

REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO: UMA ABORDAGEM TEÓRICA E APLICAÇÕES EM SÍNTESE ORGÂNICA[‡]

LACERDA, Liziane D.^a; GNOATTO, Simone C. B.^b; SILVA, Rita C. da^a; LINS, Gisele^a; SILVA, Andréia L.^b; GRAEBIN, Cedric S.^b; KOBER, Umberto A.^a; PISONI, Diego dos S.^a; SILVA, Eduardo de O. da^a; POHLMANN, Adriana R.^a

^a Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, UFRGS

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFRGS

RESUMO: Este artigo aborda os principais aspectos teóricos das reações de cicloadição, considerando a teoria de orbitais moleculares e a teoria de perturbações. Além disso, as reações de Diels-Alder e as reações 1,3-dipolares (cicloadições térmicas [4+2]) são detalhadas e exemplos de aplicações dessas reações são apresentados.

UNITERMOS: cicloadições, Diels-Alder, reações 1,3-dipolar

ABSTRACT: CYCLOADDITION REACTIONS: A THEORETICAL APPROACH AND THEIR USE IN ORGANIC CHEMISTRY.

This review reports the theoretical approach of the main aspects of cycloaddition reactions, considering the molecular orbital and perturbation theories. Moreover, Diels-Alder and 1,3-dipolar reactions (thermal [4+2] cycloadditions) are detailed and some examples of their application are described.

KEYWORDS: cycloadditions, Diels-Alder, 1,3-dipolar reactions

INTRODUÇÃO

As cicloadições são reações de duas moléculas insaturadas, alcenos e polienos, que se adicionam uma a outra formando um produto cíclico.

Estas reações são classificadas de acordo com o número de elétrons π , envolvidos em cada componente. A reação de dois alcenos para formar um ciclobutano é uma cicloadição [2+2] e a reação de um dieno e um alceno para formar um ciclo-hexeno é uma cicloadição [4+2] (Fig. 1).

As reações de cicloadição apresentam alguns aspectos muito semelhantes aos de reações eletrocíclicas:

- as ligações σ e π são interconvertidas;
- necessitam apenas de calor ou luz para iniciar as reações;

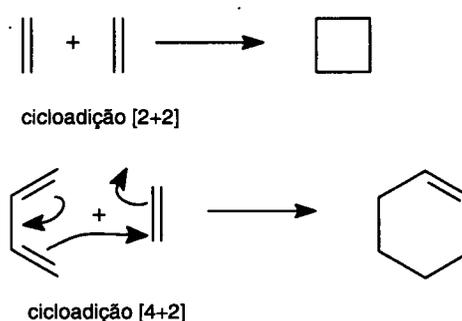


Figura 1. Exemplos de Cicloadição [2+2] e [4+2].

- radicais e intermediários iônicos não são envolvidos nos mecanismos para as cicloadições concertadas;

[‡] Este artigo foi preparado durante o curso da disciplina de Química Orgânica Avançada (QUIP02) do Programa de Pós-Graduação em Química da UFRGS no semestre 2004/1

d) as ligações são construídas e rompidas em uma só etapa, envolvendo um estado de transição cíclico;

e) são altamente estereoespecíficas.

A TEORIA DO ORBITAL MOLECULAR DE FRONTEIRA

A Teoria do Orbital Molecular é, atualmente, uma poderosa ferramenta na prática de química orgânica. É conhecida, hoje em dia, não apenas como uma teoria de ligação, mas também como uma teoria capaz de elucidar muitos pontos relativos à quebra e à construção de novas ligações. Ela foi, inclusive, utilizada por Woodward e Hoffmann para explicar os padrões de reatividade em reações pericíclicas (FLEMING, 1998).

A Teoria do Orbital Molecular tem servido como base para a explicação de muitos outros aspectos de reatividade química, além da permissividade de reações pericíclicas. Isso ocorre através da Teoria da Perturbação do Orbital Molecular, mais conhecida como Teoria do Orbital de Fronteira de Fukui (FLEMING, 1998; MALVESTITI, 1991). Alguns tópicos importantes a respeito desta teoria estão abaixo relacionados.

a) A Teoria da Perturbação, ao invés de se concentrar no quanto o estado de transição assemelha-se ao produto, concentra-se no quanto a interação dos orbitais moleculares dos materiais de partida influenciam no estado de transição.

b) Através da Teoria da Perturbação considera-se a interação de orbitais moleculares de dois componentes de uma reação como sendo uma perturbação de um orbital para o outro.

c) Consideram-se *orbitais de fronteira* o orbital molecular preenchido de maior energia (HOMO, *highest occupied molecular orbital*), e o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO, *lowest unoccupied molecular orbital*).

d) A interação de orbitais que apresenta maior interesse é a de orbitais preenchidos com orbitais vazios, especialmente a HOMO/LUMO porque esta é a interação que, normalmente, demonstra a maior diminuição de energia do sistema quando os

orbitais moleculares são formados. Interações do tipo HOMO/HOMO não são interessantes porque a energia necessária para se preencher o orbital molecular antiligante formado nesta interação é maior que a diminuição da energia devido ao preenchimento do orbital ligante. Por sua vez interações LUMO/LUMO não teriam efeito na alteração da energia do sistema porque não pode haver perda ou ganho de energia em interações que não envolvem elétrons.

e) As deduções a respeito da reatividade de reações em particular e de reatividade em geral, são baseadas em cálculos dos coeficientes orbitais (c), ou seja, estimativa da contribuição do orbital atômico na formação do orbital molecular. Estes cálculos podem ser realizados de forma semi-empírica, obtendo-se os valores desses coeficientes através da mecânica molecular ou de cálculos teóricos *ab initio*, ou, ainda, de forma experimental através de Espectroscopia Fotoeletrônica (PES), Espectroscopia de Ressonância de Spin Eletrônico (ESR).

Através da teoria da perturbação foi derivada uma expressão (Equação 1) para a energia ganha e a energia perdida (ΔE), quando os orbitais de um reagente sobrepõem-se aos de outro reagente (FLEMING, 1998).

No primeiro termo, as variáveis q_a e q_b correspondem às densidades eletrônicas nos orbitais atômicos a e b e os símbolos β e S são as integrais de ressonância e de sobreposição, respectivamente. No segundo termo, as variáveis Q_k e Q_l representam as cargas totais nos átomos k e l . A constante dielétrica local é representada por ϵ , sendo que R_{kl} define a distância entre os átomos k e l . Finalmente, no terceiro termo, c_{ra} e c_{sb} são os coeficientes dos orbitais atômicos a ou b nos orbitais moleculares r ou s . Os símbolos E_r e E_s correspondem aos valores de energia dos orbitais moleculares r ou s , respectivamente.

O primeiro termo da equação representa o quanto os orbitais ocupados de duas moléculas que estão colidindo repelem-se um ao outro.

$$\Delta E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{\text{primeiro termo}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{segundo termo}} + \underbrace{\sum_r^{\text{ocup}} \sum_s^{\text{desoc}} - \sum_s^{\text{ocup}} \sum_r^{\text{desoc}} \frac{2 \left(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s}}_{\text{terceiro termo}}$$

Equação 1

Então, se existe a possibilidade de uma molécula ser atacada por duas vias diferentes, o valor deste termo será muito similar em ambas as situações. Logo, para cálculos de reatividade ele será ignorado.

O segundo termo, por sua vez, representa a repulsão ou atração eletrostática entre átomos carregados, logo, só deverá ser considerado quando moléculas polares ou iônicas estiverem reagindo.

O terceiro termo representa a interação de todos os orbitais ocupados com os orbitais vazios que apresentam simetria correta. É um termo de perturbação de segunda ordem e é verdadeiro apenas se $E_r \neq E_s$.

Apesar dos dados obtidos através deste processo serem bastante precisos, eles não consideram fatores como a tensão, a entropia, efeitos estéricos e efeitos do solvente. Mesmo assim, a interpretação dos dados numéricos obtidos desta equação é capaz de prever a reatividade entre moléculas, bem como os sítios de maior reatividade de cada uma das espécies reativas.

As reações pericíclicas, ao contrário da maioria das reações orgânicas, não envolvem intermediários carregados (catiônicos ou aniônicos) e podem ocorrer sem a necessidade de catalisadores. Neste tipo de reação, apenas uma etapa é necessária e os elétrons arranjam-se de forma concertada. Existem três tipos de reações pericíclicas: cicloadições, reações sigmatrópicas e reações eletrocíclicas. O exemplo mais difundido das cicloadições é a Reação de Diels-Alder (CLAYDEN, 2001).

CICLOADIÇÕES FOTOQUÍMICAS

Nas cicloadições [2+2], observa-se que duas ligações π são convertidas em duas ligações σ . Pode-se racionalizar o processo empregando-se as Regras de Woodward-Hoffman ou, ainda, aplicando-se os princípios dos Orbitais de Fronteira. Nesse caso, a formação das novas ligações poderá ocorrer através da interação dos lobos do HOMO e do LUMO que apresentarem simetria permitida. Assim, as reações de cicloadição [2+2], no estado fundamental, serão proibidas por simetria (Fig. 2) e, no estado excitado, permitidas por simetria (Fig. 3). Desta forma, as cicloadições [2+2] concertadas ocorrerão através de um processo fotoquímico.

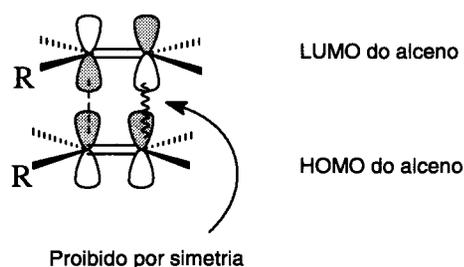


Figura 2. Cicloadição [2+2] térmica, estado fundamental.

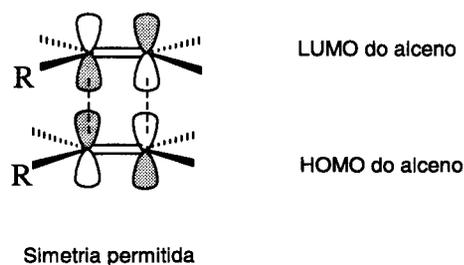


Figura 3. Cicloadição [2+2] fotoquímica, estado excitado.

