



# Química Orgânica



# Química Orgânica

Roberta Lopes Drekenner

© 2018 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

#### **Presidente**

Rodrigo Galindo

#### **Vice-Presidente Acadêmico de Graduação e de Educação Básica**

Mário Ghio Júnior

#### **Conselho Acadêmico**

Ana Lucia Jankovic Barduchi

Camila Cardoso Rotella

Danielly Nunes Andrade Noé

Grasiele Aparecida Lourenço

Isabel Cristina Chagas Barbin

Lidiane Cristina Vivaldini Olo

Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

#### **Revisão Técnica**

Éder Cicero Adão Simêncio

Eduardo Tanoue da Penha

#### **Editorial**

Camila Cardoso Rotella (Diretora)

Lidiane Cristina Vivaldini Olo (Gerente)

Elmir Carvalho da Silva (Coordenador)

Letícia Bento Pieroni (Coordenadora)

Renata Jéssica Galdino (Coordenadora)

## **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

---

D771q Drekenner, Roberta Lopes  
Química orgânica / Roberta Lopes Drekenner. – Londrina :  
Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2018.  
208 p.

SBN 978-85-522-0768-9

1. Química orgânica. I. Drekenner, Roberta Lopes.  
II. Título.

CDD 540

---

Thamiris Mantovani CRB-8/9491

2018

Editora e Distribuidora Educacional S.A.  
Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza  
CEP: 86041-100 – Londrina – PR  
e-mail: editora.educacional@kroton.com.br  
Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

# Sumário

<b>Unidade 1   Reações de carbonos saturados</b> _____	<b>7</b>
Seção 1.1 - Reações de substituição _____	9
Seção 1.2 - Reações de eliminação _____	26
Seção 1.3 - Competição substituição × eliminação _____	41
<b>Unidade 2   Alcenos e alcinos</b> _____	<b>55</b>
Seção 2.1 - Alcenos e alcinos _____	57
Seção 2.2 - Reações de adição a alcenos e alcinos I _____	73
Seção 2.3 - Reações de adição a alcenos e alcinos II _____	88
<b>Unidade 3   Compostos aromáticos, álcoois e éteres</b> _____	<b>105</b>
Seção 3.1 - Álcoois e éteres _____	107
Seção 3.2 - Compostos aromáticos _____	121
Seção 3.3 - Substituição eletrofílica aromática _____	137
<b>Unidade 4   Compostos carbonílicos</b> _____	<b>159</b>
Seção 4.1 - Compostos carbonílicos _____	161
Seção 4.2 - Reações de adição a compostos carbonílicos _____	176
Seção 4.3 - Reações de adição-eliminação em compostos carbonílicos _____	190



# Palavras do autor

Caro aluno.

A Química Orgânica, até o século XIX, era conhecida como a química da vida, pois as moléculas orgânicas somente eram produzidas por organismos vivos. Mas a síntese da ureia realizada por Friedrich Wöhler mostrou que a teoria do vitalismo era falsa. A Química Orgânica passou a ser, então, o ramo da Química destinado a estudar as moléculas compostas por carbono.

Moléculas de carbono estão em todo lugar, compõem suas células e são parte de inúmeros processos biológicos. Estão também na maioria dos remédios que tomamos, nos aromas que sentimos, em diversos sabores e até no cafezinho. Hoje, muito se sabe sobre a reatividade, as propriedades e aplicações dessas moléculas. Transmitiremos um pouco desse conhecimento nesta disciplina.

Mas por que aprender sobre Química Orgânica? Exatamente pelo fato de as moléculas orgânicas estarem por todo lado, conhecer como se comportam e como podem ser obtidas permite o desenvolvimento de novos produtos e sua melhor utilização. Por isso, ao longo da disciplina, você será apresentado às reações mais importantes que ocorrem em Química Orgânica, compreendendo os principais padrões de reatividade. Conhecendo a reatividade das principais funções orgânicas, você será capaz de aplicar estes conhecimentos em sua atuação profissional.

Na primeira unidade, você irá aprender sobre as reações em carbonos saturados, que são as reações de substituição nucleofílica e de eliminação. Ao final da unidade, você saberá a diferença entre as diferentes propostas mecanísticas e como elas são empregadas para racionalizar o produto da reação e em quais condições cada reação e seu mecanismo ocorrem. Já na segunda unidade você estudará os alcenos e alcinos, aprendendo sobre sua estrutura, reatividade e reações mais comuns. Na seção inicial da terceira unidade falaremos de álcoois, éteres, como obtê-los e quais as reações mais comuns. Já na segunda e na terceira seções desta unidade apresentaremos a vocês os compostos aromáticos, hidrocarbonetos que apresentam

uma reatividade bem peculiar aos compostos já estudados. Por fim, na Unidade 4, veremos um pouco sobre compostos carbonílicos e como os substituintes da carbonila influenciam a reatividade destas moléculas.

A Química Orgânica não deve ser decorada, deve ser entendida. Quando você notar a presença constante de reações ácido-base, de padrões de reatividade (como a determinação de centros ricos ou deficientes em elétrons), o estudo se tornará algo prazeroso.

# Reações de carbonos saturados

## Convite ao estudo

Quando você toma um medicamento, alguma vez você já parou para pensar em como ele funciona? Em muitos casos, ele interage com enzimas dentro de nossas células. Para que isso ocorra, este composto deve apresentar um encaixe com a enzima. O mesmo ocorre quando utilizamos um produto químico no controle de uma praga em uma lavoura, por exemplo. O produto químico deve interagir com o sistema biológico da praga a ser controlada. Por isso, dentro da química orgânica, sintetizar moléculas com estruturas variadas é bastante atrativo. Imagine que, quanto mais moléculas sintetizarmos, maior será a biblioteca de compostos a ser explorada e, com isso, maior a chance de encontrarmos alguma que apresente a atividade biológica desejada, como remédio ou no controle de pragas. Dentro da gama de reações que podem levar a diferentes padrões de estruturas e/ou diferentes substituintes, estão as reações iônicas ou reações em carbonos saturados. Conhecendo essas reações, você será capaz de projetar a síntese de diversas moléculas.

Conhecer o padrão de reatividade das moléculas orgânicas auxilia no processo criativo de obter novas moléculas ou, ainda, aperfeiçoar a produção de diversas outras. Ao longo desta unidade, iremos trabalhar com as reações de substituição e eliminação. Ao final, você será capaz de, por meio do estudo de mecanismos, prever os produtos formados em determinadas condições, avaliando as escolhas de reagentes e substratos.

Imagine você como um profissional atuando em uma indústria de produtos agroquímicos. Esta indústria tem um

ramo de atuação bem variado, dentre eles, o controle de fungos em plantação de arroz. Neste setor, você foi designado para ser o responsável pela pesquisa e pelo desenvolvimento e eventualmente é acionado para resolver problemas na linha de produção. No setor de pesquisa e desenvolvimento, você tem o desafio de propor a síntese de moléculas que possam apresentar atividade contra os fungos que estão sendo estudados. Em razão das limitações de estoque, você sempre é orientado pelo seu gestor sobre quais materiais de partida pode usar. Quanto maiores são seus conhecimentos, maior será sua iniciativa em propor rotas de obtenção do composto-alvo. Essa sua capacidade de síntese será questionada em dois momentos na pesquisa e no desenvolvimento: na obtenção de múltiplos produtos, a partir de materiais de partida selecionados, e na escolha apropriada do material de partida para a obtenção de produtos-alvo. Com os seus conhecimentos desenvolvidos, você também será chamado para resolver um problema encontrado no desenvolvimento de um lote piloto.

Mas o que deve ser levado em consideração ao escolher os reagentes? O que afeta a reatividade de uma molécula? Será que é possível antecipar o produto majoritário? Nesta unidade você irá aprender alguns pontos que auxiliarão a elaborar estas respostas. Para isso, falaremos de substituições nucleofílicas e reações de eliminação, bem como sobre controlar as condições experimentais para a obtenção de um produto de eliminação ou substituição.

Vamos começar?

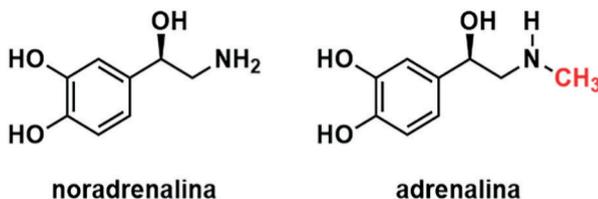
# Seção 1.1

## Reações de Substituição

### Diálogo aberto

Quando você está com medo, seu corpo libera adrenalina e lhe coloca em sinal de alerta. A presença da adrenalina faz com que seu coração bata mais acelerado e mais açúcar seja convertido em energia, para que você fique pronto para reagir ao perigo. Mas você já pensou em como esta adrenalina é obtida? A glândula suprarrenal secreta um composto chamado noradrenalina (Figura 1.1), que apresenta efeito menor comparado à adrenalina.

Figura 1.1 | Noradrenalina e adrenalina



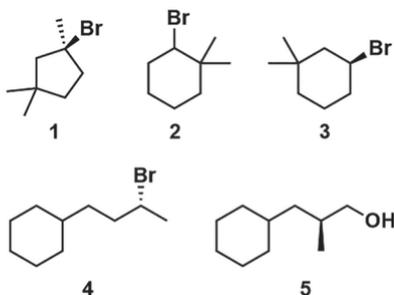
Fonte: elaborada pela autora.

A noradrenalina não lhe coloca em estado de alerta, pois falta um grupo metila em sua estrutura, o que impede sua atividade biológica. Esta reação, chamada de metilação, ocorre em uma via uma reação de substituição nucleofílica, ou seja, é uma reação química de substituição que ativa seu instinto de sobrevivência e lhe prepara diante de uma situação de perigo.

Trabalhando no setor de pesquisa e desenvolvimento de uma indústria de produtos agroquímicos, você foi designado para atuar no projeto de síntese de moléculas com atividades antifúngicas a serem aplicadas em lavouras de arroz. Em uma das etapas iniciais do projeto, seu supervisor passou alguns substratos e pediu para que você apresentasse propostas de síntese para novas moléculas contendo novos grupos funcionais, aumentando a biblioteca de compostos. Você pode pensar em incorporar o grupo cianeto ( $-\text{CN}$ ) ou azida ( $-\text{N}_3$ ), por exemplo. Os substratos selecionados foram

baseados nos compostos que constavam no estoque da empresa, visando à economia na compra de novos insumos, e estão listados na Figura 1.2.

**Figura 1.2** | Substratos selecionados para as etapas iniciais da síntese de compostos com atividade antifúngica



Fonte: elaborada pela autora.

Como podemos funcionalizar moléculas, aumentando a biblioteca de compostos? Como se escolhe as condições reacionais para determinada reação? Nesta seção você verá algumas reações que lhe serão muito úteis em sua carreira de química: substituição nucleofílica. Elas ocorrem pelo mecanismo uni- e biomolecular. Discutiremos as etapas de cada mecanismo, a presença de intermediários, diagramas de energia e escopo de cada um deles. Será que é possível prever o produto majoritário a partir do conhecimento do mecanismo reacional? E as substituições? Será que elas exercem algum efeito ao longo da reação? Vamos descobrir!

## Não pode faltar

Hidrocarbonetos são moléculas orgânicas compostas apenas por átomos de carbono e hidrogênio. Já estruturas com átomos como oxigênio, nitrogênio e halogênios levam a diferentes funções orgânicas. Estamos falando de ligações químicas diferentes de C-C e C-H, que, por isso, apresentam diferentes forças de ligação e polaridades. Você pode concluir, então, que diferentes funções orgânicas apresentam propriedades diferentes. Os haletos de alquila, substâncias orgânicas que contêm em sua estrutura ao menos um átomo de halogênio (F, Cl, Br, I), são um ponto de partida bem interessante para começarmos a falar de reações orgânicas.

Na presença de uma espécie rica em elétrons e capaz de doar um par de elétrons, conhecida como nucleófilo (**Nu:**), haletos de alquila sofrem **reações de substituição nucleofílica** (Figura 1.3). O que caracteriza esta reação é a troca de um grupo por outro.

**Figura 1.3** | Reação de substituição nucleofílica



Fonte: elaborada pela autora.

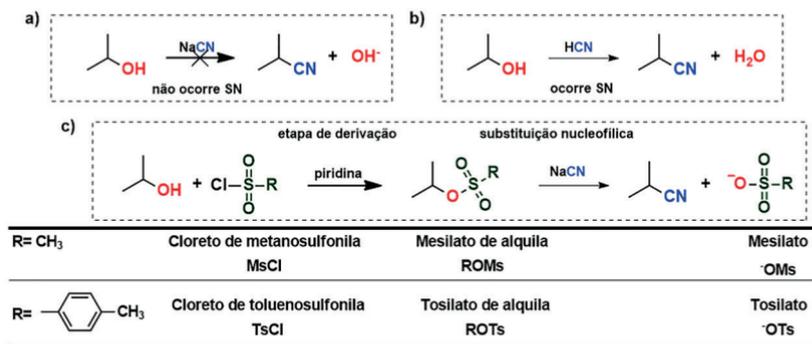
Devido à diferença de eletronegatividade entre os átomos de carbono (C) e de halogênio (X), haletos de alquila apresentam a ligação C-X polarizada. Você pode entender que o átomo de carbono apresenta uma carga parcial positiva ( $\delta^+$ ), já que o halogênio atrai mais para si o par de elétrons, possuindo uma carga parcial negativa ( $\delta^-$ ). Com isso, o carbono adjacente ao halogênio é um centro eletrofílico, ou seja, é um átomo capaz de aceitar um par de elétrons. Nas reações de substituição, o haleto de alquila é chamado de *substrato* e o halogênio que será substituído é o *grupo de saída* (GS). No exemplo da Figura 1.3, o substrato é  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ , a espécie nucleofílica é a hidroxila do hidróxido de sódio (NaOH) e o grupo de saída é o brometo ( $\text{Br}^-$ ).

Um **nucleófilo** doa um par de elétrons, portanto, precisa ter um par de elétrons não ligantes em sua estrutura, não necessariamente uma carga negativa. Por exemplo, a hidroxila ( $\text{OH}^-$ ) e a água ( $\text{H}_2\text{O}$ ) possuem em sua estrutura o átomo de oxigênio com elétrons não ligantes. Embora uma espécie possua carga negativa e outra não, ambas são nucleofílicas. A força de um nucleófilo está relacionada à facilidade com que ele doa este par de elétrons, sendo afetada por diversos fatores, como a polarizabilidade. Relacionada à habilidade de uma nuvem eletrônica se distorcer diante de influências externas, a polarizabilidade é maior em átomos maiores, em uma mesma família. Ao compararmos  $\text{HO}^-$  e  $\text{HS}^-$ , a espécie de enxofre é mais polarizável (enxofre no período 3 da tabela periódica é maior que oxigênio no período 2), portanto, mais nucleofílica. Espécies carregadas são melhores nucleófilos que espécies neutras, se compararmos os pares ácido/base conjugada ( $\text{CH}_3\text{O}^- > \text{CH}_3\text{OH}$ ). Podemos dizer que quando comparamos duas espécies em que o átomo nucleofílico é

o mesmo, a espécie mais nucleofílica é a mais básica. Para nucleófilos com átomos diferentes, isto não é necessariamente verdade. Além de serem grupos de saída, átomos de halogênio também podem atuar como nucleófilos, e o iodo é melhor nucleófilo devido ao seu tamanho, que lhe permite uma maior polarizabilidade.

O **grupo de saída** não é necessariamente um halogênio. Ele pode ser qualquer espécie que, ao ser substituída, sai na sua forma neutra ou estabilizando bem a carga negativa que se forma após a reação. Desta maneira, álcoois não são bons substratos para reações de substituição, pois o grupo de saída é uma hidroxila. Porém, em meio ácido, ao serem protonados, ocorre a reação de substituição, saindo água. Outro método de ativar o álcool é via derivatização química. Na Figura 1.4 temos algumas reações que podemos realizar nos álcoois, para obter derivados que são bons grupos de saída.

**Figura 1.4** | Álcoois em reações de substituição nucleofílica: a) reação entre álcool e NaCN; b) reação entre álcool e HCN; e c) derivações de álcoois para serem bons substratos em substituições nucleofílicas



Fonte: elaborada pela autora.



**Reflita**

TsO<sup>-</sup> e MsO<sup>-</sup> são bons grupos de saída. Você sabe como ocorre a estabilização da carga nestas espécies?

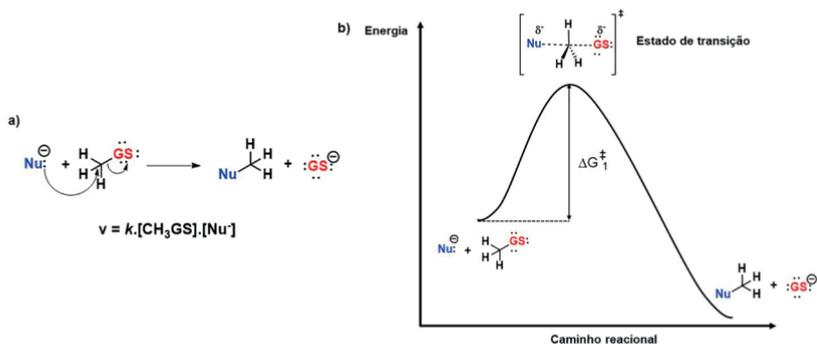
Quando o grupo de saída é um halogênio, quanto melhor a estabilização da carga formada, melhor o grupo de saída. A estabilização da carga pode ser avaliada pela acidez dos ácidos inorgânicos formados pelos haletos:  $\text{HX} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{X}^-$ . Quanto mais

ácido for HX, mas fraca a base  $X^-$ , ou seja, maior é a estabilização da carga nesta espécie. O ácido iodídrico HI ( $pK_a = -11$ ) é o mais forte da série, seguido do ácido bromídrico HBr ( $pK_a = -9$ ) e do ácido clorídrico HCl ( $pK_a = -7$ ), sendo o ácido fluorídrico HF ( $pK_a = 3,17$ ) o mais fraco. Com isso, dentre os halogênios, iodo é o melhor grupo de saída e flúor o pior.

Você viu, até aqui, o que é uma reação de substituição nucleofílica. Mas você sabe por qual caminho ela ocorre? Existem dois possíveis mecanismos para estas reações: um caminho em que o nucleófilo ataca o carbono eletrofílico, expulsando o grupo de saída em uma única etapa, e outro em que o grupo de saída abandona o substrato, levando à formação de uma espécie com carga positiva no carbono (carbocátion), que, então, é atacado pelo nucleófilo.

O mecanismo que ocorre em uma única etapa é dito  $S_N2$ , pois é uma reação de substituição nucleofílica bimolecular, em que a velocidade da reação depende dos dois reagentes (substrato e nucleófilo), sendo a equação da velocidade dada por  $v = k \cdot [\text{substrato}] \cdot [\text{Nu}]$ . Esta reação ocorre sem a formação de um intermediário, apresentando um estado de transição controlador da velocidade da reação. A Figura 1.5a descreve o mecanismo da reação, com o ataque ao carbono nucleofílico ocorrendo pelo lado oposto ao grupo de saída. O diagrama de energia desta reação está descrito na Figura 1.5b, na qual você pode observar que a reação ocorre passando pelo estado de transição, em que a ligação C-Nu está se formando, enquanto a ligação C-GS está se rompendo.

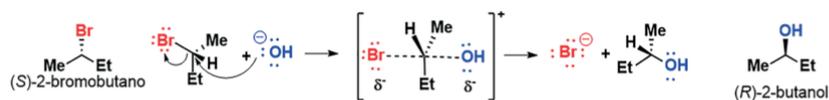
**Figura 1.5** | Reação  $S_N2$ : a) proposta mecanística; e b) diagrama de energia



Fonte: elaborada pela autora.

Como o ataque do nucleófilo ocorre pelo lado oposto ao grupo de saída, em reações  $S_N2$  sempre ocorrerá inversão do centro em espécies com centros estereogênicos (Figura 1.6). Aqui, você deve ficar atento que o substrato com configuração *S* leva ao produto com configuração *R*, pois, na regra de Cahn-Ingold-Prelog (CIP), o GS e o Nu têm prioridade 1.

Figura 1.6 | Estereoquímica da reação  $S_N2$



Fonte: elaborada pela autora.



## Assimile

No mecanismo  $S_N2$  sempre ocorre o ataque do nucleófilo pelo oposto ao grupo de saída, como na reação do composto (*S*)-2-bromopropano-1-tiol na Figura 1.7. Analisando as estruturas, você pode observar que o GS está para trás do plano do anel, enquanto o nucleófilo está para frente do plano.

Figura 1.7 | Estereoquímica de uma reação  $S_N2$



Fonte: elaborada pela autora.

A reação é dita estereoespecífica (sempre haverá a formação de somente um tipo de estereoisômero). A nomenclatura *R/S* não depende do lado do ataque, mas das prioridades, então nem sempre um composto *S* leva a um composto *R*.

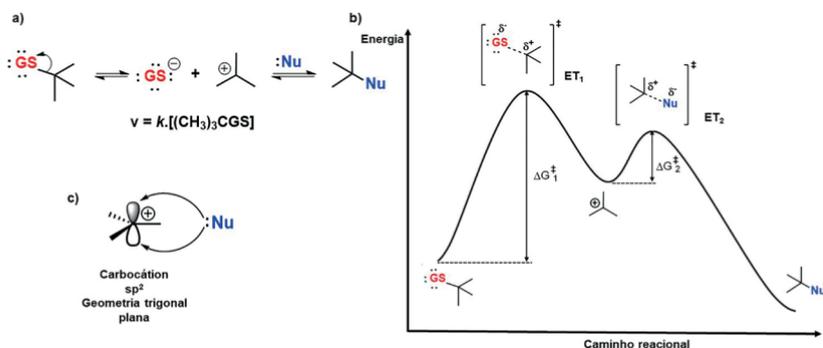


## Dica

Reagentes organolíticos são espécies nucleofílicas que apresentam o carbono com uma carga negativa e são classificados como organometálicos. Nesta mesma categoria, estão os reagentes de Grignard  $\text{RMgX}$ , como o  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ .

O segundo mecanismo pelo qual uma reação de substituição nucleofílica pode ocorrer é o  $S_N1$ . Neste caso, a reação é unimolecular, ou seja, a velocidade da reação depende unicamente da concentração de uma molécula, o substrato eletrofílico ( $v = k \cdot [\text{substrato}]$ ). O mecanismo desta reação envolve duas etapas: a formação do intermediário carbocatiônico e o ataque do nucleófilo nesta espécie (Figura 1.8). Como são duas etapas, este mecanismo possui dois estados de transição, o  $ET_1$ , no qual a ligação C-GS está se rompendo, e o  $ET_2$ , em que a ligação C-Nu está se formando. Entre os dois estados de transição, você encontra o intermediário carbocatiônico.

**Figura 1.8** | Reação  $S_N1$ : a) mecanismo proposto; b) diagrama de energia; e c) ataque do nucleófilo ao carbocátion



Fonte: elaborada pela autora.



**Pesquise mais**

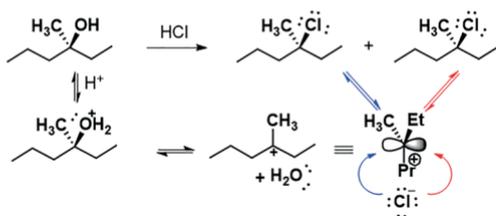
Nos mecanismos dados, note que o ataque ocorre do par de elétrons no sítio eletrofílico representado por uma seta curva ( $\curvearrowright$ ) e que analisamos a energia de uma reação por meio de um diagrama de energia. Você pode aprender um pouco sobre a leitura destes diagramas e a representação de mecanismos no Capítulo 6 – Reatividade Química e Mecanismos a partir da página 250.

KLEIN, D. **Química orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2016. p. 233-270. v. 1.

Aproveite o capítulo para ler um pouco mais sobre nucleófilos e eletrófilos. Lembre-se de que você tem acesso a este livro em Minha Biblioteca, na sua área do aluno.

Devido à geometria do carbocátion, substratos com centro de quiralidade, como o 3-metil-3-hexanol, ao formarem um carbocátion, podem levar ao produto com configuração *R* ou *S* após o ataque do nucleófilo (Figura 1.9). Isso ocorre devido ao carbocátion possuir geometria trigonal plana, já que sua hibridização é  $sp^2$  (Figura 1.8c). Para a reação que ocorre via um mecanismo  $S_N1$ , dizemos que ocorre a racemização.

**Figura 1.9** | Formação de cloreto em meio ácido



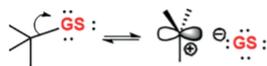
Fonte: elaborada pela autora.



**Refleta**

Durante a reação  $S_N1$ , quando o grupo de saída possui uma carga negativa ao formar o carbocátion, por atração eletrostática, eles ficam próximos como um par iônico (Figura 1.10). Neste caso, uma das faces poderia estar bloqueada pelo grupo de saída? Então um dos estereoisômeros será obtido em maior proporção? E quando o grupo de saída for neutro como a água?

**Figura 1.10** | Par iônico carbocátion – grupo de saída



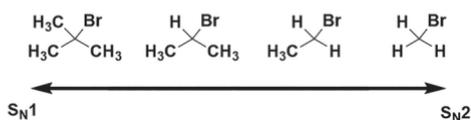
Fonte: elaborada pela autora.

Pelo diagrama de energia da reação, vemos que a etapa mais energética é a formação do carbocátion. Esta é a etapa lenta da reação e, por isso, você pode dizer que quanto mais estável for o carbocátion, menos energia deve ser fornecida ao sistema ( $E_{a1}$ ) para que a reação ocorra. Você pode concluir que quanto mais estável o carbocátion, mais rápida será a reação que ocorre via  $S_N1$ . Mas o que estabiliza um carbocátion? Como temos uma carga positiva, substituintes que doem elétrons estabilizam este efeito. Isso é o que ocorre quando o carbocátion é substituído com grupos metila



é um substrato ótimo para o  $S_N2$ , pois ele não é impedido, ou seja, não apresenta grupos espacialmente próximos que sejam volumosos. Você se lembra de que para ocorrer uma reação por este mecanismo o par de elétrons do nucleófilo deve atacar o carbono eletrofílico? Então, substratos que apresentam impedimento estérico não reagem por  $S_N2$ , já que seria bem energético um estado de transição em uma reação por este mecanismo, partindo de um haleto terciário. Com isso, podemos dizer que  $(CH_3)_3CBr$  é um substrato que reage via  $S_N1$ , pois leva a um carbocátion estável e é impedido. A Figura 1.12 mostra alguns substratos e o mecanismo preferencial de reação.

**Figura 1.12** | Substratos em reações de substituição nucleofílica



Fonte: elaborada pela autora.

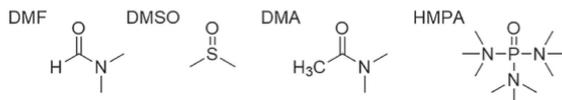
A velocidade de uma reação  $S_N2$  é afetada pela concentração do nucleófilo, enquanto uma reação  $S_N1$ , não. Com um haleto secundário, nucleófilos fortes como  $OH^-$  ou  $RO^-$  favorecem um mecanismo bimolecular. Já para ocorrer uma reação do tipo  $S_N1$ , o nucleófilo pode ser o solvente, sendo mais fraco, como  $H_2O$  e  $ROH$ . Isso por que a etapa mais energética de uma substituição unimolecular é a formação do carbocátion, que independe da natureza do nucleófilo.

Bons grupos de saída diminuem a energia do estado de transição das duas reações, diminuindo a energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) e aumentando, assim, a velocidade de uma reação de substituição nucleofílica, independentemente do mecanismo.

Outro fator importante é a escolha do solvente. Este fator também afeta a velocidade das reações de substituição nucleofílica. Um solvente polar prótico é aquele que contém um átomo de hidrogênio ligado a um átomo fortemente eletronegativo, como o oxigênio, e favorece reações unimoleculares. Estes solventes estabilizam cátions e ânions por solvatação, ou seja, estabilizam o carbocátion formado e o grupo de saída já com a carga negativa. Na reação de  $S_N2$ , um solvente prótico é ruim, pois solvata o nucleófilo por ocorrer a formação de ligações de hidrogênio. Este efeito é mais pronunciado em nucleófilos menores.

Para favorecer uma reação  $S_N2$ , devem ser utilizados solventes polares apróticos. Quando temos uma reação de substituição, o nucleófilo carregado negativamente possui um contraíon, como o sódio é contraíon do hidróxido, quando utilizamos NaOH na reação. Quando usamos solventes próticos e polares, eles deixam o nucleófilo menos reativo, porém, os solventes apróticos solvatam apenas o contraíon do nucleófilo, deixando-o mais livre. Solventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA) e hexametilfosforamida (HMPA), com estruturas representadas na Figura 1.13, aumentam a velocidade de uma reação  $S_N2$  de maneira drástica (SOLOMONS; FRYHLE; JOHNSON, 2013, p. 263).

**Figura 1.13** | Solventes usuais em  $S_N2$



Fonte: elaborada pela autora.

Para você entender melhor a influência do solvente na solvatação de nucleófilos, a ordem de nucleofilicidade dos halogênios em DMSO (sem solvatação do ânion) é  $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$ . Porém, em solventes próticos, os átomos menores são mais solvatados, sendo a ordem de nucleofilicidade  $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ . A seguir, na Tabela 1.1, um resumo dos fatores que favorecem cada um dos mecanismos de substituição nucleofílica.

**Tabela 1.1** | Competição  $S_N1$  versus  $S_N2$

Fator	$S_N1$	$S_N2$
Substrato	leva à formação de carbocátion relativamente estável ( $C^+ 3^\circ > C^+ 2^\circ$ )	desimpedido, devido ao ataque ocorrer na mesma etapa em que quebra a ligação C-GS (metila $> 1^\circ > 2^\circ$ ).
Nucleófilo	fraco: molécula neutra, o próprio solvente. A concentração não afeta a velocidade da reação	forte: a sua concentração afeta a velocidade da reação
Solvente	prótico polar (como álcoois e água)	aprótico polar (DMF, DMSO, DMA)
Grupo abandonador	quanto mais fraca for a base após saída do grupo, melhor é o grupo de saída	

Fonte: adaptado de Solomons, Fryhle e Johnson (2013, p. 267).



## Refleta

Ainda com relação aos substratos, haletos de arila () e haletos de vinila () não reagem via reações de substituição nucleofílica. Você consegue racionalizar o porquê desta falta de reatividade?



## Exemplificando

Vamos analisar dois substratos secundários. O cicloexanol reage com ácido clorídrico, levando à formação de um cloreto via  $S_N1$ . O 2-bromo-butano reage com azida de sódio, levando à formação de uma azida orgânica via mecanismo  $S_N2$ . As reações estão descritas na Figura 1.14.

**Figura 1.14** | Reações de cicloexanol e 2-bromo-butano



Fonte: elaborada pela autora.

A primeira reação é uma solvólise, com saída de água para formar o carbocátion. A segunda reação apresenta um bom nucleófilo (azida de sódio) em um solvente polar aprótico. Ou seja, as condições empregadas levam à reação por um ou outro caminho.

Por serem estereoespecíficas, as reações de substituição nucleofílica do tipo  $S_N2$  são bem úteis na síntese de novas moléculas, e diferentes nucleófilos levam a diferentes funções orgânicas a partir de haletos, como na Tabela 1.2.

**Tabela 1.2** | Interconversão de grupos funcionais

Substrato	Nucleófilo	Produto	Nucleófilo	Produto	Nucleófilo	Produto
	$\text{OH}^-$	Álcool	$\text{R}^1\text{S}^-$	Tioéter	$\text{R}_1\text{C}(\text{O})\text{O}^-$	Éster
$\text{R-X}$	$\text{R}^1\text{O}^-$	Éter	$\text{NC}^-$	Nitrila	$\text{R}_3\text{N}$	Haleto de amônio 4°
	$\text{SH}^-$	Tiol	$\text{R}^1 - \text{C} \equiv \text{C}^-$	Alcino	$\text{N}_3^-$	Azida

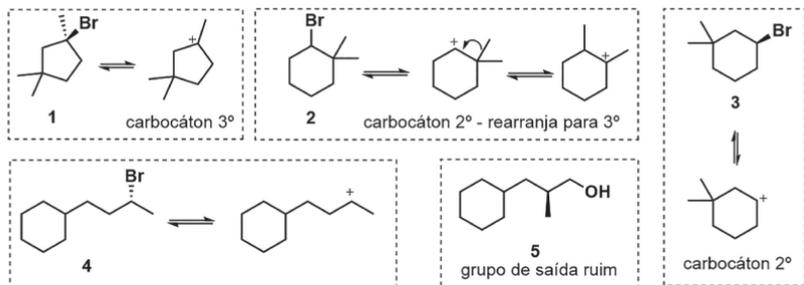
Fonte: elaborada pela autora.

## Sem medo de errar

Trabalhando no setor de pesquisa e desenvolvimento de uma empresa que fabrica produtos agrotóxicos, você foi designado para apresentar condições reacionais e produtos que possam ser obtidos a partir dos substratos listados pelo seu gestor. Em síntese orgânica, transformar uma substância em outra com estrutura semelhante se chama derivatização e é exatamente isso que você precisa realizar. Existem algumas propostas que podem ser feitas utilizando reações de substituição nucleofílica variando o nucleófilo. Em química orgânica, embora tenhamos bons indícios de quais condições devem ser aplicadas utilizando a teoria como guia, o ideal é pesquisarmos na literatura condições aplicadas a compostos semelhantes ao seu. Aqui, realizaremos uma análise dos substratos, avaliando se ele reage preferencialmente via  $S_N1$  ou  $S_N2$ . Com base nesta análise, escolheremos alguns nucleófilos e escreveremos as reações, e a variedade de nucleófilos poderá ser maior se você checar os livros de química orgânica.

Inicialmente, você deve avaliar se os substratos reagem preferencialmente por determinado mecanismo. Lembre-se de que substratos que levam a carbocátions estáveis ocorrem preferencialmente via  $S_N1$  e substratos desimpedidos reagem via  $S_N2$ . Na Figura 1.15, temos esta primeira análise.

Figura 1.15 | Análise dos substratos.



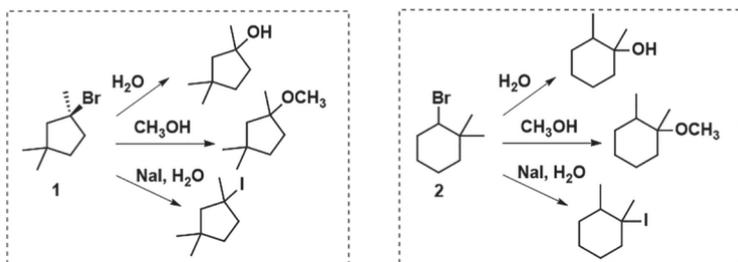
Fonte: elaborada pela autora.

A estrutura **1** leva a um carbocátion estável; na **2** ocorre um rearranjo de carbocátion que leva a um intermediário estável. Portanto, estes dois compostos reagem bem via  $S_N1$ . Note que ambos são impedidos, o que impossibilita a reação via  $S_N2$ .

O composto **3** leva a um carbocátion secundário; ele até pode rearranjar (transferência de hidreto e depois de metila) para formar um carbocátion terciário, porém, se utilizarmos condições de reações  $S_N2$ , ele reage consideravelmente bem. O composto **4** não tem chance de rearranjo; iremos abordá-lo como um substrato que reage via  $S_N2$ . O composto **5** é um grupo de saída ruim, então, para que ele reaja, teremos dois caminhos: o uso de ácido ou a transformação em um mesilato. Detalharemos este substrato mais à frente.

Para os compostos **1** e **2**, temos algumas condições de  $S_N1$  na Figura 1.16. As condições empregadas são de solvólise, para a formação de álcool e éster, e de solvente prótico, para a formação do iodeto. No composto **1**, embora ele seja apenas um enantiômero, os produtos serão obtidos de forma racêmica, portanto, para compras futuras, você pode indicar a compra de uma mistura racêmica do material de partida, economizando em insumo.

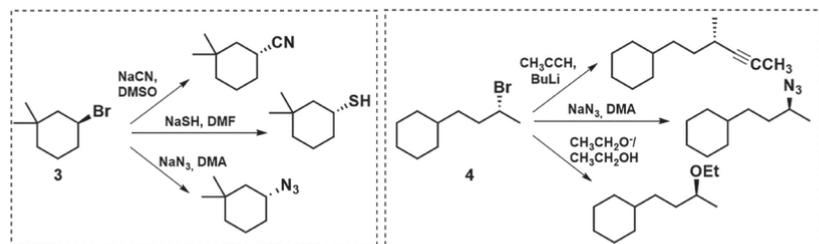
Figura 1.16 | Propostas para derivatização dos compostos 1 e 2



Fonte: elaborada pela autora.

Para os compostos **3** e **4**, você deve utilizar as condições de  $S_N2$ : nucleófilos fortes e solventes polares apróticos. Você pode consultar a Tabela 1.2 para consultar nucleófilos.

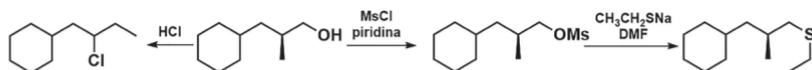
Figura 1.17 | Derivatização dos compostos 3 e 4



Fonte: elaborada pela autora.

Para o composto **5**, podemos utilizar HCl para a formação de um haleto de alquila, porém, pode ocorrer um rearranjo. Outra opção, para que não ocorra o rearranjo, é derivatizar o composto com MsCl e utilizar condições de  $S_N2$ . A escolha por MsCl e não TsCl é devido ao menor volume.

**Figura 1.18** | Derivatização do composto 5



Fonte: elaborada pela autora.

Você pode encaminhar estas propostas e ainda complementar com outros nucleófilos.

## Avançando na prática

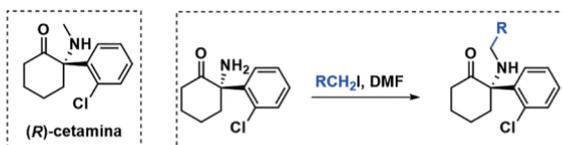
### Estereoquímica

#### Descrição da situação-problema

Durante um estágio em uma indústria farmacêutica, você foi designado para o departamento de pesquisa e desenvolvimento da empresa que estava trabalhando com derivatizações do fármaco cetamina. Este antidepressivo é um fármaco com um centro estereogênico, e o isômero *R* é mais ativo e com menos efeitos colaterais que o isômero *S*. Em sua estrutura, há um nitrogênio substituído com uma metila, e a proposta da companhia é construir moléculas contendo diferentes cadeias nesta posição.

Quando você assumiu o processo, os responsáveis pela síntese estavam com um problema na etapa de alquilação: o excesso enantiomérico estava sendo perdido. O técnico propôs que a reação de substituição estava ocorrendo com racemização. Sua tarefa é analisar a reação descrita na Figura 1.19 e verificar se este é o possível problema, apontando uma alternativa.

**Figura 1.19** | Derivatização da cetamina

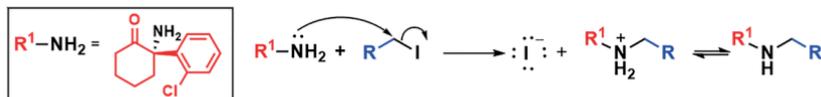


Fonte: elaborada pela autora.

## Resolução da situação-problema

A etapa de metilação é mesmo uma substituição nucleofílica. Para verificar se este é o problema da racemização você deve analisar quem é o nucleófilo e quem são os eletrófilos da reação e escrever o mecanismo como na Figura 1.20.

Figura 1.20 | Mecanismo de *N*-alquilação com iodeto de metila



Fonte: elaborada pela autora.

Note que em uma reação de substituição nucleofílica, a inversão do centro estereogênico ocorre na reação de segunda ordem, enquanto na de primeira ordem ocorre a racemização. Porém, você deve notar que a inversão ou racemização ocorrem no eletrófilo e não no nucleófilo. Portanto, o problema apresentado não está na reação. Atento à provável causa, você pede para encaminhar o material de partida para análise e observa que ele já estava racemizado. Este insumo era comprado em sua forma quiral, sendo, então, um problema de fornecedor que foi acionado para resolução.

## Faça valer a pena

1. “O campo da quimioterapia começou em meados da década de 1930, quando os cientistas perceberam que um agente de guerra química (mostarda de enxofre) podia ser modificado e utilizado para atacar tumores. A ação da mostarda de enxofre (e seus derivados) foi exaustivamente investigada e verificou-se que envolvia uma série de reações chamadas de reações de substituição” (KLEIN, 2016, p. 284).

Uma reação de substituição nucleofílica é definida como:

- uma reação radicalar, na qual um radical substitui o outro.
- uma reação na qual o nucleófilo é adicionado a uma molécula.
- uma reação na qual ocorre a perda de HX.
- uma reação na qual um substituinte da molécula é trocado por outro.
- uma reação que não ocorre em halogênios.

2. “A síntese orgânica, independente de onde ela ocorra, seja na vidraria do laboratório ou nas células dos organismos vivos, envolve frequentemente processos relativamente simples, como a inserção de um grupo metila na posição exata” (SOLOMONS; FRYHLE; JOHNSON, 2013, p. 233).

A inserção de um grupo metila pode ocorrer utilizando-se uma reação do tipo  $S_N2$ . Analise as condições a seguir:

- I. substrato desimpedido.
- II. substrato que leve a carbocátion estável.
- III. solventes polar próticos.
- IV. solventes polar apróticos.
- V. nucleófilos fortes.
- VI. nucleófilos fracos, comumente solvólise.

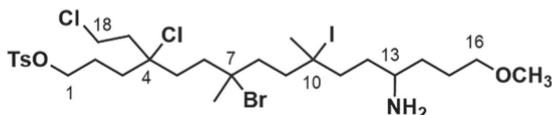
São condições que favorecem o mecanismo  $S_N2$ :

- a) I, III e VI.
- b) I, IV e VI.
- c) I, IV e V.
- d) II, III e V.
- e) II, IV e VI.

**3.** "...a química de haletos de alquila age como um modelo relativamente simples para reações mecanicamente similares, mas estruturalmente mais complexas encontradas nas biomoléculas". (MCMURRAY, 2016, p. 338).

Considere a estrutura da Figura 1.21.

**Figura 1.21** | Molécula orgânica polifuncionalizada



Fonte: elaborada pela autora.

Assinale a alternativa que contém as posições em que álcoois serão formados via  $S_N1$  e  $S_N2$ . Adaptado de Klein (2016, p. 322).

- a)  $S_N2$  : 1 e 18;  $S_N1$  : 4, 7 e 10.
- b)  $S_N2$  : 1, 13 e 18;  $S_N1$  : 4 e 10.
- c)  $S_N2$  : 4 e 18;  $S_N1$  : 13 e 16.
- d)  $S_N2$  : 4, 7 e 10;  $S_N1$  : 1 e 18.
- e)  $S_N2$  : 7 e 10;  $S_N1$  : 13 e 16.

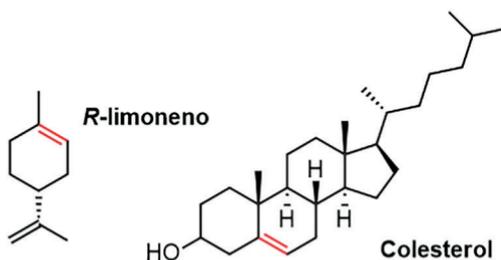
## Seção 1.2

### Reações de eliminação

#### Diálogo aberto

Você já se perguntou o que as laranjas têm em comum com o colesterol? Não, laranjas não são um problema para a saúde, mas elas contêm em sua composição uma molécula responsável pelo odor, o limoneno. As moléculas limoneno e colesterol possuem em sua estrutura uma ligação dupla. A função alceno está presente em uma série de outras moléculas importantes, como o etileno e o propileno, precursores de diversos compostos que estão em nosso dia a dia, como os polímeros PVC e polipropileno. Alguns alcenos são obtidos da natureza, porém conhecer como ocorre a obtenção de alcenos em laboratório é de suma importância para quem irá assumir uma posição que necessite de conhecimentos de Química Orgânica.

Figura 1.22 | Alcenos de interesse: limoneno e colesterol

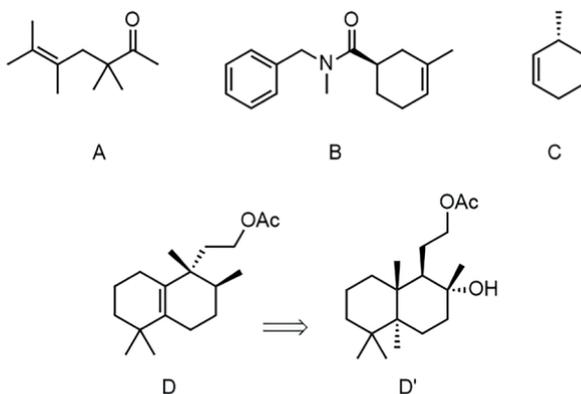


Fonte: elaborada pela autora.

Atuando no setor de pesquisa e desenvolvimento de uma empresa agroquímica, você foi selecionado a participar da investigação da síntese de diversas moléculas que serão futuramente testadas como antifúngicos em plantações de arroz. Sua atual tarefa é propor a síntese de algumas moléculas pré-selecionadas. Seu gestor solicitou que você proponha o precursor de cada uma dessas moléculas em uma etapa, focando na obtenção da dupla-ligação. Embora uma proposta de rota partindo de um composto comercial seja o ideal, seu desafio neste ponto é escolher os melhores reagentes

e materiais de partida para uma única etapa. Visando aproveitar um material de partida de outras pesquisas do laboratório, um dos questionamentos era se é possível obter a molécula e, a partir deste precursor, em específico D'. A Figura 1.23 traz as estruturas que são seus alvos sintéticos.

**Figura 1.23** | Moléculas-alvo pré-selecionadas



Fonte: elaborada pela autora.

O que é importante saber sobre reações de formação de alcenos para propor estas sínteses? Reações de eliminação serão úteis? E saber por qual mecanismo uma condição reacional irá ocorrer altera a obtenção do produto desejado?

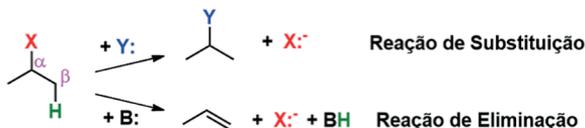
Vamos estudar reações de eliminação e responder a estes questionamentos! Bons estudos!

## Não pode faltar

Na última seção você viu que os haletos de alquila sofrem reações de substituição nucleofílica, ocorrendo a troca do grupo de saída pelo nucleófilo. Esta reação ocorre pelo fato de o átomo de halogênio, por ser mais eletronegativo, apresentar uma carga parcial negativa, enquanto o carbono ligado a ele apresenta uma carga parcial positiva, possibilitando o ataque do nucleófilo (espécie rica em elétrons). Esta característica também faz com que os haletos de alquila reajam de outra maneira, sofrendo uma reação que fornece um produto de eliminação. A Figura 1.24 mostra as duas reações. Na reação de eliminação, um próton da posição beta ( $\beta$ ) é abstraído

pela base, levando a formação da dupla-ligação (alceno) com o abandono do grupo de saída.

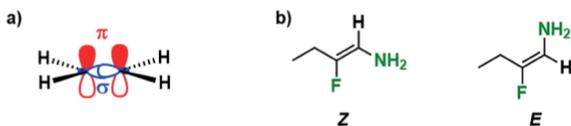
Figura 1.24 | Reações de haletos de alquila



Fonte: elaborada pela autora.

Para você entender as reações de eliminação, vamos falar um pouco dos alcenos. Os alcenos são compostos que contêm em sua estrutura uma dupla-ligação carbono-carbono, ou seja, possui uma ligação sigma ( $\sigma$ ) e outra pi ( $\pi$ ). Isso faz com que a dupla-ligação não apresente um giro livre no eixo da ligação. Com isso, alcenos que possuam dois substituintes diferentes em cada um dos carbonos da ligação dupla apresentam isômeros ópticos, determinados como *Z* ou *E*, de acordo com a regra de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) (Figura 1.25). *Z* é utilizado para determinar que os dois substituintes de maior número atômico em cada carbono estão para o mesmo lado. A nomenclatura *E* indica que os substituintes estão para lados opostos. As nomenclaturas *cis* e *trans* também são utilizadas para denominar substituintes para o mesmo lado ou para lados opostos, respectivamente. Note que as nomenclaturas *cis* e *trans* só podem ser aplicadas quando temos grupos semelhantes (duas metilas, por exemplo) em alcenos dissustituídos.

Figura 1.25 | Alcenos: a) estrutura; e b) nomenclatura *E* e *Z*

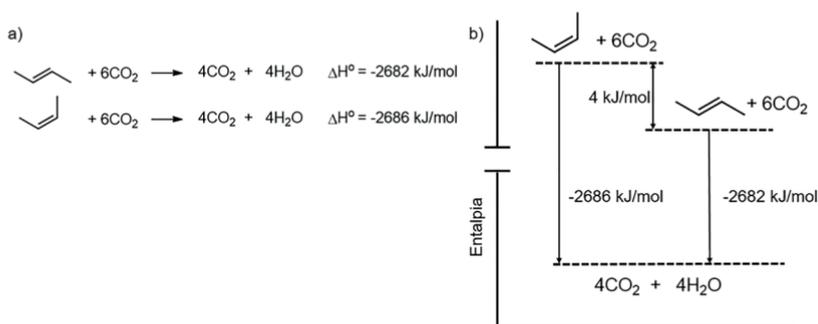


Fonte: elaborada pela autora.

Os compostos *E* e *Z* são um par de estereoisômeros e sua estabilidade é diferente. Devido a fatores estéreos, o isômero que possui os grupos substituintes para lados opostos (*E*) é mais estável. Você pode comparar a estabilidade de alcenos isoméricos a partir de suas reações de combustão, uma vez que ambos levam aos mesmos produtos, como o *trans*-2-buteno e o *cis*-2-buteno, que levam à formação de  $4\text{CO}_2$  e  $4\text{H}_2\text{O}$ . Na Figura 1.26a, você pode observar

que na reação de combustão do isômero *cis* ocorre a liberação de 2686 kJ/mol, enquanto para o isômero *trans* ocorre a liberação de 2682 kJ/mol. Quanto menor é a energia liberada, mais estável é a espécie, o que pode ser observado no gráfico com os valores de combustão dos isômeros na Figura 1.26b. Atente que o sinal negativo se refere à energia liberada, portanto, quanto mais negativo o valor, maior é a quantidade de energia que o sistema liberou.

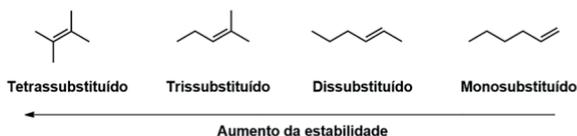
**Figura 1.26** | Estabilidade de estereoisômeros: a) reações de combustão; b) gráfico dos calores de combustão dos alcenos isoméricos



Fonte: elaborada pela autora com dados de Klein (2016, 351).

Além do efeito estereo, outro fator que afeta a estabilidade de alcenos é o padrão de substituição. Quanto mais substituído por grupos alquila for o alceno, maior será a estabilização observada. Este efeito acontece de maneira análoga à estabilização de carbocátions vista na seção anterior: ocorre a doação de densidade eletrônica devido ao efeito indutivo da metila. Assim, a estabilidade dos isômeros estruturais de um alceno contendo seis átomos de carbono em sua estrutura será dada conforme a Figura 1.27.

**Figura 1.27** | Estabilidade relativa de alcenos com diferentes padrões de substituição



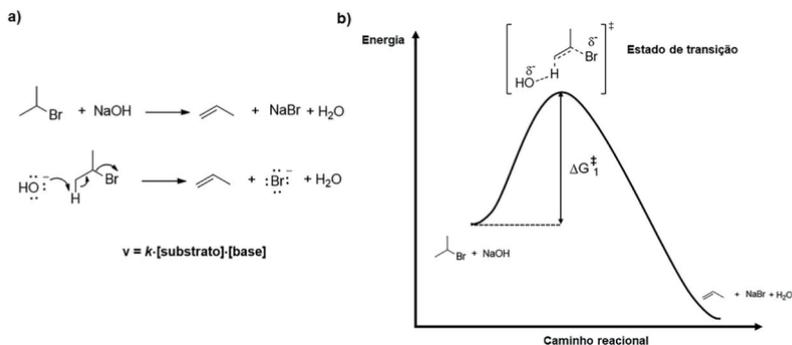
Fonte: elaborada pela autora.

