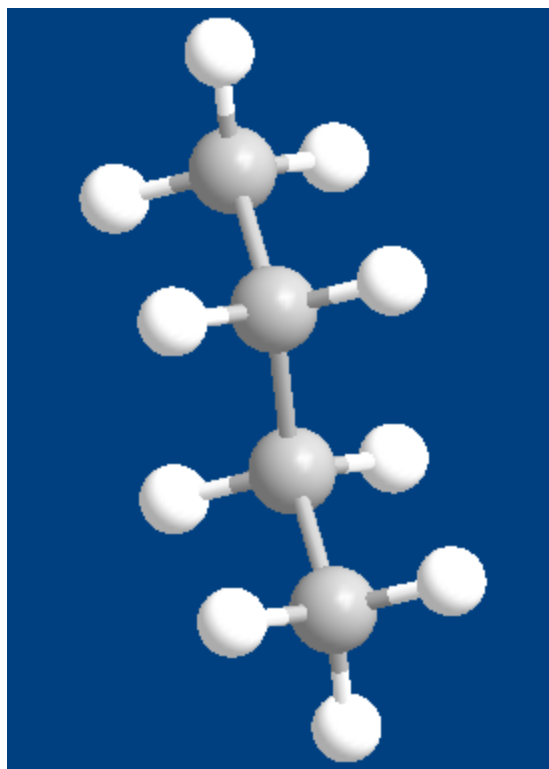
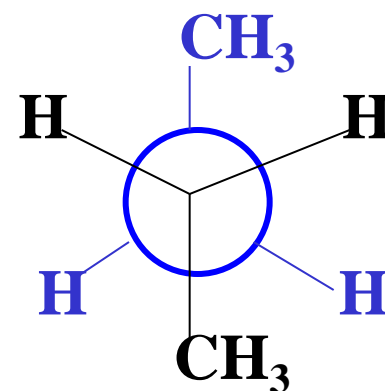
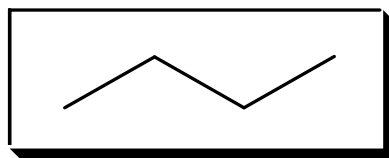
a third view of the same
diastereoisomer



Caso a rotação mental ainda não seja simples, utilizar modelos moleculares.

ANÁLISE CONFORMACIONAL BUTANO

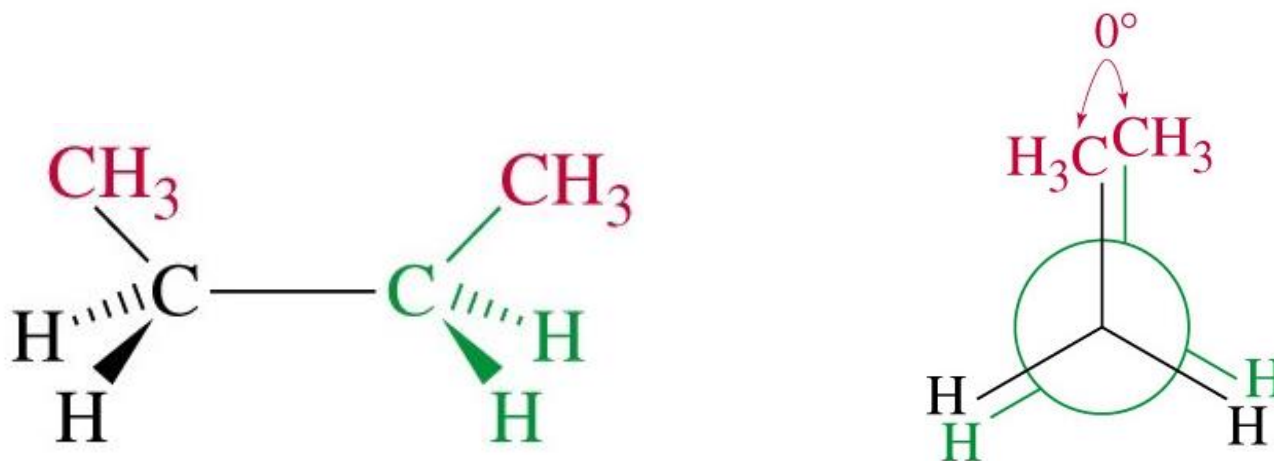
(recordando)



Projeção de Newman

(Butano - recordando)

- Maior energia tem os grupos metilas eclipsados.
- Alta tensão estérica
- Ângulo entre as metilas = 0°

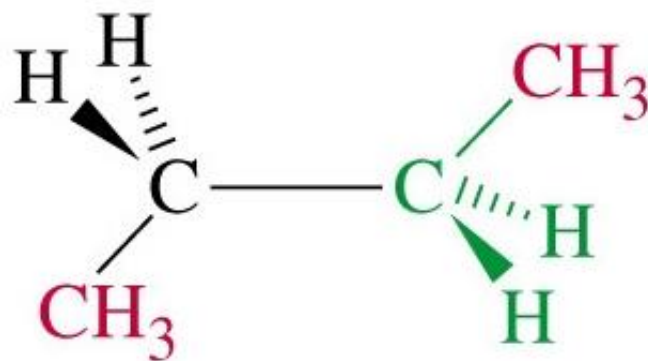


Totalmente eclipsada

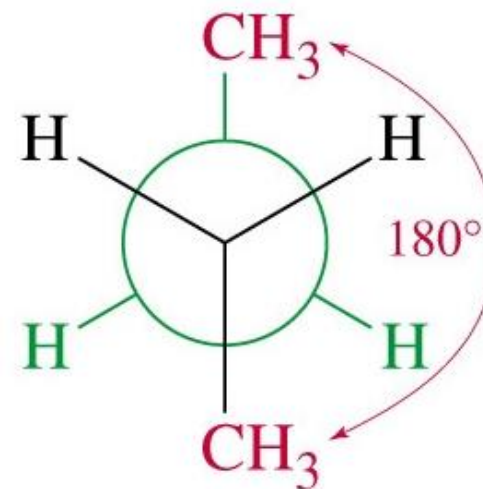
Projeção de Newman

(Butano - recordando)

- Menor energia entre as metilas anti (mais afastadas).
- Menor tensão estérica
- Ângulo entre as metilas = 180°



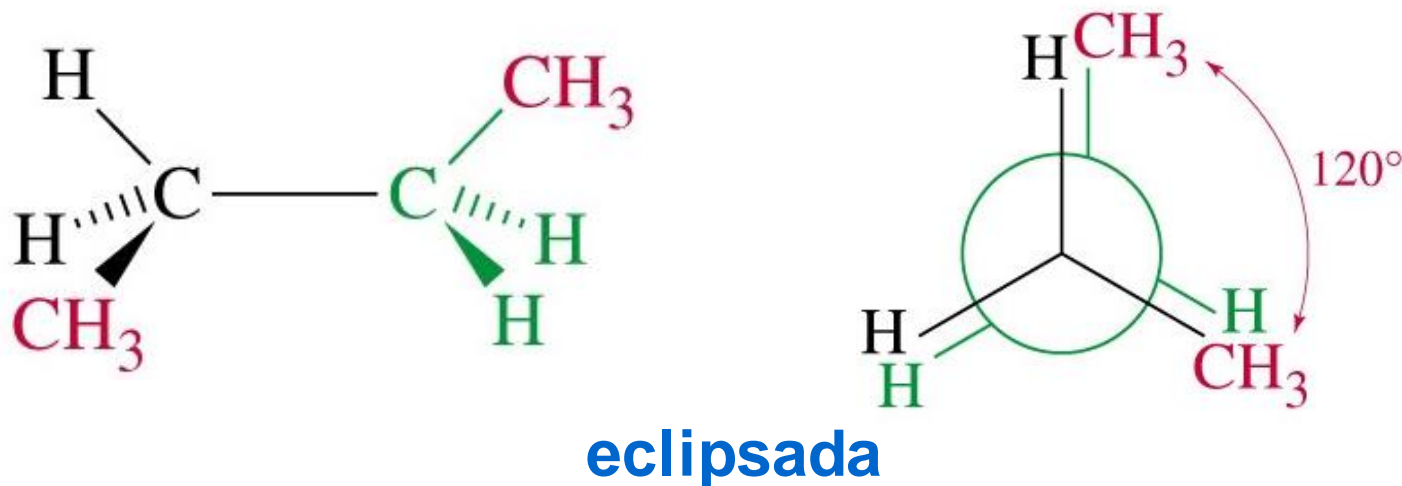
anti



Projeção de Newman

(Butano - recordando)

