

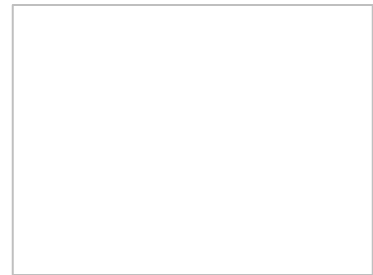


Instituto de Química – USP

QFL 0450

Química Geral e Orgânica para Biomedicina

Substituição nucleofílica acílica

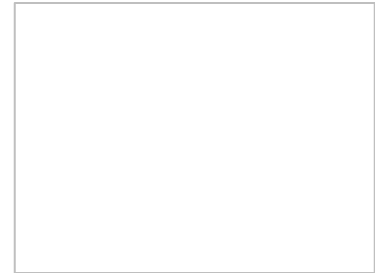
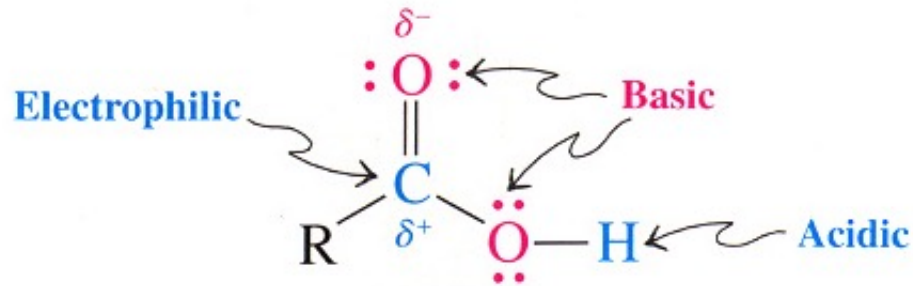




1. Estrutura e Propriedades de Ácidos Carboxílicos

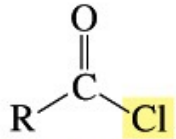
Ácidos são caracterizados pela presença do grupo carboxila.

Características do grupo funcional:

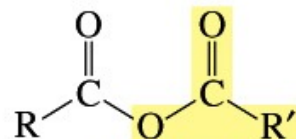
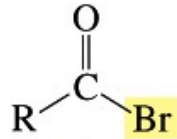




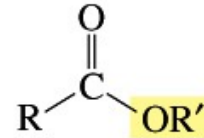
Derivados de ácidos carboxílicos



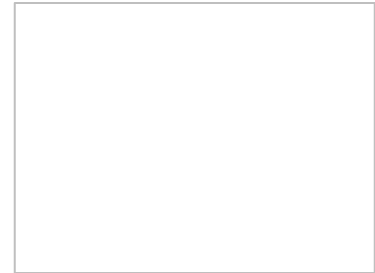
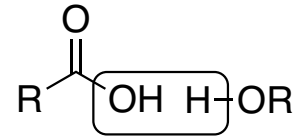
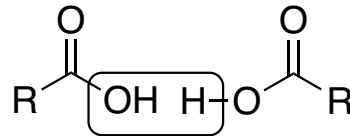
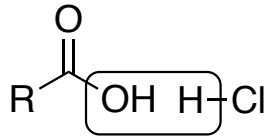
Um haleto de acila



Um anidrido

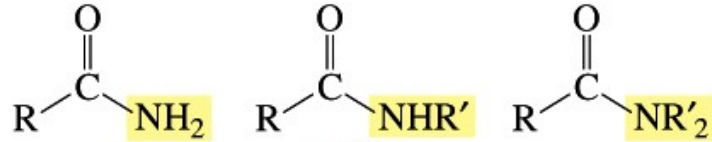


Um éster

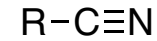
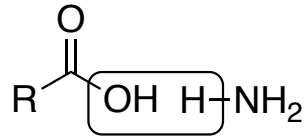




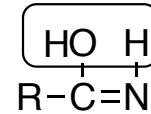
Derivados de ácidos carboxílicos



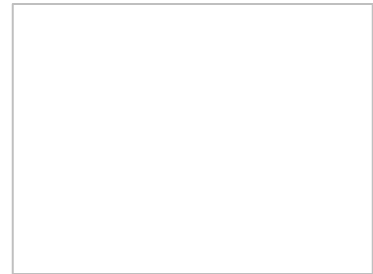
Uma amida



Uma nitrila



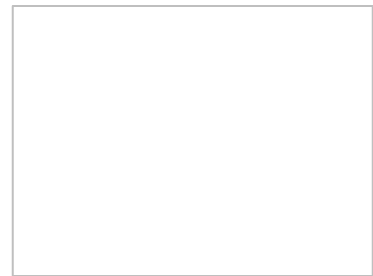
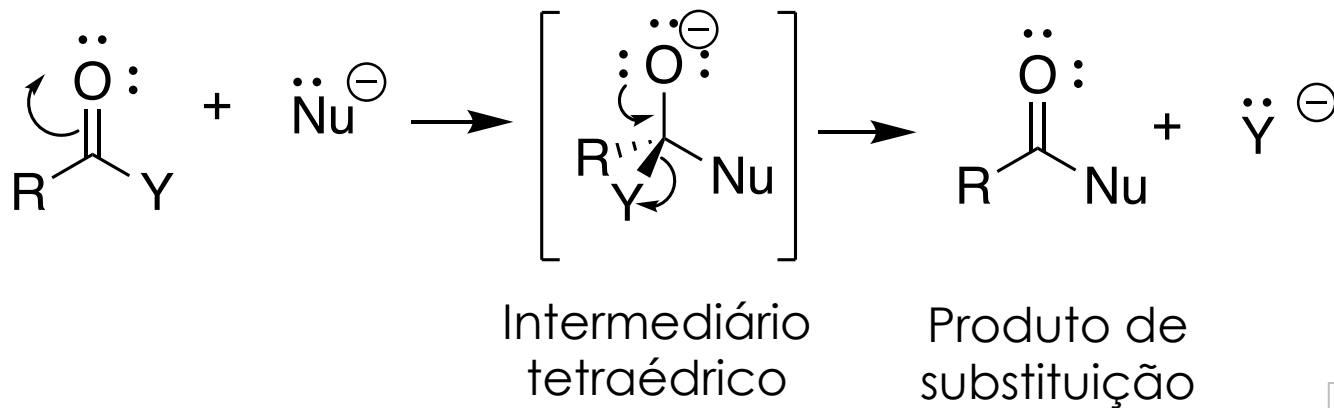
O enol de uma amida





