

5. Reações de Adição Nucleofílica

5.1. Aspectos Gerais das Reações de Adição Nucleofílica

5.2. Adição de Água

5.3. Adição de Álcoois

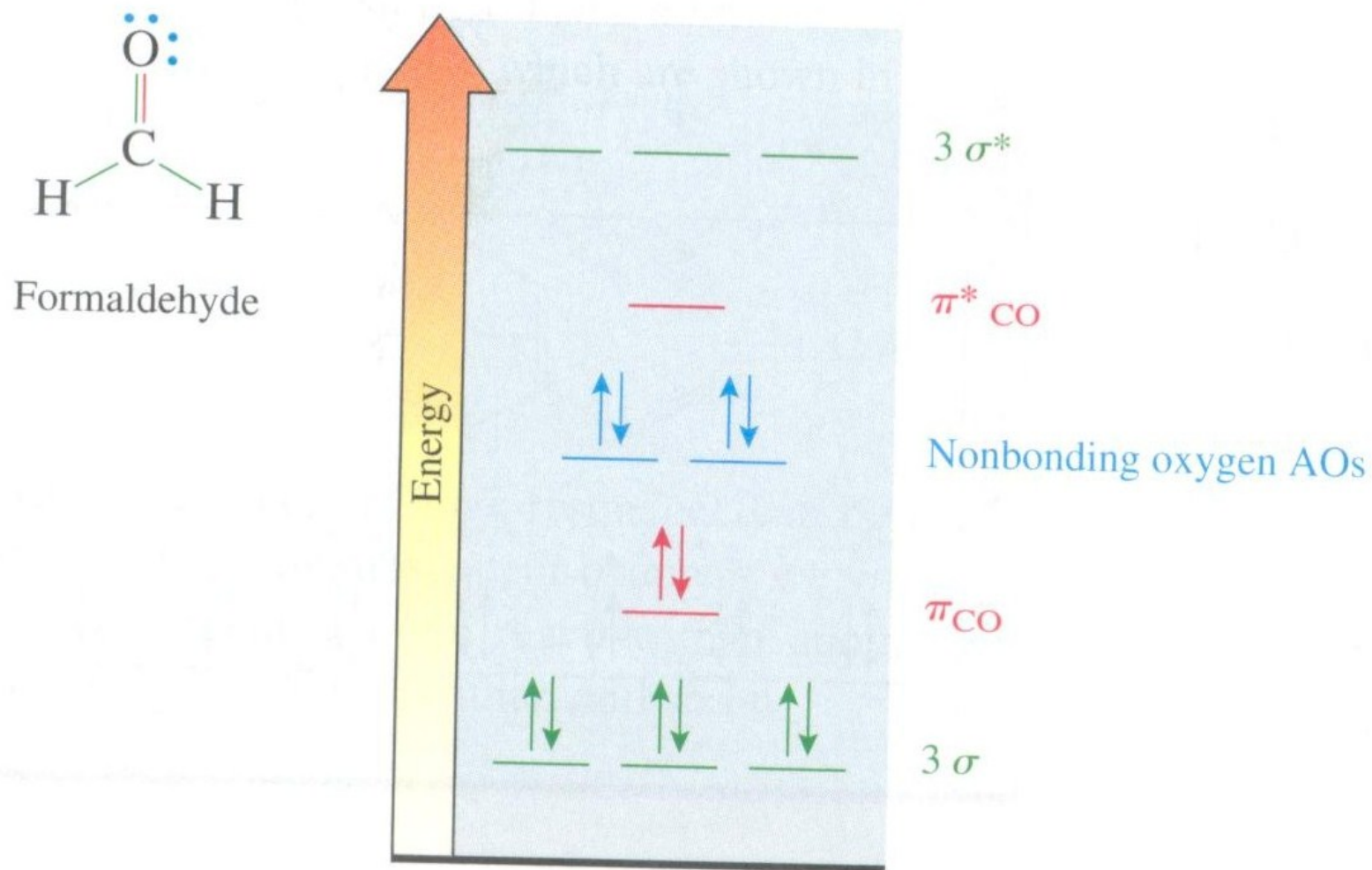
5.4. Reação de Aldeídos e de Cetonas com Aminas

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

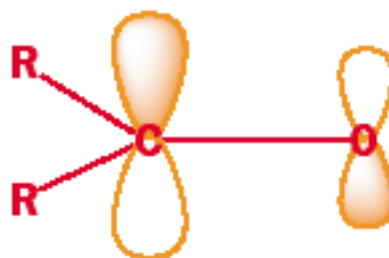
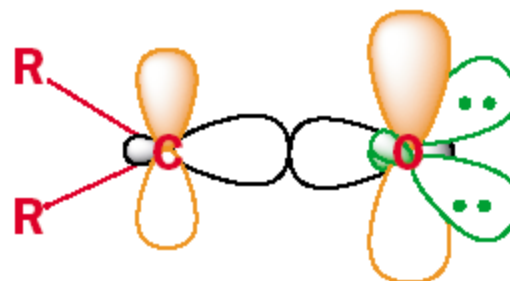
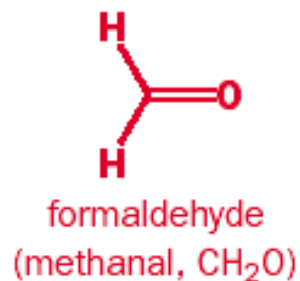


Diagrama de Orbitais das Ligações π C=O e C=C

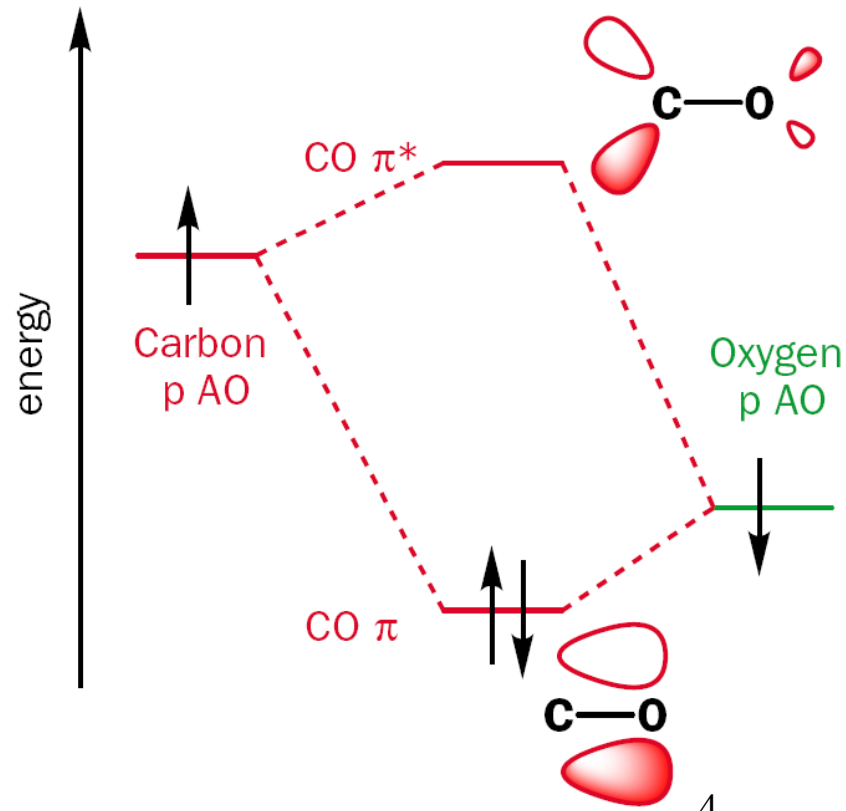
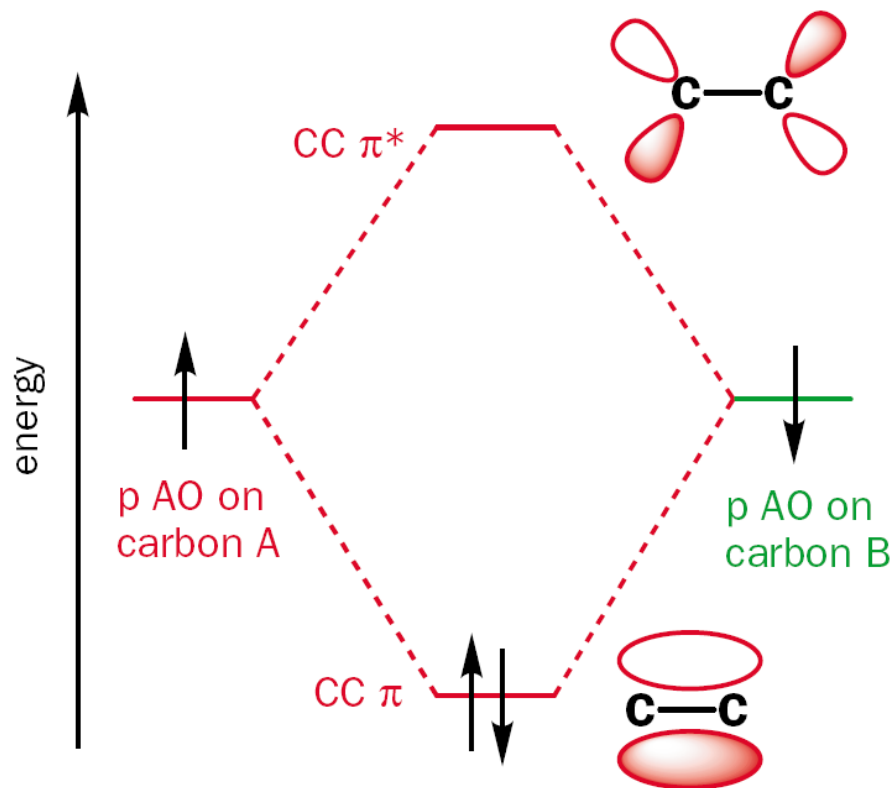
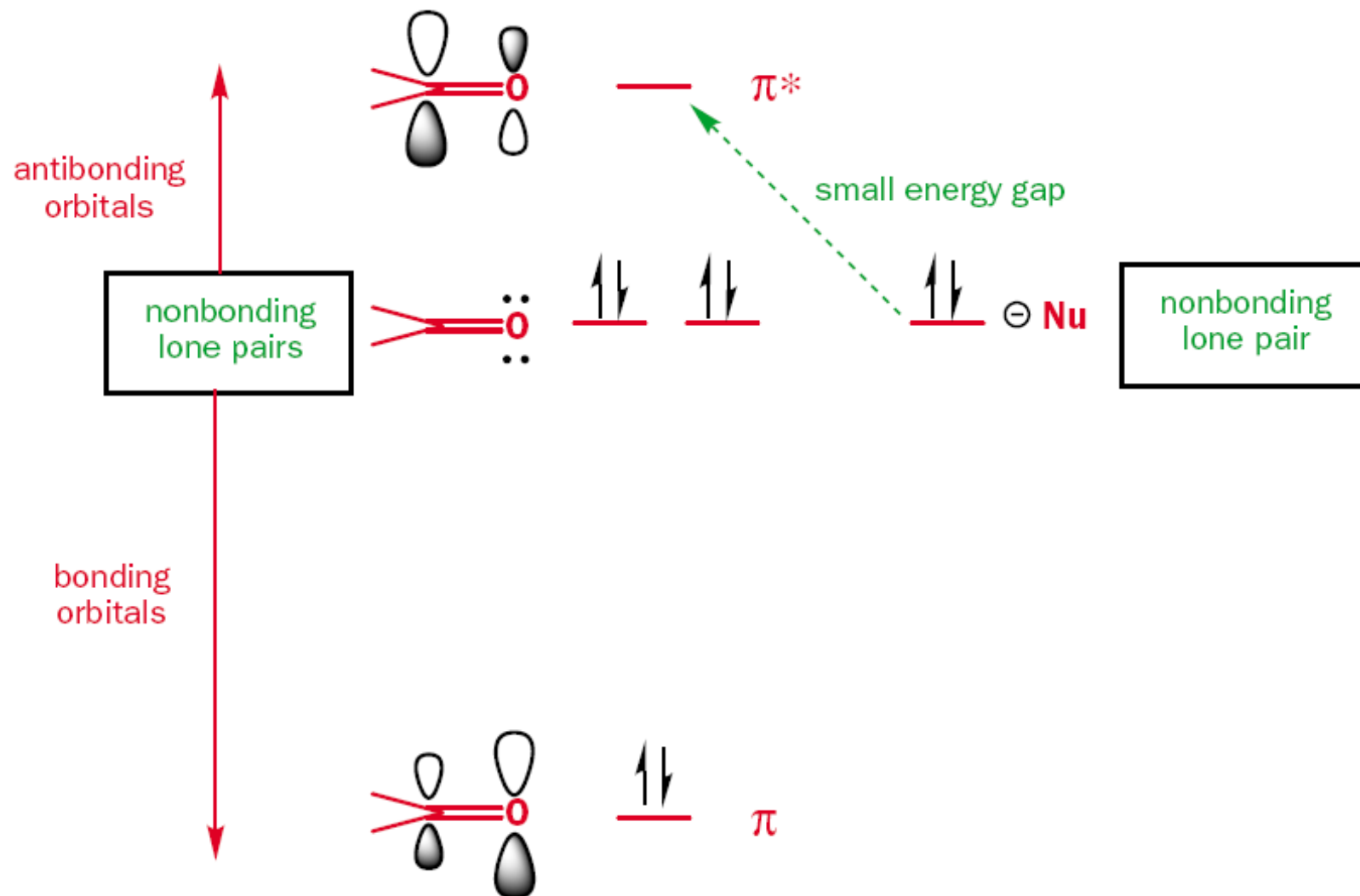
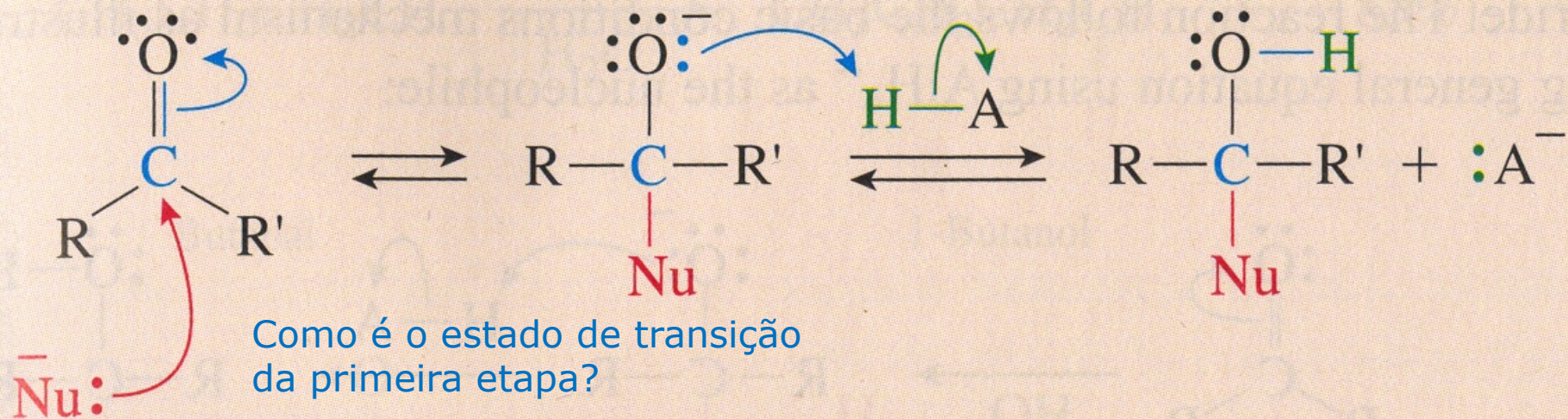


Diagrama de Orbitais da Ligação π C=O e do Nu



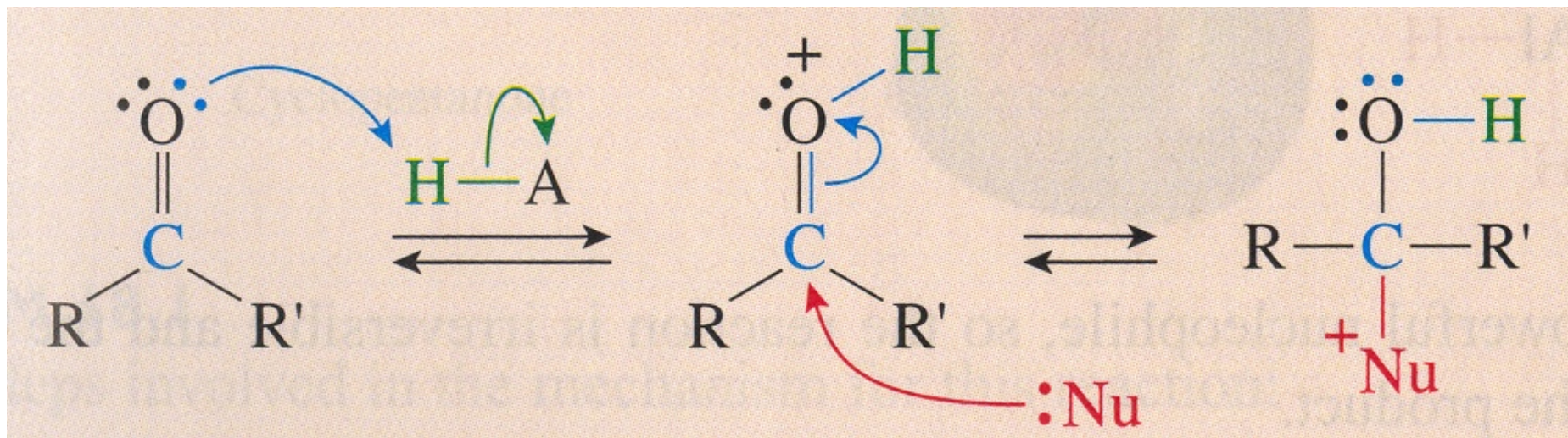
Mecanismo Geral da Adição Nucleofílica à Carbonila em Meio Básico



Observações:

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

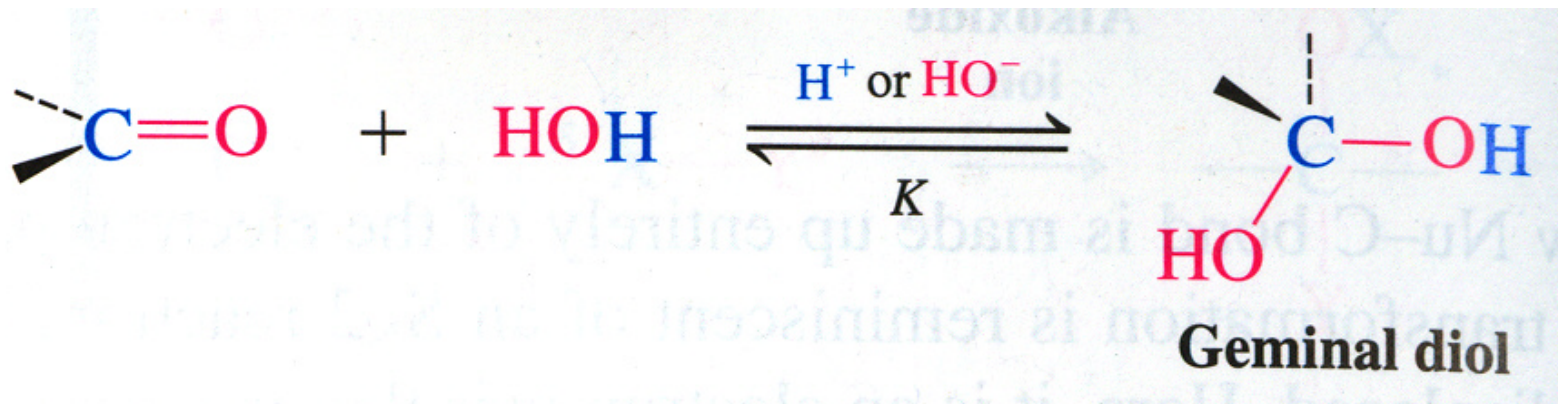
Mecanismo Geral da Adição Nucleofílica em Meio Ácido



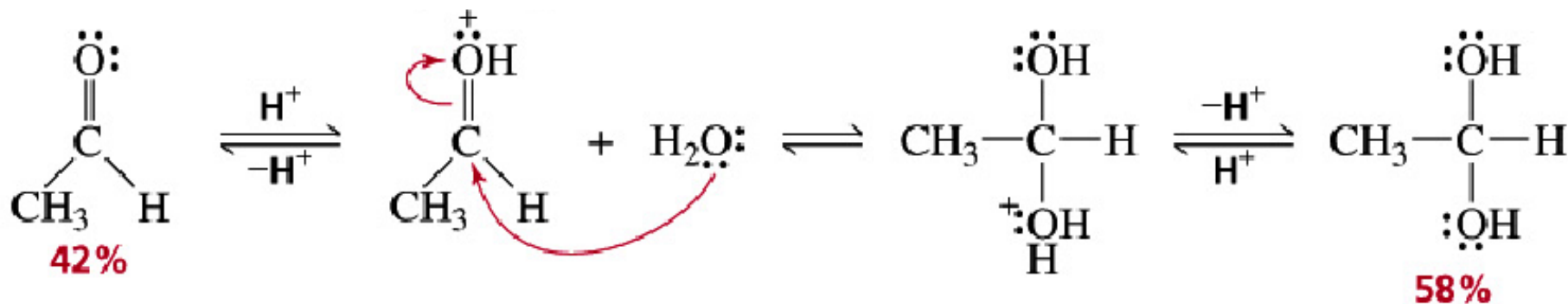
- ✓ Como é o estado de transição da segunda etapa?
- ✓ Notar que o nucleófilo é uma espécie neutra.
- ✓ Qual deve ser a etapa lenta da reação acima?

