



Fundação

**CECIERJ**

Consórcio **cederj**

Centro de Educação Superior a Distância do Estado do Rio de Janeiro

**Química VII - UFRJ**

Volume 1

Rodrigo Souza



**GOVERNO DO  
Rio de Janeiro**

**SECRETARIA DE CIÊNCIA,  
TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E  
DESENVOLVIMENTO SOCIAL**

**UNIVERSIDADE  
ABERTA DO BRASIL**

**MINISTÉRIO DA  
EDUCAÇÃO**



Apoio:



**FAPERJ**

Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo  
à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

# Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

www.cederj.edu.br

## Presidente

Carlos Eduardo Bielschowsky

## Vice-presidente

Marilvia Dansa de Alencar

## Coordenação do Curso de Química

UENF - Luis César Passoni

UFRJ - Marco Antonio Chaer Nascimento

## Material Didático

### ELABORAÇÃO DE CONTEÚDO

Rodrigo Souza

### COORDENAÇÃO DE DESENVOLVIMENTO INSTRUCIONAL

Cristine Costa Barreto

### SUPERVISÃO DE DESENVOLVIMENTO INSTRUCIONAL

Fabio Peres

### DESENVOLVIMENTO INSTRUCIONAL E REVISÃO

Juliana Silva

Marisa Duarte Rodrigues

Karin Gonçalves

### AVALIAÇÃO DO MATERIAL DIDÁTICO

Thais de Siervi

## Departamento de Produção

### EDITOR

Fábio Rapello Alencar

### COORDENAÇÃO DE REVISÃO

Cristina Freixinho

### REVISÃO TIPOGRÁFICA

Beatriz Fontes

Carolina Godoi

Elaine Bayma

Thelenayce Ribeiro

### COORDENAÇÃO DE PRODUÇÃO

Ronaldo d'Aguiar Silva

### DIRETOR DE ARTE

Alexandre d'Oliveira

### PROGRAMAÇÃO VISUAL

Andrea Villar

Ricardo Polato

### ILUSTRAÇÃO

Sami Souza

### CAPA

Sami Souza

### PRODUÇÃO GRÁFICA

Verônica Paranhos

Copyright © 2012, Fundação Cecierj / Consórcio Cederj

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e/ou gravada, por qualquer meio eletrônico, mecânico, por fotocópia e outros, sem a prévia autorização, por escrito, da Fundação.

S729q

Souza, Rodrigo.

Química VII-UFRJ. v. 1. / Rodrigo Souza.

Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, 2013.

168 p. ; 19 x 26,5 cm.

ISBN:

1.Química. 2. Fármacos. I. Título.

CDD:540

Referências Bibliográficas e catalogação na fonte, de acordo com as normas da ABNT.  
Texto revisado segundo o novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

# Governo do Estado do Rio de Janeiro

## Governador

Luiz Fernando de Souza Pezão

## Secretário de Estado de Ciência, Tecnologia, Inovação e Desenvolvimento Social

Gabriell Carvalho Neves Franco dos Santos

### Universidades Consorciadas

#### CEFET/RJ - CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA CELSO SUCKOW DA FONSECA

Diretor-geral: Carlos Henrique Figueiredo Alves

#### FAETEC - FUNDAÇÃO DE APOIO À ESCOLA TÉCNICA

Presidente: Alexandre Sérgio Alves Vieira

#### IFF - INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA FLUMINENSE

Reitor: Jefferson Manhães de Azevedo

#### UENF - UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

Reitor: Luis César Passoni

#### UERJ - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Reitor: Ruy Garcia Marques

#### UFF - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Reitor: Sidney Luiz de Matos Mello

#### UFRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Reitor: Roberto Leher

#### UFRRJ - UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO

Reitor: Ricardo Luiz Louro Berbara

#### UNIRIO - UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Reitor: Luiz Pedro San Gil Jutuca



**SUMÁRIO**

<b>Aula 1</b> – A Química e os fármacos: aspectos gerais _____	7
<i>Rodrigo Souza</i>	
<b>Aula 2</b> – Bioisosterismo _____	33
<i>Rodrigo Souza</i>	
<b>Aula 3</b> – Estereoquímica de fármacos _____	49
<i>Rodrigo Souza</i>	
<b>Aula 4</b> – Análise retrossintética _____	73
<i>Rodrigo Souza</i>	
<b>Aula 5</b> – Mecanismos reacionais I: reações de substituição nucleofílica bimolecular ( $SN_2$ ) e unimolecular ( $SN_1$ ) _____	95
<i>Rodrigo Souza</i>	
<b>Aula 6</b> – Mecanismos reacionais II: reações de eliminação _____	113
<i>Rodrigo Souza</i>	
<b>Aula 7</b> – Mecanismos reacionais III: reações de adição a duplas ligações _____	129
<i>Rodrigo Souza</i>	
<b>Aula 8</b> – Mecanismos reacionais IV: reações de adição ao grupamento carbonila _____	145
<i>Rodrigo Souza</i>	
<b>Referências</b> _____	165



# A Química e os fármacos: aspectos gerais

Rodrigo Souza

AULA

1

## Meta da aula

Apresentar a interação fármaco-receptor, assim como as interações intermoleculares e as propriedades dos fármacos no processo de reconhecimento das moléculas.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. identificar diferentes tipos de interações intermoleculares;
2. descrever a importância do grau de ionização e do coeficiente de partição na ação dos fármacos.

## INTRODUÇÃO

Os gregos já utilizavam a palavra *pharmakon* (fármaco) para descrever tanto as substâncias utilizadas com fins medicinais como para os venenos. A história dos fármacos se confunde com o progresso da química ao longo dos séculos. Desde 3000 anos a.C., quando o NaCl (cloreto de sódio) foi pela primeira vez utilizado na China, passando pelo relato de Marco Polo (1200 d.C.) sobre a cânfora, as descobertas não pararam mais. Em 1831, o betacaroteno foi isolado, e, em 1937 e 1965, foram descobertos o luminol e o aspartame, respectivamente. Esses fatos fizeram com que as áreas de Química e Farmácia caminhassem juntas, sendo em alguns momentos difícil distinguir as duas. A seguir, podemos observar uma linha do tempo com outros acontecimentos importantes na química dos fármacos (**Figura 1.1**). A química dos fármacos, também conhecida como química medicinal, compreende, entre outros aspectos, as interações envolvidas no reconhecimento molecular de um fármaco com seu receptor biológico.

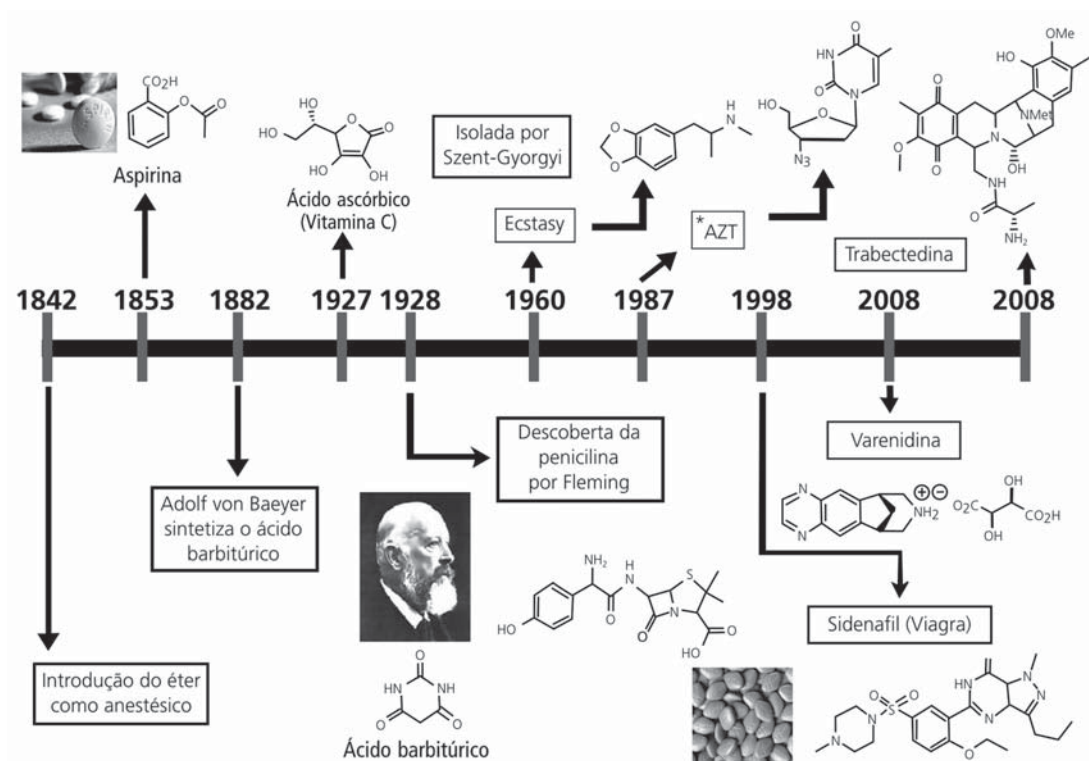
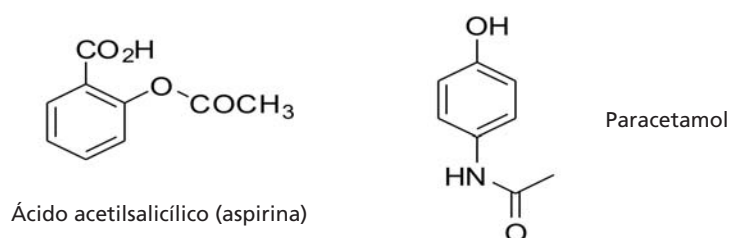


Figura 1.1: Histórico da descoberta de alguns fármacos (\*AZT = zidovudina).

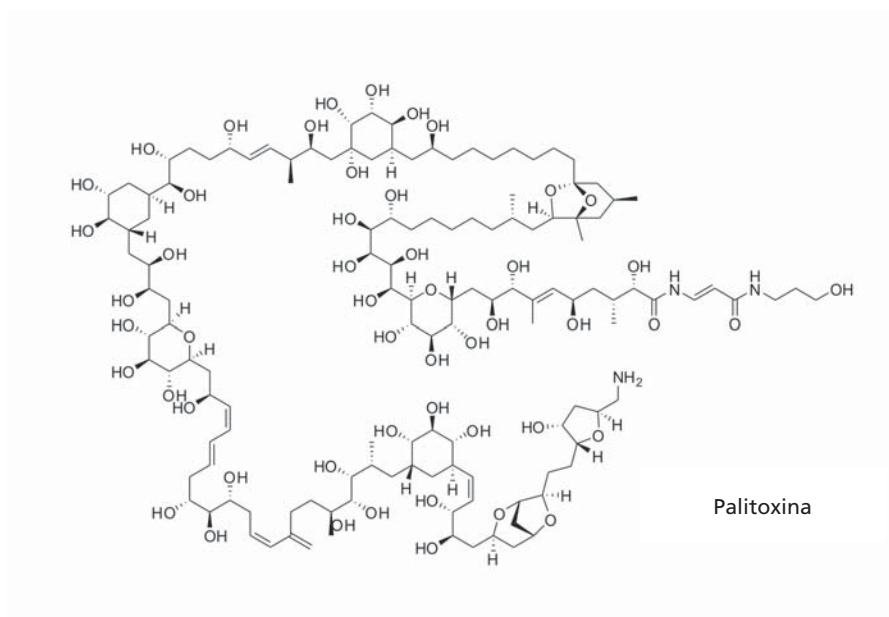


Podemos definir os fármacos como drogas utilizadas para prevenir ou curar doenças em humanos, animais e plantas, e sua atividade está diretamente relacionada à capacidade de provocar o efeito terapêutico. Entende-se por efeito terapêutico todos aqueles benefícios originados pela ação do medicamento administrado. A dosagem utilizada para essas substâncias a fim de se alcançar os efeitos terapêuticos desejados é de extrema importância, pois até mesmo uma simples aspirina ou paracetamol (**Figura 1.2**) em altas dosagens pode levar ao aparecimento de efeitos colaterais graves, como irritação gástrica e coma, respectivamente.



**Figura 1.2:** Estrutura química da aspirina e do paracetamol.

A tabela periódica possui uma série de elementos químicos de complexidade e características diferentes. Alguns fármacos, apesar de serem constituídos de apenas C, H, O e N, podem apresentar estruturas extremamente complexas. Um bom exemplo encontra-se na **Figura 1.3**, a palitoxina. Esse composto possui 129 átomos de carbono, 221 átomos de hidrogênio, 54 átomos de oxigênio e três átomos de nitrogênio.



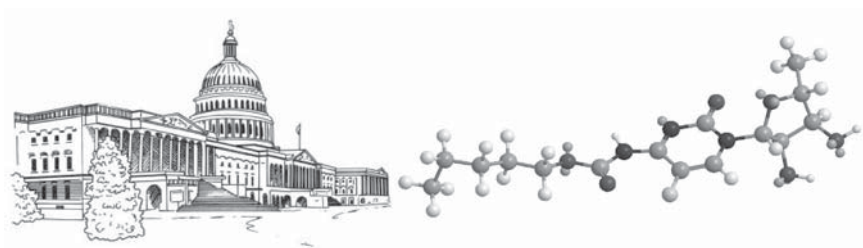
**Figura 1.3:** Estrutura da palitoxina.

O composto palitoxina foi isolado em 1971 e, atualmente, é considerado um dos compostos mais tóxicos, sendo necessária apenas uma dose de 0,15 µg/kg para levar um indivíduo à morte. Sua estrutura foi elucidada recentemente e alguns estudos sugerem que essa molécula possui atividade contra certos tipos de câncer.

Prever e interpretar como essas moléculas irão interagir com o organismo é de extrema importância para o químico moderno. A seguir, você entenderá os princípios relacionados aos efeitos terapêuticos dos fármacos.

## INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

Podemos entender os fármacos como um caso de sucesso de engenharia, no qual uma variedade de grupos funcionais foi posicionada em um espaço tridimensional específico sobre uma cadeia de hidrocarbonetos, com relação geométrica específica, levando ao efeito terapêutico esperado. Assim, podemos entender o papel dos átomos em uma molécula, que pode ser comparado a tijolos em uma construção, dando forma e estrutura para uma casa ou prédio (Figura 1.4).



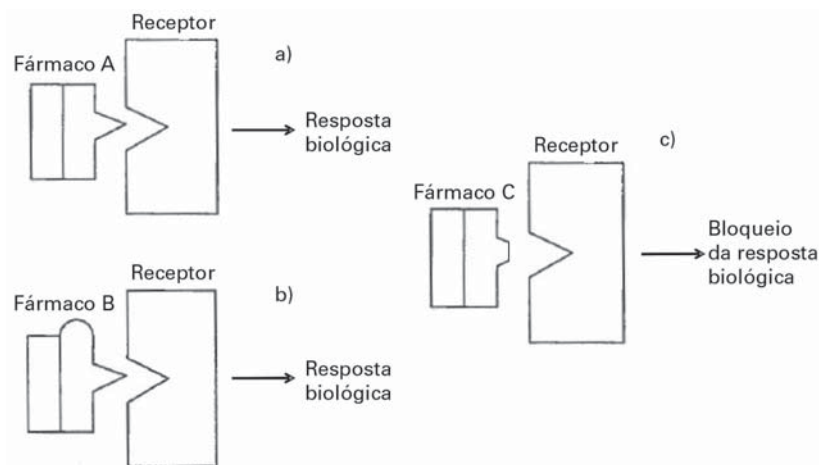
**Figura 1.4:** Fármacos – um caso de sucesso de engenharia.

Os efeitos terapêuticos e colaterais dos fármacos podem ter origens diversas, sendo fruto tanto da interação fármaco-receptor bem como da interação **METABÓLITO**-receptor, seja ele um metabólito primário ou secundário. Vale lembrar que não há relação entre o tipo de interação (fármaco-receptor ou metabólito-receptor) e o tipo de efeito alcançado. Cada caso deve ser estudado separadamente e será visto com mais detalhes nas próximas aulas.

Para atingir o efeito terapêutico desejado, é necessário que o fármaco interaja com o seu respectivo receptor. O modelo que melhor representa esse tipo de interação é conhecido como modelo chave-fechadura, onde a estrutura do fármaco é complementar à do receptor, gerando a resposta biológica (**Figura 1.5**). Nesse caso, as moléculas dos compostos ativos no organismo seriam chaves que interagem com macromoléculas do próprio organismo (biorreceptores), que seriam as fechaduras.

### **METABÓLITO**

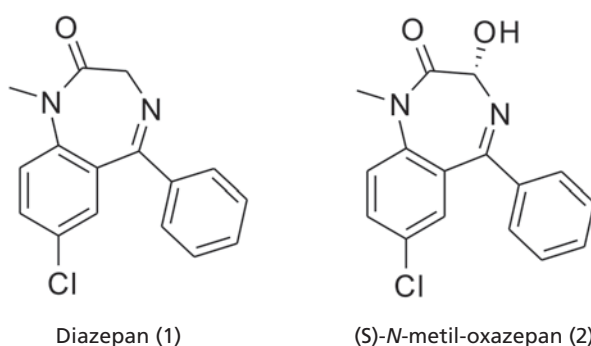
É o termo utilizado em Farmacologia e Bioquímica, em especial na farmacocinética, para um produto do metabolismo de uma determinada molécula ou substância. O organismo metaboliza substâncias por diversas vias, principalmente no fígado, gerando metabólitos que podem ser ativos ou inativos. O termo metabólito também é muito utilizado em Biologia, como produto do metabolismo das plantas.



**Figura 1.5:** Modelo chave-fechadura. A estrutura do fármaco (A e B) é complementar à do receptor (a e b). O fármaco C não complementa o seu receptor e observa-se bloqueio da resposta biológica.

A análise da **Figura 1.5** nos permite identificar três diferentes tipos de interação fármaco-receptor segundo o modelo chave-fechadura: a) o fármaco A é complementar ao receptor, levando a uma resposta biológica; b) o fármaco B também é complementar ao receptor, porém possui estrutura diferente do fármaco A. Mesmo com essa diferença estrutural, o fármaco B é capaz de levar a uma resposta biológica, que pode ser maior ou menor do que a apresentada pelo fármaco A; e c) o fármaco C não é complementar ao receptor, bloqueando, dessa maneira, o processo de resposta biológica.

O termo resposta biológica consiste em qualquer efeito da interação fármaco-receptor ou metabólito-receptor, seja ele positivo ou negativo para o organismo. Como exemplo, podemos observar a **Figura 1.6**, em que a estrutura do diazepam (1) e do seu metabólito ativo (S)-N-metil-oxazepam (2) estão representadas. Esses fármacos representam bem as letras *a* e *b* da **Figura 1.5**, em que moléculas de estruturas similares possuem afinidade pelo mesmo receptor, levando a respostas biológicas semelhantes, porém, em intensidades diferentes.



**Figura 1.6:** Estrutura do diazepam (1) e do seu metabólito ativo (S)-N-metil-oxazepam (2).



Se você quiser saber mais sobre o modelo “chave-fechadura”, pode ler o artigo “Sobre a química dos remédios, dos fármacos e dos medicamentos”, de Eliezer J. Barreiro, na *Química nova na escola*, Cadernos temáticos, nº 3, p. 1-6, 2001. Acesse o site: <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/remédios.pdf>.

## INTERAÇÕES INTERMOLECULARES NO PROCESSO DE RECONHECIMENTO DAS MOLÉCULAS

Para compreendermos melhor o que acontece durante o processo de reconhecimento molecular visualizado através do modelo chave-fechadura, devemos observar as interações intermoleculares que regem esses fenômenos. Dentre essas interações, podemos destacar:

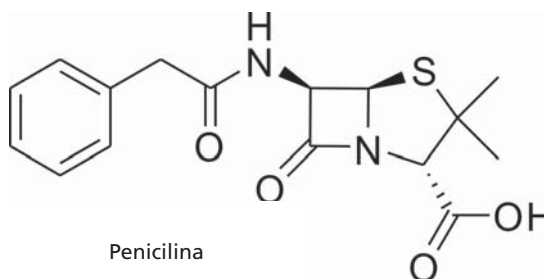
- ⇒ ligações covalentes;
- ⇒ forças eletrostáticas;
- ⇒ interações dipolo-dipolo;
- ⇒ ligações de hidrogênio;
- ⇒ interações de transferência de carga;
- ⇒ interações de Van der Waals;
- ⇒ interações hidrofóbicas.

## Ligações covalentes

Apesar das ligações covalentes serem bastante importantes dentro do contexto da Química Orgânica, essas interações são menos importantes quando falamos a respeito de interação fármaco-receptor. Isso acontece devido à ligação covalente de um fármaco a seu receptor ser uma interação que persiste por um longo período, podendo ocasionar problemas de toxidez.

Um exemplo bastante interessante é a ligação covalente que ocorre entre fármacos e receptores exógenos, como, por exemplo, vírus, bactérias e parasitas, fazendo com que esses organismos sejam mortos e retirados de seu organismo pelos fármacos.

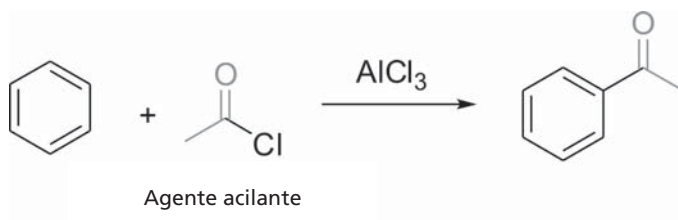
Nesse contexto, podemos destacar um dos mais importantes agentes antibacterianos já descobertos, a penicilina (**Figura 1.7**).



**Figura 1.7:** Estrutura da penicilina, um dos mais importantes agentes antibacterianos.

Esse fármaco tem sua ação caracterizada pela formação de ligações covalentes através da acilação da enzima transpeptidase da bactéria. Essa enzima é vital para a formação da parede celular bacteriana. Sem a capacidade de utilizar essa enzima, a bactéria morre, devido a uma desestabilização estrutural de sua parede celular (**Figura 1.8**).

Reações de acilação são todas aquelas que resultam na introdução de um grupamento acila (em cinza) em uma determinada estrutura orgânica. No exemplo a seguir, vemos a reação de Acilação de Friedel-Craft, em que há a introdução de um radical acila no anel aromático. Aprofundaremos o estudo dessa reação nas próximas aulas.

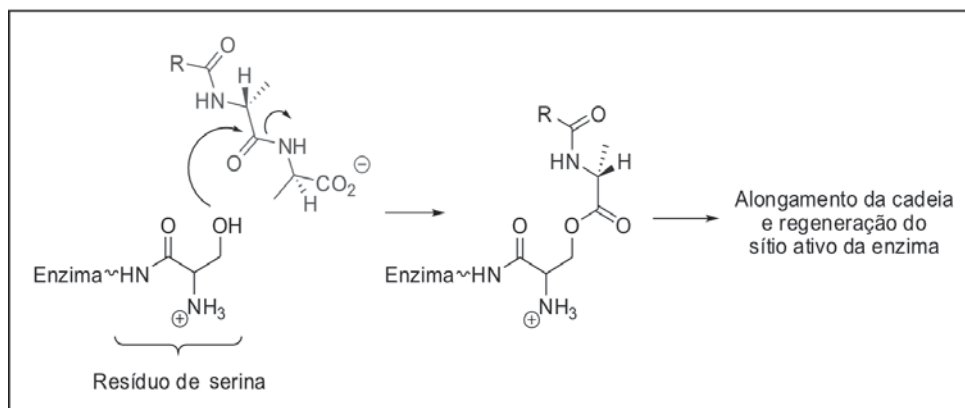


**Figura 1.8:** Reação de acilação.

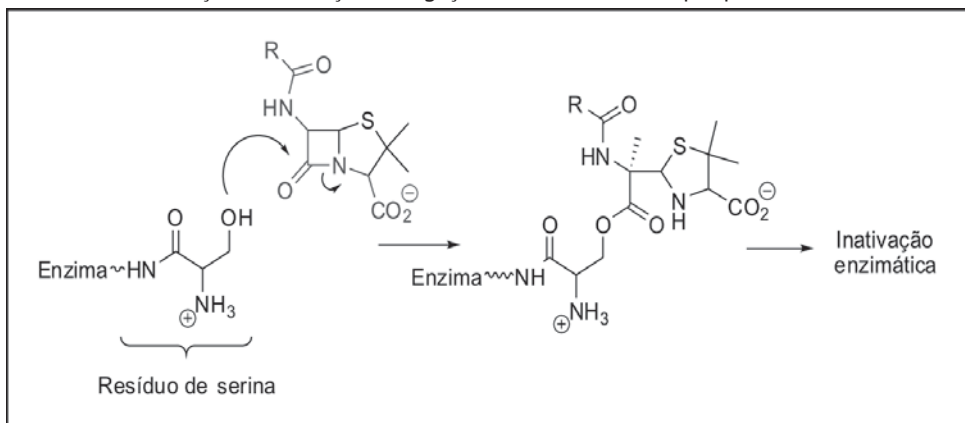
Existem também medicamentos que atuam interferindo na síntese da parede celular bacteriana, como, por exemplo, a *penicilina G*, que é um antibiótico natural produzido pelo fungo *Penicillium chrysogenum* (ou *P. notatum*). Esse fármaco foi descoberto em 1928 pelo médico e bacteriologista escocês Alexander Fleming, e está disponível como fármaco desde 1941, sendo o primeiro antibiótico a ser utilizado com sucesso.

Perceba, observando as ilustrações a seguir, que o substrato natural para enzima responsável pela formação das ligações cruzadas da parede celular bacteriana é bastante similar à estrutura dos fármacos derivados de penicilina. Porém, após a formação da ligação covalente, o substrato natural é capaz de regenerar o sítio ativo da enzima para que a mesma retorne ao início do sítio catalítico. Por outro lado, a enzima ligada a estruturas derivadas de penicilina não é capaz de regenerar o sítio ativo, fazendo com que a síntese da parede celular seja interrompida.

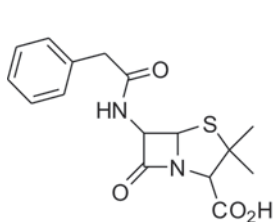
Mecanismo para formação das ligações cruzadas na parede celular bacteriana



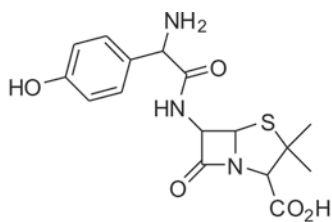
Mecanismo de inibição de formação das ligações cruzadas mediado por penicilinas



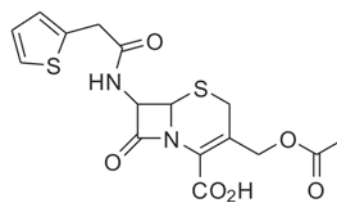
Alguns exemplos de penicilinas e cefalosporinas podem ser encontrados a seguir:



Penicilina G  
(benzilpenicilina)



Amoxicilina



Cefalotina



## Forças eletrostáticas

As ligações iônicas ou forças eletrostáticas são formadas a partir de íons de cargas opostas, sendo uma interação bastante forte, em que o valor pode ser encontrado pela Equação 1.1.

$$F = q_1 q_2 / Dr \quad (1.1)$$

Onde:

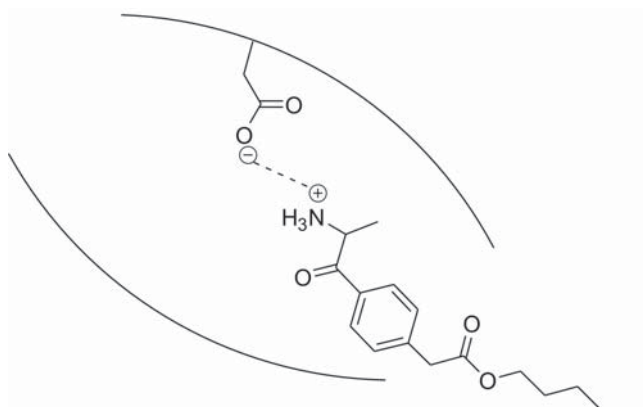
F – força eletrostática;

$e_1$  e  $e_2$  – cargas dos átomos envolvidos;

D – constante dielétrica do meio;

r – distância entre as cargas.

Esse tipo de interação representa um importante papel em fármacos ionizáveis. A interação entre um resíduo ácido de uma determinada enzima e um íon amônio do fármaco é um bom exemplo desse tipo de interação iônica, como podemos observar na **Figura 1.9** a seguir.

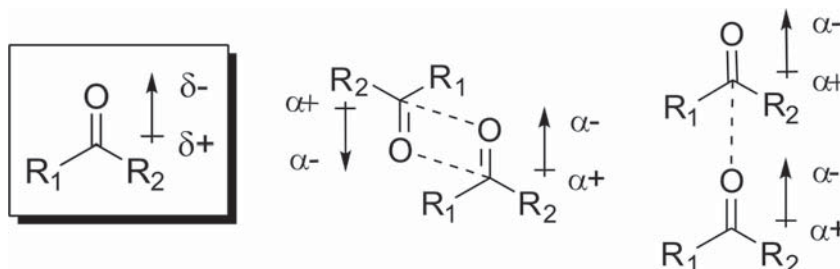


**Figura 1.9.** Interação iônica entre um resíduo carboxilato (carregado negativamente) de uma determinada enzima e um íon amônio (carregado positivamente) do fármaco.

## Interações dipolo-dipolo

Algumas moléculas, embora eletricamente neutras, podem possuir um dipolo elétrico permanente. Isso acontece devido à distorção na distribuição de carga entre dois átomos da estrutura molecular provocada por diferenças de eletronegatividade entre eles.

O átomo de menor eletronegatividade adota uma carga parcial positiva e os átomos de maior eletronegatividade adotam uma carga parcial negativa. O resultado disso é a polarização das ligações que irá refletir diretamente na maneira com que essa molécula irá interagir com as demais no meio. A **Figura 1.10** ilustra a polarização ocorrida na ligação do grupamento carbonila.



**Figura 1.10.** Polarização na ligação do grupamento carbonila.

Esses dipolos formados também são capazes de distorcer a distribuição eletrônica de moléculas vizinhas, mesmo que estas sejam apolares, através de uma polarização induzida, levando à formação de interações dipolo-dipolo induzidas. A interação entre cargas reais e dipolos também pode acontecer levando à formação de interações denominadas íon-dipolo, que são de energia mais alta, podendo chegar à faixa entre 100 e 150 Kcal/mol.

A energia das interações dipolo-dipolo pode ser calculada a partir da seguinte Equação 1.2:

$$E = 2\mu_1\mu_2 \cos\theta_1 \cos\theta_2 / Dr^3 \quad (1.2)$$

Onde:

$\mu$  - momento dipolo;

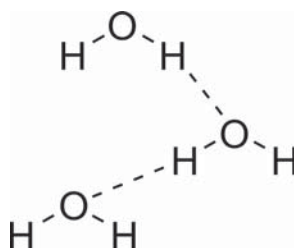
$\theta$  - ângulo entre os dois polos do dipolo;

$D$  - constante dielétrica do meio;

$r$  - distância entre as cargas envolvidas no dipolo.

## Ligações de hidrogênio

Esse tipo de ligação está baseado na interação entre o par de elétrons livre de um heteroátomo (por exemplo, N, O e S) e o hidrogênio ligado a um átomo muito eletronegativo (por exemplo, -OH, -SH e -NH). As ligações de hidrogênio são consideradas fracas, tendo a sua faixa de energia entre 7 e 40 Kcal/mol (Figura 1.11).

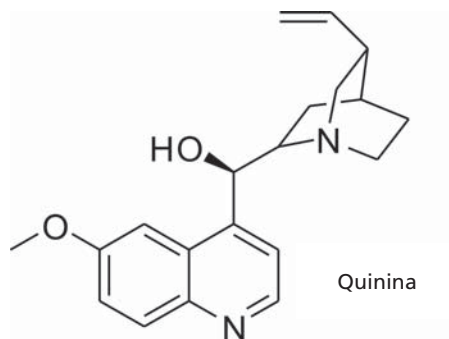


**Figura 1.11.** Ligações de hidrogênio consideradas fracas.

## Interações de transferência de carga

O termo *transferência de carga* se refere a uma sucessão de interações entre duas moléculas que podem levar desde a uma interação fraca do tipo *dipolo* até uma interação forte do tipo *par iônico*, dependendo do grau de deslocalização eletrônica.

Interações fármaco-receptor podem envolver esse tipo de interação, como é o caso dos antimalariais. Fármacos antimalariais são aqueles utilizados no tratamento da malária, compreendendo diversas estruturas em que os derivados da quinina (Figura 1.12) são os mais conhecidos.



**Figura 1.12:** Estrutura da quinina.

A energia deste complexo de transferência de carga formado pela quinina e o seu receptor é proporcional ao potencial de ionização do doador de elétrons e a afinidade eletrônica do aceptor, mas normalmente não é maior que 30 kJ/mol.

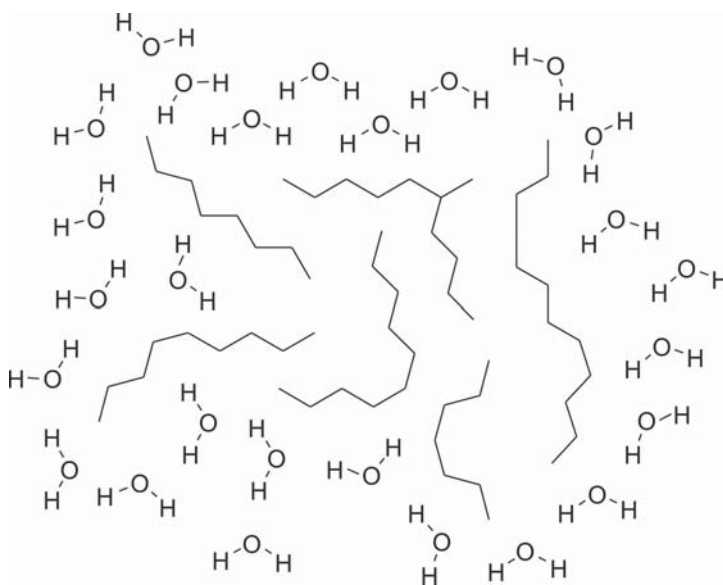
### Interações de Van der Waals

As interações de Van der Waals são obtidas pela polarização da ligação química, fruto de uma deslocalização eletrônica mediada pela presença de um grupo vizinho. Normalmente apresentam energia na faixa de 2 kJ/mol, porém nunca estão sozinhas durante a interação fármaco-receptor.

### Interações hidrofóbicas

O conceito relacionado a essas interações reside no fato de moléculas apolares, como os hidrocarbonetos, por exemplo, não serem solvatadas em água, devido a sua incapacidade natural de formar ligações de hidrogênio com o solvente. Sendo assim, esses hidrocarbonetos se tornam mais ordenados, deixando a água como uma camada de solvatação mais externa (**Figura 1.13**).

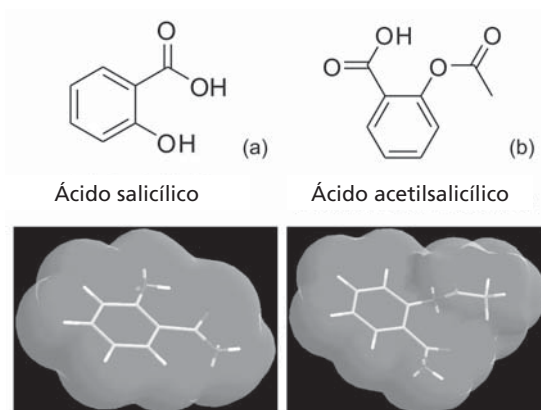
Essas interações têm um importante papel na estabilização da conformação de proteínas, no transporte de lipídeos através do plasma e na interação de esteroides com seus receptores.



**Figura 1.13:** Ordenação dos hidrocarbonetos mantendo a água como uma camada de solvatação mais externa.

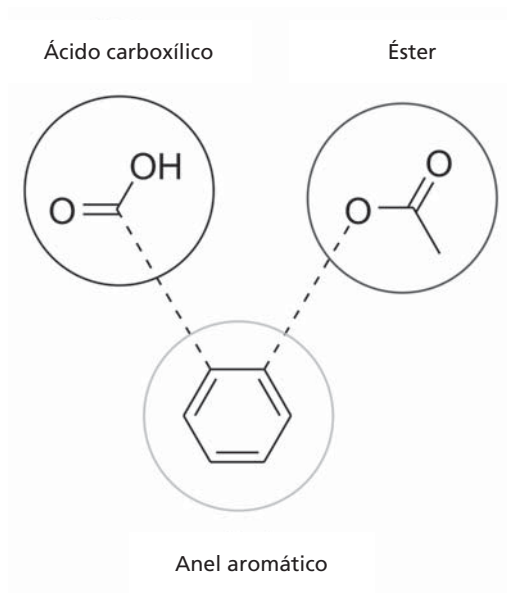
O desenho de um novo fármaco deve levar em conta todas essas interações mencionadas anteriormente, de maneira que grupos funcionais específicos sejam colocados na molécula em lugares predeterminados, para que haja uma perfeita interação com o respectivo receptor.

Agora, vamos aplicar os conceitos mostrados às moléculas de fármacos, começando pelo ácido acetilsalicílico, mais conhecido como aspirina. O nome aspirina vem da combinação de *A*= acetil e *Spir*= *Spirea ulmaria*, planta que fornece o ácido salicílico, que, após sofrer uma reação de acetilação, leva à formação do ácido acetilsalicílico (AAS) (Figura 1.14).



**Figura 1.14.** Estrutura do ácido salicílico (a) e ácido acetilsalicílico (b).

Podemos dividir a molécula do ácido acetilsalicílico em três principais proporções: a função ácido carboxílico, a função éster e o anel aromático (Figura 1.15).

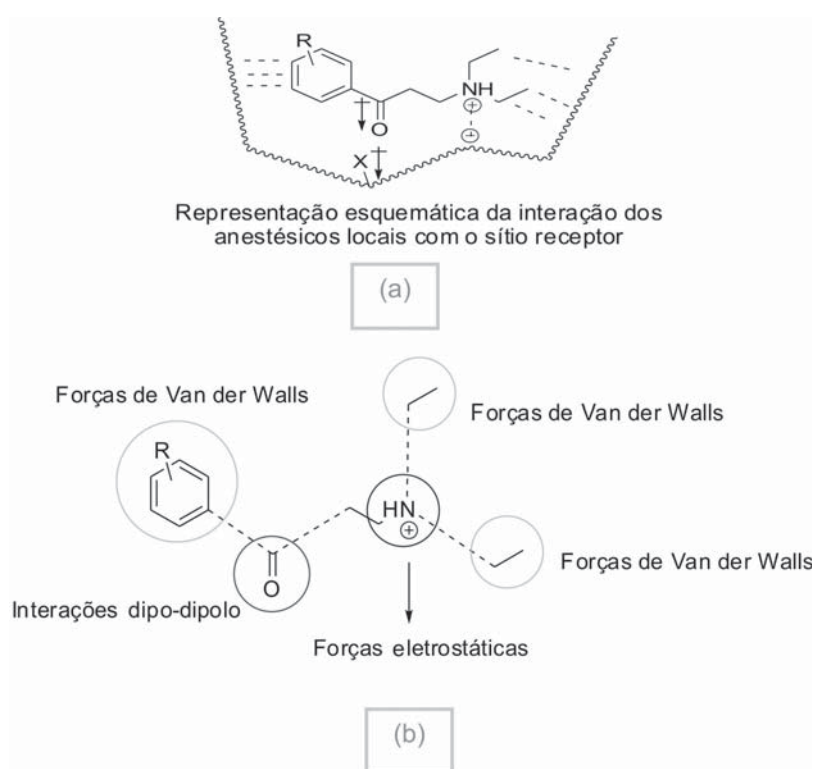


**Figura 1.15:** Ácido acetilsalicílico em três principais proporções: a função ácido carboxílico, a função éster e o anel aromático.

Os três diferentes grupos mostrados anteriormente, presentes na molécula do ácido acetilsalicílico, apresentam funções específicas na sua interação com o receptor.

O grupamento ácido carboxílico representa um sítio iônico, visto que sua natureza ácida permite a sua ionização, gerando o carboxilato correspondente, capaz de interagir com o receptor através de interações íon-dipolo, íon-íon (forças eletrostáticas) ou de transferência de carga. O grupamento éster, neste caso, representa um importante sítio de ligações de hidrogênio, enquanto o anel aromático pode ser definido como um sítio hidrofóbico.

