



Substituição Nucleofílica à carbonila

Artur Galiza



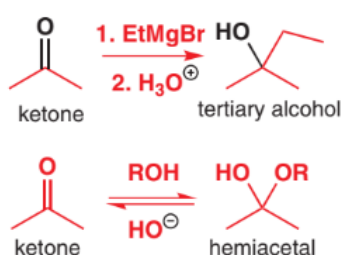
Introdução

Você já está familiarizado com as reações de compostos contendo grupos carbonila. Aldeídos e cetonas reagem com nucleófilos no átomo de carbono do grupo carbonila para produzir produtos contendo grupos hidroxila. Como o grupo carbonila é um bom eletrófilo, ele reage com uma ampla gama de diferentes nucleófilos.

Neste material, vamos analisar algumas outras reações do grupo carbonila - e revisitar algumas das que mencionamos no material de adição a carbonila. A diferença é que este passo é seguido por outras etapas mecanísticas, o que significa que as reações globais não são apenas adições, mas também substituições.

1 O produto da adição nem sempre é estável

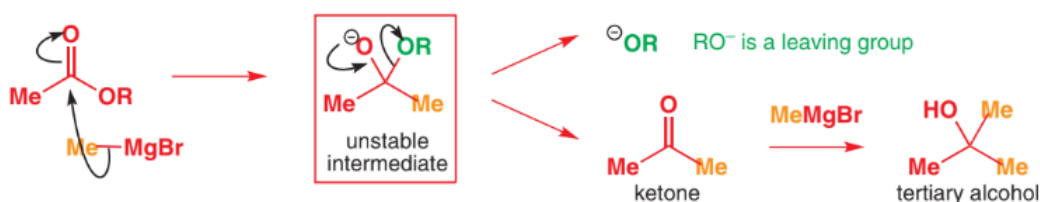
A adição de um reagente de Grignard a um aldeído ou cetona produz um alquilóxido estável, que pode ser protonado com ácido para produzir um álcool. O mesmo não é verdadeiro para a adição de um álcool a um grupo carbonila na presença de uma base - no Capítulo 6, desenhamos uma seta reversível de equilíbrio para essa transformação e afirmamos que o produto, um hemiacetal, é formado em grande parte apenas se for cíclico.



A razão para essa instabilidade é que RO⁻ é facilmente expulso da molécula. Chamamos de grupos de saída ou abandonadores aqueles grupos que podem ser expulsos das moléculas, geralmente levando consigo uma carga negativa. Para mais informações sobre grupos de saída acesse o material de substituição nucleofílica em haletos de alquila.

Portanto, se o nucleófilo também for um grupo de saída, há uma chance de que ele seja perdido e que o grupo carbonila se forme novamente - em outras palavras, a reação será reversível. A energia liberada na formação da ligação C=O (energia de ligação de aproximadamente 720 kJ mol⁻¹ compensa a perda de duas ligações simples C-O (cerca de 350 kJ mol⁻¹ cada), uma das razões para a instabilidade do produto hemiacetal nesse caso.

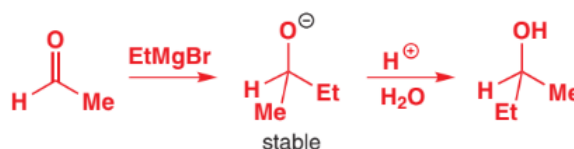
A mesma coisa pode acontecer se o composto carbonila inicial contiver um potencial grupo saída. O intermediário instável carregado negativamente na caixa vermelha abaixo é formado quando um reagente de Grignard é adicionado a um éster e então, caso o grupo OR seja um bom grupo de saída há a opção de expulsá-lo.



Novamente, ele colapsa com a perda de RO^- como grupo saída. Desta vez, no entanto, não retornamos aos materiais de partida: em vez disso, fizemos um novo composto (uma cetona) por meio de uma reação de substituição o grupo OR do material de partida foi substituído pelo grupo Me do produto. Na verdade, o produto cetona pode reagir com o reagente de Grignard uma segunda vez para dar um álcool terciário. Mais tarde neste material, discutiremos por que a reação não para na cetona.

1.1 Por que esse intermediário não é estável?

O alquilóxido formado pela adição de um reagente de Grignard a um aldeído ou cetona é estável, durando tempo suficiente para ser protonado durante o trabalho com ácido, resultando em um álcool como produto.



