

Resumo QO1

Química Orgânica

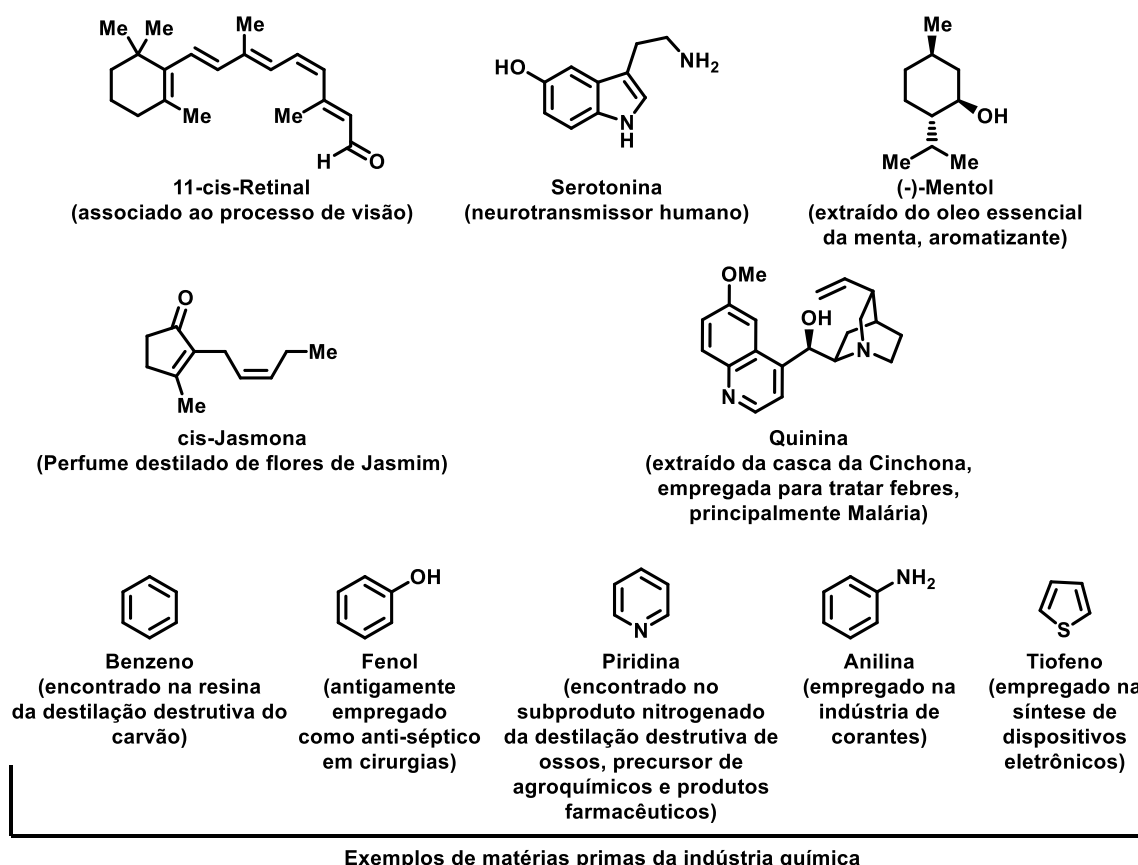
Igor D. Jurberg, Ph.D.

Capítulo 1 – Introdução à Química Orgânica:

Princípios e Motivações

A química orgânica é a ciência que estuda a elucidação estrutural, as propriedades, e a reatividade das moléculas orgânicas, que são compostas majoritariamente por átomos de C, H, O e N, mas cuja diversidade de estruturas inclui também a presença de quase todos os outros átomos da tabela periódica.

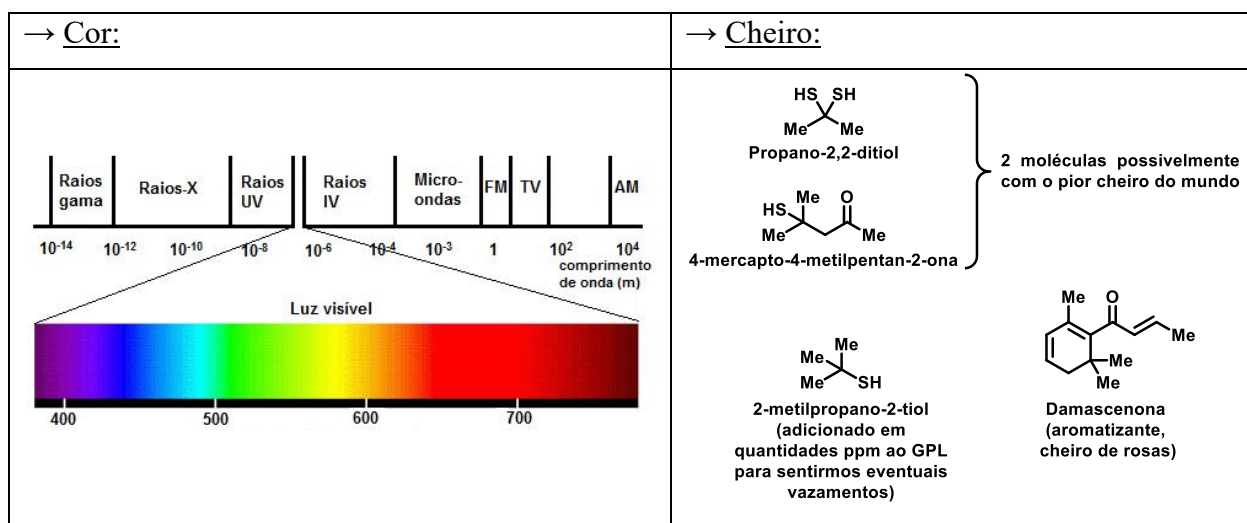
A química orgânica está diretamente conectada à compreensão da natureza. Ao estudarmos problemas em química orgânica, buscamos compreender como as moléculas reagem entre si, suas funções (em aplicações diversas: sistemas biológicos, materiais, catalisadores, etc) e de como podemos construí-las de maneira eficiente, visando acessar estruturas de diferentes níveis de complexidade.

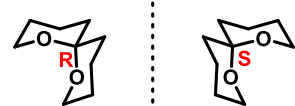
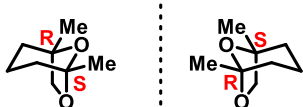

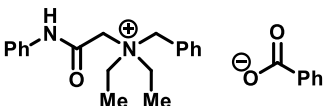


No século 20, o petróleo ganhou espaço frente ao carvão como fonte de vários compostos orgânicos em larga escala. O desenvolvimento de 2 grandes indústrias químicas puderam ser observadas em paralelo:

- produtos químicos em granel: moléculas simples produzidas em quantidade de multitoneladas. Exs.: tintas, plásticos, etc (valor de pequenas quantidades é relativamente baixo);
- produtos de química fina: moléculas mais complexas, produzidas em menores quantidades. Exs.: medicamentos, perfumes, aromatizantes, etc. (valor de pequenas quantidades é consideravelmente mais elevado).

As moléculas orgânicas manifestam diferentes propriedades, que pode ser entendidas como consequências de suas estruturas químicas.

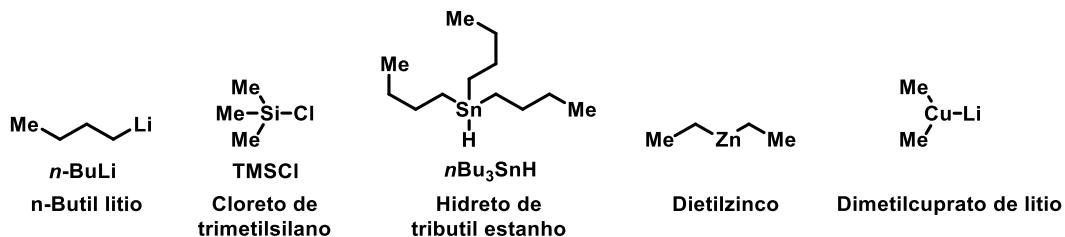


→ Atração	→ Gosto
 <p>Feromônio feminino: atrai moscas machos</p> <p>Feromônio masculino: atrai moscas fêmeas</p> <p>Olean: feromônio sexual de moscas de azeitona</p>  <p>Cheiro de elefantes machos jovens</p> <p>Cheiro de elefantes machos velhos</p> <p>sentidos pelos elefantes fêmeas</p>	 <p>2-(4-metilciclohex-3-enil)propano-2-tiol</p> <p>Principal aroma da toranja, pode ser detectado em 10^{-5} ppb (i.e. 10^{-4} mg/ tonelada)</p>  <p>Benzoato de Denatônio</p> <p>agente amargo: adicionado em materiais de limpeza de banheiro, para evitar que crianças bebam acidentalmente</p>

Química orgânica e a tabela periódica: Moléculas orgânicas são construídas principalmente por C, H, O e N. Muitas das moléculas contém outros átomos, como S, P e halogênios (F, Cl, Br, I). Estes são os principais elementos de moléculas orgânicas.

→ Muito da química orgânica que conhecemos hoje se beneficia do uso de outros elementos, como Si, B, Li, Mg, Sn, Cu, Zn, Pd, etc..

Exemplos:

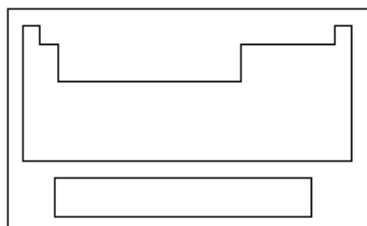


O campo de pesquisa da química orgânica pode ser dividido hoje principalmente nas principais áreas abaixo:

- Determinação estrutural: como descobrir as estruturas de compostos;

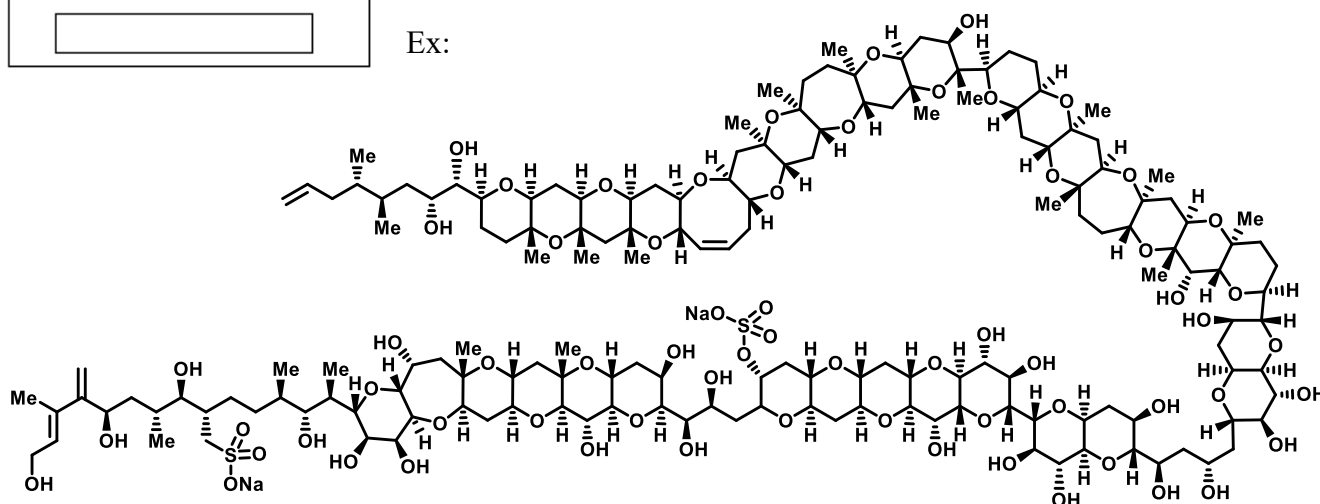
- Química orgânica teórica: como entender as estruturas em termos de átomos e elétrons;
- Mecanismos reacionais: como as moléculas interagem entre si;
- Síntese: como preparar novas moléculas, design e prática;
- Química biológica: como a natureza prepara moléculas e como as estruturas de moléculas biologicamente ativas estão associadas às funções que elas realizam.

Desenhando Estruturas de Moléculas Orgânicas



Mais de cem elementos na tabela periódica. Muitas moléculas contêm mais do que 100 átomos.

Ex:



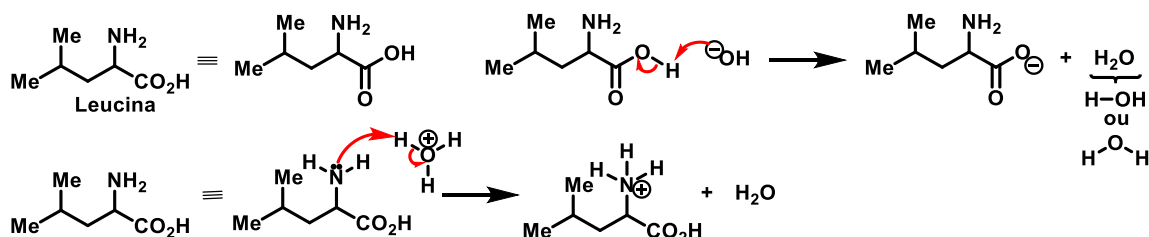
Maitotoxina: Potente toxina encontrada em organismos dinoflagelados, é uma das responsáveis pelo fenômeno das marés vermelhas.

Estrutura de hidrocarbonetos e grupos funcionais: A química orgânica estuda como os átomos interagem entre si, como eles se ligam para formar estruturas estáveis e como as estruturas são modificadas ao longo de reações químicas.

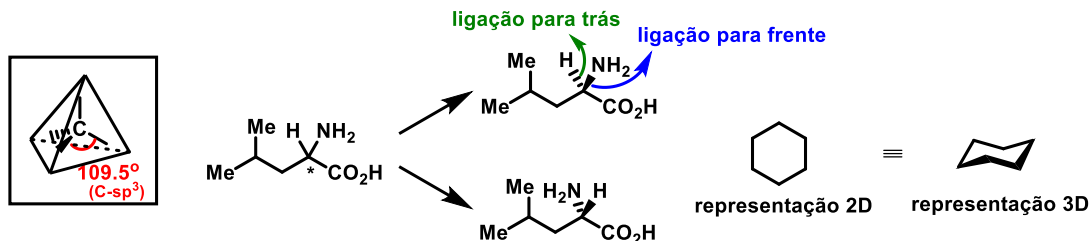
As estruturas de hidrocarbonetos são feitas de cadeias e anéis de átomos de carbonos, que carregam grupos funcionais.

As estruturas de moléculas orgânicas podem ser modificadas de acordo com a necessidade de se exprimir grupos funcionais e ligações, de acordo com o local da molécula ao qual nos referimos, em diferentes contextos. Repare no exemplo abaixo que os grupos funcionais podem ser escritos de maneira explícita ou condensada; assim dando um enfoque maior a um grupo funcional que será usado em uma determinada transformação, ou para explicitar a presença de pares de elétrons ou ligações que serão quebradas, etc.

Ex.:



Estruturas bidimensionais podem representar informações em 3D:



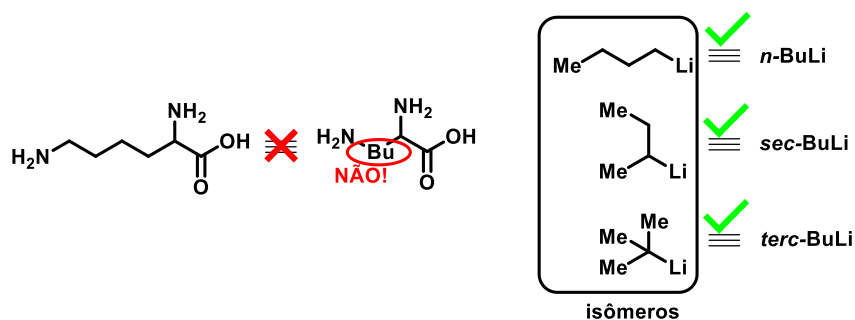
Nomenclatura de cadeias orgânicas:

Nome do radical	Nº de átomos de carbono	Fórmula química	Abreviação	Nome do alcano correspondente
Metila	1	-CH ₃	Me	Metano
Etila	2	-CH ₂ CH ₃	Et	Etano
Propila	3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	Pr	Propano
Butila	4	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	Bu	Butano
Pentila	5	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-*	Pentano
Hexila	6	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	-*	Hexano

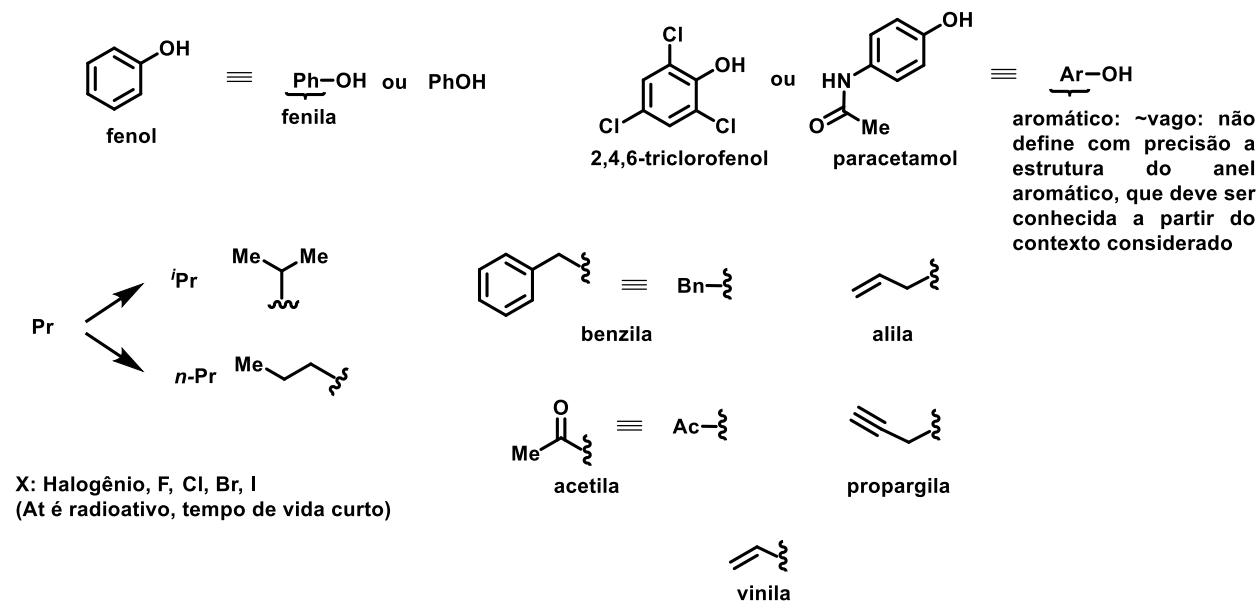
Heptila	7	- CH ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	-*	Heptano
Octila	8	- CH ₂ (CH ₂) ₆ CH ₃	-*	Octano
Nonila	9	- CH ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	-*	Nonano
Decila	10	- CH ₂ (CH ₂) ₈ CH ₃	-*	Decano

*: Não são comuns, mas pode-se empregar: pent, hex, hept, etc..

Obs: Abreviações são empregadas para o término das cadeias, nunca para cadeias inseridas em outras maiores. Por exemplo:



Outras abreviações comuns:



Funções orgânicas:

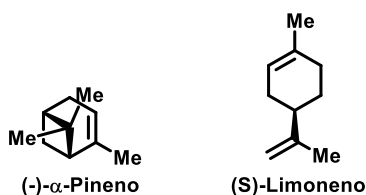
ALCANOS: Moléculas compostas apenas de C e H, que não contém grupos funcionais (nem mesmo insaturações).

Exs.:



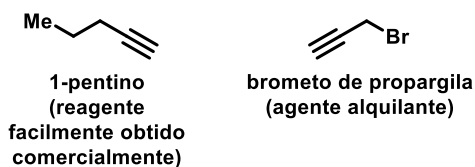
ALCENOS (também chamados de alquenos ou olefinas): Moléculas que contém uma ou mais ligações duplas, C=C.

Exs.:



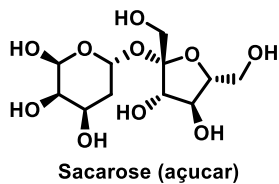
ALCINOS (também chamados de alquinos): moléculas que contém ligações triplas, $C\equiv C$.

Exs.:



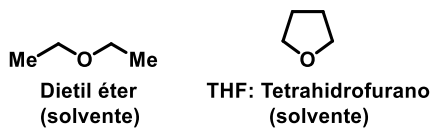
ÁLCOOIS: Moléculas que contém um grupo hidroxila, OH.

Ex.:



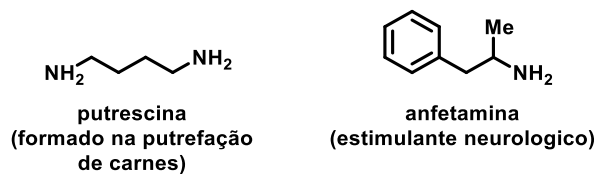
ÉTERES: Moléculas da forma R^1-O-R^2

Exs.:



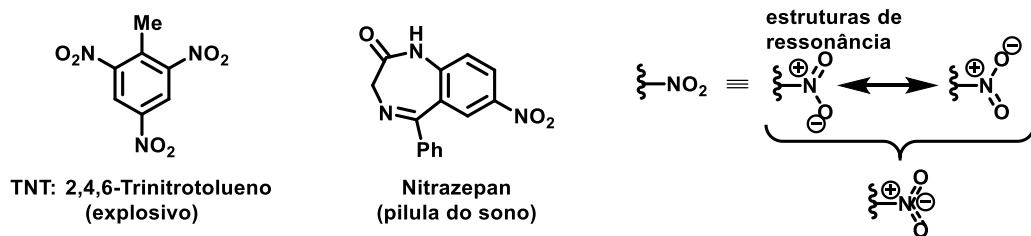
AMINAS: Moléculas da forma R^1-NH^2 (1°), R^1-NH-R^2 (2°), $R^1R^2R^3N$ (3°).

Exs.:



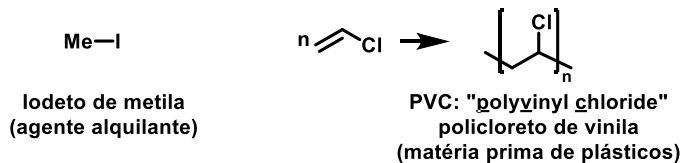
NITRO COMPOSTOS: Moléculas da forma $R-NO_2$.

Exs.:



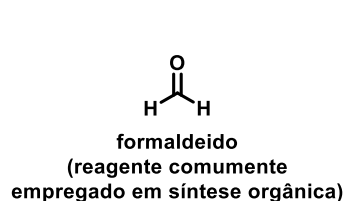
HALETOS DE ALQUILA: Moléculas na forma de $R-X$ ($X = F, Cl, Br, I$).

Ex.:



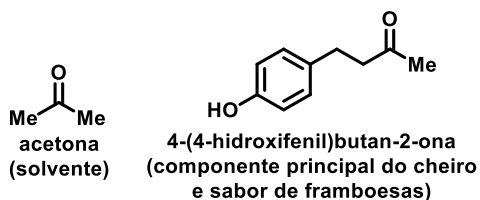
ALDEÍDOS: Moléculas da forma $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$.

Exs.:



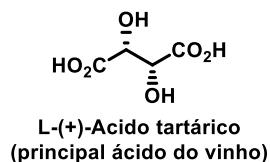
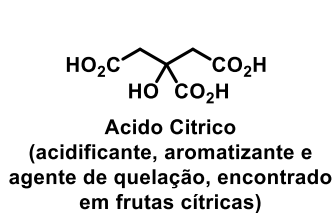
CETONAS: Moléculas da forma $\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}^2$.

Exs.:



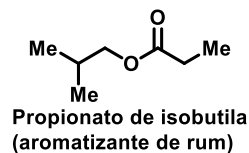
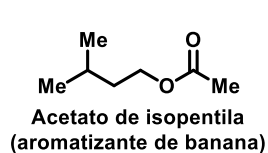
ÁCIDOS CARBOXÍLICOS: Moléculas da forma $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$.

Exs.:



ÉSTERES: Moléculas da forma $\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{R}^2$.

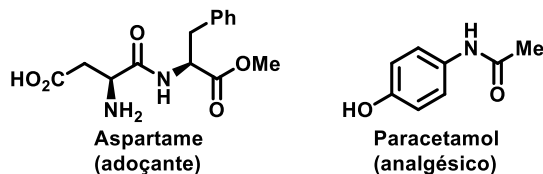
Exs.:



AMIDAS: Moléculas da forma

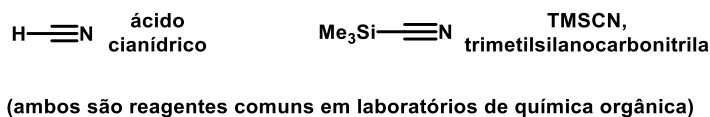
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ (1^\circ) \end{array} \quad \left| \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{NH}-\text{R}^2 \\ (2^\circ) \end{array} \quad \left| \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3) \\ (3^\circ) \end{array} \right.$$

Exs.:



NITRILAS (também chamados de cianetos): Moléculas da forma $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$.

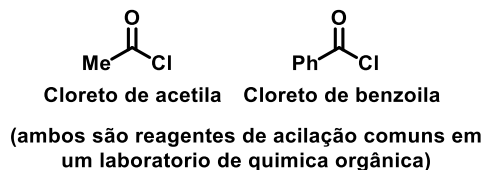
Ex.:



CLORETOS DE ACILA: Moléculas da forma

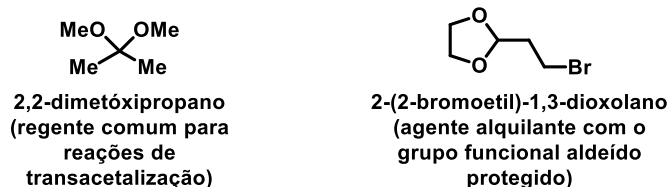
$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$$

Exs.:

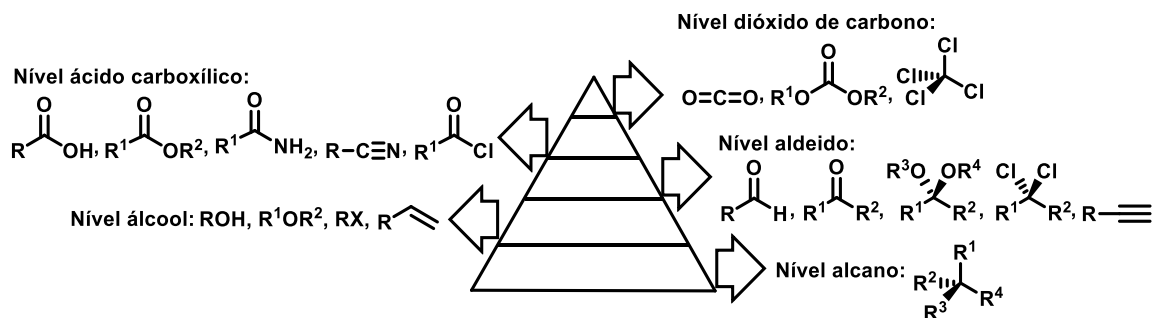


ACETAIS: Moléculas da forma $\text{R}^1-\text{C}(\text{OR}^3)(\text{OR}^4)-\text{R}^2$. (Frequentemente, $\text{R}^3 = \text{R}^4$, mas não sempre!)

Exs.:

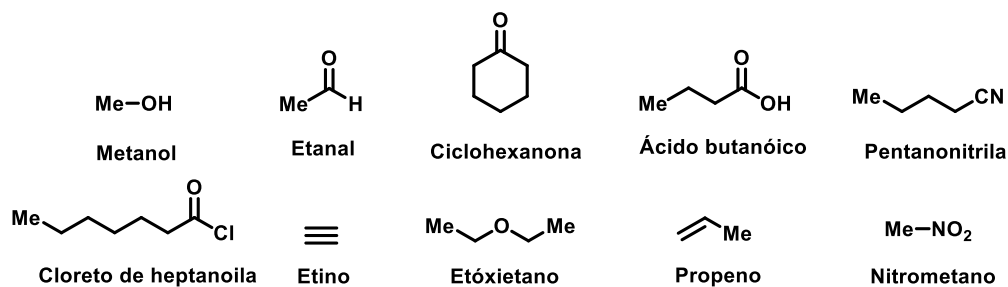


→ Carbonos carregando grupos funcionais podem ser classificados quanto ao seu nível de oxidação. Dizemos que carbonos carregando grupos funcionais, que podem ser interconvertidos entre si, sem a adição de agentes redutores ou oxidantes, possuem o mesmo nível de oxidação.

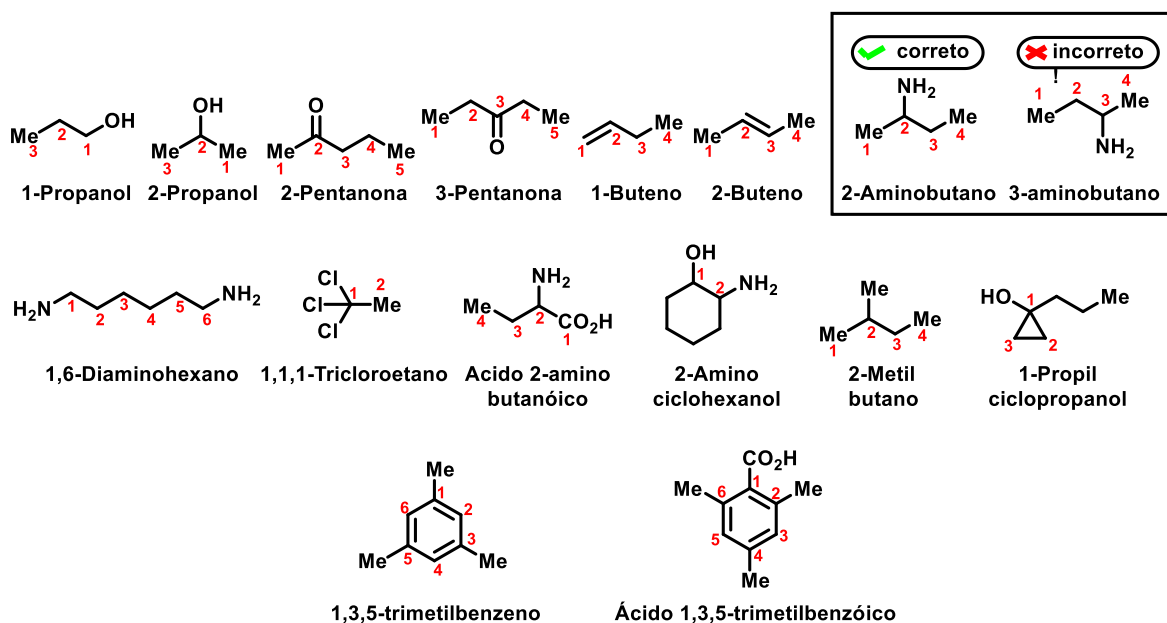


Nomenclatura de compostos orgânicos: O nome do grupo funcional pode ser adicionado à estrutura do hidrocarboneto seja como sufixo, seja como prefixo. Deve-se contar todos os átomos de carbono da maior cadeia, mesmo se ele fizer parte do grupo funcional (*e.g.* em nitrilas ou ácidos carboxílicos)

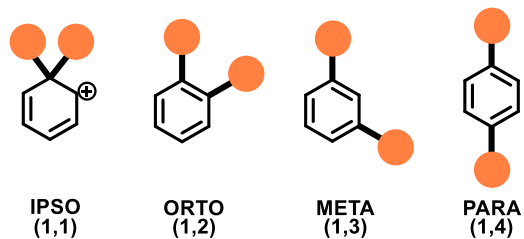
Exs.:



Números são utilizados para localizar grupos funcionais:

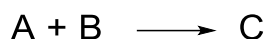


Posições IPSO, ORTO, META e PARA (nomenclatura para núcleos aromáticos):



Capítulo 2: Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos

Considere a seguinte transformação hipotética:



- Como saber qual é a estrutura de C?
- Como saber se uma estrutura esperada C é realmente sintetizada e não uma outra, por exemplo D?

