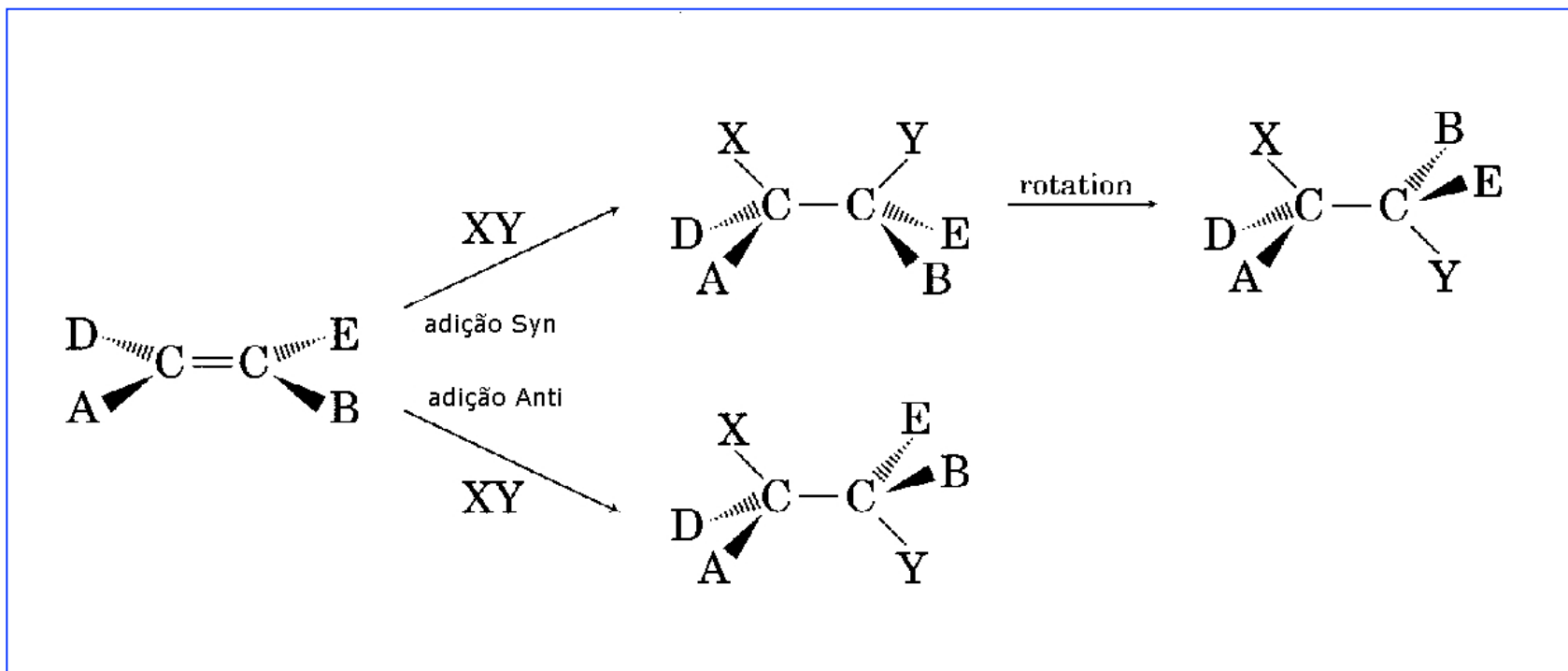


Reações de Adição Polar e Radicalar

Adição Eletrofílica e Nucleofílica a Duplas e Triplas Ligações

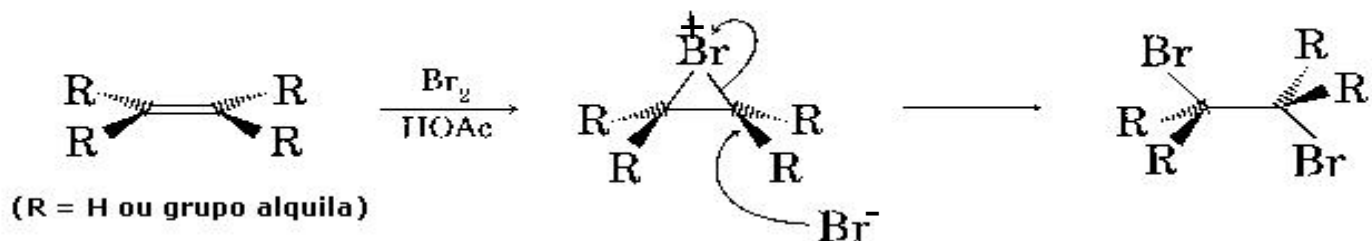
1. Adição de Halogênios

As questões mecânicas importantes são: (i) a natureza do intermediário formado, (ii) a estereoquímica de adição, **sin** ou **anti**; (iii) a regioseletividade.



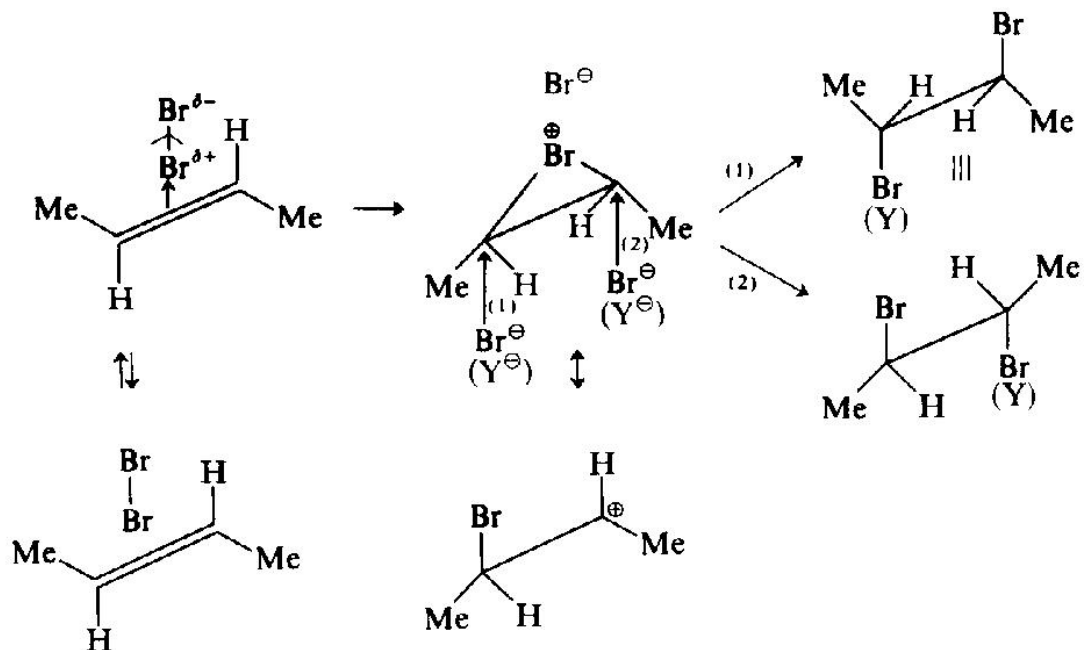
Detalhes Mecanísticos:

A formação de íon bromônio cíclico foi sugerido para explicar a estereoquímica **anti** da maioria das reações:



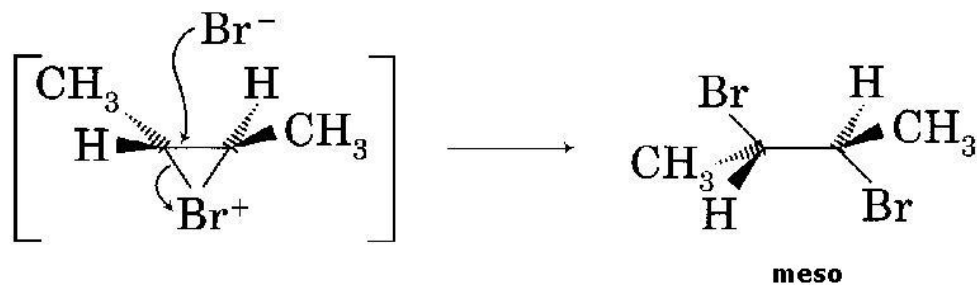
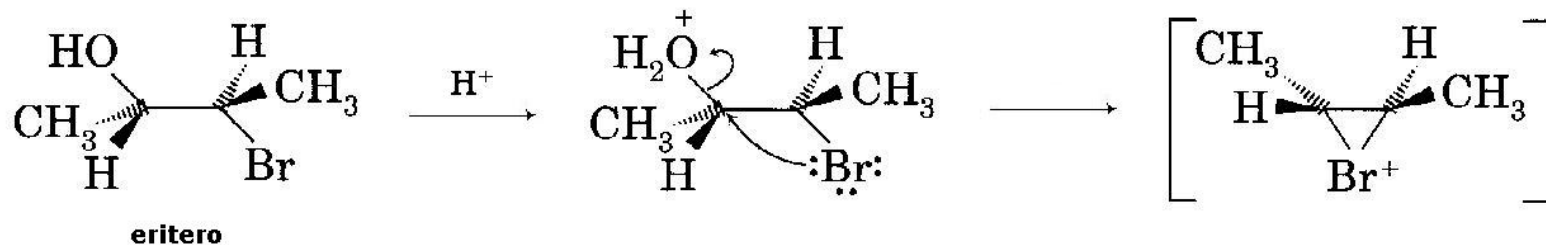
Evidências para este mecanismo:

(i) Adição de Br_2 à *cis*- e *trans*-2-buteno produz 2,3-dibromobutano **racemico** e **meso**.

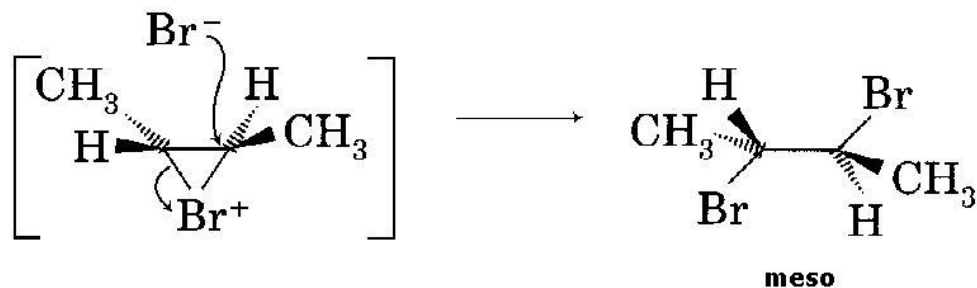


(ii) A reação de *eritro*- e de *treo*-3-bromo-2-butanol com HBr produz 2,3-dibromobutano, **meso e racêmico**, respectivamente.

A estereoquímica está de acordo com um deslocamento da água pelo Br⁻ por S_N2?



and



Participação do bromo como grupo vizinho na saída de água, formando o íon bromônio cíclico, proposto para a reação de adição de bromo.

Reação Estéreo-específica:

- reação, na qual reagentes estéreo-quimicamente diferentes levam a produtos diferentes;

Ou: um reagente com *determinada estereoquímica* fornece, *preferencialmente*, ou *exclusivamente*, um produto com estereoquímica definida

(chamada de X % estéreo-específica).

Exemplos: adição de bromo a *cis*-2-buteno e *trans*-2-buteno; reação S_N2;

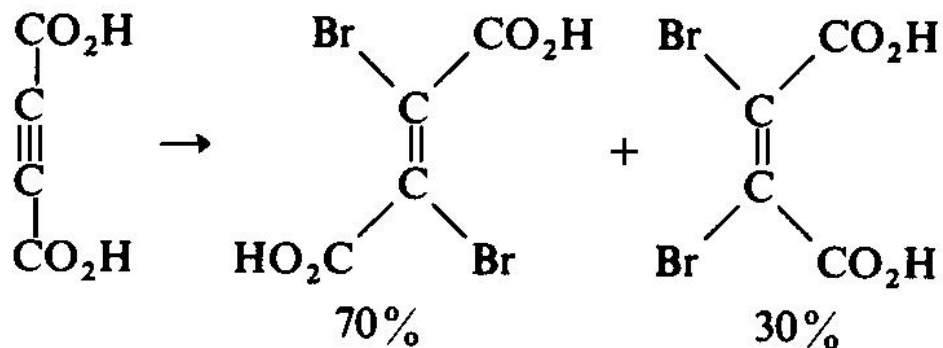
Reação Estéreo-seletiva:

- reação, na qual, a partir de um **reagente não definido estereoquimicamente**, um **estéreo-isômero** (ou par de enantiômeros) é formado com **velocidade** (cinética) **maior**, ou em **maior quantidade**, (equilíbrio termodinâmico) que outros possíveis produtos estéreo-isômeros.

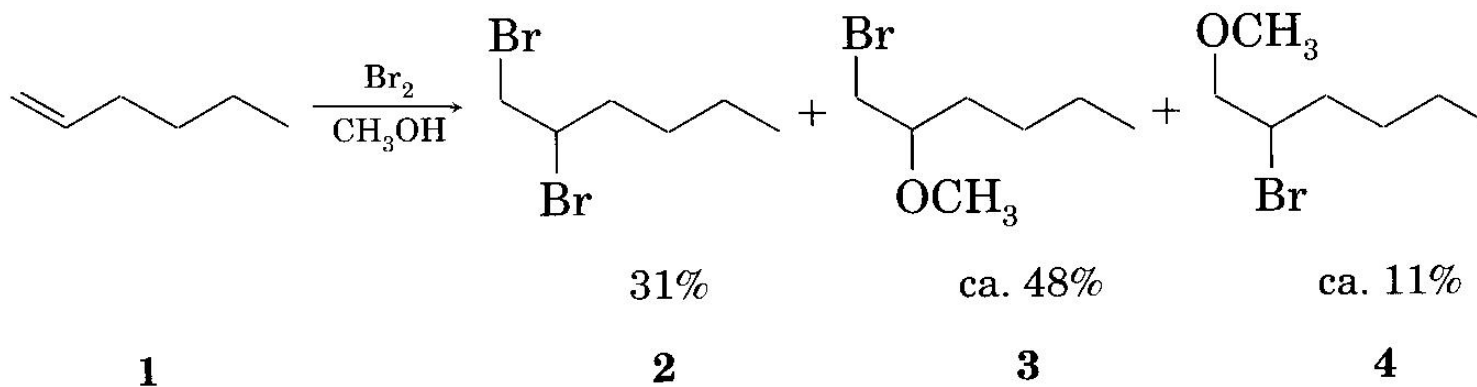
Exemplo: formação preferencial de *trans*-2-buteno, e não *cis*-2-buteno, a partir de (R) ou de (S) 2-bromobutano

Confusão: uso de “*estéreo-seletiva*” para uma reação “*estéreo-específica*” com uma *especificidade menor que 100%*, embora a IUPAC **permita** esta terminologia, ela **não recomenda**; (nem eu!!!)