5.2. Adição de Água

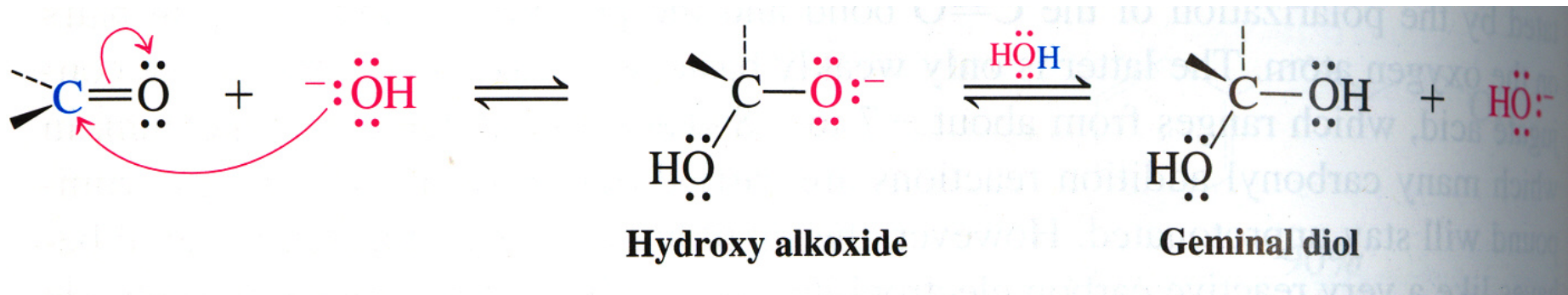
- ✓ A adição de água a aldeídos e cetonas leva à formação de dióis geminais (ou hidratos).
- ✓ A reação pode ocorrer com catálise ácida ou básica.
- ✓ Normalmente, não é possível isolar a maioria dos gem-dióis da solução aquosa.
- ✓ Mecanismo em meio básico? e em ácido?



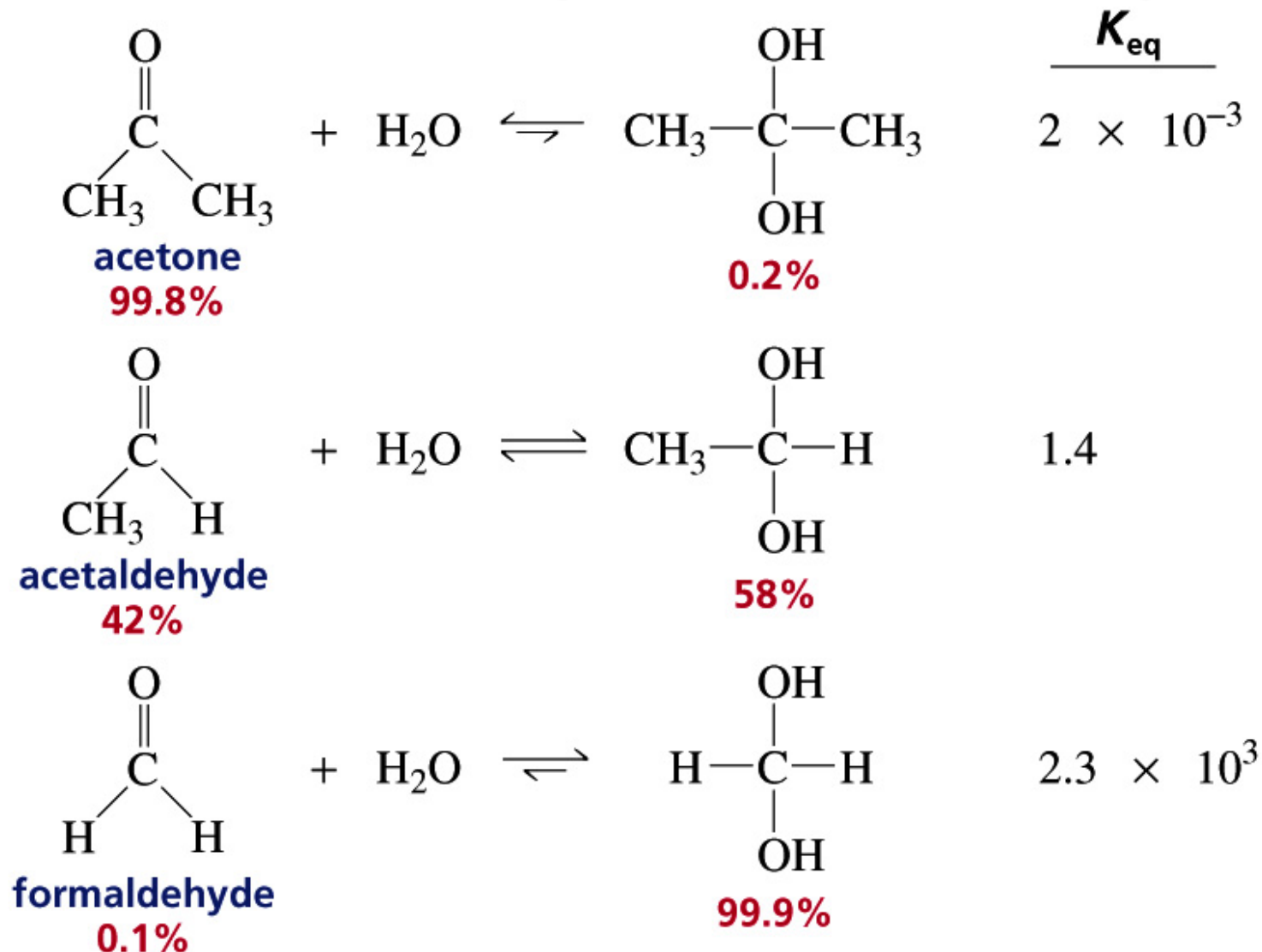
Mecanismo em Condições Ácidas



Mecanismo em Condições Básicas



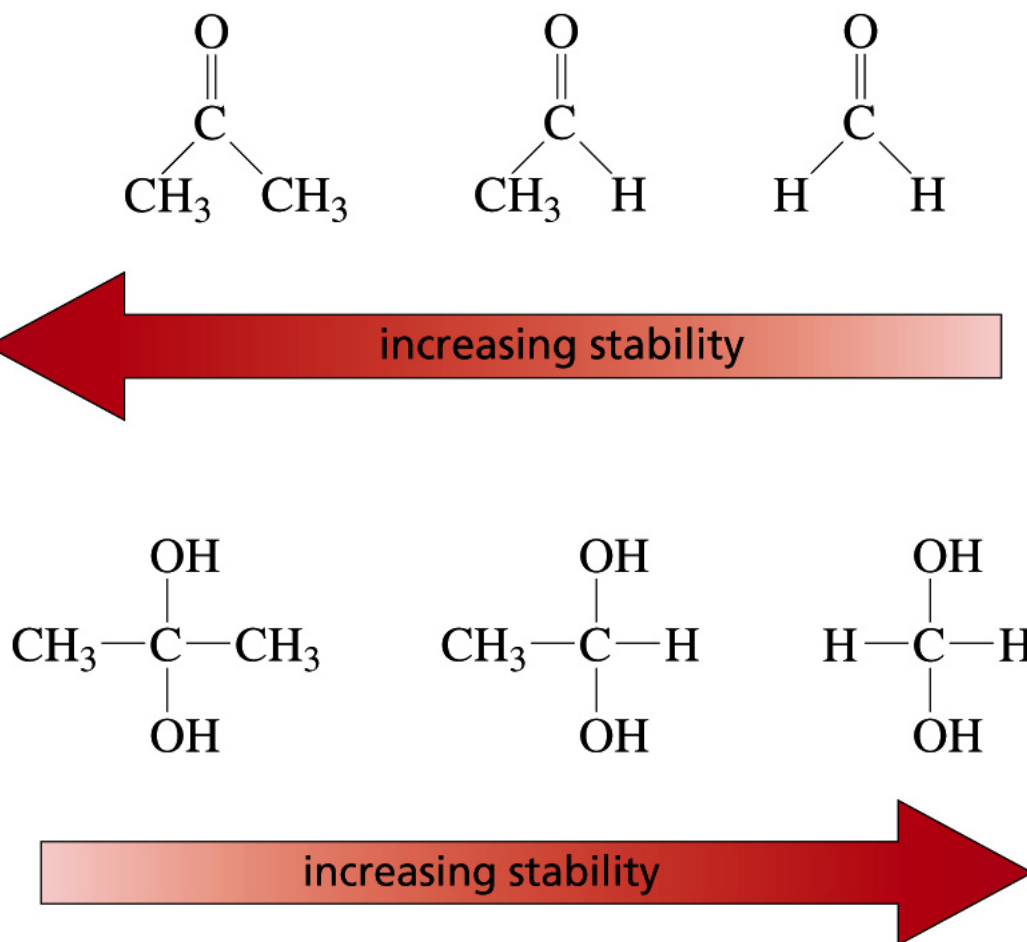
Constantes de Equilíbrio de Hidratação



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

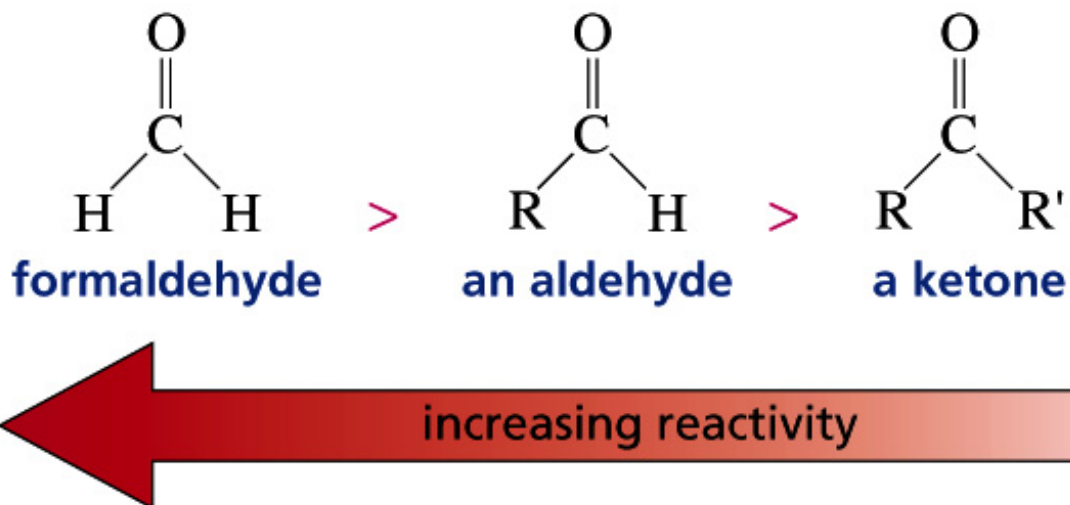
- ✓ A constante de equilíbrio da reação depende da estabilidade relativa dos reagentes e dos produtos.



Reatividade de Compostos Carbonílicos

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

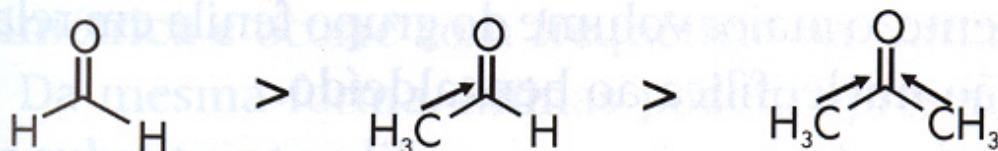
relative reactivities



Reatividade de Compostos Carbonílicos

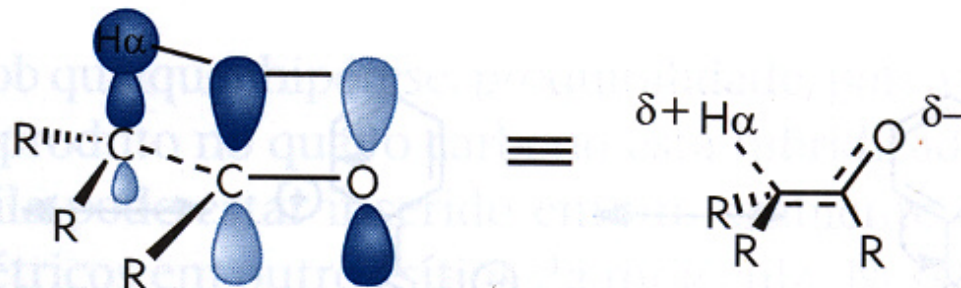
b Efeito eletrônico: hiperconjugação

Eletrofilicidade



grupos metilas doam elétrons para o grupo carbonila

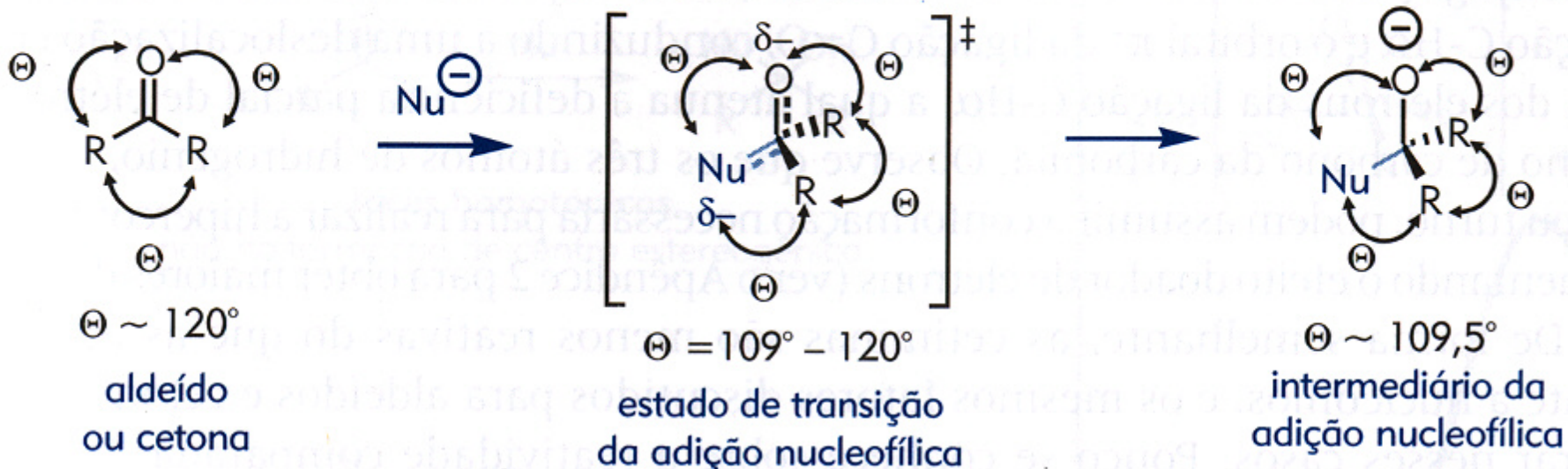
a doação de elétrons ocorre por hiperconjugação



Reatividade de Compostos Carbonílicos

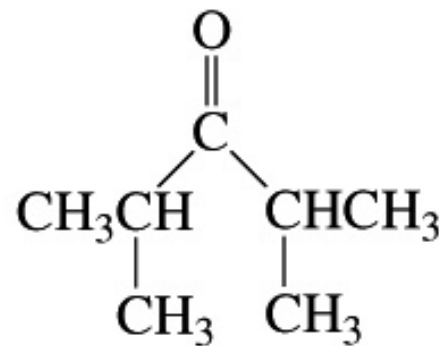
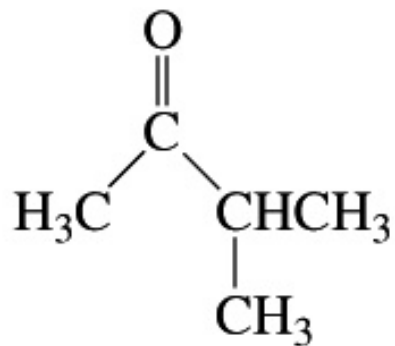
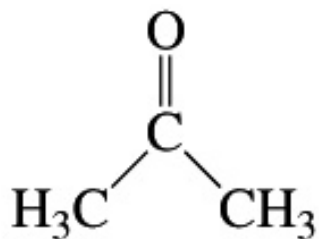
- ✓ Tensão estérica.
- ✓ Tensão estérica maior no hidrato (sp^3 , 109°) do que no composto carbonílico (sp^2 , 120°).

