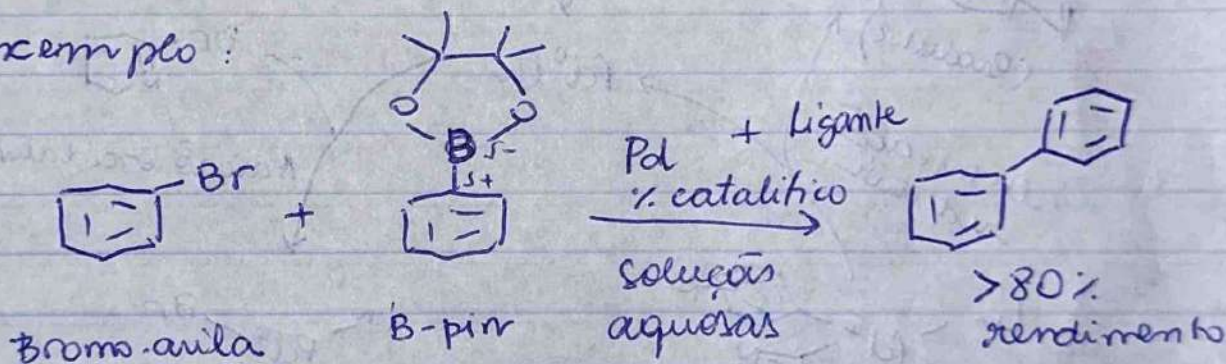


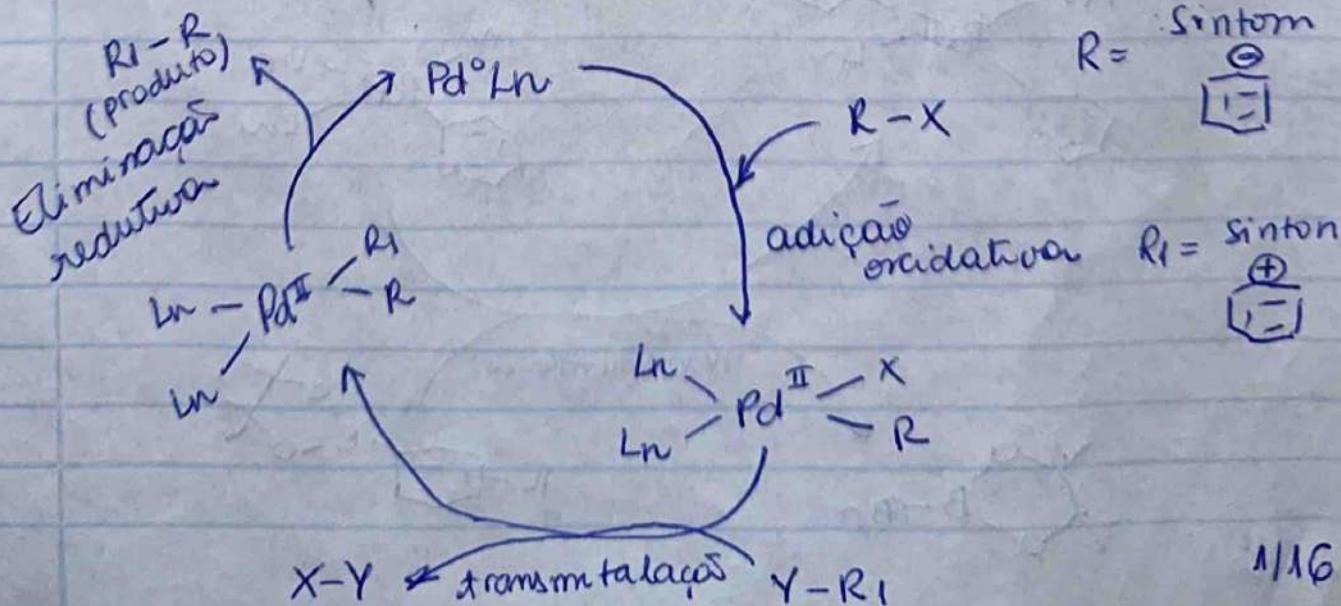
14

④ As reações de acoplamento cruzado foram descobertas na década de 70-80 e apresentam como característica principal uma reação entre um nucleófilo e um eletrófilo catalizada por metal de transição para formação de ligações C-C ou C-heteroátomo. Como dito são reações versáteis e a reação de Suzuki-Miyaura representou um avanço significativo no acoplamento de fenilas a partir de haletos de anila e ésteres ou ácidos borônicos catalizada por paládio. Esta reação é extremamente versátil devido a estabilidade de seus reagentes, além de poder ser realizada em meio aquoso, o que facilita sua imersão no ambiente industrial.

exemplo:



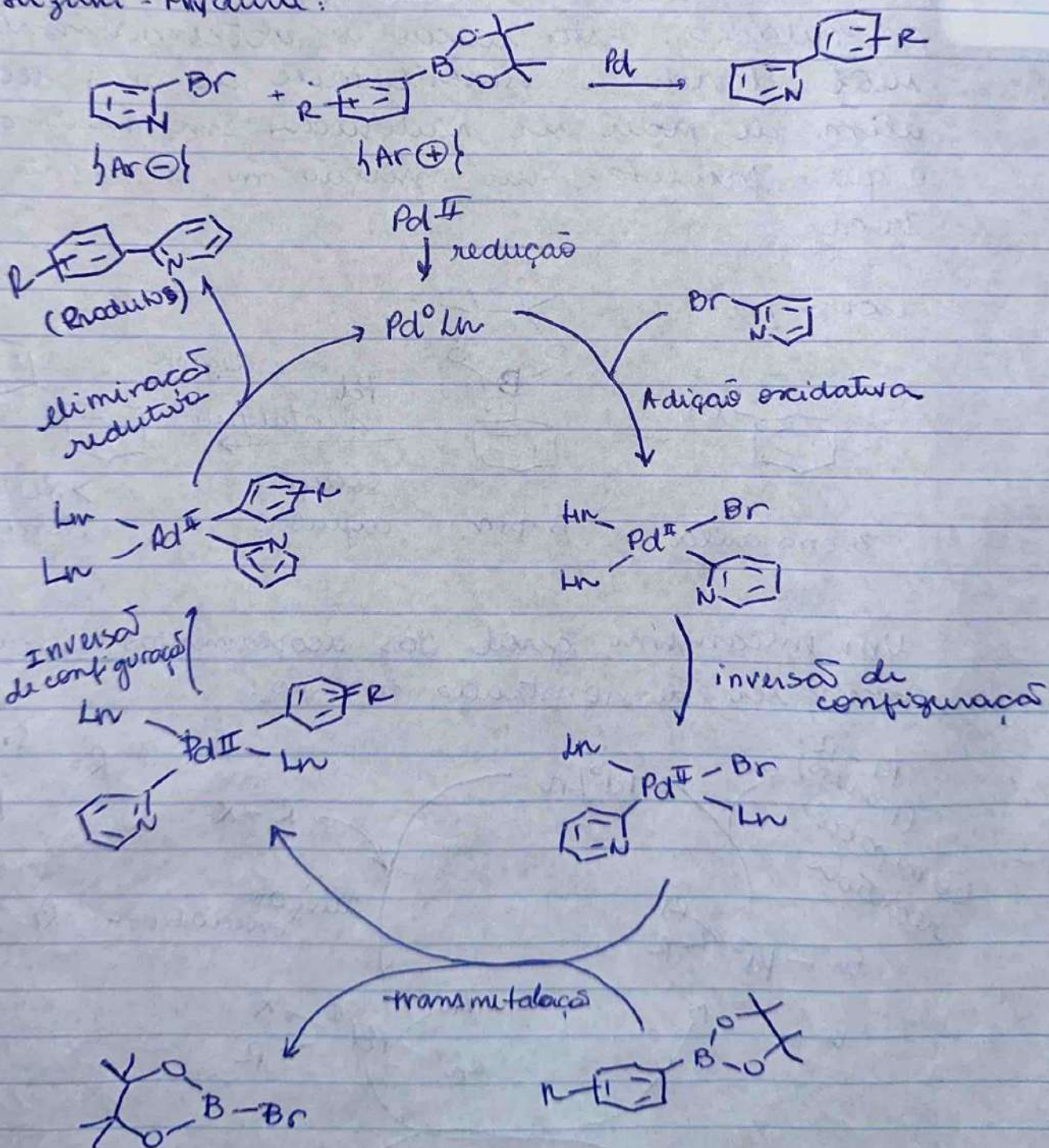
Um mecanismo geral dos acoplamentos cruzados podem ser demonstrado abaixo:





Para o mecanismo de Suzuki-Miyaura a fonte de paládio pode ser  $Pd(OAc)_2$  ou outros tipos onde acaba que o paládio se apresenta na forma de  $Pd^{II}$  e antes de tudo ~~precisa~~ necessário ~~para~~ a oxidação do catalisador para  $Pd^0$  e está se acoplado aos ligantes ~~de~~ adicionados ao meio. Além disso, etapas de inversões de configuração também sejam necessárias.