Resposta: Empregando uma combinação de métodos espectroscópicos que permitem a elucidação estrutural de C.

"A espectroscopia é a designação para toda técnica de levantamento de dados físico-químicos através da transmissão, absorção ou reflexão da energia radiante incidente em uma amostra".

Entre os principais métodos espectroscópicos empregados em química orgânica, temos:

- 1) Espectrometria de Massas (EM)
- 2) Ressonância Magnética Nuclear (RMN)
- 3) Infra-Vermelho (IV)
- 4) Raio-X

A EM determina a massa das moléculas e suas composições atômicas.

A RMN determina a simetria da molécula, a conectividade dos átomos.

O IV sugere a presença de determinados grupos funcionais na molécula.

O Raio-X determina a molécula inteira: átomos, conectividade, ângulos, comprimentos de ligações, etc..

O raio-X de uma estrutura é uma prova definitiva. A limitação desse estudo é a necessidade de se ter uma amostra sólida e que possa ser cristalizada para fornecer pelo menos um cristal adequado para análise. Isso implica:

- a recristalização adequada de amostras sólidas;
- amostras líquidas não são adequadas (entretando, comumente tenta-se funcionalizar a estrutura central de uma molécula de maneira a torná-la mais pesada, para que se torne um sólido).

A análise por raio-X não é um método rápido (uma análise típica leva até dezenas de horas ou dia(s)), portanto não é empregada rotineiramente (mas vem ganhando popularidade cada vez mais). Não é simples realizar análises de raio-X: deve-se ter um treinamento específico, não é qualquer químico orgânico que é capaz de resolver uma estrutura de raio-X.

EM, RMN, IV são análises de rotina. Para se elucidar uma estrutura, emprega-se a combinação dessas três análises. Todo composto descrito pela primeira vez na literatura deve possuir as RMNs ^1H e ^{13}C , IV e EMAR (Espectrometria de Massas de Alta Resolução, do inglês: HRMS = "High Resolution Mass Spectrometry"), P.F. (Ponto de Fusão) se for um sólido, raio-X se pertinente.

ESPECTROMETRIA DE MASSAS (EM): mede a razão m/z dos ions (→ fragmentos carregados).

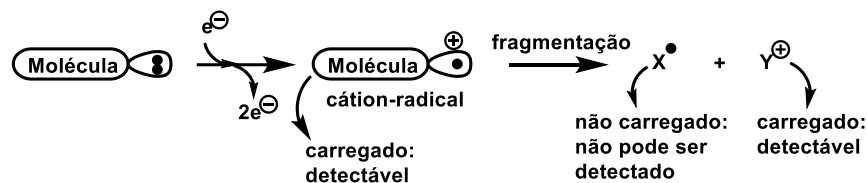
A carga do ion faz com que o fragmento seja controlável dentro de um campo eletromagnético. O aparelho funciona via 3 processos fundamentais:

- 1) Volatilização e ionização da molécula para compor um raio de fragmentos carregados
- 2) Focalização do raio de maneira que os fragmentos de mesma razão m/z sejam separados de todos os outros.
- 3) Detecção dos fragmentos.

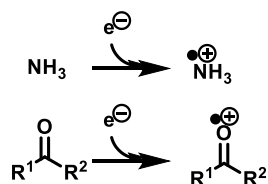
Todos os espectrômetros de massa operam sobre elevado vácuo e empregam diversos métodos para converter moléculas neutras em ions. Os métodos mais comuns são: impacto de elétrons ("IE"), ionização química ("IQ") e ionização por electrospray ("IES").

Espectrometria de massas por impacto de elétrons (IE)

A molécula é bombardeada com elétrons de elevada energia, forçando sua ionização:

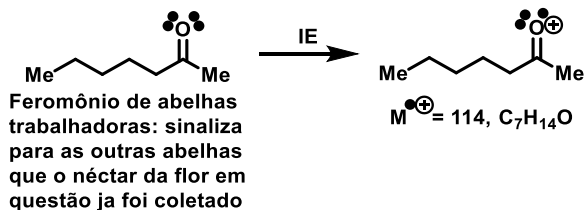
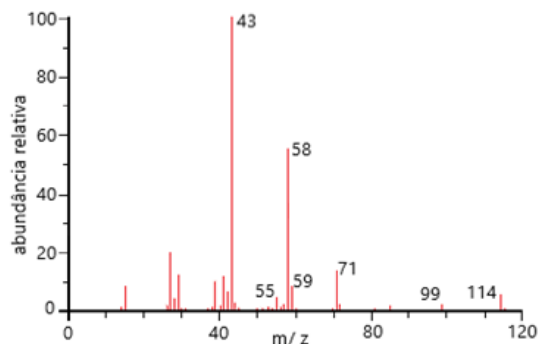


Ex.:



Os fragmentos carregados são acelerados por um campo elétrico e focalizados sobre um detector, que reconhece as massas dos ions pelo caminho defletado à partir do campo. Leva apenas cerca de 20 μs para cátion-radicais viajarem até o detector, mas algumas vezes eles fragmentam antes de alcançá-lo. Nesse caso, os ions desta fragmentação são também detectados.

→ Os fragmentos possuem sempre massas menores que o ion molecular original. Assim, nós nos interessamos tipicamente mais sobre o ion mais pesado encontrado.



Espectrometria de massas por ionização química (IQ), eletrospray (IES) e outros métodos

Um problema do IE é que em moléculas frágeis, a energia do elétron empregado para o bombardeamento pode ser muito elevada, causando a sua completa fragmentação → não há ion molecular visível. Existem fragmentações úteis para desvendar a molécula, mas o melhor é possuir um sinal referente à molécula inteira. Isso pode ser obtido empregando seja ionização química (IQ) ou eletrospray (ES), entre outras técnicas.

→ A ionização química (IQ) é obtida empregando uma molécula orgânica pequena para colidir com a amostra, de maneira a arrancar elétrons da molécula estudada. Assim, essa molécula torna-se carregada. Frequentemente empregamos NH_3 ou CH_4 na IQ. O bombardeamento de NH_3 com elétrons leva à formação de NH_4^+ por transferência de prótons e a reação desse ion com o substrato forma um complexo carregado, que pode ser acelerado em um campo elétrico. As massas observadas nesse processo tipicamente correspondem aos ions $[\text{M} + \text{H}]^+$ (de massa $\text{M} + 1$) e $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ (de massa $\text{M} + 18$).

O eletrospray produz a ionização de um aerosol do substrato na presença de ions Na^+ , fornecendo ions $[\text{M} + \text{H}]^+$ de massa $\text{M} + 1$, e $[\text{M} + \text{Na}]^+$, de massa $\text{M} + 23$.

Em todos os casos mencionados acima, discutimos a formação de cátions, devido a uma ionização positiva. Ionizações negativas são igualmente possíveis, no caso da molécula perder um próton ou outra molécula positivamente carregada. Nesse caso, produzimos fragmentos aniônicos.

O ESPECTRO DE MASSAS DETECTA ISÓTOPOS:

A maior parte dos elementos apresenta mais de um isótopo na natureza.

Exs.:

Isótopo	Abundância	Isótopo	Abundância	Isótopo	Abundância
^1H	99.9%	^2H	0.015%	^3H	traços
^{35}Cl	76%	^{37}Cl	24%	-	-
^{79}Br	51%	^{81}Br	49%	-	-

Note que no cálculo de massas molares temos a média ponderada dos isótopos segundo suas abundâncias na natureza (e.g. $\text{MM}_{\text{Cl}} = 35.5 = 35 \times 0.76 + 37 \times 0.24$ ou $\text{MM}_{\text{Br}} = 80 = 79 \times 0.51 + 81 \times 0.49$).

Como a espectroscopia de massas mede moléculas individualmente, não há a realização de médias. Logo, o peso individual de cada molécula é medido (a partir da razão m/z) considerando o isótopo que ela contém. Isso fornece padrões de massas que seguem as abundâncias dos isótopos presentes na amostra (em geral \approx natureza), o que permite o reconhecimento da presença desses isótopos.

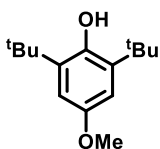
O CARBONO POSSUI UM ISÓTOPO DE MENOR ABUNDÂNCIA NATURAL, MAS DE GRANDE IMPORTÂNCIA, ^{13}C :

Isótopo	Abundância	
^{12}C	98.9%	→ Nucleo não-ativo em RMN
^{13}C	1.10%	→ Nucleo ativo em RMN
^{14}C	traços	
		→ radioativo: empregada para datação de objetos

arqueológicos

→ O padrão isotópico do carbono é dado pela razão $[M]^+ : [M + 1]^+ = 100 : (1.1 \times n)$, onde n é o número de carbonos que a molécula possui.

Ex.:



$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$, $M = 236$

Abundância do segundo pico (*i.e.* de ^{13}C na molécula): $15 \times 1.1 = 16.5\% \rightarrow$ observa-se assim dois sinais na razão 100:16.5 de massas $M = 236$ e $M + 1 = 237$, respectivamente.

A composição molecular de um composto pode ser determinada pela espectroscopia de massas de alta resolução (EMAR)

→ O espectro de massa fornece o peso molecular da molécula;

→ Como cada isótopo possui uma massa precisa com 5 decimais após a vírgula (ou mais, dependendo do equipamento utilizado), a medição do peso molecular de um composto de maneira precisa fornece a exata composição molecular desse composto.

Elemento	Isótopo	Nº de massa	Massa exata
Hidrogênio	^1H	1	1.00783
Carbono	^{12}C	12	12.00000
Carbono	^{13}C	13	13.00335
Nitrogênio	^{14}N	14	14.00307
Oxigênio	^{16}O	16	15.99492

Etc...

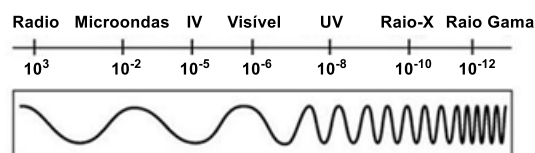
Assim, quando dizemos que um certo composto possui uma determinada composição atômica, significa que sua massa foi medida por EMAR do ion molecular.

INFRA-VERMELHO (IV): A força do sinal obtido do IV é função do dipolo da ligação medida. O IV serve principalmente para reconhecer a presença de grupos funcionais, mas não fornece informações sobre a conectividade das moléculas.

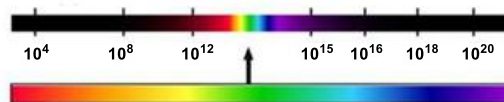
O IV detecta deformações de estiramento e dobramentos de ligações (não estando portanto associado à propriedade dos átomos). É um método particularmente bom para reconhecer a presença de OH, NH₂, CN, NO₂, e C=O, entre outros. Por essa razão, o IV complementa outros métodos: EM e RMN. O IV é um método espectroscópico de absorção que necessita de uma quantidade de energia razoavelmente importante para esticar e dobrar ligações individuais (em comparação com a RMN, por exemplo) e assim corresponde ao uso de comprimentos de ondas menores, de infra-vermelho. De uma maneira geral, quando o esqueleto carbônico de uma molécula vibra, todas as ligações se esticam e relaxam de maneira combinada, portanto não fornecem informação. Entretanto, algumas ligações se deformam de maneira essencialmente independente do resto da molécula e podemos empregá-las para reconhecer grupos funcionais. Isso ocorre quando essas ligações são bem mais fortes ou fracas que as vizinhas, ou entre átomos que são bem mais leves ou pesados que os vizinhos.

O ESPECTRO ELETROMAGNÉTICO

Comprimento de onda (metros):



Frequência (Hz):



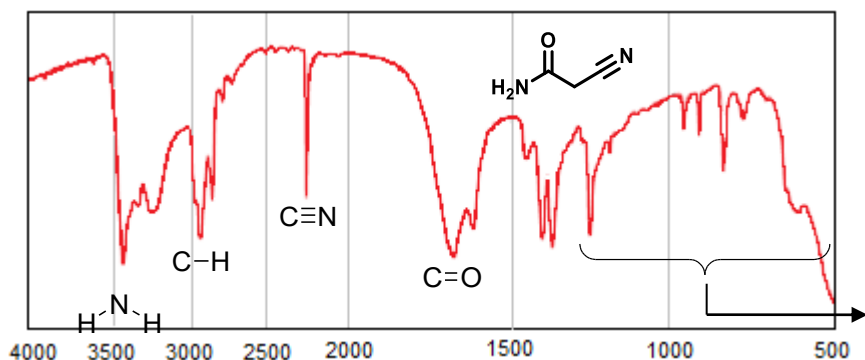
Espectros IV não indicam em seus eixos comprimentos de onda λ , mas número de onda $\sigma = 1/\lambda$ (cm^{-1}). Para uma dada ligação química, ela produzirá número(s) de onda σ entre 4000 e 500 cm^{-1} .

Propriedades importantes:

- Ligações fortes ou entre átomos leves, vibram rapidamente, assim essas ligações apresentam números de ondas maiores (mais à esquerda do espectro)

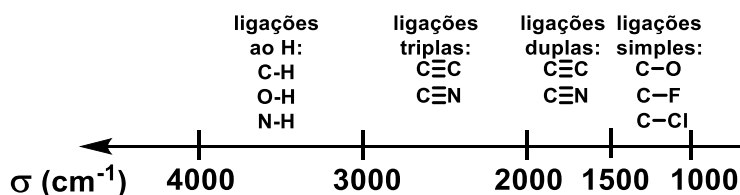
Ex.:

C-H	C-D	C-O	C-Cl	números de onda principalmente afetados pela massa dos átomos: mais leve → maior frequência
3000 cm^{-1}	2200 cm^{-1}	1100 cm^{-1}	700 cm^{-1}	
C≡O	C=O	C-O		números de onda principalmente afetados pela força das ligações: mais forte → maior frequência
2143 cm^{-1}	1720 cm^{-1}	1100 cm^{-1}		



Região de impressão digital (1500 - 800 cm^{-1}): muito difícil de ser interpretada. Cada molécula apresenta uma região específica referente a ela.

Existem 4 regiões importantes no espectro de IV:



A região 4000 - 3000 cm^{-1} :

Ligação	σ (cm^{-1})	Força da ligação
O-H	3600-3500	H ₂ O, 500 kJ.mol^{-1}
N-H	3400-3300	NH ₃ , 450 kJ.mol^{-1}
C-H	3200-2900	CH ₄ , 440 kJ.mol^{-1}

A ligação química entre dois átomos pode ser modelada fisicamente como duas massas m_1 , m_2 presas por uma mola, o que dá origem a um oscilador harmônico simples, cuja frequência de oscilação é dada por:

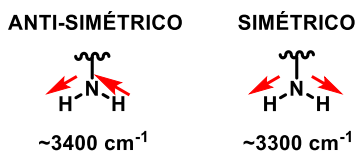
$$v = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{f}{\mu}}, \quad \mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

A equação de movimento desse oscilador harmônico simples é dada pela combinação da 2ª lei de Newton com a lei de Hooke:

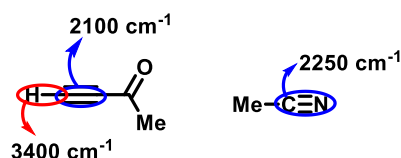
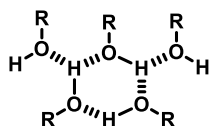
$F = \mu \frac{d^2 x}{dt^2} = -kx$, isto é: $\frac{d^2 x}{dt^2} + \frac{k}{\mu} x = 0$, cuja solução é dada pela expressão $x(t) = A \cos(\omega t + \phi)$, com $\omega = \sqrt{\frac{k}{\mu}}$, $A = \text{constante}$. Nesse caso, a constante de força da mola k , encontrada na solução da equação de Hooke, é substituída por f , que representa a força da ligação química.

Uma ligação produz uma vibração independente se ambas, a força de ligação f e massa reduzida μ , são diferentes das ligações vizinhas. Esse é o caso da ligação NH, seja em R¹R²NH ou R¹CONHR². O grupo NH₂ é também independente do resto da molécula, mas as duas ligações NH possuem forças e massas reduzidas idênticas, e portanto vibram como sendo uma unidade: 2

bandas igualmente fortes aparecem, uma para as 2 ligações N-H vibrando em fase (simétrico) e uma para 2 ligações N-H vibrando em oposição de fase (anti-simétrico). A anti-simetria necessita de mais energia e é ligeiramente de maior frequência.

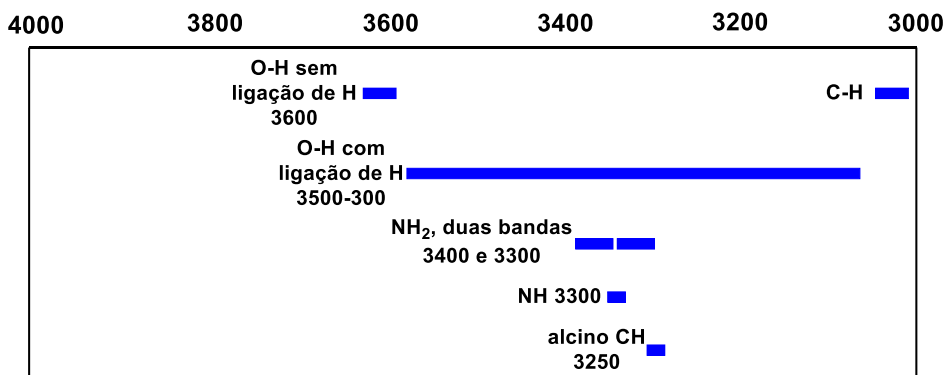


Álcoois formam ligações de hidrogênio entre OH e H de duas moléculas diferentes e enfraquecem ligeiramente as ligações O-H em uma certa gama de valores. Quando uma ligação varia de comprimento e força, ela tem uma extensão de valores de frequências de estiramento distribuída sobre um valor médio. ROH e PhOH produzem uma banda larga em $\sim 3300\text{ cm}^{-1}$.



Observação: Ligações C(sp)-H são mais fortes e mais curtas do que ligações C(sp²)-H e C(sp³)-H. Portanto, possuem σ maiores que 3000 cm^{-1} . A região $3000 - 2000\text{ cm}^{-1}$ é frequentemente vazia. Um sinal nessa região representa certamente a presença de um alcino ou uma nitrila.

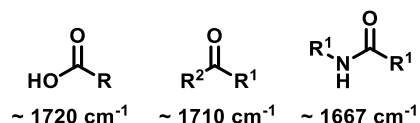
Resumo de bandas presentes na região $4000-3000\text{ cm}^{-1}$ do IV:



A região das ligações duplas do IV é uma das mais importantes

Entre 2000-1500 cm^{-1} aparecem C=O (1900 - 1500 cm^{-1}), C=C de alcenos e aromáticos (alcenos $\sim 1640 \text{ cm}^{-1}$, aromáticos produzem 2 a 3 bandas em 1600 - 1500 cm^{-1} , complexos de serem analisados) e grupos nitro NO_2 (2 bandas $\sim 1500 \text{ cm}^{-1}$ e 1300 cm^{-1} , devido a vibrações simétricas e anti-simétricas, respectivamente).

Números de onda σ típicos para diferentes C=O:



RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN): Fornece informações sobre a simetria e conectividade da estrutura da molécula estudada. Permite detectar certos núcleos atômicos e o tipo de ambiente que eles se encontram na molécula.

É uma espectroscopia de absorção. Um composto pode absorver em certas condições radiações eletromagnéticas na região de ondas de radio ($\nu = 10^7\text{-}10^8 \text{ Hz}$ ou $\lambda = 10^3\text{-}10^2 \text{ cm}$, com energias entre 10^{-3} e $10^{-2} \text{ cal.mol}^{-1}$)

Um núcleo atômico não é somente uma massa que carrega uma carga elétrica. A sua descrição necessita da noção de spin, que é fundamentada na existência de um momento magnético devido às cargas em movimento de rotação. O valor s do spin é um múltiplo de $\frac{1}{2}$ em unidades nucleares.

Núcleo	Spin	Núcleo	Spin
^1H	$1/2$	^{19}F	$1/2$
^2H	1	^{31}P	$1/2$
^{11}B	$3/2$	^{32}S	0
^{12}C	0	$^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$	$3/2$
^{13}C	$1/2$	$^{79}\text{Br}, ^{81}\text{Br}$	$3/2$
^{16}O	0	^{127}I	$5/2$
^{17}O	$5/2$		

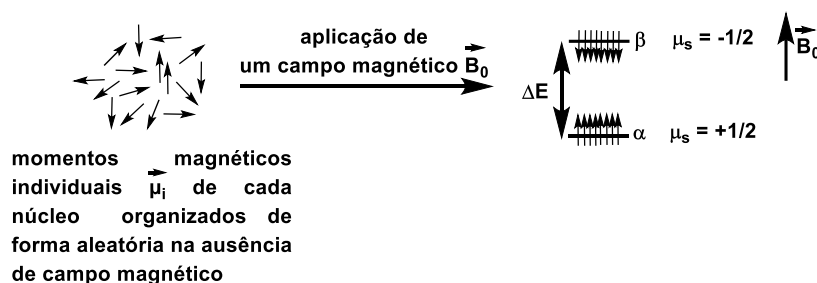
Alguns exemplos de núcleos com spin ($s \neq 0$) e sem spin ($s = 0$). Em **vermelho**: principais núcleos estudados em química orgânica.

Como saber se um certo núcleo possui spin ou não; e ter uma idéia de seu valor?

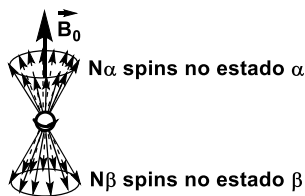
A (nº de massa)	Z (nº atômico)	Spin
Impar	Par ou Impar	1/2, 3/2, 5/2, etc
Par	Par	0
Par	Impar	1, 2, 3, etc

A posse de um spin não nulo confere a um núcleo um momento magnético $\vec{\mu}$, em um campo magnético \vec{B}_0 , uma energia $E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0$. No caso de núcleos de spin $s = 1/2$ (ao qual nós nos limitaremos aqui), possui dois níveis de energia, correspondendo à 2 orientações possíveis do momento magnético $\vec{\mu}$ em relação a \vec{B}_0 .

O número de níveis de energia disponível a um certo núcleo de spin s é igual a $2s + 1$. Logo, ^1H e ^{13}C possuem apenas 2 níveis de energia.



Mas o momento magnético de cada núcleo não consegue se alinhar perfeitamente de maneira paralela ou anti-paralela com o campo magnético aplicado \vec{B}_0 e ele precessa sobre o campo \vec{B}_0 a um certo ângulo θ . A velocidade angular de precessão é dada por $\vec{\omega}_L = -\gamma \cdot \vec{B}_0$. Essa velocidade $\vec{\omega}_L$ é chamada de frequência de Larmor e γ é a razão giromagnética. É importante notar que para cada núcleo (^1H , ^{13}C , ^{19}F , etc.), temos um valor característico de γ .



A soma de todos os momentos magnéticos nucleares $\vec{\mu}_i$ de cada átomo individual produz um vetor resultante, a magnetização \vec{M} . Para uma magnetização que não se alinha paralelamente ao campo magnético externo B_0 , é necessário resolver a equação $\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0$.

Usualmente definimos $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$. Se escolhemos $\vec{M}(t = 0) = |\vec{M}| (\text{sen}\alpha, 0, \text{cos}\alpha)$ como condições iniciais, as soluções são:

$$M_x = |\vec{M}| \text{sen}\alpha \cos\omega_L t,$$

$$M_y = |\vec{M}| \text{sen}\alpha \text{sen}\omega_L t,$$

$$M_z = |\vec{M}| \text{cos}\alpha.$$

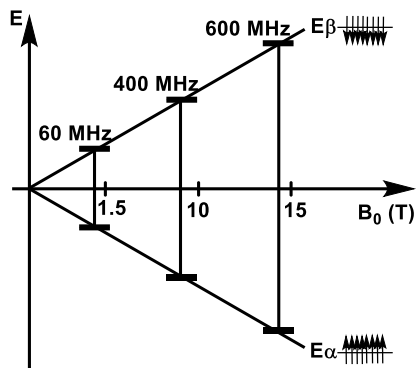
À temperatura ambiente, o número de spins que se alinha com o campo magnético \vec{B}_0 supera ligeiramente o número dos que se opõe a ele, de acordo com a estatística de Boltzmann:

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}} = e^{-\frac{\hbar \gamma B_0}{k_B T}} \quad k_B = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \text{ é a constante de Boltzmann, } \hbar = \frac{h}{2\pi} \text{ é a constante reduzida de Planck, T é temperatura (em K).}$$

Se irradiarmos a amostra com ondas eletromagnéticas de energia $E = h\nu$ (a ordem de grandeza da energia necessária para promover essas transições corresponde a frequências ν de ondas de rádio, \sim MHz), cuja intensidade E coincide com a separação dos níveis de energia ΔE entre as populações α e β , transições são induzidas entre os dois níveis de energia. O sinal obtido na espectroscopia de RMN é o resultado da diferença entre a energia absorvida pelos spins, que fazem a transição do nível de menor energia (α) para o de maior energia (β), e a energia emitida pelos spins, que simultaneamente fazem a transição do nível de maior energia para o de menor energia. Assim, o sinal é proporcional à diferença de população entre esses estados.

A RMN é uma espectroscopia sensível pois consegue detectar essas diferenças extremamente pequenas de populações.

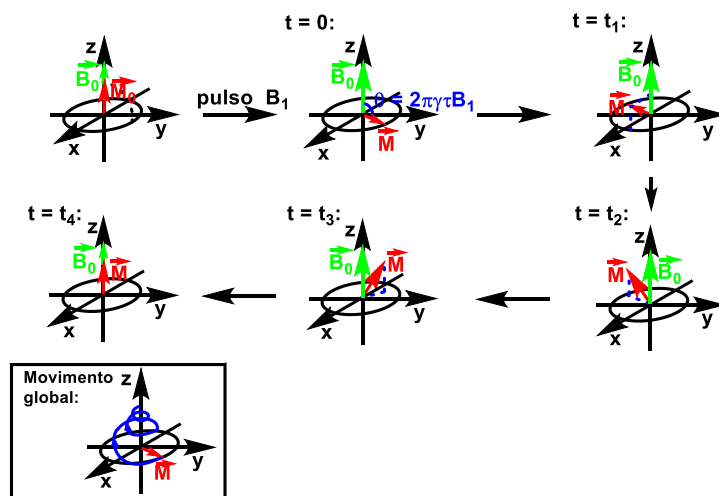
Dada a energia $\Delta E = \hbar \gamma B_0$, temos que ela varia em função do campo magnético aplicado B_0 :



Embora antigamente experimentos de RMN fossem produzidos via variação de onda contínua; atualmente, esses equipamentos de RMN não são mais utilizados. Hoje, experimentos de RMN empregam pulsos promovidos pela aplicação de um campo magnético secundário B_1 de curta duração.

O pulso: A idéia é que um sinal de frequência f associado a um campo magnético secundário B_1 é ligado e desligado rapidamente (pulso) produzindo uma saída de muitas frequências centradas sobre f com uma largura de banda $1/\tau$, onde τ é a duração deste pulso. Isso significa que a radiação é produzida em todas as frequências no alcance $f \pm 1/\tau$. Se τ é muito pequeno, então $f \pm 1/\tau$ é largo e todos os núcleos da amostra serão excitados.

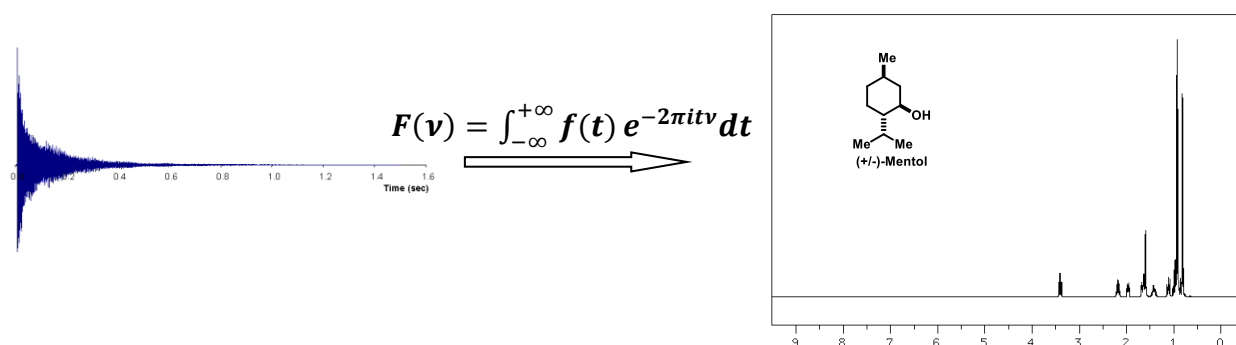
Efeito de se aplicar um pulso com um campo B_1 durante um tempo τ :



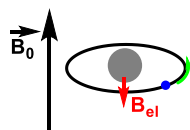
Após cada pulso, deve-se esperar por um período de relaxamento que permite que todos os spins se equilibrem e se alinhem novamente com \vec{B}_0 .

Existem diversos tipos de pulsos que podem ser aplicados e detalhes adicionais associados ao processo apresentado acima, como relaxamento, equações de Bloch, etc levam a uma discussão que não faz parte do escopo desse curso. (O leitor interessado por essas informações deve procurar livros avançados de RMN).

A frequência de Larmor $\vec{\omega}_L = -\gamma\vec{B}_0$ é em princípio a mesma para todos os núcleos de mesma natureza. Afinal, o valor γ é o mesmo para um dado núcleo. Assim, não distinguiríamos entre eles e a RMN produziria um único sinal, inútil à caracterização de qualquer molécula. São os efeitos eletrônicos que alteram localmente o campo magnético \vec{B}_0 sentido por um núcleo individual para um campo $\vec{B}'_0 = (1 - \sigma)\vec{B}_0$, onde σ é um parâmetro de blindagem associado ao ambiente eletrônico de cada núcleo, que faz com que o campo magnético sentido por cada núcleo e por consequência a frequência de Larmor de cada núcleo individual seja diferente, dada por $\vec{\omega}'_L = -\gamma\vec{B}'_0$. Assim, temos sinais diferentes para cada núcleo presente na molécula estudada. A soma de todas as frequências (relativas a todos os núcleos) é capturada na forma de um espectro de decaimento livre de indução em função do tempo (FID: "free induction decay"). A transformada de Fourier desse espectro em função da variável tempo t , produz um espectro de sinais em função de frequências ν , que dará origem ao espectro de RMN da amostra analisada:

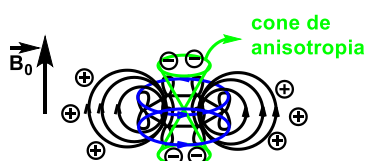


Os efeitos eletrônicos associados à presença de núcleos vizinhos: os elétrons se movendo sobre os átomos criam um campo magnético local pequeno \vec{B}_{el} que se opõe à \vec{B}_0 e promove a blindagem do núcleo dando origem a um campo local $\vec{B}'_0 = (1 - \sigma)\vec{B}_0$.



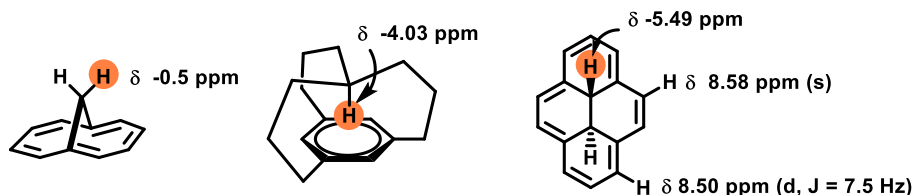
pequeno campo magnético criado pelo movimento de elétrons como consequência de um elétron presente no núcleo ^1H considerado, se opondo a B_0 , mas igualmente sofrendo influência de elétrons dos núcleos ^1H vizinhos.