Os alcenos são encontrados abundantemente na natureza na forma cíclica ou acíclica, segundo Klein (2016, p. 339). Obtidos a partir do petróleo, o etileno e o propileno são importantes precursores

industriais. Sua obtenção em laboratório ocorre pela via das reações de eliminação apresentadas no início da seção. Assim como as reações de substituição nucleofílica, as reações de eliminação podem ocorrer por dois caminhos distintos envolvendo a formação de um intermediário carbocatiônico (E1) ou em um único passo (E2).

A reação de eliminação do tipo bimolecular (E2) ocorre com a abstração do hidrogênio e o abandono do grupo de saída de maneira única, não sendo observado um intermediário desta reação (Figura 1.28a). Neste caso, no diagrama de energia teremos apenas uma energia de ativação, necessário para atingir o estado de transição (Figura 1.28b).

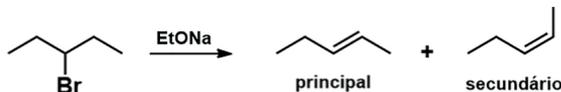
**Figura 1.28** | Reação de eliminação bimolecular (E2): a) reação e mecanismo; b) diagrama de energia



Fonte: elaborada pela autora.

Quando temos a possibilidade de formar os produtos *Z* e *E*, por exemplo, na reação do 3-bromopentano com etóxido de sódio, ocorrerá a formação do composto mais estável *E* (Figura 1.29). Nesta reação, podemos dizer que E2 é estereosseletiva.

**Figura 1.29** | Estereosseleção na reação E2

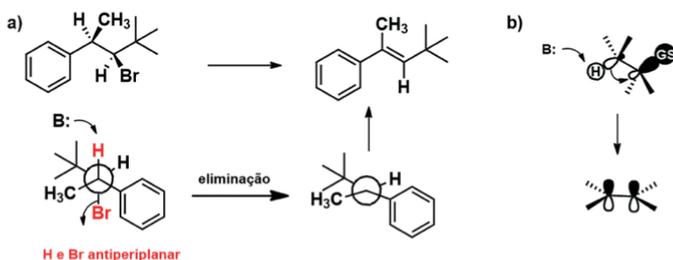


Fonte: elaborada pela autora.

Por ocorrer em uma única etapa, deve ocorrer uma geometria antiperiplanar entre o hidrogênio que será abstraído e o grupo de saída. Assim os orbitais do hidrogênio e do grupo de saída ficam

com a disposição correta. A posição antiperiplanar fica mais evidente quando analisamos uma projeção de Newman, como na Figura 1.30.

**Figura 1.30** | Eliminação E2: a) geometria antiperiplanar; b) alinhamento dos antiperiplanares



Fonte: elaborada pela autora.

A diferença dos substratos apresentados nas Figuras 1.29 e 1.30 é que no primeiro havia dois hidrogênios que podiam ser abstraídos e, no segundo, apenas um. Com isso, você pode observar na Figura 1.30 que apenas o isômero *E* é obtido. Se você reagir o outro enantiômero, teremos o ((2*R*,3*S*)-3-bromo-4,4-dimetilpentan-2-il) benzeno; o produto será o alceno com geometria *Z*. Podemos dizer que, dependendo do substrato, a reação E2 é *estereoespecífica*.

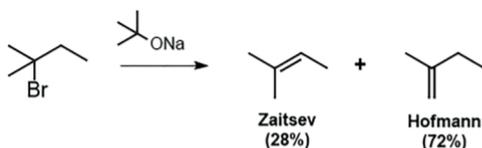


**Refleta**

Qual produto você espera obter na reação entre (1*R*,2*R*)-1-bromo-2-metilcicloexano e o etóxido de sódio? A influência do alinhamento antiperiplanar é mais importante em cicloexanos substituídos que em alcenos de cadeia aberta?

Com relação à regioquímica, podemos dizer que a reação E2 é regioseletiva. Analise a Figura 1.31, em que o uso de uma base volumosa, como o *terc*-butóxido de potássio, leva à formação preferencial do produto menos substituído, denominado produto de Hofmann.

**Figura 1.31** | Regioseletividade na reação E2



Fonte: elaborada pela autora.

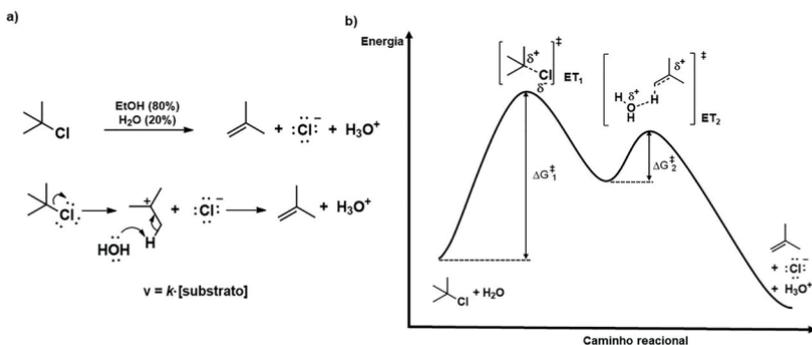
Se alterarmos as condições reacionais para uma base menor, como o etóxido de sódio, teremos o produto mais substituído obtido em 71%. Este produto é denominado de produto Zaitsev. Analise estes resultados pensando em qual dos hidrogênios está mais disponível para ser removido por uma base forte.

### Saiba mais

O produto mais substituído é nomeado de Zaitsev, pois foi o químico Alexander Zaitsev o primeiro a observar este efeito, segundo Klein (2016, p. 359). O produto menos substituído é nomeado de Hofmann por ser este o produto obtido quando temos como grupo de saída um sal de amônio ( $-N^+R_3$ ) na reação de eliminação alcinhada com seu nome.

O segundo mecanismo que uma reação de eliminação pode seguir é o unimolecular (E1). Em condições reacionais apropriadas, ocorre primeiro o abandono do grupo de saída com formação de um intermediário carbocatiônico, e, então, a abstração do hidrogênio para formar a dupla-ligação (Figura 1.32a). Assim como na reação  $S_N1$ , estudada na seção anterior, ocorre a formação de um intermediário, havendo dois estados de transição (Figura 1.32b).

**Figura 1.32** | Reação de eliminação do tipo E1: a) reação e mecanismo; b) diagrama de energia



Fonte: elaborada pela autora.

### Assimile

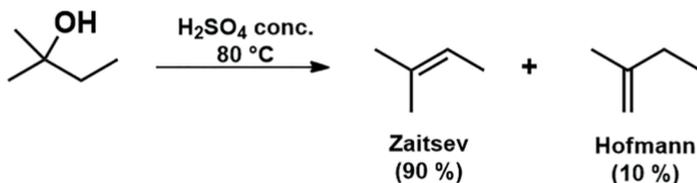
A reação de eliminação que ocorre em uma única etapa é denominada eliminação bimolecular (E2) pois sua equação de velocidade está relacionada com a concentração do substrato e da base. Uma reação

de eliminação unimolecular (E1) tem sua velocidade relacionada apenas com a concentração do substrato



Quando há a possibilidade de formar dois regioisômeros, a reação de eliminação  $E_1$  forma preferencialmente o alceno mais substituído (produto Zaitsev), sendo *regiosseletiva* (Figura 1.33). A explicação para esta preferência é que o estado de transição que leva ao produto de Zaitsev é menos energético que o estado de transição que leva ao produto de Hofmann, por ter mais substituintes que doam elétrons, mesmo efeito observado na estabilidade de alcenos. Diferente da reação E2, na E1 não conseguimos modular a regiosseletividade, sendo sempre obtido o alceno mais substituído o resultado preferencial.

Figura 1.33 | Regiosseletividade na reação de eliminação E1



Fonte: elaborada pela autora com dados de Klein (2016, p. 372).

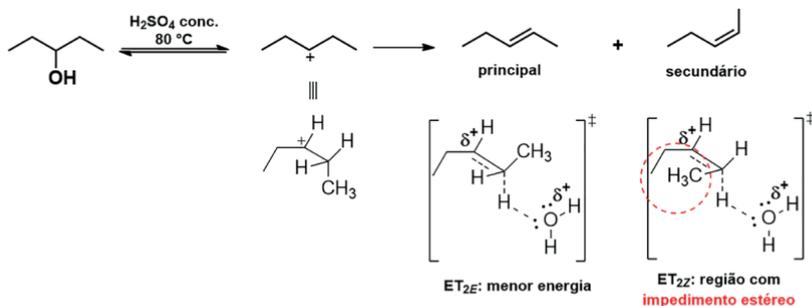
### Atenção

- Ainda não havíamos mencionado, mas assim como na  $S_N1$ , o grupo de saída pode ser diferente de um haleto, desde que saia como uma base fraca.
- Em uma reação E1 também podem ocorrer rearranjos de carbocátions.

Com relação à estereoquímica dos produtos, a reação E1 não necessita de antiperiplanaridade, por isso não é estereoespecífica como vimos na E2. Mas este mecanismo é *estereosseletivo*, levando preferencialmente ao produto com relação *E* entre os substituintes da dupla-ligação (Figura 1.34). Nesta mesma figura você pode analisar os dois estados de transição ( $ET_{2E}$  e  $ET_{2Z}$ ). O impedimento

no estado de transição  $ET_{2Z}$  que leva ao produto  $Z$  faz com que ele seja mais energético e, portanto, não favorável.

Figura 1.34 | E1-estereosseletividade

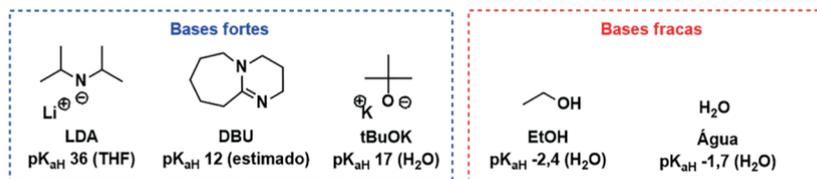


Fonte: elaborada pela autora.

Podemos citar três fatores a serem comparados para definir se a reação ocorre via mecanismo do tipo E1 ou E2: substrato, força da base e natureza do grupo abandonador.

Substratos que levam à formação de carbocátions estáveis poderão reagir via reação E1, enquanto substratos que não formam carbocátions estáveis, irão reagir via E2. Reações em condições que empregam bases fortes tendem a ocorrer via mecanismo E2, enquanto bases fracas ocorrem via E1. Na Figura 1.35, temos exemplos de bases fortes e fracas.

Figura 1.35 | Força de bases



Fonte: elaborada pela autora com dados de  $pK_a$  disponíveis em: <[http://cactus.dixie.edu/smlback/chem2310/summary\\_pages/pka\\_chart.pdf](http://cactus.dixie.edu/smlback/chem2310/summary_pages/pka_chart.pdf)> e <[http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans\\_pKa\\_table.pdf](http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf)>. Acesso em: 28 out. 2017.

## Atenção

$pK_{aH}$  é o valor de acidez do ácido conjugado da base apresentada. Neste caso, quanto mais fraco o ácido (valor de  $pK_{aH}$  maior), mais forte a base.

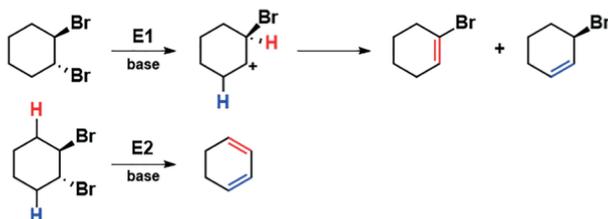


## Exemplificando

A reação (1*R*,2*R*)-1,2-dibromocicloexano para levar ao produto 1,3-cicloexadieno deve ocorrer na presença de uma base fraca ou forte?

Este substrato pode reagir por dois caminhos, levando a produtos diferentes, como mostrado na Figura 1.36. O mecanismo E1 não exige antiperiplanaridade, tendo duas posições em que podem ser abstraídos hidrogênios, levando a uma mistura de dois produtos. O caminho E2 exige antiperiplanaridade, levando à obtenção de uma dupla-ligação para cada grupo de saída. Devido a esta exigência dos mecanismos, não teremos uma dupla-ligação substituída com um átomo de bromo via E2.

Figura 1.36 | Reações do (1*R*,2*R*)-1,2-dibromocicloexano



Fonte: elaborada pela autora.

Para que a reação leve ao produto desejado (via E2), você deve optar pelo uso de uma base forte, não ocorrendo a formação do carbocátion. Pode ser utilizado, por exemplo, um alcóxido.

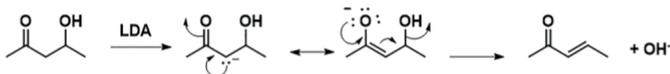
Com relação ao grupo abandonador, bons grupos auxiliam a formação do carbocátion. Lembre-se de que a hidroxila ( $\text{HO}^-$ ) não é um bom grupo abandonador.



## Pesquise mais

Há um terceiro mecanismo de eliminação denominado E1 base conjugada (E1cb, do inglês *conjugated base*). Esta reação ocorre em duas etapas, porém, não via carbocátion, mas via carbânion (Figura 1.37). Neste caso, pode ocorrer a liberação de uma hidroxila como grupo de saída.

Figura 1.37 | Reação via mecanismo E1CB



Fonte: elaborada pela autora.

Você pode pesquisar mais sobre o assunto a partir do slide 76 do material disponível em:

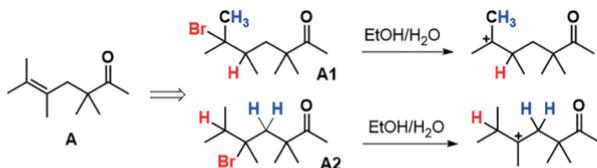
BRAIBANTE, H. **Química Orgânica**. Reações de Eliminação. Santa Maria: UFSM, [s.d.]. Disponível em: <[http://coral.ufsm.br/quimica\\_organica/images/Elimina\\_TutorialHB.pdf](http://coral.ufsm.br/quimica_organica/images/Elimina_TutorialHB.pdf)>. Acesso em: 18 out. 2017.

## Sem medo de errar

Como responsável pela proposta de síntese de diversas moléculas no departamento de pesquisa e desenvolvimento de uma empresa agroquímica, você tem um grande desafio pela frente. Para resolvê-lo você deve analisar cada uma das moléculas, definindo um substrato a ser utilizado e se os reagentes devem favorecer um mecanismo E1 ou E2, para assim, obter uma seletividade preferencial.

Você inicia sua análise pela molécula A. Na Figura 1.38, temos a molécula com a dupla-ligação e dois possíveis cenários contendo um grupo de saída e um hidrogênio. Tanto A1 quanto A2 parecem ser bons substratos para uma reação do tipo E1. Devido ao impedimento dos hidrogênios que devem ser abstraídos para levar a dupla, via E2 provavelmente teremos um alceno proveniente da abstração de um hidrogênio do grupo metila para A1 e do  $\text{CH}_2$  para A2, levando à mistura de produtos. Decidido por uma condição E1, você deve optar por uma base fraca, como água em uma solução alcoólica. Dos dois carbocátions formados, o derivado de A1 leva a um produto dissustituído pela abstração de H e tetrassustituído pela abstração de H. Como o tetrassustituído é mais estável, será o preferencial. Realizando a mesma análise do carbocátion obtido de A2, temos que a abstração de H leva a um alceno trissustituído e a outro tetrassustituído pela abstração de H. Neste caso, a diferença de estabilidade é menor, sendo que a seletividade também deverá ser. Com isso, você escolhe utilizar o haleto orgânico A1 em condições de  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ .

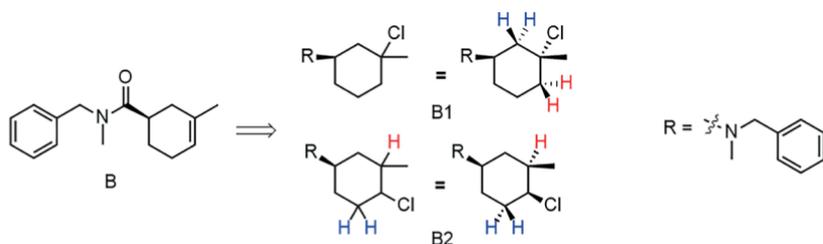
Figura 1.38 | Análise para obtenção do alceno A



Fonte: elaborada pela autora.

Para a molécula B, podemos propor que ela venha dos compostos B1 e B2. Ambos os substratos podem sofrer reação E1 e E2. Porém, o substrato B1 leva à formação de um carbocátion terciário. Uma vez formado, a reação ocorre via E1 com base fraca. Se considerarmos uma base fraca volumosa, o impedimento dos hidrogênios irá determinar qual será abstraído. Os hidrogênios assinalados como H (Figura 1.39) são mais impedidos estericamente devido ao substituinte R. Portanto, a abstração de dois hidrogênios H deve ser preferencial em B1. Em B2, a reação deve ocorrer via E2, ou seja, na presença de uma base forte. Para que o produto desejado seja obtido, devemos usar uma base pouco volumosa, levando ao produto de Zaitsev. A vantagem do substrato B1 é que qualquer um dos isômeros no carbono substituído com cloro leva ao produto. Em B2 a relação *trans* entre Cl e H deve ser mantida.

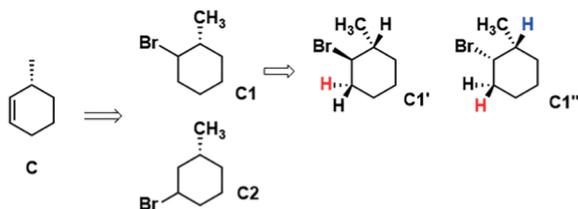
Figura 1.39 | Análise para obtenção do alceno B



Fonte: elaborada pela autora.

A molécula C, seguindo a mesma linha de raciocínio de B, pode ser obtida via reação E2 (Figura 1.40). Os materiais de partida C1 e C2 devem ser analisados, porém C2 leva a subprodutos (mais hidrogênios podem ser abstraídos). Agora você deve analisar os isômeros ópticos de C1. Em **C1'**, você terá apenas um hidrogênio em posição antiperiplanar ao halogênio, enquanto em **C1''** há dois. Você escolhe obviamente pelo isômero **C1'**, em reação com um alcóxido.

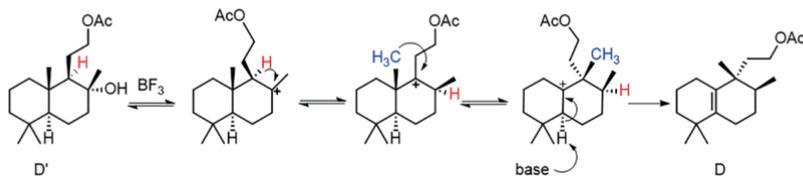
Figura 1.40 | Análise para obtenção do alceno C



Fonte: elaborada pela autora.

Sua última análise é pela obtenção de *D* a partir de um substrato disponível na empresa. Com relação aos grupos funcionais, a diferença entre as duas estruturas é que em *D'* existe uma hidroxila e, na outra, uma dupla-ligação. Você percebe que uma hidroxila transformada em um bom grupo de saída pode formar um carbocátion, porém, a posição dupla obtida após a abstração de *H* não corresponde à simples formação do carbocátion e à abstração de hidrogênio. Você deve utilizar seus conhecimentos sobre carbocátions e recordar que pode ocorrer rearranjo. Você recorre à literatura e observa que o uso de base de Lewis pode levar à formação de um carbocátion a partir de uma hidroxila. Com isso, você propõe que o uso de  $\text{BF}_3$  leva à formação de um carbocátion, que se rearranja duas vezes, culminando na abstração do próton e na formação da dupla-ligação (Figura 1.41). Todas as migrações de carbocátion devem ocorrer pela mesma face em que o grupo se encontra.

Figura 1.41 | Proposta de síntese da molécula *D*



Fonte: elaborada pela autora.

## Avançando na prática

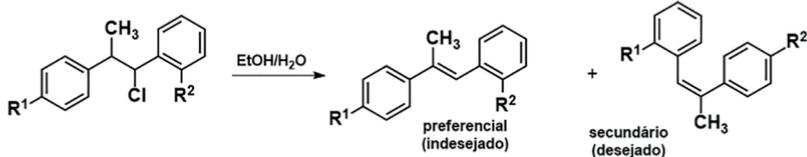
### Novos desafios sintéticos: controle da estereosseleção

#### Descrição da situação-problema

Uma empresa de produtos químicos especialista em corantes alimentícios contratou a empresa em que você trabalha para realizar uma consultoria. Corantes são moléculas que possuem elevada planaridade estrutural, com a possibilidade de ressonância, ou seja, diversos sistemas  $\pi$  ( $\pi$ ) em um mesmo plano. Esta empresa apresenta um problema na obtenção de um alceno utilizado nas etapas iniciais da síntese da molécula protótipo. A reação estava sempre dando o estereoisômero indesejado (*E*) como preferencial,

como mostra a Figura 1.42. Sua tarefa é analisar a rota e propor uma alternativa de síntese do isômero desejado.

**Figura 1.42** | Problema sintético encontrado na rota de obtenção de um alceno

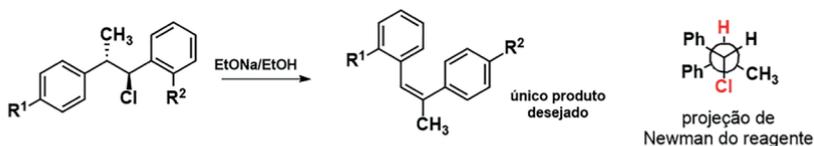


Fonte: elaborada pela autora.

## Resolução da situação-problema

A reação representada na Figura 1.42 mostra uma reação de eliminação que ocorre por um mecanismo do tipo E1 (base fraca). Este caminho reacional costuma não ser específico e sim seletivo no sentido de obter o isômero *E*. Uma alternativa é alterar as condições reacionais, para que a reação passe a ocorrer via uma reação E2. Reações de eliminação bimoleculares são estereoespecíficas para substratos quirais devido à exigência de antiperiplanariedade. Então, sua proposta deve consistir em partir da mistura racêmica do diastereoisômero (mantendo a relação *trans* entre os substituintes metila e cloro) descrito na Figura 1.43, em condições de base forte.

**Figura 1.43** | Reação de obtenção estereoespecífica do alceno desejado



Fonte: elaborada pela autora.

Com esta proposta o problema da empresa foi solucionado. Parabéns!

## Faça valer a pena

**1.** Alcenos são compostos que contêm uma dupla-ligação em sua estrutura. Esta dupla-ligação pode ser formada por uma reação de eliminação.

Assinale a alternativa correta sobre reações de eliminação.

- dever ocorrer por apenas um mecanismo unimolecular.
- durante uma das etapas da reação, ocorre a formação da ligação pi ( $\pi$ ).

- c) ocorrem pela troca de um átomo por outro.
- d) ocorrem apenas em haletos orgânicos.
- e) ocorrem com a abstração do hidrogênio ligado ao carbono alfa ( $\alpha$ ) ao halogênio.

**2.** Reações de eliminação do tipo unimolecular ocorrem em duas etapas, uma de formação do carbocátion e outra de abstração do hidrogênio beta ( $\beta$ ) ao carbocátion para formação da dupla-ligação. Ela é definida como unimolecular, porque sua equação da velocidade depende unicamente da concentração do substrato.

Sobre as reações do tipo E1 é correto afirmar que:

- a) é uma reação estereoespecífica.
- b) é uma reação estereosseletiva e regioespecífica.
- c) é uma reação estereoespecífica e regioseletiva.
- d) é regioespecífica.
- e) é estereosseletiva e regioseletiva.

**3.** Reações de eliminação do tipo bimolecular ocorrem em uma única etapa, que consiste na abstração de um próton, formação da dupla-ligação e abandono do grupo de saída. Ela é definida como bimolecular, porque sua equação da velocidade depende da concentração do substrato e da base.

A reação de eliminação do tipo E2 é correta em qual alternativa?

- a) esta é uma reação estereosseletiva e regioespecífica.
- b) o tamanho da base influencia na regioquímica do produto a ser obtido via E2.
- c) esta reação é estereosseletiva e nunca estereoespecífica
- d) esta reação é estereosseletiva por obter preferencialmente o isômero *E*.
- e) esta reação é sempre estereoespecífica devido à antiperiplanariedade.

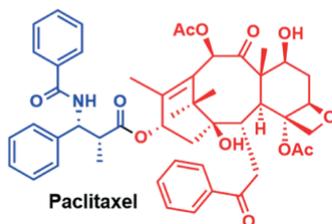
## Seção 1.3

### Competição substituição × eliminação

#### Diálogo aberto

Durante e após sua jornada acadêmica, você terá diversos momentos em que seu conhecimento de Química Orgânica será exigido por meio de estudos e desenvolvimentos de rotas sintéticas. Mas você já se perguntou qual a importância da síntese orgânica? Embora esteja em todas as áreas, a contribuição no campo da Saúde é bem evidente, como na obtenção da molécula paclitaxel, utilizada como um dos mais potentes medicamentos no tratamento de diversos tipos de câncer. Quando aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em 1993, seu consumo previsto nos Estados Unidos era de 230 kg e sua baixa taxa de obtenção (40 a 165 mg/kg de casca de teixo) levaria diversas plantas à morte. Sua complexa estrutura (Figura 1.44) tornou dispendioso obtê-lo em laboratório. Como alternativa, a parte da estrutura em vermelho pôde ser extraída de folhas do *Taxus baccata* (1g/kg de folhas frescas) e a parte menos complexa (azul) pôde ser sintetizada. A síntese orgânica (neste caso, semissíntese) permite que este composto extremamente útil seja empregado em tratamentos médicos.

Figura 1.44 | Estrutura química do paclitaxel

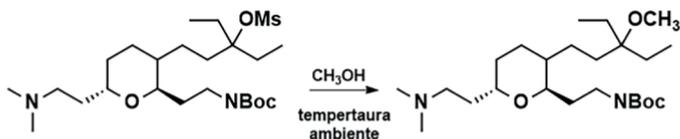


Fonte: elaborada pela autora.

Então, vejamos. Você está trabalhando em uma indústria de produtos agroquímicos que está desenvolvendo novas moléculas com atividade antifúngica. Inicialmente, você atuou propondo alternativas aos projetos em execução, no setor de pesquisa e desenvolvimento, apresentando um bom desempenho. Agora, você foi chamado para

resolver um problema de síntese em escala-piloto sobre seletividade de uma reação. Realizar uma síntese em escala-piloto significa realizar um estudo para sair de uma escala de laboratório (até 1 kg) e chegar a uma escala industrial. A quantidade de uma escala-piloto gira em torno de 50 kg de produto e sua função é evitar que um aumento de escala afete o produto obtido. Neste contexto, a reação descrita na Figura 1.45 funcionou perfeitamente em laboratório, levando preferencialmente ao produto de substituição nucleofílica; porém, na escala-piloto foi observado um aquecimento da reação, que em pequena escala não ocorria, dando origem a subprodutos. Temos como prever a estrutura do produto secundário obtido? Qual é a causa do aumento deste produto indesejado? Quais alterações nas condições reacionais você propõe para resolver este problema? Para resolver estes questionamentos, considere que a reação é exotérmica.

**Figura 1.45** | Condições reacionais desenvolvidas em laboratório para obtenção do composto de interesse



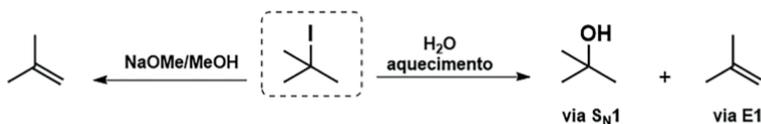
Fonte: elaborada pela autora.

Nesta seção, veremos em quais condições reacionais as reações de substituição nucleofílica são favorecidas e em quais ocorrem reações de eliminação. Nesta análise, serão avaliados os substratos, os reagentes e a temperatura da reação. Bons estudos!

## Não pode faltar

Vimos anteriormente que haletos de alquila podem sofrer reações de substituição nucleofílica ou reações de eliminação. Em alguns casos, a reação ocorre levando a um único produto; em outros, a mais de um, como nos exemplos da Figura 1.46.

**Figura 1.46** | Seletividade de substratos levando a produtos de substituição e de eliminação



Fonte: elaborada pela autora.

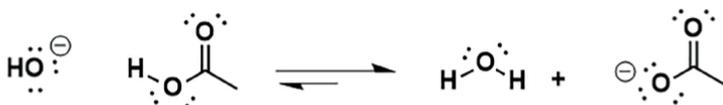
Há uma diferença entre as duas reações: na reação de substituição, a espécie rica em elétrons atua como nucleófilo, enquanto na reação de eliminação ela atua como base. Ou seja, NaOMe atua unicamente como base. Já  $\text{H}_2\text{O}$  atua como base e nucleófilo, pois leva aos produtos de eliminação e substituição.

Um passo-chave para discutirmos seletividade entre as reações de eliminação e substituição envolve definirmos *basicidade* e *nucleofilicidade*. Inicialmente, é comum relacionarmos basicidade e nucleofilicidade, mas os dois conceitos são diferentes. A nucleofilicidade de um composto é medida pela velocidade da reação, ou seja, está relacionada com a cinética. Por sua vez, a basicidade de um composto é avaliada pelo equilíbrio em uma reação ácido-base, ou seja, está relacionada com a termodinâmica. A seguir, vamos trabalhar esses dois conceitos.

- Nucleofilicidade: estando relacionada com a cinética, dizemos que um nucleófilo é bom se a velocidade de ataque a um eletrófilo for rápida. Entre espécies formadas pelo mesmo átomo, como água e hidroxila, a espécie com carga negativa é mais nucleofílica. Já vimos que o hidróxido é um nucleófilo forte e a água, um nucleófilo fraco. Outro fator que analisamos anteriormente é a polarizabilidade. Nuvens eletrônicas que se deformam facilmente frente a influências externas são mais polarizáveis e, portanto, mais nucleofílicas. Esta característica está relacionada ao tamanho do átomo, assim o enxofre (em  $\text{SH}_2$ , por exemplo) é mais nucleofílico que o oxigênio na água ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Devido à baixa polarizabilidade, o hidreto ( $\text{H}^-$ ) não é nucleofílico.

- Basicidade: a reação ácido-base ocorre em equilíbrio, sendo básica uma espécie que, ao abstrair um próton ( $\text{H}^+$ ), produz um ácido conjugado estável. Este é o caso da reação entre hidroxila ácido acético. Nessa reação, a hidroxila forma água e o ácido forma acetato, e a carga negativa agora está mais estabilizada (Figura 1.47).

Figura 1.47 | Reação ácido-base entre hidróxido e ácido acético



Fonte: elaborada pela autora.

Para analisarmos a força de uma base, devemos olhar o  $pK_a$  do seu ácido conjugado ( $pK_{aH}$ ). Nas tabelas de acidez, para acharmos o valor de  $pK_{aH}$  da hidroxila, devemos olhar o  $pK_a$  da água ( $pK_a = 15,7$ , pouco ácida). O íon cloreto é uma base fraca, pois o  $pK_a$  do HCl é  $-7,00$ . Qualitativamente, espécies que estabilizam bem a carga negativa por ressonância são bases fracas (como o  $^-OMs$  e o  $^-OTs$ ).



## Pesquise mais

Para lembrar-se dos critérios qualitativos de previsão da força de bases e ácidos, você pode acessar a página 108 do seguinte livro na Biblioteca Virtual, em sua área do aluno:

KLEIN, D. **Química Orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016. v. 1. p. 108.

Existem alguns reagentes que se comportam apenas como bases fortes, outros apenas como nucleófilos fortes, outros como os dois, ou, ainda, sendo nucleófilos e bases fracas. A seguir, apresentamos na Figura 1.48 alguns compostos classificados de acordo com a nucleofilicidade e basicidade.

**Figura 1.48** | Classificação de bases e nucleófilos

Apenas nucleofílicos	Apenas Bases	Nucleófilos fortes e bases fortes	Nucleófilos fracos e bases fracas
<p>Haletois: Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup></p> <p>Nucleófilos de Enxofre: HS<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>S, RS<sup>-</sup>, RSH</p>	<p>H<sup>-</sup> (de NaH)</p> <p></p> <p></p> <p>DBN                  DBU</p>	<p>HO<sup>-</sup>, MeO<sup>-</sup></p> <p>EtO<sup>-</sup>    </p>	<p>H<sub>2</sub>O, MeOH</p> <p>EtOH</p>

Fonte: elaborada pela autora com dados de Klein (2017, p. 382) e Solomons e Fryhle (2013, p. 261).



## Reflita

DBU (1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno) e DBN (1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno) são bases fortes e não nucleofílicas. Você sabe qual o nitrogênio básico desta molécula? E você consegue imaginar uma razão para que ela não seja nucleofílica?

Para você prever qual/ quais os produtos de uma reação, é necessário que você saiba como os reagentes atuam. Você deve também analisar o substrato, considerando sua estrutura, levando em consideração os requisitos regioquímicos e estereoquímicos

que possam ser pertinentes com um dado mecanismo. Um exemplo disso é o alinhamento antiperiplanar entre o grupo de saída e o hidrogênio em uma reação do tipo E2.

A seguir iremos detalhar alguns arranjos possíveis entre nucleófilos e/ou bases com diferentes substratos:

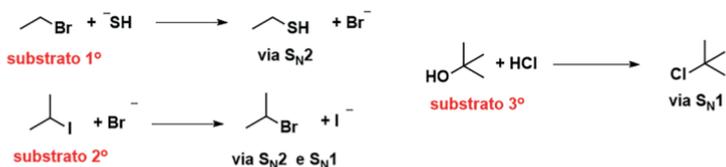
- Nucleófilos fortes: aqui o reagente se comporta como um nucleófilo forte, porém, é uma base fraca (Figura 1.49). Neste caso, substratos primários fornecerão o produto de uma reação  $S_N2$ . Já substratos secundários terão competição entre uma reação  $S_N2$  e uma reação  $S_N1$ . Aqui, a escolha do solvente irá definir entre um ou outro mecanismo, lembrando que uma reação de ordem 2 é favorecida por solventes apróticos polares e, uma reação de ordem 1, por um solvente prótico polar. Os substratos terciários favorecem a reação  $S_N1$  devido ao impedimento estéreo do carbono eletrofílico.

### Lembre-se

Um solvente prótico é aquele que possui hidrogênio que possa ser dissociado (libera  $H^+$ ) ou forme ligações de hidrogênio. Os solventes apróticos não apresentam esta característica.

Solventes polares são aqueles em que as moléculas apresentam um dipolo resultando diferente de zero, ou seja, moléculas polares.

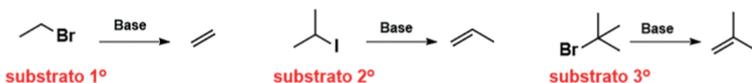
**Figura 1.49** | Resultados possíveis para diferentes substratos frente a nucleófilos fortes



Fonte: elaborada pela autora.

- Bases fortes: se estivermos utilizando bases como o hidreto ( $H^-$ ) ou DBN, serão formados apenas produtos de eliminação, independentemente do substrato (Figura 1.50).

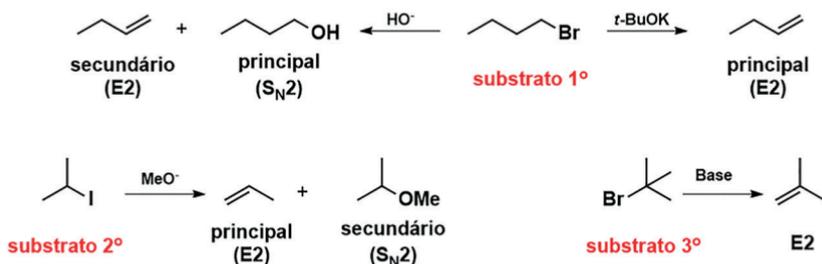
**Figura 1.50** | Resultados possíveis para diferentes substratos frente a bases fortes



Fonte: elaborada pela autora.

- Bases fortes e nucleófilos fortes: quando estamos utilizando reagentes como hidróxido e alcóxido, apenas as reações de substituição de segunda ordem e eliminação de segunda ordem ocorrerão (Figura 1.51). Neste caso, em substratos em que o carbono eletrofílico não seja impedido estericamente, ocorrerá a reação de substituição de maneira preferencial, exceto pelo uso de *tert*-butóxido de potássio, que leva ao produto de eliminação. Substratos secundários terão o produto de eliminação como principal. Já substratos terciários levam unicamente ao produto de eliminação.

**Figura 1.51** | Resultados possíveis para diferentes substratos frente a bases e nucleófilos fortes



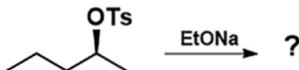
Fonte: elaborada pela autora.



## Exemplificando

As condições que definem os produtos obtidos em reações com bases/nucleófilos podem ser aplicadas para definir os produtos de uma reação como a descrita na Figura 1.52.

**Figura 1.52** | Reação entre tosilato secundário e EtONa



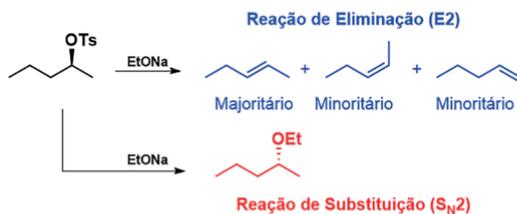
Fonte: elaborada pela autora.

Primeiro você deve identificar o reagente, que é uma base forte e também um nucleófilo forte. Depois, você deve analisar o substrato, que é secundário.

Esta combinação nos diz que a reação pode ocorrer tanto por S<sub>N</sub>2 quanto por E2. Ocorrendo uma reação E2, temos que levar em conta a formação do produto mais substituído e do menos substituído, assim como geometria *E* e *Z*. Com relação à substituição nucleofílica, precisa

ser levada em conta a estereoquímica. Veja os possíveis produtos para cada um destes mecanismos na Figura 1.53.

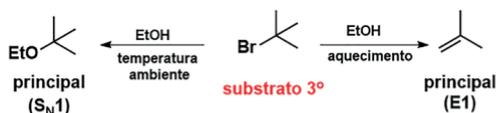
**Figura 1.53** | Possíveis produtos a partir do tosilato secundário



Fonte: elaborada pela autora.

- Bases e nucleófilos fracos: quando temos substratos primários, teremos misturas de produtos de substituição de segunda ordem e eliminação de segunda ordem. Para substratos secundários, poderão ocorrer substituição pelos dois mecanismos estudados e também eliminação pelos dois mecanismos. Para estes dois substratos, esta reação não é muito prática. Dependendo da temperatura, reagentes que atuam como bases fracas e nucleófilos fracos levam produtos de eliminação via reação de E1 (temperaturas elevadas) e via reação S<sub>N</sub>1 (temperaturas mais baixas) (Figura 1.54).

**Figura 1.54** | Condições reacionais para obter produtos de eliminação a partir da reação de substrato terciário com reagente base fraca, nucleófilo fraco



Fonte: elaborada pela autora.

O efeito da temperatura pode ser explicado devido à reação de eliminação ser entropicamente favorável. Segundo Klein (2016), embora de maneira simplista, a entropia é definida como a medida de desordem associada a um sistema. Uma grandeza que representa a entropia total é a energia livre de Gibbs ( $\Delta G = -T\Delta S_{total}$ ). Como um processo é dito espontâneo com o aumento da entropia, um valor negativo de energia de Gibbs indica que a variação de entropia total é positiva, ou seja, a entropia aumentou indicando a espontaneidade da reação.

A energia livre de Gibbs pode ser calculada a partir da variação de entalpia ( $\Delta H$ ), temperatura e variação de entropia ( $\Delta S$ ):  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ . A variação de entalpia ( $\Delta H$ ) está associada à

variação de entropia da vizinhança, ou seja, uma transferência de energia do sistema para a vizinhança aumenta sua entropia. Já o termo  $T\Delta S$  é associado à variação de entropia do sistema. De uma maneira geral, a  $\Delta H$  é maior que o  $T\Delta S$ , apresentando maior influência no sinal de  $\Delta G$  (na espontaneidade da reação). Reações que possuem variação de entalpia negativa, quando  $\Delta H > T\Delta S$ , são favorecidas. Porém, em alguns casos, a variação de entropia é muito grande e o termo  $T\Delta S$  passa a contribuir com a espontaneidade da reação, quando  $\Delta S > 0$ . Se temos uma reação com  $\Delta H$  negativo e um aumento de entropia significativo, teremos uma energia livre de Gibbs com um valor negativo. E quanto maior for a temperatura em que a reação ocorre, mais favorável o processo será.

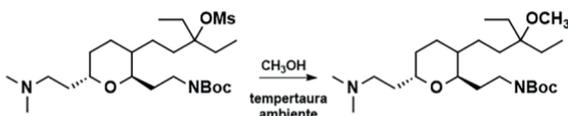
Em uma reação de substituição, temos o nucleófilo e o substrato formando o produto e grupo de saída (2 moléculas formam 2 moléculas). Em uma reação de eliminação, a base reage com o substrato formando o produto, a base protonada e o grupo de saída (2 moléculas formam 3). Isso significa que o termo  $T\Delta S$  é mais influente em uma reação de eliminação do que em uma substituição, pois, na primeira, a variação de entropia é maior. Logo, a uma temperatura elevada teremos  $-T\Delta S$  contribuindo mais para uma energia livre de Gibbs mais negativa na reação de eliminação que na de substituição. Este mesmo efeito é observado na competição de diversas reações.

## Sem medo de errar

Durante seu trabalho em uma indústria agroquímica, você estava atuando no desenvolvimento de novas moléculas. Após propor inúmeros projetos de síntese, você precisou resolver um problema de uma reação que em escala laboratorial ocorria sem problema algum, mas em escala piloto estava levando a um produto indesejado.

A reação em questão era para obtenção de um intermediário que reagia via  $S_N1$  em uma solvólise com metanol, como descrito na Figura 1.44.

**Figura 1.44** | Condições reacionais desenvolvidas em laboratório para obtenção do composto de interesse



Fonte: elaborada pela autora.

Para prever qual o produto secundário que está sendo obtido, precisamos analisar a reação:

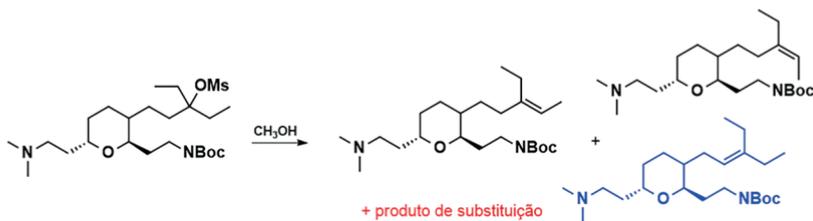
- Temos como nucleófilo um álcool. Álcoois são espécies que reagem nestas reações com baixa velocidade, portanto, pode ser dito que são pouco nucleofílicos.

- A reação de substituição irá ocorrer em um substrato terciário.

- Em laboratório, a reação ocorreu à temperatura ambiente.

Com base no nucleófilo e no substrato, podemos dizer que os produtos de competição podem ser oriundos de uma reação de eliminação do tipo E1. Ou seja, após a formação do carbocátion, o metanol atua como base e não como nucleófilo. A reação de eliminação pode ocorrer de maneira a formar dois regioisômeros, no mínimo, em mistura de estereoisômeros. A Figura 1.55 traz a reação de eliminação para este substrato. Note que a formação do regioisômero em azul leva a um alceno contendo dois substituintes iguais na dupla-ligação, não havendo estereoisômeros.

**Figura 1.55** | Reação de eliminação – formação de subprodutos



Fonte: elaborada pela autora.

Você viu que o favorecimento da formação de produtos de eliminação em substratos terciários, frente à reação com compostos que são bases fracas e nucleófilos fracos, ocorre em elevadas temperaturas. Em laboratório, esta reação ocorreu sem problemas, porém, na escala-piloto, estes produtos surgiram.

A diferença entre os dois momentos é exatamente a escala. Considerando esta reação exotérmica, na escala-piloto pode ter ocorrido um aumento considerável de temperatura devido à maior massa na reação. Como a reação ocorria à temperatura ambiente, não foi realizado um controle rígido de temperatura.

Seu relatório deve conter, além das estruturas dos compostos formados, uma proposta de solução. Para evitar a competição entre

a reação de substituição e de eliminação, você solicita que ocorra um controle rígido da temperatura, que deve ser mantida em torno de 25 °C, como na escala laboratorial.

Com esta proposta, você atuou ativamente no setor de pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas na indústria agroquímica. Seu desempenho foi muito elogiado.

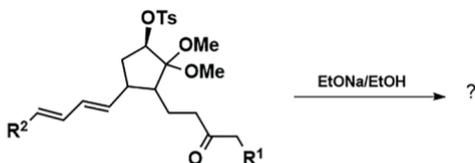
## Avançando na prática

**Alterando reagentes – otimizando a obtenção de compostos.**

### Descrição da situação-problema

Durante um estágio na indústria farmacêutica, você encontrou o desafio de obter uma nova prostaglandina para ser utilizada no tratamento do HIV. Prostaglandinas são derivados de ácidos graxos que atuam como moléculas sinalizadoras de diversos processos. Durante a síntese do composto de interesse, estava ocorrendo a obtenção de uma mistura de dois produtos, seguindo as condições reacionais da Figura 1.56, sendo o produto de eliminação o composto desejado. Como você propõe resolver este problema e otimizar esta etapa reacional para atingir o alvo sintético? Para deixar seu relatório sobre o assunto completo, explique quais os compostos obtidos inicialmente e a razão de sua escolha de alteração.

**Figura 1.56** | Condições reacionais para obtenção de um intermediário da síntese de prostaglandinas



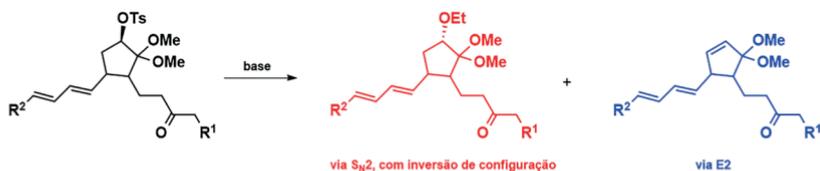
Fonte: elaborada pela autora.

### Resolução da situação-problema

Vamos à resolução deste problema analisando as condições reacionais: temos um grupo de saída ligado a um carbono secundário, na presença de uma espécie que é uma base forte, porém, um nucleófilo forte. Estas condições levam à mistura de produtos de eliminação via E2 e de substituição nucleofílica também de ordem 2. Como o produto desejado é o de eliminação,

precisamos favorecer estas condições. Para isso, devemos utilizar uma base forte não nucleofílica, como a diisopropilamina de lítio (LDA). As informações complementares que devem constar em seu relatório estão na Figura 1.57.

**Figura 1.57** | Otimização das condições reacionais



Fonte: elaborada pela autora.

## Faça valer a pena

**1.** O brometano é o brometo de alquila de estrutura mais simples que existe. Conhecido como brometila, ele apresenta aplicação com formicida em plantações de café.

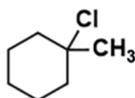
O substrato  $\text{CH}_3\text{Br}$  frente a um nucleófilo de enxofre sofrerá uma reação:

- a)  $S_N1$ , preferencialmente.
- b)  $S_N2$ , preferencialmente.
- c)  $S_N1$ , unicamente.
- d)  $S_N2$ , unicamente.
- e)  $S_N2$ , preferencialmente, sendo encontrado produto secundário de eliminação.

**2.** Os mecanismos de eliminação bimolecular e substituição bimolecular são correlatos. O mesmo ocorre nos mecanismos das reações de eliminação e substituição unimoleculares. Nas reações do tipo bimolecular, o mecanismo ocorre em apenas uma etapa, enquanto nas unimoleculares, ocorre a formação de intermediários, sendo um intermediário comum às duas reações uma espécie carbocatiônica.

Sem levar em conta a estereoquímica, o composto da Figura 1.58 levará à formação de quantos produtos em uma reação com  $\text{MeOH}$  a  $100^\circ\text{C}$ ?

**Figura 1.58** | Estrutura do substrato



Fonte: elaborada pela autora.

- a) dois produtos de eliminação, apenas.
- b) um produto de eliminação principal, um produto secundário de eliminação e outro de substituição.
- c) dois produtos de substituição, apenas.
- d) um produto de eliminação principal e um de substituição.
- e) dois produtos de eliminação em proporções iguais e um de substituição secundário.

**3.** “Também conhecido como **tioálcool**, o **tiol** é uma função orgânica caracterizada pela ocorrência do grupo funcional –SH, denominado grupo tiol ou grupo sulfidrilo, ou, ainda, grupo mercaptano (do latim *mercurim captans*, que quer dizer ‘captador de mercúrio’ e tem a ver com a afinidade desse grupo com o elemento mercúrio), que pode ser comparado quimicamente com a função álcool. A diferença entre ambos está na ‘troca’ do oxigênio do grupo álcool (-OH) pelo enxofre no grupo tiol (-SH).”

Fonte: adaptado de <<http://www.infoescola.com/quimica-organica/tiol/>>. Acesso em: 13 nov. 2017.

Na reação entre o composto 1-cloro-butano e o NaSH, para a formação de um alquil-tiol, o que ocorre com a velocidade de formação do produto principal se dobrarmos a concentração de NaSH?

- a) irá permanecer igual, pois a velocidade de formação do produto principal não depende da concentração de NaSH.
- b) irá duplicar, pois o produto principal é obtido por uma reação de eliminação de segunda ordem.
- c) irá duplicar, pois o produto principal é obtido por uma reação de substituição de segunda ordem.
- d) irá duplicar, pois o produto principal é obtido por uma reação de substituição de primeira ordem.
- e) irá duplicar, pois o produto principal é obtido por uma reação de eliminação de primeira ordem.

# Referências

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed: 2008.

CORRÊA, A. G. Taxol: da descoberta ao uso terapêutico. **Química Nova**, v. 18, n. 5, p. 460-467, 1995.

KLEIN, D. **Química Orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC; 2016. v. 1.

McMURRAY, J. **Química Orgânica**. Combo. 3. ed. São Paulo: Cengage, 2016.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC; 2013. v. 1.

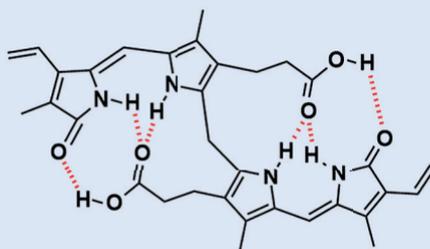


# Alcenos e alcinos

## Convite ao estudo

A ligação dupla característica dos alcenos está presente em uma variedade de moléculas biológicas. Você já pensou que uma simples isomerização de uma ligação dupla pode curar um recém-nascido de uma doença que causaria danos permanentes ao cérebro? Pois a icterícia neonatal é causada pelo excesso de bilirrubina (Figura 2.1), ocasionando coloração amarela no bebê.

**Figura 2.1** | Estrutura da bilirrubina.



Fonte: elaborada pela autora.

Na icterícia, a bilirrubina, que contém uma ligação dupla com geometria *Z*, não é excretada, pois forma uma estrutura estabilizada por ligações de hidrogênio. Porém, ao ser isomerizada para a geometria *E*, ocorre sua excreção pela urina e pelas fezes. Para isso, basta expor o bebê a uma luz azul.

Este é apenas um exemplo de como é importante compreender a reatividade de alcenos. Além de conhecermos as moléculas biológicas e seus comportamentos, estudar as propriedades e a reatividade de alcenos é de suma importância na síntese orgânica.

Você está trabalhando em uma empresa de consultoria em cálculo computacional aplicado a biomoléculas, que foi

contratada por uma indústria farmacêutica. Essa indústria é ligada a uma multinacional e trabalha no estudo de novos princípios ativos, os quais possuem uma série de moléculas que apresentaram excelente atividade *in vitro* contra doenças variadas, porém, *in vivo*, os resultados não foram tão bons. Isto pode estar associado a propriedades como a lipofilicidade e polaridade, que impedem que as moléculas atinjam seus alvos. Sua empresa realiza estudos de simulação das propriedades interessantes para sua atividade, então apenas as moléculas que atendem às exigências de cada caso serão sintetizadas e testadas.