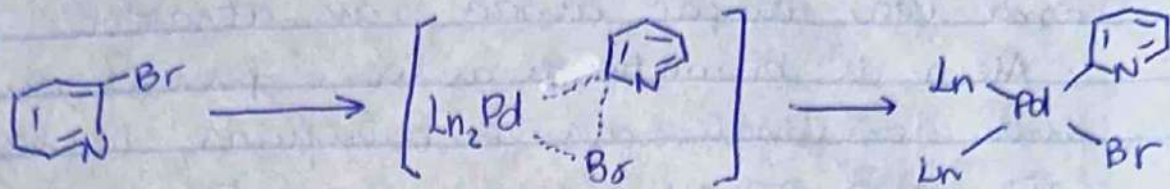
Observe o ciclo abaixo demonstrado de uma reação de Suzuki-Miyaura:



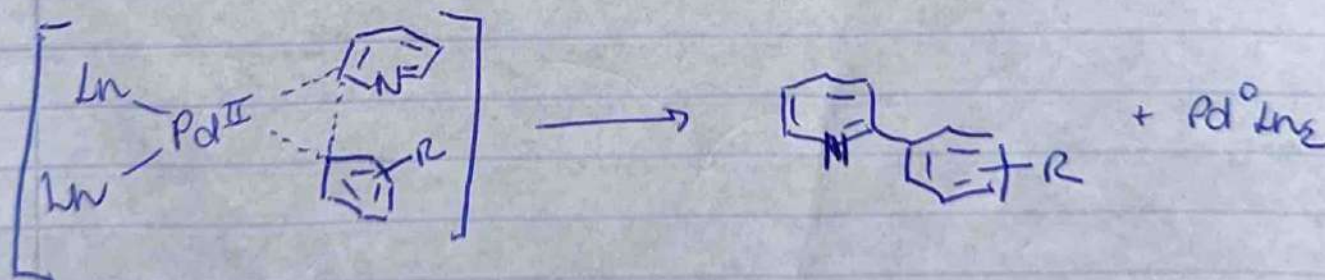


P

Na adição oxidativa da 2-bromo-piridina ao paládio ocorre a formação de um intermediário de 3 membros onde se demonstra a inversão do paládio entre a ligação  $Csp^2-Br$  e quebra desta ligação.



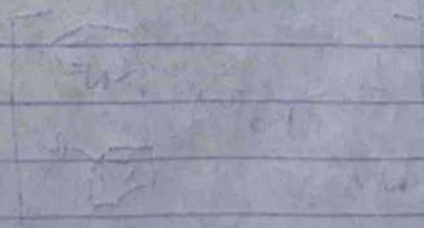
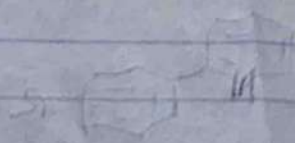
Observe que desta forma o composto cis é formado e este tipo de conformação apresenta grande interação ~~degrada~~, sendo necessária uma inversão de configuração para a formação da configuração trans que é preferida na etapa de transmetalacão, onde ocorre a inversão do grupo acil derivado do ester borônico no Pd e a saída do brometo que interage com o ester borônico remanescente. E para que a eliminação redutiva ocorra é necessário uma nova inversão de configuração para a configuração cis, ~~com isso~~ ~~com isso~~ ~~com isso~~ um novo intermediário de 3 membros ocorre e ~~é gerado~~ ~~é gerado~~ ~~é gerado~~ gerado através da eliminação redutiva, o produto e o catalisador é restaurado e retorna ao ciclo.





A reação de Suzuki-Miyaura, atualmente é muito utilizada na indústria com condições sendo empregadas nas mais diversas formas, a carga catalítica já chega a ~~20000~~ 1-2 mol%, o que torna esta reação ainda mais atrativa.

Além de brometos de anila é possível empregar fenais funcionalizados como triflatos, tosilatos e mesilatos para agir como reagentes destas reações, o que aumenta o leque de possíveis substituintes. Os ácidos borônicos e ésteres borônicos são sintetizados com certa facilidade e altamente estáveis após sua síntese.

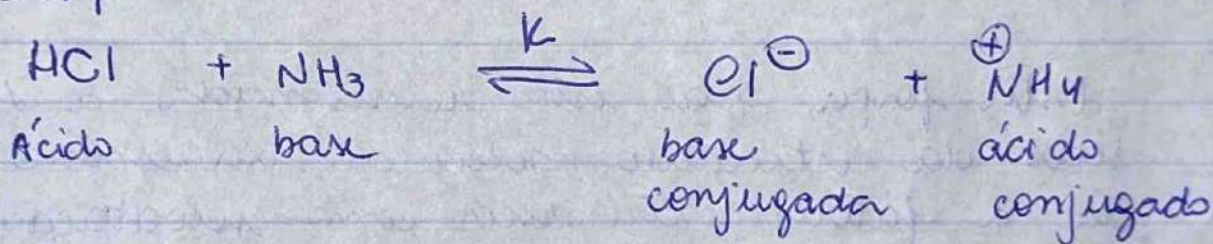




② As noções de ácido-base em química orgânica foram descritas pela primeira vez por Arrhenius onde ele descreve em sua teoria que os ácidos são doadores de  $H^+$  e as bases são as espécies doadoras de  $OH^-$ . Esta teoria é ultrapassada e é descrita apenas como um fato histórico importante.