Para entender melhor essas questões de simetria, deve-se analisar a estereoquímica dessas reações. As cicloadições suprafaciais ocorrem quando há uma interação entre os lobos de mesma face de um reagente e os lobos de mesma face de outro reagente (Fig. 4). Por outro lado, as cicloadições antarafaciais ocorrem quando há uma interação entre os lobos de mesma face de um reagente e os lobos de face oposta de outro reagente (Fig. 5).

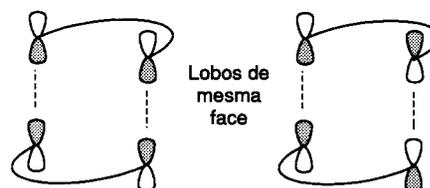


Figura 4. Cicloadição suprafacial.

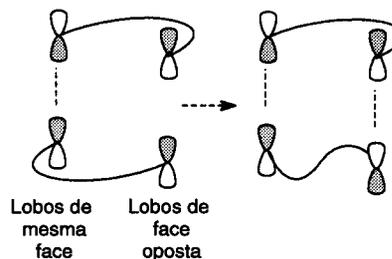


Figura 5. Cicloadição antarafacial

No caso das cicloadições [2+2], o HOMO do estado excitado de um alceno e o LUMO de outro alceno podem combinar-se em uma reação que proceda por um mecanismo suprafacial/antarafacial.

O Processo Fotoquímico

As reações entre as moléculas ocorrem quando estas estão em seus estados eletrônicos fundamentais. No entanto, elétrons no estado fundamental podem mover-se de um nível energético menor para um nível energético maior, se for fornecida uma energia suficiente para que isto ocorra. Nos fenômenos fotoquímicos, envolvendo reações químicas, essa energia é fornecida em forma de luz com um determinado comprimento de onda, conforme a relação expressa na equação 2.

$$E = h\nu$$

Equação 2

A variável ν corresponde à frequência da luz e h à constante de Planck. Como os níveis de energia de uma molécula são quantizados, somente uma frequência que forneça a quantidade de energia requerida é capaz de excitar um elétron em uma dada molécula para níveis mais altos (MARCH, 1985).

As reações [2+2] podem ser revertidas, quando o fechamento do anel é induzido fotoquimicamente. Nesse caso, um elétron de uma das espécies é promovido a um orbital vazio antes de ocorrer a reação, propiciando a simetria necessária para a interação (MARCH, 1985).

Na grande maioria das reações fotoquímicas bimoleculares, a primeira etapa é a fotoexcitação de um componente, geralmente contendo um grupo cromóforo que absorve a luz mais facilmente. Sendo assim, se um sistema conjugado está presente, este pode absorver um fóton proporcionando a excitação de um elétron do orbital HOMO para o orbital LUMO. No segundo passo da reação, esta molécula excitada fotoquimicamente reage com outra molécula em seu estado fundamental, que pode ou não ser da mesma substância (FLEMING, 1998).

Nas reações fotoquímicas diz-se "HOMO" e "LUMO", para os orbitais após a excitação. O mecanismo é concertado, quando o elétron da olefina foi excitado para um estado singlete. Por outro lado, quando o elétron excitado passa a um

estado triplete, o mecanismo da reação corresponderá a um mecanismo radicalar.

CICLOADIÇÕES TÉRMICAS

A Reação de Diels-Alder

Otto Diels (1876-1954) e seu aluno de pesquisa Kurt Alder (1902-1958), dois químicos alemães, trabalharam na Universidade de Kiel e descobriram as reações de cicloadição em 1928. Eles ganharam o Prêmio Nobel em 1950, devido à enorme versatilidade e à utilidade sintética desta reação (CLAYDEN, 2001; SOLOMONS, 1996).

A reação de Diels-Alder ocorre entre um dieno conjugado (um sistema de 4 elétrons π) e um alceno denominado dienófilo (um sistema de dois elétrons π). "Dienófilo" é uma derivação de "dieno" e da palavra grega *philien* = afinidade. O produto de uma reação de Diels-Alder é freqüentemente denominado aducto ou cicloaducto e apresenta-se como um anel de seis membros.

Alguns exemplos desta reação são:

- a) um dieno de cadeia aberta que reage com um aldeído conjugado simples como dienófilo (Fig. 6);

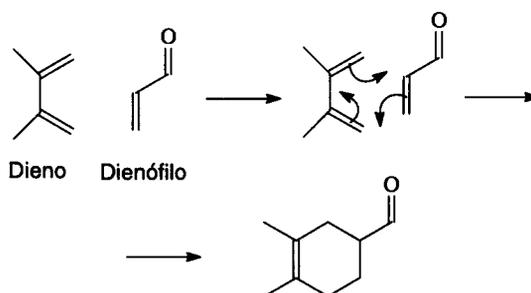


Figura 6. Reação de Diels-Alder entre um dieno de cadeia aberta e um aldeído conjugado

- b) um dieno cíclico com um nitroalceno (Fig. 7).

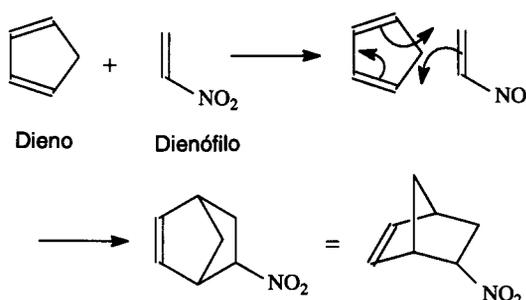


Figura 7. Reação de Diels-Alder entre um dieno cíclico e um nitroalceno

A reação ocorre em uma única etapa, através de aquecimento. O mecanismo pode ser

representado com a movimentação de elétrons por um anel de seis membros no estado de transição. Duas ligações π desaparecem e duas novas ligações σ são formadas (Fig. 8). Uma vez que ligações σ são normalmente mais estáveis que ligações π , a formação do aducto é energeticamente favorecida. No entanto, em muitos casos, a reação apresenta caráter reversível.

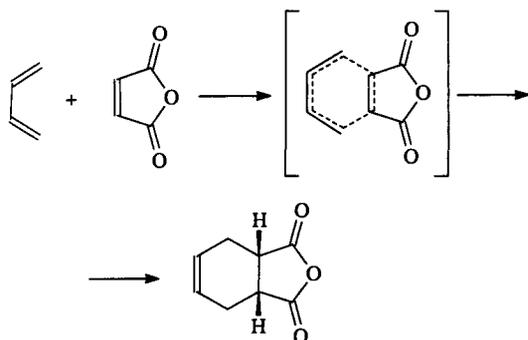


Figura 8. Reação de Diels-Alder entre o butadieno e o anidrido maléico.

A deslocalização de elétrons confere um certo caráter aromático ao estado de transição, responsável por sua estabilidade.

Alguns estudos também questionam a existência de um estado de transição exclusivamente cíclico e sugerem a competição entre a formação do cicloaducto de Diels-Alder e reações paralelas de polimerização, que ocorreriam devido à existência de um estado de transição dirradicalar (MALVESTITI, 1991).

Outro fato importante, que deve ser mencionado, é a característica desta reação ser altamente estereoespecífica, o que a torna muito interessante para utilização em processos biossintéticos (SOLOMONS, 1996; BROCKSON, 2001).

Nos últimos vinte anos esta reação tem sido refinada a um alto grau de quimio-, regio- e estereosseletividade através do uso de substituintes nos pares de dienos e dienófilos, que afetam suas propriedades eletrônicas. Diversas aplicações de reações Diels-Alder intramoleculares também têm sido relatadas (SAMMAKIA 2005; ROMBOUTS 2001; MANIKANDAN 2002; ZHENG 2005; BORAH 2005).

Características de Dienos e Dienófilos

Os dienos e os dienófilos da reação de Diels-Alder podem ser de cadeia aberta ou cíclicos e podem ter muitos tipos diferentes de substituintes, que regulam sua reatividade através

da doação ou retirada de elétrons, o que vai alterar seu nível de energia original. Quanto menor for a diferença de energia resultante entre o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo que estiverem reagindo, mais rápida e favorecida será a reação (FLEMING 1998). Além disso, através da reação de cicloadição entre dienos e dienófilos substituídos com heteroátomos, é possível a obtenção de aductos onde outros grupos funcionais poderão ser posteriormente adicionados (MALVESTITI, 1991).

Os Dienos

Em uma reação de Diels-Alder de demanda normal de elétrons, o dieno é ativado com substituintes doadores de densidade eletrônica como o oxigênio, o nitrogênio ou o enxofre.

Uma limitação importante a respeito dos dienos é sua conformação. Eles devem ser capazes de assumir a melhor conformação compatível com o posicionamento das moléculas na reação. Um exemplo é o butadieno, que pode apresentar as conformações *s-cis* ou *s-trans*.

O “*s*” nos termos “*s-cis*” e “*s-trans*” refere-se à ligação σ e indica as conformações de uma única ligação simples e não as configurações de ligações duplas.

A conformação mais estável para o butadieno é a *s-trans*, onde as duas ligações duplas ficam o mais distante possível uma da outra, por razões estéricas (Fig. 9). No entanto, a barreira rotacional sobre a ligação σ central é pequena (30 kJ.mol^{-1}), sendo possível então a formação do isômero *s-cis*, menos estável, porém mais reativo.

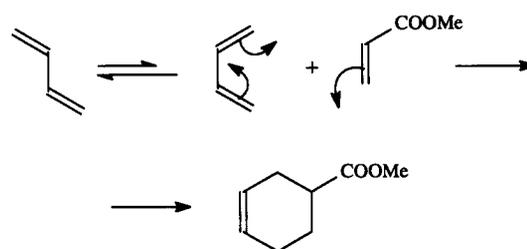


Figura 9. Equilíbrio entre as conformações do butadieno.

Se as reações na conformação *s-trans* ocorressem, elas produziriam um anel de seis membros altamente tensionado. Esses produtos não são observados (Fig. 10).

Em relação aos dienos cíclicos, aqueles que estão permanentemente na conformação *s-cis* são excepcionalmente bons em reações de Diels-Alder, como o ciclopentadieno. Este composto é tão reativo, que apenas permanecendo na

temperatura ambiente ele sofre uma reação de Diels-Alder, formando um dímero. A reação é reversível e o ciclopentadieno pode ser recuperado através de destilação.