A etapa inicial deste estudo é desenhar as moléculas sobre as quais serão realizados os cálculos. Com isso, você precisa conhecer os pontos de funcionalização de cada uma das moléculas a serem estudadas e, então, propor sua funcionalização.

Após essas etapas, você terá uma lista de compostos a serem avaliados e dará continuidade ao seu trabalho de consultoria. Mas quais as características dessas ligações químicas? Como as moléculas com essas ligações se comportam? Quais os reagentes que podem ser aplicados em sínteses com essas moléculas? Essas reações são régio ou quimiosseletivas? Temos como modular essa seleção? Quais os grupos funcionais que podem ser obtidos com esses compostos? Responder a essas perguntas será fundamental em sua atuação.

Nesta unidade, começaremos com o estudo das estruturas dessas moléculas, suas propriedades, estabilidade e reatividade. Depois, dividiremos as reações de adição eletrofílica a alcenos em duas seções, uma delas envolvendo a formação de haletos, haloidrinas e álcoois. Na outra, você verá os produtos de hidrogenação dessas ligações, assim como sua clivagem e formação de dióis.

Bons estudos!

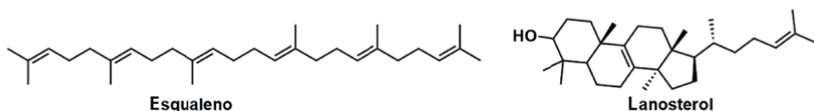
# Seção 2.1

## Alcenos e alcinos

### Diálogo aberto

Certamente você já ouviu falar dos hormônios esteroideais, como testosterona e progesterona, não é mesmo? Eles possuem um intermediário comum, o lanosterol. Essa molécula é obtida por biossíntese (síntese realizada dentro das células) do esqualeno (Figura 2.2). Como pode uma molécula complexa ser obtida de outra contendo apenas carbonos e hidrogênios? Via reações de adição eletrofílica à ligação dupla. Nesta seção, começaremos o estudo sobre essa interessante função química, os alcenos. Outra função de grande interesse são os alcinos, embora em menor quantidade, ainda presentes em diversos produtos naturais. Estudaremos suas propriedades para chegarmos ao seu comportamento químico: estabilidade e reatividade.

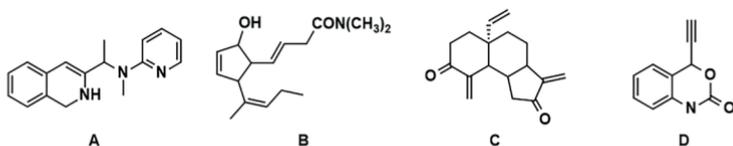
Figura 2.2 | Estrutura do esqualeno e do lanosterol.



Fonte: elaborada pela autora.

Você está trabalhando em uma empresa de consultoria recém-contratada por uma indústria farmacêutica, para realizar cálculos de propriedades físico-químicas, como lipofilicidade e polaridade de derivados de moléculas promissoras nos testes *in vitro*, porém que falharam no teste *in vivo*. Sua primeira tarefa é trabalhar com possíveis pontos de derivatização. A Figura 2.3 mostra quatro moléculas que deverão ser avaliadas.

Figura 2.3 | Moléculas que devem ser analisadas para o projeto de derivatização.



Fonte: elaborada pela autora.

Essa tarefa é muito importante, pois, com base nela, é que os próximos passos serão planejados e os cálculos computacionais, realizados. Mas você conhece a reatividade das funções apresentadas? E suas propriedades e características? Esses conhecimentos serão fundamentais para concluir esta primeira parte do estudo.

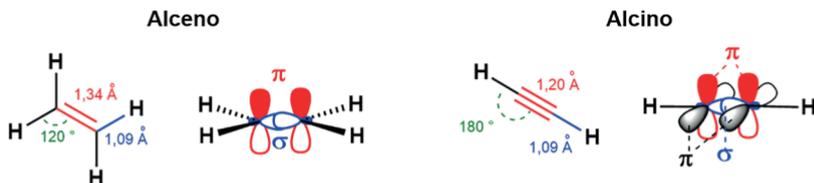
Em nossa disciplina, estudaremos as propriedades e os padrões de reatividade para construirmos nosso conhecimento em síntese orgânica e bioquímica, agora abordando alcenos e alcinos. Neste ponto, não existem atalhos. Você deve estudar as classes de compostos para construir seu conhecimento.

Nesta seção, iniciaremos essa discussão falando sobre as propriedades de alcenos e alcinos, bem como sobre a estabilidade, reatividade e o padrão de reatividade dessas classes de compostos.

## Não pode faltar

Você viu brevemente que os alcenos são hidrocarbonetos que contêm em sua estrutura ao menos uma ligação dupla, formada por uma ligação sigma ( $\sigma$ ) e outra pi ( $\pi$ ). Os carbonos de um alceno apresentam hibridização do tipo  $sp^2$ . Os orbitais híbridos formam ligações  $\sigma$  e o orbital p puro, a ligação  $\pi$ . Com isso, sua geometria molecular no carbono  $sp^2$  é trigonal planar. O ângulo de ligação entre as ligações é de  $120^\circ$  e o tamanho da ligação C=C é, em média,  $1,34 \text{ \AA}$ , enquanto, no carbono tetraédrico  $sp^3$ , o ângulo entre os substituintes é de  $109,5^\circ$  e a ligação C-C é de  $1,54 \text{ \AA}$  (SOLOMONS et al., 2016, p. 36). Por sua vez, os alcinos possuem hibridização  $sp$ , sendo a ligação tripla composta de uma ligação  $\sigma$  e duas ligações  $\pi$ . A ligação  $C \equiv C$  tem  $1,20 \text{ \AA}$  de comprimento, com ângulo entre os átomos de  $180^\circ$ , devido à geometria linear. Alcenos e alcinos estão representados na Figura 2.4.

Figura 2.4 | Alcenos e alcinos: características estruturais gerais

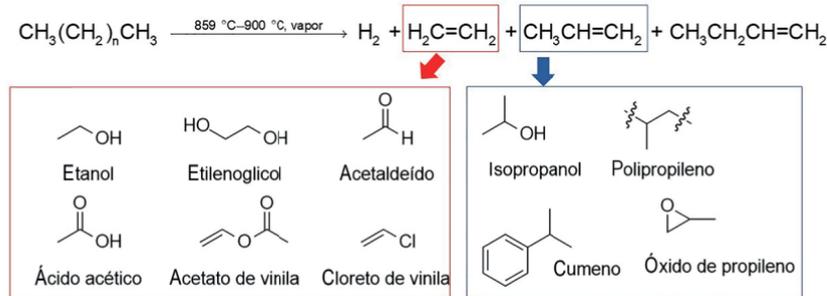


Fonte: elaborada pela autora.

O tamanho das ligações está relacionado com o dos orbitais envolvidos. Quanto maior a porcentagem de orbitais *s* nos orbitais híbridos, menores os orbitais obtidos na hibridização. Isso também afeta o tamanho da ligação C-H, que é formada pelo orbital híbrido ( $C_{sp^3} - H \ 1,10\text{Å} > C_{sp^2} - H \ 1,09\text{Å} > C_{sp} - H \ 1,06\text{Å}$ ) (SOLOMONS et al., 2016, p. 36).

Como vimos, em razão de a ligação dupla não possuir giro livre entre C=C, os alcenos dissustituídos podem apresentar estereoisômeros, sendo utilizada a nomenclatura *E* e *Z* para discriminá-los. Os alcenos mais simples são o etileno e o propileno. Também são os mais produzidos industrialmente. Segundo McMurray (2016, p. 218), a produção mundial anual de etileno é de 127 milhões de toneladas métricas e a de propileno é de 54 milhões de toneladas métricas. Sua produção industrial ocorre por craqueamento do petróleo e seu interesse está baseado na diversidade de compostos que podem produzir: etanol, ácido acético, óxido de propileno etc. (Figura 2.5). O alcino mais simples é o acetileno, também muito empregado na indústria como matéria-prima de diversos outros compostos, como ácido acético, cloreto de vinila etc. Comumente, o acetileno é obtido do etanol.

**Figura 2.5** | Craqueamento do petróleo e derivados do etileno e do propileno.

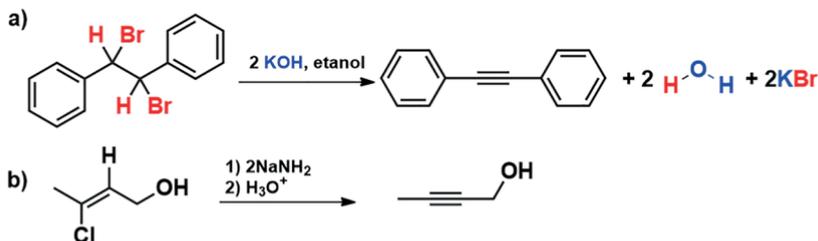


Fonte: elaborada pela autora.

Em laboratório, a metodologia usual de obtenção de alcenos envolve reações de eliminação (E1 e E2), e o produto preferencial nas duas eliminações é o de geometria *E*, mais estável que seu diastereoisômero *Z*. Os alcenos mais substituídos via E1 são obtidos preferencialmente, enquanto via E2 a escolha da base de acordo com seu volume influencia essa seletividade. Os alcinos são obtidos

pela eliminação de di-haletos, ou, ainda, desidro-halogenação de alcenos, como descrito na Figura 2.6.

**Figura 2.6** | Obtenção de alcinos: a) via eliminação de HBr; b) desidro-halogenação de alcenos.



Fonte: Elaborada pela autora.



**Reflita**

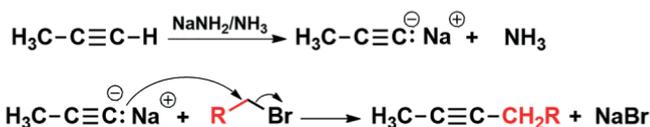
Com base na reação apresentada na Figura 2.6b, você consegue propor um mecanismo para a reação da Figura 2.6a? Partindo do di-haleto de alquila, ocorre a formação de um intermediário alceno?

Em relação às características físico-químicas, alcenos e alcinos apresentam propriedades semelhantes às dos alcanos, com mesmo tamanho de cadeia. Aqueles que contêm até quatro átomos de carbono (exceto o 2-butino) são encontrados como gases, à temperatura ambiente. Em relação à solubilidade, as duas funções químicas são relativamente apolares, sendo mais solúveis em solventes com polaridade semelhante. Em água, apresentam baixa solubilidade, sendo os alcinos levemente mais solúveis que os alcenos.

Os alcinos terminais são os hidrocarbonetos mais ácidos, pois o átomo de hidrogênio, ao ser abstraído, leva à formação de uma carga no orbital *sp*. Lembre-se de que esse orbital é o de maior caráter *s*, portanto o menor, fazendo a carga negativa ficar bem próxima ao núcleo do átomo, o que a estabiliza. Essa propriedade é bastante explorada em síntese e os alcinos terminais são derivatizados em alcinos mais substituídos em duas etapas: abstração do hidrogênio acetilênico, levando à formação de um carbânion (carbono negativo), e ataque nucleofílico dessa espécie a um eletrófilo. Um exemplo dessa funcionalização e mecanismo está descrito na Figura 2.7. Na segunda reação, note que o alcino atua como nucleófilo em uma substituição nucleofílica de

segunda ordem, sendo chamada de alquilação (introdução de um substituinte alquila).

**Figura 2.7** | Substituição do átomo de hidrogênio acetilênico em alcinos terminais.



Fonte: elaborada pela autora.

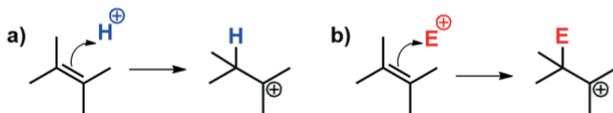


**Refleta**

Você consegue racionalizar por que ocorre a estabilização da carga mais em alcinos que alcenos e alcanos?

Desta forma, podemos afirmar que alcinos atuam como nucleófilos quando desprotonados, o que ocorre mais facilmente que a desprotonação de alcenos. Outras reações em que alcinos sofrem são as de adição à ligação tripla. Alcenos também sofrem essas reações de adição e isso torna essas estruturas bastante versáteis em síntese orgânica. A ligação  $\pi$  é responsável por essa reatividade, pois pode atuar como base na abstração de prótons ou, ainda, como um nucleófilo fraco em reação com eletrófilos. Iniciaremos nossos estudos falando da adição aos alcenos. A Figura 2.8a ilustra a reação de um alceno sendo espontaneamente protonado e a Figura 2.8b mostra a ligação  $\pi$  atacando um eletrófilo. Embora descritos em separado, você deve notar que o próton também é uma espécie eletrofílica.

**Figura 2.8** | Reação de alcenos com a ligação dupla atuando como: a) base; b) nucleófilo.



Fonte: Elaborada pela autora.



**Assimile**

No mecanismo de adição de um eletrófilo, na ligação dupla, são sempre os elétrons da ligação  $\pi$  que atacam a espécie eletrofílica, e não o contrário. Essa regra vale em toda a Química Orgânica: são sempre os elétrons que atacam espécies com carga positiva.

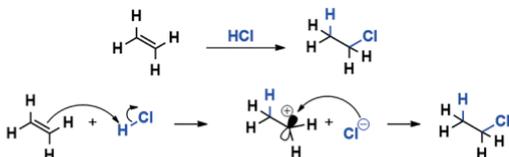
Esses dois processos são a primeira etapa de adição à ligação dupla em meio ácido ou a um ácido de Lewis. Ambos levam à formação de uma espécie carbocatiônica, que, assim como o intermediário carbocatiônico em uma reação  $S_N1$ , pode ser atacada por uma espécie nucleofílica.



## Exemplificando

Uma reação de adição eletrofílica à ligação dupla consiste em reagirmos um alceno com um ácido inorgânico  $HX$ , como o  $HCl$ . A primeira etapa da reação consiste na protonação da ligação dupla, levando à formação de um intermediário carbocátion. Depois, ocorre a adição de  $Cl^-$ , levando à formação de um haleto de alquila. Você pode observar a reação e a proposta de mecanismo na Figura 2.9.

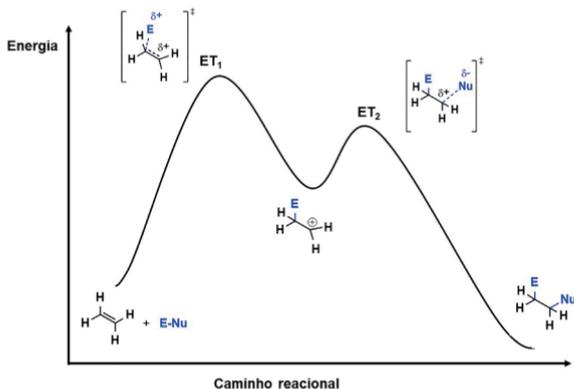
**Figura 2.9** | Adição eletrofílica de  $HCl$  à ligação dupla.



Fonte: elaborada pela autora.

Uma reação de adição eletrofílica pode ser representada pela adição de uma espécie que contém uma porção eletrofílica e outra nucleofílica ( $E-Nu$ ), como o  $HCl$ . O diagrama de energia de uma reação de adição eletrofílica pode ser representado como na Figura 2.10.

**Figura 2.10** | Diagrama de energia da reação de adição de  $E-Nu$  ao eteno.

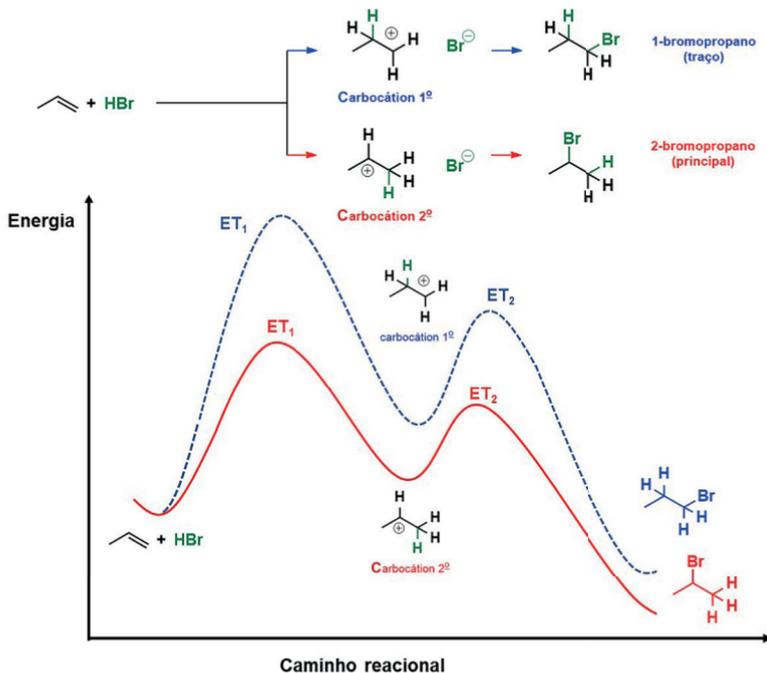


Fonte: elaborada pela autora.

Quando temos o eteno sofrendo adição, apenas um produto pode ser formado. Porém, quando temos o propeno reagindo com E-Nu, dois produtos podem ser possíveis. Isso ocorre porque dois carbocátions podem ser formados. Um deles é secundário e outro, primário. Você já sabe qual tem maior energia, não é mesmo?

Analisaremos a adição de HBr ao propeno. Podemos comparar os dois caminhos energéticos dessa reação pela Figura 2.11. Em razão da diferença de energia entre os dois caminhos, a formação do 1-bromo-propano tende a ocorrer apenas como traços (caminho em azul), enquanto o produto majoritário é o 2-bromo-propano (caminho em vermelho). Você pode observar que o estado de transição  $ET_1$  é mais energético que o estado de transição  $ET_2$ . Note que o estado de transição que leva ao carbocátion primário tem estrutura semelhante a ele, portanto energia semelhante. O mesmo ocorre no caminho do carbocátion secundário: como o carbocátion secundário é mais estável, seu estado de transição também o será. Podemos fazer essa comparação utilizando o postulado de Hammond.

Figura 2.11 | Reação do propeno com HBr: caminhos energéticos.



Fonte: elaborada pela autora.

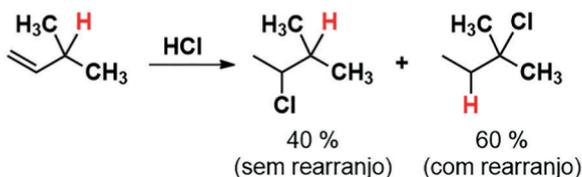
O que você acaba de observar no resultado da reação entre propeno e HBr pode ser sumarizado em uma regra. Pela **regra de Markovnikov**, podemos dizer que, em uma adição de HX, o hidrogênio será adicionado ao carbono mais hidrogenado. Porém, podemos utilizar essa regra de uma maneira mais ampla: em reações de adição, na ligação dupla que acontece via carbocátion, a adição do eletrófilo deve ocorrer de modo a formar o carbocátion mais *estável*. Essa regra será bem útil durante nosso estudo de reação de alcenos. Caso você se esqueça dessa regra, lembre-se da estabilidade do carbocátion.

### ! Atenção

O **postulado de Hammond** nos diz que se dois estados de um caminho reacional são semelhantes em energia, terão semelhança estrutural. Por exemplo, em uma reação em uma única etapa, o estado de transição apresentará semelhança estrutural mais próxima aos produtos em uma reação endotérmica (energia dos produtos > energia dos reagentes) e aos reagentes em uma reação exotérmica (energia dos reagentes > energia dos produtos).

Nas reações de adição em que ocorre a formação de um carbocátion, devemos ficar atentos à possibilidade de rearranjos. Como exemplo, temos a reação de adição de HCl ao 3-metilbuteno, que leva à formação de dois possíveis produtos, um deles devido ao rearranjo de carbocátion (Figura 2.12).

Figura 2.12 | Adição eletrofílica a alcenos com rearranjo de carbocátion.

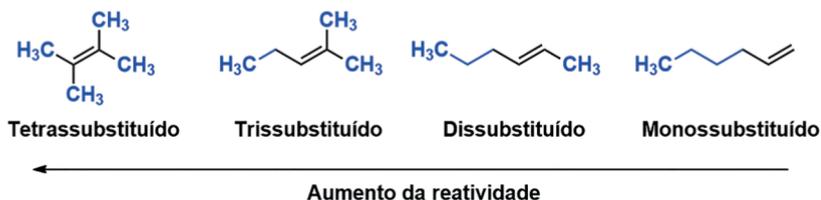


Fonte: elaborada pela autora.

Após conhecer o mecanismo da reação de adição eletrofílica à ligação dupla, você pode supor que quanto mais rica em elétrons for a ligação dupla, mais fácil será a etapa de protonação/ataque aos eletrófilos. De fato, duplas ligações que tenham grupos doadores

de elétrons apresentam mais reatividade, tanto como bases quanto como nucleófilos. Desta forma, teremos a reatividade de alcenos tetrassubstituídos com grupos alquila maiores que os trissubstituídos. A ordem de reatividade para os substituintes alquila está apresentada na Figura 2.13. Grupos retiradores de elétrons diminuem a reatividade da ligação dupla. Isso ocorre com elementos muito eletronegativos, como o flúor, ou com grupos que permitem ressonância, como as carbonilas.

**Figura 2.13** | Reatividade de alcenos alquila substituídos.



Fonte: elaborada pela autora.

Você se lembra de que esta é a mesma ordem de estabilidade de alcenos? Portanto, o alceno que apresenta menos energia (mais estabilidade) é também o mais reativo em reações de adição à ligação dupla.



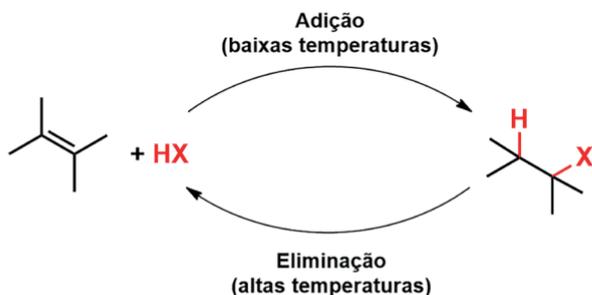
**Pesquise mais**

Ao utilizar a teoria dos orbitais moleculares, você pode entender o efeito de ativação da ligação dupla por hiperconjugação. O orbital  $\pi$  da molécula ataca o eletrófilo. Quando temos um substituinte CH na dupla, ocorre a doação de elétrons para esse orbital, deixando-o com mais energia, portanto mais reativo. Para lembrar a teoria dos orbitais moleculares dos alcenos, você pode ler as páginas 30 a 34 do capítulo O básico: ligação e estrutura molecular. In: SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2016. v. 1.

Anteriormente, você foi apresentado à adição de HX à ligação dupla de um alceno. Você deve ter notado que essa é a reação oposta da reação de eliminação (Figura 2.14). A reação de adição é favorecida a baixas temperaturas, enquanto a reação de eliminação

é favorecida a temperaturas elevadas. Você pode dizer que as duas reações estão em equilíbrio e a temperatura do meio reacional desloca-se no sentido de obter um ou outro produto.

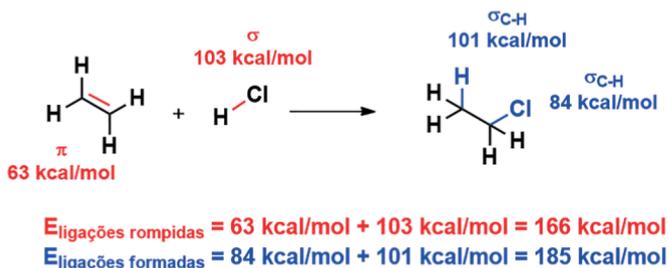
Figura 2.14 | Equilíbrio adição-eliminação.



Fonte: elaborada pela autora.

Para entendermos esse resultado, precisamos voltar a falar da energia livre de Gibbs:  $\Delta G = \Delta H + (-T\Delta S)$ . A reação de adição é favorecida entalpicamente: temos a formação de duas ligações  $\sigma$  e quebra de uma ligação  $\sigma$  e outra  $\pi$ ; sendo a ligação  $\sigma$  mais forte que a  $\pi$ , há liberação de energia (Figura 2.15). Porém, entropicamente, a reação de adição não é favorável (duas moléculas formam uma); logo, o termo  $(-T\Delta S)$  terá sinal positivo. Quanto maior a temperatura, maior a importância nesse termo, sendo mais positiva a energia de Gibbs, ou seja, a formação dos produtos de adição a alta temperatura é menos favorável. Efeito contrário é observado nas reações de eliminação.

Figura 2.15 | Força das ligações envolvidas em uma reação de adição.

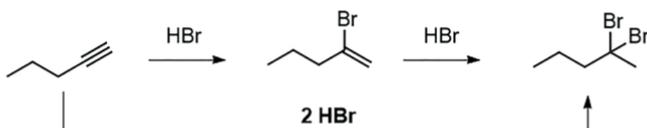


**$E_{\text{ligações rompidas}} - E_{\text{ligações formadas}} = 166 \text{ kcal/mol} - 185 \text{ kcal/mol} = -19 \text{ kcal/mol}$**

Fonte: adaptado de Klein (2016, p. 403).

Embora nesta seção tenhamos focado em alcenos, é muito importante você entender que alcinos também sofrem reações de adição eletrofílica. De acordo com as condições reacionais, podemos isolar o alceno como produto de adição ou, ainda, o alceno (Figura 2.16). Embora essa reação siga a regra de Markovnikov, não ocorre via formação de carbocátion na etapa de adição ao alcino.

**Figura 2.16** | Adição eletrofílica de HBr a alcenos.



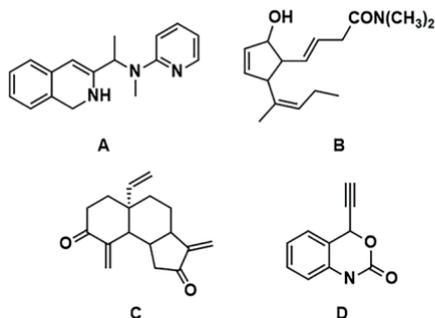
Fonte: elaborada pela autora.

## Sem medo de errar

Ao trabalhar em uma empresa de consultoria, você foi contratado para realizar cálculos computacionais de diversas moléculas. Sua tarefa é partir dos protótipos que apresentaram bons resultados *in vitro* e propor novas estruturas a serem avaliadas como medicamentos com diferentes alvos. Para realizar essa tarefa, primeiramente, você precisa identificar partes da molécula que podem ser funcionalizadas.

As moléculas que serão estudadas em um primeiro momento estão representadas na Figura 2.17.

**Figura 2.17** | Moléculas que devem ser analisadas para o projeto de derivatização

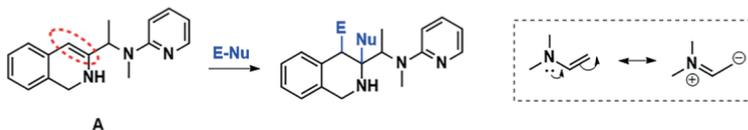


Fonte: elaborada pela autora.

A molécula A possui uma ligação dupla substituída pelo nitrogênio, que contém um par de elétrons que doa densidade de carga para a dupla por ressonância, deixando-a bem reativa.

Com isso, reações de adição eletrofílica são facilmente realizadas. Esse é um ponto importante de reação (Figura 2.18).

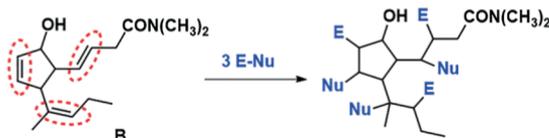
**Figura 2.18** | Análise da estrutura A



Fonte: elaborada pela autora.

A molécula B apresenta diversos pontos de derivatização. No momento, vamos nos ater às três duplas ligações da molécula. Neste caso, precisamos prever quais duplas reagirão primeiro. Você deve avaliar pelo número e tipo de substituintes qual dupla deverá reagir mais prontamente. Com isso, você pode utilizar a estratégia de adicionar excesso do reagente E-Nu (Figura 2.19) ou, ainda, variar o reagente de adição após cada etapa. A seguir, as considerações de regioquímica não foram realizadas.

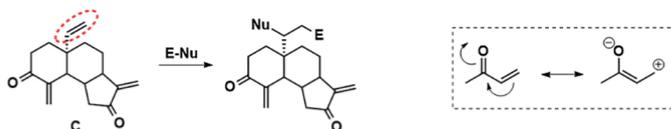
**Figura 2.19** | Análise da estrutura A.



Fonte: elaborada pela autora.

A estrutura C é bastante interessante, pois, embora possua várias duplas ligações que podem ser funcionalizadas, apenas uma delas reage bem, via adição eletrofílica, à ligação dupla. Isso ocorre porque duas duplas possuem como substituintes uma carbonila, que é um grupo retirador de elétrons. Portanto, utilizando o E-Nu, podemos derivatizar apenas uma ligação dupla (Figura 2.20).

**Figura 2.20** | Análise da estrutura C.

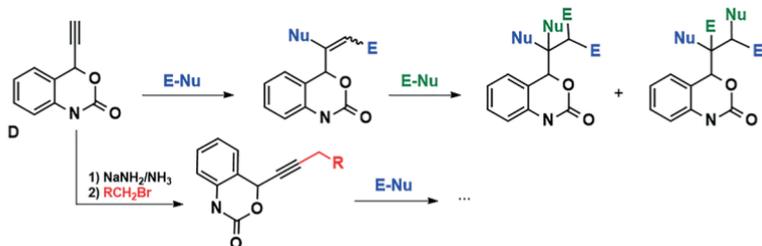


Fonte: elaborada pela autora.

A última estrutura a ser analisada apresenta um alcino terminal. Essa funcionalidade é bastante interessante, pois, além de sofrer a reação de

adição eletrofilica que leva a alcenos funcionalizados e alcanos, pode também ser desprotonada e reagir com diferentes eletrófilos. Isso permite que novas adições eletrofilicas sejam realizadas e a variedade estrutural dos produtos obtidos seja bem grande (Figura 2.21).

Figura 2.21 | Análise da estrutura D.



Fonte: elaborada pela autora.

Terminada essa etapa de análise das estruturas, devemos começar a escolher os reagentes e pensar na estrutura dos produtos obtidos para entregar a primeira parte do serviço contratado à consultoria.

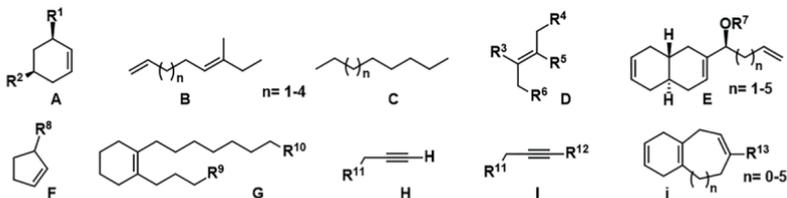
## Avançando na prática

### Avaliando uma biblioteca de compostos

#### Descrição da situação-problema

Você está trabalhando em uma empresa de consultoria contratada para emitir um laudo sobre a compra de um lote de insumos. A intenção da empresa contratante é construir uma biblioteca de compostos. Além disso, ela deseja saber se os compostos desse lote apresentam uma reatividade variada que permita a derivatização química de diversos grupos funcionais em poucas etapas. A Figura 2.22 apresenta algumas estruturas representativas do lote de insumos. A ideia é que o lote seja sinteticamente versátil. Você indica a compra do lote?

Figura 2.22 | Alcenos e alcinos representativos do lote de insumos.

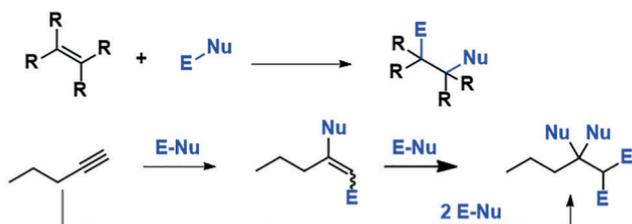


Fonte: elaborada pela autora.

## Resolução da situação-problema

Este tipo de análise deve ser realizado pegando uma amostragem das funções reativas do lote. Por exemplo, a funcionalização de alcanos é dificultada; já os haletos de alquila podem levar a outras funções por substituição nucleofílica ou a alcenos por eliminação. No caso, o lote é constituído por alcenos e alcinos em sua maioria; apenas um padrão estrutural é de alcanos. Alcenos e alcinos sofrem reações de adição eletrofílica, portanto diversos grupos funcionais podem ser inseridos. A Figura 2.23 mostra a reação que esses compostos podem sofrer. Agora, basta selecionar os reagentes, pois as ideias são muitas.

Figura 2.23 | Adição eletrofílica a alcenos e alcinos.



Fonte: elaborada pela autora.

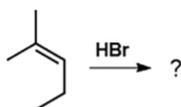
Com isso, você indica a compra do lote, propondo uma negociação para substituir os alcanos não funcionalizados.

## Faça valer a pena

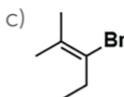
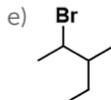
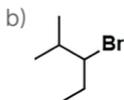
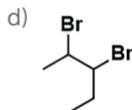
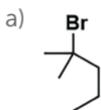
1. Alcenos e alcinos reagem frente a espécies do tipo E-Nu, levando à formação de produtos contendo uma ligação dupla a menos, no caso de alcenos, ou duas, no caso de alcinos reagirem com excesso de reagente. A essas reações dá-se o nome de adição eletrofílica à ligação dupla ou tripla.

Assinale a alternativa que contém o produto principal obtido pela adição de HBr ao composto na Figura 2.24.

Figura 2.24 | Reação de adição eletrofílica a alcenos: HBr.



Fonte: elaborada pela autora.

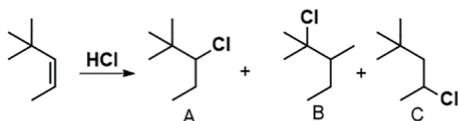


**2.** O substrato utilizado em reações de adição eletrofílica a alcenos define quantos produtos serão obtidos. A adição de HX segue a regra de Markovnikov, levando a um produto preferencial.

Sobre a reação descrita na Figura 2.25, podemos afirmar que:

- I. Ocorre rearranjo de carbocátion para a formação do produto B.
- II. O eletrófilo se adiciona ao carbono mais substituído para formar o produto C.
- III. A proposta mecanística de formação dos três produtos envolve o ataque dos eletrófilos à ligação dupla.

**Figura 2.25** | Reação envolvendo o substrato (Z)-4,4-dimetil-2-penteno.



Fonte: elaborada pela autora.

Assinale a alternativa que contém todas as asserções verdadeiras:

- a) I, II e III.
- b) II e III.
- c) I.
- d) II.
- e) III.

**3.** Os hidrocarbonetos compreendem os alcanos, alcenos e alcinos. Nos alcanos, temos somente ligações simples C-C. Os alcenos apresentam carbonos se ligando por duplas ligações. Já os alcinos apresentam ligações triplas.

Assinale a alternativa que nomeia como **V** ou **F** corretamente as asserções a seguir:

- I. ( ) Os alcenos, embora muito versáteis na indústria, não apresentam aplicação em laboratórios de síntese orgânica.
- II. ( ) A hiperconjugação faz com que alcenos tetrassubstituídos sejam mais reativos e mais estáveis que os trissubstituídos.
- III. ( ) A regra de Markovnikov está baseada no fato de a adição eletrofílica formar preferencialmente o intermediário carbocatiônico mais estável.
- IV. ( ) Alcinos sofrem reações de adição eletrofílica, levando somente à formação de alcenos.

a) I-F, II-F, III-V, IV-V.

d) I-F, II-F, III-F, IV-F.

b) I-F, II-V, III-V, IV-F.

e) I-V, II-V, III-V, IV-F.

c) I-F, II-V, III-F, IV-V.

## Seção 2.2

### Reações de adição a alcenos e alcinos I

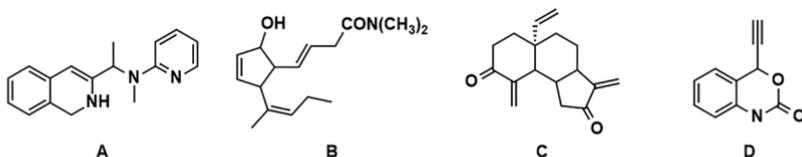
#### Diálogo aberto

Conhecer as reações de funcionalização de moléculas orgânicas permite alterar, por exemplo, a eficiência da atividade biológica dessas moléculas. Compostos substituídos com o grupo hidroxila são mais hidrossolúveis, enquanto compostos substituídos com grupos alquila são mais lipossolúveis. Isso significa mais ou menos absorção da molécula pela célula, por exemplo. Um modo de funcionalizar alcenos e alcinos é utilizando reações de adição ao sistema  $\pi$ .

Você está trabalhando em uma empresa de consultoria que realiza diferentes cálculos computacionais, ou seja, simulações. Um dos trabalhos da empresa é calcular propriedades como polaridade ou lipofilicidade, ligadas à potência farmacológica de diferentes moléculas.

Em um trabalho prestado a uma multinacional, sua empresa deve realizar o cálculo dessas propriedades para diferentes estruturas derivadas de algumas moléculas que vinham apresentando excelente atividade *in vitro*, porém baixa atividade *in vivo*. Como etapa desse processo, você deve propor substratos que serão analisados. Para isso, você já identificou quais os pontos de interesse das moléculas que foram entregues para a consultoria (Figura 2.26). Agora, precisa começar a propor estruturas que irão para a etapa de cálculo. Mas quais reações podem ser realizadas com essas moléculas? Quais grupos funcionais podem ser inseridos aos alcenos e alcinos? Diferentes reagentes podem levar a uma diferente regioselectividade de uma mesma função?

Figura 2.26 | Moléculas a serem analisadas.



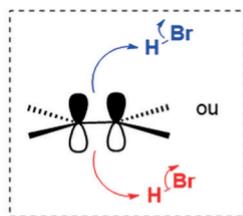
Fonte: elaborada pela autora.

Nesta seção, estudaremos as reações de halogenação de alcenos e alcinos. Quando em água, veremos que essas reações levam a halodrinhas. Serão estudadas também três diferentes condições de formação de álcoois a partir de alcenos. Você aplicará tais reações em alcinos. Ao conhecer essas metodologias, você começará a construir seu conhecimento sintético para saber como funcionalizar moléculas contendo ligações duplas e triplas.

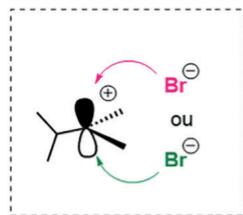
## Não pode faltar

Alcenos e alcinos são espécies bastante reativas que reagem com eletrófilos por meio da reação de adição eletrofílica. Vimos que um reagente característico é o HBr, que, após a adição de  $H^+$  à ligação dupla, leva à formação de uma espécie carbocatiônica, em que a carga positiva está no carbono mais substituído. A etapa seguinte é o ataque do cloreto a esse carbocátion. Essa reação ocorre em duas etapas. Mas e em relação à estereoquímica? Em substratos simples, as duas etapas não são seletivas, pois a adição do próton pode ocorrer pelos dois lados da ligação dupla, assim como o ataque ao carbocátion (Figura 2.27). Em casos de substratos bastante impedidos em uma das faces da ligação dupla, produtos com alguma seleção podem ser observados.

Figura 2.27 | Estereoquímica de adição de HBr a alcenos.



Adição à dupla ligação



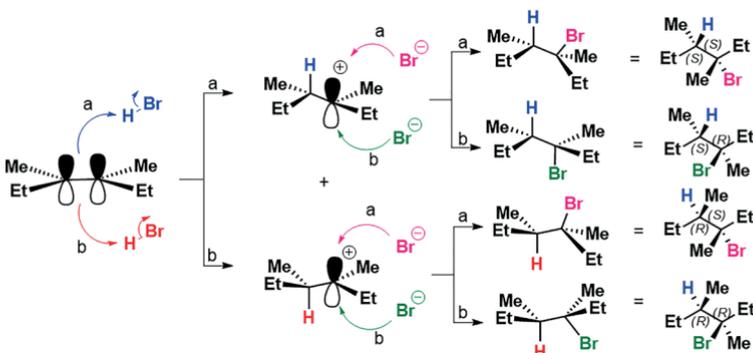
Ataque nucleofílico ao carbocátion

Fonte: elaborada pela autora.



Dois centros assimétricos podem ser formados na reação de adição de HBr, como no exemplo a seguir (Figura 2.28).

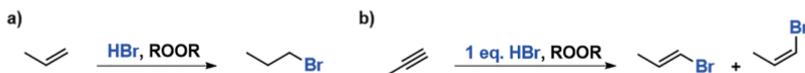
Figura 2.28 | Produtos obtidos pela adição de HBr ao 3,4-dimetil-hex-3-eno



Fonte: elaborada pela autora.

Agora, voltaremos à regioquímica. Nem toda reação de adição de HBr ocorre seguindo a regra de Markovnikov. Podemos dizer que essa regra é seguida apenas quando a reação ocorre via carbocátion. Porém, quando a reação ocorre na presença de peróxidos (**ROOR**), o produto obtido é chamado anti-Markovnikov (o halogênio é adicionado ao carbono menos substituído) (Figura 2.29a). A razão para esse resultado é que a reação não ocorre via carbocátion. Para alcinos, o produto obtido é diferente das condições sem peróxido, sendo obtido em uma mistura *E/Z* (Figura 2.29b).

Figura 2.29 | Adição de HBr na presença de peróxidos (produto anti-Markovnikov): a) a alcenos; b) a alcinos

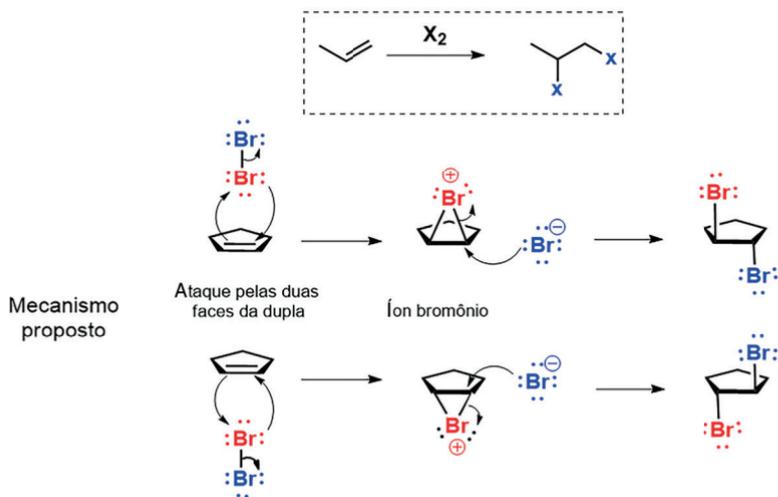


Fonte: elaborada pela autora.

Outros reagentes bastante utilizados em adição à ligação dupla são o  $\text{Cl}_2$  e o  $\text{Br}_2$ , os quais levam à formação de di-haletos vicinais, ou seja, ocorre a adição de um átomo de halogênio em cada carbono da dupla (Figura 2.29). Diferentemente da adição de HBr e HCl, os átomos se adicionam com a relação *trans*, ou seja, um oposto ao outro. Esse indicativo permite propormos que o mecanismo não ocorre via

carbocátion. De fato, ocorre via halônio (bromônio ou clorônio), o que corresponde a um intermediário cíclico de três membros, com uma carga positiva no átomo de halogênio (Figura 2.30). Esse intermediário sofrerá o ataque do haleto que está no meio reacional, levando a uma mistura de enantiômeros com a relação anti entre os átomos de halogênio.

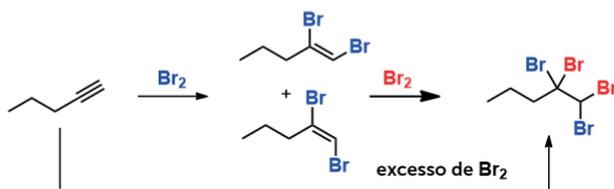
Figura 2.30 | Adição de  $X_2$  a alcenos.



Fonte: elaborada pela autora.

A adição de  $X_2$  a alcinos leva à formação de um di-haloalcano e o excesso de reagente leva a um tetra-haloalcano. O di-haloalcano apresentará uma estereoquímica *trans* para os halogênios (Figura 2.31).

Figura 2.31 | Adição de  $X_2$  a alcinos.

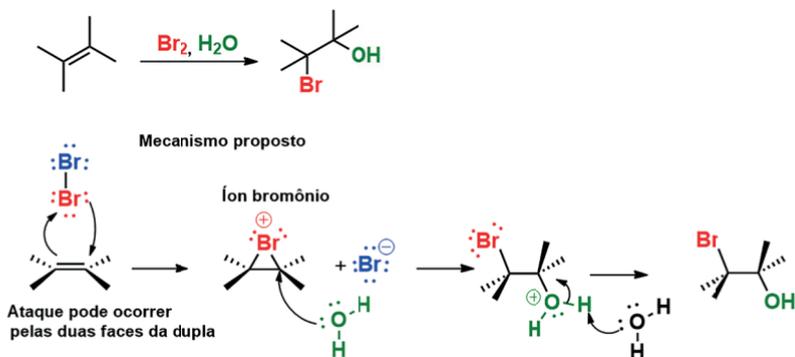


Fonte: elaborada pela autora.

Quando a reação de adição de  $X_2$  ocorre utilizando água como solvente, o produto principal obtido é uma halodrina (haloálcool). A formação desse produto é observada porque, depois da formação

do halônio, pode ocorrer o ataque nucleofílico de água. Como a água é o solvente e está em maior concentração, este será o produto principal (Figura 2.32).

Figura 2.32 | Formação de haloidrinas.



Fonte: elaborada pela autora.

Haloidrinas formadas por essa reação apresentam sempre a relação anti entre o halogênio e a hidroxila, exatamente como na formação de di-haletos vicinais.

Para ocorrer a formação de álcoois a partir de alcenos, existem diversos reagentes que podem ser utilizados, de acordo com as características que queremos no produto. A Tabela 2.1 traz algumas condições reacionais e as características de cada reação.

Tabela 2.1 | Formação de álcoois a partir de alcenos

Reação	Reagente	Produto	Característica
Hidratação de alcenos	$\text{H}_2\text{O}/\text{H}_3\text{O}^+$	Markovnikov	É possível ocorrer rearranjo de carbocátion. Sem estereosseletividade.
Oximercuração-desmercuração	1) $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{THF}-\text{H}_3\text{O}^+$ 2) $\text{NaBH}_4, \text{OH}^-$	Markovnikov	Rearranjos de carbocátion ocorrem raramente. Sem estereosseletividade.
Hidroboração-oxidação	1) $\text{BH}_3:\text{THF}$ 2) $\text{H}_2\text{O}_2, \text{OH}^-$	Anti-Markovnikov	Produto de adição H e OH <i>sin</i> .

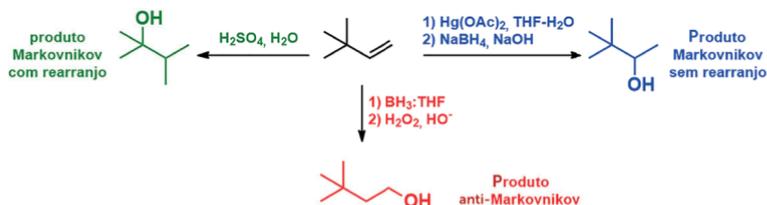
Fonte: elaborada pela autora.



## Exemplificando

Um mesmo substrato pode levar a diferentes produtos, de acordo com as condições reacionais. Veja o exemplo da Figura 2.33.

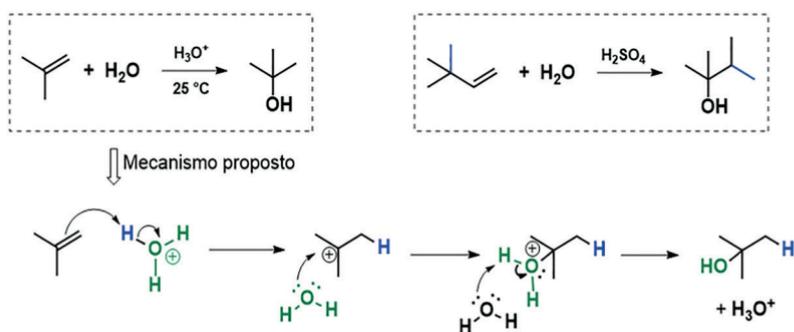
Figura 2.33 | Exemplos de formação de álcoois a partir de alcenos.



Fonte: elaborada pela autora.

A hidratação (adição de água) de um alceno ocorre com catálise ácida, sendo bastante comum a utilização de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) como fonte do meio ácido (Figura 2.34). Essa reação segue a regra de Markovnikov, ocorrendo a formação do carbocátion mais substituído, que será atacado pela água, sendo necessária uma etapa de desprotonação, que restitui o meio ácido. Um dos problemas dessa reação é a ocorrência de rearranjos que levam à mistura de produtos.

Figura 2.34 | Hidratação de alcenos.



Fonte: elaborada pela autora.



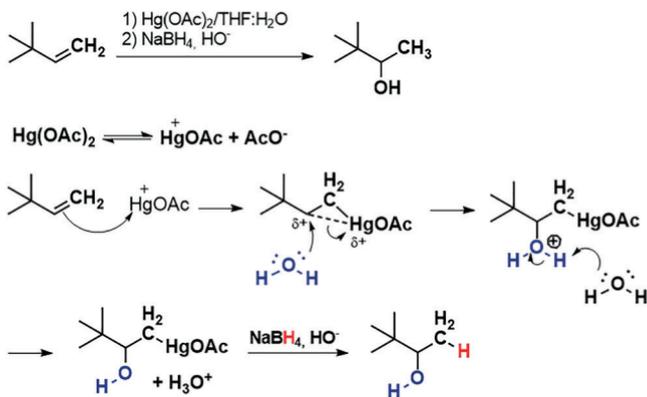
## Refleta

Qual é o produto esperado pela reação de um álcool (por exemplo, etanol) com o 1-buteno em meio ácido? Qual característica do etanol explica a resposta?

Para evitar que ocorram rearranjos de carbocátion, utiliza-se a reação de oximercuração-desmercuração:

1)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{THF}-\text{H}_3\text{O}^+$ ; 2)  $\text{NaBH}_4, \text{OH}^-$ . O mecanismo proposto (Figura 2.35) para essa reação é a causa de dificilmente ocorrerem rearranjos. A etapa inicial é a adição do cátion  $\text{Hg}^+\text{OAc}$  à dupla-ligação, que forma um carbocátion de mercúrio em ponte (ion mercurínio), deixando o mercúrio e um dos carbonos (que era da dupla-ligação) com cargas parciais positivas. O carbono mais substituído estabilizará melhor essa carga parcial positiva, explicando a regioquímica Markovnikov observada. O ataque de água a esse intermediário leva à formação de um composto hidroxialquil mercúrio de maneira anti, porém a etapa de desmercuração ocorre sem estereosselecção.

Figura 2.35 | Hidratação de alcinos: oximercuração-desmercuração.

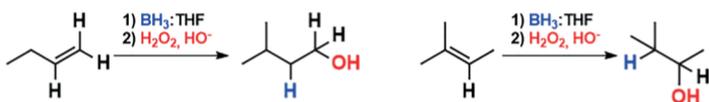


Fonte: elaborada pela autora.

Se o solvente utilizado não for água, e, sim, um álcool, a reação levará à formação de um éter e será chamada de solvomercuração-desmercuração.

Para obtermos o álcool com a regioquímica anti-Markovnikov, devemos utilizar a reação de hidroboração-oxidação: 1)  $\text{BH}_3:\text{THF}$ ; 2)  $\text{H}_2\text{O}_2, \text{OH}^-$  (Figura 2.36).

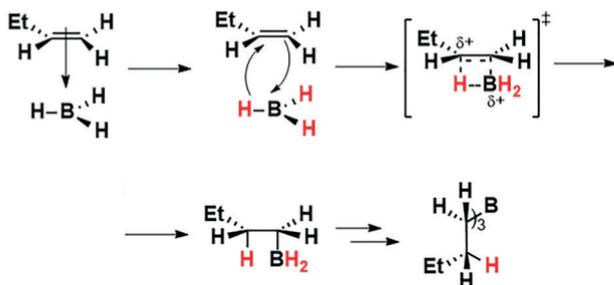
Figura 2.36 | Hidroboração de alcenos.



Fonte: elaborada pela autora.