Reações características

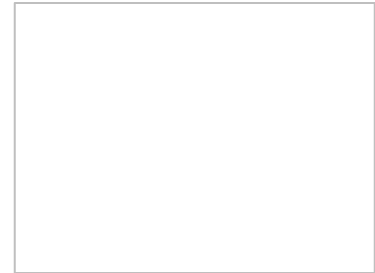
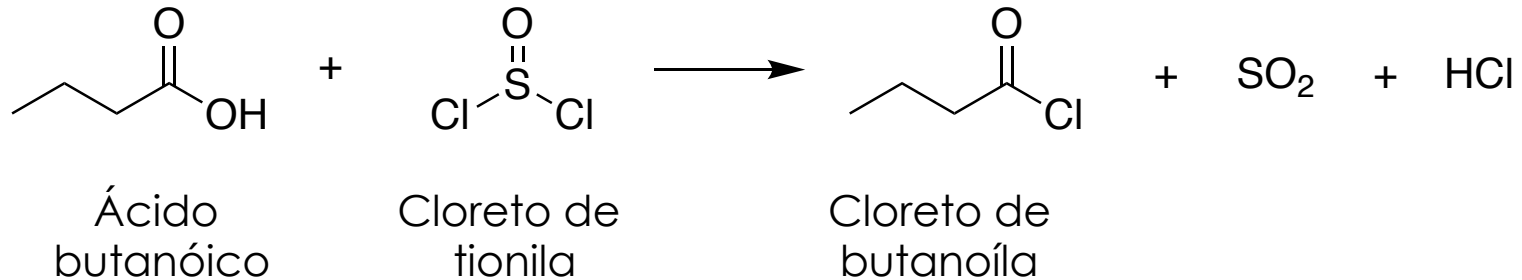
- Substituição nucleofílica acíclica: uma reação de adição seguida por uma de eliminação, resultando na substituição de um nucleófilo por outro





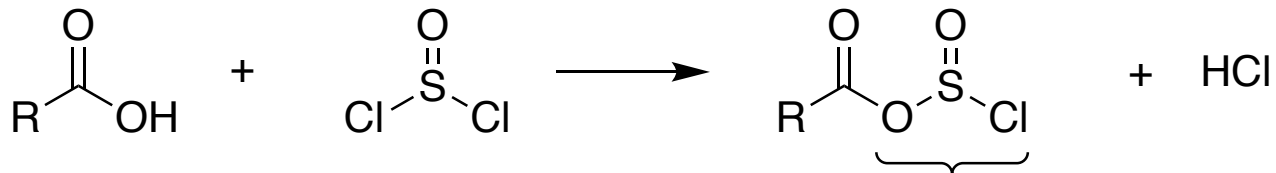
Cloretos de acila

- Cloretos de acila são frequentemente preparados pelo tratamento de um ácido carboxílico com cloreto de tionila

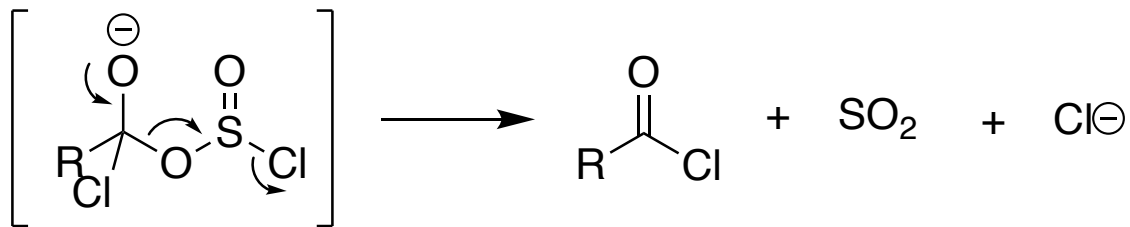
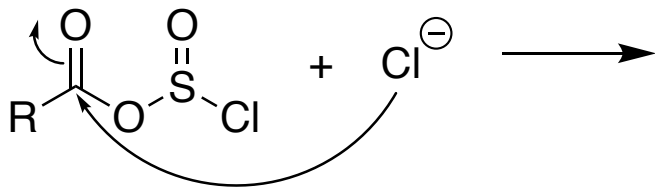




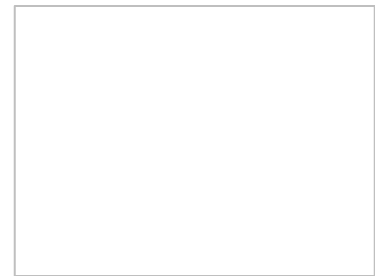
Cloretos de acila



Um grupo
clorossulfito



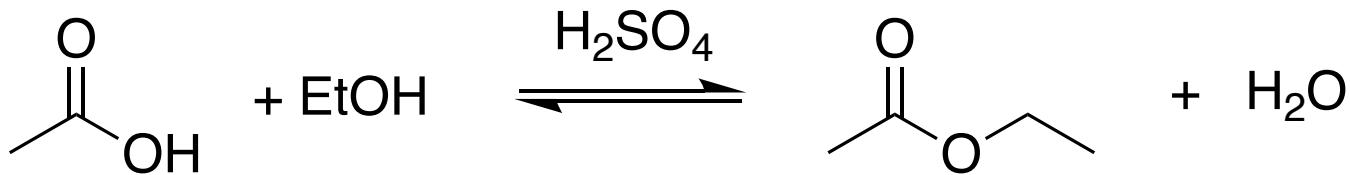
Um intermediário
tetrahédrico





Esterificação de Fischer

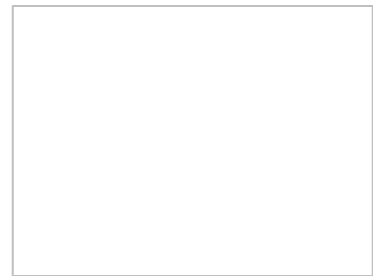
- Ésteres podem ser preparados pelo tratamento de um ácido carboxílico com um álcool na presença de um ácido, usualmente H_2SO_4 ou HCl gasoso



