

5. Reações de Adição Nucleofílica

5.1. Aspectos Gerais das Reações de Adição Nucleofílica

5.2. Adição de Água

5.3. Adição de Álcoois

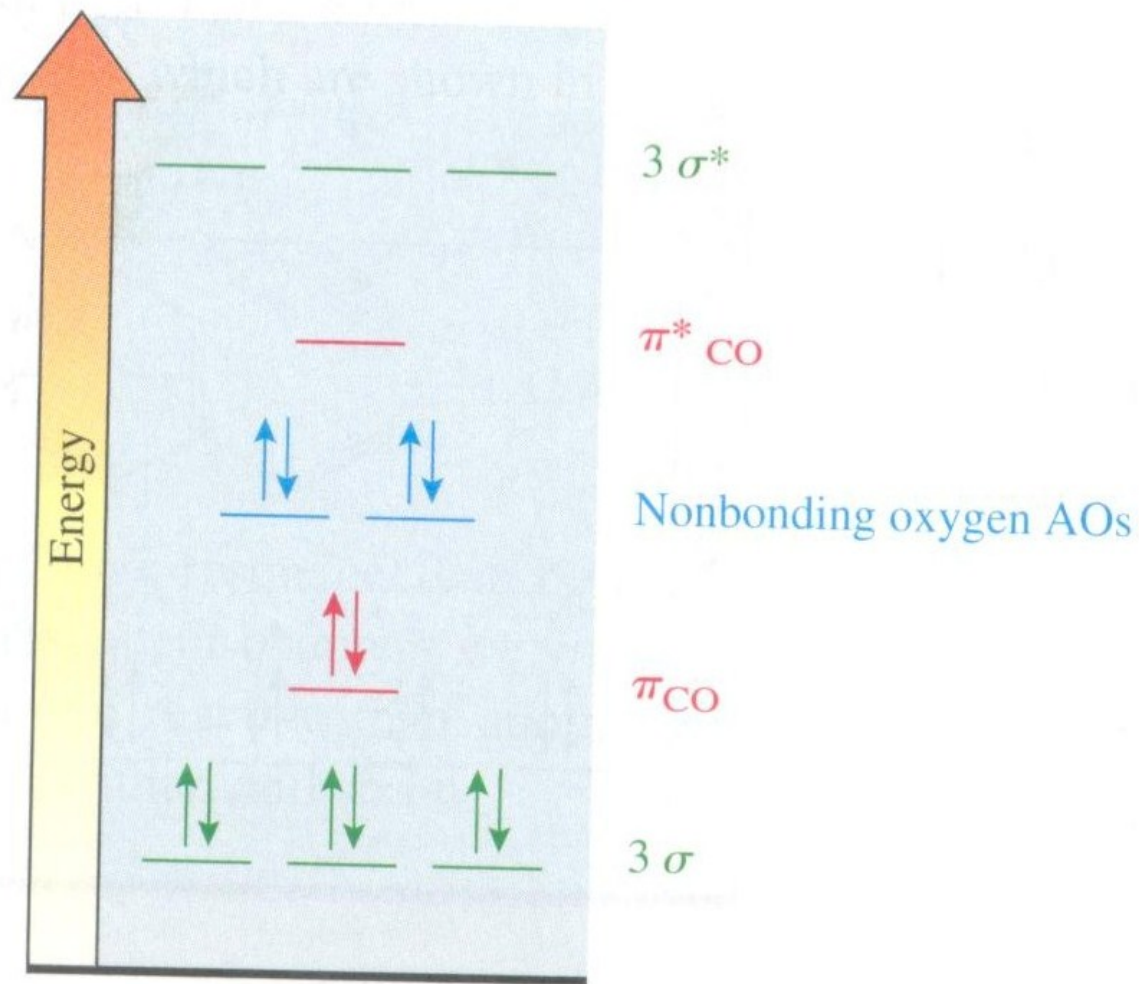
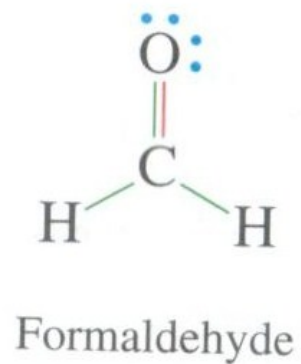
5.4. Reação de Aldeídos e de Cetonas com Aminas

5.5. Adição de HCN

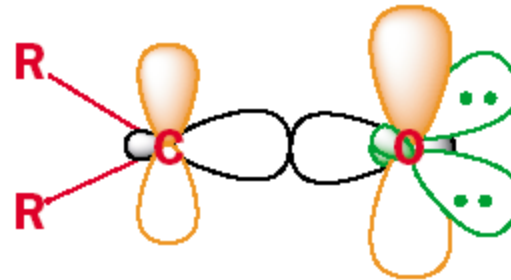
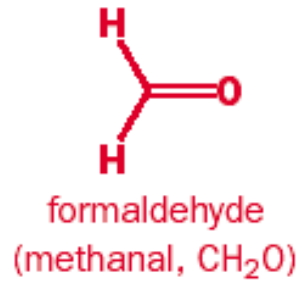
5.6. Adição de Organometálicos

5.7. Reduções com NaBH_4 e com LiAlH_4

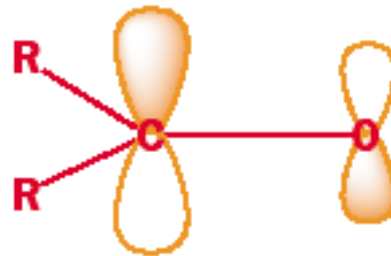
5.1. Aspectos Gerais das Reações de Adição Nucleofílica



Os Orbitais da Ligação π C=O



complete diagram of filled
orbitals of C=O bond



empty, antibonding π^* orbital

Diagrama de Orbitais das Ligações π C=O e C=C

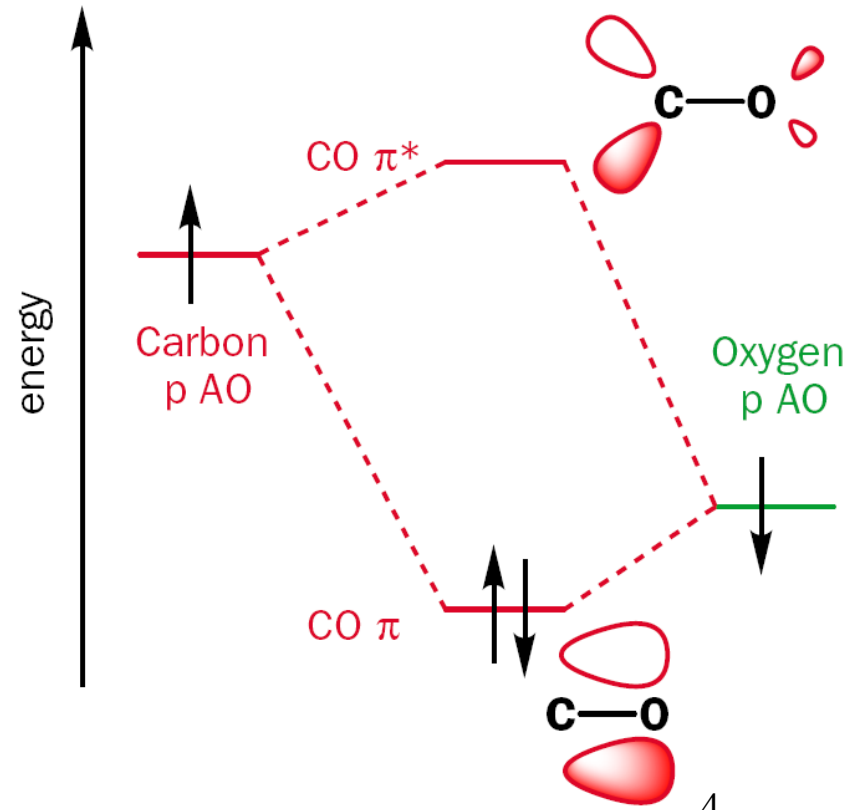
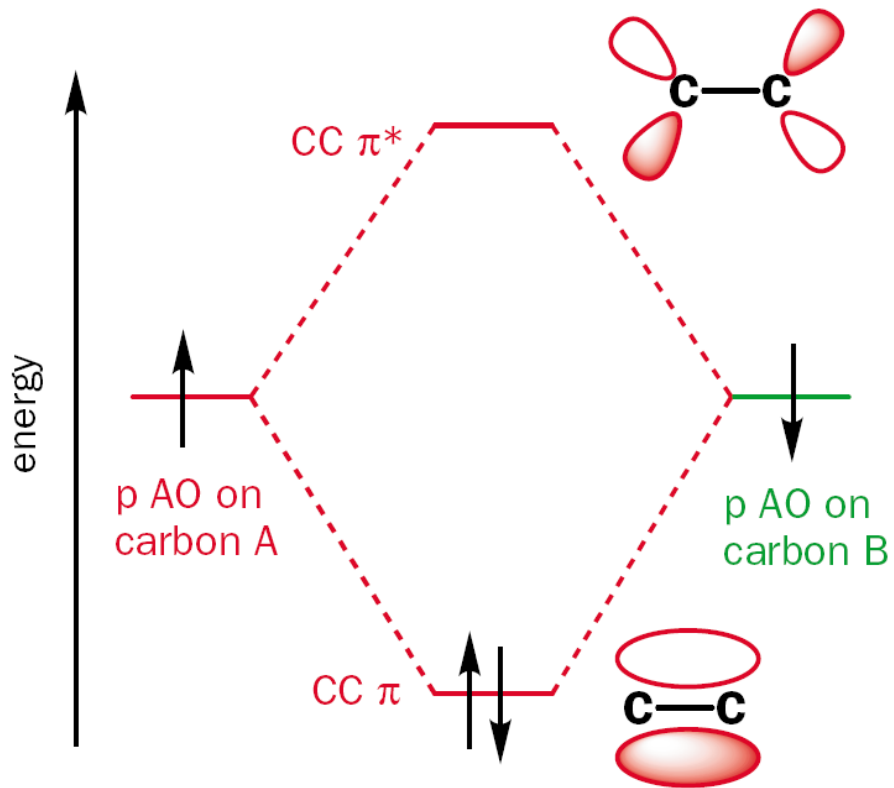
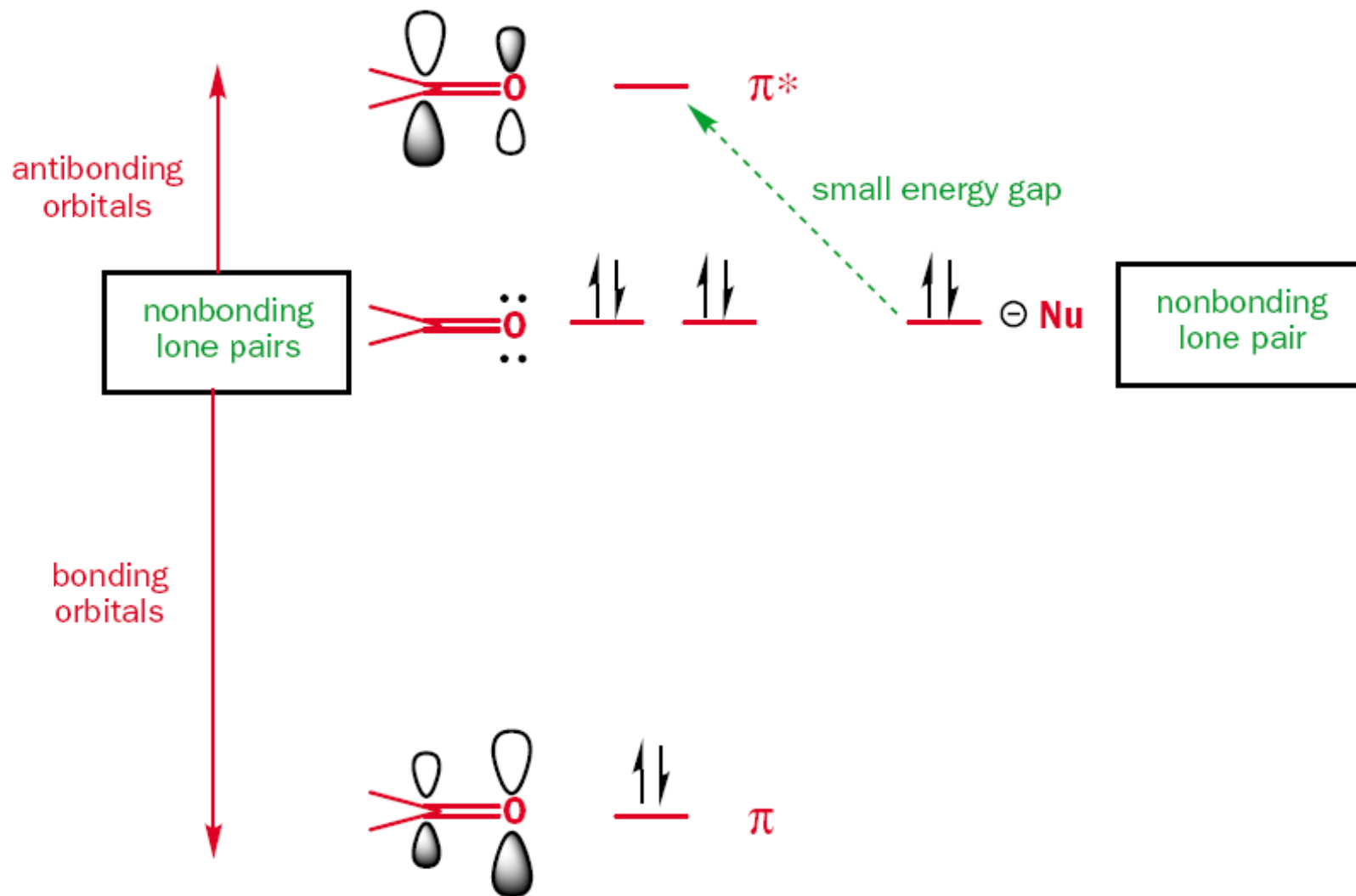
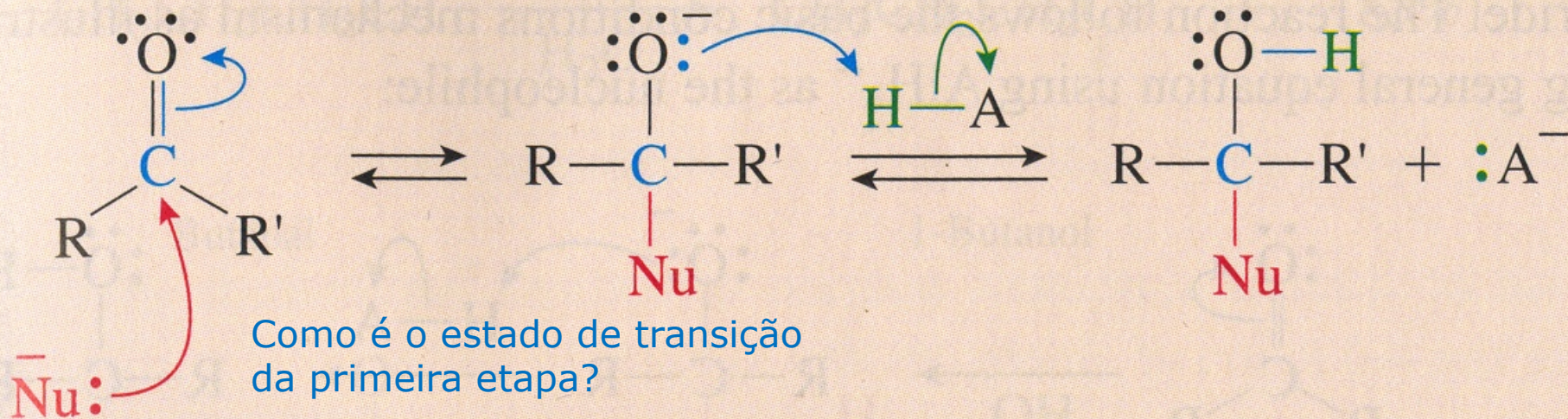


Diagrama de Orbitais da Ligação π C=O e do Nu



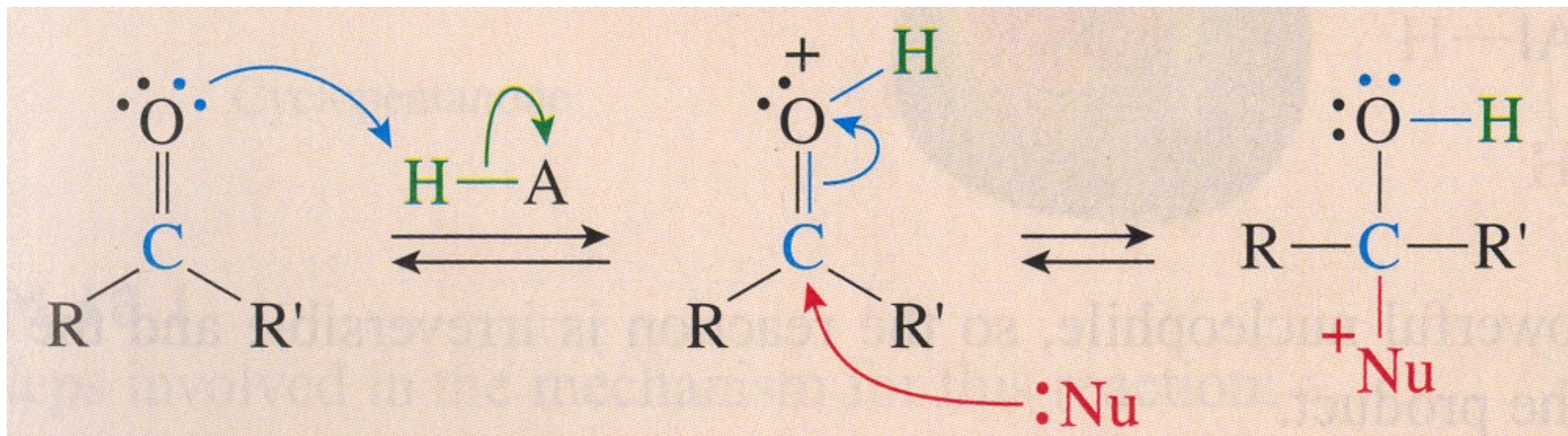
Mecanismo Geral da Adição Nucleofílica à Carbonila em Meio Básico



Observações:

- O nucleófilo pode ser também uma espécie neutra em alguns casos.
- A protonação pode ser feita pelo solvente (H_2O ou ROH , por exemplo) ou por um ácido que é adicionado em uma segunda etapa.

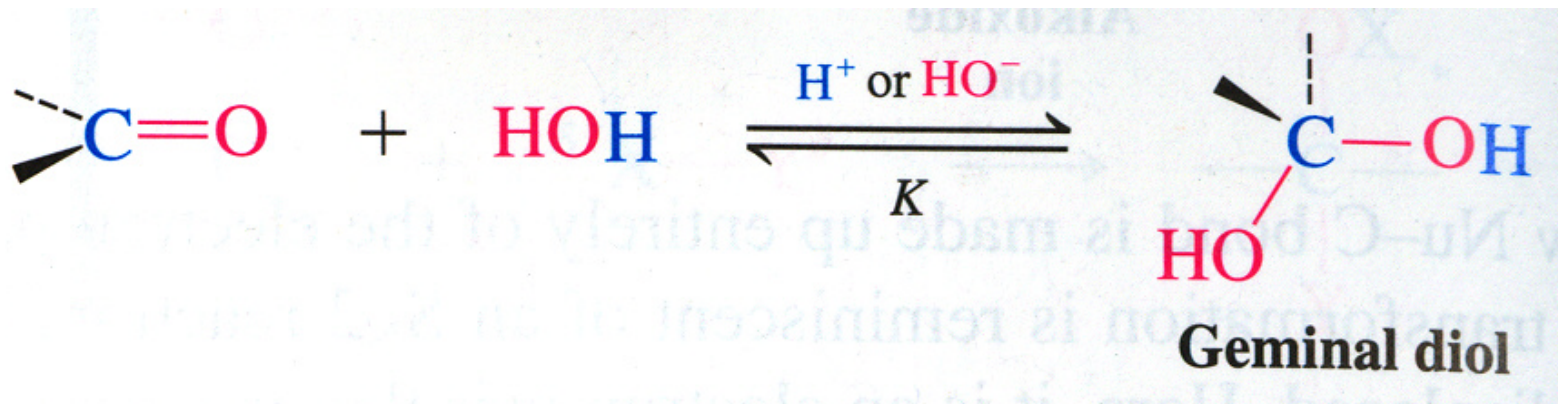
Mecanismo Geral da Adição Nucleofílica em Meio Ácido



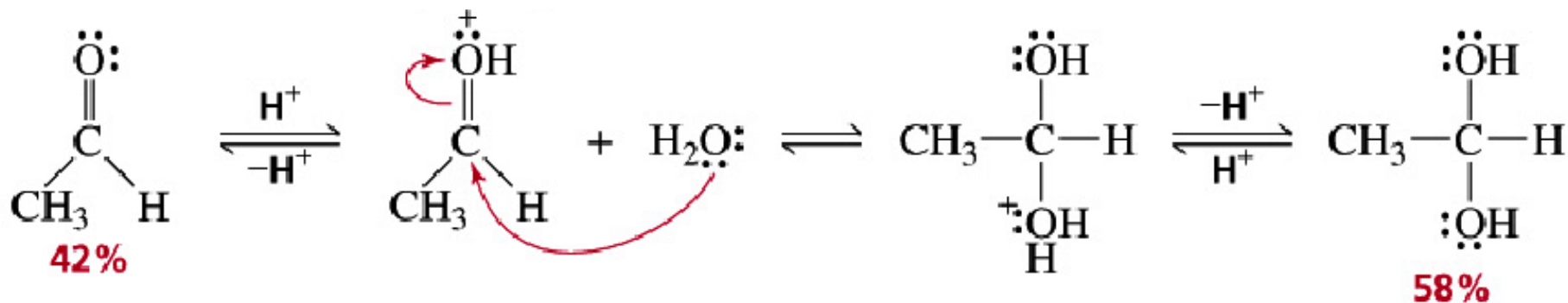
- ✓ Como é o estado de transição da segunda etapa?
- ✓ Notar que o nucleófilo é uma espécie neutra.
- ✓ Qual deve ser a etapa lenta da reação acima?