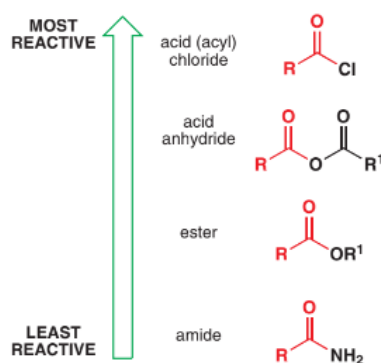
Intermediários tetraédricos são de maneira similar formados pela adição de um nucleófilo, como etanol em meio básico, ao grupo carbonila do cloreto de acetila, mas esses intermediários tetraédricos são instáveis. Por que eles são instáveis? A resposta está relacionada à capacidade do grupo de saída. Uma vez que o nucleófilo tenha adicionado ao composto carbonila, a estabilidade do produto (ou intermediário tetraédrico) depende de quão bons os grupos ligados ao novo átomo de carbono tetraédrico são em sair com a carga negativa. Para que o intermediário tetraédrico colapse (e, portanto, seja apenas um intermediário e não o produto final), um dos grupos deve ser capaz de sair e levar consigo a carga negativa do ânion alquilóxido formado na adição.



O íon mais estável será o melhor grupo saída. Havia três opções para o grupo saída: Cl^- , EtO^- ou Me^- . Me^- não, porque é muito instável, o que significa que Me^- deve ser um grupo saída muito ruim. EtO^- não é tão ruim os sais de alquilóxido são estáveis, mas ainda são bases fortes e reativas. No entanto, Cl^- é o melhor grupo saída: íons Cl^- são perfeitamente estáveis e bastante inativos, e felizmente levam consigo a carga negativa do átomo de oxigênio.

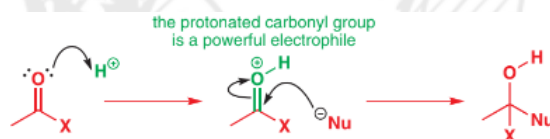
2 Nem todos os derivados de ácidos reagem da mesma forma

Podemos listar os derivados de ácidos carboxílicos comuns em uma 'hierarquia' de reatividade, com os mais reativos no topo e os menos reativos na parte inferior. O nucleófilo é o mesmo em cada caso (água), assim como o produto, o ácido carboxílico, mas os eletrófilos variam de muito reativos a não reativos. As condições necessárias para uma reação bem-sucedida mostram o quão grande é a variação na reatividade. Os cloretos de ácido reagem violentamente com a água. As amidas requerem refluxo com NaOH ou HCl concentrado em um tubo selado a 100 °C durante a noite. Vimos que essa hierarquia se deve em parte à qualidade do grupo saída (os grupos no topo são os melhores). Mas também depende da reatividade dos derivados do ácido.

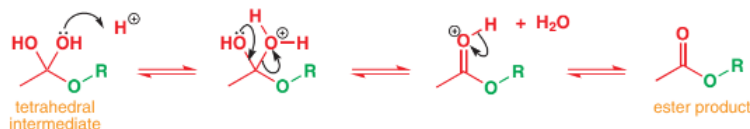


2.1 O que podemos fazer para modificar a reatividade?

Os pares de elétrons livres de um grupo carbonila podem ser protonados por ácido. Apenas ácidos fortes são suficientemente poderosos para protonar grupos carbonila. No entanto, mesmo com proporções (protonado: não protonado) tão baixas, elas são suficientes para aumentar enormemente a taxa de reações de substituição nos grupos carbonila, porque aqueles grupos carbonila que são protonados se tornam eletrófilos extremamente poderosos. É por isso que os álcoois reagem com ácidos carboxílicos sob catálise ácida. O ácido (geralmente HCl ou H₂SO₄) protona reversivelmente uma pequena porcentagem das moléculas de ácido carboxílico, e os ácidos carboxílicos protonados são extremamente suscetíveis ao ataque de até mesmo um nucleófilo fraco, como um álcool. Isso é a primeira metade da reação:



Esse intermediário tetraédrico é instável porque a energia a ser ganha ao reformar uma ligação C=O é maior do que a energia usada para quebrar duas ligações C-O. Do jeito que o intermediário está, nenhum dos grupos de saída (R^- , HO^- ou RO^-) é muito bom. No entanto, a ajuda vem novamente com o catalisador ácido. Ele pode protonar qualquer um dos átomos de oxigênio reversivelmente. Novamente, apenas uma proporção muito pequena de moléculas é protonada a qualquer momento, mas, uma vez que o átomo de oxigênio de, por exemplo, um dos grupos OH seja protonado, ele se torna um grupo de saída muito melhor (água em vez de OH^-). A perda de ROH do intermediário tetraédrico também é possível: isso leva de volta aos materiais de partida - daí a seta de equilíbrio no esquema acima. A perda de H_2O é mais produtiva e leva a reação adiante para o produto éster.