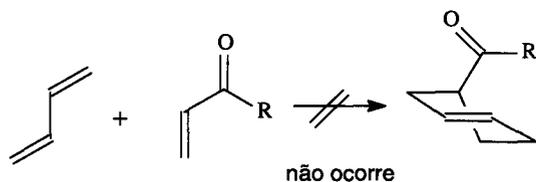


Figura 10. Formação de anel de seis membros altamente tensionado.

Nos últimos anos, o comportamento de fulerenos como dienos em reações de Diels-Alder tem sido estudado (WANG, 2005; SAROVA, 2004).

Os Dienófilos

Uma característica comum dos dienófilos de Diels-Alder é que eles normalmente apresentam um grupo retirador de elétrons conjugado ao alceno. Alcenos simples, sem substituições, sofrem reações de Diels-Alder apenas com rendimentos muito baixos e em temperaturas muito elevadas (130 °C), ou então, simplesmente não sofrem a reação.

Alguns exemplos de alcenos que sofrem reações de Diels-Alder são: compostos carbonílicos conjugados, sulfonas, nitrocompostos, nitrilas, alcenos arílicos, éteres e ésteres vinílicos, haloalcenos e dienos, ou grupamentos ciano (Fig. 11). Trabalhos recentes mostram que alcinos também podem comportar-se como dienófilos numa reação Diels-Alder (VARMA, 2005; VIJAYA, 2002).

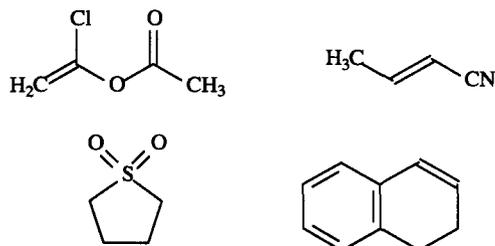


Figura 11. Exemplos de dienófilos substituídos com grupos retiradores de elétrons.

Outros fatores externos podem afetar a reatividade de dienos e dienófilos, como solvente, temperatura, pressão e catalisadores. Um exemplo é a água, que tem sido muito eficaz para acelerar a reação de pares hidrofóbicos: a agregação de dienos e dienófilos em micelas

favoreceria a entropia da reação. Trabalhos recentes também mostram a eficácia de líquidos iônicos (MERACZ, 2003; XIAO, 2004) e de fluidos supercríticos (FUKUZAWA, 2003) como solventes para essas reações.

A Reação de Diels-Alder e Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (FMO)

A descrição geral da reação de Diels-Alder não permite elucidar algumas questões importantes, relacionadas a esta reação. Através da descrição e análise dos orbitais moleculares de fronteira estas questões podem ser melhor compreendidas.

Conforme mencionado anteriormente, a Teoria do Orbital Molecular de Fronteira (FMO) baseia-se no fato de que a maioria das reações de Diels-Alder ocorre via um estado de transição que está mais próximo em energia do produto de partida do que do produto final. Isso significa que as duas novas ligações σ são muito longas e fracas no estado de transição, sendo que as ligações propriamente ditas são formadas apenas em um estágio final deste estado de transição (Fig. 12).

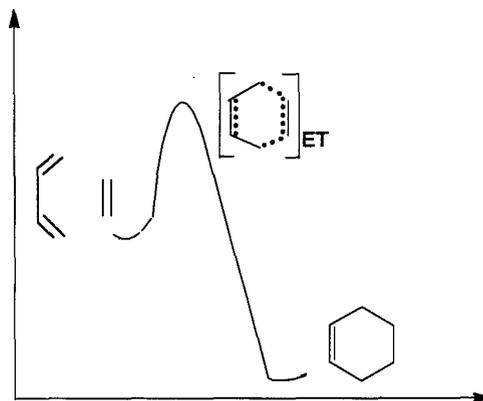


Figura 12. Estado de transição para reação entre butadieno e eteno

Logo, as principais interações que levam ao estado de transição devem envolver apenas os elétrons π , em particular os orbitais moleculares que estão em níveis próximos de energia (ou orbitais moleculares de fronteira, HOMO e LUMO).

As interações entre HOMO/LUMO podem ocorrer de duas formas distintas, as quais receberam a terminologia de *reações de simetria proibida* e *reações de simetria permitida*. Um certo cuidado é necessário quanto à utilização destes termos, pois uma simetria 'proibida' ainda pode ocorrer se nenhuma outra for possível. O significado de 'proibido' é que a interação dos orbitais apresenta uma barreira energética que as

reações 'permitidas' não possuem. Esta barreira é substancial na maioria dos casos, o que tornam raras as reações 'proibidas' (FLEMING, 1998).

Como a teoria dos FMO é uma aproximação, ela pode ser utilizada para racionalizar a maioria, mas não todas, as reações de Diels-Alder ou outras cicloadições.

Em uma cicloadição duas novas ligações são formadas ao mesmo tempo. Para isso, os dois orbitais p preenchidos e os dois orbitais p vazios devem estar disponíveis com o nível de energia e simetria corretos.

Considerandos o anidrido malêico a título de exemplificação, ao reagir o mesmo com um alceno simples, pode-se perceber que uma das interações entre os orbitais (HOMO do alceno com o LUMO do anidrido) é antiligante, então, a reação de cicloadição não ocorre no estado fundamental (Fig. 13). Se fosse utilizado o outro par HOMO/LUMO, também não haveria simetria de orbitais para ocorrer a reação.

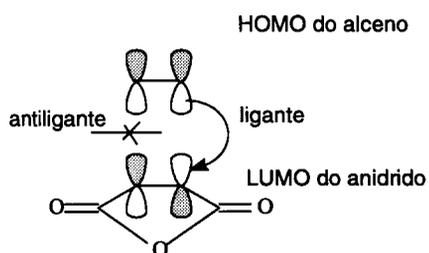


Figura 13. Simetria inadequada para reação entre o anidrido malêico e um alceno.

Quando substitui-se o alceno por um dieno, novamente a interação será entre o LUMO do anidrido deficiente em elétrons e o HOMO do dieno. Neste caso, pode-se perceber que existe um nó no centro do HOMO do dieno, bem como no LUMO do dienófilo. A simetria entre os orbitais, então, está correta e a reação de cicloadição térmica pode ocorrer (Fig. 14).

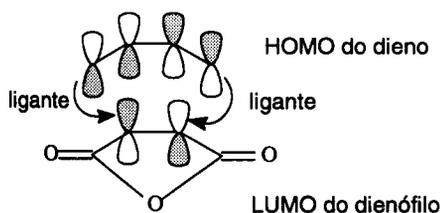


Figura 14. Simetria adequada para reação entre o LUMO do anidrido malêico e o HOMO do butadieno.

Já, considerando o arranjo oposto, ou seja, o LUMO do dieno e o HOMO do dienófilo, a

simetria também estaria correta, pois o LUMO do dieno possui dois nós e o HOMO do dienófilo não possui nenhum (Fig. 15).

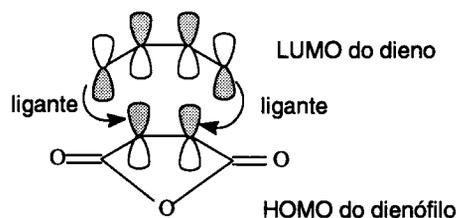


Figura 15. Simetria adequada para reação entre o HOMO do anidrido malêico e LUMO do butadieno.

Estas reações são raras, porém, a combinação correta da simetria de seus orbitais permite que elas ocorram, sendo então denominadas reações de Diels-Alder de demanda eletrônica inversa. Nelas, ao contrário das reações clássicas, o dienófilo possui um grupo doador de elétrons e o dieno possui um grupo retirador de elétrons. Alta temperatura ou pressão são, porém, necessárias para a ocorrência desta reação.

No entanto, a maioria das reações de Diels-Alder utiliza uma combinação de dienófilos deficientes em elétrons e dienos ricos em elétrons, então, o primeiro caso demonstrado é o mais comum. Isso ocorre porque o dienófilo deficiente em elétrons possui um LUMO de baixa energia e o dieno rico em elétrons possui um HOMO de alta energia, de forma que esta combinação resulta em uma melhor sobreposição dos orbitais no estado de transição.

Esta sobreposição dos também explica o motivo da utilização de dienófilos com grupos conjugados para boas reações de Diels-Alder. Os alcenos simples possuem orbitais LUMO de energia relativamente alta e não reagem bem com nucleófilos. Para alterar esta situação pode-se diminuir a energia do LUMO do alceno, através da conjugação de sua ligação dupla com grupos retiradores de elétrons, como carbonilas ou nitro. Assim, a diferença de energia entre o LUMO dos alcenos e o HOMO dos DIENOS favorece a ocorrência da reação.

Estimativa das Energias e Coeficientes dos Orbitais de Fronteira para Dienos e Dienófilos.

Utilizando-se as alternativas anteriormente apresentadas para os cálculos dos coeficientes orbitais e das energias dos orbitais de fronteira (equação 1, PES, ESR) foi possível racionalizar a influência de substituintes, tanto doadores quanto

retiradores de elétrons, nos pares de orbitais HOMO e LUMO de dienos e dienófilos envolvidos na Reação de Diels-Alder. Através destes dados chegou-se às seguintes conclusões, a respeito das reações de Diels-Alder de demanda eletrônica normal (FLEMING, 1998):

a) um dienófilo reativo possui um orbital LUMO de baixa energia, logo, grupos conjugados retiradores de elétrons, que diminuem a energia do LUMO, favorecem a reação;

b) grupos conjugados doadores de elétrons que aumentam a energia do HOMO dos dienos favorecem a reação.

A generalização dessas constatações estão resumidas na Fig. 16 (PARR, 1989).

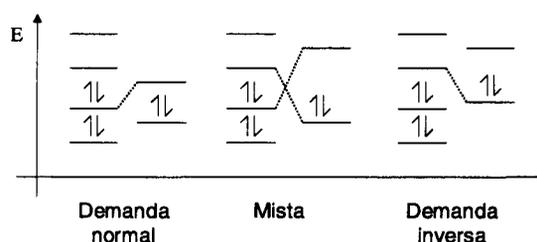


Figura 16. Esquema das diferenças de energia envolvidas nas reações de Diels-Alder de demanda normal, mista ou inversa de elétrons.