Já na década de 1926, ~~o~~ Bronsted-Lowry descreveram uma teoria ácido-base mais atual, onde os ácidos são as espécies doadoras de prótons ( $H^+$ ) e as bases são as espécies receptoras de prótons ( $H^+$ ). Com isso, uma reação que ocorre entre um ácido e uma base gera sua base conjugada e seu ácido conjugado, respectivamente e esta em equilíbrio ( $K$ ).

exemplo:



O equilíbrio é regido pela energia de Gibbs de reação ( $\Delta G$ ) onde fatores como entalpia ( $\Delta H$ ) e entropia ( $\Delta S$ ) estão associados.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Quando o  $\Delta G < 0$  a reação tende a formação dos produtos e quando  $\Delta G > 0$  a reação tende a formação dos reagentes.

No mesmo ano, Lewis <sup>adicionou</sup> ~~adicionou~~ a teoria de Bronsted-Lowry os compostos não-próticos que apresentam comportamentos similares aos

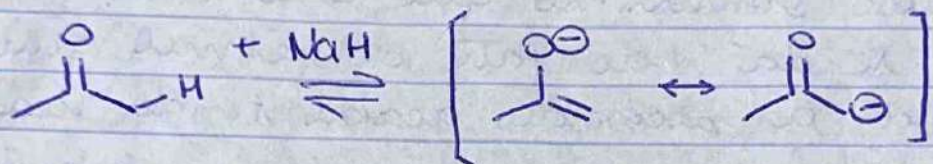






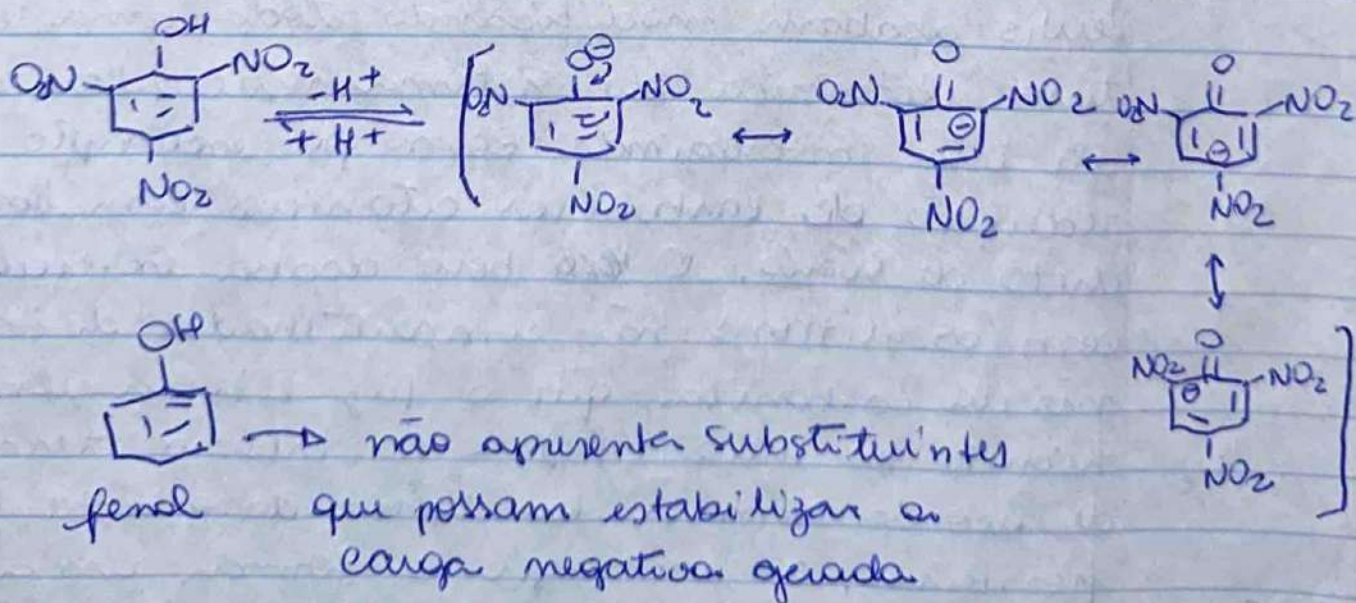
Outro fator importante é frente a hibridização do átomo, quanto maior o caráter s do átomo mais próxima a carga negativa gerada estará do núcleo atômico e mais estabilizada este ~~anion~~ ânion será. Desta forma  $sp > sp^2 > sp^3$ , com relação a sua acidez intrínseca.

Uma forma muito conveniente de se analisar a acidez de um composto é observar a estabilidade de sua base conjugada. Um fator que estabiliza é a presença de grupos retiradores próximos como por exemplo Hx carbonila:



Onde a carga negativa gerada da reação com hidreto de sódio pode ser estabilizada por outra forma canônica, onde a carga acaba no elemento mais eletronegativo.

~~Resonância~~ A ressonância também é um fator estabilizador e pode gerar estruturas canônicas estabilizadas pelos substituintes, como o 2,4,6 trinitrofenol que é muito mais ácido do que o fenol.