Para certas geometrias, efeitos de corrente de ciclos promovem consequências importantes mesmo no exterior de orbitais moleculares. Este é o caso de sistemas π conjugados de anéis aromáticos:



Núcleos na região \oplus vêem um campo magnético local $B'_0 > B_0$ (o que corresponde a núcleos mais desblindados), enquanto núcleos na região \ominus , vêem um campo $B'_0 < B_0$ (o que corresponde a núcleos mais blindados). Essa corrente eletrônica de ciclo explica

por exemplo porque prótons em ciclos aromáticos são consideravelmente desblindados, $\delta \sim 7 - 8$ ppm. Por exemplo, veja alguns casos de grandes consequências devido aos cones de anisotropia no deslocamento químico de certos prótons:



Deslocamentos químicos (δ): Um espectro de RMN não é apresentado em função de unidades de campo magnético ou em frequência, pois os espectros obtidos teriam suas escalas dependentes do campo magnético do equipamento de RMN empregado. Isso representaria um sério problema para comparar espectros medidos em diferentes equipamentos. Para contornar esse problema, define-se uma escala relativa empregando uma referência, cujos deslocamentos químicos produzidos (δ) independem da frequência da RMN onde são medidos:

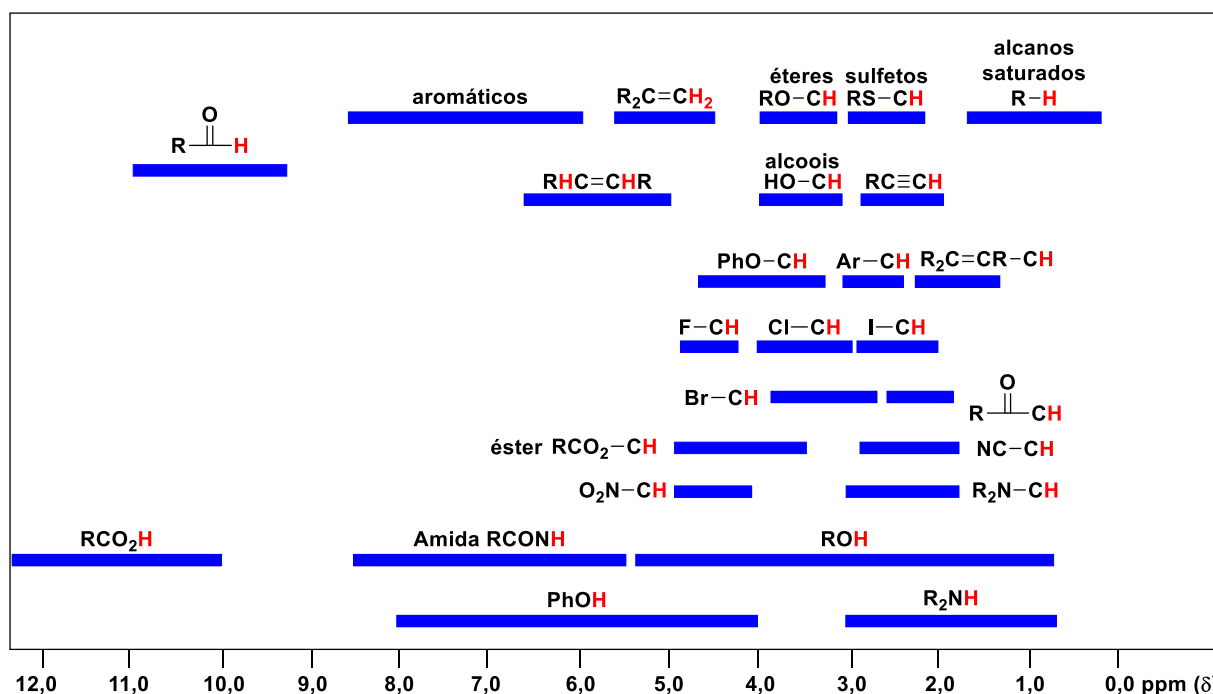
$$\delta \text{ (ppm)} = \frac{\nu \text{ (Hz)} - \nu_{ref} \text{ (Hz)}}{\nu_{RMN} \text{ (MHz)}}$$

A referência empregada para os núcleos ^1H e ^{13}C (os que vamos nos limitar aqui) é o tetrametilsilano, Me_4Si que é definido como $\delta = 0,0$ (outros núcleos empregam outros compostos como referências. Por exemplo, na RMN do ^{31}P emprega-se H_3PO_4 como referência, e na RMN do ^{19}F emprega-se CFCl_3).

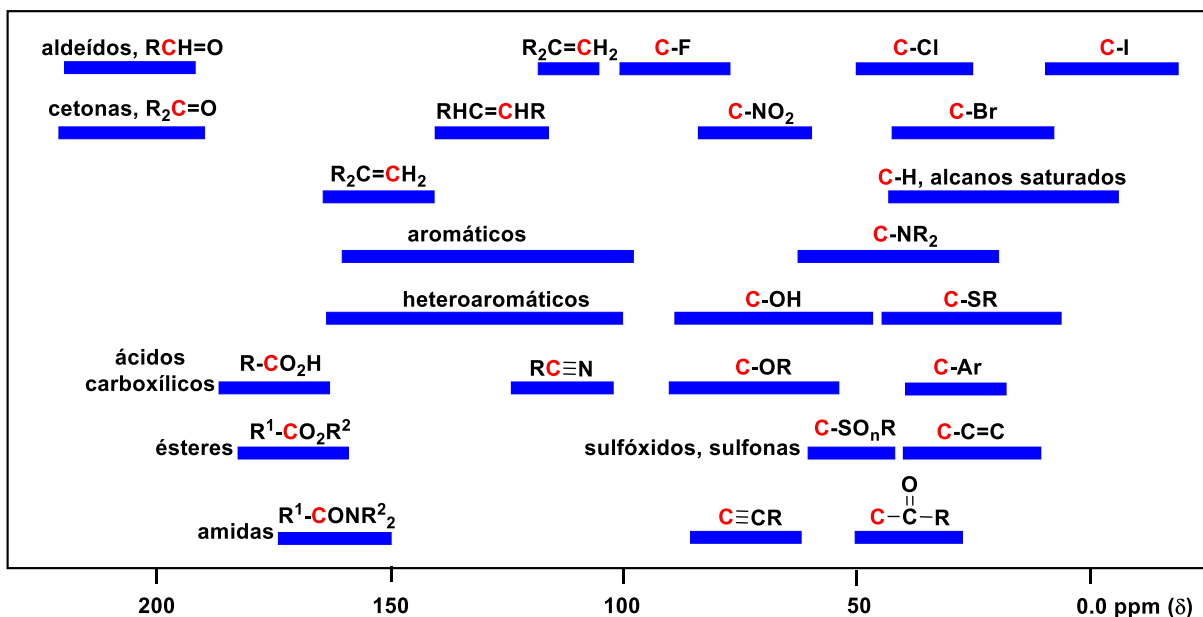
A escala do deslocamento é em ppm (“partes por milhão”), que é muito pequena. Isso ocorre pois a escala mede as pequenas variações associadas a $|\omega'_L| = \gamma(1 - \sigma)|B_0|$, o que é consequência do fato que os campos magnéticos gerados pelos elétrons que circulam são muito menores que o campo magnético aplicado \vec{B}_0 .

Assim, tabelas podem ser construídas com os deslocamentos químicos típicos associados aos grupos funcionais mais comuns:

Deslocamentos químicos aproximados para ^1H comuns:



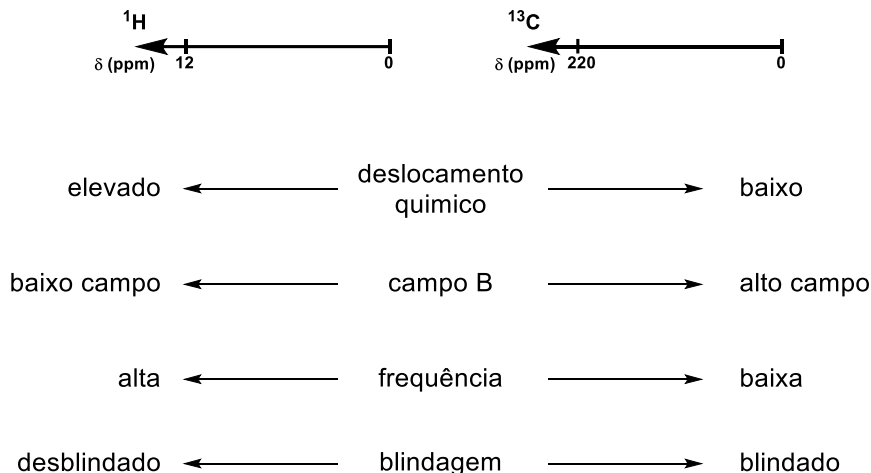
Deslocamentos químicos aproximados para ^{13}C comuns:



Diferentes maneiras de se descrever deslocamentos químicos:

A escala de deslocamento químico para prótons se estende tipicamente de 0 - 12 ppm, enquanto para o ^{13}C de 0 - 220 ppm (entretanto, note que alguns sinais podem aparecer fora dessas regiões, mas são mais raros). A razão para diferença entre essas escalas é que o ^1H possui apenas 2 elétrons de valência, portanto a extensão da variação do campo magnético sentido por esses núcleos é menor do que em ^{13}C , com seus 8 elétrons de valência. Essa diferença de escala também pode ser entendida com uma consequência do número total de elétrons presente em cada núcleo.

As escalas são construídas da direita para esquerda:



Obs: embora até hoje nos referimos a região de alto campo do espectro de RMN para núcleos blindados, isso pode parecer em princípio uma contradição. Maiores campos magnéticos sentidos pelos núcleos representam maiores frequências de ressonância, o que implica em núcleos mais desblindados. As terminologias “alto campo” e “baixo campo” dizem respeito ao campo magnético externo necessário para alcançar a ressonância do núcleo irradiado, em referência aos primórdios dos equipamentos de RMN, quando se empregava ondas contínuas (CW: continuous waves), em que se irradiava uma amostra com um campo magnético variável crescente.

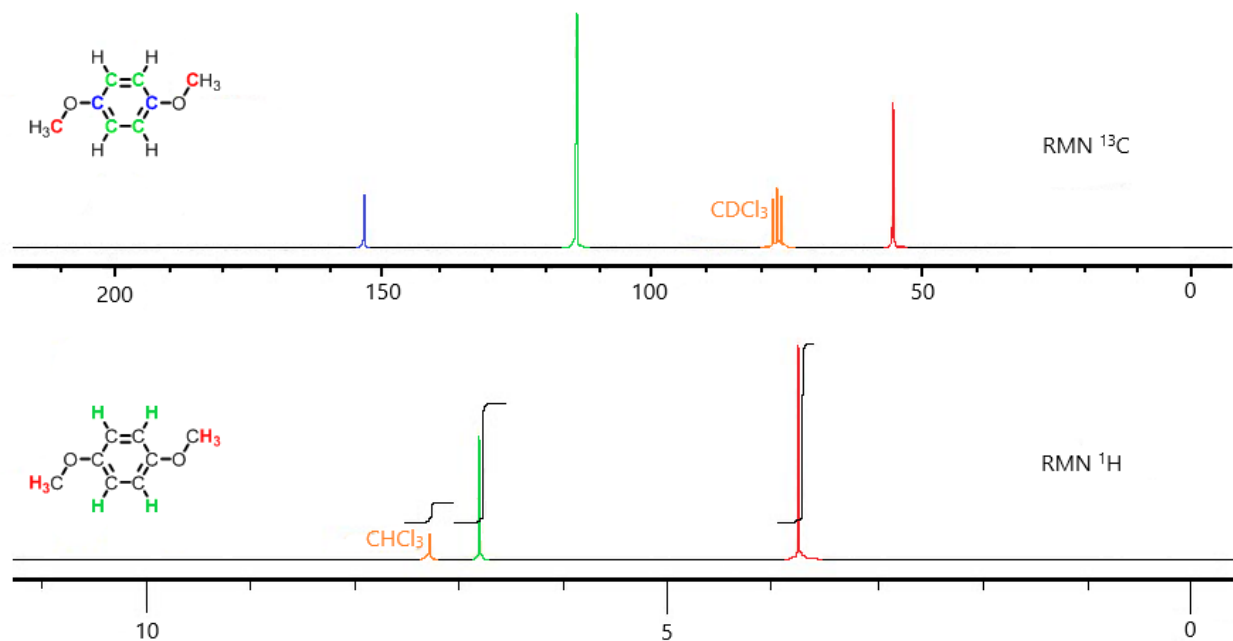
Análise de RMNs ^1H e ^{13}C Unidimensionais:

Considerações iniciais: a RMN ^1H difere da ^{13}C em diversos aspectos:

- ^1H é o isótopo majoritário na natureza (abundância ~99.9%), enquanto o ^{13}C é o minoritário (abundância ~1.1%)
- A análise da RMN ^1H é quantitativa: a área abaixo dos sinais fornece o número de hidrogênios, enquanto a RMN ^{13}C pode fornecer sinais grandes e pequenos para o mesmo número de carbonos.
- Prótons interagem magneticamente (produzindo acoplamentos) para revelar a conectividade da estrutura, enquanto a abundância de núcleos ^{13}C (~ 0.011) impedem a visualização de acoplamentos ^{13}C - ^{13}C . (~ 0.011 x 0.011 = 0.000121 de abundância)
- O deslocamento químico na RMN ^1H produz uma indicação mais confiável da química local que o obtido através do deslocamento de RMN ^{13}C .

A integração dos sinais no espectro de ^1H RMN nos informa o número de hidrogênios correspondentes. A integração dos sinais é calibrada em relação a um determinado sinal escolhido: temos assim uma integração relativa. O ^2H = D (deutério) ressona a uma frequência diferente de seu isótopo ^1H , e possui outras propriedades, o que faz com que ele não produza um sinal na RMN ^1H . (Esse fato permite que estudos de mecanismos possam ser feitos com moléculas marcadas por D). Os solventes empregados para as análises de RMN são todos deuterados. O mais frequentemente empregado é o d-clorofórmio (CDCl_3), mas muitos outros existem: D_2O , CD_3OD , C_6D_6 , d^8 -tolueno, CD_2Cl_2 , d^6 -DMSO, etc..

Ex.: espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e ^1H :

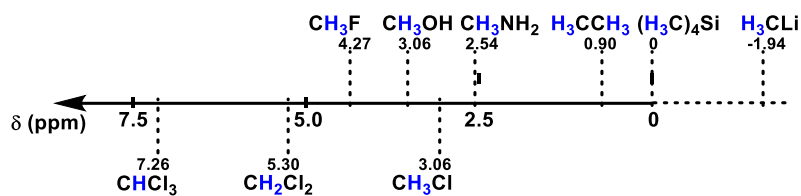


O sinal triplete observado na RMN ^{13}C em 77.0 ppm representa o C do CDCl_3 . O sinal observado é um triplete porque o spin s do deutério é 1. Portanto, a multiplicidade do acoplamento entre C e D é dado pela fórmula $2ns + 1$, com n sendo o número de deutérios vizinhos e s sendo o spin do núcleo considerado. Assim, $2ns + 1 = 2 \times 1 \times 1 + 1 = 3$ (triplete). Note também que o espectro de RMN ^{13}C é desacoplado de ^1H . Como o $^2\text{H} = \text{D}$ tem uma frequência diferente, este acoplamento não é suprimido.

Por outro lado, o sinal observado em 7,26 ppm na RMN ^1H está associado aos sinal residual da forma não deuterada do CDCl_3 , isto é, o CHCl_3 . Esse sinal é observado, porque o ato de abrir e fechar a garrafa de CDCl_3 permite inevitavelmente a entrada de H_2O do ambiente. Assim, com o tempo, o CDCl_3 acaba reagindo com a H_2O e trocando D por H, assim produzindo CHCl_3 e HDO .

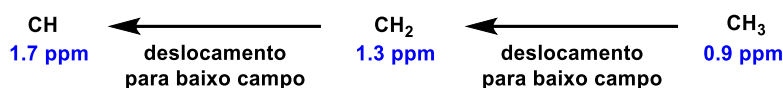
Cada núcleo (^1H ou ^{13}C) possui um deslocamento químico típico associado a cada grupo funcional (veja tabelas das págs. 28, 29):

Os deslocamentos químicos estão associados diretamente à eletronegatividade dos substituintes. Por exemplo, considere os prótons em carbonos saturados:



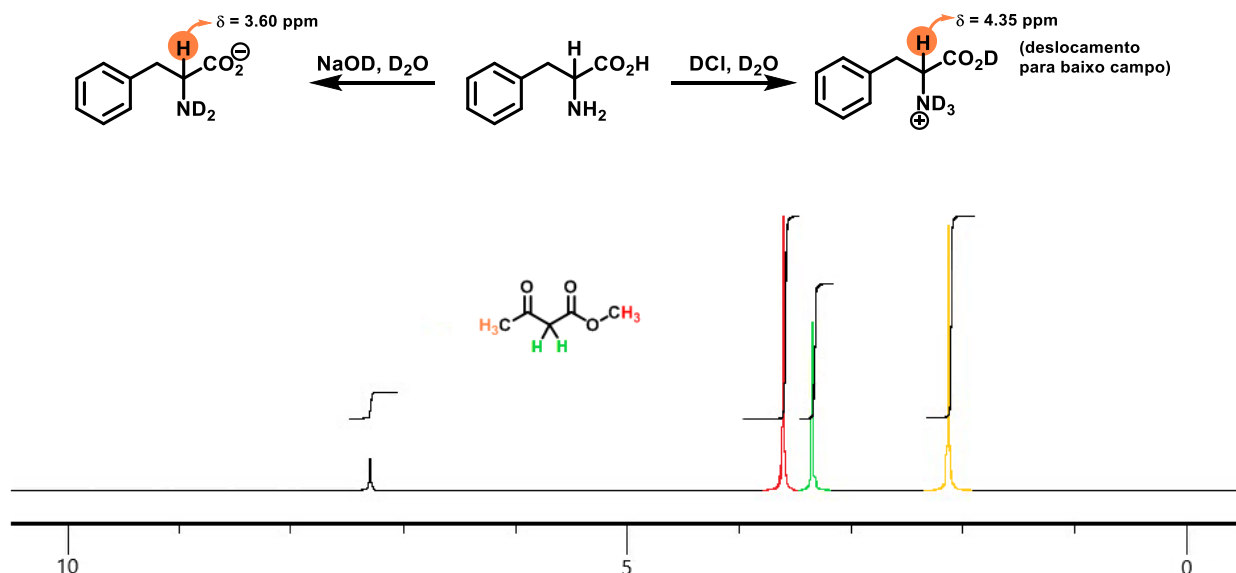
Para átomos sozinhos como substituintes, o efeito da eletronegatividade nos deslocamentos químicos é diretamente proporcional e (relativamente) aditivos.

RMN ^1H :

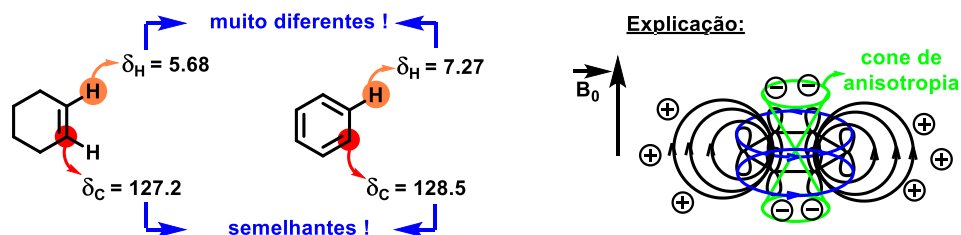


O carbono ($\chi_C = 2.5$) é ligeiramente mais eletronegativo que o hidrogênio ($\chi_H = 2.1$). Assim, quando substituímos um H por um C, temos o deslocamento químico para baixo campo. Os deslocamentos químicos dos átomos fornecem informações sobre o ambiente eletrônico e portanto, igualmente sobre suas reatividades químicas.

Exs.:

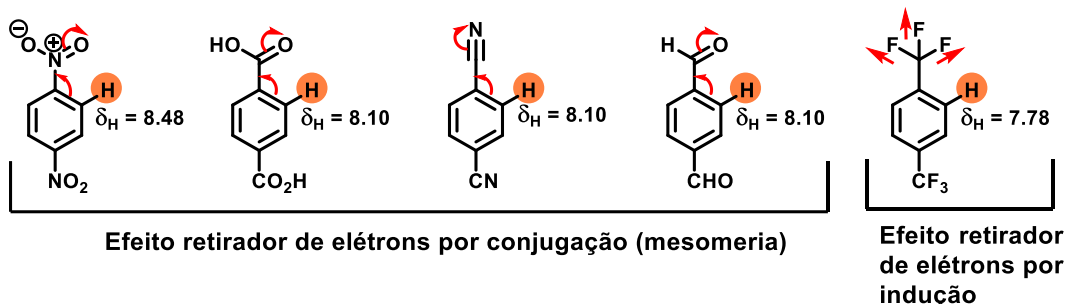


Prótons em alkenos e anéis benzênicos:



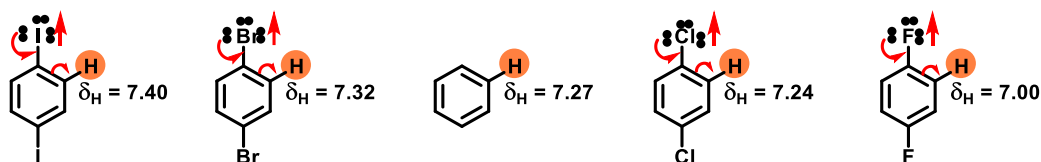
A consequência de efeitos anisotrópicos magnéticos é fornecer uma componente estereoquímica ao deslocamento químico de um núcleo: o deslocamento químico muda dependendo da relação espacial entre um próton e o grupo funcional vizinho a ele. Esses efeitos podem ser valiosos quando se faz designações estereoquímicas.

Grupos retiradores de elétrons:

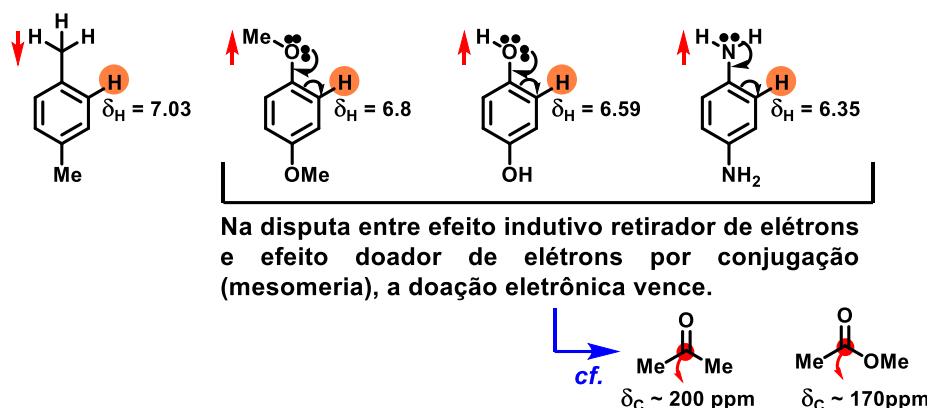


Halogênios apresentam efeito doador de elétrons por conjugação e efeito retirador de elétrons por indução. Esses efeitos são de sentidos opostos e encontram-se globalmente ~ balanceados. Isso implica que não haverá uma diferença muito marcada de deslocamento químico entre PhH e ArH.

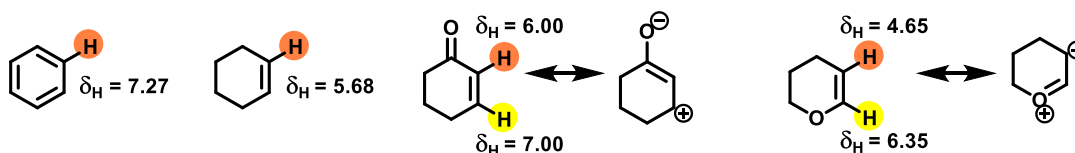
→ $\delta_{\text{H Ar-F, Cl, Br, I}} \approx \delta_{\text{H benzeno}}$ (As consequências na reatividade desses aromáticos podem ser observadas por exemplo em reações de substituição eletrofílica aromática, S_{EAr}).



Grupos doadores de elétrons:



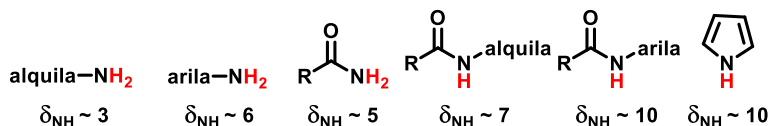
OLEFINAS RICAS E POBRES EM ELÉTRONS:



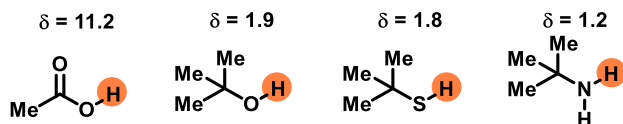
H mais ricos em elétrons \rightarrow δ menores, H blindados

H mais pobres em elétrons \rightarrow δ maiores, H desblindados

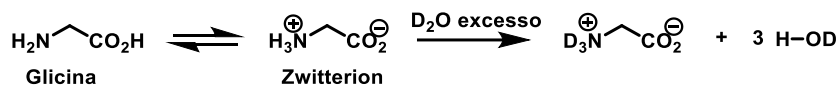
Prótons ligados a heteroátomos (O, N, S, etc.) possuem deslocamentos mais variados do que prótons conectados a carbonos. Prótons conectados a heteroátomos possuem deslocamentos químicos que podem variar dependendo da molécula, portanto são de maneira geral menos confiáveis. Como são igualmente prótons mais ácidos, consequentemente são afetados pela troca com o meio.



Dependência da acidez: mais o hidrogênio é ácido, mais facilmente ele pode escapar como H^+ . Isto é, mais a ligação O-H é polarizada, mais facilmente o H^+ é produzido. Assim, o H é cada vez mais desblindado (e se move para baixo campo).



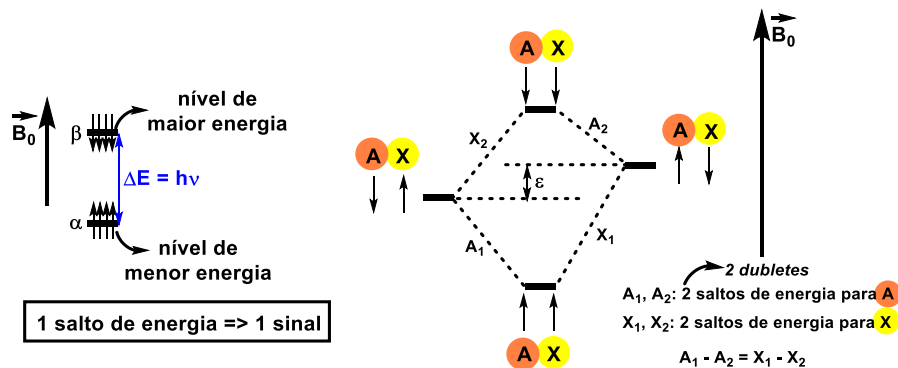
A RMN ^1H pode revelar facilmente a presença de prótons ácidos:



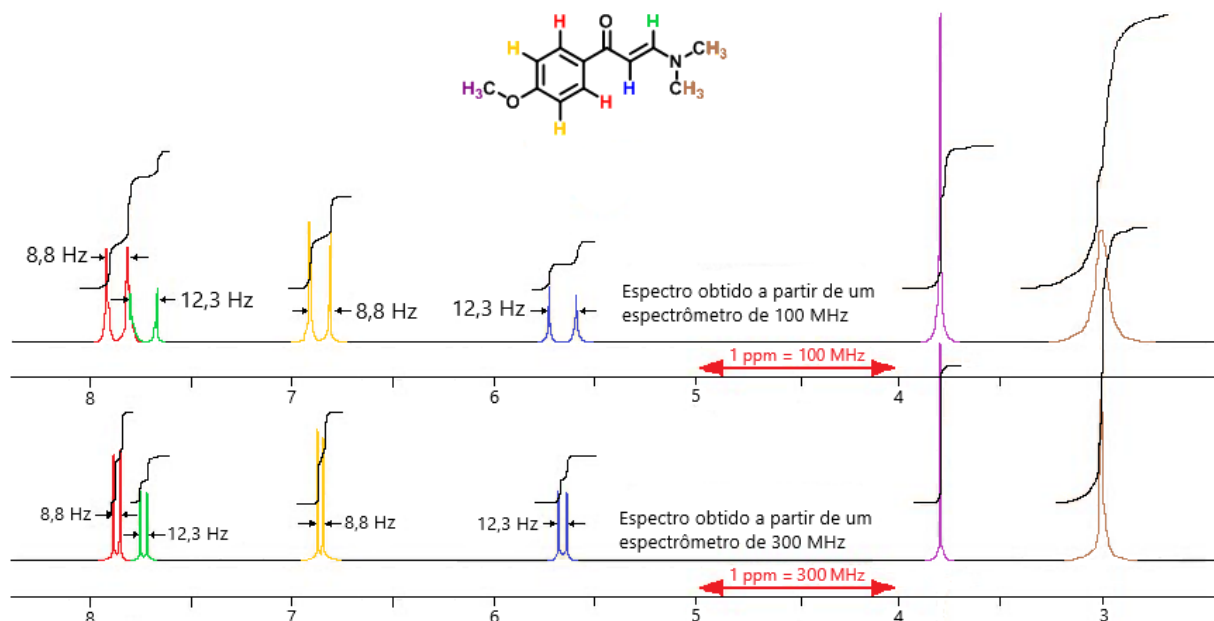
A troca de prótons entre heteroátomos, particularmente, O, N e S, é um processo muito rápido em relação às outras reações químicas, e frequentemente leva a sinais que representam médias no espectro RMN ^1H .

Acoplamentos (nJ) no espectro de ^1H RMN

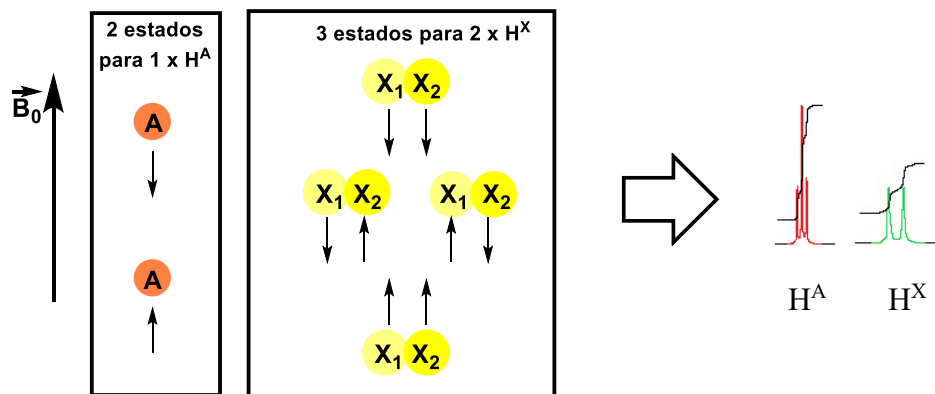
Hidrogênios vizinhos interagem entre si e fornecem sinais com multiplicidades variadas na RMN ^1H . Essa é a maior força dessa análise: *os acoplamentos fornecem informações sobre a conectividade das moléculas!*



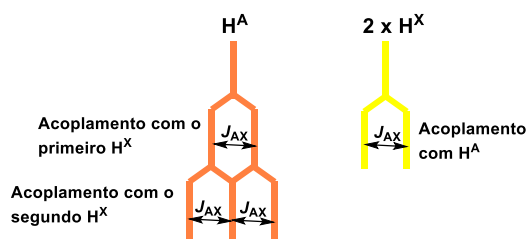
A constante de acoplamento J é medida em Hertz (Hz). O seu valor é independente do campo magnético da RMN empregada



Se houver dois prótons H^X vizinhos a um próton H^A , temos que os dois núcleos H^X podem ter seus vetores de magnetização alinhados em favor do campo ou contra ele; ou podemos ter um que se alinhe a favor e outro contra, e vice-versa. O resultado é que o núcleo H^A interage com um desses estados, produzindo assim um triplete de intensidade 1:2:1 como sinal para H^A . Os 2 núcleos H^X podem interagir apenas com o estado de energia do vetor de magnetização de H^A que se alinha contra ou a favor do campo. Portanto o sinal de H^X é um dublete de intensidade 1:1.