a Efeito estérico



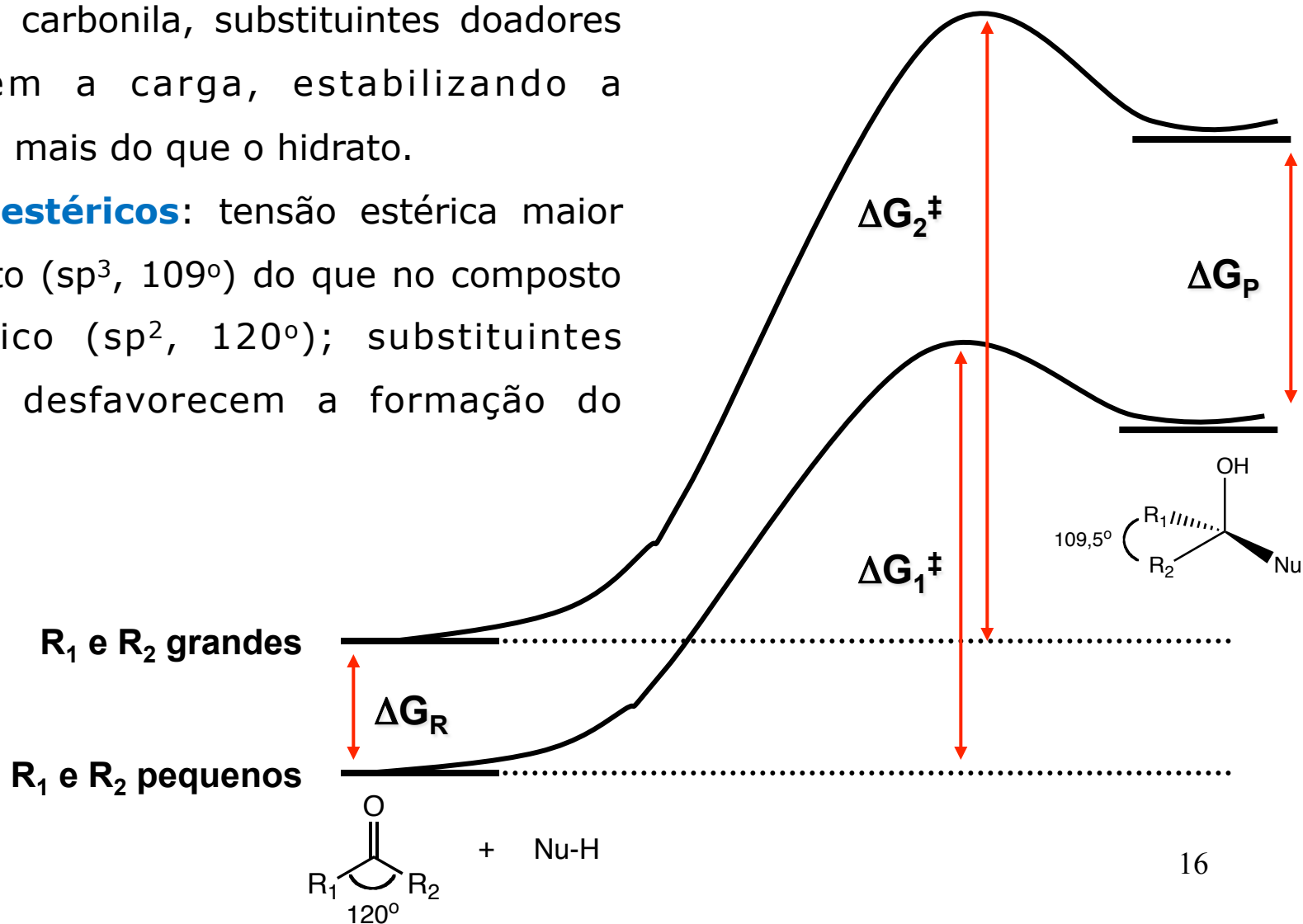
Reatividade de Compostos Carbonílicos

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



Reatividade e Equilíbrio na Reação de Aldeídos e Cetonas

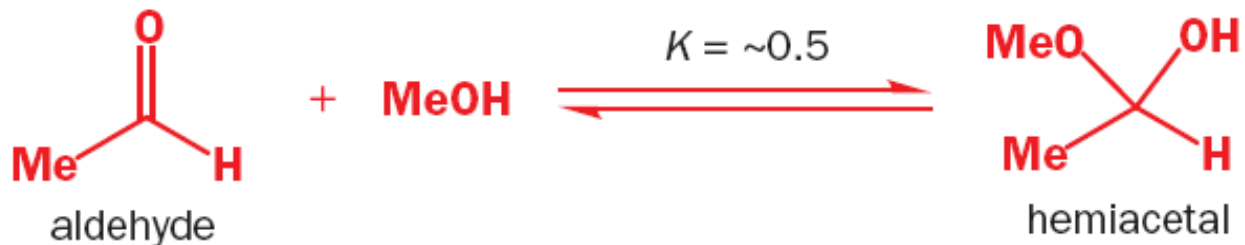
- ✓ **Efeitos eletrônicos:** Maior separação de carga na carbonila, substituintes doadores diminuem a carga, estabilizando a carbonila mais do que o hidrato.
- ✓ **Efeitos estéricos:** tensão estérica maior no hidrato (sp^3 , 109°) do que no composto carbonílico (sp^2 , 120°); substituintes grandes desfavorecem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



5.3. Adição de Alcóois

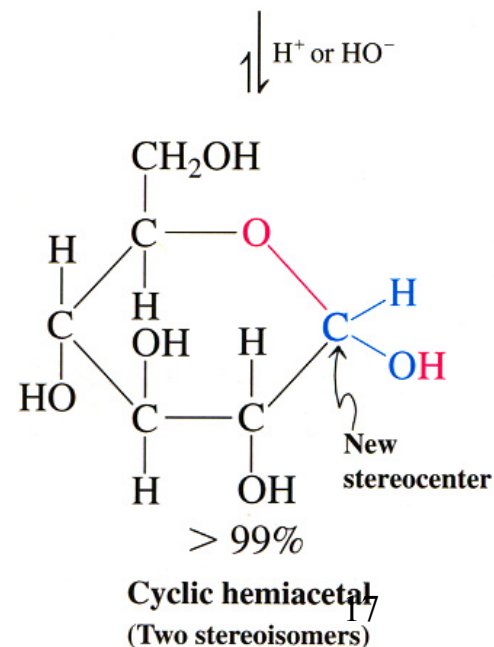
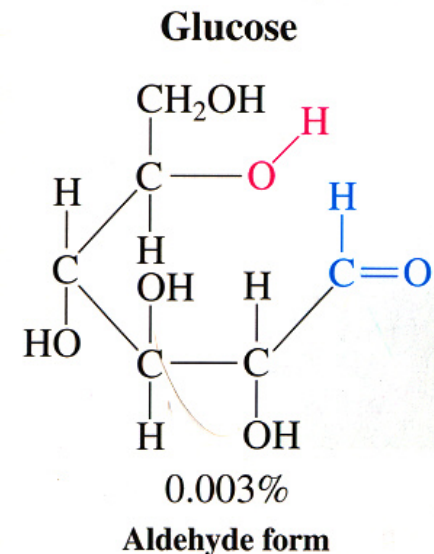
i) Formação de hemiacetais

Exemplo a partir de aldeídos:

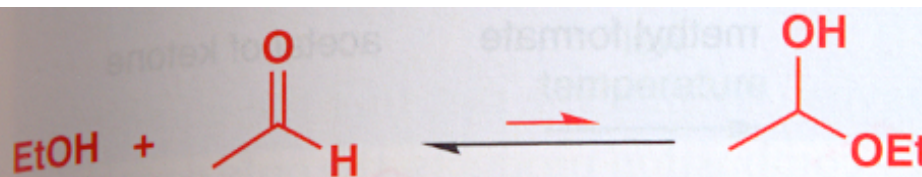


$$K = \frac{[\text{hemiacetal}]}{[\text{aldehyde}][\text{MeOH}]}$$

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:

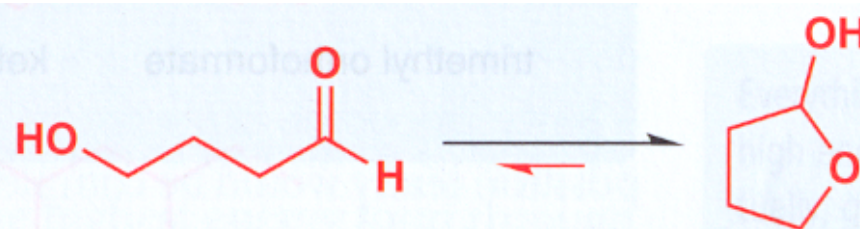


ΔH is small and negative because C=O double bond is slightly less stable than 2 x C–O single bonds

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:

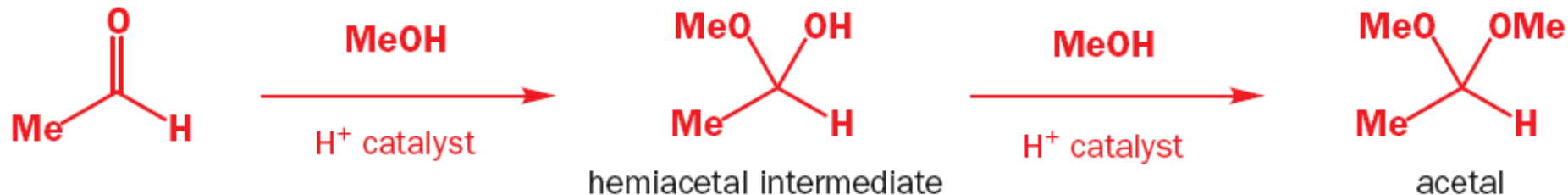


ΔH is again small and negative because C=O double bond is slightly less stable than 2 x C–O single bonds

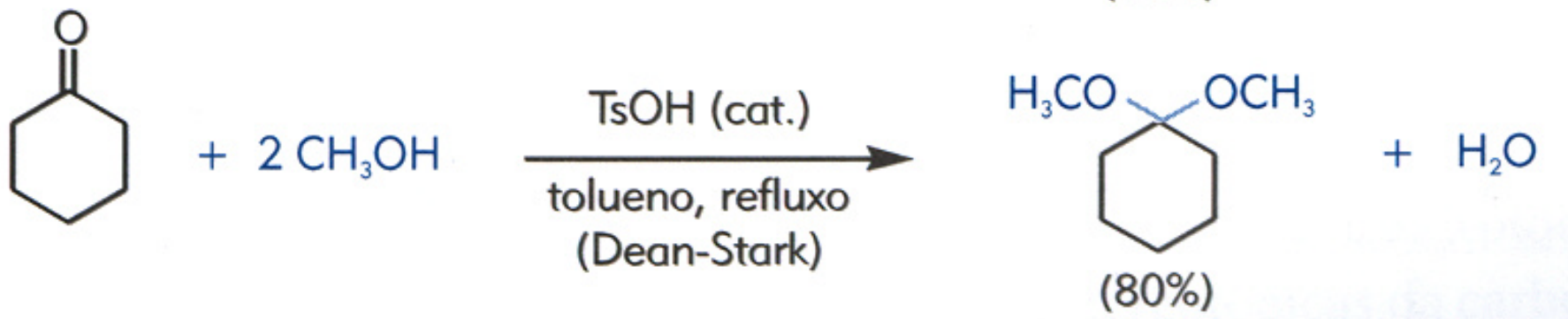
ΔS is no longer negative: there is no decrease in the number of molecules in this reaction

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

ii) Formação de acetais



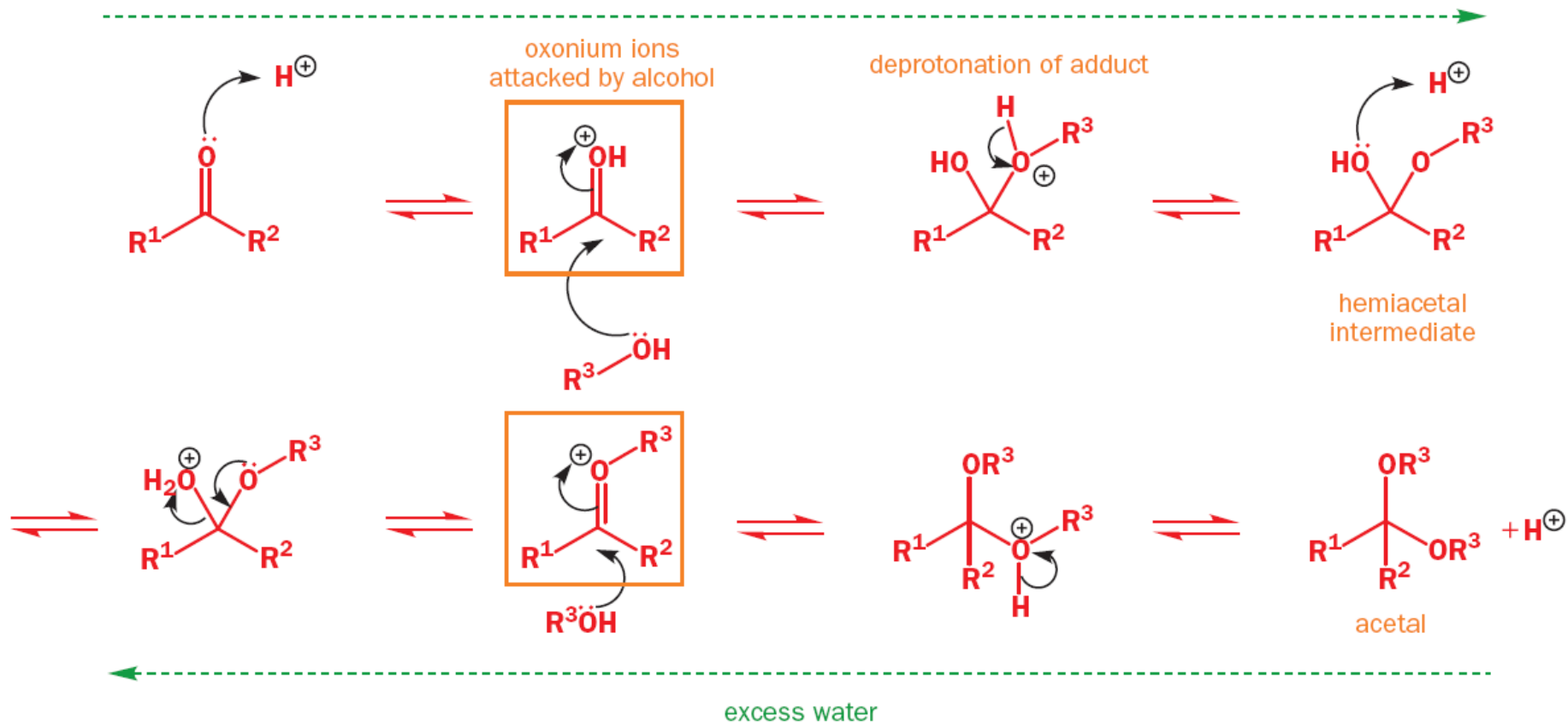
- ✓ Mecanismo?
- ✓ A formação do acetal poderia ser realizada com catálise básica?
- ✓ A reação de formação de acetais é reversível.
- ✓ Como o equilíbrio pode ser deslocado para o composto carbonílico? E para a formação do acetal?



Mecanismo da Formação de Acetais: Catálise Ácida

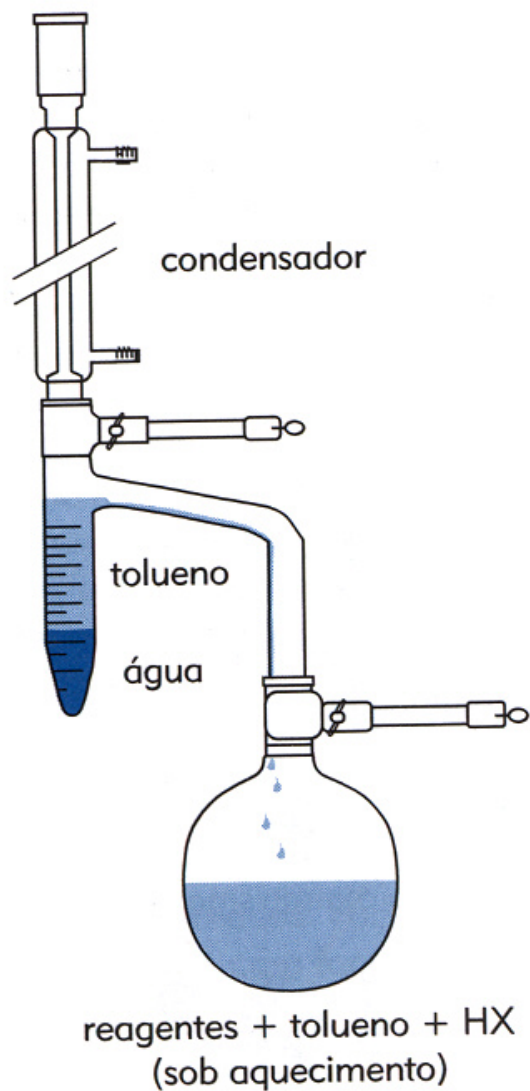
acid-catalysed acetal formation

excess alcohol, removal of water



Como seria a reação com catálise básica?

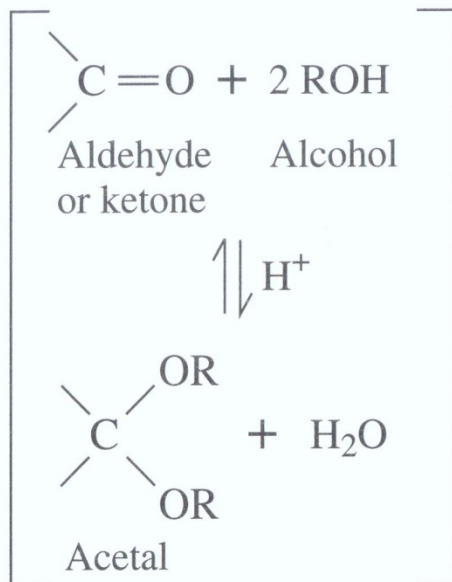
Dean-Stark (separador de água) para deslocar equilíbrio



- ▲ Representação esquemática do sistema Dean-Stark.