A etapa de hidroboração é a adição de  $\text{BH}_3$  à dupla-ligação, que ocorre com a estequiometria de três moléculas de alceno para uma de borana, formando um trialquilborano (Figura 2.37). Essa etapa ocorre de forma anti-Markovnikov, em razão de menos impedimento da adição do boro no alceno terminal. A adição de H e boro ocorre pelo mesmo lado, levando à alquilboranos de adição sin.

Figura 2.37 | Etapa de oxidação de alquilboranos.



Fonte: elaborada pela autora.



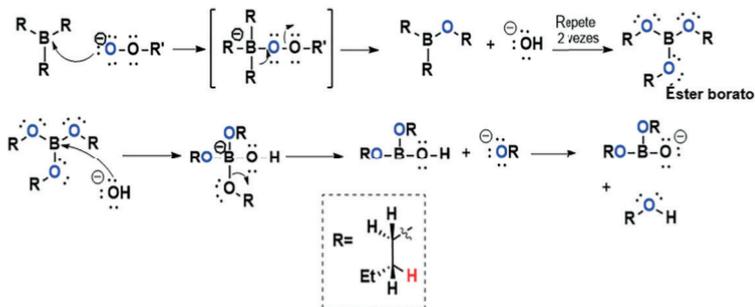
Pesquise mais

Como primeira etapa deste mecanismo, a ligação  $\pi$  do alceno forma um complexo  $\pi$  com o orbital  $p$  vazio do boro. Para ver a participação dos orbitais nesta e nas outras etapas de formação de alquilboranos, você pode consultar a página 352 no capítulo 8: Alcenos e alcinos II. In: SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2013. v. 1. p. 334-387.

Alquilboranos podem ainda sofrer protonólise pelo aquecimento com ácido acético, sendo o boro substituído pelo hidrogênio, levando a um alceno (Figura 2.38). A etapa de oxidação de alquilboranos ocorre com retenção de configuração, ou seja, o oxigênio que substituirá o boro entra na mesma posição em que este estava. Inicialmente, há o ataque do íon peróxido ao boro, com migração de um grupo alquila, etapa que se repete três vezes, levando a um éster borato (Figura 2.38). Esse éster leva à formação do álcool após o ataque do ânion hidróxido, que resulta na saída do alcóxido, posteriormente protonado. A etapa de migração do

grupo alquila é responsável por manter a estereosseleção da adição do boro.

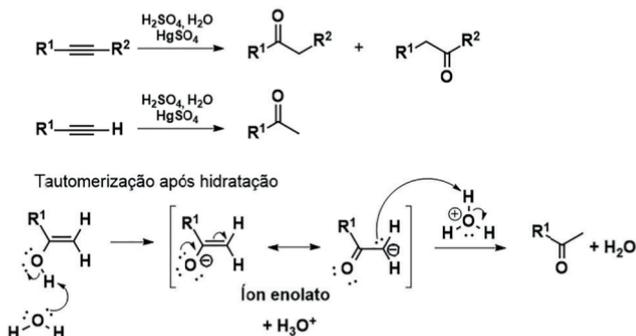
Figura 2.38 | Protólise de alquilboranos.



Fonte: elaborada pela autora.

A hidratação de alcinos ocorre com a formação de uma espécie chamada enol, em razão da presença de uma dupla de um alceno (**en**) e um álcool (**ol**). Essa espécie leva à formação de uma cetona por um processo chamado de tautomerização (Figura 2.39), que ocorre pela protonação da ligação  $\pi$ , gerando um intermediário estabilizado por ressonância, que é desprotonado. O enol e a cetona são tautômeros, regioisômeros que se interconvertem pela migração de um próton. Essa interconversão é chamada de *tautomerização cetoenólica*. A hidratação de alcinos é lenta em meio ácido, ocorrendo de maneira mais eficiente com a adição de sulfato de mercúrio ( $\text{HgSO}_4$ ). A reação em alcinos internos assimétricos leva à formação de uma mistura de cetonas, enquanto a hidratação de alcinos terminais, à metilcetona.

Figura 2.39 | Hidratação de alcinos: tautomerização cetoenólica



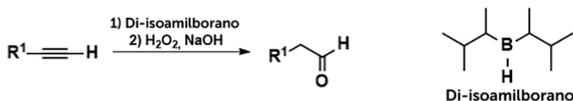
Fonte: elaborada pela autora.



Com base na tautomerização cetoenólica, qual produto será obtido ao reagirmos um alceno com  $X_2$  na presença de água?

Já a hidroboração-oxidação de alcinos terminais leva a aldeídos, pois o enol formado ocorre no carbono menos substituído (Figura 2.40). Essa reação ocorre por um mecanismo semelhante à hidroboração-oxidação de alcenos e, por possuir duas ligações  $\pi$  na ligação tripla, pode ocorrer adição de duas moléculas de  $BH_3$ . Para evitar esse processo, é necessário utilizar dialquilboranos ( $R_2BH$ ), o que permite a obtenção de enóis e não de álcoois.

Figura 2.40 | Hidroboração-oxidação de alcinos



Fonte: elaborada pela autora.

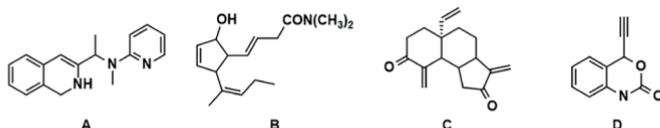


A hidratação de alcinos terminais via oximercuração/desmercuração leva à formação de cetonas. Ao utilizar a reação de hidroboração-oxidação, o produto formado é um aldeído.

## Sem medo de errar

Ao trabalhar em uma empresa de consultoria, você tem a missão de propor moléculas que terão suas propriedades calculadas utilizando modelos computacionais. As moléculas que darão origem aos novos alvos estão propostas na Figura 2.41. Inicialmente, você indicou que as duplas e triplas-ligações são pontos bastante interessantes para que ocorram funcionalizações. Agora, você precisa apresentar as moléculas derivadas das originais, para serem devidamente estudadas.

Figura 2.41 | Moléculas a serem analisadas.

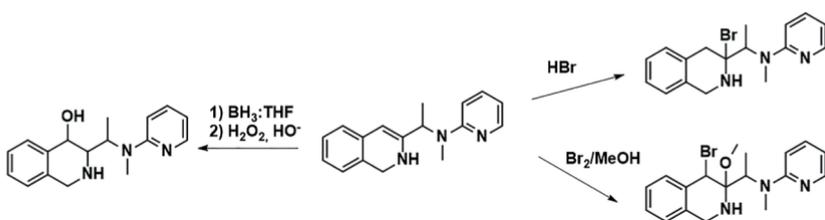


Fonte: elaborada pela autora.

Para todas as moléculas, você deve utilizar as reações de adição de  $HX$ ,  $X_2$ ,  $X_2$  em água, hidratação, oximercuração/desmercuração e hidroboração, conforme visto nesta seção. Diversos produtos podem ser obtidos de cada uma das moléculas e apenas alguns deles serão apresentados aqui, sendo esse um caminho de resolução.

Para a molécula A, a dupla-ligação é bastante rica em elétrons, em razão do nitrogênio ligado a ela, doador de elétrons. Nela, a adição de  $HBr$  leva ao produto Markovnikov; já a adição de  $Br_2$  utilizando metanol como solvente formará o álcool no mesmo carbono em que está ligado o nitrogênio (Figura 2.42). A utilização das condições de hidroboração/oxidação leva à formação de um álcool anti-Markovnikov, em razão da proposta mecanística dessa reação.

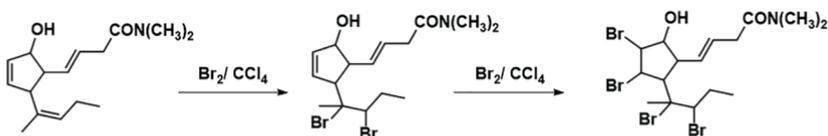
Figura 2.42 | Análise da molécula A.



Fonte: elaborada pela autora.

Para a molécula B, você deve ficar atento à estequiometria do reagente halogenante. A dupla mais substituída reagirá primeiro. Podemos observar esse controle da adição de  $Br_2$  (Figura 2.43).

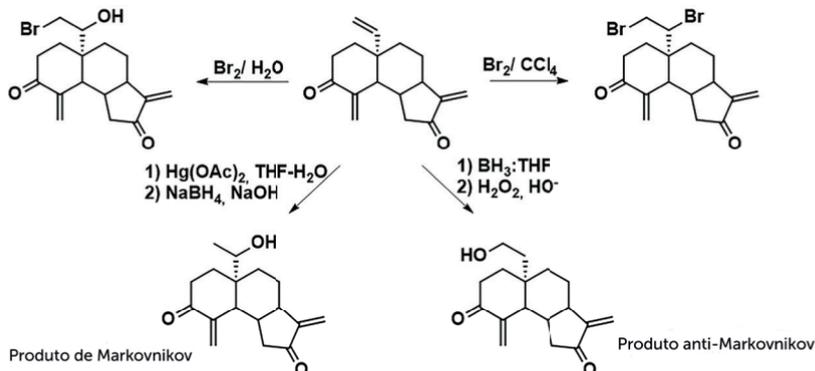
Figura 2.43 | Adição de  $Br_2$  à molécula B.



Fonte: elaborada pela autora.

A molécula C apresenta apenas uma dupla reativa ante condições de adição eletrofílica. Nela, podemos fazer álcoois anti-Markovnikov ou Markovnikov. Podemos, ainda, formar halodrinas ou, então, di-haletos. Veja essas propostas na Figura 2.44.

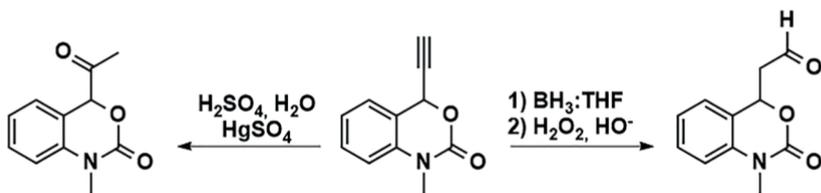
Figura 2.44 | Derivatização da molécula C.



Fonte: elaborada pela autora.

A molécula D apresenta um alcino terminal. Além dos produtos de halogenação e da adição de HBr, podemos obter a metil-cetona (à esquerda) ou o aldeído (à direita). Essas reações que levam à formação de compostos carbonilados estão descritas na Figura 2.45.

Figura 2.45 | Derivatização da molécula D.



Fonte: elaborada pela autora.

Mas você deve ir além desses produtos. Lembre-se de que álcoois e haletos são utilizados em reações de substituição nucleofílica. Então, produtos contendo as funções azida e nitrila podem ser obtidos, ou, então, diferentes grupos alquila, pela utilização de reagentes de Grignard. Muitos caminhos são possíveis, assim como propostas diversas.

### Síntese de padrões

#### Descrição da situação-problema

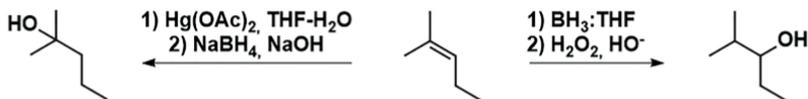
Um reagente bastante utilizado para caracterização química de álcoois é o teste de Lucas, que reage com álcoois primários, secundários e terciários em velocidades diferentes para formar haletos observados pela turbidez do meio. A reação ocorre rapidamente para álcoois terciários. O aquecimento leva à formação de haletos a partir de álcoois secundários e não reage com álcoois primários.

Como laboratorista em um laboratório de síntese, você foi designado a preparar o reagente de Lucas para ser utilizado em testes rápidos, para verificação do produto formado. Você recorreu à literatura e viu que esse reagente é preparado com cloreto de zinco anidro e ácido clorídrico. Em seu primeiro trabalho de análise rápida de produtos reacionais, você tirou alíquotas de diferentes reações do 2-metilpent-2-eno. Na reação em que utilizou  $\text{BH}_3$ , na primeira etapa você obteve um álcool que reagiu apenas a quente com o reagente de Lucas. Já na reação de oximercuração/desmercuração, o produto obtido reagiu imediatamente com o reagente de Lucas. Agora, você precisa elaborar um relatório com as estruturas. Os resultados obtidos pelo teste de Lucas estão de acordo com os produtos propostos?

#### Resolução da situação-problema

Você precisa racionalizar quais os produtos esperados em cada uma das reações. A reação de hidroboração/oxidação leva à formação de álcoois anti-Markovnikov, enquanto a reação de oximercuração/desmercuração leva a produtos que seguem a regra de Markovnikov, com uma mínima possibilidade de rearranjos (Figura 2.46).

**Figura 2.46** | Formação de álcoois a partir de 2-metilpent-2-eno



Fonte: elaborada pela autora.

Portanto, a reação de hidroboração leva a um álcool secundário que reage lentamente com o reagente de Lucas, enquanto a reação de oximercuração-desmercuração leva à formação de um álcool terciário. Esses produtos propostos estão condizentes com o resultado encontrado para o teste de Lucas dos produtos reacionais.

## Faça valer a pena

**1.** A adição de HBr a duplas-ligações leva à formação de haletos de alquila, em que o haleto se adiciona ao carbono mais substituído.

Sobre essa reação, têm-se as asserções:

- I. Esta reação é regioseletiva.
- II. Esta reação é estereosseletiva, pois o haleto se adiciona anti ao átomo de hidrogênio.
- III. Esta reação leva ao produto de Markovnikov.
- IV. A adição de HBr na presença de peróxidos leva ao produto anti-Markovnikov.

Estão corretas apenas:

- |                  |                 |
|------------------|-----------------|
| a) I e II.       | d) I, II e IV.  |
| b) II e III.     | e) I, III e IV. |
| c) II, III e IV. |                 |

**2.** Três condições reacionais são empregadas na síntese de álcoois a partir de alcenos. Cada uma delas permite que sejam obtidos álcoois com estruturas diferentes.

Com base no seu conhecimento de formação de álcoois a partir de alcenos, relacione as colunas a seguir:

1 - Leva à formação de álcoois com regioquímica que segue a regra de Markovnikov, sendo possível que ocorram rearranjos.	i-1) $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{THF}-\text{H}_3\text{O}^+$ 2) $\text{NaBH}_4, \text{OH}^-$
2 - Leva à formação de álcoois com regioquímica que não segue a regra de Markovnikov.	ii- $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_3\text{O}^+$
3 - Leva à formação de álcoois com regioquímica que segue a regra de Markovnikov, sendo difícil a ocorrência de rearranjos.	iii- 1) $\text{BH}_3:\text{THF}$ 2) $\text{H}_2\text{O}_2, \text{OH}^-$

- |                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| a) 1-i, 2-iii, 3-ii. | d) 1-i, 2-ii, 3-iii. |
| b) 1-ii, 2-iii, 3-i. | e) 1-iii, 2-i, 3-ii. |
| c) 1-ii, 2-i, 3-iii. |                      |

3. A reação do alcino etinilbenzeno ( $C_6H_5CCH$ ) com um equivalente de bromo leva à formação de \_\_\_\_\_. Já na reação com  $H_2SO_4$ , na presença de  $HgSO_4$ , utilizando água como solvente, teremos a formação de \_\_\_\_\_. Já em condições de hidroboração, teremos como produto \_\_\_\_\_.

A alternativa que completa as lacunas anteriores corretamente é:

- a) um haleto secundário, uma cetona e um aldeído.
- b) um di-haleto, um aldeído e uma cetona.
- c) um di-haleto, uma cetona e um aldeído.
- d) um haleto primário, uma cetona e um aldeído.
- e) um haleto secundário, um aldeído e uma cetona.

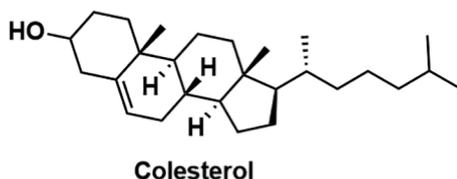
## Seção 2.3

### Reações de adição a alcenos e alcinos II

#### Diálogo aberto

Alcenos e alcinos são compostos bastante reativos que levam a uma série de outras funções orgânicas. Suas derivatizações estão presentes em diversos ramos da indústria e impactam diretamente em nossas vidas.

Figura 2.47 | Estrutura do colesterol.



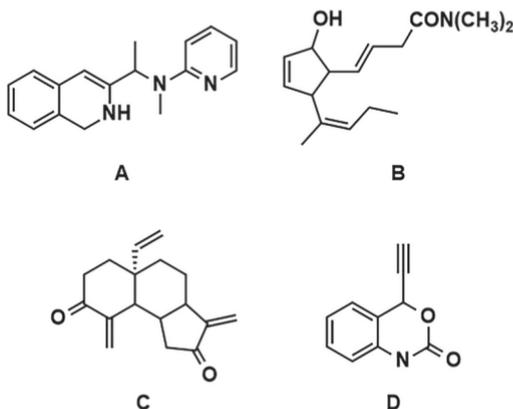
Fonte: elaborada pela autora.

Você certamente já ouviu falar que gorduras *trans* fazem mal para a saúde, não é mesmo? Essas gorduras influenciam a produção de colesterol (Figura 2.47), que se acumula em nossos vasos sanguíneos e traz diversos problemas de saúde. Mas de onde vêm essas gorduras? Há quatro diferentes meios de produção, mas, industrialmente, são obtidas pela hidrogenação parcial de óleos e gorduras e também no seu processo de desodorização (MERÇON, 2010). Conhecer e controlar esses processos tem um grande impacto em nossa saúde. E adivinhe só: isso é Química Orgânica!

Ao trabalhar em uma empresa de consultoria que realiza cálculos computacionais, atualmente seu desafio é propor a estrutura de derivados de moléculas-alvo para serem realizados cálculos de propriedades físico-químicas com influência na potência farmacológica das moléculas do estudo. Após terem a lista de suas estruturas, os cálculos serão realizados e o trabalho de sua empresa, concluído na forma de um relatório. Inicialmente, você propôs quais os pontos de interesse nessas moléculas e também fez uma lista de algumas derivatizações a serem realizadas. Porém, essa lista não

contém uma variedade estrutural desejada e você deve propor mais compostos que terão os cálculos realizados. As moléculas-base de seu estudo estão descritas na Figura 2.48. Como a etapa posterior aos cálculos consiste na síntese, você deve propor derivatizações possíveis de serem obtidas sinteticamente. Quais funções orgânicas ainda podem ser obtidas dessas moléculas? Conseguimos uma grande variedade estrutural? Quais conhecimentos adicionais você pode empregar nessa proposta?

**Figura 2.48** | Moléculas que deverão ter derivatizações propostas.



Fonte: elaborada pela autora.

Nesta seção, estudaremos a obtenção de alcanos a partir de alcenos e alcinos, além de alcenos a partir da hidrogenação parcial de alcinos. Você conhecerá as reações de clivagem oxidativa e os diferentes produtos obtidos. Também conhecerá as reações de di-hidroxilação *sin* e *anti*. Para isso, aprenderá mais uma função: os epóxidos. Temos muito o que aprender! Vamos começar?

## Não pode faltar

Quando mencionamos uma reação de hidrogenação, falamos da incorporação de átomos de hidrogênio a uma estrutura, portanto uma redução. Para hidrogenar um alceno ao alcano correspondente, precisamos de dois átomos de hidrogênio. Podemos também reduzir alcinos, que podem ser hidrogenados totalmente a alcanos, ou parcialmente, fornecendo alcenos. Para as ligações dupla e tripla, a adição desses átomos de hidrogênio pode ocorrer pelo mesmo

lado (formando os produtos de adição *sin*, ou, por lados opostos, formando os produtos de adição *anti*) (Figura 2.49).

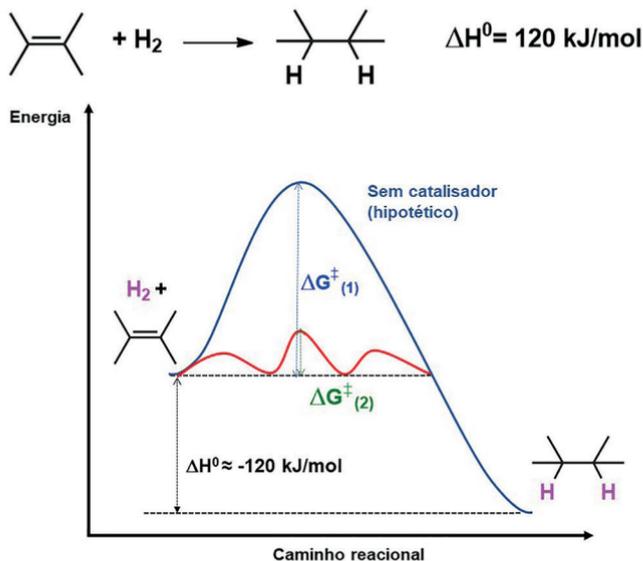
Figura 2.49 | Adição de hidrogênio *sin* e *anti* a ligações duplas e triplas.



Fonte: elaborada pela autora.

Um reagente utilizado para a hidrogenação de ligações  $\pi$  é o  $H_2$  (Figura 2.50). Para alcenos, essa reação é exotérmica (ocorre com a liberação de calor), porém é necessário fornecer muita energia ao sistema, pois a energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) é elevada. Isto explica o fato de essa reação não ocorrer à temperatura ambiente.

Figura 2.50 | Reação de hidrogenação de alcenos.



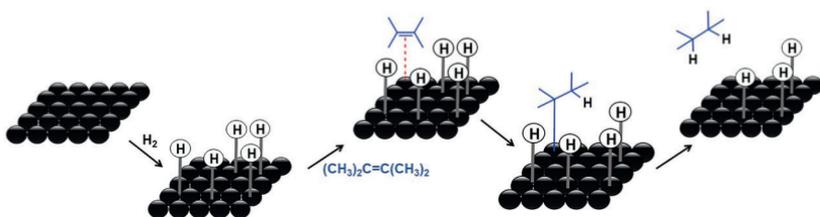
Fonte: elaborada pela autora.

Como alternativa, para que a reação não necessite de tanta energia inicial, basta utilizar um catalisador. Na presença dele, a reação ocorrerá por um novo caminho (novo mecanismo), que apresenta a

etapa lenta da reação com energia mais baixa (Figura 2.50). Alguns catalisadores não se dissolvem no meio reacional, sendo chamados de **catalisadores heterogêneos**. Como exemplo desses catalisadores aplicados em hidrogenação, temos a platina (Pt), o paládio (Pd) e o níquel (Ni). Um **catalisador homogêneo**, que se dissolve no meio reacional, é o catalisador de Wilkinson, o  $(PPh_3)_3RhCl$ .

Na presença de um catalisador heterogêneo, essa reação ocorrerá com a adsorção de hidrogênio à superfície do catalisador, seguida pela adsorção do alceno (ou alcino) e transferência em etapas dos dois átomos de hidrogênio (Figura 2.51). Você pode observar que, como o  $H_2$  e o alceno estão adsorvidos na superfície do catalisador, as duas estruturas estão fixas, ocorrendo a transferência pelo mesmo lado, formando produtos de adição *sin* de hidrogênio. O catalisador de Wilkinson também leva ao produto de adição *sin*.

**Figura 2.51** | Mecanismo proposto para adição de  $H_2$  a alcenos, na presença de Pt.



Fonte: elaborada pela autora.



**Refleta**

Ao utilizar uma modificação do catalisador de Wilkinson, contendo substituintes assimétricos ligados ao ródio (catalisador quiral), você acha possível obter produtos de hidrogenação com excesso enantiomérico, considerando um substrato pró-quiral?

A hidrogenação de alcinos na presença dos catalisadores heterogêneos apresentados leva a alcanos. Para que os alcinos sejam parcialmente hidrogenados, levando à formação de alcenos, é necessário que você utilize um **catalisador envenenado**. Esse catalisador não é tão reativo e atuará somente na primeira etapa

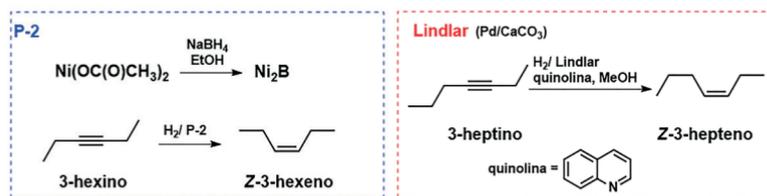
(formação do alceno), permanecendo a segunda com uma elevada energia de ativação. São exemplos de catalisadores envenenados o Lindlar (quinolina, Pd/BaSO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH) e o P-2 (NiB<sub>2</sub>). Nos dois casos, os alcenos obtidos são produtos de adição *sin*.



## Exemplificando

O uso de Lindlar e do P-2 em reações de redução de alcinos leva à formação de alcenos *cis* (*Z*). Você pode observar exemplos dessas reações na Figura 2.52, assim como a preparação do P-2 e da composição do reagente de Lindlar.

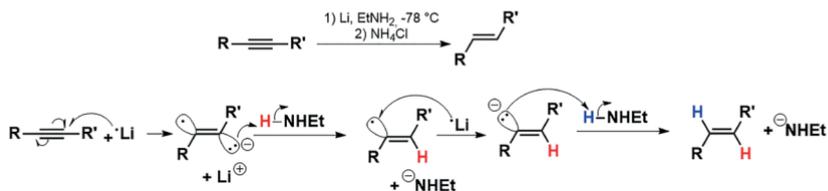
Figura 2.52 | Redução parcial de alcinos.



Fonte: elaborada pela autora.

Para você obter alcenos *trans* (adição *anti* de H), é necessário utilizar uma redução por metal dissolvido. Nessas condições, o metal (Na ou Li) está dissolvido em amônia líquida (NH<sub>3</sub>(l)) ou etilamina (EtNH<sub>2</sub>) e, possivelmente, a reação se processa por um mecanismo de transferência de elétrons do metal para o sistema π, seguido de protonação (Figura 2.53).

Figura 2.53 | Redução de alcinos utilizando metal dissolvido.



Fonte: elaborada pela autora.



## Lembre-se

Setas duplas (↔) significam a movimentação de um par de elétrons e seta simples (→), de apenas um elétron.



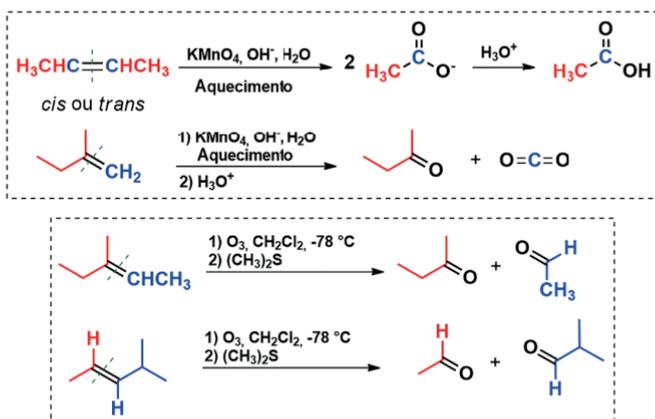
Sobre as condições reacionais da redução de alcenos:

- Catalisadores heterogêneos (Pt, Pd, Ni) e  $H_2$ : o produto será um alceno.
- Catalisadores heterogêneos envenenados (Lindlar ou P-2) e  $H_2$ : ocorre a formação de alcenos *cis* (produto de adição *sin*).
- Metal (Na ou Li) dissolvido em amônia: leva à formação de um alceno *trans* (produto de adição *anti*).

A hidrogenação é uma reação de redução, mas já vimos reações de oxidação, como a formação de álcoois, a partir de alcenos e alcinos. Outras oxidações das ligações duplas e triplas são possíveis, como a formação de dióis ou as clivagens oxidativas.

A reação de alcenos com permanganato de potássio, em meio aquoso básico e com aquecimento, leva à formação de produtos de clivagem da ligação dupla, podendo ser carboxilatos, cetonas ou  $CO_2$  (Figura 2.54). Já a quebra com ozônio leva à formação de compostos carbonilados cetonícos e aldeídicos, dependendo dos substituintes no alceno. Essa reação é conhecida como ozonólise e ocorre com o borbulhamento de ozônio em uma solução de alceno a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , seguido pelo tratamento da solução com um agente redutor, como o sulfeto de dimetila ( $(CH_3)_2S$ ) ou zinco e ácido acético ( $Zn/CH_3CO_2H$ ) (Figura 2.54).

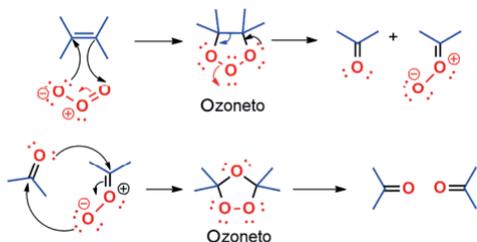
Figura 2.54 | Reações de clivagem oxidativa de alcenos.



Fonte: elaborada pela autora.

O mecanismo proposto para a reação de ozonólise envolve a adição do ozônio ao alceno, formando uma espécie identificada como ozoneto, que sofre uma fragmentação (Figura 2.55). Esses fragmentos são bastante reativos e formarão um segundo ozoneto, que, após a finalização da reação com  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ , leva à formação de aldeídos e/ou cetonas e dimetilsulfóxido.

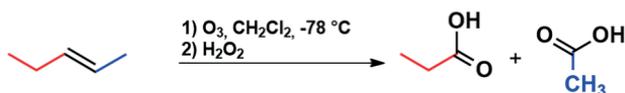
Figura 2.55 | Mecanismo proposto para ozonólise.



Fonte: elaborado pela autora.

A finalização da reação de ozonólise de alcenos pode ser realizada de modo oxidativo com o uso de peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), comercialmente chamado de água oxigenada, em substituição ao  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ . Nessas condições, os produtos obtidos serão dois ácidos carboxílicos (Figura 2.56).

Figura 2.56 | Ozonólise oxidativa de alcenos.



Fonte: elaborada pela autora.

Os alcinos reagem com ozônio e a finalização da ozonólise desses alcinos ocorre com o uso de ácido acético ( $\text{HOAc}$ ) ou em condições de clivagem com permanganato de potássio. Essas condições levam à quebra da tripla-ligação, formando como produtos os ácidos carboxílicos, descritos na Figura 2.57.

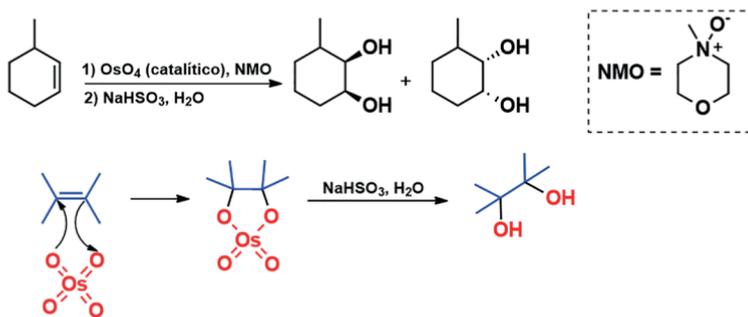
Figura 2.57 | Ozonólise de alcinos.



Fonte: elaborada pela autora.

Outra reação de oxidação de alcenos é a di-hidroilação utilizando tetróxido de ósmio ( $\text{OsO}_4$ ) em piridina ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$ ), seguido do tratamento com bissulfito de sódio ( $\text{NaHSO}_3$ ) aquoso (Figura 2.58). O tetróxido de ósmio é um reagente caro. O ideal é que fosse utilizado em quantidades catalíticas. Para isso, precisa ser recuperado no meio reacional. Uma opção é a utilização de *N*-óxido de *N*-metil-morfolina (NMO) como um co-oxidante. Sua função é oxidar o ósmio obtido após a di-hidroilação, permitindo que atue novamente como agente oxidante em outra molécula de alceno.

**Figura 2.58** | Di-hidroilação de alcenos com tetróxido de ósmio.



Fonte: elaborada pela autora.



**Pesquise mais**

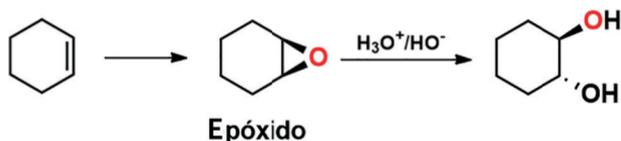
A di-hidroilação pode ocorrer de maneira assimétrica, utilizando catalisadores quirais. Sharpless desenvolveu um método utilizando as aminas quirais. Essa metodologia tornou mais simples a síntese de inúmeras moléculas, sendo aplicada em uma síntese de paclitaxel. Você pode ver mais sobre o assunto na página 368 do capítulo Alquenos e alquinos II. In: SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2013. v. 1. p. 334-387.

Sharpless foi agraciado com o Prêmio Nobel de Química em 2001 (dividido com Knowles e Noyori) pelos seus estudos em catálise assimétrica. Ele desenvolveu metodologias bastante utilizadas atualmente para a obtenção de epóxidos. Você pode ler sobre esses dois trabalhos em:

PILLI, R. A. Catálise assimétrica e o Prêmio Nobel de Química de 2001: novos paradigmas e aplicações práticas. **Química Nova na Escola**. n. 14, p. 16-24, nov. 2001. Disponível em: <<http://qnesc.sbg.org.br/online/qnesc14/v14a04.pdf>>. Acesso em: 29 dez. 2017.

O produto de di-hidroxilação com  $\text{OsO}_4$ , como visto na Figura 2.58, é sempre *sin*. Isto é evidente pela aproximação dos dois átomos de oxigênio pelo mesmo lado. Para obtermos uma di-hidroxilação *anti*, devemos passar por um epóxido. Um epóxido (ou oxirana) é uma função orgânica cíclica de três membros, em que o átomo de oxigênio está ligado a dois átomos de carbono (Figura 2.59). A abertura desse epóxido com  $\text{H}_3\text{O}^+$  ou  $\text{HO}^-$  leva à formação de diol *anti*.

Figura 2.59 | Obtenção de dióis *anti* a partir de alcenos.



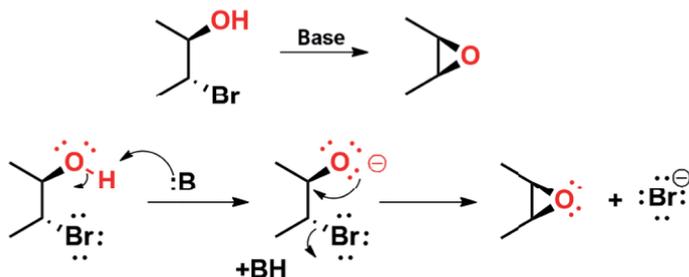
Fonte: elaborada pela autora.

A obtenção de epóxidos pode ocorrer por dois caminhos:

- 1) de halodrinas;
- 2) pela oxidação de alcenos com perácidos orgânicos ( $\text{RCO}_3\text{H}$ ).

As halodrinas, como você viu anteriormente, são formadas pela adição a alcenos de  $\text{X}_2$ , em água. A halodrina, em meio básico, tem o hidrogênio da hidroxila abstraído, aumentando, assim, sua nucleofilicidade. Assim, permite que o oxigênio atue como nucleófilo em uma  $\text{S}_\text{N}2$  interna, levando ao epóxido. As etapas de formação do epóxido, via halodrina, estão descritas na Figura 2.60.

Figura 2.60 | Formação de epóxidos a partir de halodrinas.

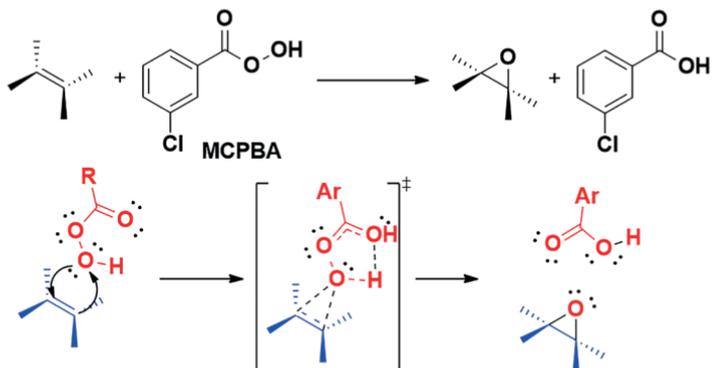


Fonte: elaborada pela autora.

A epoxidação utilizando perácidos orgânicos ( $\text{RCO}_3\text{H}$ ) tem como reagente bem comum o ácido *m*-cloroperbenzoico

(*m*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H), que, ao final da reação, leva à formação de ácido *m*-cloro-benzoico como subproduto. A obtenção de epóxidos por esse método ocorre sem intermediários, em uma única etapa. O perácido transfere o átomo de oxigênio para o alceno em um mecanismo concertado. Como resultado, o oxigênio terá uma adição *sin* ao alceno. A obtenção de epóxidos por essa metodologia está descrita na Figura 2.61.

**Figura 2.61** | Epoxidação de alcenos utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico.

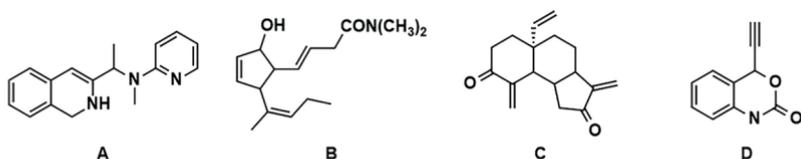


Fonte: elaborada pela autora.

## Sem medo de errar

Ao trabalhar em uma empresa de consultoria que realiza cálculos computacionais, você foi contratado para propor derivados de moléculas-base e realizar o cálculo de propriedades físico-químicas desses compostos. Para realizar tais cálculos, você precisa propor estruturas de derivados. Esta é sua tarefa aqui. Com base nas moléculas que deverão ser derivatizadas, você deve propor, utilizando o seu conhecimento adquirido, outras moléculas que podem vir a apresentar uma melhor potência farmacológica.'

**Figura 2.48** | Moléculas que deverão ter derivatizações propostas.

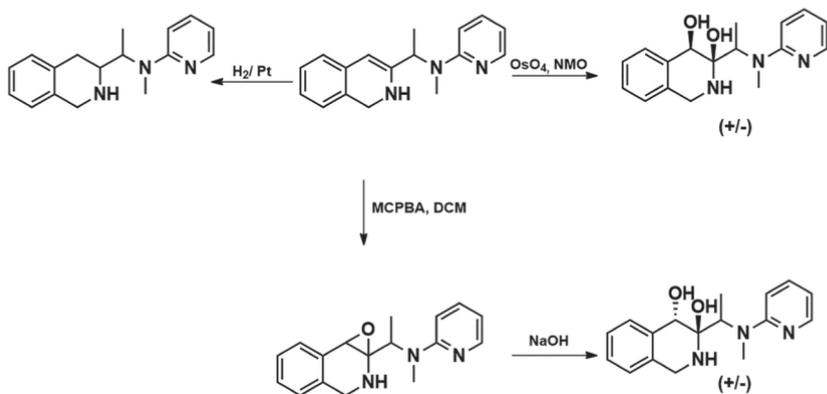


Fonte: elaborada pela autora.

Das reações que podem ser aplicadas aqui, as clivagens oxidativas não são de grande interesse. A explicação é que quebram as moléculas em partes menores e, quando estamos falando de atividade biológica, manter a estrutura-padrão pode ser vital para que o derivado incremente sua potência farmacológica. Isso significa que não é aconselhável quebrar os anéis principais das moléculas listadas na Figura 2.48. Para a molécula D, essas reações podem ser interessantes, já que não afetam a estrutura principal. Para a molécula C, testes de condições reacionais devem ser realizados para avaliar a seletividade.

Para as moléculas selecionadas, deverão ser considerados os produtos de hidrogenação e hidrogenação parcial, quando pertinentes. Também devem ser considerados os produtos de di-hidroxilação *sin* e *anti*. Para a molécula A, a Figura 2.49 traz alguns dos produtos que poderão ser obtidos. Sobre essa proposta, você pode incluir o intermediário epóxido em sua lista. Quando está escrito (+/-), significa mistura de isômeros.

**Figura 2.49** | Reações de redução e oxidação propostas para a molécula A, em que DCM= diclorometano.

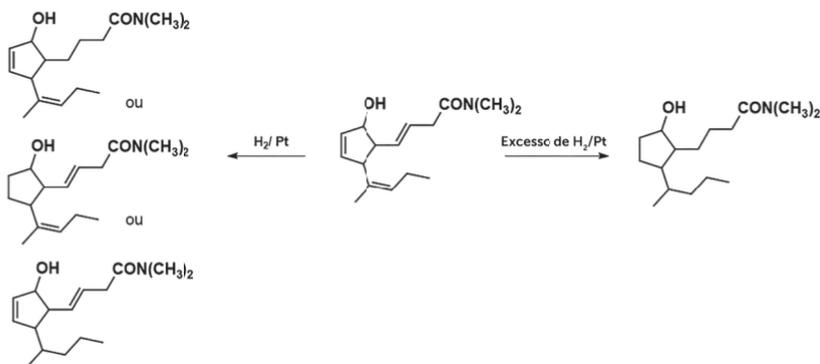


Fonte: elaborada pela autora.

Para a molécula B, a hidrogenação total alteraria drasticamente a geometria da molécula. Então, seria interessante propor derivados com diferentes duplas a serem hidrogenadas. Lembre-se de que aqui não serão sintetizadas moléculas, pois trata-se apenas de uma lista lógica. Desta forma, temos alguns derivados da molécula B

propostos na Figura 2.50 para redução. Ainda é possível propor derivados de oxidação (di-hidroxilação).

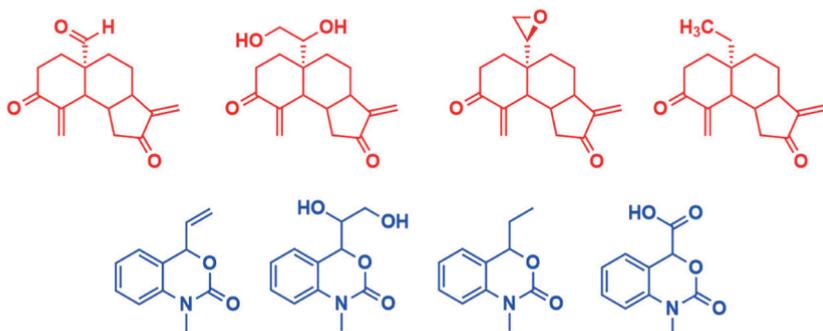
**Figura 2.50** | Proposta de estruturas relacionadas com a molécula B.



Fonte: elaborada pela autora.

Seguindo essa linha de raciocínio, as moléculas C e D têm alguns derivados propostos na Figura 2.51.

**Figura 2.51** | Derivados propostos para as moléculas C e D.



Fonte: elaborada pela autora.

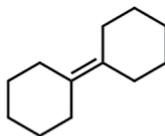
Lembre-se de que aqui temos apenas algumas das moléculas que podem ser propostas. Você deve propor mais variações, pensando em condições reacionais e materiais de partida, assim, estará adiantado quando os resultados dos cálculos chegarem e sua empresa poderá ser contratada como consultora nas propostas de síntese.

### Remoção de contaminantes

#### Descrição da situação-problema

Ao trabalhar no setor de pesquisa e desenvolvimento de uma empresa, você obteve um polímero com excelente potencial de ser moldado. A vantagem desse material é poder ser aquecido até 200 °C para ser moldado. Entretanto, durante os testes de molde, você observou algumas bolhas sendo formadas. Isso ocorreu pela presença de um contaminante identificado pela estrutura da Figura 2.52, que apresenta ponto de ebulição de 234 °C. Para ter sucesso nos testes do polímero, o contaminante precisa ser removido. O procedimento de evaporação não levou a bons resultados, pois, à pressão ambiente, a temperatura de ebulição é maior que a temperatura operacional do polímero. Já com pressão reduzida, o processo foi operacionalmente difícil, em razão da viscosidade do polímero. Foi solicitado a você que realizasse uma reação química que tornasse o contaminante uma molécula com ponto de ebulição mais baixo que o atual e pudesse, então, ser removido. A qual reação proceder? Considere a estrutura do polímero obtido como sendo totalmente saturada.

**Figura 2.52** | Contaminante obtido após a polimerização.



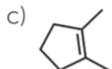
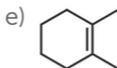
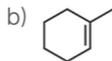
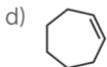
Fonte: elaborada pela autora.

#### Resolução da situação-problema

Você deve utilizar seus conhecimentos em Química Orgânica para propor reações de alcenos que possam ser aplicadas na transformação do contaminante em moléculas com menor peso molecular. Levar o alceno para álcoois ou haletos aumenta as interações intermoleculares (ligações de hidrogênio e interações dipolo-dipolo, respectivamente), o que deverá elevar o ponto de ebulição. A hidrogenação é um caminho viável, porém altera muito pouco a massa molecular (alcenos e alcenos têm peso molecular



O produto obtido contém em sua estrutura uma cetona em uma ponta e um aldeído em outra ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ ). A alternativa que contém corretamente o material de partida é:



**3.** A reação de alcenos com \_\_\_\_\_ leva à formação unicamente de dióis *sin*. Já para obter dióis \_\_\_\_\_, é necessário realizar a \_\_\_\_\_. Por sua vez, esses compostos podem ser obtidos da reação de \_\_\_\_\_ em meio básico, ou, ainda de alcenos, utilizando como reagente \_\_\_\_\_.

A alternativa que completa corretamente a sentença é:

a) tetróxido de ósmio, *cis*, abertura dos epóxidos, haletos, perácidos orgânicos.

b) NMO, *trans*, abertura de ciclos, haloidrinas, peróxidos orgânicos.

c) tetróxido de ósmio, *trans*, abertura dos epóxidos, haloidrinas, perácidos orgânicos.

d) NMO, *trans*, clivagem oxidativa, alcanos, perácidos orgânicos.

e) tetróxido de ósmio, *cis*, clivagem oxidativa, alcanos, peróxidos orgânicos.

# Referências

KLEIN, D. **Química Orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016. v. 1.

MERÇON, F. O que é uma gordura *trans*? **Química Nova na Escola**. [s. l.], v. 32, n. 17, p. 78-83, 2010. Disponível em: <<https://sistemas.eel.usp.br/docentes/arquivos/427823/LOT2007/gorduratrans.pdf>>. Acesso em: 29 dez. 2017.

McMURRAY, J. **Química Orgânica**. Combo. 3. ed. São Paulo: Cengage, 2016.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2016. v. 1.



# Compostos aromáticos, álcoois e éteres

## Convite ao estudo

As moléculas orgânicas apresentam uma imensa variedade estrutural. Dentro dessa variedade, temos algumas funções como os álcoois, éteres e compostos aromáticos. Esses compostos estão presentes em nosso dia a dia. No caso dos combustíveis, temos tanto o éter *tert*-butílico metílico (MTBE), antidetonante presente na gasolina, usado em países como os EUA, quanto o etanol. Já na área de Saúde, temos o acetilsalicílico, que é o princípio ativo do medicamento empregado para a dor de cabeça. Cada uma dessas funções orgânicas apresenta reatividade única, ou seja, cada uma delas reage ante a diferentes condições, levando a diferentes produtos. Conhecer e saber aplicar as reações de álcoois, éteres e compostos aromáticos é importante para desenvolver novas moléculas com aplicação no dia a dia.

Nesse contexto, você está atuando como *trainee* no setor de pesquisa de desenvolvimento de uma empresa de insumos agrícolas, que está trabalhando na síntese de diversas moléculas a serem testadas como pesticidas. Sua primeira tarefa é propor a síntese de diversos álcoois e éteres de interesse que serão utilizados como blocos precursores nas sínteses mais complexas. Em um segundo momento, você deverá propor alterações em moléculas com atividade pesticida, para contornar a resistência desenvolvida por um grupo de bactérias. Finalizando sua participação no setor, você deverá atuar novamente na síntese de blocos precursores, propondo a síntese de diferentes compostos aromáticos funcionalizados, que serão utilizados como substituintes de diversas moléculas de interesse. Mas como se obtêm álcoois e éteres? E sobre sua reatividade, são estáveis? O que caracteriza

os compostos aromáticos? Por que esses hidrocarbonetos têm uma reatividade tão particular? Como esses compostos reagem? Quais as melhores condições reacionais? Um substituinte do composto aromático influencia uma reação de funcionalização?

Para responder a essas questões, ao longo desta unidade estudaremos uma seção sobre álcoois e éteres, complementando o conhecimento que temos sobre essas funções. Na segunda seção, começaremos a estudar os compostos aromáticos, entendendo sua estrutura, vendo reações de fenóis e anilinas. Para finalizarmos o estudo desta unidade, estudaremos as reações de substituição eletrofílica aromática, um dos principais tipos de reações que sofrem os compostos aromáticos. Nesta seção, também veremos a influência de substituintes na reatividade do anel aromático.

# Seção 3.1

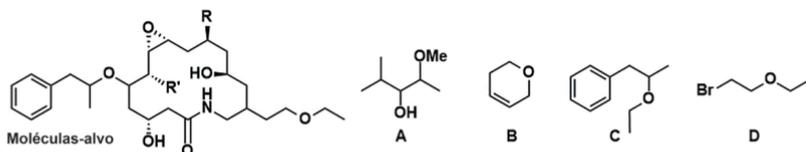
## Álcoois e éteres

### Diálogo aberto

O etanol faz parte do nosso cotidiano, seja para desinfetar as mãos ou abastecer o carro, ou ainda pode ser obtido pela fermentação que leva a diferentes bebidas. Já os éteres não estão tão em evidência. Porém, você sabia que um dos principais responsáveis pelo aroma do cravo-da-índia é um éter? E que o cheiro do eucalipto também é dado por um éter? Não podemos deixar de mencionar o MTBE, utilizado no combustível de alguns países. Mas para utilizarmos esses compostos, precisamos entender suas características e como são obtidos. Além disso, precisamos saber sua reatividade, já que, dependendo da aplicação, o composto deve ser inerte ao meio.

Trabalhando em uma indústria de insumos agrícolas como *trainee*, você tem a tarefa de propor a síntese de diversas moléculas de estrutura complexa (Figura 3.1). Essas moléculas são de grande interesse por apresentarem atividade seletiva a bactérias. Para serem construídas, você deve utilizar pequenos blocos de construção. Como primeiro relatório, você deve propor sínteses de alguns compostos que servirão como matérias de partidas na obtenção das moléculas-alvo. Seu gestor passou a lista das moléculas que serão necessárias cujas estruturas podem ser encontradas na Figura 3.1. Como se obtém álcoois e éteres? Quais os precursores que você pode utilizar para obter essas moléculas? Quais reagentes utilizar?

Figura 3.1 | Moléculas a serem sintetizadas



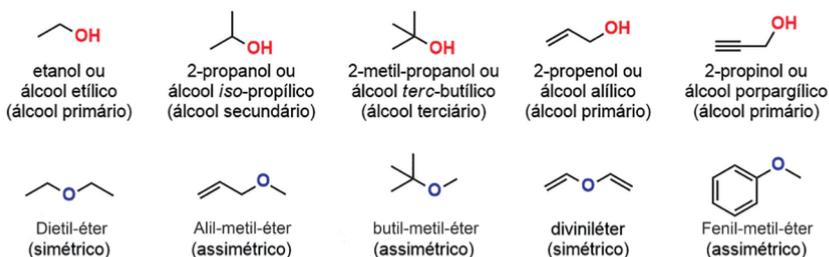
Fonte: elaborada pela autora.

Para auxiliá-lo na resolução desse problema, nesta seção trabalharemos com a reatividade de éteres e álcoois, sua acidez e basicidade, além de seu emprego como nucleófilos e eletrófilos. Também veremos como são obtidos os éteres e como são clivados e formados. Aplicaremos alguns conceitos já desenvolvidos anteriormente, assim como condições reacionais.

## Não pode faltar

Álcoois são funções orgânicas que possuem em sua estrutura um grupo hidróxi (-OH) ligado a um átomo de carbono saturado ( $sp^3$ ). Um éter é uma função orgânica em que o átomo de oxigênio faz suas duas ligações simples com dois átomos de carbono; os substituintes podem ser alquila, alquenila, vinila, alquinila ou arila. A Figura 3.2 mostra alguns exemplos de álcoois e éteres; note que os álcoois podem ser classificados como **1º**, **2º** ou **3º**, dependendo do carbono em que o grupo hidróxi está ligado. Por sua vez, os éteres são chamados de simétricos ou assimétricos, dependendo se os dois substituintes são iguais ou diferentes, respectivamente.

Figura 3.2 | Exemplos de álcoois e éteres



Fonte: adaptada de (2013, p. 506).