5.2. Adição de Água

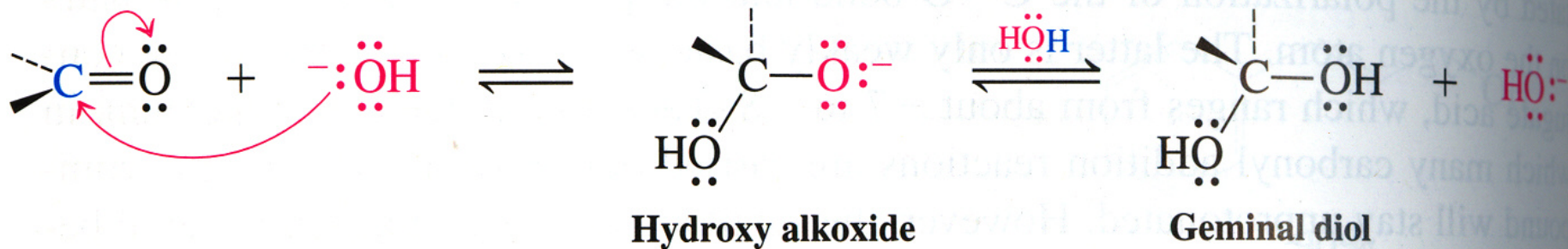
- ✓ A adição de água a aldeídos e cetonas leva à formação de dióis geminais (ou hidratos).
- ✓ A reação pode ocorrer com catálise ácida ou básica.
- ✓ Normalmente, não é possível isolar a maioria dos gem-dióis da solução aquosa.
- ✓ Mecanismo em meio básico? e em ácido?



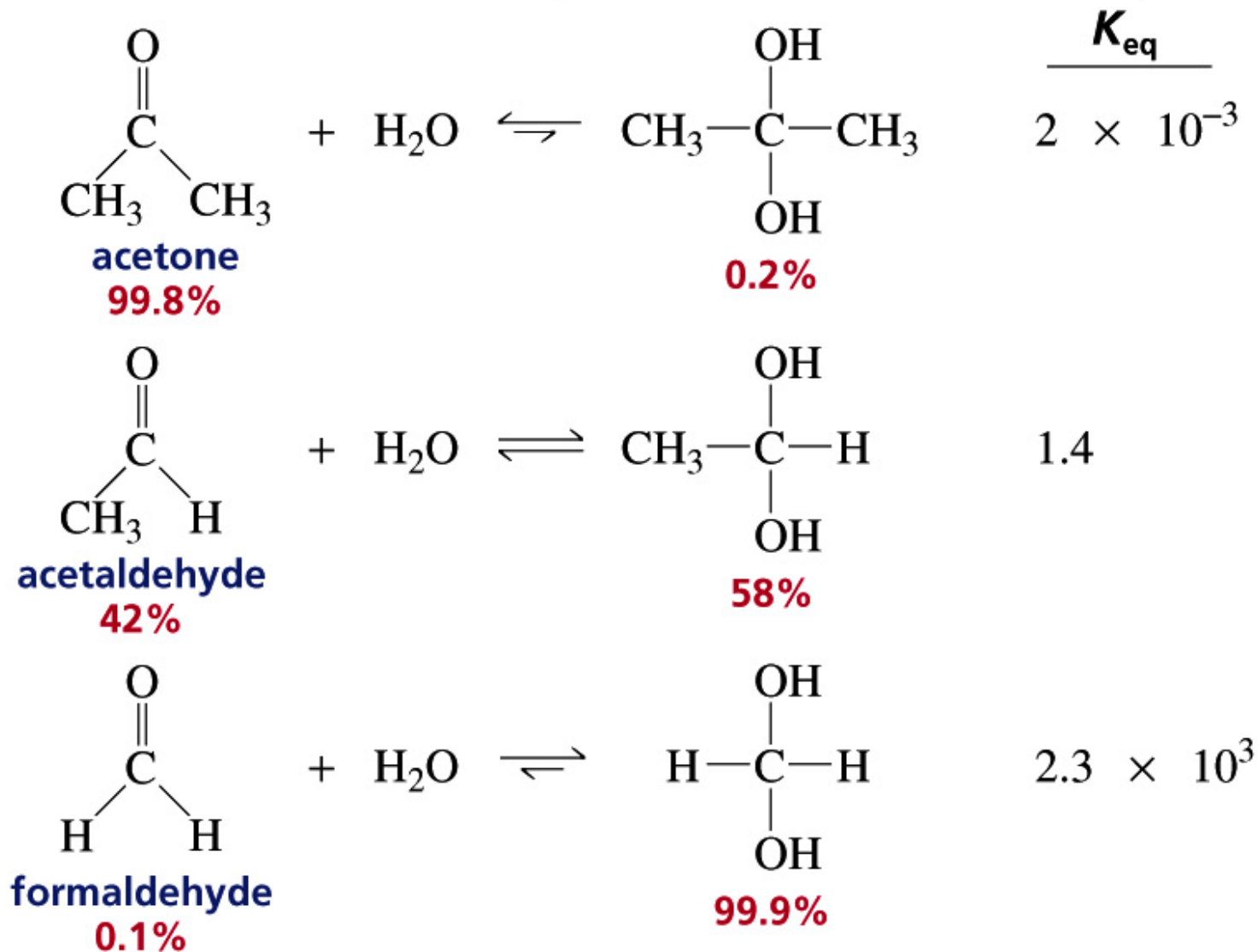
Mecanismo em Condições Ácidas



Mecanismo em Condições Básicas



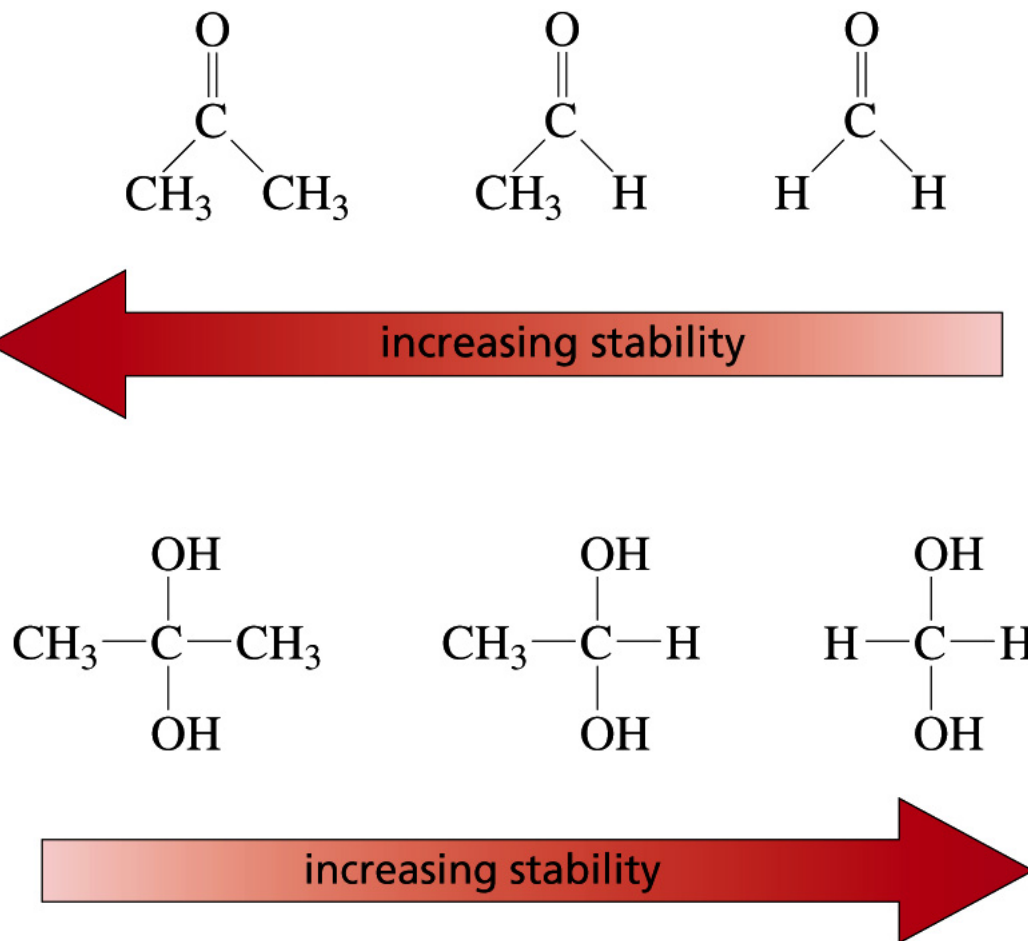
Constantes de Equilíbrio de Hidratação



A reação de adição de água é um equilíbrio, que pode estar deslocado para direita ou esquerda, dependendo da estrutura do composto carbonílico.

Constantes de Equilíbrio de Hidratação

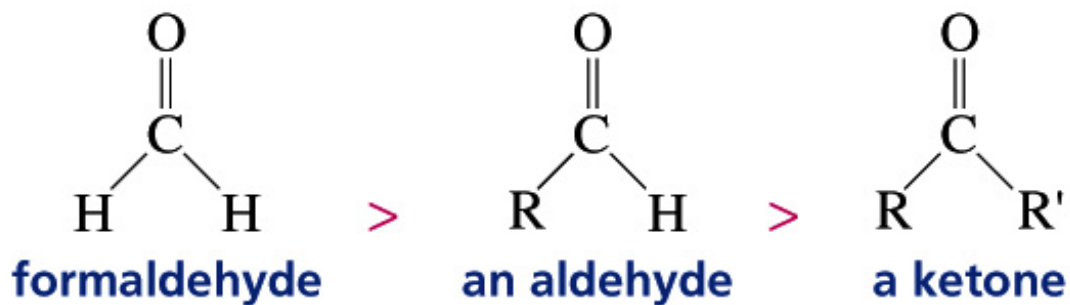
- ✓ A constante de equilíbrio da reação depende da estabilidade relativa dos reagentes e dos produtos.



Reatividade de Compostos Carbonílicos

- ✓ Efeito +I do grupo alquílico.
- ✓ Um aldeído tem carga parcial positiva maior na carbonila do que uma cetona.

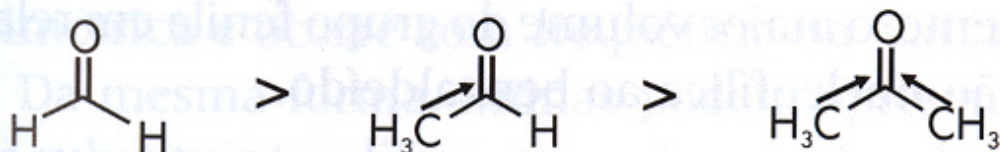
relative reactivities



Reatividade de Compostos Carbonílicos

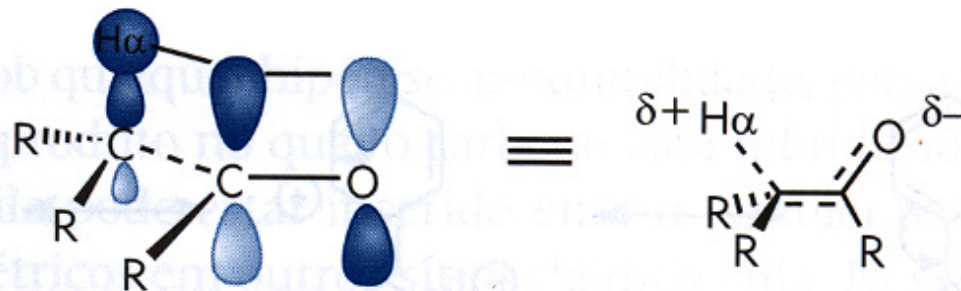
b Efeito eletrônico: hiperconjugação

Eletrofilicidade



grupos metilas doam elétrons para o grupo carbonila

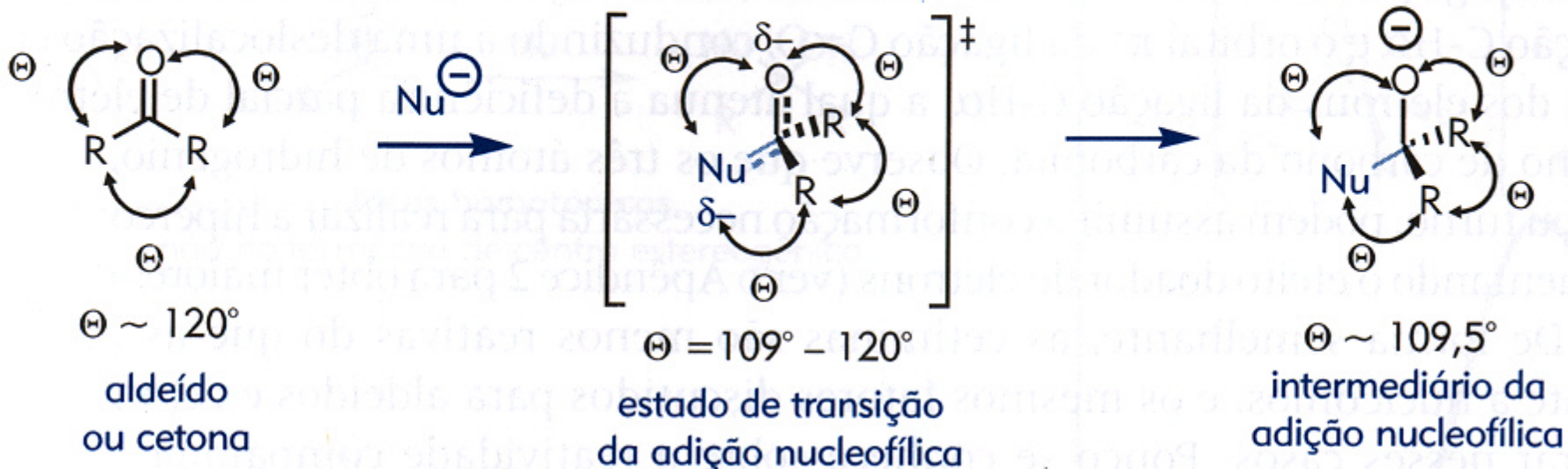
a doação de elétrons ocorre por hiperconjugação



Reatividade de Compostos Carbonílicos

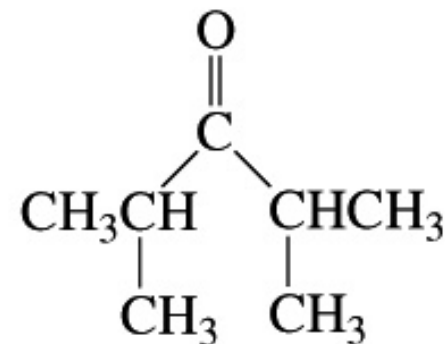
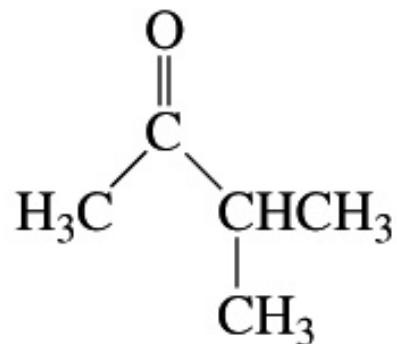
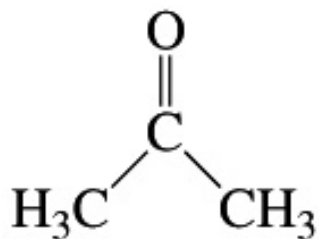
- ✓ Tensão estérica.
- ✓ Tensão estérica maior no hidrato (sp^3 , 109°) do que no composto carbonílico (sp^2 , 120°).

a Efeito estérico



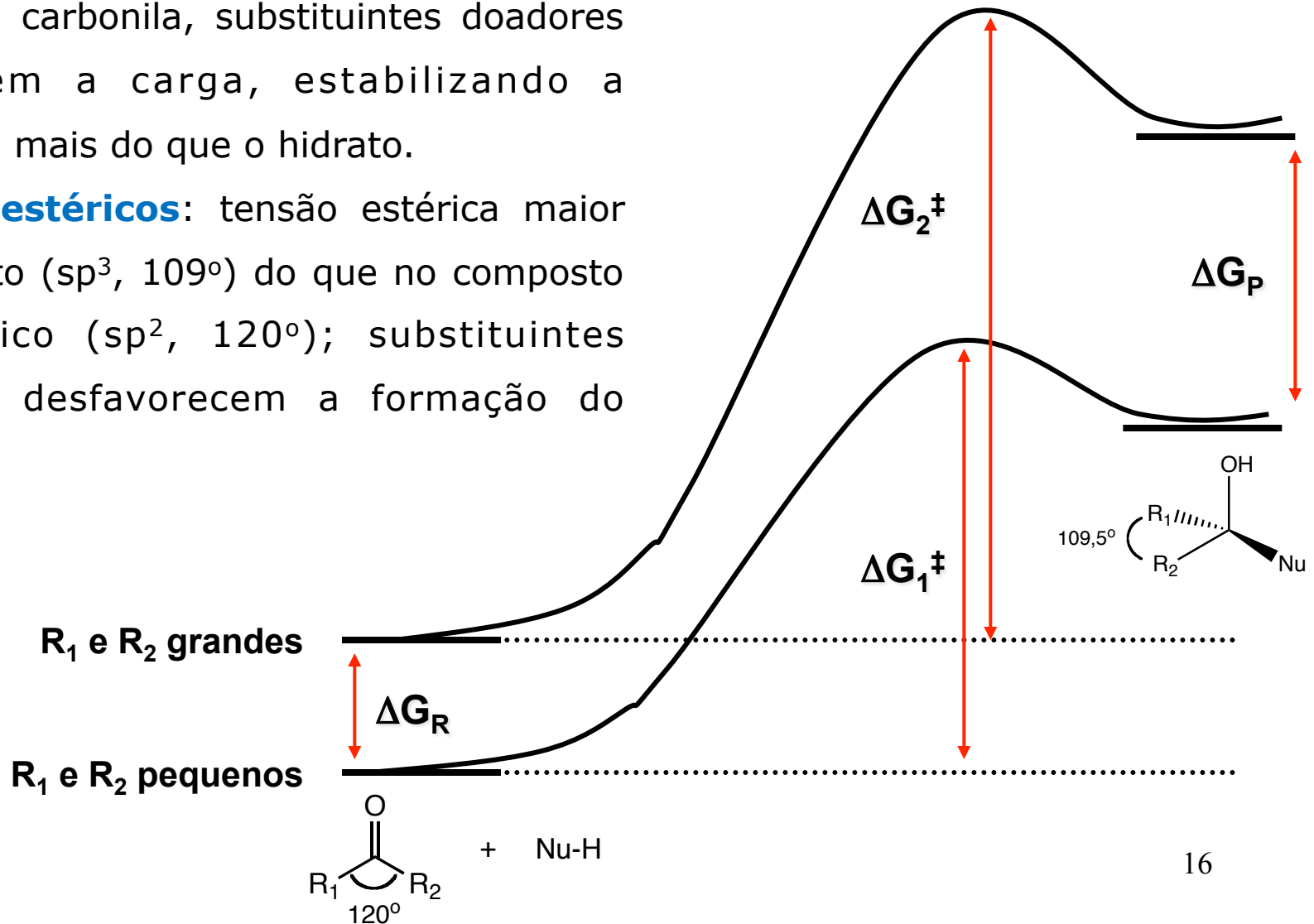
Reatividade de Compostos Carbonílicos

✓ Qual deve ser a ordem de reatividade nas cetonas abaixo?