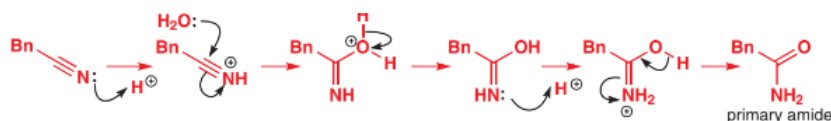


3 Reações gerais

3.1 Hidrólise de nitrilas

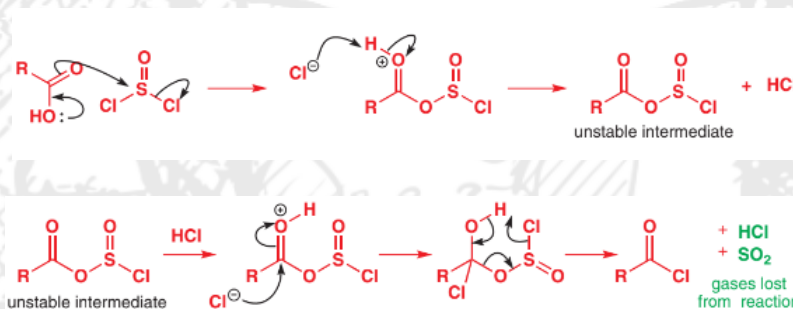
As nitrilas estão intimamente relacionados com as amidas. Eles podem ser vistos como amidas primárias que perderam uma molécula de água e, de fato, podem ser produzidos pela desidratação de

amidas primárias. Elas podem ser hidrolisadas da mesma forma que as amidas também. A adição de água à nitrila protonado produz uma amida primária, e a hidrólise dessa amida gera ácido carboxílico e amônia.



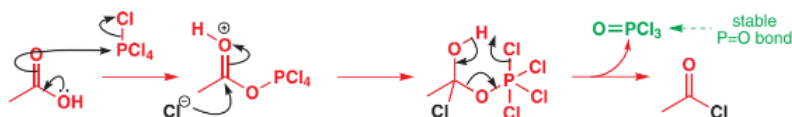
4 Cloretos de acila podem ser feitos apartir de $SOCl_2$ e PCl_5

O que precisamos é de um reagente que transforme o grupo saída ruim OH^- em um bom grupo saída. Um ácido forte faz isso protonando o OH^- , permitindo que ele saia como H_2O . Nesta seção, examinamos dois reagentes adicionais, $SOCl_2$ e PCl_5 , que convertem o grupo OH de um ácido carboxílico e também o transformam em um bom grupo saída. O cloreto de tionila, $SOCl_2$, reage com ácidos carboxílicos para produzir cloretos de acila. Este líquido é eletrofílico no átomo de enxofre (como você pode esperar com dois átomos de cloro e um átomo de oxigênio ligados) e é atacado por ácidos carboxílicos para produzir um intermediário instável e altamente eletrofílico.