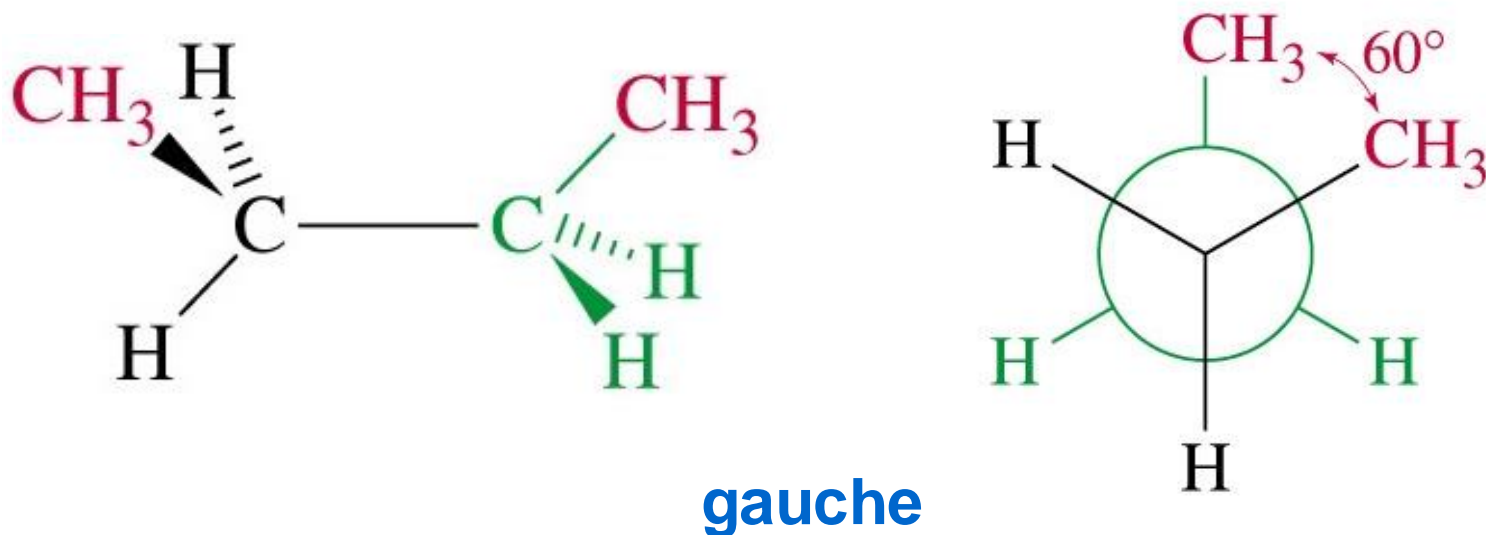
- Grupos metilas eclipsados com Hidrogênio
- Maior energia (tensão estérica) que a anti
- Ângulo entre as metilas = 120°



Projeção de Newman

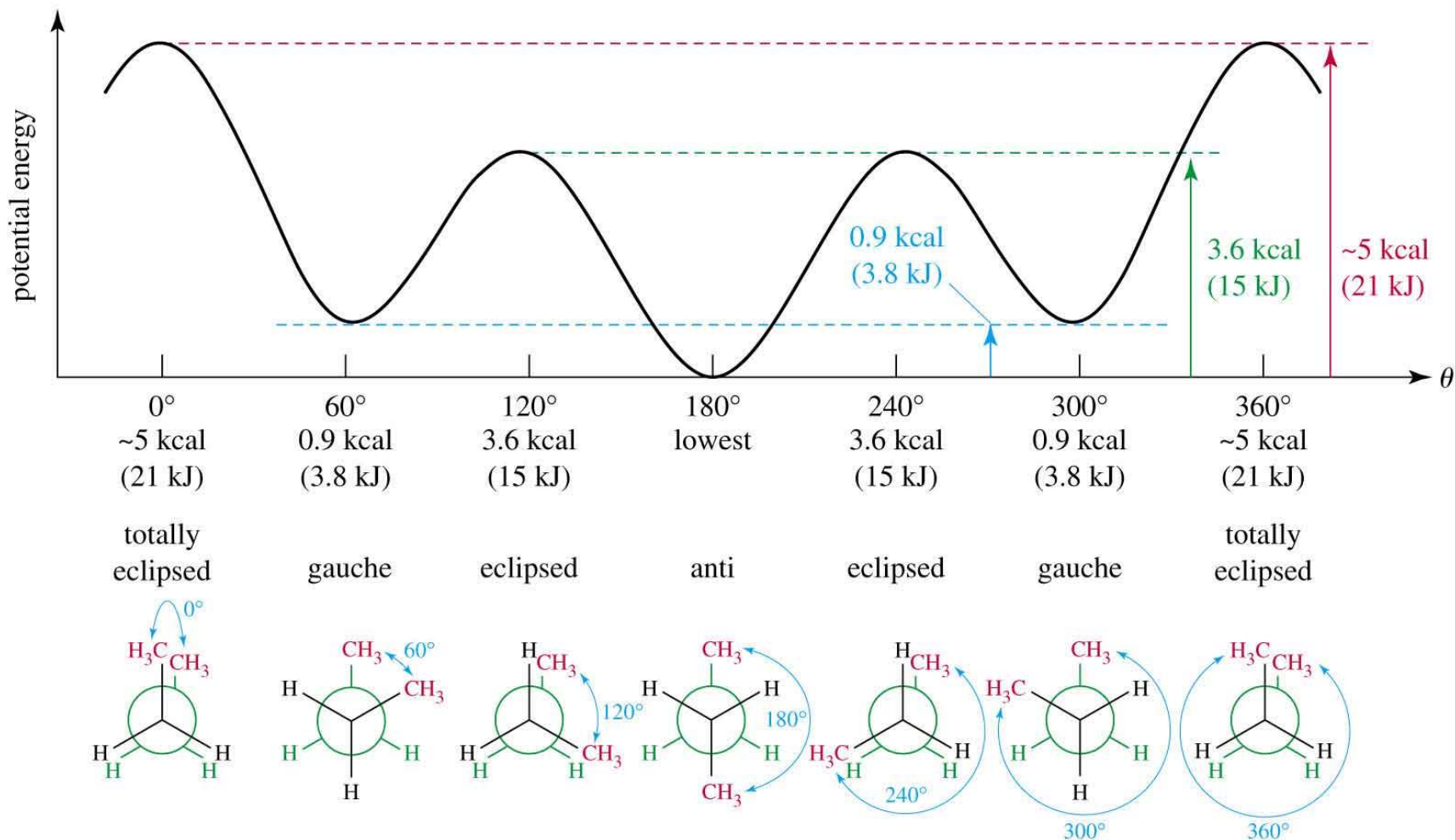
(Butano - recordando)

- Conformação Gauche é uma conformação alternada não anti
- Metilas mais próximas que na conformação anti
- Ângulo entre as metilas = 60°

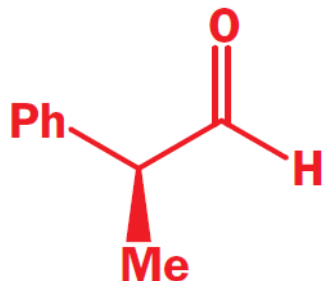


Projeção de Newman

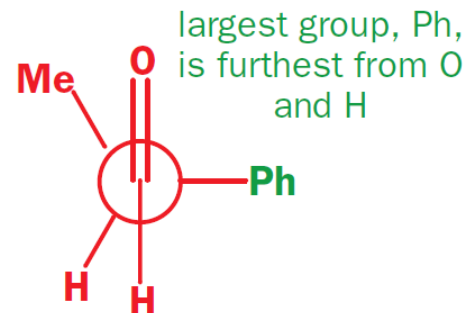
(Butano - recordando)



Conformação Aldeído Quiral

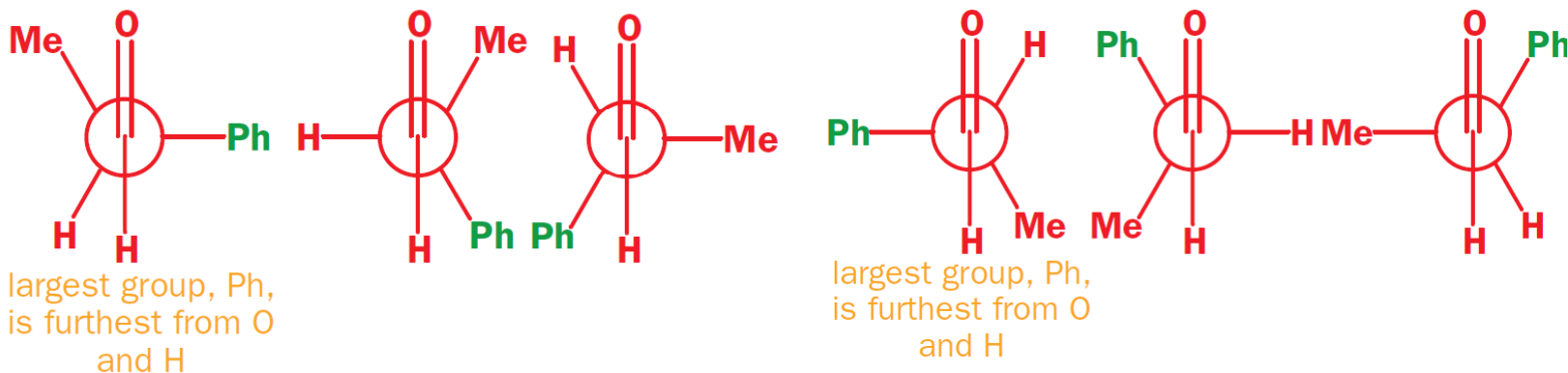


no eclipsing interactions



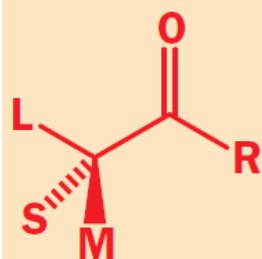
Newman projection of one possible conformation

Girando 60° chega-se aos seis possíveis confôrmeros. Todavia, apenas dois confôrmeros apresentam o maior grupo estando mais distante possível da carbonila. Esses confôrmeros possuem menor energia.