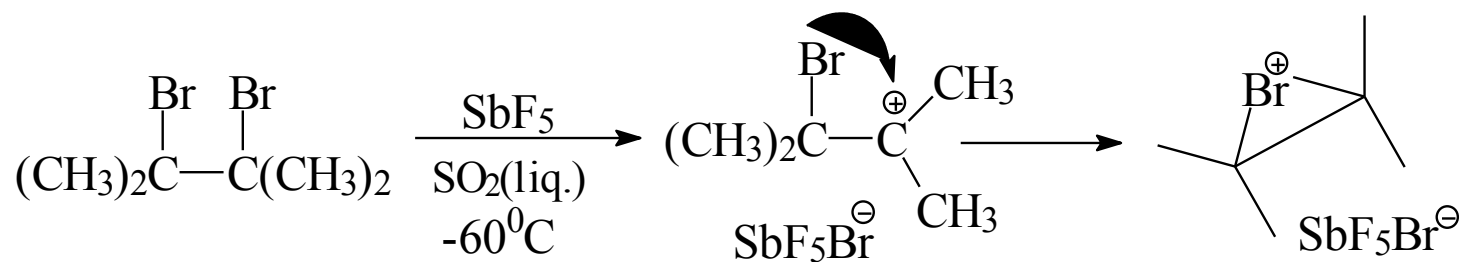
(iii) A reação de alcinos ocorre com estereoquímica similar



(iv) O intermediário pode ser **desviado** para vários produtos. Nesta técnica, análise dos produtos indica a participação do suposto intermediário na reação.

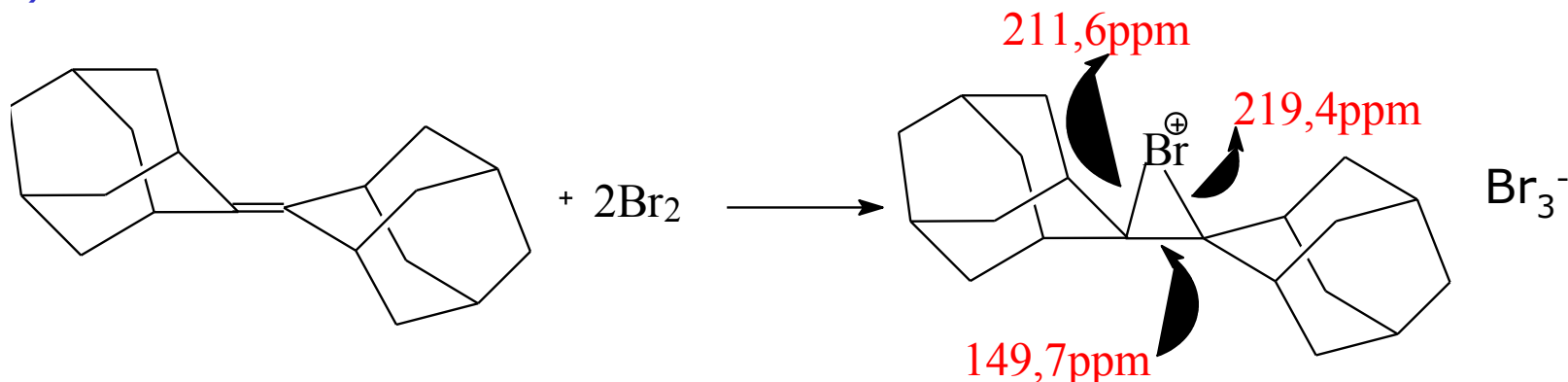


(v) Detecção de íons bromônio



•detectado por RMN de ^{13}C e ^1H ;

(vi) Isolamento de um íon bromônio cristalino:

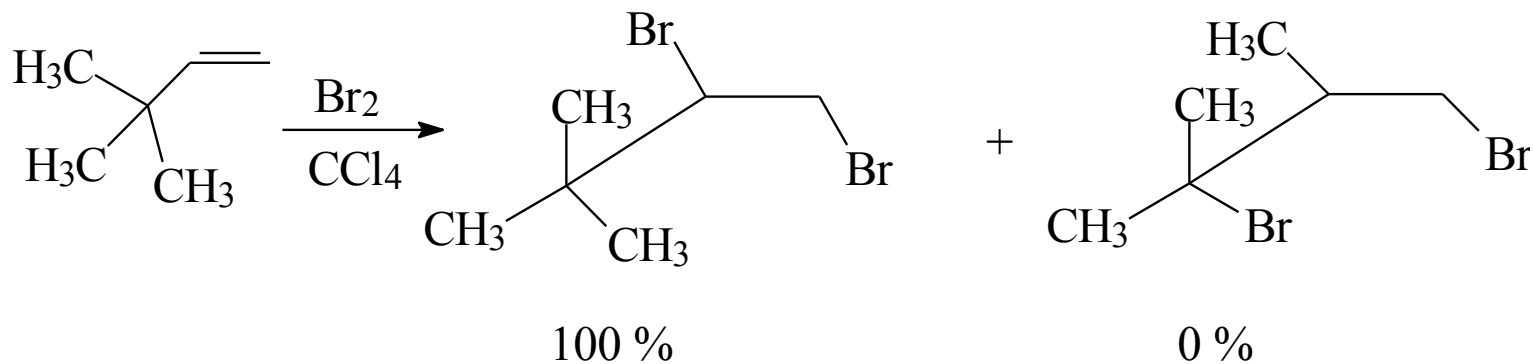


•Wynberg, 1969: duas ligações C-Br diferentes; cerca de 10% mais compridas do que as ligações C-Br normais, Br_3^- como contra-íon.

•Brown 1991-1994: Confirmaram a **geometria simétrica** do anel de 3 membros contendo o bromo, a partir do raio X do sal com CF_3CO_2^- como contra-íon.

(vii) Teste para o envolvimento de carbocátion:

rearranjo



•Nesta reação não há um carbocátion intermediário, porque não se observa o produto de rearranjo.

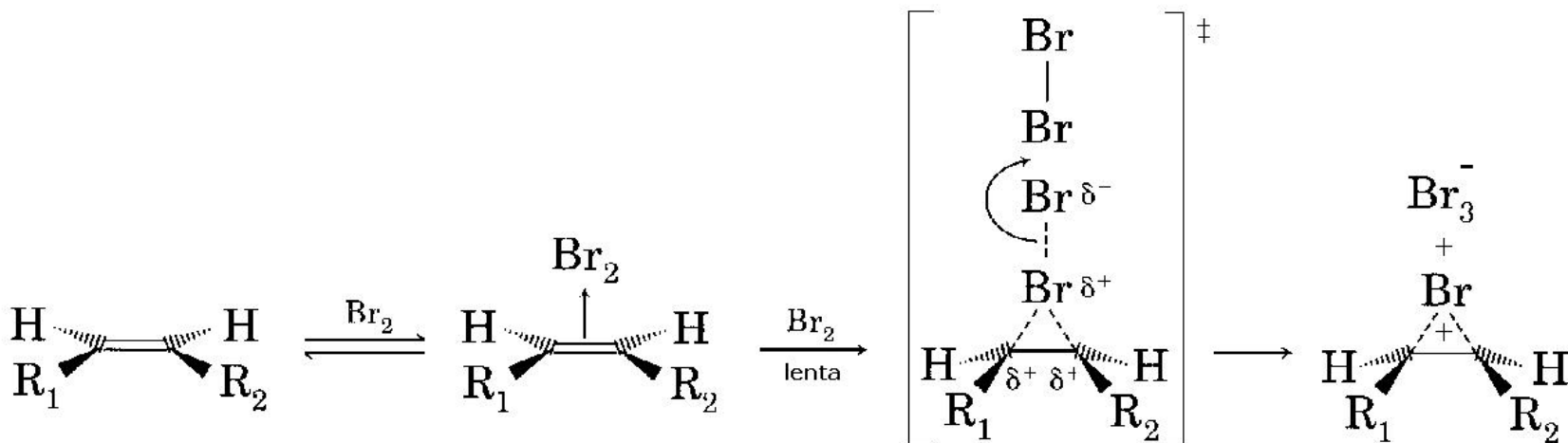
(viii) Envolvimento de um **complexo de transferência de carga (CTC)**

O espectro de UV de alkenos e Br₂ mostra uma banda nova, devido ao CTC entre a ligação C=C (doador) e o Br₂ (receptor).

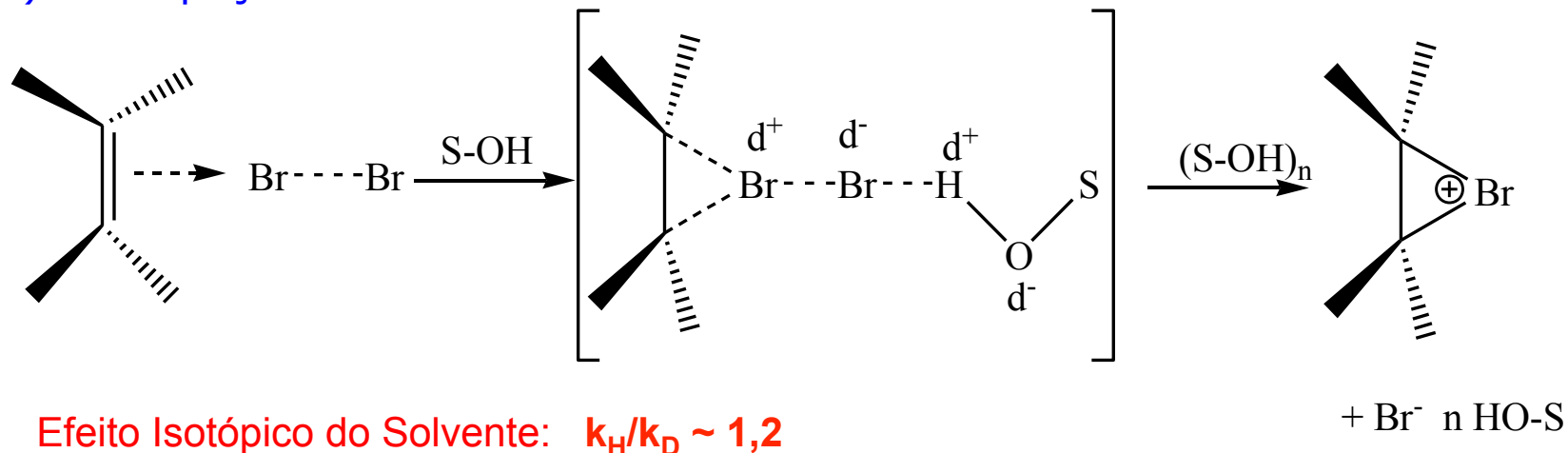
A participação deste CTC no caminho reacional, *antes da formação de íon bromônio*, foi comprovada pelo seguinte:

- a) há relação entre as velocidades de desaparecimento do CTC (detectado por UV) e a de formação do produto;
- b) algumas reações de bromação mostram *energia de ativação negativa* (como explicar isso?).

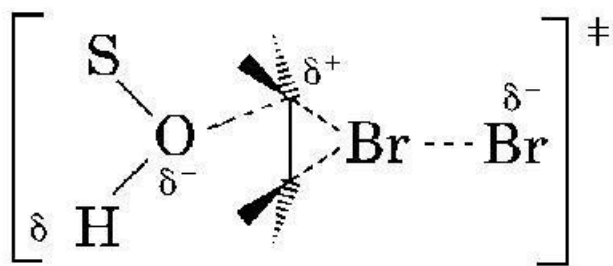
Mecanismo da formação do íon do bromônio envolvendo um CTC:



(ix) Participação Eletrofílica do Solvente:



(x) Participação Nucleofílica do Solvente:



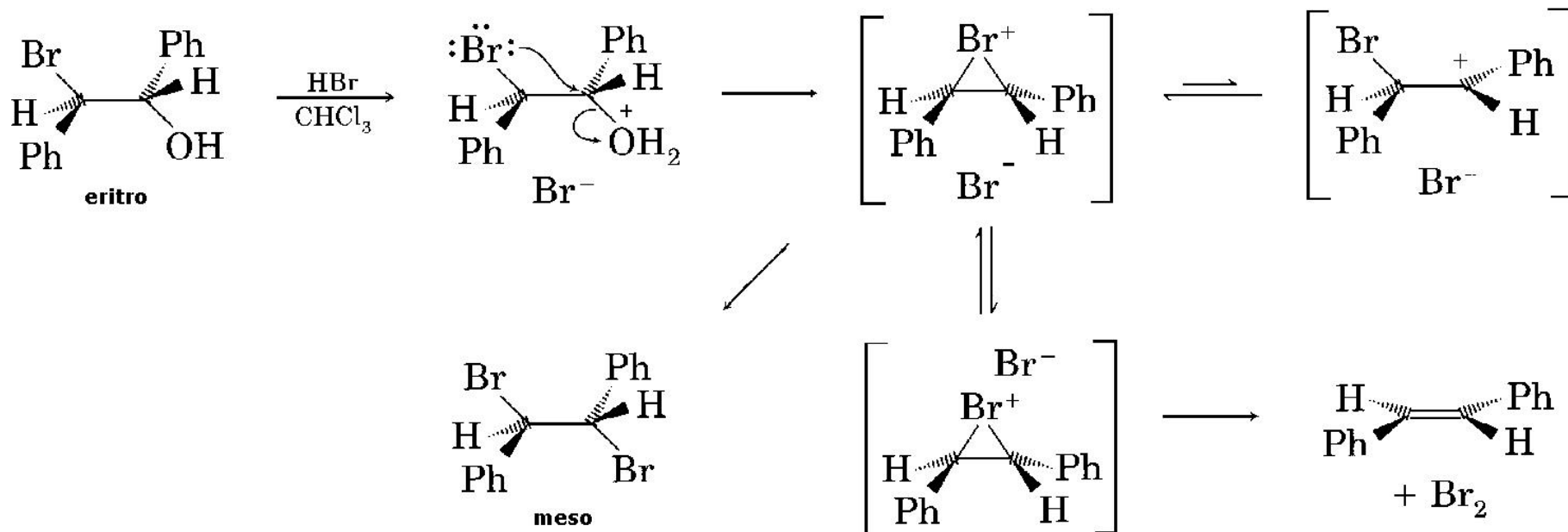
Estes mecanismos explicam os seguintes resultados?

a) As equações cinéticas de bromação são complexas, ex:

$$v = [\text{alceno}] (k_2[\text{Br}_2] + k_3 [\text{Br}_2]^2 + k_{\text{Br}_3^-} [\text{Br}_3^-]);$$

b) A reação é muito sensível a propriedade do solvente.