Ácido etanóico
(ácido acético)

Etanol
(álcool etílico)

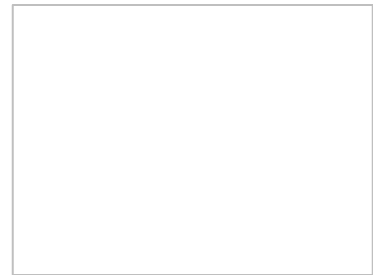
Etanoato de etila
(acetato de etila)





Esterificação de Fischer

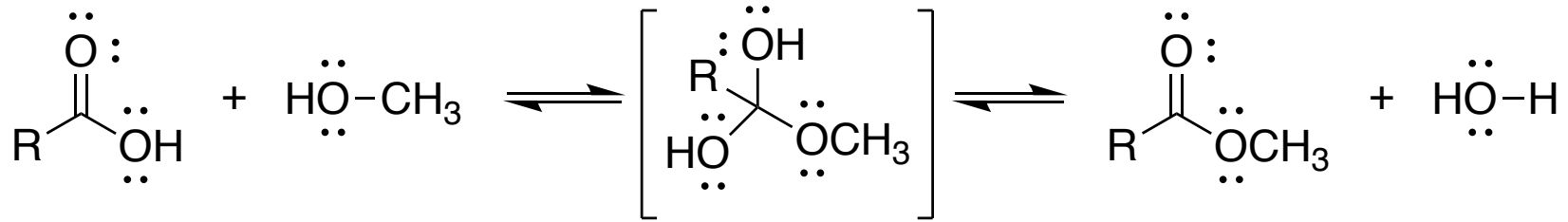
- A esterificação de Fischer é uma reação de equilíbrio e através de um controle cuidadoso das condições experimentais é possível preparar ésteres com rendimento elevado
 - se o álcool não for caro, ele pode ser usado em excesso para deslocar o equilíbrio para a direita
 - alternativamente, a água pode ser removida por destilação azeotrópica e um Dean-Stark



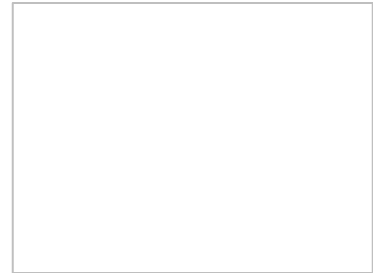


Esterificação de Fischer

- O intermediário chave na esterificação de Fischer é o intermediário tetraédrico formado pela adição de ROH ao grupo C=O

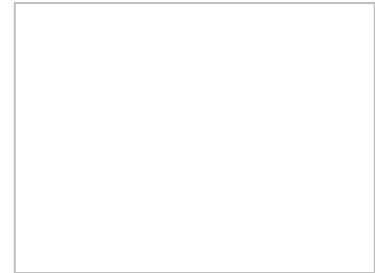
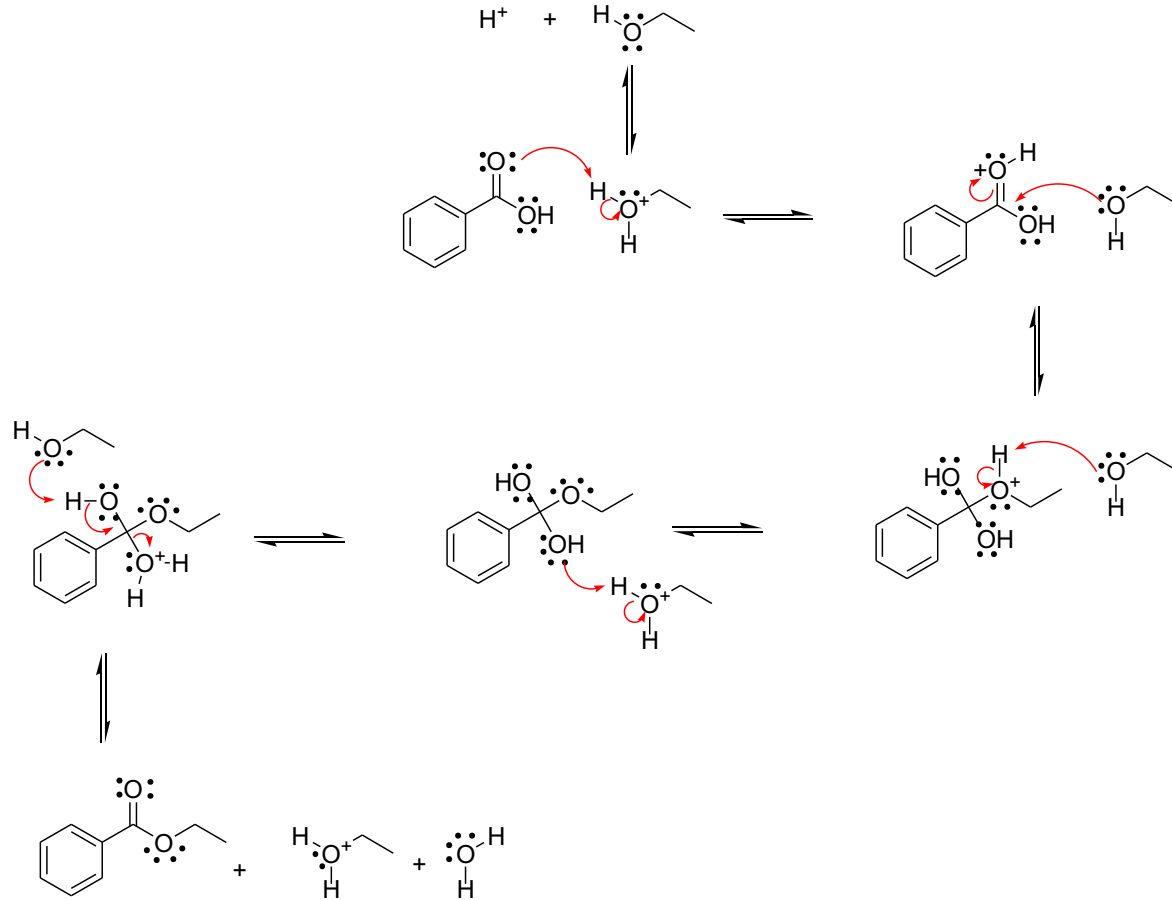