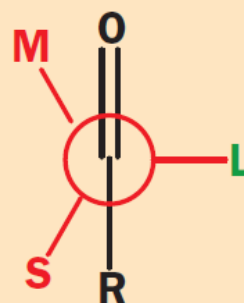
Conformação Mais Estável

(compostos carbonílicos)

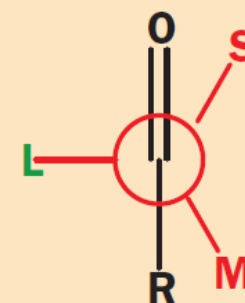


most important conformations are

L = large group, e.g. Ph
M = medium-sized group, e.g. Me
S = small group, e.g. H

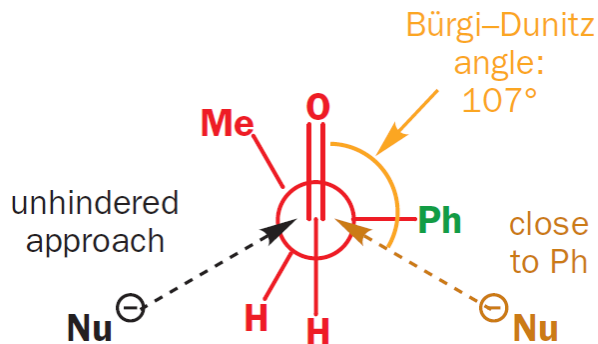


and

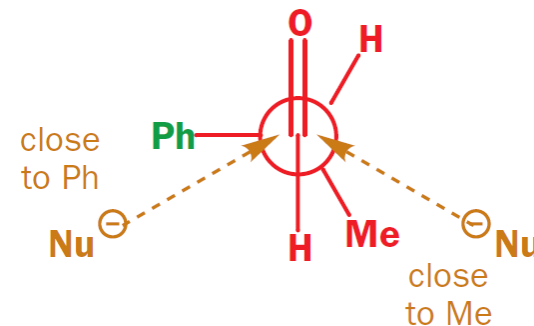


Identificar a conformação mais estável não é o mais importante, mas sim verificar o **confômero mais reativo!**

Modelo de Felkin-Ahn

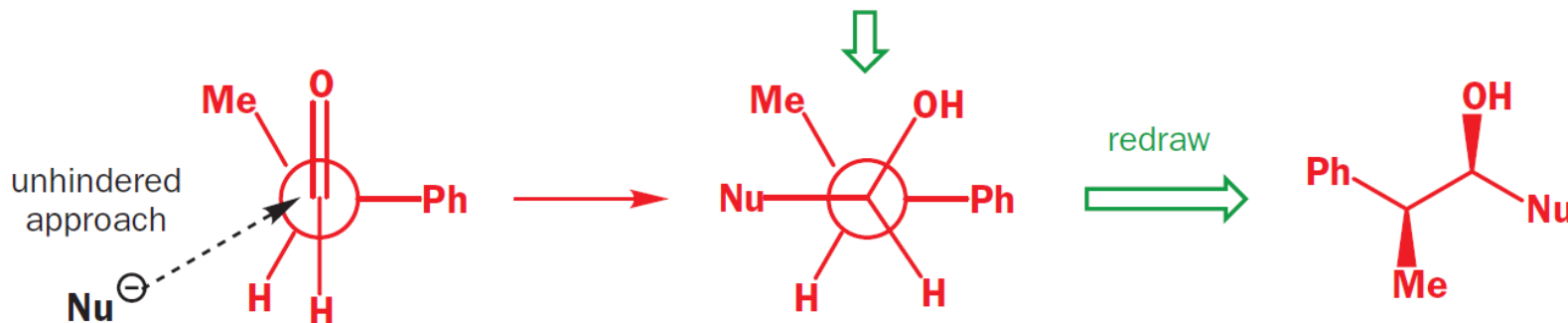


the black flight path is the best



the three brown flight paths are hindered by Ph or Me

rotate to view from this direction

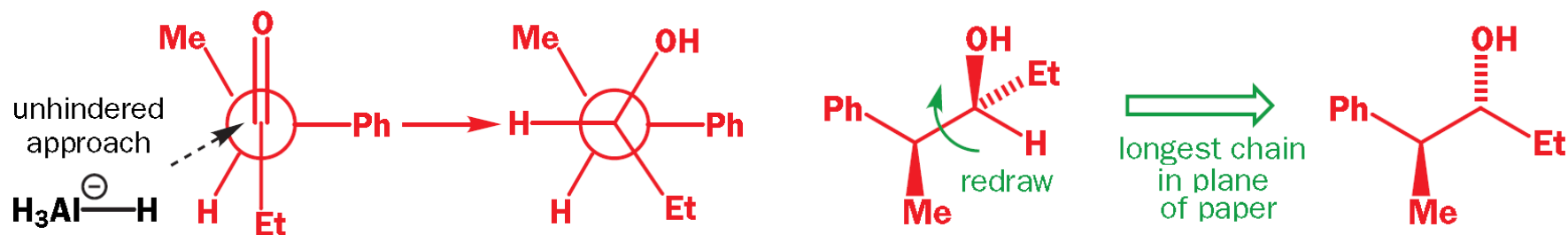
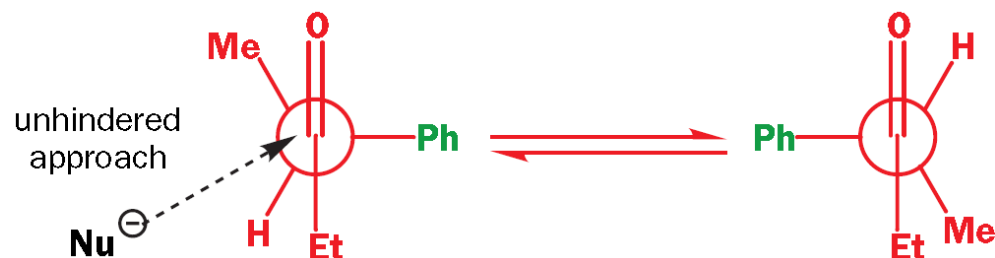


O conformero mais reativo será aquele onde o nucleófilo atacará através de menor impedimento possível. Sua aproximação ocorrerá via ângulo de 107° .

Modelo de Felkin-Ahn

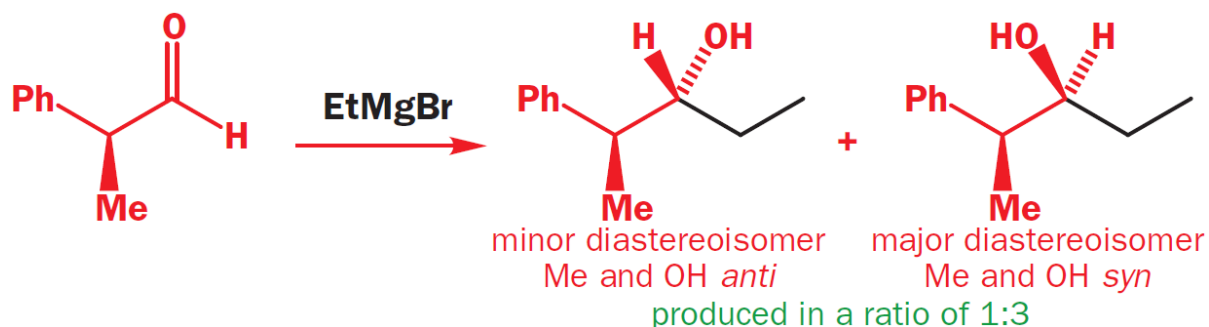
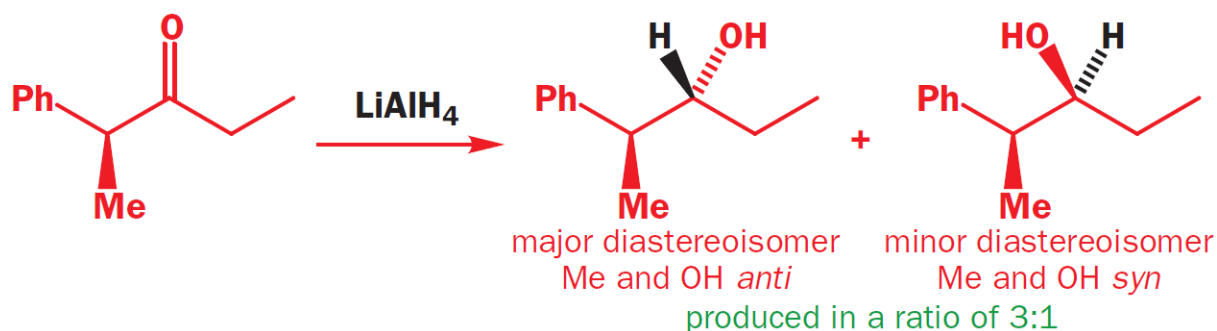
Princípio de Curtin–Hammett:

As energias relativas dos estados de transição são responsáveis pelo controle da seletividade, e não as energias relativas dos reagentes.