Analisando as propriedades físico-químicas dos álcoois e éteres, podemos verificar que os álcoois possuem maiores pontos de fusão e de ebulição que os éteres quando contêm o mesmo número de carbonos em suas estruturas. Isso ocorre porque os álcoois podem realizar ligações de hidrogênio, apresentando forças intermoleculares mais intensas que as encontradas nos éteres (forças de London). Por esse motivo, os éteres têm propriedades físicas semelhantes às dos hidrocarbonetos de massa molecular similar.

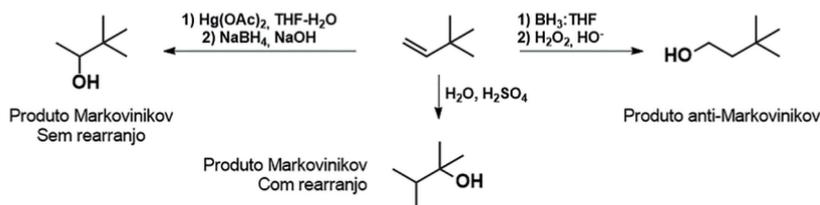


Vamos comparar uma série de compostos que apresentam a mesma massa molecular. Se compararmos o butanol ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) com o éter dietílico ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), ambos apresentam massa molecular de 74 g/mol. Já o ponto de ebulição do propanol é 117,7 °C, enquanto o do éter dimetílico é de 34,6 °C. O hidrocarboneto de massa semelhante é o pentano ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , MM= 72 g/mol) e seu ponto de ebulição é de 36 °C. Aqui podemos evidenciar a importância das interações intermoleculares na definição das propriedades físico-químicas.

Com relação à **síntese de álcoois**, você já viu que podem ser obtidos de alcenos, pela hidratação catalisada por ácido ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ), oximercuração-desmercuração

(1)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF; 2)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{HO}^-$ ) ou hidroboração-oxidação; (1)  $\text{BH}_3$ :THF; 2)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HO}^-$ ). Você pode observar alguns exemplos dessas reações na Figura 3.3.

Figura 3.3 | Formação de álcoois



Fonte: elaborada pela autora.

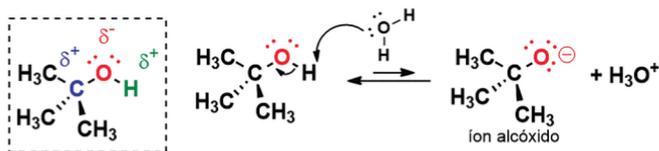


Você pode ainda utilizar reações de substituição nucleofílica para obter álcoois a partir de compostos eletrofílicos como os haletos orgânicos. Quais as condições reacionais que você utiliza para converter o 3-bromo-pentano em 3-pentanol? Por qual mecanismo você acha que essa reação ocorre nas condições selecionadas?

Estruturalmente, os álcoois possuem as ligações O-C e O-H polarizadas, pois o oxigênio é um grupo eletronegativo (Figura 3.4), apresentando uma característica anfótera (atua como base ou ácido, dependendo do meio). Você pode atribuir a essa polarização

a reatividade de álcoois perante bases, embora os álcoois sejam considerados ácidos fracos. Note que a base conjugada, um alcóxido, não possui muita estabilização da carga negativa (Figura 3.4).

**Figura 3.4** | Estrutura de álcoois e reatividade como ácido

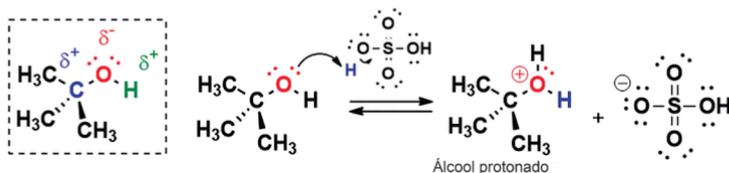


Fonte: elaborada pela autora.

Álcoois com mais impedimento estérico (como o *terc*-butanol) são menos ácidos e, por isso, as bases conjugadas são mais básicas. Você pode racionalizar isso devido à maior dificuldade de acesso ao hidrogênio pela base e, ainda, à dificuldade de estabilizar o íon alcóxido. Em razão da diferença entre as respectivas eletronegatividades dos elementos, -OH é mais ácido que alcinos terminais, por exemplo, porém, menos ácido que a água. Podemos relativizar a acidez desses compostos pela ordem  $H_2O > ROH > RC \equiv CH > NH_3 > RCH_3$ .

Por possuir pares de elétrons não ligantes e a carga parcial negativa ( $\delta^-$ ), o -OH faz com que o átomo de oxigênio apresente basicidade perante ácidos (Figura 3.5). Você deve estar reconhecendo a protonação de álcoois (Figura 3.5) como uma das etapas da reação de substituição nucleofílica. Nesta etapa, o grupo hidróxi é protonado, tornando-se um bom grupo de saída.

**Figura 3.5** | Estrutura de álcoois e reatividade como base

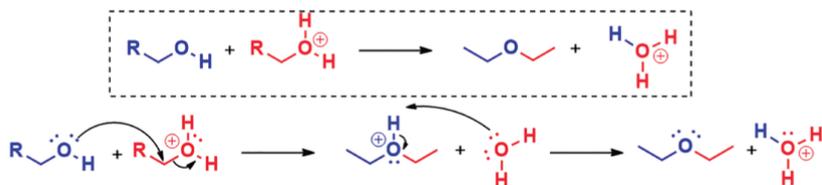


Fonte: elaborada pela autora.

Devido ao par de elétrons do oxigênio, álcoois também podem atuar como nucleófilos. Por exemplo, ao realizarmos a acidificação de álcoois primários, ocorre a formação de éteres via uma reação  $S_N2$  chamada de desidratação, por ocorrer a perda de água (Figura 3.6). Isso ocorre pois a protonação é uma reação reversível e, em alguns

momentos, temos moléculas protonadas e outras não, então a molécula neutra atua como nucleófilo e a molécula protonada, como eletrófilo. Essa reação ocorre apenas em álcoois primários, pois em álcoois secundários e terciários há a formação preferencial e única de alcenos. Você deve lembrar que a substituição nucleofílica compete com a eliminação, por isso, mesmo para álcoois primários, temperaturas mais elevadas levam à formação de alcenos.

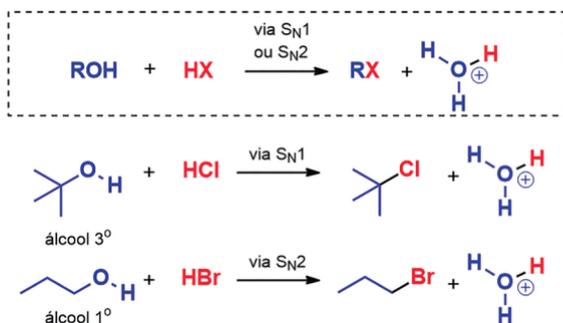
**Figura 3.6** | Álcoois como nucleófilos



Fonte: elaborada pela autora.

Outra reação de álcoois é a formação de haletos de alquila (Figura 3.7). Álcoois reagem com haletos de hidrogênio (HCl, HBr, HI) para formar os respectivos haletos orgânicos. Essas reações ocorrem via  $S_N1$  ou  $S_N2$ , de acordo com o substrato, como você viu em reações de substituição nucleofílica. Uma condição bem comum para a formação de cloretos é o uso de HCl e Zn, em que o zinco auxilia na formação de um carbocátion.

**Figura 3.7** | Reação de álcoois com HX formando haletos de alquila

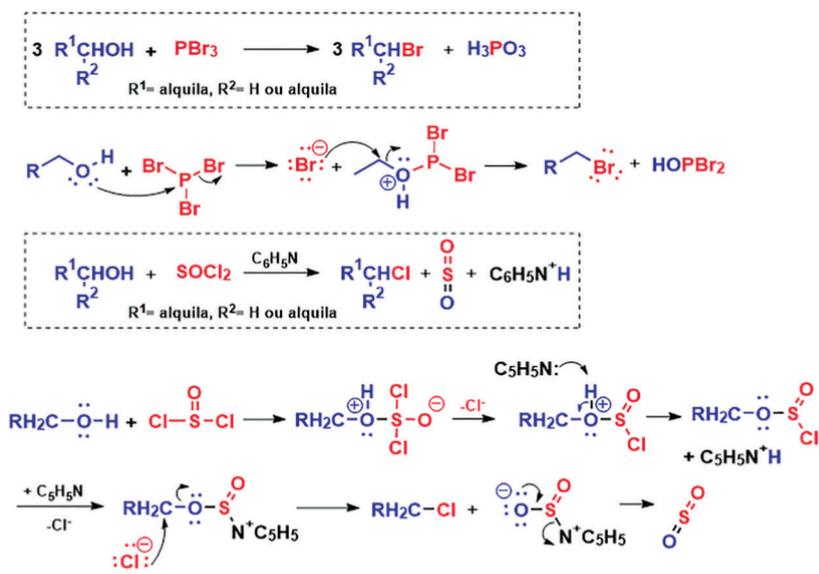


Fonte: elaborada pela autora.

Outros reagentes utilizados são o tribrometo de fósforo ( $PBr_3$ ), para formar brometos de alquila, e o cloreto de tionila ( $SOCl_2$ ), para formar cloretos de alquila (Figura 3.8). Esses dois reagentes são utilizados para a conversão de álcoois  $1^\circ$  e  $2^\circ$  e levam à formação

de produtos sem passar por carbocátions (então não ocorrem rearranjos). O uso de  $\text{SOCl}_2$  pode ser acompanhado de piridina, que atua como base e nucleófilo ao longo do mecanismo proposto.

Figura 3.8 | Reação de álcoois com  $\text{PBr}_3$  e  $\text{SOCl}_2$



Fonte: elaborada pela autora.



### Lembre-se

Álcoois contêm o grupo hidróxi, que não é um bom grupo de saída. Para que os álcoois sofram reações de substituição, devem estar protonados ou, ainda, ser derivatizados em tosilatos, mesilatos etc. (Figura 3.9).

Figura 3.9 | Derivatização de álcoois em éster sulfonato

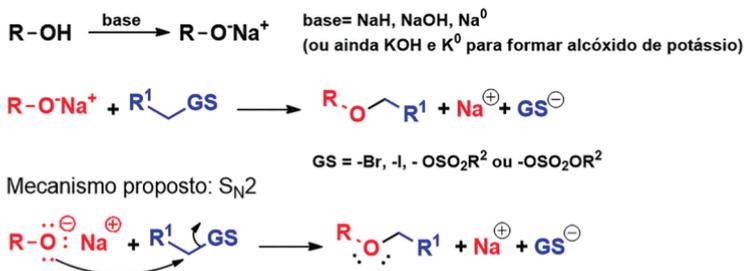


Fonte: elaborada pela autora.

Você leu que os álcoois podem ser compostos ácidos, embora fracos. A abstração do hidrogênio do grupo hidróxi leva à formação de um alcóxido. Quando o  $\text{NaOH}$  é utilizado como reagente nessa reação, o composto formado é um alcóxido de sódio. Você pode realizar

a adição de um alcóxido a um substrato contendo um bom grupo de saída, como um haleto, e obter um éter assimétrico (Figura 3.10). Essa reação é chamada de **síntese de éteres de Willianson**.

Figura 3.10 | Síntese de Willianson



Fonte: elaborada pela autora.



Refleta

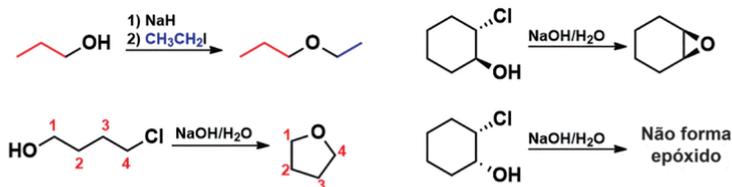
Além da síntese de Willianson, as condições da reação de oximercuração-desmercuração podem levar à formação de éteres. Para formar álcool, as condições são:

1) Hg(OAc)<sub>2</sub>/THF-H<sub>2</sub>O; 2) NaBH<sub>4</sub>, OH<sup>-</sup>.

O que deve ser alterado nessa condição para a obtenção de éteres? Para auxiliar seu raciocínio, lembre-se do mecanismo dessa reação.

A síntese de Willianson pode ocorrer de formas intermolecular (entre duas moléculas) e intramolecular (na própria molécula) como nos exemplos da Figura 3.11. Quando o 2-cloro cicloexan-1-ol reage com NaOH, ocorre a formação de um epóxido, que é um éter cíclico de 3 membros. Note que a reação não ocorre quando o haleto e o hidróxi estão com relação *sin*, sendo isso explicado pelo mecanismo do tipo S<sub>N</sub>2.

Figura 3.11 | Exemplos de síntese de Willianson



Fonte: elaborada pela autora.



Álcoois podem atuar como ácidos, bases ou, ainda, nucleófilos. Quando transformados em um bom grupo de saída, são substratos para substituição nucleofílica. Para definir essa reatividade, devemos observar as condições reacionais.

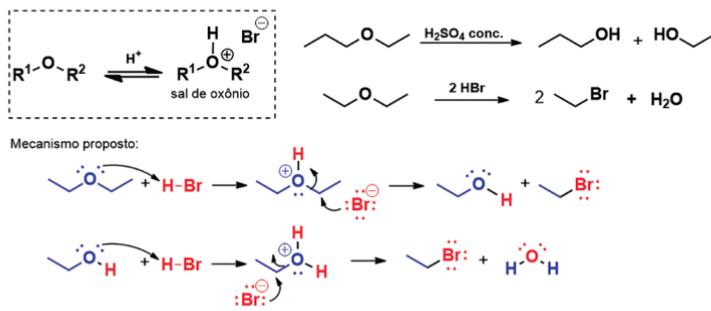
Os epóxidos, além dessa metodologia, podem ser obtidos por reações de epoxidação com peroxiácidos ( $\text{RCO}_3\text{H}$ ), como você viu anteriormente.



Para se lembrar do mecanismo de epoxidação, veja o capítulo 11, páginas 531-534, do livro *Álcoois e éteres*. In: SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2013. v. 1. p. 505-550.

Os éteres podem ser clivados na presença de ácidos fortes (HBr, HI,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) e com aquecimento. Por exemplo, a reação de éter dietílico com HBr leva à formação de haletos de alquila e água, ou na presença de ácido sulfúrico em água, que leva à formação de duas moléculas de álcool (Figura 3.12). A primeira etapa dessas reações é a protonação do éter, formando um sal de oxônio. No uso de HI e HBr, o nucleófilo será os íons iodeto ou brometo. Quando utilizado ácido sulfúrico, o nucleófilo que ataca o sal de oxônio será a água (lembre-se de que mesmo o ácido sulfúrico concentrado é uma solução aquosa). A Figura 3.12 mostra o mecanismo proposto para a clivagem utilizando HBr.

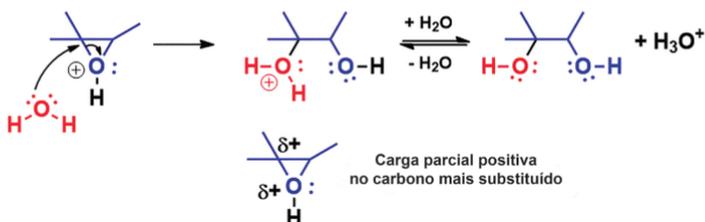
Figura 3.12 | Clivagem de éteres



Fonte: elaborada pela autora.

A clivagem de epóxidos pode ocorrer em meio ácido ou básico. No meio aquoso ácido, após a protonação, a água atuará como nucleófilo (Figura 3.13). Em epóxidos não simétricos, a água atacará a posição mais substituída, pois, quando ocorre a protonação, esse carbono mais substituído terá uma carga parcial positiva maior, valendo a mesma regra de estabilidade de carbocátion. A abertura em meio ácido ocorre por uma reação tipo  $S_N1$ .

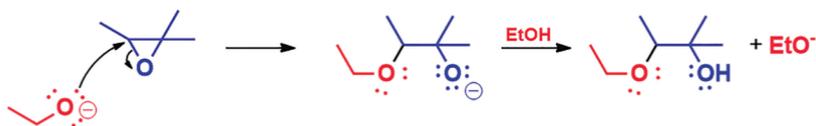
Figura 3.13 | Abertura de epóxido em meio ácido



Fonte: elaborada pela autora.

A clivagem de epóxidos em meio básico ocorre pelo ataque da base no carbono menos substituído por um mecanismo  $S_N2$  (Figura 3.14). Isso ocorre facilmente devido à tensão do anel de 3 membros, sendo mais difícil de ocorrer em outros éteres cíclicos.

Figura 3.14 | Abertura de epóxido em meio básico



Fonte: elaborada pela autora.

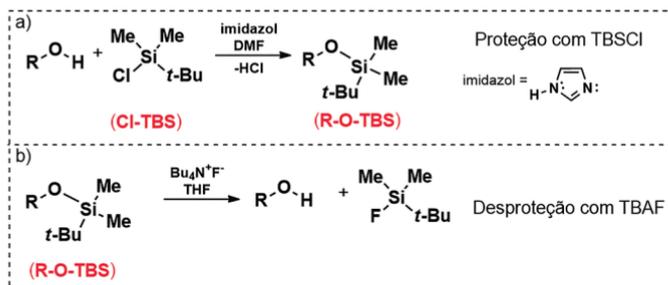


Saiba mais

Você pode "mascarar" a função álcool para que não reaja em um momento inoportuno, como na presença de bases. Isso se chama "proteger a função". Um *grupo protetor*, para ser eficiente, deve ser facilmente inserido na molécula e removido. A ideia é que você proteja a molécula em um ponto que você não quer que reaja, faça as etapas necessárias e depois remova o grupo de proteção. Assim, você aumenta em duas etapas a sua rota sintética. Para que não perca muito, as reações de proteção e desproteção devem ocorrer com bons rendimentos.

Para álcoois, é bem comum o uso de grupos protetores de éter de silício. Um bastante usual é o grupo *terc*-butildimetilsil (TBS), que pode ser introduzido pela reação do seu cloreto (TBSCl) com o álcool a ser protegido (Figura 3.15a). O grupo TBS é estável em uma grande faixa de pH (2-14), o que o torna adequado como um grupo de proteção. A remoção ocorre por diversas condições, entre elas o uso de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) ou HF (Figura 3.15b).

**Figura 3.15** | Reação de álcoois: a) proteção; b) desproteção

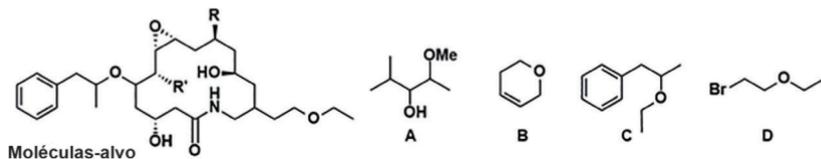


Fonte: elaborada pela autora.

## Sem medo de errar

Trabalhando como *trainee* no setor de pesquisa e desenvolvimento de uma empresa de insumos agrícolas, você está atuando em um projeto que tem moléculas-alvo com atividade bactericida. Em seu trabalho, inicialmente você deve propor a síntese de diferentes blocos de construção (A-D), descritos na Figura 3.1.

**Figura 3.1** | Moléculas a serem sintetizadas



Fonte: elaborada pela autora.

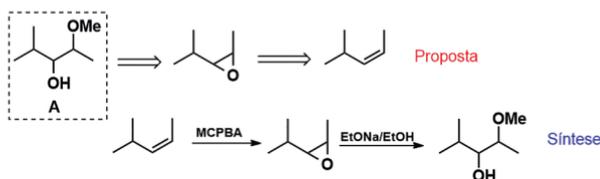
Você deve propor ao menos uma rota de síntese para cada molécula, lembrando que a síntese orgânica não é algo certo; para uma mesma molécula, diversas rotas podem ser propostas.

A molécula A contém em sua estrutura um álcool e um éter em carbonos vizinhos (vizinhos). Essa estrutura é típica da abertura

de epóxidos. Note que o substituinte éter está no carbono menos substituído, podendo ser obtido pela abertura de epóxidos em meio básico. Por sua vez, o epóxido pode ser obtido pela epoxidação de alceno. Você pode propor, ainda, que o epóxido seja obtido de uma halodrina.

Na Figura 3.16, temos uma proposta representada pelo que chamamos de **análise retrossintética** (planejamento de alcançar a molécula-alvo a partir de outra mais simples) e a síntese da molécula-alvo com os principais reagentes envolvidos.

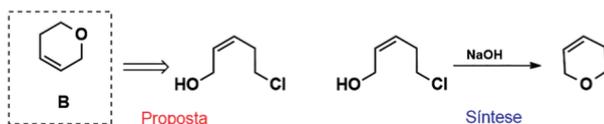
**Figura 3.16** | Síntese da molécula A



Fonte: elaborada pela autora.

Já a molécula B é um éter cíclico. Uma proposta para sua obtenção é utilizar a síntese de éteres de Willianson (Figura 3.17).

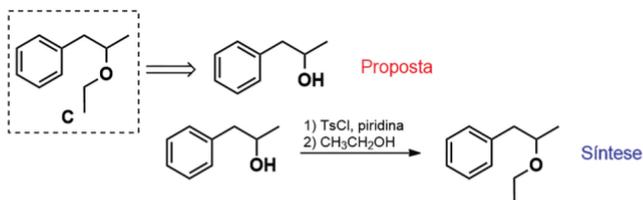
**Figura 3.17** | Síntese de éteres de Willianson aplicada na obtenção da molécula B



Fonte: elaborada pela autora.

Um dos caminhos para a obtenção da molécula C consiste em partir do álcool contendo a maior cadeia, transformar o grupo hidróxi em um bom grupo de saída e utilizar o etanol como nucleófilo (Figura 3.18). Outra opção, partindo do mesmo álcool, seria obter o alcóxido e reagir com bromoetano.

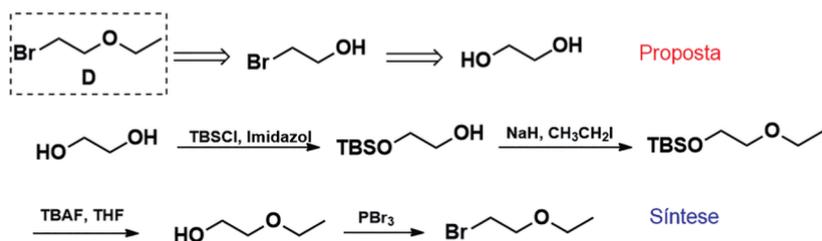
**Figura 3.18** | Obtenção da molécula C



Fonte: elaborada pela autora.

A molécula *D* exige um pouco mais de planejamento. Embora simples estruturalmente, apresenta em sua estrutura um átomo de bromo e um éter. Como você viu, haletos de alquila são bastante reativos, sendo recomendado, neste caso, sua obtenção na última etapa. Uma proposta razoável é obter o éter do álcool correspondente, contendo também um átomo de halogênio em sua estrutura. Por sua vez, esse composto pode ser obtido do diol (Figura 3.19). Note que o diol reage em meio básico e leva à formação de epóxidos, portanto não pode ser utilizada uma base na presença desse composto. Com isso em mente, uma proposta é realizar a monoproteção do diol com TBSCl, assim apenas o grupo hidróxi fica livre para reagir. Esse grupo pode reagir com NaH e iodeto de etila, levando à formação do éter. A seguir, é proposta a remoção do grupo de proteção com TBAF e, então, uma formação de haleto de alquila a partir de álcoois, utilizando  $\text{PBr}_3$ .

Figura 3.19 | Obtenção da molécula *D*



Fonte: elaborada pela autora.

Com essas propostas em mãos, você pode entregar seu relatório para seu gestor e seguir para a próxima etapa do seu desafio como *trainee*.

## Avançando na prática

### Seleção para laboratório de padrões analíticos orgânicos

#### Descrição da situação-problema

Você possui uma sólida formação em Química e está concorrendo a uma vaga em um laboratório de síntese de padrões

analíticos orgânicos. Como etapa da sua entrevista, você precisa propor quais reagentes utilizar na rota descrita na Figura 3.20.

**Figura 3.20** | Molécula proposta na dinâmica de seleção em laboratório de padrões



Fonte: elaborada pela autora.

Você precisa entregar um relatório ao entrevistador, que é o responsável pelo laboratório. Qual rota você pode propor?

### Resolução da situação-problema

Primeiro, você deve realizar um levantamento de quais condições levam à formação de cloretos a partir de álcoois:

a)  $\text{HCl}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ; b) 1)  $\text{TsCl}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ; 2)  $\text{NaCl}$ ; c)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ .

Em razão de o substrato poder formar um carbocátion benzílico, que é um composto estável, os reagentes 1 e 2 induzirão a uma condição reacional em que haverá a competição entre os mecanismos  $\text{S}_{\text{N}}1$  e  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Já o uso de cloreto de tionila ocorre por um mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , garantindo a inversão de configuração. Portanto, este é o melhor reagente a ser aplicado nessa síntese.

Com respostas criativas e bem fundamentadas, você certamente passará para a próxima etapa de seleção.

## Faça valer a pena

**1.** Álcoois são reagentes bem versáteis em síntese orgânica. Podem atuar como ácidos ou bases, dependendo do meio reacional. Podem também atuar como nucleófilos neutros ou carregados, ou, ainda, como substratos eletrofílicos, bastando apenas uma protonação ou derivatização.

Assinale a alternativa que contém a sequência reacional para a síntese de éteres de Williamson:

- a) Protonação do álcool e ataque de uma segunda molécula de álcool.
- b) Formação de alcóxido, que atuará como nucleófilo ante um substrato eletrofílico, como um haleto de alquila.
- c) Formação de um haleto de alquila, que atuará como nucleófilo ante um substrato eletrofílico, como um alcóxido.

d) Protonação de uma molécula de álcool e ataque de uma segunda molécula também protonada.

e) Reação de um álcool com um haleto de hidrogênio, que protonará o álcool e formará um haleto de alquila.

**2.** Reações de substituição nucleofílica estão bastante presentes na química de álcoois e éteres, tanto para sua obtenção quanto para sua aplicação.

Assinale a alternativa que contém a reação que ocorre unicamente por substituição nucleofílica:

- a) Epoxidação com MCPBA.
- b) Hidroboração, oxidação.
- c) Oximercuração-desmercuração.
- d) Abertura em epóxidos em meio básico.
- e) Hidratação de alcenos.

**3.** Haletos de alquila podem ser obtidos via  $S_N1$  ou  $S_N2$  a partir de álcoois, quando o grupo hidróxi é convertido em um bom grupo de saída por protonação, por exemplo. Já a obtenção de halletos a partir de álcoois pode ser realizada pela reação entre álcoois e halletos de hidrogênio.

Outra opção para obter halletos de alquila a partir de álcoois é o uso de  $PBr_3$  e  $SOCl_2$ . A vantagem desses reagentes consiste em:

- a) não ocorrência de rearranjos devido ao mecanismo dessas reações.
- b) custo desses reagentes, que são mais baratos que halletos de hidrogênio.
- c) controle das condições reacionais simplificado.
- d) segurança, pois utilizar ácidos fortes é perigoso.
- e) obtenção de halletos e não de di-halletos.

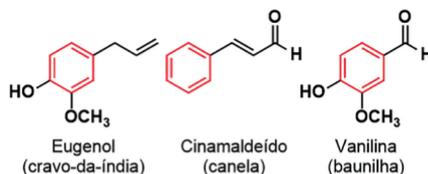
## Seção 3.2

### Compostos aromáticos

#### Diálogo aberto

A queima de carvão mineral leva à formação de diversos compostos. Os principais formam um grupo chamado de **compostos aromáticos**. Esse nome pode parecer estranho, afinal, aroma nos remete a cheiros prazerosos, não é mesmo? E esse é o caso da maioria dos compostos dessa classe. Isolando moléculas de diversos óleos naturais de origem vegetais, foram encontradas algumas com cheiros muito agradáveis, chamadas de **aromáticas**. Com o avanço do estudo dessas moléculas, descobriu-se que possuíam características únicas, formando uma classe de compostos. Exemplos de moléculas aromáticas que fazem parte dos aromas do nosso dia a dia são o eugenol (cravo-da-índia), o cinamaldeído (canela) e vanilina (baunilha) (Figura 3.21). Realmente, essas moléculas são bem cheirosas e apresentam em sua estrutura um núcleo em comum, o anel benzênico, que caracteriza essa classe tão interessante de compostos.

Figura 3.21 | Moléculas aromáticas

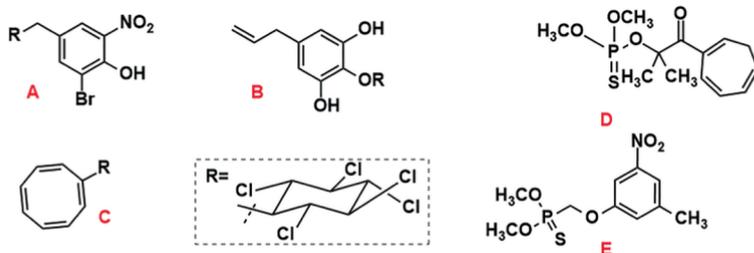


Fonte: elaborada pela autora.

Agora, você está trabalhando como *trainee* em uma empresa que produz insumos agrícolas, diretamente no setor químico da companhia. Em um dos projetos, a empresa está visando obter pesticidas diferentes dos conhecidos no mercado, para combater uma cepa de bactérias do feijão que se tornou resistente. Trabalhando no laboratório de pesquisa e desenvolvimento, seu gestor solicitou que você proponha derivatizações estruturais em alguns compostos em estoque, que serão futuramente testados. Nesta tarefa, é importante você observar que para as moléculas A, B e C, não deve ocorrer a perda do grupo R e em D e E é necessário que o éster tiofosfórico não sofra

hidrólise, pois esses grupos estão atrelados à atividade da molécula. Você precisa elaborar um relatório indicando quais os compostos obtidos e quais os produtos que serão formados. A Figura 3.22 mostra os compostos em estoque. Qual é a reatividade desses compostos? Você consegue realizar alterações no anel benzênico?

Figura 3.22 | Moléculas com atividade pesticida que devem ser derivatizadas

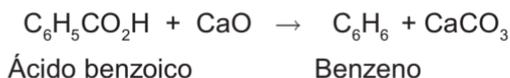


Fonte: elaborada pela autora.

Todo o seu conhecimento em Química Orgânica deverá ser utilizado para resolver essa questão e, com o que será visto nesta aula, você chegará a algumas propostas. Agora, você aprenderá o conceito de aromaticidade e verá como as descobertas e aplicações de teorias levaram à compreensão do que significa um composto ser aromático em termos de reatividade. Ao longo da aula, você aprenderá a identificar esses compostos e será apresentado a diversos exemplos dessa classe. Você também começará a entender a reatividade dessa classe tão interessante de compostos.

## Não pode faltar

O benzeno foi a molécula que começou a lançar clareza sobre a classe de compostos denominada aromáticos. Foi descoberto por Faraday em 1825, ao estudar resíduos oleosos formados em candeeiros da iluminação das ruas de Londres, que eram feitos utilizando óleo de baleia, de acordo com Solomons et al. (2013) e Klein (2016). Mas foi em 1834 que o químico alemão Eilhardt Mitscherlich (1794-1867) determinou que o benzeno era formado por 6 átomos de carbono e 6 átomos de hidrogênio. Esse dado foi obtido ao sintetizar o benzeno pelo aquecimento de ácido benzoico com óxido de cálcio e utilizar medidas de massa específica de vapor, segundo Solomons et al. (2013).

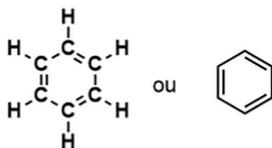


Essa descoberta deixou diversos químicos da época um tanto curiosos, devido ao baixo número de hidrogênios em relação aos átomos de carbono.

Em torno de 1860 ocorreu a publicação da teoria da ligação pela valência de Kekulé-Couper-Butlerov. Foi aplicada sistematicamente aos compostos até então descobertos, inclusive ao benzeno. O desafio era propor uma estrutura em que apenas 6 carbonos e 6 hidrogênios estivessem presentes, e cada átomo de carbono realizasse 4 ligações e cada átomo de hidrogênio, apenas 1. Caramori e Oliveira (2009) citam sobre a aromaticidade em sua revisão. Muitas histórias podem ser contadas sobre esse trabalho de elucidação estrutural, como uma dita pelo próprio Kekulé, que atribuiu sua proposta de o benzeno ser uma molécula cíclica a um sonho em que uma cobra comia o próprio rabo.

Nunca saberemos se esse sonho descrito por Kekulé realmente ocorreu, porém, a ideia de uma molécula ao qual seu átomo inicial e final se conectavam, que permitiu explicar a proporção 1:1 entre átomos de C e H. Aplicando a teoria da ligação pela valência nessa estrutura, as ligações duplas e simples se alternam, como apresentado na Figura 3.23.

**Figura 3.23** | Estrutura de Kekulé para o benzeno



Fonte: elaborada pela autora.

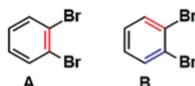


**Saiba mais**

A aplicação da teoria da valência a diversos compostos fez com que as moléculas fossem classificadas como alifáticas ou aromáticas. As **moléculas alifáticas** eram aquelas que se comportavam quimicamente como as gorduras, conceito que evoluiu para moléculas que se assemelham a alcanos, alcenos, alcinos e seus derivados. Já as **moléculas aromáticas** aquelas com uma relação carbono-hidrogênio baixa e perfumadas. Atualmente, moléculas aromáticas são as que apresentam aromaticidade (veremos daqui a pouco o que isso significa), mas não necessariamente odor característico.

A estrutura de Kekulé não estava exatamente correta. Ela se baseia no princípio de que temos no benzeno somente ligações simples e duplas alternadas. Desta maneira, compostos como o 1,2-dibromobenzeno deveriam existir como isômeros estruturais (Figura 3.24). Poderíamos ter os dois átomos de bromo ligados à mesma dupla-ligação (estrutura A) ou em ligações vizinhas (estrutura B). Mas isso não ocorre: na prática, os compostos A e B são idênticos.

**Figura 3.24** | Estrutura do 1,2-dibromobenzeno



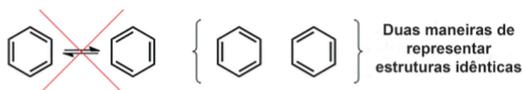
Fonte: elaborada pela autora.

Para solucionar esse impasse, Kekulé propôs que as duas estruturas estavam em equilíbrio ( $\rightleftharpoons$ ). Por muito tempo, essa ideia persistiu, porém hoje se sabe que não existe esse equilíbrio, pois não é possível constatar experimentalmente os isômeros.

### Atenção

O equilíbrio entre duas estruturas de benzeno, como proposto por Kekulé, não existe. Entretanto, a estrutura de Kekulé é a melhor maneira de representarmos a estrutura do benzeno e é utilizada até os dias atuais (Figura 3.25).

**Figura 3.25** | Representação do benzeno



Fonte: elaborada pela autora.

As ligações duplas do benzeno não apresentam a mesma reatividade que você estudou para  $C=C$ . O benzeno apresenta uma estabilidade maior que a esperada para alcenos, como representado na Figura 3.26.

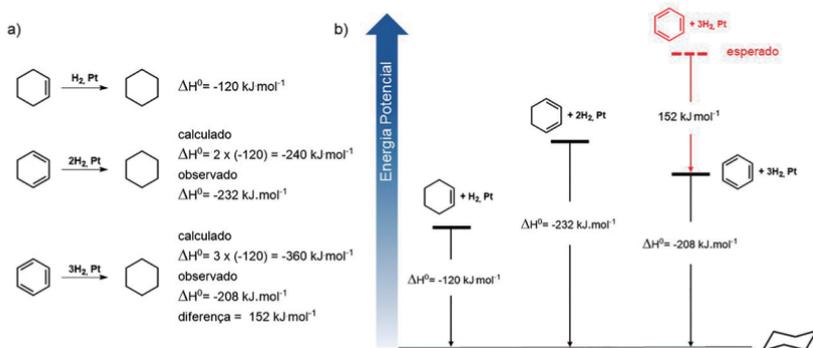
**Figura 3.26** | Estabilidade química do benzeno



Fonte: elaborada pela autora.

O benzeno apresenta maior estabilidade química e termodinâmica. Vamos comparar os dados de hidrogenação do ciclo-hexeno, 1,3-ciclo-hexadieno e do benzeno, como descrito na Figura 3.27a. Na hidrogenação de uma ligação dupla, o conteúdo energético ( $\Delta H^0$ ) é de  $-120 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Se as ligações duplas apresentarem o mesmo comportamento químico, a estimativa é que para duas ligações duplas (como no ciclo-hexadieno) será  $\Delta H^0 = 2 \times (-120) = -240 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . As análises experimentais ratificaram essa hipótese, fornecendo um resultado muito próximo ( $\Delta H^0 = -232 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Porém, isso não ocorre no benzeno, pois o valor da energia liberada é menor que o esperado.

Figura 3.27 | Benzeno: a) estabilidade termodinâmica; b) diagrama de energia



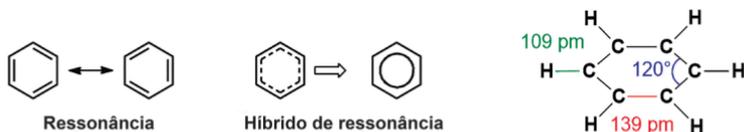
Fonte: elaborada pela autora.

Na Figura 3.27b fica evidente que a energia liberada na reação de hidrogenação é menor que a esperada, ou seja, que o benzeno é mais estável que o esperado. Esse valor a mais de estabilidade é chamado de **energia de estabilização** ou **energia de ressonância** e está relacionado com a aromaticidade.

Você pode encontrar duas explicações modernas para a estabilização apresentada pelo benzeno: pela teoria da ligação pela valência (que explica a ressonância) ou por orbitais moleculares. Por *ressonância* temos que quando há a possibilidade de duas ou mais estruturas de Lewis descreverem uma molécula e estas se diferenciam apenas na posição de seus elétrons, elas são estruturas de ressonância. O resultado dessas estruturas é o híbrido de ressonância. No benzeno, as duas estruturas de Kekulé diferem entre si exatamente na posição dos pares de elétrons, sendo, então, estruturas de ressonância que apresentam um híbrido,

que é a melhor representação da molécula (Figura 3.28). Medidas espectroscópicas estão de acordo com esse conceito, sendo a molécula de benzeno plana e com todas as ligações C-C idênticas, apresentando tamanho de 139 picômetros (pm). Esse valor é um pouco maior que o tamanho médio de uma ligação dupla (134 pm).

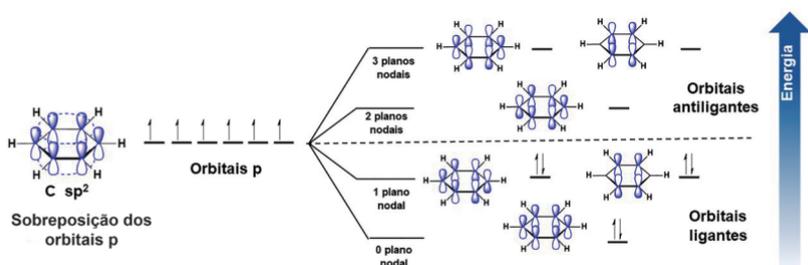
Figura 3.28 | Estabilidade do benzeno explicada pela teoria da ligação pela valência



Fonte: elaborada pela autora.

A **teoria de orbitais moleculares** é bem complexa matematicamente, então vamos nos ater a alguns pontos. Cada carbono do benzeno apresenta hibridização  $sp^2$ , estando todos os orbitais  $p$  alinhados em razão de a molécula ser plana. A combinação de 6 orbitais  $p$  leva à formação de 6 orbitais, 3 ligantes e 3 antiligantes. Como cada orbital ligante possui 2 elétrons, os 3 orbitais ligantes possuem 6 elétrons no total. Conforme podemos observar na Figura 3.29, a combinação dos 6 orbitais  $p$  leva à formação dos 3 orbitais ligantes, com estabilização dos 6 elétrons  $\pi$  (energia mais baixa que nos 3 orbitais sem combinação). Essa diminuição da energia é responsável pela estabilização do benzeno.

Figura 3.29 | Estabilidade do benzeno explicada pela teoria dos orbitais moleculares



Fonte: elaborada pela autora.

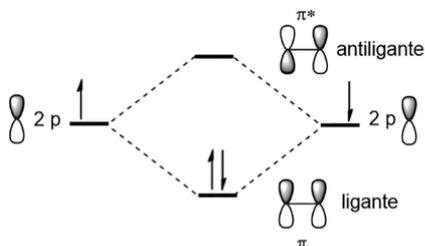


## Exemplificando

Temos que utilizar a teoria dos orbitais moleculares (OM) para explicar a estabilização do benzeno. Essa teoria consiste na combinação de orbitais atômicos para formar o mesmo número de orbitais moleculares,

sendo metade ligante e metade antiligante. Por exemplo, a combinação de 2 orbitais  $p$  leva à formação de 2 orbitais, um ligante ( $\pi$ ) e outro antiligante ( $\pi^*$ ), como na Figura 3.30.

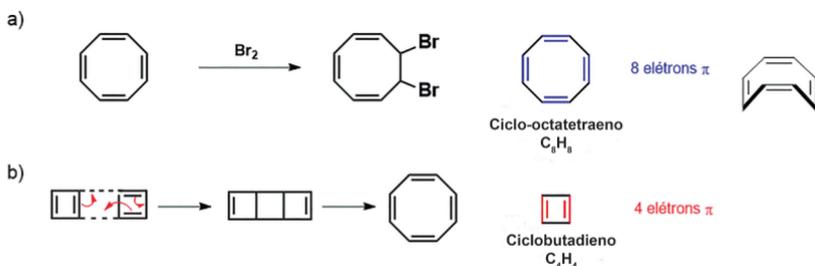
**Figura 3.30** | Orbitais moleculares em uma ligação  $\pi$



Fonte: elaborada pela autora.

Em 1911, Richard Willstätter (1872-1942) sintetizou pela primeira vez o ciclo-octatetraeno ( $C_8H_8$ ) e observou que este reagia em condições de adição a duplas-ligações (Figura 3.31a). Assim como o benzeno, esse composto apresenta duplas-ligações alternadas com ligações simples, mas por que não é tão estável quanto? O mesmo é observado para o ciclobutadieno ( $C_4H_4$ ). Embora tenha duas duplas alternadas, é uma espécie tão reativa que sofre dimerização via uma reação chamada Diels-Alder (Figura 3.31b).

**Figura 3.31** | Ciclo-octatetraeno e ciclobutadieno



Fonte: elaborada pela autora.

Teremos duplas alternadas com ligações simples em ciclos não é o único fator que determina a estabilização de um composto. A molécula precisa ser cíclica, plana e apresentar **(4n+2) elétrons  $\pi$** , onde  $n$  deve ser um número inteiro e positivo. Essa regra é conhecida como regra de Hückel. Um composto que segue a regra de Hückel é chamado **aromático**.

O ciclobutadieno apresenta 4 elétrons  $\pi$  (Figura 3.31b). Com isso, de acordo com a regra de Hückel, temos:  $4n + 2 = 4$  elétrons  $\pi$ . Resolvendo em  $n$ , encontraremos que  $n=1/2$ , definindo que este não é um composto aromático.



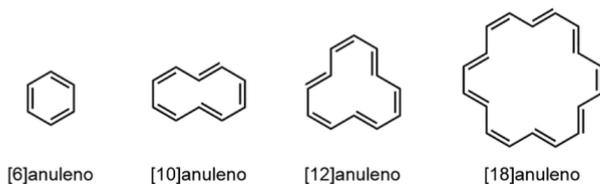
### Pesquise mais

A origem da regra de Hückel está na análise de orbitais moleculares dos ciclos avaliados. Uma maneira de explicar a aromaticidade é aplicando o ciclo de Frost. Para aprender sobre esse método, consulte as páginas 164 a 167 do capítulo 18, Compostos aromáticos, do seguinte livro:

KLEIN, D. **Química Orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016. v. 2. p. 154-195.

Outros compostos além do benzeno atendem aos requisitos e são classificados como aromáticos. O benzeno é um composto da classe dos anulenos, que são ciclos que contêm um sistema  $\pi$  altamente conjugado. O benzeno é um [6]anuleno, pois possui 6 átomos de carbono. Já o [10]anuleno, embora siga a regra de Hückel para o número de elétrons  $\pi$  (5 C = C, 10 elétrons  $\pi$ ,  $n = 2$ ), não é aromático, por não ser plano. O [14]anuleno segue a regra dos elétrons (5 C = C, 10 elétrons  $\pi$ ,  $n = 2$ )  $\pi$  e apresenta baixa distorção da planaridade, apresentando caráter aromático. O [18]anuleno também é aromático e segue a regra de Hückel (9 C = C, 18 elétrons  $\pi$ ,  $n = 4$ ). A Figura 3.32 mostra os anulenos mencionados.

Figura 3.32 | Anulenos aromáticos e não aromáticos



Fonte: elaborada pela autora.

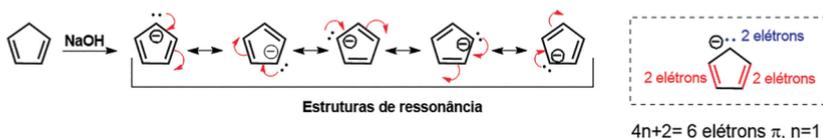


### Assimile

Para que um composto seja classificado como aromático, deve ser cíclico, plano e seguir a regra de Hückel ( $4n + 2$  elétrons  $\pi$ , sendo  $n$  um número inteiro e positivo).

O ciclopentadieno não é aromático, pois não apresenta um sistema conjugado. Porém, quando reage com uma base, leva à formação do ânion ciclopentadienila. Esse ânion é estabilizado por ressonância, mas apresenta uma estabilidade que não é explicada apenas por isso. Ao ter o hidrogênio abstraído, há a formação do ânion de carbono (um carbânion), onde o par de elétrons ocupa um orbital  $p$ . Com isso, no ânion ciclopentadienila, temos 6 elétrons em orbitais  $p$ , o que atende à regra de Hückel. Logo, sua estabilidade é explicada por ser um ânion aromático. Você pode observar essas afirmações na Figura 3.33.

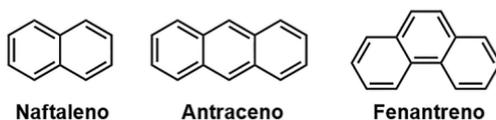
**Figura 3.33** | Ânion ciclopentadienila e aromaticidade



Fonte: elaborada pela autora.

Alguns compostos policíclicos também são aromáticos, como os exemplos na Figura 3.34.

**Figura 3.34** | Policíclicos aromáticos



Fonte: elaborada pela autora.



**Refleta**

Compostos cíclicos contendo heteroátomos também podem ser aromáticos. A aromaticidade pode afetar a basicidade desses compostos? Para ajudá-lo a pensar sobre isso, compare a piridina com pirrol (Figura 3.35), sabendo que o primeiro composto é mais básico.

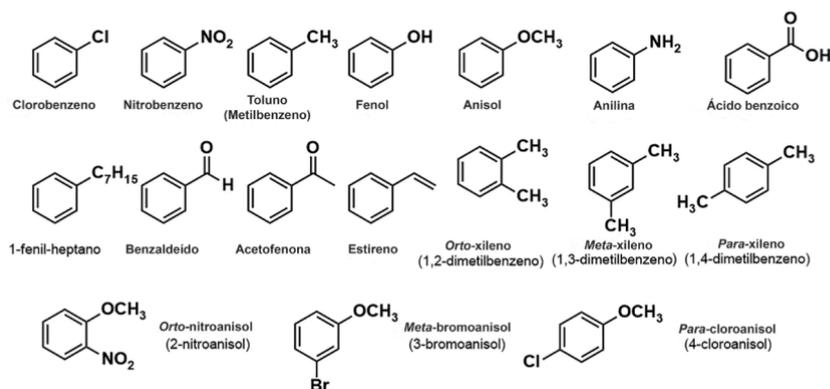
**Figura 3.35** | Estrutura do pirrol e da piridina



Fonte: elaborada pela autora.

O anel benzênico pode ser substituído; a nomenclatura desses compostos é dada pelo substituinte + benzeno. Se o substituinte é maior que o anel benzênico, a cadeia alifática é principal, sendo o nome do composto dado pelo grupo fenil como substituinte 1 (1-fenil-heptano). Muitos aromáticos substituídos apresentam nomes comuns aceitos pela IUPAC. Para compostos dissustituídos, usam-se os prefixos *orto*, *meta* e *para*, indicando a relação 1,2, 1,3 e 1,4, respectivamente. A Figura 3.36 mostra alguns exemplos de nomenclatura dos anéis benzênicos, sendo alguma delas a usual, que não é a recomendada pela IUPAC.

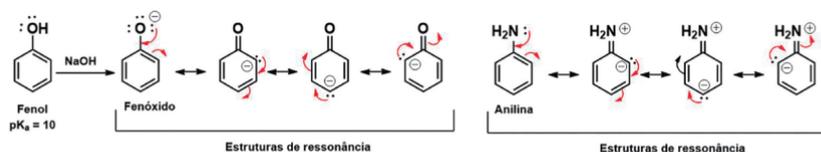
Figura 3.36 | Exemplos de compostos benzênicos e suas nomenclaturas



Fonte: elaborada pela autora.

Quando compostos aromáticos como o benzeno são substituídos por grupos que contenham pares de elétrons desemparelhados, ocorre o envolvimento desses pares com o sistema aromático. Este é o caso do fenóxido e da anilina (Figura 3.37) e essa ressonância explica a elevada acidez do fenol (com relação ao ciclo-hexanol) e a baixa basicidade da anilina (com relação à ciclo-hexanamina).

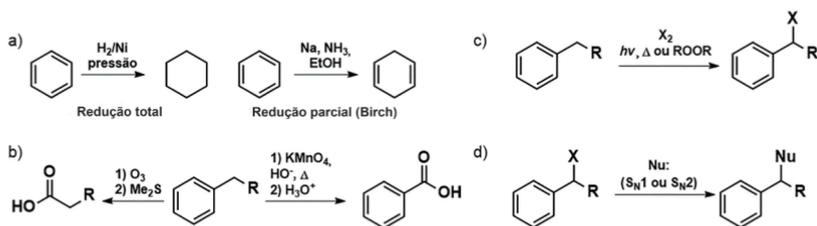
Figura 3.37 | Ressonância entre pares de elétrons de substituintes e de anéis benzênicos



Fonte: elaborada pela autora.

Vimos que compostos aromáticos não sofrem reações químicas facilmente, pois isso acarretaria a perda da aromaticidade. Por esse motivo, os anéis benzênicos podem ser reduzidos totalmente por  $H_2$  somente a altas pressões e na presença de catalisadores de Ni ou Pd, ou parcialmente, em condições de redução de Birch (Figura 3.38a). Além disso, substratos benzílicos ( $C_6H_5CHR_2$ ) sofrem reações de oxidação e são halogenados (Figuras 3.38b e 3.38c, respectivamente). Já haletos benzílicos ( $C_6H_5CH_2X$ ) sofrem facilmente reações de  $S_N$  e eliminação (Figura 3.38d).

**Figura 3.38** | Reações em benzeno: a) redução de benzeno; b) oxidação da posição benzílica; c) halogenação da posição benzílica; d) reações de haletos benzílicos.

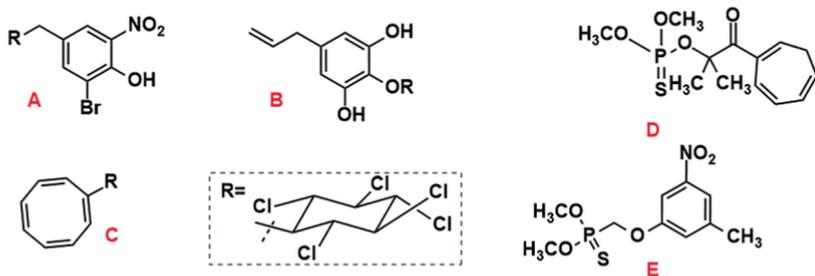


Fonte: elaborada pela autora.

## Sem medo de errar

Trabalhando em uma empresa de pesticidas, você foi encarregado de propor alterações em moléculas com atividade de pesticida, de modo que as novas moléculas sejam testadas como bactericidas para combater uma cepa que se tornou resistente. Seu gestor lhe passou uma lista com cinco compostos que devem ser derivatizados (Figura 3.22).

