

Estudos mecanísticos da reação de cicloadição 1,3-dipolar (3+2) entre azidas e alquilideno-malonitrilas: Uma investigação teórica.

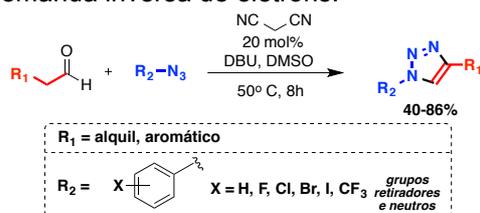
Túlio J. Aímola¹ (IC), Márcio W. Paixão (PQ), Marco Antonio B. Ferreira*¹ (PQ)

¹Laboratório de Química Bio-orgânica e Laboratório de Cristalografia, Estereodinâmica e Modelagem Molecular, Universidade Federal de São Carlos, C.P. 676, São Carlos, Brasil. E-mail: marcoantbf@gmail.com

Palavras Chave: cicloadição 1,3-dipolar, organocatálise, 1,2,3-triazóis

Introdução

1,2,3-Triazóis são uma classe de sistemas heterocíclicos de ampla aplicação industrial e bioquímica, justificando a busca de novas rotas sintéticas. Recentemente, descreveu-se uma metodologia “metal-free” para a obtenção regioselectiva de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos a partir de reações de cicloadição 1,3-dipolares.¹ Estudos preliminares¹ usando química teórica mostraram que o mecanismo desta reação se processa via um estado de transição concertado, assíncrono e controlado pelos orbitais de fronteira e de demanda inversa de elétrons.²



Dentre as limitações desta metodologia, estão a impossibilidade de utilizar-se grupos doadores em sistemas aromáticos e o uso de solventes pouco polares.¹ A fim de investigar estes aspectos, estudos teóricos adicionais foram realizados.

Resultados e Discussão

O nível de teoria utilizado foi B3LYP/6-311+g(d,p)//B3LYP/6-31+g(d,p) no vácuo (simulando um solvente pouco polar) e efeito do solvente (DMSO) usando o modelo IEF-PCM a partir do cálculo *single point*. Alguns dos intermediários calculados são mostrado na Figura 1. Verifica-se uma tendência de formação termodinâmica do produto de condensação **A** e o enolato vinílico **B** apenas em DMSO (Tabela 1, colunas 1 e 2), possivelmente devido a má estabilização eletrônica dos intermediários carregados.

Com relação a natureza eletrônica dos grupos ligados ao anel aromático (Tabela 1, colunas 3 e 4), em ambos os casos a regioselectividade foi idêntica (produto **C** via **TS-1**). Em relação ao grupo Ph (coluna 1) verifica-se um abaixamento de 3,8 kcal.mol⁻¹ com -NO₂ para **TS-1** e um aumento de 0,8 kcal.mol⁻¹ com o grupo -OMe, sendo este um comportamento esperado para uma reação de demanda inversa de elétrons.

38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

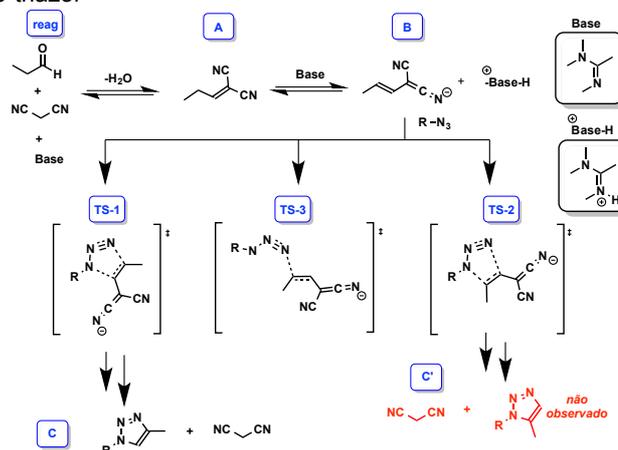


Figura 1. Mecanismo reacional simplificado.

Tabela 1. Energias calculadas em kcal/mol.

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------|-------|-------|--|-------------------------------------|
| Solv | Vácuo | DMSO | DMSO | |
| R = | Ph- | | NO ₂ -C ₆ H ₄ - | MeO-C ₆ H ₄ - |
| Reag | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| A | 17,0 | -2,4 | -2,4 | -2,4 |
| B | 98,8 | -6,2 | -6,2 | -6,2 |
| TS-1 | 115,0 | 18,4 | 14,6 | 19,2 |
| TS-2 | 129,6 | 27,2 | 28,2 | 28,3 |
| TS-3 | 117,6 | 20,9 | 16,8 | 21,6 |
| C | -9,7 | -34,3 | -32,7 | -34,8 |
| C' | -8,5 | -34,0 | -32,0 | -34,9 |

Conclusões

Demonstrou-se a importância do uso de solventes polares na reação de cicloadição 1,3-dipolar (3+2) entre azidas e alquilideno-malonitrilas. Além disso, o efeito eletrônico em azidas aromáticas foi averiguado. O pequeno aumento de 0,8 kcal.mol⁻¹ em **TS-1** para o grupo doador -OMe parece não justificar sua falta de reatividade. Estudos adicionais envolvendo as etapas de eliminação no processo de aromatização podem trazer novas evidências, estando estes em andamento.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos órgãos de fomento a pesquisa FAPESP (2014/15839-9 e 2013/02311-3), CNPq e CAPES pelo apoio financeiro fornecido.

¹ Ali, A.; Corrêa, A. G.; Alves, D.; Zukerman-Schpector, J.; Westermann, B.; Ferreira, M. A. B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 11926.

² Ess, D. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10187.