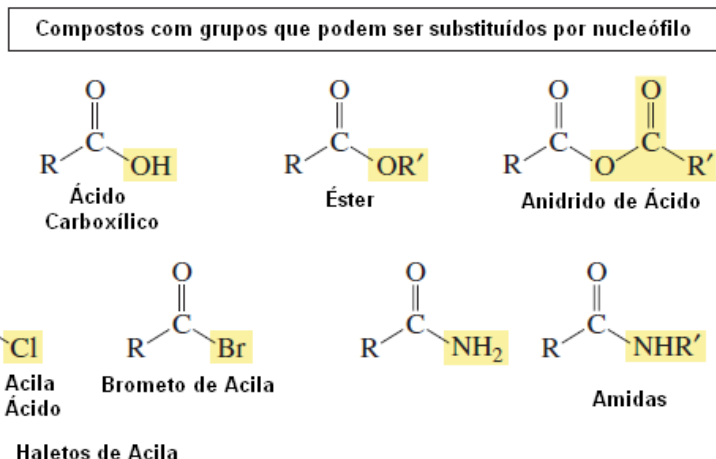


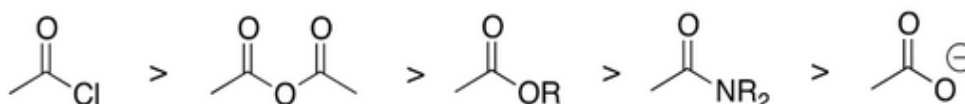
Reações de Substituição Nucleofílica Acílica

Estas reações ocorrem em compostos carbonilados possuidores de um grupo que pode servir como grupo abandonador. Estes compostos são os chamados derivados de ácidos carboxílicos.



Para melhor entender o comportamento destes compostos é importante conhecer a estrutura e ponderar sobre a eletrofilicidade do grupo carbonila e habilidade do grupo abandonador em cada caso.

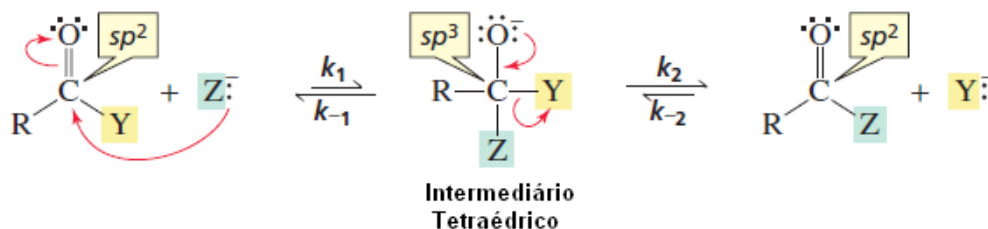
A **ordem geral de reatividade para reações de substituição nucleofílica** pode ser observada abaixo.



Em geral, quando tem-se grupos **doadores de elétrons** ligados a carbonila, a **eletrofilicidade diminui** e portanto a reatividade frente a nucleófilos também. Já, quando tem-se grupos **retiradores de elétrons** a **reatividade aumenta**.

A **Teoria do Orbital Molecular** explica este aumento da reatividade na presença de grupos retiradores pela diminuição da energia do LUMO que é o orbital π^* da C=O. Como a reatividade depende da diferença de energia entre HOMO do Nu e LUMO do eletrófilo, com a diminuição da energia do LUMO ocorre o aumento da reatividade.

O **mecanismo da reação de substituição nucleofílica acílica** ocorre como mostrado abaixo:



Etapa 1: Adição do Nucleófilo

Etapa 2: Eliminação do GA

Quando um nucleófilo ataca a C=O, a ligação π C-O quebra e um intermediário é formado. O intermediário é tetraédrico, ou seja, o carbono passa de sp^2 a sp^3 . O par de elétrons do oxigênio reconstitui a ligação π C-O e ou **Y** ou **Z** é expelido com o par de elétrons da ligação.