**Figura 3.22** | Moléculas com atividade pesticida que devem ser derivatizadas



Fonte: elaborada pela autora.

O composto *A* apresenta em sua estrutura um anel aromático contendo uma posição benzílica e um fenol (Figura 3.39). O anel aromático não sofre reações em condições padrões de adição à dupla-ligação, sendo necessárias condições especiais para que ocorram reações nele. Por isso, vamos pensar em realizar reações no fenol, que apresenta um hidrogênio ácido. Essa posição benzílica é especial, pois contém o grupo *R* ( $C_6H_6Cl_5$ ), que se repete em 3 compostos, podendo ser um dos responsáveis pela resposta biológica reportada, portanto uma oxidação da posição benzílica leva à perda desse grupo, o que não é aconselhável. Já uma halogenação abre caminho para diversas reações de substituição nucleofílica.

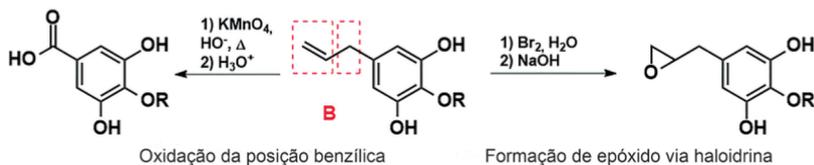
Figura 3.39 | Derivatizações propostas para a molécula *A*



Fonte: elaborada pela autora.

O composto *B* também apresenta uma posição benzílica; 2 fenóis que podem ser, por exemplo, alquilados e uma dupla-ligação (Figura 3.40). Você já conhece inúmeras reações de adição de eletrófilo à dupla-ligação e pode propor alguma delas. Neste caso, a oxidação benzílica não leva à perda de um grupo que aparenta ser importante, portanto pode ser realizada como proposta, assim como a halogenação dessa posição. Na Figura 3.40, temos algumas propostas selecionadas.

Figura 3.40 | Derivatizações propostas para a molécula *B*

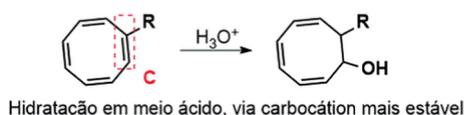


Fonte: elaborada pela autora.

A molécula *C* contém um ciclo-octatetraeno; como você viu, não é aromática, pois não segue a regra de Hückel ( $4n+2 = \text{elétrons } \pi$ ), já que possui **8 elétrons  $\pi$**  e, resolvendo para *n*, teremos  $n=3/2$ . Para

funcionalizar o anel, você deve realizar reações de adição eletrofílica à dupla-ligação, como hidratação em meio ácido (Figura 3.41).

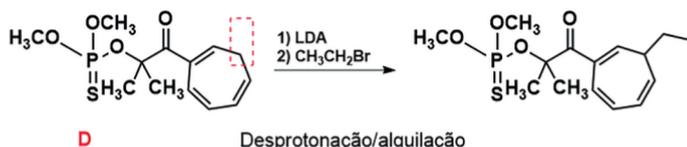
**Figura 3.41** | Derivatizações propostas para a molécula C



Fonte: elaborada pela autora.

A molécula *D* também não contém um anel aromático, mas é uma molécula com um hidrogênio ácido, já que a abstração de um próton do ciclo-heptatetraeno leva a um ânion aromático (Figura 3.42). Ao gerar esse ânion, você pode reagir com diferentes eletrófilos, por exemplo, alquilando o anel.

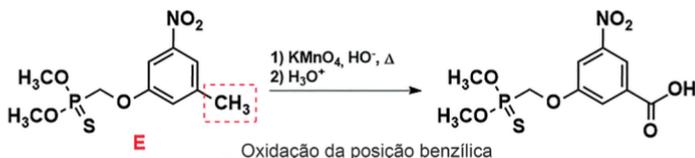
**Figura 3.42** | Derivatizações propostas para a molécula D



Fonte: elaborada pela autora.

A molécula *E* apresenta uma posição possível de ser derivatizada sem mexermos no anel aromático, que é a oxidação do substituinte metila (Figura 3.43).

**Figura 3.43** | Derivatização proposta para a molécula E



Fonte: elaborada pela autora.

Os anéis benzênicos das moléculas *A*, *B* e *E* podem sofrer redução de Birch. Todos os anéis das moléculas apresentadas podem sofrer hidrogenação na presença de catalisadores como o paládio e *A*, *B* e *E* exigirão elevadas pressões.

Com essas informações, você finaliza seu relatório de propostas de derivatização.

### Síntese de organometálicos

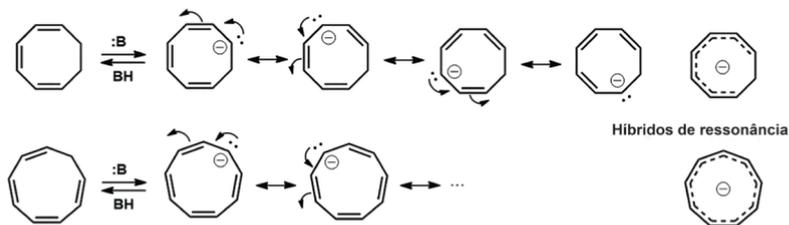
#### Descrição da situação-problema

Trabalhando em um laboratório de síntese de uma indústria farmacêutica, você está estudando as propriedades antitumorais de compostos organometálicos. Para isso, você precisa obter um padrão derivado ou do ciclo-octatetrieno ou do ciclo-nonatetraeno. A primeira etapa da rota é uma reação de desprotonação. Pensando em utilizar condições mais amenas possíveis, você deve optar pelo composto que será mais ácido, sabendo que o tamanho do anel a ser utilizado não afeta as características necessárias do produto obtido. Com base nesses critérios, você deve optar entre utilizar o ciclo-octatrieno ou o ciclo-nonatetraeno. Quais critérios você deve utilizar para prever a acidez relativa desses compostos?

#### Resolução da situação-problema

Você deve lembrar que compostos mais ácidos são aqueles que melhor estabilizam a carga negativa. Por isso, você deve pensar na estabilidade de cada um dos ânions desses compostos. Para o ânion do ciclo-octatrieno, você deve pensar que a carga negativa é estabilizada por ressonância, porém a presença de um carbono  $sp^3$  no anel faz com que essa ressonância não seja completa e esse composto não é aromático. Já para o ânion do ciclo-nonatetraeno, você evidencia que há ressonância da carga com as duplas-ligações, todos os carbonos são  $sp^2$ , a molécula é plana e obedece à regra de Hückel ( $4n + 2$ , em que  $n = 2$ , pois temos 10 elétrons  $\pi$ ). A Figura 3.38 mostra as estabilizações de cada um dos compostos.

Figura 3.38 | Estabilização dos ânions avaliados



Fonte: elaborada pela autora.

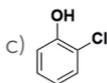
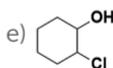
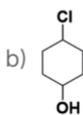
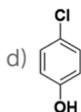
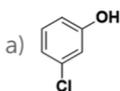
Como o ciclo-nonatetraeno leva a um ânion aromático (por isso esse ânion será mais estável), portanto será o composto mais ácido que você deve utilizar em sua síntese.

## Faça valer a pena

**1.** “Médicos, como Kurt Witthauer e Julius Wohlgemuth, da Universidade de Leiden, realizaram os primeiros estudos clínicos com o ácido acetilsalicílico. O primeiro a publicar seus achados foi Witthauer, no artigo “Aspirin ein neue Salicyl-preparat” (“Aspirina, um novo preparado salicílico”). Esses primeiros estudos demonstraram que o ácido acetilsalicílico possuía uma eficácia analgésica no alívio da dor de cabeça superior ao ácido salicílico.

Disponível em: <<http://www.aspirina.com.br/pt/sobre-aspirina/historia/>>. Acesso em: 17 fev. 2018.

O ácido acetilsalicílico apresenta em sua estrutura um anel benzênico com a relação *orto* entre seus substituintes  $-\text{CO}_2\text{H}$  e  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ . Assinale a alternativa a seguir que contém um composto aromático também com a relação *orto* entre os substituintes:



**2.** Os compostos aromáticos receberam esse nome em razão de os primeiros compostos isolados agrupados nessa classe apresentarem um aroma agradável. Esses compostos foram agrupados de acordo com suas características de baixa reatividade, se comparados a duplas-ligações isoladas e conjugadas.

A alternativa que contém um composto aromático é:



**3.** Compostos alifáticos, em uma definição moderna, são aqueles que se assemelham estruturalmente com alcanos, alcenos e alcinos, assim como seus derivados. Já compostos aromáticos se assemelham com o benzeno.

Ante reações com eletrófilos, a aromaticidade confere aos compostos \_\_\_\_\_ estabilidade que o esperado, se não ocorresse esse fenômeno. Um composto é aromático quando segue a regra de Hückel, é \_\_\_\_\_ e plana. Pelas duas teorias modernas (ligação pela valência e orbitais moleculares), todas as ligações C-C na estrutura de compostos aromáticos \_\_\_\_\_.

- a) maior, cíclica, não são equivalentes.
- b) menor, acíclica, não são equivalentes.
- c) maior, acíclica, são equivalentes.
- d) maior, cíclica, são equivalentes.
- e) mesma, acíclica, não são equivalentes.

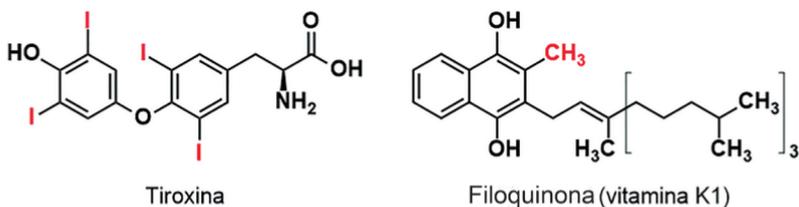
## Seção 3.3

### Substituição eletrofílica aromática

#### Diálogo aberto

Reações de substituição eletrofílica aromática são aquelas em que um átomo de hidrogênio do anel é substituído por um eletrófilo. Estão bastante presentes no seu dia a dia. Já notou que o sal de cozinha que você consome contém iodo? Isso ocorre para diminuir as doenças relacionadas ao desregulamento da tireoide. Essa importante glândula é controlada por uma molécula chamada tiroxina, que contém iodo em sua estrutura (Figura 3.39). Esses átomos de iodo são incorporados à molécula pela reação de substituição eletrofílica aromática, segundo Solomons e Fryhle e Johnson (2013). Outra molécula biológica que tem uma **reação de substituição eletrofílica aromática** na biossíntese, porém o grupo introduzido é um grupo alquila, é o filoquinona (Figura 3.40), de acordo com Basset et al. (2015). Esse composto é a vitamina K1. O grupo de vitaminas K apresenta importante atividade anticoagulante.

Figura 3.39 | Tiroxina e filoquinona

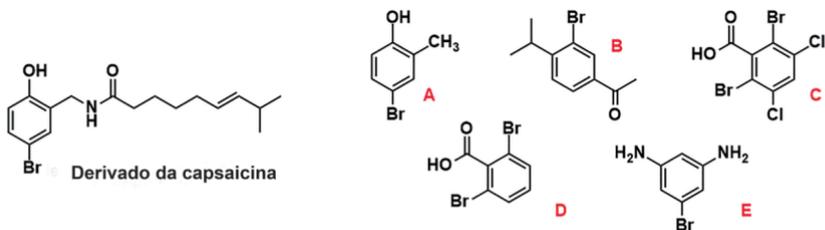


Fonte: elaborada pela autora.

No setor de pesquisa e desenvolvimento de uma empresa que está estudando moléculas com atividade pesticida, você precisa trabalhar na síntese de blocos precursores para obter moléculas complexas com atividade bactericida. Essas moléculas contêm como núcleo básico sistemas aromáticos polissubstituídos e você deve propor a síntese desses compostos utilizando como matérias-primas o benzeno e o fenol, que a empresa possui em grandes quantidades. A Figura 3.40 traz um exemplo de composto bactericida

de interesse da empresa e quais os blocos de construção que devem ser obtidos. Qual é a reatividade do benzeno? Quais grupos podem ser inseridos como substituinte? Após inserir um dos grupos, como prever a orientação relativa da segunda substituição?

**Figura 3.40** | Exemplo de composto bactericida e blocos de construção a serem sintetizados



Fonte: elaborada pela autora.

Para auxiliá-lo a resolver esse problema, nesta seção você aprenderá as reações empregadas para introduzir halogênios ao anel benzênico, assim como o grupo nitro e sulfonila. Você também estudará as reações de alquilação e acilação de Friedel-Crafts e aprenderá os efeitos de diversos substituintes no anel, assim como em qual posição do anel ocorrerá a reação.

Bons estudos!

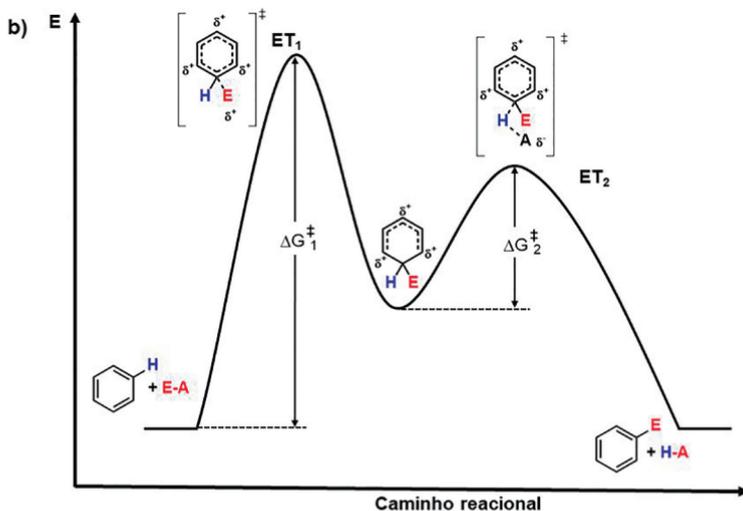
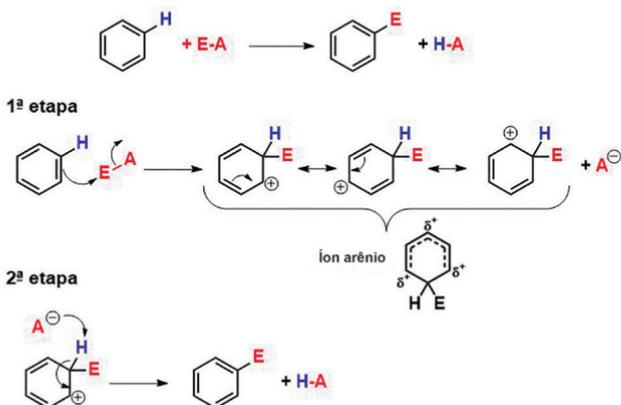
## Não pode faltar

Você se lembra de que ligações duplas de alcenos atacam espécies eletrofílicas com relativa facilidade, levando a produtos de adição eletrofílica? O benzeno, embora bem menos reativo, também ataca espécies eletrofílicas, porém, para que reaja, são necessárias condições especiais, que incluem deixar a espécie eletrofílica ainda mais reativa, comumente utilizando ácidos de Lewis (AL). Essa é uma das principais reações que os compostos aromáticos sofrem, a chamada **reação de substituição eletrofílica aromática (SEAr)**. Nessa reação, uma espécie eletrofílica é adicionada a um anel aromático, como o benzeno. Diferentemente da reação de alcenos, o produto obtido não é de adição, e sim de adição-eliminação, ocorrendo a troca de um dos hidrogênios do anel pelo eletrófilo (Figura 3.41a). A primeira etapa de uma reação de SEAr ocorre de

maneira análoga aos alcenos: os elétrons  $\pi$  atacam a espécie eletrofílica, formando uma espécie carregada positivamente. No benzeno, essa espécie é chamada **ion arênio** e possui três estruturas de ressonância (Figura 3.41a, primeira etapa). Em uma segunda etapa, para que seja restabelecida a aromaticidade, ocorrem a abstração do hidrogênio e a formação do produto.

**Figura 3.41** | Substituição eletrofílica aromática: a) reação e mecanismo proposto; b) diagrama de energia

a)

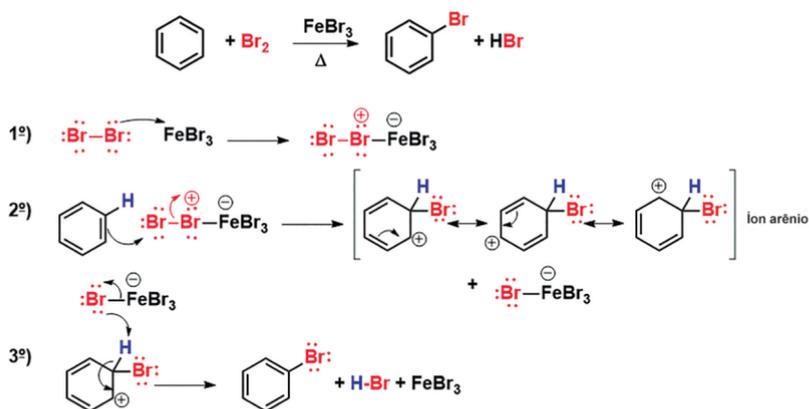


Fonte: elaborada pela autora.

Na primeira etapa, temos a quebra da aromaticidade e esta é a etapa lenta da reação. Após a formação do íon arênio, ocorre a abstração do hidrogênio e a aromaticidade é restabelecida. Você pode observar as energias relativas dessas etapas no diagrama da Figura 3.41b.

Vimos anteriormente que  $\text{Br}_2$  não reage com benzeno nas mesmas condições de alkenos, e para que reações de SEAr ocorram, é necessário que as espécies que serão atacadas sejam altamente eletrofílicas. Por isso, para termos uma **reação de halogenação** do benzeno, é necessário utilizarmos um ácido de Lewis, como o  $\text{FeBr}_3$  ou o  $\text{AlCl}_3$ . Na Figura 3.42, temos o mecanismo da bromação de benzeno, em que o ácido de Lewis reage com bromo formando uma espécie bastante eletrofílica ( $\text{Br}-\text{Br}^+-\text{Fe}-\text{Br}_3$ ). As etapas seguintes ocorrem como na Figura 3.41a.

**Figura 3.42** | Reação de bromação do benzeno e mecanismo proposto



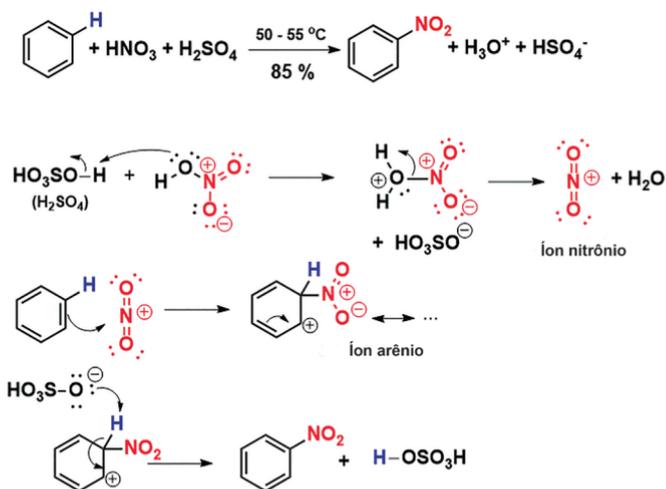
Fonte: elaborada pela autora.

A fluoração de anéis aromáticos é tão rápida que ocorre mais de uma vez e, devido à energia liberada, requer equipamentos especiais. A formação de iodo benzeno não ocorreria via SEAr.

Para realizar a **reação de nitratação do benzeno**, devemos utilizar uma mistura de ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) e ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) (Figura 3.43). Nessa reação, o eletrófilo é o íon nitrônio ( $\text{O}=\text{N}^+=\text{O}$ ), formado pela reação ácido-base entre  $\text{HNO}_3$  e  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Pode parecer estranho duas espécies conhecidas por sua acidez reagirem como par ácido/base, mas lembre-se de que algumas espécies são anfipróticas, como o  $\text{HNO}_3$ , que pode ser ácido em meio aquoso ou

básico ao ser protonado por um ácido mais forte, como o  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Após a etapa de protonação, o ácido nítrico se dissocia, formando o eletrófilo, que reagirá com o benzeno pelo mesmo mecanismo descrito na Figura 3.41a.

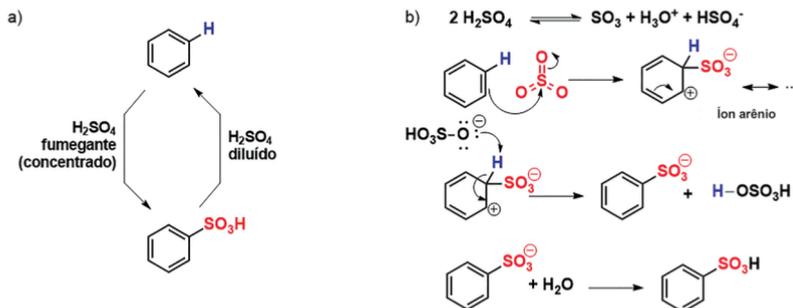
**Figura 3.43** | Reação de nitração do benzeno e mecanismo proposto



Fonte: elaborada pela autora.

A **reação de sulfonação** do benzeno ocorre em equilíbrio: em meio de ácido sulfúrico concentrado, temos a formação de produtos sulfonados que, ao reagirem em meio ácido diluído, levam à formação do produto sem o grupo sulfônico (Figura 3.44a). O eletrófilo dessa SEAR é o trióxido de enxofre, formado a partir da reação ácido-base entre duas moléculas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Figura 3.44b).

**Figura 3.44** | Reação de sulfonação do benzeno: a) equilíbrio; b) mecanismo proposto

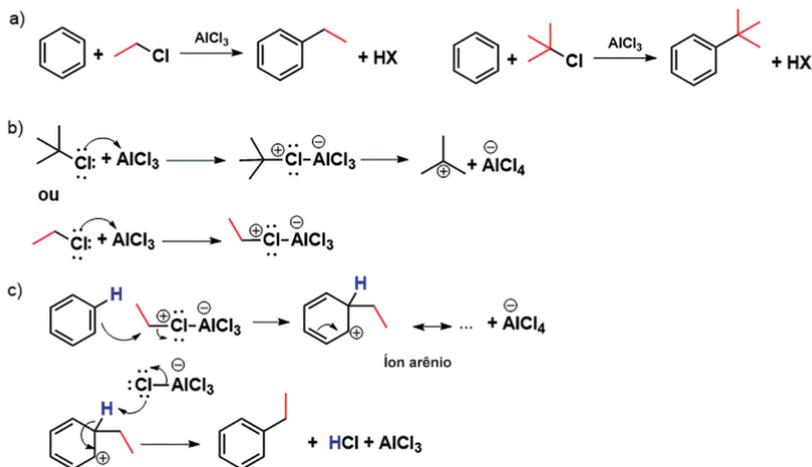


Fonte: elaborada pela autora.

A possibilidade de obter uma espécie não sulfonada a partir da sulfonada é bastante útil em síntese orgânica, pois podemos colocar o grupo sulfônico e, posteriormente, removê-lo quando pertinente.

A reação de **alquilação de Friedel-Crafts** permite a introdução de grupos alquila em anéis aromáticos (Figura 3.45a). Haletos de alquila não são suficientemente eletrofílicos para reagirem com o benzeno, sendo utilizado ácido de Lewis para formar um carbocátion (**haletos 2º e 3º**) ou um complexo haleto-AL (**haleto 1º**) (Figura 3.45b).

**Figura 3.45** | Alquilação de Friedel-Crafts: a) exemplos; b) formação das espécies que atuarão com eletrófilos; c) mecanismo proposto para a introdução do grupo etila



Fonte: elaborada pela autora.

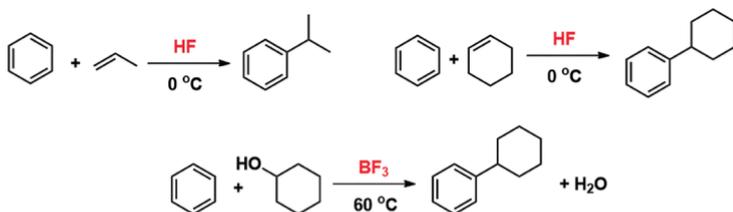
Nessa reação, precisamos nos ater a alguns pontos importantes: a) somente reagem haletos de alquila (haleto ligado a carbono  $sp^3$ ); haletos de arila e vinila não são reativos. Isso ocorre em razão de o anel atuar como nucleófilo e o haleto de alquila ativado como eletrófilo, em uma reação de  $S_N$ . b) após a inserção de um grupo alquila, outra alquilação pode ocorrer. Grupos alquila doam densidade de carga para o anel, deixando-o mais reativo. c) de um modo geral, benzenos substituídos com grupos como nitro não sofrem reações de alquilação, porque diminuem a reatividade do anel. d) quando temos a formação de carbocátions, podem ocorrer rearranjos.

Em reações de alquilação de Friedel-Crafts, além dos AL citados, outras condições que levem à formação de carbocátions podem ser utilizadas.



Veja exemplos de alquilações do benzeno em diferentes condições na Figura 3.46.

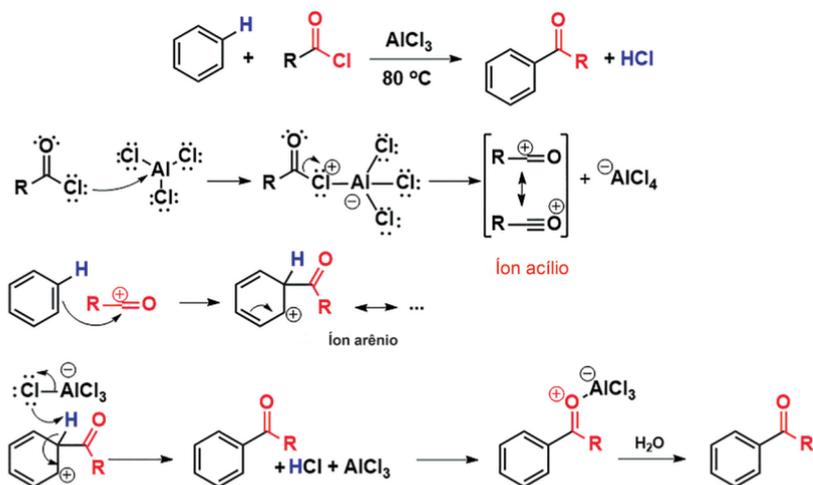
**Figura 3.46** | Outras condições reacionais para alquilação de Friedel-Crafts



Fonte: elaborada pela autora.

A reação de **acilação de Friedel-Crafts**, por sua vez, insere grupos acila (que contém a função carbonila - C = O) no anel aromático (Figura 3.47). Nessa reação, o agente acilante é produto da reação de cloretos de ácido com ácidos de Lewis. Nos dois casos, ocorre a formação do íon acílio, espécie bastante eletrofílica. Após concluída a reação de acilação, ocorre a formação de um complexo com o ácido de Lewis, que só é quebrado com a adição de água. O íon acílio também pode ser formado a partir de anidridos de ácido.

**Figura 3.47** | Acilação de Friedel-Crafts



Fonte: elaborada pela autora.

Assim como as reações de alquilação, a acilação de Friedel-Crafts não ocorre em benzenos substituídos com grupos que retiram elétrons do anel ( $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ , ...) ou que contenham pares de elétrons não ligantes ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NR}_2$ ).

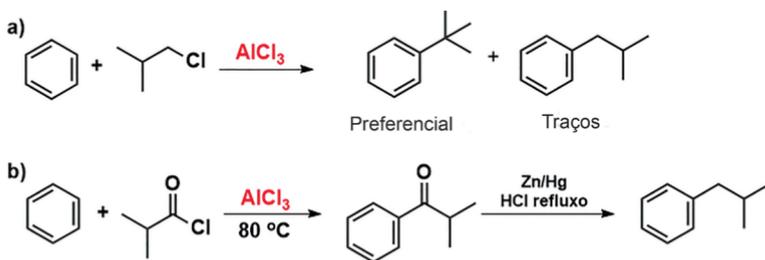


Refleta

Grupos contendo nitrogênio com elétrons não ligantes ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NR}_2$ ) não desativam o anel. Por que não podem ser utilizados em reações de acilação? Qual reação ocorre entre o nitrogênio e o AL empregado?

Em anéis aromáticos, a reação de acilação é uma excelente opção para obter compostos dificilmente obtidos por reações de alquilação em que ocorre rearranjo de carbocátions (Figura 3.54a). Essa estratégia é possível uma vez que o grupo carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ) pode ser reduzido a  $\text{CH}_2$  pela redução de Clemmensen ( $\text{Zn}(\text{Hg})$ ,  $\text{HCl}$ , refluxo) (Figura 3.48b).

**Figura 3.48** | Obtenção de produtos de alquilação: a) alquilação com rearranjos; b) produto de alquilação via sequência acilação-redução de Clemmensen



Fonte: elaborada pela autora.

Vimos que a alquilação de Friedel-Crafts ocorre comumente com a adição de mais de um grupo alquila, ou ainda que a alquilação e acilação do benzeno não ocorrem quando temos no anel um grupo nitro. Isso porque diferentes grupos apresentam diferentes influências na reatividade de anéis aromáticos, doando ou retirando densidade de carga do anel. Grupos substituintes afetam a estabilidade do íon arênio, afetando também a estabilidade do estado de transição que leva à formação desse íon. Com isso, grupos que aumentam a densidade de carga do anel estabilizam a carga positiva

do íon arênio, sendo a energia de ativação menor que a necessária no benzeno (apenas com H). Grupos que diminuem a densidade de carga do anel desestabilizam a carga positiva do intermediário e apresentam uma energia de ativação maior que a necessária para obter íon arênio, contendo apenas átomos de hidrogênio como substituintes. Como qualquer efeito que diminua a energia do estado de transição leva a um aumento da velocidade, anéis benzênicos substituídos com grupos doadores reagem mais rápido que o anel benzênico substituído apenas por H. Por esse motivo, são denominados grupos ativadores. Já grupos retiradores levam a uma diminuição da velocidade, por aumentarem a energia de ativação. Por esse motivo, são denominados grupos desativadores.

Podemos explicar essa ativação ou desativação por dois efeitos: indutivo e mesomérico. O **efeito indutivo** corresponde à doação ou atração de elétrons que resulta de um dipolo próximo; pode ser do tipo positivo (**+I**), quando ocorre a doação de densidade eletrônica para o anel, ou do tipo negativo (**-I**), quando temos grupos eletronegativos que diminuem a densidade do anel aromático. Grupos como o **CF<sub>3</sub>** ligados ao anel aromático removem densidade de carga, já grupos alquila doam por efeito indutivo. O **efeito mesomérico** corresponde ao efeito de ressonância; grupos que doam elétrons por ressonância apresentam efeito **+M**, enquanto grupos que removem elétrons por ressonância, **-M**. O grupo hidróxi é um exemplo de efeito **+M**, enquanto o grupo nitro, **-M**. O efeito mesomérico é mais forte que o efeito indutivo, pois ocorre a doação/remoção de elétrons, levando a polos negativos ou positivos no anel, enquanto o outro efeito é apenas de indução.



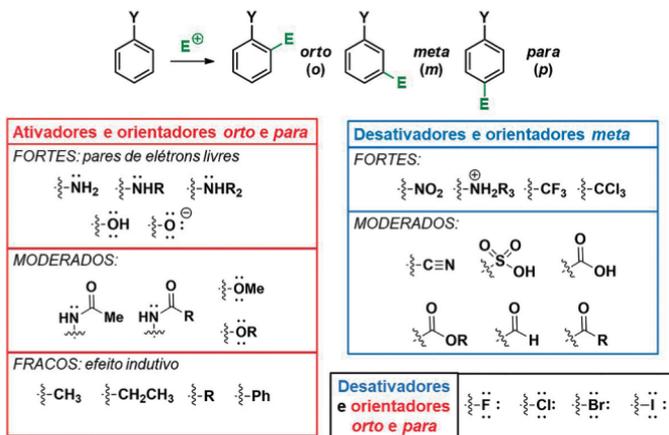
### Atenção

O efeito mesomérico é mais relevante que o efeito indutivo.

Além de afetar a velocidade da reação, grupos substituintes também orientam a posição em que ocorrerá a segunda SEAr. Podemos prever quais grupos são ativadores e desativadores e quais posições orientam, podendo dividir os grupos em ativadores, que orientam a segunda reação em *orto* e *para*, e desativadores, que orientam a entrada do segundo grupo na posição *meta*. Temos um terceiro grupo que é formado pelos halogênios; são

desativadores e orientam o segundo grupo nas posições *orto* e *para*. A Figura 3.49 mostra exemplos desses 3 grupos.

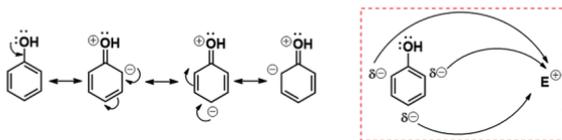
**Figura 3.49** | Grupos ativadores e desativadores que orientam em diferentes posições



Fonte: elaborada pela autora.

A orientação da posição pelos grupos ativadores ocorre pela entrada do eletrófilo induzida na posição que teve aumento da densidade de carga pelos efeitos **+I** e **+M**. O efeito mesomérico é mais visual, pois conseguimos representar o movimento de elétrons, como vamos analisar na Figura 3.50. Para o fenol, o par de elétrons do oxigênio está em ressonância com o anel aromático; isso faz com que nas estruturas de ressonância tenhamos cargas negativas nas posições *orto* e *para*. O híbrido de ressonância dessas estruturas apresenta cargas parciais negativas nessas posições e estas deverão atacar o eletrófilo na segunda SEAr.

**Figura 3.50** | Orientações *orto* e *para* ao grupo hidróxi

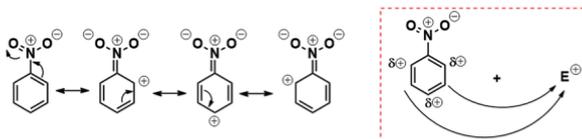


Fonte: elaborada pela autora.

A orientação da posição de entrada do eletrófilo, quando temos um anel substituído com grupos retiradores, ocorre na posição *meta* ao substituinte, pois encontra-se com maior densidade eletrônica em relação às demais. Veja as estruturas de ressonância que temos para o nitrobenzeno na Figura 3.51. Devido à carga positiva do substituinte,

as estruturas de ressonância possuem cargas positivas nas posições *orto* e *para*. No híbrido de ressonância, fica evidente que as posições *meta* são menos afetadas, por isso, nessas posições, ocorrerá a SEAr.

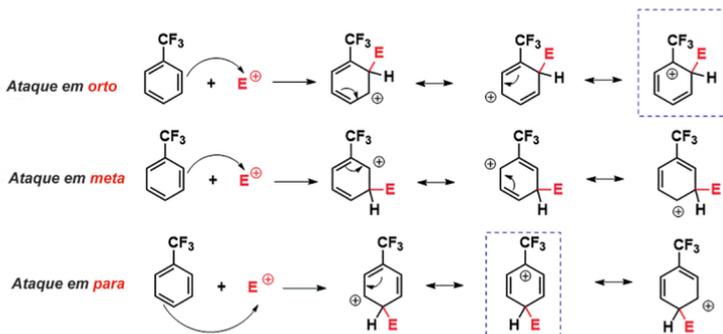
**Figura 3.51** | Orientação *meta* ao grupo nitro



Fonte: elaborada pela autora.

Como mencionado, para os grupos com efeito mesomérico, as análises de carga são bastante evidentes, como vimos nas Figuras 3.50 e 3.51. Porém, para efeito indutivo, isso não ocorre tão facilmente. Outro tipo de análise do substituinte que pode ser feito é considerarmos o mecanismo da primeira etapa, já que o ataque em cada uma das posições terá uma energia de ativação e o menos energético será o preferencial. Na Figura 3.52 fizemos os três caminhos reacionais seguindo o mecanismo apresentado na Figura 3.41. Para o ataque em *orto* e *para*, observe que a carga positiva do íon arênio fica no carbono diretamente ligado ao substituinte **CF<sub>3</sub>** (marcados em azul). Devido a esse grupo ser um forte retirador de elétrons por efeito indutivo, o carbono do anel a que ele está ligado é deficiente em carga e gera uma carga positiva nesse mesmo carbono; é um processo bastante energético. Apenas em *meta* isso não ocorre, sendo esse caminho preferencial. Se você realizar a mesma análise com o etano como grupo substituinte, por exemplo, verá que seu efeito **+I** estabiliza essa carga, sendo os ataques em *orto* e *para* os preferenciais.

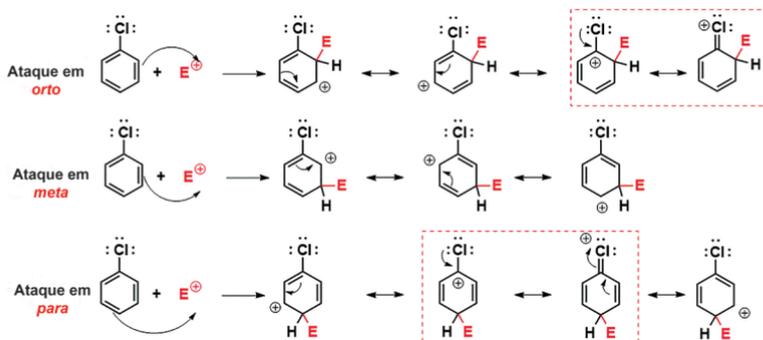
**Figura 3.52** | Trifluorometilbenzeno em SEAr: orientação *meta*



Fonte: elaborada pela autora.

Já vimos grupos doadores e retiradores de carga e suas orientações, porém átomos de halogênio (F, Cl, Br e I) não se enquadram em nenhum deles, apresentando um efeito diferenciado: são desativadores, mas orientam *orto* e *para*. Para os halogênios, o efeito indutivo se sobrepõe ao mesomérico; isso significa que apresentam um efeito  $-I$  que diminui a reatividade do anel e um efeito  $+M$ , estabilizando o íon arênio, formado quando o ataque ocorre nas posições *orto* e *para*. A Figura 3.53 mostra o efeito do átomo de cloro, sendo válido para outros halogênios. Você precisa ter bem claro que qualquer um dos três caminhos é mais energético que a mesma reação no benzeno, sem substituintes, porém, entre eles, os caminhos em que o efeito mesomérico do halogênio ocorre (*orto* e *para*) são favorecidos com relação àquele em que não ocorre estabilização.

**Figura 3.53** | SEAr no cloro benzeno: efeitos mesoméricos com orientação em *orto* e *para*



Fonte: elaborada pela autora.



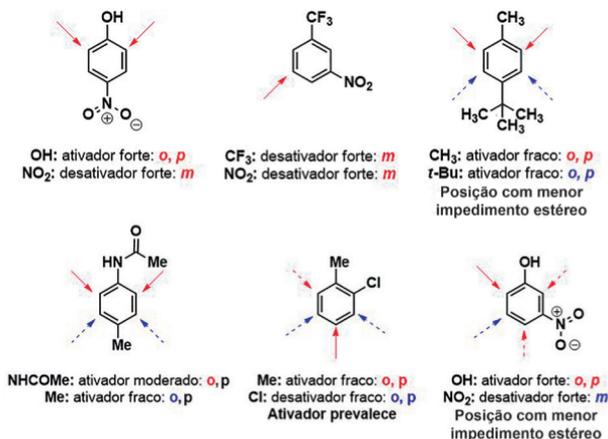
### Assimile

Em reações de SEAr, grupos retiradores diminuem a reatividade do anel benzênico e orientam *meta*. Já grupos doadores aumentam a reatividade do anel e orientam *orto* e *para*. Os halogênios formam um terceiro grupo, são desativadores e orientadores *orto* e *para*.

Substituintes múltiplos podem atuar de maneira convergente ou divergente na orientação de outra SEAr. Quando forem convergentes, os dois efeitos levarão ao mesmo produto. Quando forem divergentes, devemos considerar que, em geral, o efeito mesomérico se sobrepõe ao efeito indutivo, sendo o positivo mais importante. Outro fator importante que deve ser considerado é o

impedimento estéreo, pois pode ser determinante com relação à preferência por um ou outro produto. A Figura 3.54 mostra alguns exemplos de efeitos que convergem ou divergem.

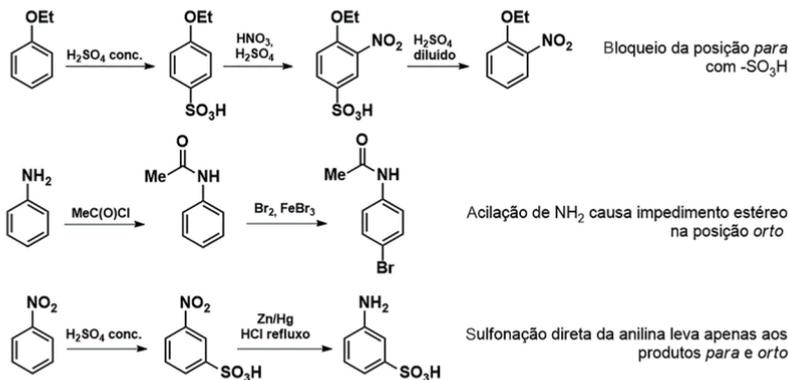
**Figura 3.54** | SEAr em benzenos dissustituídos, em que as setas inteiras indicam onde ocorre a reação e setas tracejadas são os efeitos secundários



Fonte: elaborada pela autora.

Para obtermos produtos com a relação desejada, podemos utilizar grupos bloqueadores. Um deles é o grupo sulfônico, introduzido na sulfonação, que pode ser removido facilmente em meio ácido diluído. Ou ainda podemos transformar grupos após a segunda reação, fazendo com que a substituição ocorra na posição requerida. Algumas estratégias de síntese estão na Figura 3.55.

**Figura 3.55** | Estratégias de síntese em SEAr



Fonte: elaborada pela autora.



Você pode visualizar outras estratégias de síntese como



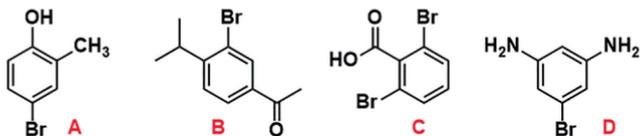
$\text{PhCH}_3 \xrightarrow{1) \text{KMnO}_4, \text{NaOH, "}; 2) \text{H}_3\text{O}^+} \text{PhC(O)OH}$ , assim como outras análises de anéis benzênicos dissustituídos nas páginas 229-232 do capítulo 19, Reações de substituição aromática, no seguinte livro:

KLEIN, D. **Química Orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016. v. 2. p. 196-1252.

## Sem medo de errar

Você está trabalhando no setor de pesquisa de desenvolvimento de uma empresa de pesticidas e tem como tarefa propor a síntese de blocos de construção (Figura 3.56) que serão utilizados na síntese de moléculas com atividade bactericida. Como matéria-prima, você tem disponíveis benzeno e fenol.

Figura 3.56 | Alvos sintéticos: construção de blocos de construção



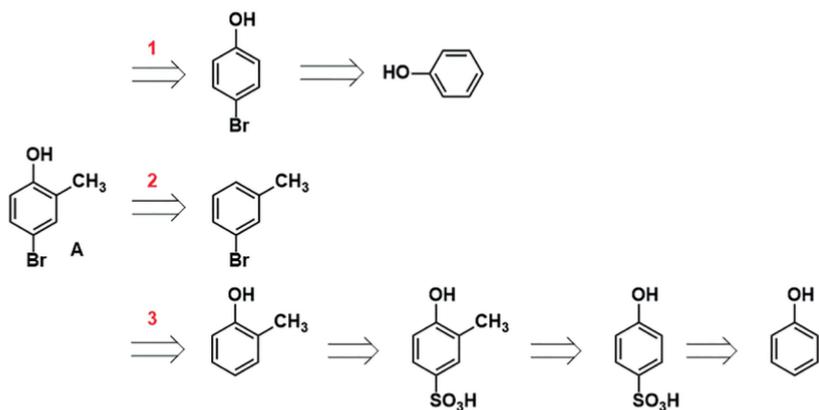
Fonte: elaborada pela autora.

Para elaborar seu relatório, você deve propor as sínteses dessas moléculas. Para isso, você deve avaliar qual a melhor rota sintética para a obtenção de cada uma delas. Um jeito de realizar essa análise é utilizando a retró síntese. Essa análise indicará o melhor caminho e, com base nele, propor as rotas de síntese desses compostos.

Para o composto A, temos três caminhos possíveis (Figura 3.57). No caminho 1, o último grupo a ser inserido é o  $\text{CH}_3$ , por uma reação de alquilação de Friedel-Crafts. O composto *p*-bromofenol pode ser obtido pela halogenação do fenol. Essa etapa ocorre com a mistura de produtos *orto* e *para*. O caminho 2 exige uma introdução do grupo OH, etapa difícil de ser realizada por uma SEAr, contornado pelo fato de você ter disponível o fenol como matéria-prima.

O caminho 3 utiliza um grupo bloqueador para que a etapa de alquilação ocorra com a orientação adequada, sendo necessárias duas etapas adicionais, o caminho mais longo. Com essa análise, o caminho mais curto é o 1. A sequência de reações, partindo do fenol, deve ser a halogenação (separação dos produtos *orto* e *para*) e a alquilação de Friedel-Crafts.

Figura 3.57 | Análise retrossintética da molécula A

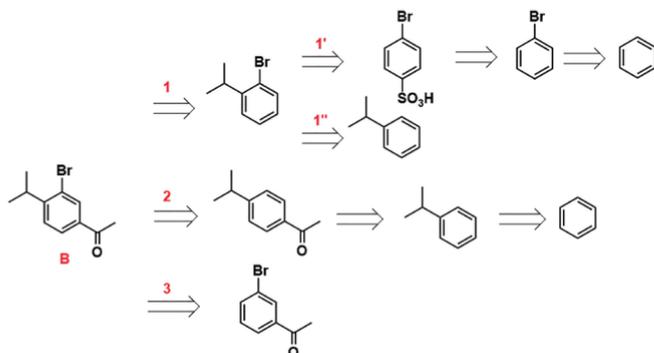


Fonte: elaborada pela autora.

Para a molécula B, também temos três caminhos, e em cada um deles é introduzido um dos grupos na última etapa (Figura 3.58). O caminho 3 é descartado, pois deveria ocorrer uma alquilação de um anel benzênico desativado. O caminho 1 tem como última etapa uma acilação de Friedel-Crafts com orientação *para* ao grupo ativador fraco, o que é plausível. O composto 1-bromo-2-isopropil-benzeno será obtido do isopropilbenzeno em baixo rendimento, pois, por impedimento estéreo, a halogenação desse substrato deveria ocorrer na posição *para* e não *orto*. Para obter o 1-bromo-2-isopropil-benzeno do bromobenzeno, você deve bloquear a posição *para*, que seria preferencialmente alquilada por impedimento estéreo da posição *orto*. O caminho 2 envolve como última etapa uma halogenação na posição *meta* ao grupo carbonila e *orto* ao grupo alquil, sendo efeitos convergentes. Como a orientação entre os grupos é *para*, você deve inserir primeiramente o grupo alquila e depois o grupo acila. Desta forma, partindo do benzeno, você deve propor uma alquilação de Friedel-

-Crafts, seguida de uma acilação e halogenação, o caminho mais curto e eficiente.

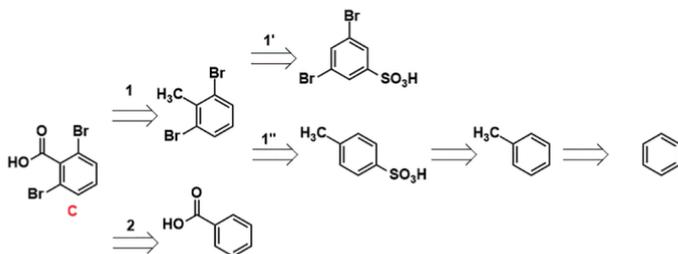
Figura 3.58 | Análise retrossintética da molécula B



Fonte: elaborada pela autora.

Para a molécula C, temos 2 caminhos para a última etapa (Figura 3.59): o caminho 1 tem a oxidação de um grupo metila a ácido carboxílico e o caminho 2, uma halogenação do ácido benzoico. Em 2, o grupo C(O)OH é desativador, portanto orienta ataque em *meta* e não em *orto* como necessário, sendo descartado. O caminho 1 tem duas possibilidades, em 1', temos como última etapa uma alquilação, porém a presença de dois grupos bromo deixa o anel desativado, e a alquilação desejada deveria ocorrer na posição mais impedida, não sendo uma análise produtiva. O caminho 1'' envolve a di-halogenação de tolueno, que contém a posição *para* bloqueada. Desta forma, a síntese a partir do benzeno deve ser realizada com uma alquilação, seguida de sulfonação, halogenação (com excesso de bromo e um AL) e remoção do grupo ácido sulfônico. Por último, a oxidação do grupo metila deve ser realizada.

Figura 3.59 | Proposta retrossintética para obtenção da molécula C



Fonte: elaborada pela autora.

O composto *D* apresenta a análise mais simples. O grupo  $\text{NH}_2$  pode ser obtido do grupo nitro, por redução. Então, devemos escolher qual etapa realizar primeiro, halogenação seguida de nitração ou nitração seguida de halogenação. Como o grupo nitro orienta *meta* e o *bromo* orienta *orto* e *para*, a sequência reacional deve ser dupla nitração, seguida de halogenação e redução do grupo nitro.

Com essas propostas no seu relatório, você já tem propostas de síntese para obter compostos-alvo.

## Avançando na prática

### Síntese de corantes

#### Descrição da situação-problema

Você está trabalhando em uma empresa que sintetiza corantes para a indústria têxtil. Uma das rotas utilizadas para a obtenção de corantes envolve a reação entre fenol e um sal de arenodiazônio ( $\text{RC}_6\text{H}_4\text{N}^+ \equiv \text{N Cl}^-$ ), sendo o grupo diazo o eletrófilo da SEAr. Compostos diazo, por sua vez, são obtidos de anilinas (Figura 3.60). A conjugação encontrada nessas estruturas é responsável por sua cor; desta forma, grupos doadores ou retiradores no anel aromático alteram a coloração da molécula. Visando obter diferentes cores para esses corantes, você deve propor a síntese de anilinas substituídas a serem convertidas em azocompostos aplicados na síntese de corantes. Seu relatório deve conter rotas de obtenção desses compostos.

Figura 3.60 | Síntese de azocorantes



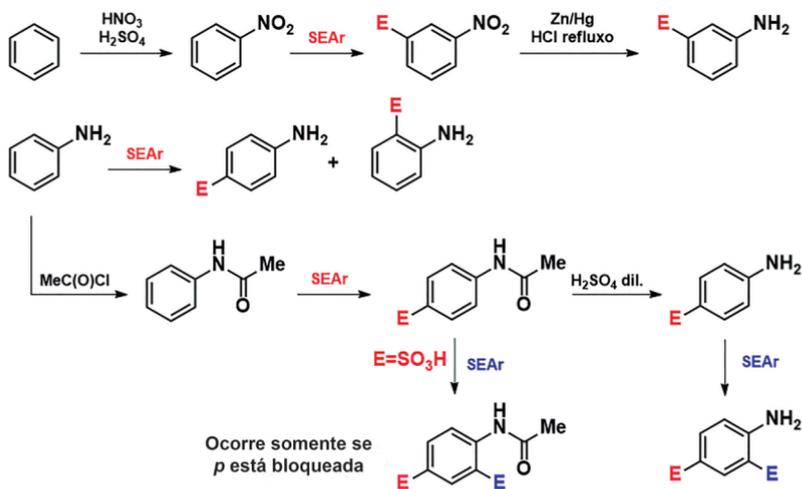
Fonte: elaborada pela autora.

#### Resolução da situação-problema

Para variar a cor dos corantes obtidos, sua tarefa é propor a síntese de diferentes anilinas, que serão convertidas em sais de diazônio e,

posteriormente, em compostos diazo. Para isso, você pode propor reações de SEAr no nitrobenzeno, com entrada de um substituinte na posição *meta* e posterior redução do  $\text{NO}_2$  a  $\text{NH}_2$ , ou reações de SEAr na anilina, com entrada de diferentes grupos nas posições *orto* e *para*. Para bloquear a posição *orto*, você pode utilizar a acilação de anilina. Para bloquear a posição *para*, você pode *N*-acilar a anilina, adicionar  $\text{SO}_3\text{H}$  via SEAr com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, remover o grupo acila ligado ao nitrogênio e, então, reagir a posição *orto* em outra SEAr. Um resumo dessas três propostas está na Figura 3.61, em que os eletrófilos inseridos podem ser  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{NO}_2$ , grupos alquila e halogênios.