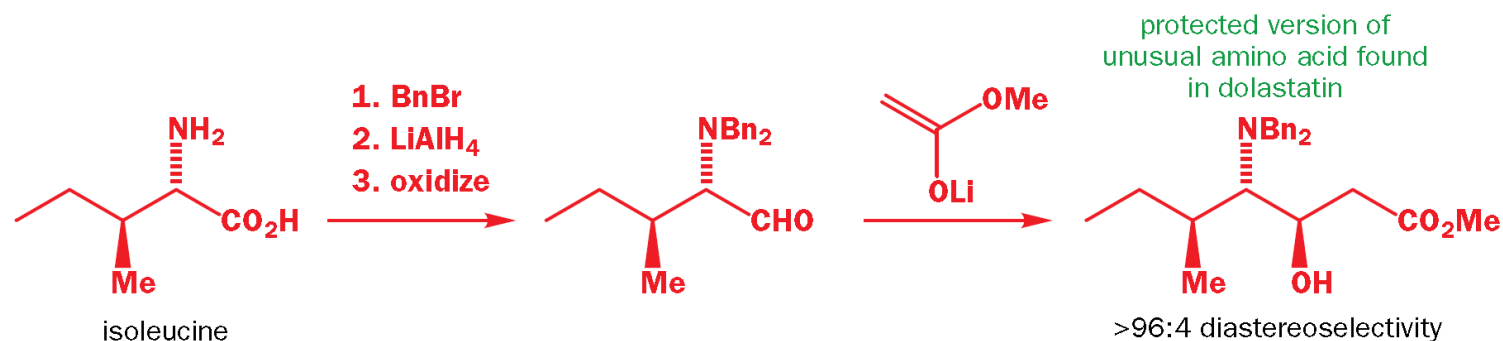
Faces Diastereotópicas

Utilizando o modelo de Felkin-Ahn, como explicar os produtos majoritários para cada caso?

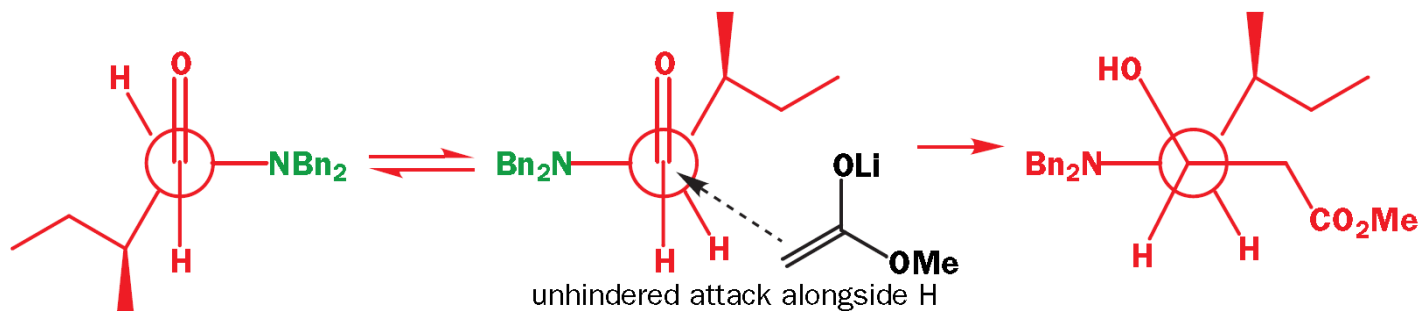


Modelo de Felkin-Ahn

(Efeito de átomos eletronegativos)



Aqui a dificuldade é a escolha entre o grupo NBn₂ e o grupamento alquílico substituído como grupo grande a ser colocado perpendicularmente no modelo.



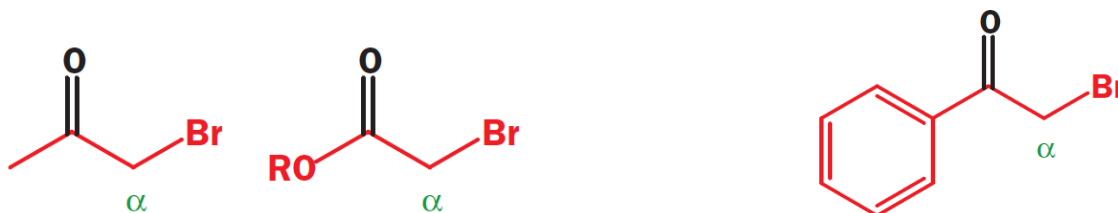
A escolha do grupo NBn₂ perpendicular a carbonila leva ao diastereoisômero majoritário observado para síntese da dolastatina (anti-cancer).

Exercício: Qual a diastereosseletividade esperada considerando-se o grupo alquilílico substituído como maior grupo no modelo de Felkin-Ahn?

**Porém, como explicar tamanha diastereosseletividade:
20:1 ao invés de 3:1 como anteriormente?**

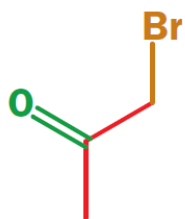
Substituição Nucleofílica

(Compostos α -bromo carbonílicos – Relembrando)

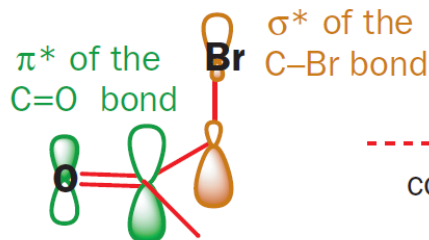


Elétrons no orbital p podem conjugar com o centro eletrofílico a fim de estabilizá-lo. Como consequência, há uma diminuição da energia dos respectivos LUMOs (π^* e σ^*) facilitando o ataque nucleofílico.

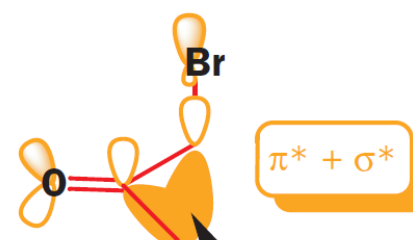
orbitals of:



two LUMOs



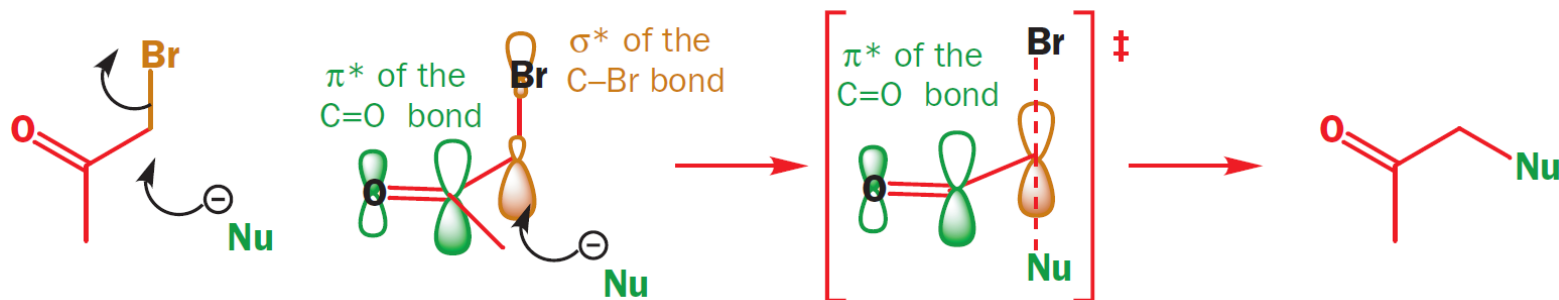
new molecular LUMO



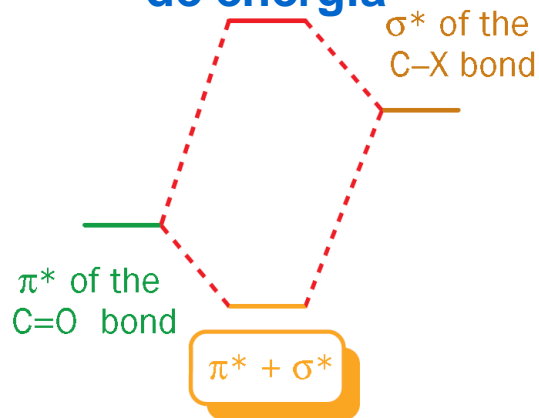
Essa soma de orbitais só ocorre quando os LUMOs estão perpendiculares.

Substituição Nucleofílica

(Compostos α -bromo carbonílicos – Relembrando)



Em termos de diagrama de energia



new molecular LUMO – lower energy; more reactive

Obs1.: o ataque nucleofílico pode ocorrer tanto na carbonila, quanto no carbono α . Porém, o ataque à carbonila é reversível.

Obs2.: este mesmo efeito é observado para outros átomos eletronegativos (X): OR, NR_2 , SR, etc. Portanto, não importa quão grande é o grupo alquílico como no caso da síntese da dolastatina.