Sobre o mecanismo reacional, o nucleófilo ataca o carbono formando uma nova ligação C-Nu. O carbono é atacado, pois como vimos anteriormente o orbital antiligante da ligação π C-O (LUMO da carbonila) é mais pronunciado neste átomo para compensar a maior participação do oxigênio no orbital π ligante. Além disto, a diferença de eletronegatividade polariza a ligação em favor do oxigênio, deixando uma carga parcial positiva no carbono. O ataque leva a um intermediário tetraédrico que elimina a base mais fraca. Com isto temos que:

Quando **Z** é menos básico: nenhum produto novo é formado

Quando **Y** é menos básico: produto é formado

Basicidade similar: equilíbrio

1. Reações de Ácidos Carboxílicos

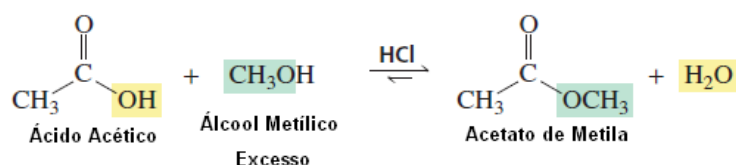
Substituição nucleofílica deve ocorrer com o composto na sua forma ácida. A desprotonação (que ocorre em meio básico) levaria ao carboxilato que é uma espécie fracamente nucleofílica.

Quando o Nu é íon haleto ou carboxilato a reação não ocorre, pois estas espécies são melhores GA que o OH.

Reações de Esterificação (Reação com um álcool)

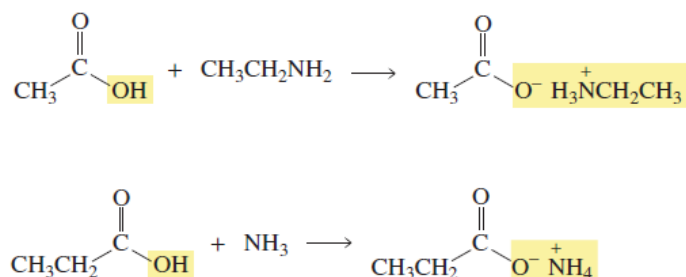
Ácidos Carboxílicos reagem com álcoois para formar ésteres. Como OH^- e OR^- tem basicidade similar, a reação é um equilíbrio. Para deslocar o equilíbrio para formação do éster pode-se utilizar excesso de álcool no meio reacional.

As condições reacionais devem ter meio ácido. Este meio ácido tem função de catálise e de realizar a manutenção da forma ácida do ácido carboxílico.



Reação com aminas

Ácidos carboxílicos não reagem com amidas, pois a basicidade das aminas os desprotonam levando ao carboxilato. Nem mesmo em ácido fortes esta reação ocorre, pois protonaria a amina levando a inativação como Nu.

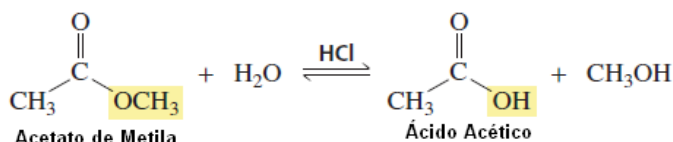


2. Reações de Ésteres

Novamente, **não reagem com íons halogênio ou carboxilato** pelo mesmo motivo descrito anteriormente.

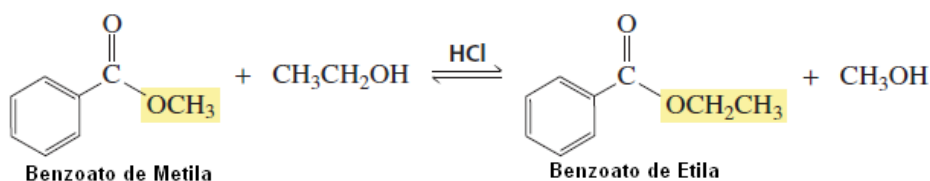
Hidrólise (Reação com água)

Ésteres reagem com água levando a ácidos carboxílicos (reação reversa da esterificação). Como explicado anteriormente a reação é um equilíbrio. Pode-se deslocar o equilíbrio para o produto (ácido carboxílico) utilizando excesso de água e destilando do álcool liberado.