Figura 3.61 | Resumo das propostas de síntese de anilinas com diferentes substituintes



Fonte: elaborada pela autora.

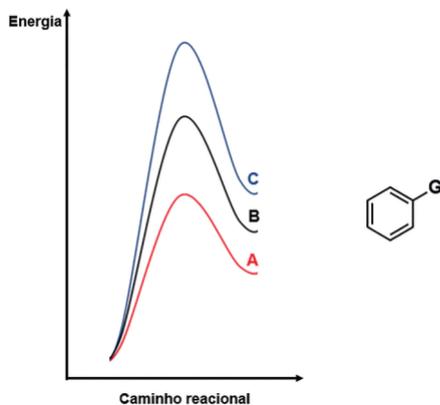
## Faça valer a pena

1. Uma reação de substituição eletrofilica aromática apresenta como etapa lenta da reação a formação do íon arênio após a adição do eletrófilo. A segunda etapa da reação é a remoção do hidrogênio, para restabelecer a aromaticidade, que é uma etapa rápida.

Na Figura 3.62, temos o diagrama de energia da primeira etapa de uma reação de substituição eletrofilica aromática para três diferentes anéis benzênicos. Cada um deles possui um grupo G diferente como substituinte.

Assinale a alternativa que contém o substituinte G esperado para cada uma das curvas.

Figura 3.62 | Diagramas de energia para a primeira etapa de uma SEAr



Fonte: elaborada pela autora.

- a) Curva A  $G = \text{NO}_2$ , curva B  $G = \text{OCH}_3$ , curva C  $G = \text{H}$ .
- b) Curva A  $G = \text{H}$ , curva B  $G = \text{OCH}_3$ , curva C  $G = \text{CH}_3$ .
- c) Curva A  $G = \text{NO}_2$ , curva B  $G = \text{H}$ , curva C  $G = \text{SO}_3\text{H}$ .
- d) Curva A  $G = \text{CH}_3$ , curva B  $G = \text{H}$ , curva C  $G = \text{OCH}_3$ .
- e) Curva A  $G = \text{OCH}_3$ , curva B  $G = \text{H}$ , curva C  $G = \text{NO}_2$ .

2. Grupos substituintes do anel benzênico afetam não apenas a reatividade do anel, como também orientam a posição que o eletrófilo ocupará em uma segunda SEAr. Grupos com efeito +M e +I apresentam uma orientação diferenciada dos grupos com efeito -M e -I. Os halogênios apresentam um efeito diferenciado desses dois grupos.

Sobre as asserções:

- I. Cloro é um grupo desativante do anel benzênico, porém é um orientador *orto* e *para*.
- II. O composto nitrobenzeno não reage em reações de acilação e alquilação de Friedel-Crafts.
- III. A anilina sofre reação de halogenação nas posições *orto* e *para*. Se acilarmos o nitrogênio, essa predileção não se altera.

Assinale a alternativa que contém todas as sentenças corretas:

- a) Apenas I.
- b) Apenas III.
- c) Apenas I e II.
- d) Apenas II e III.
- e) Apenas I e III.

**3.** Reações entre eletrófilos e anéis aromáticos ocorrem por mecanismos semelhantes. Em cada tipo de reação (nitração, acilação, alquilação, halogenação e sulfonação), o que varia é o eletrófilo que sofrerá o ataque na primeira etapa e a base que removerá o próton na segunda etapa.

Assinale a alternativa que contém corretamente o eletrófilo da reação de nitração, sulfonação e acilação, respectivamente:

- a) íon nitro, trióxido de enxofre e íon acílio.
- b) íon nitrônio, trióxido de enxofre e íon acílio.
- c) íon nitro, trióxido de enxofre e íon arênio.
- d) ácido nítrico, ácido sulfúrico e cloreto de ácido.
- e) ácido nítrico, trióxido de enxofre e íon arênio.

# Referências

BASSET, G. J. et al. A dedicated type II NADPH dehydrogenase performs the penultimate step in the biosynthesis of vitamin  $K_1$  in *Synechocystis* and *Arabidopsis*. **The Plant Cell**. Rockyville: The American Society of Plant Biologists, v. 27, p. 1730-1741, 2015.

CARAMORI, G. F.; OLIVEIRA, K. T. Aromaticidade – Evolução histórica do conceito e critérios quantitativos. **Química Nova**, v. 32, nº 7, p. 1871-1884, 2009.

KLEIN, D. **Química Orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016. v. 1.

McMURRAY, J. **Química Orgânica**. Combo. 3. ed. São Paulo: Cengage, 2016.

\_\_\_\_\_. **Química Orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016. v. 2.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2013. v. 1.

\_\_\_\_\_. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2013. v. 2.

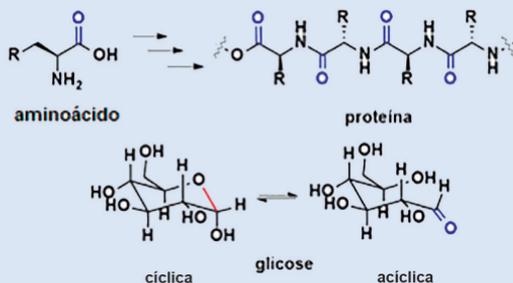


# Compostos carbonílicos

## Convite ao estudo

Moléculas orgânicas já foram denominadas moléculas da vida por serem os principais constituintes dos seres vivos. Dentre uma vasta variação estrutural, temos como exemplos as proteínas e os açúcares (Figura 4.1). As proteínas são formadas por uma sequência de aminoácidos que se ligam pela reação entre a amina e o grupo ácido carboxílico. Os açúcares apresentam estruturas cíclicas e acíclicas em equilíbrio, e esse equilíbrio envolve a reação entre um álcool e um aldeído, como representado para a glicose. Veja que interessante: as duas moléculas apresentam grupos carbonílicos, caracterizados pela ligação dupla entre carbono e oxigênio. Mas esses não são os únicos exemplos de biomoléculas contendo esse grupo funcional; é comum encontrarmos o grupo carbonila em moléculas essenciais ao metabolismo de todos os seres vivos, de acordo com Costa et al. (2003, p. 15). Além da importância como constituinte de ambientes biológicos, as moléculas desse grupo são muito interessantes industrialmente.

Figura 4.1 | Açúcares e proteínas



Fonte: elaborada pela autora.

Nesse contexto, torna-se muito importante que você conheça e compreenda as principais reações dos compostos carbonílicos e, para isso, você deve conhecer sua estrutura e

seus padrões de reatividade. Tendo esse conhecimento em mãos, você será capaz de aplicar essas reações em diversos momentos em que a síntese orgânica ou os conhecimentos de síntese orgânica se tornam necessários.

Agora, você é recém-contratado em uma empresa de insumos químicos inorgânicos que deseja expandir sua área de atuação para compostos orgânicos. Essa indústria está começando a trabalhar na obtenção de moléculas orgânicas complexas estruturalmente, que serão vendidas para a indústria de polímeros. A empresa está avaliando as possibilidades de síntese de compostos carbonilados bifuncionais e produtos obtidos deles. A equipe administrativa responsável pela expansão requisitou que você avalie a possibilidade de resolver três pontos-chave na elaboração de projetos a serem desenvolvidos na futura planta industrial:

1) esclarecer se compostos carbonílicos podem reagir de maneira seletiva ante reagentes de redução e selecionar quais os reagentes podem ser empregados em diferentes moléculas;

2) selecionar reagentes para obtenção de derivados selecionados de aldeídos e cetonas;

3) apresentar propostas de obtenção de derivados de ácidos carboxílicos. Mas qual é a reatividade dos compostos carbonílicos? Quais reagentes são específicos para cada tipo de composto carbonílico? Qual é o comportamento químico de aldeídos e cetonas? Como são obtidos os derivados do ácido carboxílico?

Na primeira seção desta unidade, você estudará o básico sobre essa classe de compostos, que envolve sua estrutura, seu padrão de reatividade e a diferença de reatividade entre os compostos carbonilados. As duas seções seguintes abordarão as reações de adição aos compostos carbonílicos e de adição-eliminação. Com essa abordagem, você verá na Seção 2 aldeídos e cetonas e, na Seção 3, os ácidos carboxílicos e seus derivados.

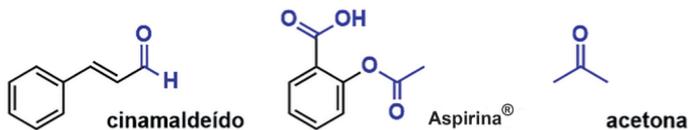
# Seção 4.1

## Compostos carbonílicos

### Diálogo aberto

O nome *compostos carbonílicos* engloba diversos grupos funcionais: aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos e seus derivados. Todos eles apresentam uma carbonila em sua estrutura, porém com substituintes diferentes ligados ao átomo de carbono. Você já teve acesso a diferentes produtos contendo essas funções? A canela, que possui o composto cinamaldeído, que caracteriza seu odor, ou a Aspirina®, que possui um ácido carboxílico e um éster em sua estrutura, ou a acetona, muito popular por ser um excelente solvente, sendo aplicada para remover esmaltes (Figura 4.2). Definitivamente, compostos carbonílicos fazem parte do nosso dia a dia. Você precisa agora entender as diferenças entre os compostos carbonílicos e como isso afeta seus respectivos comportamentos químicos.

Figura 4.2 | Estruturas do cinamaldeído, Aspirina® e acetona

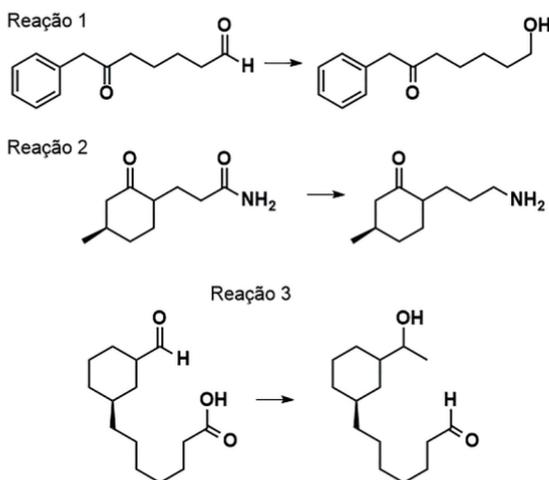


Fonte: elaborada pela autora.

Trabalhando em uma empresa que está diversificando sua área de atuação com a obtenção de insumos para o ramo de compostos orgânicos, você foi designado para propor a redução seletiva de compostos carbonílicos. A equipe responsável pela implementação da nova planta propôs algumas moléculas de interesse do cliente e gostaria de identificar as reações possíveis. Essas moléculas estão listadas na Figura 4.3. Você precisa elaborar um relatório constando se todas essas reações são possíveis e quais os reagentes que devem ser empregados. Quais são os compostos carbonílicos presentes nas moléculas utilizadas como reagentes de partida? Apresentam diferentes reatividades? Como os grupos ligados à

carbonila afetam essa reatividade? É possível reduzir uma carbonila em frente a outra?

Figura 4.3 | Reações propostas para obtenção de moléculas de interesse



Fonte: elaborada pela autora.

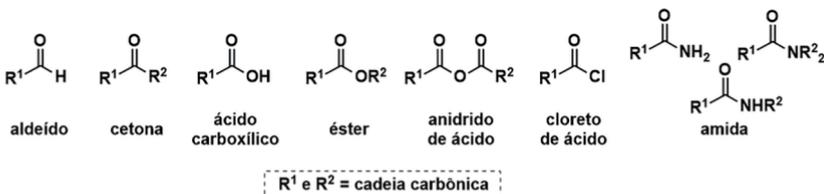
Nesta seção, veremos a estrutura dos compostos carbonílicos, quais as principais reações que essas moléculas sofrem, qual a diferença de reatividade entre os diferentes compostos carbonílicos e como podemos obter álcoois com essas moléculas por processos de redução, já que moléculas com diferentes reatividades exigem diferentes reagentes para levar aos produtos de interesse.

## Não pode faltar

Como mencionado na apresentação desta unidade, a ligação dupla entre o carbono e o oxigênio caracteriza o **grupo carbonila**. Esse grupo faz parte de diversas funções orgânicas e os substituintes que estão ligados ao carbono carbonílico são responsáveis por essa classificação. Quando temos dois átomos de carbono ligados à carbonila, temos a função **cetona** ( $R^1COR^2$ ); se for apenas um átomo de carbono e um hidrogênio, temos a função **aldeído** ( $R^1C(O)H$ ). Quando um substituinte é um átomo de carbono e outro, um grupo hidróxi, temos um ácido carboxílico e esse grupo ( $R^1COOH$ ) é chamado de **grupo carboxila**. Compostos obtidos do ácido carboxílico são chamados de **derivados do ácido carboxílico**:

éster ( $R^1COOR^2$ ), anidrido de ácido ( $R^1C(O)OC(O)R^2$ ), cloreto de ácido ou de acila ( $R^1COCl$ ) e amida ( $R^1CONH_2$ ,  $RCONHR^2$  e  $RCONR_2$ ). Na Figura 4.4, temos os diferentes grupos funcionais contendo o grupo carbonila.

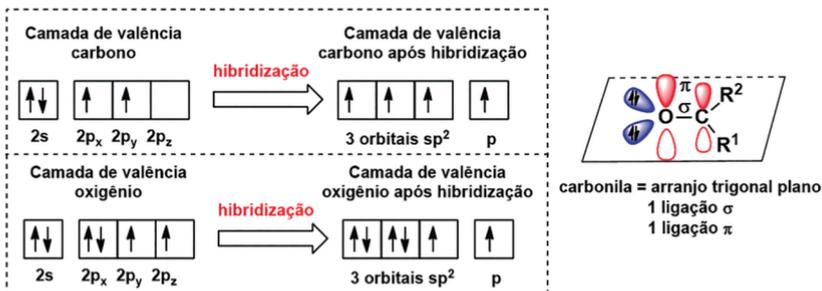
Figura 4.4 | Compostos carbonílicos



Fonte: elaborada pela autora.

Estruturalmente, o grupo carbonila é formado por uma ligação dupla entre o oxigênio e o carbono, e ambos adotam a hibridização  $sp^2$  (Figura 4.5). O átomo de carbono apresenta distribuição eletrônica  $1s^2 2s^2 2p^2$  que, ao hibridizar, passa a ter 3 orbitais  $sp^2$  e 1 orbital  $p$  contendo 1 elétron cada um, com isso realiza 3 ligações simples utilizando os orbitais  $sp^2$  e 1 ligação  $\pi$  utilizando o orbital  $p$ . Já o átomo de oxigênio apresenta distribuição eletrônica  $1s^2 2s^2 2p^4$  e, ao hibridizar, passa a ter 2 orbitais  $sp^2$  contendo 2 elétrons, 1 orbital  $sp^2$  contendo 1 elétron e 1 orbital  $p$  contendo 1 elétron. Assim, o oxigênio realiza 1 ligação simples com o carbono envolvendo um orbital  $sp^2$  e uma ligação  $\pi$  envolvendo o orbital  $p$ . Os 2 orbitais  $sp^2$  preenchidos com pares de elétrons não realizam ligações e são chamados de **pares de elétrons não compartilhados**.

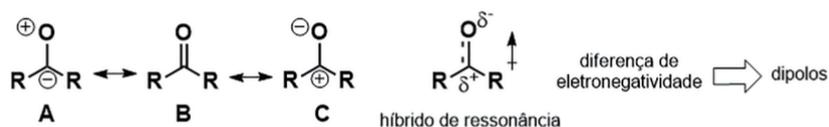
Figura 4.5 | Hibridização dos orbitais atômicos dos átomos de oxigênio e carbono em compostos carbonílicos



Fonte: elaborada pela autora.

Pela Teoria da Ligação pela Valência, a estrutura da carbonila pode ser representada pelo somatório das três estruturas de ressonância *A*, *B* e *C*, representadas na Figura 4.6. O híbrido de ressonância obtido possui uma contribuição maior da estrutura *B*, onde os átomos estão sem cargas, e uma menor contribuição da estrutura *A*, onde o átomo de oxigênio, que é o mais eletronegativo, apresenta uma carga positiva. A estrutura *C* contribui menos que a estrutura neutra, porém, como o átomo mais eletronegativo está com a carga negativa, essa estrutura é mais estável que *A*. Com a soma das contribuições das estruturas de ressonância, o híbrido apresenta uma carga parcial positiva no átomo de carbono e uma carga parcial negativa no átomo de oxigênio. Devido a essas cargas parciais, podemos dizer que o grupo carbonila reage diante das espécies nucleofílicas, sofrendo ataque no carbono, e com espécies eletrofílicas, com ataque do oxigênio em eletrófilos.

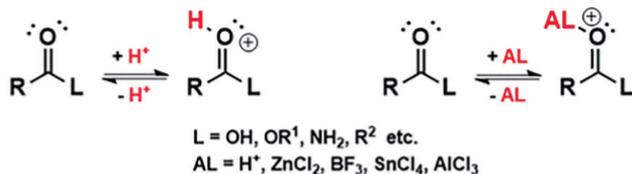
Figura 4.6 | Estruturas de ressonância para a carbonila



Fonte: elaborada pela autora.

Como mencionamos, a carbonila reage diante de eletrófilos e nucleófilos. Os eletrófilos são ácidos de Lewis (AL), como  $\text{H}^+$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ , entre outros (Figura 4.7). Nesses casos ocorre a formação de um complexo carbonila-AL formado por uma ligação covalente, que resulta na ativação da carbonila, pois o oxigênio passa a ter uma carga positiva, fazendo com que o carbono carbonílico fique ainda mais deficiente em carga.

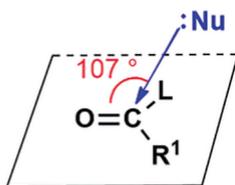
Figura 4.7 | Reatividade de compostos carbonílicos diante de um AL



Fonte: elaborada pela autora.

Diante do nucleófilo, o ataque ocorre no átomo de carbono que está parcialmente positivo, ou seja, no carbono carbonílico. Para que ocorra esse ataque, o nucleófilo deve se aproximar de modo que haja um distanciamento máximo entre os pares de elétrons do nucleófilo com os pares de elétrons não ligantes do oxigênio e com os pares de elétrons da ligação **C-substituinte**. Os químicos Burgi e Dünitz, ao realizarem estudos de cristalografia, determinaram que esse ataque ocorre em  $107^\circ$  com relação à ligação **C=O** (Figura 4.8). Esse ângulo varia levemente de acordo com os substituintes da carbonila.

**Figura 4.8** | Trajetória de Burgi-Dünitz de ataque de nucleófilo a compostos carbonílicos

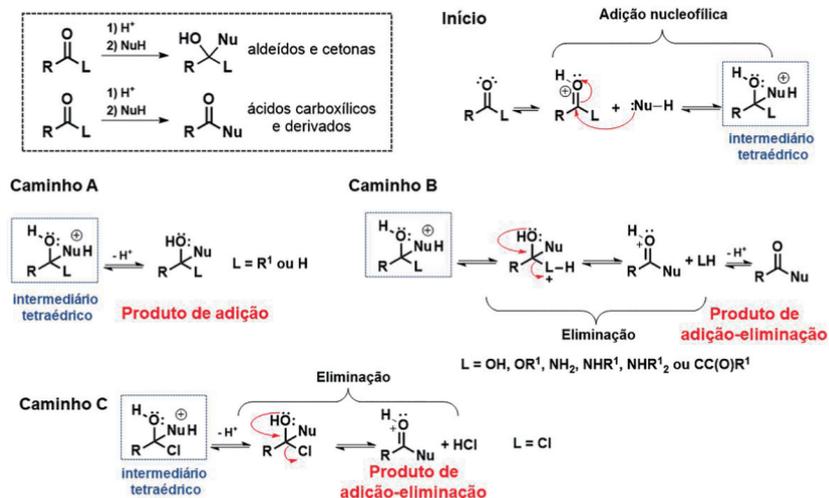


Fonte: elaborada pela autora.

Dependendo do composto carbonílico que está sofrendo o ataque, ocorre uma reação de adição ou adição-eliminação. Na Figura 4.9, você pode observar os dois produtos possíveis, obtidos por caminhos reacionais diferentes. Essa diferença ocorre, pois, embora todos os compostos estudados nesta seção sofram a etapa de adição, apenas aqueles que possuem um substituinte que seja um bom grupo de saída ligado ao grupo carbonila levará ao produto de eliminação. Vamos considerar que temos uma reação genérica com a primeira etapa, consistindo na ativação da carbonila em meio ácido, seguida do ataque do nucleófilo. Independentemente do substituinte L nesses compostos, teremos um composto intermediário tetraédrico. Se L corresponder a um substituinte carbônico (cetonas) ou H (aldeído), a etapa seguinte será um equilíbrio ácido-base, resultando no produto de adição: um álcool (Figura 4.9 - caminho A). Se L corresponder a um ácido carboxílico ou a seus derivados (éster, amida e anidrido de ácido), teremos um equilíbrio ácido-base que leva a outro intermediário tetraédrico que sofre a reação de eliminação (Figura 4.9 - caminho B).

Cloretos de ácido sofrem a etapa de eliminação logo após formar o intermediário tetraédrico (Figura 4.9 - caminho C).

**Figura 4.9** | Mecanismo proposto para adição de NuH a carbonilas, com ativação em meio ácido



Fonte: elaborada pela autora.



## Assimile

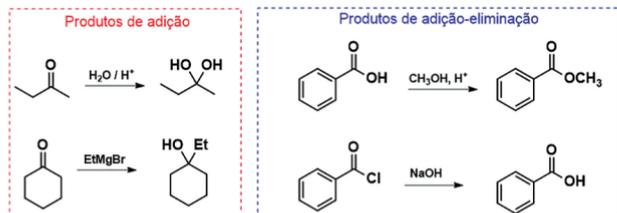
Aldeídos e cetonas reagem com nucleófilos, levando a produtos de adição. Ácidos carboxílicos e derivados reagem com o nucleófilo, levando a produtos de adição-eliminação.



## Exemplificando

Veja na Figura 4.10 alguns produtos obtidos pela reação de diferentes compostos carbonílicos perante nucleófilos.

**Figura 4.10** | Exemplos de reações de compostos carbonílicos perante nucleófilos



Fonte: elaborada pela autora.

Vimos na Figura 4.9 que todos os compostos carbonílicos sofrem a etapa de adição nucleofílica. Porém, você acha que todos eles apresentam a mesma facilidade para que essa etapa ocorra? A resposta é não. Quanto mais deficiente em carga for esse carbono, mais facilmente a reação ocorrerá, pois esse ataque ocorre no carbono carbonílico, que é deficiente em carga. Qualquer efeito que diminua a carga parcial positiva no carbono carbonílico diminui também sua reatividade. A ordem de reatividade dos compostos carbonílicos é:

cloretos de ácido > anidridos de ácido > aldeídos > cetonas > ésteres > ácidos carboxílicos > amidas.

O átomo de cloro na carbonila dos cloretos de ácido apresenta um efeito indutivo retirador bem intenso, por isso essa carbonila é a mais reativa. Em anidridos de ácido, o átomo de oxigênio não apresenta efeito de doação de carga por ressonância intenso, pois tem ligado a ele outro grupo carbonila, sendo o efeito  $-I$  do oxigênio que torna a carbonila de anidridos tão reativo. Aldeídos não apresentam efeitos de doação de carga a carbonila, por serem substituídos por hidrogênio. Entre aldeídos e cetonas, a diferença de reatividade (maior nos aldeídos) está não apenas no efeito  $+I$  dos substituintes da carbonila em cetonas, mas também no maior impedimento estérico de dois substituintes carbônicos, já que o ataque do nucleófilo ocorre com mais dificuldade.

Devemos ficar atentos ao fato de que quanto mais volumosos os substituintes nas cetonas, menos reativa será a cetona. A diferença de reatividade entre ésteres e ácidos carboxílicos é explicada pela facilidade com que ocorre a ressonância. Para que ocorra, os orbitais dos átomos devem estar alinhados, então o grupo R de ésteres dificulta o alinhamento correto. Amidas apresentam maior ressonância, sendo a menos reativa. A ressonância em amidas é tão evidente que o átomo de nitrogênio passa a ter outra geometria da esperada pela sua hibridização  $sp^3$  (piramidal trigonal) para a geometria da hibridização  $sp^2$  (trigonal planar).



Refleta

O átomo de cloro apresenta pares de elétrons não ligantes. Por que não ocorre a ressonância com a carbonila?

A diferença de reatividade de compostos carbonílicos é evidente quando falamos da redução desses compostos. A reação de redução

consiste na diminuição do número de oxidação do carbono pela transferência de elétrons, na qual pode ocorrer adição de hidreto ( $\text{H}^-$ ). Aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos e ésteres, quando reduzidos, levam à formação de álcoois; amidas levam à formação de aminas. A Tabela 4.1 mostra alguns hidretos metálicos, que são agentes redutores comuns a compostos carbonílicos, e quais compostos eles reduzem.

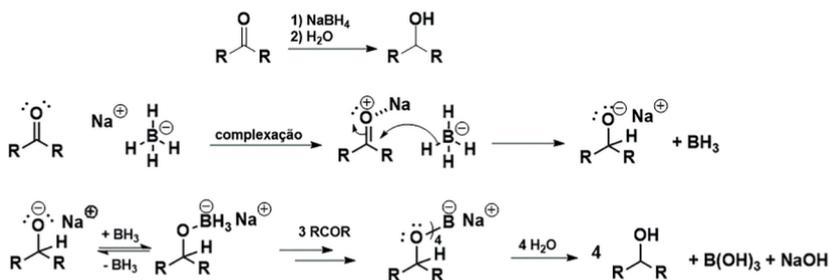
**Tabela 4.1** | Reações de redução com hidretos metálicos

Substrato	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$
Produto	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{NR}_2$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$
$\text{NaCNBH}_3$	Reduz lentamente	Reduz lentamente	Usualmente não reduz	Usualmente não reduz	Usualmente não reduz
$\text{NaBH}_4$	Reduz	Reduz	Reduz lentamente	Usualmente não reduz	Usualmente não reduz
$\text{LiBH}_4$	Reduz	Reduz	Reduz	Usualmente não reduz	Usualmente não reduz
$\text{LiAlH}_4$	Reduz	Reduz	Reduz	Reduz	Reduz lentamente
$\text{BH}_3$	Reduz lentamente	Reduz lentamente	Reduz lentamente	Reduz	Reduz

Fonte: adaptada de Clayden et al. (2007, p. 622).

O mecanismo proposto para a reação de redução com o boroidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) passa pela etapa de complexação de sódio com a carbonila, seguido pelo ataque nucleofílico hidreto à carbonila, levando à formação de um alcóxido e de  $\text{BH}_3$ . Após essa etapa se repetir mais três vezes (transferência de todos os hidretos do agente redutor), ocorre a hidrólise do alcóxiborila, levando à formação de quatro moléculas do produto (Figura 4.11).

**Figura 4.11** | Mecanismo proposto para redução de aldeídos e cetonas com  $\text{NaBH}_4$

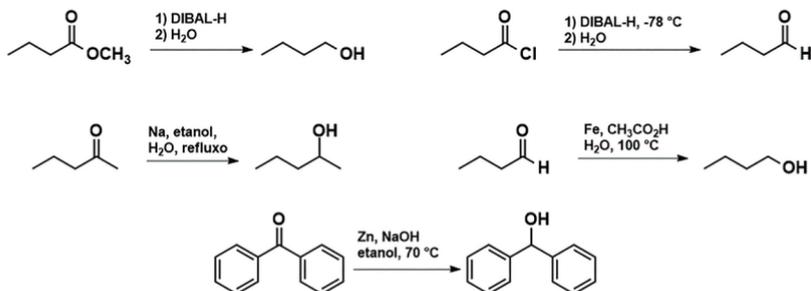


Fonte: adaptada de Costa et al. (2003, p. 183).

Segundo Costa et al. (2003), a redução com  $\text{LiBH}_4$  e  $\text{LiAlH}_4$  ocorre por mecanismo semelhante ao  $\text{NaBH}_4$ . Entretanto, a complexação da carbonila com o cátion lítio é maior do que com o cátion sódio, devido ao maior caráter covalente da ligação  $\text{O-Li}$ , desta forma a catálise ocorre mais eficientemente, sendo  $\text{LiBH}_4$  mais reativo que  $\text{NaBH}_4$ . Quando comparamos  $\text{LiAlH}_4$  e  $\text{NaBH}_4$ , devemos observar que o alumínio apresenta menor eletronegatividade que o boro. Isso faz com que os átomos de hidrogênio ligados ao alumínio apresentem maior densidade de carga que os átomos de hidrogênio ligados ao boro, ou seja, a transferência de hidreto do  $\text{LiAlH}_4$  ocorrerá mais facilmente.

Outros reagentes redutores são empregados em síntese orgânica, além dos apresentados na Tabela 4.1. Temos o hidreto de di-isobutilalumínio (DIBAL-H), que, assim como  $\text{BH}_3$ , apresenta o átomo central neutro, e a primeira etapa de redução é a complexação do átomo central com a carbonila. Podemos, ainda, utilizar metais na redução, metodologia mais barata que o uso de hidretos, o que leva a uma preferência por sua utilização na indústria. Exemplos de redução com DIBAL-H e com metais são apresentados na Figura 4.12.

**Figura 4.12** | Exemplos de outros agentes redutores



Fonte: adaptada de Costa et al. (2003, p. 191) e Oxidação e redução em Química Orgânica. Disponível em: <<http://nuquiocat.quimica.blumenau.ufsc.br/files/2015/08/Oxida%C3%A7%C3%A3o-e-Redu%C3%A7%C3%A3o-em-Qu%C3%ADmica-Org%C3%A2nica.pdf>>. Acesso em: 26 fev. 2018.

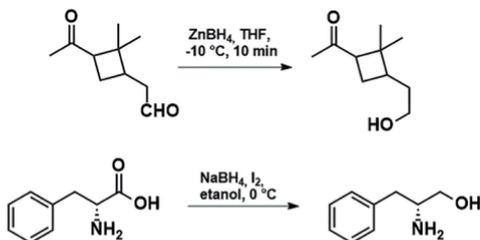


**Saiba mais**

É comum, em Química Orgânica, o uso de reagentes seletivos para a obtenção de compostos de interesse, como a redução seletiva de aldeídos ante cetonas utilizando o boroidreto de zinco ( $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ).

Ou, ainda, a adição de reagentes para que uma reação possa ocorrer, como a adição de iodo para a redução de ácidos carboxílicos com  $\text{NaBH}_4$ . A Figura 4.13 mostra exemplos dessas reações.

Figura 4.13 | Redução com  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  e  $\text{NaBH}_4 / \text{I}_2$



Fonte: elaborada pela autora.

Outra ferramenta utilizada em Química Orgânica é o controle das condições reacionais para obter determinados compostos com grau intermediário de oxidação, como a redução de ésteres em aldeídos (e não álcoois) com DIBAL-H. O estrito controle da temperatura, em alguns casos, permite que a redução de ésteres pare em aldeídos. Porém, alguns substratos ainda podem levar diretamente a álcoois, e a alternativa é oxidá-los em aldeídos com uma etapa reacional adicional.



## Pesquise mais

A reação oposta à redução é a oxidação. A oxidação de álcoois primários pode levar a aldeídos e ácidos carboxílicos e a oxidação de álcoois secundários e terciários leva à formação de cetonas. Você pode aprender sobre os principais reagentes de oxidação nas páginas 560-563 do capítulo 12, Álcoois a partir de compostos carbonílicos, do seguinte livro:

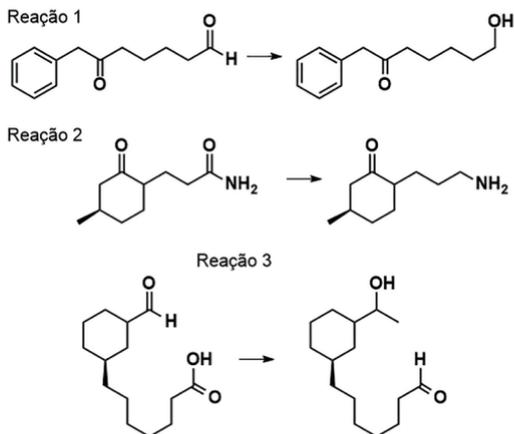
SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2013. v. 1. p. 551-587.

## Sem medo de errar

Você foi contratado por uma empresa que fabrica insumos químicos inorgânicos e está diversificando sua atuação na área de compostos orgânicos. Devido a essa expansão, eles estão desenvolvendo projetos para atender à demanda de prováveis

clientes que utilizarão moléculas na síntese de polímeros. Você ficou encarregado de avaliar se as reações necessárias na síntese de algumas moléculas são possíveis. A Figura 4.14 mostra essas reações.

**Figura 4.14** | Reações propostas para obtenção de moléculas de interesse



Fonte: elaborada pela autora.

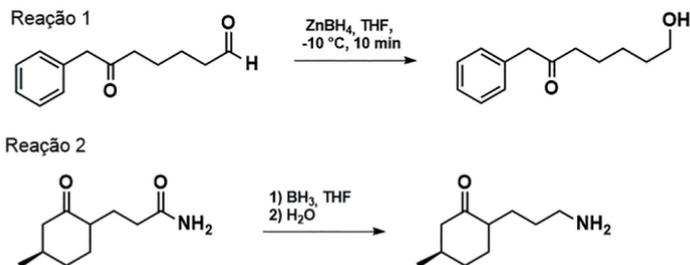
A primeira análise que você deve fazer é averiguar o protocolo experimental adequado para alcançar a seletividade desejada.

A primeira reação de redução deve ser quimiosseletiva para aldeídos e não para cetonas. Você viu que em uma reação de redução, os aldeídos são mais sensíveis em comparação às demais funções carboniladas. Se você utilizar um agente redutor como o boridreto de sódio, poderá reduzir as duas carbonilas, já que esse reagente reduz aldeídos e cetonas (Tabela 4.1). Mesmo se você usar apenas um equivalente de redutor, terá uma mistura de produtos, podendo encontrar apenas a carbonila da cetona reduzida, apenas a carbonila do aldeído reduzida ou, ainda, ambas as carbonilas. Uma alternativa para encontrar a quimiosseletividade é utilizar um redutor mais fraco, como o boridreto de zinco, que é conhecido por ser seletivo, reduzindo aldeídos perante cetonas (Figura 4.13).

A segunda reação deve ser seletiva na redução de amidas. Consultando a Tabela 4.1, você deve procurar uma condição que reduza a amida e não a cetona, como o  $\text{BH}_3$ . Porém, deve colocar em seu relatório que esse reagente reduz lentamente aldeídos e

cetonas, Portanto, as condições reacionais devem ser controladas. As propostas das duas primeiras reações desejadas estão descritas na Figura 4.15.

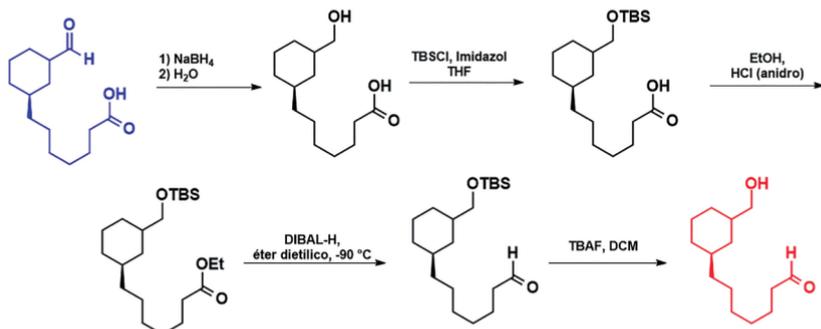
Figura 4.15 | Propostas de síntese para as reações 1 e 2



Fonte: elaborada pela autora.

A terceira reação requer mais de uma etapa. Você precisa inicialmente reduzir o aldeído em álcool e transformar o ácido carboxílico em um éster, que será reduzido até o aldeído com DIBAL-H. Você pode propor a redução do aldeído com  $\text{NaBH}_4$  (utilizado em excesso devido à presença de ácido). Para que esse álcool não reaja com o ácido carboxílico na reação de esterificação, você deve utilizar um grupo protetor como o TBS, visto anteriormente. Você deve, então, propor a conversão do ácido carboxílico em um éster, como apresentado na Figura 4.10. Depois, com estrito controle das condições reacionais, você deve realizar a redução do éster em aldeído com DIBAL-H. Posteriormente, será realizada a remoção do grupo protetor TBS. Essa proposta está descrita na Figura 4.16.

Figura 4.16 | Rota reacional proposta para a conversão 3



Fonte: elaborada pela autora.

Em seu relatório, você deve especificar os custos dos reagentes, dando prioridade a reagentes fabricados na mesma empresa, visando diminuir os custos. Deve deixar claro o número de etapas para cada conversão, pois, em alguns casos, alterar a rota reacional a ponto de utilizar outro material de partida pode ser mais econômico do que realizar um grande número de etapas.

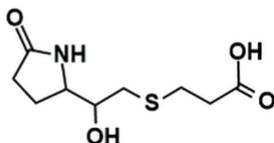
## Avançando na prática

### Estudando pró-fármacos

#### Descrição da situação-problema

Você está trabalhando no desenvolvimento de um novo composto com potencial aplicação no tratamento de hipertensão. Porém, esse composto está com o tempo de meia-vida muito baixo, ou seja, está sendo metabolizado e excretado muito rapidamente. Seu gestor pensou em propor uma alternativa para esse problema: utilizar pró-fármacos. Os pró-fármacos são obtidos por modificações químicas do composto de interesse; podem ser inativos ou apresentar propriedades farmacocinéticas diferentes do composto de origem. Após administração, sofre reações químicas ou enzimáticas que levam à formação do fármaco ativo. O composto que está sendo estudado está descrito da Figura 4.17. Baseado em seus conhecimentos de reatividade química, qual composto você propõe como pró-fármaco a ser estudado?

**Figura 4.17** | Composto com potencial aplicação no tratamento de hipertensão



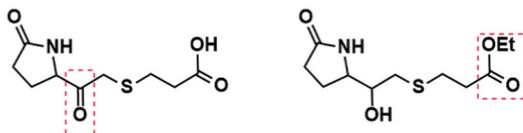
Fonte: elaborada pela autora.

#### Resolução da situação-problema

Existem dois pontos que podem ser facilmente trabalhados: o grupo hidróxi e o grupo carbóxi. O hidróxi pode estar na forma de uma cetona, que pode ser reduzida em meio biológico. O ácido carboxílico, como vimos, sofre reação de adição-eliminação e pode

formar ésteres. Desta forma, a Figura 4.18 mostra duas possibilidades a serem testadas.

Figura 4.18 | Proposta de pró-fármacos



Fonte: elaborada pela autora.

## Faça valer a pena

**1.** Compostos carbonílicos englobam diferentes funções, como aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos e seus derivados. A diferença entre esses compostos está nos grupos que substituem a carbonila, visto que isso lhe confere diferentes características físico-químicas e de reatividade.

Considerando os compostos carbonílicos, avalie as seguintes asserções e a relação proposta entre elas:

- I. Ácidos carboxílicos são menos reativos que cloretos de ácido frente ante nucleófilos.

PORQUE

- II. Nos ácidos carboxílicos, temos estruturas de ressonância que estabilizam a carbonila, ausentes nos cloretos de ácido.

A respeito dessas asserções, assinale a opção correta:

- a) As asserções I e II são proposições verdadeiras e a II é uma justificativa da I.  
b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é uma justificativa da I.  
c) A asserção I é uma proposição verdadeira e a II é uma proposição falsa.  
d) A asserção I é uma proposição falsa e a II é uma proposição verdadeira.  
e) As asserções I e II são proposições falsas.

**2.** Compostos carbonílicos reagem de maneira diferenciada perante reagentes de redução. De acordo com os substituintes da carbonila, um composto pode ou não ser reduzido. Por exemplo, o cianoboridreto de sódio reduz apenas aldeídos e cetonas.

Sobre a redução de carbonilas, temos as sentenças a seguir:

- I. Boroidreto de sódio reduz prontamente aldeídos e cetonas.  
II. Hidreto de alumínio e de lítio não reduzem aldeídos.  
III.  $\text{BH}_3$  reduz amidas em álcoois.

Assinale a alternativa que contempla corretamente como verdadeira ou falsa tais sentenças:

- a) I-F; II-F; III-V.
- b) I-F; II-V; III-F.
- c) I-V; II-F, III-V.
- d) I-V; II-V, III-F.
- e) I-V; II-F; III-F.

**3.** Compostos carbonílicos sofrem dois tipos de reações principais: adição e adição-eliminação. O que determina qual tipo de reação o substrato sofrerá é a estrutura da molécula, mais precisamente os grupos substituintes da carbonila.

Sobre a reatividade de carbonilas, podemos dizer:

- I. O impedimento deve ser levado em conta na etapa de adição do nucleófilo. Diante do ataque de nucleófilos, a acetona ( $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ) reage mais facilmente que a di-*t*-butilcetona ( $(\text{CH}_3)_3\text{CCOC}(\text{CH}_3)_3$ ).
- II. A trajetória de ataque do nucleófilo à carbonila é de  $107^\circ$ , de modo que ocorrem um melhor alinhamento entre os orbitais e menor repulsão com os elétrons da molécula.
- III. A primeira etapa de uma reação de adição à carbonila é diferente da primeira etapa da reação de adição-eliminação que carbonilas podem sofrer.

Estão corretas:

- a) Apenas I.
- b) Apenas I e II.
- c) Apenas II e III.
- d) Apenas III.
- e) I, II e III.

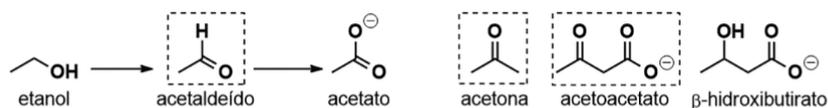
## Seção 4.2

### Reações de adição a compostos carbonílicos

#### Diálogo aberto

Reações químicas ocorrem constantemente em nosso corpo. Algumas delas levam à formação ou ao consumo de aldeídos e cetonas. Por exemplo, a reação de oxidação do etanol, que leva à formação do acetaldeído, responsável pelos sintomas de ressaca após o consumo de cerveja ou de outras bebidas alcóolicas. Para que os sintomas sumam, esse aldeído deve ser transformado enzimaticamente em acetato, produto que não apresenta toxicidade. Cetonas também estão presentes em moléculas biológicas como em hormônios, ou, ainda, nos corpos cetônicos (acetona e acetoacetato, com  $\beta$ -hidroxibutirato), produzidos quando é necessária a quebra de ácidos graxos para fornecer energia à célula. Em acúmulo, esses compostos levam à cetoacidose do sangue, que precisa ser tratada. Na Figura 4.19 temos as estruturas das moléculas mencionadas, porém existem muitos compostos com importância no nosso dia a dia e conhecer sua reatividade se torna de suma importância.

Figura 4.19 | Obtenção e oxidação do aldeído e corpos cetônicos

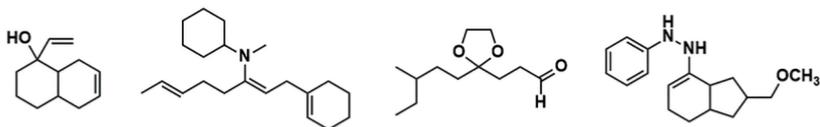


Fonte: elaborada pela autora.

Uma empresa de insumos químicos inorgânicos está diversificando sua atuação para compostos orgânicos. Tendo como cliente uma indústria de polímeros que deseja funcionalizar alguns polímeros, eles estão estudando a viabilidade de obter em grande escala diversas moléculas orgânicas. Você, recém-contratado nessa empresa, está em contato com a equipe que está projetando a nova planta da empresa e com a que trabalha no contrato de vendas de substâncias para verificar a viabilidade de síntese de diferentes compostos. Neste contexto, você deve elaborar um relatório

propondo a síntese das moléculas descritas na Figura 4.20, a partir de compostos carbonílicos. Quais reagentes são utilizados em cada etapa? Qual é a reatividade dos materiais de partida?

**Figura 4.20** | Moléculas-alvo a serem utilizadas na funcionalização de polímeros



Fonte: elaborada pela autora.

Nesta seção, você será apresentado aos aldeídos e cetonas como funções orgânicas semelhantes (porém não iguais) e estudará suas principais reações de adição com os reagentes: água, álcoois, aminas e organometálicos. Estudará os mecanismos envolvidos nessas reações, resultando na compreensão da reatividade dessas funções.

Vamos lá?

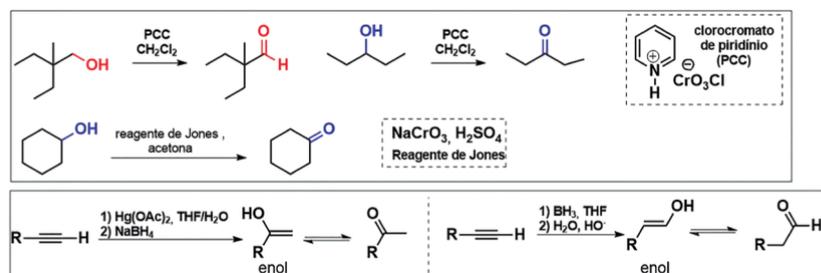
## Não pode faltar

Aldeídos e cetonas são moléculas orgânicas estruturalmente semelhantes; ambas possuem um grupo carbonila em sua estrutura, sendo um dos substituintes uma cadeia carbônica. Para aldeídos, o segundo substituinte é um átomo de hidrogênio, sendo representados por **RCHO**. No lugar do H, as cetonas apresentam uma segunda cadeia carbônica como substituta, sendo representadas por **RCOR**. Com relação às suas propriedades físico-químicas, devido à carbonila presente em suas estruturas, poder realizar ligações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio com a água. Aldeídos e cetonas de baixo peso molecular são bastante ou moderadamente solúveis nesse solvente e são encontrados como líquidos ou sólidos a temperatura ambiente (25 °C), com exceção do formaldeído, que tem ponto de ebulição de -21 °C, e do acetaldeído, com ponto de ebulição de 21 °C. Comumente, os pontos de ebulição e fusão de cetonas e aldeídos ficam entre os valores de álcoois e hidrocarbonetos com a mesma cadeia carbônica.

Entre os métodos de obtenção de aldeídos e cetonas, estão a oxidação de álcoois, a hidratação e a hidroboração de alquinos (acetilenos). Para essas reações, a Figura 4.21 mostra as principais

condições reacionais empregadas. As reações de oxidação de álcoois primários com o reagente clorocromato de piridínio (PCC) levam à formação de aldeídos, enquanto a de álcoois secundários leva à formação de cetonas; álcoois terciários não são oxidados. O uso de ácido crômico ( $\text{H}_2\text{CrO}_3$ ) leva à oxidação de álcoois em cetonas; é preparado pela mistura de cromato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CrO}_3$ ) com ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), conhecido como reagente de Jones. Algumas das reações que vimos, como a reação de hidratação ou hidroboração de alcetilenos (alcinos terminais), levam à formação de compostos carbonílicos. Essa reação inicialmente forma um enol, que equilibra para um composto carbonílico. Por outro lado, a hidratação de alcenos utilizando mercúrio leva à formação de cetonas, enquanto a hidroboração de alcenos terminais leva à formação de aldeídos (Figura 4.21).

Figura 4.21 | Obtenção de aldeídos e cetonas



Fonte: elaborada pela autora.



Assimile

Álcoois levam à formação de aldeídos e cetonas por oxidação. A formação de álcoois pode ocorrer a partir de alcenos ou por substituição nucleofílica em haletos. Alcinos após a hidroboração ou hidratação também levam à formação de aldeídos e cetonas. Por sua vez, os alcinos podem ser obtidos via reações de eliminação de haletos.

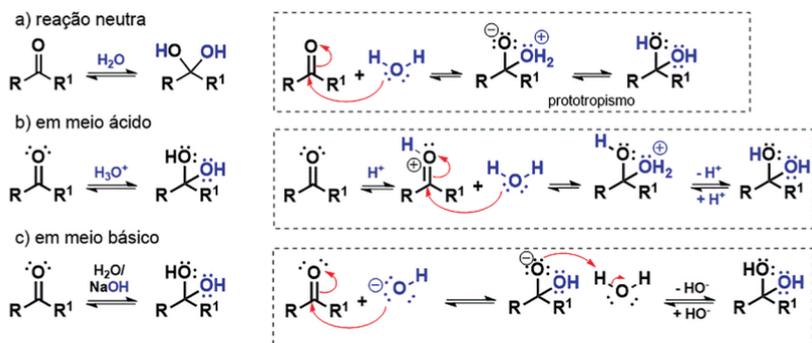
Cetonas e aldeídos apresentam dois pontos principais de reatividade a serem vistos agora:

- 1) a basicidade que leva à protonação da carbonila; e
- 2) o carbono carbonílico apresenta uma carga parcial positiva, que permite que ocorra a adição de nucleófilo nessa posição.

Pela basicidade do oxigênio do grupo carbonila, esses compostos podem reagir com ácidos de Lewis e ser ativados, aumentando ainda a deficiência de carga do carbono carbonílico, facilitando as reações de adição. Nas reações de adição de um nucleófilo à carbonila de aldeídos e cetonas, ocorre a formação de álcoois ou derivados. Isso pode ser explicado pela análise das ligações entre a carbonila e seus substituintes. Nesses compostos, temos apenas ligações fortes **C-C** ou **C-H**, que são difíceis de serem quebradas, impedindo a saída desses grupos com uma restauração da carbonila. A reação com água faz com que aldeídos e cetonas formem dióis; com álcoois, leva à formação de duas novas funções orgânicas hemiacetais e acetais. A reação mais usual para a formação de álcoois utiliza organometálicos como reagentes. As aminas primárias levam à formação de uma classe de compostos chamada imina, enquanto as aminas secundárias levam à formação de enaminas. Você pode acompanhar essas reações a seguir.

**1) Adição de água a aldeídos e cetonas:** a adição de água a cetonas e aldeídos leva à formação de dióis geminais (no mesmo carbono) (Figura 4.22a), ocorrendo em equilíbrio e nem sempre favorecendo a formação do produto. Essa reação é entropicamente desfavorável (2 moléculas formam 1) e o substrato afeta a entalpia da reação. Para aumentar a velocidade dessa reação, é realizada em meio ácido ou em meio básico (Figura 4.22b e c).

**Figura 4.22** | Reação de adição de água a aldeídos e cetonas: a) meio neutro; b) meio ácido; c) meio básico

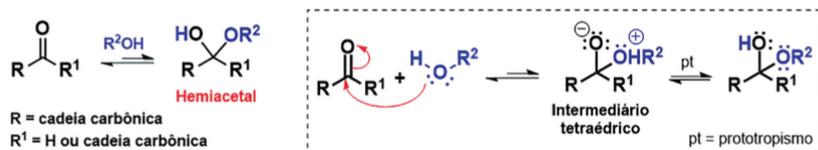


Fonte: elaborada pela autora.

**2) Adição de álcoois a aldeídos e cetonas:** esta reação leva à formação de hemiacetais em meio neutro (Figura 4.23). É uma reação entálpica e entropicamente desfavorecida, ou seja, é

deslocada em sentido de formar os reagentes e não os produtos. O mecanismo dessa reação em meio neutro ocorre pelo ataque dos pares de elétrons do oxigênio do álcool à carbonila. Isso leva a um intermediário tetraédrico, no qual ocorre uma transferência de próton chamada **prototropismo (pt)**. Essa transferência de prótons pode ocorrer entre uma mesma molécula ou entre moléculas diferentes, levando ao produto com a nova função hemiacetal.

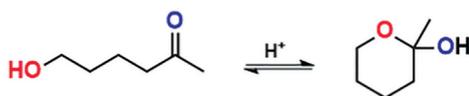
Figura 4.23 | Adição de álcoois a aldeídos e cetonas



## Atenção

Hemiacetais são espécies instáveis e sua obtenção não é favorecida nem com a remoção de água. Entretanto, quando sua formação ocorrer por um ataque intramolecular de um álcool a um grupo carbonila, será possível de ser isolado (Figura 4.24).