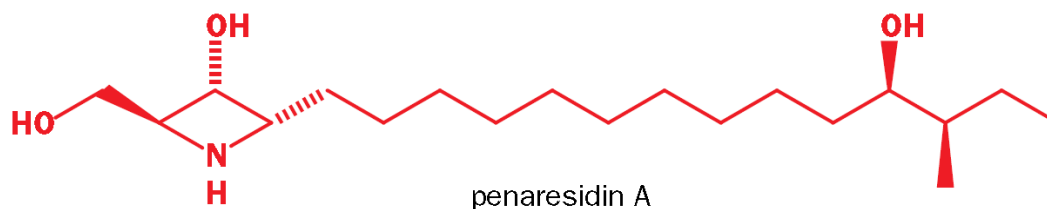
Resumo

● Using the Felkin–Anh model

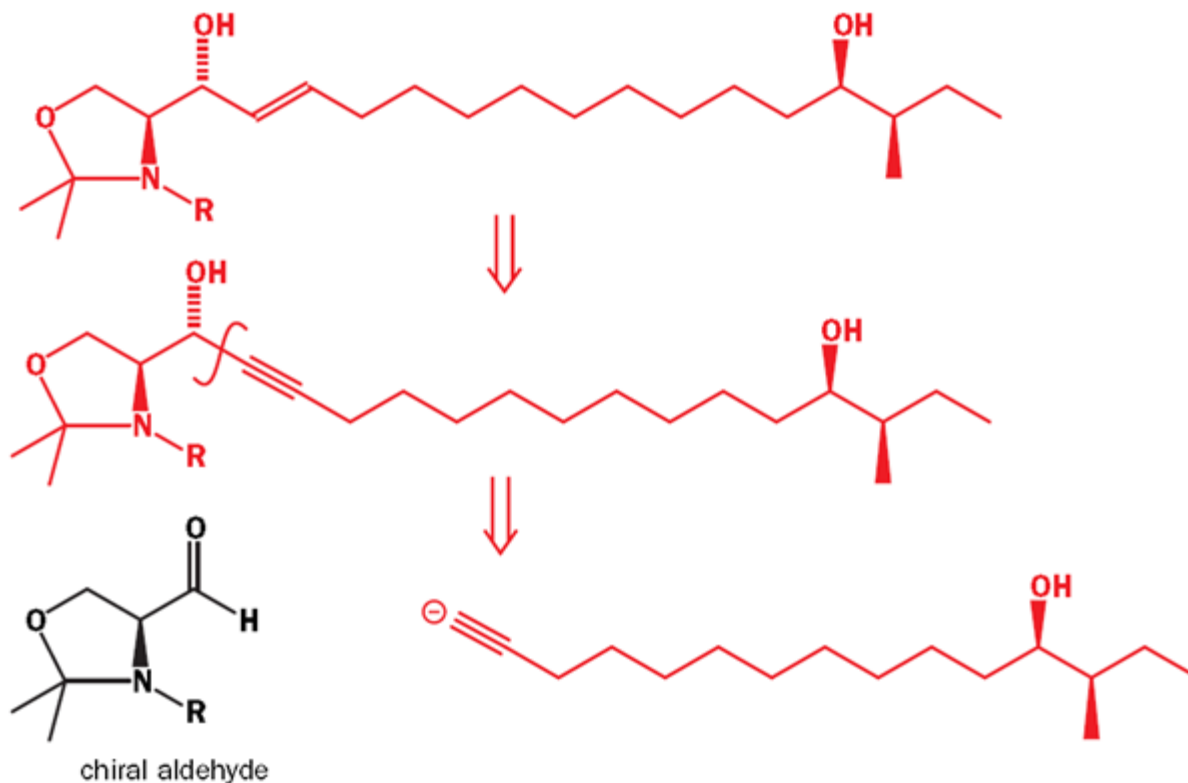
To predict or explain the stereoselectivity of reactions of a carbonyl group with an adjacent stereogenic centre, use the Felkin–Anh model.

- Draw Newman projections of the conformations of the starting material that place a large group or an electronegative group perpendicular to C=O
- Allow the nucleophile to attack along the least hindered trajectory, taking into account the Bürgi–Dunitz angle
- Draw a Newman projection of the product that arises from attack in this way
- Carefully flatten the Newman projection on to the page to produce a normal structure, preferably with the longest chain of C atoms in the plane of the page. Check that you have done this last step correctly: it is very easy to make mistakes here. Use a model if necessary, or do the ‘flattening out’ in two stages—first view the Newman projection from above or below and draw that; then rotate some of the molecule about a bond if necessary to get the long chain into the plane of the page.

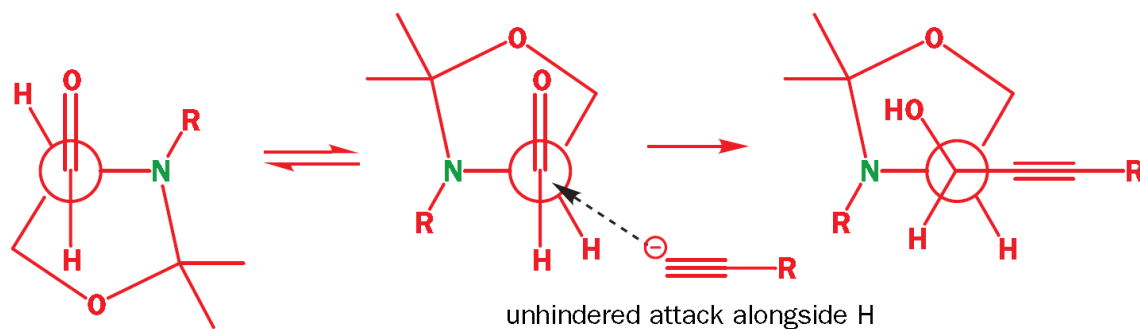
Exemplo



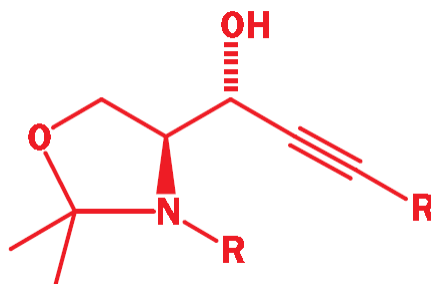
Análise Retro sintética



Exemplo

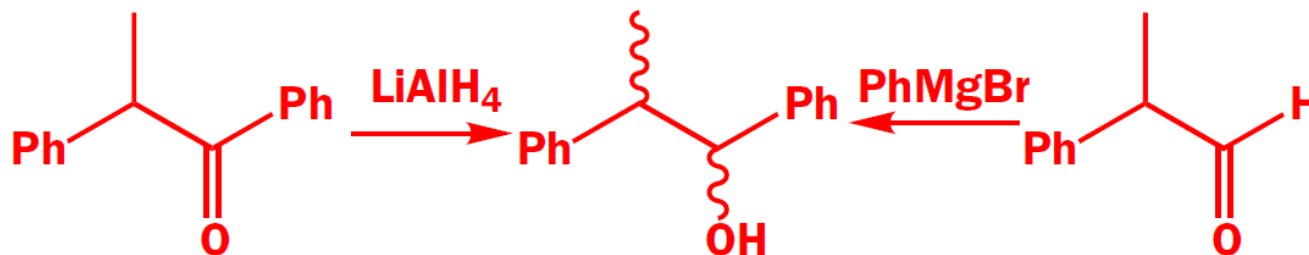


Redesenhando



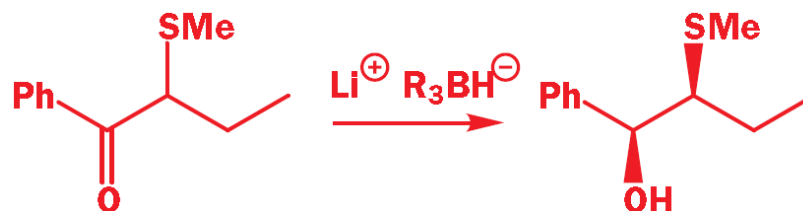
Exercício

Explain how these two reactions give different diastereoisomers of the product.