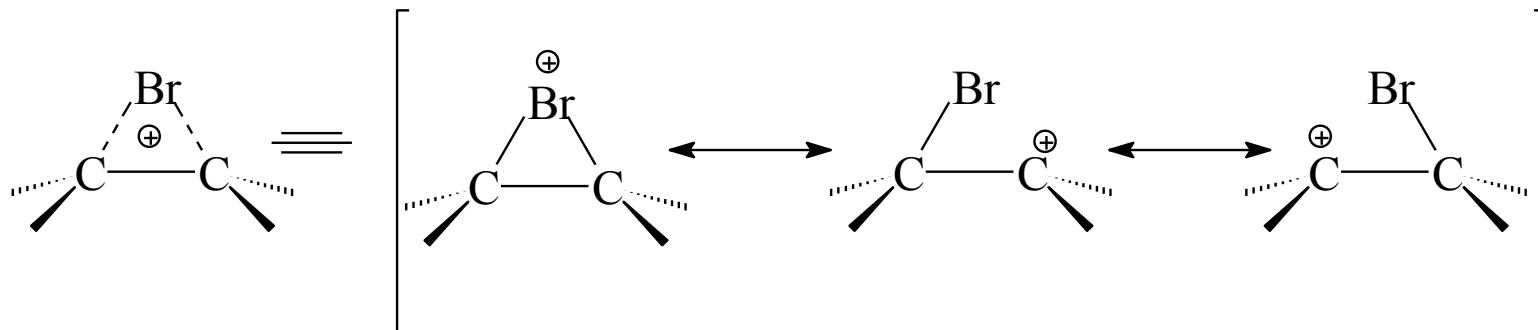
(xi) Formação reversível do íon bromônio:



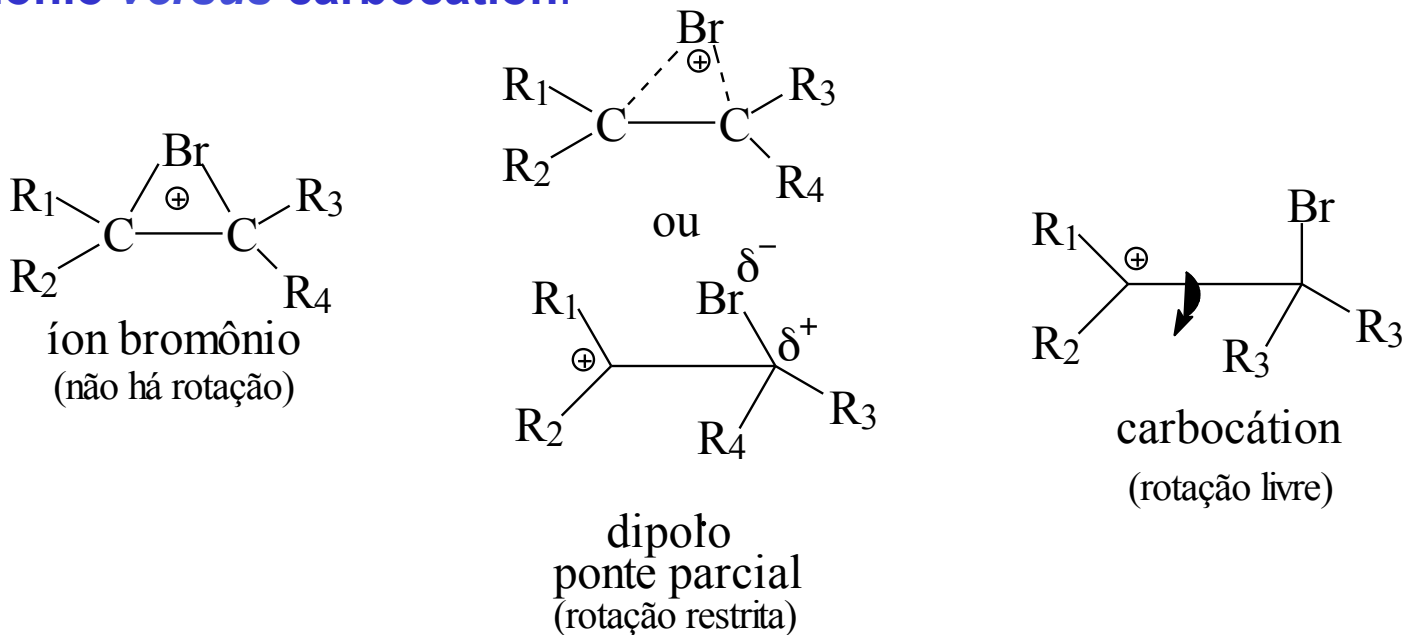
A formação do *trans*-estilbeno na reação da bromo-hidrina eritro indica que a formação do íon bromônio deve ser reversível.

Representação do Íon Bromônio

- O íon bromônio é geralmente representado com a carga positiva no Br (fórmula de Lewis), porém, pode haver deslocalização da carga entre o Br e o C1/C2:



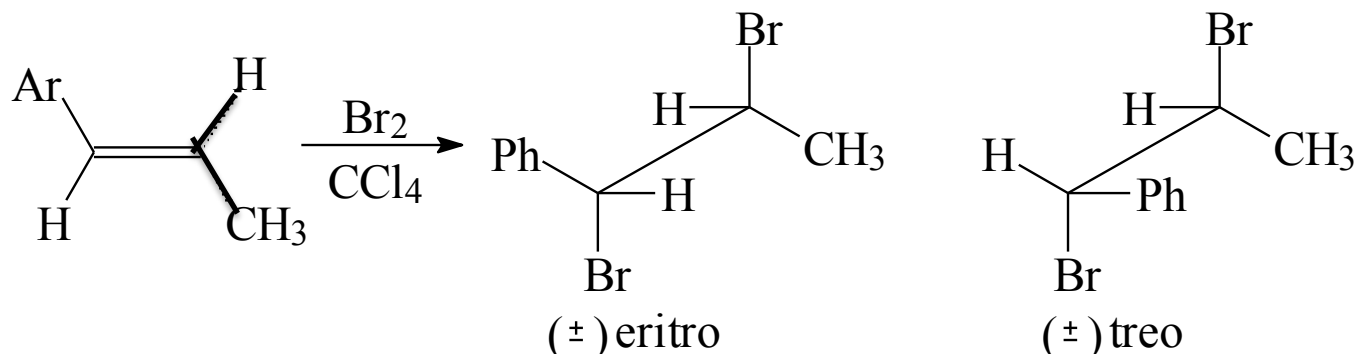
Bromônio versus carbocátion:



aumento do caráter de carbocátion

Formação de carbocátions na adição de bromo

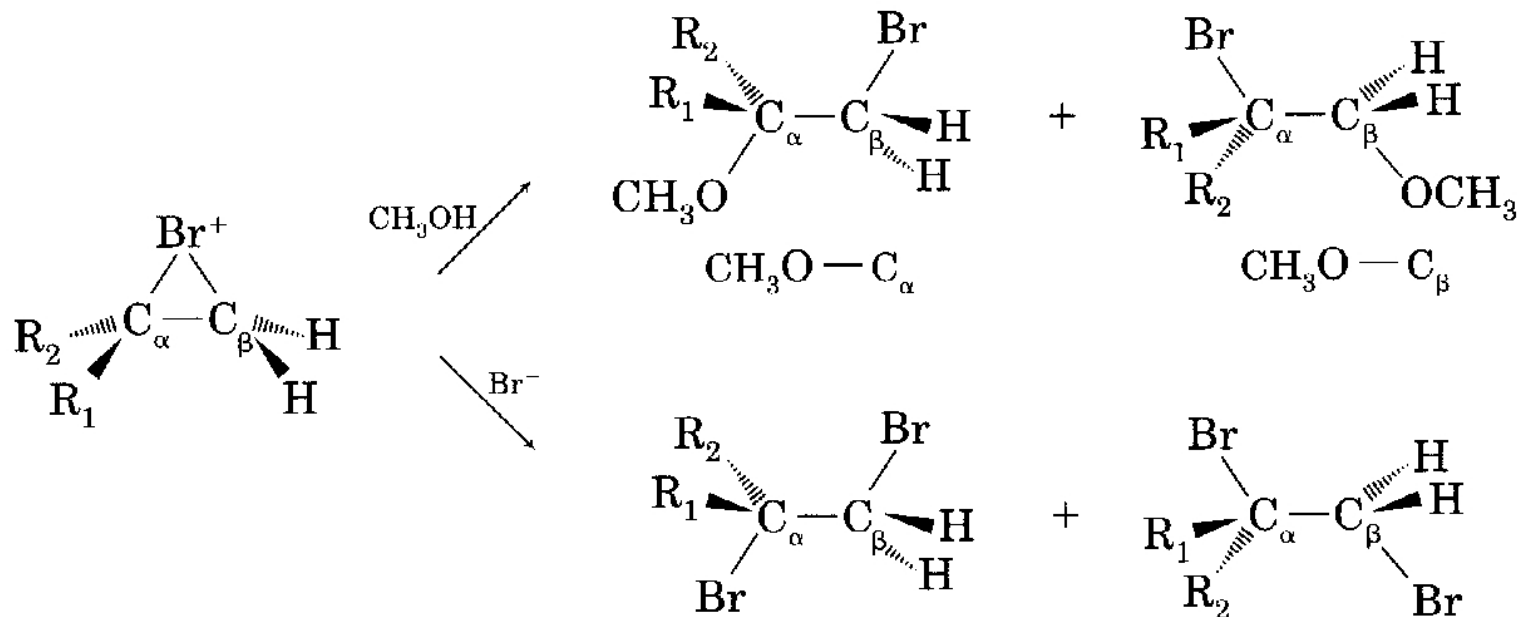
• *alcenos com substituintes arila*: estabilização do carbocátion



Ar = C ₆ H ₅	eritro	treo
<i>trans</i>	88%	12%
<i>cis</i>	17%	83%
Ar = 4-OCH ₃ -C ₆ H ₄		
<i>trans</i>	63%	37%

• **com carbocátion mais estável, reação menos estéreo específica!!!**

Orientação na Adição Eletrofílica: Adição de Bromo a Alcenos (em MeOH): Verificação da regra de Markovnikov



alceno	R_1	R_2	rendi-mento		
etileno	H	H	38%	/	/
propeno	Me	H	61%	50%	11%
2-metilpropeno	Me	Me	85%	85%	0

Reatividade na Bromação

eteno < propeno < 2-buteno ~ isobuteno < 2-metil-2-buteno

Correlação de Taft linear com: $\log k_2 = -3,1 \Sigma\sigma^* + 7,0$

Correlação com soma dos valores de σ^* : $\rho^* = -3,1$

composto	reatividade relativa
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	1
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$	0,3
$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	0,0003
<i>cis</i> - $\text{CHCl}=\text{CHCl}$	$1,0 \cdot 10^{-7}$
$\text{CHCl}=\text{CCl}_2$	$1,0 \cdot 10^{-10}$
$\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$	muito lento

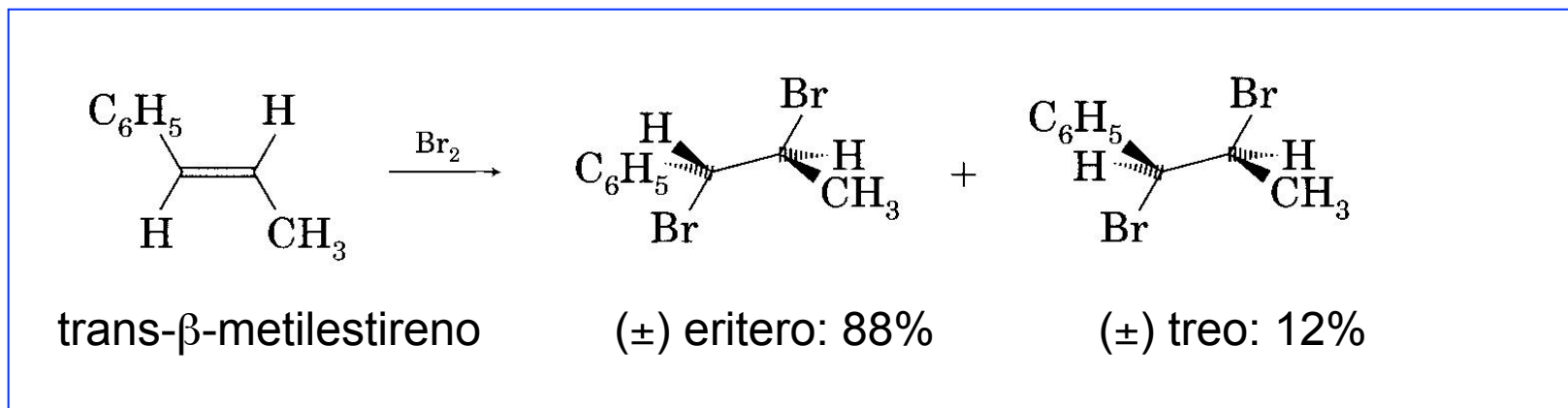
em HOAc, a 25 °C

Doadores de elétron aumentam a velocidade, independentemente da posição.

Aceptores de elétron diminuem a velocidade, efeito aditivo e depende da proximidade.

Estes resultados favorecem um íon bromônio ou um carbocátion aberto?

Esterioquímica da adição de Br₂ a estirenos



Reação de **trans-3-(4-metóxfenil)propeno** é menos estereoespecífico ainda, 63% eritero e 37% treo. Explicar.

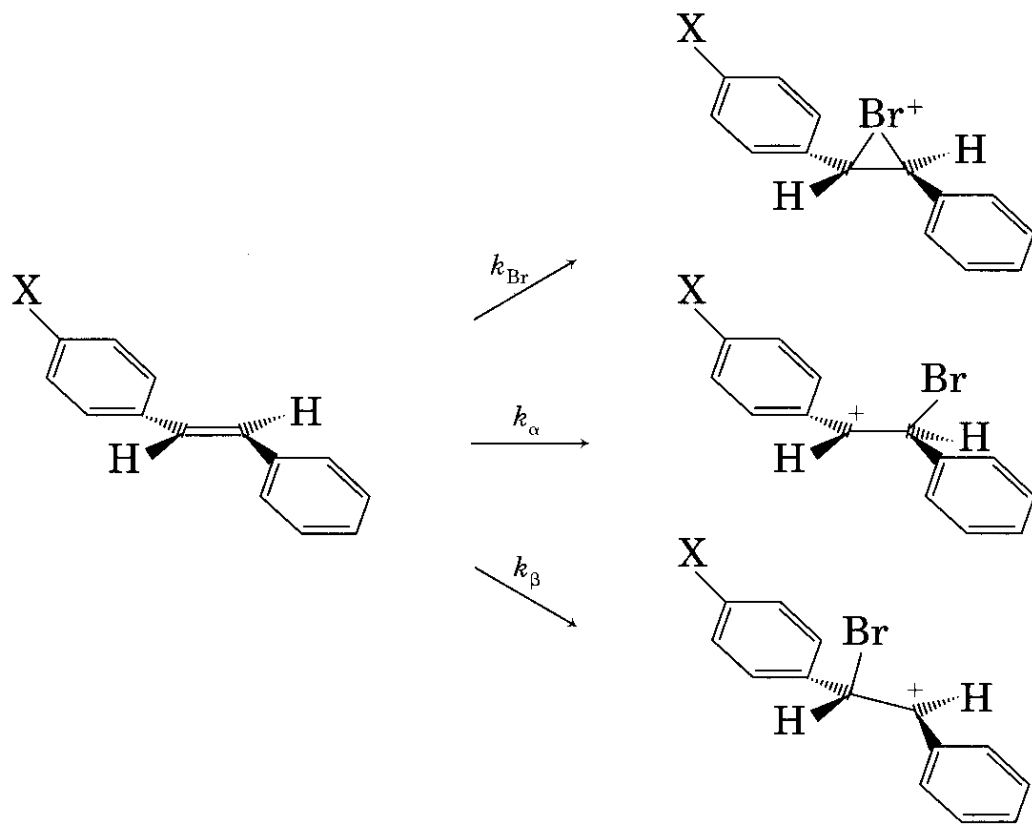
Para a bromação de estirenos substituídos, $\log k$ correlaciona com σ^+ : $\rho^+ = -4.8$.
{Solvólise de $\text{PhC}(\text{Me})_2\text{Cl}$ em 90% acetona aquosa: $\rho = -4.54$.}

Esta reação ocorre pelo mecanismo de $\text{S}_{\text{N}}1$, *via* carbocátion.