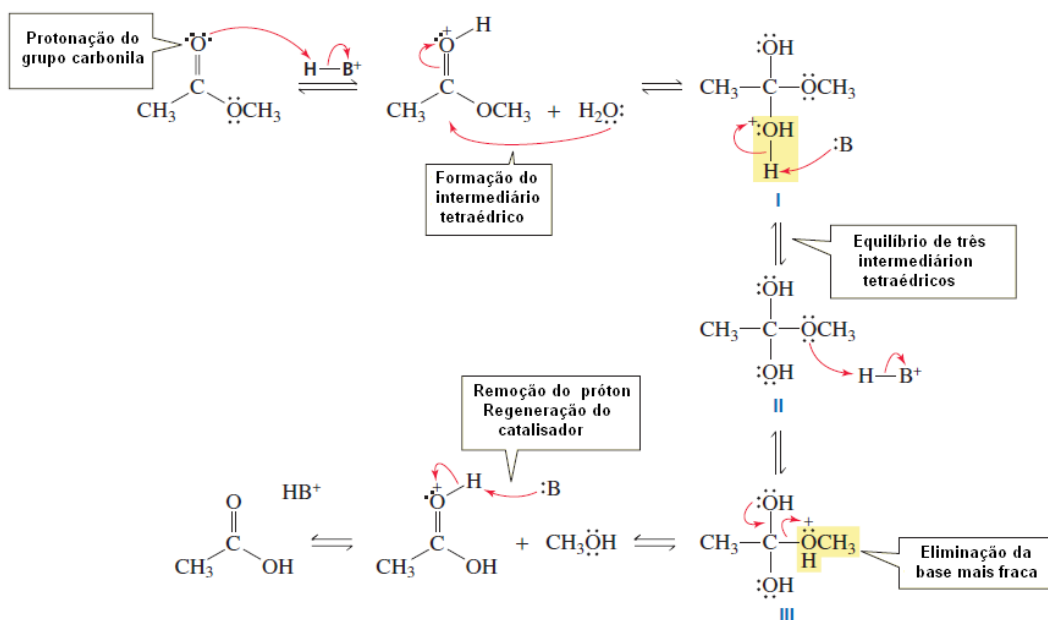
Transesterificação (reação com álcool)

A reação de um éster com álcool levando a um éster diferente é chamada transesterificação. Esta reação é um equilíbrio. Novamente excesso do álcool no meio reacional desloca o equilíbrio para o produto.



A hidrólise e transesterificação podem ser catalisadas por ácido.

O meio ácido acelera as etapas lentas: formação do intermediário tetraédrico e seu colapso.

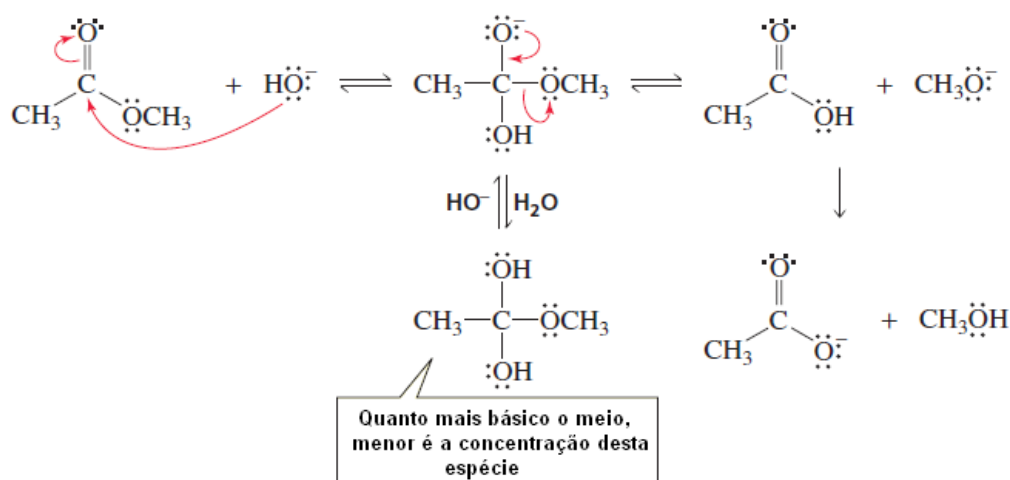


Em uma hidrólise catalisada por ácido a primeira etapa é a protonação do oxigênio da carbonila. Este átomo é protonado porque é o que tem maior densidade eletrônica. Na segunda etapa, a água ataca, levando a um intermediário tetraédrico protonado que está em equilíbrio com a forma não

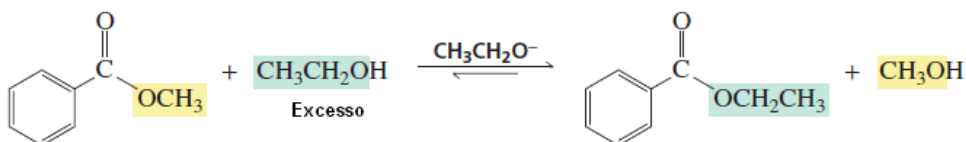
protonada. Ambos OH ou OR podem estar protonados, pois tem basicidade similar. Os 3 intermediários são formados, com OH protonado, com OR protonado ou não protonado. A quantidade de cada intermediário depende do pH da solução e dos valores de pKa dos intermediários protonados. Quando o intermediário I colapsa, ele expelle água que é a base mais fraca (mais fraca que RO^-), formando o éster novamente. Quando o intermediário III colapsa, expelle ROH que é base mais fraca que HO^- , formando o ácido carboxílico. O intermediário II tem menor chances de expelir um dos grupos, pois HO^- e RO^- são bases mais fortes.