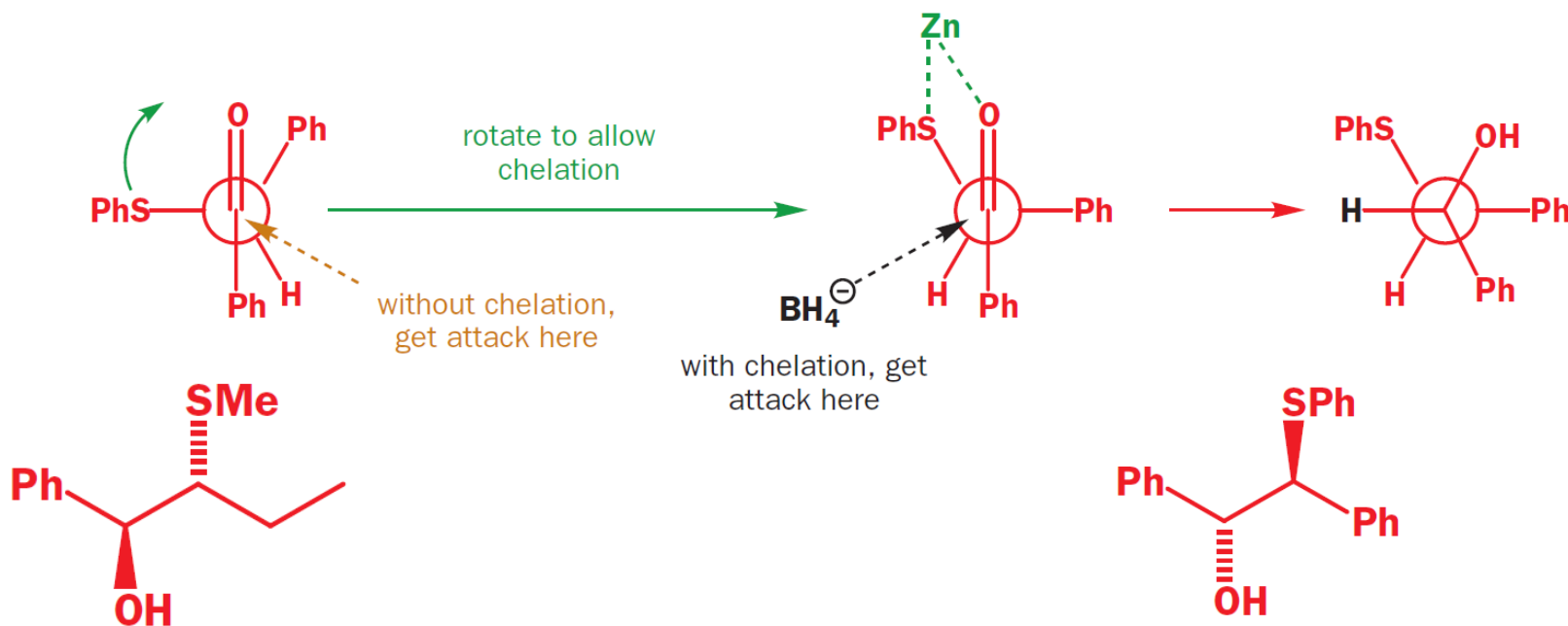


Modelo Quelado

Adição de hidreto no sulfeto abaixo gera o produto *syn*

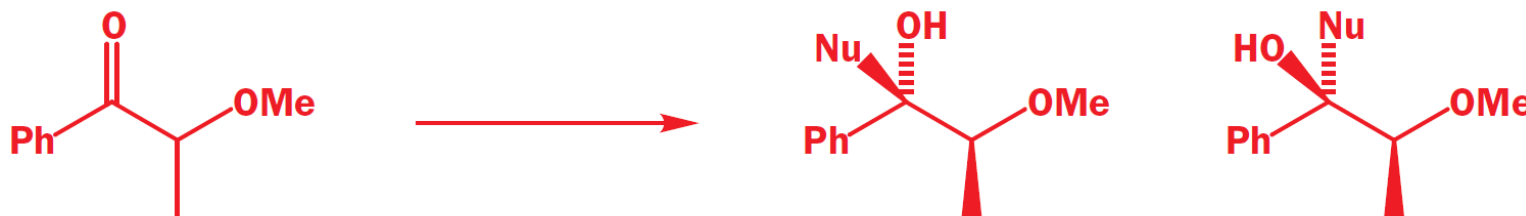


Porém, a diastereosseletividade observada quando a mesma reação é realizada na presença de Zn^{2+} é invertida.



Modelo Quelado

Estereosseletividade em reações de adição quelada a C=O são geralmente >95:5.



NaBH_4 (Nu = H)	73%	27%
Me_2Mg (Nu = Me)	1%	99%

Metals commonly involved in

chelation

Li^+ sometimes

Mg^{2+}

Zn^{2+}

Cu^{2+}

Ti^{4+}

Ce^{3+}

Mn^{2+}

Metals not usually involved in

chelation

Li^+ often

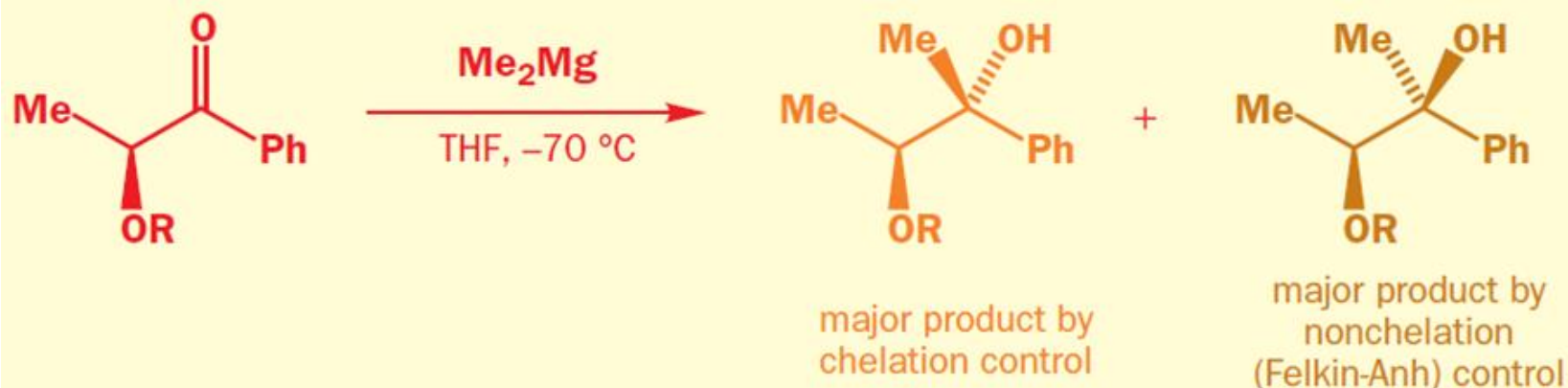
Na^+

K^+

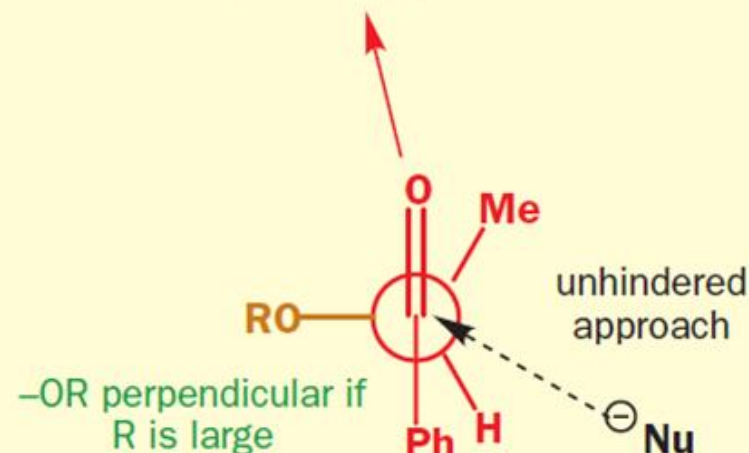
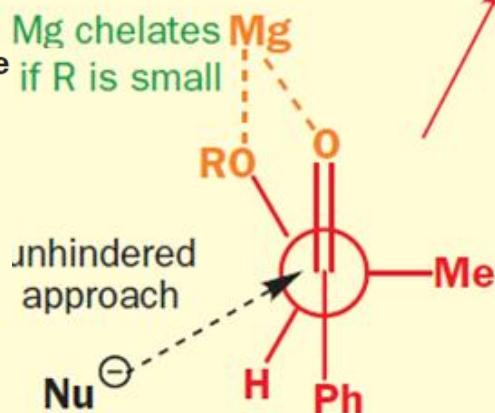
Estereosseletividade esperada para uma reação tende a ser maior se o ET envolver um sistema cíclico.

Modelo Quelado

A velocidade da estereosseletividade tendo ET quelado depende do tamanho do grupo R.

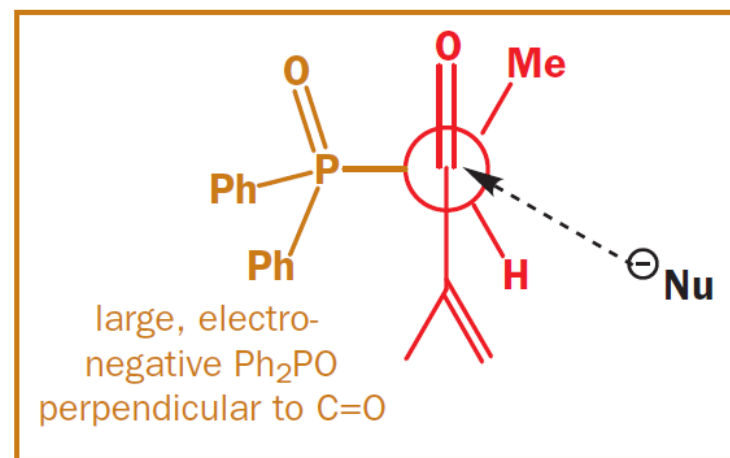
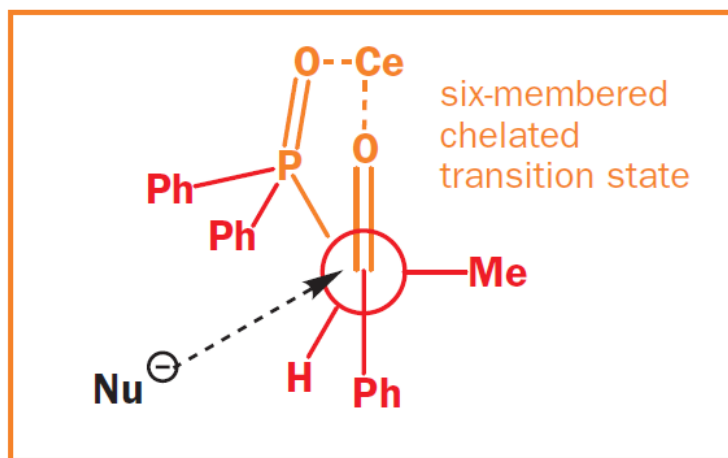
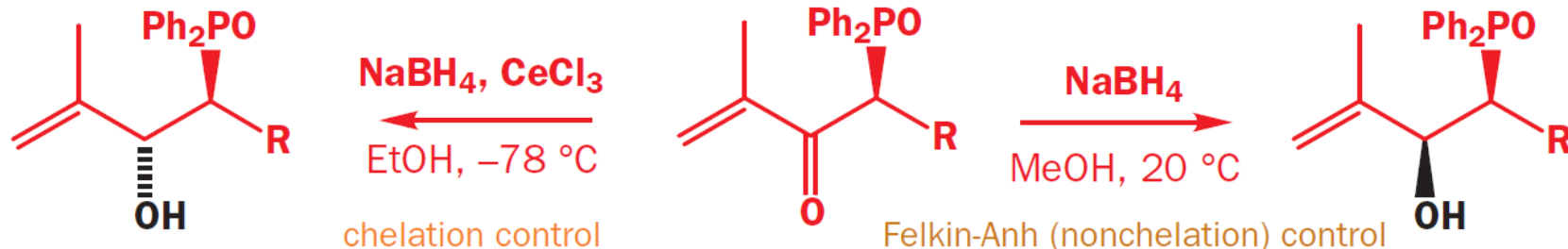