Portanto, a bromação de estirenos envolve um carbocátion aberto como intermediário.

Reação de Estilbenos com Bromo

Diferentes Reações Paralelas



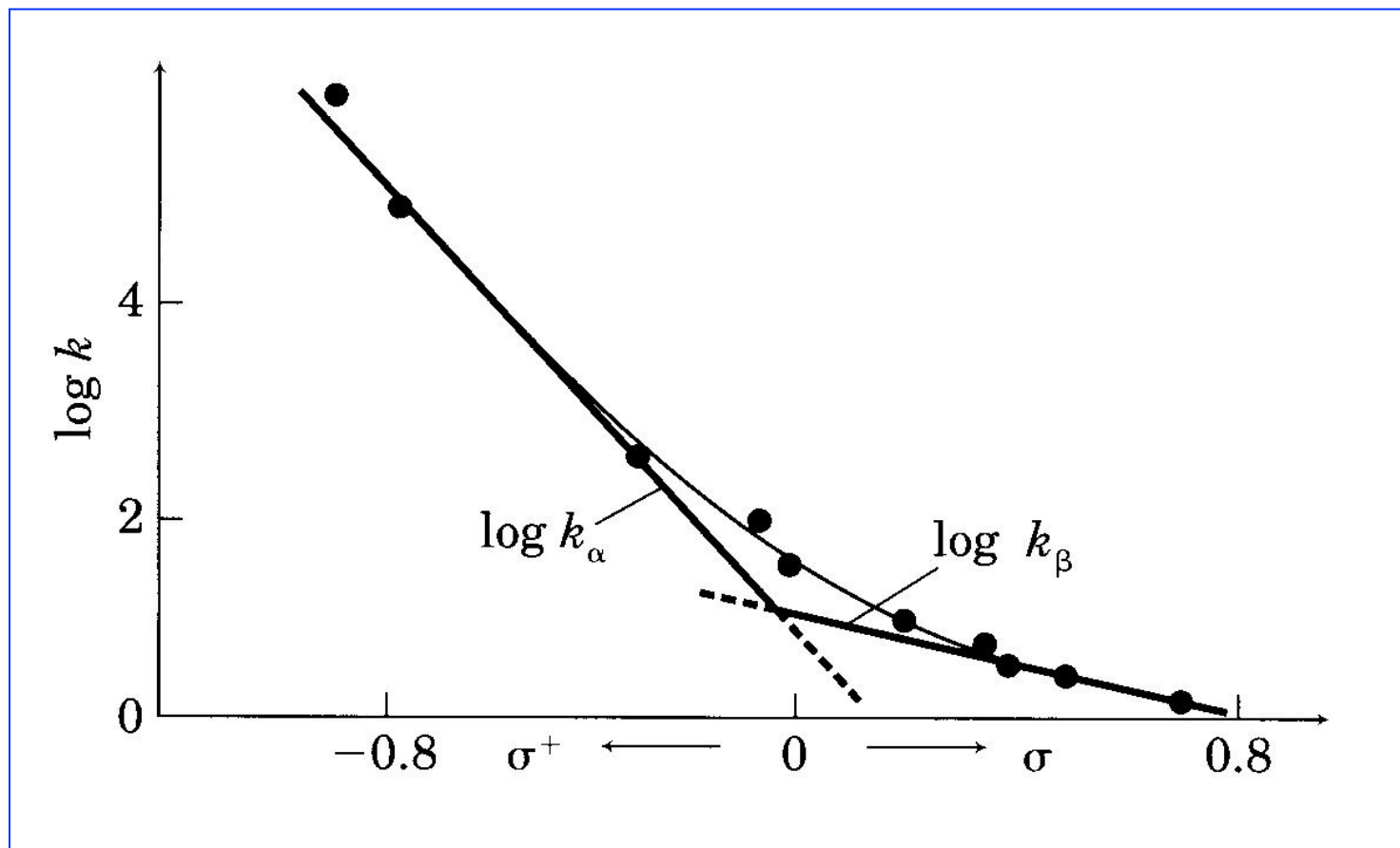
Velocidade global da reação $k_{obs} = k_{Br} + k_{\alpha} + k_{\beta}$;

X forte **doador**: k_{obs} controlado pelo caminho k_{α} , k_{obs} correlaciona com σ^+ ;

X forte **aceptor**: o caminho importante é k_{β} , k_{obs} correlaciona com σ ;

X **intermediário**: o caminho *via* íon bromônio (k_{Br}), k_{obs} correlaciona com σ .

Gráfico de Hammett para a bromação de estilbenos mono substituídos

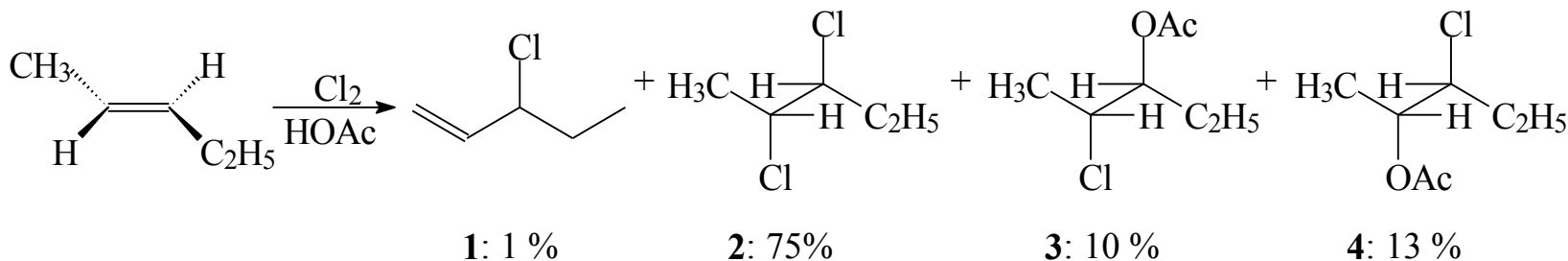


Adição de Cloro

- reação de alcenos com Cl_2 é semelhante a de Br_2 em termos de estereoquímica (97% **anti** com isômeros de 2-buteno);
- Adição de cloro a eteno é mais exotérmica ($\Delta H^0 = -44$ kcal/mol) que a adição de bromo ($\Delta H^0 = 29$ kcal/mol);
- formação intermediária de **íon clorônio**, e valores de ρ^* de Taft similares: $\rho^* = -2,9$ (adição de Cl_2) e $-3,1$ (adição de Br_2);
- diferença essencial é que na reação de Cl_2 com alcenos puros, ou em solventes não polares ocorre também **substituição como reação competitiva**;

Adição de cloro a *trans*-2-penteno em HOAc:

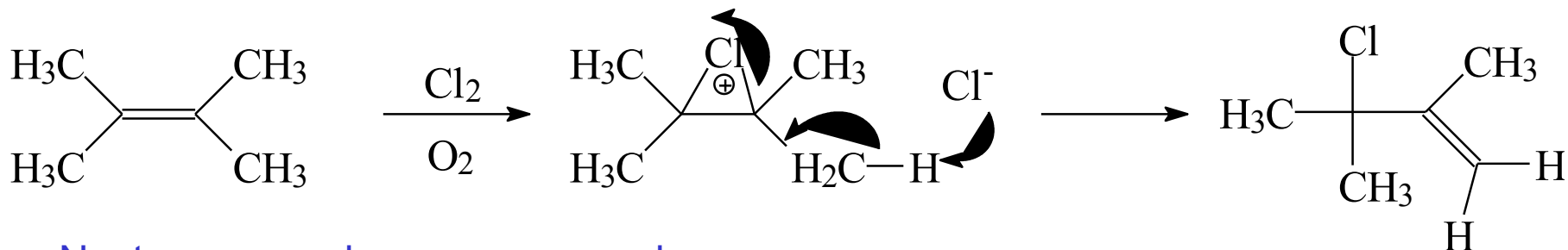
estereoespecífica **ANTI**



relação 3 / 4:

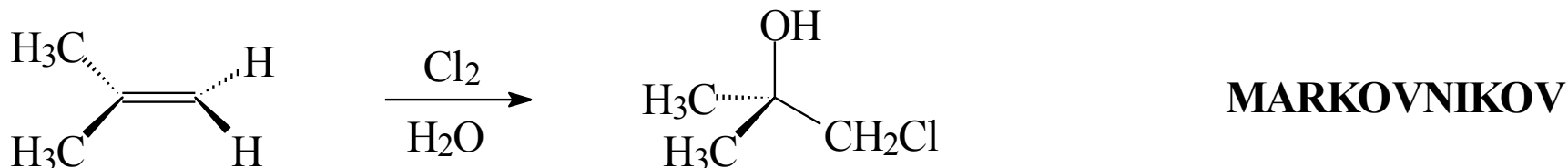
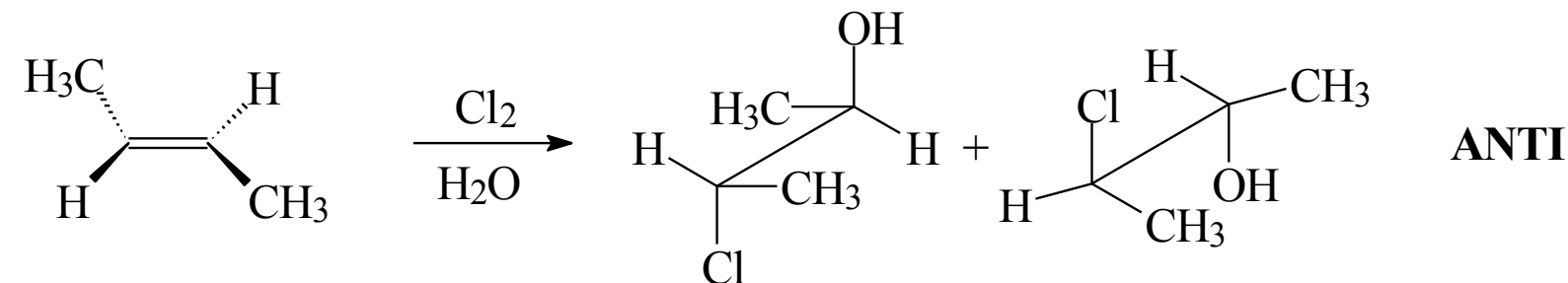
adição preferencial de HOAc no carbono menos impedido;

Formação do produto de substituição



- Neste caso, o clorero age como base;
- Esta reação não ocorre com bromo! Porque?

Adição de cloro em água



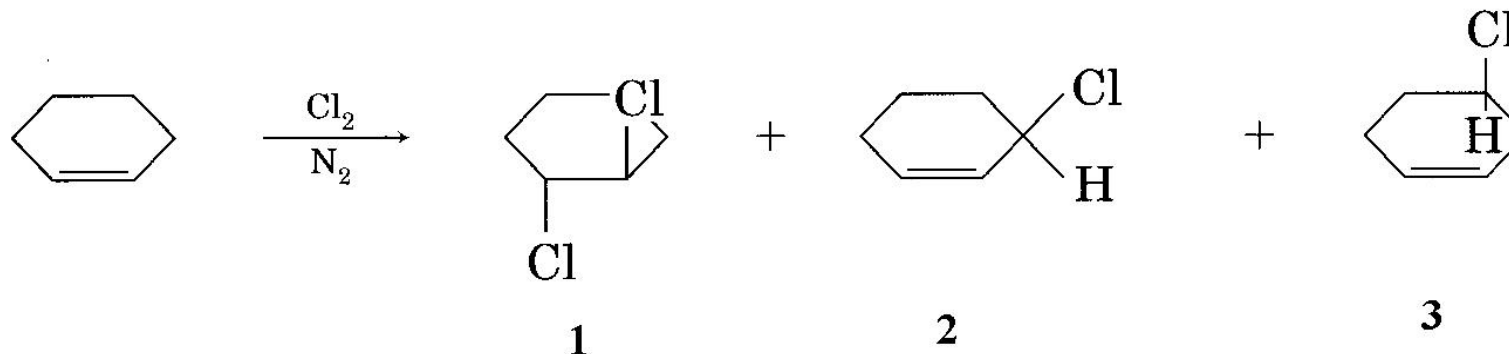
- adição de cloro ocorre via um íon clorônio assimétrico;

Reação de ciclo-hexeno com cloro

Formação de 3 produtos:

(i) sob N_2 , formação de **1**, **2** e **3** (2 : 1 : 0.6);

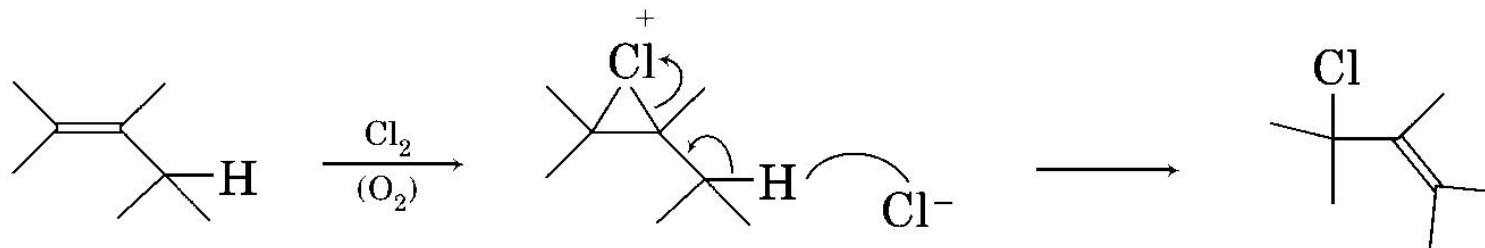
(ii) na presença de O_2 , somente formação de **1** e **2** (3,5:1).



Mecanismo de formação de **2** e **3**?

Papel de O_2 na inibição de formação de **3**?

Mecanismo para a formação de produto de substituição via íon clorônio.



Estereoquímica da Adição de Cloro

Adição de cloro *via* íon clorônio implica em estereoquímica **anti**.

Presença de grupo **fenila** deve ter o mesmo efeito sobre a estereoespecificidade da adição de cloro que na adição de bromo.

Estereoespecificidade da adição de Cl_2 a *cis*- e *trans*-estilbeno:

Resultados Experimentais:

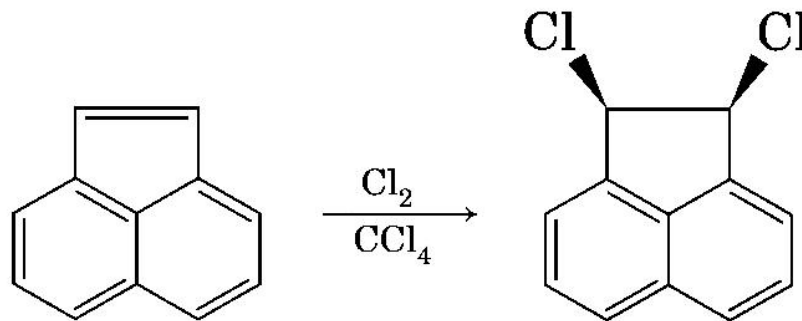
cis-estilbeno: mistura 9:1 de meso : racêmico (**sin** : **anti** = 9:1);

trans-estilbeno: mistura 1:2 de meso : racêmico (**sin** : **anti** = 2:1).