Intermediário
tetraédrico





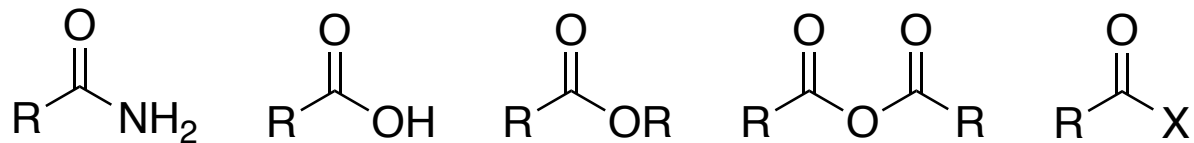
Esterificação de Fischer



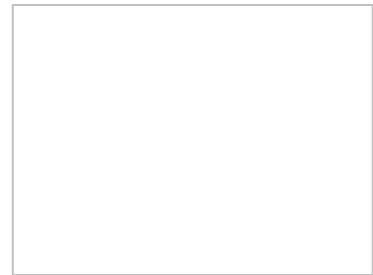


Reações características

- O íon haleto é a base mais fraca e o melhor grupo de saída; assim os haletos de ácido são os mais reativos frente à substituição nucleofílica acílica
- O íon amideto é a base mais forte e o pior grupo de saída; assim as amidas são os compostos menos reativos frente a substituição nucleofílica acílica



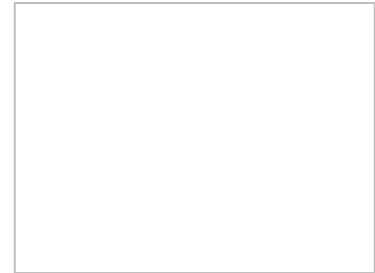
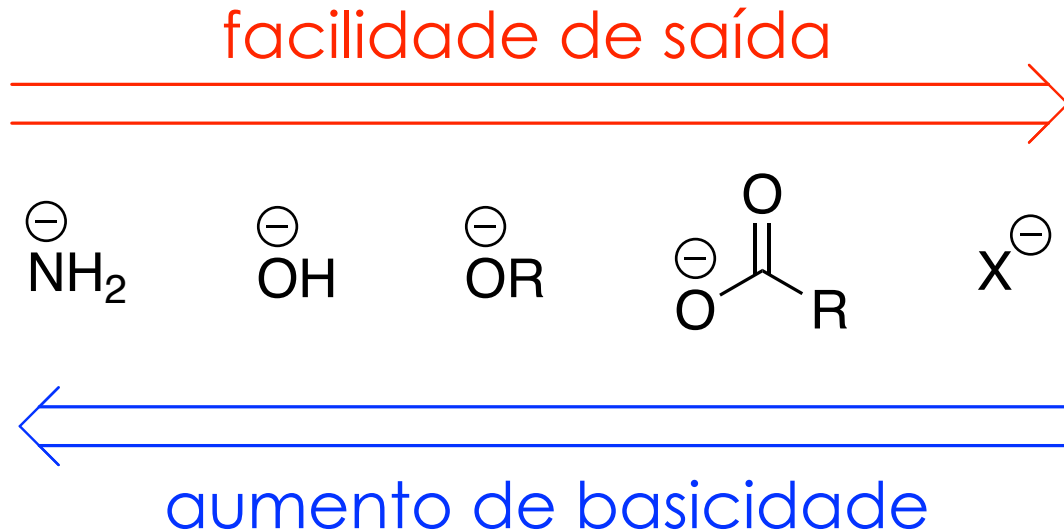
Reatividade frente a substituição nucleofílica acílica





Efeito do grupo de partida

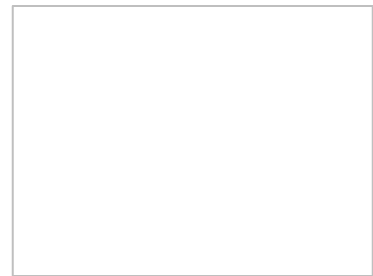
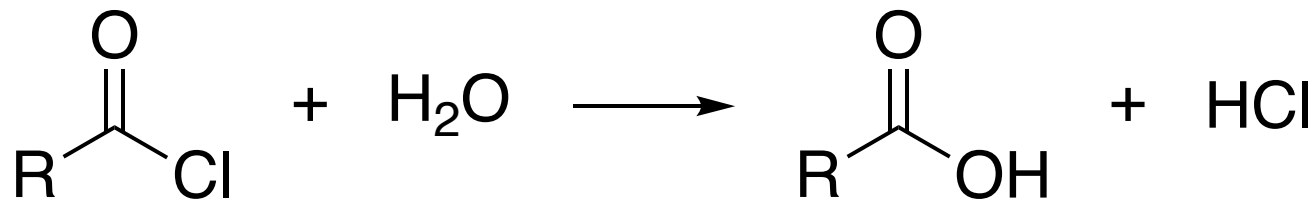
- Nestas reações, nós apresentamos o grupo de saída como um ânion a fim de ilustrar um ponto importante sobre ele: quanto mais fraca for a base, melhor será o grupo de saída