Reatividade e Equilíbrio na Reação de Aldeídos e Cetonas

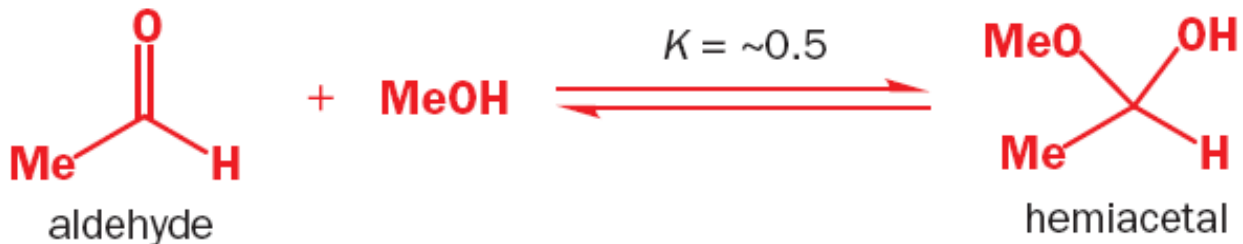
- ✓ **Efeitos eletrônicos:** Maior separação de carga na carbonila, substituintes doadores diminuem a carga, estabilizando a carbonila mais do que o hidrato.
- ✓ **Efeitos estéricos:** tensão estérica maior no hidrato (sp^3 , 109°) do que no composto carbonílico (sp^2 , 120°); substituintes grandes desfavorecem a formação do hidrato.



5.3. Adição de Alcóois

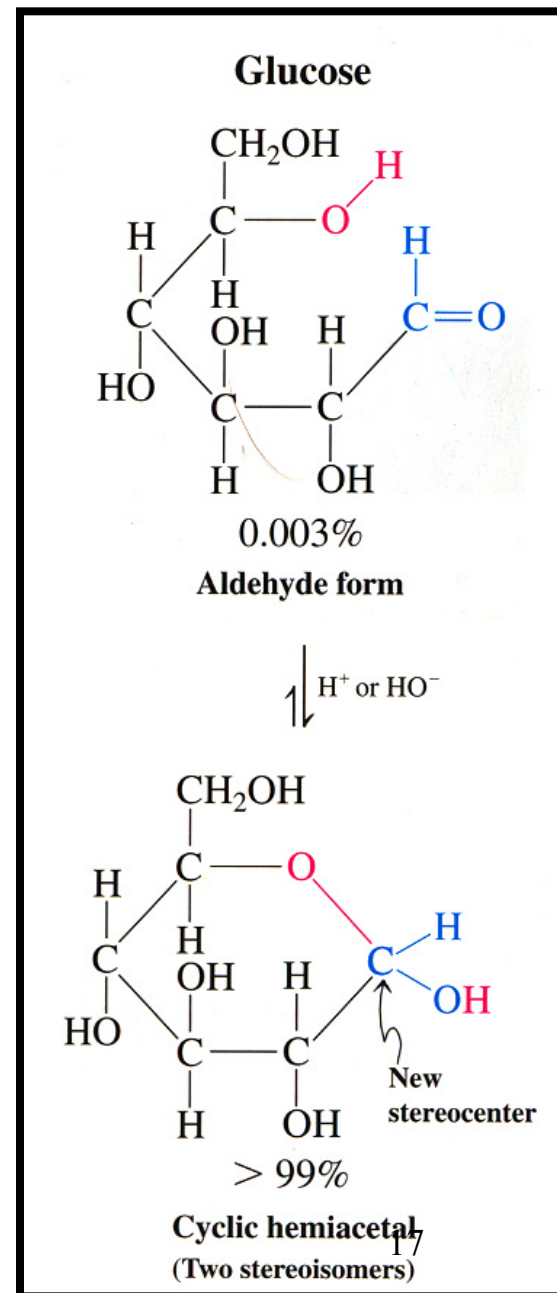
i) Formação de hemiacetais

Exemplo a partir de aldeídos:

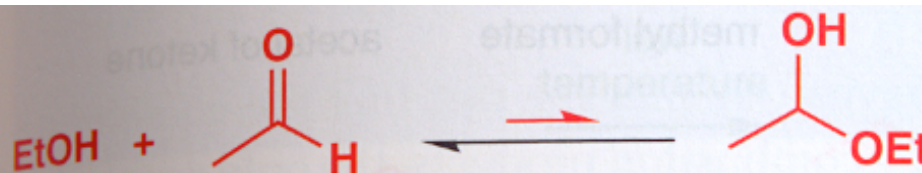


$$K = \frac{[\text{hemiacetal}]}{[\text{aldehyde}][\text{MeOH}]}$$

Pode ocorrer com catálise ácida ou básica. Como com a hidratação, o equilíbrio normalmente favorece o composto carbonílico. A maioria dos hemiacetais não é estável o suficiente para ser isolado. Exceções ocorrem na química de açúcares, onde temos um hemiacetal cíclico.



Intermolecular:

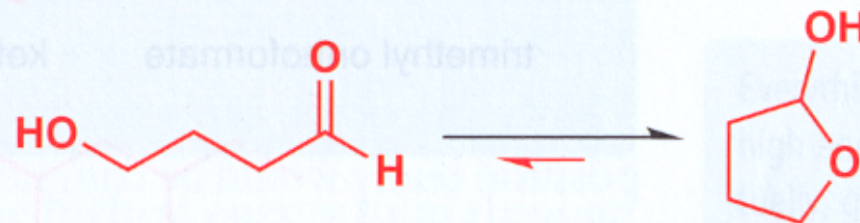


ΔH is small and negative because C=O double bond is slightly less stable than 2 x C–O single bonds

ΔS is negative because the one molecule of product is intrinsically less disordered than the two molecules of starting material

Since $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, ΔG is positive and the equilibrium lies to the left

Intramolecular:

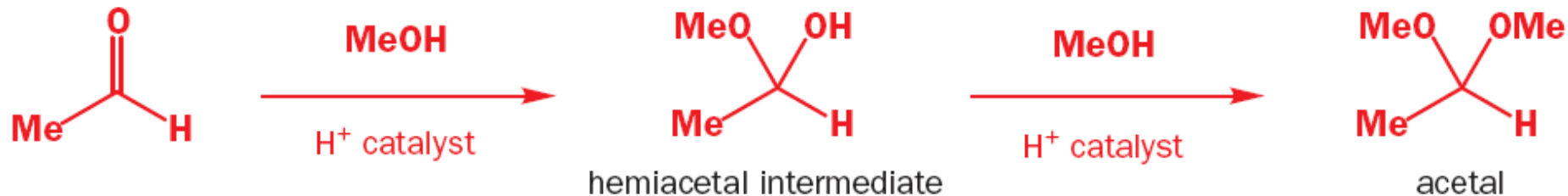


ΔH is again small and negative because C=O double bond is slightly less stable than 2 x C–O single bonds

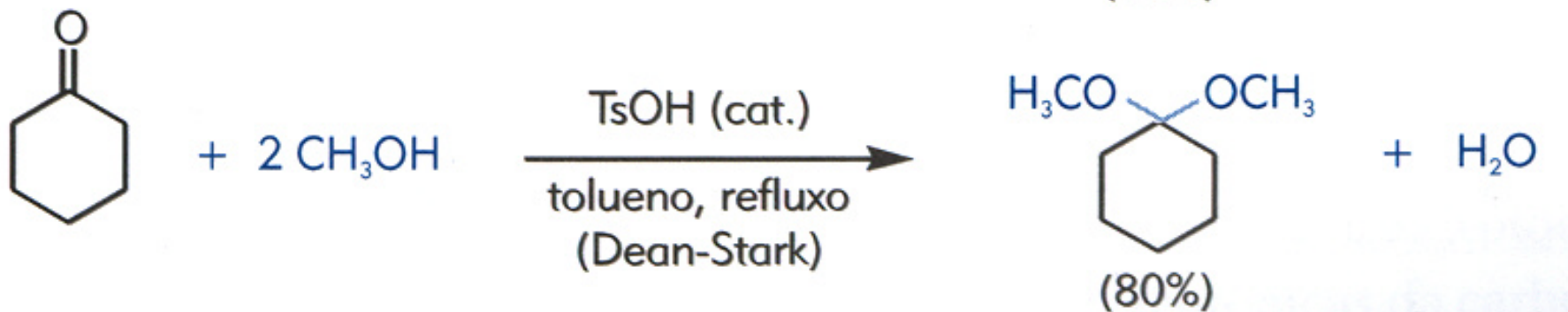
ΔS is no longer negative: there is no decrease in the number of molecules in this reaction

Since $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, ΔG is negative and the equilibrium lies to the right

ii) Formação de acetais



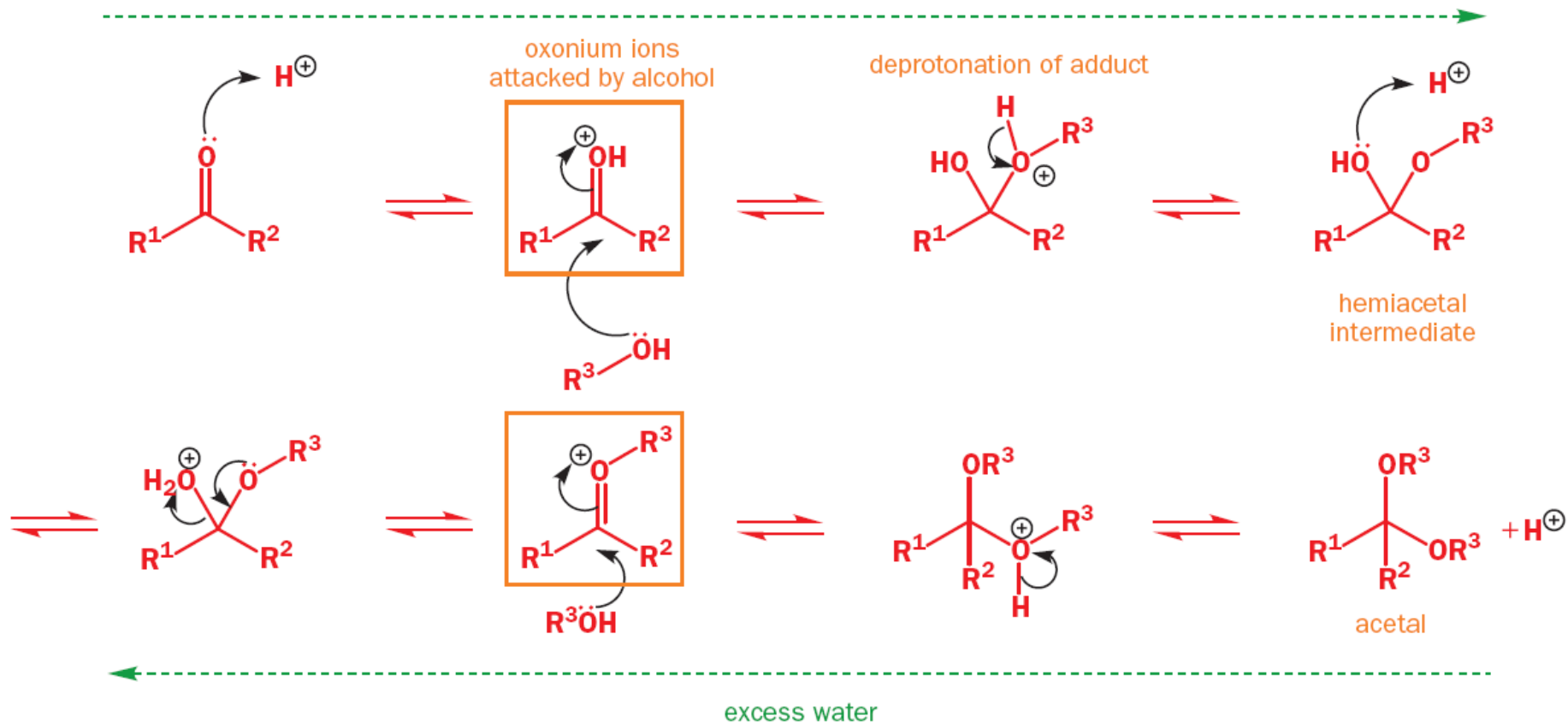
- ✓ Mecanismo?
- ✓ A formação do acetal poderia ser realizada com catálise básica?
- ✓ A reação de formação de acetais é reversível.
- ✓ Como o equilíbrio pode ser deslocado para o composto carbonílico? E para a formação do acetal?



Mecanismo da Formação de Acetais: **Catálise Ácida**

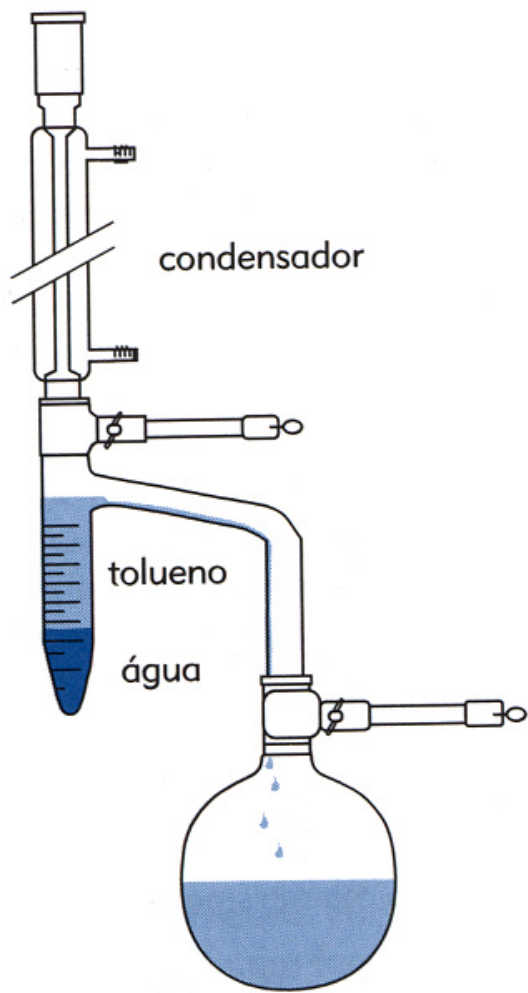
acid-catalysed acetal formation

excess alcohol, removal of water



Como seria a reação com catálise básica?

Dean-Stark (separador de água) para deslocar equilíbrio

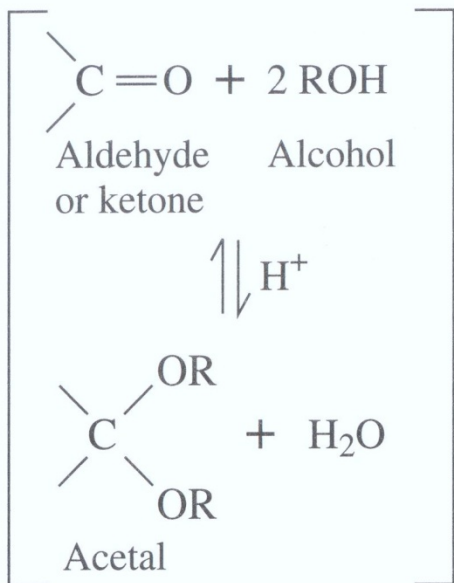


reagentes + tolueno + HX
(sob aquecimento)

- ▲ Representação esquemática do sistema Dean-Stark.



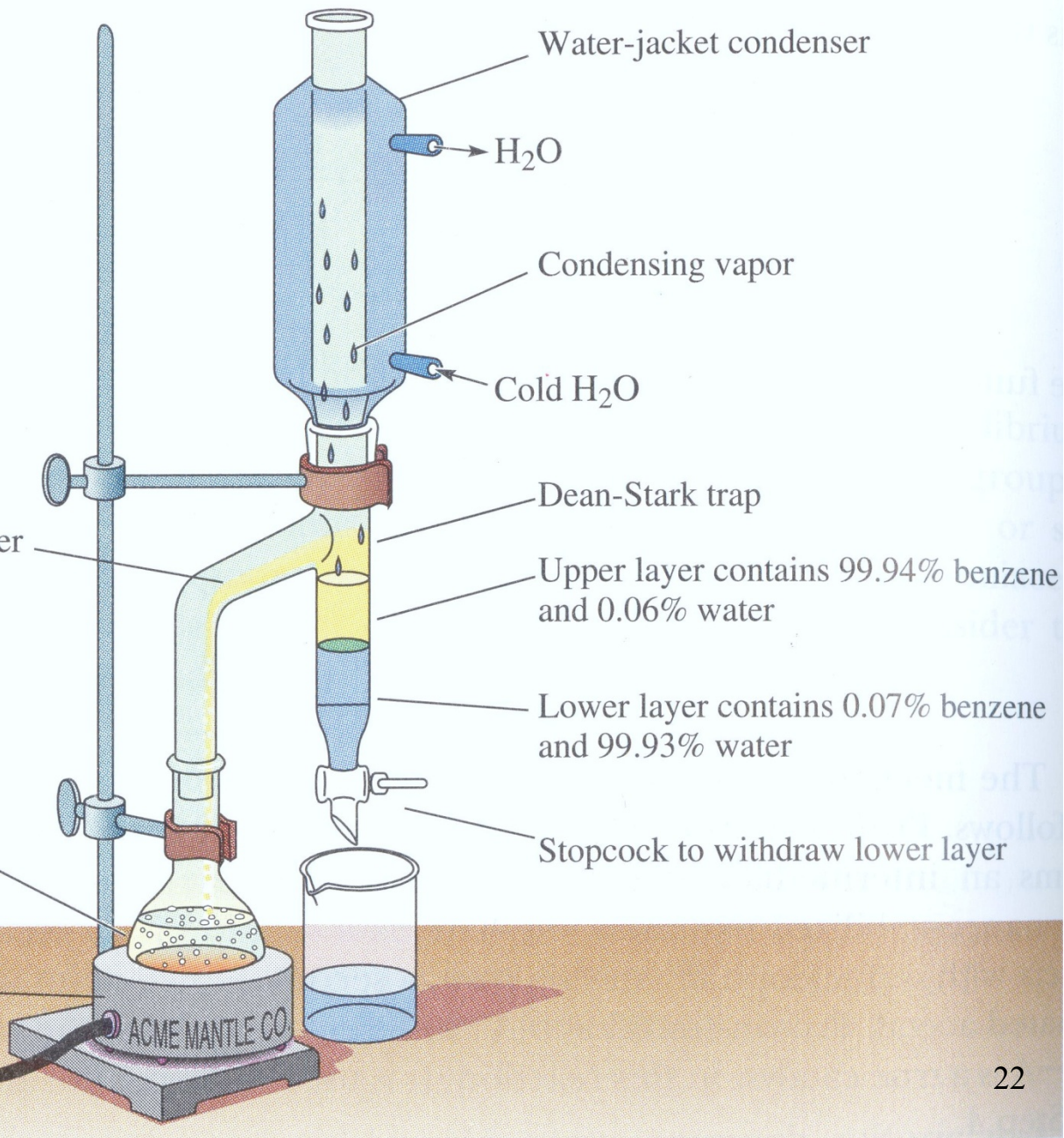
Dean-Stark



Vapor rising toward condenser contains 91% benzene and 9% water

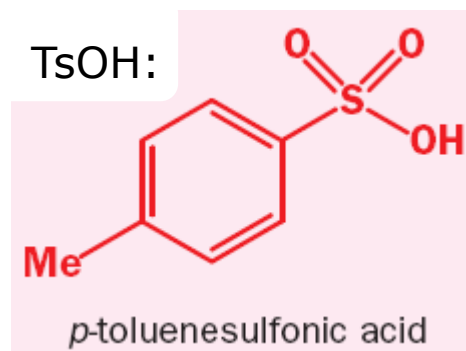
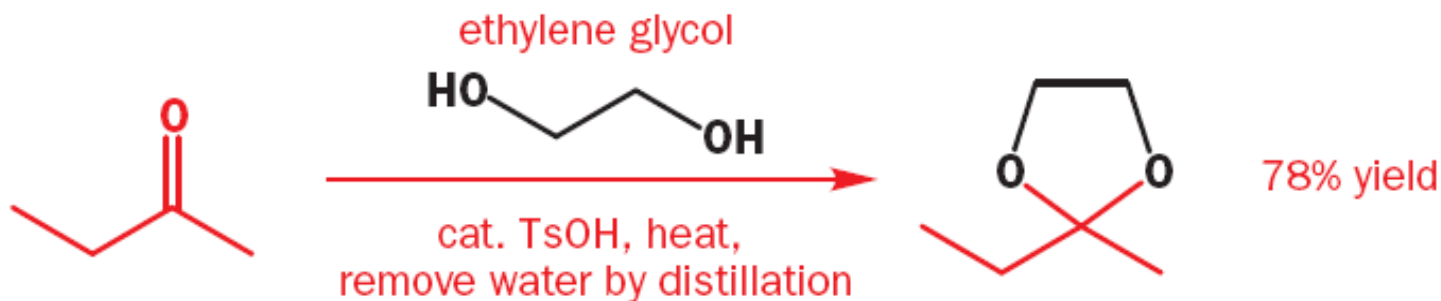
Chemical reaction taking place in reaction vessel