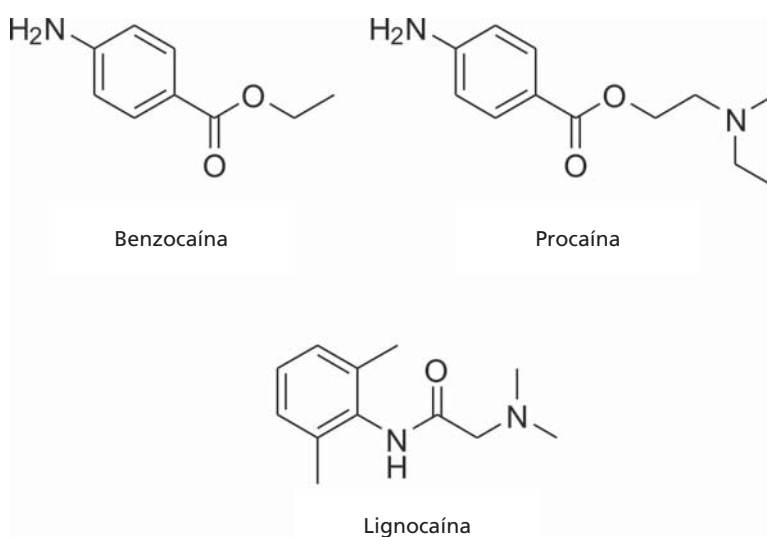
Outro exemplo interessante e que vale a pena ser destacado é o da interação entre os anestésicos locais e seus respectivos receptores. Nesse caso, pelo menos três diferentes tipos de interações intermoleculares também estão presentes, como podemos evidenciar na **Figura 1.16.a**.



**Figura 1.16:** No item (a) está representada a interação entre os anestésicos locais e seus respectivos receptores e em (b), as interações intermoleculares envolvidas na ligação de um anestésico local.

Como podemos evidenciar na **Figura 1.16.b**, as três interações intermoleculares às quais nos referíamos são: Forças de Van der Waals, interações dipolo-dipolo e forças eletrostáticas.

Essas interações representam o principal mecanismo de ação de uma série de anestésicos locais, como benzocaína, procaína, lignocaína, entre outras (**Figura 1.17**), e se baseia no fato de impedir a troca de íons  $\text{Na}^+$  pela membrana, fazendo com que o impulso nervoso não seja propagado. A interrupção da propagação do impulso nervoso efetuada por esses fármacos tem sua origem na interação fármaco-receptor, que pode acontecer em três pontos diferentes: bloqueio da entrada externa do canal de  $\text{Na}^+$ ; fechamento da porção central do canal pelo fármaco; interação fármaco-proteína formadora do canal, levando a uma distorção da estrutura e, conseqüentemente, impedindo a passagem dos íons  $\text{Na}^+$ .



**Figura 1.17.** Ação de anestésicos locais: benzocaína, procaína e lignocaína.

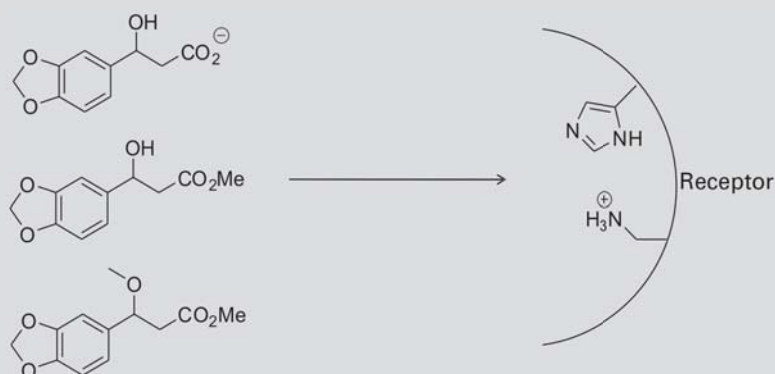


## ATIVIDADE



## Atende ao Objetivo 1

1. Observando as estruturas dos fármacos representadas a seguir, identifique quais farão o maior número de interações possíveis com o receptor, justificando a sua resposta.




---



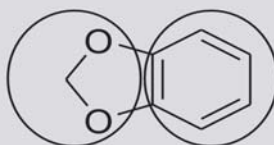
---



---

**RESPOSTA COMENTADA**

Primeiramente, podemos observar que o receptor em questão possui dois sítios de ligação envolvendo interações intermoleculares através de ligações de hidrogênio e forças eletrostáticas ou interações iônicas. O próximo passo é escolher um fármaco que possa exercer ambas as interações identificadas anteriormente. Sendo necessário escolher um dos três fármacos apresentados, precisamos definir qual é a diferença estrutural entre eles. Todos os três fármacos apresentados possuem um anel aromático e um grupamento metilendioxi ligado ao anel:



Metileno dioxi

Anel aromático

*Sendo assim, essas estruturas não deverão influenciar na escolha do fármaco. Analisando os fármacos apresentados, observamos que os dois primeiros são capazes de interagir com o receptor através de ligações de hidrogênio, porém o único carregado negativamente e, assim, capaz também de interagir através de forças eletrostáticas ou interações iônicas é o primeiro. O terceiro fármaco não apresenta resíduos ionizados capazes de interagir por interações iônicas e também não possui hidrogênio para formação de ligações hidrogênio.*

## PROPRIEDADES DOS FÁRMACOS

Além das interações intermoleculares já mencionadas, outras duas propriedades relacionadas aos fármacos também são bastante importantes e devem ser avaliadas. São elas o grau de ionização ( $pK_a$ ) e o coeficiente de partição.

### Grau de ionização ( $pK_a$ )

#### **BIODISPONIBILIDADE**

É a medida da quantidade de fármaco que após administração chega à corrente sanguínea em sua forma não metabolizada.

O pH do meio é de extrema importância na **BIODISPONIBILIDADE** dos fármacos, sejam eles ácidos ou básicos. Um pH ácido ou básico aumentará ou diminuirá a ionização desses fármacos, levando a uma alteração de sua solubilidade e absorção através das membranas.

O grau de ionização desses fármacos em diferentes valores de pH pode ser calculado segundo a equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pK_a = pH + \log [\text{forma não ionizada}] / [\text{forma ionizada}] \quad (1.3)$$

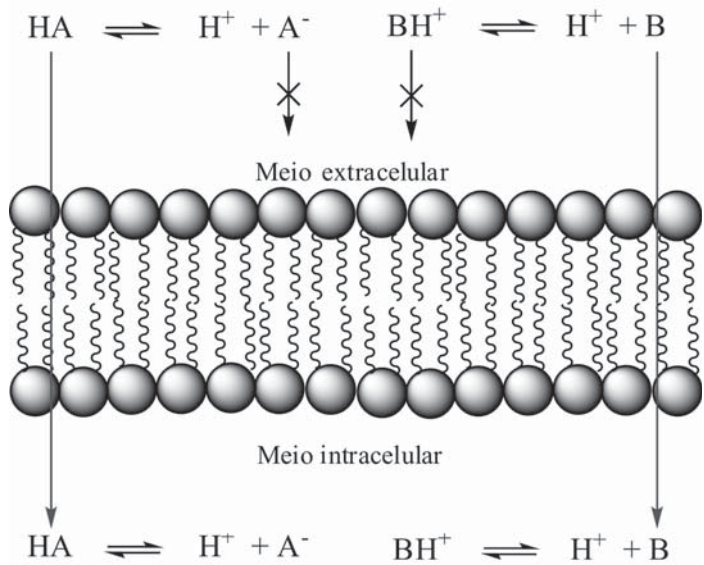
Por exemplo, a aspirina possui um  $pK_a$  igual a 3,5. O seu grau de ionização no estômago (pH = 1) e no intestino (pH = 6) pode ser calculado através da Equação 1.3 mostrada, obtendo-se valores de 316,23 e 1/316,23, respectivamente. Esses valores nos mostram que no estômago, a aspirina está pouco ionizada, enquanto que no intestino está totalmente ionizada.

A seguir, na **Tabela 1.1**, podemos encontrar os valores de  $pK_a$  para alguns fármacos.

**Tabela 1.1.** Valores de  $pK_a$  para alguns fármacos

Fármaco	$pK_a$	Fármaco	$pK_a$
Acetaminofeno	9,5	Ampicilina	2,5
Aspirina	3,5	Furosemida	3,9
Levodopa	2,3	Pentobarbital	8,1
Fenobarbital	7,4	Sulfadiazina	6,5
Varfarina	5,0	Anfetamina	9,8
Atropia	9,7	Clordiazepóxido	4,6
Codeína	8,2	Diazepam	3,0
Difenidramina	10,2	Efedrina	9,6
Ergotamina	6,3	Lindocaína	7,9
Metropolol	9,8	Morfina	7,9
Procaína	9,0	Propanolol	9,4
Escopolamina	8,1	Pseudoefedrina	9,8

É importante ressaltar que as membranas biológicas são formadas por uma bicamada lipídica com cabeças polar e interior apolar. Dessa forma, o fármaco ionizado não consegue penetrar nas células. Para o exemplo mostrado anteriormente, a aspirina seria absorvida no estômago e não no intestino (Figura 1.18).



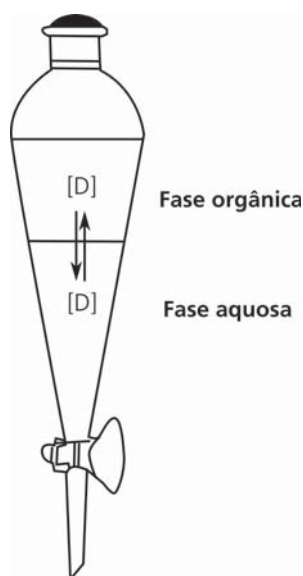
**Figura 1.18:** Fármacos e membranas biológicas.

Após a absorção, o caminho do fármaco até o seu sítio de ação envolve a passagem deste através de várias membranas lipídicas.

### Coeficiente de partição (P)

O coeficiente de partição é uma medida do modo como uma determinada molécula distribui-se entre dois solventes imiscíveis. Experimentalmente, esse coeficiente é obtido através da razão da concentração do fármaco em uma fase orgânica pela sua concentração na fase aquosa, como mostrado na equação a seguir e na **Figura 1.19**.

$$\text{Coeficiente de partição (P)} = \frac{[\text{fármaco na fase orgânica}]}{[\text{fármaco na fase aquosa}]}$$



**Figura 1.19:** O coeficiente de partição é obtido através da razão da concentração do fármaco em uma fase orgânica e pela sua concentração na fase aquosa.

Normalmente, o solvente orgânico utilizado nessas medidas é o *n*-octanol, enquanto a fase aquosa é composta por uma solução tampão de pH = 7,4 para mimetizar o pH do sangue, a fim de trabalharmos em condições similares à que o fármaco encontrará quando estiver no organismo.

Neste contexto, um alto valor de P indica que o composto se difundirá prontamente pelas membranas lipídicas, composto hidrofóbico;

já valores baixos de  $P$  indicam que a molécula tem baixa afinidade pelo meio hidrofóbico, possuindo características polares.

A distribuição do fármaco através dos diversos compartimentos corporais será também influenciada pelo coeficiente de partição, uma vez que esse tipo de processo sempre envolve a passagem do fármaco através de membranas lipídicas. Determinados compartimentos, como, por exemplo, o sistema nervoso central (SNC), possuem uma proteção extra, conhecida como barreira hematoencefálica, bastante apolar. Isso faz com que fármacos desenhados para atuar nessa região devam apresentar valores de coeficiente de partição altos, indicando baixa polaridade. No entanto, fármacos utilizados no tratamento de infecções urinárias devem possuir uma natureza polar, consequentemente um coeficiente de partição mais baixo, a fim de conseguir atuar com mais eficiência no trato urinário.

É importante ressaltar que nenhuma dessas propriedades deve ser avaliada sozinha e que o resultado da ação de um fármaco é fruto de um conjunto de fatores que levam à obtenção do efeito terapêutico desejado. Sendo assim, durante o planejamento de síntese de um fármaco, todos esses fatores devem ser levados em consideração.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 2

2. Um estudante precisa determinar a concentração de três fármacos (A, B e C) em água. Ele possui os seguintes dados:

- Coeficiente de partição de A = 2,5/Concentração do fármaco na fase orgânica igual a 3,5.
- Coeficiente de partição de B = 1,3/Concentração do fármaco na fase orgânica igual a 1,2.
- Coeficiente de partição de C = 1,95/Concentração do fármaco na fase orgânica igual a 2,3.

Qual dos fármacos é mais solúvel em água? O que você poderia dizer a respeito da polaridade desses fármacos?

---

---

---

#### RESPOSTA COMENTADA

Se coeficiente de partição ( $P$ ) =  $[\text{fármaco na fase orgânica}]/[\text{fármaco na fase aquosa}]$ , podemos dizer que para o fármaco A,  $2,5=3,5/[\text{fármaco na fase aquosa}]$ , logo,  $[\text{fármaco na fase aquosa}] = 3,5/2,5 = 0,71$ .

Para o fármaco B,  $1,3=1,2/[\text{fármaco na fase aquosa}]$  logo,  $[\text{fármaco na fase aquosa}] = 1,2/1,3 = 0,92$ .

Para o fármaco C,  $1,95=2,3/[\text{fármaco na fase aquosa}]$  logo,  $[\text{fármaco na fase aquosa}] = 2,3/1,95 = 1,17$ .

Com esses valores em mãos, podemos ver que o fármaco C é aquele que possui maior concentração na fase aquosa e, consequentemente, será o mais solúvel em água. No que diz respeito à polaridade, podemos dizer que quanto mais solúvel em água, maior o caráter polar de uma determinada molécula. Sendo assim, a ordem crescente de polaridade deve ser  $A > B > C$ .

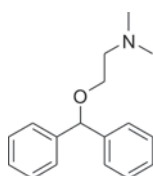
## CONCLUSÃO

Nesta aula, concluímos que o efeito terapêutico alcançado por uma determinada molécula é fruto da ação conjunta das interações intermoleculares e do coeficiente de partição e/ou grau de ionização que serão responsáveis pela interação fármaco-receptor, não apenas de um fator isolado, e, consequentemente, pelo efeito terapêutico obtido, que é fruto do reconhecimento molecular. Outros fatores ainda serão estudados e também influenciarão a interação fármaco-receptor. Sendo assim, o químico moderno deve saber reconhecer essas propriedades moleculares a fim de desenhar novas moléculas mais eficientes e que tragam mais benefícios para a população.

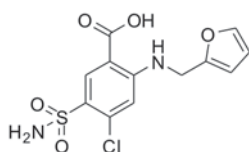
## ATIVIDADE FINAL

### Atende aos Objetivos 1 e 2

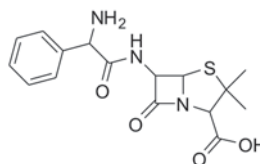
Analisar a estrutura dos quatro fármacos a seguir e consulte os valores de  $pK_a$  desses fármacos na **Tabela 1.1** desta aula. Agora, responda:



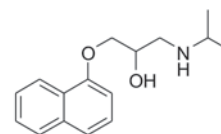
Difenidramina



Furosemida



Ampicilina



Propanolol

- Quais interações intermoleculares são possíveis de serem alcançadas com esses fármacos? Qual a influência do pH do meio (estômago pH=1, intestino pH=6) nas interações através de forças eletrostáticas?
- Sabendo-se que 3,5 / 1,77 / 1,8 / 2,9 são os valores de coeficiente de partição para difenhidramina, furosemida, ampicilina e propanolol respectivamente, descreva a polaridade destas moléculas.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

#### RESPOSTA COMENTADA

a) Difenidramina → ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

Furosemida → Forças eletrostáticas, ligações de hidrogênio e dipolo dipolo.

Ampicilina → Forças eletrostáticas, ligações de hidrogênio e dipolo dipolo.

Propanolol → ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

Em pH básico, a furosemida e a ampicilina, que possuem uma função ácido carboxílico, podem estar em sua forma ionizada devido à reação ácido-base, não sendo dessa maneira possível a absorção das mesmas. Já o propanolol e a difenidramina em pH ácido devem estar em sua forma protonada ou ionizada, também inviabilizando a sua absorção.

b) Segundo a equação coeficiente de partição ( $P$ ) = [fármaco na fase orgânica]/[fármaco na fase aquosa], podemos ver que quanto maior o coeficiente de partição, menor será a concentração do fármaco na fase aquosa, ou seja, menor será sua polaridade. Dessa maneira, a furosemida e a ampicilina devem possuir polaridades semelhantes, enquanto difenidramina e propanolol são menos polares. A ordem decrescente de polaridade é: furosemida, ampicilina, propanolol e difenidramina.

#### RESUMO

O processo de reconhecimento molecular de um fármaco por seu receptor biológico é multifatorial, sendo o conhecimento de interações intermoleculares, como ligações covalentes, forças eletrostáticas, interações dipolo-dipolo, ligações de hidrogênio, interações de transferência de carga, interações de Van der Waals e interações hidrofóbicas, de fundamental importância para o desenvolvimento de novos fármacos e para o completo entendimento de todos os fatores que envolvem a interação fármaco-receptor e consequentemente a resposta biológica obtida. Dentro deste contexto, não podemos descartar a contribuição das propriedades físico-químicas desses fármacos, representadas pelo coeficiente de partição, o qual nos fornece informação a respeito da polaridade da molécula e pelo  $pK_a$ , que nos informa o grau de ionização de uma determinada estrutura dependendo do pH do meio.



# Bioisosterismo

Rodrigo Souza

AULA

2

## Meta da aula

Apresentar o conceito de bioisosterismo e sua importância como ferramenta na descoberta de novos fármacos.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. conceituar bioisosterismo;
2. classificar os bioisósteros em clássicos e não clássicos.

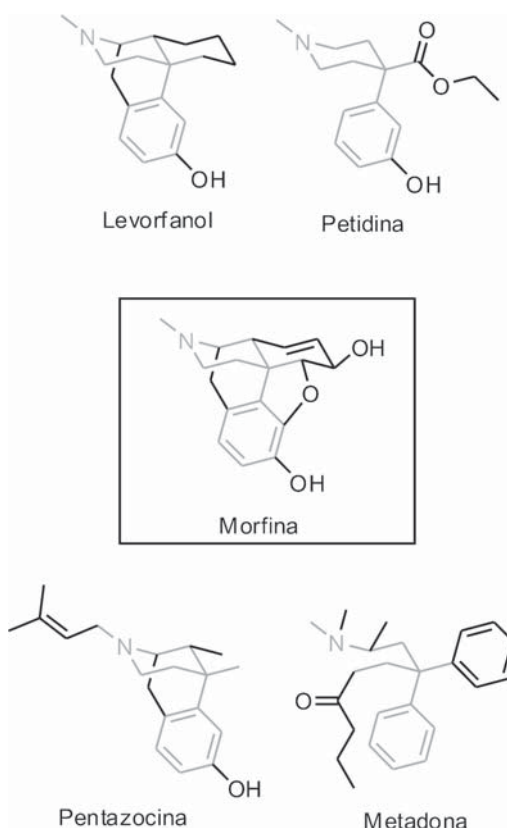
## Pré-requisito

Para melhor compreensão desta aula, é importante que você recorde os conceitos sobre interações intermoleculares e propriedades no processo de reconhecimento das moléculas, ensinados em "A Química e os fármacos: aspectos gerais" (Aula 1 – Química VII).

## INTRODUÇÃO

A estrutura molecular dos fármacos é de extrema importância para obtenção do seu efeito biológico. Devemos lembrar que esse efeito biológico, ou resposta biológica, é fruto da interação da molécula do fármaco com o seu receptor, através de diversas interações intermoleculares já estudadas na aula anterior. No entanto, se analisarmos a estrutura dos fármacos que possuem um mesmo alvo terapêutico, muitas vezes veremos que somente pequenas mudanças foram feitas em sua estrutura molecular (**Figura 2.1**), em alguns casos relacionada apenas à troca de um átomo de O por um átomo de S, podendo gerar efeitos terapêuticos semelhantes.

Nesta aula, você entenderá como essas mudanças estruturais nos fármacos são planejadas e quais os conceitos por trás dessas modificações. Para iniciar, vejamos o exemplo da morfina. Podemos identificar em diferentes fármacos (levorfanol, petidina, pentazocina e metadona) um esqueleto bastante parecido, com ações semelhantes à da morfina.



**Figura 2.1:** Modificações nas estruturas de fármacos de mesma classe.

Agora, vamos definir bioisosterismo.

## BIOISOSTERISMO

A estratégia mais utilizada para modificação da estrutura molecular de um fármaco consiste na técnica de *bioisosterismo*.

A técnica de bioisosterismo se baseia no conceito de grupamentos isósteros. Os isósteros são grupamentos que exibem alguma semelhança em suas propriedades químicas e/ou físicas, como, por exemplo, semelhanças nas interações intermoleculares, ou mesmo valor de pKa (grau de ionização). Sendo assim, acredita-se que possuam o mesmo tipo de interação com o receptor biológico e, conseqüentemente, levem a respostas semelhantes.

A fim de se obter sucesso durante a aplicação desse conceito de isosterismo, é necessário que esta seja baseada em um protótipo, ou seja, em uma molécula que apresente estrutura química bem definida quanto aos aspectos estereoquímicos, configuracionais, conformacionais, quanto ao mecanismo de ação e interações com o receptor biológico, incluindo os grupamentos importantes para esse reconhecimento, também conhecidos como grupamentos farmacofóricos. Outro fator importante é conhecer as rotas metabólicas, de maneira a prever possíveis processos de metabolização.

O primeiro pesquisador a desenvolver e a utilizar este conceito foi Langmuir, em 1919. Naquela época, Langmuir estudava a reatividade química de átomos e pequenas moléculas que apresentavam o mesmo número de elétrons de valência, ou seja, moléculas isoeletrônicas. Alguns anos mais tarde, em 1951, Friedman introduziu o termo bioisosterismo, que descrevia a aplicação do conceito de isosterismo em moléculas com estruturas que apresentavam propriedades biológicas semelhantes.



Sergey K.

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1224529>

Os estudos que deram origem a estes conceitos se baseavam na Regra do Hidreto, desenvolvida por Grimm, em 1925, que preconizava que a adição de um átomo de hidrogênio com um par de elétrons (hidreto) a outro átomo confere a esta estrutura (átomo + hidrogênio) as propriedades físicas daqueles átomos presentes na coluna imediatamente posterior na Tabela Periódica (**Tabela 2.1**). Por exemplo, o carbono (6) ligado a um hidrogênio teria propriedades semelhantes ao nitrogênio (7).

**Tabela 2.1:** Regra do Hidreto desenvolvida por Grimm

6	7	8	9	10
C	N	O	F	Ne
	CH	NH	OH	HF
		CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O
			CH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>
				CH <sub>4</sub>

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 1

1. Conceitue bioisosterismo e explique a sua finalidade.

---



---



---



---

#### RESPOSTA COMENTADA

*Bioisosterismo baseia-se no conceito de grupamentos isósteros. Esses grupamentos podem apresentar semelhança em suas propriedades químicas e físicas, permitindo a troca de grupamentos na molécula sem que haja prejuízo para o efeito terapêutico desejado.*

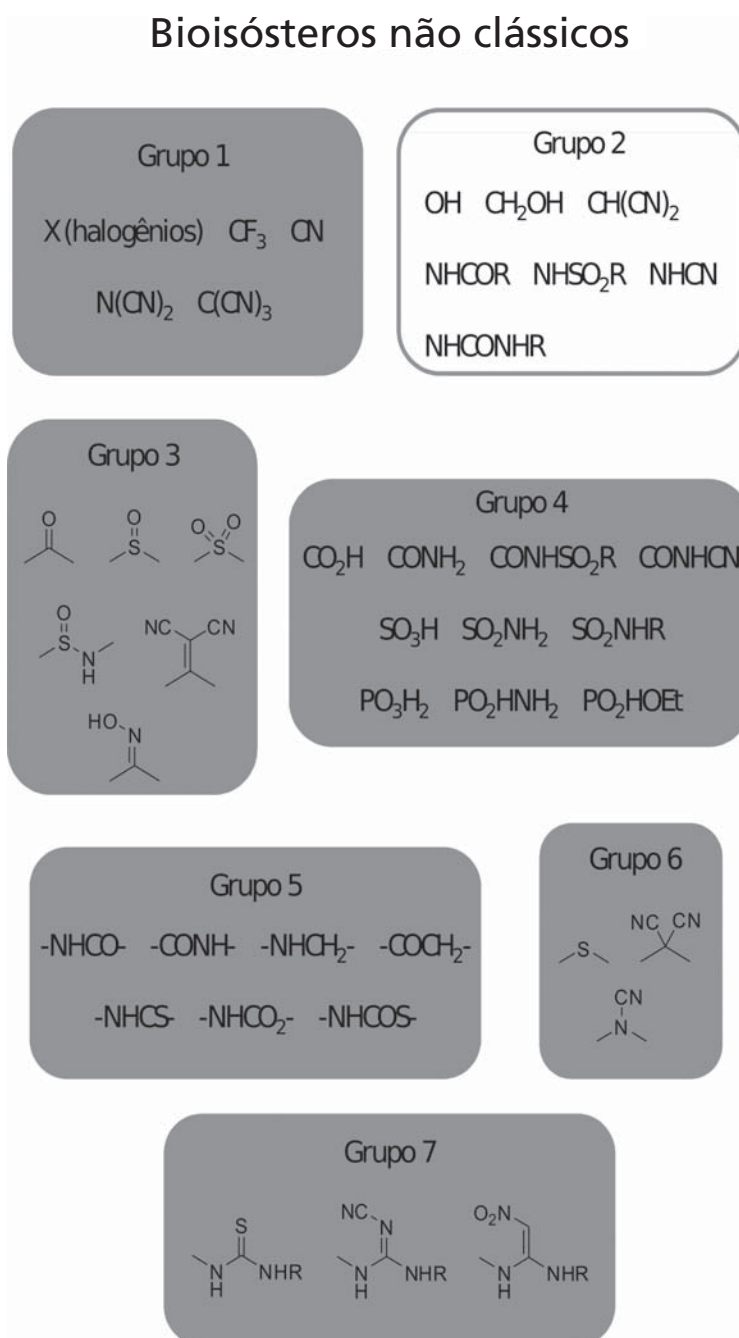
Os bioisósteros podem ser classificados como clássicos ou não clássicos e a distribuição de cada um dos grupos ou átomos pode ser evidenciada nas **Figuras 2.2, 2.3 e 2.4**.

Os bioisósteros clássicos são aqueles que obedecem à regra de Grimm, enquanto que os bioisósteros não clássicos são aqueles que não atendem às regras dos bioisósteros clássicos, mas apresentam efeito terapêutico semelhante. A distribuição dentro dos grupos baseia-se na similaridade estrutural, seja no que diz respeito aos grupos funcionais, seja no que diz respeito à configuração eletrônica. Os grupos mono, di, tri e tetravalentes referem-se a estruturas que possuem, respectivamente, uma, duas, três e quatro ligações com carbono. Já os grupos não clássicos, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, estão relacionados a similaridades de grupos funcionais como, por exemplo, o grupo 5, que possui diferentes amidas relacionadas, e o grupo 7, que possui ureias e guanidinas.

## Bioisósteros clássicos

<p>Átomos ou grupos monovalentes</p> <p>OH NH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> Cl F H SH PH<sub>2</sub> Br <i>i</i>-Pr I</p>	<p>Átomos ou grupos divalentes</p> <p>-CH<sub>2</sub>- -NH- -O- -S- -COCH<sub>2</sub>R- -CONHR- -CO<sub>2</sub>R- -COSR-</p>
<p>Átomos ou grupos trivalentes</p> <p>=CH- =N- =P- =As- =Sb-</p>	<p>Átomos ou grupos tetravalentes</p> <p>=C= =Si= =P<sup>+</sup>= =N<sup>+</sup>=</p>

**Figura 2.2:** Bioisósteros clássicos distribuídos em grupos monovalentes, divalentes, trivalentes e tetravalentes.



**Figura 2.3:** Bioisósteros não clássicos distribuídos nos grupos 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7.

## Bioisósteros não clássicos (continuação)

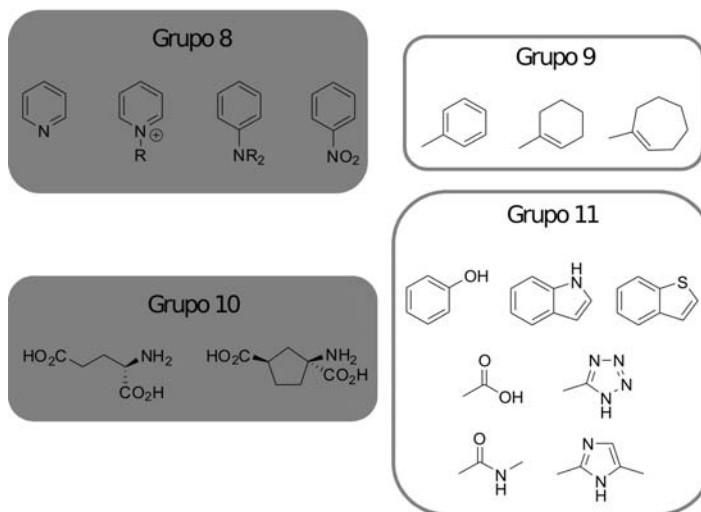


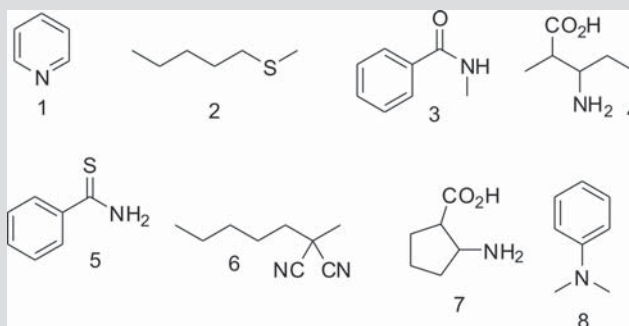
Figura 2.4: Bioisósteros não clássicos distribuídos nos grupos 8, 9, 10 e 11.

### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 2

2. Classifique as estruturas relacionadas a seguir como bioisósteros clássicos ou não clássicos, justificando a sua resposta.



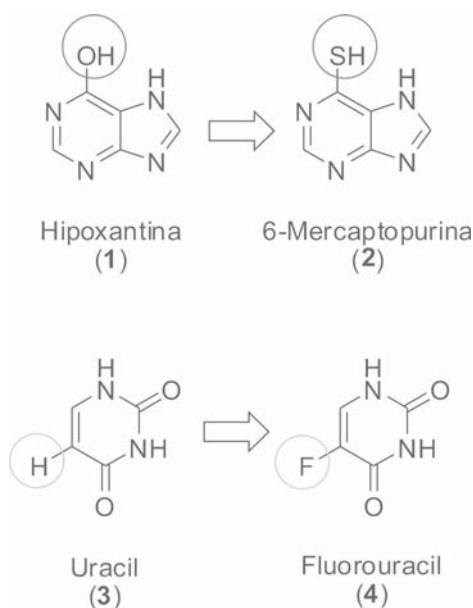
#### RESPOSTA COMENTADA

Dentre as estruturas apresentadas nesta atividade, podemos identificar os seguintes bioisósteros:

- Estruturas 1 e 8: bioisósteros não clássicos do grupo 8, pois possuem estrutura eletrônica semelhante devido à presença do átomo de nitrogênio vizinho ao anel aromático.

- Estruturas 2 e 6: bioisósteros não clássicos do grupo 6, no qual os dois grupamentos nitrila mimetizam a presença do enxofre na estrutura.
- Estruturas 3 e 5: bioisósteros clássicos do grupo 5, representando amidas e tioamidas, em que o enxofre substitui o oxigênio, mantendo as características eletrônicas.
- Estruturas 4 e 7: bioisósteros não clássicos do grupo 10, no qual o número de átomos da estrutura é mantido, no entanto, uma nova conformação cíclica é utilizada.

Vários fármacos foram descobertos através da utilização dos conceitos de isosterismo e bioisosterismo. Alguns exemplos são bastante interessantes, como mostrado na **Figura 2.5**, a substituição do grupamento 6-hidroxi da hipoxantina (1) por um grupamento tiol, gerando o fármaco antitumoral conhecido pelo nome de 6-mercaptopurina (2). A substituição do hidrogênio na posição 5 da base nitrogenada uracila (3), levou à descoberta do também antitumoral fluorouracil (4).



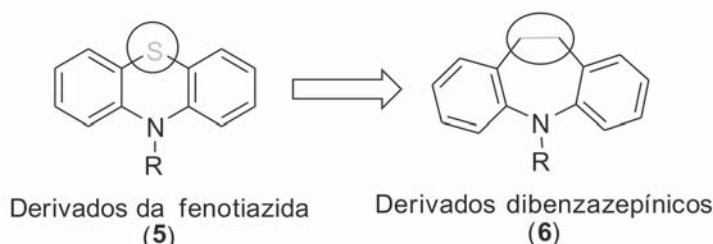
**Figura. 2.5:** Substituição do grupamento 6-hidroxi da hipoxantina (1) por um grupamento tiol, gerando o fármaco antitumoral conhecido pelo nome de 6-mercaptopurina (2). A substituição do hidrogênio na posição 5 da base nitrogenada uracila (3) por um átomo de flúor levou à descoberta do também antitumoral fluorouracil (4).



Entretanto, nem sempre as alterações isostéricas são capazes de gerar compostos com o mesmo tipo de atividade. Um caso bastante interessante é o da substituição do enxofre, presente nos fármacos da família da fenotiazida (5), com **ATIVIDADE NEUROLÉPTICA**, por grupos  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  que leva à formação de dibenzazepinas (6), que exibem atividade antidepressiva (Figura 2.6).

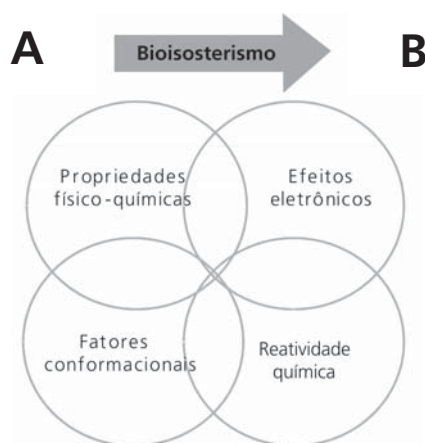
#### ATIVIDADE NEUROLÉPTICA

Fármacos com atividade neuroléptica possuem uma ação inibidora das funções psicomotoras, como é o caso de excitação e agitação.



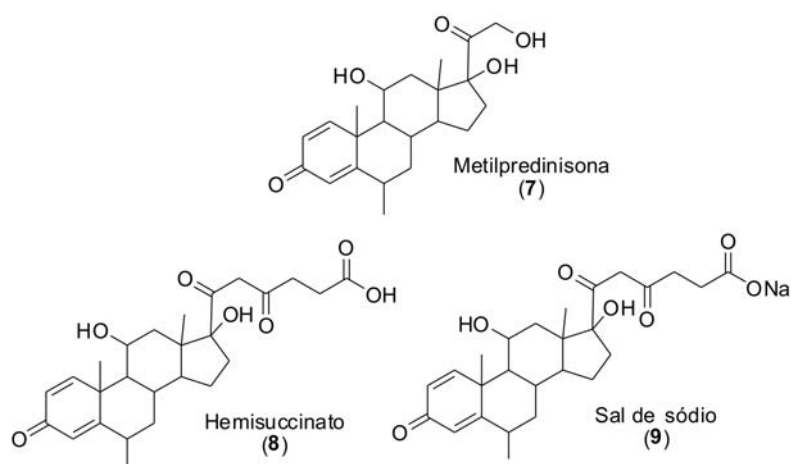
**Figura 2.6:** Alterações isostéricas que não geram compostos com o mesmo tipo de atividade.

Para a técnica de bioisosterismo alcançar os resultados esperados, faz-se necessário que parâmetros físico-químicos (como, por exemplo, o coeficiente de partição e o pKa), eletrônicos (como, por exemplo, as interações intermoleculares), conformacionais (arranjo espacial) e de reatividade química (capacidade de reagir como nucleófilos ou eletrófilos) envolvidos na modificação estrutural sejam analisados, de maneira que você seja capaz de prever possíveis alterações nas propriedades desta nova molécula (Figura 2.7).



**Figura 2.7:** Parâmetros físico-químicos, eletrônicos, conformacionais e de reatividade química envolvidos na modificação estrutural de uma molécula.

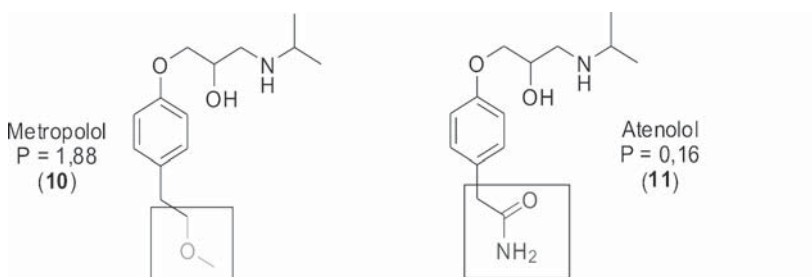
Algumas alterações nas propriedades físico-químicas, como no grau de ionização ( $pK_a$ ) e no coeficiente de partição ( $P$ ), podem modificar completamente as características de uma determinada molécula. Por exemplo, a mudança de um grupamento OH (hidroxila) por um grupamento  $NH_2$  (amino) pode levar a uma grande mudança nos valores de  $pK_a$  para uma determinada substância, alterando locais de absorção devido aos diferentes valores de pH que podem ser encontrados nos diferentes compartimentos do corpo, como estômago ( $pH = 1$ ) e intestino ( $pH = 6$ ), e dinâmica de distribuição no organismo. Outra consequência da modificação do  $pK_a$  de uma determinada estrutura é a sua solubilidade em água. Esse fator é bastante importante quando da definição do tipo de via de administração de um determinado fármaco. A metilpredinisona (7), mostrada na **Figura 2.8**, é um esteroide insolúvel em água. A reação da metilpredinisona (7) com o anidrido succínico leva à formação do derivado hemisuccinato (8), que possui solubilidade em água igual a 1mg por mL. Quando o seu respectivo sal de sódio é formado (9), sua solubilidade em água aumenta para 200mg por mL.



**Figura 2.8:** Aumento da solubilidade em água da metilpredinisona através da formação de seu respectivo sal de sódio.

O coeficiente de partição também pode ser alterado através de pequenas modificações estruturais na molécula de um fármaco. Esse fato pode ser exemplificado observando-se as diferenças de coeficiente de partição ( $P$ ) entre benzeno ( $P = 135$ ) e tolueno ( $P = 490$ ), estruturas que diferem apenas pela presença de um radical metila.

Os fármacos da classe das ariloxipropanolaminas exemplificam bem esse conceito. O metoprolol (10) (Figura 2.9) é um fármaco  $\beta$ -bloqueador com coeficiente de partição igual a 1,88, enquanto que o atenolol (11) tem o seu coeficiente de partição igual a 0,16. Esses compostos são bioisósteros, nos quais a modificação do grupamento amida por um grupamento éter permitiu uma significativa mudança no coeficiente de partição, apresentando grandes implicações no uso terapêutico (Figura 2.9).



**Figura 2.9:** Modificação do grupamento amida por um grupamento éter, permitindo significativa mudança no coeficiente de partição das ariloxipropanolaminas.

Restrições conformacionais decorrentes da presença de substituintes volumosos ou em posições específicas de uma determinada molécula também são de crucial importância para obtenção do efeito terapêutico desejado. Na Figura 2.10 podemos ver o exemplo da difenildramina (12). O análogo 13, que possui um radical metila na posição *orto*, não possui atividade anti-histamínica ou antialérgica, devido, provavelmente, a uma restrição conformacional que o impede de adotar a conformação necessária para tal atividade biológica. Essa restrição conformacional advém de uma menor liberdade para rotação da ligação carbono-oxigênio (13) devido à presença do substituinte na

posição *orto* do anel aromático. Em contrapartida, o análogo 14 (Figura 2.10), que possui um radical metila na posição *para*, tem sua atividade aumentada em 3,7 vezes, provavelmente, devido a uma desaceleração do seu metabolismo.