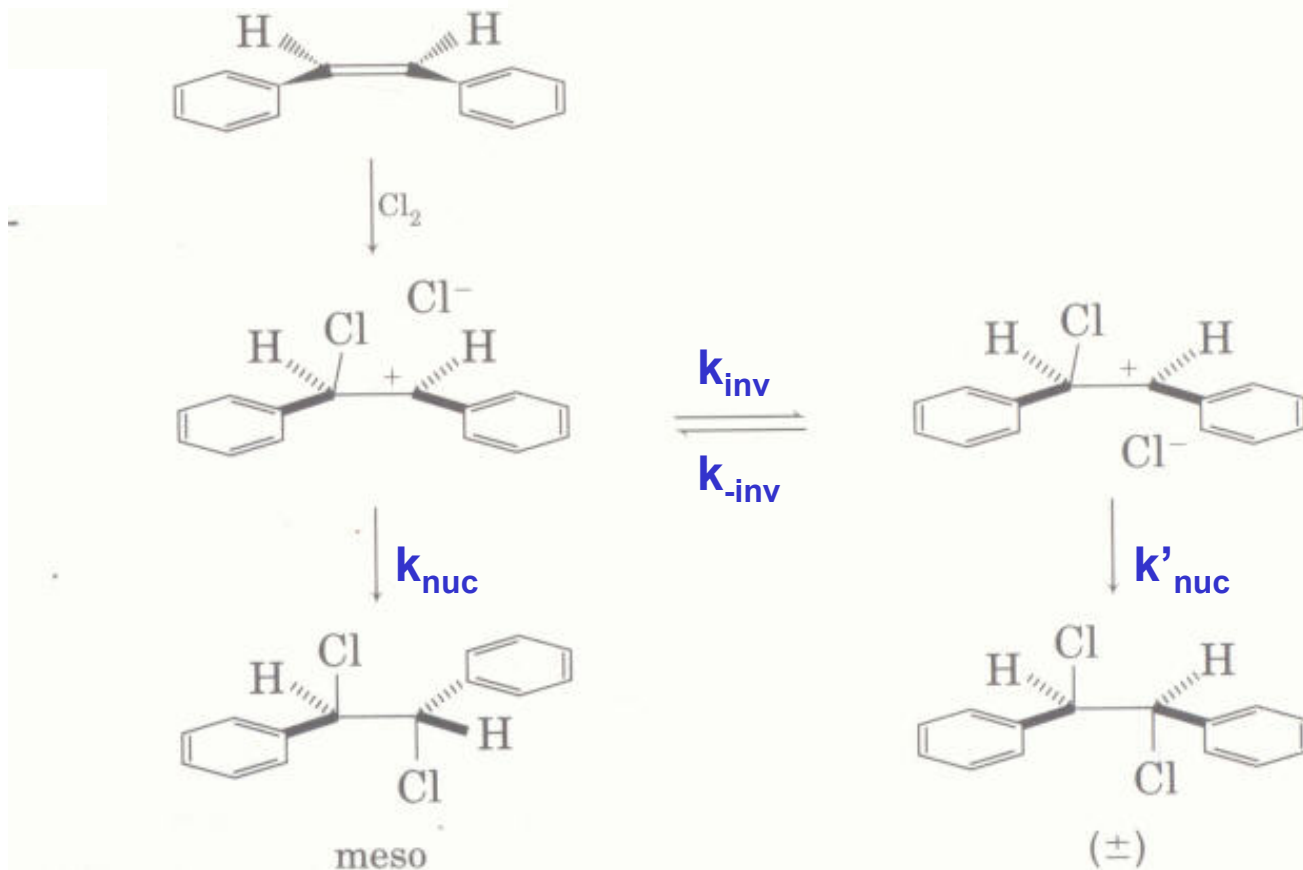
A adição deve ocorrer com envolvimento de carbocátion aberto e a adição **sin** é a preferencial.

Explicação??

Adição de cloro a acenaftaleno: **100%** de adição **sin**



Mecanismo da adição de cloro a *cis*-estilbeno



Para a adição anti, o cloreto tem que passar para o outro lado da ligação C-C (k_{inv}), ou deve ocorrer rotação da ligação C-C (não mostrado);

Relação dos produtos depende da relação entre k_{inv} ; $k_{\text{-inv}}$; k_{nuc} ; k'_{nuc}

E o caso do acenaftaleno? Como ele se encaixa? Ele pode indicar o mecanismo?

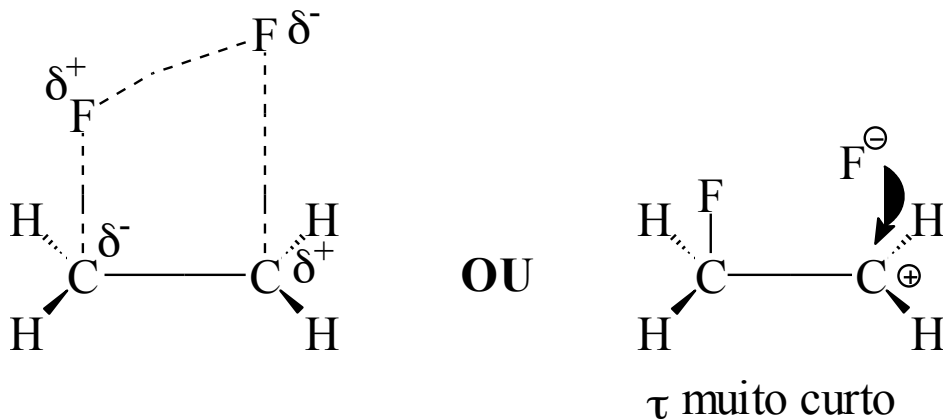
Adição de Flúor

A adição de F_2 a ligação $C=C$ não tem utilidade sintética.

A adição de flúor é dificultada porque a reação é bastante exotérmica (difícil de controlar),

A adição de flúor a alcenos é extremamente exotérmica e acompanhada por reações laterais;

Estereoquímica: adição SIN;



XeX_2 / HF usado como reagente de fluoração;

Adição de Iodo

A adição de I_2 a ligação $C=C$ não tem utilidade sintética.

O produto de adição de iodo, o di-iodoalcano, é instável, sofrendo fácil eliminação de I_2 para o alceno.

Alceno + I_2 :

- reação muito pouco exotérmica e com entropia muito negativa
($\Delta H = -11$ kcal/mol; $\Delta S = -32$ e.u.; na fase gasosa)
- aumento da temperatura desloca equilíbrio para esquerda;

Estireno + I_2 :

- produz di-iodo-estireno; filtrado a 0 °C;
- a TA, decomposição em iodo e estireno.

Adição radicalar:

2-buteno + I_2 : com luz adição ANTI; em propano sob refluxo (-42 °C);

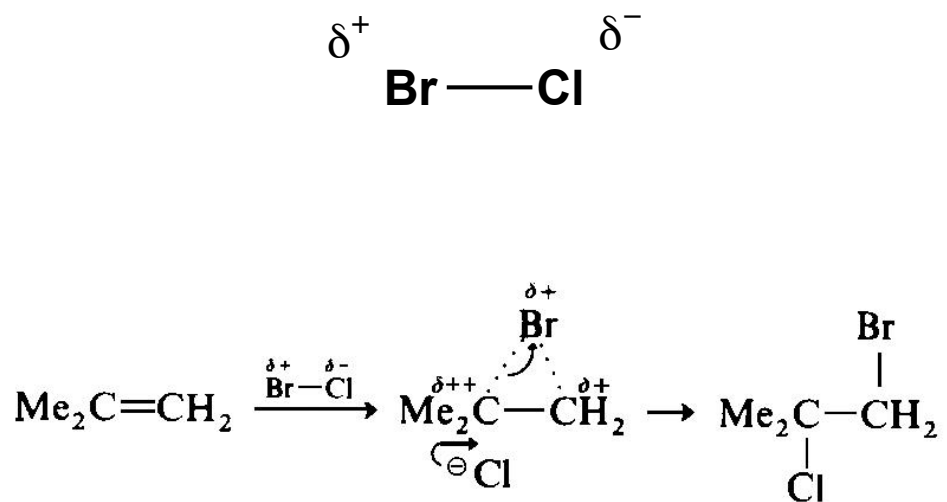
- proposto um radical cíclico com ponte de iodo como intermediário.

Adição de Compostos Inter-halogêneos

Compostos inter-halogêneo adicionam à alcenos.

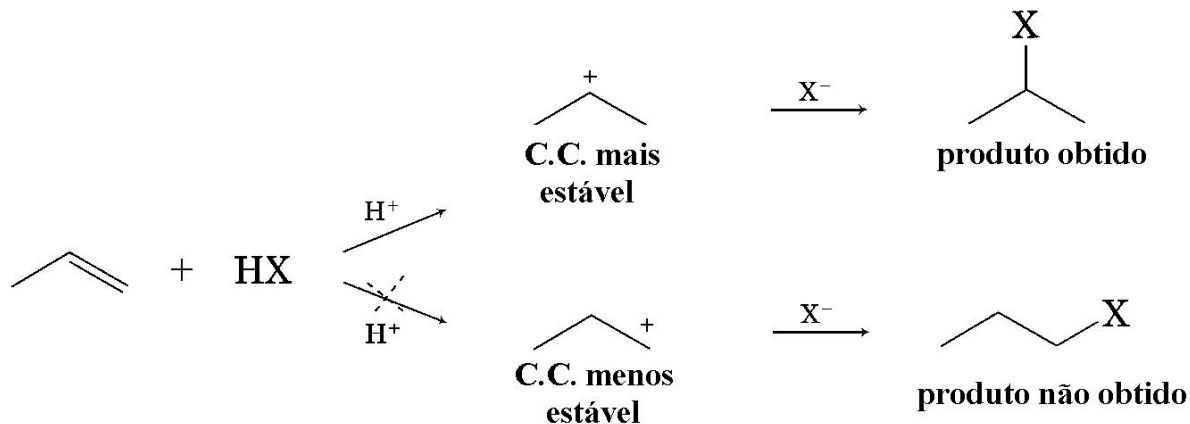
Ordem de reatividade: **BrCl** > **Br₂** > **ICl** > **IBr** > **I₂**.

A adição ocorre pelo polo positivo do dipolo, via íon cíclico, com estereoquímica **anti**, via a regra de Markovnikov.



2. Adição de Ácidos Hidro-halogênicos: HX

Normalmente, a adição de HX à alcenos segue a regra de Markovnikov, via a formação do carbocátion mais estável.

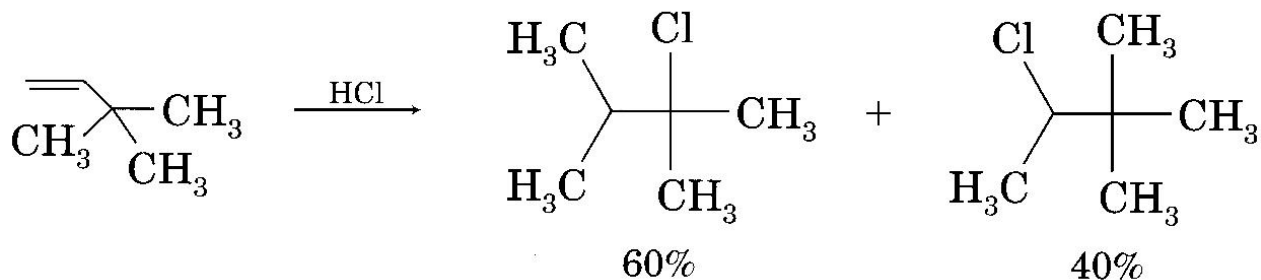


A estereoquímica é predominantemente **anti** e, para o mesmo alceno, a ordem de reatividade é HBr > HCl.

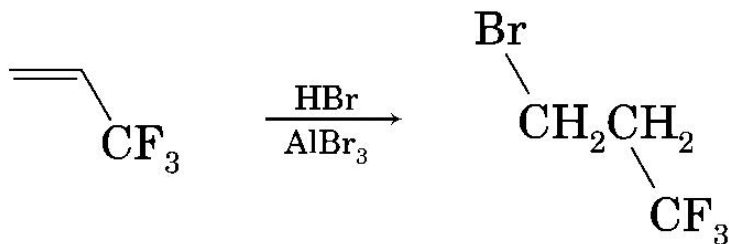
Evidências para a formação intermediária carbocátion:

- a reação é mais rápida em solventes polares;
- ocorrência de rearranjos moleculares;
- dependendo da estabilidade do carbocátion, a adição pode ocorrer também no sentido **anti-Markovnikov**;

Ocorrência de rearranjo na adição de HCl



Adição de HBr a 3,3,3, trifluoropropeno: Adição anti-Markovnikov??

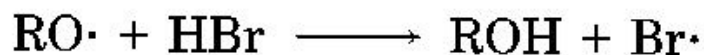


Reação ocorre somente em tubo selado a 100 °C na presença do AlCl_3

Equação cinética: $v = k [\text{alceno}] [\text{HX}]^n$, onde $n > 1$, o que mostra que a adição é mais complexa que apresentada.

A regioseletividade de adição de HBr depende da **pureza dos reagentes**. Na presença de peróxidos, a adição é radicalar, anti-Markovnikov. Este efeito (de peróxidos) é observado *somente com HBr*, pois tem as duas etapas exotérmicas de propagação.

Adição Radicalar de HBr a Alcenos



ΔH° (kcal/mol), das etapas de propagação 1 e 2 para adição radicalar de HX:

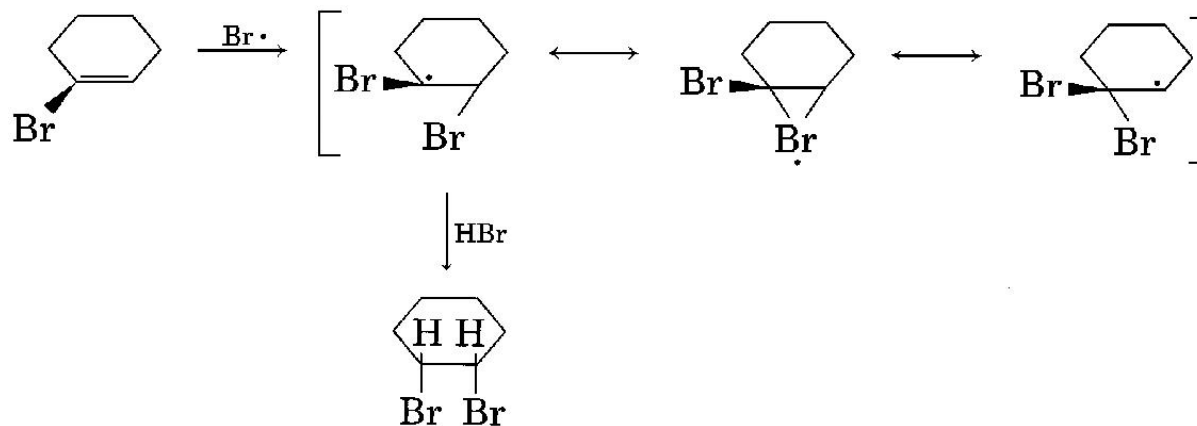
HX	Propagação 1	Propagação 2
HF	- 46	+ 36
HCl	-17	+ 4
HBr	-3	-11
HI	+ 12	-27

A base da adição anti-Markovnikov é a mesma para a adição iônica: a **formação do intermediário mais estável**, no caso o radical.