Estereoquímica da reação de Diels-Alder

A utilidade da reação de Diels-Alder reside não somente em sua habilidade de formar compostos com anéis de seis membros ou moléculas de difícil acesso, tais como bicíclicos, mas também, em sua estereosseletividade observada na formação de produtos (MARTIN, 1961; HOUK, 1975).

Regras empíricas que governam a seleção de isômeros foram formuladas por Alder e Stein. A seletividade de adição de dienos tem sido empregada em sínteses estereoespecíficas de vários produtos naturais, tais como, colestanol, cortisona, reserpina, estrona, ioimbina, cantaridina e conduritor-D (MARTIN, 1961).

No trabalho de DESIMONI e col. (1983), quatro regras são listadas para reações de Diels-Alder:

a) substituintes retiradores de elétrons no dienófilo e doadores de elétrons no dieno aumentam a velocidade de reação. A substituição inversa (demanda inversa de elétrons), da mesma forma, aumenta a velocidade de reação;

b) as configurações de dieno e dienófilo são mantidas no aducto (princípio *cis*);

c) o estado de transição *endo* é favorecido em relação ao estado *exo* (regra *endo*);

d) dienófilos com substituintes retiradores de elétrons reagem com butadienos 1,4-dissubstituídos (em reações de demanda normal de elétrons) para obtenção ciclo-hexenos 3,4-dissubstituídos, independente da natureza dos substituintes do dieno (efeito *orto*).

O princípio *cis*

O mais importante princípio estereoquímico da reação de Diels-Alder foi formulado como sendo o primeiro das regras clássicas de Alder-Stein e denominado o princípio "*cis*". Não são conhecidas exceções para este princípio que afirma haver manutenção da configuração relativa dos materiais de partida (dieno e dienófilo) após formação do aducto (MARTIN, 1961).

Uma explicação para este comportamento, é o fato de após o dieno e dienófilo terem sido unidos por uma ligação, a formação parcial da nova ligação e as forças atrativas secundárias existentes no estado de transição, servem para prevenir qualquer rotação que levasse a uma inversão das configurações relativas de dieno ou dienófilo.

Este princípio pode ser exemplificado pela reação de *trans,trans*-dienes (1) com anidrido malêico para obtenção do aducto (2) (ALDER, 1951) (Fig. 17).

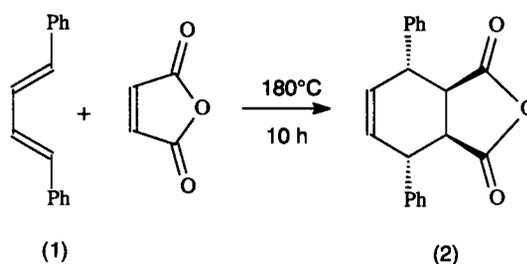


Figura 17. Reação de um *trans,trans* dieno com anidrido malêico.

Observa-se que no cicloaducto é mantida a relação *trans,trans* entre os substituintes do anel ciclo-hexeno, existente inicialmente no dieno (1) de partida. Outro exemplo, é a reação entre *cis,trans*-butadienos tais como (3) e anidrido malêico para fornecer o composto (4) com geometria *cis,trans* entre os substituintes do anel ciclo-hexeno (Fig. 18).

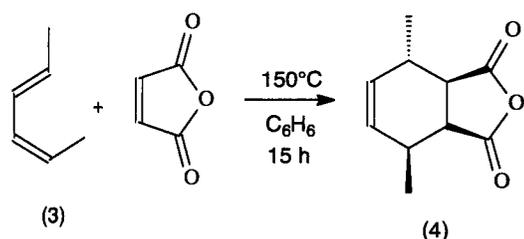


Figura 18. Reação entre *cis,trans*-butadienos e anidrido malêico.

Regiosseletividade da reação de Diels-Alder

Nas reações de Diels-Alder, é possível obter-se mais do que um regioisômero, sendo que na maioria dos casos, a reação é altamente regiosseletiva (SMITH, 1994). Quando o dieno substituído abaixo reage com um alceno, duas orientações para o grupo X são possíveis relativamente ao grupo R: a orientação 1,3 e a orientação 1,4 (Fig. 19).

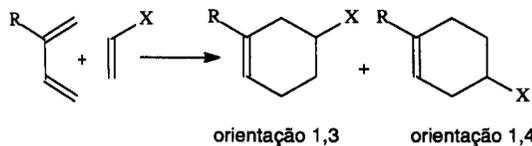


Figura 19. Orientações possíveis para cicloadição entre butadienos substituídos e alcenos.

Analogamente, quando dienos 1-substituídos reagem com alcenos substituídos, é possível a formação de dois regioisômeros: o aducto de orientação 1,2 e de orientação 1,3 (Fig. 20).

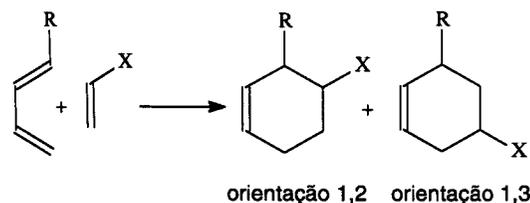


Figura 20. Orientações possíveis para reação entre butadienos 1-substituídos e alcenos.

A formação de aductos 1,2, 1,3 ou 1,4 varia conforme a estrutura do dieno e do dienófilo. A seletividade pode ser predita pela análise dos coeficientes dos orbitais HOMO do dieno e LUMO do dienófilo. No estado de transição, para uma reação típica de Diels-Alder (demanda normal de elétrons), os orbitais que apresentam os maiores

coeficientes de Fukui (c^2) se combinam, podendo-se prever o aducto formado em maior quantidade (produto majoritário) (SMITH, 1994).

Quando duas orientações possíveis conduzem a diferentes predições (Fig. 21), obviamente, opta-se por aquela que conduz ao menor valor para a diferença $E_r - E_s$ (Equação 1) (FLEMING, 1998).

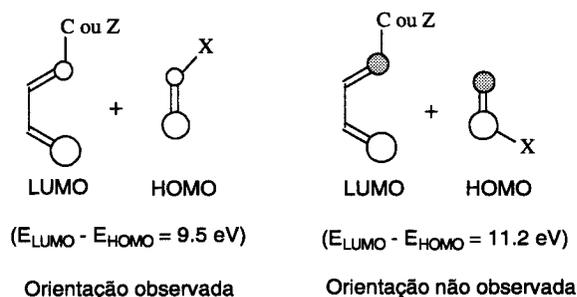


Figura 21. Orientações possíveis considerando-se os coeficientes de Fukui.

Os coeficientes dos orbitais podem ser estimados por cálculos empíricos, que, apesar de possuírem baixos níveis de cálculo, fornecem uma primeira aproximação útil para determinar diferenças relativas. Atualmente, existem programas para computadores pessoais que calculam os coeficientes dos orbitais moleculares de fronteira, assim como as energias E_r e E_s , através de cálculos semi-empíricos ou *ab initio*, facilitando a predição, se comparada às ferramentas disponíveis há 10 anos.

Em resumo, é possível prever a regiosseletividade de uma cicloadição através da seguinte seqüência:

- estimar as energias de HOMO e LUMO de ambos os componentes (diene e dienófilo);
- identificar qual par HOMO/LUMO se combinam em energia;
- utilizando este par HOMO/LUMO estimar os coeficientes de Fukui dos orbitais atômicos nos quais a ligação esteja ocorrendo;
- combinar o maior coeficiente de um componente com o maior do outro componente.

O valor da diferença ($E_r - E_s$) está correlacionado com a expressão de energia (Equação 1) derivada por Klopman e Salem a partir da teoria de perturbação. Fleming (1998) notou que a diferença de energia HOMO e LUMO ($E_r - E_s$) está no denominador do terceiro termo desta equação e, portanto, quanto maior esta diferença, mais lenta será a formação do produto.

Através da estimativa entre a diferença da variação de energia ($\Delta\Delta E$) entre os valores da estabilização da formação de dois possíveis regioisômeros, atribui-se qual aducto preferencialmente se forma, um relativamente ao outro.

A Fig. 22 exemplifica a regioquímica de um produto pela consideração dos coeficientes de orbitais (c).

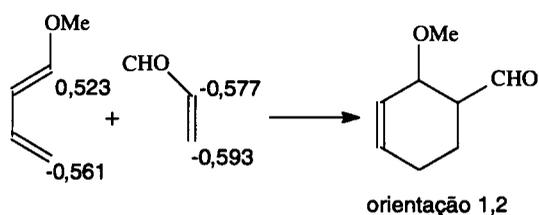


Figura 22. Formação do aducto de orientação 1,2 pela análise dos coeficientes dos orbitais.

A seletividade *orto* pode ser explicada via interações orbitales secundárias que favorecem a formação do produto por estabilização do estado de transição. O grupo carbonila é responsável pela estabilização do estado de transição que fornece o produto de orientação 1,2 (Fig. 23) (SMITH, 1994).

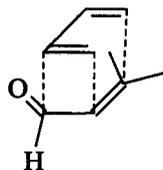


Figura 23. Interações orbitales secundárias do grupo carbonílico.

Isto significa que a interação $\text{HOMO}_{\text{dieno}}$ e $\text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$ não é o único fator determinante para a formação de regioisômeros, podendo haver interações secundárias entre os reagentes no estado de transição (SAUER, 1980).

A Fig. 24 mostra alguns exemplos de reações que exemplificam a seletividade *orto*.

Reação de Diels-Alder Intramolecular

É chamada reação de Diels-Alder intramolecular aquela na qual o dieno e o dienófilo estão ligados por uma cadeia de átomos. Em outras palavras, é aquela na qual os dois fazem parte da mesma molécula.

