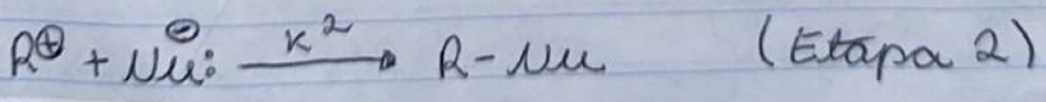
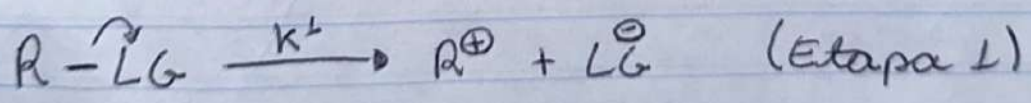


③

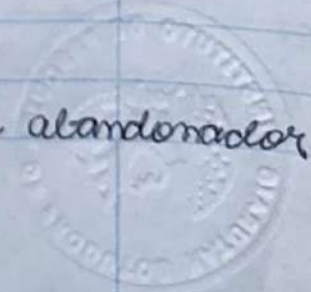
As reações de substituição em carbono saturado podem ocorrer por dois principais mecanismos, que são substituição nucleofílica unimolecular (SN1) e substituição nucleofílica bimolecular (SN2). Em ambos os casos o substrato de carbono saturado está ligado a um bom grupo abandonador, o qual é substituído por um nucleófilo.

Na SN1, a reação ocorre em duas etapas, a primeira etapa corresponde à formação de um intermediário carbocátion por um processo de dissociação heterolítica do grupo abandonador. A segunda etapa corresponde ao ataque do nucleófilo ao carbocátion, gerando o produto de substituição. A etapa limitante da velocidade da reação é a de formação do carbocátion, que normalmente corresponde à uma reação endotérmica com estado de transição tardio, que pelo Postulado de Hammond pode-se dizer que fatores que estabilizam o intermediário carbocátion também estabilizam o estado de transição (TS) da sua formação. A segunda etapa do mecanismo é rápida, de modo que o termo do nucleófilo não está presente na etapa limitante. Logo a SN1 é unimolecular, depende da natureza e concentração do substrato e em primeira ordem.

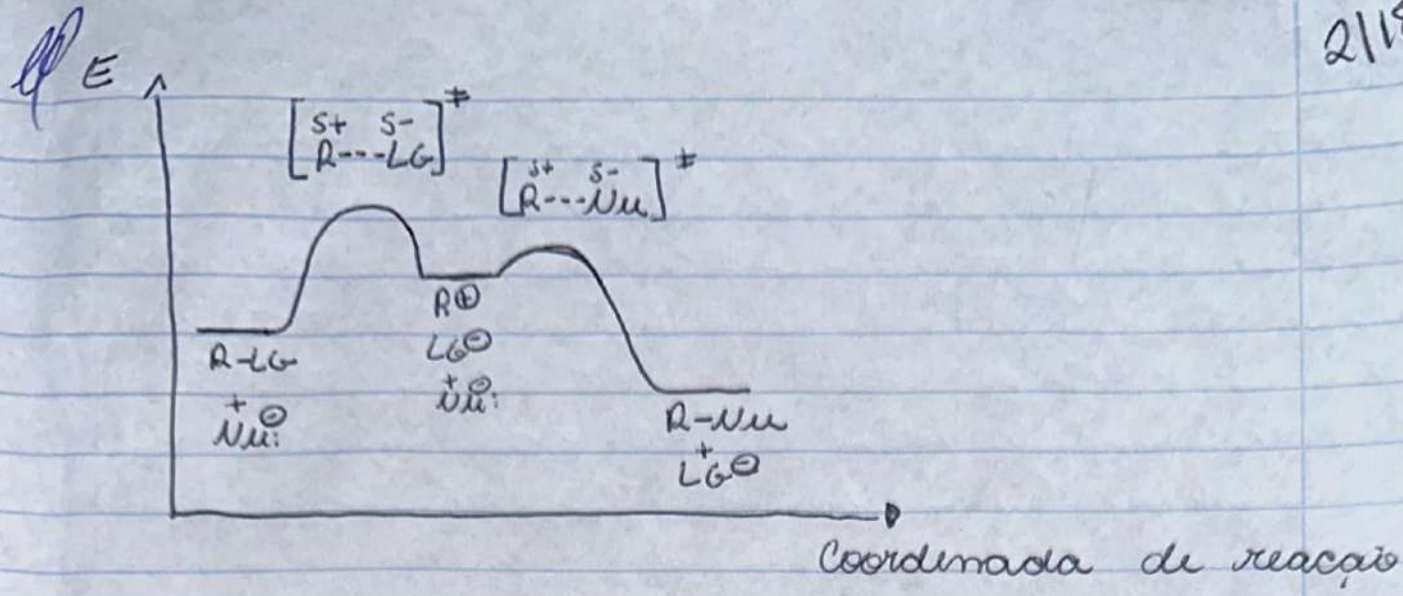


$$v = k_1 [R-LG]$$

LG = grupo abandonador

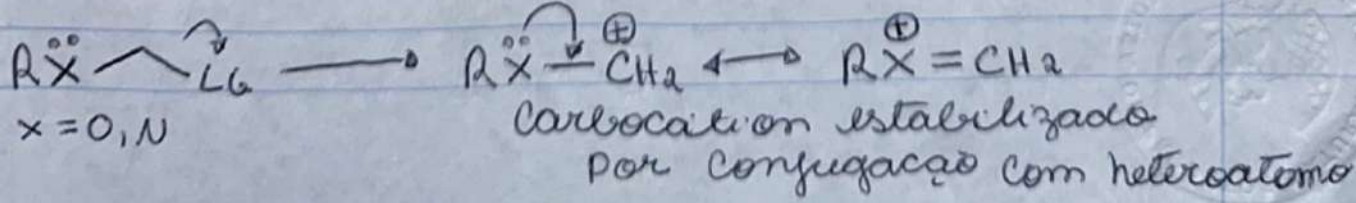
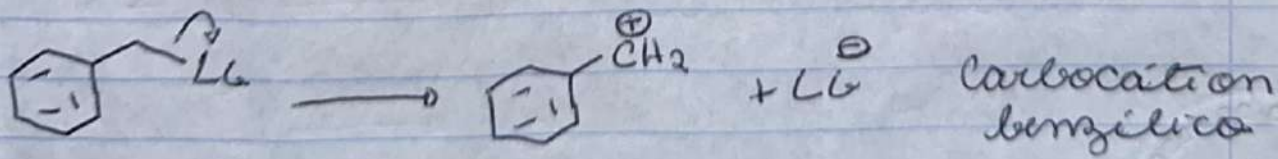
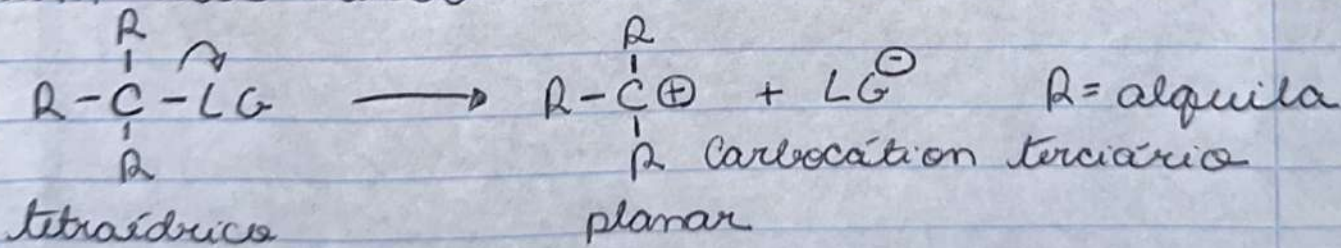