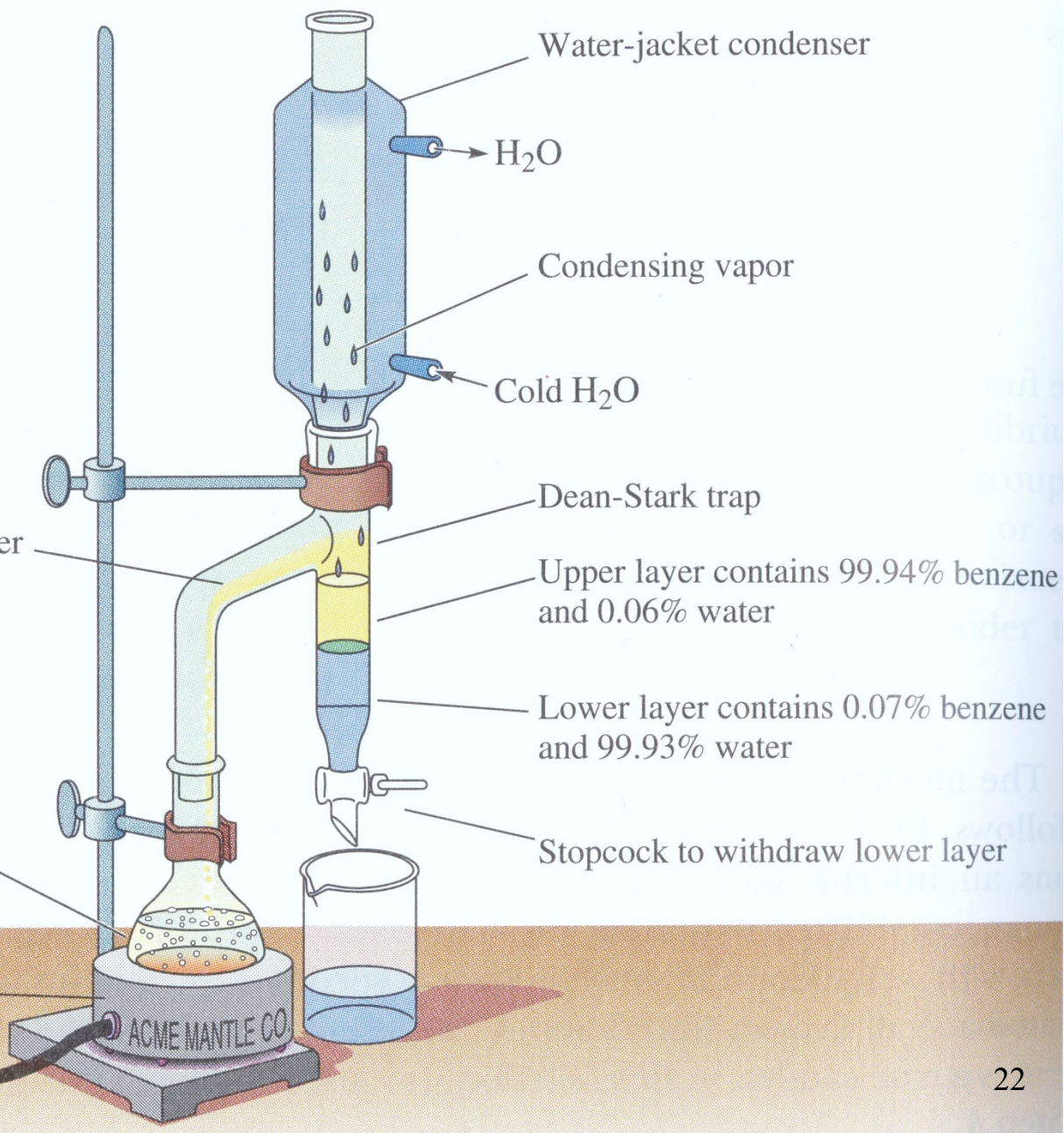
Dean-Stark



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

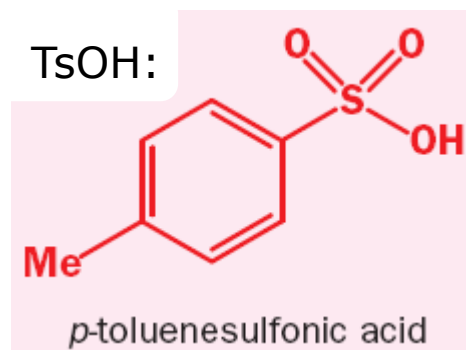
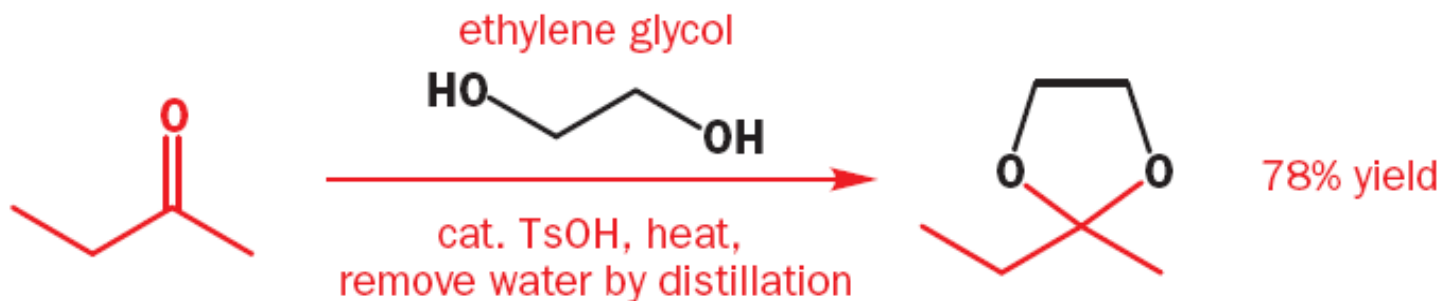
Chemical reaction taking place in reaction vessel

Heat source

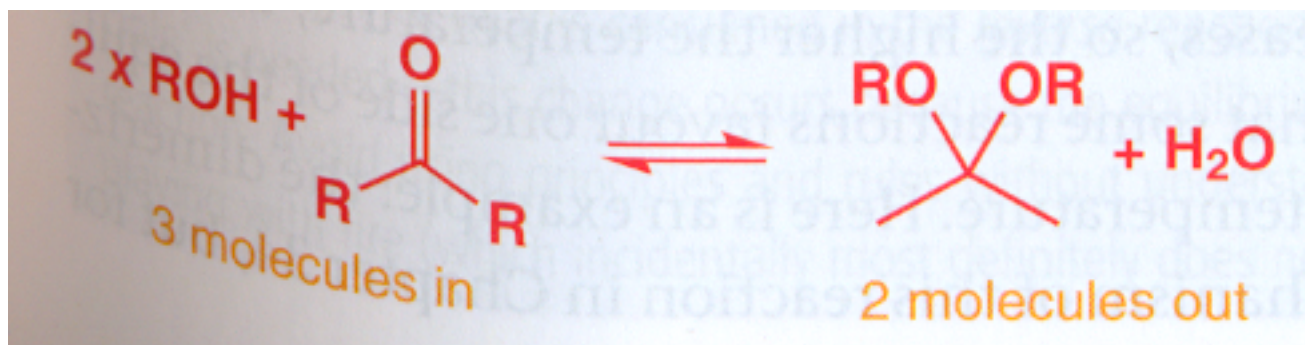


Grupos Protetores

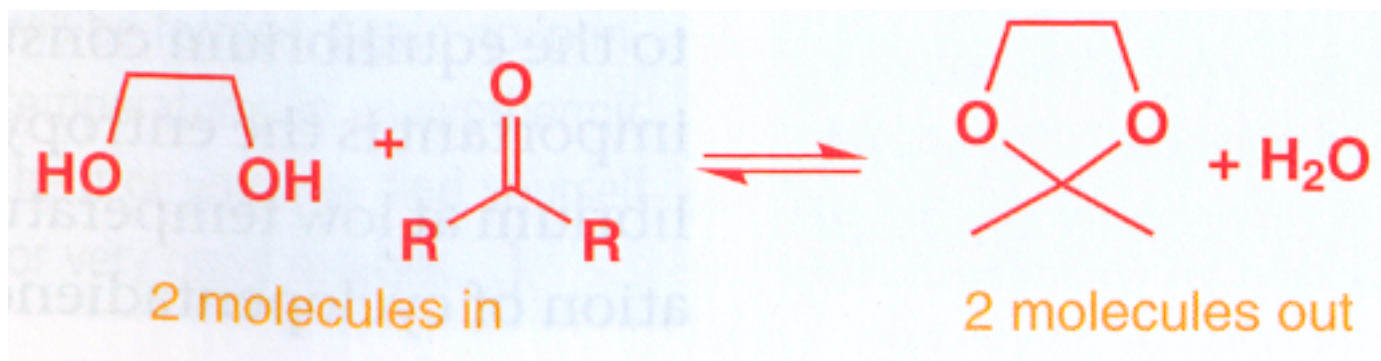
- ✓ Um acetal é estável em meio básico ou neutro, mas pode ser hidrolisado em meio ácido.
- ✓ Acetais cíclicos são mais estáveis do que os acíclicos. Acetais cíclicos são muito utilizados como grupos protetores.



Formação de um Acetal Acíclico:

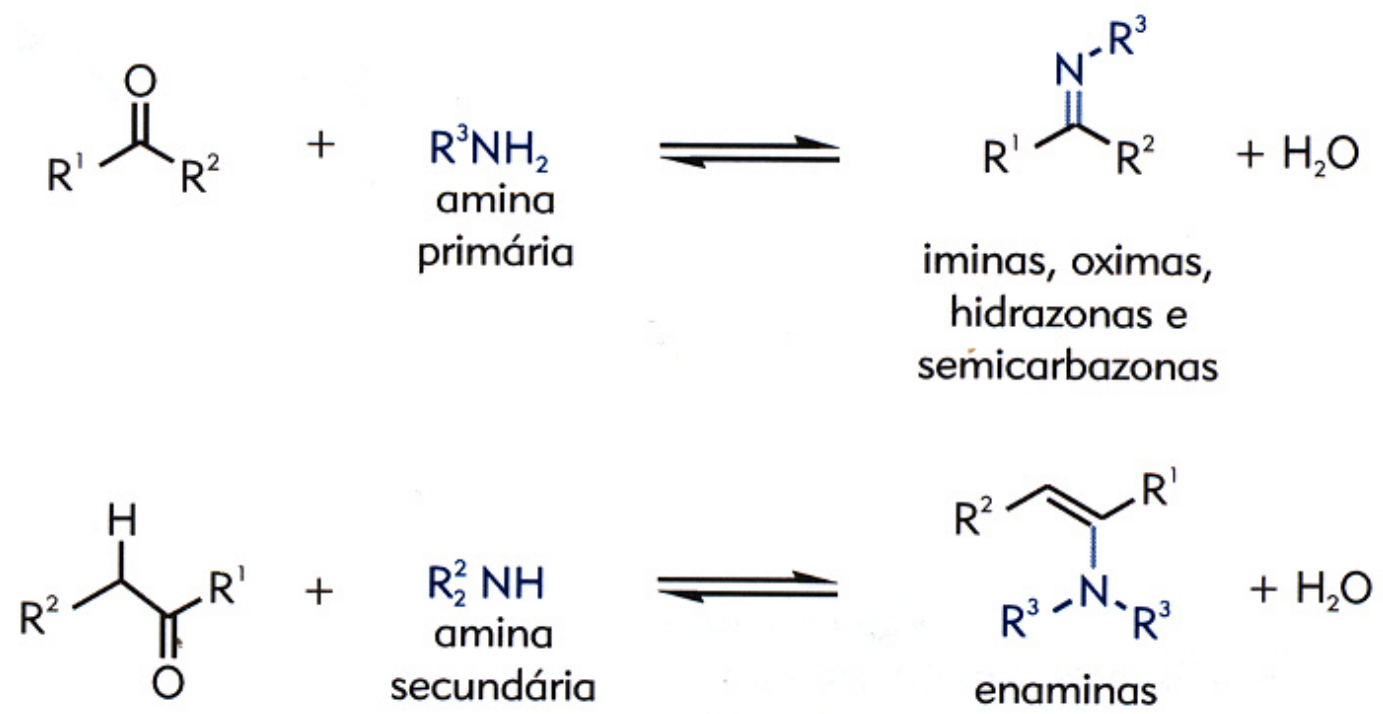


Formação de um Acetal Cíclico:



5.4. Reação de Aldeídos e de Cetonas com Aminas

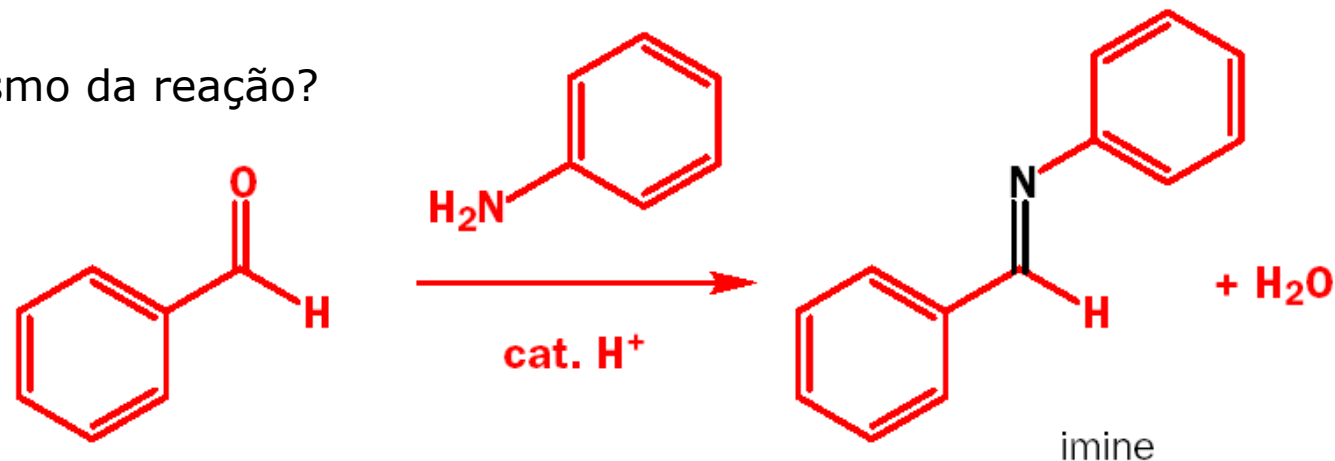
- ✓ A reação de aminas com aldeídos ou cetonas permite a preparação de iminas (bases de Schiff), oximas, hidrazonas, semicarbazonas e enaminas.



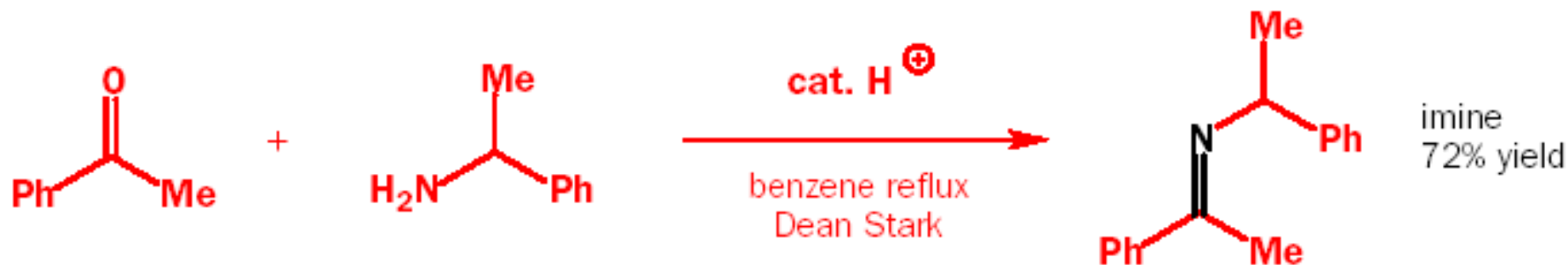
- ✓ Uma reação de condensação é aquela em que duas moléculas são unidas com a formação de molécula de água.

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

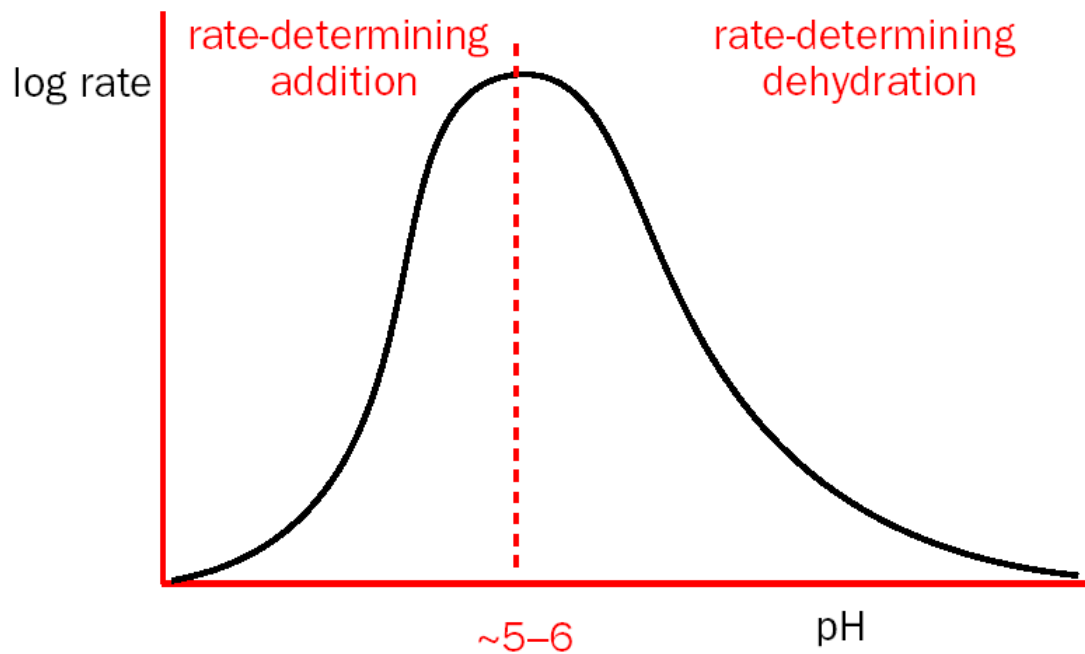
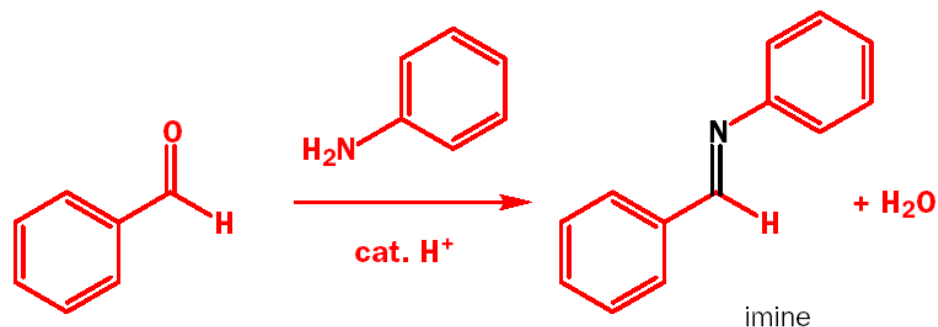
Como é o mecanismo da reação?



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



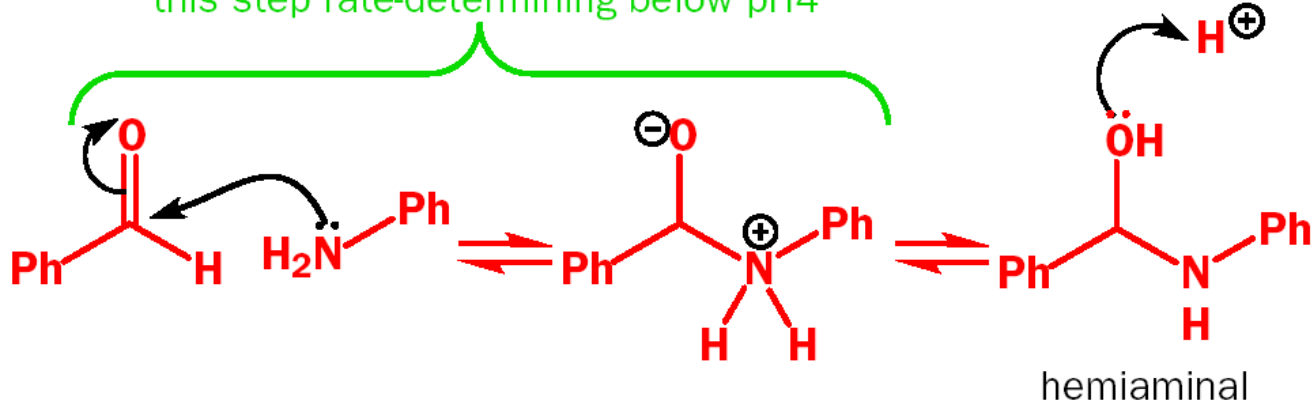
Dependência da velocidade de reação com o pH



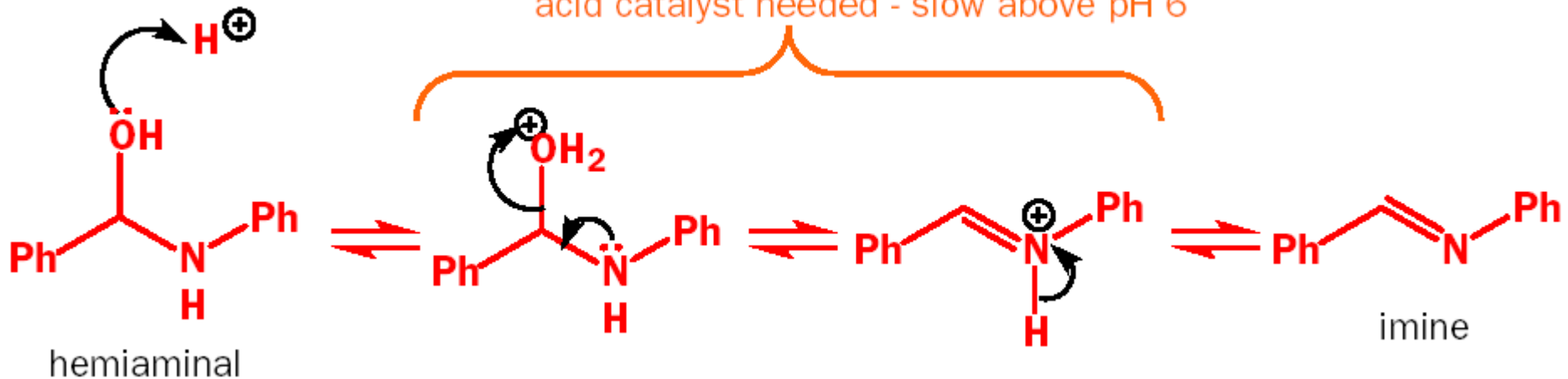
A curva acima é típica de situações onde ocorre uma mudança na etapa lenta da reação.