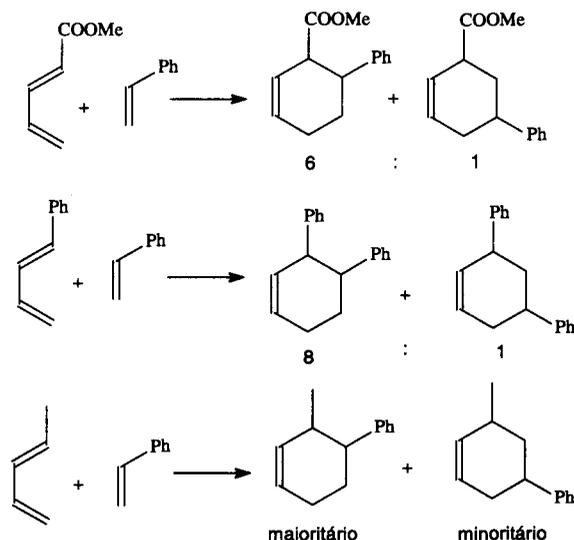


Figura 24. Exemplos de reação com seletividade *orto*.

As cicloadições intramoleculares ocorrem em geral em compostos de cadeias longas ou em compostos transanulares, contendo uma unidade na forma de um dieno e uma como dienófilo. A primeira citação deste tipo de reação na literatura é de ALDER e col. (1953). Trabalhos posteriores, como a síntese do produto natural longifoleno (BRIEGER, 1963) e de um produto de degradação da podofilotoxina (KLEMM 1963), mostraram a importância deste tipo de reação para síntese de produtos naturais, sendo extremamente explorada nas últimas décadas. Muitos trabalhos de revisão têm sido publicados tratando das reações de Diels-Alder intramoleculares (CARLSON, 1974; OPPOLZER, 1977; BRIEGER, 1980; FALLIS, 1984).

Essa reação apresenta a vantagem de ter altos rendimentos mesmo quando se empregam dienos ou dienófilos desativados ou em baixas concentrações, por uma questão de proximidade e probabilidade de encontro dos dois grupos no espaço. Além disso, a regioselectividade deste tipo de reação é considerável, pois depende do tipo e do tamanho da cadeia de átomos que liga o dieno e o dienófilo. A mobilidade conformacional da cadeia permite a aproximação das duas unidades reagentes no espaço, possibilitando com que haja tais interações e adição [4+2]. O produto destas reações, *endo* ou *exo*, é definido pelas condições reacionais e pelo tipo de substituinte no dieno e no dienófilo. Se o dieno e o dienófilo estiverem nas extremidades da cadeia, o produto formado será preferencialmente *exo*, assim a livre rotação não permitirá o processo de conjugação e sobreposição de orbitais, mas haverá intercruzamento na direção de um produto

estericamente mais estável, levando a uma junção *trans*.

Para o caso do composto (5) (Fig. 25), um estado de transição *exo* leva ao produto *trans*-(6), enquanto um estado de transição *endo* leva ao composto (7). A obtenção de um ou de outro produto depende da energia conformacional do estado de transição. Em geral nestes casos, a aproximação *exo* é preferida. A razão *cis-trans* é influenciada não só pelo tamanho da cadeia de átomos que liga dieno-dienófilo, mas também pelas condições reacionais e pelo catalisador (SMITH, 1994).

Entretanto, quando houver grupos substituintes, tanto no dieno quanto no dienófilo, ocorrerão interações que propiciarão também a formação do produto *endo*, junção *cis*, acarretando a formação de misturas. Se houver conjugação de um grupamento carbonila, qualquer que seja a função orgânica, com o dieno ou um dienófilo, a molécula adotará a conformação do tipo barco, o que irá favorecer o processo.

A configuração *E* ou *Z* de dienos ou dienófilos terá influência sobre a regioseletividade dos produtos, pois diferentes formas de aproximação se darão no estado de transição. O tamanho de cadeia de átomos, que une dieno e dienófilo também tem influência direta sobre qual produto será formado. A tendência será de se obter o produto que fornece anéis mais estáveis (5 ou 6 membros). BOECKMAN (1982) realizou a ciclização do composto (8) (Fig. 26), com rendimento de 50 %. Os isômeros (9) foram obtidos com uma razão *cis* : *trans* de 70:30. Por

outro lado, o composto (10) não fornece aducto após tratamento a 240 °C.

A regioquímica da reação, empregando-se compostos como (11), pode levar à formação de dois regioisômeros (12) e (13) (Fig. 27). Quando a cadeia de átomos de (11) for pequena somente (12) será formado. Por outro lado, quando cadeias maiores são selecionadas há competição na formação de (12) e de (13), inclusive este último podendo ser o majoritário, dependendo das condições da reação.

BAILEY (1978) descreveu a síntese da citochalasin, na qual uma das etapas envolveu a ciclização do anidrido (14) (Fig. 28). Os produtos (15) e (16) foram obtidos com rendimentos de 5% e de 27%, respectivamente.

Dienos que têm uma configuração *Z*, por uma questão estérea, têm maior facilidade em conduzir a produtos como (13) (Fig. 31), do que dienos de configuração *E*. O trabalho de SMITH (1986) mostrou que quando for comparada a conversão de estruturas do tipo (17) para (18) (Fig. 29), sob várias condições catalíticas e térmicas, observa-se que o composto *cis* será preferido (GRAS 1979).

A síntese do ácido marásmico envolve uma etapa de ciclização intramolecular, partindo-se do reagente (19) (Fig. 30). Os produtos (20) e (21) formam-se em uma razão molar 1:1. A cadeia carbônica de (19) tem três átomos entre a porção dieno e a porção dienofílica, o que gera um anel de 5 membros no aducto da Diels-Alder.

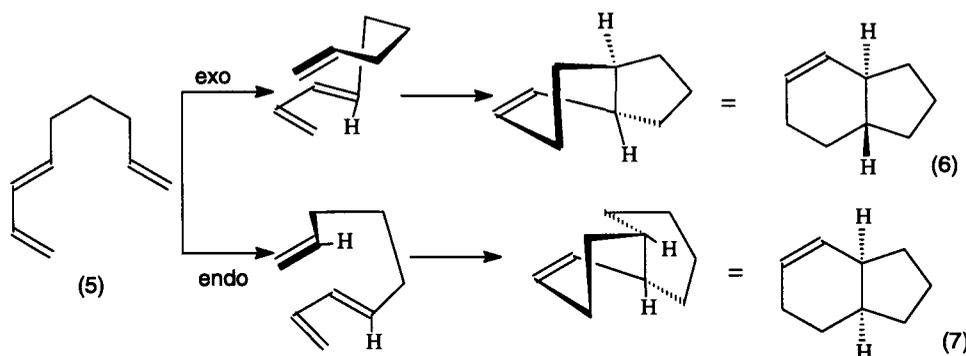


Figura 25. Formação de produtos *cis* ou *trans* a partir de intermediário *endo* ou *exo*.

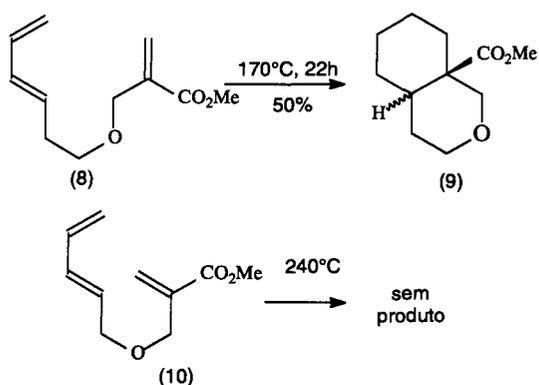


Figura 26. Exemplos de Diels-Alder intramoleculares.

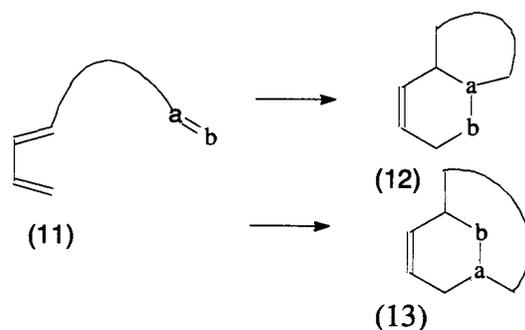


Figura 27. Regioquímica da reação de Diels-Alder intramolecular.

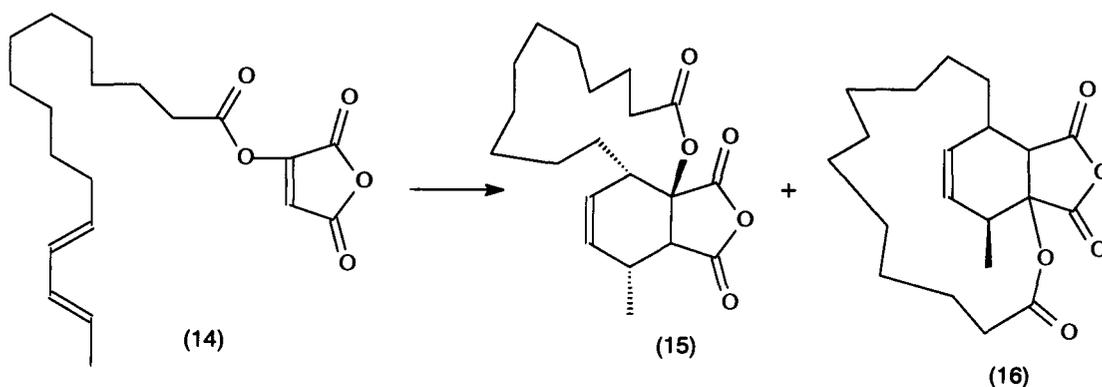
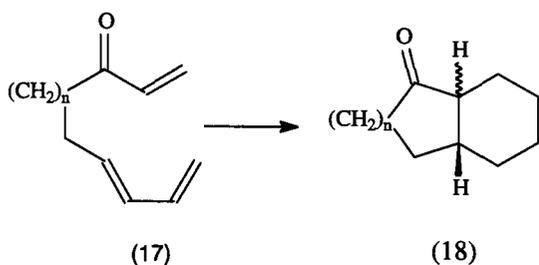


Figura 28. Uma das etapas da síntese da citochalasin A envolvendo Diels-Alder intramolecular.

Figura 29. Ciclização de compostos de diferentes números de carbono (n) levam à formação preferencial de produtos *cis*.