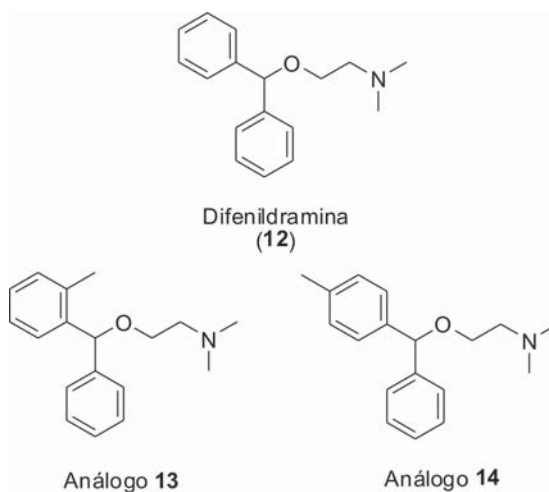
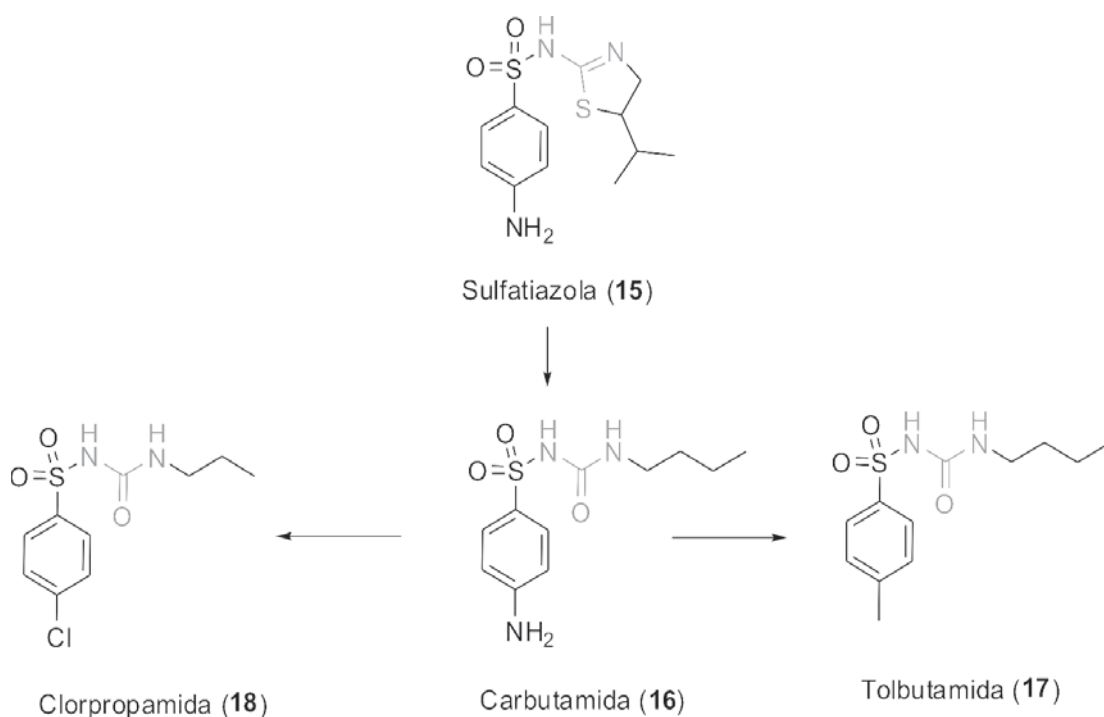


Figura 2.10: Modificações estruturais na difenildramina.

A observação dos efeitos terapêuticos e colaterais de uma determinada molécula também pode trazer importantes informações das propriedades de novos fármacos. Um exemplo bastante interessante é o derivado de sulfatiazola (15), que possui atividade antibacteriana (Figura 2.11). Um dos seus efeitos colaterais é a redução da glicemia, fazendo com que os pesquisadores vissem esse efeito colateral como uma oportunidade para novas drogas para diabetes (Figura 2.11). O isosterismo foi aplicado de maneira a potencializar os efeitos de redução da glicemia, visto que sulfonil ureias já eram conhecidas na literatura por possuir esse tipo de atividade. Assim, o isôstero (16), carbutamida, foi sintetizado. A fim de diminuir os efeitos tóxicos e aumentar o tempo de ação desses fármacos, outros dois derivados foram sintetizados, tolbutamida (17) e clorpropamida (18) (Figura 2.11), também aplicando os conceitos de isosterismo.



**Figura 2.11:** Modificações estruturais na sulfatiazola.

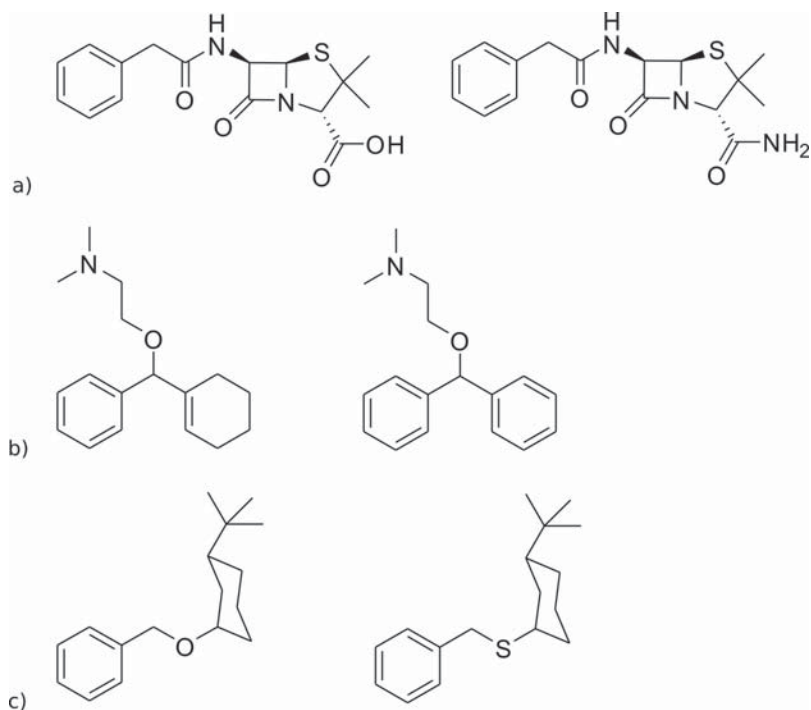
## CONCLUSÃO

Hoje você foi capaz de observar que modificações na estrutura de um determinado fármaco podem levar a alterações em sua resposta biológica. No entanto, essas modificações não são feitas aleatoriamente, mas sim, baseadas no conceito de bioisosterismo, no qual as modificações são planejadas baseadas na similaridade entre os grupos que serão alterados.

## ATIVIDADE FINAL

### Atende aos Objetivos 1 e 2

Qual tipo de bioisosterismo está sendo realizado nos pares de moléculas a seguir?



#### RESPOSTA COMENTADA

Na letra a, podemos observar a modificação do grupamento ácido carboxílico pelo grupamento amida, configurando dessa maneira um bioisosterismo não clássico do grupo 4.

Na letra b, observamos a troca do anel aromático pelo ciclohexeno, configurando dessa maneira um bioisosterismo não clássico do grupo 9.

Na letra c, ocorre a mudança do átomo de oxigênio pelo átomo de enxofre, esse tipo de modificação é um bioisosterismo clássico do grupo divalente.

**RESUMO**

A busca por novas moléculas que sejam capazes de produzir efeitos terapêuticos desejados de maneira mais eficiente, reduzindo os efeitos colaterais, é uma constante na química medicinal moderna. No entanto, as modificações estruturais feitas baseadas nas moléculas já reconhecidamente funcionais não são realizadas de maneira aleatória. Para isso são utilizadas técnicas de bioisosterismo em que a troca de grupamento ou átomos é feita baseada na semelhança entre os mesmos dentro de grupos predeterminados.





# Estereoquímica de fármacos

Rodrigo Souza

AULA

3

## Meta da aula

Apresentar a importância da estereoquímica dos fármacos para obtenção dos efeitos terapêuticos.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. desenhar estereoisômeros de moléculas;
2. definir enantiômeros;
3. identificar e escrever a nomenclatura correta para os carbonos assimétricos;
4. justificar a importância dos centros assimétricos para o efeito terapêutico.

## INTRODUÇÃO

Os estudos relacionados à eficácia e à quiralidade das moléculas administradas sob a forma de medicamentos é um campo de pesquisa que vem crescendo muito nos últimos anos, principalmente, pelo fato de que é sabido que, em sua maioria, a utilização de um único estereoisômero pode ser mais eficaz do que a administração da mistura racêmica.

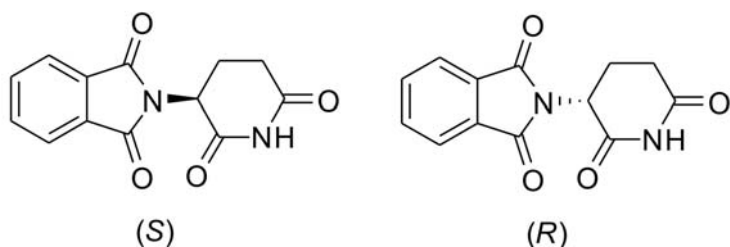
Vale a pena ressaltar que, atualmente, nenhuma droga pode ser comercializada em sua forma racêmica sem que tenham sido testados os estereoisômeros separadamente, e tenha sido comprovado que não há risco para o paciente, como foi o caso da Talidomida (**Figura 3.1**). A Talidomida ( $C_{13}H_{10}N_2O_4$ ) era um fármaco frequentemente utilizado como medicamento sedativo e calmante, onde um dos estereoisômeros levava ao efeito terapêutico (*R*) enquanto que o seu antípoda era teratogênico (*S*), fazendo com que na década de 60 algumas grávidas que ingeriram esse medicamento tivessem filhos malformados.



Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1065306>

Antípoda – significa lado oposto. Sendo assim, o antípoda do enantiômero *R* é aquele que possui configuração oposta, ou seja, *S*.

Teratogênico – substâncias teratogênicas são aquelas que levam a uma perturbação do desenvolvimento embrionário ou fetal, causando malformações nos bebês.



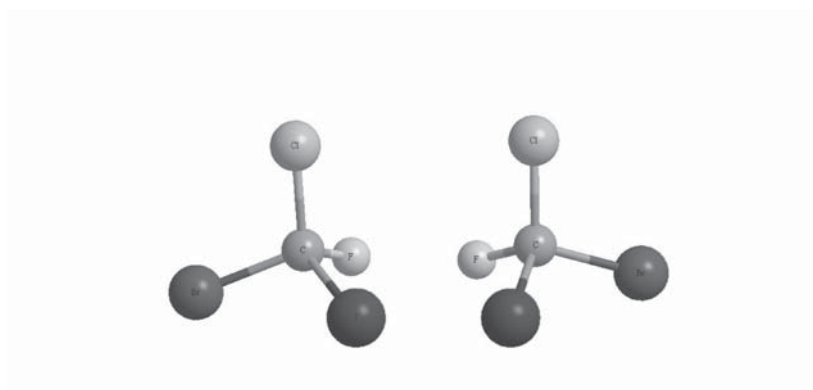
**Figura 3.1:** Estrutura química da talidomida: (S) e (R).

Esta aula tem como principal objetivo apresentar a importância da quiralidade para a atividade biológica dos fármacos, e como a síntese assimétrica tem contribuído para o desenvolvimento tecnológico de produtos com todos os estereoisômeros possíveis para uma determinada molécula.

Para começar, vamos conceituar quiralidade.

## QUIRALIDADE

Podemos definir quiralidade como a propriedade que uma molécula tem de não ser sobreposta à sua imagem especular (no espelho), como pode ser observado na **Figura 3.2**.



**Figura 3.2:** Moléculas não sobrepostas à sua própria imagem no espelho.

Na maioria dos casos, a quiralidade é originada devido à estrutura tridimensional de um carbono substituído por quatro diferentes grupos, como por exemplo, os átomos de halogênio mostrados na **Figura 3.2**. Esse carbono tetra substituído é denominado de carbono/centro quiral ou estereocentro.

Quando uma determinada molécula possui apenas um único estereocentro ou centro quiral, esta existe sob a forma de dois estereoisômeros, denominados enantiômeros. Esse estereocentro deve receber uma nomenclatura específica relacionada à posição tridimensional dos grupos envolvidos, podendo ser *R* (rectus) ou *S* (sinistro), de acordo com a ordem de prioridade de Cahn–Ingold–Prelog (CIP) para os grupos substituintes do carbono quiral (**Figura 3.3**).

A nomenclatura do centro quiral é baseada na prioridade dos grupos substituintes. O assinalamento dessas prioridades deve ser baseado nas seguintes regras:

- o átomo ligado ao carbono quiral de maior número atômico deve receber a maior prioridade, sendo numerado como 1;
- as demais prioridades receberão respectivamente os números 2, 3 e 4;
- se existir um empate entre os grupos substituintes, avalia-se o próximo átomo;
- feito isso, ligam-se os números com uma linha imaginária, em ordem crescente. Se estiverem em sentido horário, dá-se a nomenclatura *R*, se estiverem em sentido anti-horário, dá-se a nomenclatura *S*.
- é importante lembrar que o átomo de maior prioridade deve estar sempre para a frente.



Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1277878>

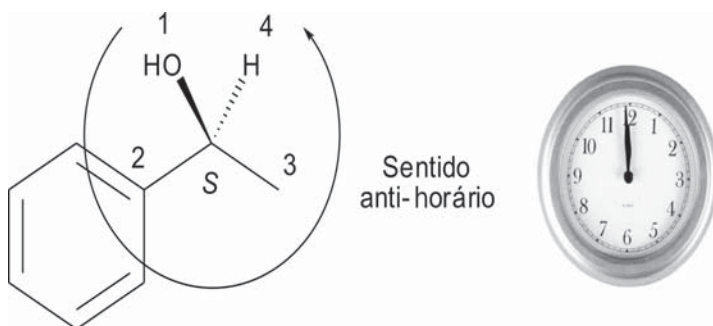


Figura 3.3: Regra de Cahn-Ingold-Prelog.

Em uma estrutura em que o centro quiral ainda não está com a sua estereoquímica definida, podemos assinalá-lo através de um asterisco (\*), podendo ou não a ligação química estar representada como uma ondulação, como mostra a Figura 3.4.

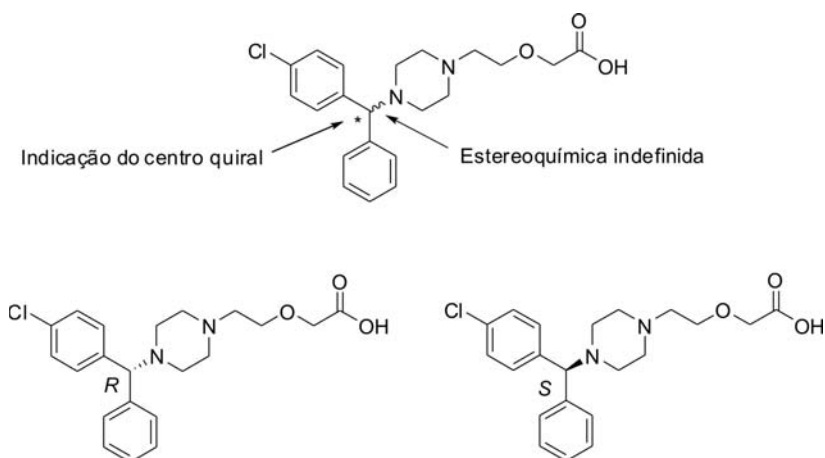


Figura 3.4: Identificação do centro quiral e definição da estereoquímica.



Se você quiser ler mais sobre quiralidade, pode acessar o artigo "Fármacos e quiralidade", de Fernando A. S. Coelho, na *Química Nova na Escola*, Cadernos Temáticos, n. 3,

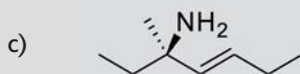
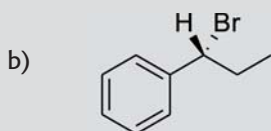
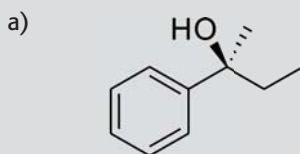
p. 23-32, 2001. Acesse o site: <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/quiral.pdf>. Vale a pena conferir!

## ATIVIDADE

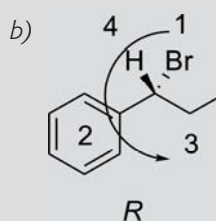
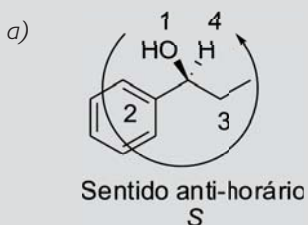


### Atende aos Objetivos 1, 2 e 3

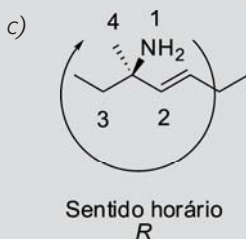
1. Dê a nomenclatura *R* ou *S* para as seguintes estruturas.



### RESPOSTA COMENTADA



Para nomear as estruturas, lembre-se que a menor prioridade deve estar sempre para a frente. Quando ela estiver para trás, você pode utilizar o seguinte artifício: faz-se a prioridade normalmente e inverte-se a nomenclatura. Outra maneira é imaginar que você está atrás da molécula e, conseqüentemente, de frente para o Bromo. Dessa forma, a prioridade três estará à sua esquerda e a prioridade dois à sua direita. A prioridade quatro estará, então, para trás. Agora, se você ligar os pontos, terá o sentido horário (*R*).



## MISTURA RACÊMICA

Todo composto quiral pode se apresentar em uma mistura de proporção 1:1 entre seus enantiômeros. A essa mistura denominamos recemato ou mistura racêmica. Quando existe uma proporção maior de um enantiômero em relação a seu antípoda, dizemos que essa mistura é enantiomericamente enriquecida.

Uma molécula que contém mais de um centro quiral existe sob a forma de mais de um estereoisômero. O número de possíveis estereoisômeros pode ser definido pela fórmula  $2^n$ , onde  $n$  é igual ao número de centros quirais presentes na molécula. Por exemplo, uma molécula que apresenta dois estereocentros, terá quatro estereoisômeros ( $2^2 = 4$ ), que podem ser divididos em dois pares que possuem relação enantiomérica ( $R, R$ ), ( $S, S$ ) e ( $S, R$ ) e ( $R, S$ ). Entre si, essas estruturas possuem uma relação diastereoisomérica, fazendo com que tenham propriedades físicas e químicas diferentes.

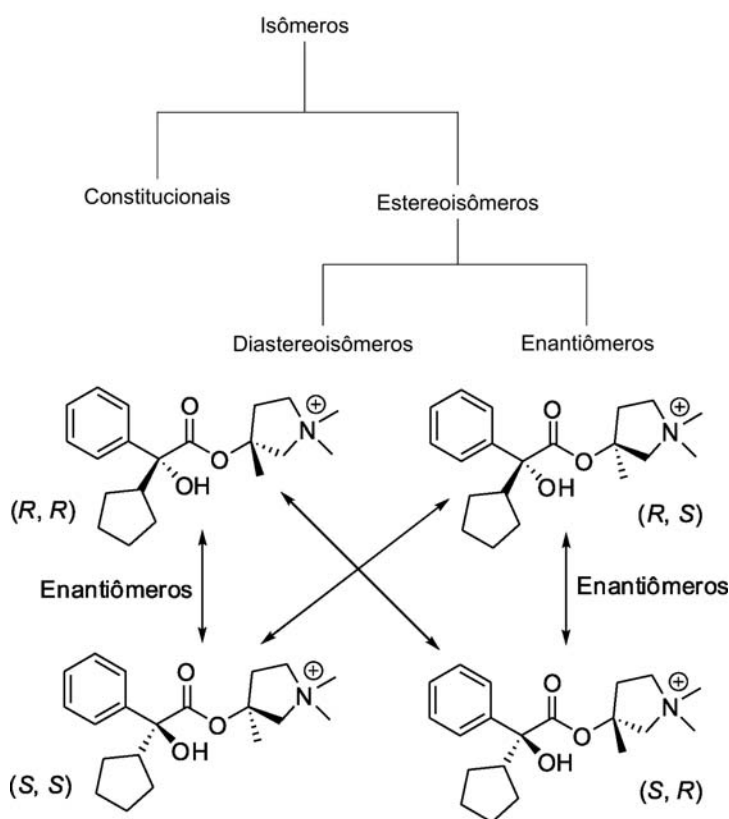
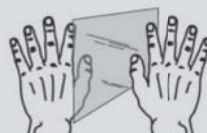


Figura 3.5: Enantiômeros e diastereoisômeros.

**ATIVIDADE****Atende aos Objetivos 1 e 2**

2. Analise a imagem especular da mão humana. Este é um dos exemplos mais simples de assimetria.

Espelho - imagens especulares



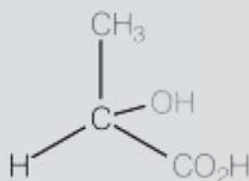
Sobreposição das imagens

De acordo com a aula, quiralidade é um atributo geométrico, e diz-se que um objeto que não pode ser sobreposto à sua imagem especular é quiral, enquanto que um objeto aquiral é aquele em que a sua imagem especular pode ser sobreposta ao objeto original. O centro assimétrico é aquele no qual os substituintes ligados a ele são diferentes entre si. Existem vários objetos quirais, tais como as mãos e as conchas marinhas. Essa propriedade também é exibida por moléculas orgânicas. O tipo mais comum de molécula quiral contém um carbono tetraédrico, no qual estão ligados quatro diferentes grupamentos. O átomo de carbono é o centro assimétrico da molécula. Uma molécula desse tipo pode existir em dois arranjos espaciais diferentes, que são estereoisômeros um do outro. As duas estruturas, entretanto, não podem ser sobrepostas, já que uma é a imagem especular da outra.

Agora, responda:

a) Como os estereoisômeros que não podem ser sobrepostos são chamados?

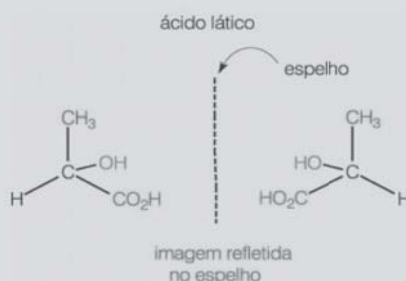
b) Desenhe o outro arranjo espacial possível do substituinte do ácido láctico. Veja, a seguir, a estrutura do ácido láctico.





**RESPOSTA COMENTADA**

- a) Esses tipos de estereoisômeros, que não podem ser sobrepostos, são chamados de enantiômeros (do grego, *enantio* = opostos).
- b) Os dois arranjos espaciais possíveis dos substituintes do ácido láctico são:



Verifica-se que os quatro substituintes do carbono se orientam no espaço, cada um ocupando um vértice de um tetraedro, com o carbono no centro. Esse arranjo permite a existência de moléculas que têm como única diferença entre elas, a orientação dos seus substituintes no espaço. Ao redor do carbono, os quatro substituintes diferentes, entre todos os arranjos possíveis, somente dois e não mais que dois tetraedros são diferentes entre si. Um desses tetraedros é a imagem refletida no espelho do outro, sendo impossível fazer coincidir todos os substituintes, se uma estrutura for sobreposta à outra.

A molécula de um fármaco, quando no organismo, irá interagir com um ambiente quiral composto por biomacromoléculas (como, por exemplo, os receptores) que farão o reconhecimento através da estrutura tridimensional desse fármaco. O carbono quiral presente em uma molécula representa uma configuração de grupos substituintes bastante específica, e que só pode ser obtida por um dos estereoisômeros.

Dessa maneira, os químicos Easson e Stedman desenvolveram o modelo de três pontos para interação fármaco-receptor. Nesse modelo, o contato entre a molécula do fármaco e seu receptor deve acontecer através de três substituintes que, dependendo da configuração do centro assimétrico, podem ou não estar em contato com o receptor.

No exemplo mostrado a seguir, o composto natural (*R*)-(-)-Epinefrina estabelece uma interação de três pontos com o receptor, a saber: interação  $\pi$ - $\pi$  com o anel aromático, pontes de hidrogênio com o oxigênio e interação iônica com o nitrogênio carregado positivamente. Essas interações são capazes de gerar constantes de ligação fármaco-receptor da ordem de  $10^{-9}$  a  $10^{-12}$  (Figura 3.6).

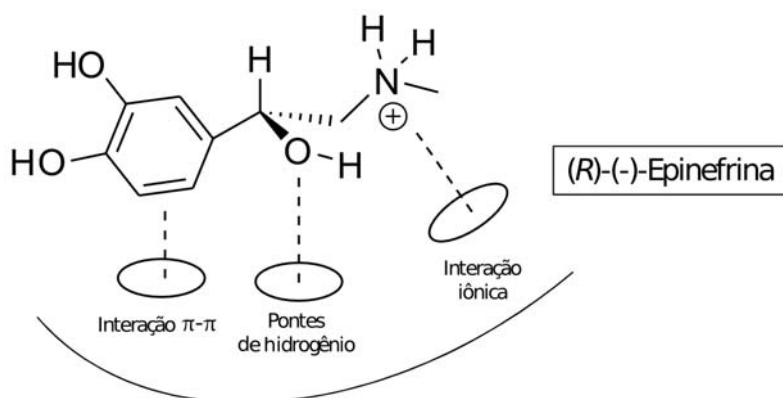
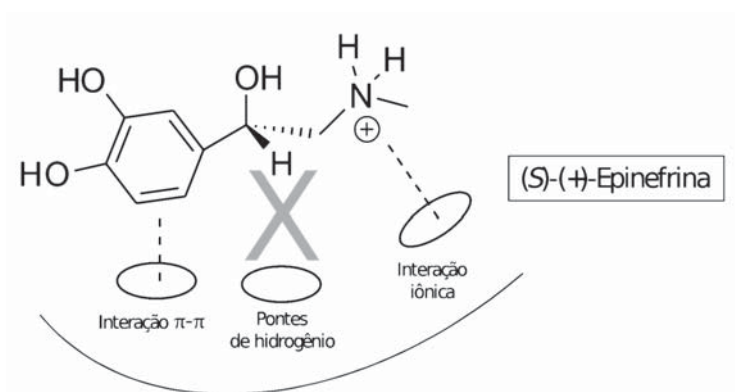


Figura 3.6: Modelo de três pontos para (*R*)-(-)-Epinefrina.

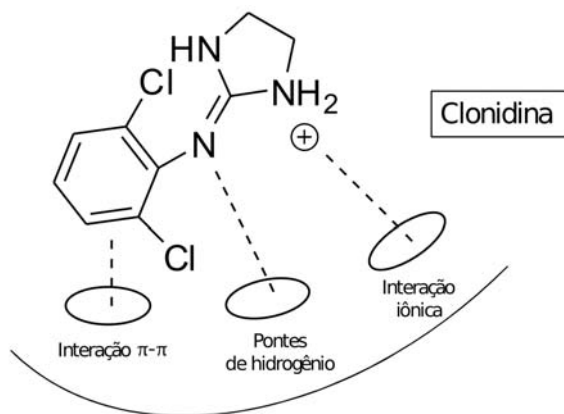
Por outro lado, o estereoisômero menos ativo, a (*S*)-(+)-Epinefrina, estabelece uma interação de apenas dois pontos entre o fármaco e o receptor, formada pela interação  $\pi$ - $\pi$  com o anel aromático e a interação iônica com o nitrogênio carregado positivamente. A perda da interação através de pontes de hidrogênio por esse estereoisômero faz com que a sua afinidade pelo receptor seja 100 vezes menor do que a do seu enantiômero mostrado anteriormente (Figura 3.7).

Dessa maneira denominamos o enantiômero de maior atividade desejada de eutômero, enquanto que o outro enantiômero deve ser denominado como distômero. Sendo assim, a (*R*)-(-)-Epinefrina é o eutômero e a (*S*)-(+)-Epinefrina o distômero.



**Figura 3.7:** Modelo de três pontos para (S)-(-)-Epinefrina.

Assim como moléculas quirais, moléculas que não possuem estereocentro também podem interagir com seus respectivos receptores através do modelo de três pontos. De maneira similar à **Figura 3.7** para a epinefrina, a clonidina interage com receptores  $\alpha$ -adrenérgicos para atingir os seus efeitos terapêuticos através de interações  $\pi$ - $\pi$ , pontes de hidrogênio e interações iônicas (**Figura 3.8**).



**Figura 3.8:** Modelo de três pontos para clonidina.

A similaridade da estrutura da epinefrina e da clonidina pode não ser evidente para chegarmos à conclusão de que ambas interagem com o receptor da mesma maneira. Porém, ao olharmos para a estrutura tridimensional de ambas, podemos observar algumas similaridades, como, por exemplo, o posicionamento perpendicular da cadeia lateral da epinefrina ao anel aromático e do anel imidazólico ao anel aromático da clonidina (Figura 3.9).

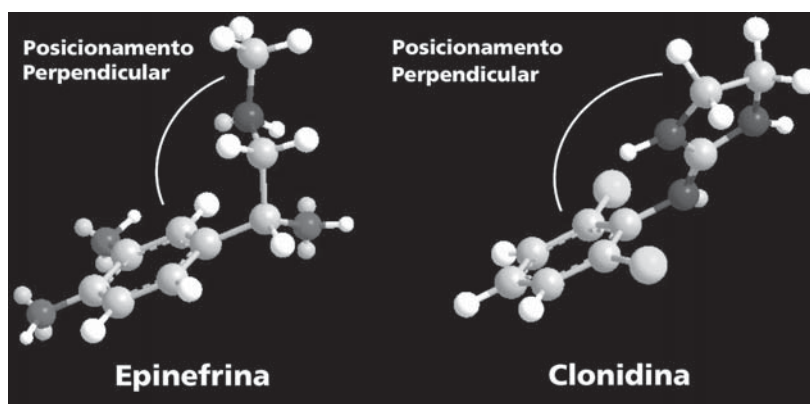


Figura 3.9: Similaridade na estrutura tridimensional da epinefrina e da clonidina.

O posicionamento perpendicular mencionado somente é possível devido à substituição do anel aromático em ambas as posições *orto*. Na ausência dessas substituições, ou na presença de apenas uma, o arranjo tridimensional não adota a relação perpendicular entre o anel aromático e o anel imidazólico, como pode ser visto na Figura 3.10.

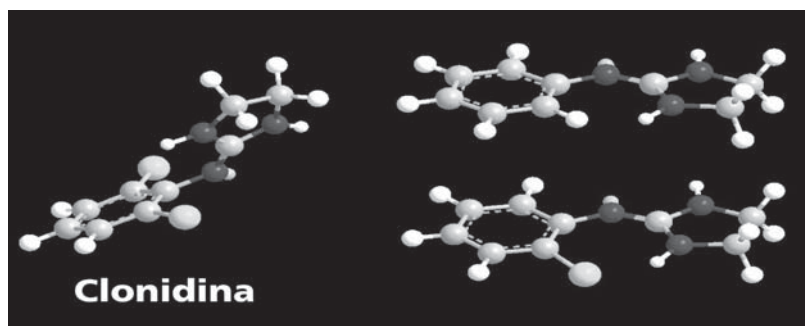


Figura 3.10: Comparação da estrutura tridimensional da clonidina com análogos menos substituídos.

Alguns fármacos ainda são comercializados em sua forma racêmica, entre eles podemos destacar a varfarina e o propranolol (Figura 3.11).

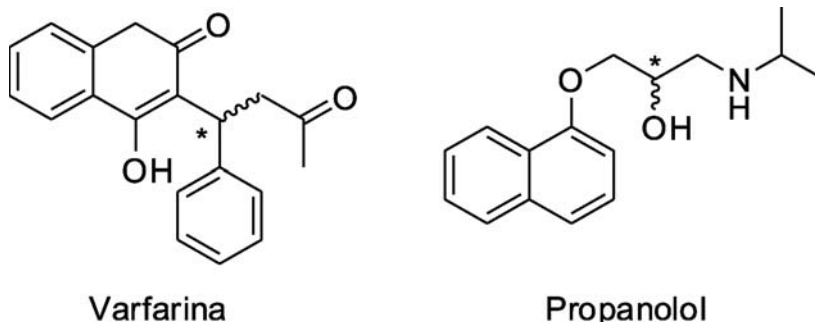


Figura 3.11: Fármacos comercializados em sua forma racêmica, varfarina e propranolol.

Como a utilização de misturas racêmicas representa uma pequena parcela dos fármacos encontrados hoje no mercado, a preparação de enantiômeros puros é um grande desafio para os químicos orgânicos sintéticos.

A maneira mais comum encontrada pelos pesquisadores para tal é a formação de sais diastereoisoméricos. Esse procedimento se baseia na conversão de uma mistura de enantiômeros em uma mistura de sais diastereoisoméricos com diferentes propriedades físicas, onde um dos diastereoisômeros deve ser cristalino enquanto que o outro deve permanecer em solução.

A ritalina, medicamento utilizado no tratamento do déficit de atenção, possui em sua molécula dois centros quirais e quatro estereoisômeros possíveis, sendo comercializado sob a forma de uma mistura de seus estereoisômeros contendo 20% de uma mistura *DL*-threo, 80% de uma mistura e 80% de *DL*-erythro (Figura 3.12). No entanto, o enantiômero *D*-threo é 20 vezes mais ativo do que os demais estereoisômeros.

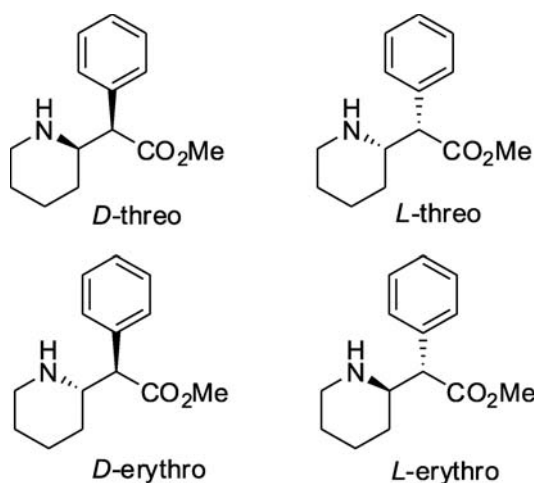


Figura 3.12: Estruturas *DL*-threo e *DL*-erythro para ritalina.

Atualmente, esse fármaco é vendido como uma mistura contendo apenas os enantiômeros *DL*-threo. A resolução do material racêmico acontece através da cristalização seletiva de um dos estereoisômeros, a partir do tratamento do meio reacional com o (*D*)-(+)-ácido dibenzoil tartárico, fazendo com que o estereoisômero *D*-threo cristalize enquanto que seu estereoisômero permaneça em solução. O excesso enantiomérico do produto final fica em torno de 88%, com rendimentos de 55% (Figura 3.13).

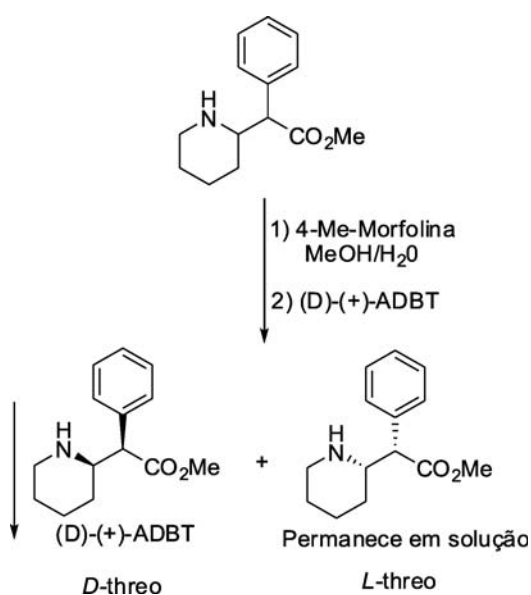


Figura 3.13: Cristalização seletiva da *D*-threo ritalina.

O ácido tartárico (Figura 3.14) também é utilizado para resolução dos enantiômeros da bupivacaína, um anestésico local. Esse fármaco também era comercializado em sua forma racêmica, mas, após estudos clínicos provarem que o enantiômero *S* era menos cardiotoxico para homens, a sua resolução através da cristalização do sal diastereoisomérico começou a ser realizada (Figura 3.15).

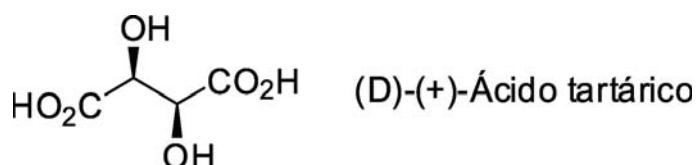


Figura 3.14: Estrutura do ácido tartárico.

O processo de cristalização do sal diastereoisomérico da bupivacaína é interessante, pois nos apresenta outra questão de extrema importância. Em geral, nesse tipo de reação, apenas o material de partida referente ao enantiômero desejado é aproveitado. No entanto, processos de racemização do enantiômero não desejado podem aumentar a eficiência da produção do enantiômero desejado, fazendo com que repetidos ciclos sejam feitos até o consumo total do estereoisômero (Figura 3.15).

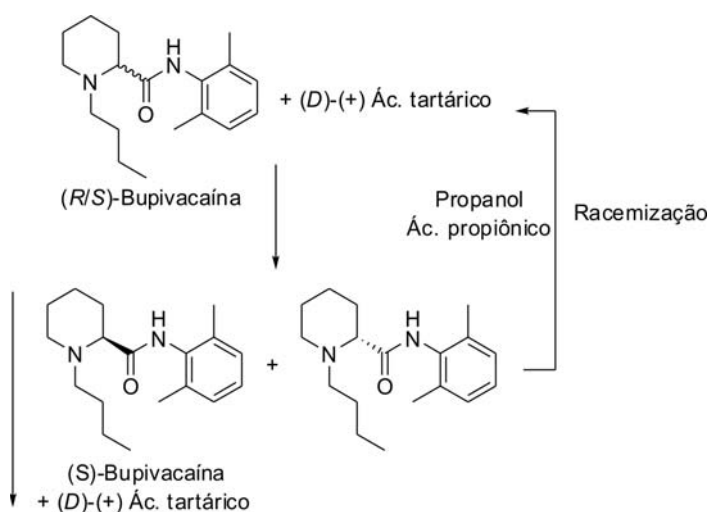


Figura 3.15: Cristalização seletiva da (S)-Bupivacaína.

Outro exemplo de processo que envolve racemização do enantiômero não desejado é a resolução do naproxeno, um anti-inflamatório não esteroideal onde o enantiômero (S) é cerca de 30 vezes mais ativo que seu antípoda (Figura 3.16).

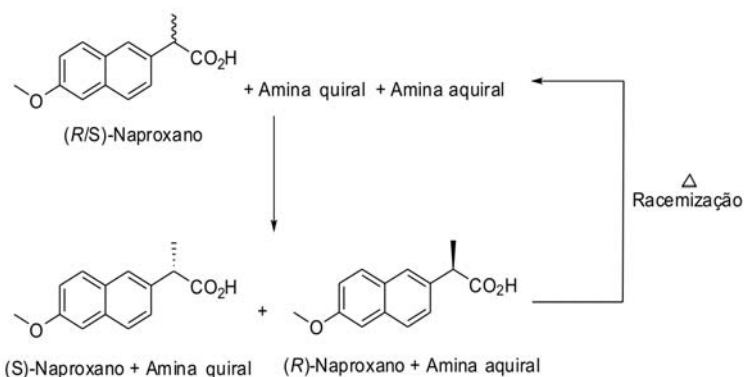
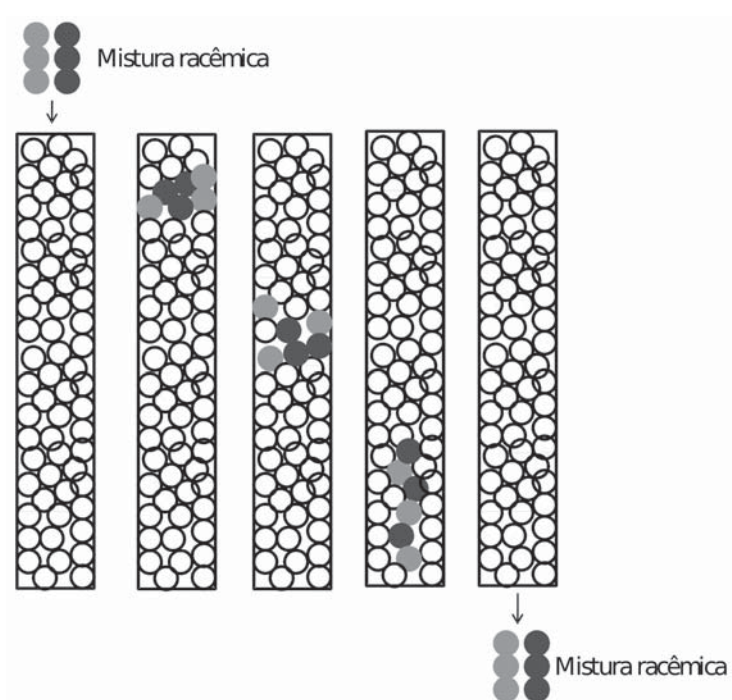


Figura 3.16: Resolução do naproxeno.