Mecanismo da Formação de Iminas

this step rate-determining below pH4

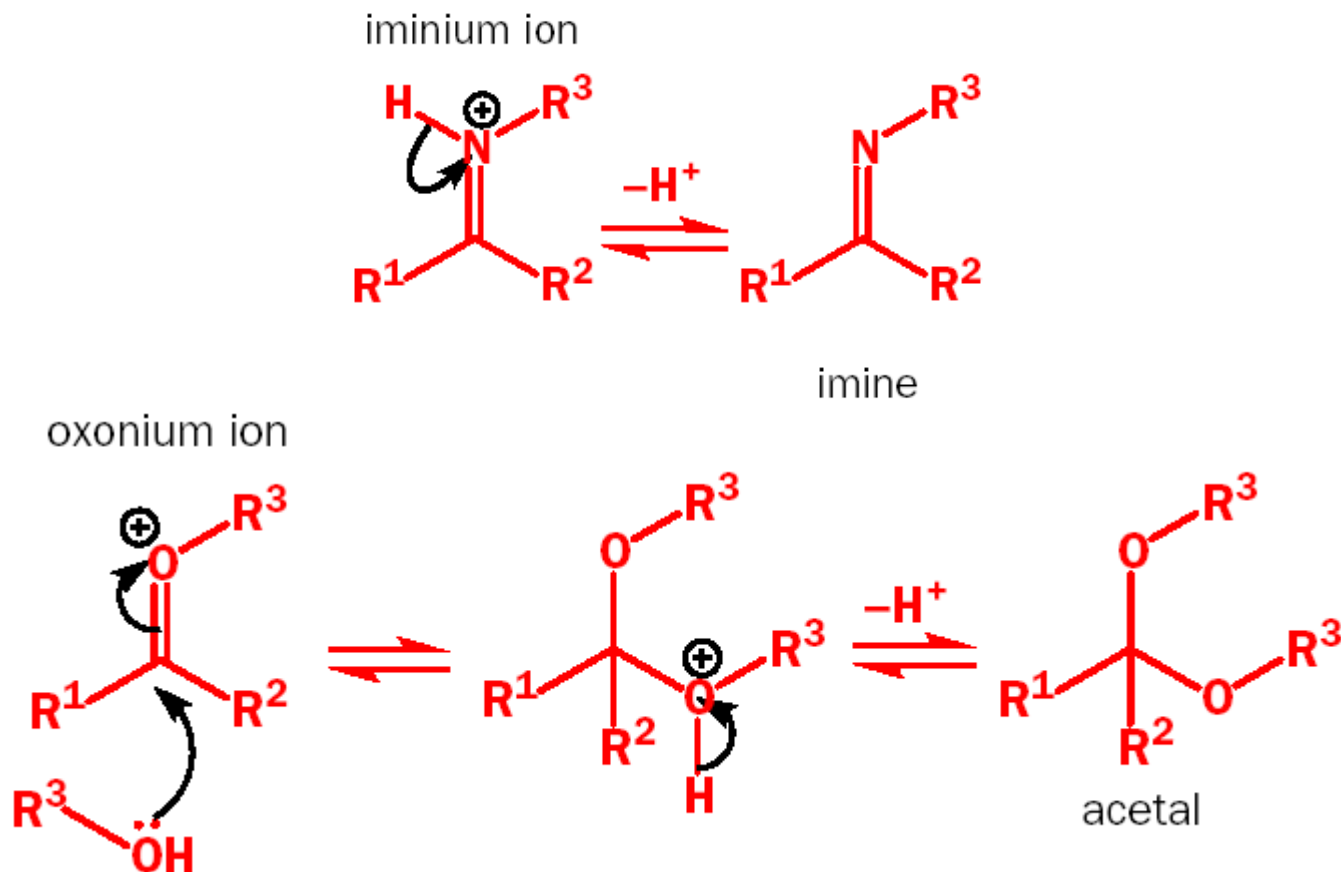


acid catalyst needed - slow above pH 6



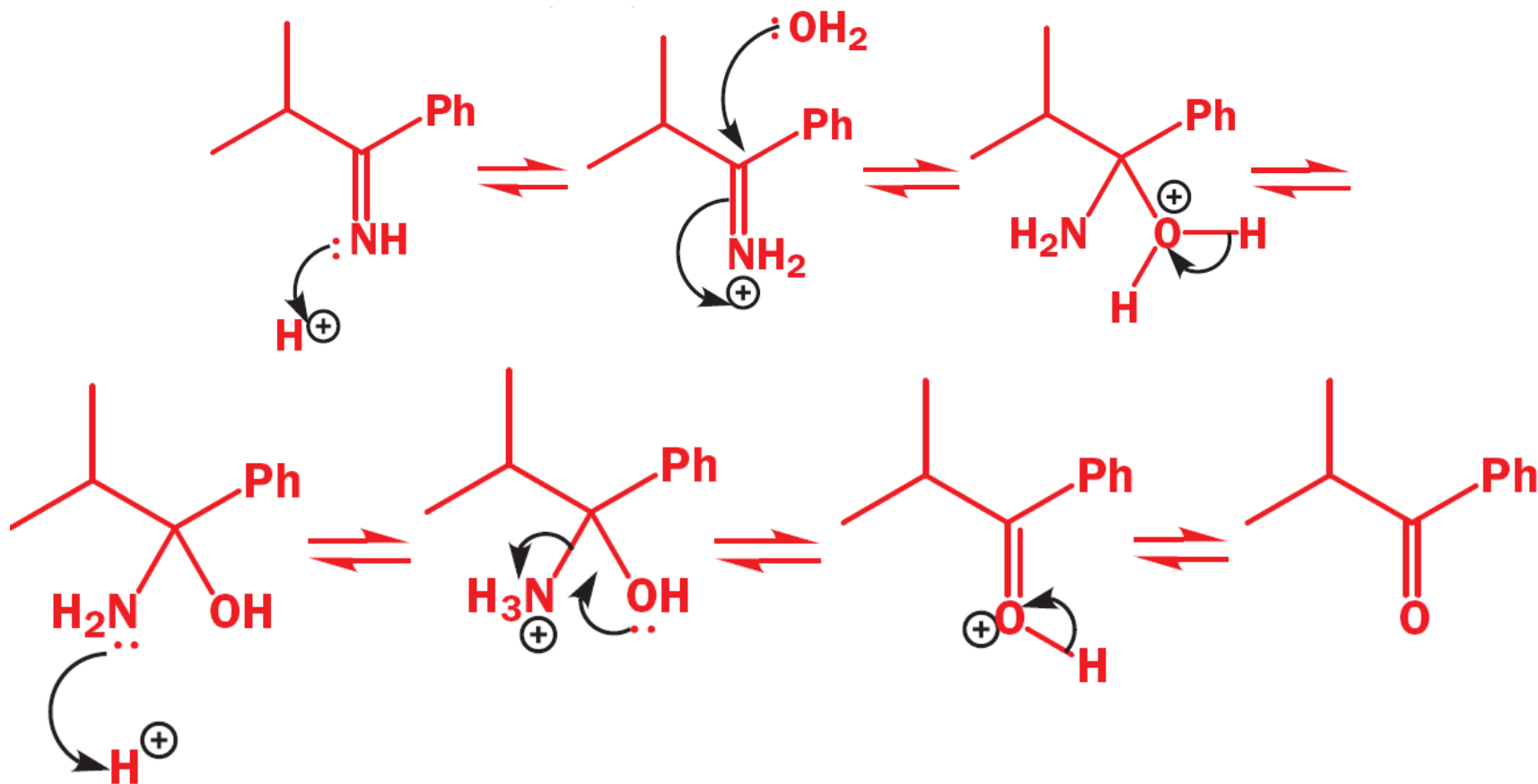
Não é necessário ácido na etapa de adição nucleofílica da amina, como no caso da adição do álcool. Pq?

Diferença entre a Formação de Iminas e Acetais



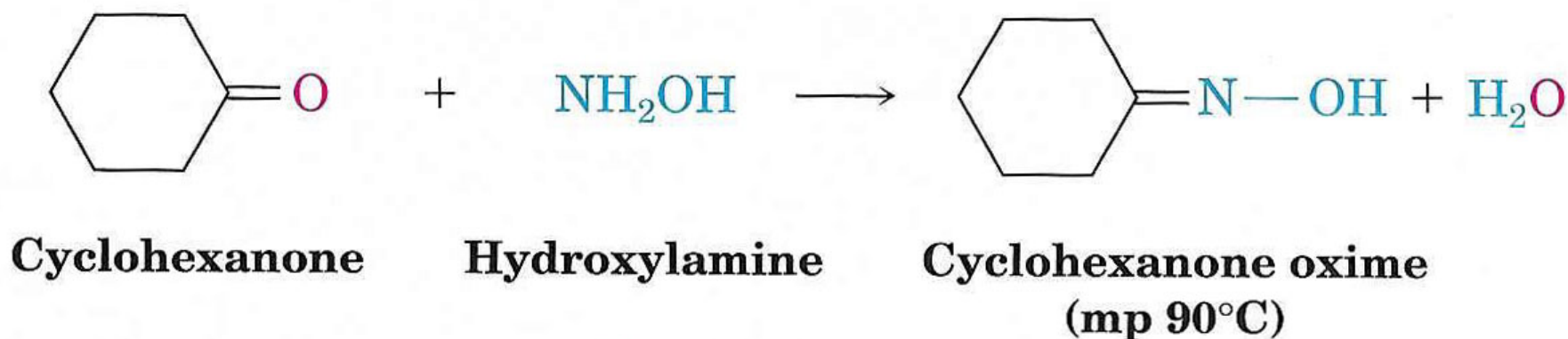
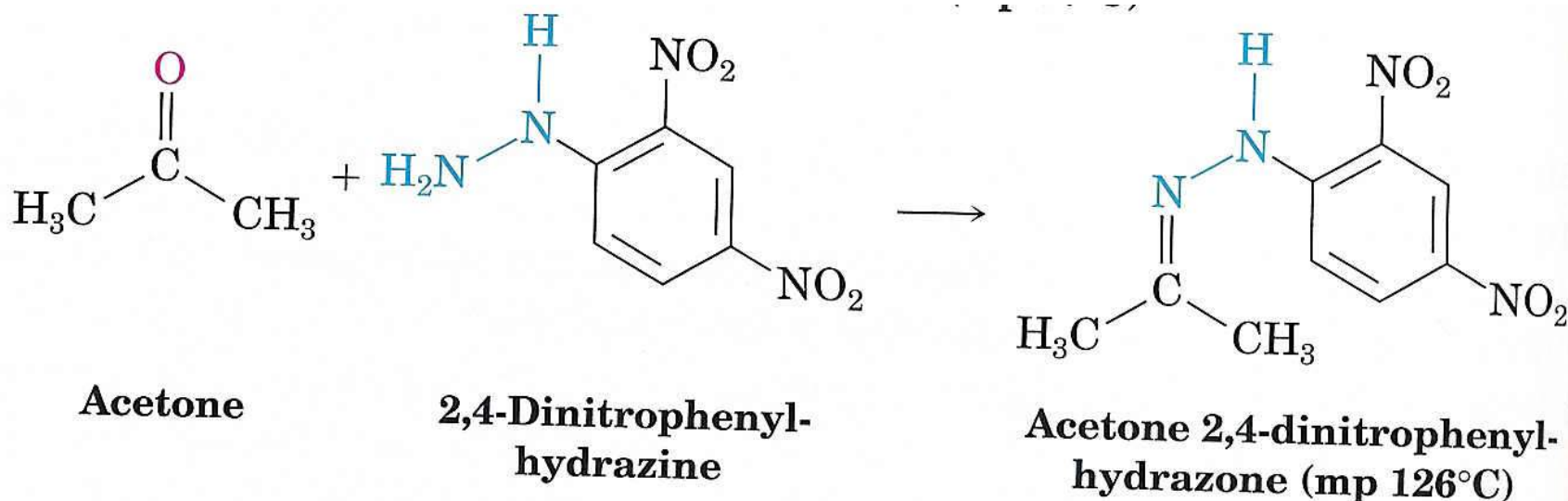
O íon imínio pode perder um próton para formação da imina, enquanto que o íon oxônio sofre ataque nucleofílico de outra molécula de álcool.

Mecanismo da Hidrólise de Iminas



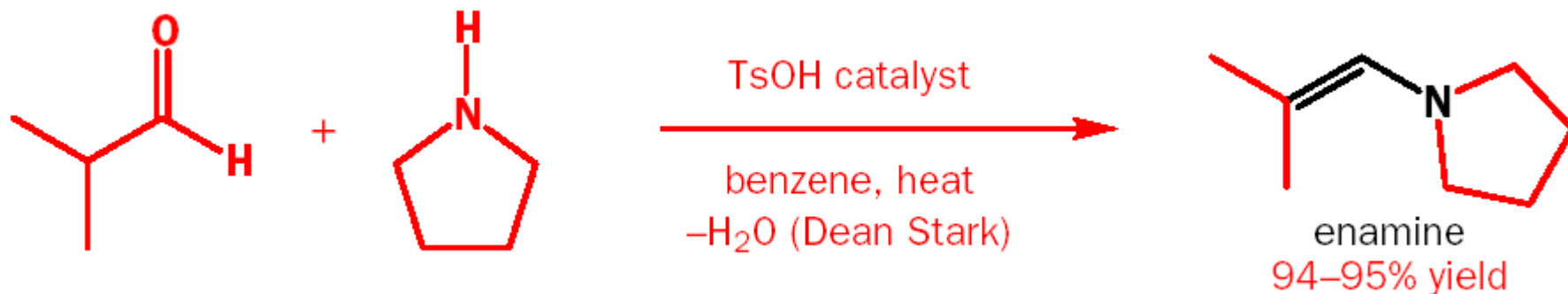
Iminas são prontamente hidrolisadas de volta para o composto carbonílico e amina por solução aquosa ácida.

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



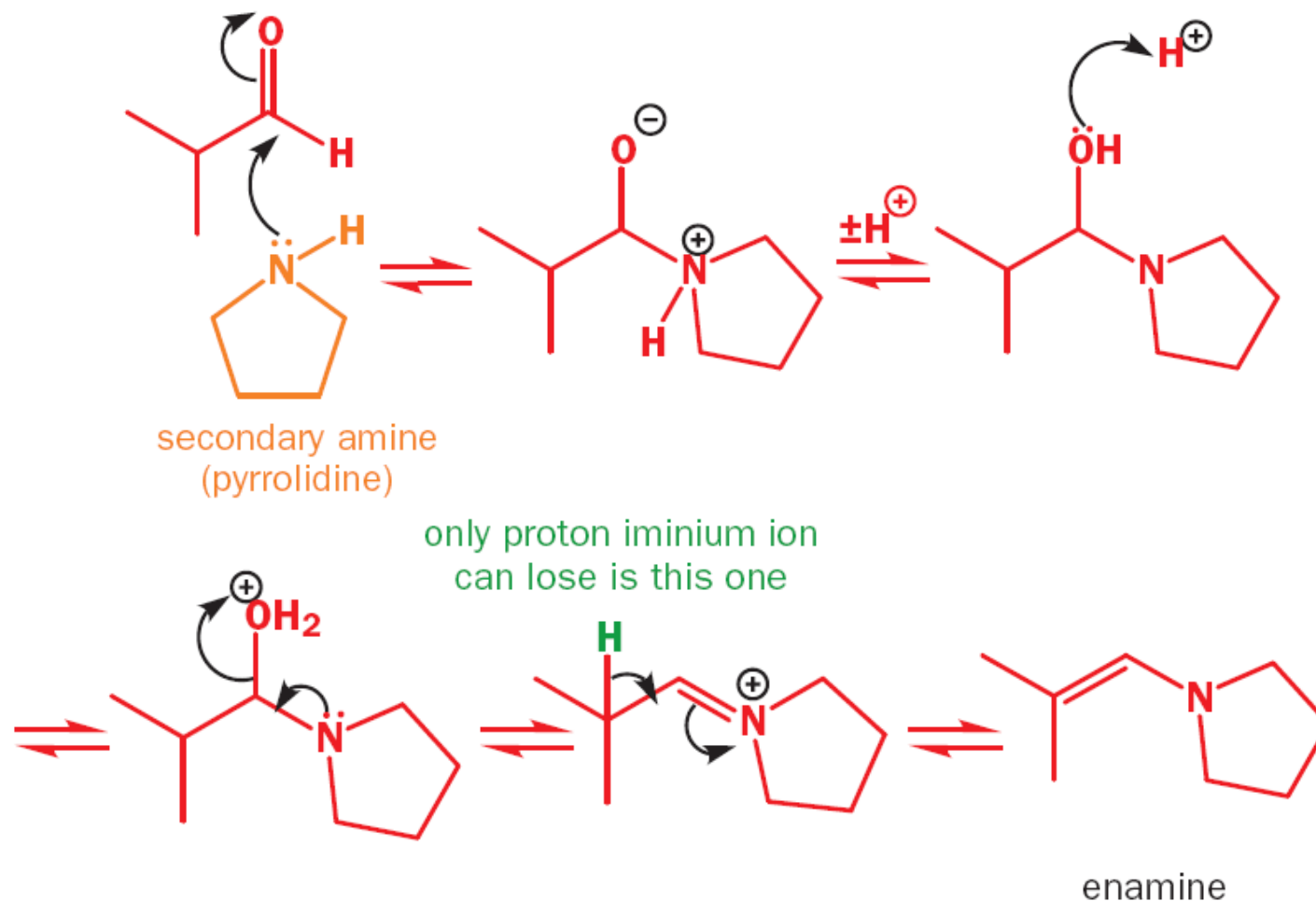
Oximas e hidrazonas são normalmente mais estáveis do que iminas simples. Pq?

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?