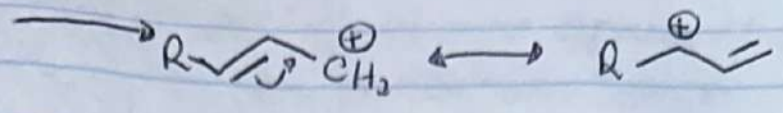
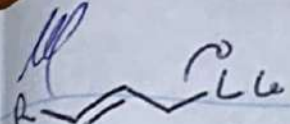


Existem três principais fatores que influenciam a etapa de ionização (formação do carbocátion); a) a estrutura do substrato e do carbocátion formado; b) força de ligação C-LG no substrato; e c) solvente.

a) O substrato deve gerar um carbocátion que em sua estrutura seja capaz de estabilizar a carga positiva formada, que pode ser por hiperconjugação (efeito indutivo ou ressonância), por grupos doadores de densidade eletrônica. Como consequência, a SN1 ocorre em substratos de carbono terciário ou secundário, neste último caso especialmente naqueles estabilizados por ressonância. Vale ainda ressaltar que os carbocátions, quando formados, estão passíveis de rearranjar para gerar um novo carbocátion mais estável.



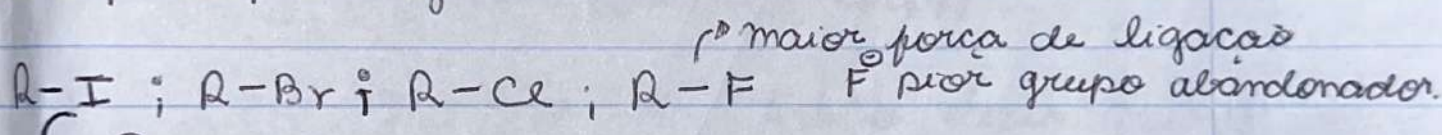




3118  
Carbocation  
alílico.

A formação de Carbocation será desfavorecida na presença de grupos retiradores de elétrons, pois desestabilizam o Carbocation que já é positivo e isso reflete no estado de transição aumentando a energia de ativação da etapa limitante. Adicionalmente, uma vez que o substrato é tetraédrico e o Carbocation planar, fatores estéricos que impedem a planaridade também desfavorecem a formação do Carbocation.

b) O grupo abandonador deve apresentar uma menor força de ligação com o carbono no substrato e deve ainda ser capaz de acomodar carga negativa estabilizando-a, seja por ressonância ou por polarizabilidade.



I<sup>-</sup> será melhor grupo abandonador, pois apresenta menor força de ligação C-I e I<sup>-</sup> tem maior polarizabilidade para acomodar carga negativa.

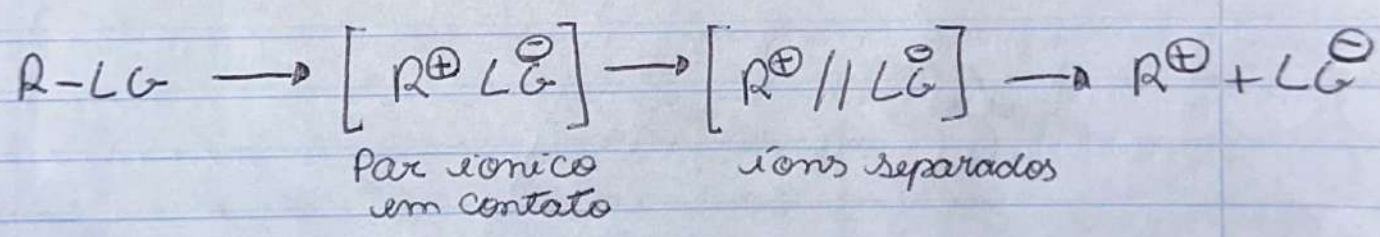
c) O solvente afeta diretamente o processo de ionização do substrato. No caso de um substrato neutro (R-LG), ocorre uma separação de cargas no (TS), de modo que solventes polares favorecem esse processo. Se o substrato é um íon, então um solvente polar poderá solvatar fortemente o substrato, aumentando a energia de ativação da ionização, logo solventes apolares são superiores.



4/13  
 1)  $R-LG \longrightarrow [R^{\delta+} \cdots LG^{\delta-}]^{\ddagger} \longrightarrow R^{\oplus} + LG^{\ominus}$  O solvente polar estabiliza a separação de cargas no TS.

2)  $R-LG^{\oplus} \longrightarrow [R^{\delta+} \cdots LG^{\delta+}]^{\ddagger} \longrightarrow R^{\oplus} + LG$  No TS ocorre uma dispersão de carga, se usado solvente polar o substrato estará mais bem solvatado que o TS.

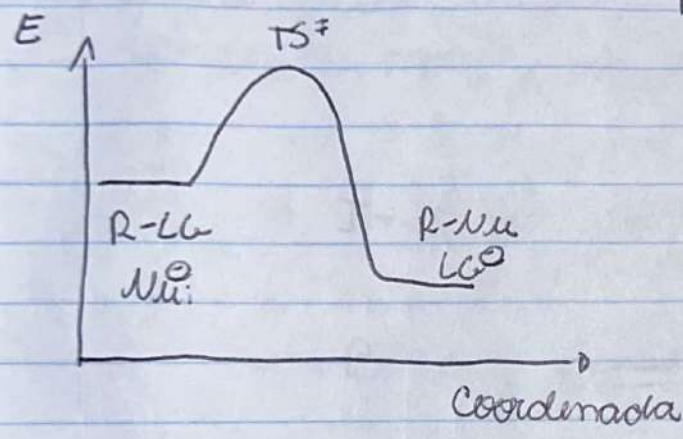
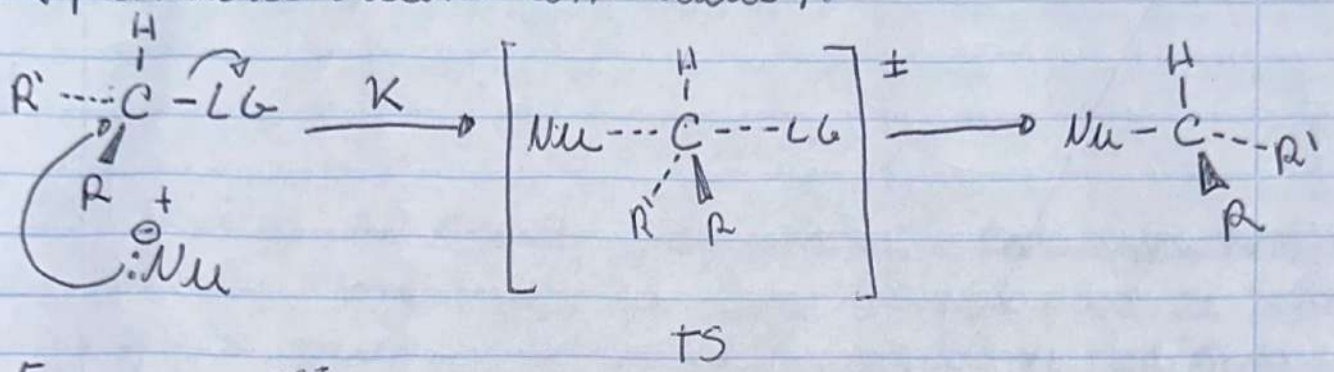
Apresentado os principais fatores que influenciam a etapa determinante da velocidade em SN1, outro ponto a ser ressaltado é a estereoquímica da reação. Idealmente, a formação de carbocátion gera "íons livres" (completamente solvatados) e sendo o carbocátion planar, o ataque nucleofílico poderá ocorrer por ambas faces do carbocátion gerando uma mistura racêmica. No entanto, esse processo de ionização pode não ser completo em decorrência do tempo de vida do carbocátion, podendo gerar par iônico em contato ou íon não simetricamente solvatado, o que pode resultar em processos estereosseletivos.



O processo estereosseletivo ocorre pelo bloqueio de uma das faces do carbocátion pelo contra-íon ou solvente.

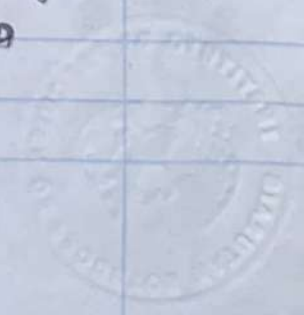


A reação por SN2 ocorre em uma única etapa por um mecanismo concertado, no qual o nucleófilo desloca diretamente o grupo abandonador. O estado de transição apresenta ligações parcialmente formadas C-Nu e C-LG em um sistema pentacoordenado de centro de Carbono. A velocidade da reação é bimolecular e de segunda ordem, dependendo da natureza e concentração do substrato e do nucleófilo (primeira ordem em cada).



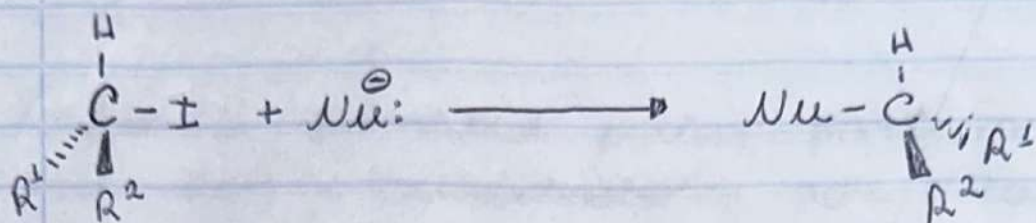
$$v = k [R-LG] [Nu^-]$$

Devido à natureza do TS, a SN2 é mais sensível à efeitos estéricos do substrato e do nucleófilo. Normalmente ocorre em substratos primários ou secundários. Nucleófilos volumosos podem desfavorecer a reação por formar uma C-Nu mais fraca que reflete na ligação parcialmente formada no TS.





O nucleófilo ataca o substrato pelo lado oposto do LG, gerando uma interação do par de elétrons do nucleófilo com orbital  $\sigma^*$  de C-LG. A reação ocorre com inversão de estereoquímica de forma estereoespecífica.



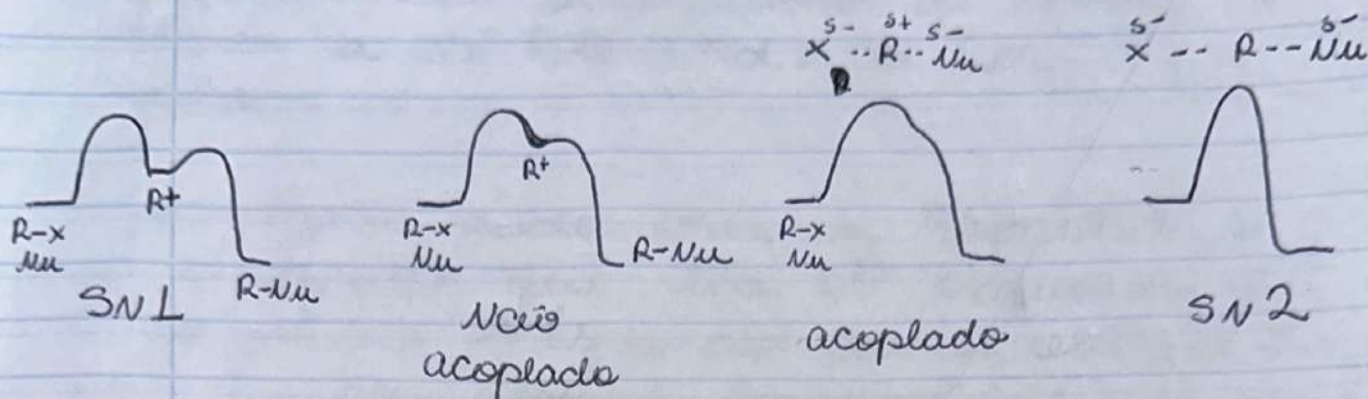
Obs: Isso não significa que um substrato de estereoquímica (R) irá gerar produto (S). Essas atribuições são feitas pelas prioridades de n° atômico de Cahn-Ingold-Prelog.

Na  $\text{S}_{\text{N}}2$ , o nucleófilo é desejável que apresente forte ligação C-Nu e menor eletronegatividade, pois o nucleófilo atua doando par de elétrons.

Os mecanismos  $\text{S}_{\text{N}}1$  e  $\text{S}_{\text{N}}2$  são em realidade de mecanismos ideais. As situações reais normalmente se encontram também em mecanismos intermediários, denominados de ~~acoplado~~ não acoplado e acoplado. No não acoplado, o carbocation formado tem menor tempo de vida e, comparado com  $\text{S}_{\text{N}}1$ , é logo atacado pelo nucleófilo e a barreira energética da segunda etapa é menor. No acoplado, o tempo de vida é ainda menor e o carbocation tende a recombinar com LG caso não seja atacado pelo nucleófilo. A reação é bimolecular, pois a ionização depende do nucleófilo. Nesse mecanismo normalmente se dá a formação de par iônico.



A seguir estão apresentados uma comparação do perfil de reação para cada situação.

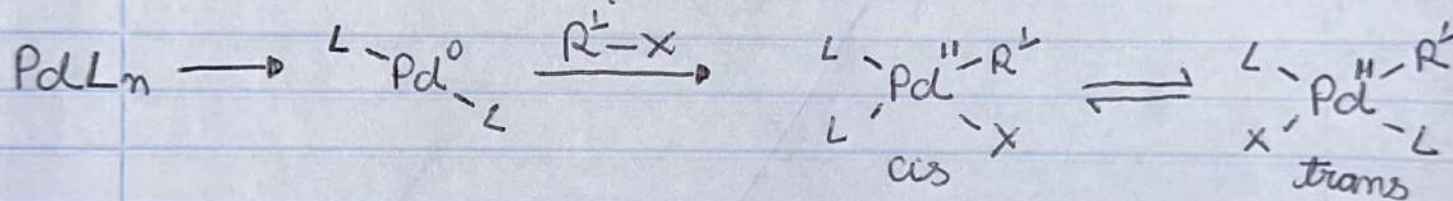
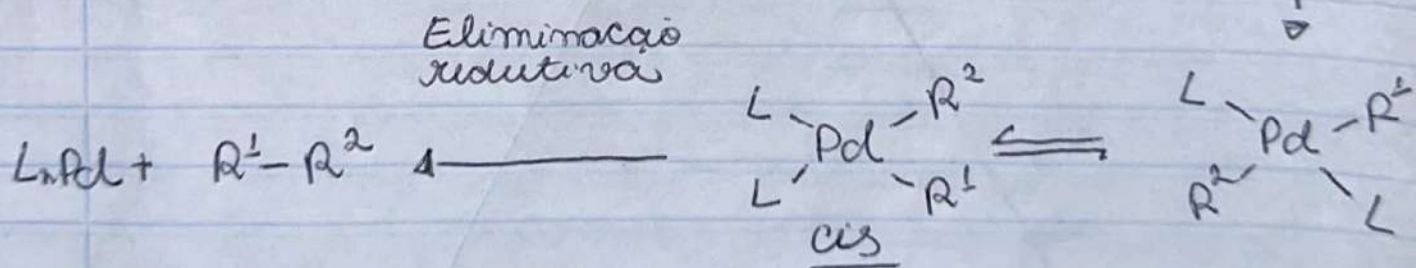




①

As reações clássicas de acoplamento cruzado catalisadas por paládio ocorrem em mecanismo por três principais etapas; adição oxidativa, transmetalacão e eliminação redutiva. Essas reações normalmente ocorrem em ciclos de oxidação/redução de 2 elétrons, principalmente  $Pd^0/Pd^{II}$ . Em termos de catálise homogênea, os ligantes que formam o complexo de Pd apresentam características cruciais para atividade catalítica, pois podem modular a reatividade do centro catalítico, seja por demanda eletrônica ou por efeito estérico, além de atuar na solubilização e na estabilização do ~~complexo~~ centro metálico, prevenindo a formação de "Pd black" que é inativo.

Adição oxidativa

 $R-X \rightarrow$  espécie eletrofílica $R-M \rightarrow$  espécie nucleofílicaTransmetalacão  $R^2-M$   
(-XM)

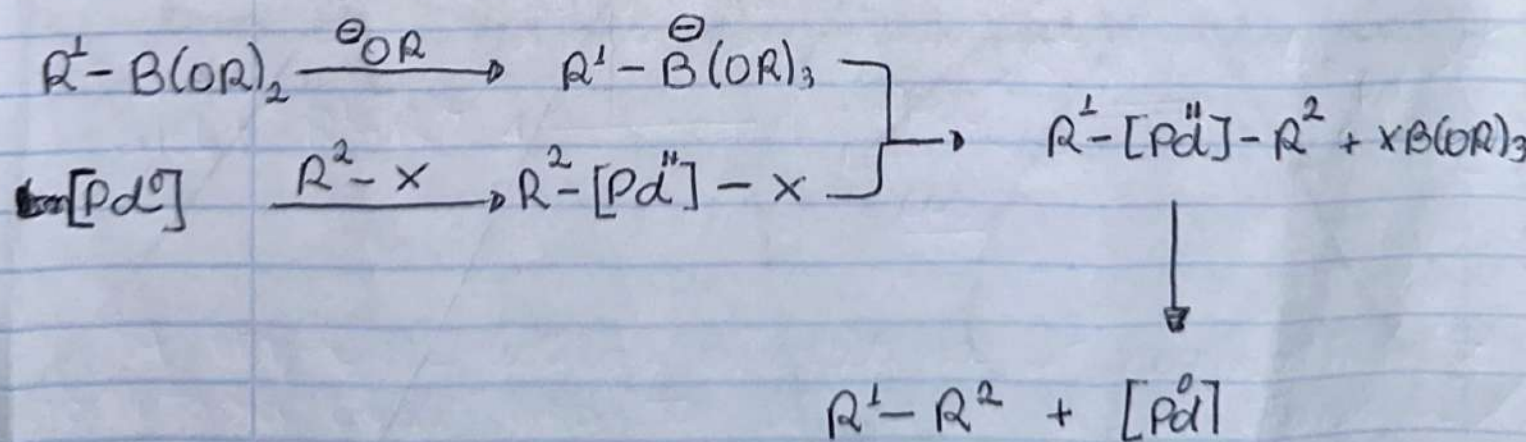
A etapa de adição oxidativa é normalmente facilitada com ligantes doadores de elétrons e a eliminação redutiva por ligantes volumosos. Esses ligantes podem ser fosfinas e carbenos N-heterocíclicos, por exemplo.



As reações de acoplamento cruzado com Pd começaram a ser amplamente investigadas na década de 70 e se apresentaram como uma interessante alternativa para formação de ligação C-C de forma mais branda que a existente na época, que envolviam organometálicos altamente reativos. Como consequência, em 2010 Heck, Negishi e Suzuki foram laureados com prêmio nobel pelas suas contribuições na área.

As reações de acoplamento cruzado são normalmente categorizadas de acordo com o organometálico usado na transmetalacão e classificados de acordo com o pesquisador que desenvolveu a transformação.

Uma importante reação de acoplamento cruzado consiste na reação de Suzuki, que usa boranas / ácidos borônicos na etapa de transmetalacão. O grupo orgânico ligado ao boro é, normalmente, fracamente nucleofílico e requer a atuação de uma espécie básica, a qual se coordina ao boro e forma uma espécie aniônica capaz de transmetalalar com o Pd.



Obs: isomerizações do complexo de Pd foram omitidas.





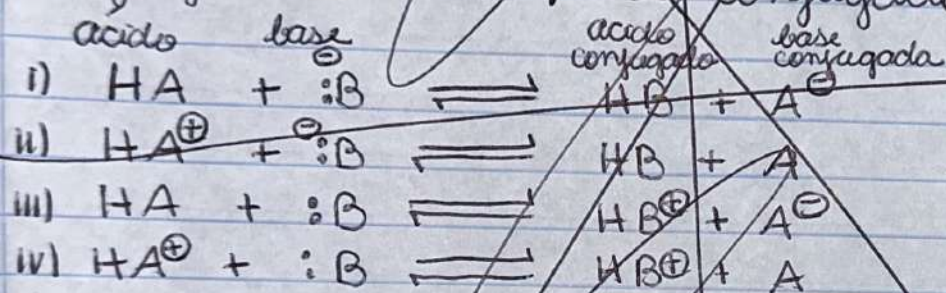


Com fosfinas cujo ângulo de coordenação (de medida) seja menor. Esses fatores favorecem a etapa de eliminação redutiva frente à  $\beta$ -eliminação.



De modo geral, as reações ácido-base podem ser classificadas como ácidos e bases de Bronsted, de Lewis e de Pearson.

De acordo com a teoria ácido-base de Bronsted, o ácido é uma espécie química capaz de doar  $H^+$  enquanto que a base recebe  $H^+$  (seja por par de elétrons disponíveis ou uma funcionalidade). Essas reações estão em equilíbrio termodinâmico, com o equilíbrio voltado para as espécies mais fracas (ou estáveis) dos pares conjugados: ácido <sup>ácido</sup> conjugado e base <sup>base</sup> conjugada.

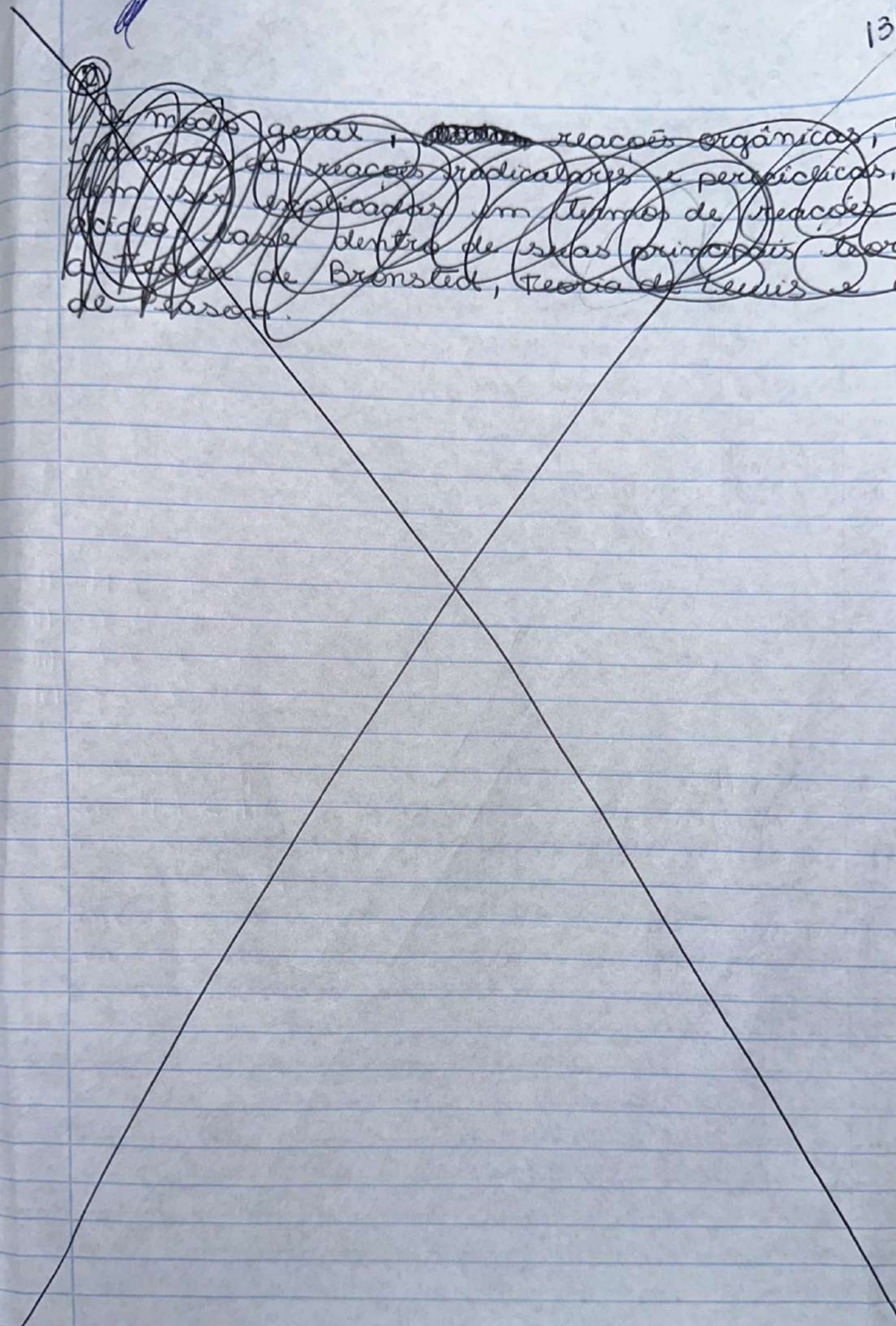


Por exemplo, para a reação geral i), se o  $pK_a$  HA < HB, então HA é ácido mais forte e HB o ácido mais fraco, logo o sentido direto da reação é favorável.

Em reações ácido-base de Bronsted a acidez relativa de espécies químicas podem ser avaliadas de acordo



de modo geral, ~~reacões~~ reações orgânicas, com  
ênfase de reações radicalares e pericíclicas, po-  
dum ser explicadas em termos de reações  
ácido-base dentro de suas principais teorias,  
a Teoria de Brønsted, Teoria de Lewis e a  
de Pearson.

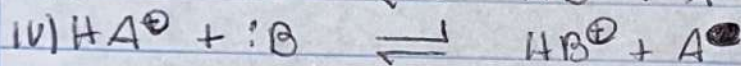
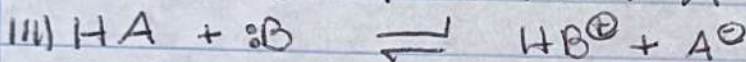
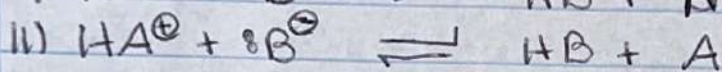
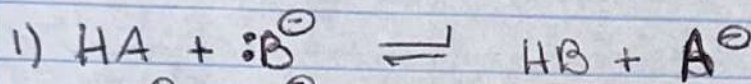




②

As reações ácido-base em química orgânica podem ser classificadas de acordo com três teorias, a de Bronsted, de Lewis e a de Pearson.

Na teoria ácido-base de Bronsted, o ácido é a espécie que doa  $H^+$  enquanto que a base recebe  $H^+$  (seja por par de elétrons disponíveis ou por alguma funcionalidade). A reação está em equilíbrio termodinâmico e formar pares de ácido e base conjugados, o equilíbrio está ~~normalmente~~ voltado para formação da espécie mais fraca.



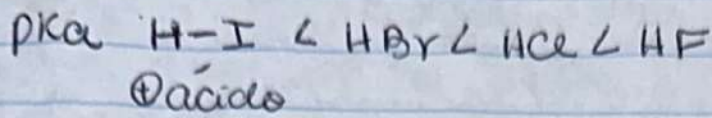
Tomando I) como exemplo, se  $pK_a HA < HB$ , então o sentido direto da reação é favorecido.

A acidez relativa de espécies químicas podem ser avaliadas para reações que formem  $A^{\ominus}$  como base conjugada por fatores estruturais que estabilize esse espécie química. Ou seja, grupos retiradores de elétrons ou que deslocalize a carga por ressonância.

	MeOH	PhOH
pKa	~16	~10
		⊕ ácido

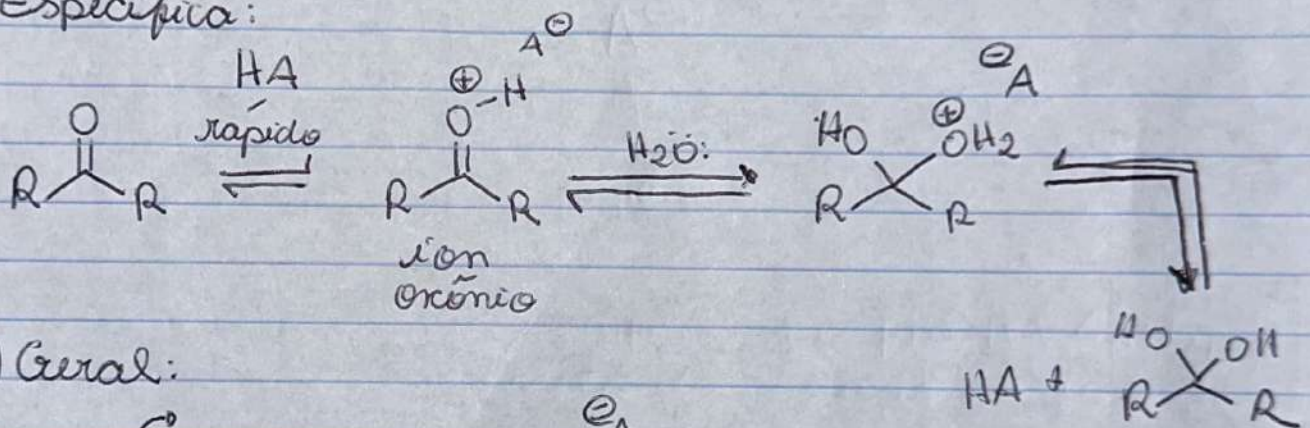


Em termos de H-A, deve apresentar menor força de ligação.

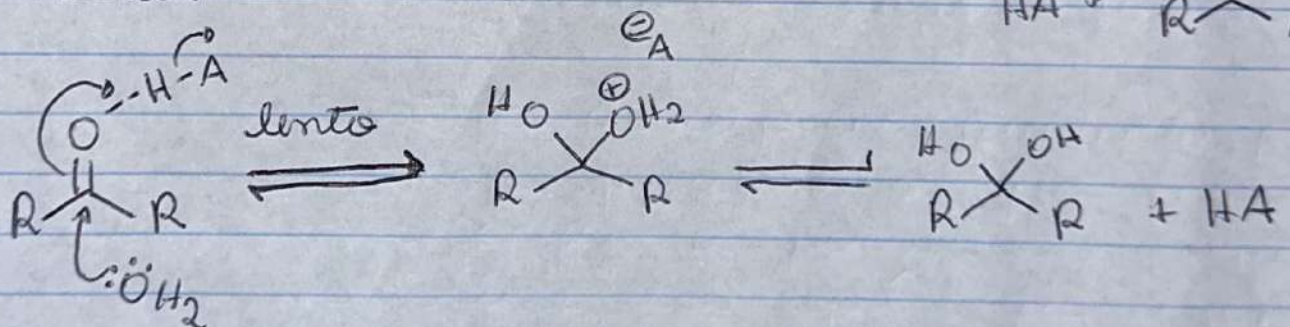


Ácidos de Bronsted podem participar de reações como catalisadores por duas formas: Catalise geral ou catalise específica. Na catalise ~~geral~~ <sup>específica</sup> a reação depende apenas do pH do meio. No caso da catalise geral, a espécie ácida participa do termo cinético da reação.

a) Específica:



b) Geral:

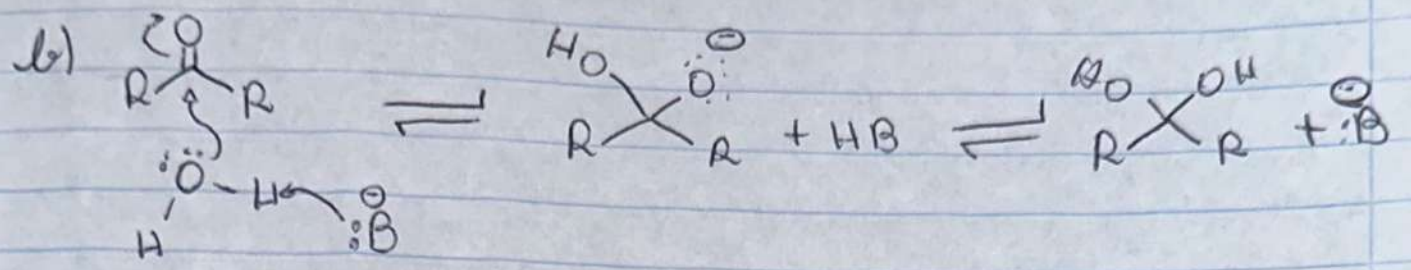
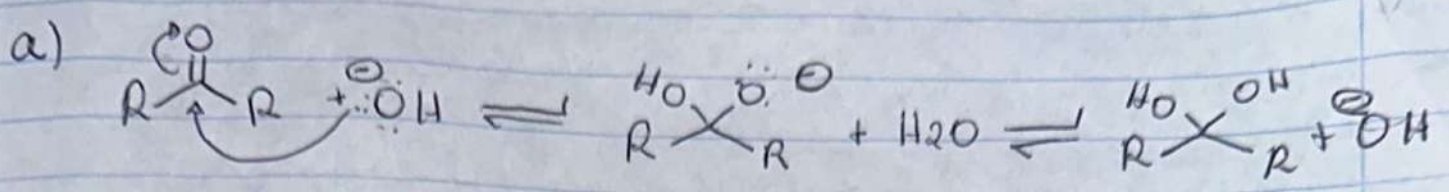


A ativação ocorre pela protonação da carbonila, formando íon oxônio no caso (a) e de modo simultâneo (b).

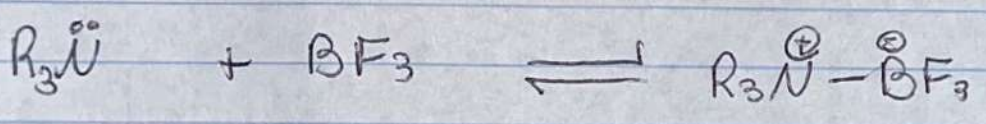
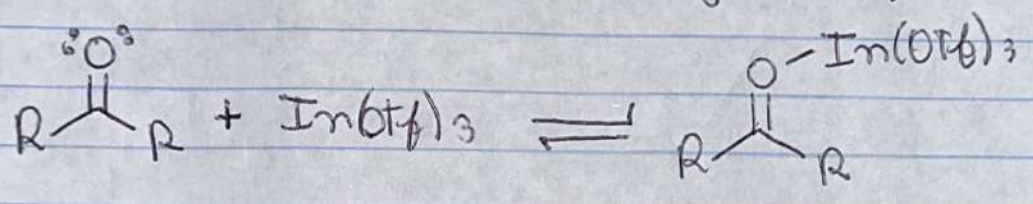
Essas duas formas de catalise também podem ser aplicadas para as bases de



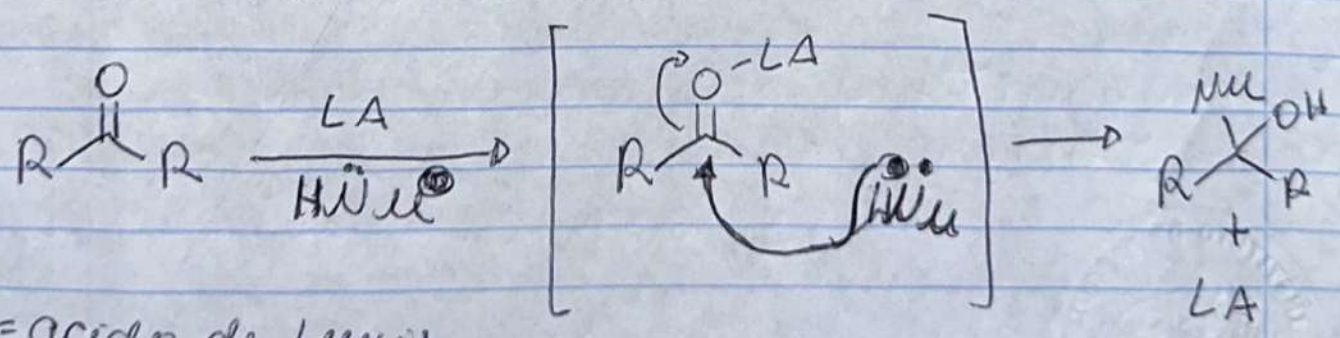
# Bronsted (catálise geral e específica).



Os ácidos e bases de Lewis correspondem a o ácido uma espécie que recebe par de elétrons, enquanto que a base doa pares de elétrons. Um conceito mais abrangente que o de Bronsted.



Os ácidos de Lewis podem atuar como catalisadores ativando centros de reação, tal como carbonilas, pela redução da energia de LUMO ( $\pi^*$ ) da carbonila.