Heat source

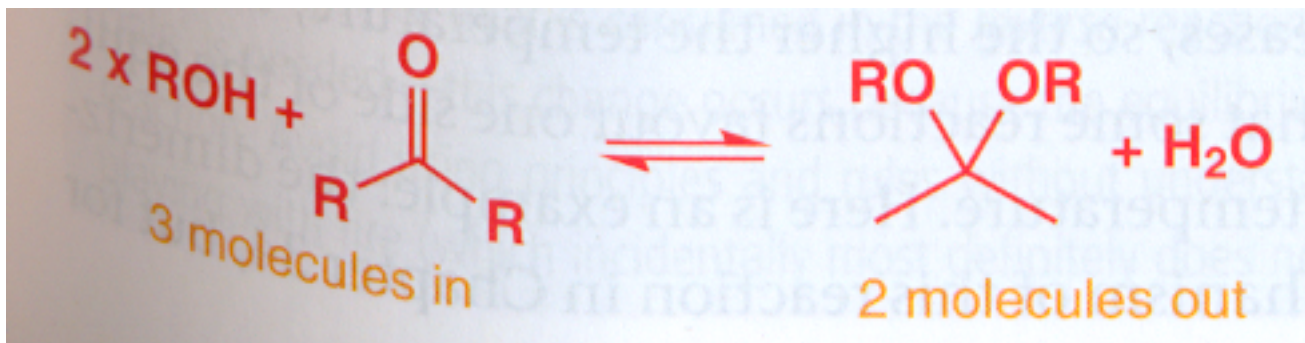


Grupos Protetores

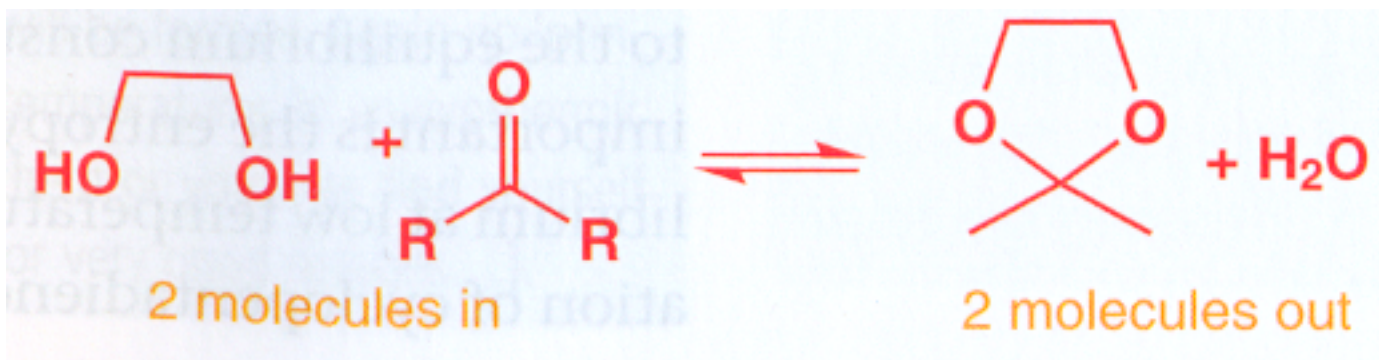
- ✓ Um acetal é estável em meio básico ou neutro, mas pode ser hidrolisado em meio ácido.
- ✓ Acetais cíclicos são mais estáveis do que os acíclicos. Acetais cíclicos são muito utilizados como grupos protetores.



Formação de um Acetal Acíclico:

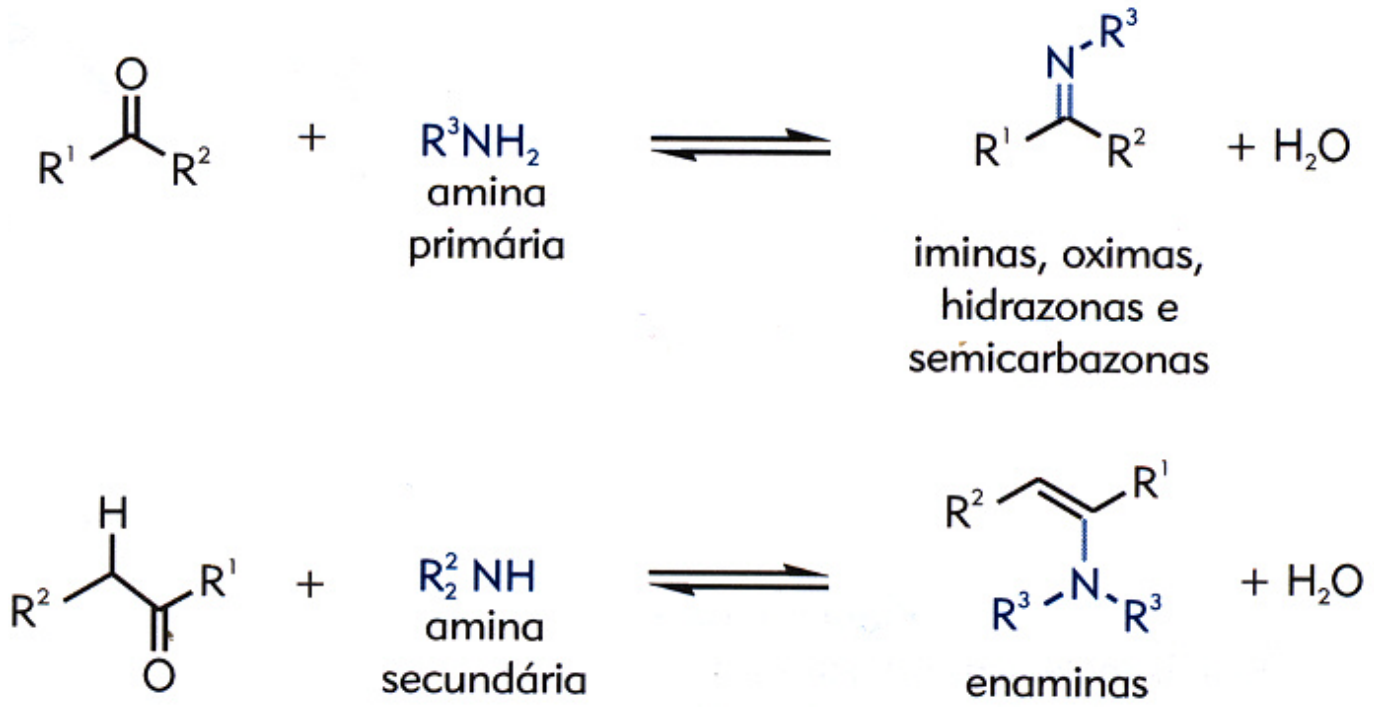


Formação de um Acetal Cíclico:



5.4. Reação de Aldeídos e de Cetonas com Aminas

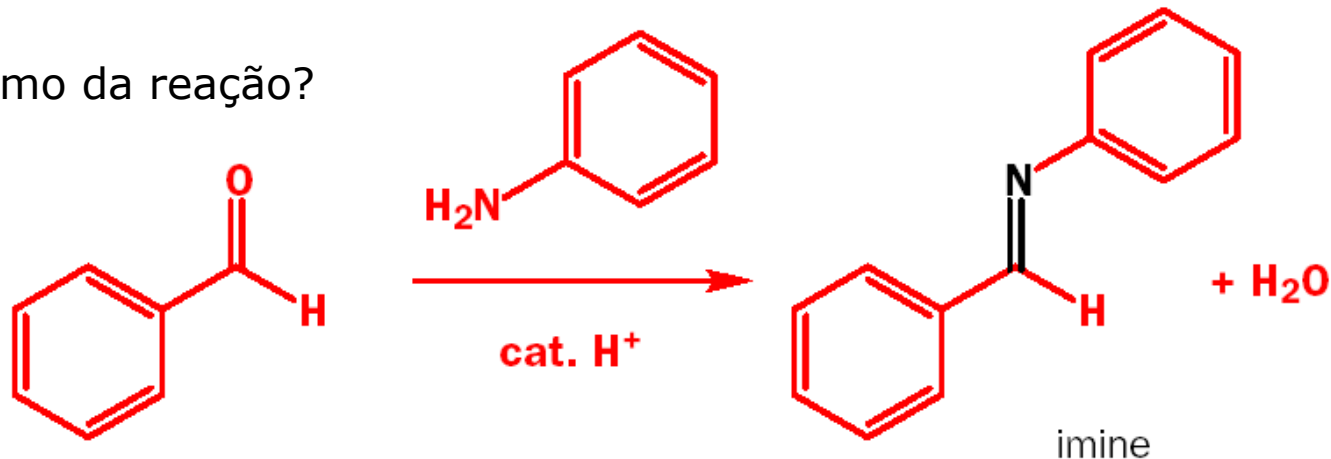
✓ A reação de aminas com aldeídos ou cetonas permite a preparação de iminas (bases de Schiff), oximas, hidrazonas, semicarbazonas e enaminas.



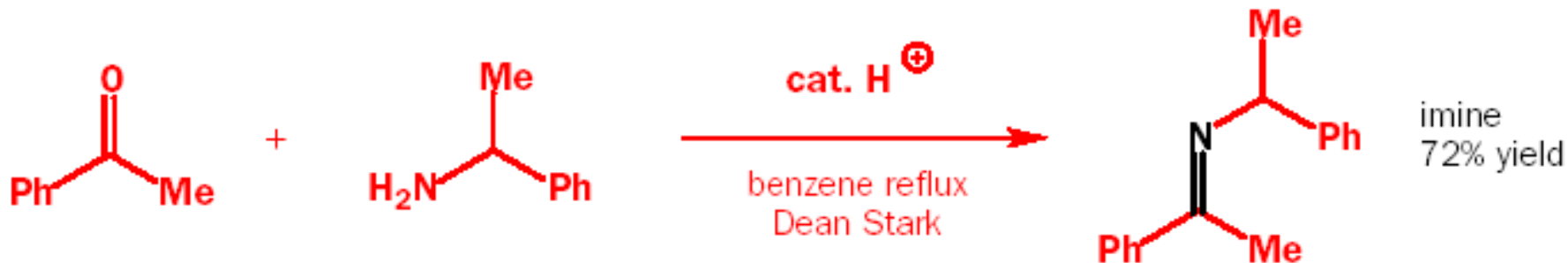
✓ Uma reação de condensação é aquela em que duas moléculas são unidas com a formação de molécula de água.

Um catalisador ácido é normalmente necessário para a formação de iminas, sendo o pH ideal para a reação entre 4-6. Pq?

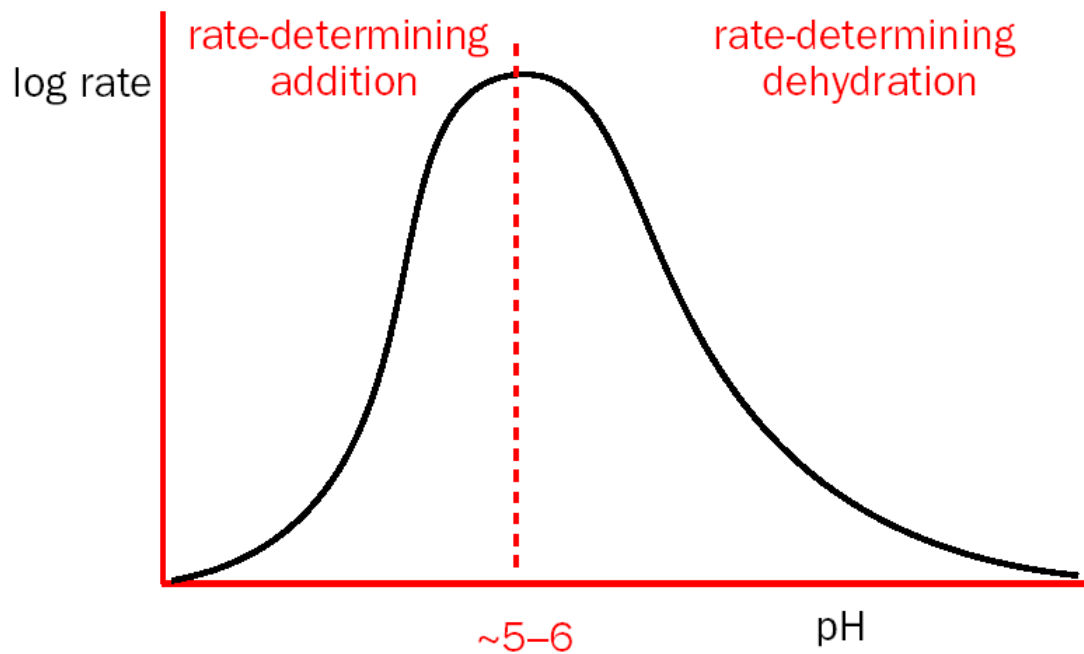
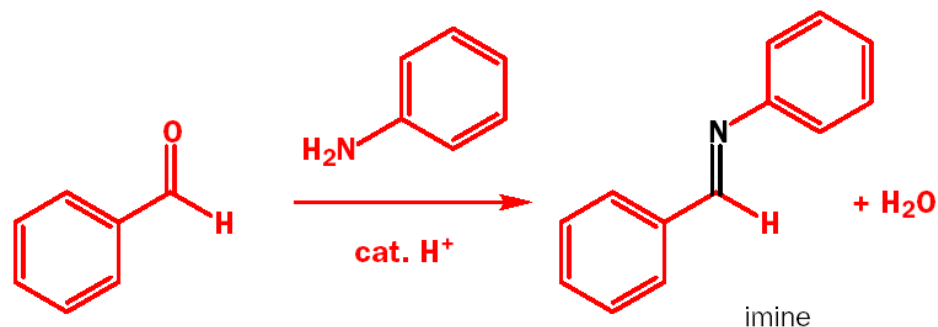
Como é o mecanismo da reação?



Como a ligação C=O é mais forte do que a C=N, o equilíbrio favorece a composto carbonílico. A preparação de iminas deve ser realizada utilizando um método de remoção da água.



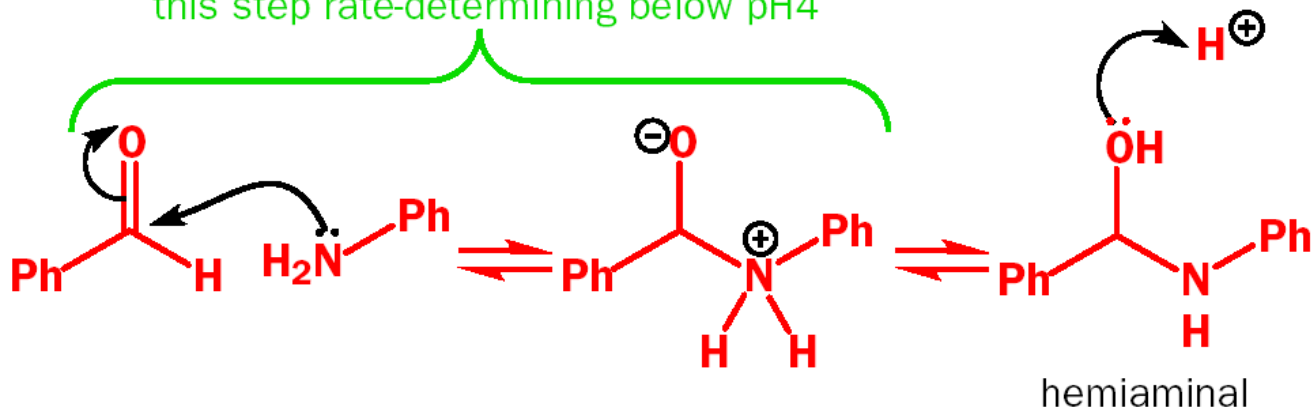
Dependência da velocidade de reação com o pH



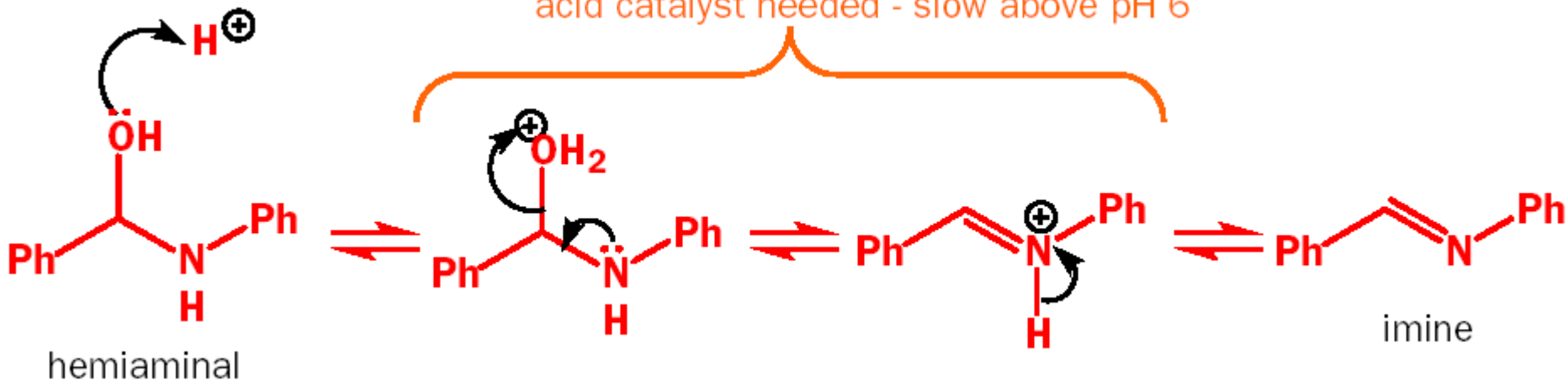
A curva acima é típica de situações onde ocorre uma mudança na etapa lenta da reação.