A hidrólise de ésteres também pode ser acelerada por utilização de soluções básicas. Neste caso, o íon hidróxido formado no meio básico acelera as etapas lentas da reação. A última etapa que é a formação do carboxilato é uma reação irreversível, pois esta espécie não é uma espécie eletrofílica. Portanto, a hidrólise em meio básico, ao contrário do que ocorre em meio ácido, não é reversível.

O íon hidróxido é consumido na reação e é, portanto, um reagente e não um catalisador (hidrólise promovida por hidróxido).



Similarmente, transesterificações e esterificações podem ser aceleradas por RO^- (criado em meio básico).

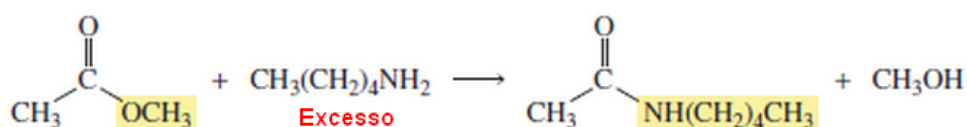


Reação com aminas: formação de amidas

A reação de ésteres com aminas é rápida pois aminas são bem nucleofílicas. A reação está deslocada no sentido do produto, já que o grupo amina é pior GA.

Esta metodologia não pode ser catalisada por ácido, pois isto diminuiria a nucleofilicidade da amina utilizada como reagente (através de protonação).

Pode-se ainda acelerar a reação pelo uso de excesso de amina e destilação do álcool formado como sub-produto.

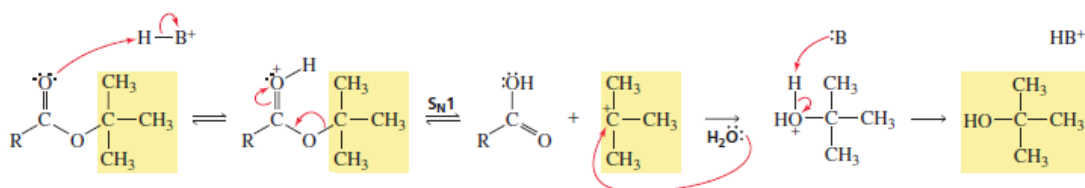


O tipo de éster utilizado nas reações é importante

Ésteres com GAs melhores reagem mais rápido.



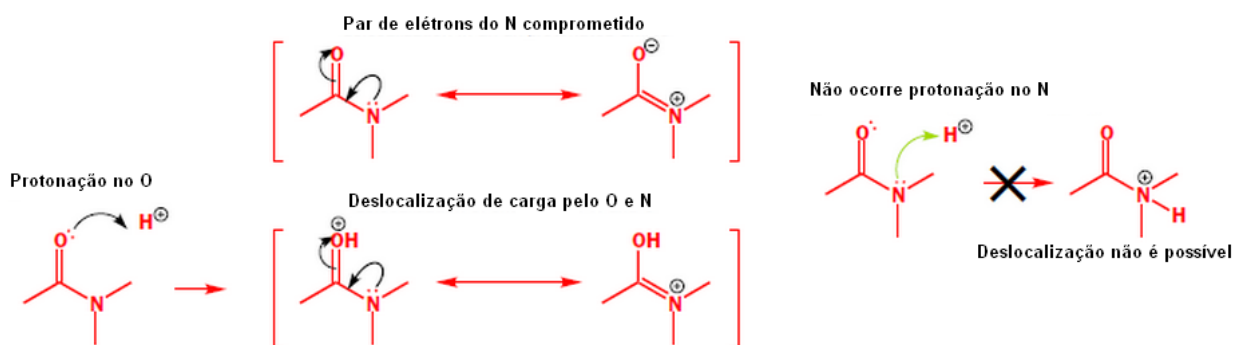
Além disto, a hidrólise de ésteres com grupos alquila terciários é mais rápida e ocorre através de mecanismo diferente.