Figura 4.24 | Obtenção de hemiacetal cíclico

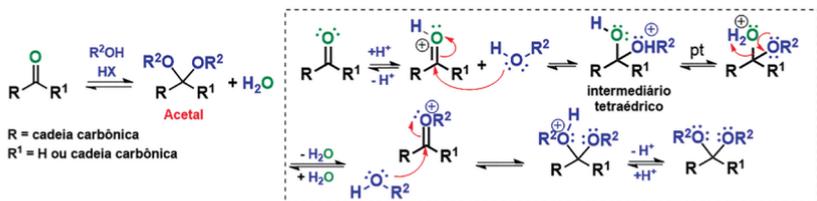


Fonte: adaptado de Klein (2016, p. 269).

Quando realizamos a adição de álcoois em meio ácido, o produto final não será um hemiacetal, mas, sim, um acetal (Figura 4.25), que é uma espécie mais estável. Porém, essa reação também ocorre em equilíbrio e, para que ocorra satisfatoriamente, você deve garantir o deslocamento do equilíbrio para a direita (formação de produtos). Podemos fazer isso empregando excesso de álcool e removendo a água que é formada ao longo da reação como subproduto. A formação de acetais provavelmente ocorre pela protonação da carbonila, levando a um composto mais reativo que sofre ataque nucleofílico do álcool. Com isso, é formado um intermediário tetraédrico que sofre prototropismo, levando à protonação do grupo hidróxi, formado no intermediário tetraédrico. Neste ponto, ocorre a saída de água pela

formação de um composto carbonílico intermediário. A última etapa tem a perda de um próton para o meio (para outra carbonila ou molécula de água), formando o produto acetal.

Figura 4.25 | Formação de acetais a partir de aldeídos e cetonas



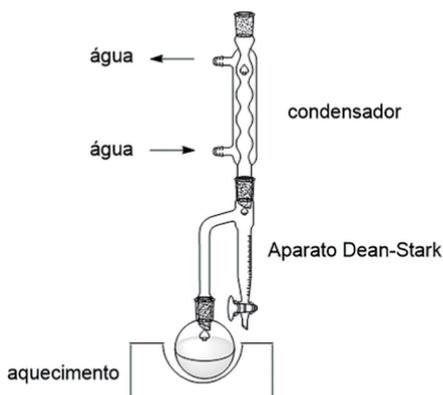
Fonte: elaborada pela autora.



### Exemplificando

Existem algumas maneiras de removermos água do meio reacional. Para isso, você pode utilizar a peneira molecular de 3 angstroms, que absorverá a água formada. Você pode ainda utilizar um sistema chamado Dean-Stark, como mostra a Figura 4.26. Ao utilizar um solvente que forma azeótropo com água, como o benzeno, o solvente evapora carregando a água. Ao condensar, fica depositado em um reservatório, ocorrendo a separação da água e do solvente orgânico. Após encher o reservatório, o solvente retorna ao meio reacional, enquanto a água fica depositada. Esse reservatório pode ou não ter torneira, a qual permite a remoção da água depositada no fundo do tubo lateral.

Figura 4.26 | Aparato Dean-Stark

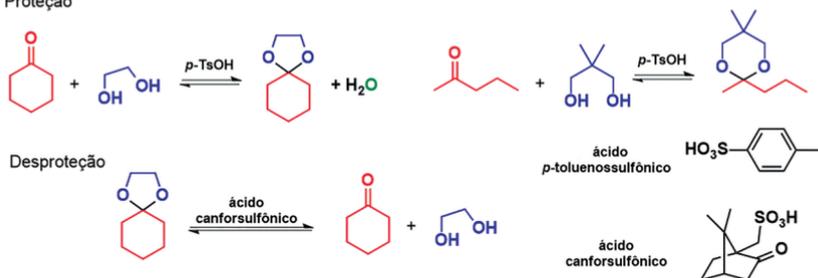


Fonte: elaborada pela autora.

Vimos que a remoção da água formada desloca o equilíbrio no sentido de formar o produto acetal. Mas o que acontece quando temos um acetal e adicionamos água em meio ácido? Ocorre a reação inversa e a carbonila é, então, recuperada. Note uma semelhança no uso de cloreto de *tert*-butil dimetil-silano (Cl-TBS) para a proteção de álcoois: você possui na molécula uma função orgânica que é convertida em outra, sendo possível de ser recuperada. De fato, ambas são reações de proteção, tanto a obtenção de éteres de silício quanto de acetais. Como grupos de proteção, é mais comum o uso de dióis, que levam à formação de acetais cíclicos, como na Figura 4.27. Nessa figura você também tem um exemplo de condição de desproteção, o ácido canforsulfônico. Mas essas condições podem variar consideravelmente, como o uso de *p*-toluenossulfonato de sódio, resina ácida (como a Dowex) ou ácido clorídrico diluído; a escolha deverá ser realizada analisando-se o substrato. Em alguns casos, um ácido mais forte pode decompor a molécula, em outras, a reação não ocorrerá na presença de ácidos fracos.

Figura 4.27 | Proteção e desproteção de compostos carbonílicos

Proteção



Fonte: elaborada pela autora.



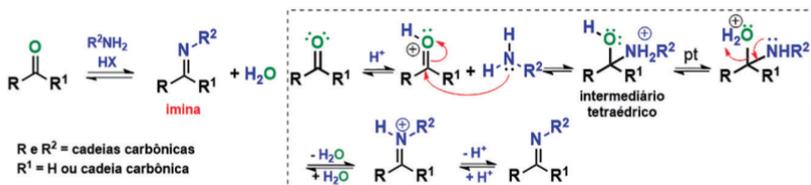
Refleta

Se adicionamos álcool a aldeídos e cetonas, em meio ácido, obtemos acetais. É possível adicionarmos tióis e levarmos à formação de compostos análogos? Como seria a reação de retorno à carbonila?

**3) Adição de aminas primárias a aldeídos e cetonas:** esta reação, diferentemente das vistas anteriormente, não leva à obtenção de um diol ou hemiacetal ou acetal; o produto final será uma imina (Figura 4.28). Como as outras reações de adição à carbonila vistas anteriormente, em meio ácido teremos o ataque do nucleófilo à carbonila ativada, que leva à formação de um intermediário tetraédrico,

ocorrendo, então, uma transferência de próton (prototropismo). Como o nitrogênio é um bom nucleófilo, atacará novamente o átomo de carbono e a perda de um próton para o meio (pelo ataque de água ou outra molécula do composto carbonílico) leva à formação do produto desejado. Para deslocar o equilíbrio dessa reação e favorecer a formação do produto, é necessário remover a água formada. O mecanismo recém-descrito também está na Figura 4.28.

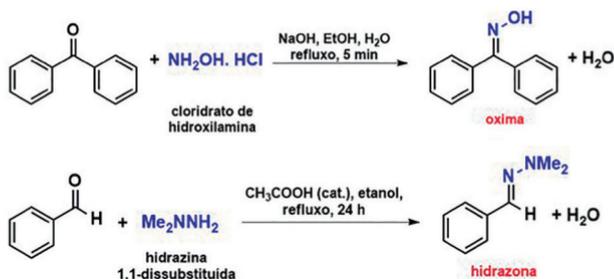
Figura 4.28 | Formação de iminas



Fonte: elaborada pela autora.

Quando reagimos aminas primárias que contêm R<sup>2</sup>=OH (hidroxilamina), o produto formado será uma oxima. Quando temos uma amina com R<sup>2</sup>=NH<sub>2</sub> ou R<sup>2</sup>=NHR, ou ainda hidrazinas (R<sup>2</sup>=NR<sub>2</sub>), os produtos formados são chamados de **hidrazonas**. A Figura 4.29 apresenta exemplos dessas reações. A hidroxilamina é comercializada na forma do seu cloridrato (sal formado pela reação da amina com ácido clorídrico). Então, para a formação de oximas, são necessárias condições reacionais básicas para gerar a espécie nucleofílica *in situ*.

Figura 4.29 | Formação de oxima e hidrazona

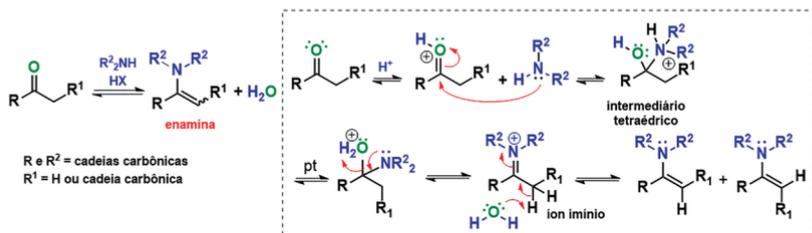


Fonte: adaptada de Costa et al. (2003, p. 74-75).

4) **Adição de aminas secundárias a aldeídos e cetonas:** quando a reação de adição à carbonila ocorre com aminas secundárias, o composto formado pela adição da amina é um íon imínio, uma espécie instável. O átomo de nitrogênio possui uma carga positiva e

não há hidrogênio ligado a ele para ser abstraído (Figura 4.30). Isso faz com que esse composto seja instável. A formação do produto ocorre com a abstração de um hidrogênio  $\alpha$  ao imínio pela água eliminada ou por uma molécula de amina no meio reacional. O produto formado é uma enamina, com geometria *E* e *Z*, sendo o majoritário aquele que apresenta menor repulsão estérea ( $R^2$  com  $R$  ou  $R^2$  com  $R^1$ ). Nessa reação, o equilíbrio também é deslocado no sentido de obter os produtos com a remoção da água formada no meio reacional.

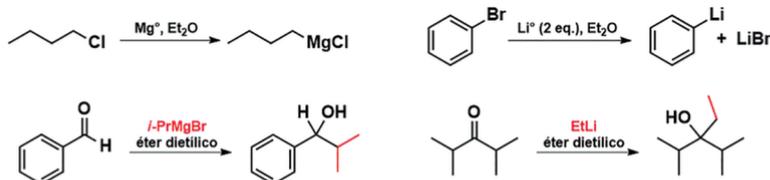
Figura 4.30 | Formação de enaminas



Fonte: elaborada pela autora.

**5) Adição de organometálicos a aldeídos e cetonas:** vimos até agora reações de adição com heteroátomos como nucleófilos. Porém, a reação de adição à carbonila é uma eficiente metodologia de formar ligações carbono-carbono, levando à formação de um álcool como produto. Quais carbonos nucleofílicos você conhece? Vimos na substituição nucleofílica que o cianeto ( $^-\text{CN}$ ) cumpre essa missão, e, neste caso, leva à formação de cianidrina (OH e CN ligados no mesmo carbono). Outros reagentes bastante interessantes neste caso são os acetiletos ( $R-C \equiv C^-$ ). Porém, existe outra classe de reagentes que cumpre bem a missão de inserir cadeias carbônicas diversas: os organometálicos de lítio e magnésio. Na Figura 4.31 mostra exemplos dessas reações e exemplos de como preparar esses compostos.

Figura 4.31 | Reagentes organometálicos de lítio e magnésio e adição a aldeídos e cetonas



Fonte: elaborada pela autora.

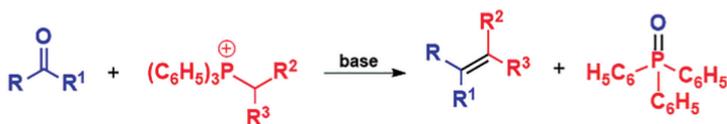
A adição de reagentes de lítio ou de Grignard a aldeídos leva à formação de álcoois secundários, enquanto adição a cetonas leva a álcoois terciários. Dependendo do volume dos substituintes da cetona, a reação somente ocorrerá de maneira satisfatória com organolítio, devido ao menor volume do reagente.



## Pesquise mais

Uma importante reação de aldeídos e cetonas é a formação de alcenos pela reação de Wittig (Figura 4.32).

**Figura 4.32** | Reação de Wittig



**R, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> = cadeias carbônicas**

**R<sup>1</sup> = H ou cadeia carbônica**

Fonte: adaptado de Solomons et al. (2013, p. 173).

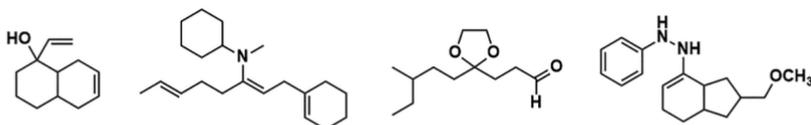
Existem diversos aspectos envolvendo a reação de Wittig. Você pode ler mais sobre esse assunto nas páginas 173 a 177 do capítulo 16, Aldeídos e cetonas, do seguinte livro:

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2013. v. 2. p. 146-193.

## Sem medo de errar

Você está trabalhando em uma empresa que está expandindo sua área de atuação para insumos químicos orgânicos. Essa empresa foi procurada por uma empresa que necessita de moléculas orgânicas para funcionalizar polímeros. Você foi encarregado de avaliar a síntese de algumas moléculas descritas na Figura 4.33.

**Figura 4.33** | Moléculas-alvo a serem utilizadas na funcionalização de polímeros

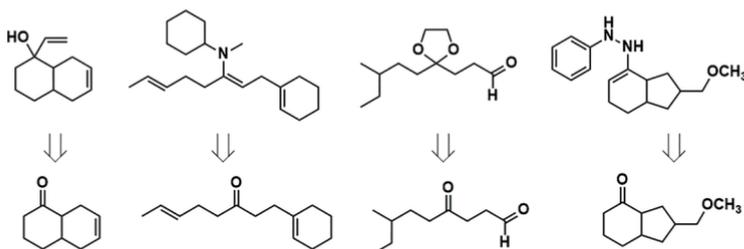


Fonte: elaborada pela autora.

Você deve elaborar um relatório propondo a síntese das moléculas descritas na Figura 4.33, a partir de compostos carbonílicos.

Como sua tarefa é elaborar um relatório com propostas de síntese das moléculas mencionadas na Figura 4.33, utilizando como materiais de partida compostos carbonílicos, você deve, baseado em seus conhecimentos, identificar como cada uma das funções pode ser obtida: álcool terciário, enamina, acetal e hidrazina. Uma proposta está representada na Figura 4.34.

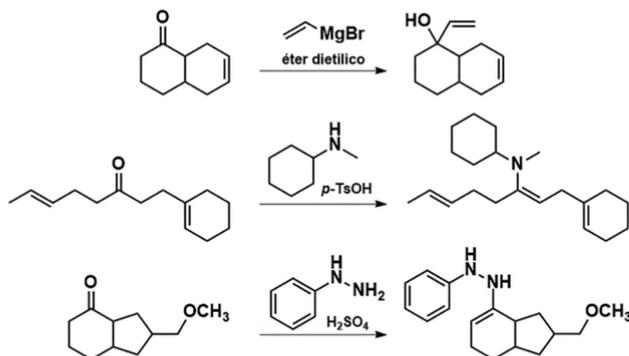
**Figura 4.34** | Proposta de materiais de partida para obtenção das moléculas-alvo.



Fonte: elaborada pela autora.

O álcool terciário pode ser obtido pela reação direta da cetona proposta e de um reagente de Grignard. Por sua vez, a enamina pode ser obtida pela reação entre a amina e a cetona correspondente. A hidrazona também pode ser obtida por uma reação direta da cetona correspondente, desta vez com a fenil hidrazina. Essas reações estão representadas na Figura 4.35.

**Figura 4.35** | Proposta de síntese dos compostos-alvo

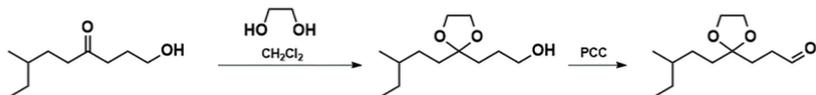


Fonte: elaborada pela autora.

A outra molécula requer um pouco mais de atenção na proposta de síntese. Se utilizarmos o composto dicarbonílico proposto na

Figura 4.35, teremos a formação de acetais nas duas posições. Uma alternativa é partir de um composto com apenas uma carbonila e um álcool (Figura 4.36).

**Figura 4.36** | Rota para obtenção do acetal-alvo



Fonte: elaborada pela autora.

Para seu relatório, essas propostas de síntese já são válidas. Agora, com o avanço do projeto, a rota total será proposta e você deverá validá-la com dados da literatura. Na próxima etapa, não se esqueça de verificar os custos dos reagentes e propor testes em escala laboratorial, semipiloto e piloto, antes de iniciar a produção industrial.

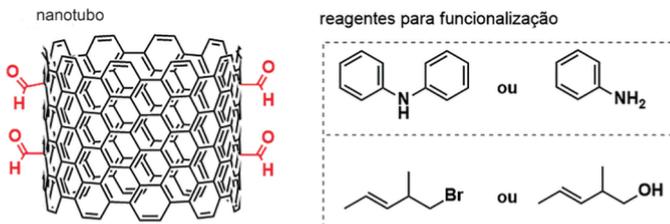
## Avançando na prática

### Funcionalização de nanotubos

#### Descrição da situação-problema

Ao trabalhar em uma empresa de nanotecnologia, você entrou em um projeto de funcionalização de nanotubos de carbono com moléculas orgânicas. Nessa pesquisa, os nanotubos tiveram seus carbonos funcionalizados com aldeído. Essa ligação pode ser considerada um aldeído ligado ao anel benzênico. Porém, para realizar testes em diferentes aplicações, ainda é necessário inserir uma cadeia lateral carbônica e ao menos um anel aromático externo ao nanotubo. Para cada necessidade, foram encontradas duas opções de reagentes. Sua tarefa como pesquisador é escolher qual dos reagentes deve ser utilizado em cada etapa. O nanotubo funcionalizado e os reagentes estão apresentados na Figura 4.37.

**Figura 4.37** | Nanotubo de carbono e reagentes para funcionalização

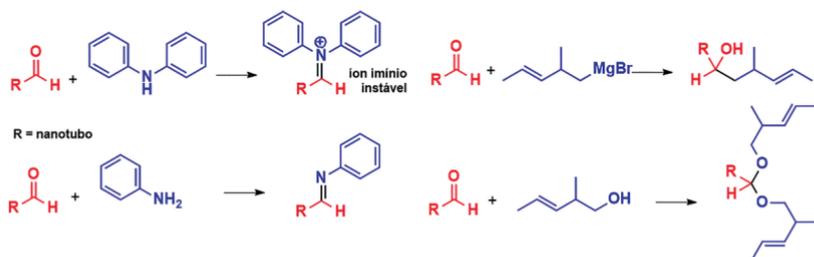


Fonte: elaborada pela autora.

## Resolução da situação-problema

Você precisa ter conhecimento sobre reatividade de aldeídos para propor a escolha do reagente. Temos um aldeído ligado ao nanotubo de maneira semelhante à ligação em um anel benzênico. Isso faz com que não tenhamos hidrogênios ligados ao carbono vizinho à carbonila e que em uma reação com a amina secundária o produto formado pare no íon imínio, que é uma espécie instável (veja mecanismo na Figura 4.30). O uso de aminas primárias leva à formação de iminas, o que é estável. Já a segunda escolha leva a dois produtos diferentes. Claro, o haleto de alquila deve ser convertido no respectivo reagente de Grignard, para que se adicione ao aldeído, levando a um álcool secundário. O uso de álcool leva à formação de um acetal, com a introdução de duas cadeias. Se o teste deve ser realizado em um nanotubo com apenas uma cadeia inserida no carbono funcionalizado, sua escolha deve utilizar o reagente de Grignard. Já, se duas cadeias forem necessárias em um mesmo carbono, você deverá optar pela reação com o álcool, caso seja necessário inserir apenas uma cadeia. Os produtos obtidos estão descritos na Figura 4.38.

Figura 4.38 | Produtos obtidos na funcionalização do nanotubo em estudo



Fonte: elaborada pela autora.

### Faça valer a pena

**1.** A reação de nucleófilos ao grupo carbonila de aldeídos e cetonas leva a produtos de adição, ou seja, os produtos obtidos são tetraédricos. Dependendo do reagente, após a formação desses produtos, outras reações podem ocorrer.

A reação de cetonas com aminas primárias e secundárias leva, respectivamente, à formação de:

- a) Acetal e álcool.
- b) Imina e íon imínio.
- c) Álcool e acetal.
- d) Enamina e imina.
- e) Imina e enamina.

**2.** A adição de água a aldeídos e cetonas leva à formação de dióis geminais, ocorrendo de maneira mais eficiente em meio ácido ou meio básico, enquanto a adição de álcoois leva à formação de acetais em meio ácido.

O produto da reação de um alceno com  $\text{OsO}_4$  leva à dióis. Esses compostos podem ser utilizados como grupo de proteção em:

- a) aldeídos e álcoois.
- b) cetonas e aldeídos.
- c) álcoois.
- d) cetonas apenas.
- e) aldeídos apenas.

**3.** Reagentes organometálicos são uma ferramenta útil para, quando adicionados ao grupo carbonila, formar ligações carbono-carbono, levando a álcoois terciários como produtos da adição a cetonas e álcoois secundários, quando adicionados a aldeídos. Já a adição de álcoois aos compostos carbonilados leva à formação de acetais.

Sobre a adição de álcoois e compostos organometálicos à carbonila, temos:

- I. Quando cetonas com grupos substituintes volumosos reagem com compostos organometálicos, a escolha preferencial são reagentes de Grignard.
- II. Hemiacetais são espécies instáveis e difíceis de serem isoladas. Exceção a isso ocorre quando hemiacetais são formados por uma reação intramolecular.
- III. A reação de adição de álcoois ao grupo carbonila leva preferencialmente aos produtos quando temos excesso de álcool e a água formada é removida do sistema.

Estão corretas:

- a) I apenas.
- b) II apenas.
- c) II e III apenas.
- d) I e III apenas.
- e) I e II apenas.

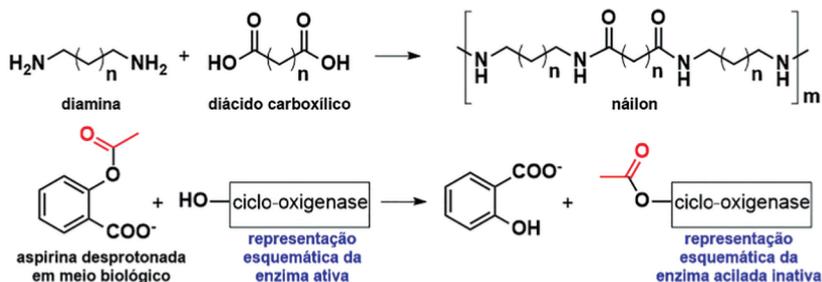
## Seção 4.3

### Reações de adição-eliminação em compostos carbonílicos

#### Diálogo aberto

Você já pensou sobre o que existe em comum com os náilons utilizados no nosso dia a dia e como age a Aspirina<sup>®</sup> como anti-inflamatório? Há reações que ocorrem tanto no processo de obtenção do polímero quanto no mecanismo de ação da Aspirina<sup>®</sup>. Os náilons são produtos da reação entre uma amina e um ácido carboxílico (ou derivado) e a Aspirina<sup>®</sup> inibe a enzima ciclo-oxigenase, realizando sua acilação (Figura 4.39). Essa enzima está relacionada com a produção de compostos relacionados aos processos inflamatórios (as prostaglandinas). Você já foi apresentado à reação que ocorre nos dois exemplos: uma reação de adição-eliminação em compostos carbonílicos.

Figura 4.39 | Exemplo de síntese de náilons e inibição de ciclo-oxigenase

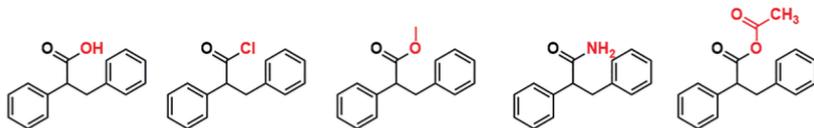


Fonte: elaborada pela autora.

Você está trabalhando em uma empresa que está expandindo sua área de atuação para obtenção de moléculas orgânicas. Nesse contexto, você ficou encarregado de atuar no setor que está realizando um estudo de viabilidade de novos projetos. Um desses projetos é a síntese de ácidos carboxílicos e derivados, com estruturas relativamente complexas necessárias para a funcionalização de nanomateriais. O problema que está sendo discutido atualmente é qual composto, entre os propostos da Figura 4.40, deve ser tratado como chave, para, a partir dele, obter todos os

outros. Seu gestor solicitou que você selecione qual a molécula que será tida como principal, para que os estudos de implementação da planta comecem. Por servir como material de partida dos demais, o composto escolhido deverá ser obtido em larga escala.

Figura 4.40 | Opções de moléculas a serem sintetizadas inicialmente



Fonte: elaborada pela autora.

Nesta seção, você estudará os ácidos carboxílicos e seus derivados. Você verá quais os principais reagentes envolvidos nas reações de ácidos carboxílicos e como são formados seus derivados: anidrido de ácido, cloreto de ácido, éster e aminas. Também será apresentado às principais reações de cada uma dessas classes de compostos. Com isso, você terá adquirido os conceitos básicos para continuar desenvolvendo seus conhecimentos em Química Orgânica. Pense em cada reação aprendida na disciplina como uma ferramenta que você coloca em sua caixa e, quando precisa obter uma molécula ou resolver um problema, utiliza todas as ferramentas. Vamos finalizar a disciplina? Bons estudos!

## Não pode faltar

Ácidos carboxílicos são compostos carbonílicos que possuem em um dos substituintes uma cadeia carbônica e em outro um grupo hidróxi; esse grupo  $\text{-C(O)OH}$  é nomeado carboxila. Por realizarem ligações de hidrogênio entre suas moléculas ( $\text{O=CR-O-H} \cdots \text{O=CR-O-H} \cdots \text{O=CR-O-H}$ ), esses compostos apresentam elevados pontos de fusão e ebulição, maiores que os dos álcoois com número de carbonos semelhantes.

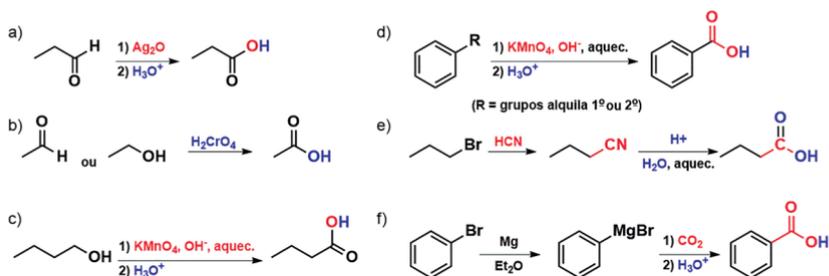


### Refleta

Pensando na estrutura de ácidos carboxílicos e álcoois, você consegue imaginar por que o ácido acético ( $\text{CH}_3\text{C(O)OH}$ , MM = 60 g/mol) apresenta PE = 118 °C; o etanol (MM = 46 g/mol), que possui o mesmo número de carbonos, tem PE = 78 °C; e o propanol (MM = 60 g/mol) tem PE = 97 °C? Note que os álcoois também realizam ligações de hidrogênio, porém algo ocorre de forma diferente nos ácidos carboxílicos.

Ácidos carboxílicos podem ser obtidos por diversas metodologias. Algumas delas são oxidação de aldeídos e álcoois, oxidação de alquilbenzenos, hidrólise de nitrilas e carbonatação de reagentes de Grignard. Essas metodologias estão exemplificadas na Figura 4.41.

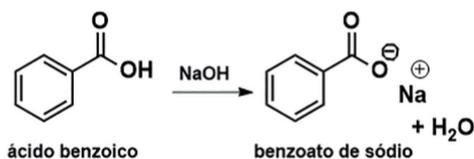
**Figura 4.41** | Metodologias de obtenção de ácidos carboxílicos: a-c) reações de oxidação de aldeídos e álcoois; d) oxidação de alquilbenzenos; e) hidrólise de nitrilas; f) carbonatação de reagentes de Grignard



Fonte: elaborada pela autora.

Uma importante característica dos ácidos carboxílicos é sua acidez, que leva à produção de acetatos (Figura 4.42). Sobre a acidez desses compostos, quando temos substituintes na cadeia carbônica retiradores de elétrons, como o átomo cloro, a acidez será maior, resultando na formação mais rápida do acetato correspondente.

**Figura 4.42** | Acidez de ácidos carboxílicos



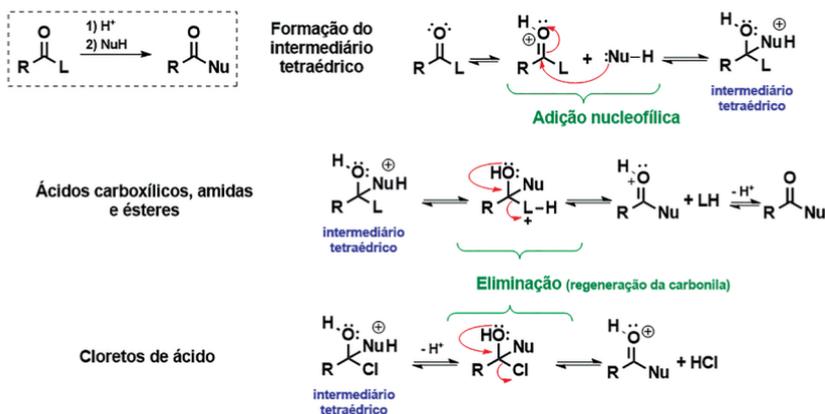
Fonte: elaborada pela autora.

Os derivados de ácido carboxílico (cloreto de ácido, anidrido de ácido, éster e amida) não apresentam essa acidez por não possuírem um grupo hidroxila. Porém, as carbonilas desses compostos e a carboxila dos ácidos carboxílicos apresentam reatividade em comum: 1) seu átomo de oxigênio carbonílico é levemente básico, podendo ser protonado; 2) esses compostos podem sofrer ataque

de nucleófilos no grupo carbonila. Diferentemente de aldeídos e cetonas, ácidos carboxílicos e derivados tendem a restaurar a carbonila após o ataque nucleofílico, em uma etapa de eliminação. Isso ocorre devido à natureza de o grupo ligado à carbonila (OH,  $\text{NH}_2$ , OR,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}$  e Cl) ser um bom grupo de saída ou ser transformado em bom grupo de saída.

A reação de adição-eliminação em compostos carbonílicos ocorre de maneira semelhante para ácidos carboxílicos, ésteres, aminas e anidridos de ácido, porém é levemente diferente para os cloretos de ácido (Figura 4.43). Nos dois casos, em meio ácido deve ocorrer a ativação da carbonila, seguida pela adição nucleofílica, que leva a um intermediário tetraédrico. No primeiro caso, a etapa seguinte de perda de um próton leva à protonação do grupo de saída, ocorrendo a regeneração da carbonila em sua forma protonada. No segundo caso, como não há necessidade de protonação do grupo de saída (cloro), o próton do nucleófilo vai para o meio reacional. Nos dois casos, o produto obtido é outro composto carbonílico, que terá sua função nomeada dependendo do nucleófilo.

**Figura 4.43** | Reação de adição-eliminação em ácidos carboxílicos e derivados

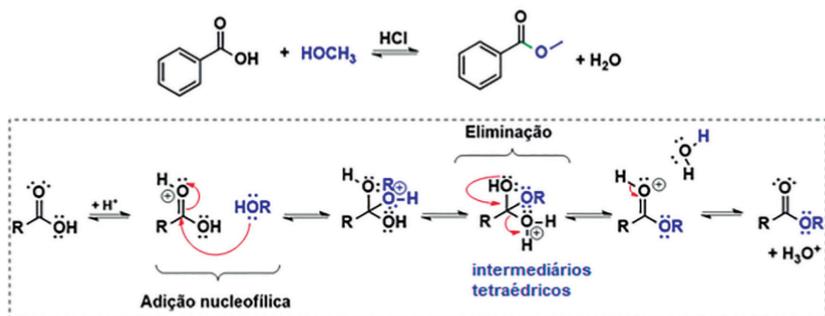


Fonte: elaborada pela autora.

As principais reações de ácidos carboxílicos levam à formação dos seus derivados. Em meio ácido e na presença de álcoois, ácidos carboxílicos levam à formação de ésteres por uma reação

denominada esterificação de Fischer (Figura 4.44). Essa reação ocorre em equilíbrio e com a formação de água, portanto, para deslocarmos o equilíbrio no sentido de formação dos produtos, devemos utilizar excesso de álcool e remover a água formada no meio reacional. Quando a esterificação ocorre de maneira intramolecular, é uma reação de lactonização, pois o produto formado (éster cíclico) é nomeado lactona.

Figura 4.44 | Esterificação de Fischer



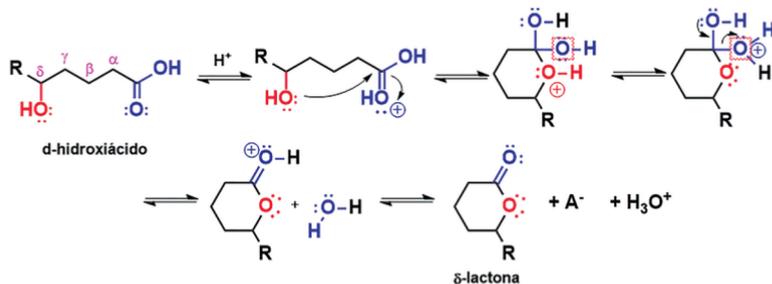
Fonte: elaborada pela autora.



## Exemplificando

Um exemplo de reação de lactonização está descrito na Figura 4.45, na formação de uma  $\delta$ -lactona. Essa nomenclatura em letras gregas é utilizada de acordo com a distância entre a hidroxila que atuará como nucleófilo e a carbonila que sofrerá o ataque.

Figura 4.45 | Formação de  $\delta$  lactonas

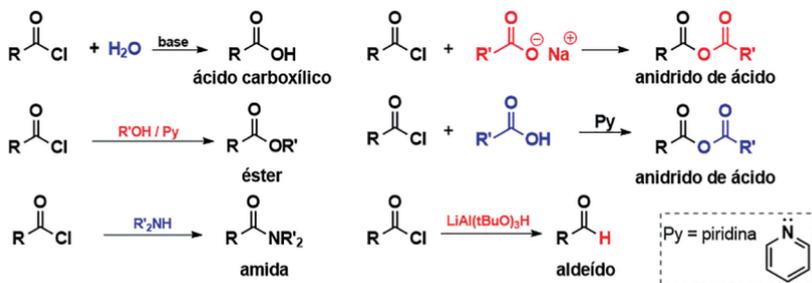


Fonte: elaborada pela autora.



Os cloretos de ácidos são os compostos carbonílicos mais reativos em reações de adição-eliminação. Dependendo do nucleófilo, há a formação de: (i) ácido carboxílico, quando a reação ocorrer na presença de água em meio básico; (ii) ésteres, ao ocorrer reação com álcoois em meio básico; (iii) amidas, quando a reação é com aminas primárias e secundárias; iv) anidridos de ácido, em reações com ácido carboxílico ou carboxilatos. Cloretos de ácido são passíveis de redução, ao utilizarmos o reagente hidreto de tri-*tert*-butoxialumínio e lítio ( $\text{Li}(\text{t-BuO})_3\text{AlH}$ ). As principais reações dos cloretos de ácido estão descritas na Figura 4.48. Cloretos de ácido são bastante reativos e muitas vezes devem ser sintetizados imediatamente antes do seu uso ou serem destilados.

Figura 4.48 | Principais reações de cloretos de ácido



Fonte: elaborada pela autora.

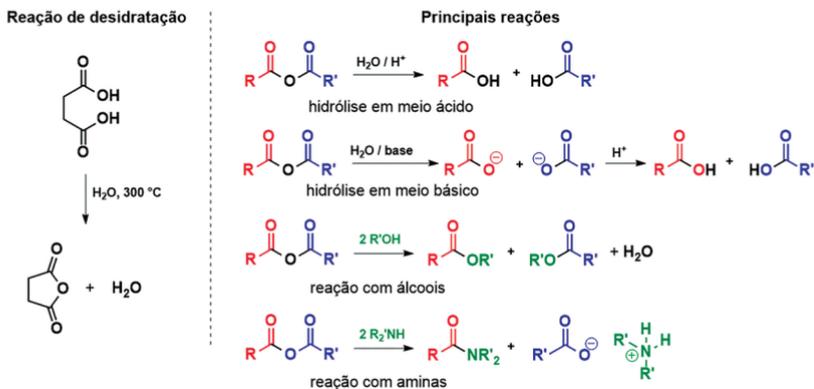
### Lembre-se

Cloretos e anidridos derivados de ácidos carboxílicos são reagentes na reação de acilação de Friedel-Crafts.

Os anidridos de ácido, como mostrado na Figura 4.48, podem ser obtidos pela reação entre cloretos de ácido e ácidos carboxílicos ou carboxilatos. Para anidridos cíclicos, outra metodologia de obtenção é via reação de desidratação. Já as principais reações de anidridos de ácidos são: hidrólise em meio ácido ou básico, que leva à formação de duas moléculas de ácido carboxílico; esterificação, em reação com álcoois, ou, ainda, a formação de uma amida e um carboxilato em reação com aminas. Na reação com aminas, é necessário o emprego de dois equivalentes seus, pois um equivalente de amina atuará como nucleófilo e o outro, como base, por isso ocorre a formação do carboxilato. A desidratação que leva

a anidridos cíclicos e as principais reações dessa função orgânica estão descritas na Figura 4.49.

Figura 4.49 | Anidridos de ácido: obtenção e principais reações



Fonte: elaborada pela autora.



Faça você mesmo

Embora nem todos os mecanismos propostos estejam descritos após as reações, seguem os mecanismos gerais apresentados na Figura 4.43. Você pode e deve treinar suas habilidades em Química Orgânica escrevendo os mecanismos das reações de adição-eliminação apresentadas nesta seção. Confira suas respostas nos livros de Solomons et al. (2003) ou Klein (2016). Ambos estão disponíveis na Biblioteca Virtual a que você tem acesso em sua área de aluno.

Vimos nas reações de ácidos carboxílicos, cloretos de acila e anidridos de ácido que as três classes de compostos levam a ésteres em reação com álcoois. Ésteres podem sofrer hidrólise em meio ácido ou básico, levando novamente a ácidos carboxílicos e álcoois, sendo a hidrólise básica chamada de **saponificação** (utilizada na fabricação de sabão). As reações de hidrólise estão descritas na Figura 4.50.

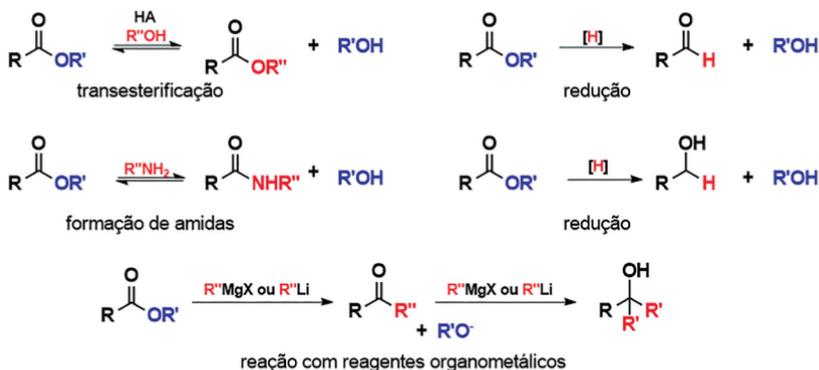
Figura 4.50 | Hidrólise de ésteres



Fonte: elaborada pela autora.

Ésteres sofrem outras reações principais, como descrito na Figura 4.51. Uma reação comum de ésteres é a transesterificação, que ocorre ao reagirem com outro álcool em meio ácido. Porém, para essa reação levar ao produto de maneira satisfatória, o álcool que atuará como nucleófilo deve estar em largo excesso, comumente utilizado como solvente. Ésteres podem ser reduzidos a aldeídos ou a álcoois primários. Para formar álcoois terciários, basta adicionar reagente de Grignard ou de lítio. Essa última reação ocorre porque uma molécula de organometálico levará à formação de uma cetona por uma reação de adição à carbonila, seguida da eliminação do íon alcóxi. Essa cetona reagirá novamente com outra molécula de organometálico, por uma reação de adição à carbonila, levando ao álcool correspondente. Ésteres também levam à formação de amidas em reação com aminas.

Figura 4.51 | Reações de ésteres

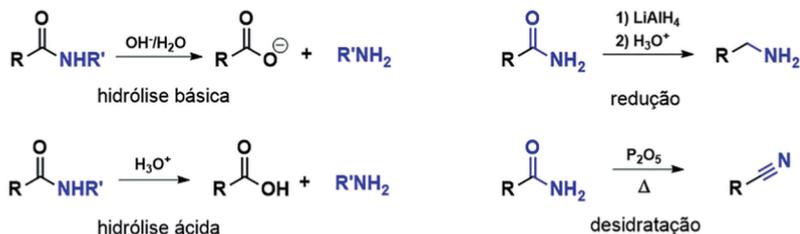


Fonte: elaborada pela autora.

Vimos que amidas são formadas do aquecimento de carboxilato de amônio, pela reação entre aminas e ácidos carboxílicos (em condições que tornem OH um bom grupo de saída), anidridos de ácido, cloretos de ácido e também ésteres. As principais reações que as amidas sofrem são: i) hidrólise em meio básico, que leva à formação de carboxilato e amina; ii) hidrólise em meio ácido, que leva à formação de ácido carboxílico e amina; iii) redução com hidreto de alumínio e lítio para formar aminas; iv) desidratação com pentóxido de fósforo para formar nitrilas (Figura 4.52). Nesta seção não falamos em nitrilas ( $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ ), mas é

interessante você saber que essa função também é um derivado de ácido carboxílico.

Figura 4.52 | Principais reações de amidas



Fonte: elaborada pela autora.



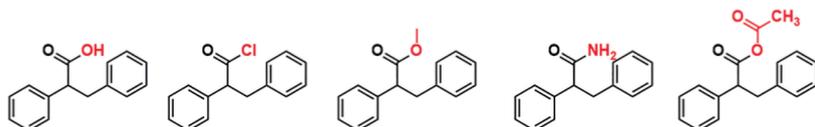
### Assimile

Para os compostos ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, anidridos de ácido e cloretos de ácido, os produtos obtidos são principalmente oriundos da reação de adição-eliminação. Nessas reações, você deve entender que a espécie rica em elétrons é o nucleófilo, que ataca o grupo carbonila levando a um intermediário tetraédrico e à restauração da carbonila nas etapas seguintes.

## Sem medo de errar

Ao trabalhar em uma indústria que está expandindo sua atuação para a síntese de moléculas orgânicas, você ficou encarregado de selecionar qual molécula deverá ser tratada como composto-chave para a obtenção dos demais alvos. As moléculas previamente selecionadas, de acordo com a necessidade do contratante, estão listadas na Figura 4.53.

Figura 4.53 | Opções de moléculas a serem sintetizadas inicialmente



Fonte: elaborada pela autora.

Para realizar essa escolha, você deve ter amplo conhecimento da reatividade de ácidos carboxílicos e derivados, pois a ideia é que a molécula selecionada seja utilizada como material de partida em plantas menores. Você viu nesta seção que os ácidos carboxílicos

e seus derivados se interconvertem; isso pode ser descrito em um fluxograma como o da Figura 4.54.

**Figura 4.54** | Interconversão de ácidos carboxílicos e derivados



Fonte: elaborada pela autora.

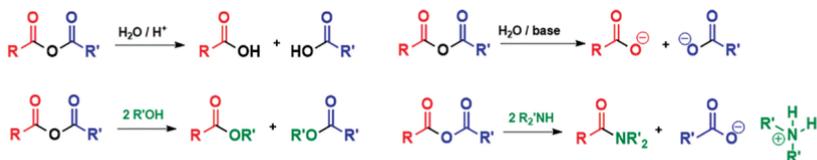
Vamos começar a análise da direita para a esquerda:

1) As amidas formam ácidos carboxílicos por hidrólise básica ou ácida, aminas por redução e nitrilas por desidratação, porém amidas não formam diretamente ésteres, anidridos nem cloretos de ácido.

2) Os ésteres formam facilmente ácidos carboxílicos e amidas, assim como outros ésteres. Você deve recorrer aos seus conhecimentos de Química Orgânica e se lembrar de que ésteres podem ser reduzidos a aldeídos. Sobre a reação de transesterificação, embora seja eficiente para obter outros ésteres, deve-se sempre utilizar álcoois baratos, que possam ser empregados como solvente. Ésteres não levam diretamente a cloretos de ácido nem a anidridos de ácido.

3) Os anidridos de ácido são bastante versáteis e a partir deles podemos obter ácidos carboxílicos, ésteres e amidas. Porém, como você pode observar na Figura 4.55, ao reagirmos um anidrido de ácido com nucleófilos, levamos à formação de duas moléculas diferentes e nem sempre as duas são funções orgânicas desejadas, ou nem sempre as duas moléculas possuem um substituinte de interesse. Neste caso, dizemos que a economia atômica não é boa, pois muitos átomos não são incorporados na molécula de interesse.

**Figura 4.55** | Reações de anidridos de ácido



Fonte: elaborada pela autora.

1) Cloretos de ácido: certamente é o derivado de ácido carboxílico mais reativo. A partir dele, é possível obter todos os outros. Porém, dependendo de sua estrutura, pode ser instável e difícil de estocar, sendo necessária uma destilação antes do uso. Com isso, acaba não sendo interessante como molécula principal.

2) Ácidos carboxílicos: a partir dele, é possível obter outros derivados, como o cloreto de ácido, que vimos ser muito interessante. Ácidos carboxílicos apresentam outra vantagem: podem ser obtidos por diversas outras reações, como oxidação de alquenos e ozonólise, assim como as apresentadas no início desta seção: oxidação de aldeídos e álcoois, oxidação de alquilbenzenos, hidrólise de nitrilas e carbonatação de reagentes de Grignard.

Com base nesta análise, você deverá elaborar um relatório sugerindo que a produção do ácido carboxílico seja explorada como principal, devido à sua versatilidade e estabilidade. Agora, falta avaliar quais condições reacionais para sua obtenção podem ser aplicadas em larga escala, por um preço competitivo. Falta pouco para a planta começar a operar.

Bom trabalho!

## Avançando na prática

### Funcionalização de ciclodextrinas

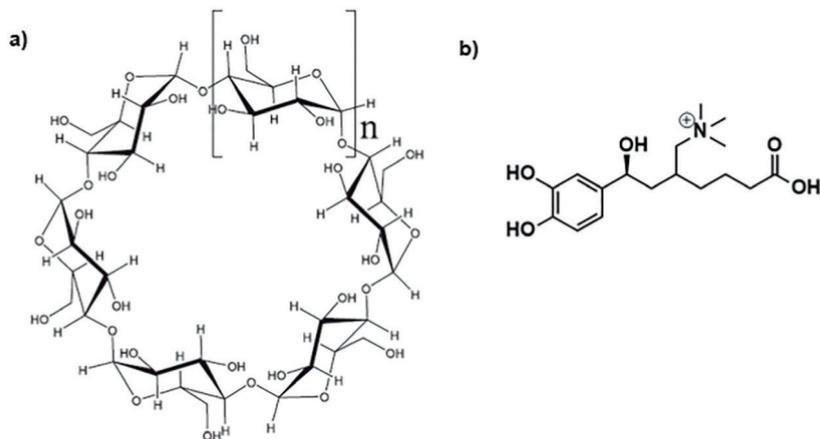
#### Descrição da situação-problema

Atualmente, você está trabalhando em um laboratório de pesquisa de novos materiais na investigação de funcionalização de polímeros de ciclodextrinas. Ciclodextrina é um carboidrato complexo, composto de unidades de glicose que podem atuar na entrega de princípios ativos.

Sua ideia é que os princípios ativos sejam acoplados covalentemente aos polímeros que estão sendo estudados, para que sua entrega ocorra diretamente no alvo, de maneira seletiva. Nesta pesquisa, a dúvida é como ligar o princípio ativo estudado

para o tratamento de glaucoma no polímero de ciclodextrina. A Figura 4.56 mostra a estrutura do fármaco e do polímero.

**Figura 4.56** | Polímero de ciclodextrina (a) e o princípio ativo a ser utilizado (b)

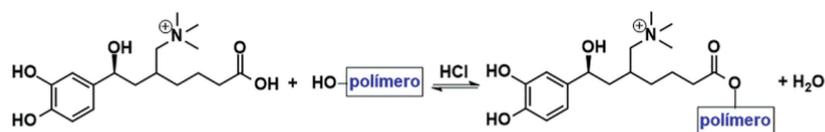


Fonte: a) Britto et al. (2004, p. 882); b) elaborada pela autora.

## Resolução da situação-problema

Você deve analisar o composto de interesse, que deve ser ligado ao polímero. Ele possui duas funções interessantes: álcool e ácido carboxílico. Já a estrutura do polímero de ciclodextrina possui diversos grupos hidróxi ao longo de sua extensão. Ao conhecer a química de ácidos carboxílicos, você pode propor a reação de esterificação para que o princípio ativo fique ligado ao polímero. A reação está descrita na Figura 4.57. Após avaliar o rendimento da reação, caso a reação não ocorra bem apenas em HCl, você poderá propor condições com aditivos que transformem o grupo hidróxi do ácido carboxílico em um bom grupo de saída ou, então, sintetizar o cloreto de ácido.

**Figura 4.57** | Exemplo de reação a ser avaliada



Fonte: elaborada pela autora.

## Faça valer a pena

**1.** Ácidos carboxílicos são moléculas orgânicas que contêm em sua estrutura o grupo carboxilato. Por realizar ligações de hidrogênio intermoleculares com dois pontos de ancoramento, esses compostos apresentam elevados pontos de fusão e ebulição, se comparados aos álcoois semelhantes estruturalmente ou em massa molecular.

Ao reagirmos um ácido carboxílico com metanol, em meio ácido, você espera que o ponto de ebulição do produto formado:

- a) diminua, pois o composto terá massa molecular maior.
- b) aumente, pois o produto obtido também realiza duas ligações de hidrogênio.
- c) diminua, pois não teremos mais ligações de hidrogênio no produto.
- d) aumente, pois não teremos mais ligações de hidrogênio no produto.
- e) sofra pouca alteração, já que apenas um carbono foi inserido.

**2.** Ácidos carboxílicos e derivados reagem perante nucleófilos, levando à formação de produtos de adição nucleofílica-eliminação. Isso significa que, após a formação do intermediário tetraédrico, ocorre a restauração da carbonila. Essa etapa é possível devido a um dos substituintes da carbonila ser um bom grupo de saída.

Sobre reação de ácidos carboxílicos e derivados, temos:

- I. Ácidos carboxílicos formam amidas a partir de  $\text{NH}_3$ .
- II. Amidas secundárias podem ser formadas a partir de ácidos carboxílicos em meio ácido.
- III. Anidridos não podem ser utilizados como matéria-prima na formação de amidas.

Estão corretas:

- a) I apenas.
- b) II apenas.
- c) III apenas.
- d) I e II apenas.
- e) II e III apenas.

**3.** A reação de saponificação é a hidrólise de um éster em meio básico (NaOH), bastante utilizada na fabricação de sabões. Ésteres também sofrem hidrólise em meio ácido, levando à formação de um ácido carboxílico e do álcool correspondente.

Assinale a alternativa que nomeia corretamente como verdadeira ou falsa as asserções a seguir sobre os ésteres:

- I. Ésteres são obtidos por reação de Fischer a partir de anidridos de ácido.
- II. A reação de um éster com um álcool em meio ácido é chamada de transesterificação.
- III. A reação de álcoois com cloretos de ácido pode levar à formação de ésteres e ocorre em meio básico, utilizando piridina.
- a) I-V, II-V, III-F.
- b) I-V, II-F, III-F.
- c) I-V, II-F, III-V.
- d) I-F, II-V, III-F.
- e) I-F, II-V, III-V.

# Referências

BRITTO, M. A. F. O.; NASCIMENTO JÚNIOR, C. S.; SANTOS, H. F. Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos clássicos e quânticos. **Química Nova**, v. 27, n. 6, p. 882-888, 2004.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. Nova York: Oxford University Press, 2007.

COSTA, P. et al. **Substâncias carboniladas e derivados**. Porto Alegre: Bookman, 2003.

KLEIN, D. **Química Orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016. v. 1 e v. 2.

McMURRAY, J. **Química Orgânica**. Combo. 3. ed. São Paulo: Cengage, 2016.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; JOHNSON, R. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2013. v. 1 e 2.



ISBN 978-85-522-0768-9



9 788552 207689 >