Mecanismo da Formação de Iminas

this step rate-determining below pH4

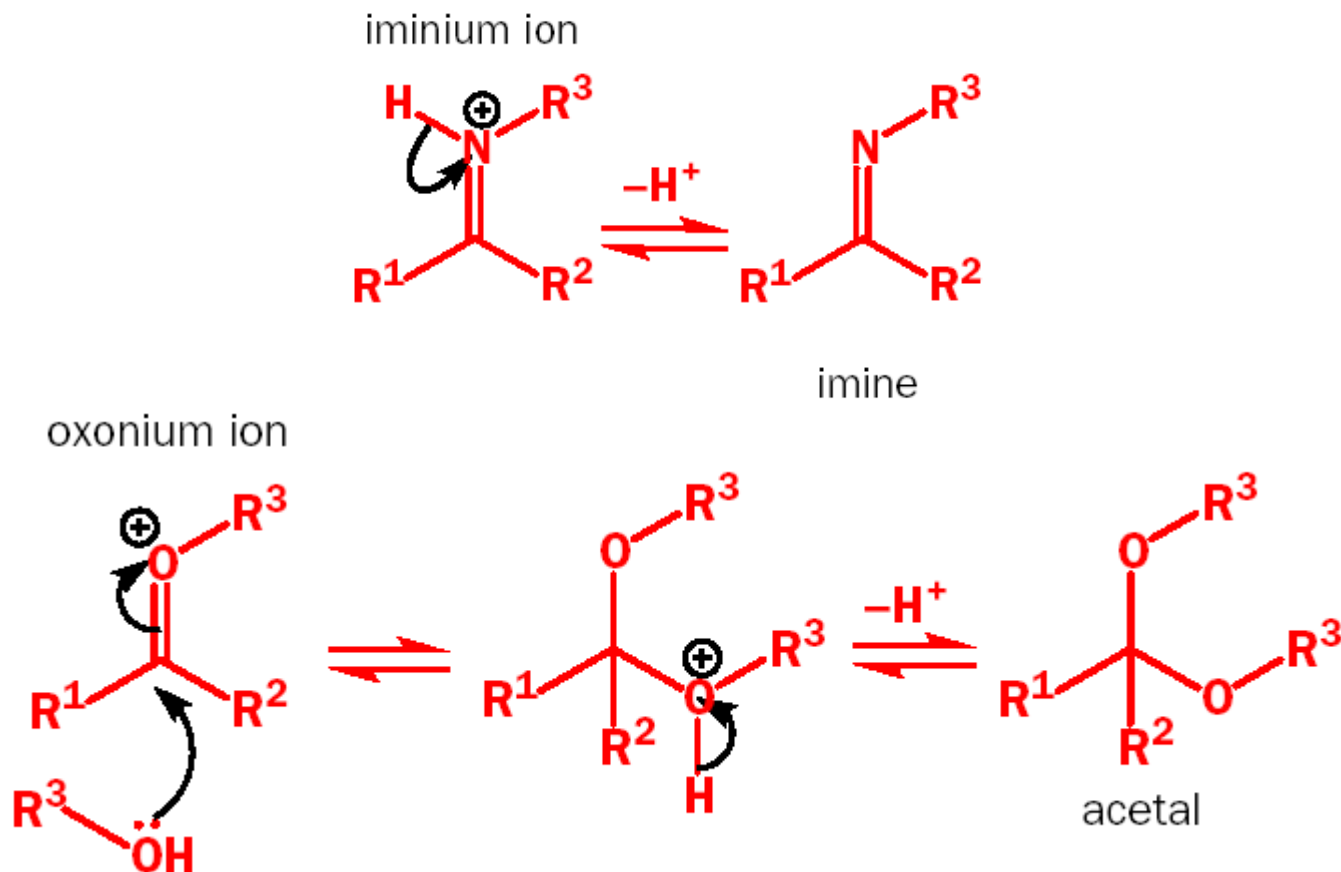


acid catalyst needed - slow above pH 6



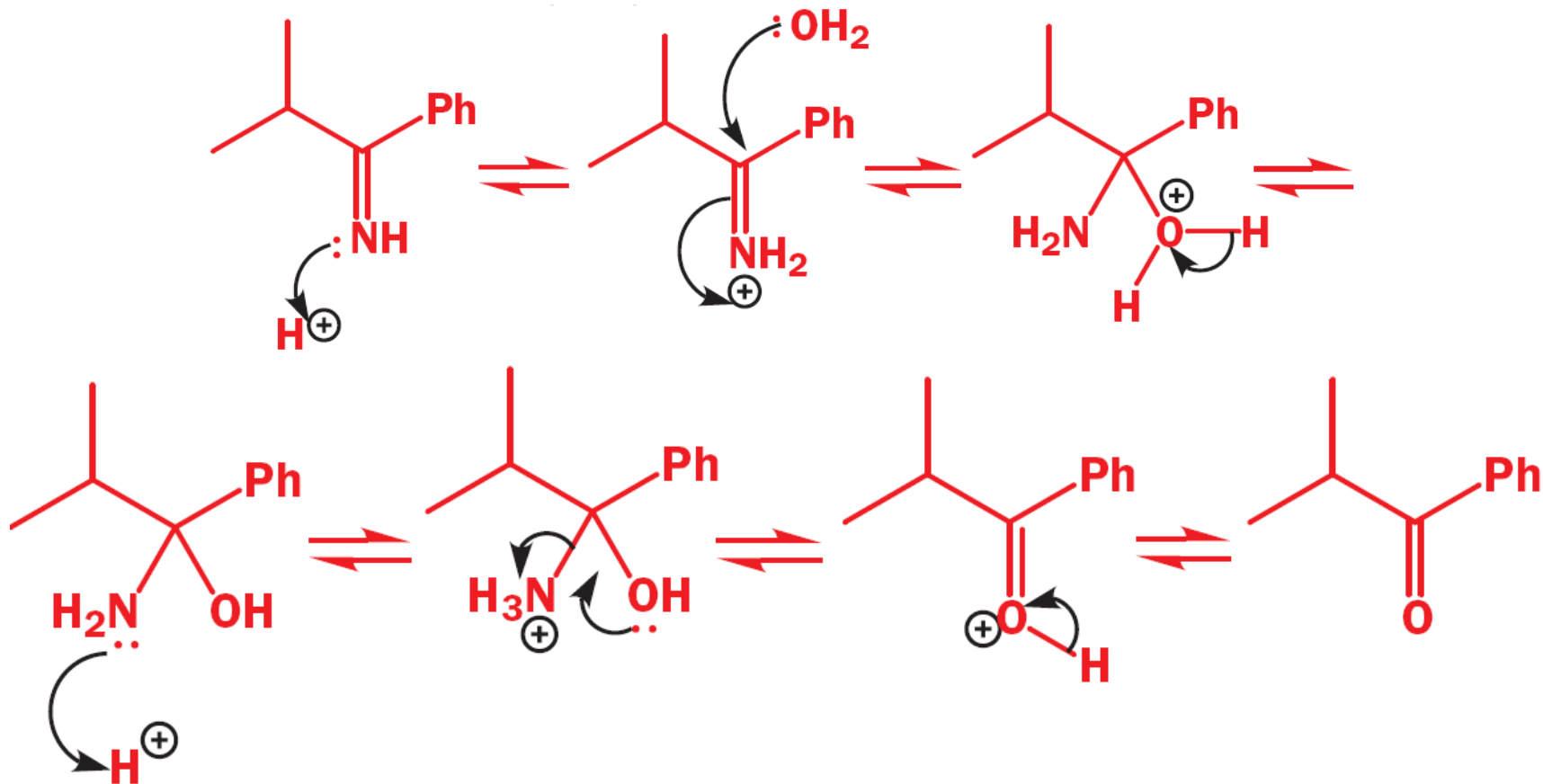
Não é necessário ácido na etapa de adição nucleofílica da amina, como no caso da adição do álcool. Pq?

Diferença entre a Formação de Iminas e Acetais



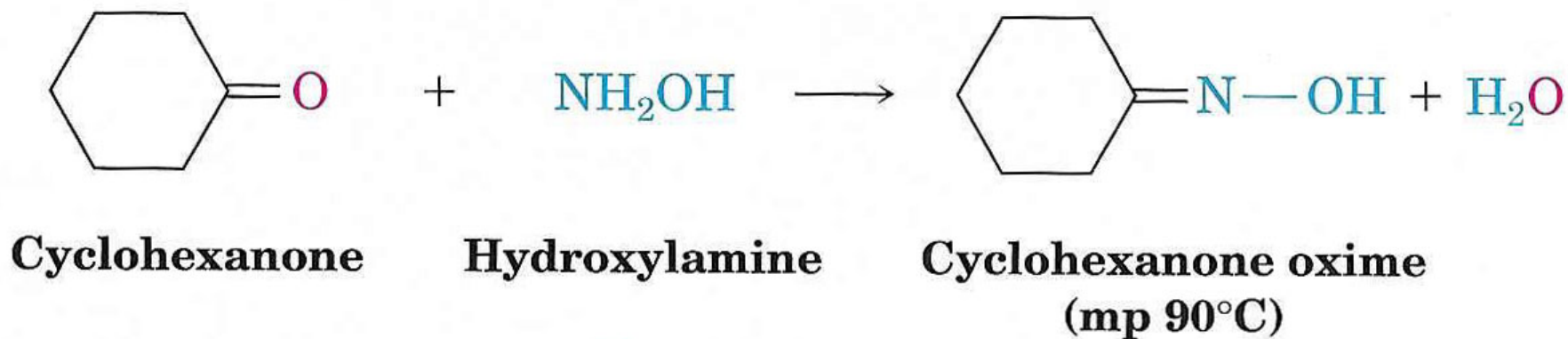
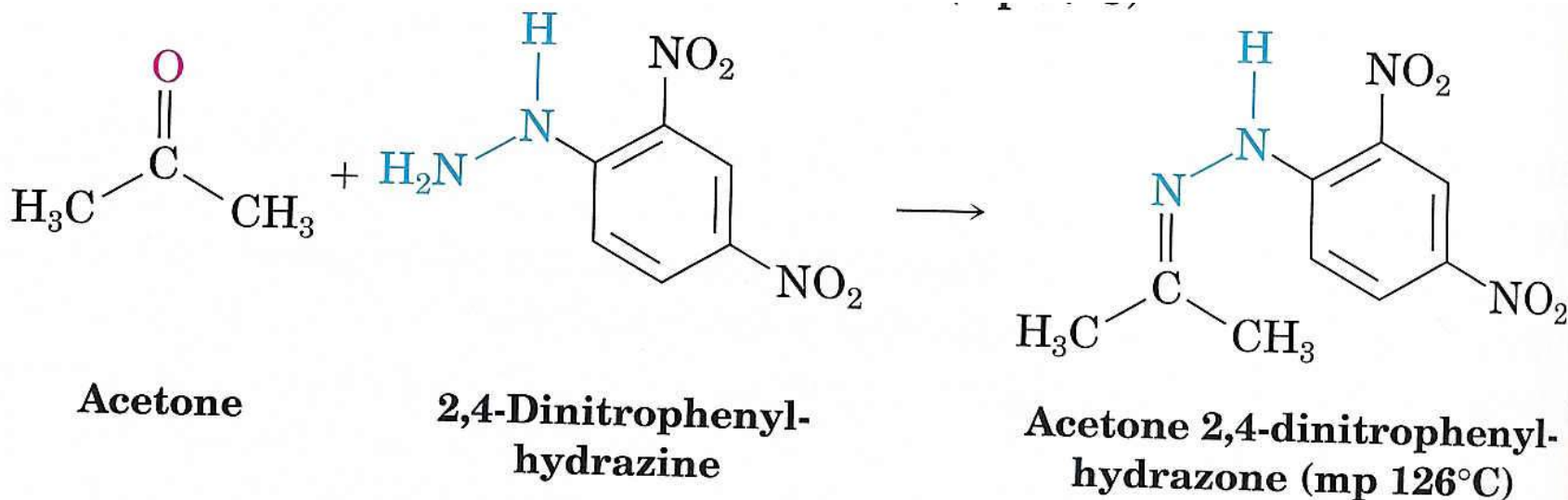
O íon imínio pode perder um próton para formação da imina, enquanto que o íon oxônio sofre ataque nucleofílico de outra molécula de álcool.

Mecanismo da Hidrólise de Iminas



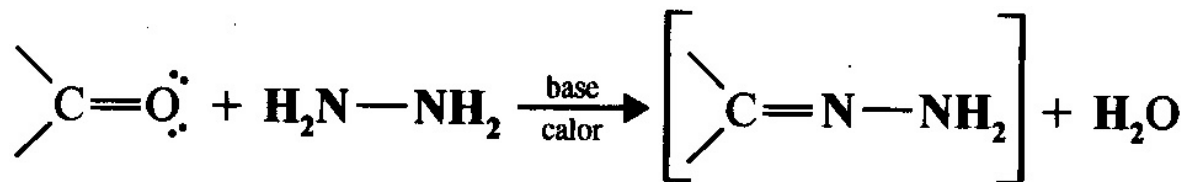
Iminas são prontamente hidrolisadas de volta para o composto carbonílico e amina por solução aquosa ácida.

Oximas e hidrazonas de carbonilas: **Aplicação!?**



Oximas e hidrazonas são normalmente mais estáveis do que iminas simples. Pq?

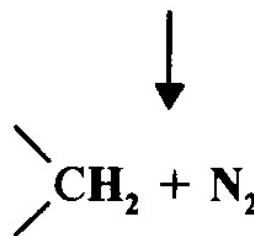
Redução de Wolff-Kishner



Aldeído
ou cetona

Hidrazona
(não-isolada)

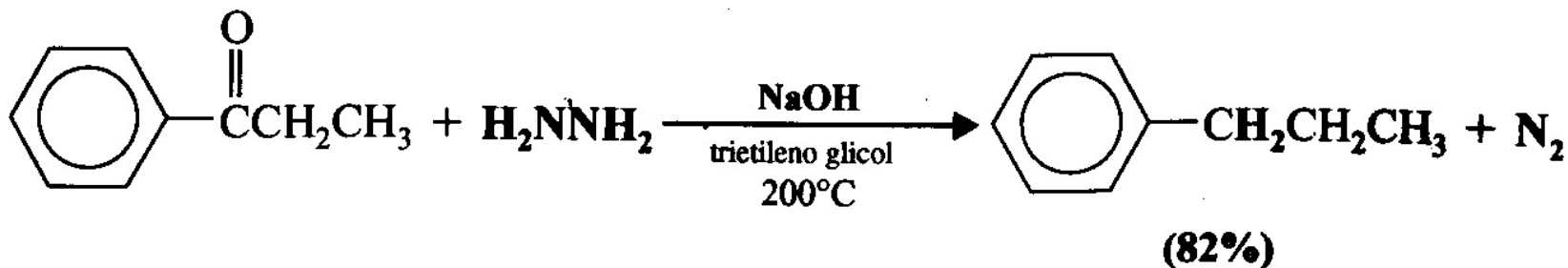
**Método para redução de carbonila
para um grupo CH₂.**



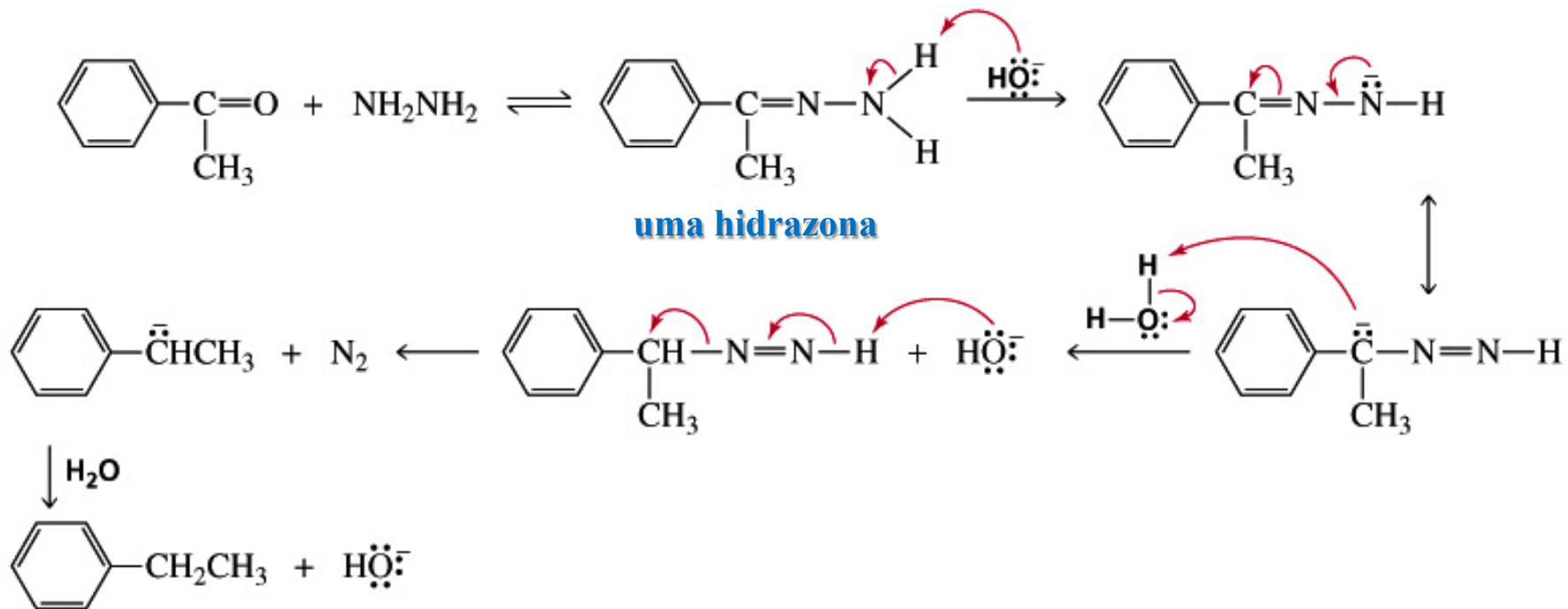
O aldeído ou a cetona é tratado com hidrazina na presença de uma base (KOH é a mais utilizada) em um solvente de alto ponto de ebulição (etileno glicol e trietileno glicol são os mais utilizados).

Normalmente a reação é executada a altas temperaturas.

Exemplo:

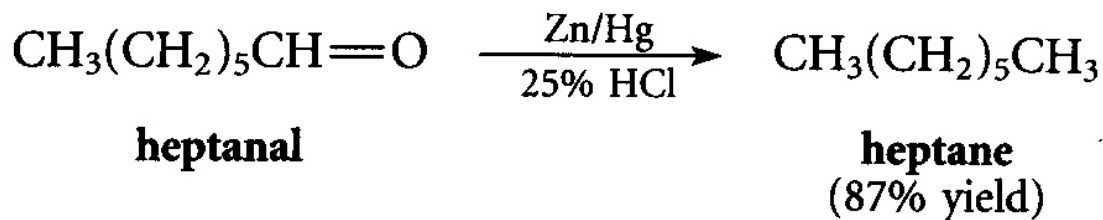
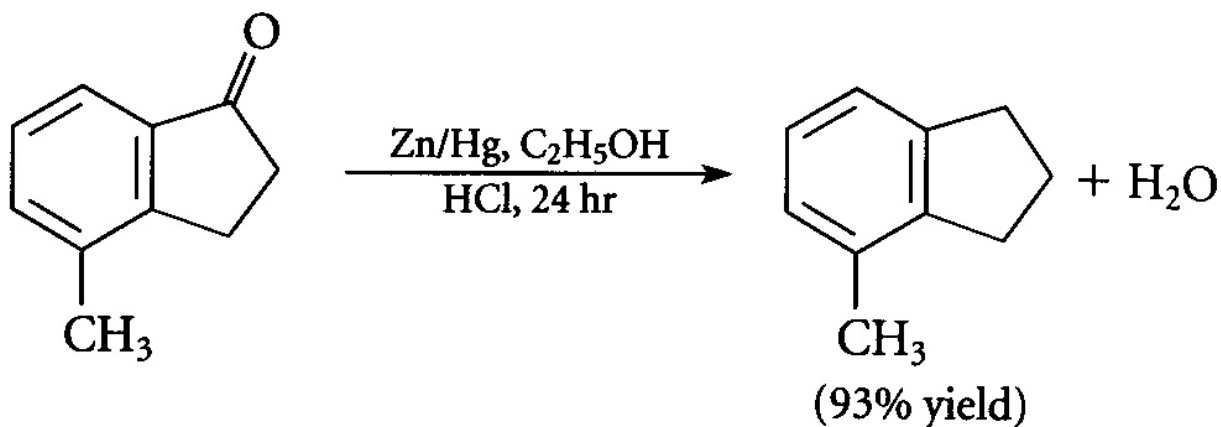


Mecanismo da Reação de Wolff-Kishner

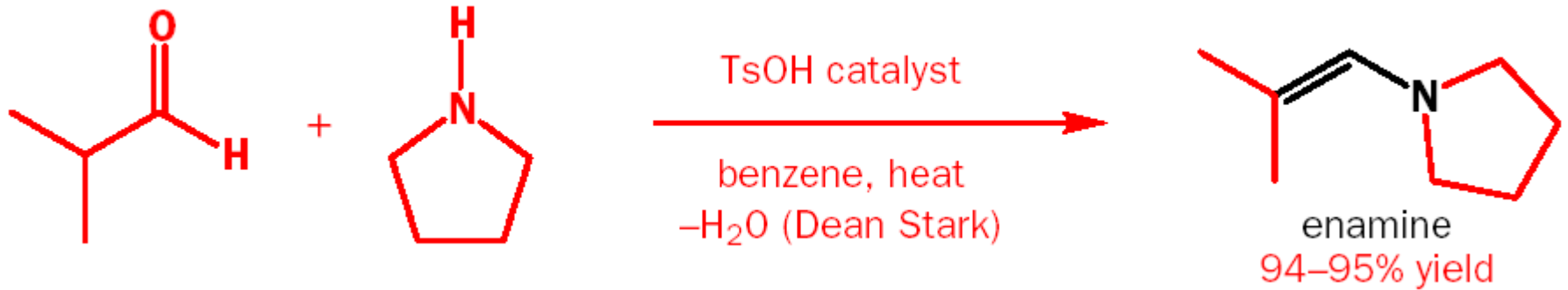


Redução de Clemmensen

- ✓ Reação de um aldeído ou de uma cetona com zinco dissolvido em mercúrio na presença de HCl.
- ✓ Exemplos:

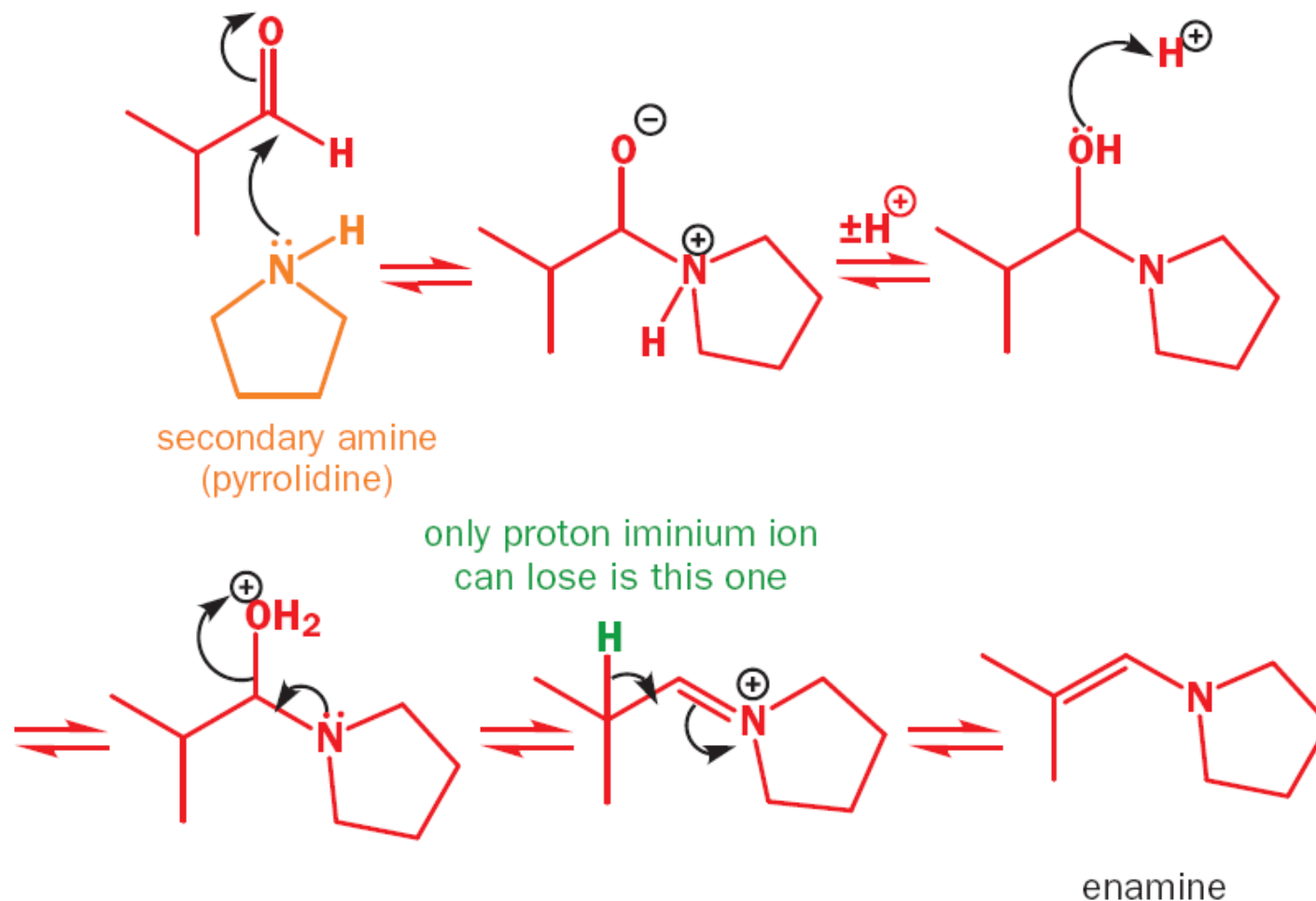


Reação de aminas secundárias com compostos carbonílicos



- ✓ Por que a reação de aldeídos e cetonas com aminas primárias leva exclusivamente à formação de iminas? Pq não ocorre a formação de enaminas com aminas primárias?
- ✓ Aminas terciárias não reagem com aldeídos e cetonas de maneira a formar um produto estável. Pq?

Mecanismo para a Formação de Enaminas

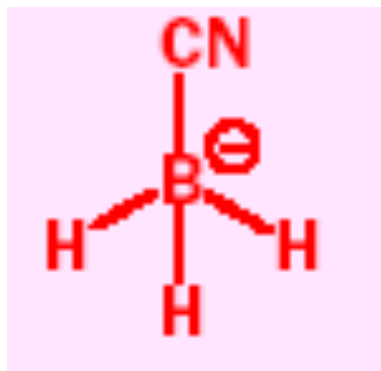
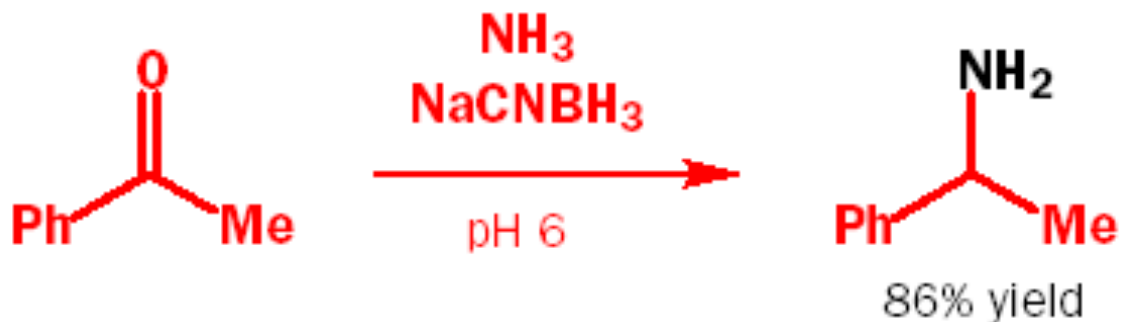


- ✓ O íon imínio não possui um hidrogênio ligado ao nitrogênio para perder. Assim, ocorre a saída de um H da ligação C-H.
- ✓ Enaminas são instáveis em meio aquoso ácido.

Aminação Redutiva

Aminas podem ser preparadas pela redução de iminas (ou íons imínios), por um processo chamado de **aminação redutiva**.

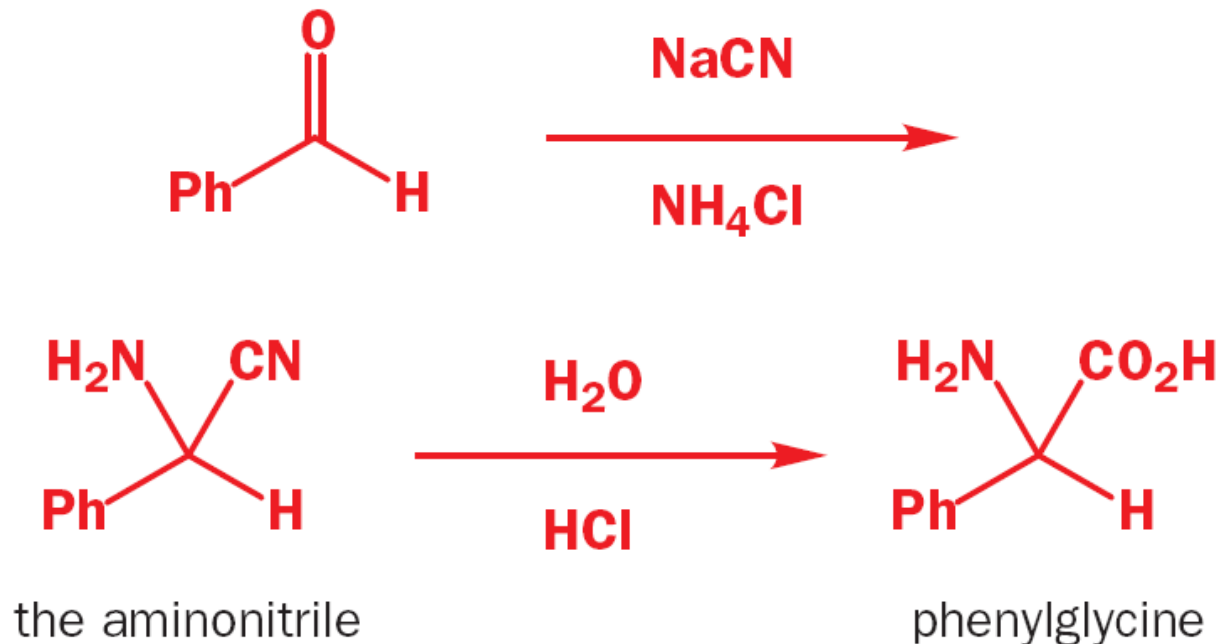
Exemplo:



Como ocorre a reação acima?

Síntese de Strecker de Amino Ácidos

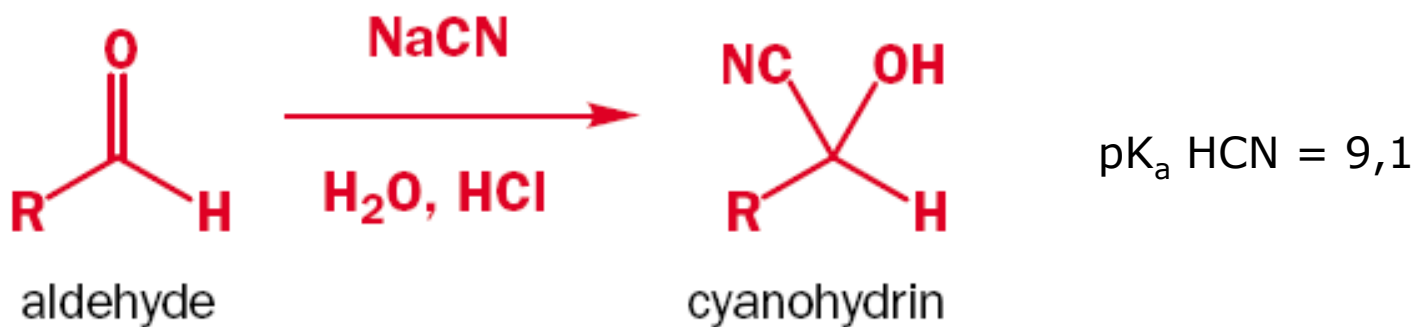
- ✓ Primeiro método para a síntese de α -aminoácidos em laboratório.
- ✓ Um método eficiente para a síntese de aminoácidos
- ✓ Como ocorre a formação da amino-nitrila?



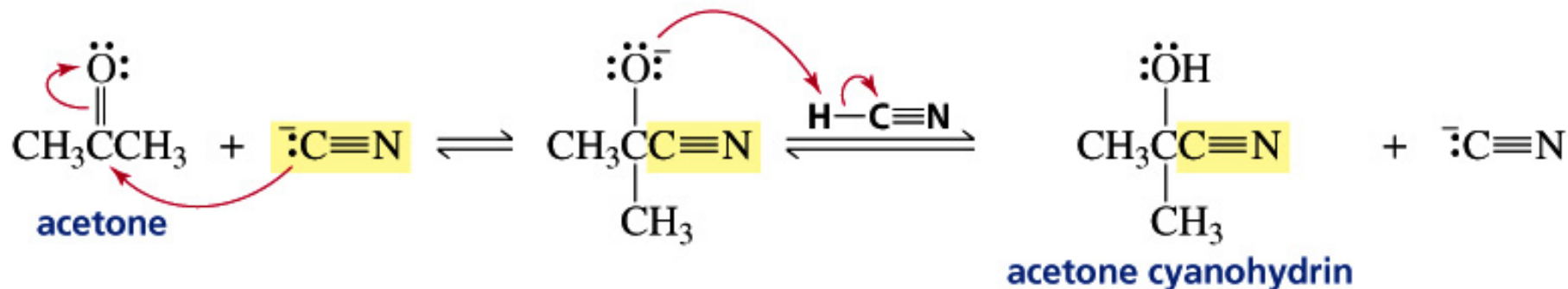
Um aminoácido que não é encontrado na natureza

5.5. Adição de HCN

- ✓ Aldeídos e cetonas reagem com o ácido cianídrico (HCN) para formar ciano-hidrinas, através de uma reação de adição nucleofílica.



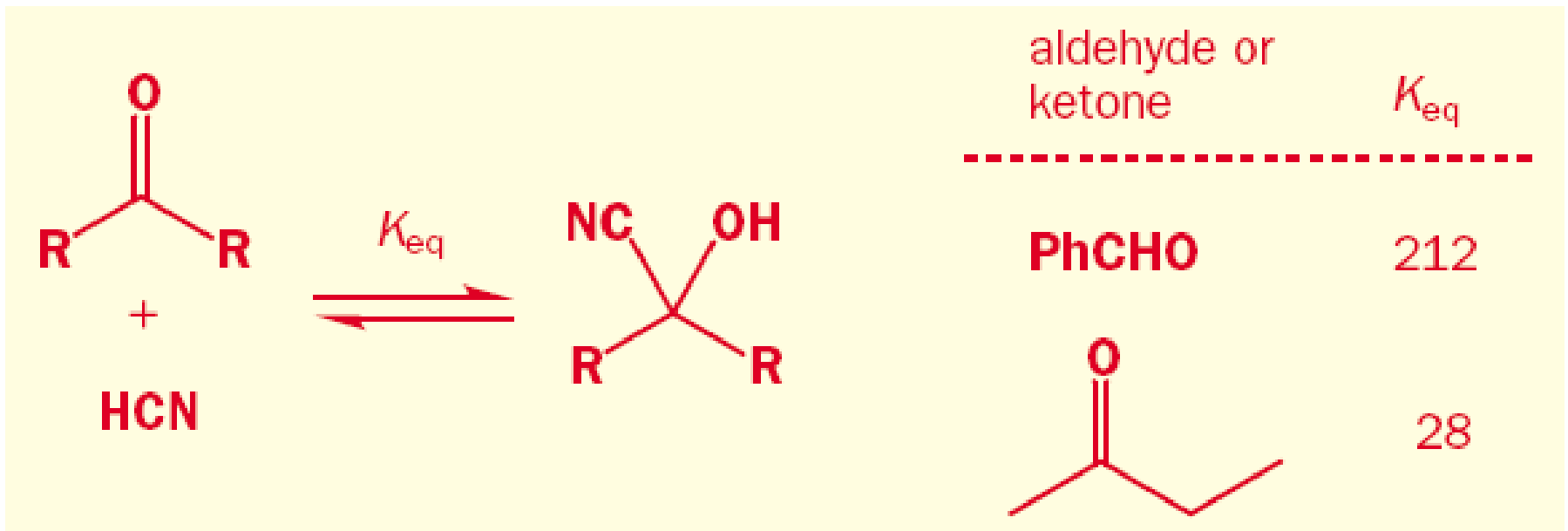
Mecanismo:



Equilíbrio da Adição de HCN

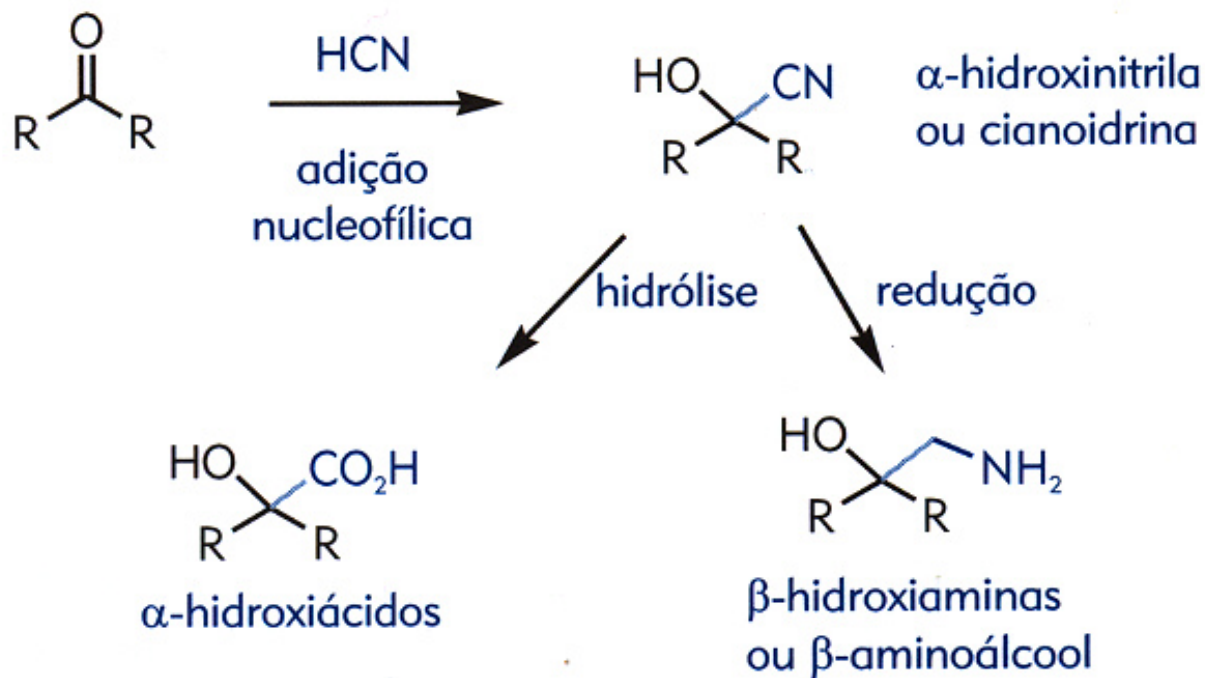
- ✓ A posição do equilíbrio depende da estrutura do composto carbonílico.

Exemplo:



- ✓ Como os dados acima podem ser explicados?

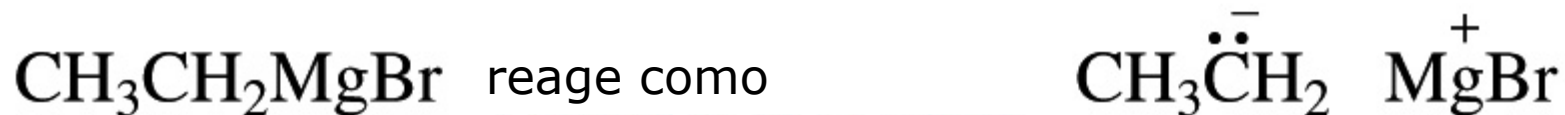
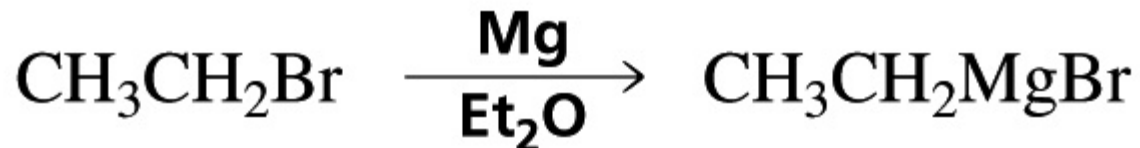
Utilização de Ciano-hidrinas



Ciano-hidrinas podem ser utilizadas para a preparação de outras moléculas orgânicas como α -hidroxiácidos e β -aminoálcoois (aumento da cadeia em um átomo de carbono).