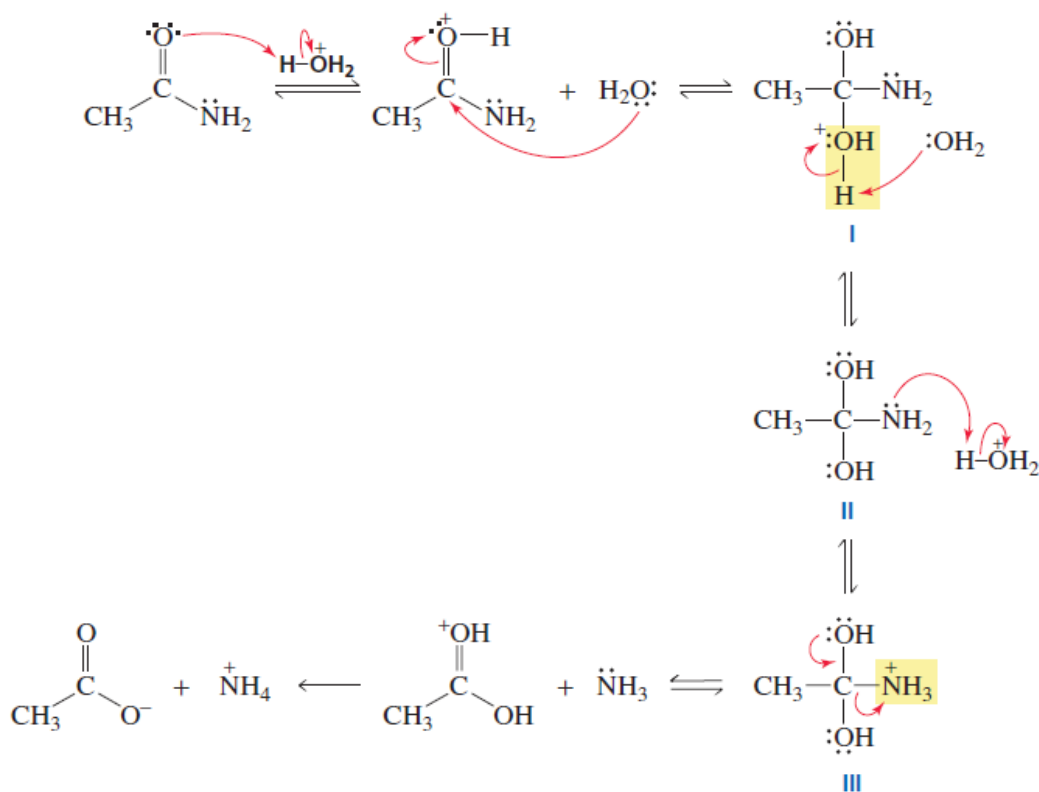
3. Reações de amidas

As amidas não são muito reativas e **não reagem com íons halogênio e álcoois** (todas estas espécies são melhores GA que aminas). **Com água, reagem somente aquecendo e na presença de ácido.**

A protonação em meio ácido leva a protonação do oxigênio da carbonila e não do nitrogênio (mesmo este sendo, geralmente, mais básico). Isto ocorre, porque os pares de elétrons do nitrogênio estão comprometidos com a deslocalização.



O mecanismo reacional é similar ao que já foi visto. Ocorre o ataque do nucleófilo e a formação do intermediário tetraédrico e, após, a formação do produto.

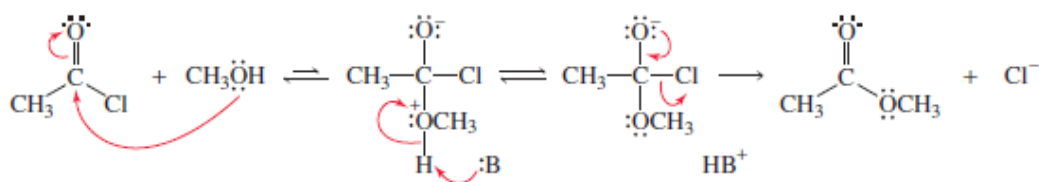


O intermediário pode estar protonado no oxigênio ou no nitrogênio, ou ainda não protonado. A protonação do nitrogênio é favorecida, pois NH_2 é base mais forte. Dentre os dois possíveis GA para o intermediário favorecido (espécie III), HO^- ou NH_3 , a amônia é base mais fraca e é expelida formando o ácido carboxílico. Como NH_3 ainda é básico e o H do ácido carboxílico é ácido, ocorre desprotonação levando ao carboxilato prevenindo a reação reversa.