Uma outra maneira de interpretar o acoplamento acima:



O espectro resultante de AX_2 :



singlete (s)	1				
dublete (d)	1	1			
triplete (t)	1	2	1		
quarteto (q)	1	3	3	1	
quinteto (quint.)	1	4	6	4	1
:			:		

A multiplicidade dos sinais em RMN é dada por $2ns + 1$, onde s é o número de spin. Para os núcleos ^1H e ^{13}C , $s = 1/2$. Assim, a multiplicidade para eles é dada por $n+1$. (Lembre que não observamos acoplamento na ^{13}C RMN, pois necessita-se dois ^{13}C vizinhos, o que ocorre apenas em abundância muito pequena: 0.01×0.01).

OBS.: Note que prótons equivalentes não acoplam entre si! Isso significa que moléculas simétricas tem espectros de RMN ^1H simplificados.

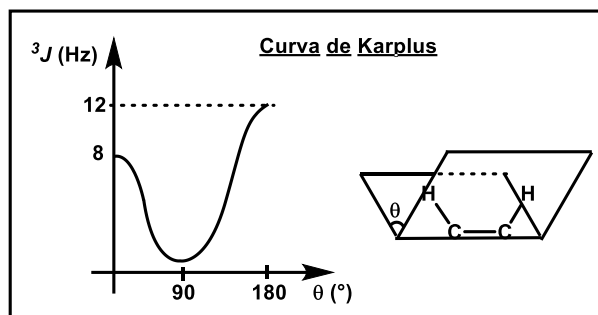
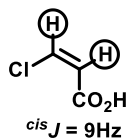
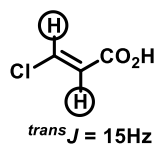
Ex. RMN ^1H benzeno: 1 singlete;

RMN ^1H do 1,2-dicloroetano: 1 singlete,

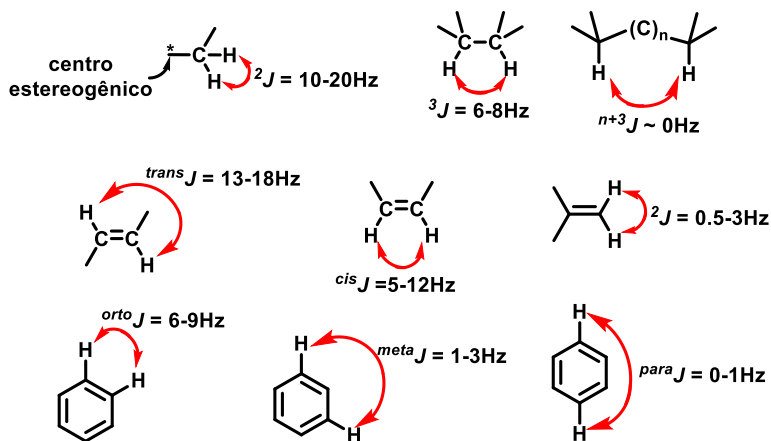
etc...

O acoplamento spin-spin é transmitido através de ligações: As constantes de acoplamento nJ variam em função da geometria da molécula

Exs.:

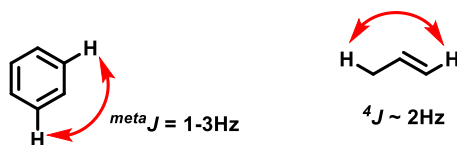


Valores típicos para constantes de acoplamento spin-spin na RMN ^1H :



Acoplamentos spin-spin de longa distância: Normalmente, quando a distância entre hidrogênios é maior do que 3 ligações, não observamos mais acoplamentos (isto é $^nJ \approx 0$, $n \geq 4$).

Entretanto, há exceções, como por exemplo:



Capítulo 4: Estrutura das Moléculas

Porque átomos formam moléculas ?

Alguns átomos formam moléculas somente com grande relutância (*e.g.* gases nobres: Xe, Ar, etc) mas a maior parte dos átomos da tabela periódica são muito mais estáveis como moléculas do que como átomos livres.

Moléculas são estruturas estáveis pois os núcleos positivamente carregados são atraídos para os elétrons negativamente carregados. Os elétrons agem como "cola" entre os núcleos.

FATO IMPORTANTE: não é somente o número de átomos em uma molécula que determina a sua forma. O número de elétrons em volta dos átomos de uma molécula possui um papel crucial na determinação de sua forma

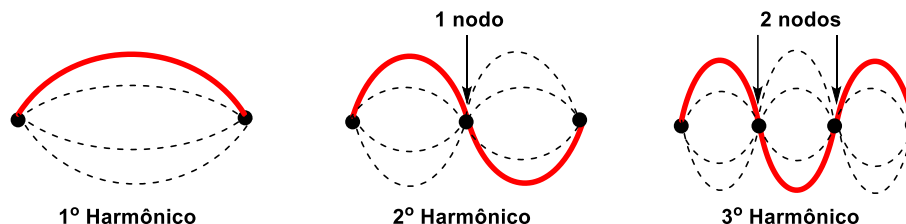
→ O que determina como os elétrons se organizam? (Por exemplo, porque elétrons de um carbono que faz quatro ligações σ dão origem à uma geometria tetraédrica?)

Como podemos analisar as estruturas eletrônicas das moléculas? → *Ferramenta:* mecânica quântica

Elétrons possuem níveis de energia quantizados

Estudando o sistema mais simples: o átomo de hidrogênio. O espectro de absorção do H possui linhas discretas correspondendo a comprimentos de ondas precisos. Assim, um elétron que se encontra ligado a um núcleo de hidrogênio (próton) pode somente ocupar níveis de energia com valores determinados. *A idéia é como subir os degraus de uma escada: pode-se subir um, dois ou até cinco degraus de uma só vez, se tivermos energia suficiente, mas é impossível subir meio degrau, ou um e meio, por exemplo.*

A quantização dos níveis de energia pode ser vista como uma consequência da dualidade dos elétrons como partículas e ondas. Não é óbvio porque a energia de uma partícula deva ser quantizada, mas faz sentido quando pensamos em ondas.

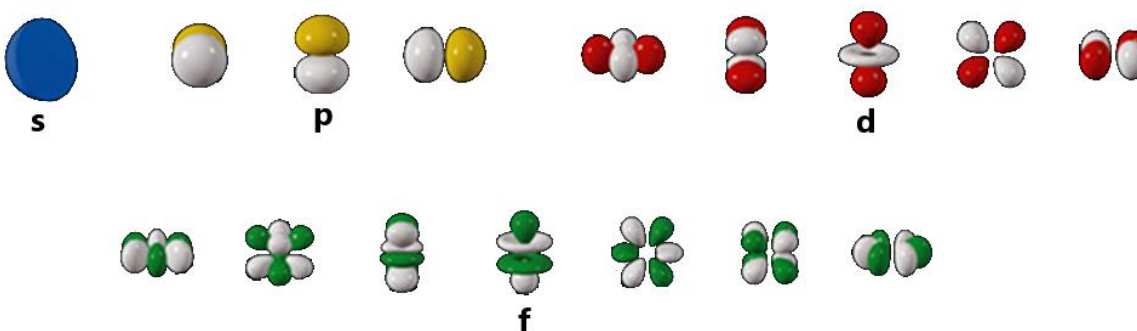


Assim, comprimentos de ondas estão associados a frequências; e frequências estão associadas a energias, $E = h\nu = h\frac{c}{\lambda}$.

Elétrons ocupam orbitais atômicos. A visão de átomos como pequenos sistemas solares, com os elétrons orbitando em volta do núcleo (modelo de Rutherford-Bohr) é imprecisa.

O problema desse modelo é que elétrons não podem ser precisamente localizados devido ao princípio de incerteza de Heisenberg ($\Delta x \Delta p \geq \frac{h}{2}$). Assim, elétrons devem ser vistos como espalhados dentro de uma região do espaço (os orbitais atômicos). A presença de elétrons em uma certa região do espaço em volta de uma molécula é determinada a partir de uma densidade de probabilidade $|\psi|^2$, que depende de uma função de onda, ψ . Essa função de onda contém todas as informações sobre o sistema que ela descreve. ψ é solução da equação de Schrödinger, $H\psi = E\psi$ (uma equação à autovalores e autovetores).

Orbitais atômicos:



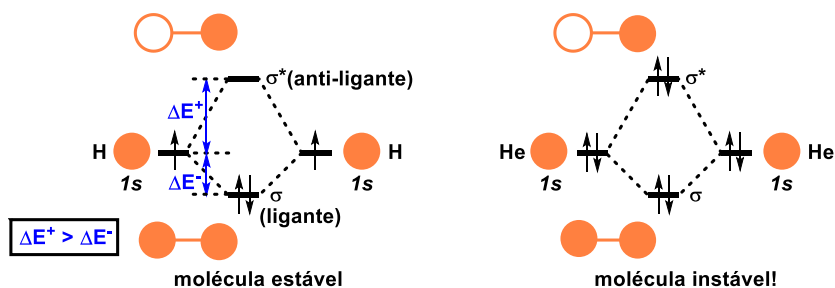
(Letras s , p , d e f tem seus nomes derivados das linhas presentes nos espectros de emissão atômica. $s = \underline{s}$ harp, $p = \underline{p}$ rincipal, $d = \underline{d}$ iffuse, $f = \underline{f}$ undamental).

Orbitais moleculares ψ (OMs) são construídos a partir de orbitais atômicos ϕ_i (OAs). Matematicamente, OMs podem ser expressos como uma combinação linear de orbitais atômicos (CLOA): $\psi = \sum_n a_i \phi_i$ (a_i são coeficientes numéricos que expressam a contribuição de cada OA ϕ_i para o OM ψ).

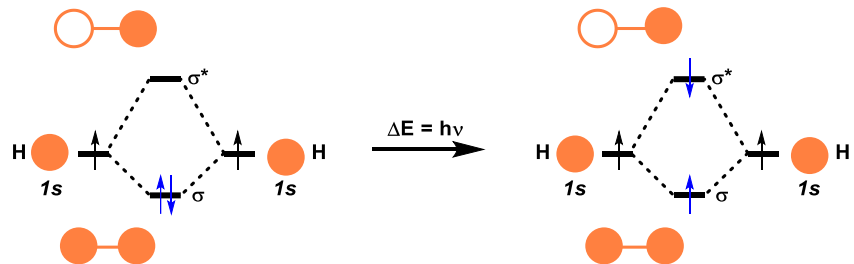
DIAGRAMA DE ORBITAIS MOLECULARES:

- N orbitais atômicos se combinam para fornecer N orbitais moleculares.
- A combinação de dois OAs fornece um par de OMs, um ligante (combinação em fase) e um anti-ligante (combinação em oposição de fase).
- Os dois elétrons compartilhados entre dois átomos, localizados em um OM ligante, seguram a molécula como uma unidade. Eles são responsáveis pela ligação química entre esses dois átomos.
- Como os dois elétrons possuem uma energia menor no OM que eles ocupam do que nos OAs de origem, a molécula é mais estável que seus átomos constituintes independentes. Quando dois átomos se combinam e uma ligação química é formada entre eles, (pelo menos) dois elétrons irão ocupar um OM ligante, e uma energia correspondente é liberada.

Por exemplo, H_2 e He_2 :



$\text{Ordem de ligação} = \frac{N^{\circ} \text{elétrons ligantes} - N^{\circ} \text{elétrons anti-ligantes}}{2}$
--

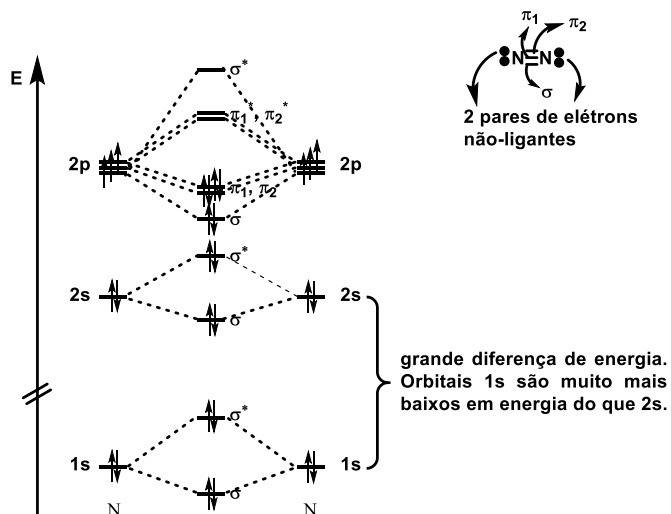


Ordem de ligação $H_2 = 1$ (ligação simples)

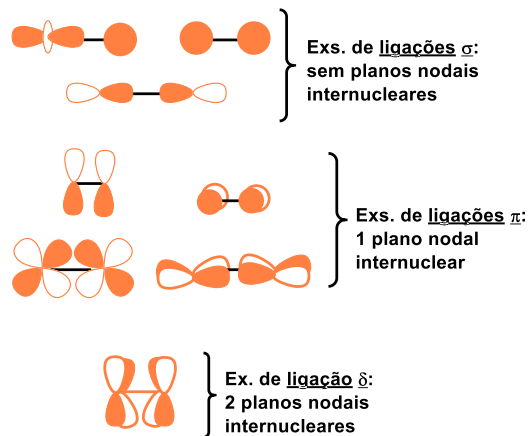
Ordem de ligação $H_2^* = 0$ (não há ligação)

A promoção de um elétron da HOMO para a LUMO de H_2 promove a quebra da ligação química: a ordem da ligação se torna igual a zero.

Nitrogênio, N_2 :

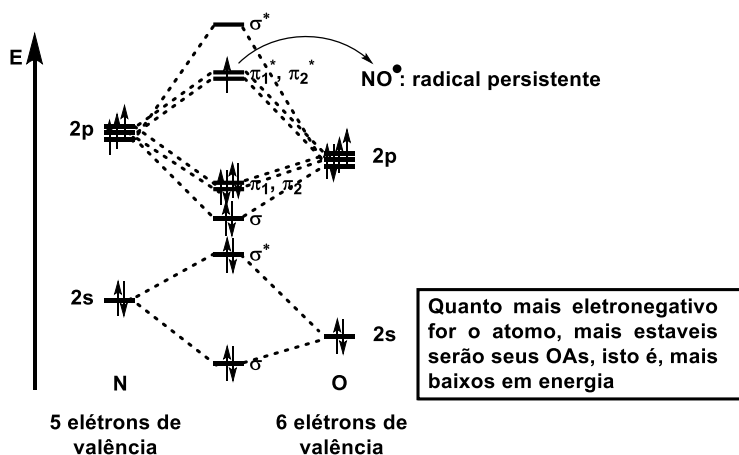


Vocabulário:

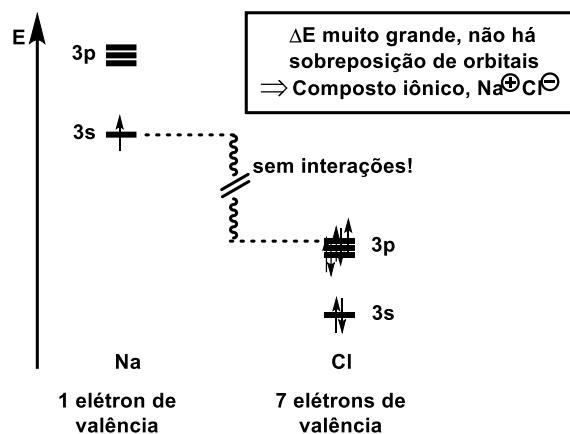


ordem de ligação = 3

Óxido nítrico, NO:



Cloreto de sódio, NaCl:



Interações entre orbitais:

- A diferença de energia entre eles não deve ser muito grande.

Ex.:



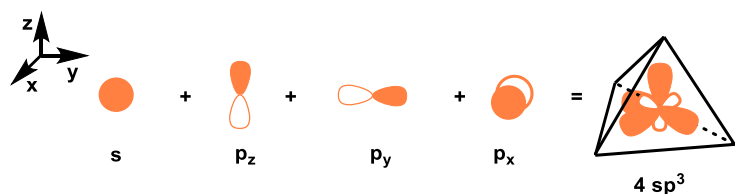
- Orbitais devem possuir a mesma simetria, para que recobrimento seja não-nulo (*i.e.* $S \neq 0$).

Exs.:

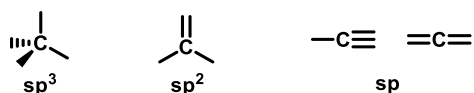


Hibridização: Os ângulos entre orbitais p não explicam os ângulos observados em muitas moléculas (e.g. $\text{H}_2\text{O} \sim 105^\circ$, $\text{NH}_3 \sim 107^\circ$, $\text{CH}_4 \sim 109.5^\circ$) \rightarrow *Contradição aparente*

Explicação: Substituintes que se aproximam desses orbitais promovem a sua polarização: orbitais s e p deixam de ser ortogonais entre si e passam a se recobrir, assim promovendo a alteração de suas formas, energias e ângulos. Esse fenômeno é chamado de hibridização.

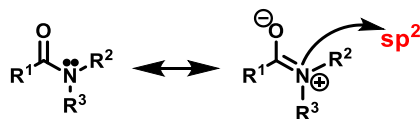


Outras hibridizações são possíveis para o carbono. Além da sp^3 (associada a uma geometria tetraédrica, ângulo entre substituintes 109.5°), temos sp^2 (associada a uma geometria trigonal planar, ângulo entre substituintes 120°) e sp (associada a uma geometria linear, ângulo entre substituintes 180°).



Note que muitos outros átomos se hibridizam igualmente, por exemplo, N, P, S, metais, etc.. A geometria local em torno de cada átomo informa sobre a sua hibridização. Assim, devemos olhar as regiões do espaço em volta do átomo considerado; e se ele possui ou não um ou mais pares de elétrons não-ligantes. Em caso positivo, cada par de elétrons não-ligantes sobre o átomo deve ser entendido como um substituinte. Por exemplo, a hibridização do N em NH_3 é sp^3 , o O em H_2O também é sp^3 (afinal, ambas as moléculas possuem uma geometria tetraédrica em volta do heteroátomo, onde os pares de elétrons ocupam um de seus vértices); em uma nitrila o N é sp , etc..

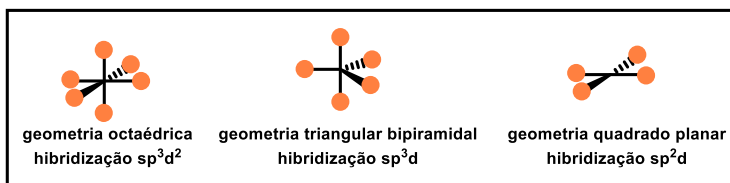
É importante notar igualmente que para acomodar a ressonância, a hibridização de um átomo pode mudar. Por exemplo, a hibridização do N em uma amida não é sp^3 (como poderíamos inicialmente imaginar), mas sp^2 . Isso é evidenciado pela geometria em torno do N, que é trigonal planar, e não piramidal.



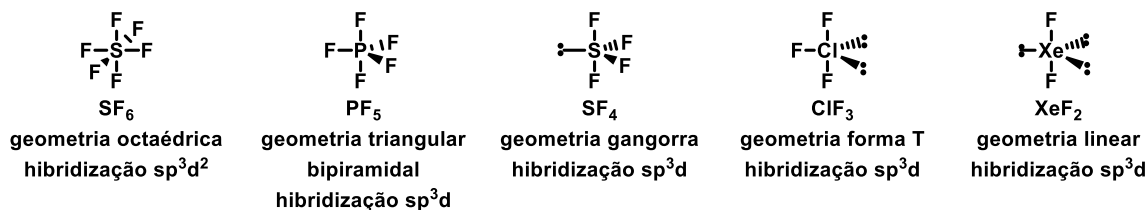
Átomos com maior número atômico hibridizam envolvendo orbitais d , neste caso produzindo novas geometrias (*e.g.* bipiramidal, octaédrica, quadrado planar, etc.), que podem ser observadas em moléculas orgânicas e em complexos organometálicos.

Em todos esses contextos, é importante notar que a hibridização de um átomo leva sempre a uma mesma geometria dos substituintes à sua volta (e vice-versa) se tratarmos pares de elétrons não-ligantes como substituintes. Entretanto, quando nomeamos a geometria de um composto, esta depende exclusivamente dos substituintes que não são pares de elétrons não-ligantes. Por exemplo, a hibridização do C em CH_4 é sp^3 . A hibridização do O em H_2O também sp^3 . Assim como o metano que possui geometria tetraédrica em torno do C, o O também possui geometria tetraédrica em torno do O. Entretanto, enquanto no CH_4 todos os vértices do tetraedro são ocupados por H; em H_2O , dois dos vértices do tetraédro são ocupados por pares de elétrons não-ligantes. Assim, ao definirmos a geometria da H_2O , esta é angular, pois levamos em conta apenas os 2H presentes e não os pares de elétrons não ligantes (enquanto que a geometria de CH_4 é de fato tetraédrica).

Veja outros exemplos:

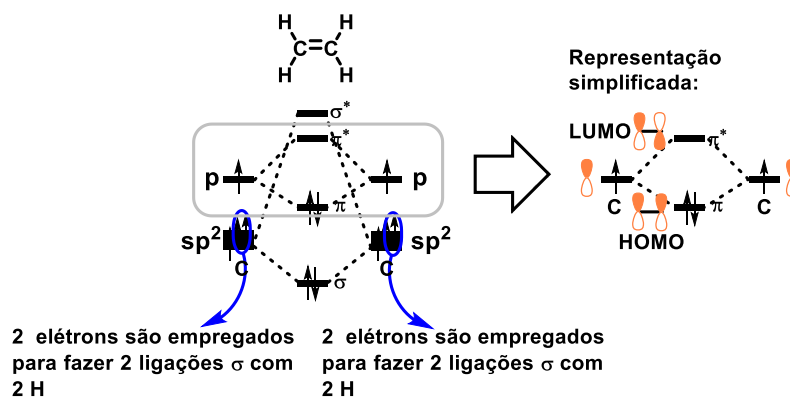


Exs.:

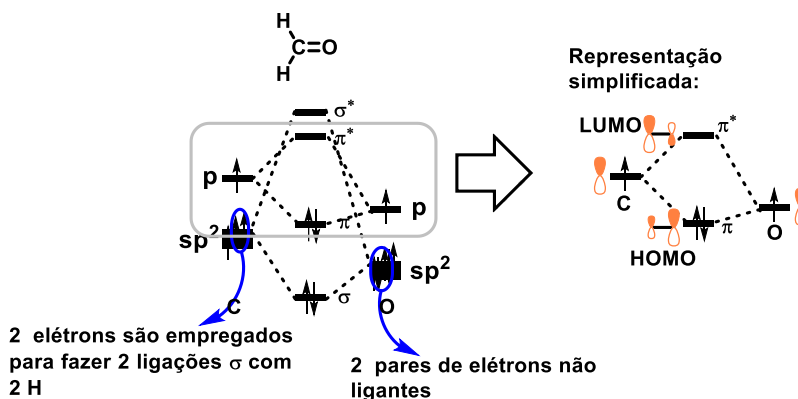


A geometria de complexos organometálicos dependerá do espalhamento energético dos níveis de energia do bloco d do átomo central (o metal), o que ocorre em função do número e natureza dos substituintes considerados. O leitor interessado em maiores detalhes deve consultar livros especializados em complexos organometálicos.

OM do etileno:

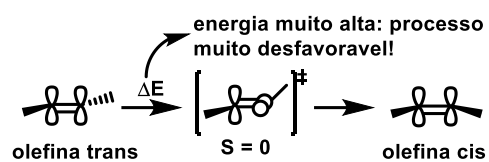


OM do formaldeído:



Como o O ($\chi_{\text{O}} = 3.5$) é mais eletronegativo que o C ($\chi_{\text{C}} = 2.5$), os OAs do O são mais baixos em energia do que os OAs do C e $E_{\pi}(\text{C}=\text{O}) < E_{\pi}(\text{C}=\text{C})$ e $E_{\pi^*}(\text{C}=\text{O}) < E_{\pi^*}(\text{C}=\text{C})$, o que implica que $\text{C}=\text{O}$ são mais eletrofílicas do que $\text{C}=\text{C}$, e $\text{C}=\text{C}$ são mais nucleofílicas do que $\text{C}=\text{O}$.

Rotação e rigidez:



Como a energia para rotacionar uma ligação dupla é muito elevada, isômeros cis e trans são estáveis e geralmente não se interconvertem termicamente.

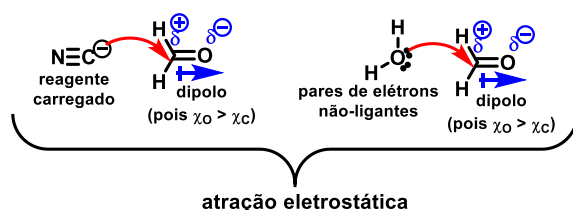
Capítulo 5: Reações Orgânicas

Reações dependem da estrutura e reatividade dos compostos químicos entre si. Devido às nuvens eletrônicas, moléculas são negativamente carregadas externamente e se repelem entre si naturalmente. As reações ocorrem se as moléculas possuírem energia suficiente para vencer essa repulsão inicial.

A atração entre moléculas ocorre quando:

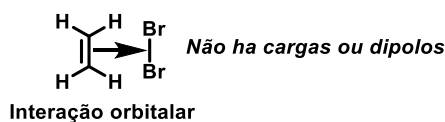
- a) ambas as moléculas possuem dipolo

Ex.:



- b) há interações orbitais favoráveis

Ex.:

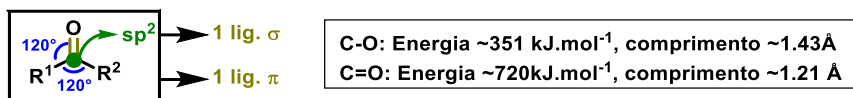


Em todo caso, o recobrimento orbitalar é essencial para a realização de uma reação química bem sucedida.

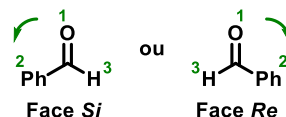
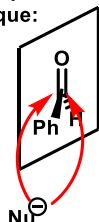
Notação de escritura

- Nucleófilos doam elétrons para eletrófilos: $A-Nu$ ou $Nu:$ ou Nu^-
- Eletrófilos recebem elétrons de nucleófilos: $E-B$ ou E^+ ou $E||$

A carbonila é plana:



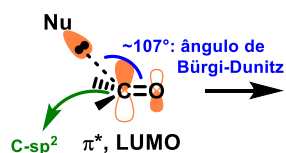
2 faces possíveis de ataque:



Prioridade dos grupos dada de acordo com regras de Cahn-Ingold-Prelog (a mesma utilizada para centros estereogênicos, cf. mais tarde no curso)

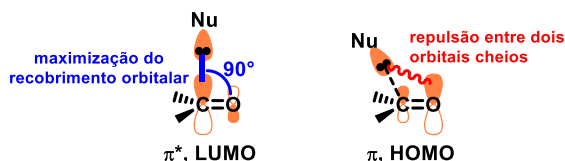
A grande reatividade do grupo C=O é devido à sua polarização: $\delta^+ \text{C}=\text{O} \delta^-$.

O ataque nucleofílico a C=O é representado por:



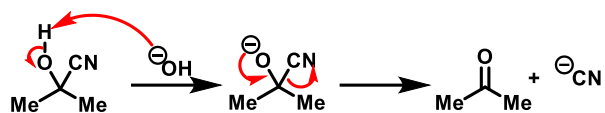
O ângulo de Bürgi-Dunitz foi estabelecido experimentalmente a partir de estruturas de raio-X de amino cetonas que não podiam se condensar de maneira intramolecular devido ao impedimento estérico da molécula. Essas estruturas revelaram o grupo amino apontando para o carbono da carbonila com um ângulo médio de 107°.

Em teoria, podemos interpretar o ângulo de Bürgi-Dunitz como o resultado do balanço de dois efeitos:

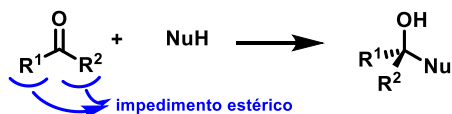


Com o ataque do nucleófilo à carbonila, temos o preenchimento do orbital anti-ligante π^* da C=O. Consequentemente, temos a quebra da ligação π e a formação uma nova ligação σ .

A formação de cianidrinas é reversível. Sobre a ação de uma base, ela elimina cianeto, um bom grupo de partida, assim fornecendo novamente a cetona.



Aldeídos são mais eletrofílicos do que cetonas. Há 2 razões para isso: i) aldeídos possuem menor efeito indutivo doador de elétrons devido à presença de apenas um grupo R em contraste com dois grupos R^1 , R^2 de cetonas (*i.e.* o C da $C=O$ possui maior carga parcial positiva em aldeídos). ii) o efeito estérico promovido pela presença de apenas um grupo R em aldeídos é menor do que os grupos R^1 , R^2 em cetonas.



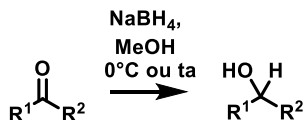
Adição de hidretos “livres” a cetonas e aldeídos:



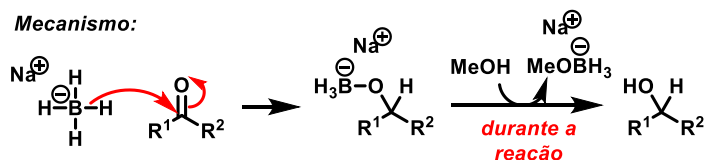
NaH: densidade de carga bem elevada, orbital 1s possui tamanho perfeito para interagir com σ^* de H-X, mas muito pequeno para interagir com 2p da LUMO (π^*) do grupo $C=O$.

Ligações M-H são menos polarizadas e podem servir como doadores formais de hidretos (*i.e.* como agentes redutores), devido à menor densidade de carga sobre o H. Dois exemplos clássicos: $NaBH_4$ e $LiAlH_4$.

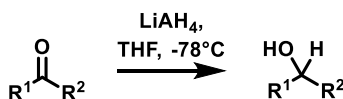
O $NaBH_4$ reduz cetonas, aldeídos, cloretos de acila. Não reduz ésteres (apenas muito lentamente), nem amidas, nitrilas, ácidos carboxílicos, epóxidos, azidas, ou haletos de alquila.



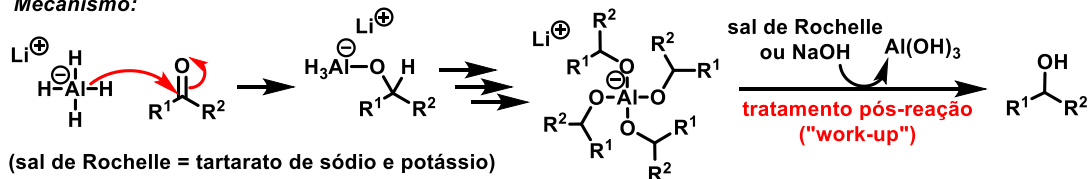
Mecanismo:



LiAlH_4 é um agente redutor muito mais forte que NaBH_4 . LiAlH_4 reduz aldeídos, cetonas, ésteres, amidas, cloretos de acetila, nitrilas, ácidos carboxílicos, epóxidos, azidas e até haletos de alquila (nesse caso, temos a transformação de um $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-X}$ em $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$, $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTs}$, etc.)



Mecanismo:



A diferença do poder redutor entre NaBH_4 e LiAlH_4 é baseada na diferença de eletronegatividade entre Al ($\chi_{\text{Al}} = 1.6$) e B ($\chi_{\text{B}} = 2.0$). Considerando a eletronegatividade do H ($\chi_{\text{H}} = 2.1$), a ligação Al-H é muito mais polarizada do que a ligação B-H , o que explica a maior reatividade observada. Por exemplo, enquanto NaBH_4 é tipicamente empregado na presença de um solvente prótico, como EtOH ou MeOH , ou mesmo H_2O ; LiAlH_4 reage violentamente na presença desses solventes, sendo assim destruído (*cf.* $\text{LiAlH}_4 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{AlH}_3 + \text{H}_2 + \text{LiOH}$).