• **ordem de adição é inversa, ou seja, Br e depois H.**

A adição radicalar de HBr à 1-bromociclo-hexeno produz *cis*-1,2-dibromociclo-hexano; a adição radicalar de HBr à 1-metilciclo-hexeno produz *cis*-1-bromo-2-metilciclo-hexano. Tal estereoquímica indica que o radical intermediário é cíclico, semelhante ao íon bromônio.

Mecanismo da adição radicalar de HBr para derivados de ciclo-hexeno



3. Hidratação

A hidratação de alcenos, catalisada por ácidos, é a reação inversa de eliminação de água de álcoois.

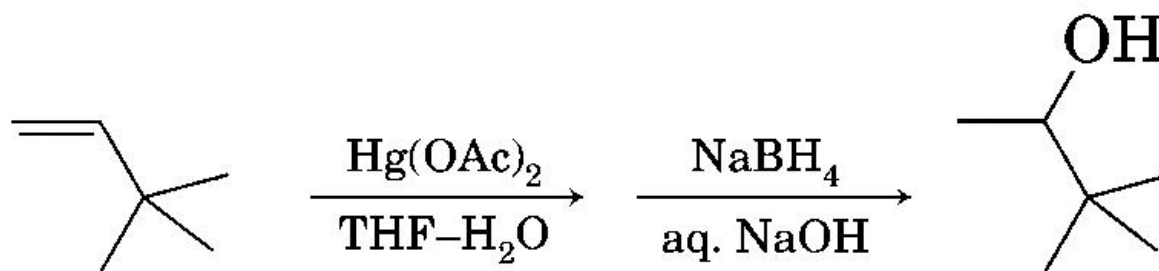
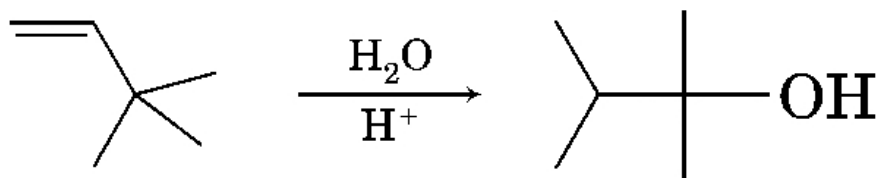
A reação é de 1ª ordem em $[H^+]$, tem efeito isotópico cinético ($k_{H_3O^+} / k_{D_3O^+} = 2 - 4$), as constantes de velocidade correlacionam com σ^+ , e tem valores de ρ^+ **altos e negativos**.

Oximercuração/Desmercuração

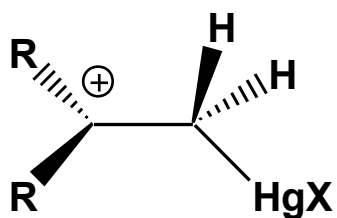
A seqüência de reações produz ROH, sob condições brandas, sem participação de um carbocátion livre (**vantagem sintética?**),

A regioquímica da adição é no sentido Markovnikov.

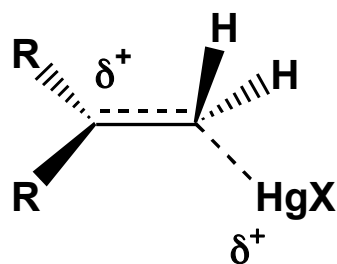
Oximercuração/Desmercuração: Evitar rearranjo



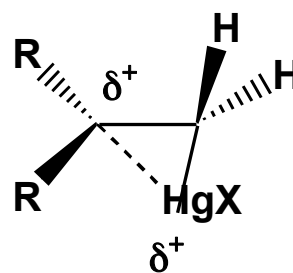
Intermediário da Reação: Carbocátion ou Íon 'Mercurínio'



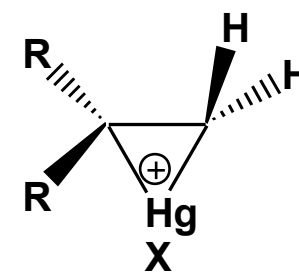
carbocátion aberto



Íon assimétrico com carga deslocalizada

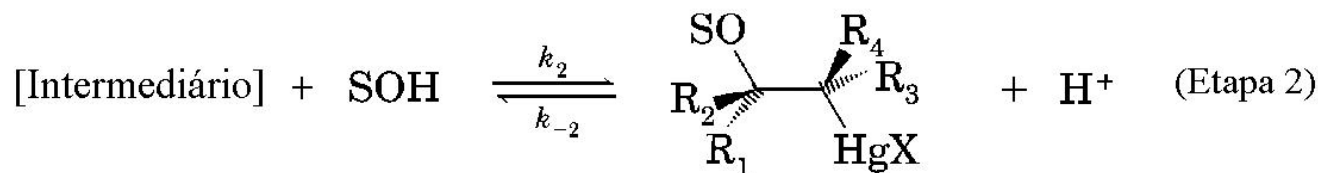
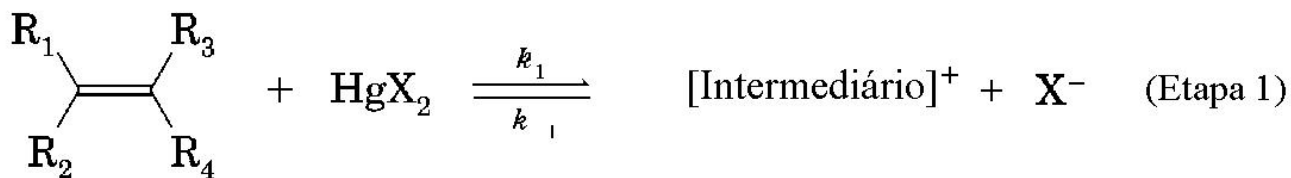


Íon 'mercurínio' assimétrico



Íon 'mercurínio' simétrico

Cinética da reação de oximercuração



A reação ocorre em duas etapas, *formação rápida* de intermediário (provavelmente **íon mercurínio**), seguida por reação lenta de adição do solvente prótico, SOH. A equação cinética é (**[Int]** = constante):

$$k_{\text{obs}} = (k_1 k_2 / k_{-1}) [\text{alceno}] [\text{HgX}_2]$$

Em comparação com a bromação (*etapa lenta* formação de intermediário) a oximercuração é menos sensível ao efeito de substituentes.

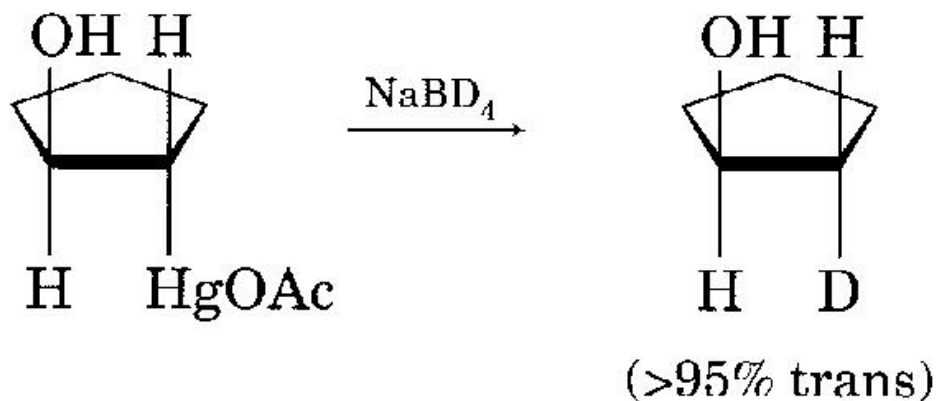
Estereoquímica da reação de oximercuração

A reação de oximercuração é estereoespecífica.

Entretanto, a estereoespecificidade da reação de demercuração depende da estrutura do composto:

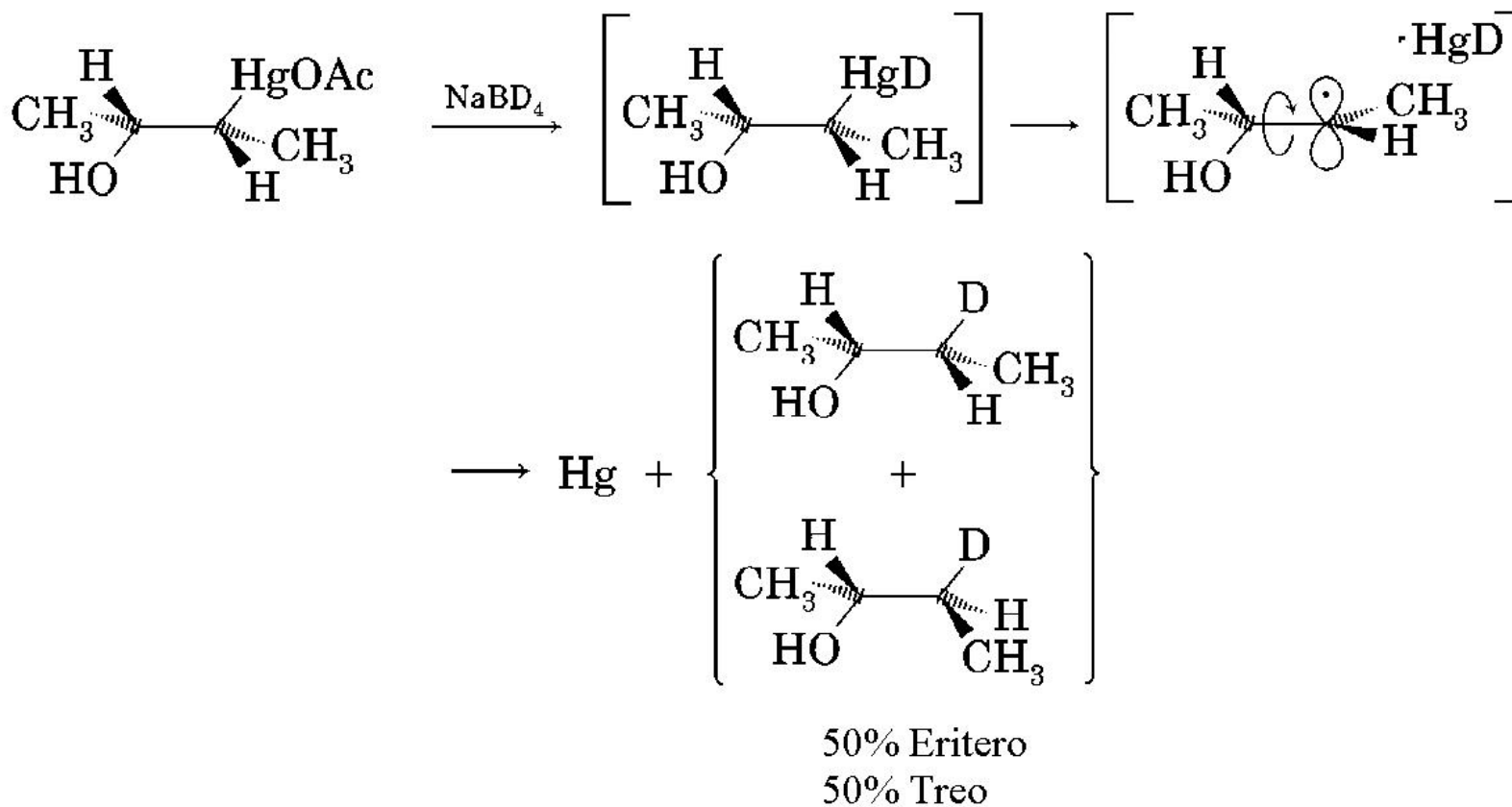
- (i) Alta estereoespecificidade é obtida para compostos cíclicos,
- (ii) baixa estereoespecificidade é obtida para alcenos lineares.

Assim, a reação de ciclopenteno produz álcool com adição 95% anti (caso i)



Estereoquímica da reação de oximercuração

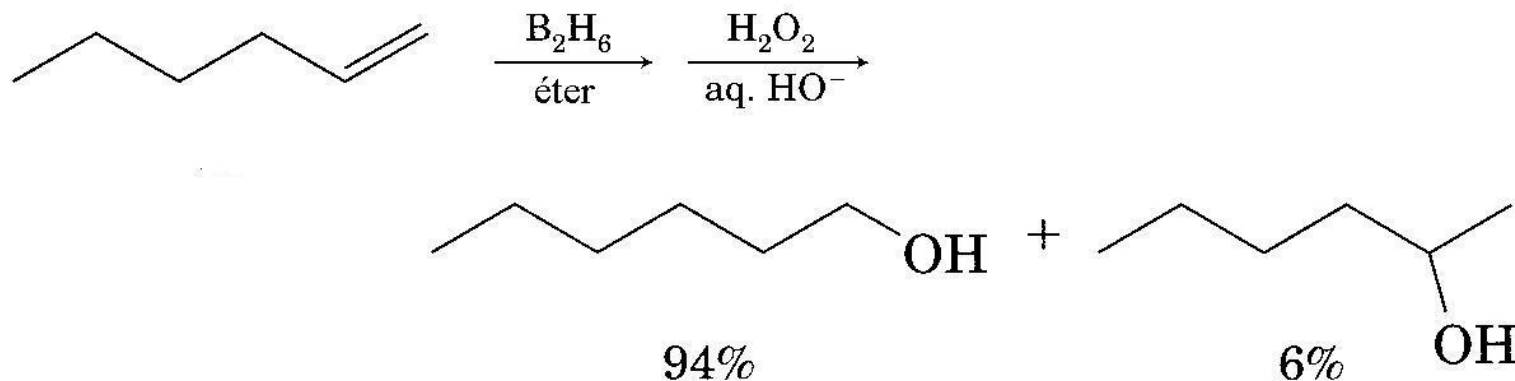
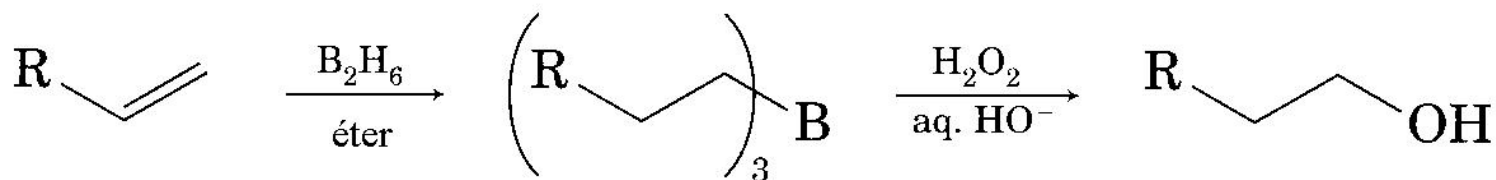
Enquanto a reação de *cis*- ou *trans*-2-buteno produz mistura 50:50 *eritero* e *treo*-deutero-2-butanol (caso ii), devido a rotação do radical produzido pela abstração de $\cdot\text{Hg-H}$.