R	Ratio	Relative rate
Me	>99:1	1000
SiMe ₃	99:1	100
SiEt ₃	96:4	8
SiMe ₂ t-Bu	88:12	2.5
SiPh ₂ t-Bu	63:37	0.82
Si(<i>i</i> Pr) ₃	42:58	0.45



Modelo Quelado

Observe a diferença de velocidade (temperaturas necessárias) quando a reação é realizada sem o ácido de Lewis.

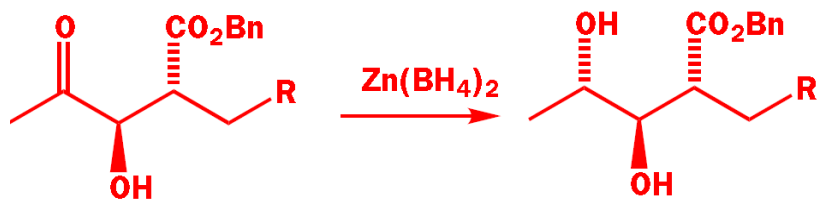
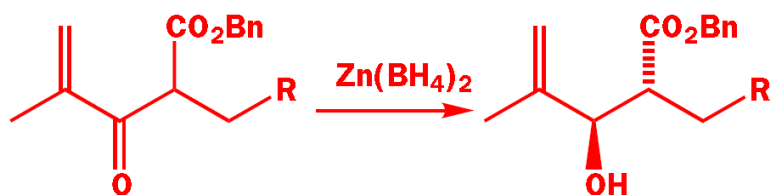


Resumo

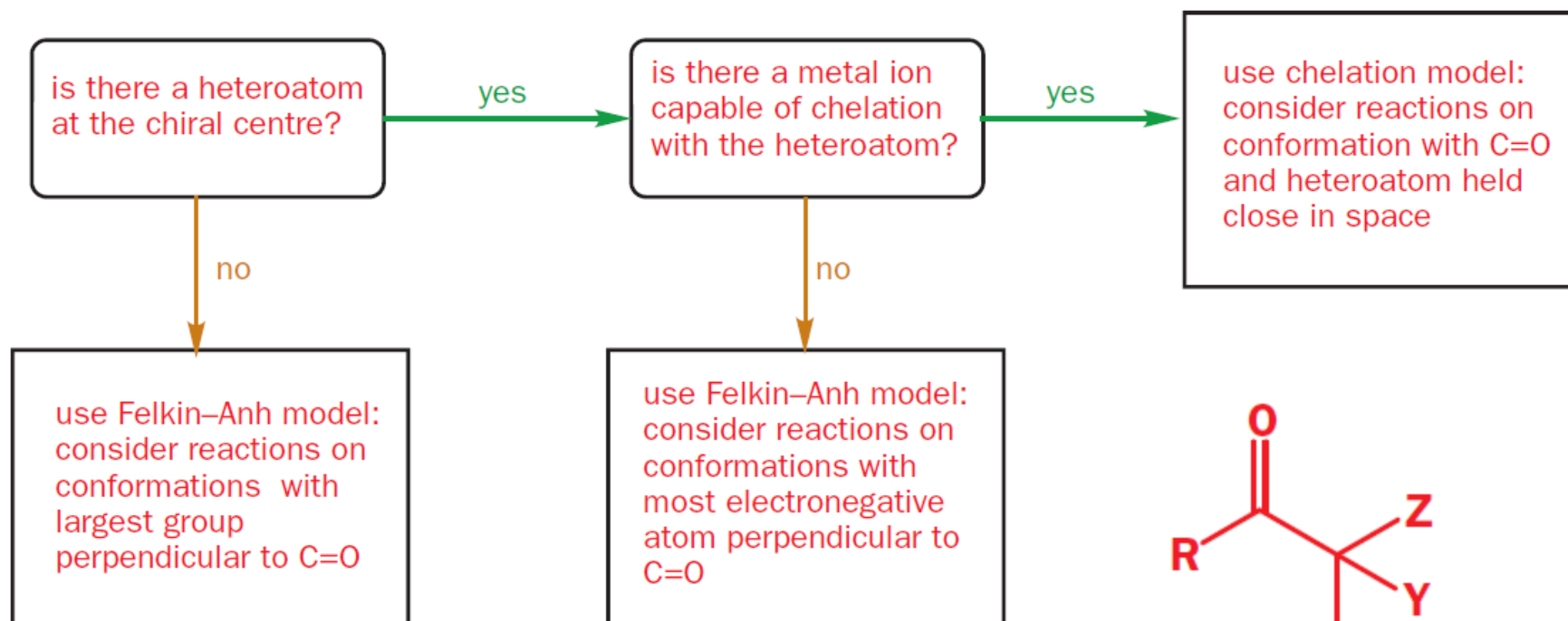
● Chelation

- may change the direction of diastereoselectivity
- leads to high levels of diastereoselectivity
- increases the rate of the addition reaction

Exercício: Utilize modelos para explicar a estereoquímica para os produtos abaixo.

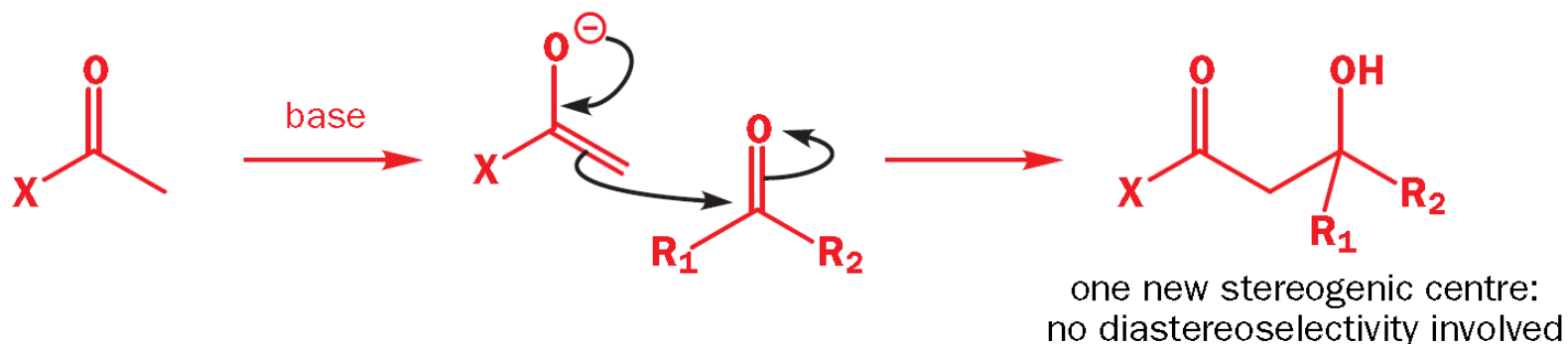


Resumo



Reações de Aldol

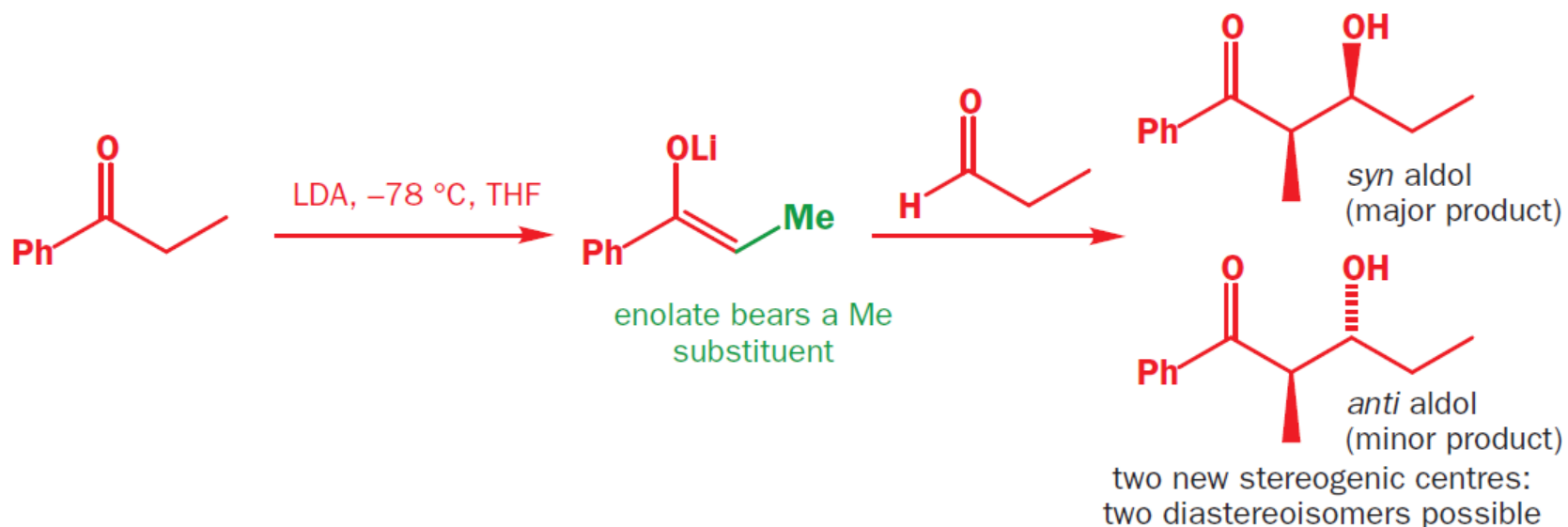
Como visto anteriormente, as reações de aldol levam a formação de um novo centro estereogênico. Neste caso, o produto apresenta um único centro assimétrico.