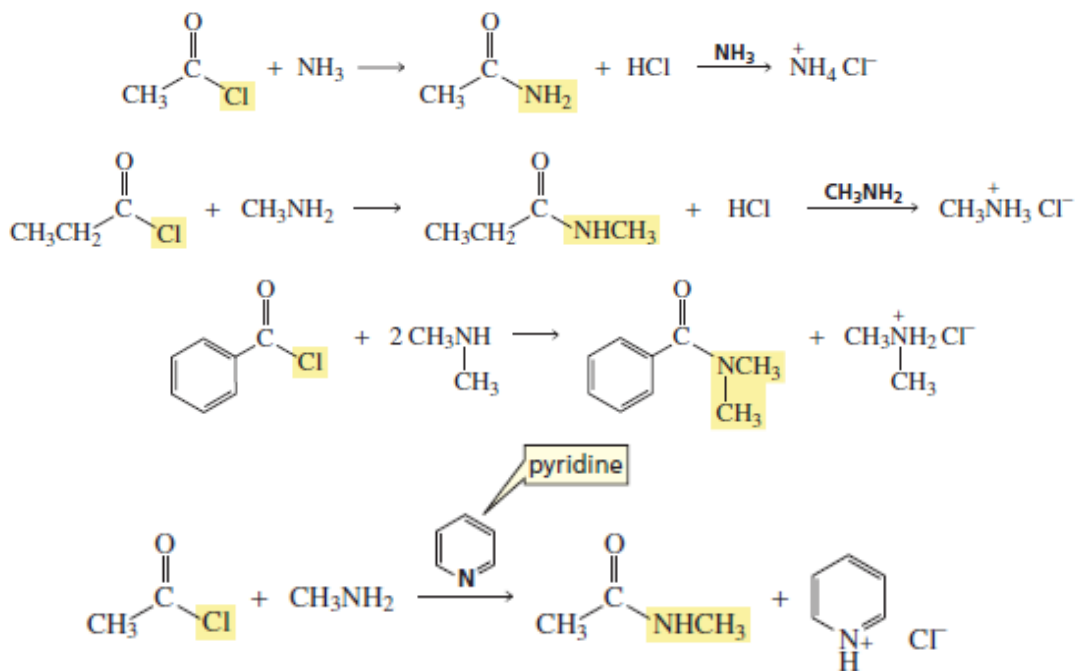
4. Reações com cloretos de acila

Cloretos de acila ou cloretos de ácido são muito reativos. **Estes compostos reagem com carboxilato formando anidridos, com álcoois formando éster, com água levando a ácidos carboxílicos e com aminas formando amidas.** Isto ocorre porque o Cl^- é melhor GA em todos os casos.

O mecanismo é mesmo citado até então.



Com aminas, o HCl formado como sub-produto protona a amina sem reagir. Este fato desativa a amina como nucleófilo. Com isto, é necessário o dobro de amina ou presença de uma amina terciária (que age como base). Aminas terciárias não formam produto estável de substituição nucleofílica acílica (levariam a produto carregado no nitrogênio).

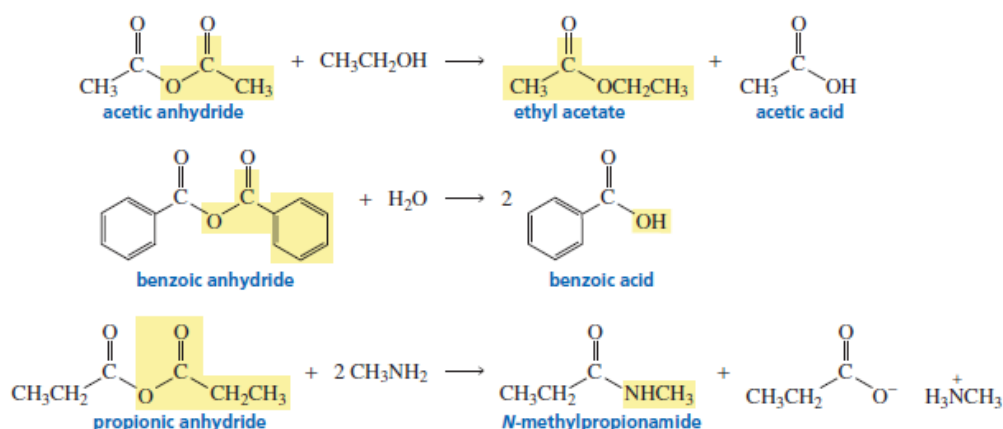


5. Reações com Anidrido de ácido

Não reagem com cloretos, pois o Cl^- é melhor GA que o carboxilato.