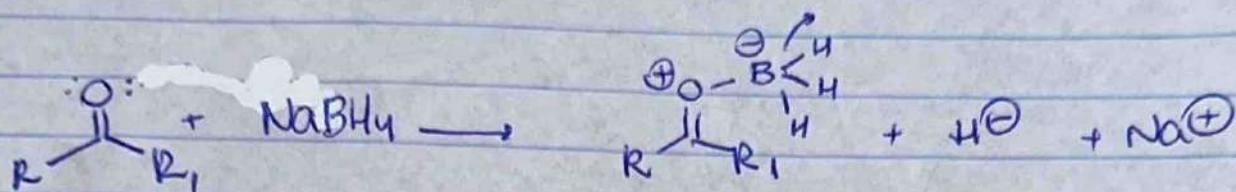
O efeito de solvatação foi observado e comparado com o efeito intrínseco, sendo este muito relevante principalmente em reações que ocorrem em solventes polares próticos que podem realizar ligações de hidrogênio intermoleculares e por si estabilizam a carga negativa da base conjugada.

Um exemplo muito discutido é o terc-butanol comparado ao etanol, que por meio de uma análise dos fatores intrínsecos, o terc-butanol seria mais ácido, porém em meio aquoso observa-se que o etanol é mais ácido. Isto se dá pelo fato do etanol quando duprotonado a álcoolido acaba tendo sua carga estabilizada por mais de uma ligação de hidrogênio do solvente, ou seja, o álcoolido acaba sendo mais solvatado e com isso mais estabilizado do que o terc-butóxido e isso se reflete na sua força ácida em meio aquoso.

Além disso, os ácidos de Lewis são conhecidos como catalisadores de importantes reações, pois ao receberem elétrons de elementos que possuem elétrons desemparelhados os ácidos de Lewis acabam modificando toda uma estrutura eletrônica do sistema molecular que ele está interagindo. Como por exemplo na redução de carbonilas cíclicas com boro-hidreto de sódio. O boro acaba interagindo com os elétrons não compartilhados do oxigênio da carbonila que o faz liberar um hidreto no meio ( $H^-$ ) e ao mesmo tempo, de acordo com a teoria do orbital de fronteira, ao interagir e formar uma



ligação e uma carga positiva no oxigênio e carbono da carbonila fica mais eletrofílico e sua energia de LUMO diminui, favorecendo o ataque do nucleófilo neste carbono.



Outra reação que necessita de ácidos de Lewis como fonte ~~de~~ catalisadora é a acilação de Friedel-Crafts.



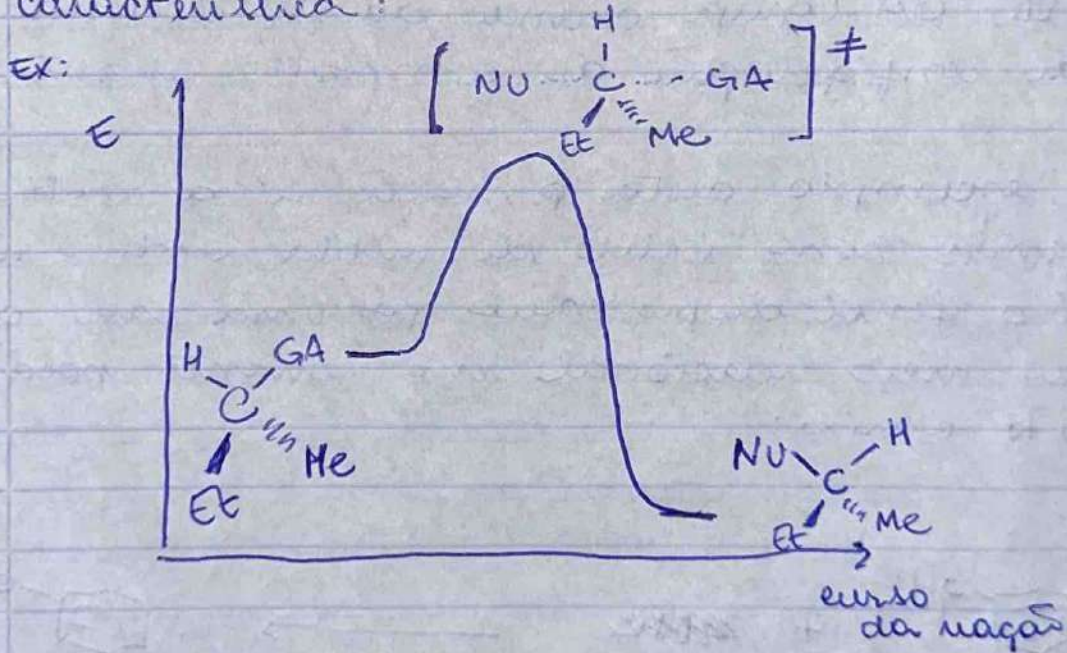
lel

(3) Os mecanismos de substituição nucleofílica em carbono saturado podem ser descritos como o mecanismo de substituição unimolecular, também conhecido como  $S_N1$ , e o mecanismo bimolecular, também conhecido como  $S_N2$ .

O mecanismo de  $S_N2$ , envolve o ataque nucleofílico de um nucleófilo em um carbono  $sp^3$  onde de forma concertada que ocorre a clivagem da ligação com um grupo abandonador. Este tipo de reação tem sua velocidade dependente tanto da concentração do nucleófilo quanto do eletrófilo, e não apresenta intermediários, sendo classificada como de 2ª ordem:

$$v = k [\text{Nucleófilo}] [\text{eletrófilo}]$$

Sua representação gráfica segue a seguinte característica:

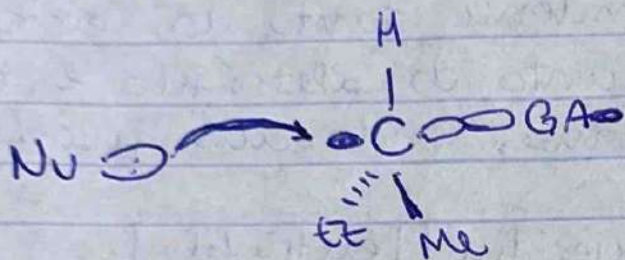


O estado de transição  $(ET)$  representa a ligação do  $Nu-C$  sendo formada ao mesmo tempo que a ligação  $C-GA$  está sendo clivada e este  $ET$  representa o ponto de maior alta



energia no curso da reação.

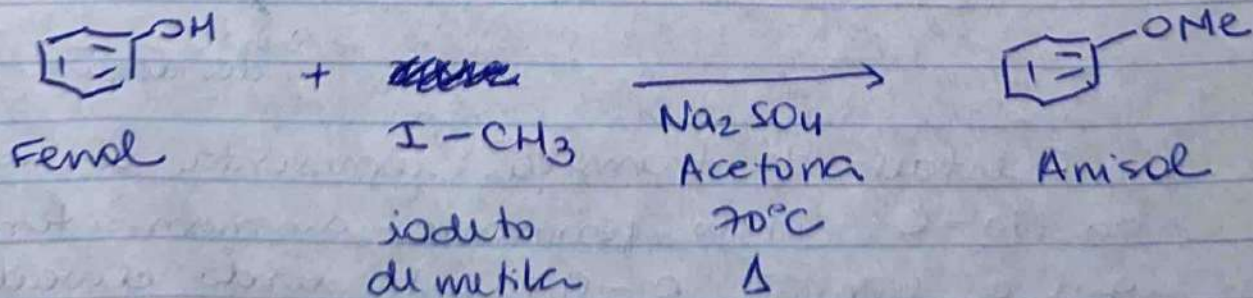
Do ponto de vista da ~~teoria~~ teoria do orbital molecular de fronteira, o nucleófilo irá interagir nesta reação com o seu HOMO (orbital molecular ocupado de mais alta energia) e o eletrofilo com seu LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia). Com isso, tem-se que o lobo mais pronunciado do LUMO de carbonos saturados se encontram perpendicular a ligação  $\sigma$  C-GA, como representado abaixo:



Desta forma, esta representação demonstra que o ataque do nucleófilo ocorre a um ângulo de  $180^\circ$  do GA (grupo abandonado), levando a inversão de configuração de compostos enantiopuros.

Um exemplo desta reação é a metilação de fenóis com iodeto de metila, onde o nucleófilo é o fenol desprotonado por uma base adicionada ao meio reacional em solvente polar aprótico. Descrito abaixo:

ex:

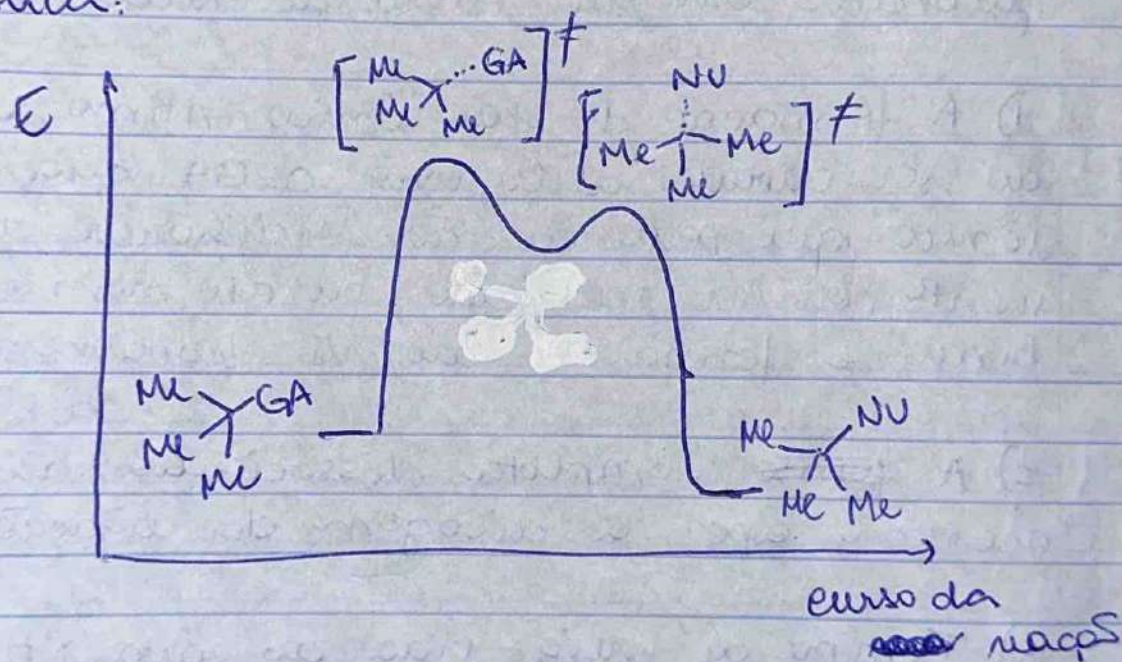




Já o mecanismo de  $S_N1$  envolve duas etapas, a primeira sendo a clivagem da ligação C-GA e formação de um carbocátion intermediário e a segunda etapa representa a etapa rápida de reação que é o ataque do nucleófilo ao carbocátion. A etapa lenta e que é a determinante da velocidade é a primeira etapa, de formação do carbocátion, e ~~apresenta~~ depende apenas da concentração do eletrófilo, sendo classificada como de 1ª ordem:

$$v = k [\text{eletrófilo}]$$

Sua representação gráfica segue a seguinte característica:

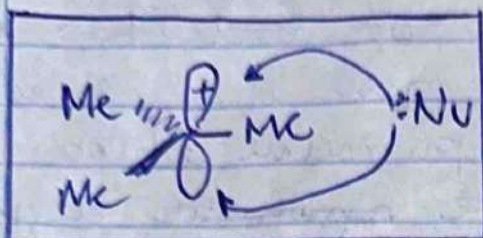


A etapa de formação do carbocátion passa por um estado de transição (ET) de mais alta energia que é representado pela clivagem da ligação C-GA e a planarização deste carbocátion, de forma que o carbono antes  $sp^3$  se rehibridiza, para alojar a carga positiva em um orbital p, se tornando  $sp^2$ . A segunda etapa de ataque nucleofílico ao carbocátion também apresenta um ET de



## formação da ligação C-Nu.

Como o carbocátion quado fica em uma geometria trigonal planar e a carga positiva  $\pi$  aloca em um orbital p acriditad<sup>o</sup> se



que o nucleófilo pode atacar por ambas as faces e gerar uma racemização do produto, porém na prática nem sempre isso acontece. Muitas vezes é observado retenção significativa de configuração em reações que tendem a apresentar mecanismos via  $S_N1$ .

Este fato ~~é~~ é devido a outros fatores característicos do mecanismo de  $S_N1$  que irão influenciar em sua estereoquímica como:

1) A formação de par iônico íntimo, ou seja, ao ser clivada a ligação C-GA que um par iônico que pode ou não se dissociar rapidamente, ou ser solvatado, ou até mesmo se recombinar e formar o reagente novamente;

2) A ~~forma~~ completa dissociação, que pode acontecer após a clivagem da ligação C-GA.

3) Tempo de meio-vida do carbocátion, que está intimamente ligado a sua estabilidade no meio.

4) Recombinação e formação do reagente. Neste caso, a geração do cátion depende também da presença do nucleófilo, sendo ~~uma~~ sua ausência imediata levada a formação do reagente e não do produto.



Neste último caso, a influência do nucleófilo no mecanismo leva a uma reação de 2ª ordem porém com formação de um intermediário carbocátion. Sua representação gráfica fica muito parecida com a reação de S<sub>N</sub>1 porém com uma equação de velocidade semelhante a reação de S<sub>N</sub>2, sendo esta classificada como um mecanismo de S<sub>N</sub>2 intermediário.

Outro fator importante de se destacar que pode influenciar no ataque nucleofílico ao carbocátion é no caso de solvatação parcial, que ocorre muito com carbocátions terciários e leva a uma retenção de configuração no produto.

O tempo de meia vida ( $t_{1/2}$ ) dos carbocátions está relacionado a sua estabilidade, na qual destaca-se fatores eletrônicos de estabilização de carga positiva, como deslocalização de carga por ressonâncias, ou estabilização por grupos eletrodoadores adjacentes ao carbocátion. Com isso destacam-se que carbonos terciários apresentam carbocátions mais estáveis que carbonos secundários. E carbonos primários não se observam ~~em~~ substituição via S<sub>N</sub>1.