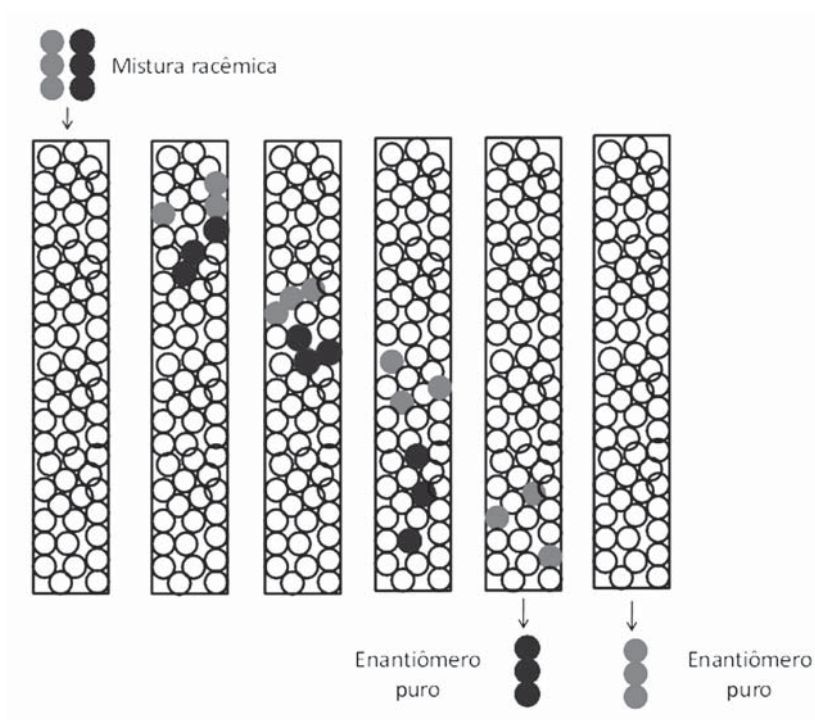
A separação dos enantiômeros também pode ser feita por meios cromatográficos. Por possuírem as mesmas propriedades físico-químicas, é necessário que seja utilizada uma fase estacionária quiral, a fim de que o reconhecimento de cada um dos enantiômeros seja feito de forma diferente e a separação desejada seja alcançada. É importante lembrar que apenas os métodos de cromatografia líquida não destroem a amostra, permitindo que o produto seja recuperado ao final da análise (Figura 3.17). Os métodos de cromatografia gasosa, apesar de serem mais baratos e rápidos, necessitam da vaporização da amostra, o que inviabiliza a reutilização da mesma.

Sendo assim, ao utilizarmos uma coluna cromatográfica que não possui uma fase estacionária quiral, ambos os enantiômeros irão interagir com essa fase de maneira semelhante, fazendo com que estes tenham tempos de retenção iguais, impossibilitando a separação dos mesmos (Figura 3.17 a).





(a) Fase estacionária aquiral

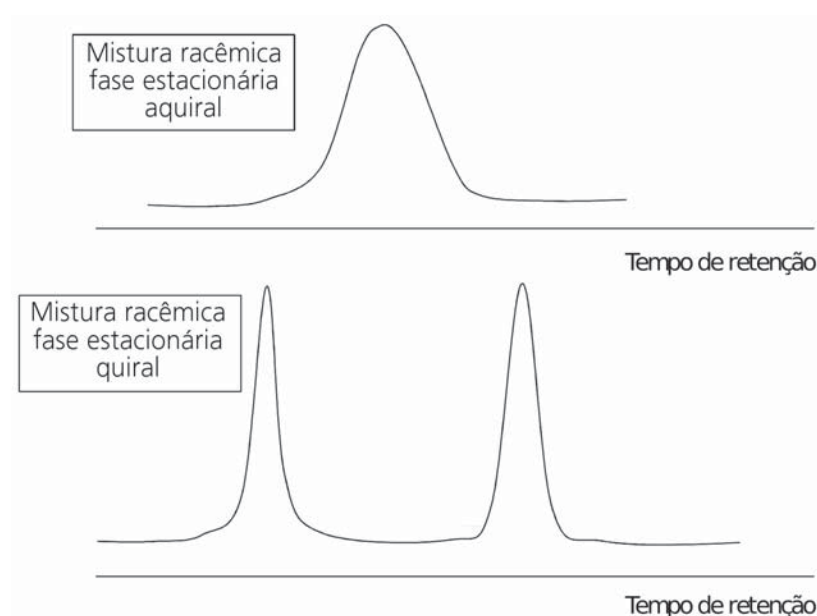


(b) Fase estacionária quiral

**Figura 3.17:** Separação dos enantiômeros pelo método de cromatografia líquida. (a) Fase estacionária aquiral e (b) fase estacionária quiral.

A utilização de uma fase estacionária quiral, representada na **Figura 3.17 b**, faz com que os enantiômeros interajam de maneira diferente com essa fase, fazendo, assim, com que os tempos de retenção sejam alterados, propiciando a separação dos enantiômeros.

Essa separação pode ser observada no cromatograma obtido durante a realização da análise, e exemplificado pela **Figura 3.18**. É importante lembrar que não há relação entre o tempo de retenção e a configuração *R* ou *S* do centro quiral, variando caso a caso.



**Figura 3.18:** Fase estacionária aquiral x quiral.

Apesar de permitir a separação e a identificação de compostos orgânicos, quando da utilização de técnicas de cromatografia líquida, esse tipo de técnica inviabiliza a produção em larga escala de um determinado fármaco, visto que grande quantidade de solvente seria necessária como fase móvel do processo cromatográfico, elevando o custo total do produto final.

Uma alternativa que vem ganhando espaço na indústria farmacêutica, a fim de se produzir fármacos quirais de uma maneira mais convergente, é a utilização de biocatalisadores baseados em células isoladas, micro-organismos ou enzimas. Hoje, cerca de 20% dos processos implementados pela indústria farmacêutica envolvem rotas biotecnológicas.

Nesses processos, os pesquisadores se baseiam no fato de que células isoladas, micro-organismos e enzimas podem utilizar alguns intermediários de sua rota de síntese como substrato para biotransformações que sejam úteis na rota sintética planejada. O mais importante é que, na maioria das vezes, esses biocatalisadores conseguem fazer essas biotransformações de maneira estereosseletiva, levando à formação de produtos com grandes excessos enantioméricos (Figura 3.19).

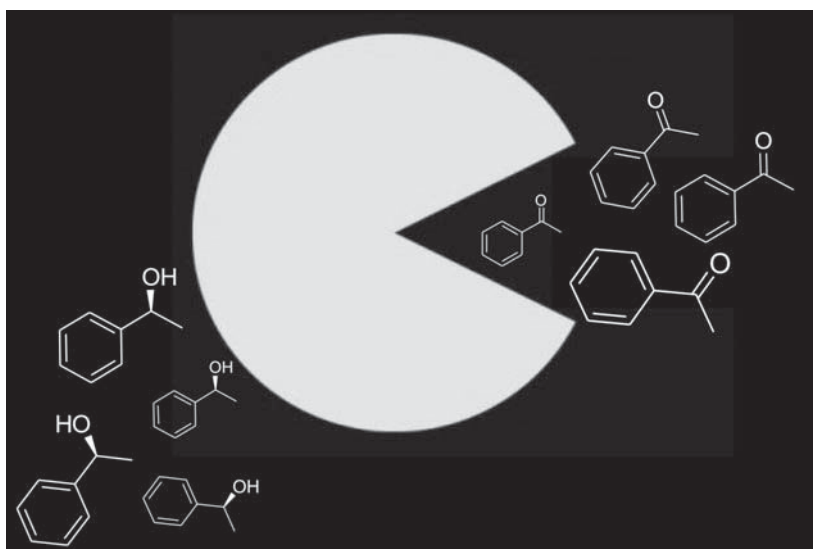
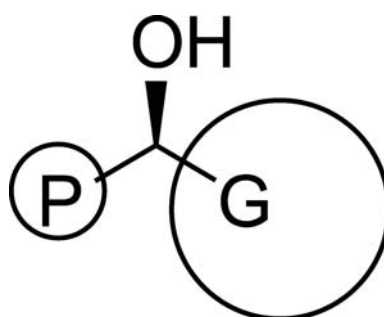


Figura 3.19: Biotransformações.

Dentre todas as possibilidades de biocatalisadores existentes, as enzimas são as mais empregadas devido à maior disponibilidade comercial e facilidade de manuseio. Entre elas, destaca-se, no mercado farmacêutico, a utilização de lipases (triácil glicerol hidrolases EC 3.1.1.3).

As lipases são hidrolases que atuam em ligações ésteres de várias substâncias, sendo os acilgliceróis seus substratos naturais preferidos. Entretanto, são enzimas versáteis que aceitam uma ampla variedade de substratos (alifáticos, ésteres aromáticos e bicíclicos, tioésteres, aminas ativadas, entre outros), mantendo alta regio, enantio e quimiosseletividade. Quando em meios com restrição de água, a reação reversa é favorecida. A estabilidade de algumas lipases em solventes orgânicos permitiu a sua utilização como uma importante ferramenta para o químico orgânico sintético.

Apesar das lipases mostrarem alta enantiosseletividade para uma grande variedade de substratos, os alcoóis secundários e seus derivados são seus substratos prediletos. Após uma série de exemplos da literatura mostrar enantiosseletividades semelhantes para reações catalisadas por lipases, uma regra foi criada para prever a seletividade das reações envolvendo essa enzima (**Figura 3.20**). Essa regra está baseada na distinção dos enantiômeros pelo tamanho dos seus substituintes. A enzima promove a reação de acetilação ou esterificação, preferencialmente, no enantiômero que possui arranjo espacial como o mostrado a seguir:



**Figura 3.20:** Modelo de seletividade das lipases (P = pequeno / G = grande).

As reações envolvendo lipases, normalmente, também envolvem processos de resolução cinética. Em uma reação catalisada por essas enzimas, a afinidade dos enantiômeros pelo sítio catalítico é a mesma, porém, a velocidade de ligação/reação é diferente. Isso faz com que os produtos obtidos sejam fruto de uma maior velocidade de reação de um dos enantiômeros frente ao seu antípoda, resultando em uma resolução cinética. No entanto, esse tipo de processo tem uma grande desvantagem, que é o rendimento máximo de 50%, referente ao consumo de apenas um enantiômero, configurando uma reação altamente seletiva (**Figura 3.21**).

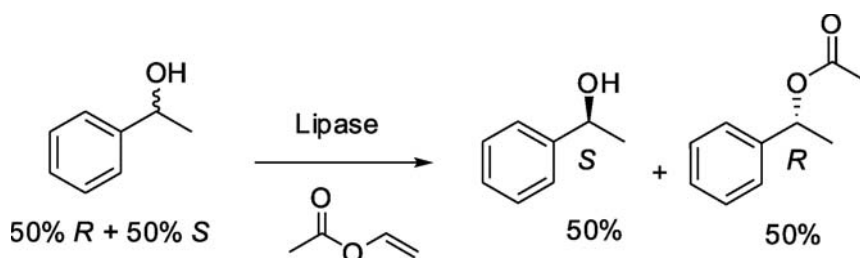


Figura 3.21: Reação de resolução cinética catalisada por enzimas.

A pregabalina é um fármaco utilizado no tratamento da dor neuropática e da epilepsia, tendo atingido em 2007 a marca de 2 bilhões de dólares em vendas. A abordagem biotecnológica adotada pelos pesquisadores responsáveis pela rota sintética desse fármaco partiu de uma resolução cinética catalisada por lipases, levando à formação do enantiômero desejado com altas seletividades e rendimentos moderados (Figura 3.22).

Nesse caso, a adoção da rota biotecnológica também promoveu uma melhora de custos em relação à rota anteriormente adotada, pois, a partir dessa abordagem, 40 milhões de litros de solvente orgânico serão economizados, e cerca de 2.000 toneladas de materiais de partida deixarão de ser comprados pela indústria farmacêutica.

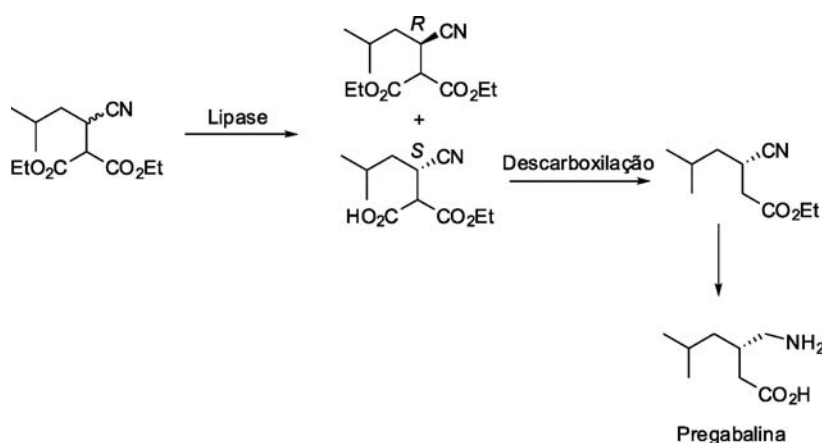


Figura 3.22: Rota biotecnológica para síntese da pregabalina.

A alternativa encontrada por pesquisadores com a finalidade de aumentar o rendimento das reações de resolução cinética foi a racemização *in situ* do enantiômero não reagido, a fim de deslocar o equilíbrio para a formação do produto desejado (Figura 3.22). Esse tipo de procedimento é conhecido como resolução dinâmica.

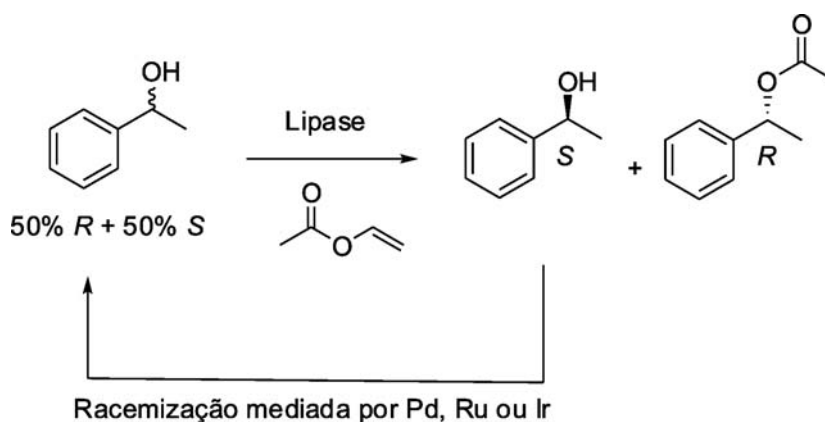


Figura 3.22: Reações de resolução dinâmica.

No entanto, a reação de resolução dinâmica encontra várias restrições, devido à falta de eficiência do processo de racemização em condições (temperaturas moderadas, entre 30-60°C) que não comprometam a integridade enzimática. Outro problema relacionado a esse tipo de resolução é que como as reações catalisadas pelas lipases têm sempre a mesma seletividade, o processo de resolução dinâmica só é eficiente se o enantiômero desejado for aquele esterificado pela enzima, limitando as possibilidades de utilização.

## CONCLUSÃO

Nesta aula, você pôde aprender como identificar e nomear os carbonos quirais presentes em moléculas orgânicas. Além disso, você também aprendeu a importância desses centros quirais para o efeito terapêutico da maioria dos fármacos encontrados hoje no mercado.

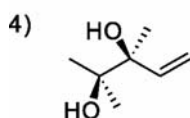
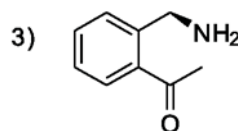
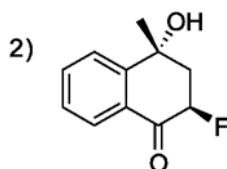
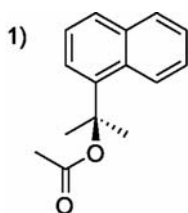
## ATIVIDADE FINAL

Atende aos Objetivos 1, 2, 3 e 4

3

AULA

A partir das moléculas mostradas abaixo, responda:



- Possuem carbono quiral?
- Mostre todos os diastereoisômeros e enantiômeros para essas estruturas
- O composto 4 possui quantos centros quirais? Dê a nomenclatura.

### RESPOSTA COMENTADA

a)

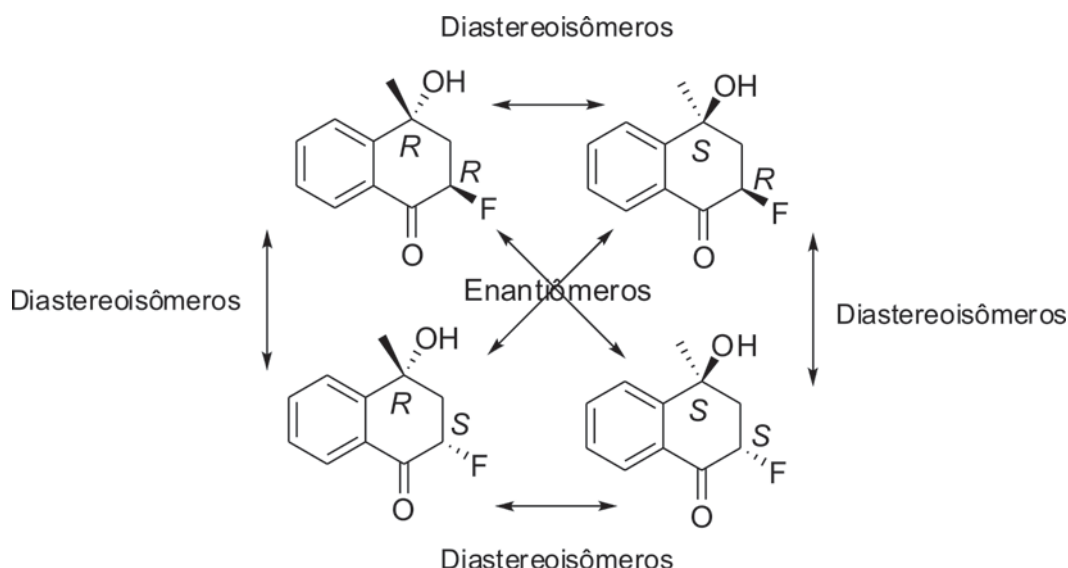
1) Não.

2) Sim, 2 carbonos quirais.

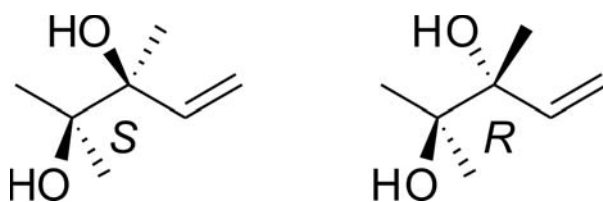
3) Não.

4) Sim, 1 carbono quiral.

b) 1→



c) Possui apenas um carbono quiral. Nomenclatura no desenho.



## RESUMO

Esta aula teve como principal objetivo apresentar conceitos básicos de estereoisomeria, fundamentais no reconhecimento de moléculas quirais, que são de suma importância para os fármacos e sua ação no organismo. Dentro desse contexto, encontram-se os enantiômeros, moléculas que possuem imagem especular incapaz de ser sobreposta, e os diastereoisômeros, moléculas com mais de um centro quiral. Em ambos os casos, os carbonos assimétricos podem ser nomeados como R ou S, dependendo de seus grupos substituintes.



# Análise retrossintética

Rodrigo Souza

AULA

4

## Meta da aula

Apresentar a análise retrossintética de moléculas orgânicas aplicada a exemplos diversos.

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. identificar em uma determinada estrutura orgânica pontos de desconexão;
2. fazer a análise retrossintética de moléculas orgânicas.

## INTRODUÇÃO

A síntese de novas moléculas ou a síntese de moléculas já conhecidas através de uma nova abordagem necessitam de um planejamento para sua construção e de uma linha de montagem, como em uma fábrica. Esse tipo de conceito na “construção” de novas moléculas é conhecido como retrossíntese, e visa sintetizar a “molécula-alvo” pensando em desconexões lógicas na estrutura molecular da mesma, ou seja, o pesquisador imagina como a quebra de ligações químicas estratégicas na molécula-alvo pode levá-lo a gerar blocos de construção mais simples, chamados “synthons”, que possuem seus equivalentes sintéticos. O objetivo principal é sempre obter os materiais de partida para síntese mais simples possíveis ou disponíveis comercialmente.

Logo, se fossemos considerar a molécula como uma peça a ser montada, os equivalentes à porca e aos parafusos deste mundo molecular seriam os grupos funcionais, e as ferramentas para conectá-los seriam as reações químicas.



Kriss Szkulatowski

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1166066>.



Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1210757>

Os conceitos que serão apresentados nesta aula foram originados do trabalho de vários autores, como Perkin, Robinson, Woodward, Stork e Eschenmoser, entre outros. Porém, aquele que mostrou à comunidade científica a racionalização por trás das etapas de síntese desenvolvidas foi E. J. Corey, nos anos 1960.

A síntese de moléculas orgânicas complexas necessita de várias reações químicas de origem. Nesta aula não pretendemos fazer uma discussão completa sobre as diferentes abordagens e tipos de reações a serem utilizadas, mas apresentar os fundamentos necessários para o desenvolvimento deste conhecimento.

A síntese total de moléculas complexas normalmente demanda um profundo conhecimento das reações de formação de ligações carbono-carbono, bem como de interconversões de grupos funcionais. Para que essas etapas tenham sucesso é necessário que aspectos como interações entre grupos funcionais, conformações e estereoquímica sejam levados em consideração durante o processo de desenho da abordagem a ser escolhida.

A seguir, você aprenderá o passo a passo para fazer uma análise retróssintética.

## ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

Para fazer uma boa análise retróssintética é necessário que você:

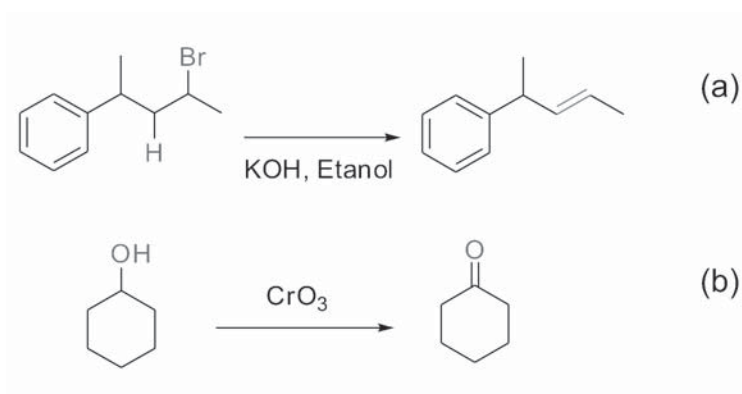
1. faça uma análise detalhada da molécula-alvo;
2. tenha um bom conhecimento em metodologias de síntese;
3. tenha conhecimentos básicos de reatividade, ligação química e estereoquímica;
4. desenvolva a sua intuição química.

Essas informações serão, então, utilizadas no processo de desconexão das ligações químicas da molécula-alvo, de maneira a simplificar a estrutura através de diferentes etapas sintéticas. Nesse contexto, é importante encontrar pontos estratégicos que levem a uma maior simplificação em um menor número de etapas e, para isso, alguns pontos são importantes, tais como:

- simplificação pela quebra ou abertura de anéis;
- diminuição do tamanho da molécula pela retirada de cadeias laterais e ramificações;
- simplificação dos grupos funcionais;
- modificação ou retirada de sítios de alta reatividade ou instabilidade;
- simplificação da estereoquímica.

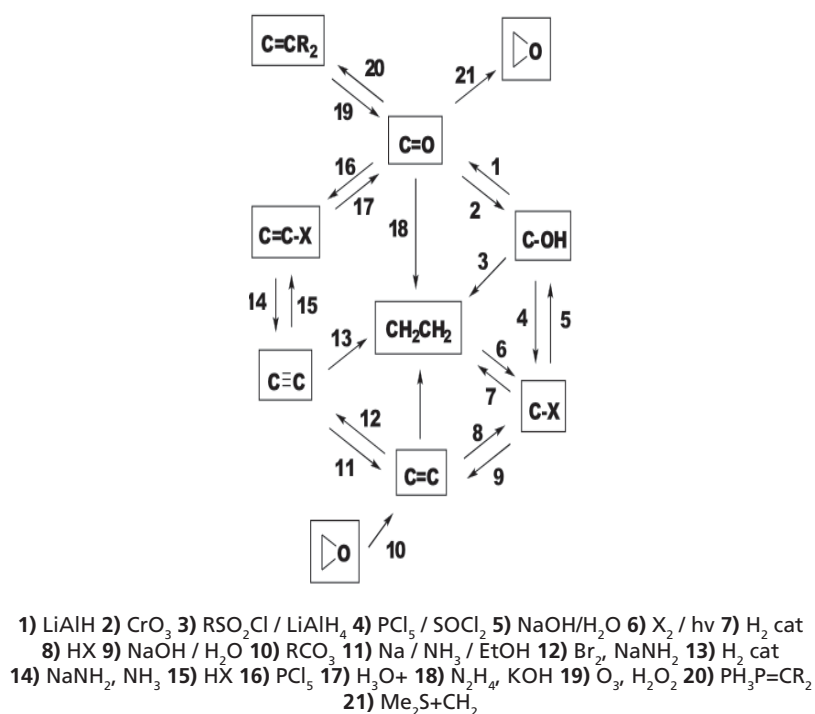
A fim de atingir os objetivos descritos anteriormente, algumas transformações são importantes. Dentre elas podemos destacar a introdução de grupos funcionais, modificação de grupos funcionais a fim de se controlar a reatividade química dos mesmos, introdução de grupos que possam direcionar ou controlar a estereoquímica dos produtos, rearranjos e interconversão de grupos funcionais.

A mudança de um grupo funcional por outro é conhecida pela sigla IGF, que significa Interconversão de Grupo Funcional. Esse processo pode ser observado na **Figura 4.1**, na qual, em (a) está representada uma reação de eliminação em que ocorre a abstração do hidrogênio, assinalado em cinza, com consequente eliminação do bromo, e em (b) está representada uma reação de oxidação do álcool secundário do ciclohexanol a cetona, levando à formação da ciclohexanona.



**Figura 4.1:** Interconversão de grupo funcional. Representação de uma reação de eliminação (a) e de uma reação de oxidação (b).

Observe que nesses exemplos mostrados na **Figura 4.1** não há a introdução de novas cadeias carbônicas, mas sim a modificação da estrutura já existente. A seguir, podemos encontrar algumas interconversões de grupos funcionais importantes e seus respectivos procedimentos (**Figura 4.2**).



**Figura 4.2:** Interconversões de grupos funcionais.

Estas são algumas das informações que você precisará para montar a árvore sintética (organograma), que se assemelha a uma árvore genealógica, em que o parente mais antigo no topo da árvore corresponde a sua molécula-alvo, enquanto que os descendentes representam os intermediários utilizados para síntese da molécula-alvo (Figura 4.3).

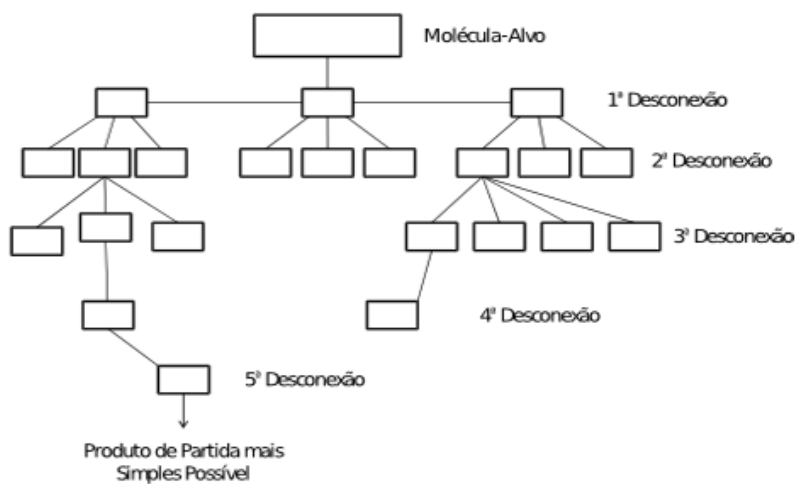
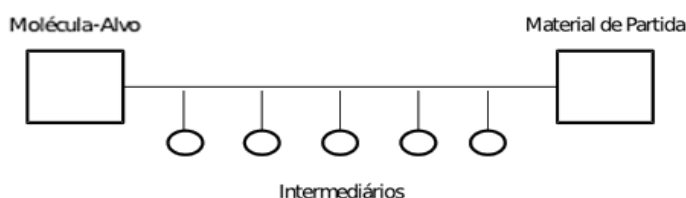


Figura 4.3: Organograma de desconexão.

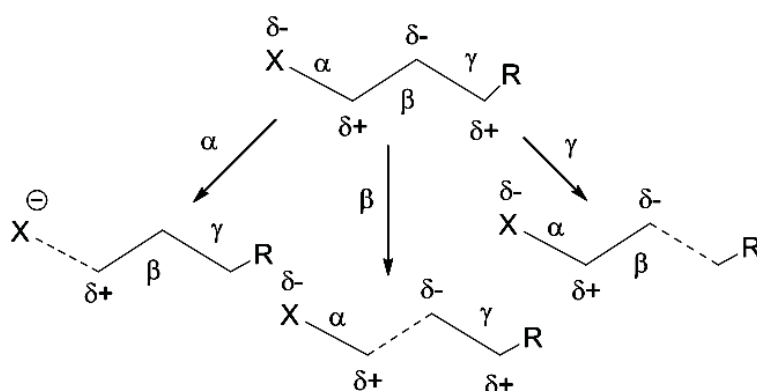
Podemos interpretar a Figura 4.3 da seguinte maneira: a molécula-alvo no topo da árvore de síntese pode ser desconectada, de maneira a formar três moléculas diferentes na 1ª desconexão. Cada uma dessas três moléculas pode gerar, através de desconexões distintas, outras três moléculas. Nesse ponto, 2ª desconexão, apenas duas moléculas são capazes de continuar o processo de simplificação e, finalmente, apenas uma é capaz de chegar ao material de partida mais simples. Denominamos esse tipo de abordagem como *convergente*.

Outro tipo de abordagem seria a *consecutiva*, em que apenas uma linha de trabalho é utilizada, e todos os reagentes/intermediários estão diretamente relacionados (Figura 4.4).



**Figura 4.4:** Abordagem consecutiva para síntese da molécula-alvo.

Essas desconexões representadas esquematicamente nas **Figuras 4.3 e 4.4** podem acontecer de diferentes maneiras e posições na cadeia de carbono. A polarização da ligação química será a principal característica a ser observada para uma perfeita desconexão, que pode acontecer, principalmente, em três diferentes posições –  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  –, em relação ao grupo funcional principal (X) como mostrado na **Figura 4.5**.



**Figura 4.5:** Desconexões nas posições  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  em relação ao grupo funcional principal X.

Em uma reação aldólica, por exemplo, uma nova ligação carbono-carbono é formada pela reação entre moléculas diferentes que apresentam reatividades opostas.

A reação aldólica mostrada a seguir acontece na presença de base (escrever o pH), fazendo com que a acetona (1) e o propanal (2) reajam, levando à formação da 4-hidroxi 2-hexanona (3). Reações como essa requerem condições controladas, em que temperatura e sequência de

adição de reagentes podem minimizar produtos colaterais e maximizar rendimentos. Vale lembrar que nesse tipo de reação, um centro quiral está sendo formado, e se você necessita de uma determinada configuração para esse centro, mais um grau de complexidade deve ser adicionado à sua estratégia sintética (Figura 4.6).

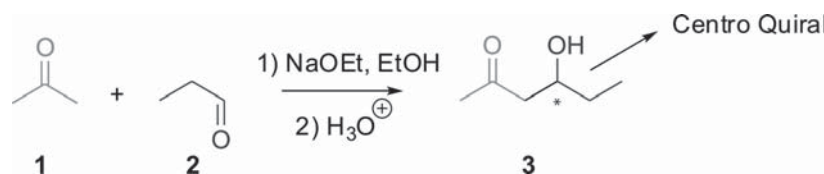


Figura 4.6: Reação aldólica entre acetona e propanal.

Vamos utilizar o exemplo anterior para mostrar como deve ser representada a análise retróssintética, ou retróssíntese, para uma determinada estrutura. É importante ressaltar que algumas notações são específicas para esse tipo de análise retróssintética e a não utilização das mesmas pode levar a uma interpretação errônea.

A relação de transformação entre duas moléculas dentro de um esquema de análise retróssintética deve ser representado por uma seta larga de única ponta, como mostrado na Figura 4.7. Essa seta deve estar apontada sempre na direção da origem da transformação. Dessa forma, devemos entender que A pode ser sintetizado a partir da transformação de B.

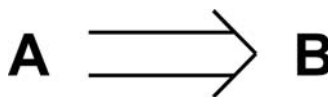


Figura 4.7: Representação correta da seta na relação de transformação entre duas moléculas na análise retróssintética.



Aplicando esse conceito à reação apresentada na Figura 4.2, podemos evidenciar que a 4-hidroxi 2-hexanona (3) pode ser obtido através da reação aldólica entre a acetona (1) e o propanal (2). Baseado nisso, podemos imaginar que a ligação assinalada com a seta pode ser quebrada, levando à formação de duas novas estruturas, que podem ser visualizadas como 1 e 2. A esse processo denominamos de desconexão (Figura 4.8).

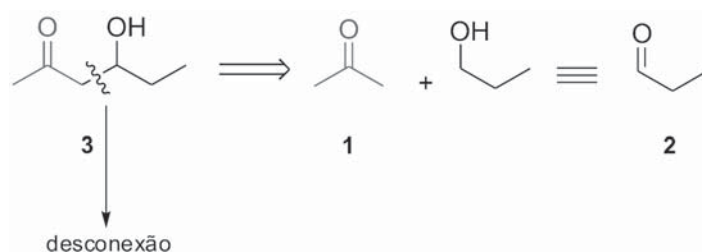
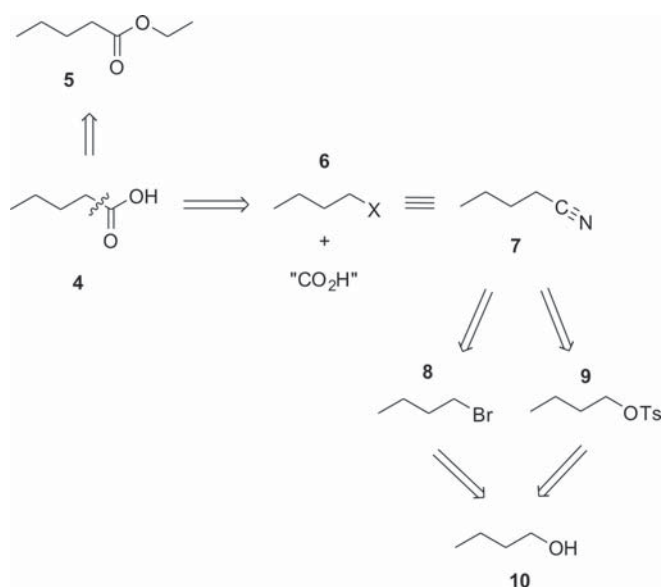


Figura 4.8: Análise retrossintética para a 4-hidroxi 2-hexanona.

Para que seja capaz de identificar em uma determinada molécula possíveis pontos de desconexão, é necessário que você conheça as características que compõem a ligação química, principalmente o que diz respeito à polarização da ligação química que você deseja desconectar, a fim de que essa desconexão leve a estruturas possíveis de originar o produto do qual você partiu.

Outro exemplo bastante interessante e que envolve tanto reações de formação de ligação carbono-carbono como também interconversões de grupos funcionais (IGF) é a análise retrossintética do ácido pentanoico (4). Vale ressaltar que o objetivo desse tipo de análise é sempre originar materiais de partidas mais simples do que a molécula-alvo. Sendo assim, pensar na obtenção do ácido pentanoico (4) pela hidrólise do pentanoato de etila (5) não é a estratégia mais correta, pois esse último possui um valor de mercado mais alto, por ser obtido pela reação de esterificação do ácido pentanoico com metanol.

Dessa forma, podemos começar a análise retrossintética pela desconexão na ligação entre o carbono  $\alpha$  ácido e o ácido carboxílico (Figura 4.9).



**Figura 4.9:** Início da análise retrossintética pela desconexão na ligação entre o carbono α ácido e o ácido carboxílico.

A quebra dessa ligação química nos levará a dois produtos de desconexão, um representado por uma cadeia de quatro carbonos ligado a um átomo ou grupo X (6), e um fragmento carboxila (CO<sub>2</sub>H). Esse fragmento é denominado *equivalente sintético*, o que significa que ele representa uma molécula que ao reagir com (6) irá gerar a molécula-alvo (4) (Figura 4.9).

Dessa maneira, podemos imaginar que X represente o grupo funcional nitrila e este poderia ser incorporado à estrutura molecular via reação entre cianeto e um haleto de alquila primário (8) (Figura 4.10) através do mecanismo de substituição nucleofílica de segunda ordem (S<sub>N</sub><sub>2</sub>). Essa desconexão também permite imaginarmos uma reação entre o cianeto e um éster do ácido p-tolueno sulfônico (9), também através do mecanismo de S<sub>N</sub><sub>2</sub>, pois este último funciona como um excelente grupo abandonador nesse tipo de reação. Nesses casos, o CN representaria um equivalente sintético do HCN ou KCN. Vale notar que a adição da nitrila também leva à incorporação de um átomo de carbono, fundamental para obtermos o ácido pentanoico (4).

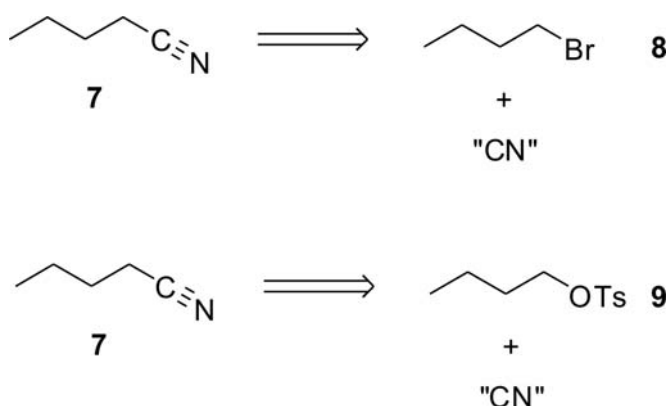


Figura 4.10: Possíveis transformações para o grupamento ciano.

A escolha do grupo funcional nitrila em (7) como transformação para se chegar em (4), baseia-se na interconversão de grupo funcional que pode ser obtida através da hidrólise da nitrila, que originará o ácido carboxílico correspondente.

Como mencionado anteriormente, a obtenção dos fragmentos 8 e 9 não deve encerrar nossa análise retrossintética, visto que produtos mais simples podem ser obtidos (Figura 4.11). Nesse caso, tanto 8 quanto 9 podem ser obtidos do mesmo precursor (10), através de reações distintas, em que os equivalentes sintéticos serão "Br" (brometo), para formação de 8, e "Ts" (tosil), para formação de 9.