Reagem com água, álcoois e aminas.

Levam sempre ao produto principal (ácido carboxílico, éster ou amida) e um ácido carboxílico ou um carboxilato (no caso de reação com aminas). Excesso de amina é necessário para formação de amida, já que o ácido carboxílico formado como sub-produto protona a amina e a desativa como Nu.

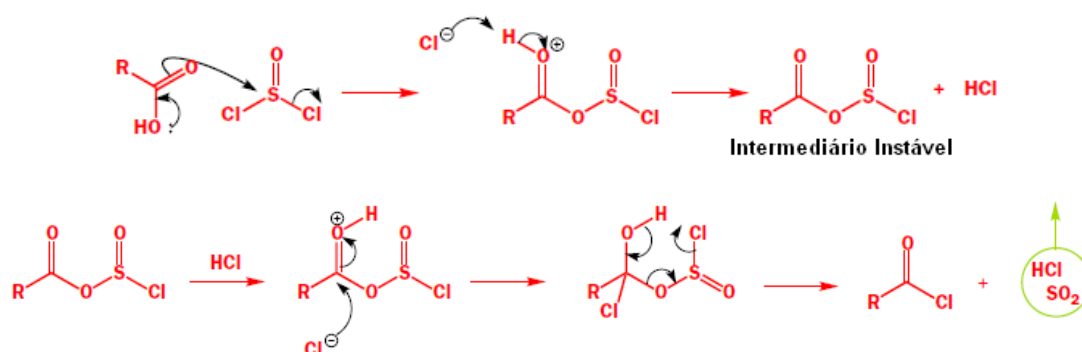


6. Formação de Cloretos de Acila a partir de Ácidos Carboxílicos

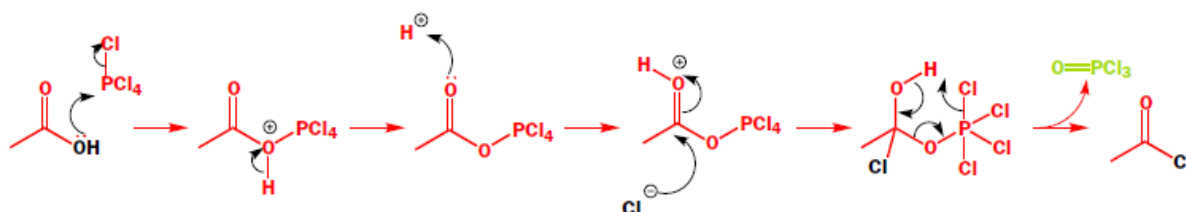
Esta reação passa pela transformação do $^- \text{OH}$ em um bom GA. Isto pode acontecer em meio ácido, que leva a protonação levando a eliminação

de água. No entanto, o HCl não consegue sozinho transformar ácidos em cloretos de ácidos. Por isto, geralmente, estas reações são realizadas na presença de SOCl_2 ou PCl_5 .

O SOCl_2 é um líquido volátil com cheiro forte e é eletrofílico no átomo de enxofre. Esta espécie é atacada por ácidos carboxílicos levando a uma espécie altamente eletrofílica e instável. A protonação do intermediário pelo HCl formado na reação faz com que este seja reativo suficiente para reagir com o fraco nucleófilo Cl^- . O intermediário tetraédrico é transformado em cloreto de acila, dióxido de enxofre e HCl. Esta etapa é irreversível, pois SO_2 e HCl são gases perdidos na reação.

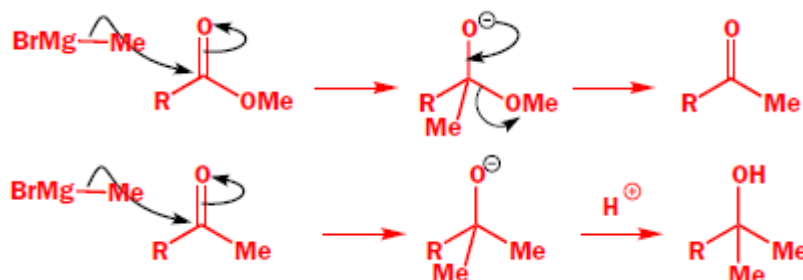


O pentacloreto de fósforo é utilizado de maneira semelhante.