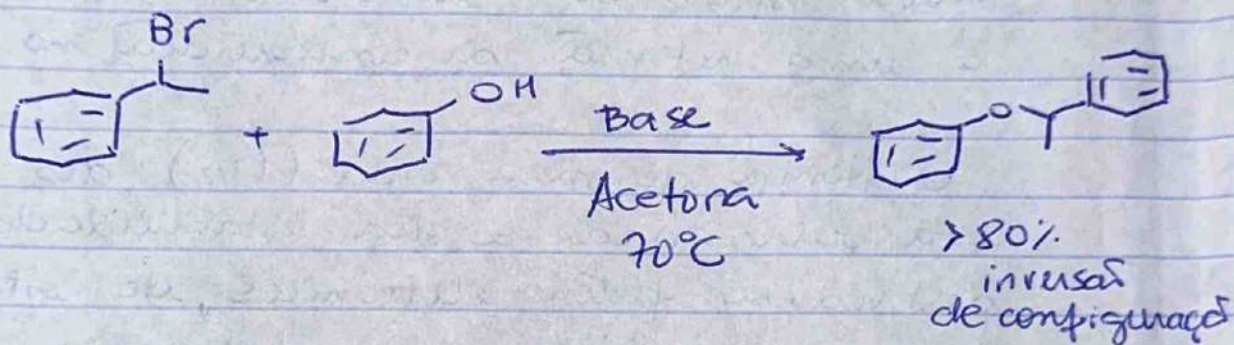
Com relação a S<sub>N</sub>2 carbonos primários são preferíveis a carbonos 2ºs e carbonos terciários não apresentam substituição do tipo S<sub>N</sub>2.

Existem os mecanismos limitrofos, ou "border lines", que são aqueles compostos que apresentam características eletrônicas suficientes para

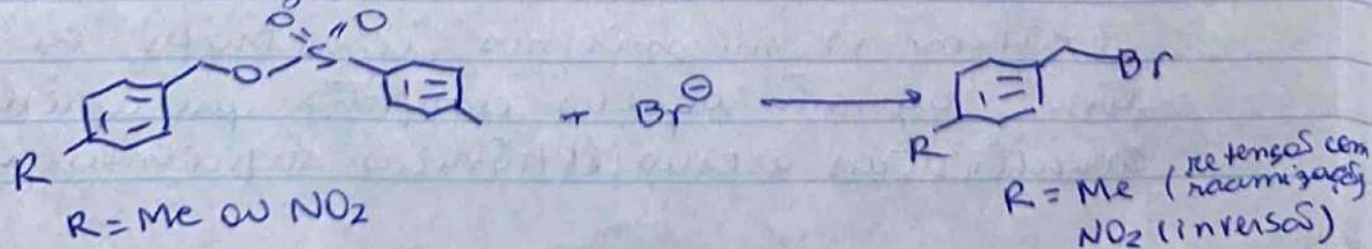


~~apresentam~~ reagem via  $S_N1$  ou  $S_N2$ , o que irá determinar qual mecanismo principal serão as condições reacionais. Estes compostos podem ser carbonos secundários, carbonos benzílicos ou alílicos.

Um exemplo é a reação do brometo de <sup>metil-</sup>benzila com fenóis, onde pode-se observar uma inversão de configuração de mais de 80%, porém por não haver uma inversão completa pode-se acreditar que o mecanismo principal é via  $S_N2$  porém uma pequena parcela das moléculas reagem via  $S_N1$ , mesmo o solvente de reação sendo acetona, solvente polar aprótico.



Outro exemplo é na reação de álcoois benzílicos ~~com~~ benzílicos fosforados com diferentes substituintes ~~em~~ na presença de brometos, observa-se que grupos eletrorretiradores como  $NO_2$  geram inversão de configuração no produto e grupos eletrorretiradores como  $CH_3$  (metila) geram mais retenção porém com quase total racemização, isto pode ser explicado pelo mecanismo dominante dependendo do substituinte, ~~em~~ com grupos eletrorretiradores o mecanismo seria via  $S_N2$  e com grupos eletrorretiradores o mecanismo seria via  $S_N1$  devido a melhor estabilização do carbocation benzílico.





llf

Um fator importante na estabilização do carbocátions pode ser o solvente, solventes polares próticos que favorecem a solvatação de cátions o que leva a uma melhor estabilização deste intermediário e com isso, pode-se identificar melhor as reações que ocorrem via mecanismo  $S_N1$ , já que como a reação ~~de~~ de substituição via  $S_N2$  apresenta dependência da concentração de nucleófilo e este nucleófilo pode ser amoníaco este tipo de mecanismo não é favorecido por solvente polar prótico, pois a solvatação do nucleófilo irá dificultar e retardar a reação, por isso solventes polares apróticos são preferidos.