Porém, o que ocorre quando tem-se enolatos substituídos?

Reações de Aldol

Enolatos substituídos levam a formação de um segundo centro estereogênico e consequente geração de diastereoisômeros em reações de aldol.

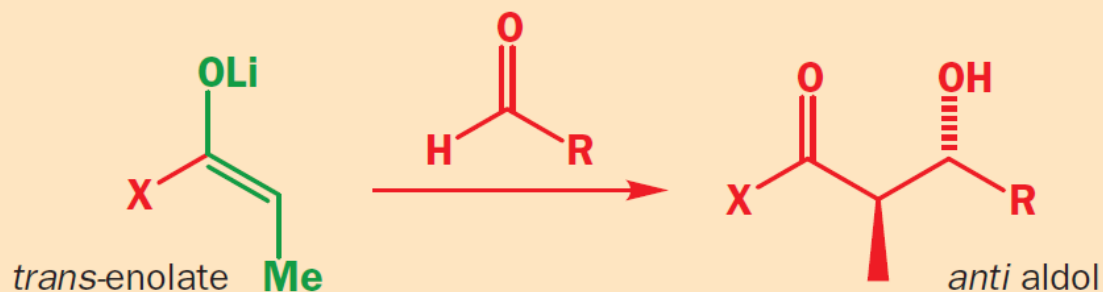
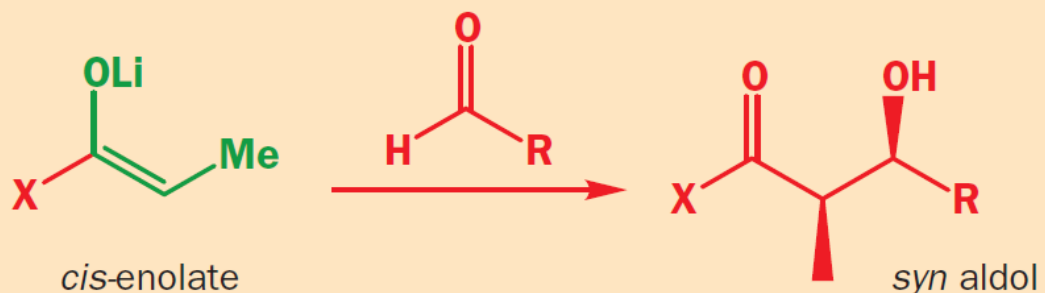


A diastereosseletividade desta reação não está relacionada com a estereosseletividade do ataque em uma das faces diastereotópicas, mas sim pela maneira que dois reagentes com centros pró-quirais e faces enantiotópicas se arranjam para formar um novo produto.

Regra Geral

● Diastereoselectivity in aldol reactions

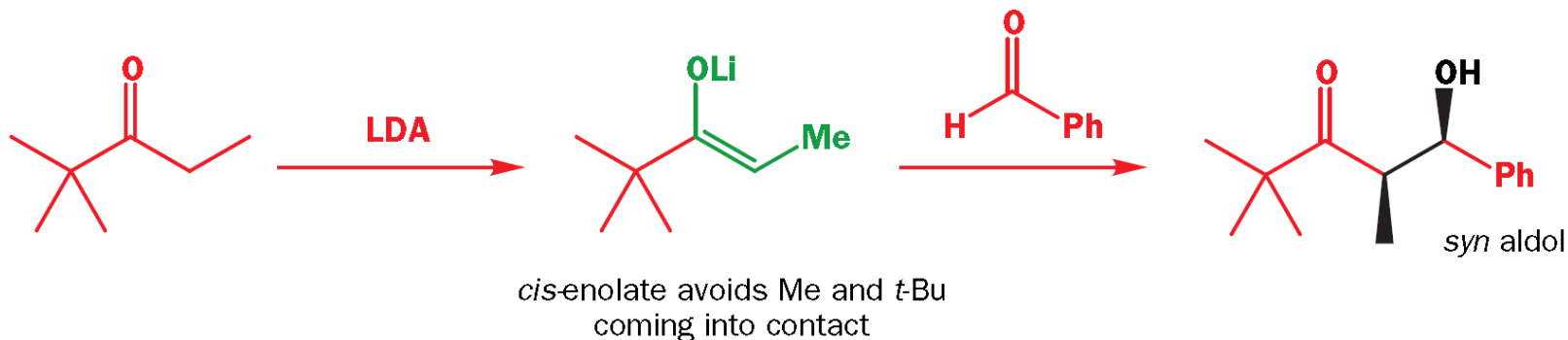
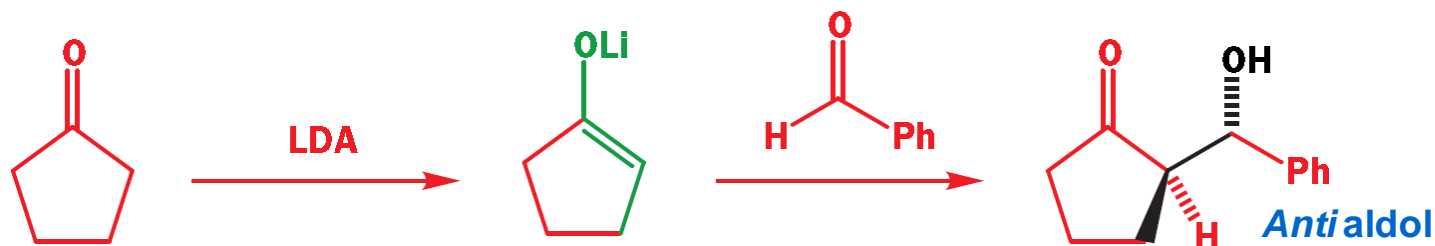
Generally (but certainly not always!) in aldol reactions:



Esta é apenas uma regra geral, pois enolatos de Zr, Sn(II) e Ti levam a aldol *syn* independente da geometria do enolato.

Evidências

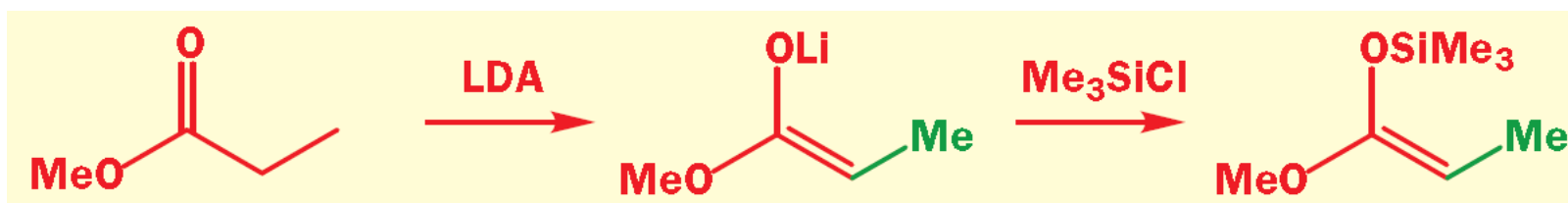
Cetonas cíclicas podem somente gerar enolatos *E* devido a geometria do anel.
Estes reagem com aldeídos para formar o produto *anti*.



Nomenclatura Enolatos

(*E* e *Z*, *cis* e *trans*, *Syn* e *Anti*)

Enolatos de ésteres podem trazer certa confusão em termos de nomenclatura. No exemplo abaixo, tem-se enolatos *E* ou *Z*?



Na realidade, ambos. Como Li possui menor número atômico que o C, o enolato de lítio é *E*. Contrariamente, o enolato de Si (maior número atômico) é *Z* apesar da dupla ligação estar desenhada com a mesma geometria da anterior.

Para evitar confusão é indicado que se use a nomenclatura *cis* e *trans* para enolatos, visto que toma-se sempre o oxigênio do enolato como ponto de referência independente do metal.

Para os diastereoisômeros *syn* e *anti* considera-se o grupo substituinte no enolato como referência e sua relação com a hidroxila formada colocando-se a cadeia carbônica de maior extensão no plano da folha.

Reações de Aldol

Essas são as evidências. Mas como explicá-las?