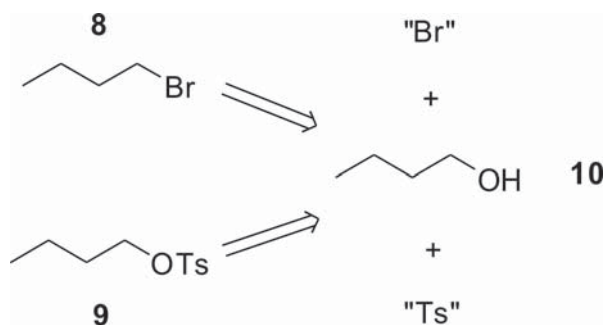
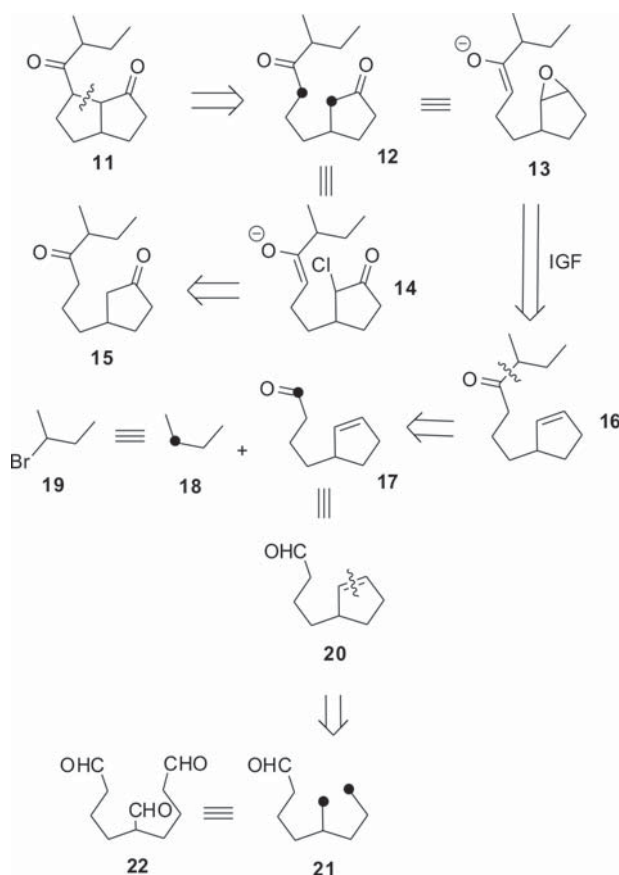


Figura 4.11. Desconexões possíveis para obtenção do n-butanol.

Um exemplo um pouco mais complexo pode ser visto na **Figura 4.12**, como veremos a seguir.



**Figura 4.12:** Abordagem com possíveis múltiplas desconexões.

Observando a **Figura 4.12**, vemos que a análise retrossintética de (**11**) nos leva a uma desconexão que forma o fragmento (**12**), que possui dois equivalentes sintéticos, (**13**) e (**14**). A partir destes, (**11**) poderia ser formado por reações de abertura de epóxido, seguido de oxidação em (**13**) e de reação de  $S_N2$  na  $\alpha$ -cloro cetona (**14**). Esta última poderia ser originada a partir de (**15**).

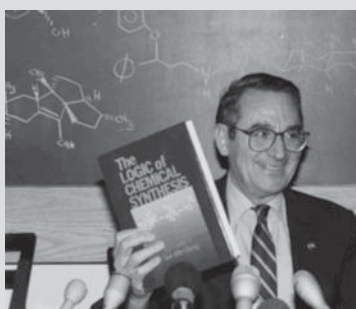
O equivalente sintético (**13**) pode ser formado pela interconversão de grupo funcional (IGF) de (**16**), através de uma reação de epoxidação da dupla ligação do anel ciclopentano. A partir de (**16**), podemos imaginar a ruptura da ligação  $\alpha$  grupoamento carbonila, desconexão esta também

possível para o intermediário (15). Essa desconexão gera fragmentos, como (17) e (18), que possuem seus equivalentes sintéticos em (20) e (19), respectivamente.

Ainda com o intuito de simplificar os materiais de partida, podemos imaginar uma desconexão na altura da ligação dupla de (20), gerando (21), que possui a estrutura (22) como seu equivalente sintético. Este último irá gerar (20) depois de uma reação de condensação seguida por descarboxilação e eliminação.

Para você que está começando a realizar as suas primeiras análises retrossintéticas, Corey desenvolveu uma série de regras ou passos que devem ser analisados por você a fim de que se chegue a uma solução coerente para a molécula-alvo em questão.

#### Você conhece Elias James Corey?



Fonte: [http://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/Faces\\_asthma/present\\_html/VIB6.html](http://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/Faces_asthma/present_html/VIB6.html)

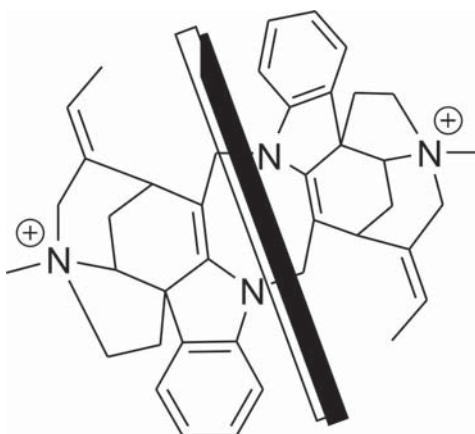
E. J. Corey é um pesquisador americano, ganhador de um Prêmio Nobel no ano de 1990 pelo seu trabalho no desenvolvimento de metodologias e teorias em síntese orgânica, sendo também o responsável pela expansão do conceito de retrossíntese, tendo passado em sua carreira estudantil e profissional pelas maiores universidades dos EUA, como por exemplo, Massachusetts Institute of Technology (MIT) e Universidade de Harvard.

Em primeiro lugar, devemos observar se há maneiras de simplificar o problema que nos foi apresentado. Para isso, Corey enumerou três perguntas que devem ser feitas:

1. A molécula é simétrica?
2. É possível encontrar na literatura algum problema similar?
3. A molécula analisada pode ser dividida em pedaços simples, com rotas sintéticas conhecidas?

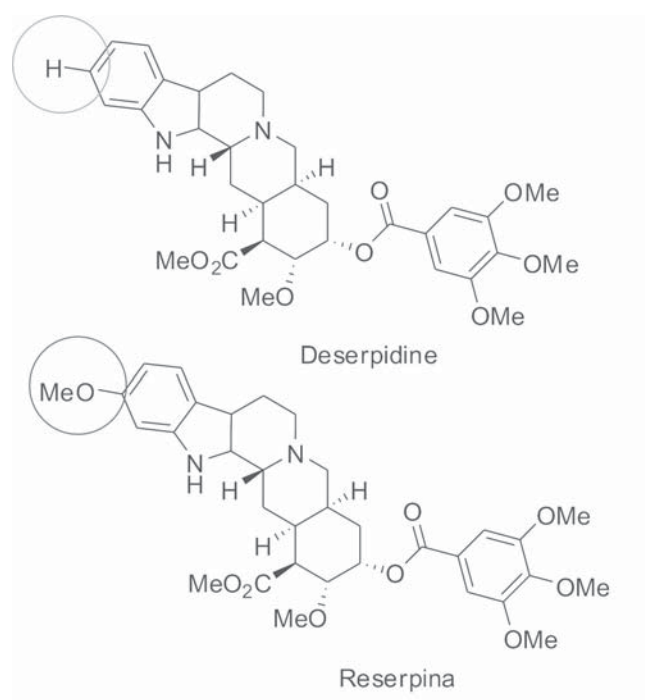
Se a resposta para a primeira pergunta for “*sim, minha molécula-alvo possui simetria*”, seu trabalho será reduzido, visto que você poderá

sintetizar apenas um fragmento e fazer ao final do processo a união dos dois, como no caso da C-toxiferina I, mostrada na **Figura 4.13**, que pode ser considerada um dímero.



**Figura 4.13:** Estrutura da C-toxiferina I, considerada um dímero.

Em caso de já existir na literatura algum problema similar ao encontrado por você, como por exemplo, uma molécula semelhante, mas com alguma diferença estrutural pequena, você poderá adaptar a abordagem existente e já testada para o seu próprio problema (**Figura 4.14**).



**Figura 4.14:** Analogia estrutural entre as estruturas da reserpina e da deserpidina.

No exemplo da **Figura 4.14**, a síntese de Woodward para a reserpina serviu como guia para outros pesquisadores realizarem a síntese da deserpidina, evitando, assim, uma série de problemas já solucionados durante as primeiras tentativas. Sendo assim, uma busca minuciosa na base de dados pode economizar meses no laboratório.

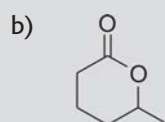
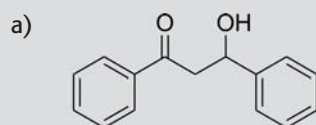
A terceira pergunta consiste em você tentar avaliar a estrutura geral da sua molécula, se ela parece com algum produto comercial ou facilmente preparado por procedimentos-padrão da literatura.

## ATIVIDADE



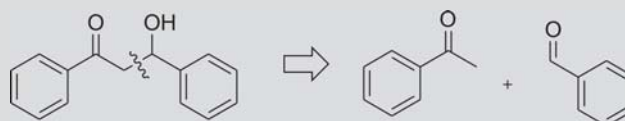
### Atende ao Objetivo 1

1. Baseando-se nos exemplos mostrados nesta aula, mostre uma desconexão para cada molécula ilustrada a seguir.

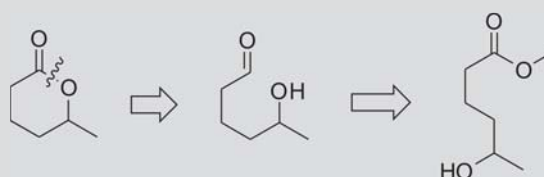


### RESPOSTA COMENTADA

O exemplo exposto na letra a pode ser observado como uma desconexão na posição alfa da cetona, na qual a ligação será realizada através de uma reação do tipo aldólica, reação esta que ocorre entre o carbono alfa de uma cetona e um carbono eletrofílico de um aldeído.



O exemplo exposto na letra b pode ser visualizado como uma reação de esterificação intramolecular, na qual o álcool secundário irá reagir com a carbonila, levando à formação do éster cíclico.



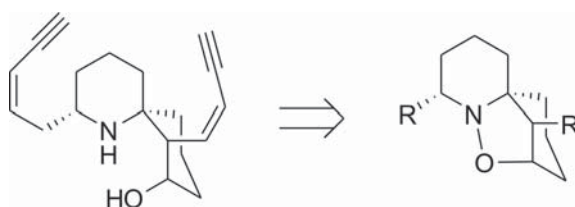


Após essa primeira análise, você deve começar o processo de desconexão das ligações químicas presentes em sua molécula-alvo. No entanto, deve observar que algumas ligações são mais importantes para o processo de desconexão do que outras, a essas damos o nome de *ligações estratégicas*.

Baseado nisso, Corey e Bersohn enumeraram algumas sugestões para quem está começando o processo de desconexão de uma molécula-alvo. Entre elas podemos destacar:

1. Os grupos instáveis devem ser removidos primeiro;

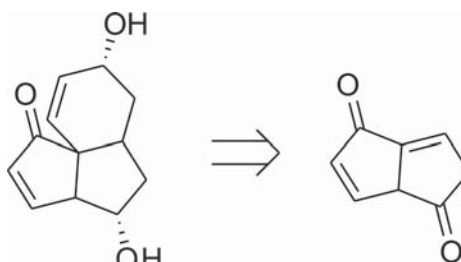
Na **Figura 4.15** podemos evidenciar que as triplas ligações e o grupo funcional hidroxila foram substituídos ou interconvertidos em grupos funcionais menos reativos, a fim de se poder trabalhar com mais segurança, evitando a formação de produtos colaterais e substâncias indesejadas, como sub-produtos de reação, por exemplo.



**Figura 4.15:** Desconexão das ligações triplas.

2. O número de grupos funcionais deve ser diminuído, assim como o número de centros quirais;

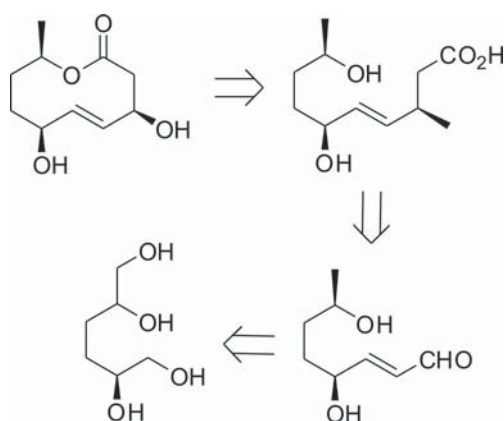
No exemplo da **Figura 4.16**, o número de grupos funcionais são reduzidos, bem como os centros quirais, tornando a molécula mais simples e, conseqüentemente, mais fácil de ser desconectada.



**Figura 4.16:** Número de grupos funcionais e centros quirais sendo removidos.

3. Dê preferência a transformações que gerem estruturas relacionadas, com similaridade estrutural;

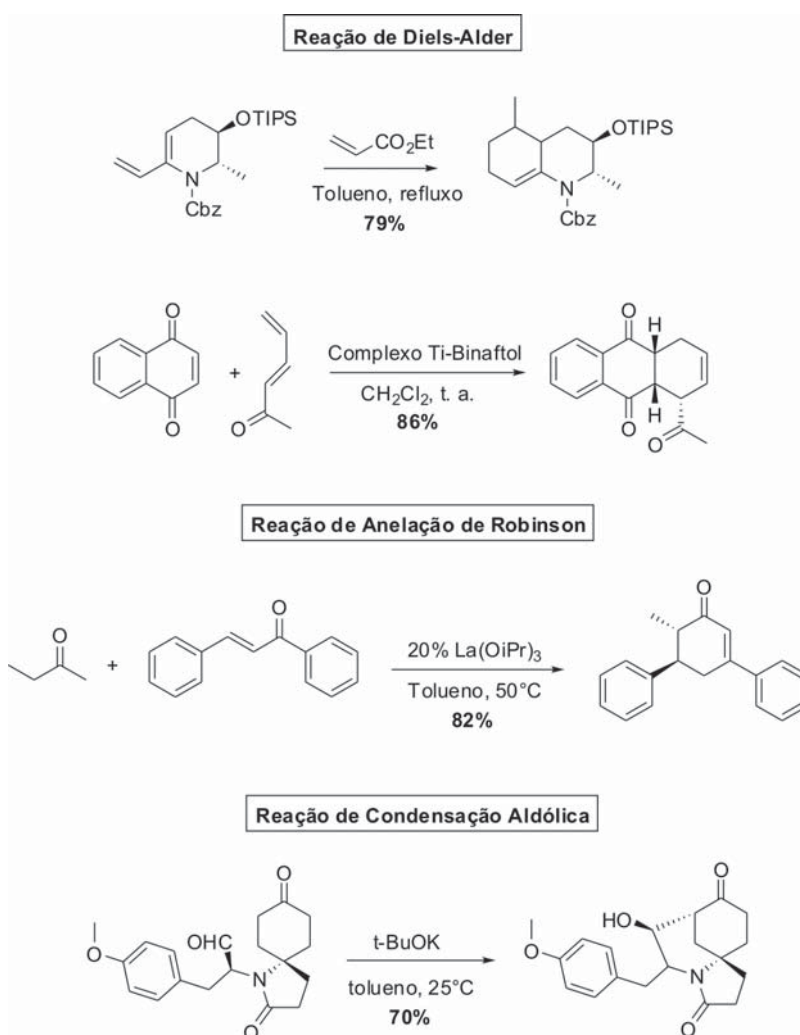
Dependendo da abordagem utilizada, trabalhar com estruturas diretamente relacionadas pode ser uma boa opção, facilitando as interconversões de estruturas. No entanto, esse tipo de abordagem tende a elevar o número de etapas de sua síntese, visto que a molécula perde complexidade ao longo das transformações.

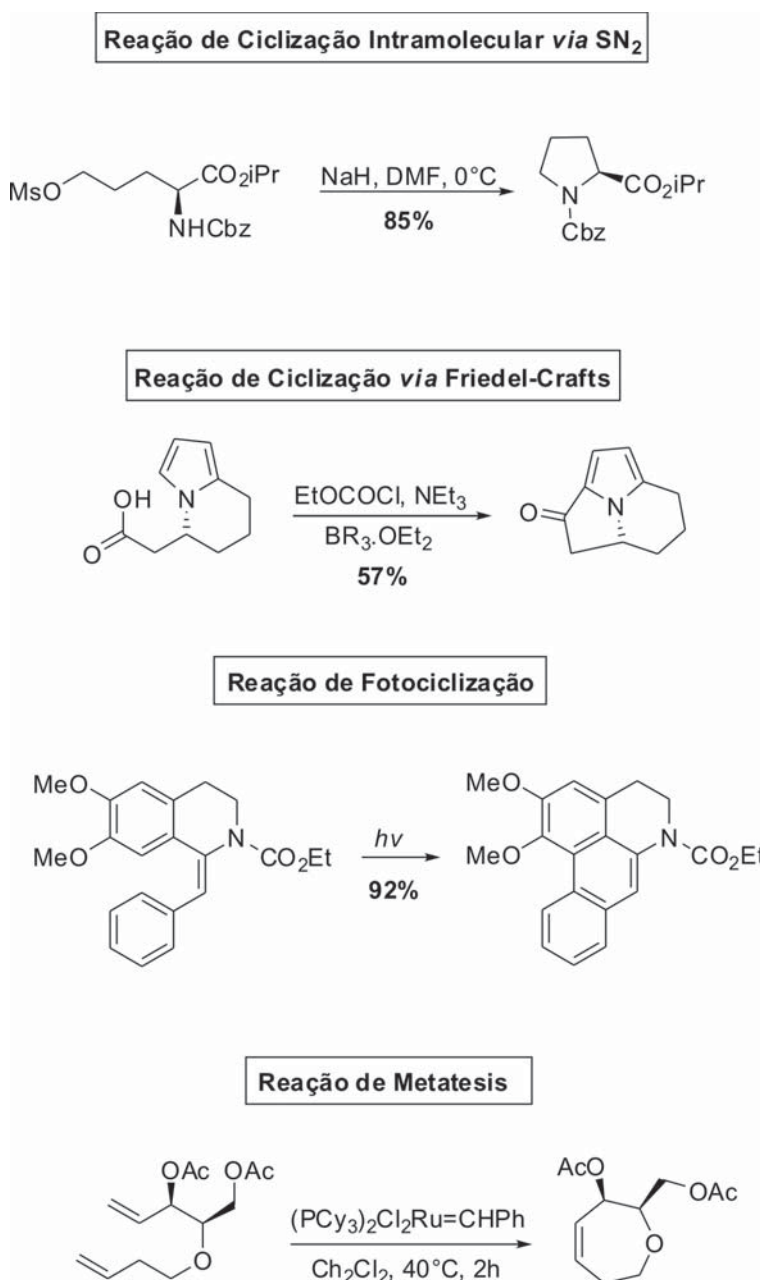


**Figura 4.17:** Desconexões com similaridade estrutural.

4. Faça transformações que sejam capazes de reduzir a complexidade molecular.

Algumas reações são consideradas como peça chave em processos de desconexão nos quais se deseja reduzir a complexidade do sistema em uma única etapa. Entre elas, podemos destacar as reações enumeradas a seguir na **Figura 4.18**.





**Figura 4.18:** Exemplo de diferentes reações em que ocorrem transformações que reduzem a complexidade molecular.

Os tópicos discutidos nesta aula são apenas uma parte de toda a teoria que envolve a arte da retroanálise. Porém, são pontos fundamentais para que você possa começar a organizar o raciocínio lógico para as desconexões.

## CONCLUSÃO

A utilização da análise retrossintética permite ao químico orgânico sintético fragmentar uma determinada molécula-alvo, visualizando possíveis intermediários de sua cadeia sintética, gerando moléculas cada vez mais simples, viabilizando o processo de obtenção da mesma.

## ATIVIDADE FINAL

### Atende ao Objetivo 2

Descreva quais seriam os passos que você adotaria para a realização de uma análise retrossintética.

#### RESPOSTA COMENTADA

*Para realizar uma análise retrossintética, basta seguir os passos que Corey apontou:*

- 1. Procurar por indícios de simetria na estrutura a ser estudada. Se positivo, isso fará com que você tenha que planejar somente metade da síntese.*
- 2. Verificar se existe na literatura algum caso similar. Se positivo, é bom aprender com as experiências já relatadas, e seguir por caminhos já consolidados.*
- 3. Fragmentar a molécula-alvo. É importante reduzir o problema a problemas pequenos, visando sempre a simplificação da estrutura.*

**RESUMO**

A análise retróssintética é ferramenta fundamental na síntese orgânica, em que os passos tomados por você podem definir com precisão o tipo de intermediários ou substratos a serem encontrados. Para isso, algumas medidas devem ser tomadas, tais como:

- I) fazer uma análise detalhada da molécula-alvo;
- II) ter um bom conhecimento em metodologias de síntese;
- III) ter conhecimentos básicos de reatividade, ligação química e estereoquímica;
- IV) desenvolver a sua intuição química.

Além disso, algumas perguntas básicas devem ser feitas ao encarar o problema, entre elas devemos destacar: "A molécula é simétrica?"; "É possível encontrar na literatura algum problema similar?"; "A molécula analisada pode ser dividida em pedaços simples, com rotas sintéticas conhecidas?". Respondidas essas perguntas, é necessário que você procure simplificar a sua estrutura. Para isso, algumas técnicas são relevantes, e entre elas vale destacar:

- a) os grupos instáveis devem ser removidos primeiro;
- b) o número de grupos funcionais deve ser diminuído, assim como o número de centros quirais;
- c) dê preferência a transformações que gerem estruturas relacionadas, com similaridade estrutural;
- d) faça transformações que sejam capazes de reduzir a complexidade molecular.

# Mecanismos reacionais I: reações de substituição nucleofílica bimolecular ( $\text{SN}_2$ ) e unimolecular ( $\text{SN}_1$ )

Rodrigo Souza

## AULA 5

### Meta da aula

Apresentar o mecanismo e os fatores que envolvem as reações de substituição nucleofílica bimolecular ( $\text{SN}_2$ ) e unimolecular ( $\text{SN}_1$ ).

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. desenhar o mecanismo da reação de substituição nucleofílica bimolecular;
2. desenhar o mecanismo da reação de substituição nucleofílica unimolecular;
3. diferenciar as reações de  $\text{SN}_1$  e  $\text{SN}_2$ .

## INTRODUÇÃO

O perfeito entendimento da química orgânica como ferramenta para síntese de novas moléculas com atividade biológica, envolve um conhecimento aprofundado de mecanismos reacionais que fazem parte das reações de construção destas moléculas. Dentre os inúmeros mecanismos que podemos encontrar na literatura, iremos focar nesta aula o estudo das reações de substituição nucleofílica bimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) e unimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ).

## REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA BIMOLECULAR

O mecanismo da reação de  $\text{S}_{\text{N}}2$  é o mais simples que pode ser encontrado dentre os mecanismos conhecidos em química orgânica. Nesta reação, os materiais de partida são transformados em produto em uma única etapa que acontece através da substituição do grupo de saída pelo nucleófilo, como mostrado na Figura 5.1.

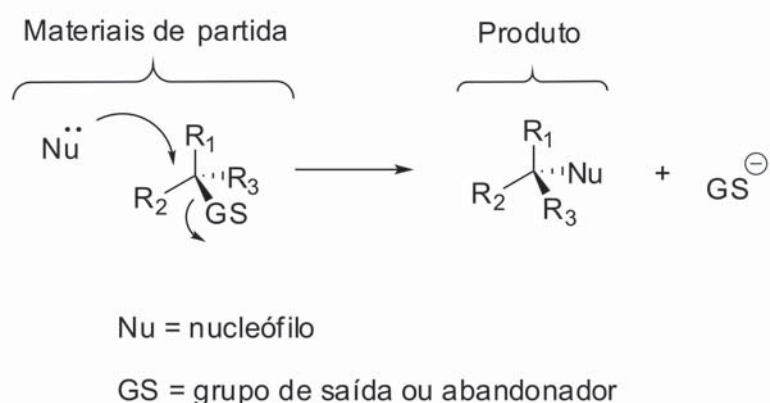


Figura 5.1: Esquema que representa a reação de  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

Neste momento é importante termos em mente que nucleófilos são espécies que tem afinidade ou atração por centros deficientes em elétrons ou por eletrófilos. Seguindo ainda este raciocínio e utilizando o esquema representado na Figura 5.1, a partir do momento que o nucleófilo doa seus elétrons para o carbono, que neste caso é o eletrófilo ou centro elétron deficiente, o mesmo deve quebrar uma de suas ligações para não exceder seu número máximo de quatro ligações, para isto, entra em cena



o grupo de saída. O grupo de saída ou grupo abandonador é aquele que se desliga da molécula para entrada do nucleófilo. Uma característica importante do grupo de saída é que este seja uma base fraca ou pouco nucleofílica para que a reação inversa não seja favorecida.

A fim de exemplificar esta relação entre nucleófilos e grupos de saída podemos observar os valores de  $pK_a$  para o metanol e para o ácido clorídrico que são respectivamente 15 e -2,2. Como metanol é menos ácido do que o ácido clorídrico é esperado que o íon metóxido seja mais nucleofílico que o íon cloreto que será uma base mais fraca (Figura 5.2). Sendo assim, a reação de  $SN_2$  não ocorrerá quando o íon cloreto for utilizado como nucleófilo.

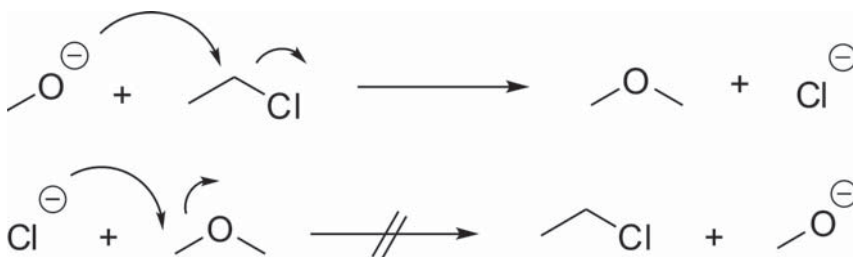


Figura 5.2: Nucleófilo x grupo de saída.

Para que você possa desenhar o mecanismo de reações de  $SN_2$ , é importante que seja capaz de identificar possíveis sítios de reação em uma determinada molécula. Neste contexto, as reações de  $SN_2$  sempre ocorrerão em carbonos deficientes em elétrons sendo estes carbonos passíveis de identificação através da avaliação da polaridade de suas ligações químicas que é fruto da diferença de eletronegatividade entre os átomos ligados a ele (Figura 5.3).

Na Figura 5.3, podemos ver que o átomo de cloro como é mais eletronegativo que o carbono, destorce a nuvem eletrônica em sua direção levando a formação de um dipolo, dando origem a uma carga parcial negativa no cloro e uma carga parcial positiva no carbono, gerando um centro deficiente em elétrons e passível de reação via mecanismo de  $SN_2$ .

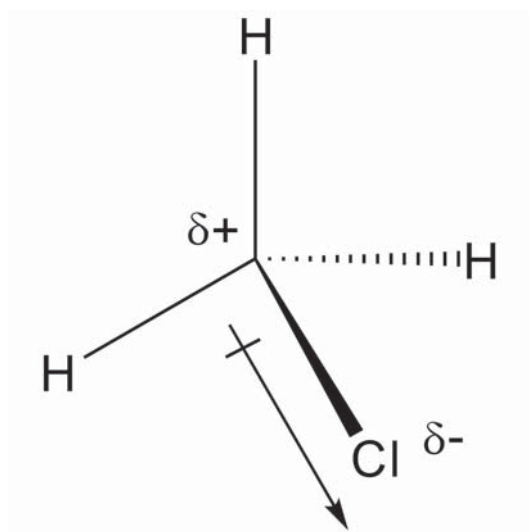


Figura 5.3: Polarização da ligação carbono-cloro.

A polarização da ligação química também servirá como guia para detecção de quem será o grupo abandonador ou grupo de saída na reação de substituição.

Outra informação bastante importante está relacionada com a posição de ataque do nucleófilo, pois sabendo o posicionamento do grupo de saída, saberemos que o nucleófilo deverá atacar o carbono pelo lado oposto facilitando desta maneira a formação da ligação química pela sobreposição de seus orbitais e consequente expulsão do grupo de saída. É importante ressaltar que a reação de  $\text{S}_\text{N}2$  acontece em uma única etapa, em que no estado de transição o nucleófilo começa a formar a sua ligação química com o carbono e a ligação carbono-grupo de saída começa a ser quebrada em um processo sincrônico (Figura 5.4).

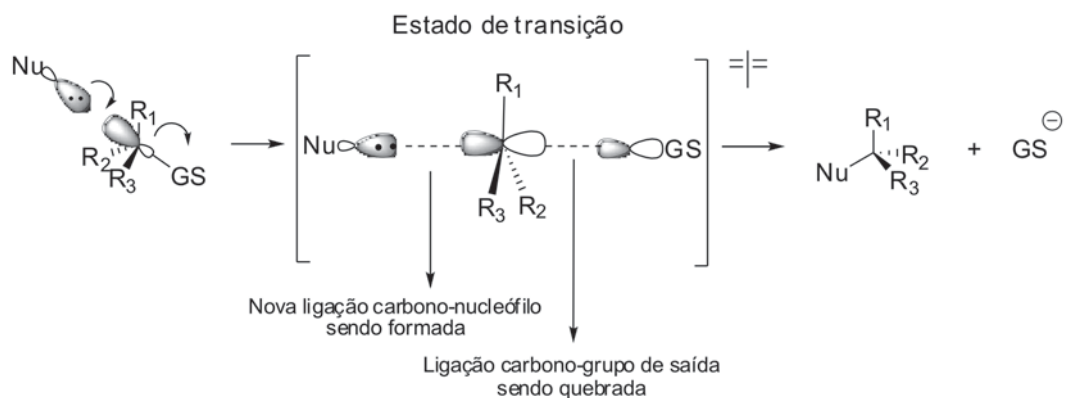


Figura 5.4: Estado de transição para reação de  $\text{SN}_2$ .

Sendo assim, podemos desenhar a coordenada de reação para a reação apresentada na Figura 5.4, como materiais de partida levando a formação de produtos através de uma única etapa. Desta maneira, apenas um estado de transição pode ser encontrado (Figura 5.5).

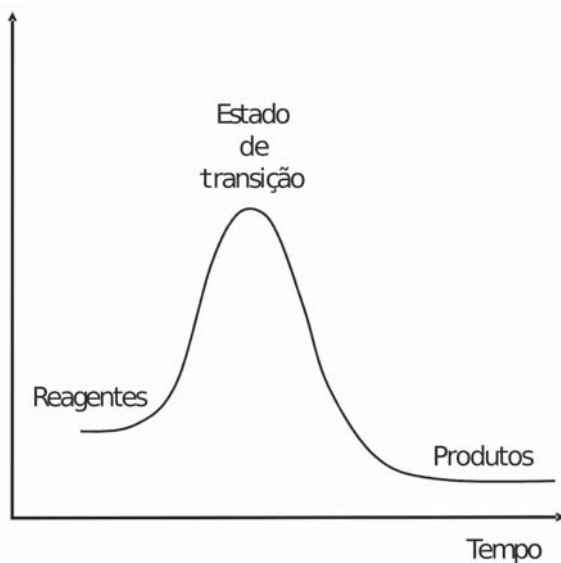


Figura 5.5: Coordenada da reação de  $\text{SN}_2$ .

A proposição deste estado de transição para reação de SN<sub>2</sub> também se baseia em um dado experimental que pode ser observado em qualquer reação que ocorra via este mecanismo. As reações de SN<sub>2</sub> sempre ocorrem através de inversão de configuração, quando a substituição acontece em um carbono quiral. A inversão de configuração significa que um determinado material de partida quiral que possua configuração do centro quiral *S*, após reagir em condições de SN<sub>2</sub> deverá formar um produto cuja configuração absoluta do centro quiral deverá ser *R*. Este tipo de produto somente pode ser obtido se o ataque do nucleófilo acontecer pelo lado oposto ao grupo de saída (Figura 5.6).

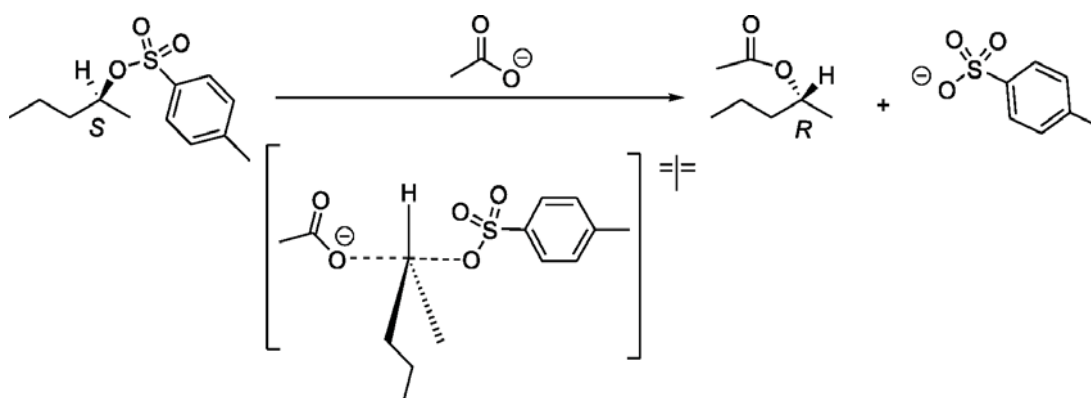


Figura 5.6: Inversão de configuração na reação de SN<sub>2</sub>.

A partir do estado de transição proposto é possível imaginarmos a equação cinética para a reação de SN<sub>2</sub>. Visto que ambos os reagentes, nucleófilo e material de partida, estão presentes no estado de transição e sua concentração irá influenciar a velocidade de reação, denominamos a expressão cinética como de segunda ordem. Dessa forma podemos escrever a expressão cinética para a etapa lenta e consequentemente controladora da velocidade da reação de SN<sub>2</sub> como:

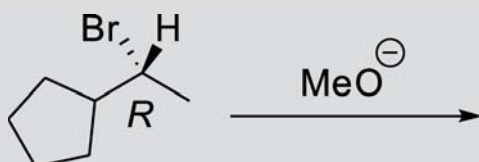
$$V = k [\text{Nu}] [\text{material de partida}]$$

## ATIVIDADE



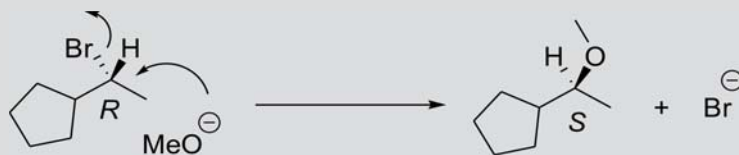
## Atende ao Objetivo 1

1. Desenhe o mecanismo de  $S_N2$  para a reação mostrada a seguir. Não se esqueça de desenhar o estado de transição e a configuração do centro quiral do produto.

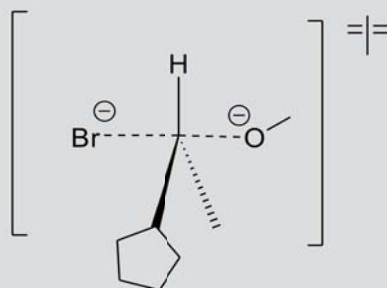


## RESPOSTA COMENTADA

A reação abaixo se processa pelo ataque do nucleófilo ao carbono deficiente em elétrons com concomitante saída do grupo abandonador através de um estado de transição, onde ambas as moléculas podem ser encontradas.



Estado de transição



## REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA UNIMOLECULAR

O mecanismo via S<sub>N</sub>2 normalmente governa as reações realizadas com substratos primários e secundários. Na presença de substratos terciários, o mecanismo é diferente. Um dos indícios sobre esta diferença de mecanismos, é que substratos terciários quirais levam formação de um produto racêmico, o que não condiz com o mecanismo de S<sub>N</sub>2. Veja o exemplo a seguir (Figura 5.7).

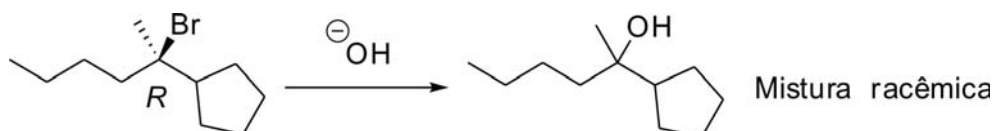


Figura 5.7: Reação de substituição no carbono terciário.

Outras evidências podem ser encontradas quando comparamos as reações de substituição que acontecem com *tert*-butanol e com n-butanol. Alcoóis terciários reagem rapidamente com HBr levando a formação do respectivo brometo de alquila, enquanto que os alcoóis primários reagem lentamente para formação do haleto de alquila correspondente (Figura 5.8). Qual diferença estrutural entre estes alcoóis faz com que tenham mecanismos diferentes?

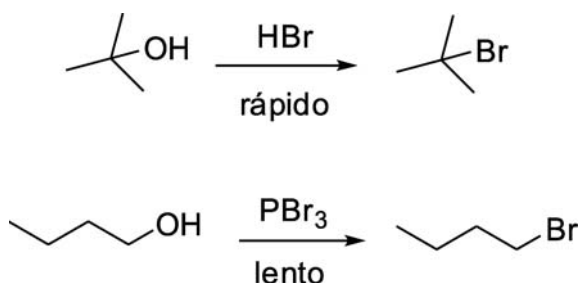
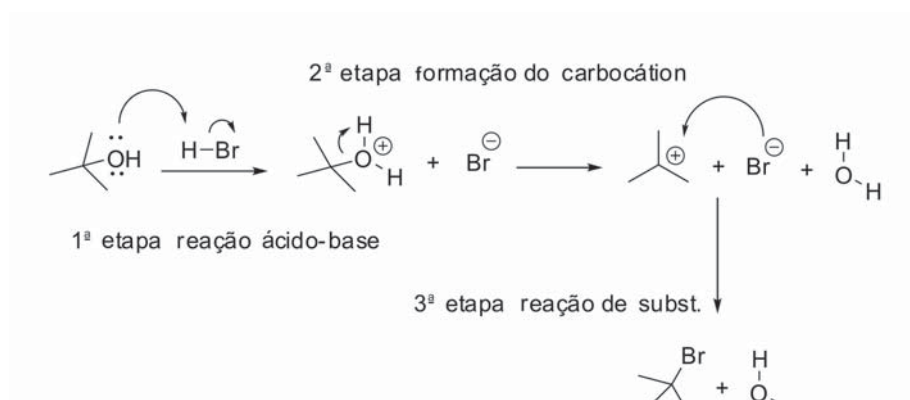


Figura 5.8: Substrato terciário x substrato primário.

A principal diferença entre eles é que os substratos terciários podem formar carbocátions enquanto que os substratos primários não. Sendo assim, podemos escrever o mecanismo de reação para estes substratos terciários como a formação de um carbocátion seguido de adição do nucleófilo. O mecanismo detalhado encontra-se no esquema representado na **Figura 5.9** a seguir e envolve os seguintes passos:

- em primeiro lugar há uma reação ácido base entre o HBr e o álcool terciário, levando a protonação da hidroxila;
- esta hidroxila protonada agora é um ótimo grupo abandonador, devido a sua natureza fracamente básica da água que é gerada, levando a formação de um carbocátion terciário;
- este carbocátion então sofre o ataque nucleofílico do íon brometo, levando a formação do haleto de alquila desejado.



**Figura 5.9:** Mecanismo da reação de substituição unimolecular.

A etapa limitante da velocidade de reação é justamente a formação do carbocátion e como este evento conta com a participação de apenas uma molécula, chamamos este mecanismo de *substituição nucleofílica unimolecular* ou  $SN_1$ . Sendo assim, podemos desenhar a coordenada de reação para este mecanismo como mostrado na **Figura 5.10**. Perceba que existem dois estados de transição, respectivamente: formação do carbocátion e substituição nucleofílica (**Figura 5.11**). Além disso, diferentemente da reação de  $SN_2$ , podemos evidenciar a presença de um intermediário carbocatiônico.



Figura 5.10 : Coordenada de reação para o mecanismo via  $SN_1$ .

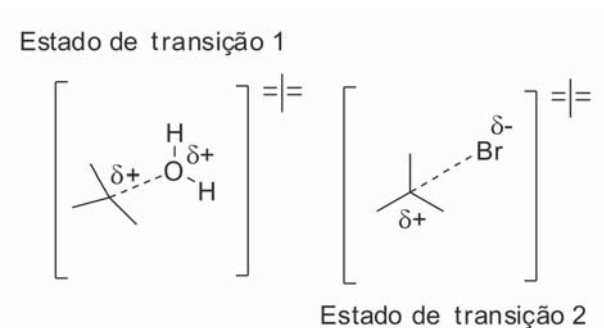
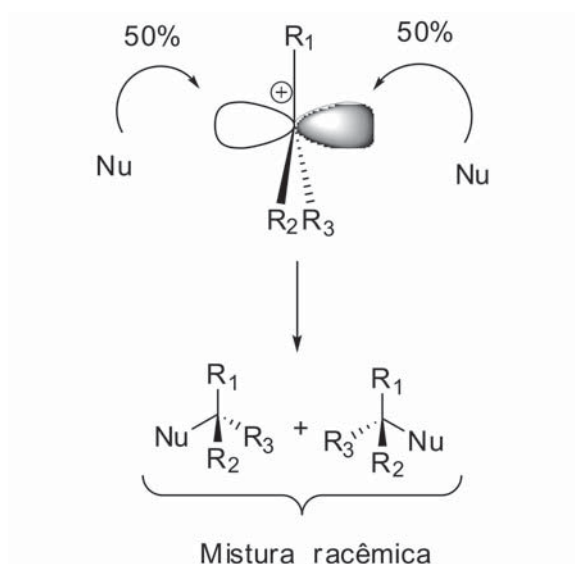


Figura 5.11: Estados de transição para reação de  $SN_1$ .