Existem outros agentes redutores à base de Al e B , além de LiAlH_4 e NaBH_4 . Por exemplo, DiBAL-H , $\text{LiAlH}(\text{O}^i\text{Bu})_3$, L-Selectrida [$\text{LiBH}(\text{sec-Bu})_3$], LiBH_4 , $\text{NaBH}_3(\text{CN})$, $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, 9-BBN , etc possuem diferentes reatividades baseadas na estequiometria dos hidretos disponíveis para serem doados, na presença de grupos eletronegativos que reduzem a polarização da ligação M-H ou de contra-ions mais ou menos coordenantes. Você verá a química desses reagentes em detalhe mais à frente.

Capítulo 6: Adição Nucleofílica à Aldeídos e Cetonas

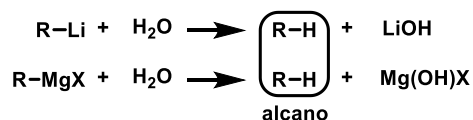
Organometálicos:

As ligações $\overset{\oplus}{\delta}\text{Li}-\overset{\ominus}{\delta}\text{C}$ e $\overset{\oplus}{\delta}\text{Mg}-\overset{\ominus}{\delta}\text{C}$ são bem polarizadas
1.0 2.5 1.2 2.5

R-Li: organolitiados

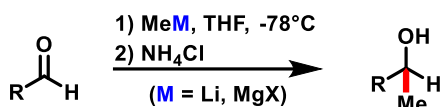
R-MgX (X = Cl, Br, I): haletos de organomagnésio ou reagentes de Grignard

Reagentes de Grignard e organolitiados são nucleófilos fortes e bases poderosas: ambos são destruídos na presença de água (ou outras moléculas próticas) para fornecer o alcano correspondente:



A reatividade de RMgX e RLi é semelhante.

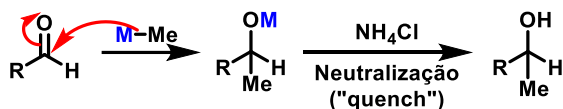
Adição em cetonas/ aldeídos:



Banhos à -78°C :

Preparados a partir de uma solução saturada de gelo seco ($\text{CO}_2(\text{s})$) em acetona.

Mecanismo:



Esse mecanismo é simplificado. Há evidências sobre processos de transferência de elétrons envolvidos (SET = "Single Electron Transfer").

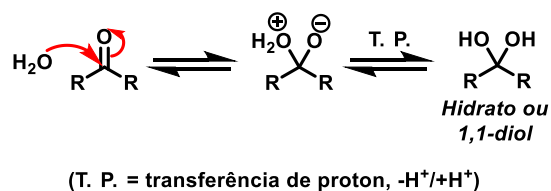
Discutiremos alguns desses aspectos em maiores detalhes mais à frente. Mas você pode escrever o mecanismo dessa maneira, ele é comumente aceito dessa forma.

Síntese:

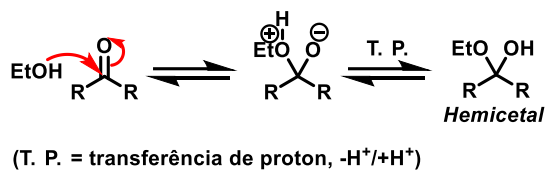


Voltaremos a discutir sobre a reatividade desses compostos em maior detalhe um pouco mais à frente nesse curso.

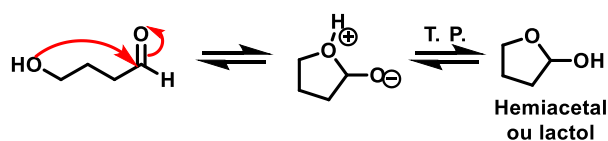
Adição de água em aldeídos e cetonas



Adição de álcoois em aldeídos e cetonas



Versão intramolecular:

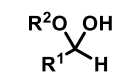


Vocabulário:

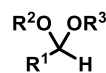
→ Reação intramolecular: reação que ocorre "dentro" de uma molécula. Envolve dois grupos funcionais de uma mesma molécula.

→ Reação intermolecular: reação que ocorre entre duas (ou mais) moléculas distintas. Envolve grupos funcionais de duas moléculas diferentes.

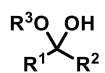
Grupos funcionais:



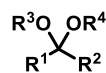
Hemi-acetal
(derivado de
um aldeído)



Acetal
(derivado de
um aldeído)



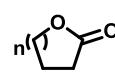
Hemi-cetal
(derivado de
uma cetona)



Cetal
(derivado de
uma cetona)



Lactol
(hemi-acetal
cíclico)



Lactona
(éster cíclico)

Efeitos estéricos e eletrônicos

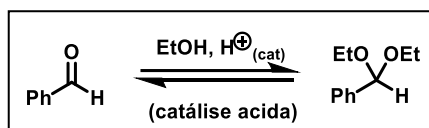
→ Efeitos estéricos lidam com o tamanho e forma dos grupos funcionais nas moléculas

→ Efeito eletrônicos resultam da maneira como a eletronegatividade dos átomos afetam os elétrons da molécula. Esses efeitos podem ser divididos em efeitos indutivos, *i. e.* polarização de ligações σ e conjugação (também chamados de efeitos mesoméricos), que se referem à distribuição dos elétrons em ligações π .

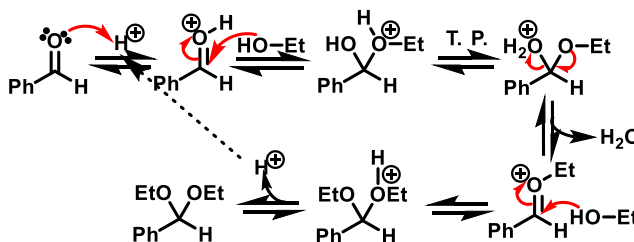
Esses efeitos influenciam a reatividade de nucleófilos e eletrófilos.

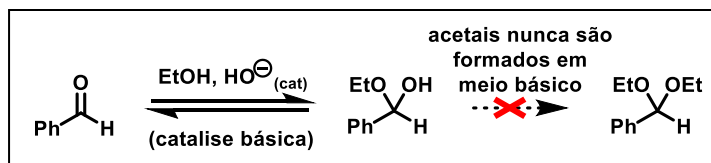
Catálise ácida e básica para formação de hemi-cetais e hidratos

Catalisador: agente que participa da reação, acelerando-a, mas sem ser consumido durante o processo.

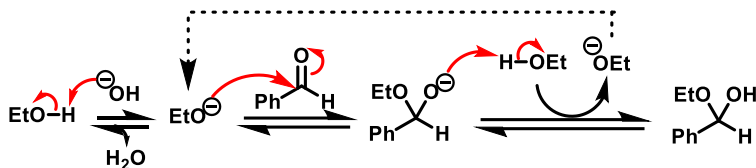


Mecanismo:





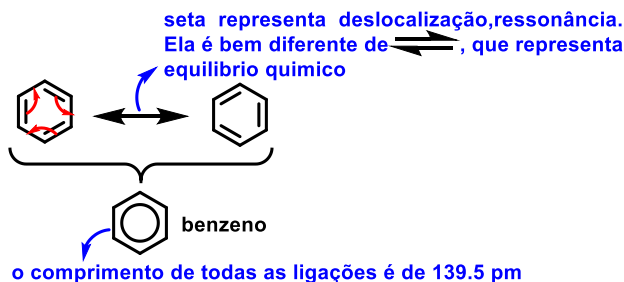
Mecanismo:



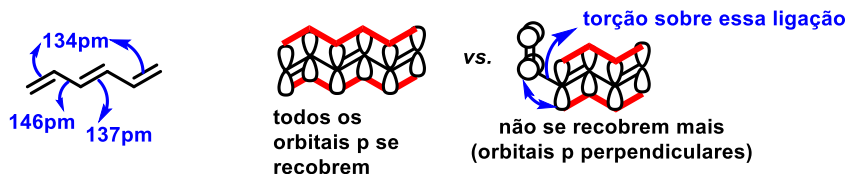
→ Catalisadores ácidos aumentam a eletrofilicidade do grupo carbonila, pela coordenação do H^+ ou do LA (“Lewis acid”) com $C=O$.

→ Catalisadores básicos aumentam a reatividade do nucleófilo, pela desprotonação de NuH.

Deslocalização e conjugação de polienos

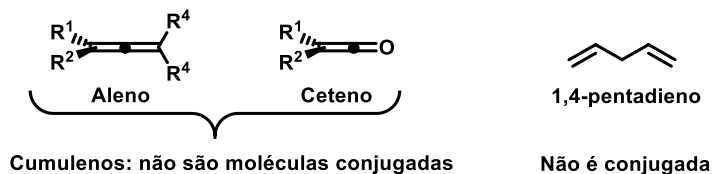


Duplas ligações adjacentes são ditas conjugadas. Os elétrons delas são deslocalizados ao longo de todos os átomos envolvidos.

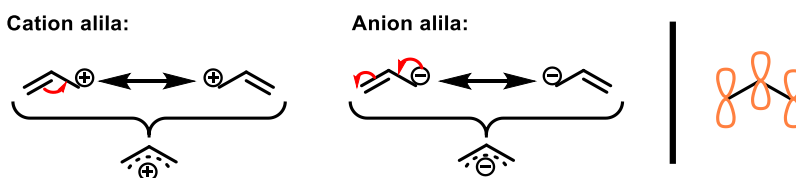


Conjugação:

→ duplas ligações separadas por uma ligação simples (duplas ligações separadas por 2 ligações simples ou nenhuma ligação simples, não são conjugadas)



→ Para que haja conjugação, pelo menos 3 orbitais p devem poder se alinhar paralelamente (recobrimento lateral). Isso vale para orbitais p cheios ou vazios. Por exemplo, cátions alila e ânions alila também são moléculas conjugados.



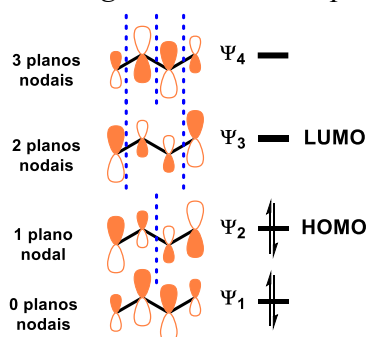
A *regra de Hückel* estabelece que sistemas planos cíclicos com $4n+2$ elétrons π são aromáticos, enquanto sistemas planos cíclicos com 4 elétrons π são chamados de anti-aromáticos (instáveis).

Orbitais moleculares de polienos

Conhecer os orbitais moleculares dos polienos é extremamente importante para discutir a reatividade e estabilidade dessas moléculas. As principais reações de polienos (reações pericíclicas: cicloadições, transposições sigmatrópicas, eletrociclizações e reações de transferências de grupos) serão apenas abordadas mais à frente (ver livro 3), mas iremos introduzir muitos dos conceitos chaves agora, para você se familiarizar com eles.

Butadieno:

segundo Hückel simples :



$$\Psi_4 = 0.37 (\phi_1 - \phi_4) - 0.60 (\phi_2 - \phi_3)$$

$$\Psi_3 = 0.60 (\phi_1 + \phi_4) - 0.37 (\phi_2 + \phi_3)$$

$$\Psi_2 = 0.60 (\phi_1 - \phi_4) + 0.37 (\phi_2 - \phi_3)$$

$$\Psi_1 = 0.37 (\phi_1 + \phi_4) + 0.60 (\phi_2 + \phi_3)$$

Parâmetros associados à equação de Schrödinger:

Considerando a equação de Schrödinger, sem explicitar o Hamiltoniano, temos $H|\Psi\rangle = E|\Psi\rangle$. A energia E é o autovalor associado ao autovetor $|\Psi\rangle$, nesta equação matricial.¹ Para sistemas poliatômicos e polieletrônicos, a resolução da equação de Schrödinger é extremamente difícil, até mesmo impossível. Nesse sentido, químicos teóricos introduzem uma série de simplificações que permitem o manuseio mais fácil da equação e que permite que cálculos computacionais não sejam demasiadamente pesados. Para químicos orgânicos, abordamos a equação de Schrödinger empregando parâmetros, o que nos permite concluir uma série de informações sobre os sistemas complexos estudados sem termos que resolvê-la explicitamente.

Assim, seja a função uma função de onda $\Psi = \sum_i a_i \phi_i$, combinação linear de orbitais atômicos ϕ_i ($i = 1, 2, \dots, n$), definimos os parâmetros:

$\alpha = H_{ii} = \langle \phi_i | H | \phi_i \rangle$, integral Coulombiana (termos da diagonal da matriz H)

$\beta = H_{ij} = \langle \phi_i | H | \phi_j \rangle$ ($i \neq j$), integral de ressonância (termos fora da diagonal da matriz H)

$S = S_{ij} = \langle \phi_i | \phi_j \rangle$, integral de recobrimento (é o produto escalar das funções ϕ_i e ϕ_j . Repare que como as funções são normalizadas, temos, $S_{ii} = 1$)

¹ A notação empregada aqui $|\cdot\rangle$ é a da mecânica quântica. $|\cdot\rangle$ representa um *ket*. $\langle\Psi| = |\Psi\rangle^*$ é um *bra*, e $\langle\Psi_i|\Psi_j\rangle = \int_{\Omega} \Psi_i^* \Psi_j d\Omega$ representa um produto escalar no espaço vetorial $\Omega \subset L^2$.

No método de parametrização de Hückel simples, temos $S_{ij} = \delta_{ij}$ (delta de Kronecker). E $\beta_{ij} \neq 0$, se o átomo i é vizinho de j . $\beta_{ij} = 0$, se não. Essas simplificações adicionais são grandes. Elas facilitam enormemente os cálculos e permitem uma análise qualitativa consistente sobre os níveis de energia dos OMs.

À partir desse ponto, sempre iremos comparar os valores de energia dos OMs em função dos parâmetros α e β . Isso nos dará informações importantes sobre o espaçamento e organização relativa dos níveis energéticos entre eles. Todas as fórmulas apresentadas a seguir estão definidas no contexto do método de parametrização de Hückel simples.²

Fórmulas de Coulson para políenos lineares de n átomos:

$$E_p = \alpha + 2\beta \cos\left(\frac{p\pi}{n+1}\right)$$

$$c_{pk} = \sqrt{\frac{2}{n+1}} \sin\left(\frac{pk\pi}{n+1}\right)$$

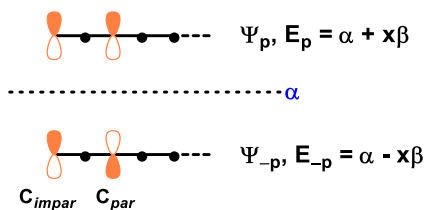
Por exemplo, no caso de Ψ_2 do butadieno acima, temos:

$$\begin{aligned} c_{21} &= \sqrt{\frac{2}{5}} \sin\left(\frac{2\pi}{5}\right) = 0.60, & c_{22} &= \sqrt{\frac{2}{5}} \sin\left(\frac{4\pi}{5}\right) = 0.37, \\ c_{23} &= \sqrt{\frac{2}{5}} \sin\left(\frac{6\pi}{5}\right) = -0.37, & c_{24} &= \sqrt{\frac{2}{5}} \sin\left(\frac{8\pi}{5}\right) = -0.60 \end{aligned}$$

Corolários das fórmulas de Coulson:

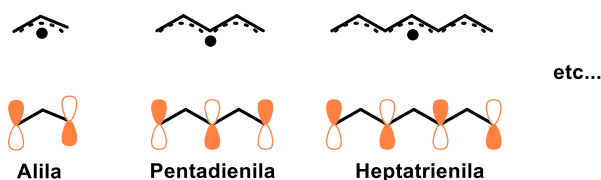
- 1) Teorema do apareamento: para todo OM Ψ_p de energia $E_p = \alpha + x\beta$, existe um OM Ψ_{-p} de energia $E_{-p} = \alpha - x\beta$
- 2) Os coeficientes dos carbonos ímpares são iguais em Ψ_p e Ψ_{-p} , enquanto os coeficientes dos carbonos pares são opostos

² Para maiores informações sobre esse método, discussões sobre o método de Hückel estendido e outros métodos, o leitor devesa consultar livros mais especializados.



- 3) Um sistema conjugado neutro com um número ímpar de carbonos é necessariamente um radical, com a HOMO (= SOMO, “Singly Occupied Molecular Orbital”) tendo nível de energia α .

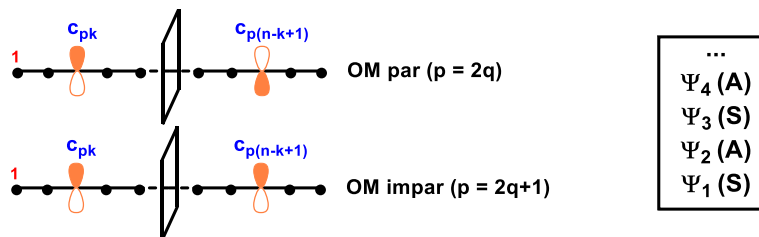
→ De fato, para $p = \frac{n+1}{2}$, $\Psi_p = HOMO$, com $E_p = \alpha$.



- 4) Seja um polieno linear de n carbonos, o coeficiente do carbono k e o $n-k+1$, correspondente à sua reflexão no plano médio que corta o polieno guardam a seguinte relação:

$$c_{p(n-k+1)} = \sqrt{\frac{2}{n+1}} \operatorname{sen} \left(\frac{p(n-k+1)\pi}{n+1} \right) = \sqrt{\frac{2}{n+1}} \operatorname{sen} \left(p\pi - \frac{pk\pi}{n+1} \right) = c_{pk}, \text{ se } p = 2q$$

$$= -c_{pk}, \text{ se } p = 2q + 1$$



Diagramas de Frost e Musulin para polienos

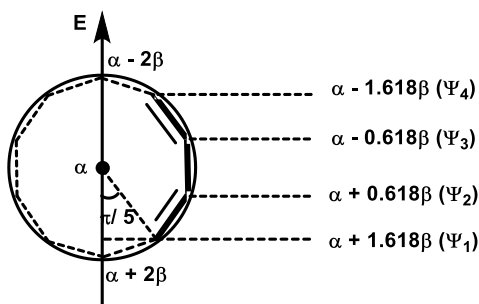
Um diagrama mnemônico desenvolvido por Frost e Musulin permite encontrar rapidamente os níveis de energias dos OMs dos polienos, conforme estabelecido por Coulson.

O método consiste em introduzir um polieno aberto em um círculo centrado em α , com um raio $2|\beta|$. Nós introduzimos um polieno aberto de n átomos em um polígono de $2n$

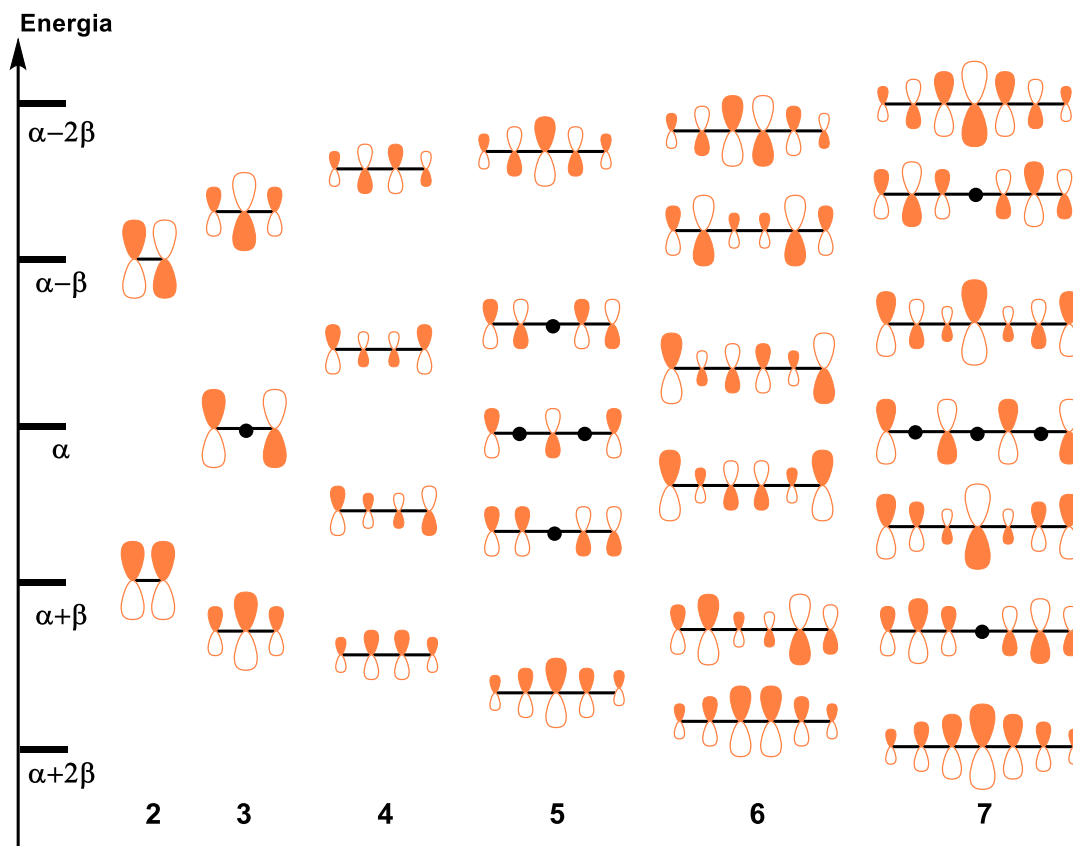
+ 2 lados. Em seguida, eliminamos os valores extremos de energia situados nos vértices superior e inferior do círculo, para obter os valores das energias.

Ex.:

Butadieno (4 carbonos): utilizamos o decaedro (10 lados). A primeira energia corresponde ao valor $\alpha + 2\beta\cos(\pi/5)$, *i.e.* $\alpha + 1.618\beta$.

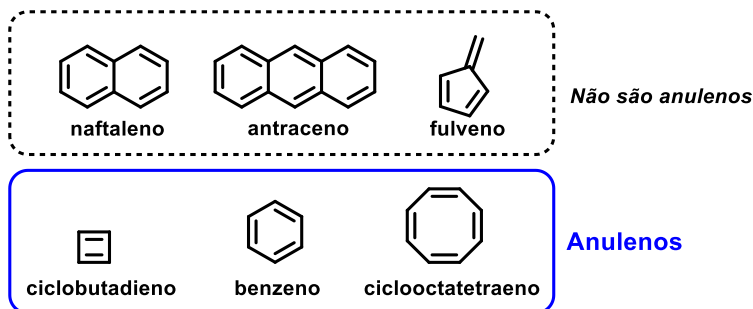


OMs de polienos até 7 carbonos:



Os Anulenos

Definição: são polienos cíclicos de fórmula C_nH_n .



Novas fórmulas definem as energias e coeficientes de seus OMs:

$$E_p = \alpha + 2\beta \cos\left(\frac{2p\pi}{n}\right)$$

$$c_{pk} = \frac{1}{\sqrt{n}} \exp\left(\frac{2\pi i(k-1)p}{n}\right)$$

(observação: a numeração dos OMs para $p = 1, 2, \dots$ **não** representa a ordem de energia crescente)

Ex.: Benzeno ($n = 6$):

A energia mais baixa é obtida para $p = 6$ e a mais alta para $p = 3$. Os outros OMs são degenerados dois a dois (para $p = 1$ e 5 , e para $p = 2$ e 4), com os coeficientes complexos conjugados. Pela expressão de c_{pk} , temos por exemplo:

$$\Psi_1 = \frac{1}{\sqrt{6}}(\Phi_1 + e^{i\pi/3}\Phi_2 + e^{i2\pi/3}\Phi_3 + e^{i\pi}\Phi_4 + e^{i4\pi/3}\Phi_5 + e^{i5\pi/3}\Phi_6)$$

$$\Psi_5 = \frac{1}{\sqrt{6}}(\Phi_1 + e^{i5\pi/3}\Phi_2 + e^{i10\pi/3}\Phi_3 + e^{i5\pi}\Phi_4 + e^{i20\pi/3}\Phi_5 + e^{i25\pi/3}\Phi_6)$$

Para obter coeficientes reais, nós empregamos uma combinação linear desses dois orbitais:

$$\Psi^- = N^-(\Psi_1 - \Psi_5) = \Psi_2 = \frac{1}{2}(\Phi_2 + \Phi_3 - \Phi_5 - \Phi_6) \quad e$$

$$\Psi^+ = N^+(\Psi_1 + \Psi_5) = \Psi_3 = \frac{1}{\sqrt{3}}(\Phi_1 + 0.5\Phi_2 - 0.5\Phi_3 - \Phi_4 - 0.5\Phi_5 + 0.5\Phi_6)$$

Todos os OMs do benzeno são mostrados abaixo, por ordem crescente de energia:

$$\Psi_6 = \frac{1}{\sqrt{6}}(\Phi_1 - \Phi_2 + \Phi_3 - \Phi_4 + \Phi_5 - \Phi_6)$$

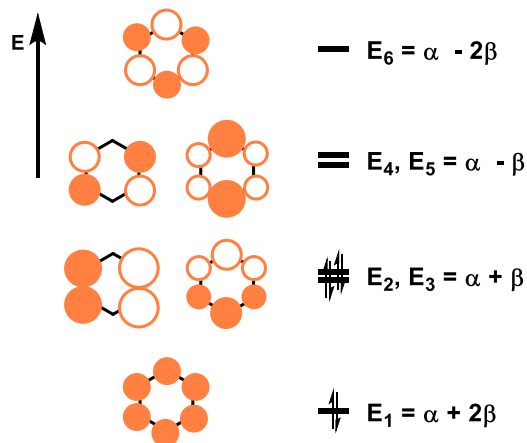
$$\Psi_5 = \frac{1}{\sqrt{3}}(\Phi_1 - 0.5\Phi_2 - 0.5\Phi_3 + \Phi_4 - 0.5\Phi_5 - 0.5\Phi_6)$$

$$\Psi_4 = \frac{1}{2}(\Phi_2 - \Phi_3 + \Phi_5 - \Phi_6)$$

$$\Psi_3 = \frac{1}{\sqrt{3}}(\Phi_1 + 0.5\Phi_2 - 0.5\Phi_3 - \Phi_4 - 0.5\Phi_5 + 0.5\Phi_6)$$

$$\Psi_2 = \frac{1}{2}(\Phi_2 + \Phi_3 - \Phi_5 - \Phi_6)$$

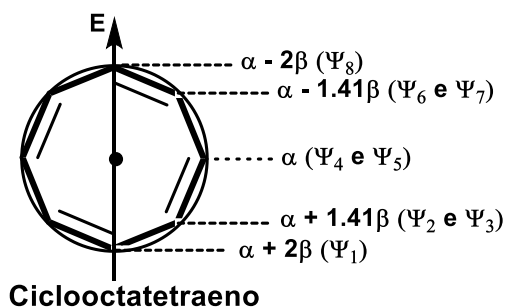
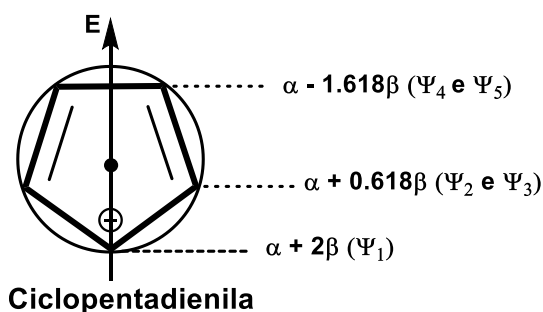
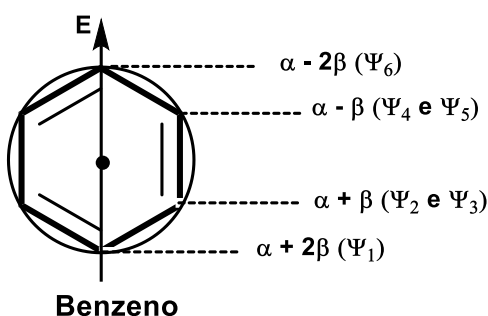
$$\Psi_1 = \frac{1}{\sqrt{6}}(\Phi_1 + \Phi_2 + \Phi_3 + \Phi_4 + \Phi_5 + \Phi_6)$$



Diagramas de Frost e Musulin para Anulenos:

Igualmente como para os polienos, os anulenos podem ter as energias de seus OMs deduzidos pelo mesmo esquema mnemônico, com a condição de que para ciclos com o número ímpar de carbonos, o vértice seja posicionado imperativamente para baixo.

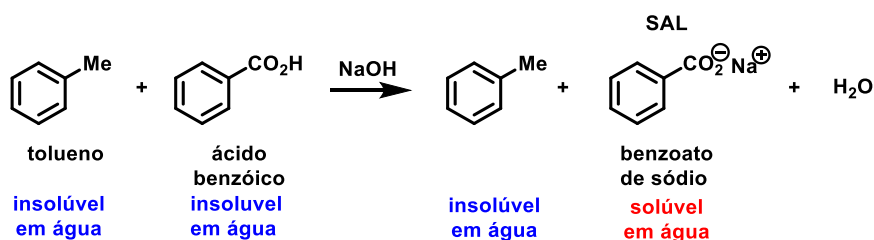
Exs.:



Capítulo 7: Acidez e Basicidade

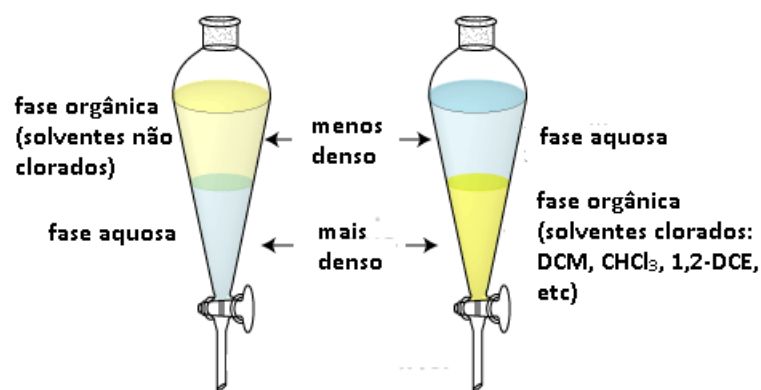
Compostos orgânicos são geralmente insolúveis em água. Um tratamento ácido-base permite o isolamento de algumas substâncias orgânicas, notadamente aquelas que fornecem o sal correspondente, que é então solúvel em água.

Ex.:



Assim, o tratamento de um ácido por uma base (ou de uma base por um ácido) fornece o sal correspondente. Assim uma simples extração permite separar o sal de outros compostos orgânicos presentes na mistura. Ao acidificar a fase aquosa e realizar uma nova extração, conseguimos isolar o ácido (ou basificar a fase aquosa quando o composto inicial é uma base, permite o isolamento da base).

Extração:

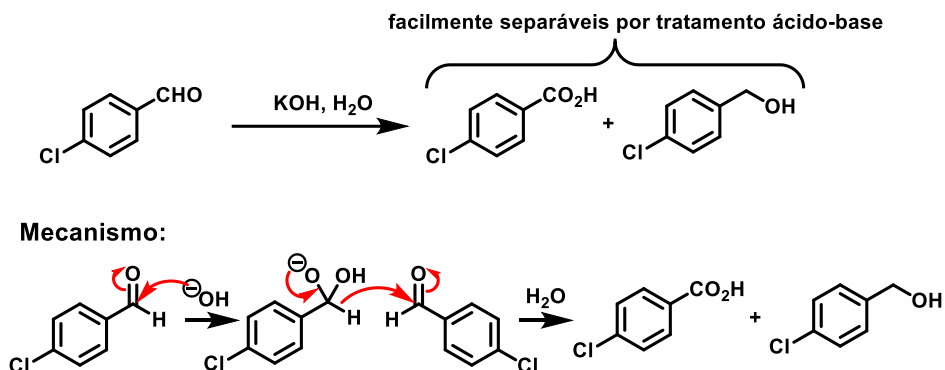


(1,2-DCE), etc.