Reações Transanulares Diels -Alder (TADA)

As reações transanulares Diels-Alder (TADA) são uma versão especializada das reações intramoleculares. Esta variação tem sido

empregada na construção de moléculas macrocíclicas. A mobilidade conformacional do macrociclo, que contém 13, 14 ou 15 átomos de carbono, permite que o trieno possa estar disposto de forma que as duas unidades reacionais (dieno e dienófilo) possam estar próximas uma da outra. Assim, a probabilidade de que ocorra a adição [4+2] aumenta, uma vez que existe uma restrição espacial. No entanto, mesmo estando frente a frente, dieno e dienófilo precisam vencer uma barreira energética para formar o produto. A reação se processa pelo fornecimento de altas temperaturas (<200 °C). A adição de ácidos de Lewis e a utilização altas pressões favorecem a reação, fazendo com que as temperaturas reacionais necessárias sejam menores. As condições extremas de temperatura podem levar a outras reações, que competem entre si (migração de hidrogênio [1,5] e reações alderênicas), provocando a formação de misturas no produto reacional (BROCKSON e col., 2001).

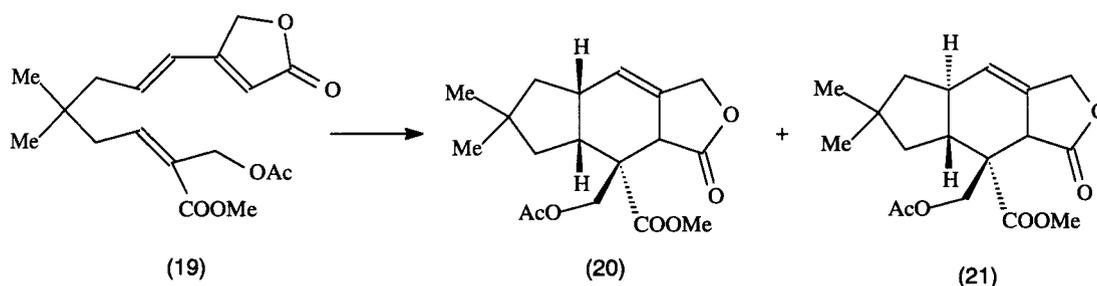


Figura 30. Etapa de Diels-Alder intramolecular da síntese do ácido marásmico.

No momento em que se processa a reação, os carbonos trigonais pertencentes ao trieno reacional se transformam em carbonos tetraédricos, formando quatro centros esteriogênicos no produto (Fig. 31).

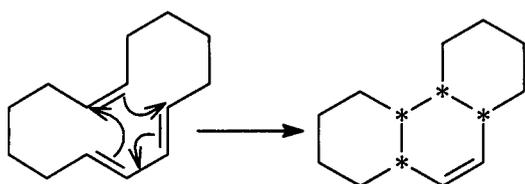


Figura 31. Formação de quatro centros quirais após reação transanular Diels-Alder.

Em geral, há um favorecimento do fechamento dos anéis internos à estrutura, quando a concentração do reagente é mínima (altas diluições). Muitos esteróides são preparados através destas reações, como, por exemplo, a aldosterona (COUTURIER e col., 1998) (Fig. 32).

Reações Diels –Alder Assimétricas

As reações de Diels-Alder passam por um estado de transição cíclico ordenado envolvendo 6 elétrons π . Esta organização permite prever a preferência entre estados de transição que levam a aductos diastereoméricos ou enantioméricos. Uma das formas para realizar este controle estérico, envolvendo a aproximação dos dienos aos dienófilos, pode ser realizada pela ajuda de um auxiliar ou indutor quiral que introduzirá no produto final um centro assimétrico. O indutor proporciona uma adição seletiva em uma das faces, ou seja, haverá impedimento parcial, o que redirecionará a adição [4+2] preferindo-se uma das faces. Ésteres, amidas e alguns ácidos, como o ácido acrílico, são utilizados como auxiliares quirais, os quais, por hidrólise, podem ser removidos do aducto com facilidade (KAGAN e

col., 1992; NARASAKA, 1991; KOZIKOWSKI e col., 1987).

Os auxiliares quirais têm ajudado na síntese de muitos produtos naturais. KOWASHI e col. (2004) propuseram o emprego de oxazolidinonas α,β -insaturadas para a síntese de produtos naturais com assimetria definida. Exemplo disso é a síntese de placortona G, A e B, que demonstraram atividade biológica sobre o músculo cardíaco. O uso destes auxiliares quirais está baseado na reação mostrada na Fig. 33 (EVANS e col., 1988; EVANS e col., 1990; KOWASHI e col., 2004).

Um dos grandes químicos que propôs diferentes auxiliares quirais foi Evans, que explorou o conceito de quelação associado ao estado de transição, desenvolvendo uma nova geração de auxiliares quirais. Esses auxiliares são baseados na conversão de álcoois a oxazolidinonas.

CARREIÑO e col. (1996) propuseram a emprego de auxiliares quirais como as sulfonilnaftoquinonas e as sulfonilbezoquinonas. Em seus trabalhos demonstraram quimiosseletividade da face π , em reações de Diels-Alder. A Fig. 34 demonstra algumas das interações que ocorrem entre a sulfobenzoquinonas e o dienófilo.

Fármacos como as estatinas também podem ser sintetizados com o uso de auxiliares quirais (KOZIKOWSKI e col., 1987). Após purificação e cristalização os autores obtiveram um enantiômero puro na proporção de 9:1 (Fig. 35).

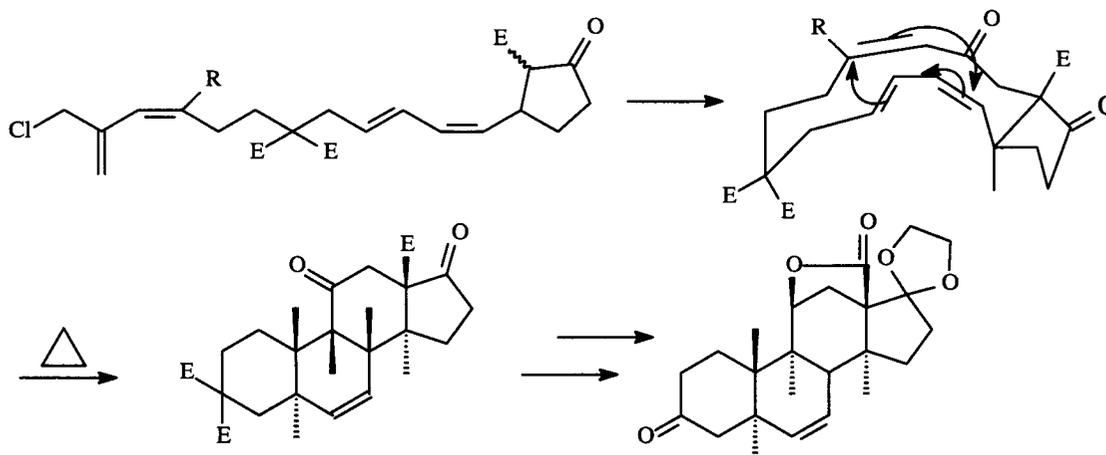


Figura 32. Construção de esteróides por TADA (Couturier e col., 1998).

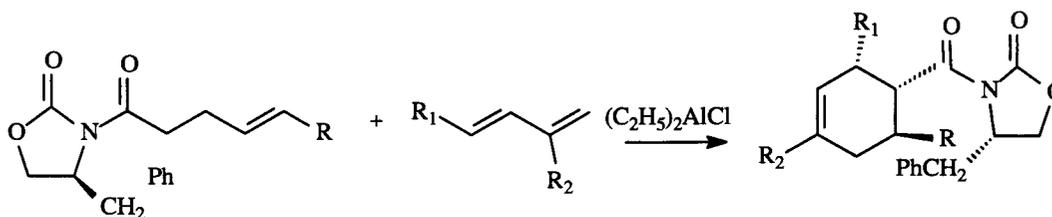


Figura 33. Utilização de oxazolidinonas como indutores ou auxiliares quirais.

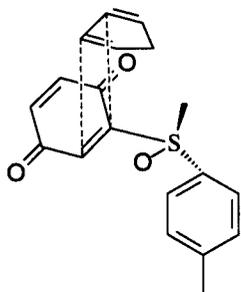


Figura 34. Diels-Alder assimétrica empregando-se sulfinilbenzoquinina quiral como dienófilo.

CICLOADIÇÕES DO TIPO 1,3-DIPOLAR

Estas cicloadições são classificadas como cicloadições [4+2] porque, assim como as reações de Diels-Alder, envolvem duas espécies, uma possuindo 4 elétrons π e a outra 2 elétrons π . O componente que possui 4 elétrons π é chamado de 1,3-dipolo ou simplesmente dipolo. O outro reagente (chamado de dienófilo nas reações de Diels-Alder) é denominado dipolarófilo ou

polarófilo (CAREY, 1990; BANERJI e SENGUPTA, 2001).

O nome 1,3-dipolo é decorrente de uma das formas canônicas de ressonância destes compostos onde as cargas negativas estão separadas por um átomo (Fig. 36).

Por serem classificadas como cicloadições [4+2], essas reações dividem características com as reações de Diels-Alder, como por exemplo, serem termicamente permitidas. Entretanto, o ciclo formado apresenta 5 membros, e não 6 como na Diels-Alder (Fig. 37). Devido aos dipolos apresentarem heteroátomos, estas reações são largamente utilizadas para a síntese de heterociclos (BANERJI e SENGUPTA, 2001).

Historicamente as reações de cicloadição 1,3-dipolar tiveram início em 1888 com a publicação de estudos envolvendo a cicloadição de compostos diazoalifáticos (HUISGEN, 1968). As azidas orgânicas foram a segunda classe de compostos estudados, em 1893. No entanto, o conceito de Reações de Cicloadição 1,3-dipolar surgiu somente em 1958, proposto por Huisgen.

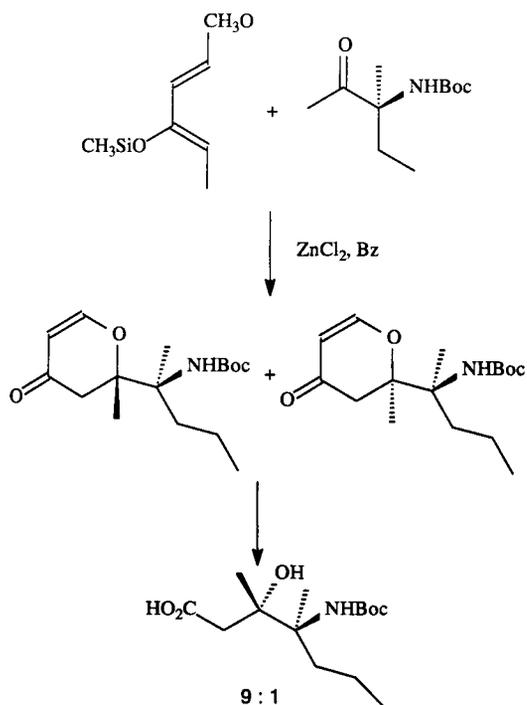


Figura 35. Síntese de estatinas.