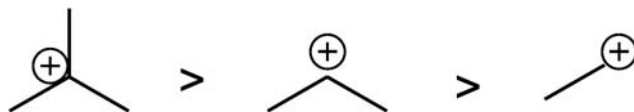
A partir do estado de transição apresentado para a reação de  $SN_1$ , podemos entender melhor o fato destas reações ocorrerem com perda de quiralidade, como já mencionado anteriormente. Este fato acontece, pois o intermediário carbocatiônico formado tem geometria trigonal planar, permitindo desta maneira que o nucleófilo tenha duas faces possíveis para o ataque fazendo com que o produto obtido seja constituído por 50% dos ataques por uma face e 50% de ataques por outra face, como pode ser evidenciado no esquema representado na Figura 5.12.





**Figura 5.12:** Ataque ao intermediário carbocatiônico.

Entretanto, como o mecanismo da reação de  $\text{SN}_1$  é dependente da formação de um carbocátion, a formação do mesmo torna-se um item bastante importante para o curso da reação. Dessa maneira é importante termos em mente que carbocátions terciários são mais estáveis que secundários, que são mais estáveis que os primários (**Figura 5.13**). Este fenômeno de estabilização do carbocátion acontece através da distorção da nuvem eletrônica das ligações vizinhas, de maneira que a deficiência eletrônica presente no carbono com a carga positiva seja amenizada. Quanto mais grupos ligados a este carbono, maior será a sua estabilização.



**Figura 5.13:** Estabilidade dos carbocátions.

Este processo de estabilização do carbocátion nos leva a outro fenômeno denominado *migração do carbocátion*. A migração ocorre quando existe a possibilidade de formação de um carbocátion mais estável em um carbono vizinho. Existindo esta possibilidade, ocorre a migração de um átomo de hidrogênio e formação de um novo carbocátion mais estável. Este processo é favorecido devido a formação de uma estrutura mais estável e consequentemente de menor energia, sendo um caminho alternativo para o sistema reacional levando a formação de produtos colaterais (Figura 5.14).

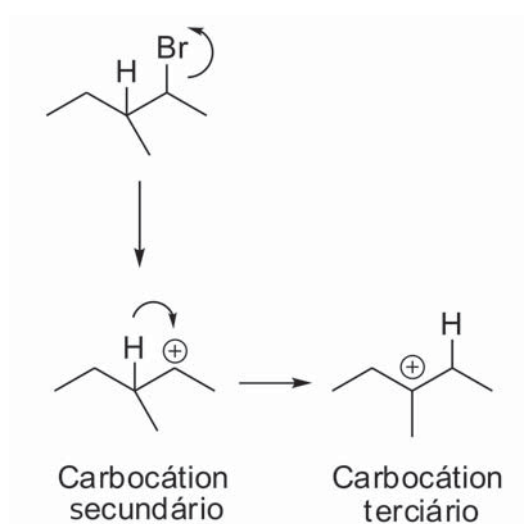


Figura 5.14: Migração do hidrogênio para a formação do carbocátion mais estável.

Como podemos notar, a formação do carbocátion é extremamente importante para o mecanismo de  $\text{SN}_1$ , sendo esta etapa a determinante da velocidade de reação. Logo, podemos escrever a expressão cinética para reação de  $\text{SN}_1$  como independente da concentração ou da força do nucleófilo visto que o mesmo não participa da formação do carbocátion que é a etapa lenta do processo, sendo assim denominada como de primeira ordem.

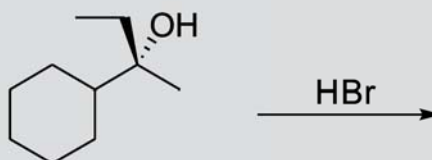
$$V = k [\text{ haleto terciário}]$$

## ATIVIDADE



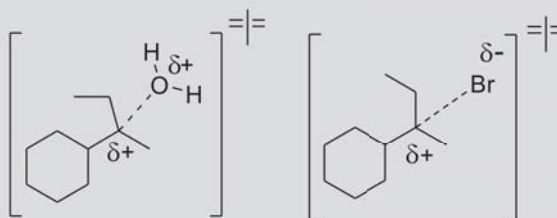
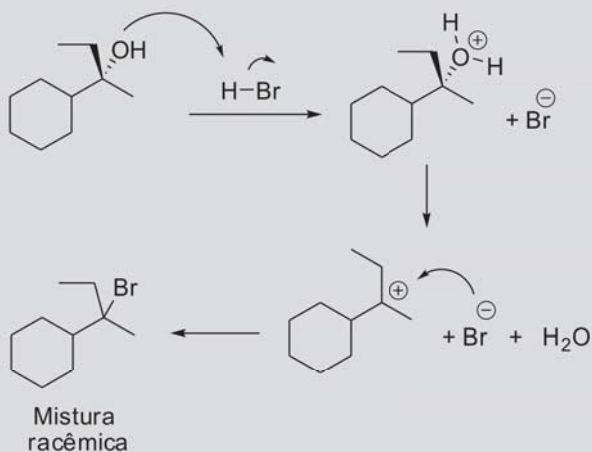
## Atende ao Objetivo 2

2. Desenhe o mecanismo de  $S_N1$  para a reação mostrada a seguir. Não se esqueça de desenhar o estado de transição e a configuração o centro quiral do produto.



## RESPOSTA COMENTADA

O mecanismo representado a seguir, mostra uma reação de  $S_N1$ , que acontece através de duas etapas distintas, onde na primeira etapa acontece a formação do carbocátion que em seguida é atacado pelo nucleófilo. Dois estados de transição e um intermediário (carbocátion) podem ser encontrados para este mecanismo.



## VIA MECANISMO DE $SN_1$ OU DE $SN_2$ ?

Se ambos os mecanismos podem ocorrer com substratos semelhantes, porém por caminhos diferentes, como devemos decidir qual o mecanismo preponderante para um determinado tipo de substrato? Bom, como descrito na **Tabela 5.1** a seguir, substratos primários reagem somente via mecanismo de  $SN_2$  enquanto que os substratos terciários reagem somente via mecanismo de  $SN_1$ .



Diego Medrano

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1084673>

**Tabela 5.1:** Reatividade de diferentes substratos frente aos mecanismos de  $SN_1$  e  $SN_2$

Tipo de Mecanismo	Substrato 1°	Substrato 2°	Substrato 3°
$SN_1$	Não	Sim	Sim
$SN_2$	Sim	Sim	Não

No entanto, em substratos secundários, ambas as reações podem acontecer e é preciso conhecer as estratégias para favorecer um dos mecanismos a fim de se evitar que sejam produzidos produtos indesejáveis. Para favorecer um dos mecanismos três condições devem ser observadas:

1. concentração do nucleófilo;
2. reatividade do nucleófilo;
3. solvente em que a reação é conduzida;

Observando as equações de velocidade podemos notar que em uma reação onde ambos os mecanismos podem estar operando, a equação de velocidade resultante é igual a soma das equações de velocidade para cada um dos mecanismos:

$$V = k_{\text{SN}_2} [\text{substrato } 2^\circ] [\text{nucleófilo}] + k_{\text{SN}_1} [\text{substrato } 2^\circ]$$

Dessa forma podemos notar que o aumento da concentração do nucleófilo irá agir somente sobre a velocidade de reação via mecanismo  $\text{SN}_2$ , não possuindo efeito algum sobre o mecanismo via  $\text{SN}_1$ .

Como a etapa determinante da velocidade de reação, etapa lenta, depende do ataque do nucleófilo ao carbono  $2^\circ$ , a reatividade deste nucleófilo será de extrema importância para guiar a reação via mecanismo de  $\text{SN}_2$ . Sendo assim, a escolha por bases fortes nucleofílicas facilita a obtenção dos produtos originados pelo mecanismo de  $\text{SN}_2$ . Temos como exemplo as bases fortes e fracas mostradas na Figura 5.15.

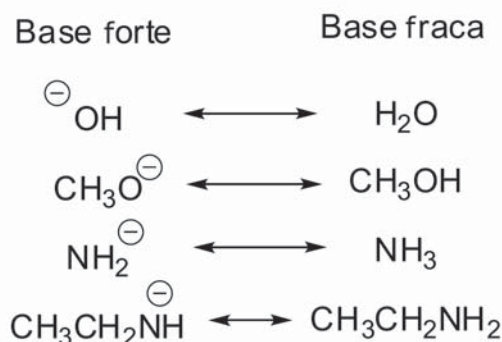


Figura 5.15 : Algumas bases fortes e fracas.

A escolha do solvente para as reações de  $\text{SN}_1$  e  $\text{SN}_2$  é de extrema importância, sendo capaz de influenciar diretamente o tipo de produto obtido. No entanto, para podermos entender o papel destes solventes no curso reacional do mecanismo de  $\text{SN}_1$  e  $\text{SN}_2$ , devemos entender as propriedades de solvatação dos solventes.

Uma das propriedades mais importantes quando avaliamos o poder de solvatação de uma determinada molécula é a sua constante dielétrica. A constante dielétrica é a capacidade que determinado solvente possui em isolar cargas. Dessa forma, o dipolo da molécula do solvente se orienta de uma determinada maneira a interagir com as cargas presentes no sistema. Uma regra simples que pode ser seguida para determinar a influência da natureza polar ou apolar do solvente no curso de uma reação  $SN$  é o seguinte: se a polaridade do solvente aumentar, a velocidade de reação irá diminuir se um ou mais reagentes presentes na etapa lenta da reação forem carregados.

Portanto, se a carga nos reagentes é maior que a carga presente no estado de transição, a utilização de um solvente polar estabilizará mais os reagentes do que o estado de transição, levando a um aumento da diferença de energia entre eles e consequentemente diminuindo a velocidade de reação. Já se a estabilização for maior no estado de transição, a diferença de energia entre reagentes e estado de transição será diminuída, aumentando a velocidade de reação.

Podemos condensar esta informação na seguinte regra geral: se um reagente na etapa lenta estiver carregado, o aumento da polaridade diminui a velocidade de reação. Por exemplo, em uma reação de  $SN_2$ , com nucleófilo carregado negativamente, a utilização de solventes polares diminui a velocidade de reação pela solvatação do nucleófilo, impedido que o mesmo faça o ataque ao carbono elétron deficiente. No entanto, se nenhum dos reagentes da etapa lenta for carregado, o aumento da polaridade do solvente aumentará a velocidade de reação. Por exemplo, as reações de  $SN_1$ , possuem como etapa determinante da velocidade de reação, a dissociação do grupo de saída levando a formação de um carbocátion que será solvatado pelo solvente polar.

## CONCLUSÃO

Dessa forma, podemos perceber que o curso de uma determinada reação dependerá de uma série de fatores que deverão ser avaliados pelo químico orgânico sintético a fim de manipular as condições reacionais para que o produto desejado seja obtido com altos rendimentos.

## ATIVIDADE FINAL

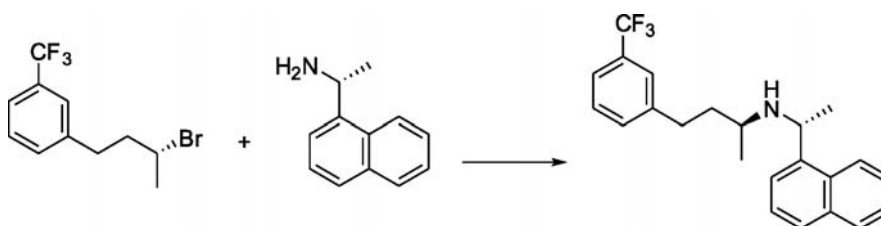
5

AULA

### Atende ao Objetivo 3

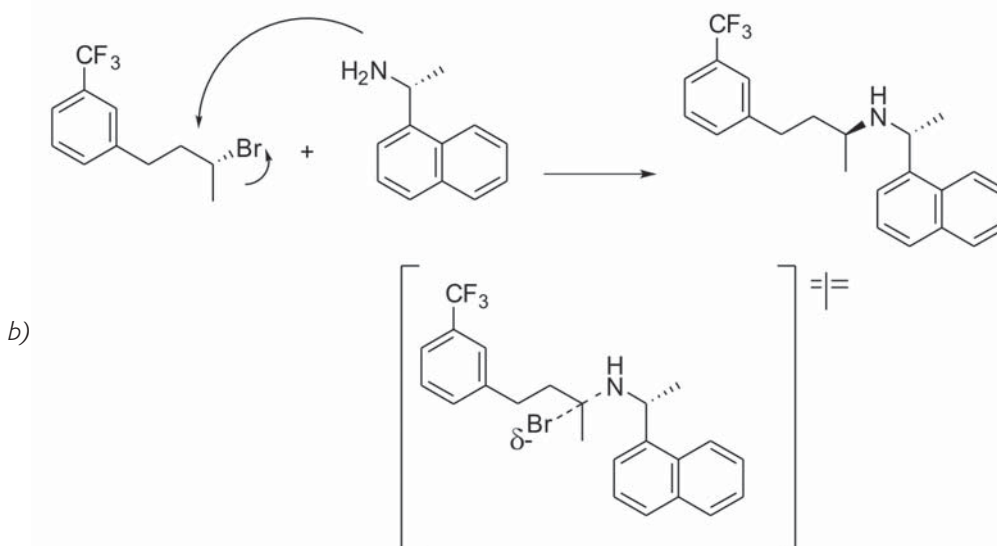
O fármaco representado a seguir possui em uma de suas etapas de síntese, a realização de uma reação de substituição nucleofílica. De acordo com este esquema responda:

- De que tipo de reação de substituição nucleofílica estamos falando?
- Mostre detalhadamente o mecanismo para obtenção do produto, incluindo estados de transição e intermediários, quando houver.
- Qual seria o solvente ideal para esta reação?



### RESPOSTA COMENTADA

a) Reação de  $SN_2$ .



c) Solventes polares, visto que o estado de transição não é carregado.

## RESUMO

Nesta aula, estudamos como acontecem as reações de substituição nucleofílica. Estes mecanismos apresentam peculiaridades importantes para o completo entendimento dos produtos obtidos em uma reação feita no laboratório. Isto porque, as reações de substituição nucleofílica podem acontecer através de dois mecanismos distintos, o mecanismo bimolecular e o mecanismo unimolecular.

As reações de substituição nucleofílica bimolecular acontecem sempre na presença de haletos ou grupos de saída primários, levando a formação do produto em uma única etapa através de um mecanismo sincrônico onde nucleófilo e grupo abandonador podem ser encontrados no estado de transição controlador da velocidade de reação. É importante notar que duas características podem ser destacadas para este mecanismo, a equação de velocidade que engloba tanto nucleófilo quanto substrato e a inversão de configuração do produto formado.

A reação de substituição nucleofílica unimolecular acontece sempre na presença de grupos de saída ou haletos terciários, levando a formação do produto em duas etapas. Na primeira etapa acontece a formação do carbocátion que em seguida, na segunda etapa, é atacado pelo nucleófilo. Uma característica importante para esta reação é a racemização do produto visto que o mecanismo passa pela formação de um intermediário carbocatiônico planar.

Substratos secundários podem reagir através dos dois mecanismos, dependendo das condições reacionais, principalmente tipo de nucleófilo e solvente utilizado na reação.



# Mecanismos reacionais II: reações de eliminação

Rodrigo Souza

AULA

6

## Meta da aula

Apresentar o mecanismo e os fatores que envolvem as reações de eliminação do tipo E1 e E2.

## objetivos

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. descrever o mecanismo para as reações do tipo E1 e E2;
2. desenhar os produtos formados pelas reações de eliminação;
3. descrever a projeção de Newman para o produto de uma reação de eliminação.

## INTRODUÇÃO

O perfeito entendimento da Química Orgânica como ferramenta para síntese de novas moléculas com atividade biológica envolve um conhecimento aprofundado de mecanismos reacionais que fazem parte das reações de construção dessas moléculas. Na aula passada, aprendemos os mecanismos de substituição nucleofílica. No entanto, a presença de bons grupos de saída também pode levar à formação de produtos de eliminação, através de mecanismos distintos. Nesta aula estudaremos como acontecem esses mecanismos de eliminação, e veremos quais as condições reacionais necessárias para obtenção desses produtos.

## MECANISMOS DE ELIMINAÇÃO

O esquema geral de uma reação de eliminação envolve a saída do grupo abandonador, bem como a de um hidrogênio ligado ao carbono adjacente ao grupo de saída, levando à formação de uma ligação dupla entre esses carbonos (Figura 6.1). Portanto, o produto de uma reação de eliminação é sempre um alqueno.



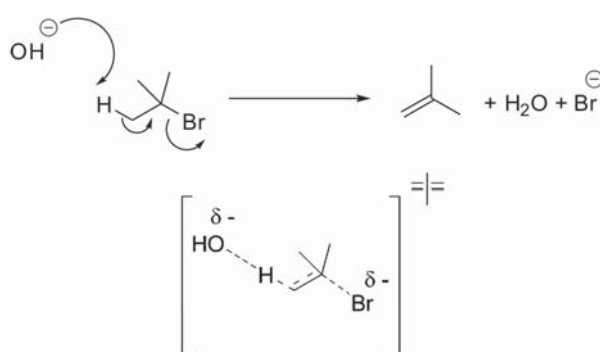
Figura 6.1: Esquema geral para reação de eliminação.

Como vimos na aula anterior, para as reações de substituição, podíamos traçar uma relação entre nucleofilicidade e basicidade das espécies envolvidas nos mecanismos de reação. Quanto mais básico fosse o nucleófilo, maior tenderia a ser o seu poder nucleofílico. No entanto, o aumento da basicidade desses compostos pode levar à formação de produtos colaterais, que são formados pelo mecanismo de eliminação. Mas o que são os mecanismos de eliminação?

Os mecanismos de eliminação podem ser divididos em E1 (eliminação unimolecular) e E2 (eliminação bimolecular), possuindo muitas similaridades aos mecanismos já estudados de substituição nucleofílica.

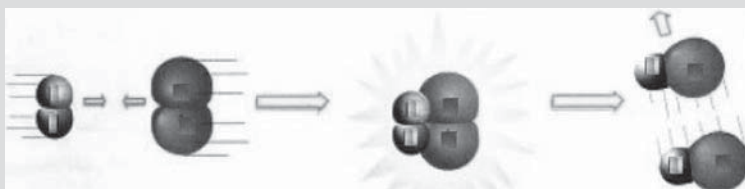
O mecanismo de eliminação bimolecular (E2) envolve, assim como o mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular ou de 2ª ordem (S<sub>N</sub>2), apenas uma única etapa. Nessa etapa, ocorre a abstração do próton ácido, seguido por formação da dupla ligação e consequente expulsão do grupo de saída, como pode ser visto no esquema representado na **Figura 6.2**. Por se tratar de um mecanismo concertado, em que base e haleto de alquila fazem parte do estado de transição regulador da velocidade de reação, podemos escrever a expressão cinética da velocidade de reação como:

$$V = k[\text{haleto de alquila}] [\text{base}]$$



**Figura 6.2:** Mecanismo de reação do tipo E2.

A base é fundamental para a reação, pois ela está diretamente envolvida na etapa determinante da velocidade. A reação bimolecular envolve uma cinética de segunda ordem, isto é, duas moléculas precisam colidir para que a reação ocorra, como mostra a ilustração a seguir.



A lei da velocidade para uma reação via E2 é  $v = k \cdot [\text{substrato}] \cdot [\text{base}]$ .

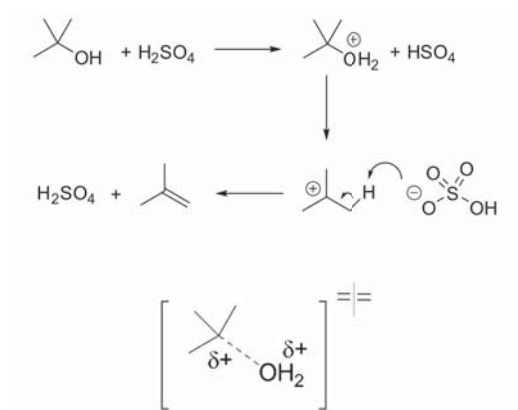
Diferentemente do que aprendemos para as reações de substituição nucleofílica bimolecular ou de 2ª ordem ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ), ou substituição nucleofílica unimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ), nesse caso, o íon hidróxido está atuando como uma base capaz de abstrair o próton do brometo de terc-butila, levando à formação do produto de eliminação, diferentemente do nucleófilo, que levaria à formação do produto de substituição.

No entanto, o mesmo produto pode ser obtido através de uma abordagem diferente. Ao tratarmos, terc-butanol com ácido sulfúrico temos a formação de um carbocátion 3°, estabilizado pela ação dos 3 grupamentos metila vizinhos à carga positiva. Este então poderá reagir por um mecanismo de eliminação unimolecular ( $\text{E}1$ ), visto que a etapa lenta, que é a formação do carbocátion, tem a participação de apenas uma molécula. Após a formação do carbocátion, ocorre a abstração do próton ácido do cátion terc-butila, seguido de formação da dupla ligação (**Figura 6.3**). Lembre-se de que até a formação do carbocátion, o mecanismo é idêntico ao mecanismo de  $\text{S}_{\text{N}}1$ , inclusive no que diz respeito à equação cinética, que para reação de eliminação pode ser escrita da seguinte maneira:

$$V = k [\text{haletto de alquila}]$$



A velocidade da reação não é influenciada pela concentração do nucleófilo, ela depende somente da etapa lenta.



**Figura 6.3:** Mecanismo de reação do tipo  $\text{E}1$ .



Resumindo, nas reações de substituição, um átomo ou grupo de átomos é substituído por um radical do outro reagente; e nas reações de eliminação, os átomos na molécula do reagente orgânico diminuem, ou seja, ocorre a saída de ligantes de uma molécula, sem que aconteça a substituição desses ligantes por outros.

Como você já deve ter percebido, as reações de eliminação e substituição estão muito próximas em seus mecanismos e condições de reação. Sendo assim, é necessário que você saiba como controlar as condições reacionais para que seja possível obter majoritariamente produtos de eliminação ou produtos de substituição, como faremos na próxima seção.

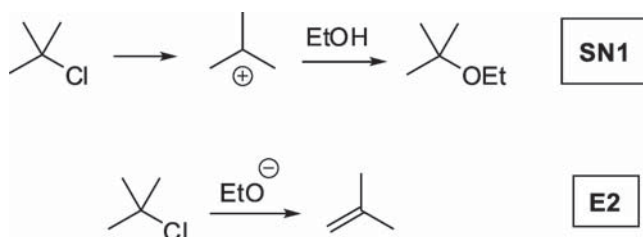
## CONDIÇÕES REACIONAIS

O primeiro fator que deve ser avaliado por você, para o controle das condições reacionais, é o *nucleófilo*. Como podemos observar desde a aula passada, para as reações de substituição, o alvo do nucleófilo é o carbono deficiente em elétrons, enquanto nas reações de eliminação, o alvo é o hidrogênio ácido. Dessa forma, podemos equacionar que quanto mais básico for o meu nucleófilo, mais produto de eliminação será obtido em comparação com o produto de substituição, como pode ser visto no esquema representado na **Figura 6.4**:



Deniz Ongar

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1152070>



**Figura 6.4:** Comparação entre reações de  $SN_1$  e E2.

No esquema representado na **Figura 6.4**, é mostrada a reação entre o cloreto de terc-butila e dois nucleófilos distintos. Primeiramente, é mostrada a reação na presença de etanol, que, por ser uma base fraca, favorece a reação de substituição. No entanto, o mesmo protocolo reacional na presença do íon etóxido, uma base forte, leva à formação do produto de eliminação pela abstração do próton ácido.

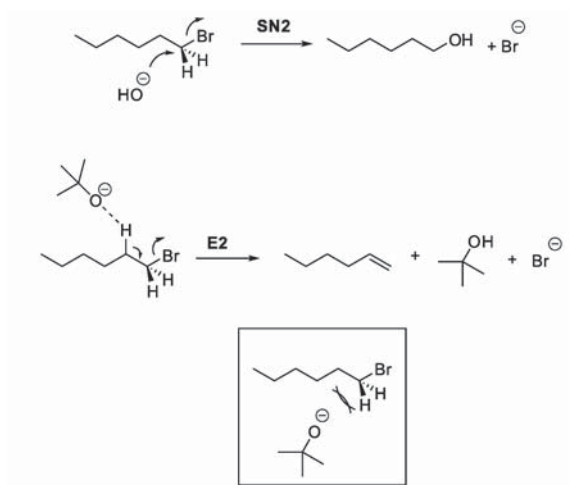
Outro fator que deve ser levado em consideração quando da decisão pelos reagentes a serem utilizados em uma reação de substituição ou de eliminação, *é o tamanho do nucleófilo ou da base*. Se imaginarmos que em uma reação de substituição, o nucleófilo para formar a sua ligação química com o carbono deve se aproximar do mesmo, quanto menos volumoso ou quanto menor for o nucleófilo, mais facilidade de acesso este terá ao carbono deficiente em elétrons. Ao contrário, quanto maior for o nucleófilo utilizado, mais favorecida será a abstração do próton vizinho, levando à formação do produto de eliminação.



Deniz Ongar

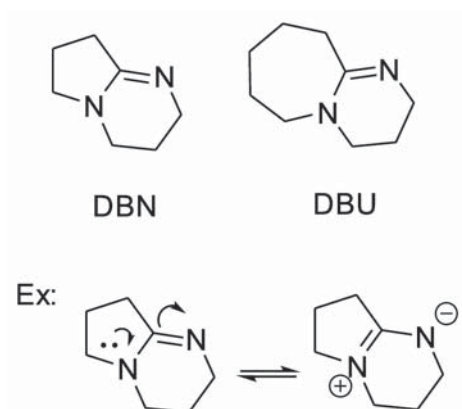
Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1152108>

No exemplo mostrado na **Figura 6.5** podemos ver como a utilização do íon hidróxido pode facilitar a obtenção do produto, via mecanismo de  $S_N2$ , devido ao seu volume pequeno, que facilitaria o ataque ao carbono deficiente em elétrons. Em contrapartida, a utilização do íon terc-butóxido, altamente impedido, leva à formação do produto de eliminação de forma majoritária, visto que o processo de adição ao carbono deficiente em elétrons é dificultado pelo volume do grupamento terc-butil (**Figura 6.5**).



**Figura 6.5:** Comparação entre as reações de  $\text{S}_{\text{N}}2$  e  $\text{E}2$ .

Entre as bases mais comuns utilizadas para viabilizar o mecanismo de eliminação frente ao de substituição encontram-se as bases denominadas DBN (1,5-diazabiciclo [3.4.0] nonene-5) e DBU (1,8-diazabiciclo [5.4.0] undecene-7), representadas na **Figura 6.6**. Essas bases atuam pela deslocalização do par de elétrons livres do nitrogênio.



**Figura 6.6:** Bases volumosas normalmente utilizadas.

O último fator capaz de influenciar o mecanismo entre substituição e eliminação é a temperatura na qual a reação é conduzida. Como nas reações de eliminação, dois reagentes dão origem a três produtos; há um maior aumento na variação de entropia para as reações de eliminação do que para as reações de substituição. Dessa forma, utilizando a equação  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  podemos observar que quando numa reação  $\Delta S$  é positivo, esta é mais exotérmica em altas temperaturas, favorecendo dessa maneira as reações de eliminação.



Deniz Ongar

Fonte: <http://www.sxc.hu/photo/1152072>

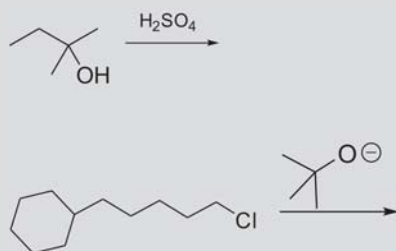
É importante notar que diferentemente do que foram apresentadas para as reações de  $S_N1$  e  $S_N2$ , as reações de eliminação do tipo E2 podem acontecer na presença de substratos terciários e o caminho a ser escolhido irá depender do tipo de base utilizada. O papel dos solventes nas reações de eliminação é idêntico ao avaliado para as reações de substituição, sendo a polaridade do meio capaz de influenciar a estabilidade das espécies envolvidas.

### ATIVIDADE



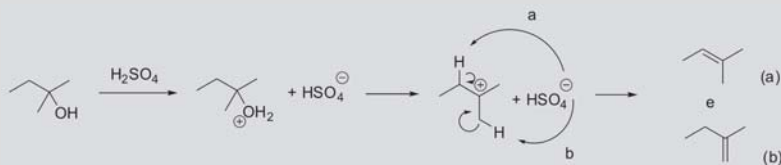
#### Atende aos Objetivos 1 e 2

1. Descreva o mecanismo detalhado para as reações de E1 e E2 mostradas a seguir:

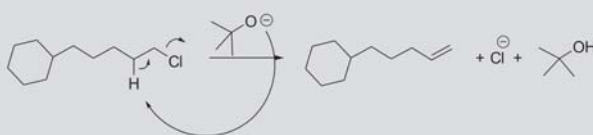




## RESPOSTA COMENTADA



A reação acontece através da formação do carbocátion terciário, após protonação da hidroxila. A abstração do hidrogênio pode acontecer em dois diferentes sítios, sendo aquele que fornece o produto mais substituído favorecido.



A reação acontece em uma única etapa com abstração do próton e eliminação do cloro para formação da dupla ligação.

## AS REAÇÕES DE ELIMINAÇÃO E A FORMAÇÃO DE PRODUTOS

Há algumas reações de eliminação em que apenas um produto é possível de ser formado. No entanto, a maioria das reações pode levar à formação de mais de um produto, que diferem entre si pela localização da dupla ligação, como mostrado na Figura 6.7.

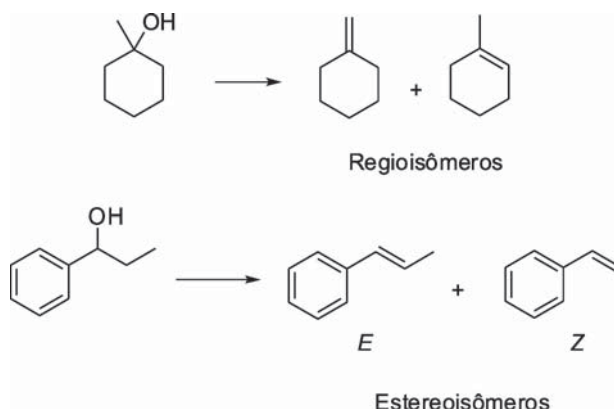
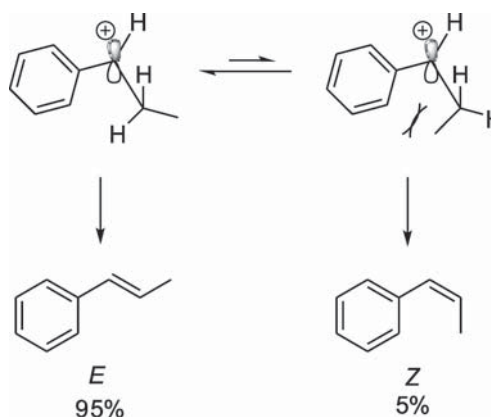


Figura 6.7: Regio e estereoisômeros nas reações de eliminação.

Por razões estéricas, os alquenos *E* são de mais baixa energia, pois minimiza o contato entre os grupos substituintes da dupla ligação, fato este que não acontece quando a molécula adota a geometria *Z*. Essa geometria é determinada pelo momento da abstração do próton durante o estado de transição. Em um mecanismo que ocorra via E1, a nova ligação dupla somente poderá ser formada se o orbital *p* vazio do carbocátion estiver alinhado paralelamente à ligação C-H que será quebrada. Na **Figura 6.8**, podemos observar que existem duas possibilidades de alinhamento para o carbocátion formado. Entretanto, um dos alinhamentos propostos é mais estável, pois minimiza o contato entre os grupos substituintes da futura ligação dupla (**Figura 6.8**).



**Figura 6.8:** Formação de alquenos *E* e *Z*.

A regioquímica das reações de eliminação também pode ser explicada através da observação dos estados de transição para formação da dupla ligação. No exemplo mostrado na **Figura 6.9**, o posicionamento da dupla ligação no produto final depende exclusivamente do hidrogênio que será abstraído pela base. Escolhendo-se o caminho A, o produto formado será obtido através de um estado de transição menos estabilizado, por formar uma dupla ligação menos substituída. No entanto, o caminho B leva à formação de um alqueno mais substituído, através da formação de um estado de transição de mais baixa energia, devido ao maior número de substituintes na dupla ligação, estabilizando o sistema  $\pi$  que está sendo formado (**Figura 6.9**).

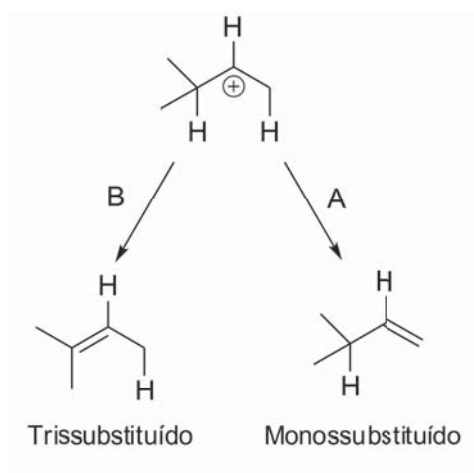


Figura 6.9: Grau de substituição dos alquenos.

A eliminação via mecanismo de E2 também possui as suas particularidades no que diz respeito à qual próton será abstraído pela base. A nova ligação  $\pi$  que será formada advém da sobreposição dos orbitais responsáveis pela ligação C-H e o orbital antiligante  $\sigma^*$  da ligação C-X. Para isso, apenas duas projeções de Newman são possíveis: *synperiplanar* e *antiperiplanar*. É importante lembrar que a conformação antiperiplanar é mais estável por ser escalonada, enquanto a *synperiplanar* é eclipsada, como mostrado na Figura 6.10.

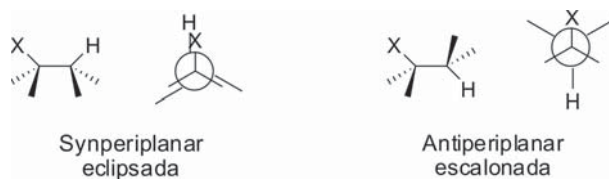


Figura 6.10: Projeções de Newman para eliminação.

Sendo assim, na reação de eliminação do tipo E2 mostrada na Figura 6.11, o 2-bromo butano pode levar à formação de dois produtos via eliminação antiperiplanar. No entanto, os produtos obtidos são diferentes, e através da observação da estrutura das projeções de Newman, é possível decidir qual produto será preferencialmente formado (Figura 6.11).

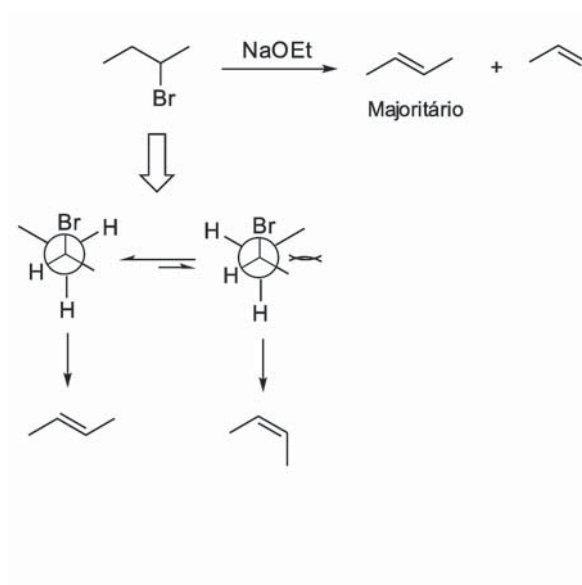


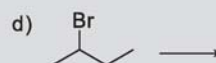
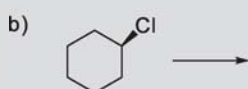
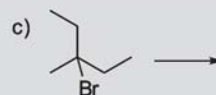
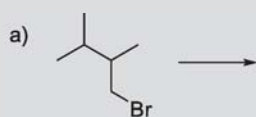
Figura 6.11: Possíveis produtos formados para diferentes projeções de Newman.

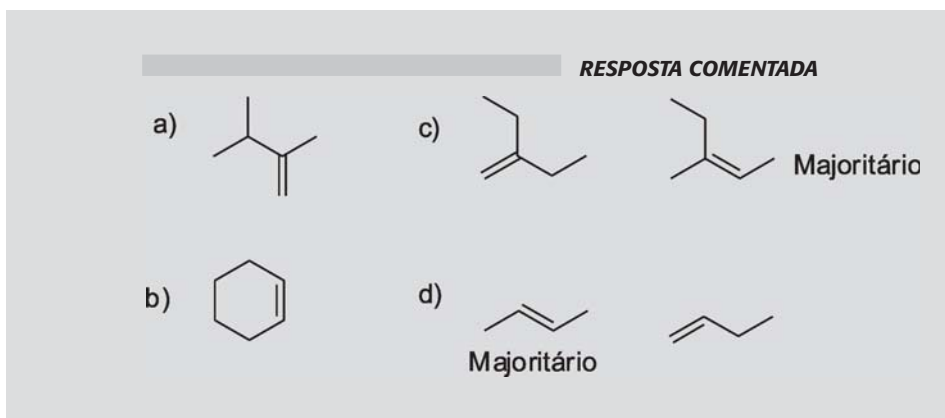
### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 2

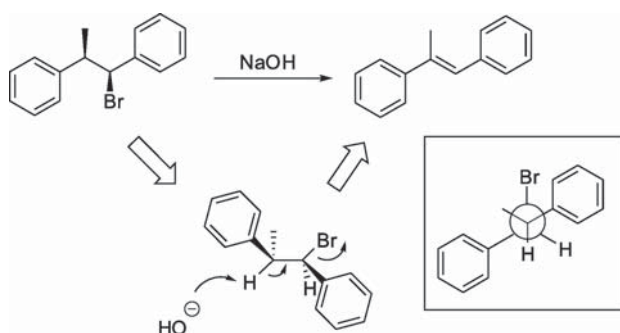
2. Desenhe os produtos formados pelas reações de eliminação enumeradas a seguir. Quando houver mais de uma possibilidade, diga qual é o majoritário.





Como pode ser visto no esquema representado na **Figura 6.11**, a formação do produto majoritário passa pela projeção de Newman, que oferece menor interação entre os grupos volumosos, fazendo com que os radicais metila estejam em lados opostos da projeção.

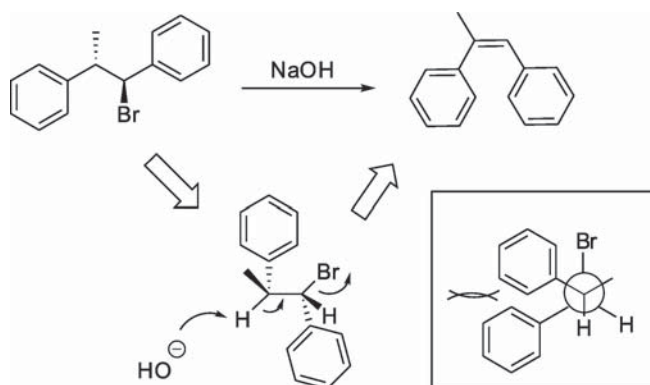
Essas reações também podem ser estereoespecíficas, e a formação do produto será dependente do diastereoisômero escolhido para reação de eliminação.