Reação de RCOCl com H₂O

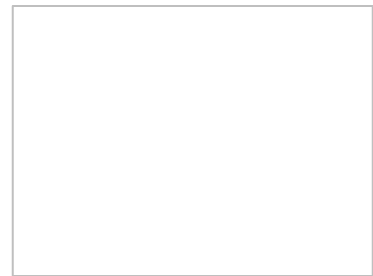
- Cloretos de ácido de baixa massa molecular reagem rapidamente com água. Cloretos de ácido de alta massa molecular são menos solúveis em água e reagem menos facilmente com água





Reação de Ésteres com H₂O

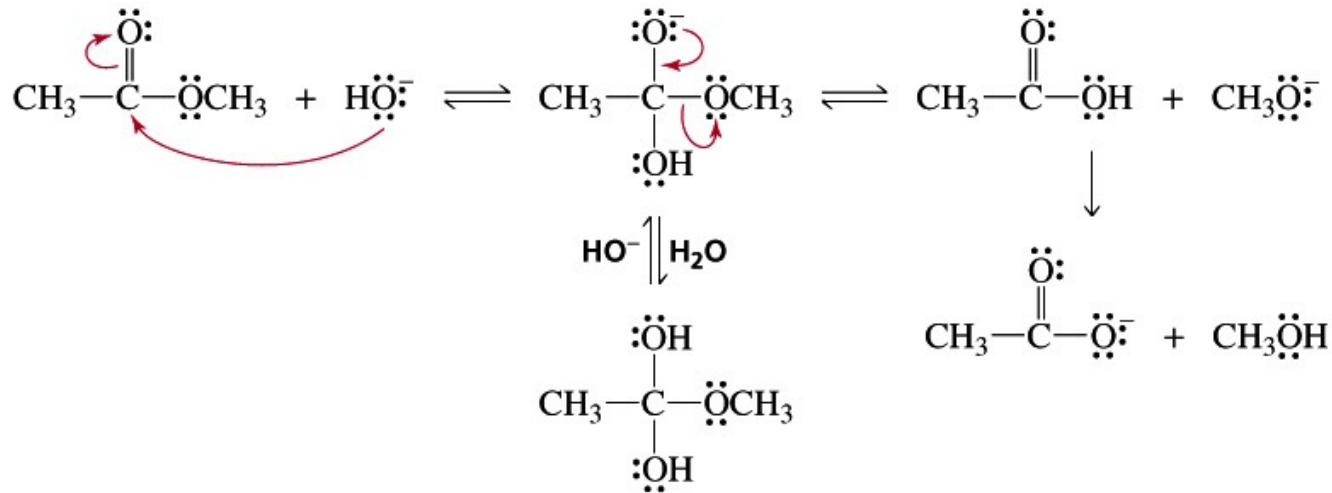
- Os ésteres são hidrolisados apenas lentamente, mesmo em água em ebulição
- A hidrólise torna-se mais rápida se os ésteres são aquecidos com solução aquosa ácida ou básica
- A hidrólise em solução aquosa ácida é o inverso da esterificação de Fischer
 - *o papel da catálise ácida é protonar o oxigênio carbonílico e assim aumentar o caráter eletrofílico do carbono frente ao ataque da água para formar o intermediário tetraédrico*
 - *a clivagem deste intermediário fornece o ácido carboxílico e o álcool*



Reação de Ésteres com H₂O

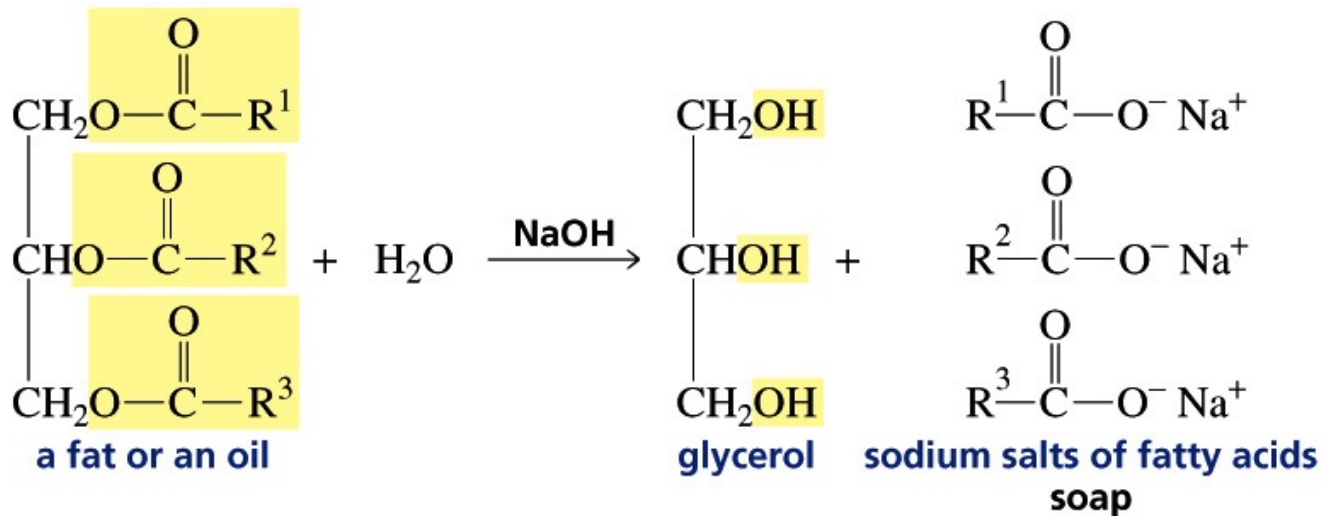
- Cada mol de éster hidrolisado requer um mol de base, por esta razão, a hidrólise de ésteres em solução aquosa básica é dita ser promovida por base e não catalisada