Solventes orgânicos não clorados são menos densos que a água: hexano, AcOEt, Et_2O , THF, *N,N*-dimetil formamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO). Solventes clorados são tipicamente mais densos que a água: diclorometano (DCM), CHCl_3 , 1,2-dicloroetano

Exemplo de contexto de aplicação:

Reação de Canizzaro (uma desproporção)



Para se utilizar propriedades de ácido e base dos compostos, precisamos medir o quanto ácido e básico eles são → o valor do pK_a nos fornece essa informação.

Definições:

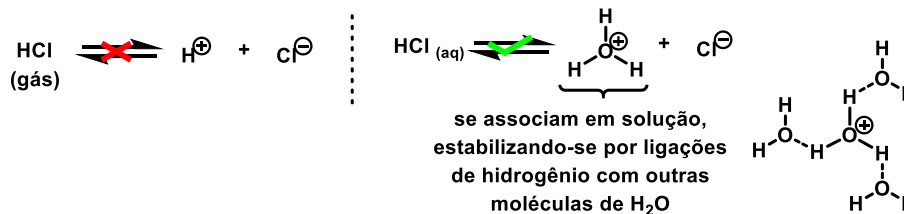
Segundo a teoria de Brønsted-Lowry (ou apenas de Brønsted): um ácido de Brønsted é um composto que libera H⁺. Uma base de Brønsted é um composto que recebe H⁺.

Segundo a teoria de Lewis: um ácido é um composto que possui um orbital molecular livre para receber o ataque de um par de elétrons. Uma base de Lewis é um composto que possui um par de elétrons (geralmente não-ligantes) para ser doado para outras moléculas.

Começaremos discutindo principalmente ácidos e bases de Brønsted. Mais a frente falaremos de ácidos e bases de Lewis.

O H⁺ representa o átomo de hidrogênio sem o seu elétron, isto é, o núcleo do átomo de hidrogênio, que é apenas um próton. Por isso, H⁺ é também chamado de próton.

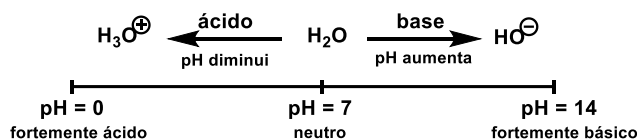
A força de um ácido depende do meio onde ele é dissolvido. O H⁺ isolado é extremamente reativo. Por isso, HCl em sua forma gasosa não se ioniza (praticamente não é um ácido). Em solução, HCl é um ácido forte devido a solvatação do H⁺ pelas moléculas de água ao redor. Assim a solvatação dos ions é um fenômeno extremamente importante para avaliarmos a acidez das moléculas, e irá influenciar o valor de pK_a de cada ácido.



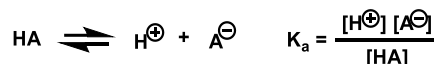
A escala de pH e de pK_a :

Definição: $p(.) = -\log(.)$. Portanto, $\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$ e $pK_a = -\log K_a$

A quantidade de H_3O^+ em água é descrita usando a escala de pH.



Uma boa maneira de medir a tendência de um ácido doar H^+ para água é saber o valor do pH onde a solução aquosa terá exatamente o mesmo número de entidades protonadas e desprotonadas. Esse valor é chamado de pK_a

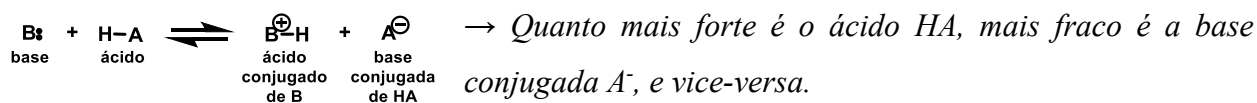


Logo, $-\log K_a = -\log\left(\frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right) = -\log[\text{H}^+] - \log\left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right)$ isto é:

$$\boxed{pH = pK_a + \log\left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right)} \quad \text{equação de Henderson-Hasselbach.}$$

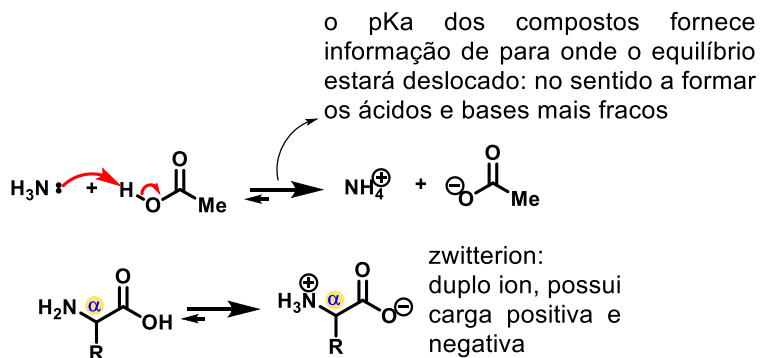
Quando $[\text{A}^-] = [\text{HA}]$, então $\log\left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right) = 0$ e $\text{pH} = pK_a$.

Todo ácido possui uma base conjugada:

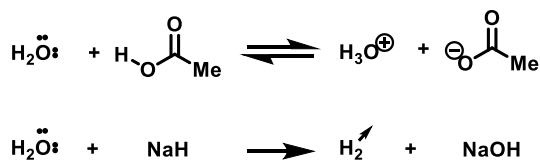


→ Quanto mais forte é a base B, mais fraco é o ácido conjugado HB^+ , e vice-versa.

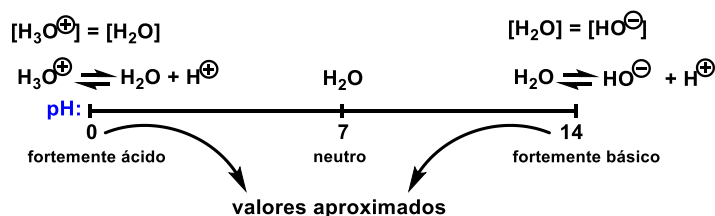
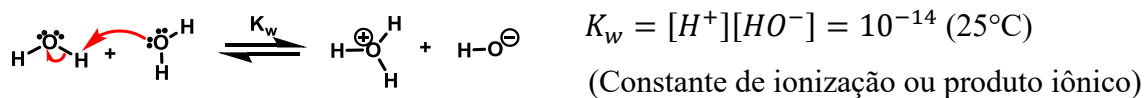
Exemplos:



A H₂O é um exemplo de substância anfotérica (ou anfiprótica): pode agir como ácido ou como base



Ionização da H₂O:



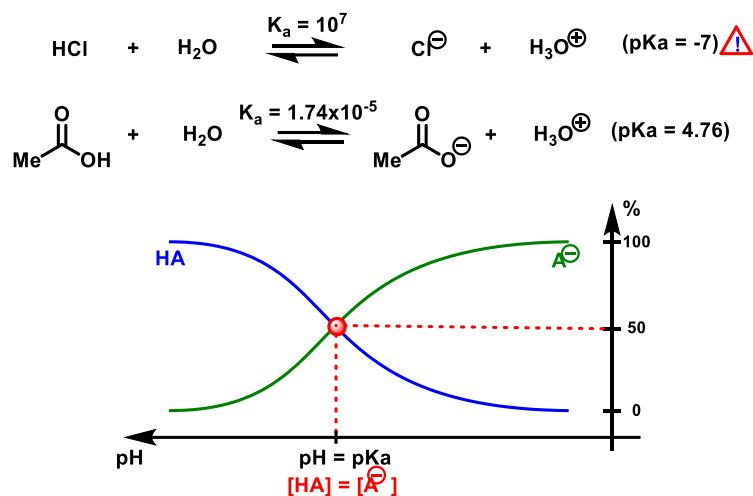
Os valores dos extremos da escala de pH são aproximados, pois não levam em consideração a concentração de água.

$$pK_a(\text{H}_2\text{O}) = -\log\left(\frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{HO}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}\right) = -\log\left(\frac{10^{-14}}{55.5}\right) = 15.7 \approx 16$$

1 L de $\text{H}_2\text{O} = 1000 \text{ g H}_2\text{O} = 55.5 \text{ mol H}_2\text{O}$ ($M_{\text{H}_2\text{O}} = 18 \text{ g.mol}^{-1}$). Logo, $[\text{H}_2\text{O}] = 55.5 \text{ mol.L}^{-1}$ de H_2O em... H_2O .

O término inferior da escala é calculado por $-\log(55,5) = -1.7$. Assim, rigorosamente, os termos da escala de pH são -1.7 e 15.7.

Agora, podemos ter uma noção mais precisa dos ácidos considerados.

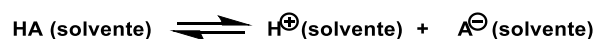


A escolha do solvente limita a faixa de $\text{p}K_a$ que se pode obter para um determinado ácido. A base mais forte que podemos empregar na água é o OH^- . Se uma base for mais forte, ela vai desprotonar a H_2O . Da mesma forma, ácidos mais fortes que o H_3O^+ não podem existir: eles protonam a água e formam H_3O^+ . Assim, valores de $\text{p}K_a$ fora da faixa de -1.7 a 15.7 devem ser medidos em outros solventes e depois extrapolados para um valor correspondente em H_2O . (Um outro solvente bastante empregado para se medir o $\text{p}K_a$ é o DMSO, mas outras opções também podem ser empregados)

Alguns valores de pKa em H₂O:

ÁCIDO	BASE CONJ.	pK _a	ÁCIDO	BASE CONJ.	pK _a
H ₂ SO ₄	HSO ₄ ⁻	-3	H ₃ O ⁺	H ₂ O	-1.7
HCl	Cl ⁻	-7	H ₂ O	HO ⁻	15.7
HI	I ⁻	-10	NH ₄ ⁺	NH ₃	9.2
			NH ₃	NH ₂ ⁻	33

Fatores que afetam o pKa:



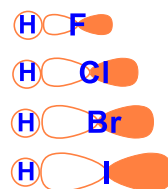
- 1) Estabilidade intrínseca da base conjugada, A⁻ (carga sobre átomo eletronegativo ou deslocalização).
- 2) Força da ligação A-H. Mais fraca é a ligação, mais forte é o ácido.
- 3) Solvente. Mais o solvente estabiliza os íons formados, mais fácil é a ionização ocorrer.

A carga negativa sobre um element eletronegativo estabiliza a base conjugada

ÁCIDO	BASE CONJ.	pK _a
CH ₄	H ₃ C ⁻ (χ _C = 2.5)	~ 48
NH ₃	H ₂ N ⁻ (χ _N = 3.0)	~ 33
H ₂ O	HO ⁻ (χ _O = 3.5)	~ 16
HF	F ⁻ (χ _F = 4.0)	3

Ligações A-H fracas produzem ácidos fortes

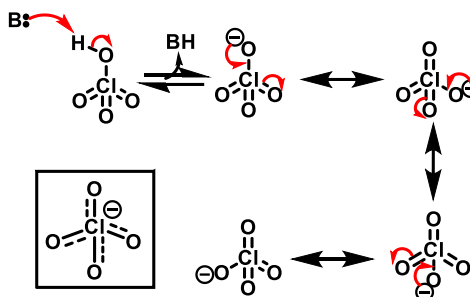
ÁCIDO	BASE CONJ.	pK _a
HF	F ⁻ (χ _F = 4.0)	3
HCl	Cl ⁻ (χ _{Cl} = 3.0)	-7
HBr	Br ⁻ (χ _{Br} = 2.8)	-9
HI	I ⁻ (χ _I = 2.5)	-10



Com o aumento do tamanho do halogênio, o recobrimento entre orbitais é cada vez menor, o que reflete na força das ligações

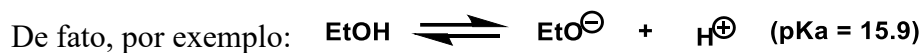
Deslocalização da carga negativa sobre o ânion estabiliza a base conjugada

ÁCIDO	pKa
HClO (ác. hipocloroso)	7.5
HClO ₂ (ác. cloroso)	2
HClO ₃ (ác. clórico)	-1
HClO ₄ (ác. perclórico)	-10

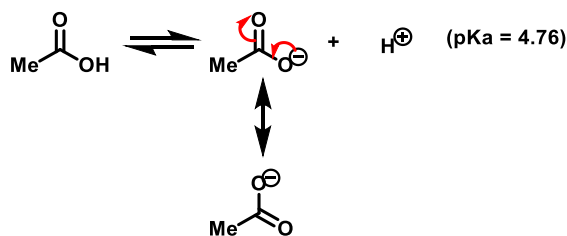


Os ânions com maior número de oxigênios são mais estáveis, pois são mais deslocalizados.

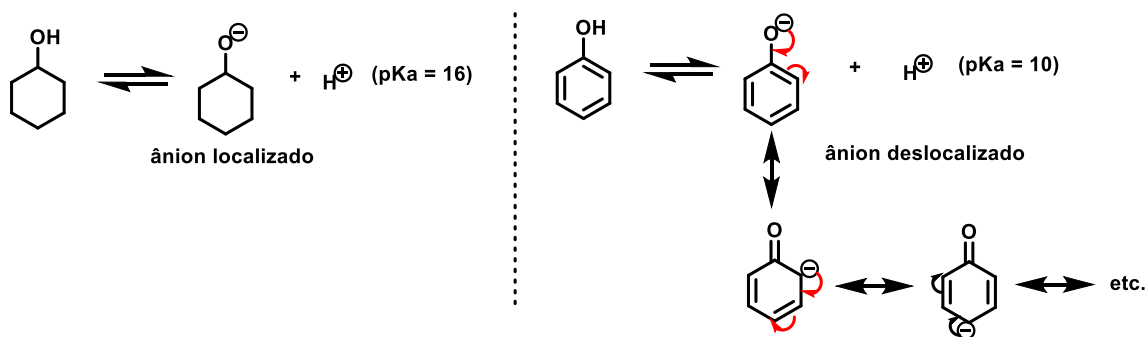
Pela conjugação, pode-se esperar que álcoois ROH tenham pKa similares ao da água.



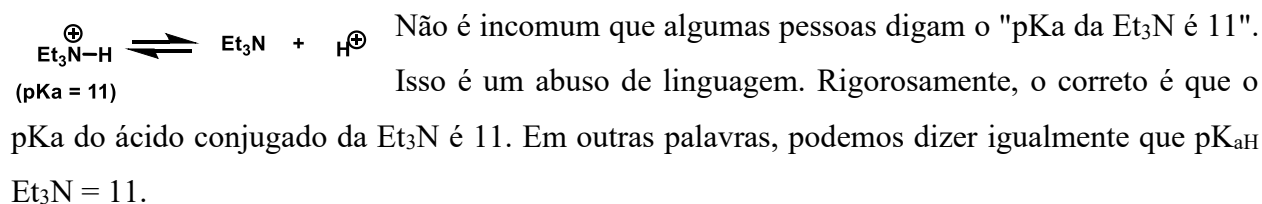
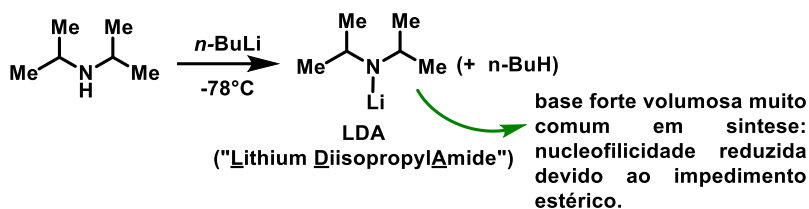
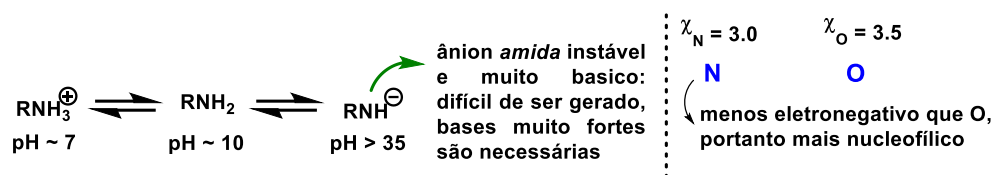
Por outro lado, ácidos carboxílicos possuem pKa bem mais baixo devido à deslocalização da carga negativa sobre os dois oxigênios, por exemplo:



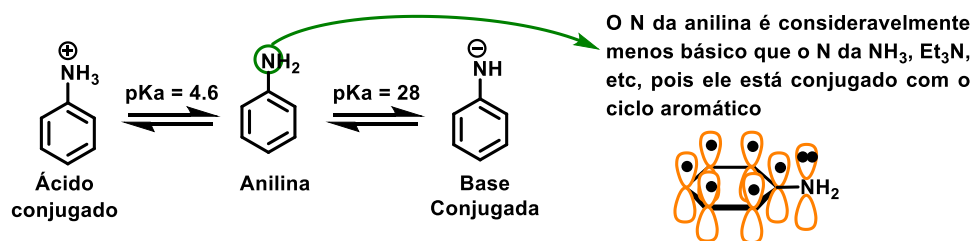
Veja também a diferença de acidez entre o ciclohexanol e o fenol:



Compostos nitrogenados como ácidos e bases

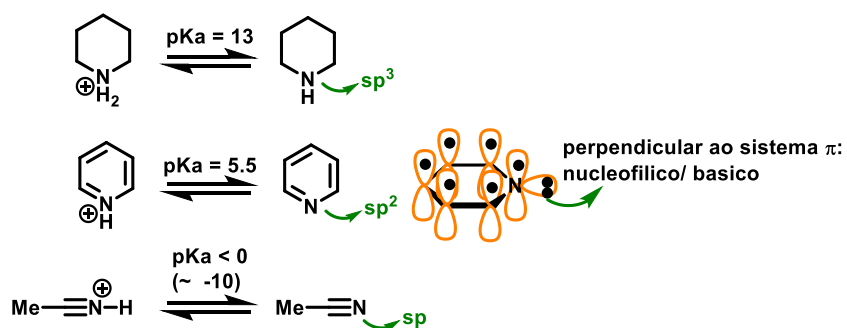


Anilina:

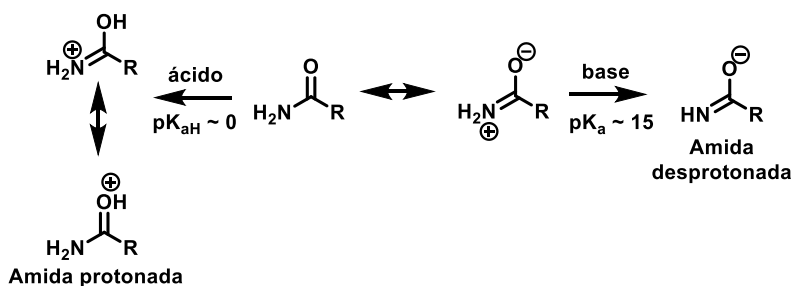


Outras aminas:

Quanto maior o caráter p do orbital híbrido spⁿ de um átomo, mais ele é básico (uma consideração válida para o C, N, etc..). O orbital p é mais alto em energia e os elétrons desse orbital são mais nucleofílicos.



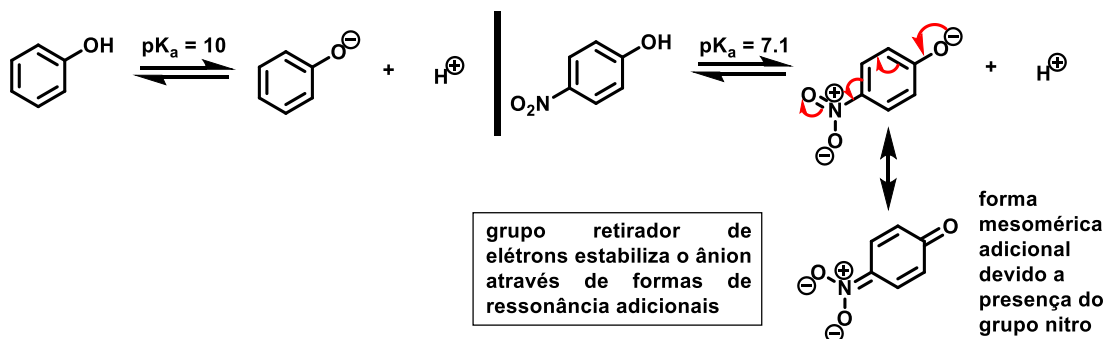
Amidas: o par de elétrons do N da amida podem se deslocar para o O da carbonila. A protonação geralmente ocorre sobre o O: amidas protonadas são compostos mais ácidos do que aminas protonadas (sais de amônio) e inversamente, amidas são bases mais fracas que aminas.



Efeito dos substituintes no pK_a :

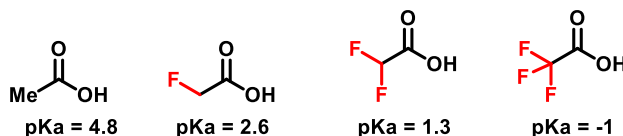
Efeito mesomérico

Substituintes que se conjugam com o sítio que perde ou ganha elétrons, ou mesmo substituintes que são eletronegativos mas não se conjugam, produzem efeitos significativos no pK_a .




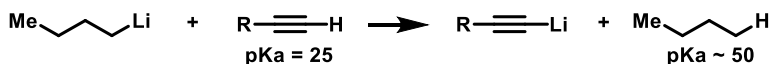
Efeito indutivo

Substituintes eletronegativos próximos à ligação O-H enfraquecem essa ligação e tornam os compostos mais ácidos.

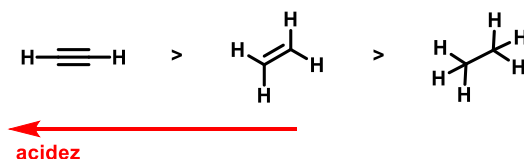


Ácidos derivados de hidrocarbonetos

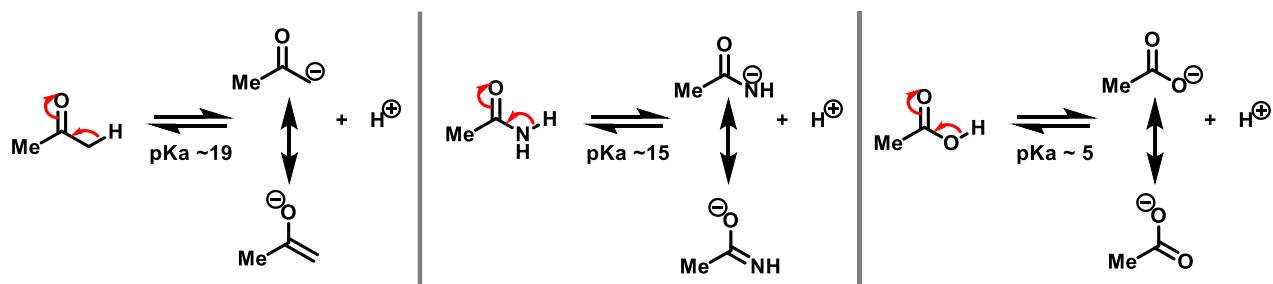
Hidrocarbonetos não são ácidos. $pK_a \text{ CH}_4 = 48 \rightarrow$ Bases conjugadas de hidrocarbonetos são extremamente fortes 



Alcinos terminais são hidrocarbonetos mais ácidos ($pK_a = 25$) pois o ânion gerado de sua desprotonação possui elétrons ocupando um orbital sp, de menor energia, devido ao maior caráter s. Assim, elétrons nesses orbitais são mais estabilizados do que em orbitais sp^2 , que por sua vez são mais estabilizados do que electrons em orbitais sp^3 . (Um argumento que pode também ser empregado é que o orbital s é mais próximo ao núcleo do átomo, que é positivamente carregado. Portanto, quanto maior o caráter s do orbital, mais ele vai estabilizar o ânion). De uma maneira geral, a desprotonação de ligações X-H (X = átomo qualquer) são mais fáceis quanto maior for o caráter s do orbital envolvido na ligação X-H.



Igualmente, considerando o envolvimento de heteroátomos, temos:



Todos os exemplos acima produzem ânions deslocalizados, mas a carga negativa em um O é mais estável do que em um N, que é mais estável do que em um C, devido às eletronegatividades desses átomos. Átomos mais eletronegativos estabilizam melhor a carga negativa sobre eles.

Ácidos e Bases de Lewis

Representam uma definição mais geral para compostos básicos e ácidos. Contemplam especialmente compostos que não possuem hidrogênios ácidos. Estudaremos ácidos e bases de Lewis mais a fundo no próximo livro desta coleção (Livro 2).

Exemplos de ácidos de Lewis: BF_3 , AlCl_3 , ZnCl_2 , SbF_5 , TiCl_4 , etc..

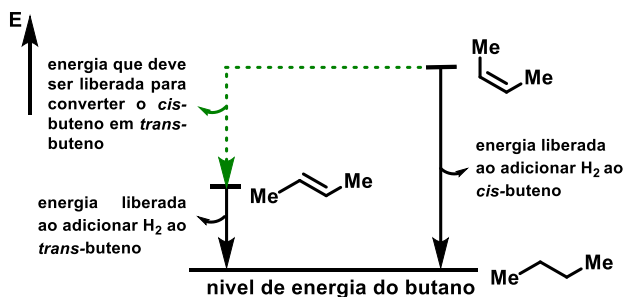
Exemplos de bases de Lewis: R_3N , R_3P , R_2S , R_2O , etc..

Capítulo 8: Equilíbrio, velocidade de rotação e mecanismos reacionais

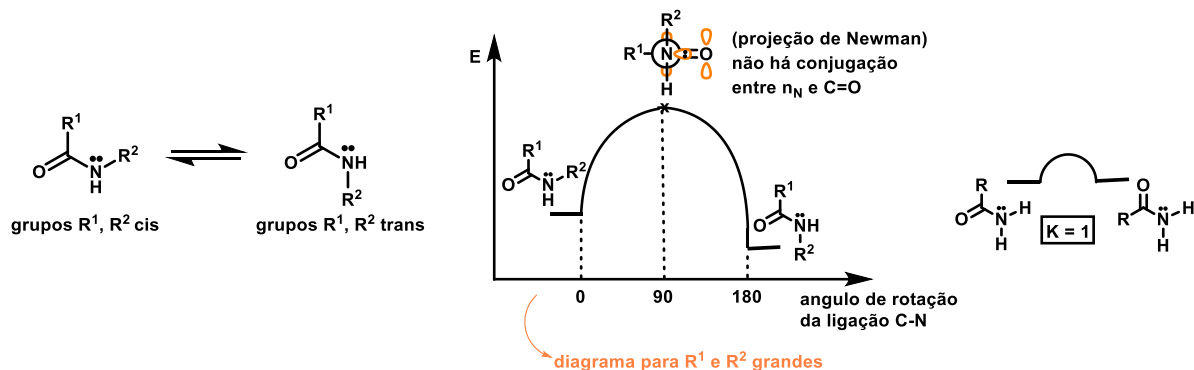
Neste capítulo, estudaremos os principais fatores cinéticos e termodinâmicos envolvidos em reações orgânicas e veremos como eles são importantes na compreensão da reatividade química observada.

Por exemplo, consideremos o *cis*- e *trans*-buteno:

Estabilidade e níveis de energia:



Compostos ditos mais estáveis são aqueles que possuem menor energia em relação àqueles que eles estão sendo comparados.



A constante de equilíbrio varia com a diferença de energia entre reagentes e produtos:

$$\Delta G = -RT \ln K$$

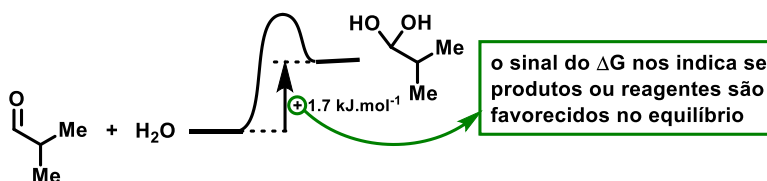
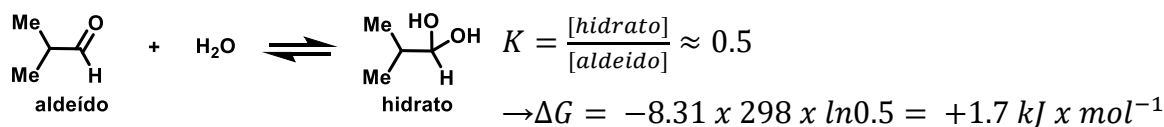
ΔG : energia livre de Gibbs, é a diferença de energia entre os dois estados

R : constante de gases $8.314 \text{ J x K}^{-1} \text{ x mol}^{-1}$

K : constante de equilíbrio da reação

Essa fórmula nos diz que podemos conhecer a constante de equilíbrio K , se soubermos a diferença energética entre produtos e reagentes.

Ex.:



→ Sempre que o equilíbrio residir no lado dos reagentes: $K < 1$, logo $\ln K < 0$ e $\Delta G > 0$.

→ Se o equilíbrio residir no lado dos produtos: $K > 1$, logo $\ln K > 0$ e $\Delta G < 0$.

→ Se $K = 1$, $[\text{reagentes}] = [\text{produtos}]$, logo $\Delta G = 0$

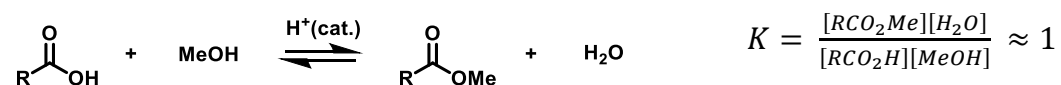
Uma pequena diferença em ΔG faz uma grande diferença na constante de equilíbrio K

$\Delta G \text{ (kJ.mol}^{-1}\text{)}$	K	% no estado mais estável no equilíbrio
0	1	50
1	1.5	60
2	2.2	69
3	3.5	77
4	5.0	83
5	7.5	88
10	57	98
15	430	99.8
20	3200	99.97
50	580.000.000	99.9999998

Em uma reação química típica, à t.a., deslocar o equilíbrio para a formação dos produtos (~98%) corresponde a $K \sim 57$, i.e. $\Delta G \sim 10 \text{ kJ.mol}^{-1}$

→ Como fazer o equilíbrio favorecer a formação do produto desejado?

Ex., esterificação de Fischer:



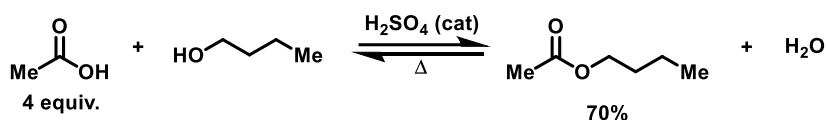
Dada uma temperatura T, K é constante.

→ Se adicionarmos mais MeOH, então $[\text{RCO}_2\text{Me}][\text{H}_2\text{O}]$ deve aumentar, de maneira a deixar $K = \frac{[\text{RCO}_2\text{Me}][\text{H}_2\text{O}]}{[\text{RCO}_2\text{H}][\text{MeOH}]}$ constante.

→ Se retirarmos H_2O , então $[\text{RCO}_2\text{H}][\text{MeOH}]$ deve diminuir para deixar K constante.

Condições típicas para se fazer um éster:

fontes de H^+ : $p\text{-TsOH}$, HCl , H_2SO_4



Métodos típicos de hidrólise de ésteres envolvem excesso de H_2O .

O catalisador não altera a posição do equilíbrio, ele apenas acelera a reação para alcançá-lo mais rapidamente. ⚠

Entropia: grandeza termodinâmica importante na determinação da constante de equilíbrio. Em uma mistura de dois compostos, temos um de menor energia (mais estável) e um de maior energia. O equilíbrio químico favorece o produto de menor energia, (cf. $\Delta G = -RT\ln K$).

→ Com a obtenção do produto mais estável sendo favorável, por que nós ainda sim obtemos produtos de maior energia em diferentes extensões?

- Uma mistura de compostos possui maior entropia que um composto puro e o equilíbrio tende a favorecer a entropia máxima:

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

ΔG , energia livre de Gibbs, é assim descrita como uma combinação de calor e desordem

ΔH , entalpia, é o calor recebido ou liberado pela reação.

Reações que recebem calor são chamadas endotérmicas: $\Delta H > 0$,

Reações que liberam calor são chamadas exotérmicas: $\Delta H < 0$.

ΔS , entropia, mede a desordem do sistema.