**Figura 6.12:** Projeção de Newman para o mecanismo via E2, levando ao alqueno E.

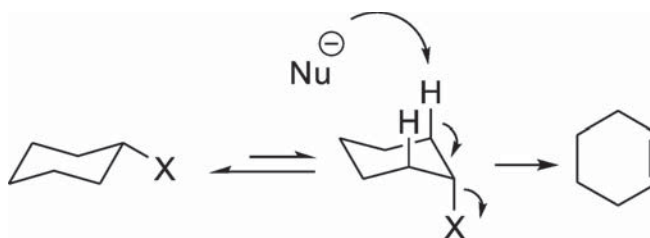
Na **Figura 6.12**, podemos evidenciar a formação do alqueno E, através da eliminação do tipo E2 do próton antiperiplanar ao grupo de saída (bromo), mostrado na projeção de Newman. É importante notar que os grupos fenila posicionam-se em lados opostos da projeção, evitando assim o ganho de energia do sistema pela interação desses grupos volumosos.

A outra possibilidade (Figura 6.13) consiste no posicionamento dos grupamentos fenila em mesmo lado, levando à formação do produto Z. No entanto, por se tratar de um caminho de mais alta energia, a formação desse tipo de produto é desfavorecida.



**Figura 6.13:** Projeção de Newman para o mecanismo via E2, levando ao alqueno Z.

Essa regra sobre a posição antiperiplanar entre o próton e o grupo de saída em uma reação de eliminação fica bastante evidente quando tratamos de substratos derivados do ciclohexano. Nesses substratos, apenas quando próton e grupo de saída estiverem em posição axial, a eliminação será possível, como fica evidente no esquema representado na Figura 6.14:



**Figura 6.14:** Posição antiperiplanar para eliminação do tipo E2.

Como pode ser observado na **Figura 6.14**, para que seja possível a eliminação do grupo X, é necessário que aconteça uma interconversão de cadeiras, colocando grupo de saída e prótons em posições axiais, favorecendo o processo de eliminação.

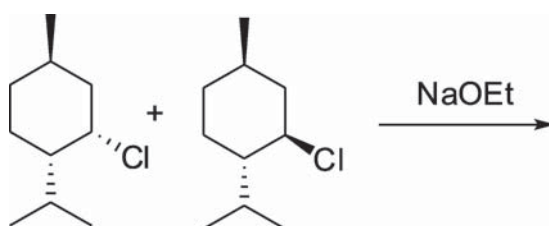
## CONCLUSÃO

Nesta aula você aprendeu que dependendo das condições reacionais escolhidas para as reações de  $\text{SN}_1$  e  $\text{SN}_2$ , alguns produtos colaterais podem ser obtidos. Esses produtos são originados a partir de reações de eliminação que são favorecidas pela utilização de bases fortes, impedidas e pouco nucleofílicas. Além disso, a utilização de temperaturas elevadas também pode favorecer a obtenção desses produtos.

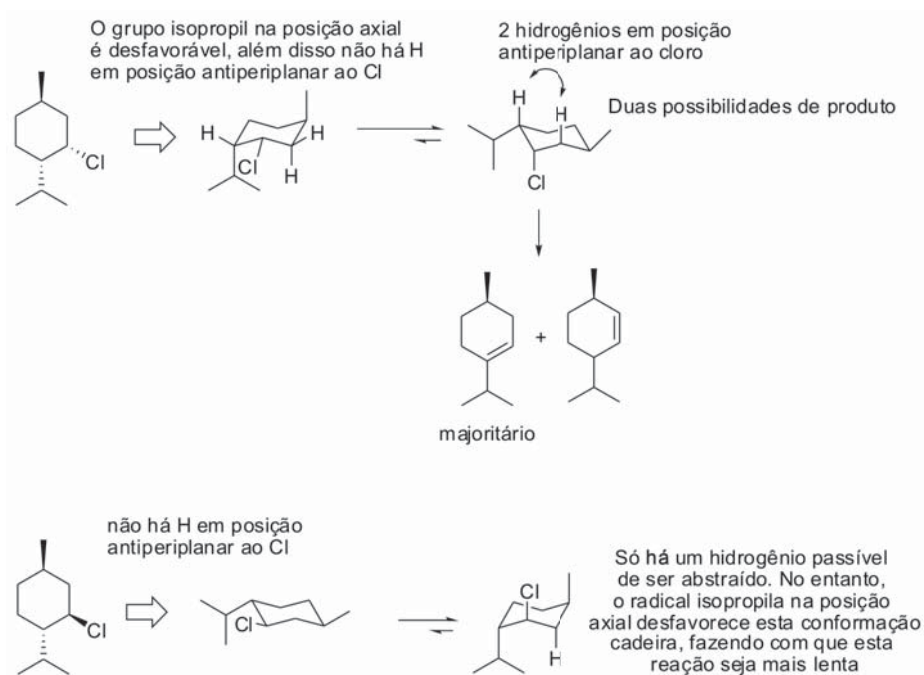
## ATIVIDADE FINAL

### Atende aos Objetivos 1, 2 e 3

Faça o mecanismo detalhado para a reação de eliminação com os diastereoisômeros mostrados a seguir. Um dos diastereoisômeros reage de maneira muito mais lenta que o outro. Qual deles reage mais rápido? Justifique a sua resposta mostrando a projeção de Newman para o produto obtido.



## RESPOSTA COMENTADA



## RESUMO

As reações de eliminação, assim como as reações de substituição, são bastante importantes no contexto da Química Orgânica, estando intimamente relacionadas, devido ao fato de suas condições reacionais serem parecidas, permitindo a obtenção de produtos de eliminação em reações de substituição e vice-versa. Os dois principais mecanismos para as reações de eliminação também são denominados unimolecular e bimolecular, e possuem características semelhantes. O mecanismo bimolecular acontece em uma única etapa, onde no estado de transição podemos encontrar a base, o substrato e o grupo de saída, levando sempre à formação do alqueno mais substituído. O mecanismo unimolecular, assim como na reação de substituição, também passa pela formação de um carbocátion, que em uma etapa posterior leva à formação do produto desejado. Ambas as reações de substituição e eliminação podem levar a misturas de produtos, sendo o controle das condições reacionais de fundamental importância para a seletividade dos produtos formados.



# Mecanismos reacionais III: reações de adição a duplas ligações

Rodrigo Souza

AULA

7

## Meta da aula

Apresentar o mecanismo e os fatores que envolvem as reações de adição a duplas ligações.

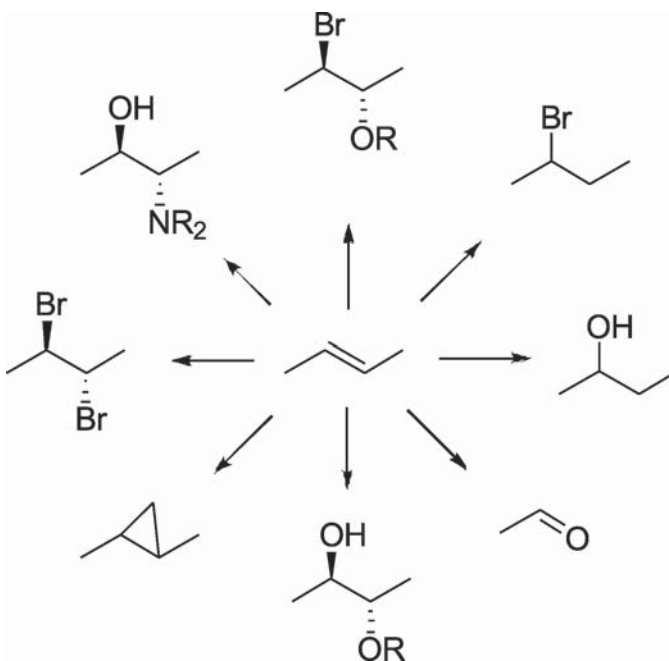
## objetivo

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

1. desenhar mecanismos reacionais detalhados para reações de adição à dupla ligação, verificando a preferência entre os tipos de produtos possíveis de ser obtidos.

## INTRODUÇÃO

Na última aula, aprendemos como podemos obter alquenos a partir de reações de eliminação. Nesta aula, de número 7, aprenderemos algumas das transformações possíveis de serem feitas na estrutura de um alqueno ou alquino, a fim de produzirmos moléculas mais funcionalizadas, como por exemplo: dióis, halodrinas, epóxidos, amino álcoois etc. (**Figura 7.1**).

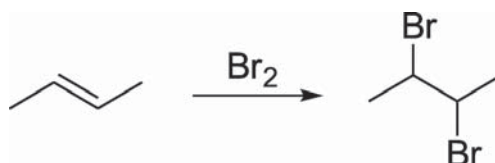


**Figura 7.1:** Algumas das transformações possíveis de ser realizadas a partir de alquenos.

## REAÇÕES DE ADIÇÃO A DUPLAS LIGAÇÕES

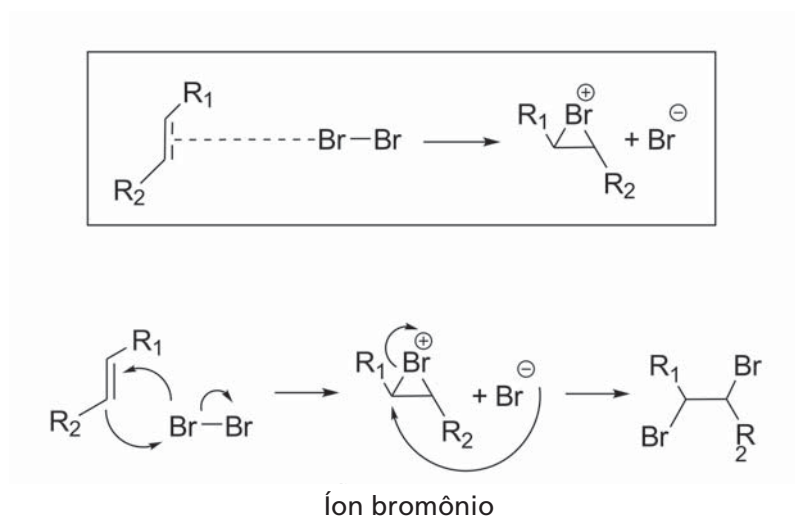
As ligações duplas são formadas por uma ligação sigma e uma ligação PI, sendo dessa maneira ricas em elétrons e, por consequência, susceptíveis a um ataque eletrofílico. A partir de agora, veremos que tipos de reações, esses compostos podem realizar.

A reação mais clássica e conhecida de adição à dupla ligação é a descoloração da água de bromo. Essa reação é utilizada nos métodos de análise orgânica experimental para verificar a presença de duplas ligações em um determinado composto. Nesses testes, a água de bromo, que tem coloração marrom, se torna incolor, com a adição do bromo à dupla ligação e consequente formação do dibromo alceno (**Figura 7.2**).



**Figura 7.2:** Formação do dibromo alceno.

O primeiro passo para podermos entender como o mecanismo dessa reação está se processando é procurar identificar quem são o eletrófilo e o nucleófilo da reação. Uma característica importante das moléculas de Br<sub>2</sub> é a sua reatividade frente a nucleófilos, levando à clivagem da ligação Br-Br e consequente geração de Br<sup>-</sup> no meio reacional. Sendo assim, podemos imaginar o seguinte panorama para a reação de adição de Br<sub>2</sub> à dupla ligação (**Figura 7.3**).



**Figura 7.3:** Mecanismo de adição de Br<sub>2</sub> à dupla ligação.

Como podemos observar na **Figura 7.3**, o mecanismo de adição de Br<sub>2</sub> à dupla ligação envolve, em uma primeira etapa, a interação entre os elétrons que fazem parte da ligação π da dupla ligação e a molécula de Br<sub>2</sub>. Essa interação leva a uma polarização da ligação Br-Br, proporcionando o ataque nucleofílico dos elétrons π ao átomo de bromo. A clivagem dessa ligação dupla para formação da nova ligação carbono-bromo geraria a

formação de um carbocátion vizinho à ligação recém criada. No entanto, isso não é observado, pois o átomo de bromo forma outra ligação carbono-bromo, se tornando positivo e formando o intermediário que denominamos de *íon bromônio*. Após a formação desse íon bromônio, o  $\text{Br}^-$  presente no meio reacional promove um ataque nucleofílico, tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , ao carbono ligado ao átomo de bromo, de maneira a fazer com que a molécula adquira carga neutra, novamente com consequente formação do produto de di-halogenação. Por se tratar de uma adição do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , é importante lembrar que esta deve ocorrer pelo lado oposto do grupo de saída, de maneira a proporcionar uma melhor interação entre os orbitais ligantes e antiligantes, bem como minimizar os impedimentos estéreos (Figura 7.4).

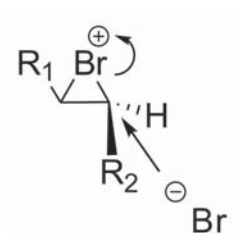


Figura 7.4: Adição de  $\text{Br}^-$  ao íon bromônio.

Entretanto, se a reação de di-halogenação é realizada na presença de um solvente nucleofílico (água ou metanol, por exemplo), existe a competição entre as moléculas de solvente e o  $\text{Br}^-$  para ataque ao íon bromônio. Sabemos que as moléculas de  $\text{Br}^-$  são mais nucleofílicas que os álcoois ou a água. No entanto, a concentração destes últimos é muito maior, tornando viável a formação de tais produtos (Figura 7.5).

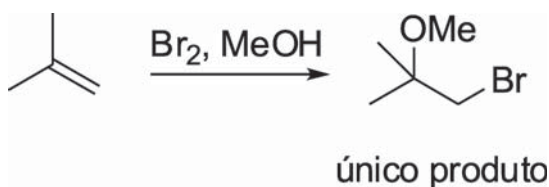
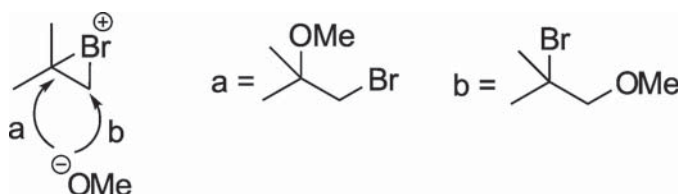


Figura 7.5: Produto de adição de  $\text{Br}_2$  na presença de solventes nucleofílicos.

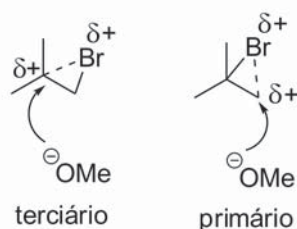
Olhando mais de perto esse tipo de reação, podemos observar que, apesar de termos a formação de apenas um produto, a adição nucleofílica subsequente à formação do íon bromônio pode ocorrer em duas posições diferentes, como mostrado na **Figura 7.6**.



**Figura 7.6:** Possíveis produtos para adição de metanol ao íon bromônio derivado do isobuteno.

A formação de apenas um produto pela adição do nucleófilo ao carbono mais substituído pode ser explicada por este se tratar de um carbocátion mais estabilizado, sendo a ligação carbono-bromo menos efetiva (**Figura 7.7**). O caso contrário levar-nos-ia a pensar em um carbocátion primário, que não existe no meio reacional.

Quando se tratam de reações em alquenos assimétricos, ou seja, que não possuem os mesmos substituintes, devemos observar essas características mencionadas – de formação de produtos mais e menos substituídos –, pois o mecanismo reacional de adição ao íon bromônio não se comporta estritamente como  $\text{SN}_2$  ou  $\text{SN}_1$ , mas sim como um híbrido.



**Figura 7.7:** Regioselectividade da adição de metanol ao íon bromônio.

As reações de bromação realizadas na presença de água como solvente permitem que sejam obtidos outros produtos a partir de alquenos, como por exemplo, os epóxidos. Isso acontece quando, após a formação da halodrina – obtida pelo tratamento do alqueno na presença de  $\text{Br}_2/\text{água}$  –, a adição de base leva à formação do alcóolato que, através de uma reação de  $\text{S}_{\text{N}}2$ , pode expulsar o bromo vizinho, a fim de originar um epóxido, como mostrado no esquema representado na Figura 7.8.

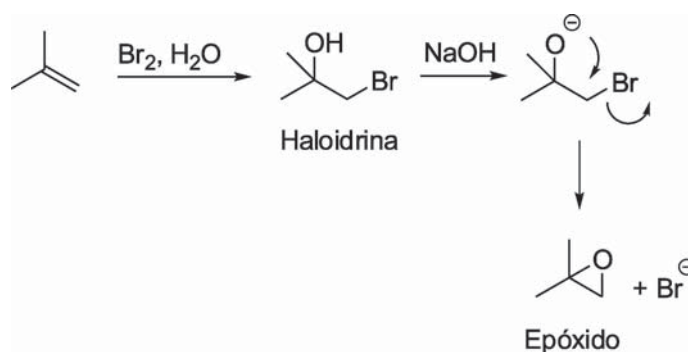
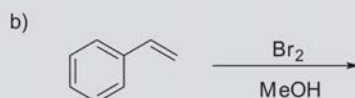
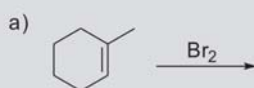


Figura 7.8: Formação de epóxidos a partir de halodrinhas.

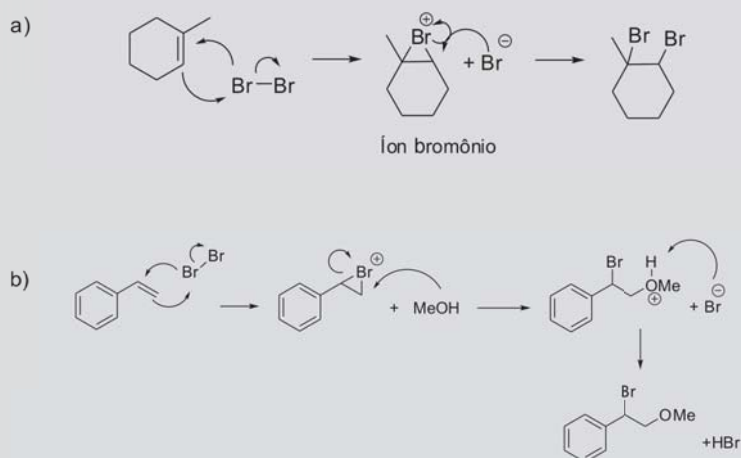
### ATIVIDADE

#### Atende ao Objetivo 1

1. Faça o mecanismo completo para as reações a seguir.

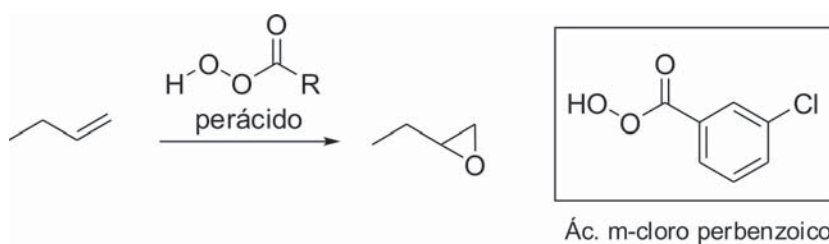


## RESPOSTA COMENTADA



## FORMAÇÃO DE EPÓXIDOS

A maneira mais direta para formação de epóxidos a partir de alquenos é via reação de epoxidação. Essas reações podem acontecer através do tratamento do alqueno com oxigênio e um catalisador, sob condições de altas temperaturas e pressão, ou através da utilização de *perácidos* derivados de ácidos carboxílicos, sob condições mais amenas, sendo o agente de epoxidação mais utilizado o *ácido meta-cloro perbenzoico*. Em ambos os casos, o produto obtido é um epóxido, como mostrado no esquema representado na **Figura 7.9**.



**Figura 7.9:** Epoxidação de alquenos.

Uma característica interessante desses perácidos é que eles podem sofrer um ataque nucleofílico no oxigênio do perácido, devido ao fato de que o grupo de saída gerado é um carboxilato, grupamento esse que possui a carga negativa gerada estabilizada pela deslocalização de elétrons pela carbonila (Figura 7.10).

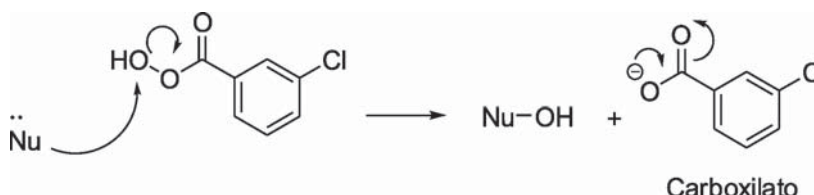


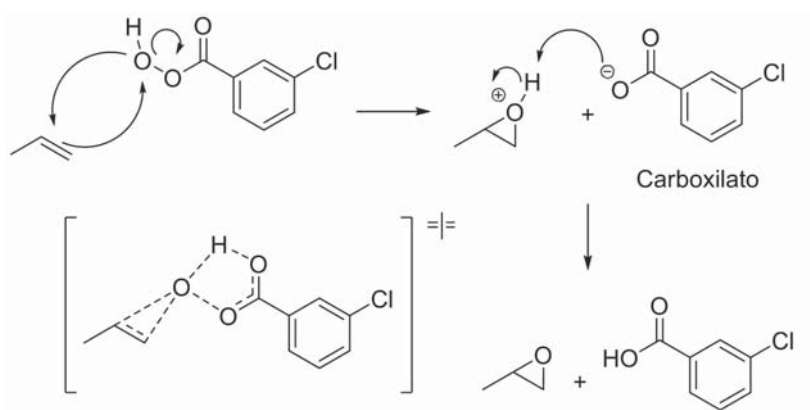
Figura 7.10: Ataque nucleofílico ao oxigênio do perácido.

O mecanismo responsável pela formação do epóxido acontece de maneira semelhante ao de adição de bromo. Primeiramente, ocorre o ataque nucleofílico dos elétrons  $p$  da dupla ligação no oxigênio do perácido. Com a finalidade de evitar a formação de um carbocátion no carbono que teve sua dupla ligação quebrada, o oxigênio doa um par de elétrons livres, formando uma ligação carbono-oxigênio, e dando origem ao esqueleto do epóxido, que neste momento apresenta-se em sua forma protonada. Em seguida, acontece uma reação ácido-base, em que a desprotonação do epóxido ocorre mediada pelo carboxilato gerado no meio reacional (Figura 7.11).



Outra maneira de imaginar esse mecanismo consiste no fato de, em uma única etapa, você chegar à formação do epóxido, através de um estado de transição em que o próton é transferido para o resíduo do éster durante o processo de epoxidação.

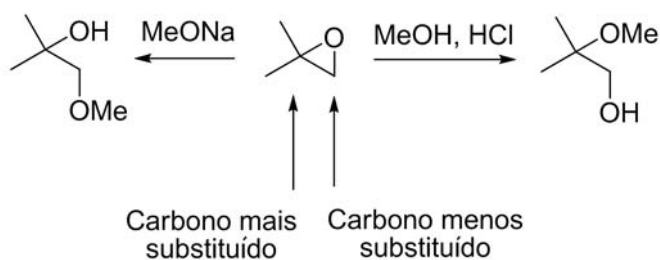




**Figura 7.11:** Mecanismo de epoxidação.

Diretamente relacionadas ao processo de epoxidação estão as reações de abertura de epóxido, que, apesar de não serem reações que acontecem nas duplas ligações, estão intimamente relacionados ao processo de epoxidação, e, em muitos casos, podem acontecer de maneira consecutiva.

Os epóxidos sempre possuirão duas possibilidades para sua abertura via ataque nucleofílico. No entanto, essas aberturas, na maioria das vezes, são regiosseletivas e governadas pela característica do meio reacional. Quando o meio reacional for ácido, teremos sempre o ataque do nucleófilo no carbono mais substituído. Em meios reacionais básicos, teremos o ataque do nucleófilo no carbono menos substituído, como pode ser observado no esquema representado na **Figura 7.12**.



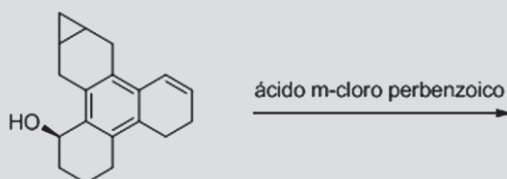
**Figura 7.12:** Regiosseletividade na abertura de epóxidos.

# ATIVIDADE

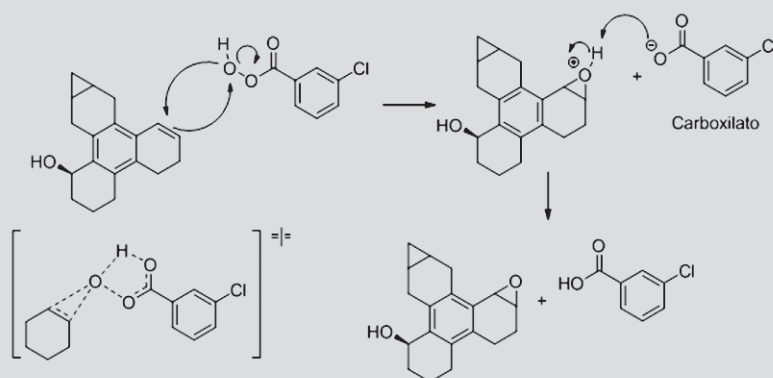


## Atende ao Objetivo 1

2. Faça o mecanismo de epoxidação para a molécula representada a seguir.



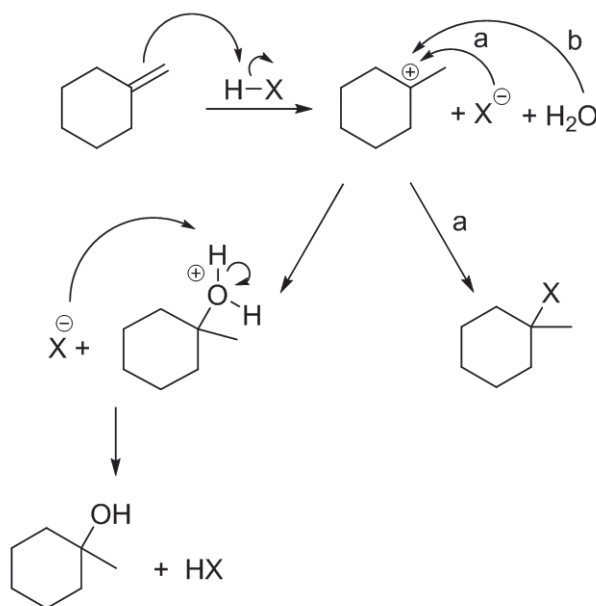
## RESPOSTA COMENTADA



## REAÇÕES DE ADIÇÃO DE HX E HIDRATAÇÃO DA DUPLA LIGAÇÃO

Reações que também merecem destaque na química de alquenos são as reações de adição de HX e hidratação da dupla ligação.

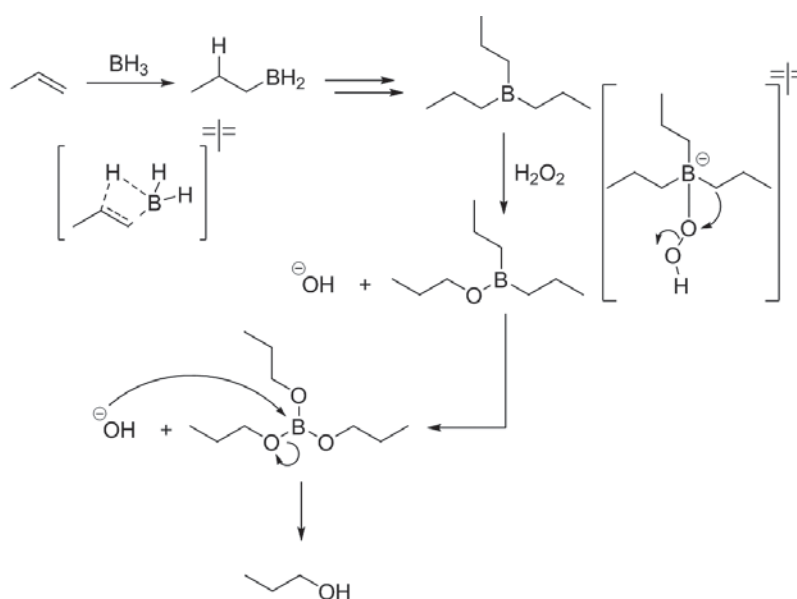
Ambos os mecanismos reacionais têm a sua primeira etapa constituída pela formação do carbocátion estabilizado através da reação de protonação da dupla ligação (**Figura 7.13**). Mais uma vez, vale ressaltar que esse tipo de reação é regiosseletiva, pois só serão formados produtos oriundos de carbocátions estabilizados, como já vimos para reações de  $\text{S}_{\text{N}}1$  e  $\text{E}_{\text{1}}$ . Em seguida, os carbocátions formados sofrem ataque dos nucleófilos, que podem ser os átomos de halogênio, no caso da halogenação, ou a água, no caso das reações de hidratação.



**Figura 7.13:** Hidratação e halogenação de alquenos.

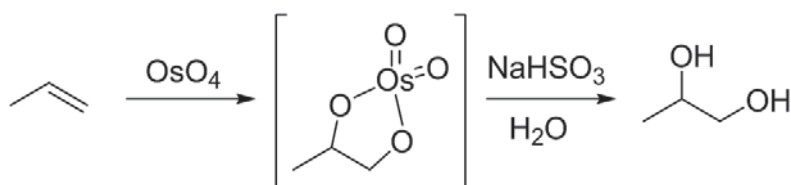
Outra maneira de realizar uma reação de hidratação de alquenos é através das reações de hidroboração, reações estas que acontecem através da utilização de  $\text{BH}_3$ -THF na presença de água oxigenada em meio básico.

O mecanismo reacional inicia pela adição do átomo de boro à dupla ligação, seguida pela substituição do mesmo pelo íon hidróxido. É importante lembrar que as reações de hidroboração acontecem de maneira anti-markovnikov, ou seja, o produto obtido é sempre fruto do ataque do nucleófilo no carbono menos substituído. Sendo assim, também é utilizada como estratégia sintética para obtenção de tais álcoois.



**Figura 7.14:** Mecanismo de hidroboração de alquenos.

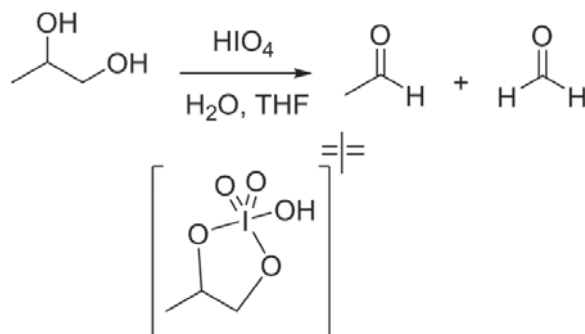
Ainda com relação a reações de hidratação da dupla ligação, podemos destacar a reação de di-hidroilação de duplas ligações ocorrida na presença de tetróxido de ósmio ( $\text{OsO}_4$ ). A reação ocorre com estereoquímica syn, ou seja, ambas as hidroxilas são adicionadas pelo mesmo lado da dupla ligação, e o produto formado é denominado como um 1,2-diálcool ou diol (**Figura 7.15**).



**Figura 7.15:** Reação de di-hidroxilação com tetróxido de ósmio.

Como podemos observar na **Figura 7.15**, a hidroxilação dos alquenos através da utilização de tetróxido de ósmio não envolve formação de carbocátions, mas, em vez disso, podemos observar a formação de um intermediário cíclico, denominado *osmato*, formado em uma única etapa, pela adição dos átomos de oxigênio à dupla ligação. Em seguida, esse intermediário é clivado, na presença de solução aquosa de bissulfito de sódio, gerando no meio reacional o diol.

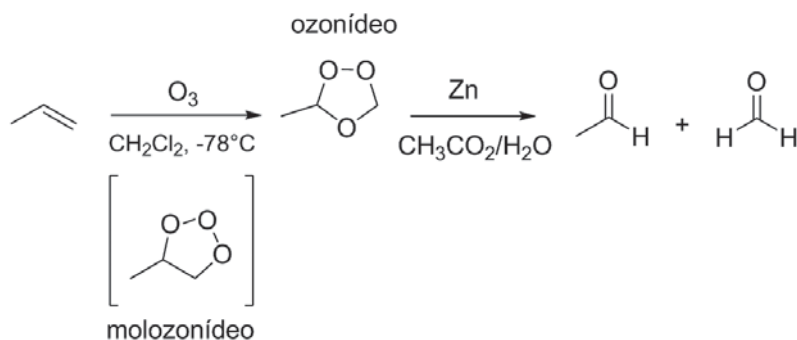
Esses dióis formados são moléculas bastante interessantes, representando na síntese orgânica uma possibilidade enorme de transformações possíveis. Dentre essas transformações, podemos destacar a clivagem da ligação simples carbono-carbono para geração de compostos carbonilados. A reação de clivagem acontece sempre na presença de ácido periódico ( $\text{HIO}_4$ ), gerando, nos casos de dióis de cadeia aberta, dois compostos carbonílicos, e, nos casos de dióis de cadeia fechada, um composto carbonílico (**Figura 7.16**).



**Figura 7.16:** Reação de clivagem de dióis na presença de  $\text{HIO}_4$ .

No entanto, a reação mais utilizada para a preparação de compostos carbonílicos a partir de alquenos é a reação de ozonólise da ligação dupla, reação essa que acontece na presença de ozônio a uma temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ .

O ozônio pode ser gerado através da passagem de vapor de oxigênio por meio de uma descarga elétrica de alta voltagem. Em baixa temperatura, o ozônio adiciona-se facilmente a ligações duplas, levando à formação de um primeiro intermediário, denominado *molozonídeo*, que rapidamente é interconvertido em seu ozonídeo correspondente, que então dará origem aos compostos carbonílicos. Vale lembrar que os ozonídeos de baixa massa molecular são explosivos, portanto não isolados, sendo necessário que sejam tratados com zinco metálico e ácido acético, a fim de que levem aos produtos desejados de clivagem.



**Figura 7.17:** Ozonólise da ligação dupla.

## CONCLUSÃO

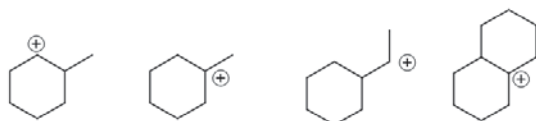
Nesta aula pudemos observar como os alquenos se comportam frente a diferentes tipos de reagentes, levando à formação de moléculas mais complexas, pelas reações de bromação, epoxidação, adição de HX e hidratação da dupla ligação. É importante prestar atenção na regioselectividade das reações com duplas ligações contendo diferentes substituintes, bem como na estabilidade do carbocátion formado para as reações de adição de HX.

## ATIVIDADES FINAIS

## Atendem ao Objetivo 1

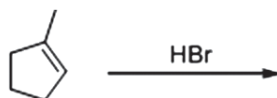
1. Coloque em ordem decrescente de estabilidade os carbocátions a seguir.

a)

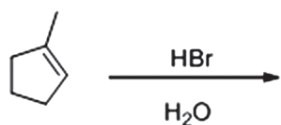


2. Faça o mecanismo completo para as reações de adição à dupla ligação a seguir.

a)



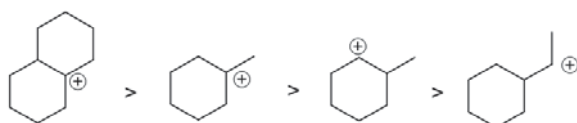
b)



## RESPOSTA COMENTADA

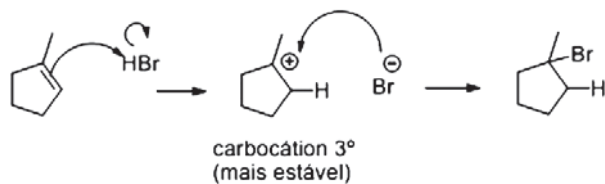
1.

a)

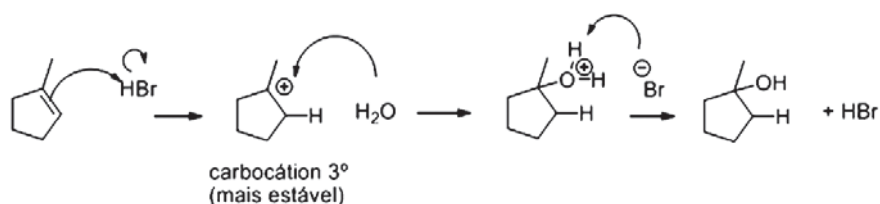


2.

a)



b)



## RESUMO

Neste capítulo, estudamos as reações de adição à dupla ligação, reações essas extremamente importantes no que diz respeito à funcionalização das duplas ligações. Diversos mecanismos reacionais foram apresentados, e, como pudemos perceber, em alguns casos, a estabilidade do carbocátion formado é fundamental para o curso reacional, lembrando sempre que quanto mais substituído for o carbono do carbocátion, mais estável será essa estrutura.



# Mecanismos reacionais IV: reações de adição ao grupamento carbonila

Rodrigo Souza

AULA

8

## Meta da aula

Apresentar o mecanismo e os fatores que envolvem as reações de adição ao grupamento carbonila.

## objetivo

Esperamos que, ao final desta aula, você seja capaz de:

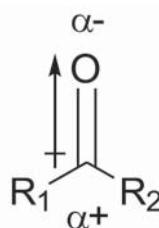
1. reconhecer a reatividade do grupamento carbonila diante de diferentes tipos de nucleófilos, sendo capaz, então, de descrever detalhadamente os mecanismos reacionais para essas reações.

## INTRODUÇÃO

Na última aula, discutimos os fatores que influenciam as reações de adição à dupla ligação. Nesta aula, de número 8, discutiremos alguns fatos relacionados à adição de nucleófilos à dupla ligação de compostos carbonílicos e veremos que esse grupo funcional nos oferece uma versatilidade incrível para manipulação da estrutura molecular. Não será possível relatar nesta aula todas as reações de adição ao grupo carbonila. Por isso, focaremos naquelas transformações que julgamos mais importantes e de maior aplicabilidade no contexto de síntese orgânica. Dentre elas, podemos destacar: iminas/enaminas, cetais/acetais, adições aldólicas, adição de organometálicos, reação de Wittig, esterificação, transesterificação etc.

## REATIVIDADE DOS GRUPAMENTOS CARBONILA

A fim de que possamos estudar como acontecem as reações de adição ao grupo carbonila, precisamos primeiro entender a sua reatividade. Todos os grupamentos carbonila possuem em sua estrutura um carbono ligado através de uma ligação dupla a um oxigênio. A diferença de eletronegatividade entre os átomos que compõem essa ligação química gera um momento dipolo em direção ao oxigênio, depositando uma carga parcial negativa neste último e uma carga parcial positiva no carbono (Figura 8.1).



**Figura 8.1:** Polarização da ligação carbono-oxigênio no grupamento carbonila.

Essa característica do grupamento carbonila faz com que o carbono detentor da carga parcial positiva seja considerado um sítio bastante reativo para adições nucleofílicas, sendo essa reatividade modulada pelos grupamentos  $R$  ligados a ele.

O ataque de um nucleófilo a esse carbono elétron-deficiente não ocorre de maneira aleatória, mas sim de maneira a permitir a máxima sobreposição orbital, favorecendo a formação da nova ligação química.

O ângulo de aproximação dos nucleófilos ao carbono da carbonila foi determinado por Burgi e Dunitz através de trabalhos cristalográficos, sendo determinado como  $107^\circ$ . Esse ângulo permite a máxima sobreposição orbital e a mínima repulsão pela densidade eletrônica localizada no oxigênio (Figura 8.2).

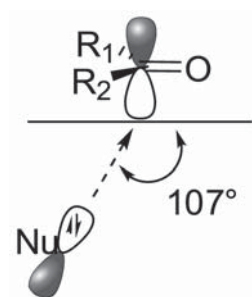


Figura 8.2: Ângulo de Burgi-Dunitz.

Outra característica importante, fruto do processo de polarização da ligação carbono-oxigênio, é o que chamamos de *ativação do grupamento carbonila*. Essa ativação consiste na protonação desse grupamento, através de uma reação ácido-base, em que o par de elétrons livres do oxigênio atuaria como base em uma reação com um ácido presente no meio reacional. Denominamos ativação porque a presença da carga positiva no oxigênio leva a uma distorção da nuvem de elétrons  $p$ , aumentando a deficiência eletrônica no carbono e, conseqüentemente, aumentando a sua reatividade diante de nucleófilos (Figura 8.3).