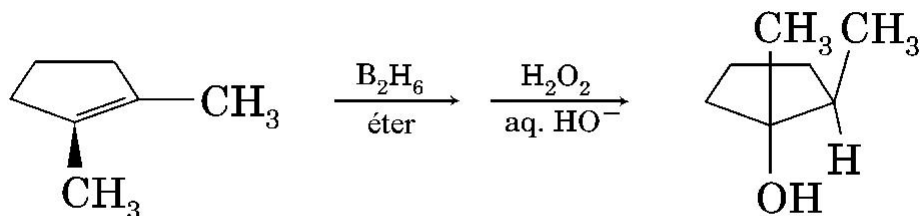
Hidroboração / Oxidação

A hidroboração-oxidação é oferecida rota **regioseletiva** para hidratação da C=C com **orientação anti-Markovnikov**.

A reação ocorre em duas etapas: (i) hidroboração (adição de di-borano, B_2H_6 em éter ou THF), (ii) oxidação do produto por H_2O_2/OH^- .

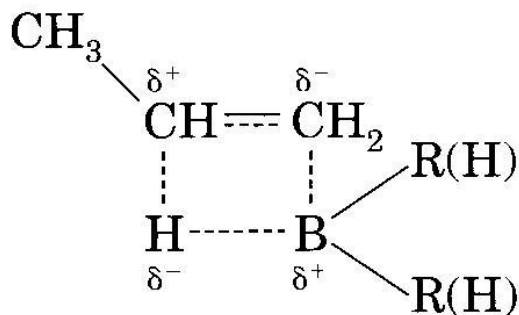


Estereoquímica da Hidroboração / Oxidação

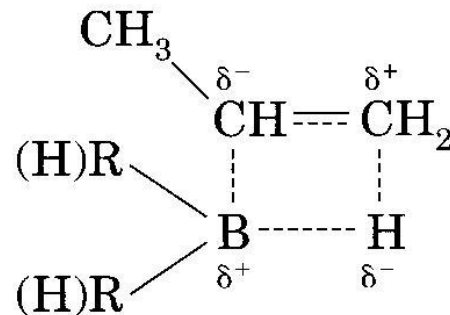


Adição SIN, explicada pelo estado de transição abaixo

Estados de transição para adição de borano



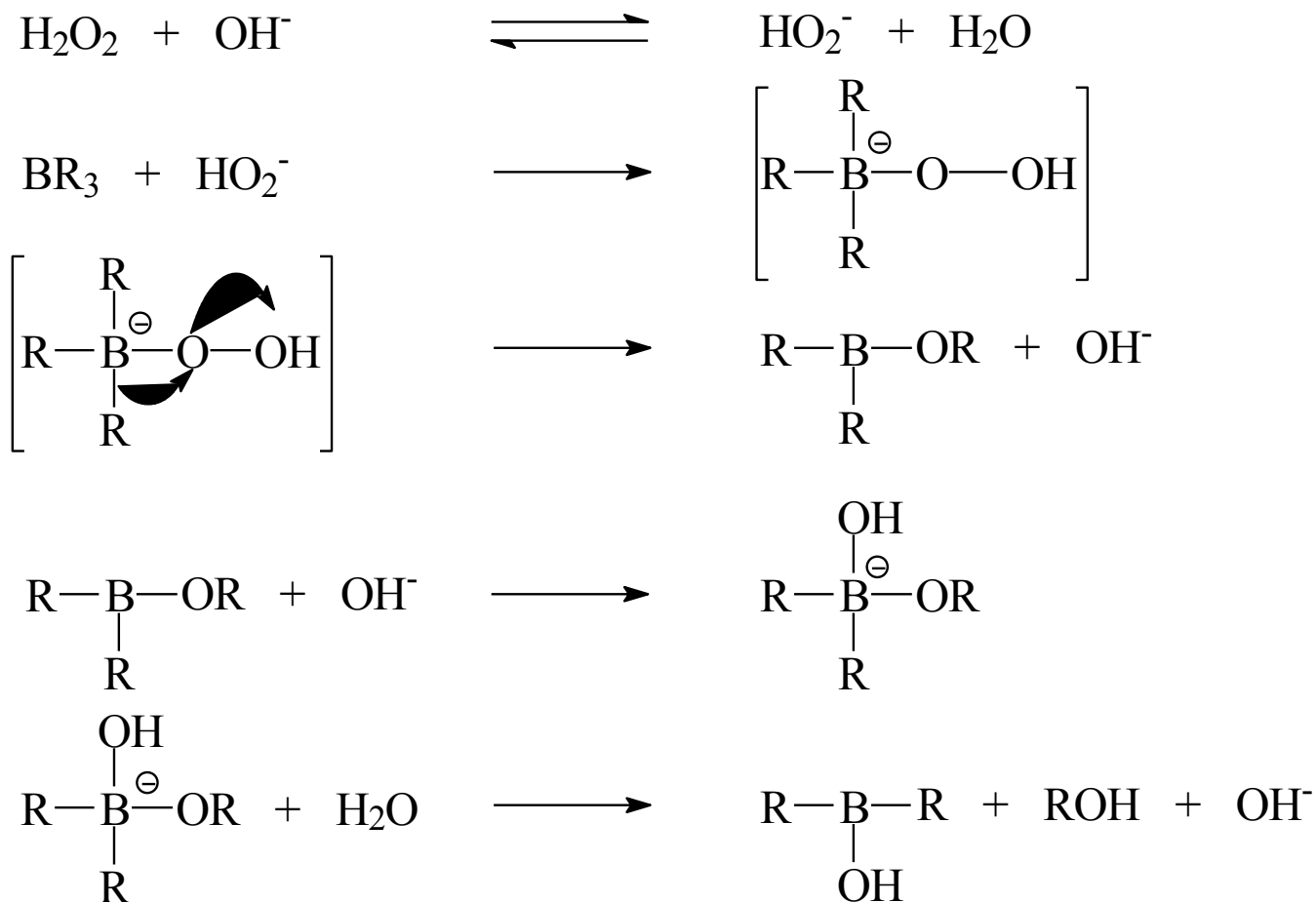
E.T. favorável estericamente
e eletronicamente



E.T. desfavorável estericamente
e eletronicamente

- ET à esquerda favorecido **eletronicamente** e **esticamente**;
- Boro age como **eletrófilo** e **hidrogênio** como **nucleófilo** (hidreto);
- Adição estereoespecífica **SIN**.

Mecanismo da Oxidação:

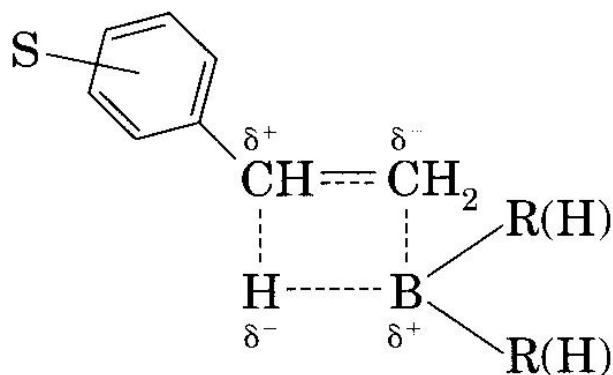


O passo chave é o **rearranjo** do borano hidro-peróxido: migração para **oxigênio deficiente em elétron**;
A reação é **estereoespecífica com retenção** da configuração.

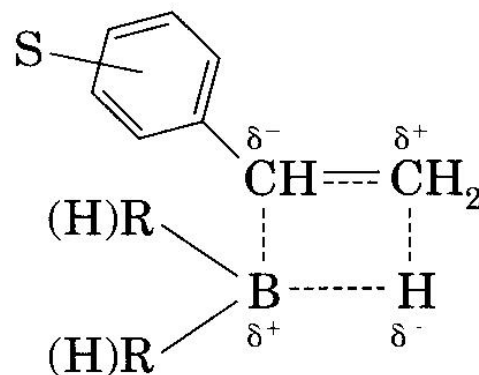
Adição de Borano a Derivados de Estireno

Para **alcenos aromáticos substituídos** há duas possibilidades para **o estado de transição de 4 centros**. Para estirenos 4-substituídos $\log k$ correlaciona com σ^+ , embora o valor de ρ^+ ser pequeno (-0,49) o que indica que os **efeitos eletrônicos** são **menos importantes** que os **estéricos**.

Estado de transição para a adição de Borano a Derivados de Estireno:



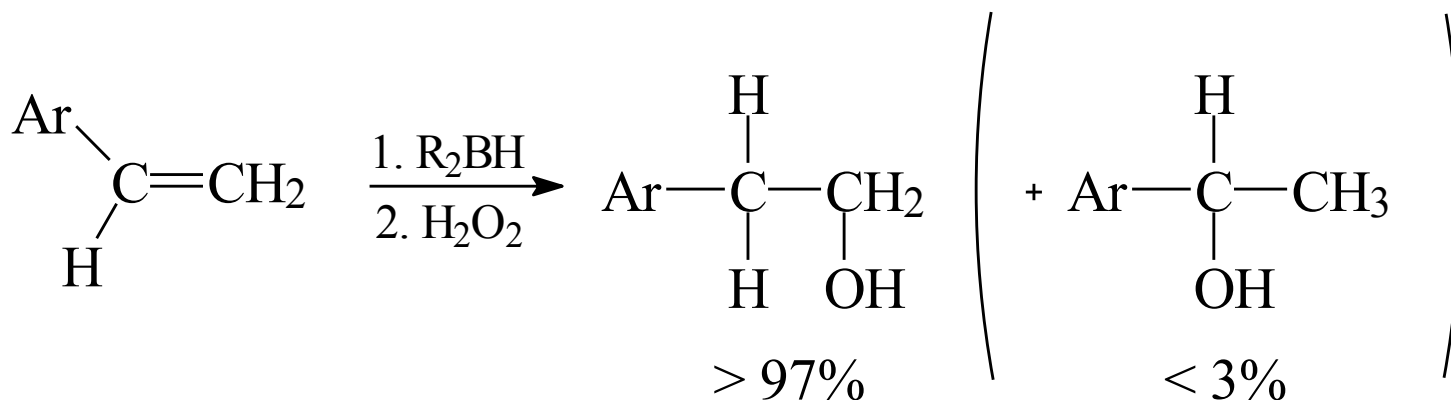
E.T. favorável estericamente
Estabilidade eletrônica depende de S



E.T. desfavorável estericamente
Estabilidade eletrônica depende de S

Adição de Borano a Derivados de Estireno

Substituintes **doadores** e **aceptores** de elétron no Ar levam a mesma relação de produtos:



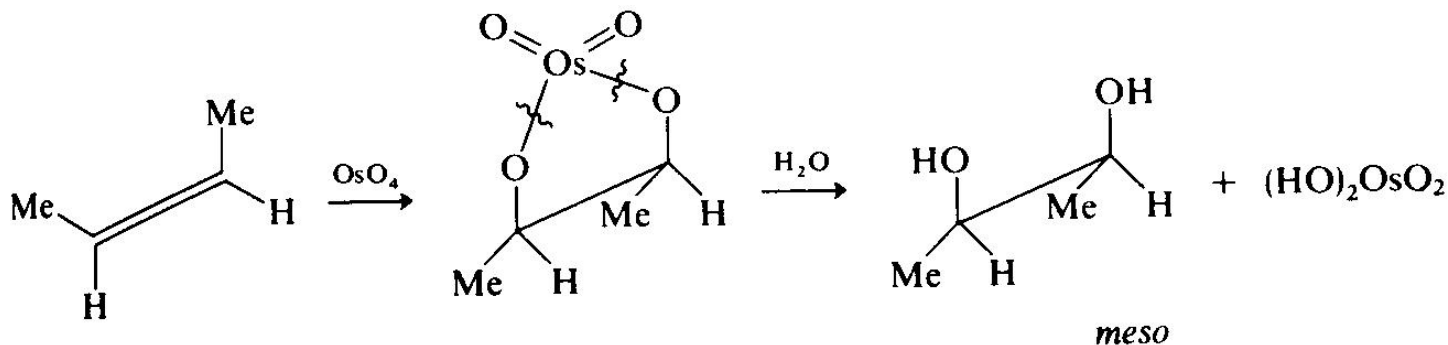
Regioquímica definida principalmente por efeitos **estéricos** e não eletrônicos.

4. Hidroxilação e Epoxidação

4.1 Hidroxilação *SIN* com OsO_4 e KMnO_4 :

Vários reagentes, OsO_4 , KMnO_4 e *perácidos* podem ser usados para preparação de dióis, com diferentes estereoquímica. O primeiro reagente é caro e tóxico, entretanto pode ser usado em quantidade catalítica + H_2O_2 , que re-oxida o ácido ósmico para OsO_4 .

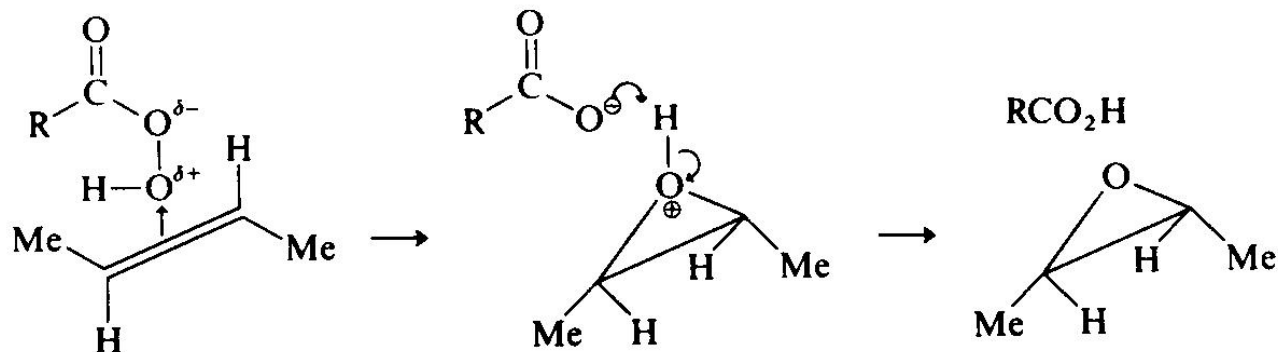
Adição *SIN* na Hidroxilação com OsO_4 :



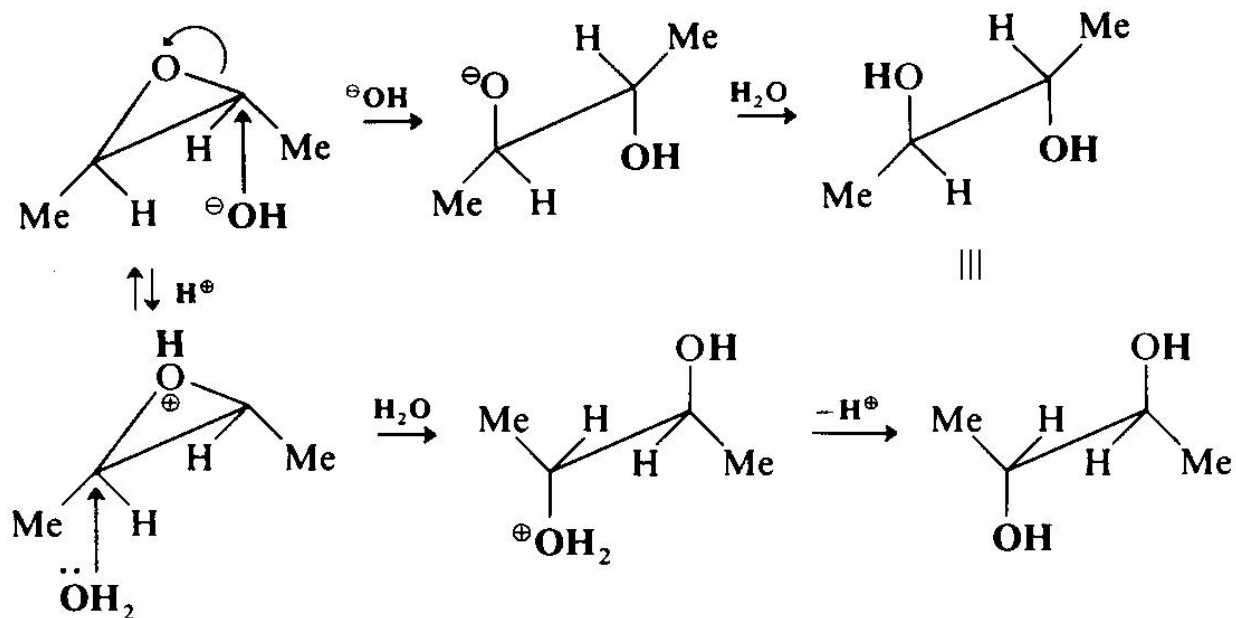
KMnO_4 produz diol com a mesma estereoquímica, e partindo do reagente com oxigênio marcado produz o diol marcado *nos dois OH*: intermediário semelhante ao com OsO_4 . Porém, uso de permanganato leva, em muito os caso à *clivagem da ligação C=C*.