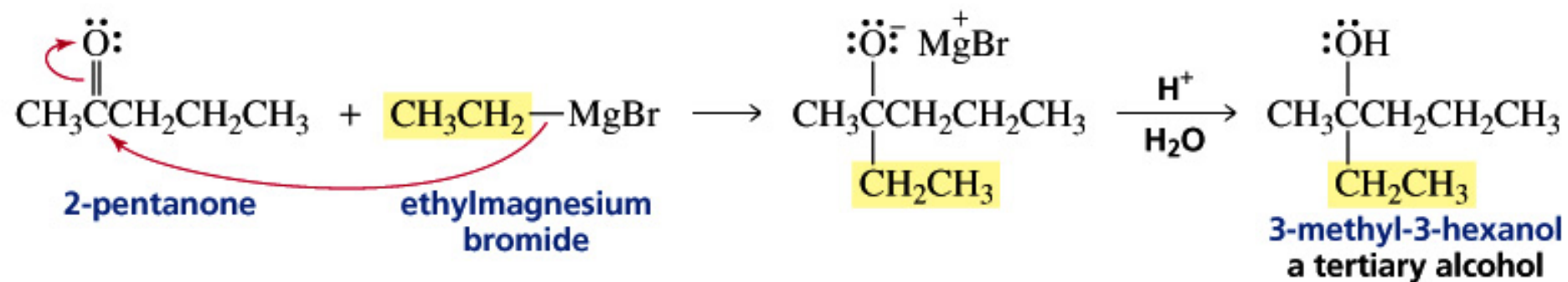
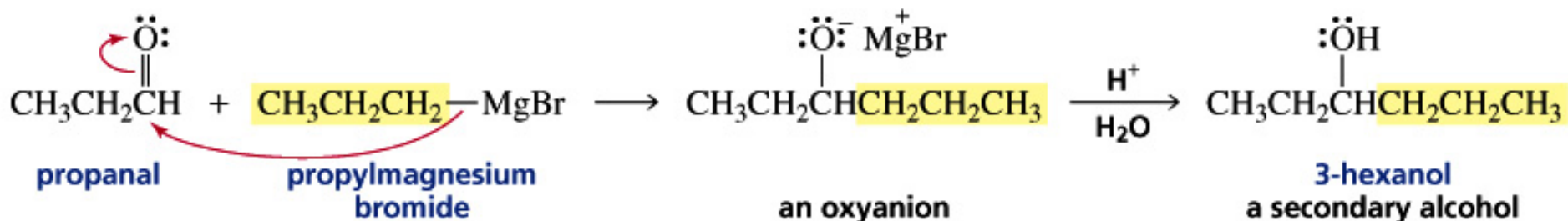
5.6. Adição de Reagentes Organometálicos

Preparação de Reagentes de Grignard:



- ✓ Reagentes de Grignard reagem como nucleófilos com aldeídos e com cetonas, bem como com outros grupos funcionais.

Adição de Reagentes Organometálicos



Método geral para a síntese de álcoois:

- **Primário:** formaldeído + RMgX
- **Secundário:** aldeído + RMgX
- **Terciário:** cetona + RMgX

Qual o produto da reação de um reagente de Grignard com CO₂?
Qual o produto da reação de um reagente de Grignard a um éster?

Adição de Organometálicos

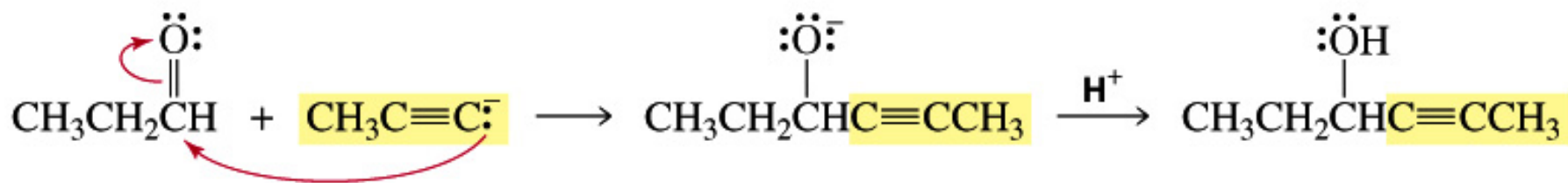
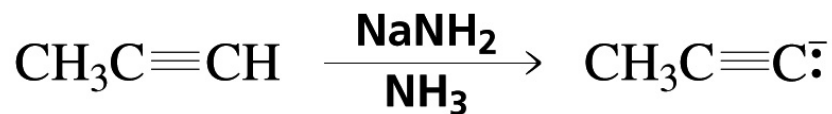
Reagentes de organolítio na preparação de alcoóis:



Mecanismo?

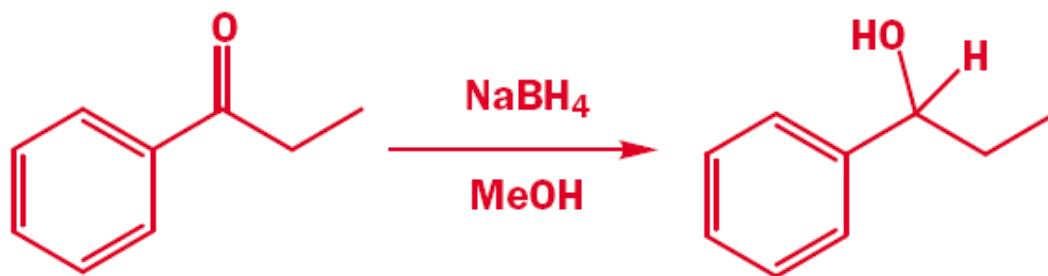
Adição de outros nucleófilos de carbons:

Acetileto:



5.7. Redução com NaBH_4 e com LiAlH_4

Exemplo:



Electronegatividades:

H = 2,20

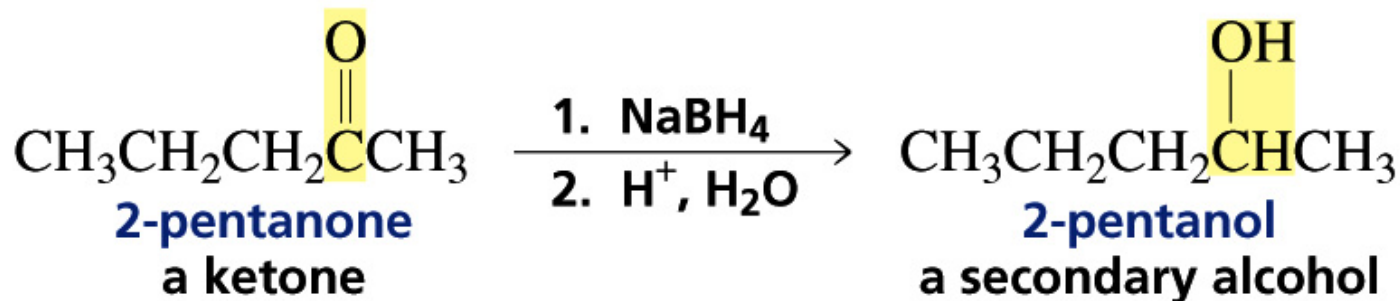
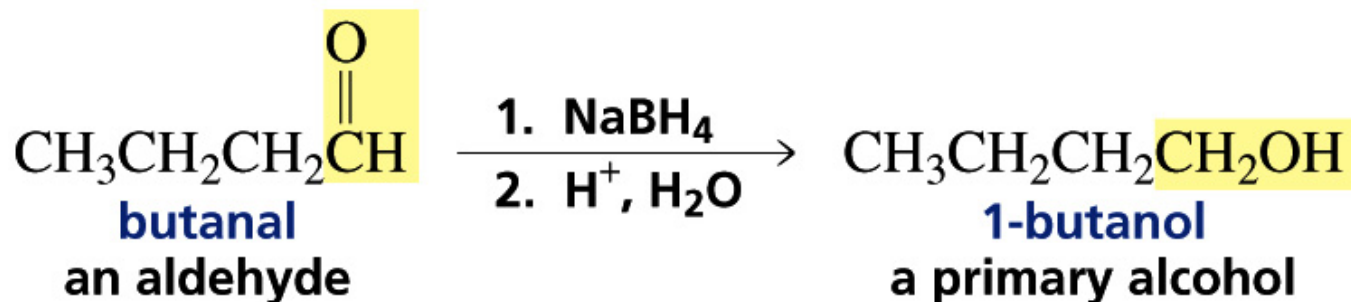
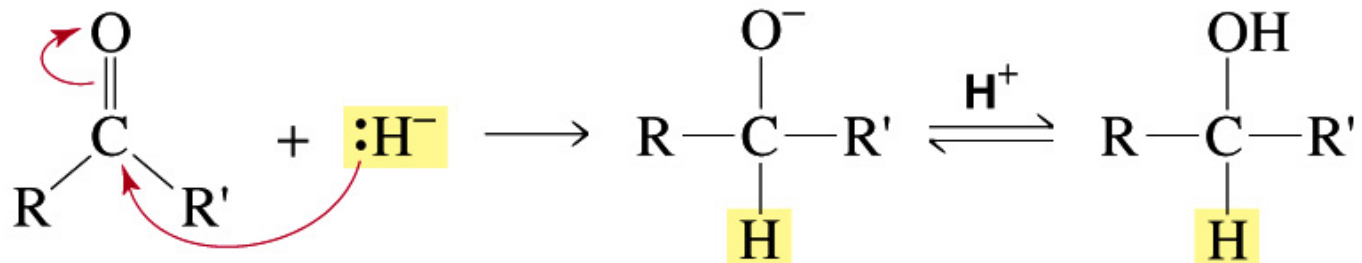
B = 2,04

Al = 1,61

NaBH_4 : menos reativo
 LiAlH_4 : mais reativo
Polarização da ligação

- ✓ A reação é essencialmente irreversível e normalmente não há a ocorrência de reações laterais.
- ✓ O que ocorre quando uma cetona é tratada com NaH ?
- ✓ A redução do benzaldeído com NaBH_4 é 400 vezes mais rápida do que a da acetofenona em *i*-PrOH. Como isso pode ser explicado?

Redução de Aldeídos e Cetonas

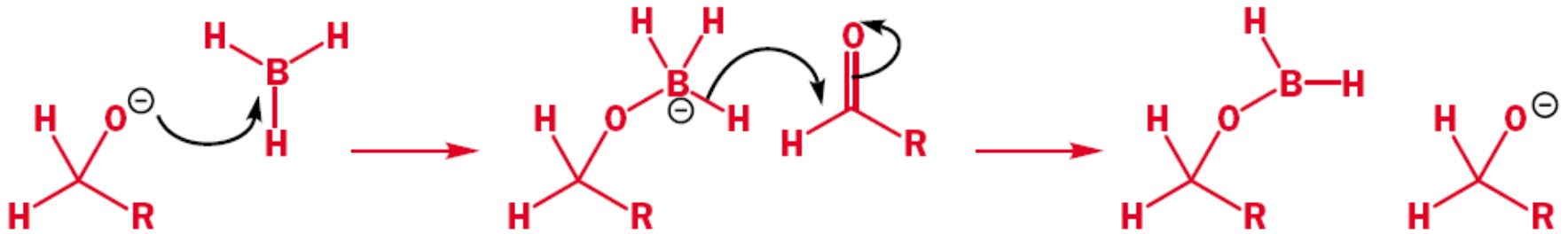


Reação análoga com o redutor LiAlH_4

Mecanismo da Redução com NaBH_4



Estado de transição?



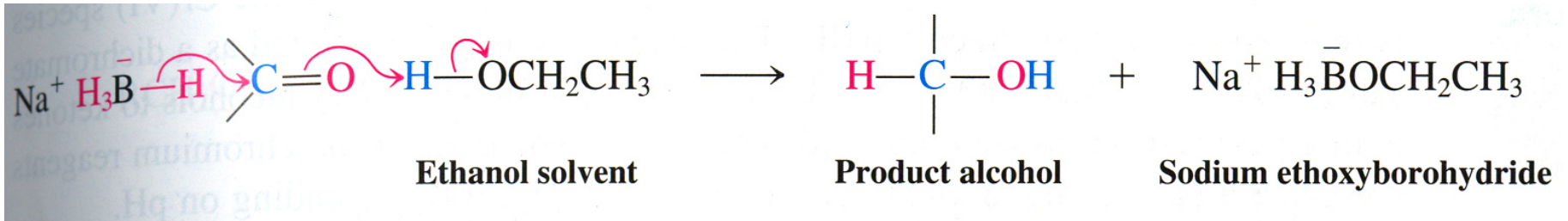
O oxigênio carbonílico ocupa o lugar de coordenação do H, no hidreto complexo; todos os outros hidretos ainda são disponíveis.



O boro, apesar de conter uma carga negativa não pode agir como nucleófilo ou base.

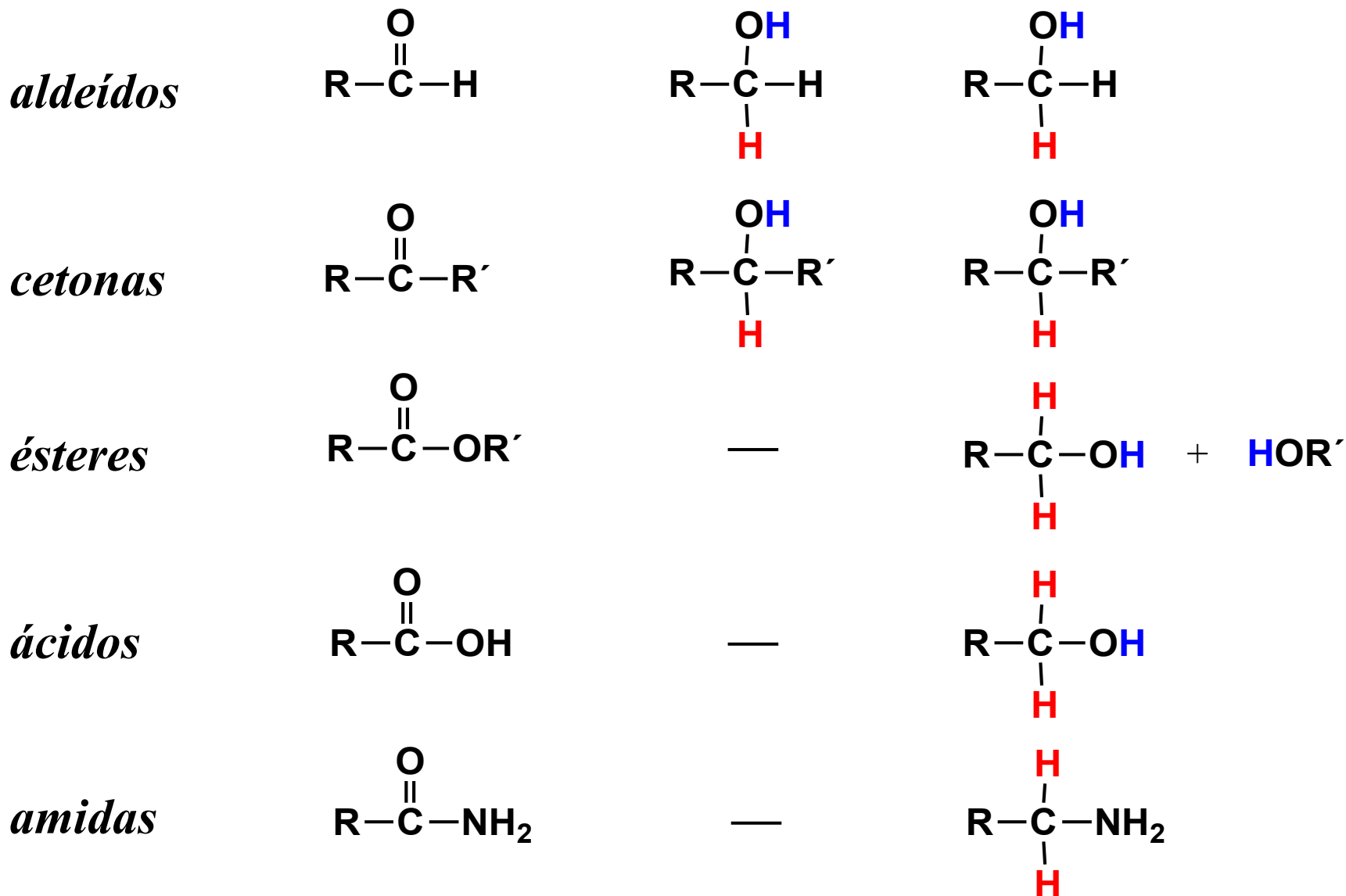
Reduções com NaBH₄

✓ Mecanismo diferente que também aparece com frequência na literatura.



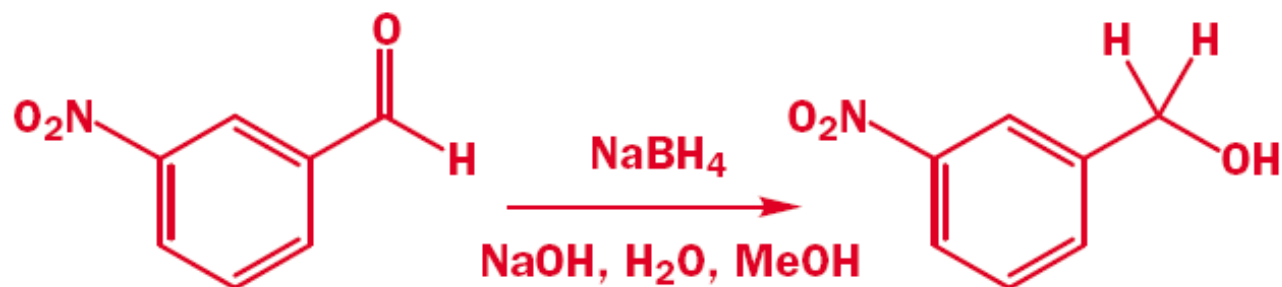
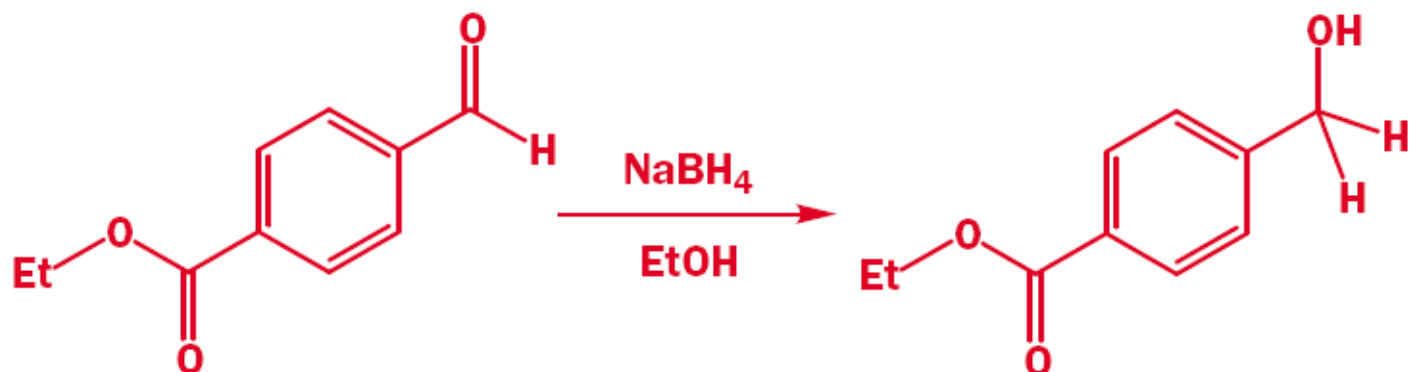
Comparação da reatividade entre NaBH_4

LiAlH_4



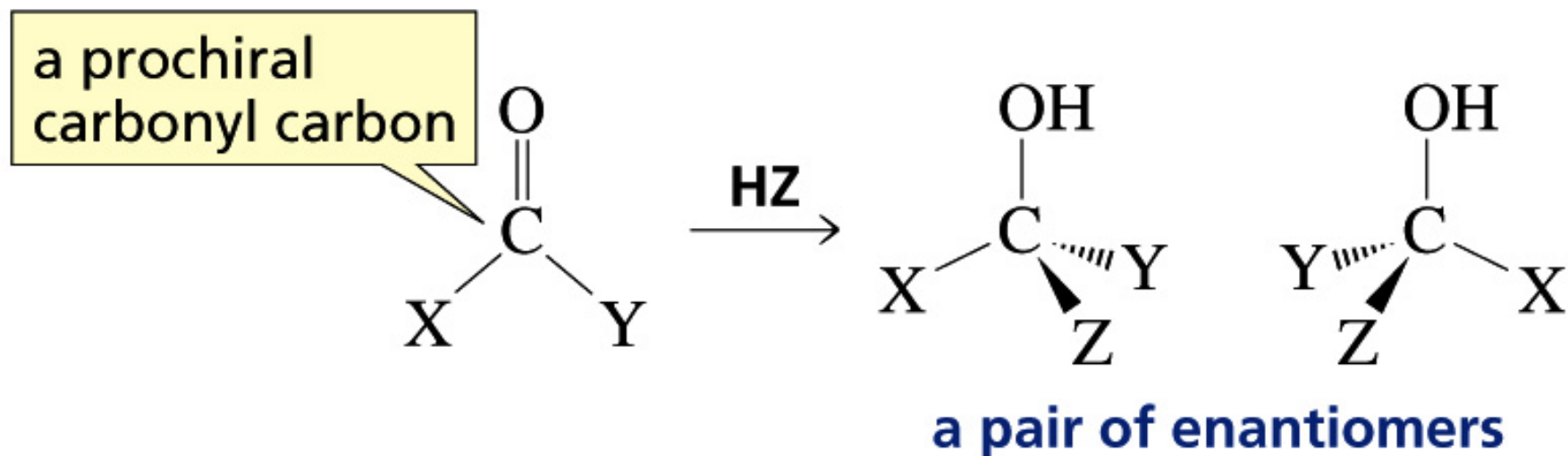
Os hidrogênios em azul são da água utilizada para terminar a reação.