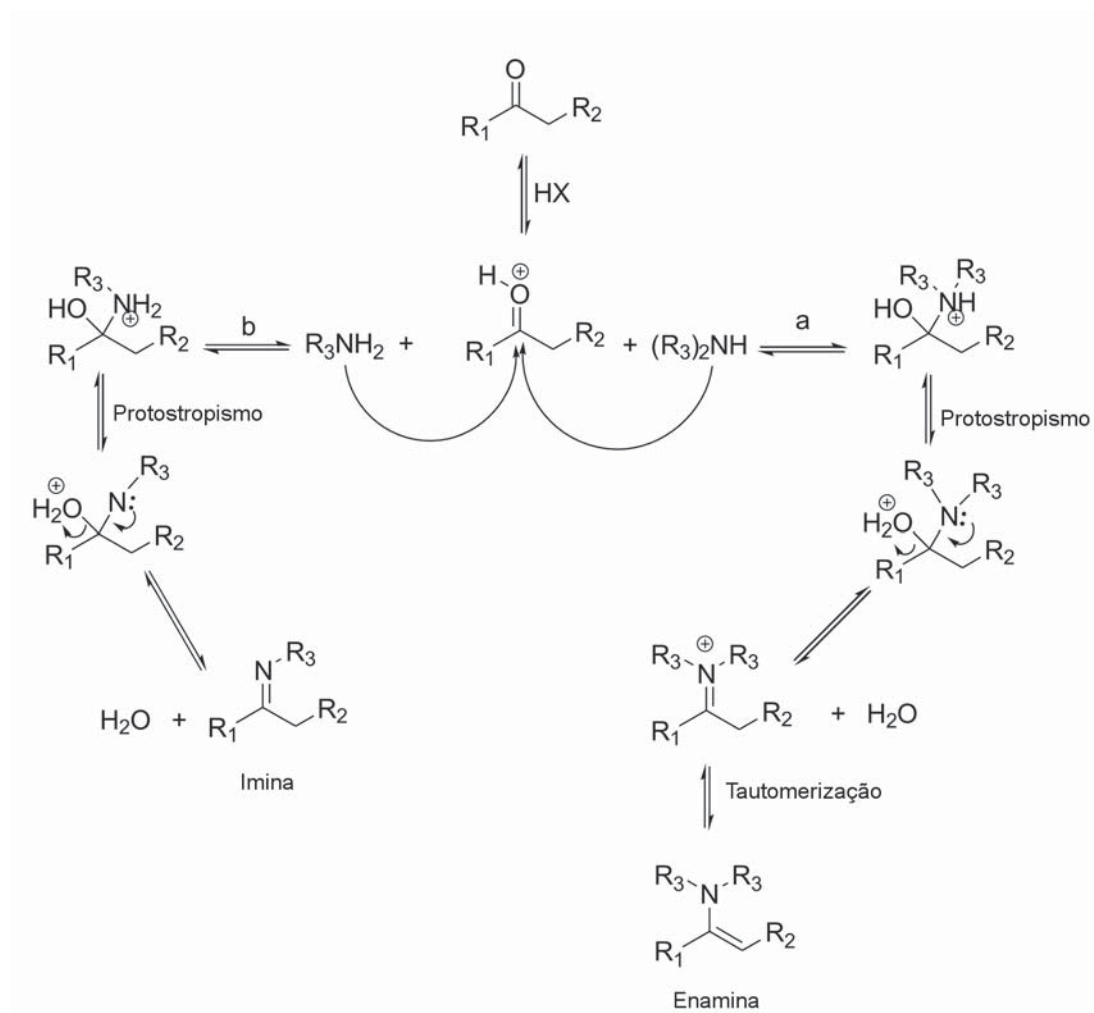


Figura 8.3: Protonação do grupamento carbonila.

Agora que nós já conhecemos a reatividade desse grupo carbonila, podemos estudar as transformações que podem ser realizadas nesse grupo.

## FORMAÇÃO DE IMINAS E ENAMINAS

Aldeídos e cetonas reagem com aminas primárias e secundárias para a formação de iminas (bases de Schiff) e enaminas, respectivamente. Essas reações são geralmente aceleradas em meio ácido, sendo o mecanismo mostrado no esquema representado na **Figura 8.4**.



**Figura 8.4:** Mecanismo para formação de iminas e enaminas.

Como podemos observar na **Figura 8.4**, a primeira etapa desse mecanismo consiste na protonação da carbonila, através de uma reação ácido-base. Esse intermediário protonado poderá, então, sofrer ataque de uma amina primária ou secundária para a formação, respectivamente, da imina e da enamina. Independentemente do produto a ser obtido, as próximas duas etapas serão idênticas, e consistem primeiramente em um ataque nucleofílico do nitrogênio da amina ao carbono deficiente em elétrons da carbonila, levando à quebra da ligação  $\pi$  e à formação de um intermediário carregado positivamente.

A próxima etapa – também denominada prototropismo – envolve a migração do próton do nitrogênio para o oxigênio, de maneira a torná-lo um melhor grupo abandonador ou de saída.

Por último, o nitrogênio doa seu par de elétrons livres, de maneira a fazer uma ligação dupla com o carbono. Consequentemente, a ligação carbono-oxigênio é quebrada, levando à formação de água no meio reacional. No caso das enaminas, esse produto final obtido está carregado positivamente no nitrogênio e pode tautomerizar de forma a gerar uma estrutura mais estável, como mostrado no esquema da **Figura 8.4**. Tautomeria é um equilíbrio dinâmico entre dois isômeros funcionais.

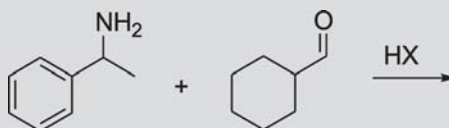
Devido ao fato de ser um mecanismo totalmente equilibrado, a retirada da água formada durante o curso reacional se faz necessária, de modo a deslocarmos o equilíbrio no sentido de obtenção dos produtos.

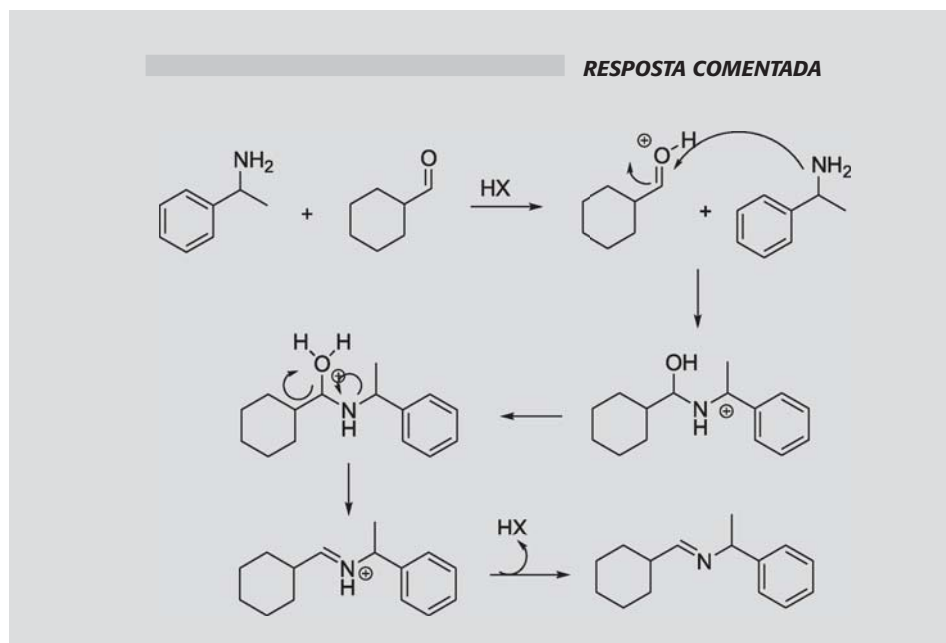
### ATIVIDADE



#### Atende ao Objetivo 1

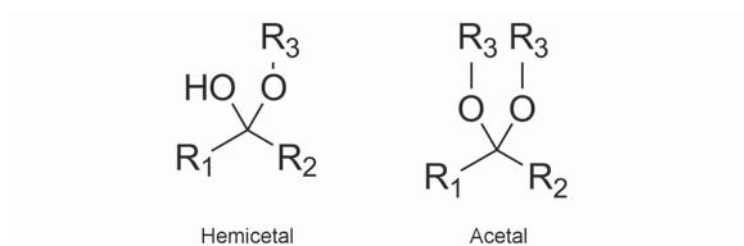
1. Faça o mecanismo de formação da imina com os reagentes mostrados abaixo.





## FORMAÇÃO DE CETAIS E ACETAIS

A reação de aldeídos e cetonas com álcoois leva à formação de hemiacetais (do prefixo grego *hemi*, que significa metade). Nesses compostos, o carbono encontra-se ligado simultaneamente a uma função hidroxila e a um grupo alcóxido. Já os acetais são formados a partir dos hemiacetais e têm como diferença a troca de um dos grupamentos hidroxila por outro grupo alcóxido (Figura 8.5).



**Figura 8.5:** Hemiacetais e acetais.

As reações conduzidas na ausência de ácido levam preferencialmente à formação de hemiacetais. Isso acontece porque o mecanismo envolve apenas duas etapas, em que, em um primeiro momento, o oxigênio do álcool ataca o carbono da carbonila, promovendo a quebra da ligação  $\pi$  e, em seguida, ocorre a migração do próton, ou prototropismo, para formação do hemiacetal (Figura 8.6).

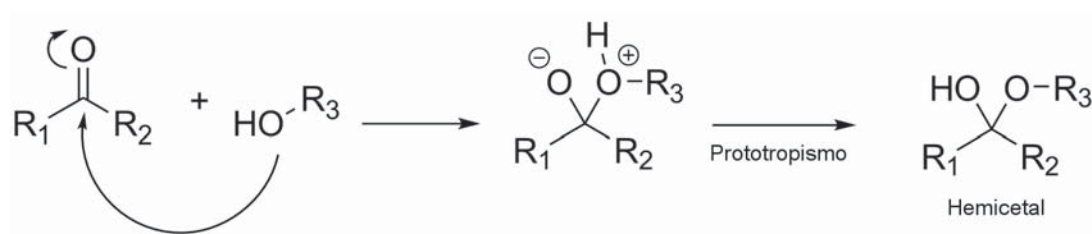


Figura 8.6: Formação do hemiacetal.

Na presença de ácidos, a reação tem o seu curso voltado para a formação do acetal, via um mecanismo parecido. Mais uma vez, a primeira etapa consiste na protonação do oxigênio da carbonila pelo ácido, seguida pela adição do primeiro equivalente de álcool. Assim como no mecanismo mostrado na Figura 8.6, essa adição leva à quebra da ligação  $\pi$ . No entanto, o intermediário formado está carregado positivamente, sendo essa ligação localizada no oxigênio. Após a migração protônica e a consequente formação do hemiacetal, o grupo hidroxil protonado está pronto para ser retirado da molécula pela adição do segundo equivalente de álcool. Dessa maneira, obtivemos o produto final em sua forma protonada que, após uma reação ácido-base, levará à formação do produto final neutro (Figura 8.7).

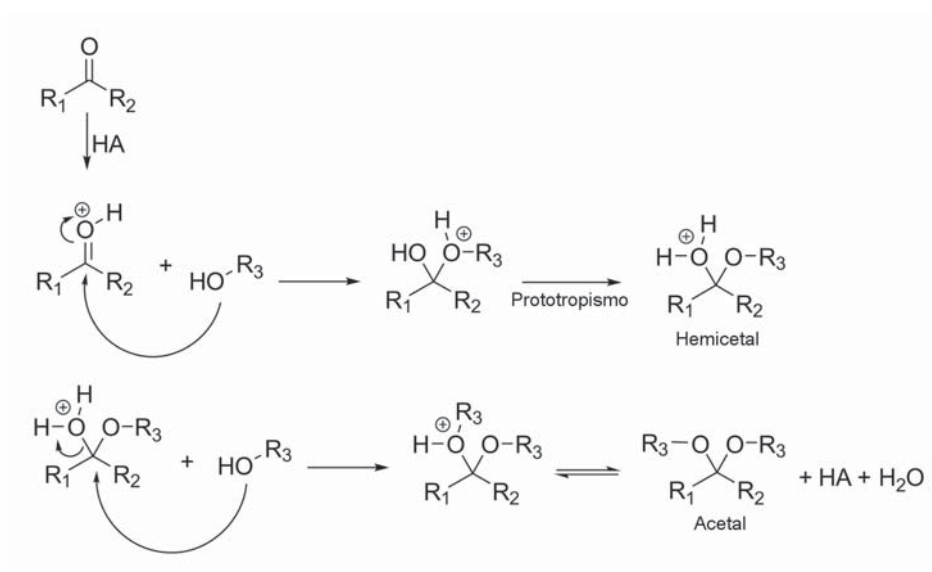


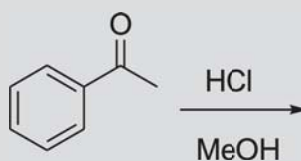
Figura 8.7: Formação do acetal.

### ATIVIDADE



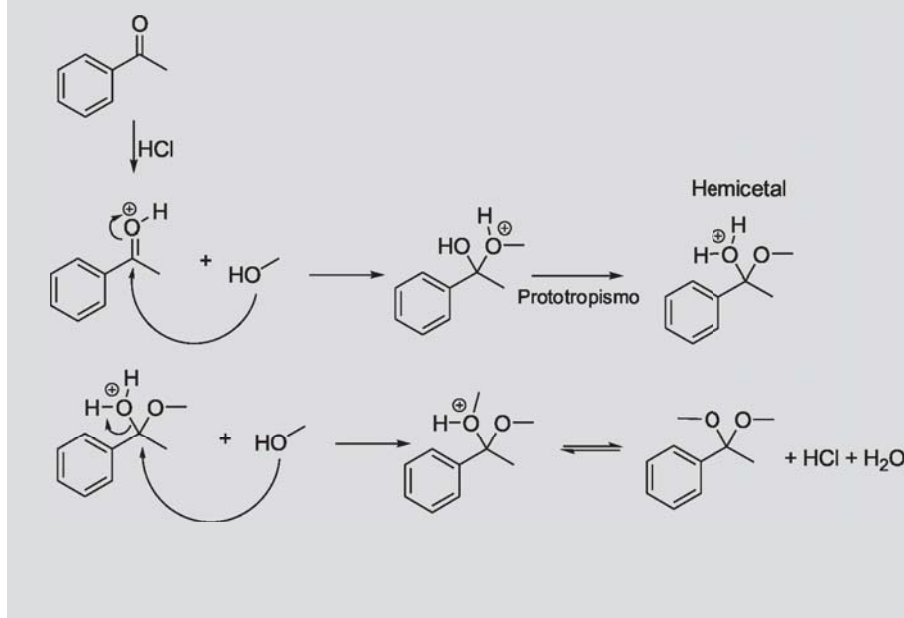
#### Atende ao Objetivo 1

2. Faça o mecanismo de formação do acetal da acetofenona na presença de metanol.





## RESPOSTA COMENTADA



## REAÇÕES ALDÓLICAS

As reações aldólicas já são conhecidas desde o século XIX, quando foi descoberto que, na presença de bases, os aldeídos que continham hidrogênios  $\alpha$  no grupamento carbonila reagem entre si, levando à formação de compostos denominados  $\beta$ -hidroxialdeídos. Os produtos dessa reação foram denominados de produtos *aldólicos*, fazendo referência às porções aldeído e álcool que os compõem. Dependendo das condições reacionais, esses  $\beta$ -hidroxialdeídos podem sofrer reação de eliminação, levando à formação de compostos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados, sendo essa transformação denominada condensação *aldólica* (Figura 8.8).

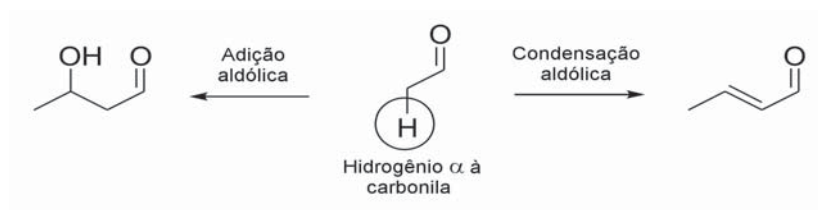
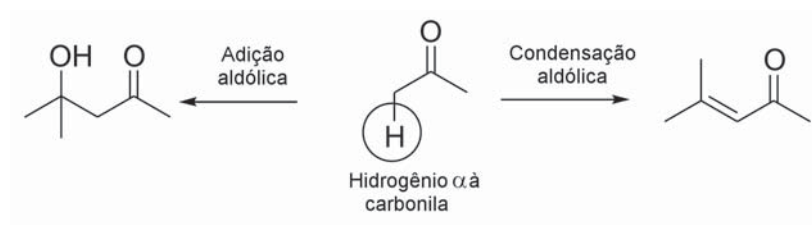


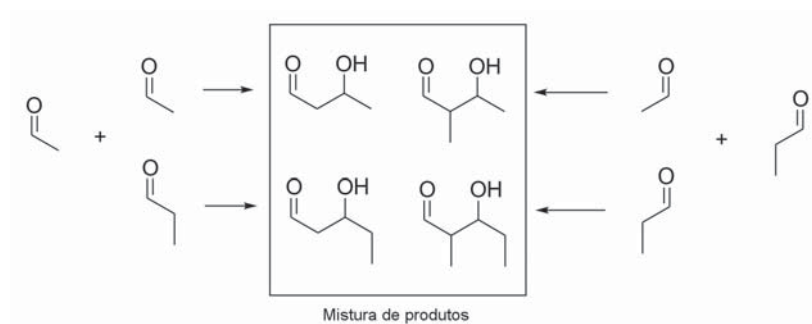
Figura 8.8: Adição e condensação aldólica a partir de aldeídos.

Essa propriedade não é exclusiva de aldeídos. Cetonas, quando tratadas com base, também podem originar produtos de adição e condensação aldólica. Veja o esquema representado na **Figura 8.9**.



**Figura 8.9:** Adição e condensação aldólica a partir de cetonas.

No entanto, a reação aldólica mais comumente empregada é a reação *aldólica cruzada*, em que aldeídos e cetonas reagem entre si, a fim de formar um produto de adição e/ou condensação. Essas reações requerem bastante cuidado para que não haja mistura de produtos, ou seja, além dos produtos de reação aldólica cruzada, são formados os produtos de reação aldólica entre aldeídos e os produtos de reação aldólica entre cetonas (**Figura 8.10**).



**Figura 8.10:** Possíveis produtos em reações aldólicas cruzadas.

Essa mistura de produtos somente é observada devido à proximidade dos valores de pKa para os hidrogênios  $\alpha$  dos materiais de partida utilizados, sendo dessa forma necessário que esses valores sejam previamente observados por aqueles que forem planejar uma reação aldólica. Na ausência de hidrogênios  $\alpha$  em um dos reagentes, o trabalho é facilitado, pois minimiza as possibilidades de produtos colaterais.

O hidrogênio  $\alpha$  tem um papel fundamental no mecanismo da reação aldólica, sendo a figura principal da primeira etapa desse mecanismo, que acontece pela abstração do hidrogênio  $\alpha$  por uma base e a consequente enolização do composto carbonílico (Figura 8.11).

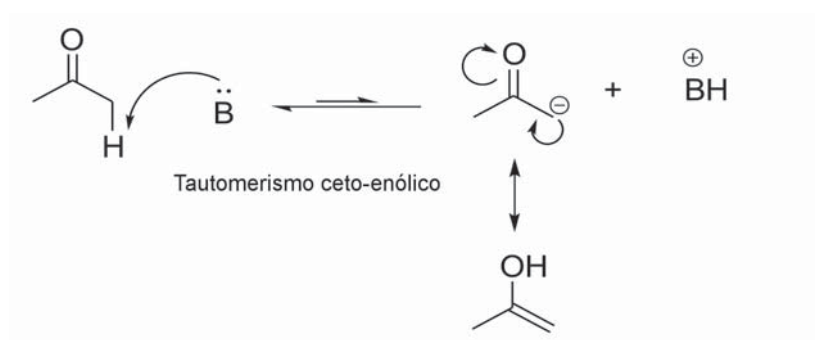


Figura 8.11: Mecanismo da reação aldólica.

A segunda etapa desse mecanismo reacional envolve a reação entre o enol formado (nucleófilo) e o carbono elétron-deficiente de um composto carbonílico, no caso representado na Figura 8.12, um aldeído. Essa adição nucleofílica promove a clivagem da ligação  $\pi$  entre carbono e oxigênio, gerando a formação de um íon aldolato, que, após protonação, leva à formação do produto de adição aldólica (Figura 8.12).

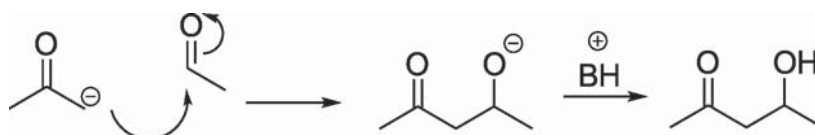
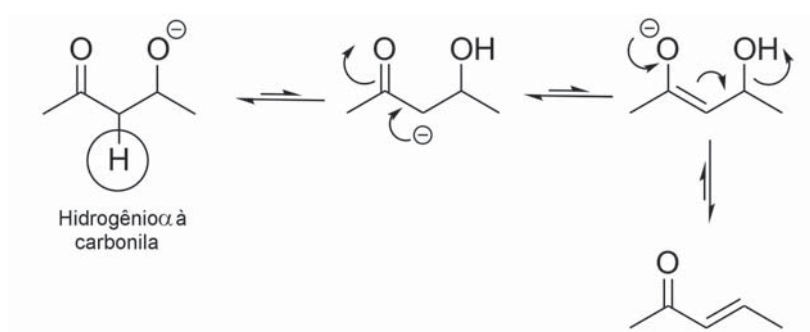


Figura 8.12: Continuação do mecanismo da reação aldólica.

Além de  $\beta$ -hidroxialdeídos,  $\beta$ -hidroxicetonas também podem ser formadas a partir da eliminação da hidroxila formada durante a etapa de adição aldólica, levando então ao produto de condensação aldólica. Esse produto pode ser formado, pois mesmo após a adição aldólica, ainda existe na molécula um hidrogênio  $\alpha$  à carbonila ácido. Isso permite que haja um equilíbrio entre diferentes formas que podem levar à eliminação de água, segundo o esquema representado na **Figura 8.13**, mostrado a seguir.



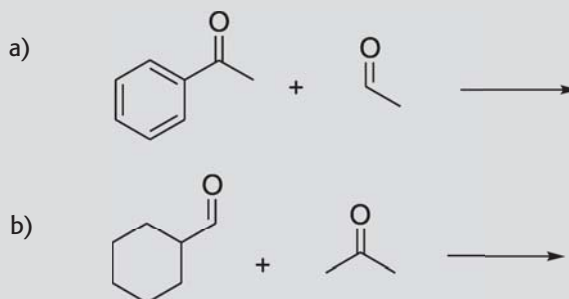
**Figura 8.13:** Formação do produto de condensação aldólica.

### ATIVIDADE

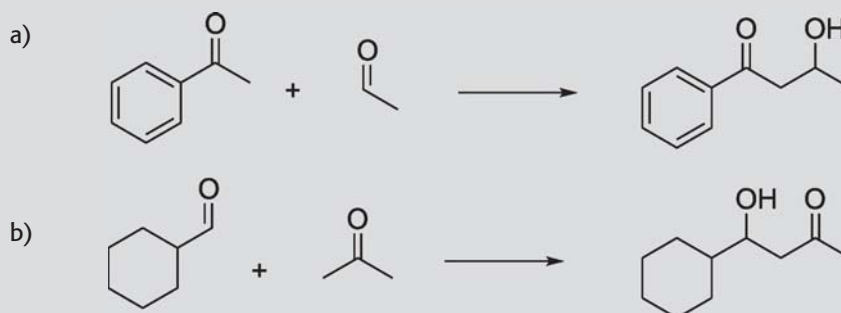


#### Atende ao Objetivo 1

3. Mostre os produtos obtidos pela realização das reações aldólicas abaixo.

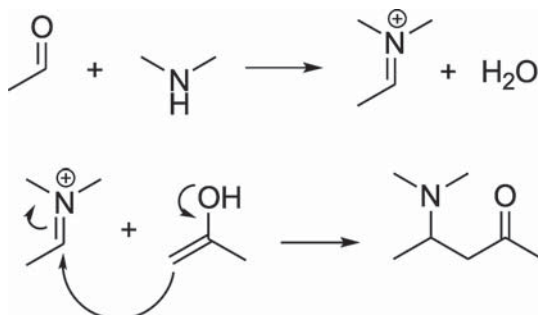


## RESPOSTA COMENTADA



## REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE MANNICH

Uma reação que está intimamente relacionada à reação aldólica é a reação multicomponente de Mannich. Nessa reação, uma amina secundária, um aldeído e uma cetona reagem de maneira a formar um produto multifuncionalizado. O mecanismo dessa reação envolve dois mecanismos já estudados nesta aula: o mecanismo de formação de iminas e o mecanismo de reações aldólicas. A primeira etapa desse mecanismo envolve a formação da imina pela reação entre o aldeído e a amina secundária. O intermediário formado sofre adição do enolato oriundo da cetona, levando à formação do produto da reação de Mannich, como mostrado na **Figura 8.14**.



**Figura 8.14:** Reação de Mannich.

## REAÇÕES DE ADIÇÃO DE ORGANOMETÁLICOS

Organometálicos são substâncias orgânicas que apresentam em sua estrutura uma ligação carbono-metal. Uma vez que o átomo de carbono é mais eletronegativo que os átomos de metal, essa diferença leva à formação de um dipolo direcionado ao átomo de carbono, conferindo a este uma carga parcial negativa, que será refletida em uma maior basicidade e/ou nucleofilicidade deste.

Dentre as diversas reações que podem ser encontradas na literatura, podemos destacar a reação de Grignard. Os reagentes de Grignard podem ser adquiridos comercialmente ou preparados *in situ*. Essa característica peculiar da ligação carbono-metal faz com que este possa agora fazer um ataque nucleofílico ao carbono deficiente em elétrons da carbonila, gerando como produto final um álcool secundário (adição na carbonila de aldeídos) ou um álcool terciário (adição na carbonila de cetonas).

O mecanismo dessa adição envolve, em um primeiro momento, a complexação do magnésio, presente no reagente de Grignard, com o composto carbonílico, e a posterior adição à carbonila do grupo *R* ligado ao magnésio, levando à formação de um alcóxido de magnésio, que, após reação ácido-base, gera o produto da reação de Grignard (Figura 8.15).

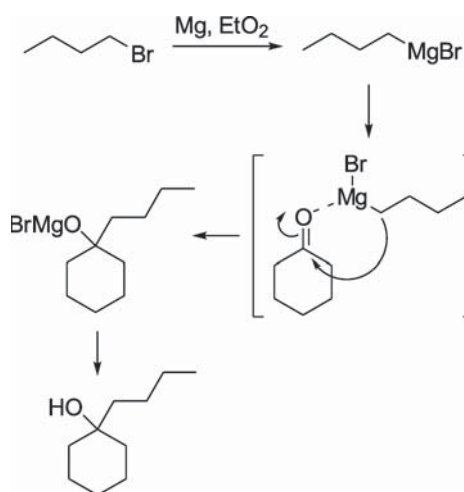
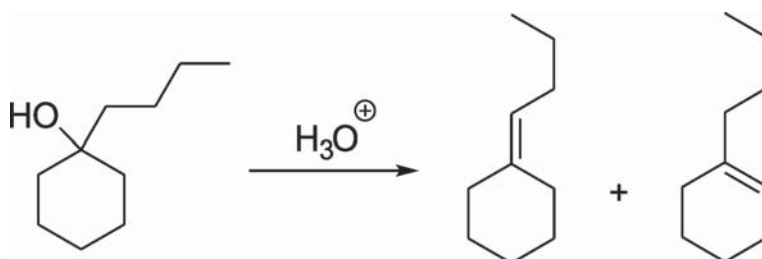


Figura 8.15: Adição de organometálicos a compostos carbonílicos.

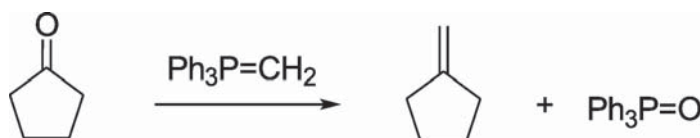
Assim como nas reações aldólicas, é possível obter produtos oriundos da eliminação de água e a consequente formação da ligação dupla, como mostrado no esquema representado na **Figura 8.16**. Nesses casos, uma mistura de produtos pode ser obtida, dependendo do posicionamento da ligação dupla a ser formada.



**Figura 8.16:** Eliminação de água nos produtos de adição de organometálicos.

## REAÇÃO DE WITTING

A reação entre fosforanas e aldeídos ou cetonas foi desenvolvida na década de 1960, e rendeu ao seu descobridor o prêmio Nobel de Química do ano de 1979. Essa reação baseia-se na preparação de olefinas a partir de compostos carbonílicos, através da utilização de ilídeos de fósforo (**Figura 8.17**).



**Figura 8.17:** Esquema geral da reação de Wittig.

Essas fosforanas são formadas pelo tratamento de sais de fosfônio com base e podem ser representadas por duas formas canônicas: uma neutra, denominada *ileno*, e outra dipolar, denominada *ilídeo* (Figura 8.18).

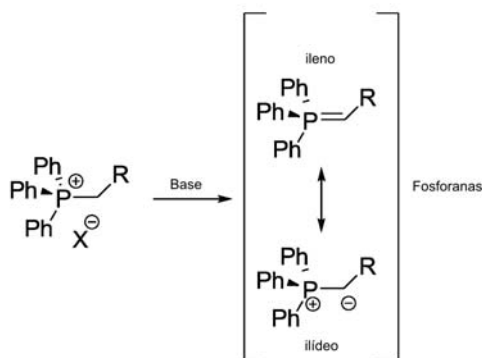


Figura 8.18: Ilenos e ilídeos de fósforo.

O mecanismo dessa reação começa pela adição do ilídeo de fósforo ao composto carbonilado, com a consequente formação do intermediário *oxafosfetano*. Vale a pena ressaltar que, dependendo da isomeria *cis* ou *trans* desse intermediário, teremos no produto final alquenos *Z* ou *E* respectivamente. A última etapa desse mecanismo envolve a quebra da ligação carbono-oxigênio, com a concomitante formação da ligação dupla entre os carbonos e a ligação dupla entre carbono e fósforo (óxido de trifenilfosfina), como podemos observar na Figura 8.19.

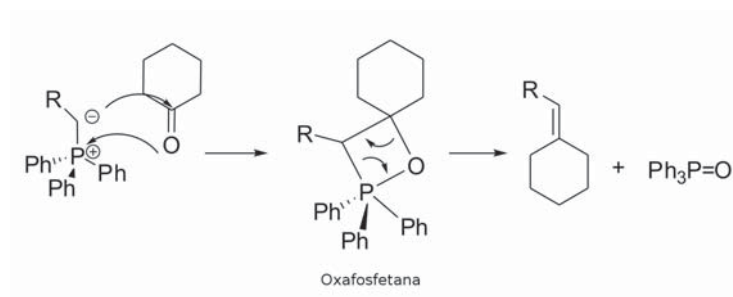


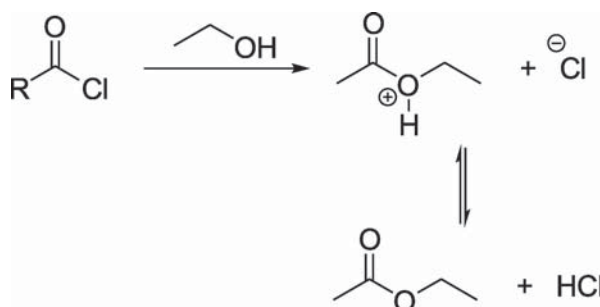
Figura 8.19: Mecanismo reação de Wittig.



## REAÇÕES DE ESTERIFICAÇÃO E TRANSESTERIFICAÇÃO

As reações de que trataremos neste item estão totalmente relacionadas e, por isso, estão juntas no título desta seção. A essas duas reações podemos ainda adicionar a reação de hidrólise, cujo nome não se encontra inserido no título, mas que será também considerada nesta discussão.

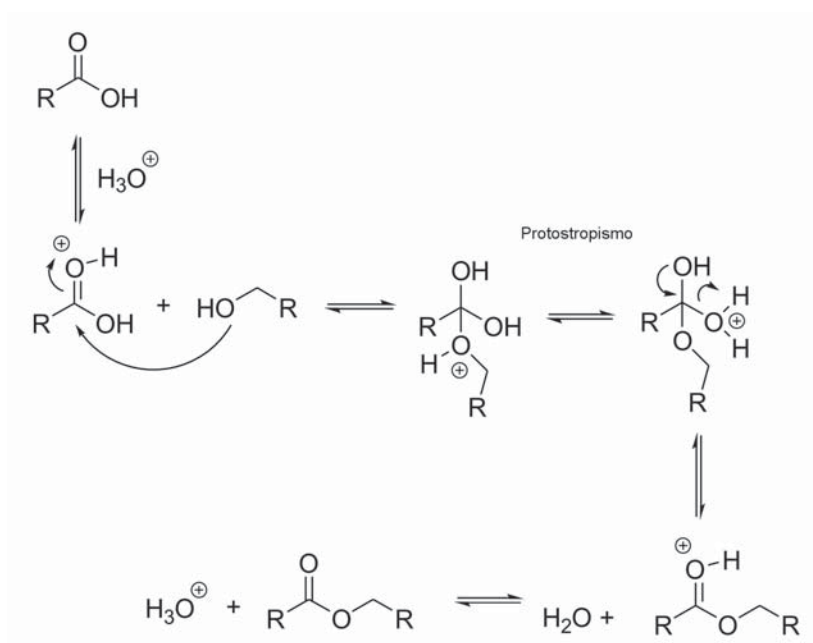
Antes de começarmos a discutir o mecanismo dessas reações, precisamos entender o porquê de sintetizarmos ésteres ao invés de trabalharmos com ácidos carboxílicos. O principal motivo para tal é a pouca reatividade dos ácidos carboxílicos quando comparados com os ésteres. Por esse motivo, a principal via de formação de ésteres parte da reação entre um cloreto de ácido e um álcool, através de uma reação rápida e eficiente, como mostrado na **Figura 8.20**.



**Figura 8.20:** Formação de ésteres a partir de cloretos de ácido.

O mecanismo dessa reação é bastante simples e consiste na adição nucleofílica do álcool ao carbono da carbonila, com subsequente eliminação do íon cloreto. Na última etapa, um equilíbrio ácido-base garante a formação do produto em sua forma neutra.

No entanto, nem todos os materiais de partida são acessíveis em sua forma de cloreto de ácido. Outras vezes, sintetizar o cloreto de ácido pode ser demorado, trabalhoso e envolver reagentes de difícil acesso e caros. Sendo assim, em alguns casos, as reações de esterificação serão realizadas a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes. O mecanismo para formação de tal produto encontra-se na **Figura 8.21**.



**Figura 8.21:** Mecanismo da reação de esterificação e sua reação inversa, a reação de hidrólise.

Como você pode observar, a primeira etapa desse mecanismo envolve a ativação da carbonila do ácido carboxílico, seguida por adição nucleofílica do álcool ao carbono da carbonila. Em seguida, é possível observar a migração do próton, tornando a hidroxila um melhor grupo abandonador, estando esta carregada positivamente. A eliminação da molécula de água leva à formação do éster protonado, que, após reação ácido-base, gera o produto de esterificação neutro. Note que a reação, quando observada no sentido contrário, ou seja, ativação da carbonila do éster seguida por adição da molécula de água e eliminação do álcool, compreende o mecanismo de hidrólise, que também é importante para esta classe de substâncias.

## CONCLUSÃO

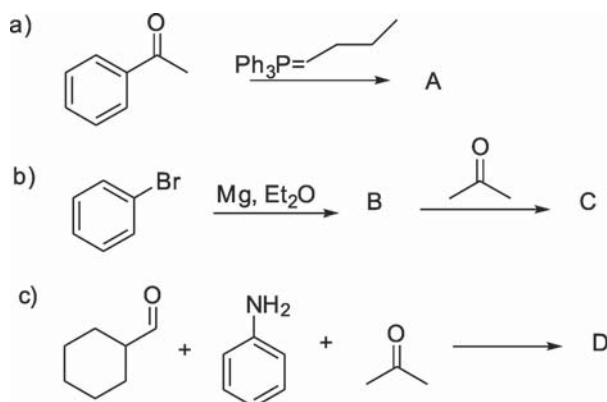
Pudemos observar que o grupamento carbonila possui reatividade, em que a deficiência eletrônica imposta ao seu átomo de carbono permite que uma série de diferentes tipos de nucleófilos sejam adicionados a este carbono, promovendo a criação de moléculas maiores polifuncionalizadas.

Esta é mais uma das ferramentas que você poderá utilizar no futuro para desenvolver a sua própria síntese.

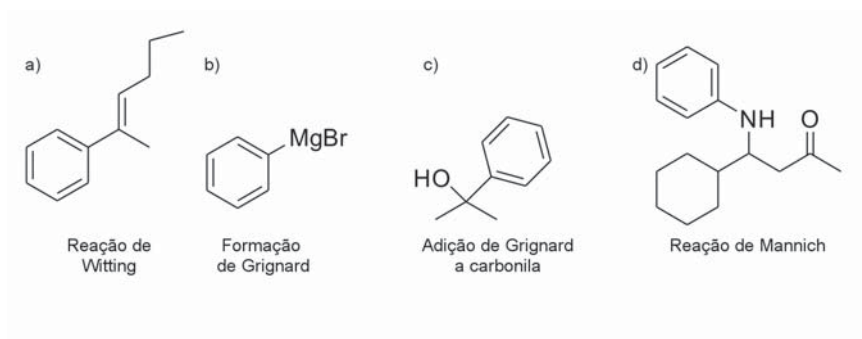
## ATIVIDADE FINAL

### Atende ao Objetivo 1

Mostre quem são os produtos obtidos nas reações abaixo.



### RESPOSTA COMENTADA



## RESUMO

Nesta aula, fomos capazes de conhecer como acontecem as reações de adição nucleofílica aos compostos carbonílicos. Esses mecanismos figuram entre os principais em Química Orgânica, e apresentam peculiaridades importantes para o completo entendimento dos produtos obtidos em uma reação feita no laboratório. Dentre as reações destacadas nesta aula, podemos encontrar: a reação de obtenção de iminas e enaminas; a reação de formação de hemiacetais e acetais; reações aldólicas; reações de Mannich; reações de adição de organometálicos; reações de esterificação e transesterificação e reações de Wittig.

# Referências

## Aula 1

---

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química medicinal*. Porto Alegre: ArtMed, 2002. 241 p.

NOGRADY T.; WEAVER, D. F. *Medicinal chemistry: a molecular and biochemical approach*. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2005. 649 p.

THOMAS, G.; WILEY, J. *Fundamentals of medicinal chemistry*. 2. ed. [s.l.]: John Wiley & Sons Ltd., 2007. 621 p.

## Aula 2

---

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química medicinal*. Porto Alegre: ArtMed, 2002. 241 p.

NOGRADY T.; WEAVER, D. F. *Medicinal chemistry: a molecular and biochemical approach*. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2005. 649 p.

THOMAS, G.; WILEY, J. *Fundamentals of medicinal chemistry*. 2. ed. [s.l.]: John Wiley & Sons Ltd., 2007. 621 p.

## Aula 3

---

COELHO, Fernando A. S. de. *Fármacos e quiralidade*. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, n. 3, p. 23-32, 2001. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/03/quiral.pdf>>.

MCMURRY, J. *Química orgânica*. 5 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2009.

## Aula 4

---

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C.A.M. *Química medicinal*. Porto Alegre: ArtMed, 2002. 241 p.

NOGRADY. T.; WEAVER, D.F. *Medicinal chemistry: a molecular and biochemical approach*. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2005. 649 p.

THOMAS, G.; WILEY, J. *Medicinal chemistry*. 2. ed. Chichester: Sons Ltd., 2007. 621 p.

---

## Aula 5

CLAYDEN, J. *Organic chemistry*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2001. 405 p.

LEVY, D. E. *Arrow pushing in organic chemistry an easy approach to understanding reaction mechanisms*. 4. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc. 2008. p. 249.

---

## Aula 6

CLAYDEN, J. *Organic chemistry*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2001. 405 p.

LEVY, D. E. *Arrow pushing in organic chemistry an easy approach to understanding reaction mechanisms*. 4. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc. 2008. p. 249.

---

## Aula 7

CLAYDEN, J. et al. *Organic chemistry*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.

LEVY, D. E. *Arrow pushing in organic chemistry: an easy approach to understanding reaction mechanisms*. 4. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2008.

---

## Aula 8

CLAYDEN, J. et al. *Organic chemistry*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.

LEVY, D. E. *Arrow pushing in organic chemistry: an easy approach to understanding reaction mechanisms*. 4. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2008.