Maior desordem: $\Delta S > 0$,

Menor desordem: $\Delta S < 0$

Para o equilíbrio residir do lado dos produtos, $\Delta G < 0$. Quanto menor ΔG , geralmente melhor.

Cenário mais favorável: $\Delta G = \underbrace{\Delta H}_{< 0, \text{ exotérmico}} - T \underbrace{\Delta S}_{> 0, \text{ maior desordem}}$

OBS.: é claro que podemos ter reações endotérmicas ($\Delta H > 0$), mas a desordem ($\Delta S > 0$) deve compensar.

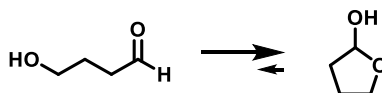
Inversamente, podemos ter produtos "mais organizados" ($\Delta S < 0$), mas a exotermicidade ($\Delta H < 0$) deve compensar.

Entalpia versus Entropia: a entropia domina as constantes de equilíbrio quando comparamos processos inter- e intramoleculares.



Formação de hemi-acetal intermolecular

- ΔH é pequeno e negativo, pois $C=O$ é ligeiramente menos estável que 2 $C-O$.
- ΔS é negativo porque uma molécula do produto gera menos desordem que 2 moléculas de reagentes.
- $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, $\Delta G > 0$ e o equilíbrio é deslocado para esquerda.



Formação de hemi-acetal intramolecular

- Como no caso anterior, ΔH é pequeno e negativo, pois $C=O$ é ligeiramente menos estável que 2 $C-O$.
- ΔS não é mais negativo, não há diminuição do número de moléculas na reação.
- $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, $\Delta G < 0$ e o equilíbrio é deslocado para direita.

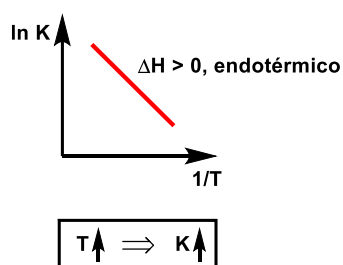
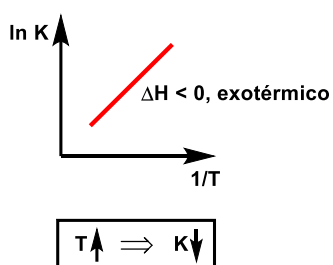
A constante de equilíbrio varia com a temperatura

A constante de equilíbrio é uma constante somente se a temperatura não variar.

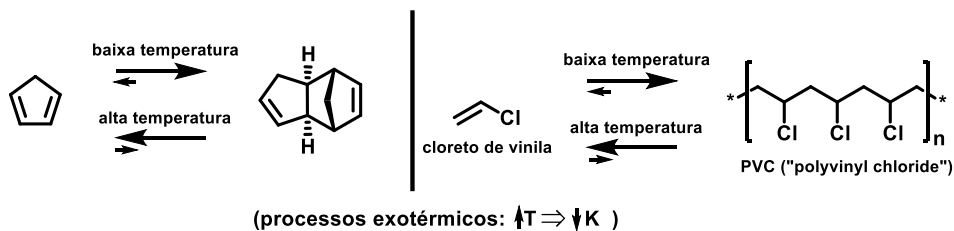
Considerando as duas expressões de ΔG já vistas, temos:

$$\Delta G = -RT \ln K = \Delta H - T\Delta S \Rightarrow \ln K = \frac{\Delta S}{R} - \frac{\Delta H}{R} \frac{1}{T}$$

Se plotarmos um gráfico de $\ln K$ x $1/T$, temos duas situações possíveis:



Exs. de aplicação: craqueamento



Princípio de Le Chatelier: Se promovermos um distúrbio sobre o sistema em equilíbrio, o sistema irá responder de maneira a contrabalancear esse distúrbio.

Cinética:

De uma maneira simplificada, temos :

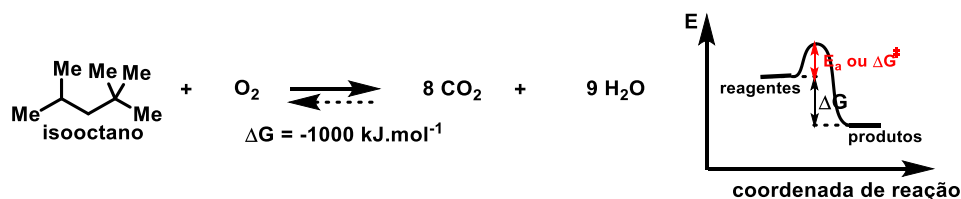
Termodinâmica: lida com equilíbrios

Cinética: lida com velocidades de reação.

Muitas reações são aquecidas. A razão para isso é raramente deslocar o equilíbrio, pois muitas das reações não são reversíveis (isto é, não há equilíbrio). A principal razão para aquecer uma reação é acelerá-la!

Uma aproximação muito empregada, mesmo de forma exagerada, diz que o acréscimo de 10°C dobra a velocidade da reação (consequência da expressão empírica de Arrhenius, estabelecida em 1889: $K = A e^{-\frac{E_a}{RT}}$). Essa generalização falha em muitos casos, por exemplo, em reações em cadeia.

Energias de ativação

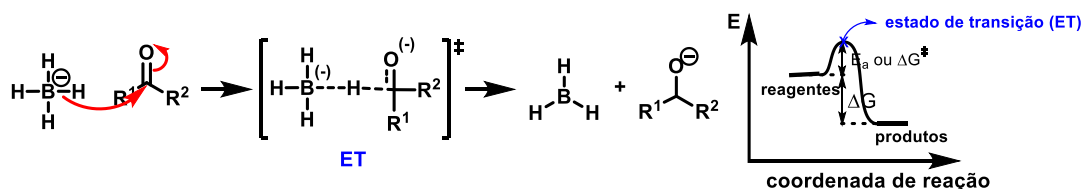


Vimos anteriormente:

$$\Delta G \sim 50 \Rightarrow K = 580.000.000$$

$\Delta G \sim 1000 \Rightarrow K = 10^{175}$ (para você ter uma idéia da grandeza desse número, pense que existem “apenas” 10^{86} átomos no universo)

O caminho dos reagentes aos produtos: o estado de transição

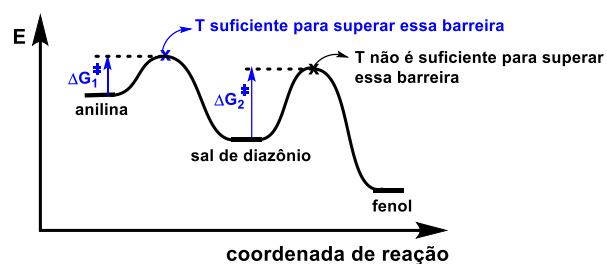
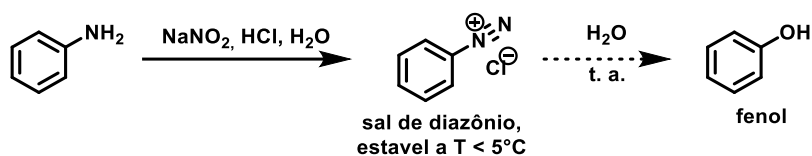


Um estado de transição não pode ser isolado. Ele é um máximo local de energia entre reagentes e produtos.

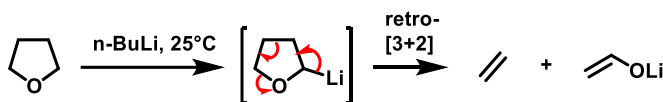
→ Por que algumas reações são feitas a baixa temperatura?

- Frequentemente, as moléculas podem reagir de diferentes maneiras. Uma boa reação vai possuir uma menor energia de ativação do que outras reações competitivas. Entretanto, há reações inevitáveis que vão igualmente competir se energia suficiente for fornecida. A situação ideal é fornecer energia suficiente para realizar a reação desejada, mas não o suficiente para as reações secundárias.

Ex.:

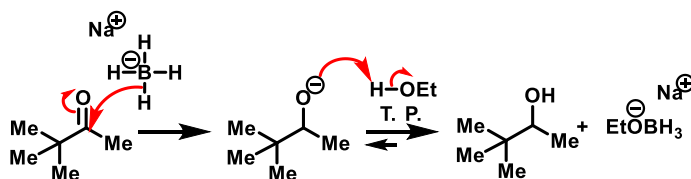


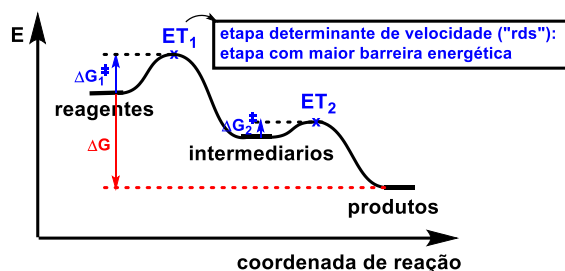
Outro ex.:



A meia vida de $n\text{-BuLi}$ em THF é estendida em menores temperaturas. Essa é uma das razões pela qual, tipicamente, reações envolvendo THF e $n\text{-BuLi}$ são realizadas a -78°C .

Intermediários reacionais:

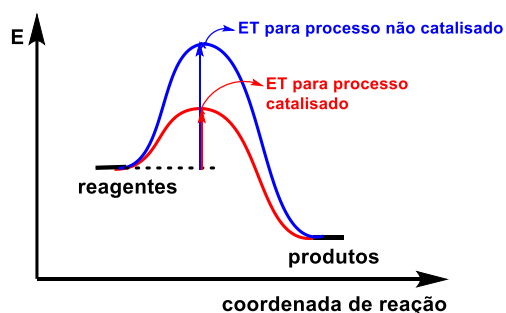




ET: máximo de energia local, qualquer deslocamento leva a um produto mais estável. Não pode ser isolado.

Intermediário: é um mínimo local de energia. Uma barreira de energia deve ser superada para passar do intermediário a um produto mais estável. Em princípio, um intermediário pode ser isolado.

Catálise:



Catalisadores diminuem a energia de ativação de uma transformação. Assim, esse processo torna-se mais rápido. Como mencionado anteriormente, o catalisador não mexe com a posição do equilíbrio, que só depende dos níveis de energia de reagentes e produtos.

Solventes podem influenciar a velocidade da reação em diferentes aspectos:

- Participando como reagente
- Agindo como promotor
- Dissolvendo os reagentes
- Estabilizando o estado fundamental e estado de transição

Velocidade da reação:

Seja a reação:

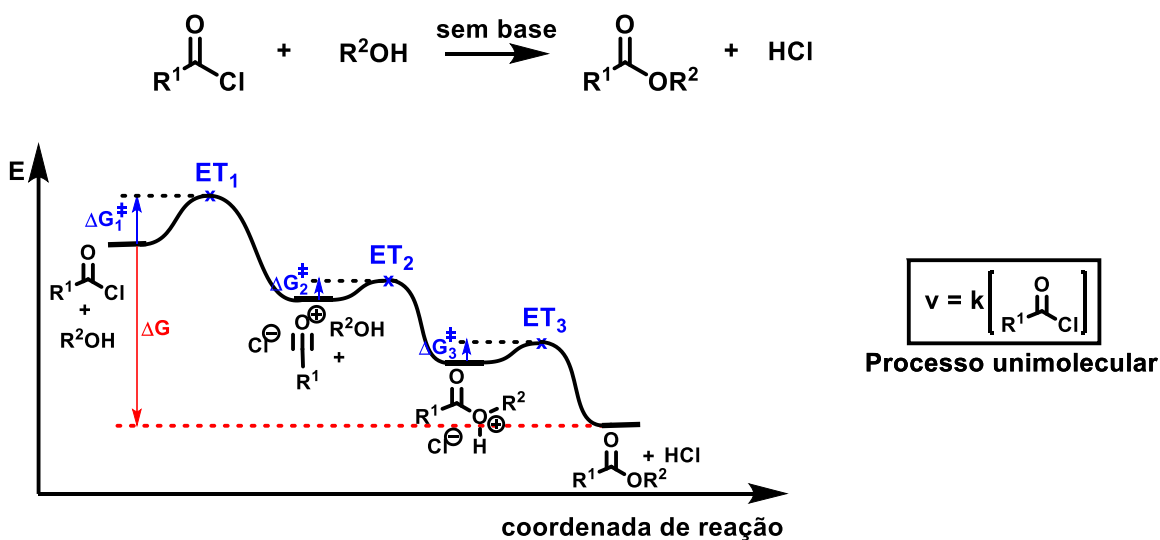
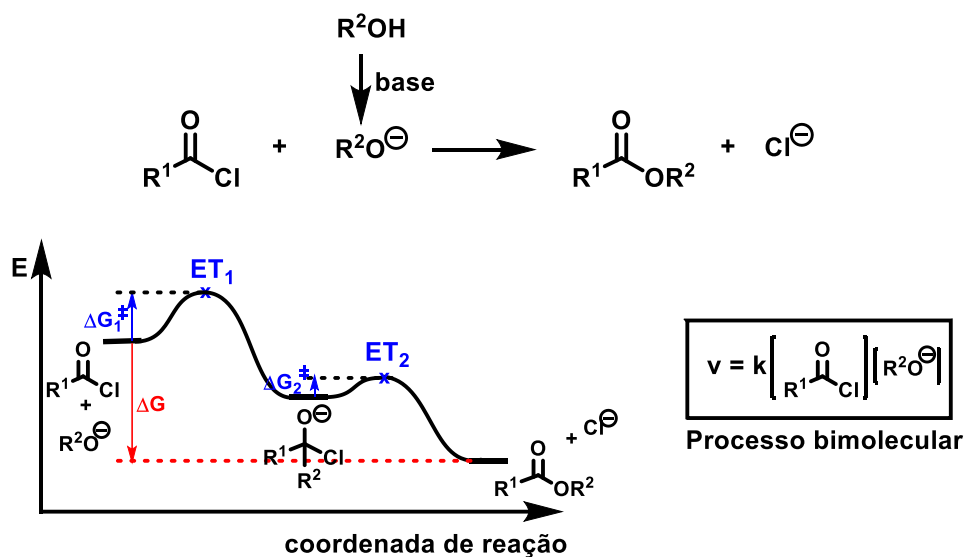


Como podemos estudar a cinética dessa reação?

$v = k[A][B]?$

($k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$, cf. eq. de Arrhenius, é a constante de velocidade)

Exemplos:



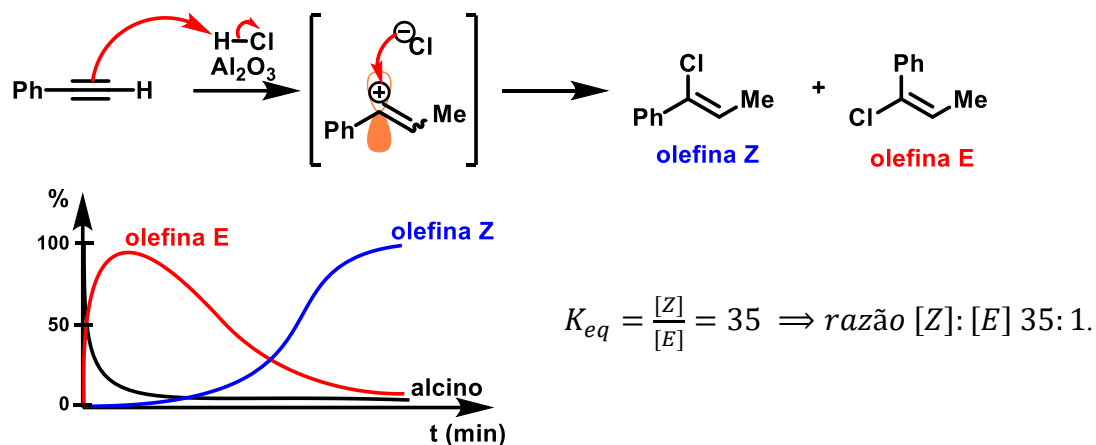
→ A cinética das reações nos fornece informações sobre o mecanismo reacional.

Controle cinético versus termodinâmico

- Reações sobre controle termodinâmico produzem resultados que dependem da posição de um equilíbrio, e portanto da estabilidade relativa dos produtos possíveis.

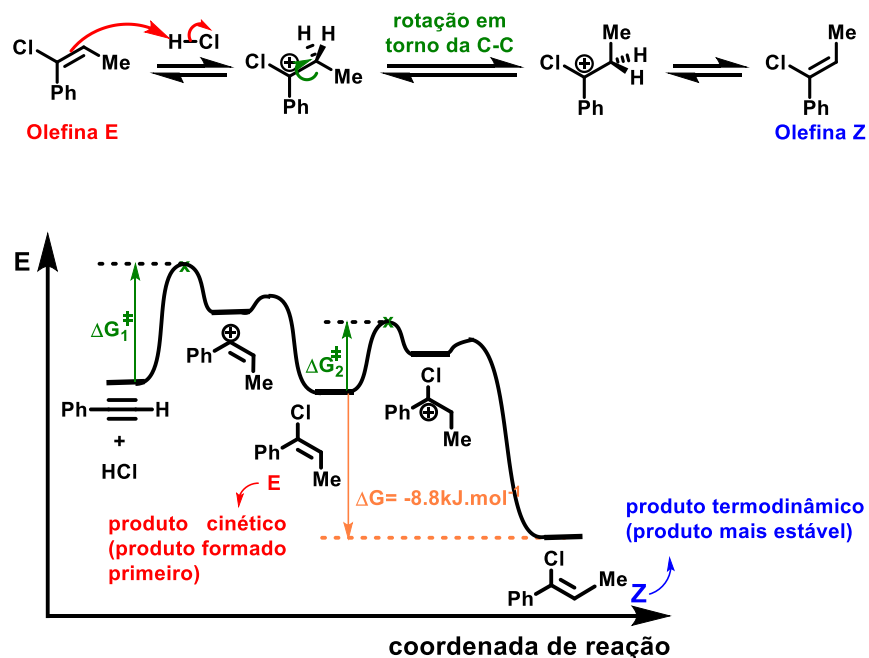
- Reações sobre controle cinético produzem resultados que dependem da velocidade que a reação ocorre, e portanto das energias relativas dos estados de transição levando aos produtos.

Exemplo:

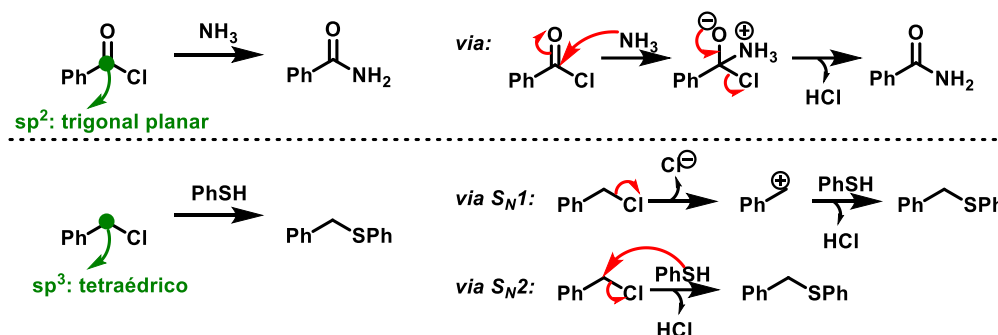


Como $\Delta G = -RT \ln K = -8.31 \times 298 \times \ln 35 = -8.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Isto é, a olefina Z é $8.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ mais estável que a olefina E.

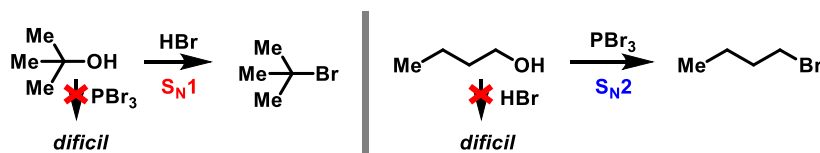
Mecanismo de interconversão? (lembre-se que olefinas não giram em torno da ligação dupla!)



Capítulo 9: Substituição Nucleofílica em Carbonos sp^3

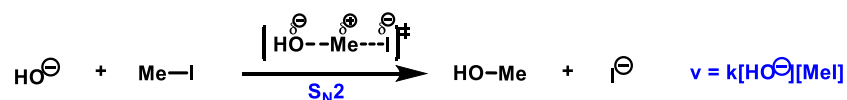


Porque é importante diferenciar entre os mecanismos (S_N1 vs S_N2) ?



→ Diferentes substratos reagem com diferentes compostos por diferentes mecanismos. Saber quais os mecanismos envolvidos nos permite o planejamento de rotas sintéticas bem sucedidas.

Características gerais de uma reação S_N2

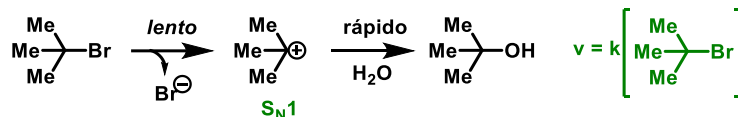


Grupo de saída:

Haleto	pKa acido conjugado	Velocidade da reação
F	+3	Muito devagar
Cl	-7	Moderado
Br	-9	Rápido

A velocidade em reações S_N2 depende do nucleófilo, esqueleto de carbono, grupo de saída, bem como solvente e temperatura.

Características gerais de uma reação S_N1



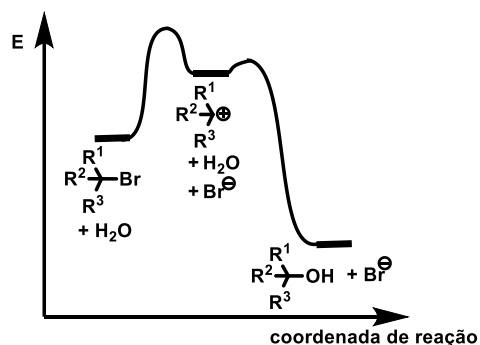
A velocidade em reações S_N1 depende do esqueleto de carbono, grupo de saída, bem como solvente e temperatura. Ela não depende da natureza do nucleófilo.

Como diferenciar entre os mecanismos S_N1 e S_N2 ?

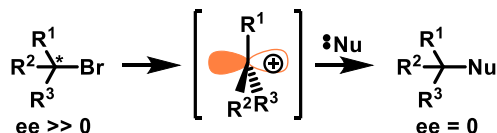
→ O fator mais importante é a estrutura do esqueleto de carbono. Compostos que podem formar carbocátions vão formá-los e reagir via S_N1 , enquanto outros vão reagir via S_N2 . Com isso, condições reacionais que favoreçam a ionização de moléculas, notadamente meios polares próticos vão favorecer especialmente reações S_N1 . Solventes polares apróticos favorecem S_N2 .

	$\text{Me}-\text{X}$	$\text{R}-\text{X}$	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{X} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{C}-\text{X} \\ \\ \text{R}^3 \end{array}$
S_N1	NÃO	NÃO	MODERADO	EXCELENTE
S_N2	BOM	BOM	MODERADO	NÃO

Entrando mais em detalhes: A reação de S_N1

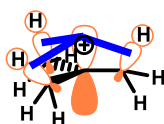


→ Reação passa por um intermediário carbocatiônico: geralmente acompanhada de racemização de substratos quirais não-racêmicos (menos comum, pode ocorrer conservação ou inversão de configuração).

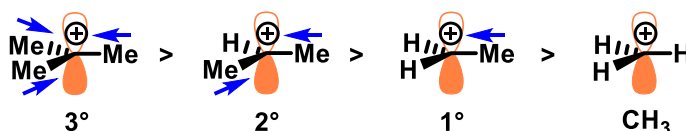


→ Condições reacionais e substratos que estabilizem o carbocátion favorecem a reação. Solventes polares próticos favorecem a formação de carbocátions (e.g. EtOH, AcOH, etc).

Estabilidade de carbocátions: carbocátions são planos, suas estabilidades são determinadas pela hiperconjugação de orbitais σ_{C-H} de ligações C-H vizinhas (ou de outras ligações σ) ao orbital p vazio do cátion, que doam densidade eletrônica para ele, estabilizando-o.³



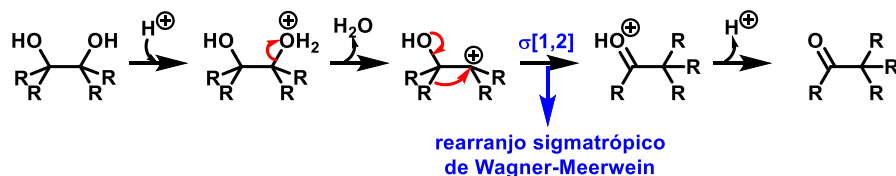
Assim, quanto mais substituído for o carbocátion, mais estabilizado ele será. Temos assim:



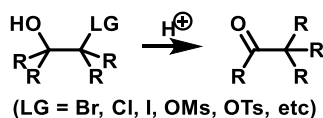
(O prêmio Nobel de 1994 foi dado a George Olah por seus estudos com carbocátions)

Rearranjos de carbocátions estão presentes em muitas reações orgânicas. Alguns exemplos:

Rearranjo de Pinacol

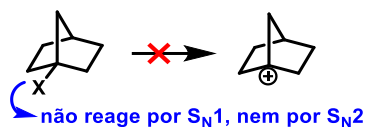


Rearranjo de semi-pinacol:

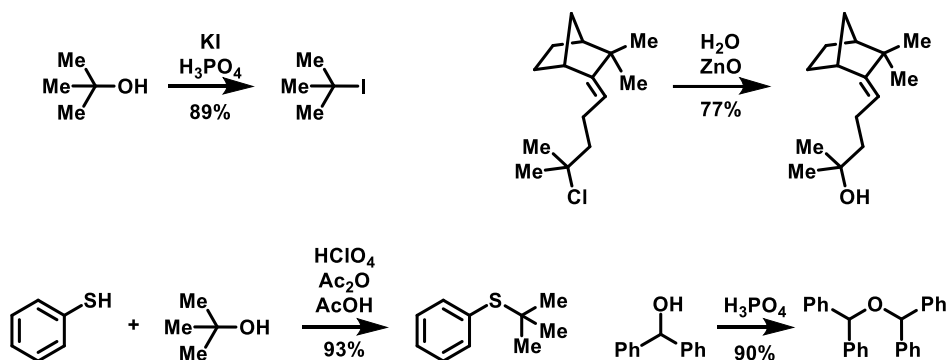


A planaridade de carbocátions é tão importante que se um cation terciário não puder ser plano, ele muito dificilmente será formado:

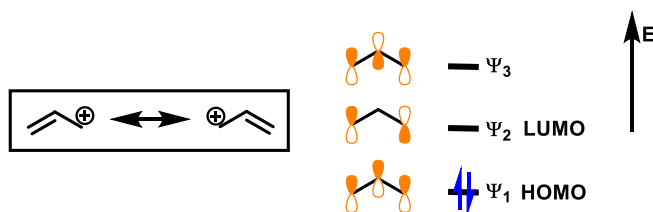
³ A conjugação diz respeito ao recobrimento lateral entre orbitais p e/ou π . A hiperconjugação diz respeito ao recobrimento lateral que envolva pelo menos um orbital σ ou σ^* .



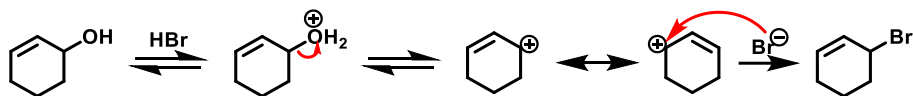
Exemplos:



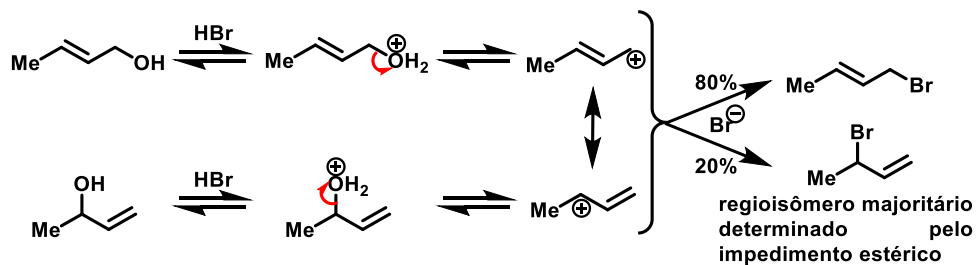
Uma insaturação C=C estabiliza o carbocátion, e.g. cátions alila, benzila são estáveis.



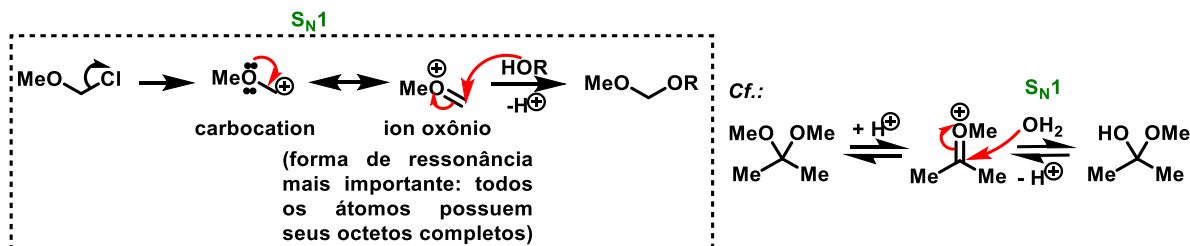
Exs. de reações com carbocátions:



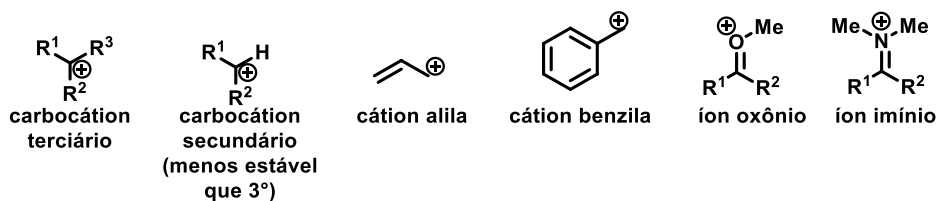
Em um caso não-simétrico, temos:



Carbocátions são estabilizados por heteroátomos adjacentes que carregam par de elétrons não-ligantes. Por exemplo:

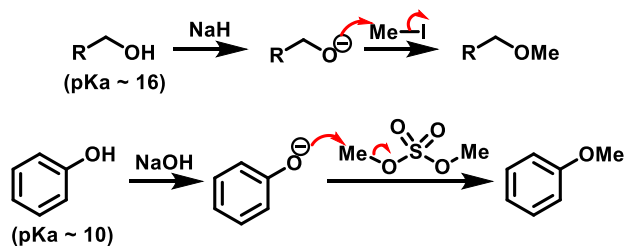


Exemplos de carbocátions estáveis em reações de S_N1 :

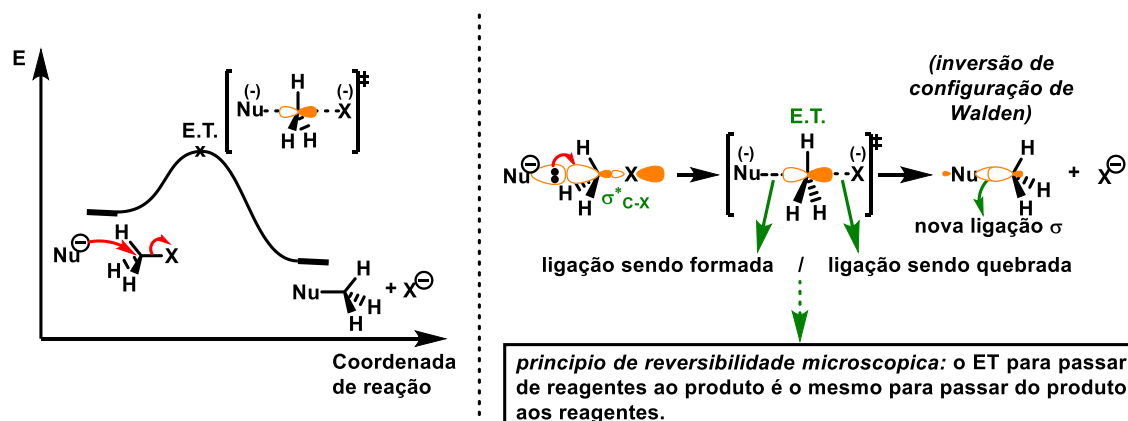


Entrando mais em detalhes: A reação de S_N2 :

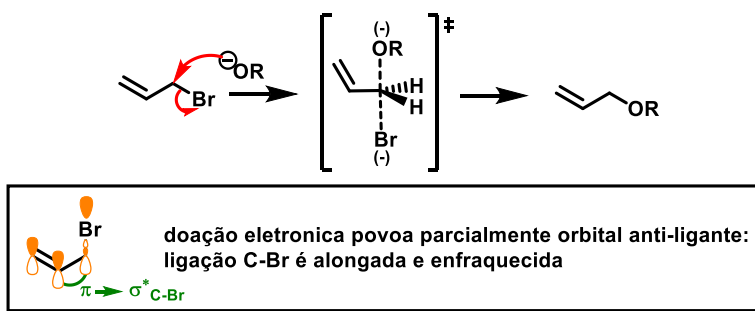
Entre grupos alquila simples, metilas e alquilas primários (sem heteroátomos adjacentes ao grupo abandonador) irão sempre reagir via S_N2 (nunca via S_N1).