Boridreto de sódio como reagente quimiosseletivo



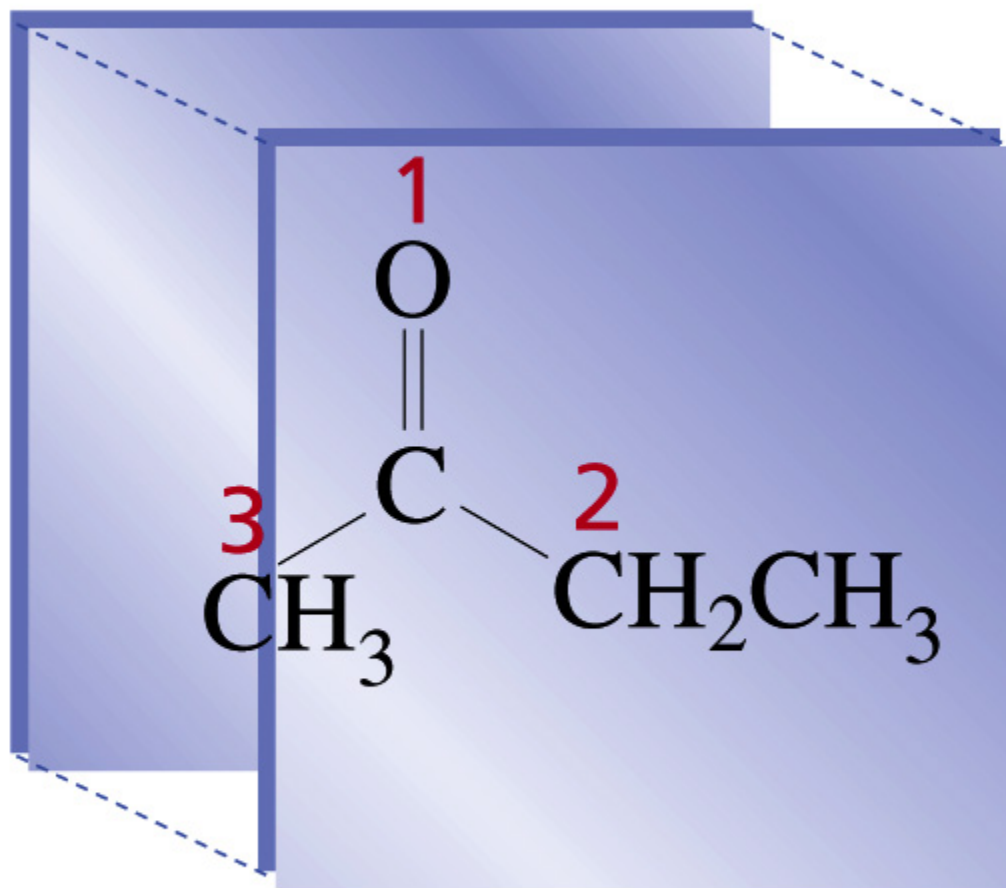
Um reagente quimiosseletivo reage com um grupo funcional, mas não com outro grupo 'similar'.

Estereoquímica de Reações de Adição Nucleofílica



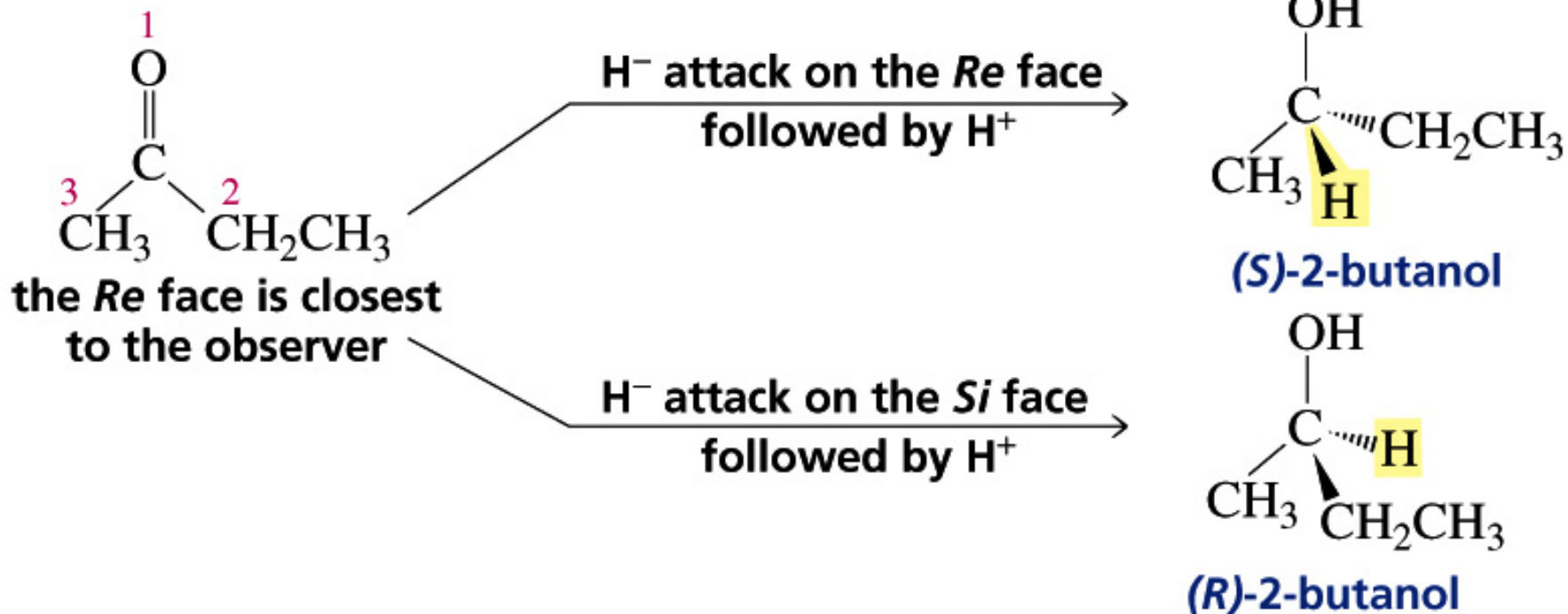
Definição de Faces Re e Si de Carbonilas

the *Si* face

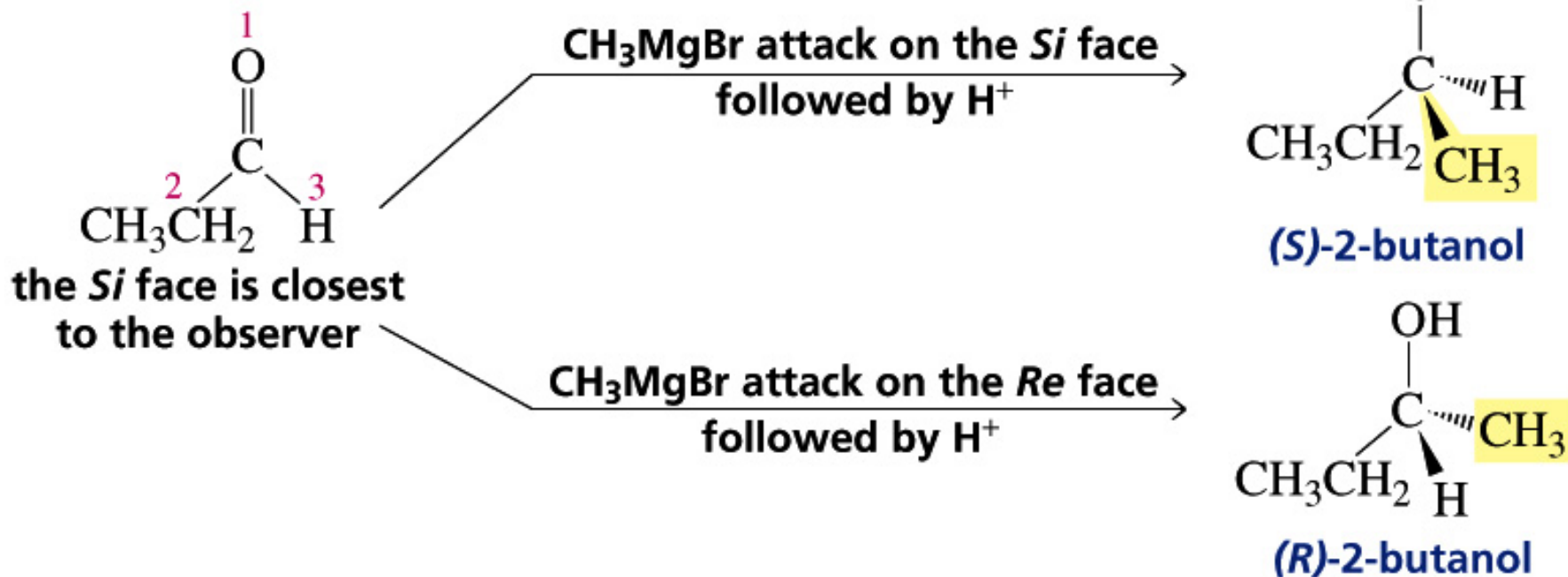


the *Re* face

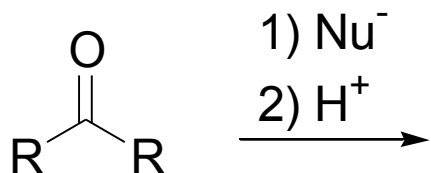
Redução de 2-Butanona



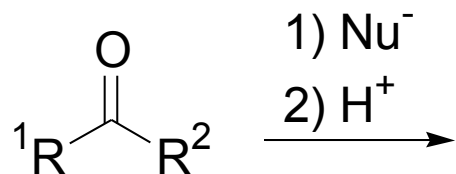
Reação de Propanal com Brometo de Metilmagnêsio



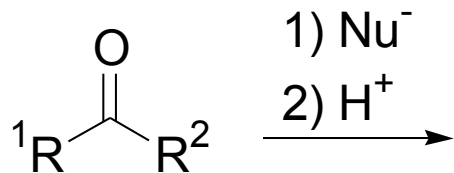
Aspectos Estereoquímicos da Reação de Adição Nucleofílica



R não possui um estereocentro

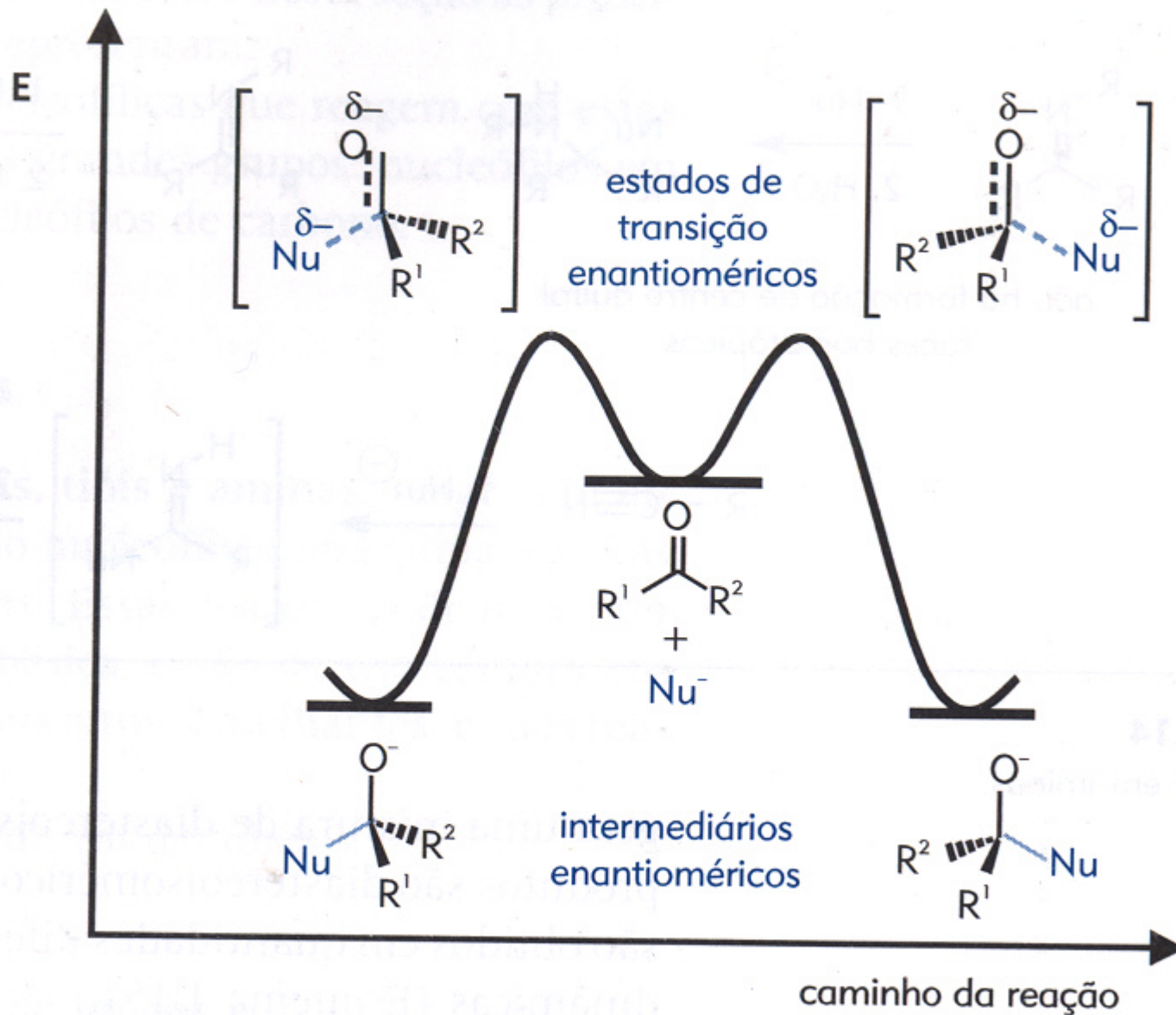


R¹ e R² não possuem estereocentros

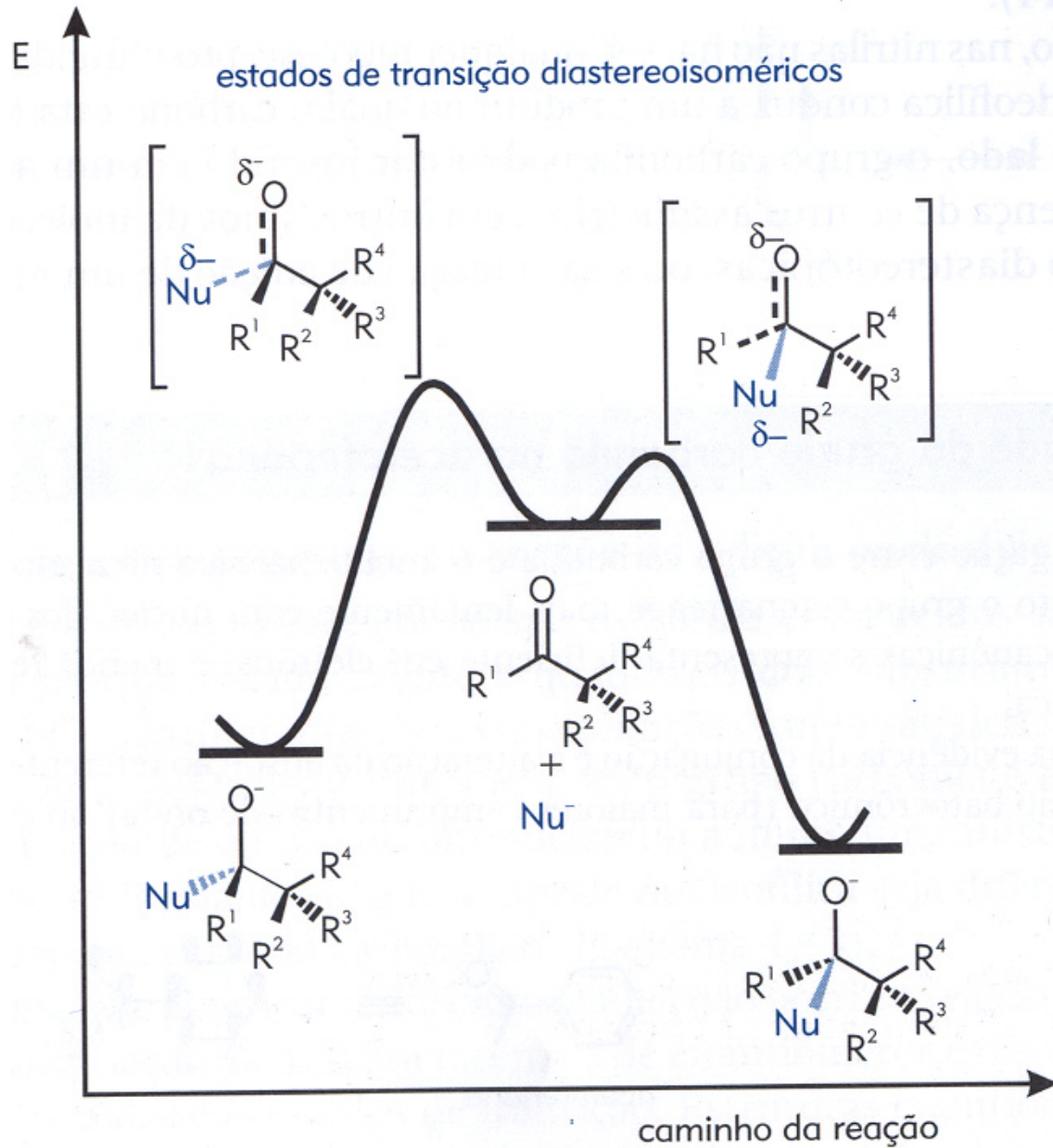


R¹ e/ou R² possuem estereocentros

Reação de Compostos Carbonílicos Aquirais

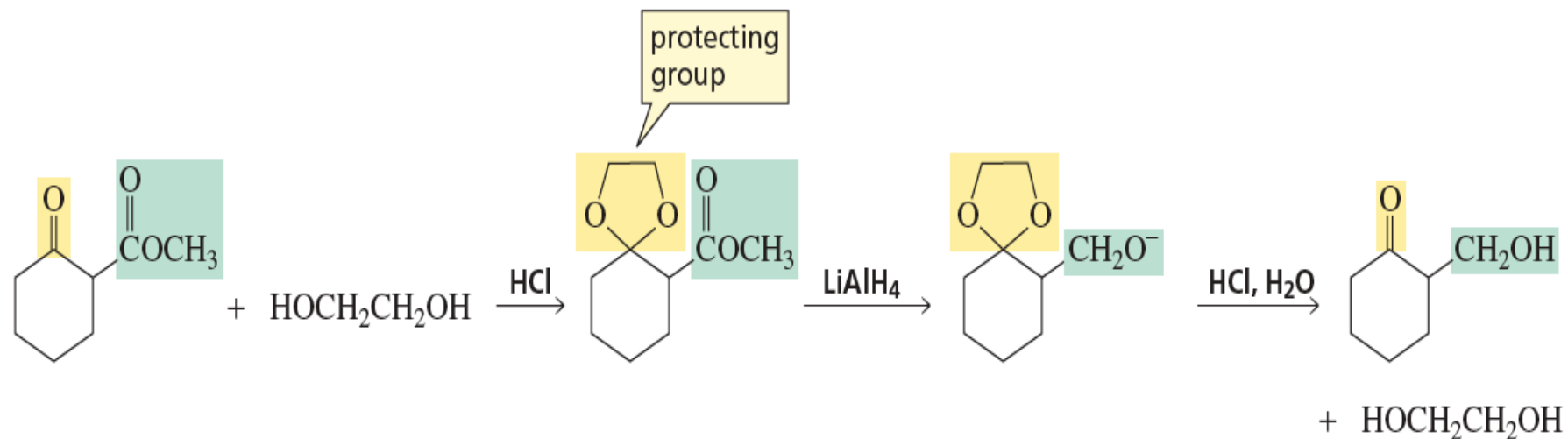


Reação de Compostos Carbonílicos Quirais



Utilização de Acetais como Grupos de Proteção

Exemplo com redução:



Exemplo com Grignard:

