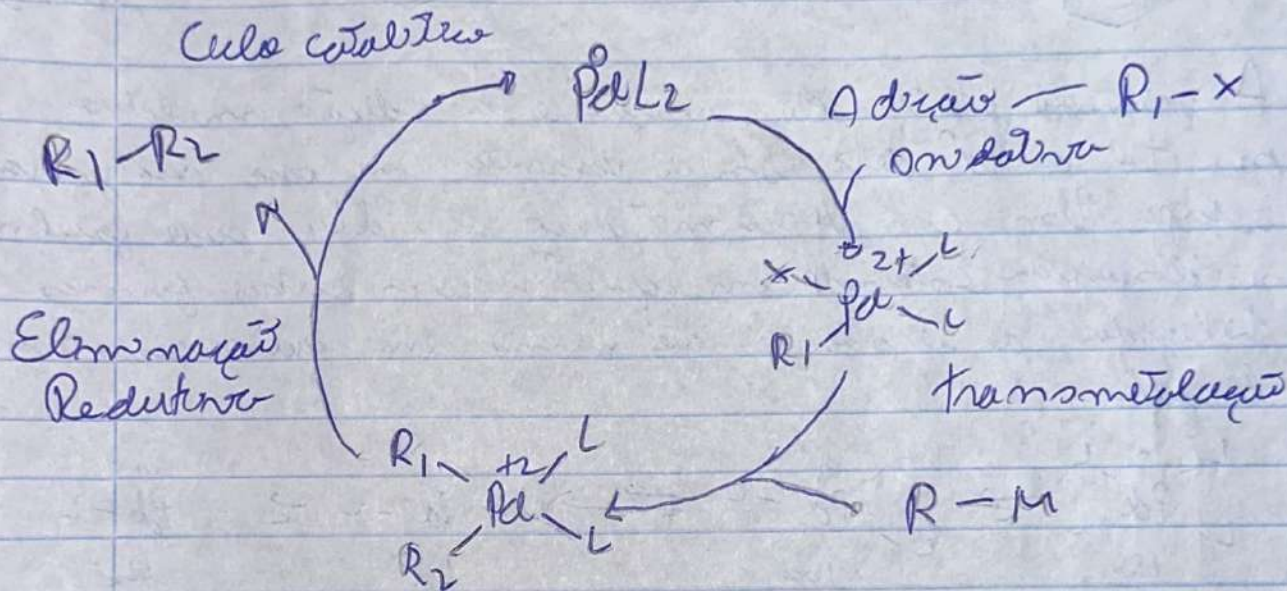
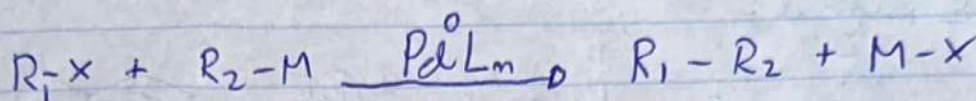


D) Reações de acoplamento cruzado mediadas por Pd permitem o acoplamento de $R-X$ onde $R = \text{arila ou vinila}$ e $X = Cl, Br, I, OTf$ com uma espécie organometálica $R-M$ onde $R = \text{Aril}$ ~~ou~~ ^{vinila} ou alquilo. $M = Sn, B(OH)_2, MgX \dots$

Uma reação de acoplamento cruzado pode ser expressa por:

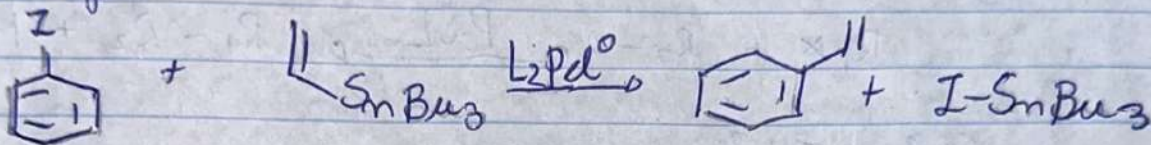


O ciclo catalítico geral para reações de acoplamento catalizadas por Pd envolve a etapa de adição oxidativa do Pd^0 frente a $R-X$ levando a formação da espécie de Pd^{2+} . Este intermediário passa por uma etapa de transmetalacão frente a reagente organometálico levando uma troca de grupo X e R pelos metais envolvidos. O novo intermediário sofre então o processo oposto a adição oxidativa, chamado de eliminação redutiva onde o metal é reduzido a Pd^0 retornando para o início do ciclo e formando o produto de acoplamento.

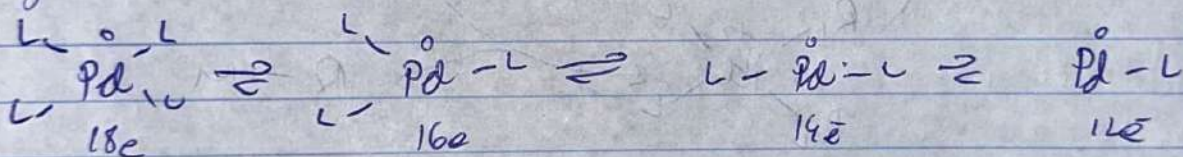
Para entendermos melhor cada uma destas etapas vamos analisar uma reação de acoplamento cruzado chamada Acoplamento de Stille.

A reação de Stille envolve a utilização de um $R-X$, onde R é vinil ou aril frente a um reagente organometálico tributil stannano $R-SnBu_3$. Nesse caso R deve ser necessariamente vinil ou Aril

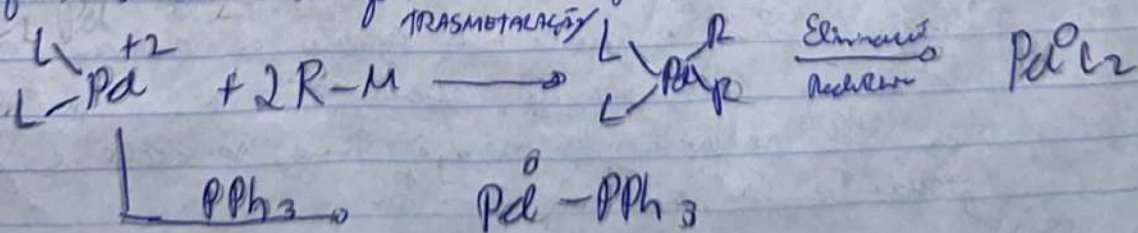
Exemplo



A primeira etapa da reação é a adição oxidativa para tal o Pd^0 deve possuir vacância livre para realizar esta etapa. Um complexo metálico de PdL_4 pode facilmente se dissociar estando em equilíbrio com outras formas ligadas, di-ligada e até mesmo em alguns casos mono ligada



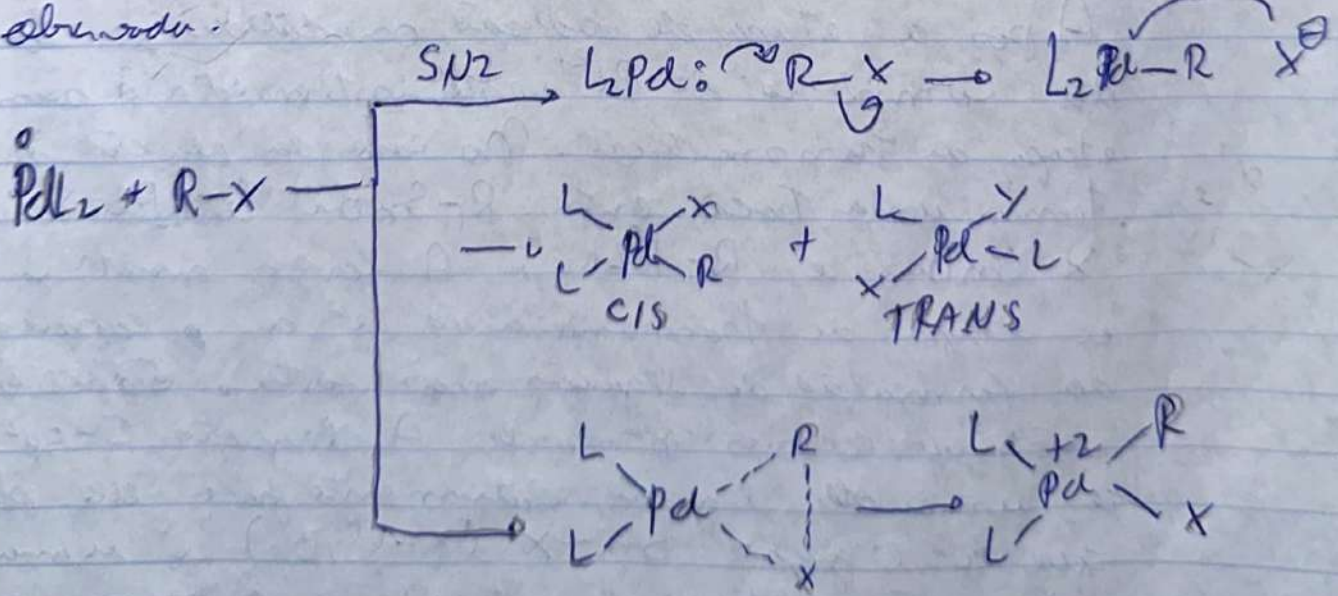
As formas citadas para fazerem uma adição oxidativa que possui vacância livre são PdL_2 e PdL . É necessário também que tenhamos Pd^0 paládio zero para que a adição oxidativa ocorra. Às vezes empregam Pd^{2+} como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na reação uma vez que eles podem ser reduzidos in situ após transmetalização e eliminação redutiva ou pela adição de fosfinas (PPh_3) que são capazes de reduzir o Pd .



A adição oxidativa do Pd em R-X é um processo que envolve a transferência de elétrons do orbital d do metal para o orbital σ^*_{C-X} ^{antigamente} com o metal se ligando ao carbono e ao ^{grupo halogênio} final de presença ~~o~~. O Pd então sai da sua configuração d^{10} e vai a d^8 ~~estável~~ (Pd^{2+}) adotando uma geometria de quadrado planar. É importante destacar que como é um processo de transferência de elétrons do metal para R-X é natural que a presença de ligantes que sejam ricos em elétrons e aumentem a densidade eletrônica ao Pd favoreçam a etapa de adição oxidativa.

Os ligantes possuem um papel fundamental nestas reações por estabilizar o Paládio e modular suas propriedades ~~de reação~~, o que pode favorecer certas etapas. Ligantes de fosfina e NHC são amplamente utilizados e estudados visando a espécies otimizadas. ~~Os~~ Ligantes Ricos em elétrons

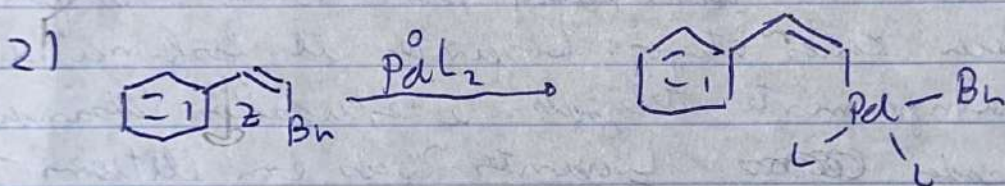
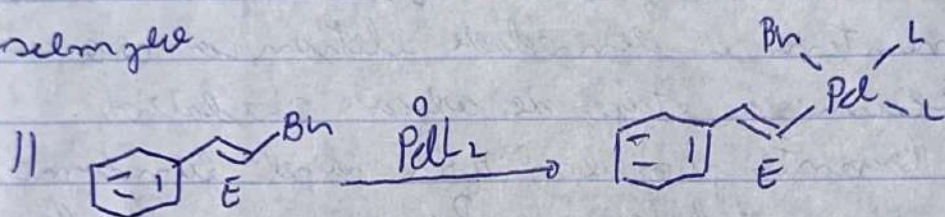
Lo favorecem adição oxidativa. A adição oxidativa pode ocorrer por 2 mecanismos, um deles é via S_N2 e o outro via uma etapa síncrona, concertada, sendo esta última a mais comum observada.



No mecanismo via $S_{\text{N}}2$ podemos ter a formação do complexo de Pd^{2+} com mistura entre o complexo cis e trans enquanto no caminho concertado apenas o complexo cis é formado.

Outro aspecto importante a destacar é que a adição oxidativa ocorre de forma ESTEREOESPECÍFICA por exemplo em haletos de vinila Z ou E após a adição do metal o substrato mantém a sua estereoquímica.

Exemplos

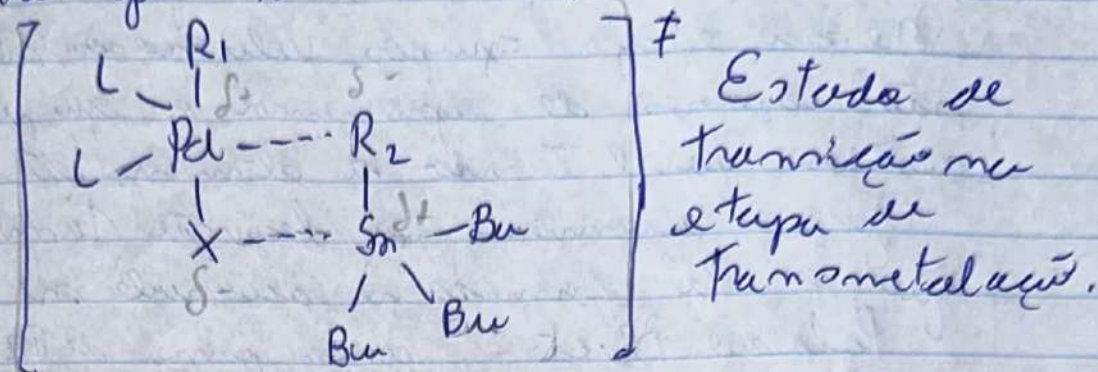


• Pag 30

TRANSMETAÇÃO

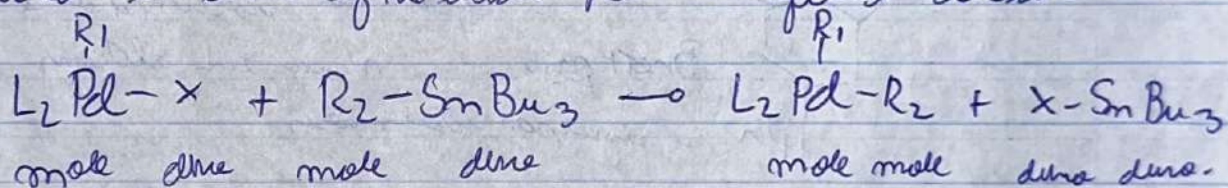
Após a etapa de adição oxidativa e formação do complexo de Pd^{2+} este intermediário passa pela etapa de transmetalação. No caso da reação de Stille temos uma troca entre R-SnBu_3 e $\text{R}'\text{Pd-X}$ para X-SnBu_3 e $\text{R-PdL}_2\text{R}'$. A força motriz para a etapa de transmetalação é a capacidade de formação de ligações mais fortes. ~~É preferível~~ A ligação $\text{C-sp}^2\text{-Sn}$ é uma ligação relativamente fraca ao passo que a ligação Sn-X ($\text{X} = \text{Cl, Br}$) é uma ligação altamente estável e a sua formação

é termodinamicamente favorecida Da mesma forma a ligação C(sp²)-Pd entalpicamente é mais forte que Pd-X (X=Cl, Bu).



A transmetalacão passa por um estado de transição concertado onde há a troca dos grupos R de Sn para Pd e X da poláideia para estanho.

© processo também pode ser explicado pela Teoria de Pearson de dureza e maleza. © Pd²⁺ é um metal mole e tem mais afinidade pelo carbono que também é um centro mole. © estanho é duro e tem afinidade pelo Cl que é duro.



Na reação de Stille ao contrário de outras como na reação de Suzuki, grupos alquila não são transferidos pelo estanho na etapa de transmetalacão. Mais forte de ligação necessariamente, baixa reletividade.

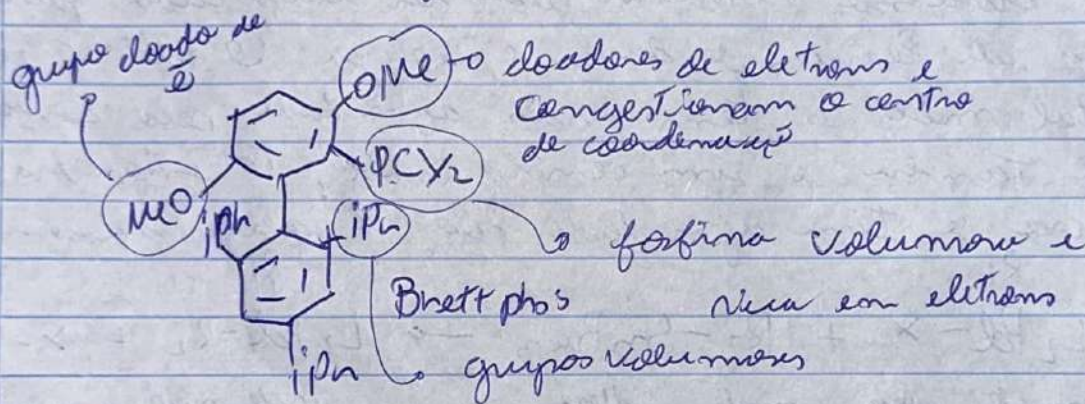
Eliminação Redutiva

A etapa final da reação é a eliminação redutiva. Esta etapa é o ponto da adição onde o Pd é novamente reduzido a Pd⁰ com formação de produto.

A força motriz para a eliminação redutiva e a possibilidade de formação de uma ligação C-C mais estável entalpicamente que a ligação C-Pd. Nessa etapa grupos volumosos presentes no ligante são capazes de aproximar os grupos no centro reativo facilitando a eliminação redutiva.

Grupos volumosos no ligante também impedem que o Pd⁰ formado se acumule na forma de ~~Pd~~ Palaído Black, uma forma de Pd⁰ inativa para a catálise.

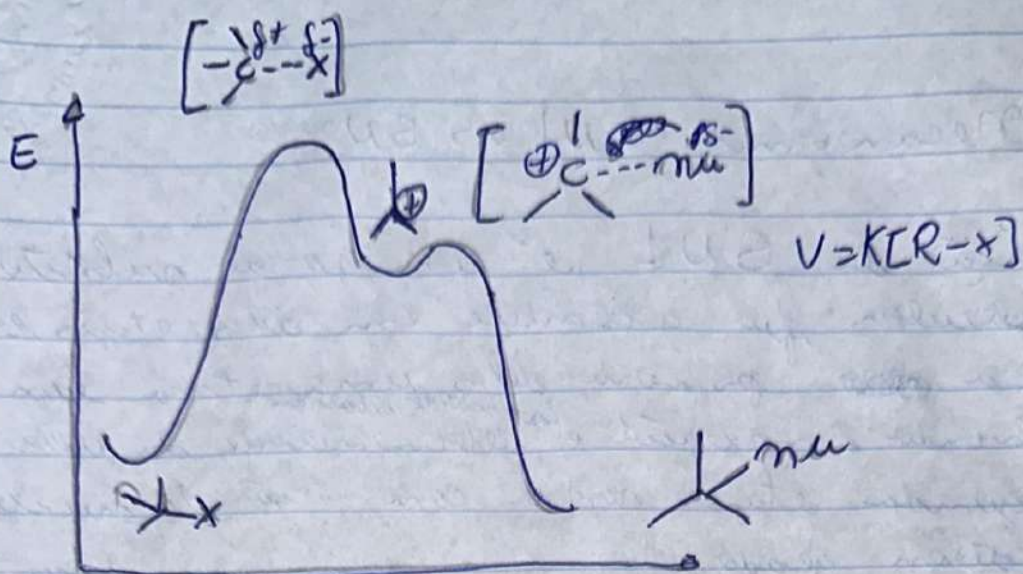
Alguns ligantes otimizados como o Brett phos são excelentes escolhidos em reações de acoplamento cruzado por conseguirem equilibrar volume e doação eletrônica.



Doação de elétrons → favorece a adição oxidativa
 Volume → favorece a eliminação redutiva

OBS: sobre adição oxidativa

A adição oxidativa também dependerá da força de ligação entre o carbono C-X, quanto mais fraca a ligação mais fácil ocorrerá a adição oxidativa. Ex: I > Br > Cl > OTf



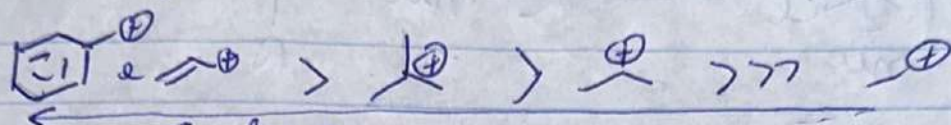
A reação de S_N1 ocorre ~~quando~~ ~~o~~ quando um substrato contendo um bom grupo salda, capaz de acomodar bem os elétrons da ligação se dissocia em condições de sobralhe levando-se a formação de um intermediário carbocátion, altamente reativo, que sofre o ataque de um nucleófilo, normalmente o solvente da reação, levando a formação do produto de substituição.

A primeira etapa da reação é a etapa lenta que apresenta a maior barreira energética pois que ocorre quando o carbocátion se forma.

Este processo ocorre passando por um estado de transição tardio onde a análise pelo postulado de Hammond nos permite inferir que o estado de transição se parece mais com um carbocátion e está mais próximo em energia que o carbocátion.

Nesse sentido grupos presentes no substrato que possuem estabiliza o carbocátion não levam a uma diminuição da energia do estado de transição, favorecendo a reação. Portanto a reação é favorecida por ~~grupos~~ ~~substrato~~ substituintes que levam maior estabilização ao carbocátion e altamente dependente da natureza do substrato, como visto na equação de velocidade.

Substratos que levam a carbocátions estáveis como haletos de alquila terciários, alélicos, benzílicos não favorecem a reação de S_N1 . Já substratos que levam a um carbocátion secundário sem estabilização extra apresentam reatividade baixa ou moderada para S_N1 em quanto haletos de alquila primários não reagem via S_N1 .



Substratos e sua ordem de reatividade p/ S_N1

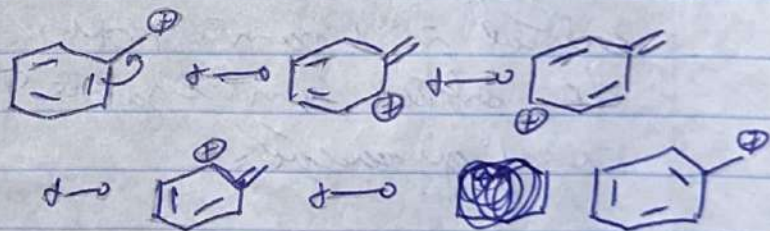
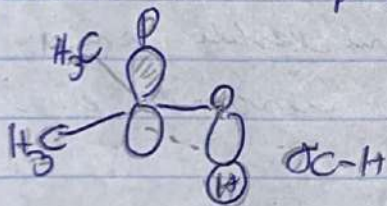
Benzil
Alélico

3°

2°

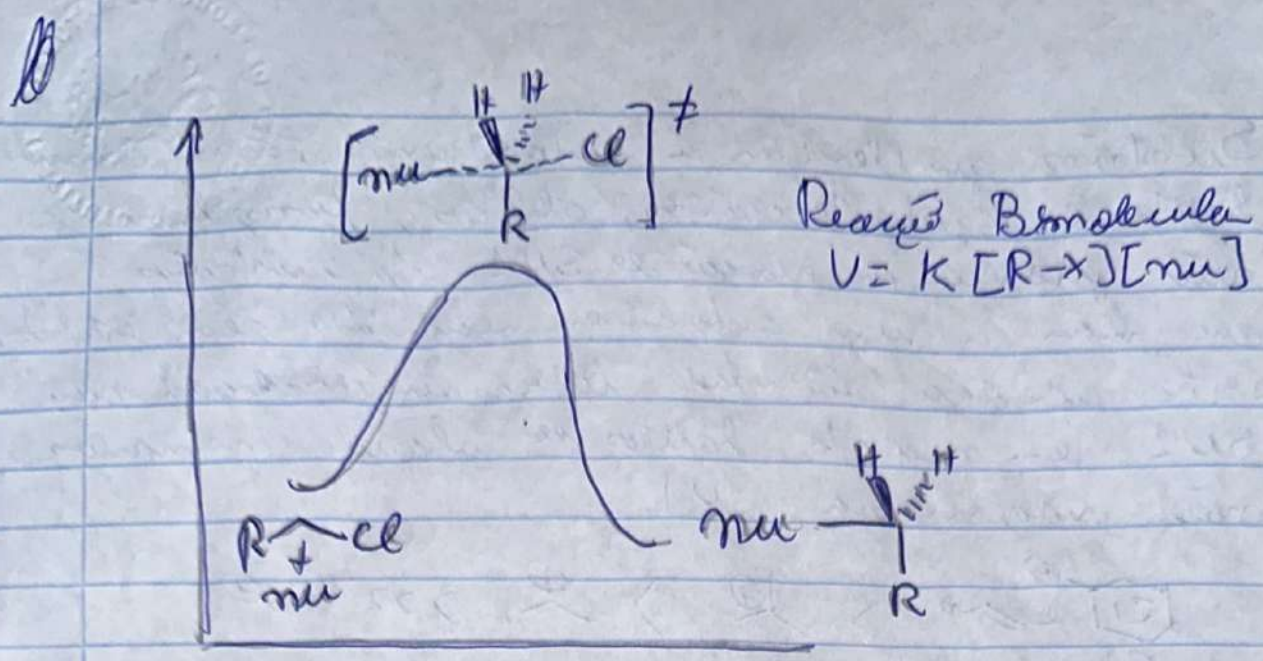
1° ← não reage

A estabilização de carbocátion está associada a fatores eletrônicos. O cátion alélico e benzílico são estabilizados por ressonância enquanto os carbocátions terciários e secundários por hiperconjugação envolvendo orbitais σ_{C-H} ou σ_{C-C} doando densidade eletrônica para o orbital p vazio.

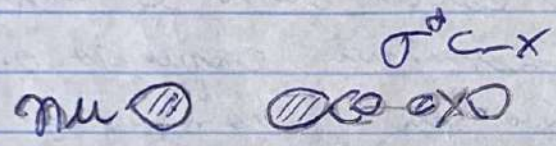


Efeitos de estabilização de carbocátion que favorecem S_N1 .

Na reação de S_N2 temos o ataque do nucleófilo a substratos livres de impedimento estérico como por exemplo haletos de alquila primários. Ao contrário da reação de S_N1 a reação é concertada e depende tanto do nucleófilo empregado quanto do substrato empregado.



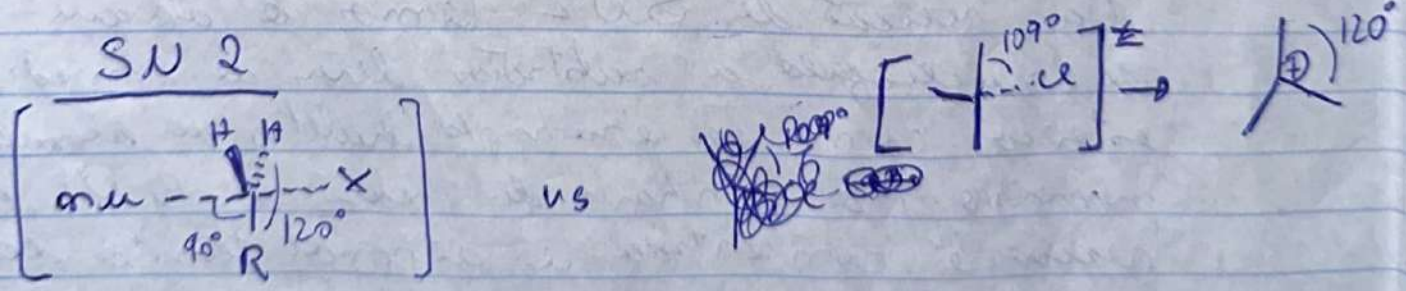
A reação de S_N2 se caracteriza por um único estado de transição ~~Reage~~ com forma de bipirâmide trigonal com ataque do nucleófilo ocorrendo pela face oposta. O que pode ser explicado pelos orbitais moleculares.



O ataque do nucleófilo ocorre pela face oposta ao grupo $C-X$ devido a aproximação em face dos orbitais π ligante HOMO do nucleófilo com o lobo do orbital antiligante $\sigma^* C-X$. levando a inversão de configuração.

Comparação S_N1 e S_N2

Estado de transição - questões estereu S_N2



A S_N2 passa por um estado de transição altamente congestionado de geometria trigonal bipyramidal pentacoordenado. Dessa forma S_N2 é muito sensível ao ~~estado de transição~~ volume do substituinte sendo favorecidos em haletos de alquila primários.

Na S_N1 grupos volumosos auxiliam na expulsão do grupo de saída, levando então a um intermediário estabilizado com substituinte a 120°. Carbocátion é estabilizado pelo grupo vizinho.

Efeito do Solvente

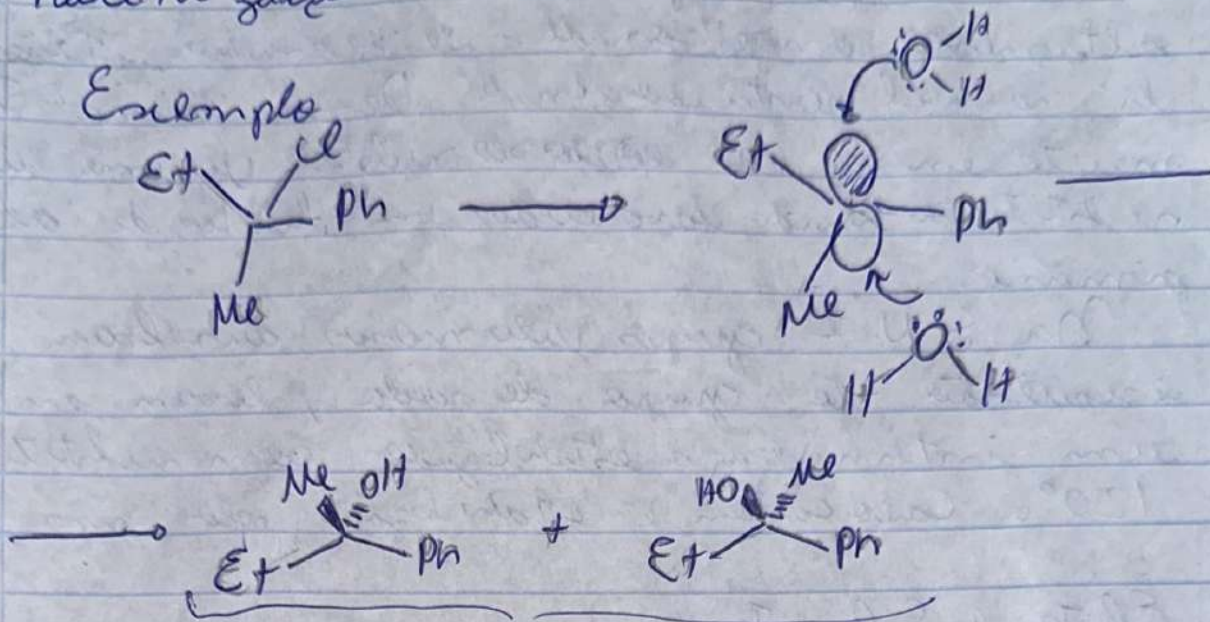
Reações de S_N1 passam por um estado de transição ~~altamente~~ congestionado ^{em relação} que no ^(nucleófilo) material de partida, com uma carga centrada no carbocátion, dessa forma solventes polares próticos, que são o meio da reação auxiliam na estabilização do intermediário e favorecem a reação atuando também como nucleófilo. ex (H₂O, EtOH)

Reações de S_N2 passam um estado de transição com a carga dispersa e a força do nucleófilo é ~~o~~ determinante para a reação. Nesse sentido o emprego de solventes polares apróticos que solvatem bem os cátions e onde o nucleófilo livre não é utilizado preferencialmente nas reações de S_N2.

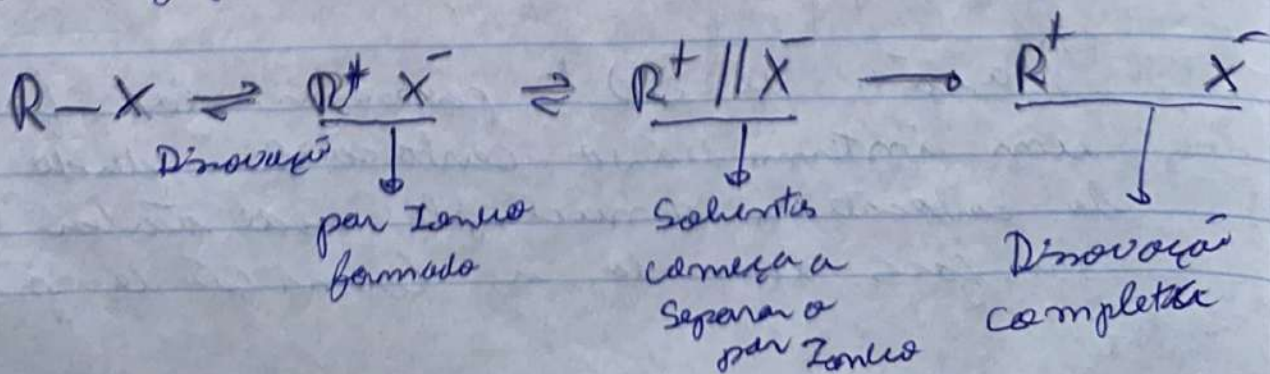
Estereosequência

Reações de S_N1 passam pela formação de um intermediário carbocátion, devido a planaridade do carbocátion o nucleófilo pode atacar por ambos os faces levando a formação de produtos de

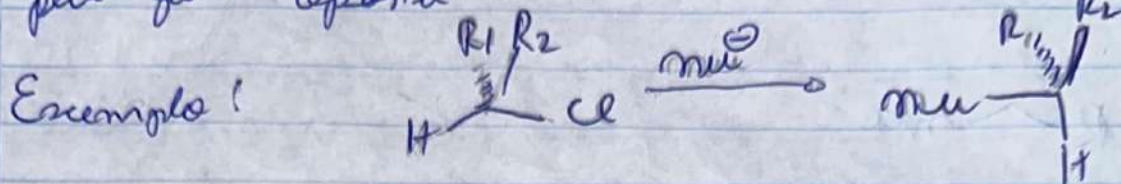
Racemização.



Em alguns casos nas reações de S_N1 podemos observar um pouco de inversão de configuração. Isso ocorre devido a capacidade do carbocátion gerar um par iônico com o grupo de saída. É chamado de par iônico íntimo. Esse par iônico pode se estabelecer por um determinado tempo até que o anion seja solvatado, e durante esse tempo o nucleófila pode atacar preferencialmente pela face oposta do carbocátion levando a produto de inversão. Quanto menos estável o carbocátion maior poderá ser a associação do par iônico. E se for ~~for~~ um carbocátion mais estável ou se anion mais solvatado o par se desfaz e haverá racemização.



No reação de SN2 o ~~o~~ único produto observado é o produto de inversão de configuração. Isso ocorre porque o ataque do nucleófilo acontece sempre pela face oposta.



Grupo de Saída

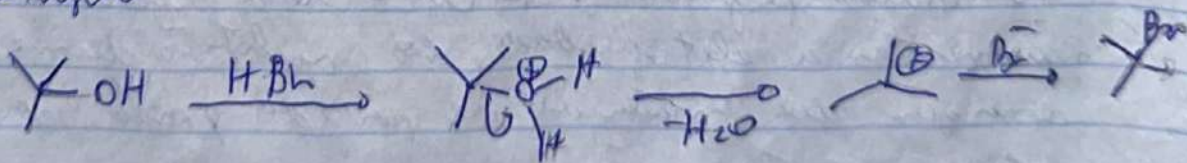
O grupo de saída é fundamental para ambas as reações. Como antes dependem do substrato na equação de velocidade, ~~o~~ o grupo

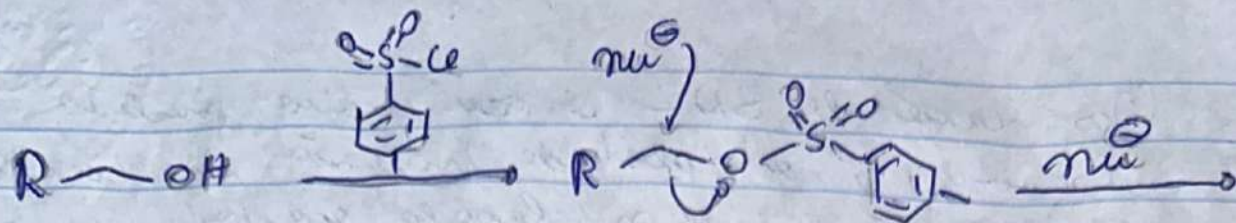
Um bom grupo de saída para reações de substituição deve necessariamente ser uma espécie que acomode bem a carga negativa. Uma forma boa de avaliar se temos um bom grupo de saída é olhando para a estabilidade do anion formado no seu pKa. A estabilidade da base conjugada está diretamente relacionada a ~~o~~ capacidade da espécie acomodar bem a carga negativa e atuar como bom grupo de saída.

A força de ligação também indica qual grupo será melhor abandonado em $I > Br > Cl > F$.

No caso de hidroxilas OH, estas não atuam como bom grupo de saída. Precisam ser protonadas ou transformadas em outro grupo como tosil e mesitil.

Exemplo



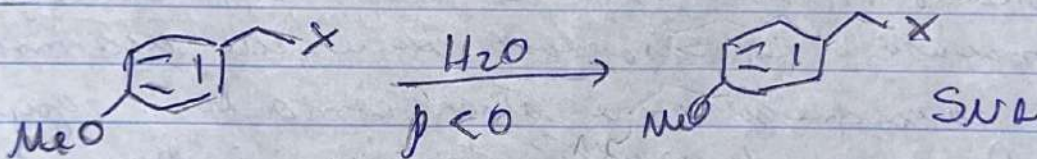


Efeito do Substituinte

Substituintes podem ~~atuar~~ atuar estabilizando o carbocátion e favorecendo S_N1 esse efeito pode ser memorado em reações com nitratos benzílicos contendo grupos doadores de elétrons. Esses ~~em~~ ~~espécies~~ ~~vão~~ experimentam um valor de ρ (constante negativa) indicando pronunciada formação de carga positiva no ~~estado~~ estado de transição e sendo favorecido por substituintes com $\sigma^+ < 0$, ~~esse~~ ~~os~~ ~~grupos~~ ~~doadores~~ ~~de~~ ~~elétrons~~ favorecem S_N1.

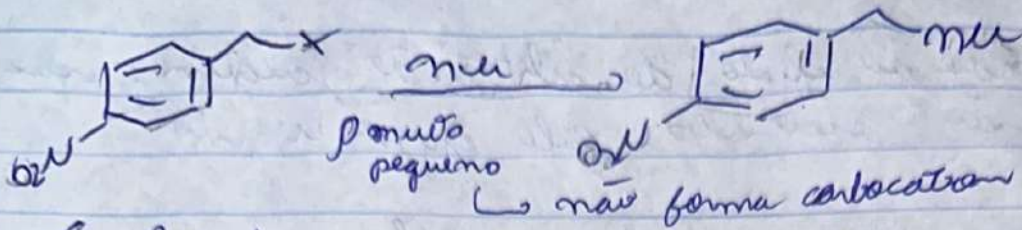
Ex

Solvolise



formação de carga (+) no estado de transição S_N1 é favorecido. Estabilização de carga baixa a energia no estado de transição.

No caso de grupos retiradores de elétrons neste tipo de nitrato a S_N1 é desfavorecida. O valor de ρ será muito pequeno. A S_N2 será favorecida por aumentar a eletrofilidade do nitrato aumentando a energia de partida de partida ~~para~~ ~~o~~ ~~estado~~ ~~de~~ ~~transição~~ por estabilizar o estado de transição.



Substrato de baixa energia favorece o mecanismo via S_N2 . Carbono mais eletrofílico

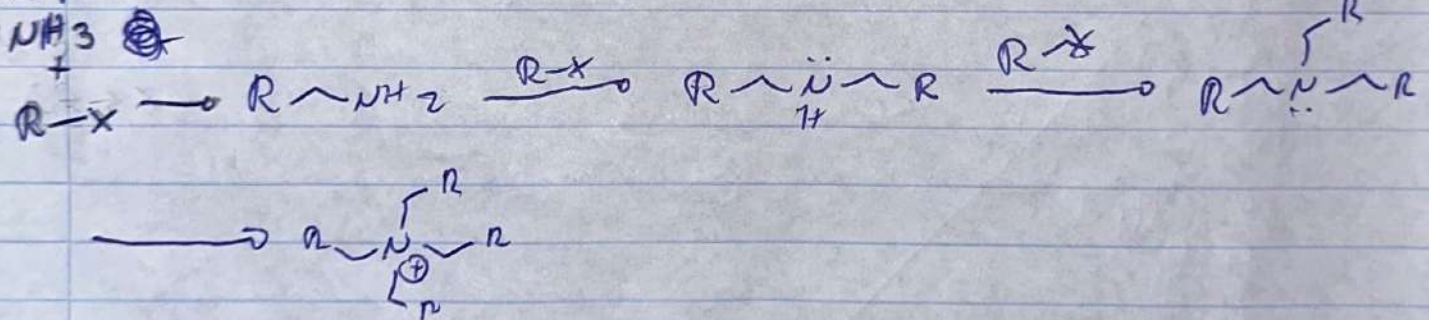
Força do nucleófilo

A força do nucleófilo não é importante na S_N2 , pois ocorre em solução e só depende do substrato.

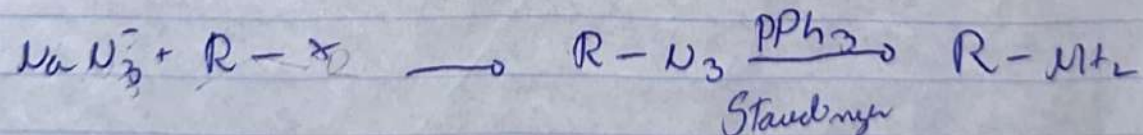
Na S_N2 a força do nucleófilo importa. Nucleófilos com pares de elétrons mais livres são favorecidos $NH_2 > OH^-$.

Um problema de nucleófilos amoníacos é que não são tão nucleófilos que contêm a seguinte

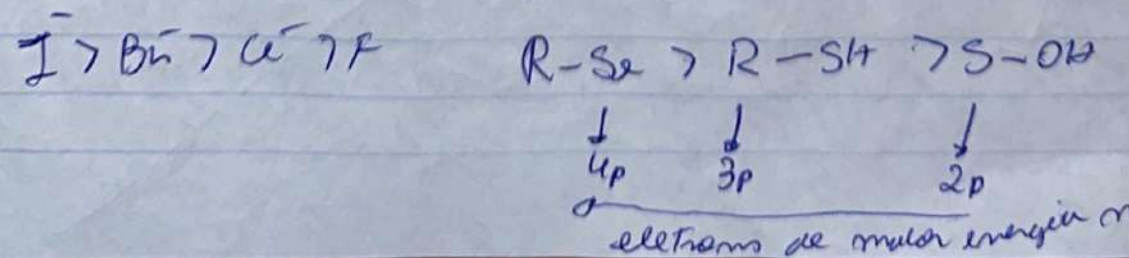
Exemplo



Uma solução usar azidas e reduzir depois

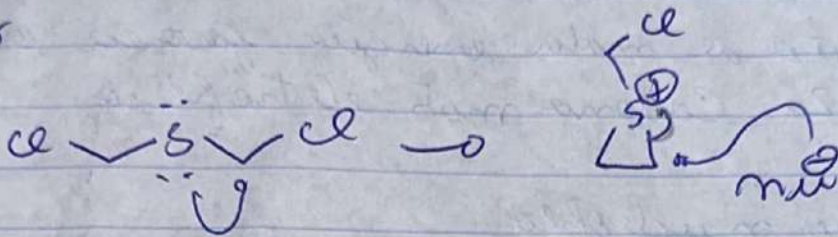


Nucleófilos mais, com a mesma eletro-negatividade do grupo e altamente polarizável são OT^- , mas nucleófilos



Voltaando os efeitos do substituinte alguns reagentes
alguns efeitos causados pelo grupo vizinho

Ex



Um grupo nucleofílico dentro da molécula
acelera a S_N2 . Exigido um grupo de saída
equivalente de um agente forte

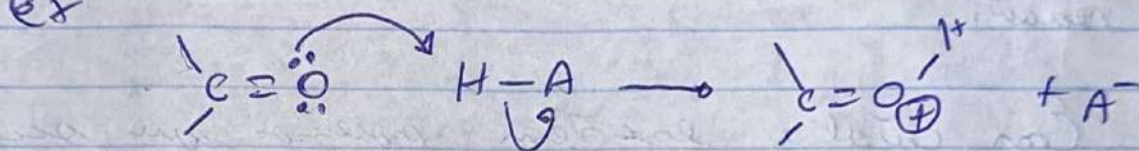
2) Acido base em covalência

Reações acido base são fundamentais para acelerar reações orgânicas com presença catalíticas.

Para tal a teoria de Bronsted e Lewis são comumente utilizadas para o entendimento destas transformações.

Teoria de Bronsted

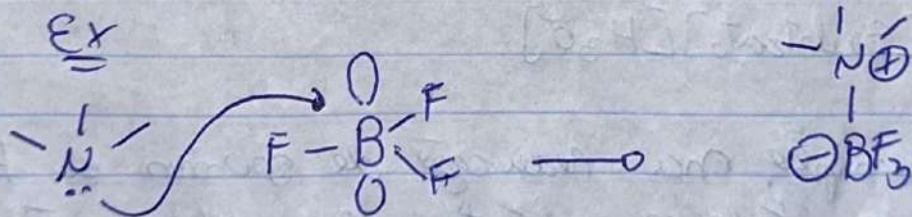
Acido doador de H^+ e base receptor de próton



Base de
Bronsted

Acido
de Bronsted

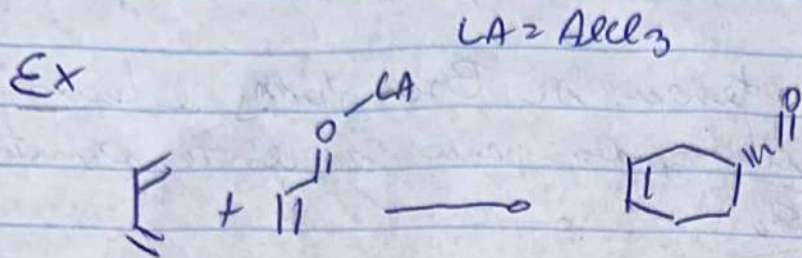
A teoria de Lewis coloca ~~doadores~~ aceptores de pares de elétrons como acido de Lewis e doadores de pares de elétrons como base de Lewis.



Base de
Lewis

Acido de
Lewis

Reações orgânicas podem ser aceleradas na presença de moléculas específicas por modular a energia dos reagentes



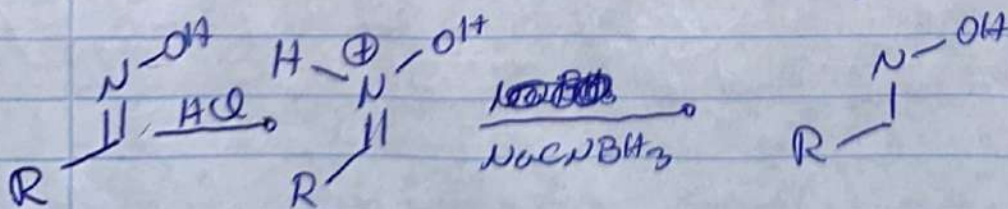
A ajuda de Lewis coordena com espécies ricas em elétrons como no exemplo acima na reação de dois átomos abstraiam a energia de Lewis catalisando a reação.

Em catalise existem processos que ocorrem via catalise acida geral e catalise acida específica. E catalise básica geral e específica (são análogas)

Na catalise acida específica temos um processo onde a velocidade da reação está diretamente ligada a concentração de um ácido forte que catalisa a transformação.

$$V = [Substrato][H_3O^+]$$

Por exemplo na redução de oximas a Hidrazina ocorre onde todo o substrato deve estar protonado para que a reação ocorra. Utiliza-se $pH < 2$ e alta concentração de ácido forte.



Na catalise acida geral o processo ocorre de forma concertada. Muitas vezes a especie ~~reacção~~ ~~protonada~~ não esta nem muito acida e a protonação pode ocorrer de multiples fontes e a equação de velocidade depende de todas as especies que contribuem para a protonação.

$$V = k [Subst] [H^+]_1 + [Subst_2] [H^+]_2 + [Subst_3] [H^+]_3 \dots$$

Exemplo: formação de Iminas