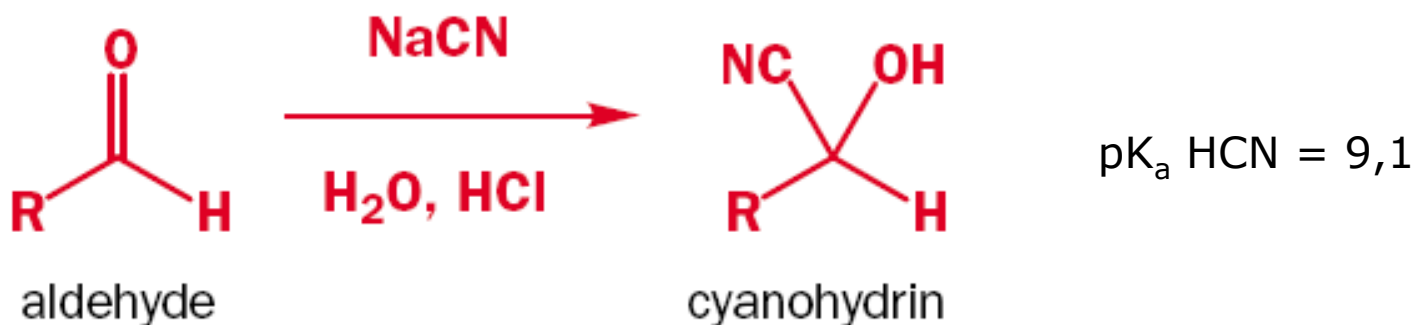
Mecanismo para a Formação de Enaminas



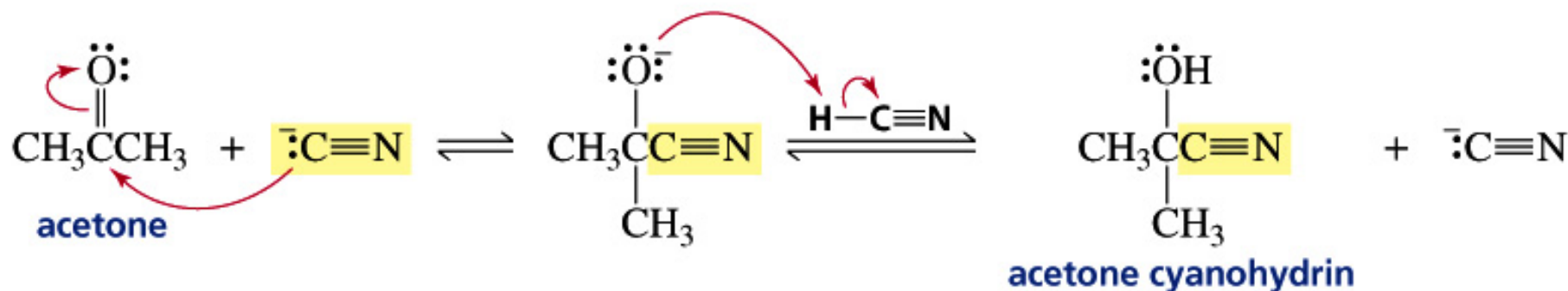
- ✓ O íon imínio não possui um hidrogênio ligado ao nitrogênio para perder. Assim, ocorre a saída de um H da ligação C-H.
- ✓ Enaminas são instáveis em meio aquoso ácido.

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.



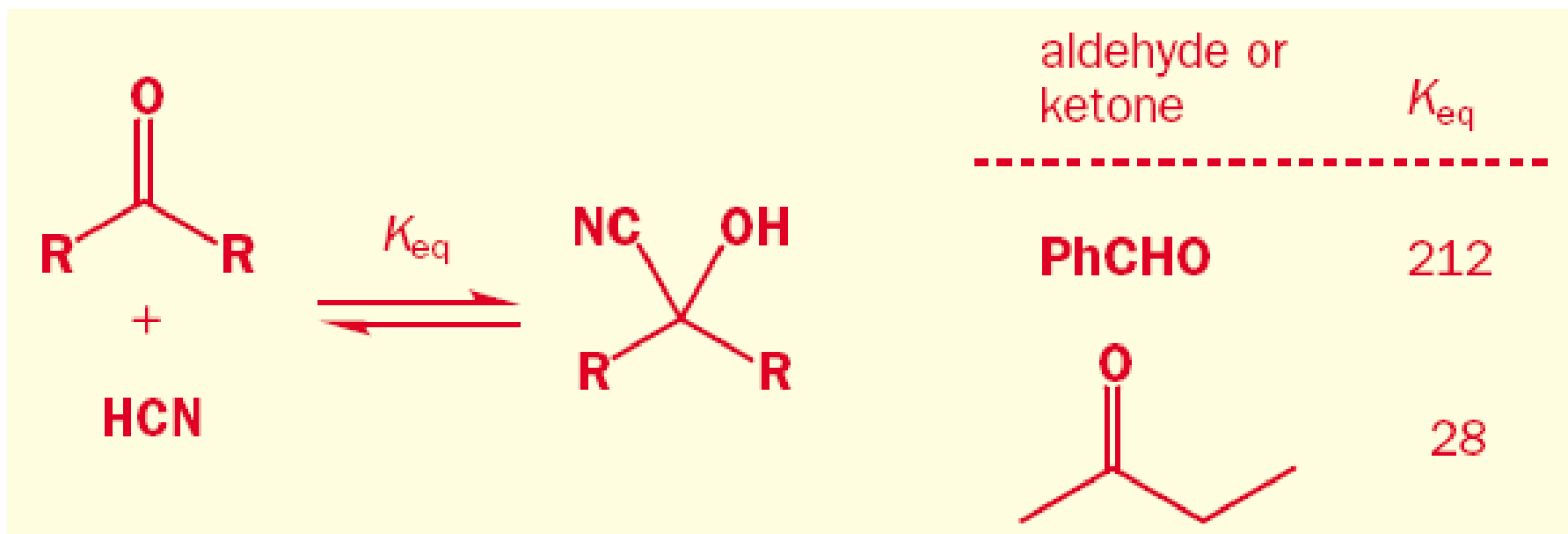
Mecanismo:



Equilíbrio da Adição de HCN

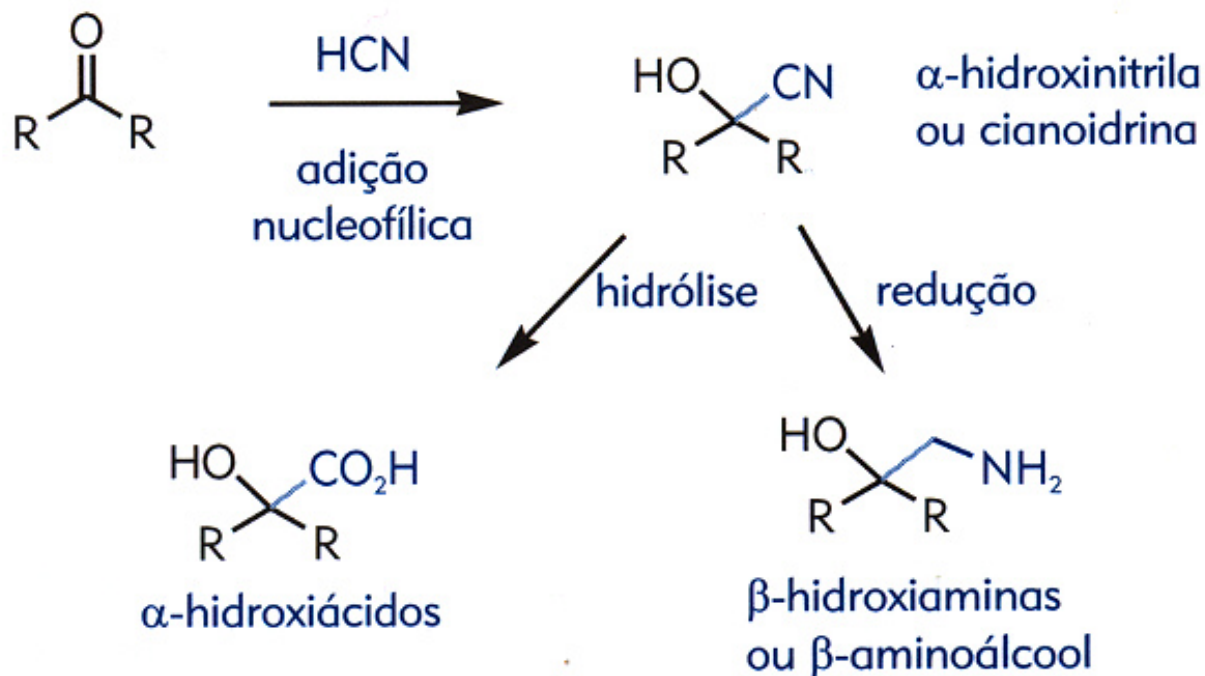
- ✓ A posição do equilíbrio depende da estrutura do composto carbonílico.

Exemplo:



- ✓ Como os dados acima podem ser explicados?

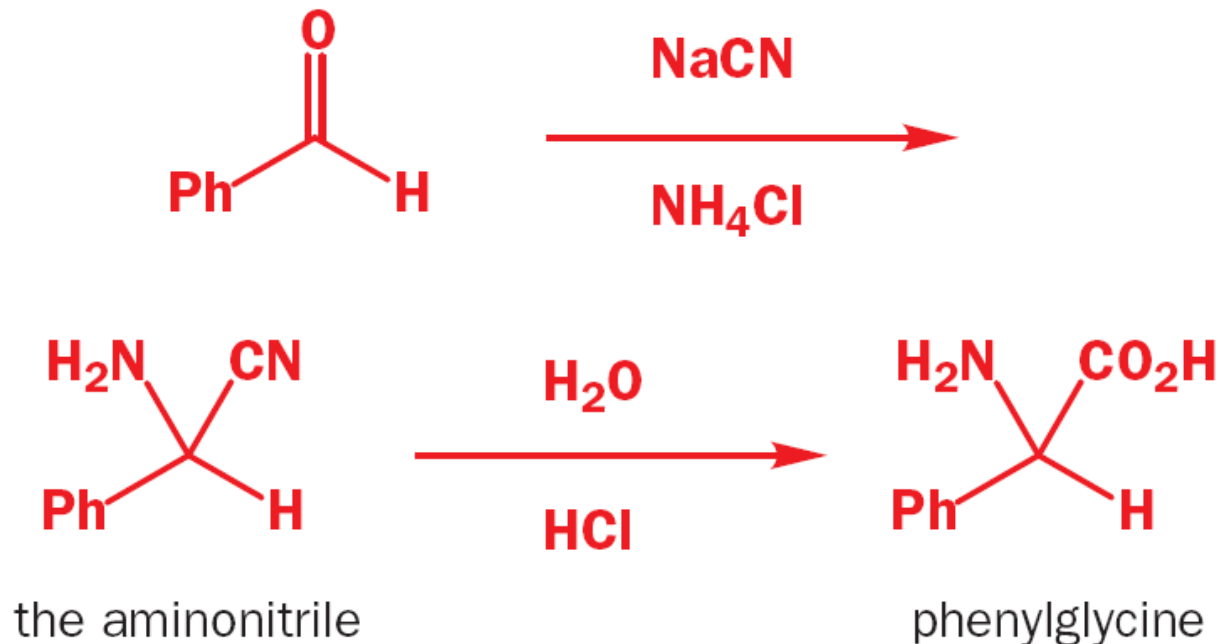
Utilização de Ciano-hidrinas



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).

Síntese de Strecker de Amino Ácidos

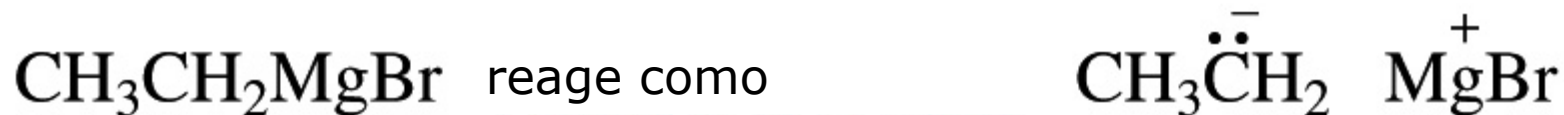
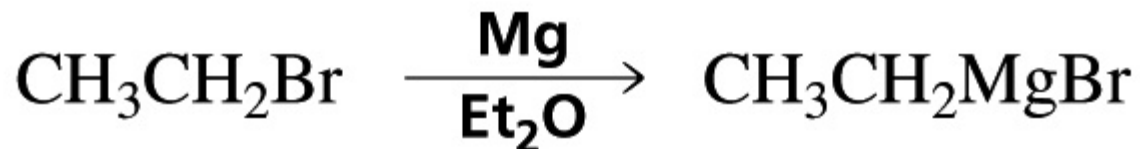
- ✓ Primeiro método para a síntese de α -aminoácidos em laboratório.
- ✓ Um método eficiente para a síntese de aminoácidos
- ✓ Como ocorre a formação da amino-nitrila?



Um aminoácido que não é encontrado na natureza

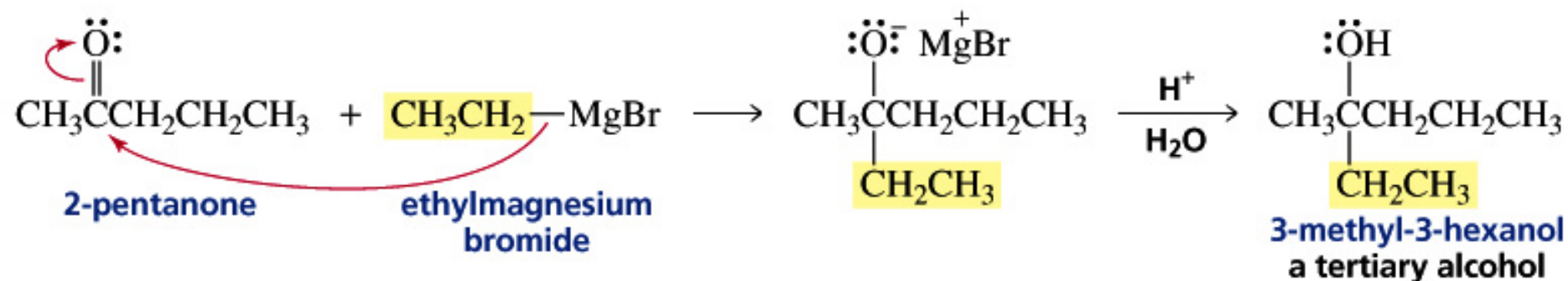
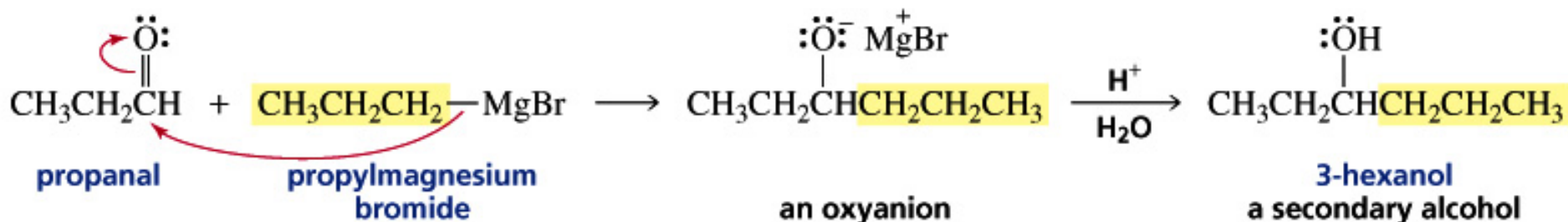
5.6. Adição de Reagentes Organometálicos

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

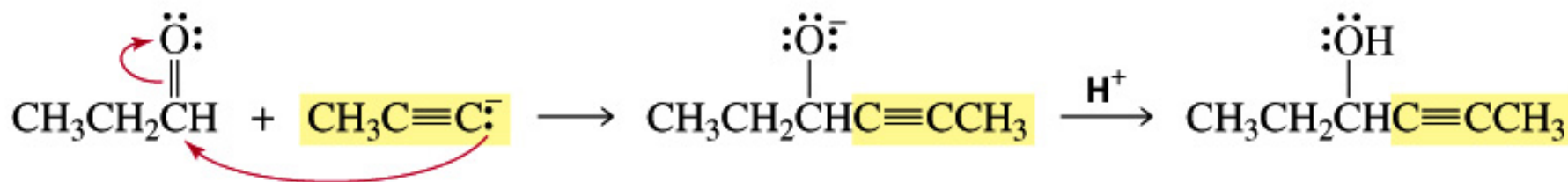
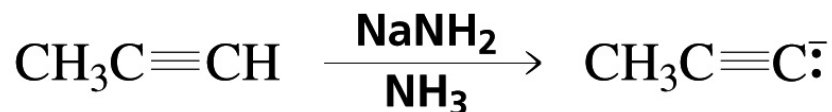
Reagentes de organolítio na preparação de alcoóis:



Mecanismo?

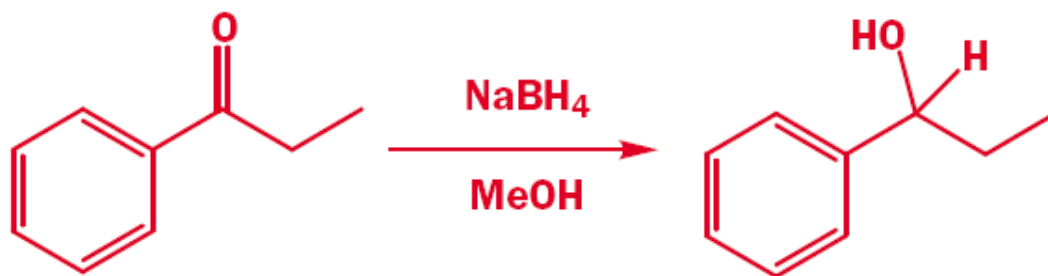
Adição de outros nucleófilos de carbons:

Acetileto:



5.7. Redução com NaBH_4 e com LiAlH_4

Exemplo:



Electronegatividades:

$\text{H} = 2,20$

$\text{B} = 2,04$

$\text{Al} = 1,61$

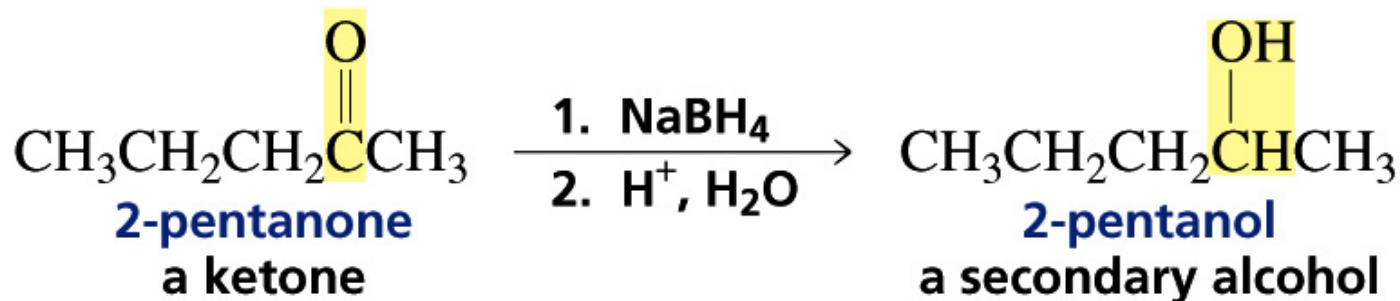
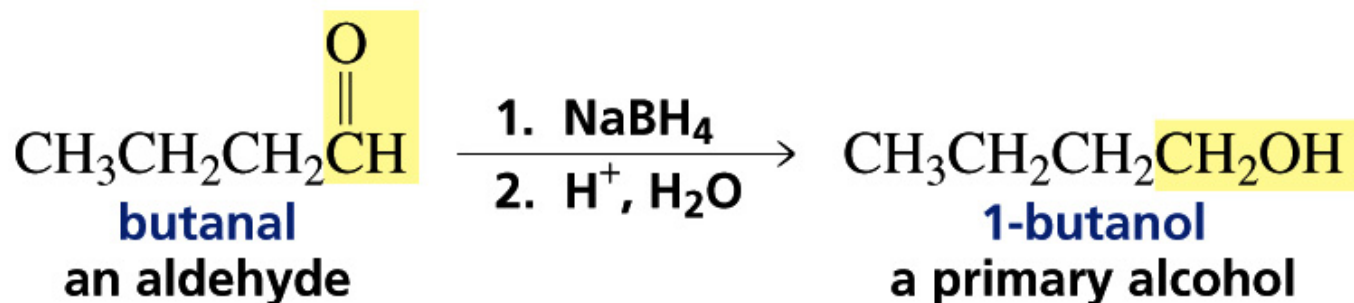
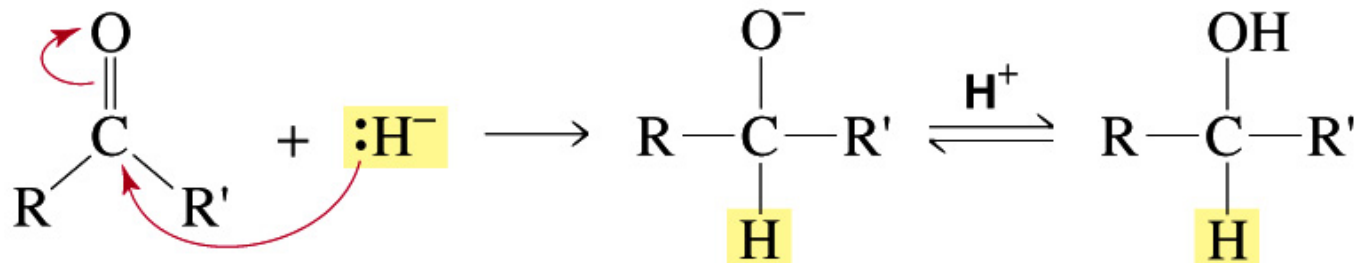
NaBH_4 : menos reativo

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

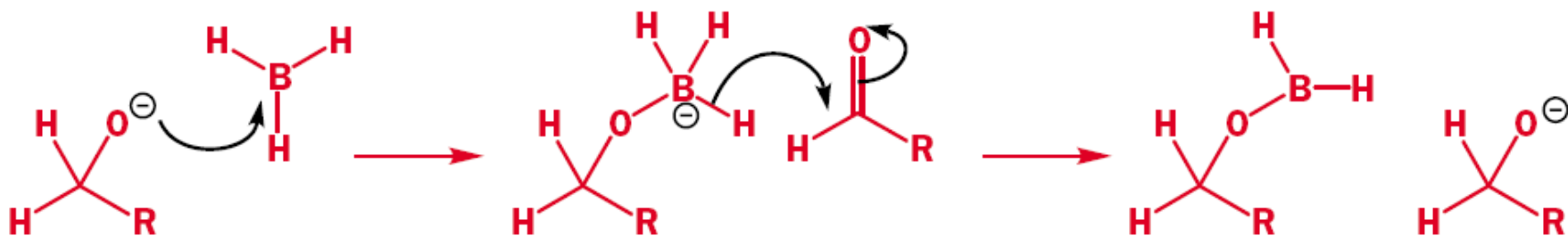


Reação análoga com o redutor LiAlH_4

Mecanismo da Redução com NaBH_4



Estado de transição?



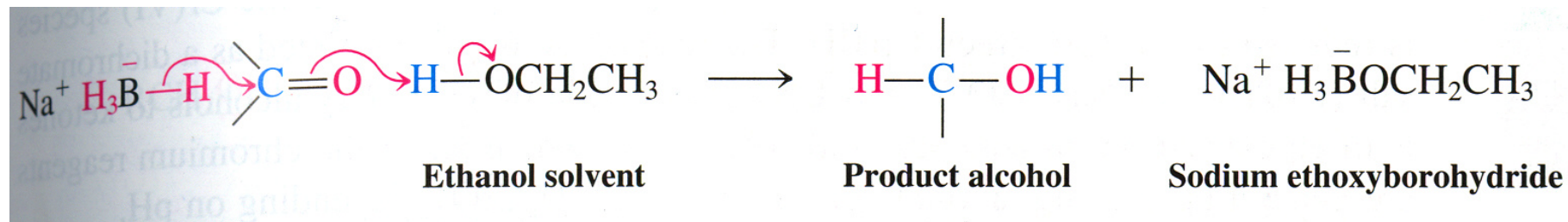
O oxigênio carbonílico ocupa o lugar de coordenação do H, no hidreto complexo; todos os outros hidretos ainda são disponíveis.



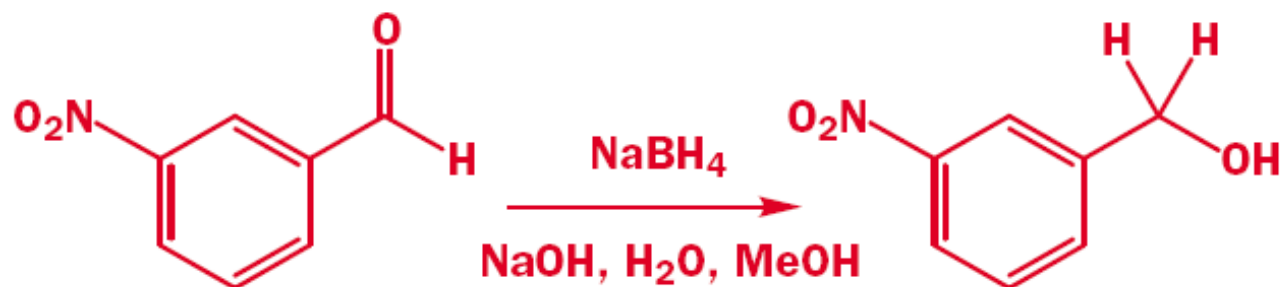
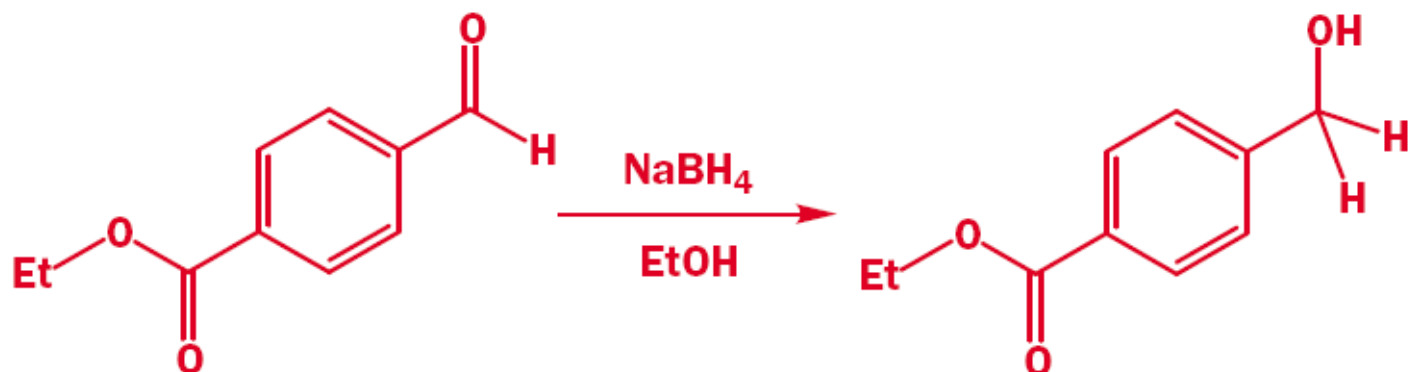
O boro, apesar de conter uma carga negativa não pode agir como nucleófilo ou base.

Reduções com NaBH₄

✓ Mecanismo diferente que também aparece com frequência na literatura.

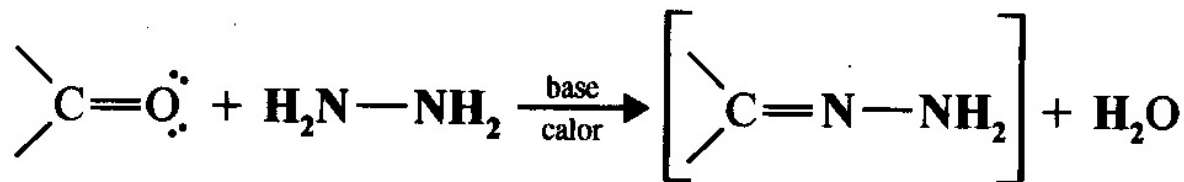


Boroidreto de sódio como reagente quimiosseletivo



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

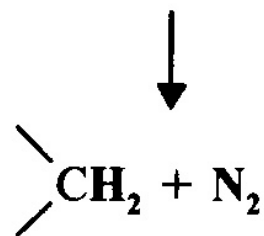
Redução de Wolff-Kishner



Aldeído
ou cetona

Hidrazona
(não-isolada)

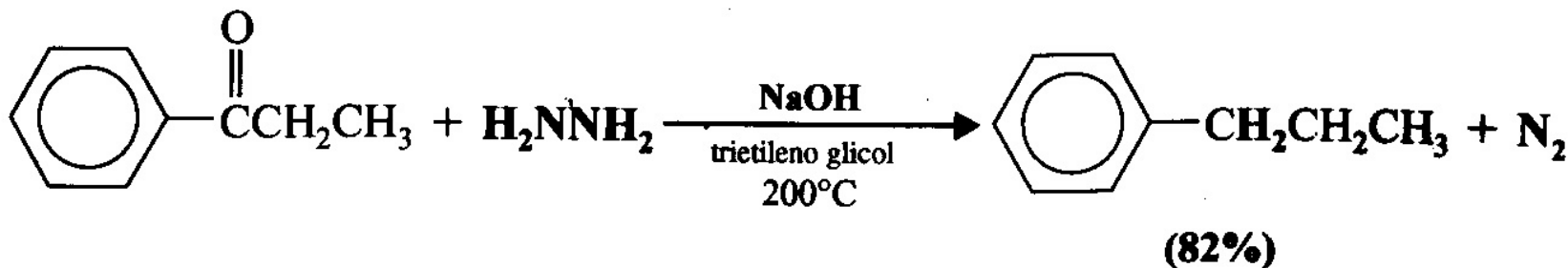
**Método para redução de carbonila
para um grupo CH₂.**



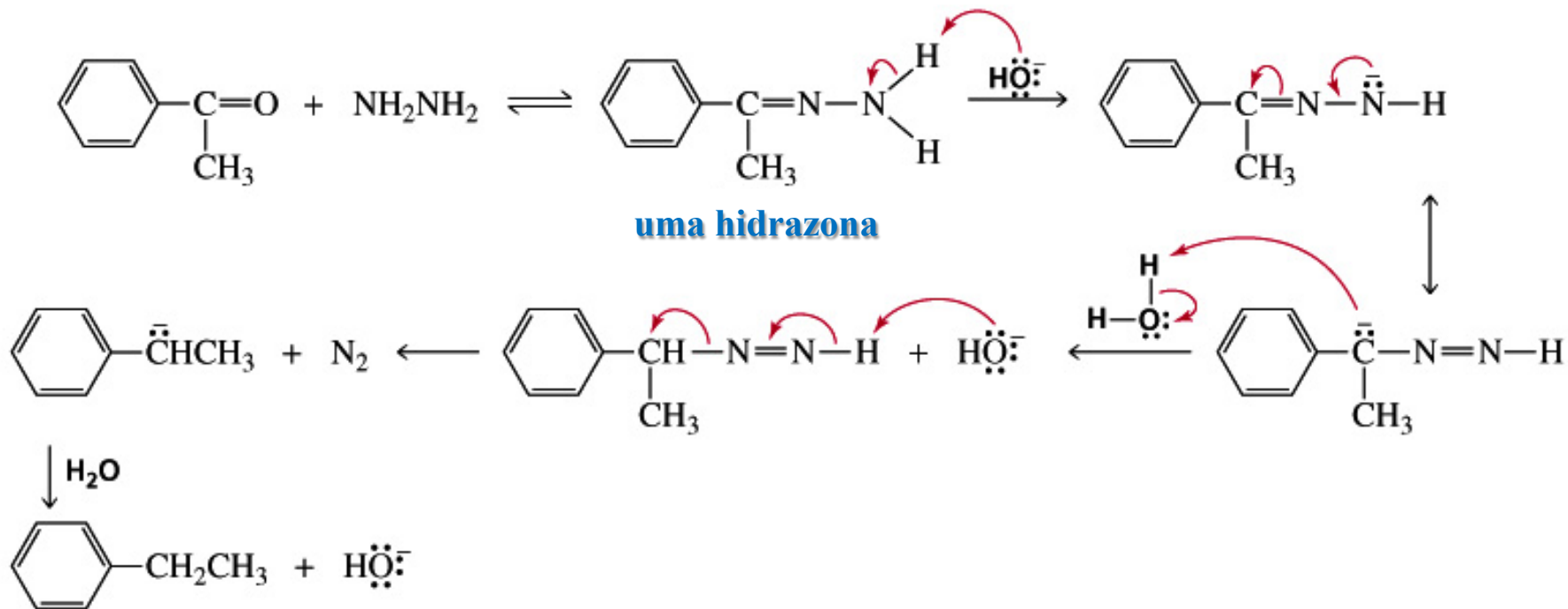
O aldeído ou a cetona é tratado com hidrazina na presença de uma base (KOH é a mais utilizada) em um solvente de alto ponto de ebulição (etileno glicol e trietileno glicol são os mais utilizados).

Normalmente a reação é executada a altas temperaturas.

Exemplo:

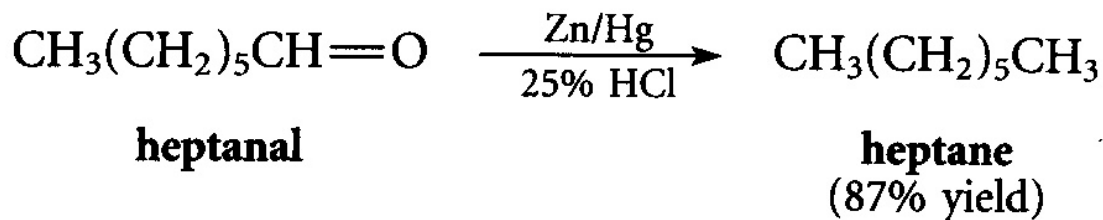
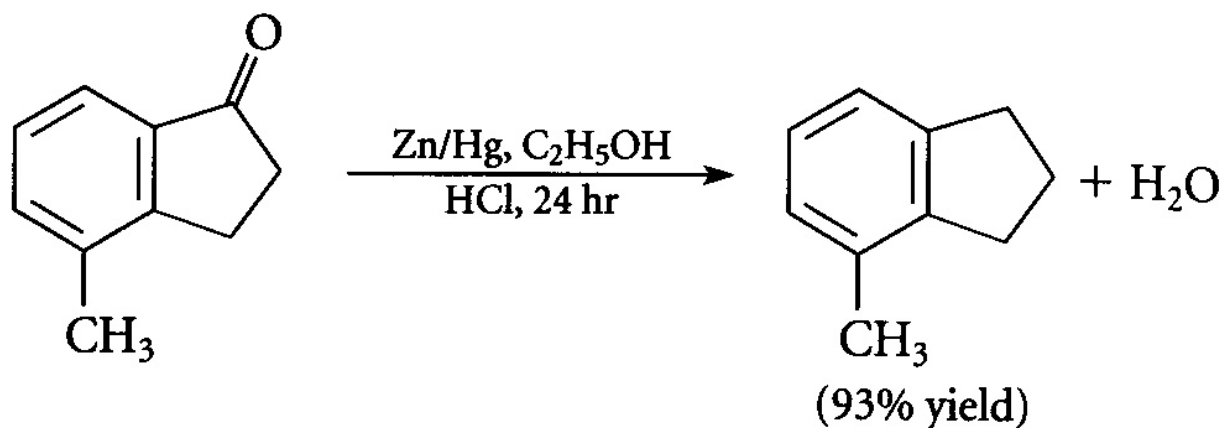


Mecanismo da Reação de Wolff-Kishner



Redução de Clemmensen

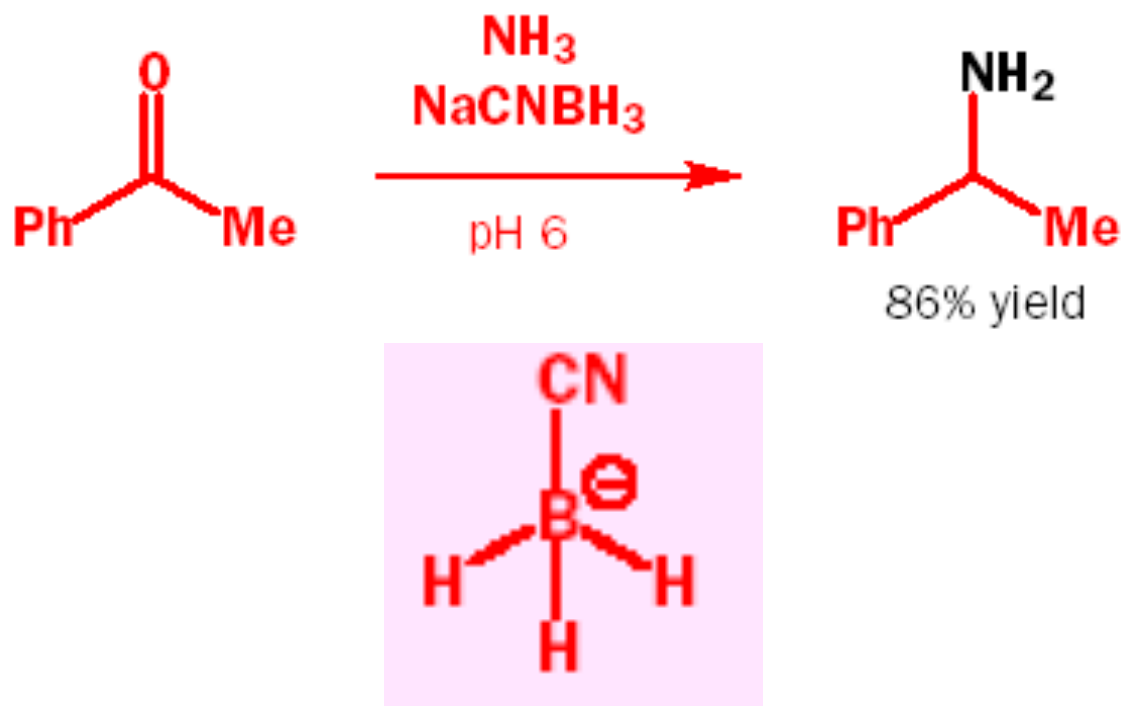
- ✓ Reação de um aldeído ou de uma cetona com zinco dissolvido em mercúrio na presença de HCl.
- ✓ Exemplos:



Aminação Redutiva

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

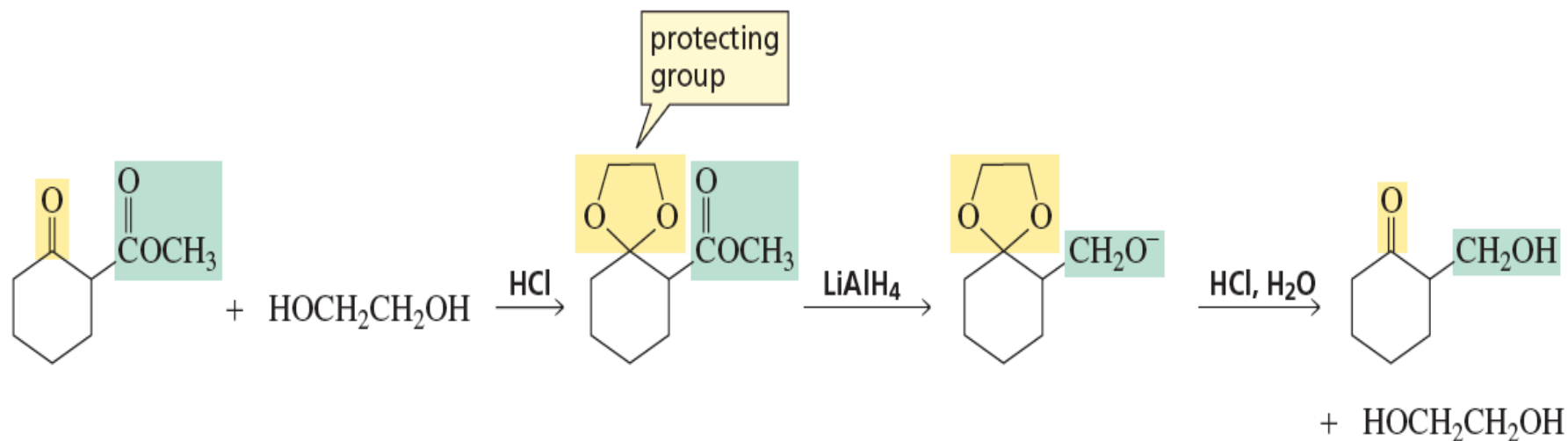
Exemplo:



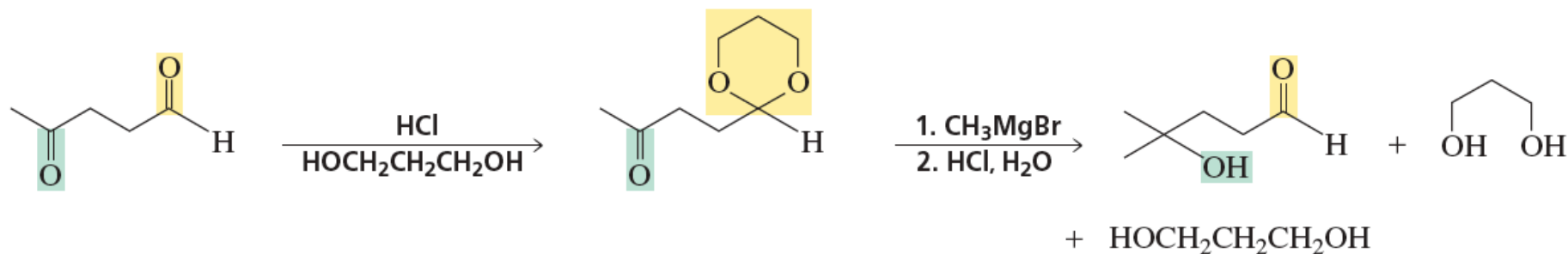
Como ocorre a reação acima?

Utilização de Acetais como Grupos de Proteção

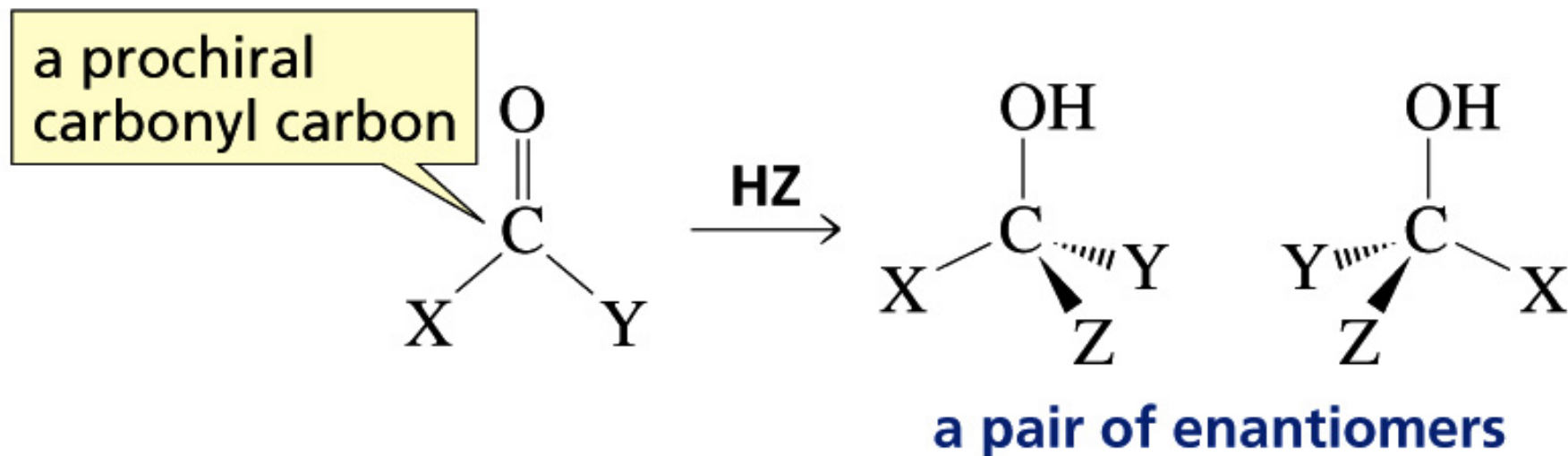
Exemplo com redução:



Exemplo com Grignard:

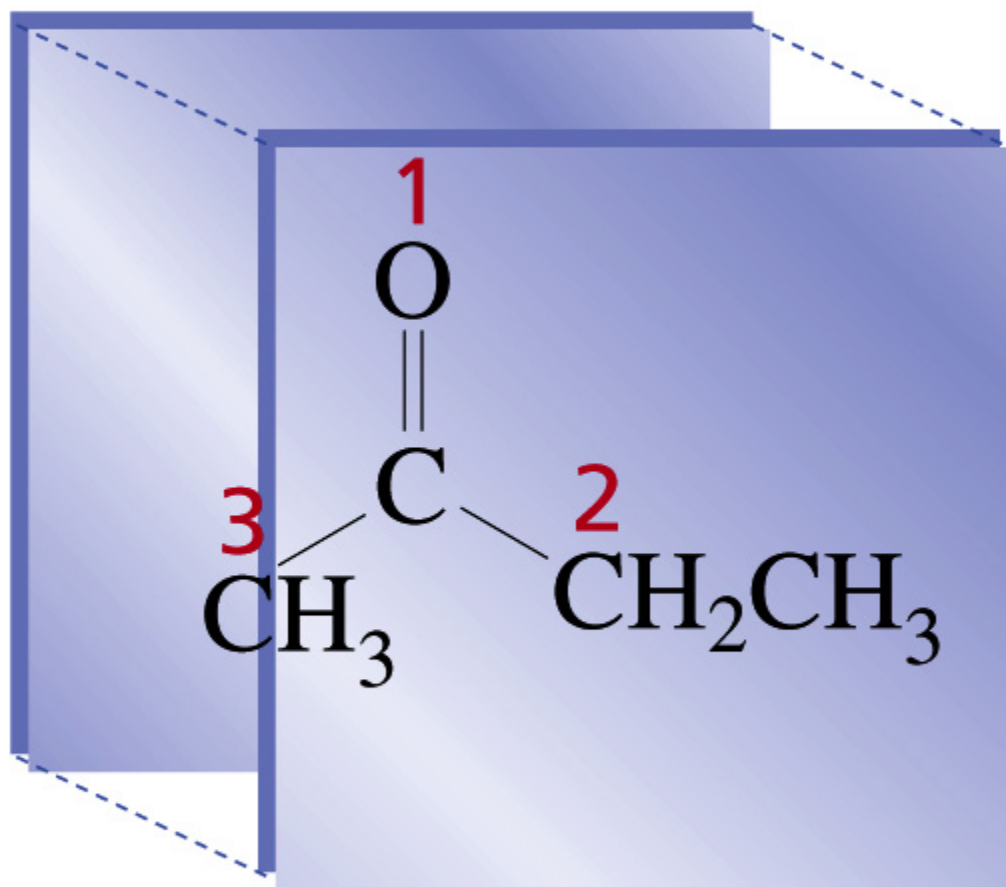


Estereoquímica de Reações de Adição Nucleofílica



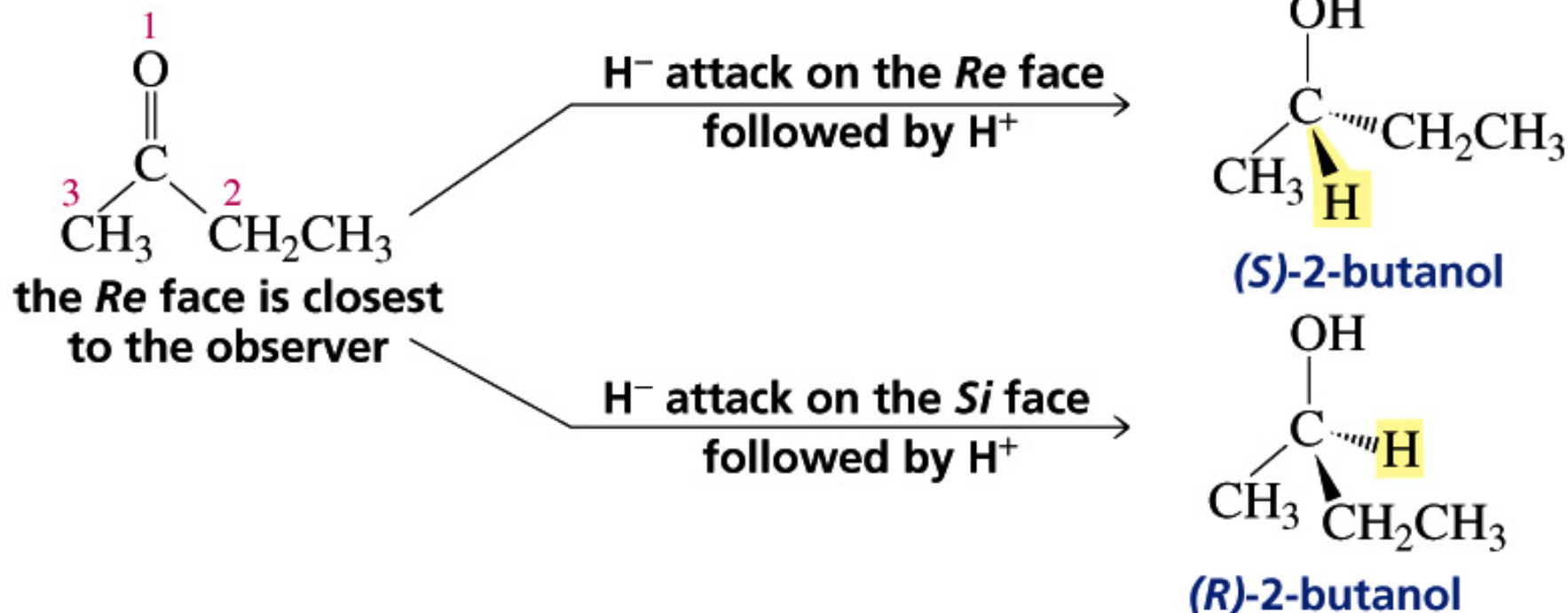
Definição de Faces Re e Si de Carbonilas

the *Si* face

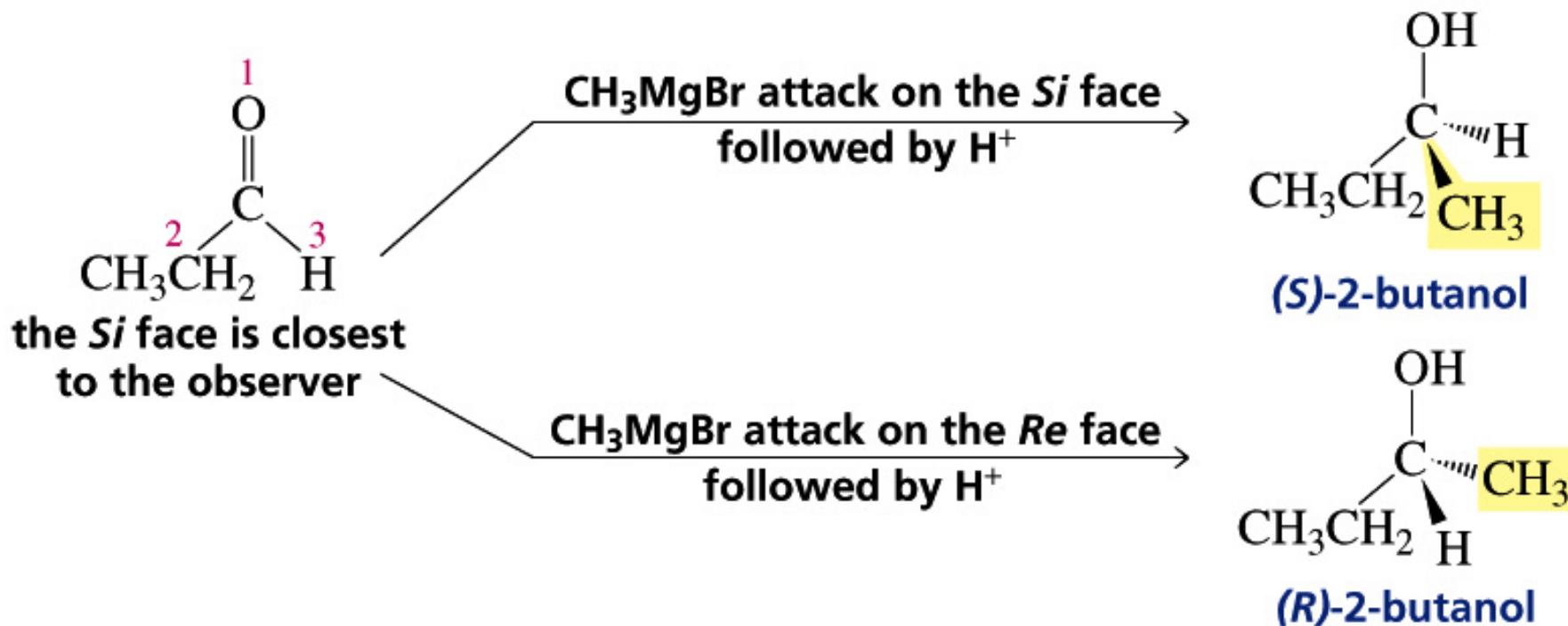


the *Re* face

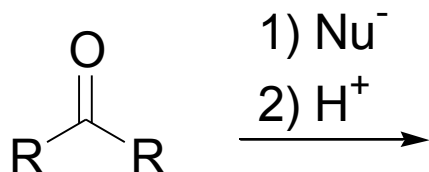
Redução de 2-Butanona



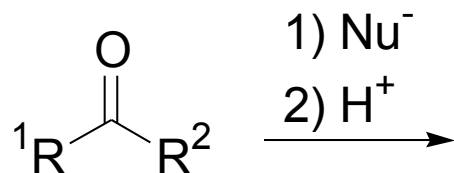
Reação de Propanal com Brometo de Metilmagnêsio



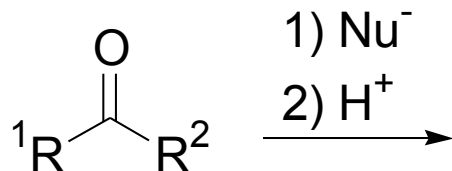
Aspectos Estereoquímicos da Reação de Adição Nucleofílica



R não possui um estereocentro

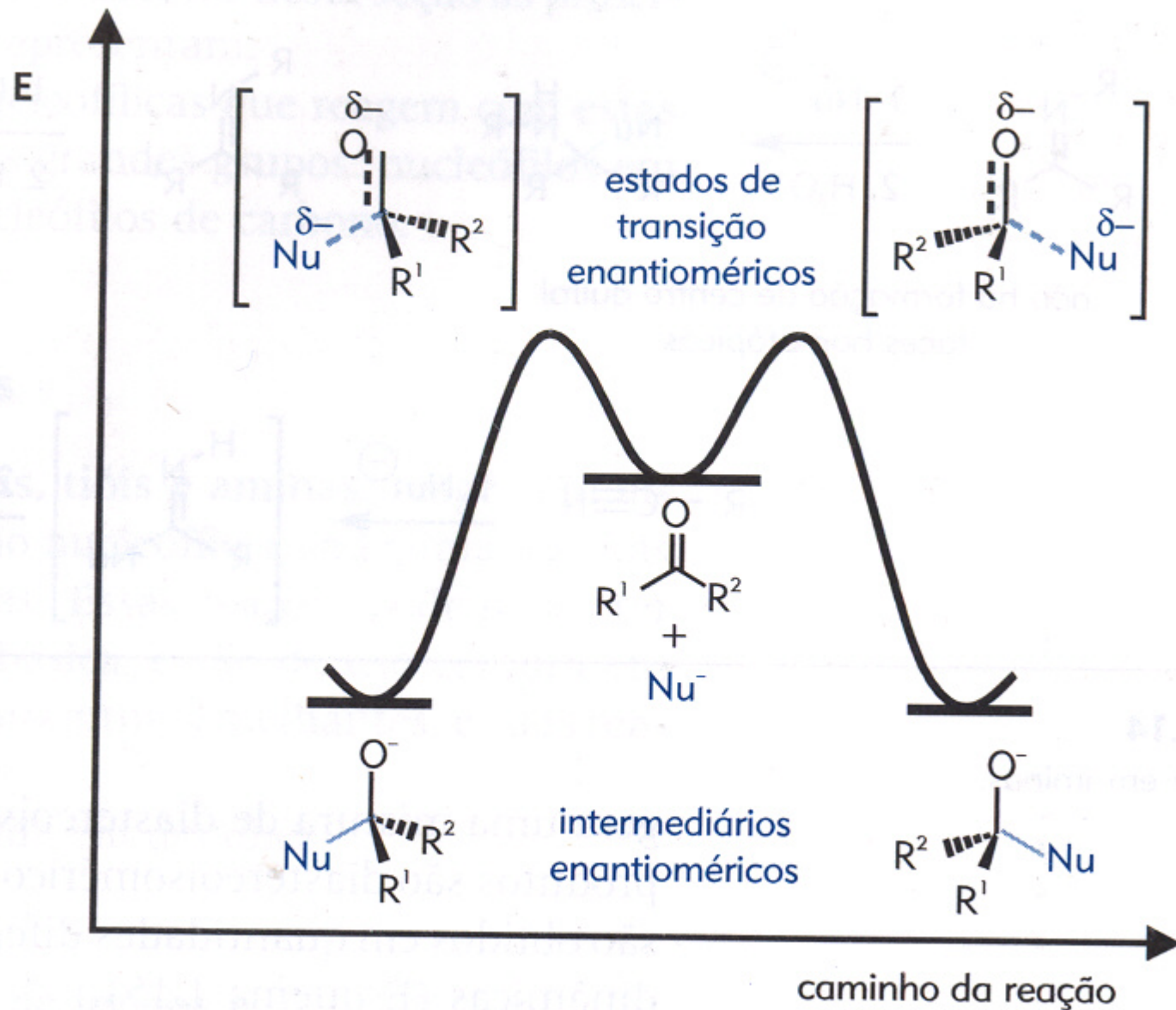


R¹ e R² não possuem estereocentros



R¹ e/ou R² possuem estereocentros

Reação de Compostos Carbonílicos Aquirais



Reação de Compostos Carbonílicos Quirais