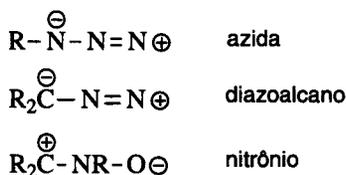


Figura 36. Alguns exemplos de 1,3-dipolos.

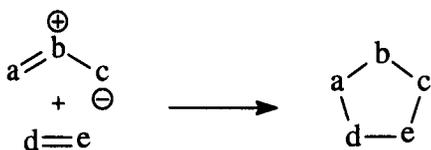


Figura 37. Esquema básico das cicloadições do tipo 1,3-dipolar.

Somente por volta de 1963 é que se propôs um mecanismo para este tipo de reação. O mecanismo proposto foi de reação em um único passo, concertado, onde duas ligações π dariam origem a duas novas ligações σ no estado de transição (CAREY, 2001). Em 1968, Firestone contestou a teoria de Huisgen propondo um outro tipo de mecanismo para explicar estas reações. A proposta de Firestone baseia-se em dois passos de reação com um intermediário discreto birradicalar (Fig. 38), sendo que o primeiro passo seria a etapa determinante da velocidade de reação (FIRESTONE, 1968).

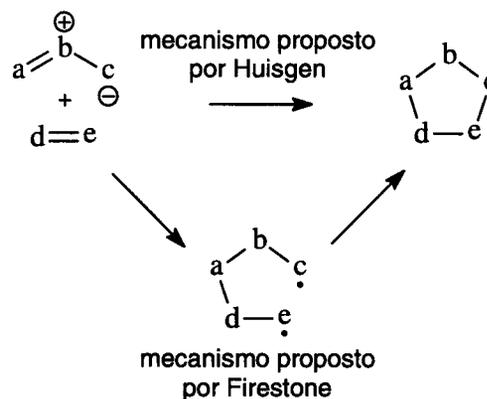


Figura 38. Mecanismos propostos por Huisgen e por Firestone.

A orientação dos reagentes em relação a regioquímica da reação foi outro ponto bastante discutido na época. Não havia uma explicação pelo mecanismo radicalar para a orientação e não estava claro porque, apesar da alteração nos substituintes ligados ao dipolo ou ao dipolarófilo, não havia uma regra para prever a orientação e nem uma explicação para a regioquímica encontrada para os produtos. A explicação só veio mais tarde, com o advento da Teoria do Orbital Molecular de Fronteira (FLEMING, 2001), descrevendo as Reações 1,3-dipolares como reações concertadas.

Regiosseletividade nas reações 1,3-dipolar

A regiosseletividade das reações 1,3-dipolar, em termos gerais, tem sido bem entendida pelo uso da teoria dos orbitais de fronteira. No entanto, alguns autores, como SUSTMANN e col., em dois trabalhos no ano de 1987, e CRAIG e col., no ano de 1994, sugerem que o componente orbital de fronteira é apenas uma aproximação do que ocorre efetivamente, pois outros fatores estão envolvidos no processo.

Quando o 1,3-dipolo e o dipolarófilo são assimétricos, há duas possibilidades de adição e, como nas reações de Diels-Alder, a orientação mais favorável será aquela que envolve a interação complementar entre os orbitais do 1,3-dipolo e do dipolarófilo. Na maioria das cicloadições dipolares ocorre a interação do orbital LUMO do dipolarófilo com o HOMO do 1,3-dipolo, há também um número significativo de sistemas em que esta relação é inversa. HOUK e col. (1973) mostraram um método simples e eficiente de entender uma variedade de cicloadições, aplicando a teoria de perturbações.

Com a utilização da equação Fukui-Klopman-Salem (equação 1) tem-se a estimativa da variação de energia (ΔE), podendo-se prever, como já mencionado, a regioquímica pela qual se dará a aproximação dos reagentes e supor qual aducto será formado.

A regioquímica das cicloadições 1,3-dipolar é influenciada pelos substituintes dos reagentes (TAMARIZ, 1998). Quando um dipolarófilo tem uma característica nucleofílica pronunciada, apresentando um grupo eletrão-doador em sua estrutura a reação se processará seletivamente, conduzindo ao aducto do tipo A (Fig. 39). Por outro lado, quando um grupo eletrão-aceptor estiver presente no dipolarófilo, a regioquímica preferencialmente será a do aducto B (PASCAL, 1992).

A Figura 40 mostra as energias dos orbitais HOMO e LUMO das espécies envolvidas, assim como os coeficientes dos orbitais atômicos que compõem os orbitais moleculares de fronteira do dipolo e do dipolarófilo.

Aplicando-se a equação 1, pode-se prever o regioisômero que irá se formar.

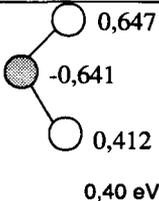
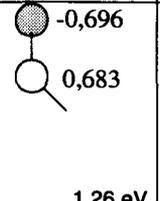
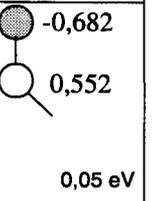
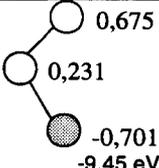
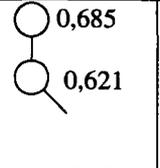
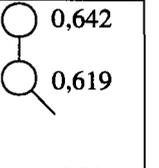
	óxido de nitrila	dipolarófilo com e ⁻ doador	dipolarófilo com e ⁻ doador
LUMO	 0,40 eV	 1,26 eV	 0,05 eV
HOMO	 -9,45 eV	 -9,99 eV	 -10,86 eV

Figura 40. Valores das energias e dos coeficientes dos orbitais de fronteira das espécies dipolo e dipolarófilo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo de revisão apresentou os aspectos teóricos, assim como mostrou algumas aplicações de diferentes reações de cicloadição. Muito se pode citar em relação à importância desse tópico na síntese orgânica, contudo o objetivo central do artigo concentrou-se na exposição dos fundamentos teóricos das reações de Diels-Alder e das reações de cicloadição 1,3-dipolares, que são largamente empregadas na construção de ciclos de 6 e de 5 membros.

O objetivo de sistematizar as informações contidas em livros e artigos especializados sobre a fundamentação teórica dessas reações foi alcançado, possibilitando-se uma leitura fácil para estudantes de Graduação e de Pós-Graduação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDER, K.; SCHUMACHER, M. Über den sterischen Verlauf von Dien-synthesen mit acyclischen Dienen - trans,trans-1,4-diphenyl-butadien, cis,trans-1,4-diphenyl-butadien, und cis,cis-1,4-diphenyl-butadien. **Justus Liebigs Ann. Chem.**, v. 571, n. 2, p. 87-107, 1951.

ALDER, K.; SCHUMACHER, M. Anwendungen der Dien-synthese für die Erforschung von Naturstoffen. **Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe**, v. 10, p. 1-118, 1953.

BAILEY, S. J.; THOMAS, E. J.; TURNER, W. B.; JARVIS J. A. J. Approaches to cytochalasan synthesis- macrocycle formation using an intramolecular diels-alder reaction. **J. Chem. Soc. Commun.**, v. 11, p. 474-475, 1978.

BANERJI, A.; SENGUPTA, P. **J. Ind. Institute of Sciences**. Ed. 81, Índia, p. 313-323, 2001.

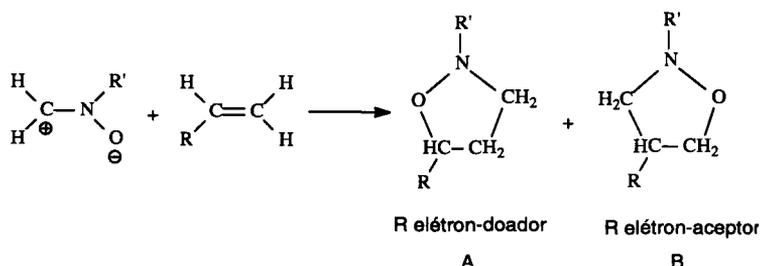


Figura 39: Regioquímica de uma reação 1,3-dipolar.

- BOECKMAN, R. K.; DEMKO, D. M. Stereocontrol in the intramolecular diels-alder reaction for a remarkable effect of overlap requirements in the connecting chain. *J. Org. Chem.*, v. 47, n. 9, p. 1789-1792, 1982.
- BORAH, H.; DEB, M.; BORUAH, R.; BHUYAN, P. Stereoselective intramolecular hetero Diels-Alder reactions of 1-oxa-1,3-butadienes: synthesis of novel annelated pyrrolo[1,2-a]indoles. *Tetrahedron Lett.*, v.46, n. 19, p. 3391-3393, 2005.
- BRIEGER, G. Synthetic transformation of natural products 1.1-methylene-2,10-methano-5,5,9-trimethyl-decahydronaphthalene. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 85, n. 23, p. 3783, 1963.
- BRIEGER, G.; BENNETT, J. N. The intramolecular diels-alder reaction. *Chem. Rev.*, v. 80, n. 1, p. 63-97, 1980.
- BROCKSOM, T. J.; NAKAMURA, J.; FERREIRA, M. L.; BROCKSOM, U. The Diels-Alder reaction: an update. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 12, n. 5, p. 597-622, 2001.
- CAREY, F. A.; SUNDERBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry**. Part B Reactions and Synthesis. 4th ed. New York: Kluwer Academic, Plenum, 2000. p. 349-353.
- CARLSON, R. G. *Ann. Rep. Med. Chem.*, n. 9, p. 270, 1974.
- CARREIÑO, M. C.; RUANO, J. L. G; TOLEDO, M. A.; URBANO, A.; REMOR, C. Z; STEFANI, V.; FISCHER, J. Influence of the sulfinyl group on the chemoselectivity and pi-facial selectivity of Diels-Alder reactions of (S)-2-(p-tolylsulfinyl)-1,4-benzoquinone. *J. Org. Chem.*, v. 61, n. 2, p. 503-509, 1996.
- CLAYDEN, J.; GREEVES N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. Oxford: Oxford University, 2001.
- COUTURIER, M.; DORY, Y. L.; ROUILARD, F. Ab initio and semiempirical corroboration of the observed stereoselectivity in the transannular Diels-Alder reaction leading to steroids. *Tetrahedron.*, v. 54, n. 34, p. 10089-10110, 1998.
- CRAIG, S. L.; STONE, A. J. Stereoselectivity and regioselectivity in diels-alder reactions studied by intermolecular perturbation theory. *J. Chem. Soc. Farad. Trans*, v. 90, n. 12, p. 1663-1668, 1994.
- DESIMONI. **Natural product synthesis through Pericyclic reactions**. Washington: Amer. Chem. Soc., 1983. p. 119-254
- EVANS, D. A.; CHAPMAN, K. T. BISAHA, J. Asymmetric diels-alder cyclo-addition reactions with chiral alpha, beta-unsaturated n-acyloxazolidinones. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 110, n. 4, p.1238-1256, 1988.
- EVANS, D. A.; RIEGER, D. L.; JONES, T. K.; KALDOR, S. W. Assignment of stereochemistry in the oligomycin/rutamycin/cytovaricin family of antibiotics - asymmetric-synthesis of the rutamycin spiroketal synthon. *J. Org. Chem.*, v. 55, n. 26, p. 6260-6268, 1990.
- FALLIS, A. G. The intramolecular diels-alder reaction - recent advances and synthetic applications. *Can. J. Chem.*, v. 62, n. 2, p. 183-234, 1984.
- FIRESTONE, R. A. On mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *J. Org. Chem.*, v. 33, n. 6, p. 2285, 1968.
- FLEMING, I. **Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions**. Cambridge: John Wiley, 1998.
- FUKUZAWA, S.; METOKI, K.; ESUMI, S. Asymmetric Diels-Alder reactions in supercritical carbon dioxided catalyzed by rare earth complexes. *Tetrahedron*, v. 59, n. 52, p. 10445-10452, 2003.
- GRAS, J. L.; BERTRAND, M. Cis-delta-5-octahydro-1-naphthalenones and cis-delta-5-decahydro-1-naphthalenones (cis-1-decalones) by stereoselective intra-molecular diels-alder reaction. *Tetrahedron Lett.*, n. 47, p. 4549-4552, 1979.
- HOUK, K. N. Frontier molecular-orbital theory of cycloaddition reactions. *Acc. Chem. Res.*, v. 8, n. 11, p. 361-369, 1975.
- HOUK, K. N.; SIMS, J.; DUKE, R. E.; STROZIER, R. W.; GEORGE, J. K. Frontier molecular-orbitals of 1,3 dipoles and dipolarophiles. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 95, n. 22, p.7287-7301, 1973.
- HUISGEN, R. On mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions a reply. *J. Org. Chem.*, v. 33, n. 6, p. 2291, 1968.
- KAGAN, H. B.; RIAANT, O. Catalytic asymmetric diels-alder reactions. *Chem. Review*. v. 92, n. 5, p. 1007-1019, 1992.
- KLEMM, L. H.; GOPINATH, K. W. An intramolecular diels-alder reaction - a simple synthesis of gamma-apopicropodophyllin. *Tetrahedron Lett.*, n. 19, p. 1243-1245, 1963.
- KOZIKOWSKI, A. P.; NIEDUZAK, T. R.; KONOIKE T.; SPRINGER, J. P. Pi-facial selection in intermolecular diels-alder reactions - total syntheses of (+)-actinobolin and (+)-5,6,10-triepi-actinobolin. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 109, n. 17, p. 5167-5175, 1987.
- MALVESTITI, I. **Estudo da reatividade do 1-fenilsulfenil-3-butildimetilsililoxi-1,3-butadieno**

- em condições de cicloadição (4+2). São Carlos: Instituto de Química, UFSCar, 1991. Dissertação de Mestrado.
- MANIKANDAN, S.; SHANMUGASUNDARAM, M.; RAGHUNATHAN, R. Competition between two intramolecular domino Knoevenagel hetero Diels-Alder reaction: a new entry into model pyranoquinoline derivatives. *Tetrahedron*, v. 58, n. 44, p. 8957-8962, 2002.
- MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry*. New York: John Wiley, 1985. p. 751-1034
- MARTIN, J. G.; HILL, R. K. Stereochemistry of the diels-alder reaction. *Chem. Rev.*, v. 61, n. 6, p. 537-562, 1961.
- MERACZ, I.; OH, T. Asymmetric Diels-Alder reaction in ionic liquids. *Tetrahedron Lett.*, v. 44, n. 34, p. 6465-6468, 2003.
- NARASAKA, K. Chiral lewis-acids in catalytic asymmetric reactions. *Synthesis*, n. 1, p. 1-11, 1991.
- OPPOLZER, W. Intramolecular [4+2] and [3+2] cycloadditions in organic-synthesis. *Angew. Chem.*, Int. Ed., Engl., v. 16, n. 1, p. 10-23, 1977.
- PARR, R.; YANG, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. New York: Oxford University, 1989.
- PASCAL, Y. L.; CHANETRAY, J.; VESSIERE, R.; ZEROVAL, A. Theoretical-study of 1,3-dipolar cycloadditions - influence of an activated alkene substituent on the transition-states and regioselectivity of nitrene addition. *Tetrahedron*, v. 48, n. 35, p. 7197-7208, 1992.
- ROMBOUTS, F.; BORGGRAEVE, W.; TOPPET, S.; COMPERNOLLE, F.; HOORNAERT, G. Intramolecular Diels-Alder reactions of *N*-alkenyl-2(1*H*)-pyrazinones: generation of a novel type of *cis*-1,7-naphthyridine. *Tetrahedron Lett.*, v. 42, n. 42, p. 7397-7399, 2001.
- SAMMAKIA, T.; JOHNS, D. M.; KIM, G.; BERLINER, M. A. Remote asymmetric induction in an intramolecular ionic Diels-Alder reaction: Application to the total synthesis of (+)-dihydrocompactin. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, n. 18, p. 6504-6505, 2005.
- SAROVA, G.; BERBERAN-SANTOS, M. Kinetics of the Diels-Alder reaction between C₆₀ and acenes, *Chem. Phys. Lett.*, v. 397, n. 4-6, p. 402-407, 2004.
- SAROVA, G.; BERBERAN-SANTOS, M. Erratum to: 'Kinetics of the Diels-Alder reaction between C₆₀ and acenes' [Chem. Phys. Lett. 397 (2004) 402]. *Chem. Phys. Lett.*, v. 400, n. 1-3, p. 271, 2004.
- SAUER, J.; SUSTMANN, R. Mechanistic aspects of diels-alder reactions - a critical survey. *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl., v. 19, n. 10, p. 779-807, 1980.
- SMITH, D. A.; HOUK, K. N.; SAKAN, K. Stereoselectivities of thermal and lewis acid-catalyzed intramolecular diels-alder reactions of internally activated dienophiles to form 5-11 membered rings. *Tetrahedron Lett.*, v. 27, n. 40, p. 4877-4880, 1986.
- SMITH, M. *Organic Synthesis*. New York: McGraw-Hill, 1994. Cap. 11.
- SOLOMONS, T. W. G. *Organic Chemistry*, 6th Ed. New York: John Wiley, 1996.
- SPINO, C. *Some Features of [4+2]- e [2+2]-Cycloadditions*. São Carlos: UFSCar, 2001.
- SUSTMANN, R.; SICKING, W., PMO analysis of cycloadditions: regioselectivity and reactivity in cycloadditions of formonitrile oxide. *Chem. Ber.*, v. 120, n. 9, p. 1471-1480, 1987.
- SUSTMANN, R.; SICKING, W. Pmo analysis of cycloadditions: regioselectivity and reactivity in cycloadditions of diazomethane. *Chem. Ber.*, v. 120, n. 10, p. 1653-1658, 1987.
- SUSTMANN, R.; SICKING, W.; HUISGEN, R., The high reactivity of the *cis* double-bond in 1,3-dipolar cycloadditions of nitrones - a molecular-orbital theoretical-analysis. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 117, n. 38, p. 9679-9685, 1995.
- TAMARIZ, J.; MENDEZ, F.; GEERLINGS, P. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions: A DFT and HSAB principle theoretical model. *J. Phys. Chem. A*, v. 102, n. 31, p. 6292-6296, 1998.
- VARMA, R.; GANGA, V.; SURESH, E. Diels-Alder reactions of bis(spirodienone) derivatives of calix[4]arene with acetylenes: highly regio- and stereoselective synthesis of bisbicyclo[2.2.2]octenone derivatives. *Tetrahedron Lett.*, v. 46, n. 17, p. 3061-3063, 2005.
- VIJAYA, R.; DINADAYALANE, T.; SASTRY, G. Diels-Alder reactions between five-membered dienes and acetylene. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 589-590, p. 291-299, 2002.
- WANG, G.; CHEN, Z.; MURATA, Y.; KOMATSU, K. [60]Fullerene adducts with 9-substituted anthracenes: mechanochemical preparation and retro Diels-Alder reaction. *Tetrahedron*, v. 61, n. 20, p. 4851-4856, 2005.

XIAO, Y.; MALHOTRA, S. Diels-Alder reactions in pyridinium based ionic liquids. **Tetrahedron Let.**, v. 45, n. 45, p. 8339-8342, 2004.

ZHENG, L.; WHANG, T.; WEI, Z.; XIANG, J.; BAI, X. A novel intramolecular cyclization involving indolozapines. **Tetrahedron Let.**, v. 46, n. 20, p. 3529-3532, 2005.

Endereço para correspondência:

Prof.^a Dr. Adriana Raffin Pohlmann
Instituto de Química/UFRGS
Av. Bento Gonçalves, 9500, Campus do Vale
91501-970 Porto Alegre, RS
e-mail: pohlmann@iq.ufrgs.br

Recebido em: 3.1.2005.

Aceito em: 10.5.2005.

Revisto em: 30.5.2005.