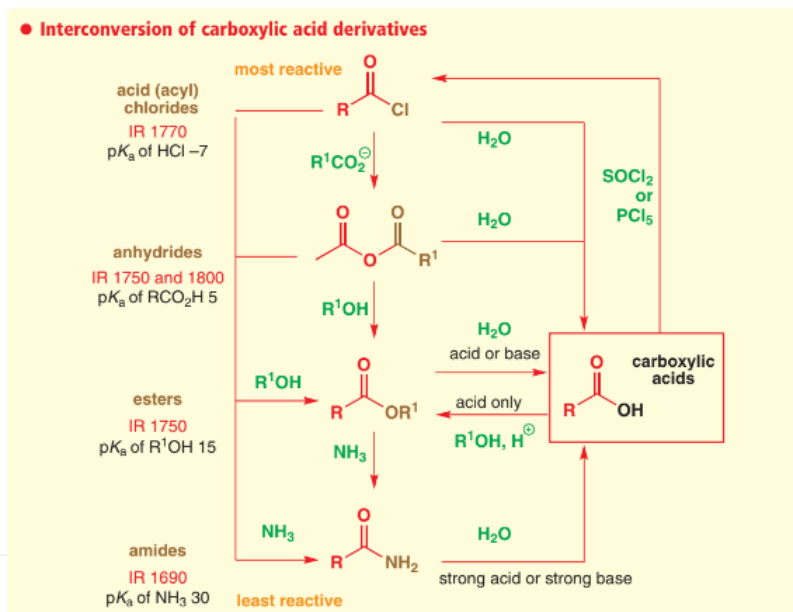


Podemos ver que o oxigênio do ácido vai parar no enxofre, formando um bom grupo de saída, SO_2 que junto com o HCl fazem a reação ter o ΔG negativo

Agora, o pentacloreto de fósforo reage de forma similar ao formar um bom grupo abandonador com o oxigênio, só que para essa reação, a força motriz se baseia na força da ligação $O=P$, que é uma ligação muito forte. Embora o HCl esteja envolvido nessa reação, ele não pode ser usado como único reagente para a formação de cloretos de ácido. É necessário ter um composto de enxofre ou fósforo para remover o oxigênio. O mecanismo é semelhante - tente escrevê-lo antes de olhar o esquema abaixo.



De uma maneira geral, temos o seguinte esquema:

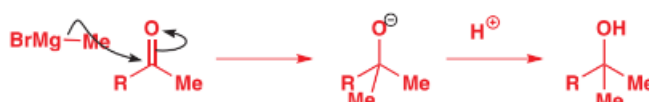


5 Fazer cetonas a partir de ésteres, o problema:

A substituição do grupo OR de um éster por um grupo R nos daria uma cetona. Portanto, você poderia pensar que a reação de um éster com um organolítio ou reagente de Grignard seria uma boa maneira de produzir cetonas. No entanto, se tentarmos a reação, algo diferente acontece.



Duas moléculas de Grignard foram incorporadas e obtivemos um álcool! Se observarmos o mecanismo, podemos entender por que isso ocorre. Primeiramente, como seria de esperar, o reagente de Grignard nucleofílico ataca o grupo carbonila para formar um intermediário tetraédrico. O único grupo de saída razoável é RO⁻, então ele se separa para nos dar a cetona que pretendíamos fazer. A próxima molécula do reagente de Grignard tem uma escolha. Pode reagir com o composto de éster do material de partida ou com a cetona recém-formada. As cetonas são mais eletrofílicas do que os ésteres, então o reagente de Grignard prefere reagir com a cetona. Um ânion alquilóxido estável é formado, que fornece o álcool terciário durante o trabalho com ácido.



6 A solução

Observamos que o problema desse tipo de meio reacional é que o produto é mais reativo que o reagente de partida, então precisamos fazer o contrário, o reagente inicial precisa ser mais reativo que o produto. Uma opção é usar cloretos de acila que são mais reativos que cetonas

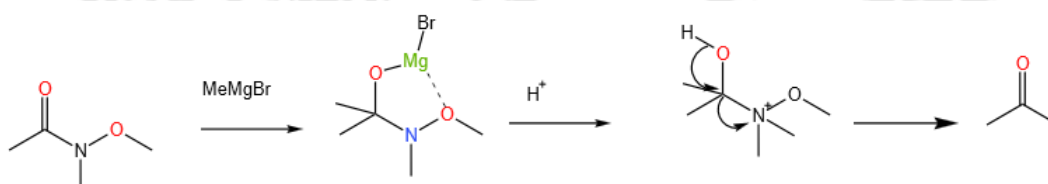
Outra solução, mais engenhosa que essa são as amidas de Weinreb, batizadas pelo nome de seu criador, elas são n-metóxi-n-metil-amidas que o intermediário tetraédrico é estabilizado por quelação, isso é, coordenação de pares de elétrons livres a centros metálicos



Em que a estrutura do intermediário seria a seguinte:



O intermediário é estável e só irá colapsar até ser colocado o meio ácido no sistema.



7 Para resumir

Em toda reação você deve fazer as seguintes perguntas:

1. A carbonila é suficientemente eletrofílica?
2. O nucleófilo é bom?
3. Qual grupo abandonador é melhor, o nucleófilo ou o grupo que já estava na carbonila?
4. O produto é mais ou menos reativo que o reagente?

Para mais conteúdos em detalhe acesse o livro Química Orgânica do autor Jonathan Clayden