mechanism for hydroxide-ion-promoted hydrolysis of an ester



Reação de Ésteres com H₂O

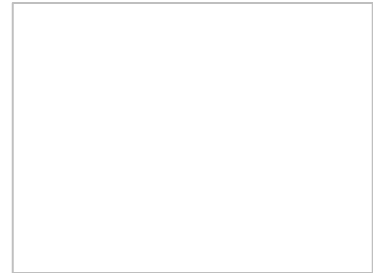
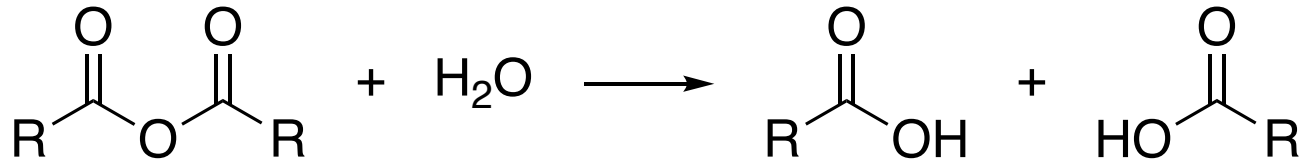
- A hidrólise de um éster em solução aquosa básica é freqüentemente denominada saponificação





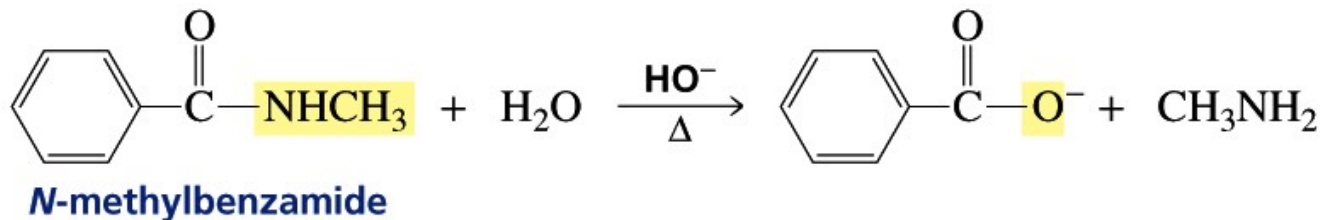
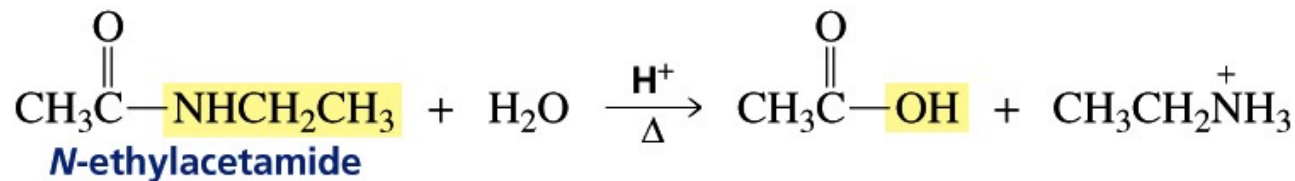
Reação H₂O com anidridos

- Anidridos de baixa massa molecular reagem facilmente com água, fornecendo duas moléculas de ácidos carboxílicos
- Anidridos de alta massa molecular também reagem com água, porém menos facilmente



Reação de Amidas com H₂O

- A hidrólise de uma amida em solução aquosa ácida requer 1 mol de ácido por mol de amida

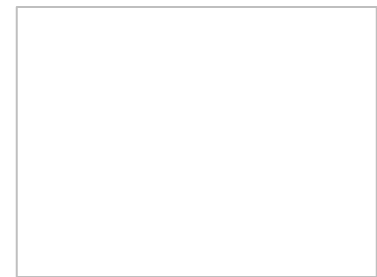
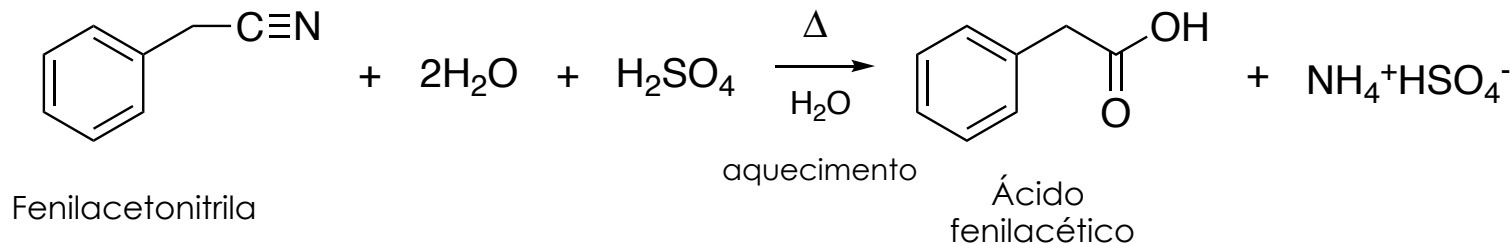