7. Sintetizando Cetonas a partir de ésteres?!

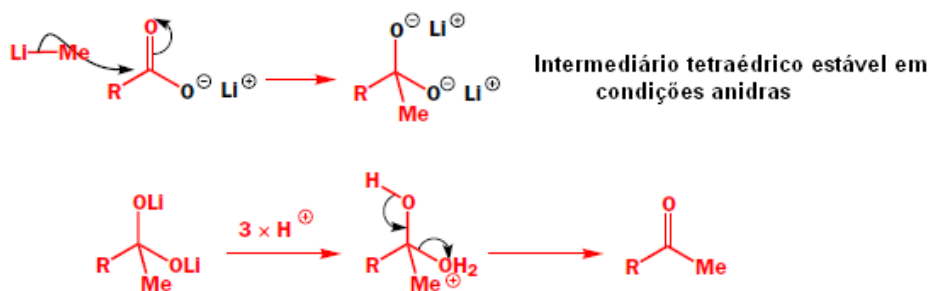
Problema: Cetona formada é mais reativa que o éster de partida.



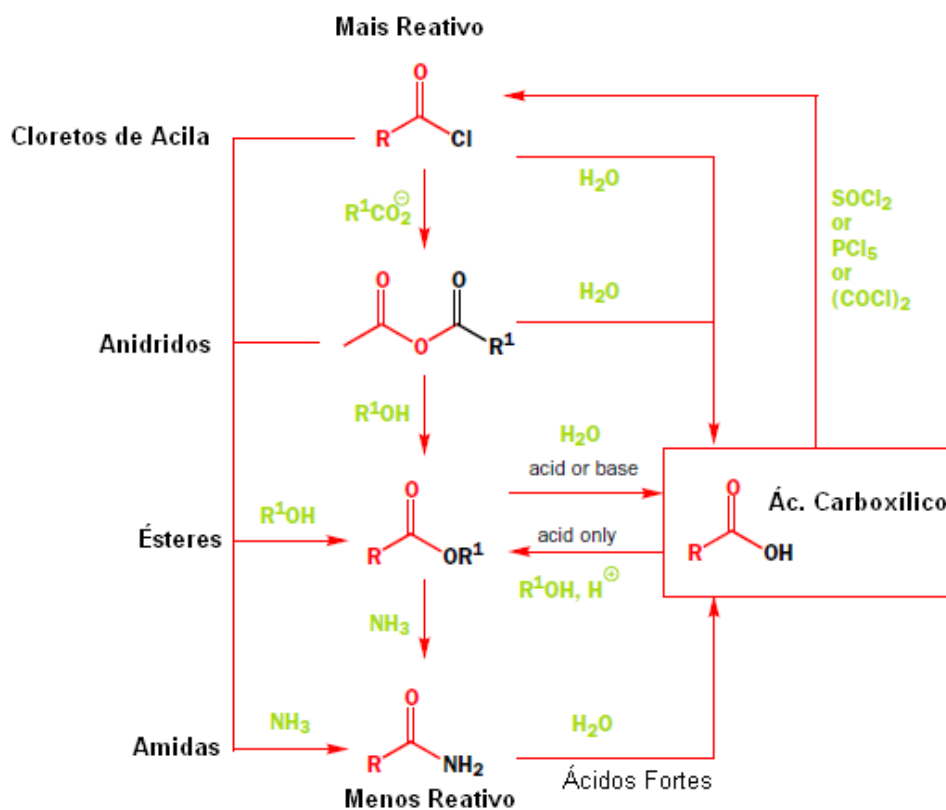
Solução: utilizar material de partida (MP) mais reativo.



Outra alternativa é fazer um intermediário tetraédrico suficientemente estável para não se transformar em cetona. Desta forma o intermediário não é reativo frente a nucleófilos. A cetona somente é formada quando a reação é isolada e o nucleófilo destruído. A reação de um ácido carboxílico com um organolítio, leva primeiro ao carboxilato de lítio. Esta espécie é pouco eletrofílica, mas o organolítio no meio é suficientemente nucleofílico para reagir. O produto é um diânion tetraédrico. Após o tratamento com água, o oxigênio é protonado e leva a cetona. A água também destrói qualquer organolítio que esteja sem reagir (não havendo possibilidade de novo ataque nucleofílico).



8. Resumo das reações em derivados de ácidos carboxílicos



9. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