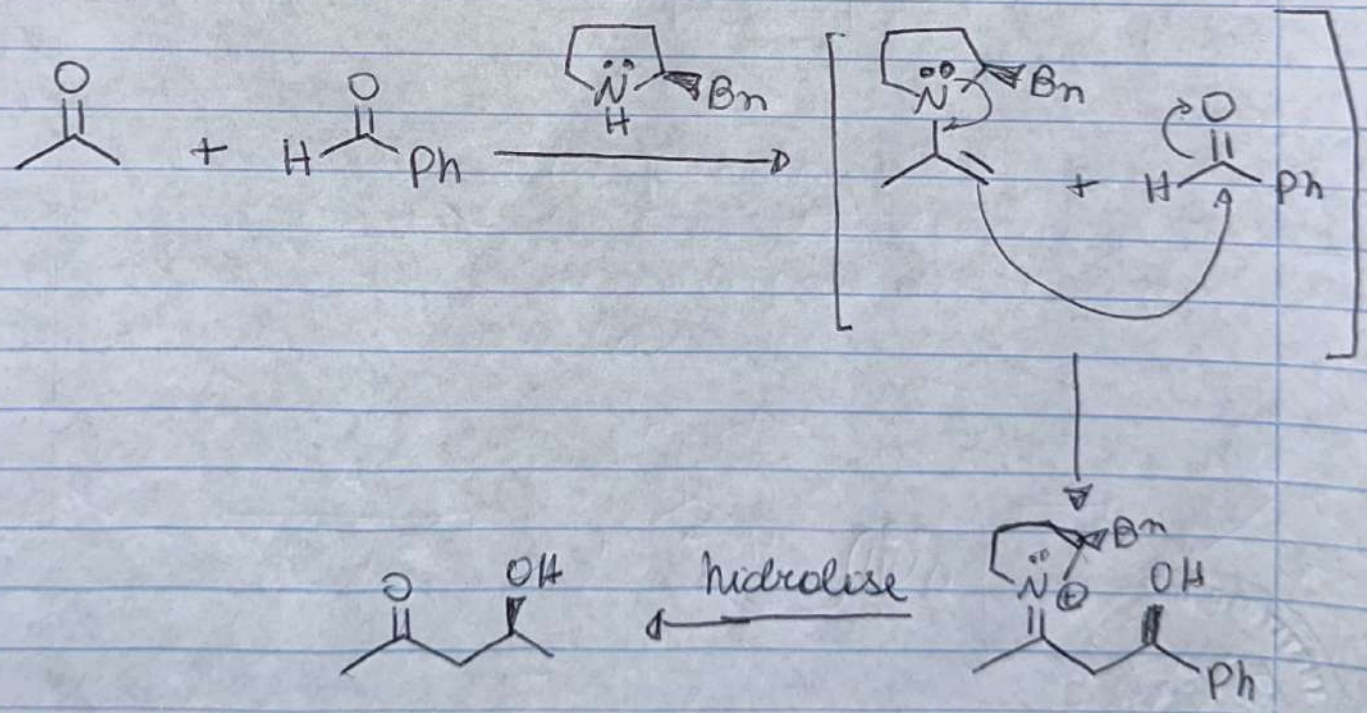
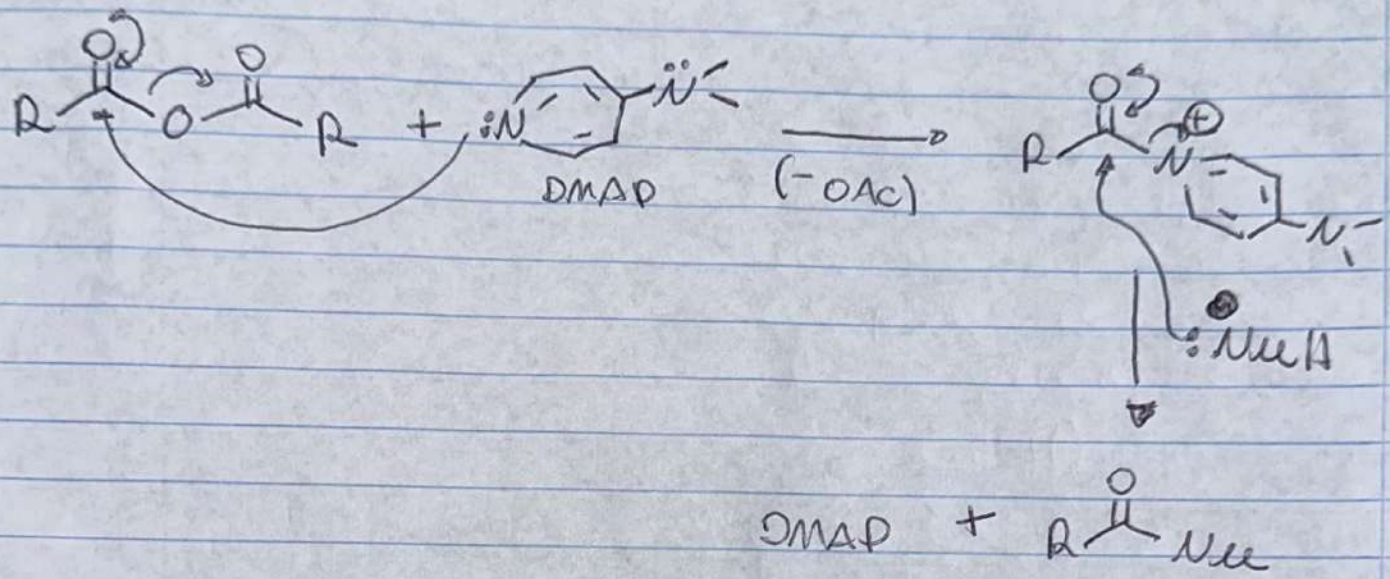


LA = ácido de Lewis.



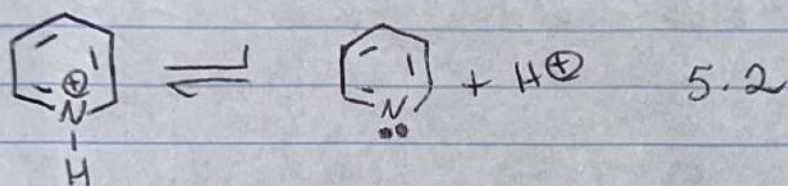
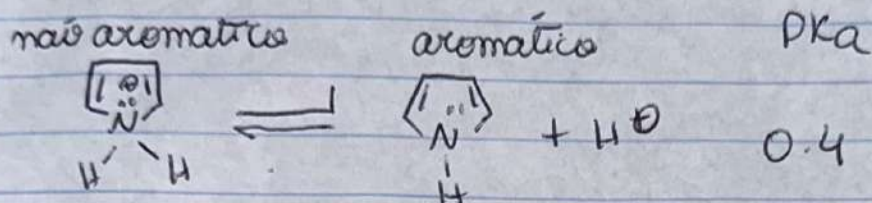
Se o acido de Lewis apresenta uma estrutura quiral, a reação pode ainda ser catalisada de modo estereosseletivo.

Em termos de catalise basica de Lewis, esse tipo de reação encontrou bastante aplicação em organocatalise, principalmente em catalise covalente, formando um aduto com substrato-base mais reativo que o composto parental.





A espécie DMAP a princípio apresenta dois sítios básicos, o N do anel piridínico e o  $-N<$ , no entanto, o par de elétrons do N piridínico não conjugua com o anel aromático (não faz parte do sistema aromático), já o  $-N<$  o par de elétrons é capaz de conjuguar com o anel. Logo, o N piridínico é mais básico. Pode-se fazer essa análise também na teoria de Bronsted.



~~Dependências do que ocorreria~~

Pirrol protonado é muito mais ácido que piridina protonada, pois seu par de elétrons é necessário para o sistema aromático, o contrário da piridina.