- Mecanismo similar ao da hidrólise de éster



Reação de Nitrilas com H₂O

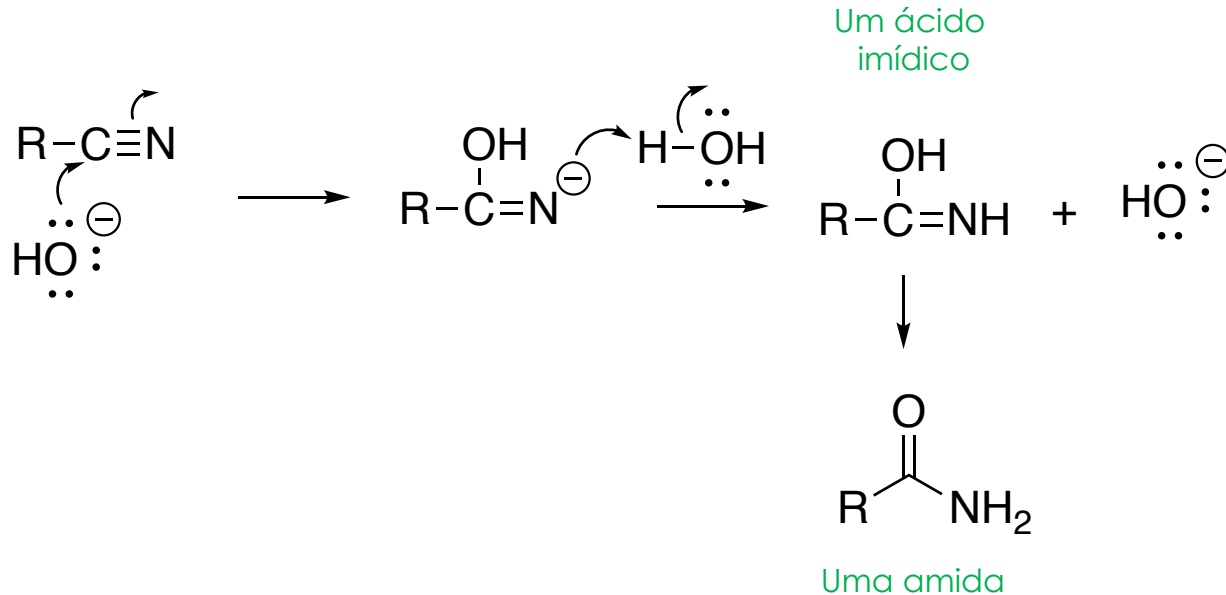
- O grupo ciano de uma nitrila é hidrolisado em solução aquosa ácida para um grupo carboxila e o íon amônio





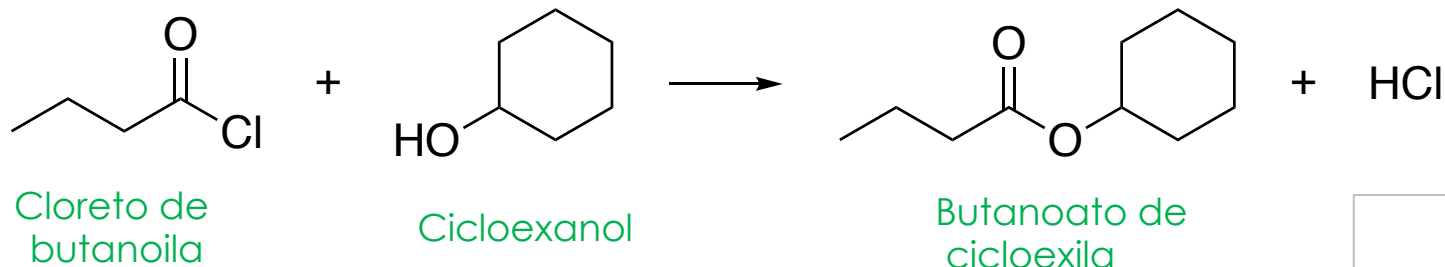
Reação de Nitrilas com H₂O

- O grupo ciano de uma nitrila é hidrolisado em solução aquosa básica para gerar uma amida



Reação de RCOCl com alcoóis

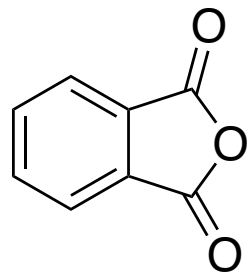
- Haletos de ácido reagem com alcoóis para fornecer ésteres
 - devido ao fato dos haletos de ácido serem tão reativos, mesmo frente a nucleófilos fracos tais como alcoóis, nenhum catalisador é necessário
 - em reações onde o álcool ou o éster resultante forem sensíveis ao HCl formado, utiliza-se uma amina terciária para neutralizar o ácido





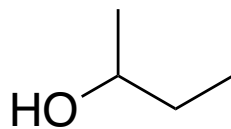
Reação de anidridos com alcoóis

- Os anidridos reagem com alcoóis para fornecer um mol de éster e um mol de ácido carboxílico

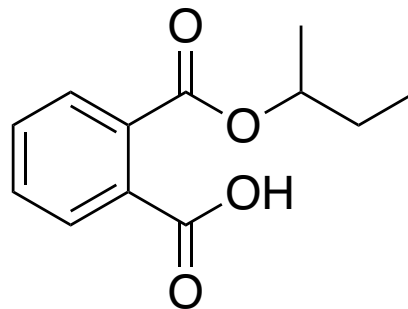


Anidrido
Ftálico

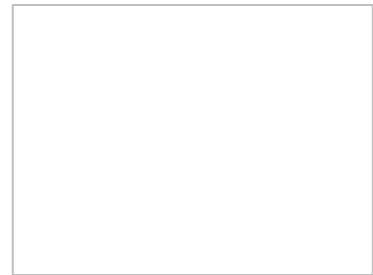
+



2-Butanol



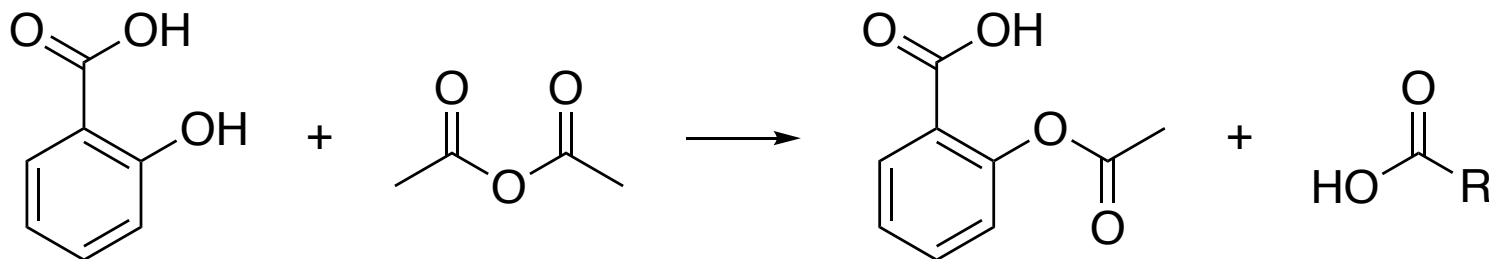
Hidrogeno-ftalato de
sec-Butila





Reação de anidridos com alcoóis

- A aspirina é sintetizada pelo tratamento do ácido salicílico com anidrido acético