4.2 Hidroxilação ANTI com Perácidos via Epóxido:

Formação de Epóxidos na Reação de Alcenos com Perácidos



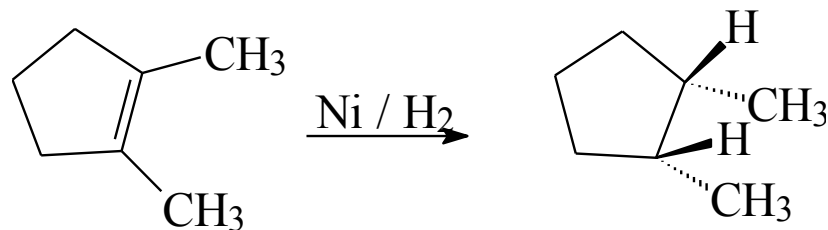
Abertura do Epóxido Catalisada por Ácido ou Base: Hidroxilação ANTI



5. Hidrogenação Catalítica

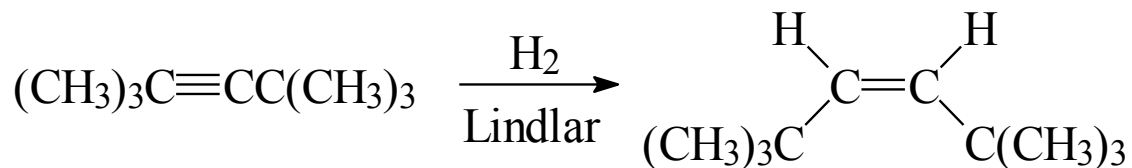
- Catálise heterogênea por metais de transição (Ni, Pt, Pd, Ru, Rh, etc.)
- Adsorção do alceno (via ligação p) e do hidrogênio à superfície do metal;
- Alongamento das ligações C-C e H-H;

Adição é estereoespecífica SIN:



Hidrogenação parcial de *alcinos*:

Catalisador de Lindlar: Pb sobre CaCO_3 , envenenado com $\text{Pb}(\text{OAc})_2$;

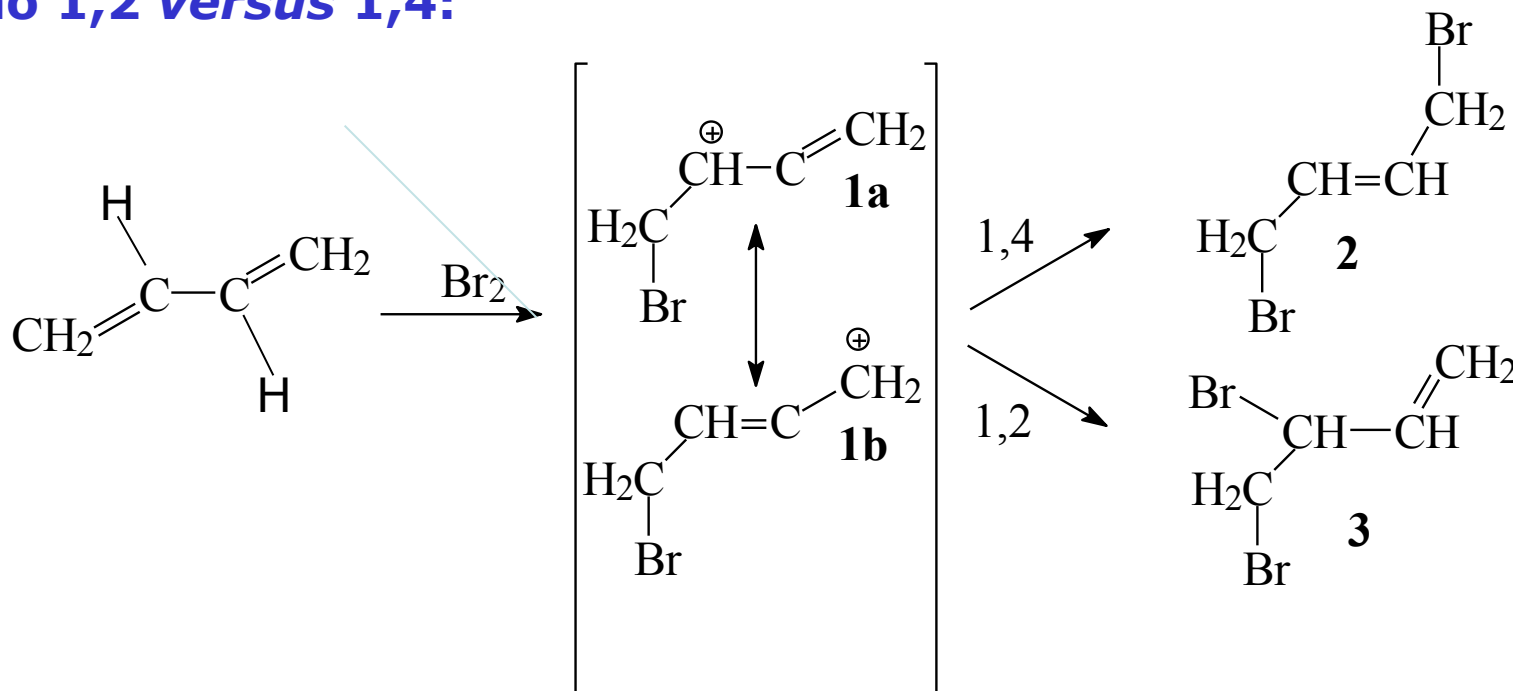


Adição Eletrofílica a Dienes Conjugados

Dienes conjugados mais reativos que alcenos, porque?????

• Estabilização do dieno (conjugação) *versus* estabilização do intermediário.

Adição 1,2 *versus* 1,4:



- **2** produto **termodinâmico** (dupla mais estável); **3** produto **cinético**;
 - maior contribuição da estrutura **1a** para o híbrido (carbocátion secundário);
- A **T alta** (ou tempos longos) o **produto 2** é formado **preferencialmente** (equilíbrio termodinâmico).

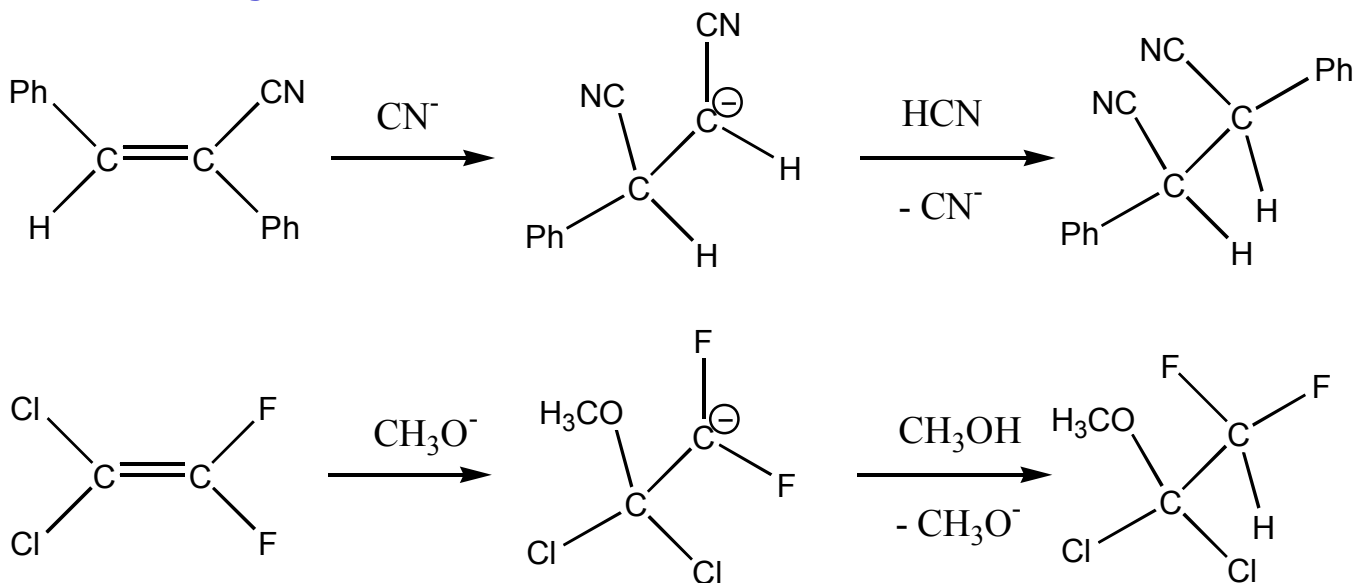
Adição Nucleofílica a Ligações C=C

Normalmente C=C ricos em elétrons (nucleófilo) reage com eletrófilo; Alcenos com substituintes atraentes de elétrons, inibem adição eletrofílica, favorecendo adição nucleofílica.

Grupos atraentes:



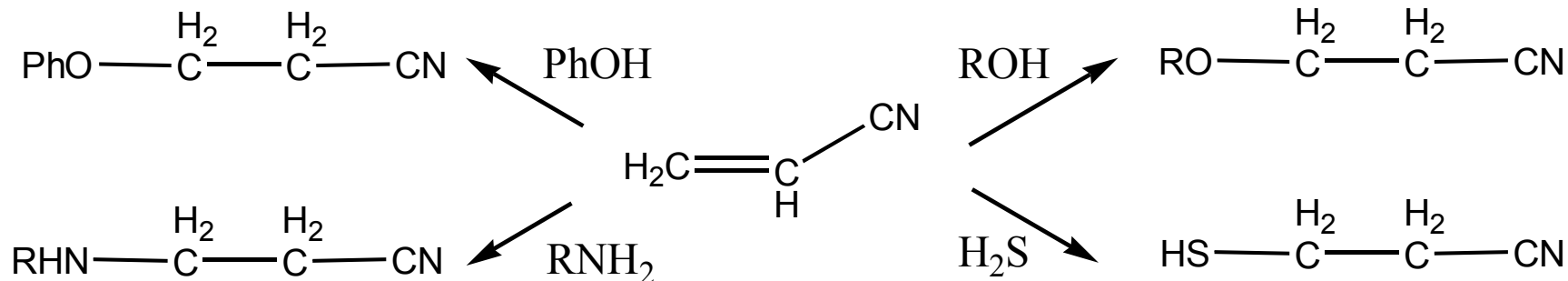
Orientação da adição



Formação do carbânion mais estável; catálise básica: formação do nucleófilo X⁻
Estereoquímica da reação não clara

Importância sintética:

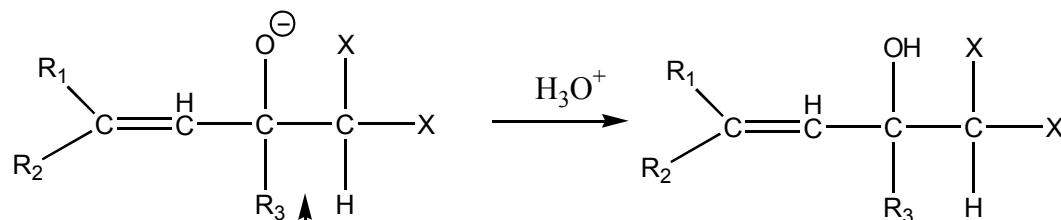
Cianoetilação



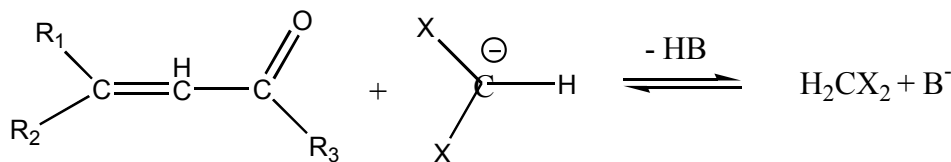
- Catálise básica;
- Introdução de uma unidade de 3 carbonos;
- Hidrólise de $-\text{CN}$ (amida, ácido carboxílico).

Adição de Michael

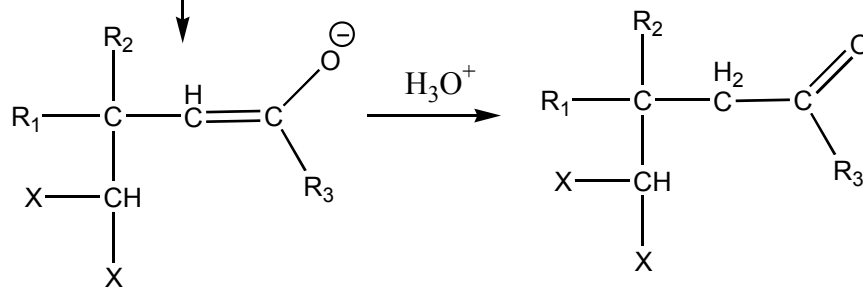
Adição nucleofílica 1,4 a compostas carbonílicas α, β -insaturados e análogos:



adição 1,2



adição 1,4



Adição de Michael

• Reagentes organo-metálicos:

RLi, RMgX, R₂CuLi; (hard/soft)

R₂CuLi : adição 1,4; (soft)

• RLi, RMgX: adição 1,2 (hard).

• Produto 1,4 é mais estável:
estabilidade da C=O;

• Importância do efeito estérico:
volume de R₁ / R₂ versus R₃;

R₁, R₂	H, alquila, arila
R₃	H, alquila, OR
X	COR, COOR, CN, etc