Ácido
2-hidroxibenzóico

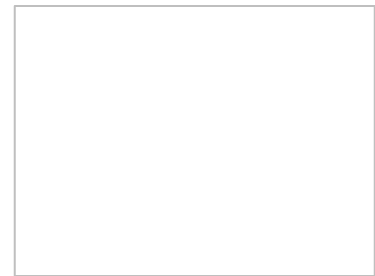
(Ácido salicílico)

Anidrido
acético

Ácido
Acetilsalicílico

(Aspirina)

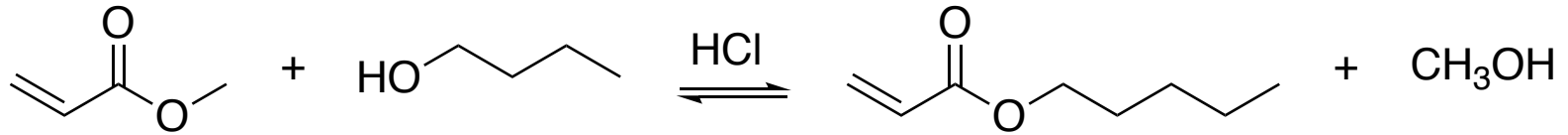
Ácido
acético





Reação ésteres com alcoóis

- Ésteres reagem com alcoóis na presença de ácido (catálise) em uma reação denominada transesterificação, uma reação de equilíbrio



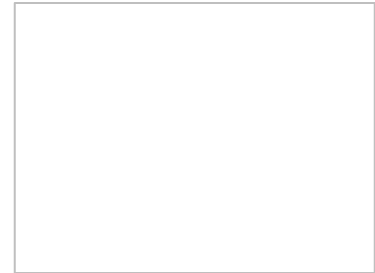
Propenoato
de metila

1-Butanol
(pe 117° C)

Propenoato de butila
(Acrilato de butila)
(pe 147° C)

Metanol
(65°)

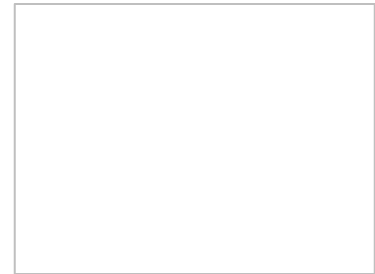
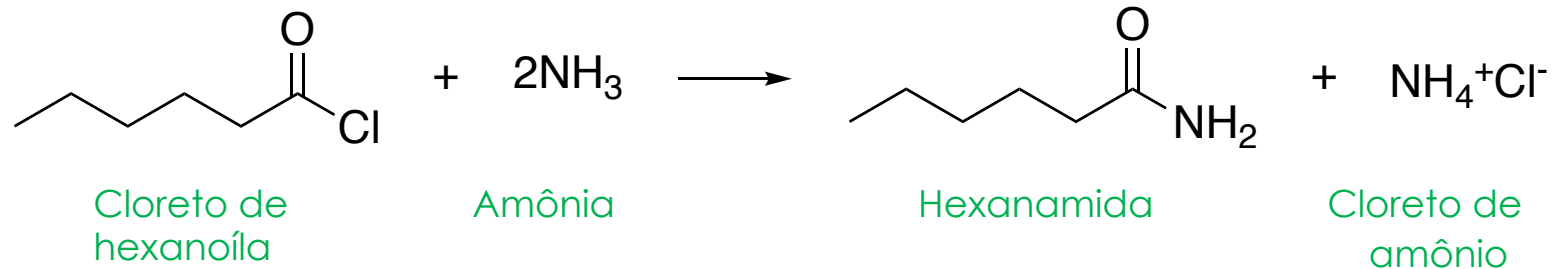
(Acrilato
de metila)
(pe 81° C)





Reação de RCOCl com amônia

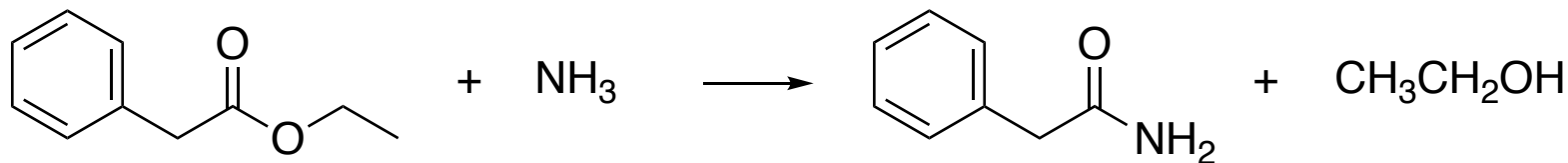
- Haletos de acila reagem com amônia e aminas 1^{as} e 2^{as} para formar amidas
 - 2 mol da amina são necessários por mol do cloreto de acila





Reação de ésteres com amônia

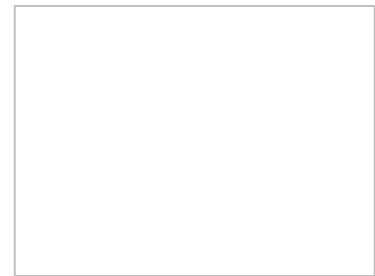
- Os ésteres reagem com amônia e aminas 1^{as} e 2^{as} para formar amidas
 - os ésteres são menos reativos do que os haletos de acila e anidridos



Fenilacetato de etila

Fenilacetamida

- As amidas não reagem com amônia ou aminas 1^{as} e 2^{as}





Interconversão

- Reatividades relativas dos derivados de ácidos carboxílicos