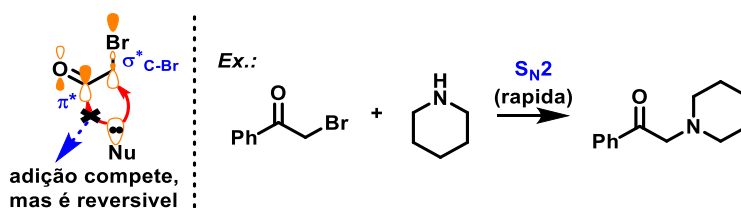
Estado de transição em reações S_N2 :



Ligações C=C ou C=O adjacentes ao grupo abandonador aceleram a reação de S_N2 :



Igualmente, considere que:



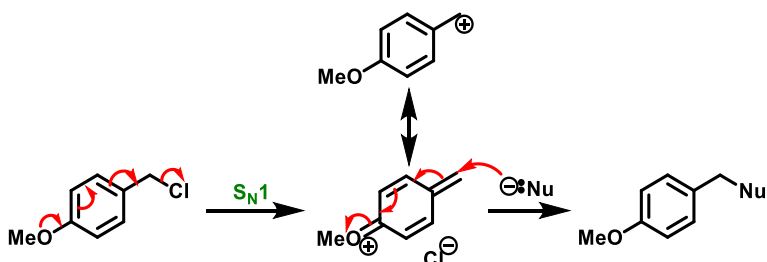
Efeitos do solvente em reações de S_N1 e S_N2 :

→ Reações S_N1 são facilitadas em solventes polares próticos: a etapa determinante de velocidade da reação envolve a formação de íons. Solventes polares próticos favorecem a ionização e estabilizam carbocátions. (o E. T. é mais polar que o material de partida, e portanto é estabilizado pelo solvente polar). Ex.: MeOH, EtOH, AcOH, etc..

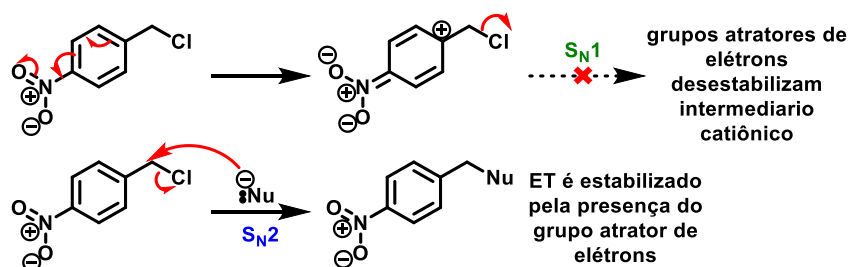
→ Reações S_N2 é melhor realizada em solventes menos polares. (O E. T. é menos polar que o ânion empregado como nucleófilo, cuja carga negativa é deslocalizada) Ex.: DMF, THF, acetona, HMPA, etc.

Efeitos eletrônicos em reações de S_N1 e S_N2:

Doações eletrônicas favorecem reações de S_N1. O grupo doador não precisa estar na vizinhança imediata do carbocátion formado, se o efeito doador puder se propagar ao longo da cadeia.

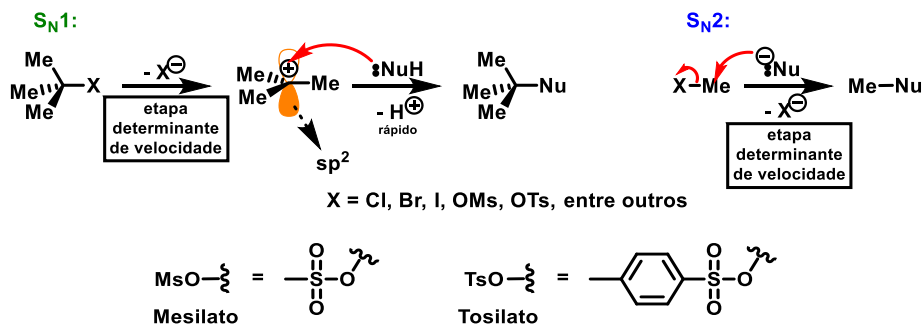


Por outro lado, grupos atratores de elétrons favorecem reações de S_N2.



Efeito do grupo abandonador em reações de S_N1 e S_N2

O grupo abandonador é importante em ambos os casos, S_N1 e S_N2.



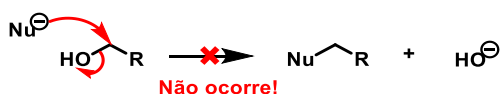
Bons grupos de saída:

→ Ligação C-X fraca

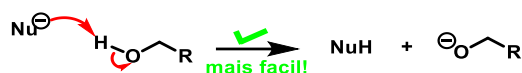
→ Ânion gerado X estabilizado (pKa do ácido conjugado gerado fornece informações!)

Grupo de saída	Força C-X (kJ.mol ⁻¹)	pKa de HX
F ⁻	118	+3
Cl ⁻	81	-7
Br ⁻	67	-9
I ⁻	54	-10

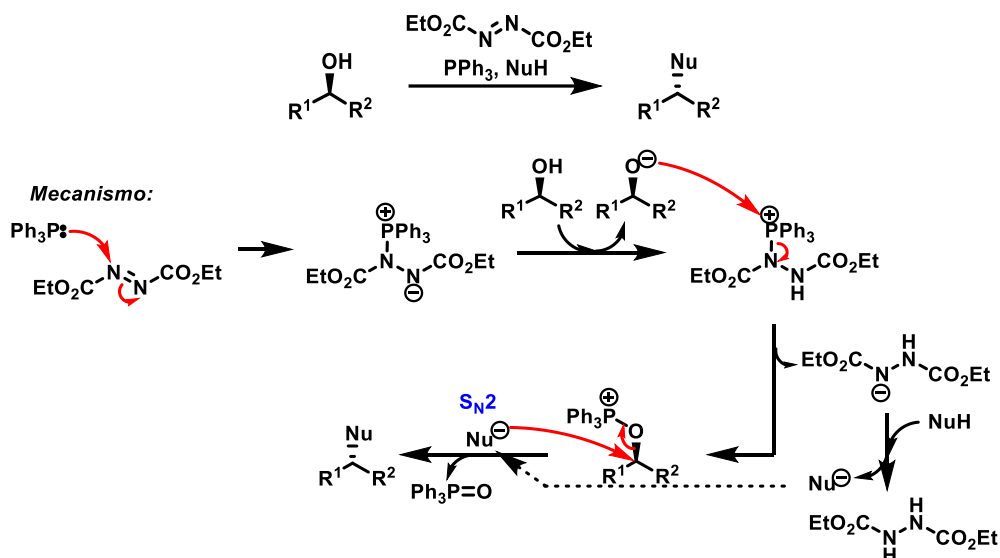
Substituições Nucleofílicas em Álcoois



OH é muito básico, e dificilmente pode ser um grupo de saída (em outras situações é mais viável). Se um Nu⁻ é forte o bastante para deslocar HO⁻, ele é igualmente forte como base para abstrair o H do álcool, e essa reação é mais favorável (reações ácido-base são extremamente rápidas!).

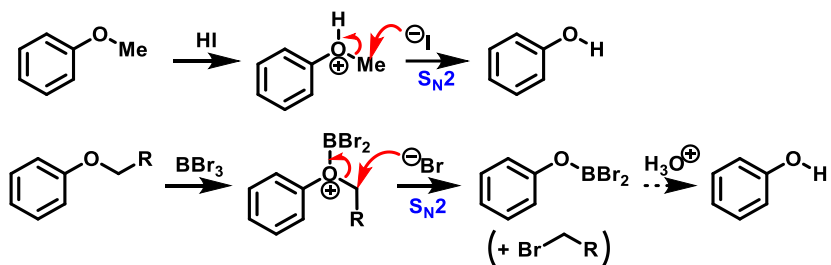


Uma solução possível: Reação de Mitsunobu

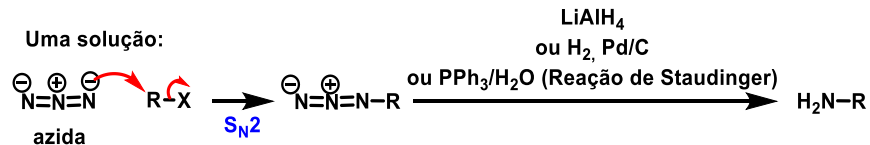
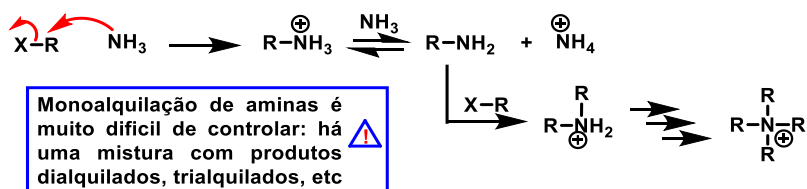
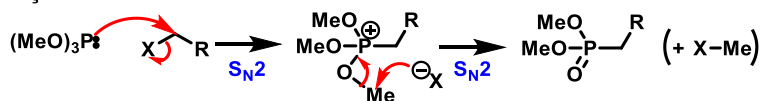


Reações de S_N2:

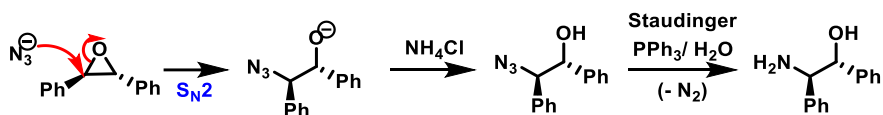
Exemplos:



Reação de Michaelis-Arbuzov

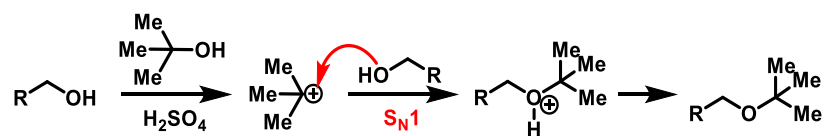


Veja também:

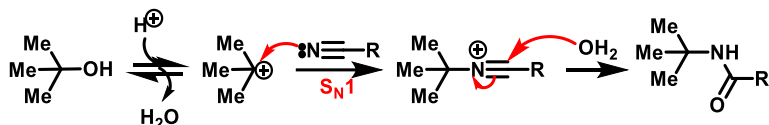


Reações de S_N1

Exemplos:



Dada as considerações cinéticas sobre reações de S_N1 , um corolário é que os nucleófilos empregados não precisam ser fortes. Um exemplo ilustrativo é a reação de Ritter, onde nitrilas, que são nucleófilos bem fracos, são empregadas de maneira eficiente:



Eficiência dos nucleófilos:

→ Se compararmos NuH que possuem o mesmo átomo atacando o eletrófilo para formar a nova ligação σ , a nucleofilicidade é paralela a basicidade, por exemplo: $^-\text{OH} > ^-\text{OPh} > ^-\text{OAc} > ^-\text{OTs}$.

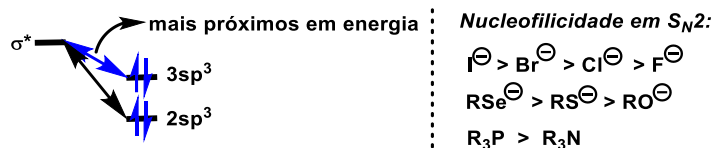
Composto	pKa		
H ₂ O	16	acidez crescente ↓	↑ basicidade (i.e. nucleofilicidade) da base conjugada
PhOH	10		
AcOH	4.8		
H ₃ O ⁺	-1.7		
HClO ₄	-10		

→ Se compararmos NuH que possuem átomos diferentes atacando o eletrófilo para formar a nova ligação σ , a nucleofilicidade depende de 2 fatores principais:

- Atração eletrostática
- Interação ligante HOMO-LUMO

- Em reações de S_N2 , a polarização e interação eletrostática é sem importância.

- O orbital $3sp^3$ do S contendo um par de elétrons não-ligantes se recobre melhor com o orbital σ^* do eletrófilo em relação ao orbital $2sp^3$ do O. => átomos mais baixos da T. P. são mais nucleofílicos em reações de S_N2 do que átomos mais acima.



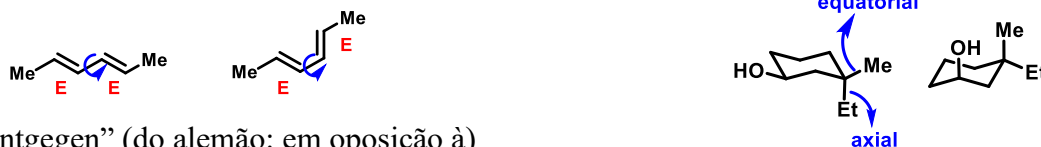
Nucleófilos moles e duros

→ Nucleófilos duros X^- : i) pequenos, carregados, básicos (HX fraco), HOMO de baixa energia, gosta de atacar $C=O$. *Exs.*: RO^- , NH_2^- , $MeLi$, entre outros.

→ Nucleófilos moles Y^- : i) grandes, neutros, não-básicos (HY forte), HOMO de alta energia, gosta de atacar carbonos saturados. *Exs.*: RS^- , I^- , R_3P , entre outros.

Capítulo 10: Análise Conformacional

A rotação sobre uma ligação simples (σ) permite uma cadeia de átomos adotar diferentes conformações.



E: “Entgegen” (do alemão: em oposição à)

Z: “Zusammen” (do alemão: juntos)

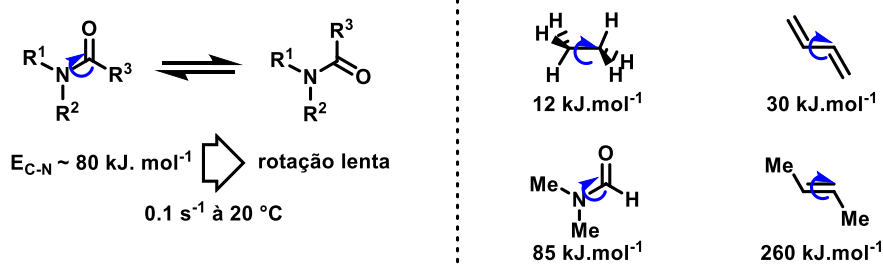
Para passar de uma conformação a outra, deve-se rotacionar ligações simples. Ligações duplas não podem ser rotacionadas (para isso deve-se quebrar a ligação π).

Compostos que somente podem se interconverter pela quebra de ligações são chamados de estereoisômeros.

Exs.:



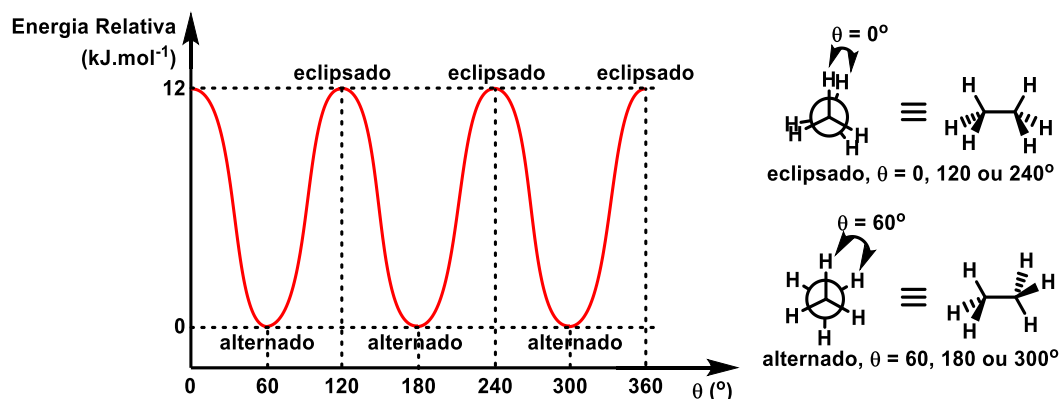
Barreiras de Rotação:



→ Para se observar sinais na RMN para duas conformações diferentes, elas devem se interconverter mais lentamente que 1000 s^{-1} , isto é, possuir uma barreira de rotação de $\sim 55 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ou maior a 25°C . Por exemplo, o DMF produz dois sinais na ^1H RMN para suas metilas, enquanto o butadieno apresenta metilenos equivalentes.

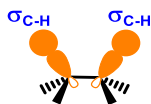
→ Para duas conformações se interconverterem suficientemente lentamente para serem considerados como 2 compostos diferentes, a barreira de energia de interconversão deve ser maior do que 100 kJ.mol^{-1} . Isso explica porque podemos separar cromatograficamente isômeros E e Z.

Conformações do Etano:



Há duas razões para a conformação alternada ser a mais estável:

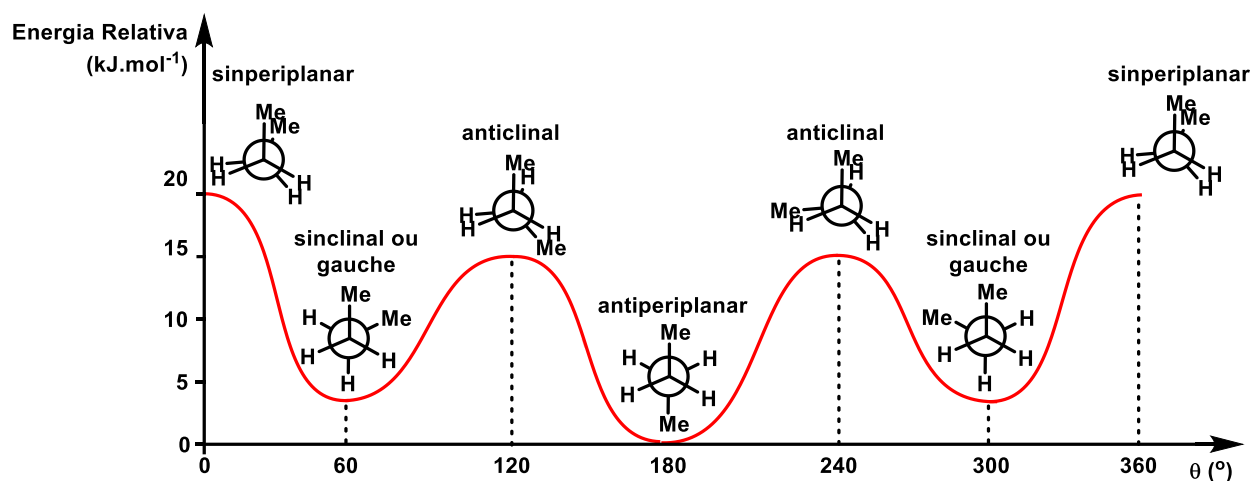
i) Elétrons das ligações σ se repelem, assim provocando o aumento da energia dessa conformação



ii) A doação $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H}}$ é a maior possível com ligações anti-paralelas (em conformação alternada, assim diminuindo a energia dessa conformação)



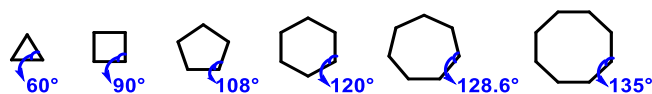
Conformação do butano:



Tensão de anel:

Carbonos saturados possuem hibridização sp^3 , o que implica em um ângulo de 109.5° entre ligações. (cf. geometria tetraédrica). Em ciclos de diferentes tamanhos, o ângulo interno varia deste “valor ideal”, o que fornece uma tensão de anel à molécula.

Para polígonos planos, temos os ângulos internos θ dados pela fórmula $\theta = \frac{n-2}{n} \times 180$.



Assim, poderíamos pensar “ingenuamente” em princípio que o ciclo com menor tensão de anel é o ciclopentano, pois o seu ângulo interno é o mais próximo de 109.5° . Mas os ciclos não são planos. Suas estruturas tridimensionais podem se deformar para alcançar valores mais próximos do ideal e para reduzir as repulsões entre grupos substituintes (hidrogênios ou outros).

Experimentalmente, a tensão de anel pode ser medida em função das energias liberadas na combustão dessas moléculas quando comparadas com seus análogos lineares (*e.g.* comparando-se *n*-pentano com ciclopentano; *n*-hexano com ciclo-hexano, etc.)

Observando-se os calores de combustão de alcanos lineares, temos um aumento de *ca.* 660 kJ.mol^{-1} por unidade adicional CH_2 (metileno):

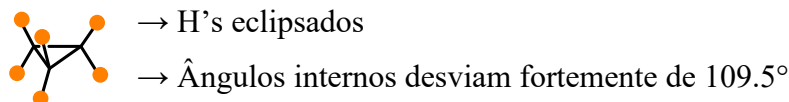
Alcano linear	n, Me-(CH ₂) _n -Me	- ΔH _{combustão} (kJ.mol ⁻¹)
Etano	0	1560
Propano	1	2220
Butano	2	2877
Pentano	3	3536
Hexano	4	4194
Heptano	5	4853
Octano	6	5511

660
657
659
658
659
658

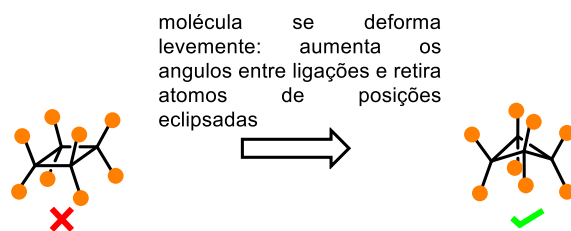
Quando comparamos as energias de combustão acima para os alcanos lineares com as energias de combustão de seus análogos cíclicos, observamos na verdade que o ciclohexano (n = 6) e cicloalcanos maiores (n ≥ 14) produzem igualmente 660 kJ.mol⁻¹ por unidade de metileno queimada, o que demonstra que esses ciclos são essencialmente livres de tensão de anel.

Breves comentários sobre ciclos menores:

Ciclopropano:



Ciclobutano:



Ciclopentano:



O anel se deforma para reduzir interações eclipsantes, mas isso aumenta a tensão de anel. Seja como for, o sistema sempre vai possuir uma certa tensão de anel, devido a ação contraditória desses dois efeitos opostos.

Devido à forte presença de sistemas cíclicos contendo 6 átomos na natureza e em estados de transição de inúmeras transformações orgânicas (o que pode ser visto como uma consequência deste anel não possuir tensão), vamos estudar a seguir aspectos relevantes sobre suas possíveis conformações, focando principalmente no ciclo-hexano.

Ciclohexano:

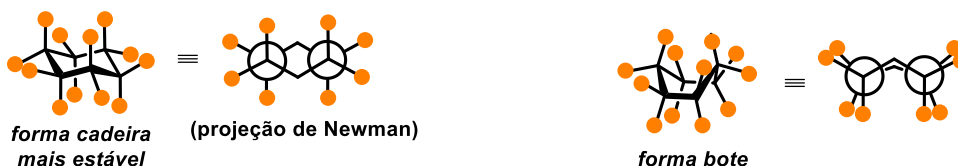
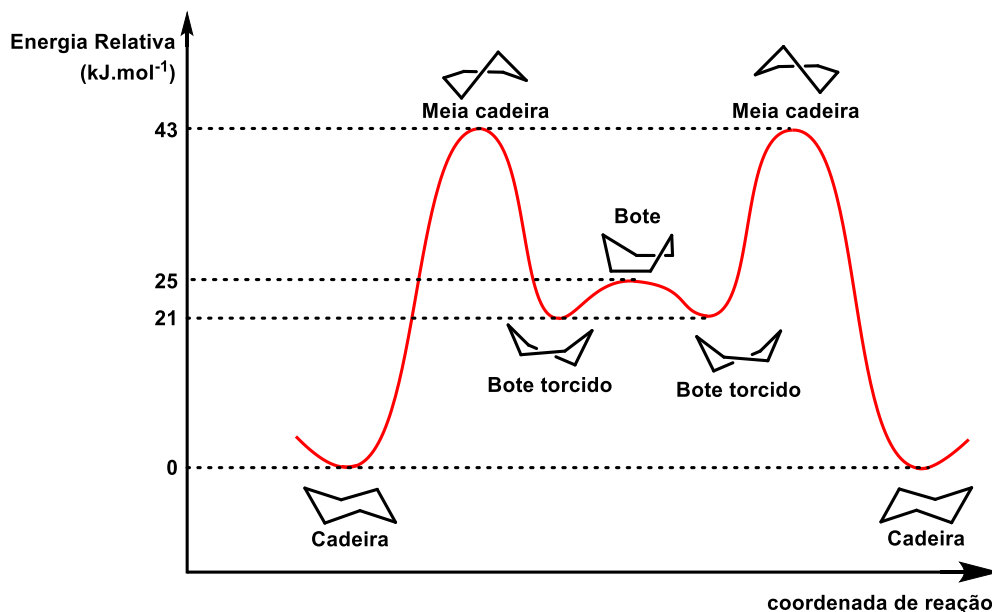
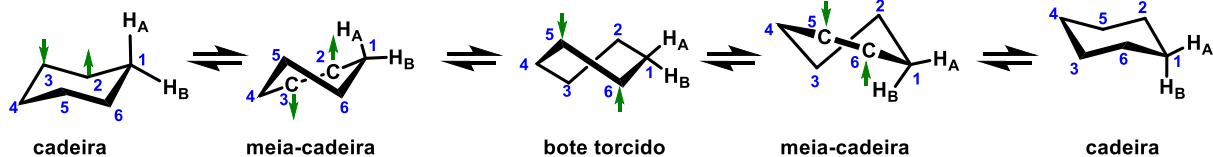


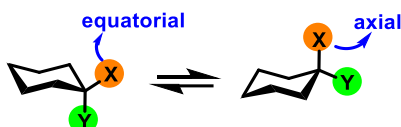
Diagrama de energia envolvendo as conformações do ciclohexano:



Para passarmos de uma conformação a outra, temos um contínuo de deformações a partir de uma dada conformação cadeira, conforme abaixamos C-3 e levantamos C-2, o que leva à forma meia-cadeira, para então dar origem ao bote torcido. Em seguida, se continuarmos esse processo agora abaixando C-5 e levantando C-6, chegamos a uma nova conformação cadeira.



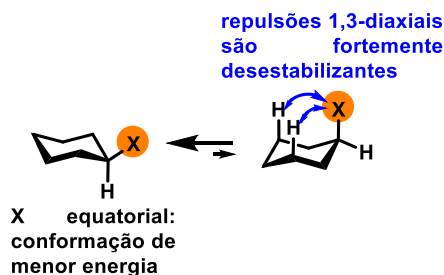
Perceba que quando passamos de uma conformação cadeira a outra, o substituinte que é equatorial se torna axial e vice-versa.



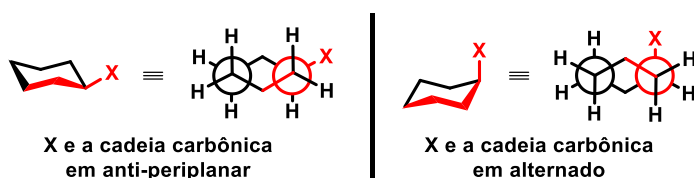
Ciclohexanos substituídos

Substituintes volumosos no ciclohexano geralmente produzem a conformação cadeira mais estável quando eles se localizam em posição equatorial. Existem duas razões para isso:

i) A localização em posição equatorial minimiza as repulsões 1,3 diaxiais, onde a proximidade espacial entre dois grupos é um fator importante para energia de repulsão na molécula;



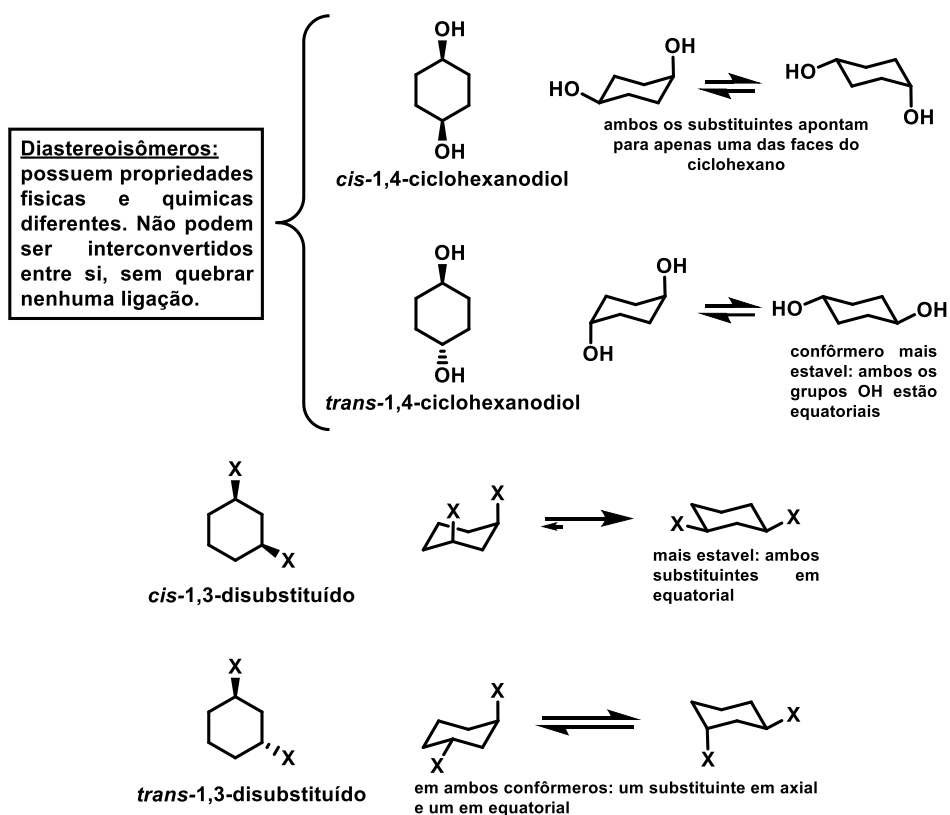
ii) Quando o substituinte mais volumoso se coloca em equatorial, temos também sua ocupação em uma posição anti-periplanar ao segundo grupo mais volumoso da molécula, representado pela cadeia carbônica do ciclohexano. A conformação onde o substituinte volumoso X é axial produz somente um padrão de substituição alternado, de maior energia.



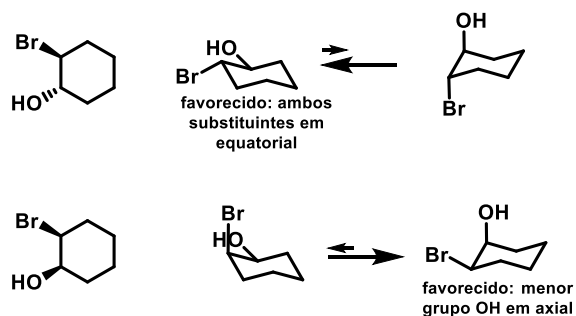
Note como pequenas diferenças de energias entre conformações podem ser importantes. Por exemplo, se $X = \text{Me}$, a conformação equatorial é 7.3 kJ.mol^{-1} mais estável que a conformação axial. Essa diferença de energia fornece uma razão de 20:1 a favor do conformero equatorial, a 25°C .

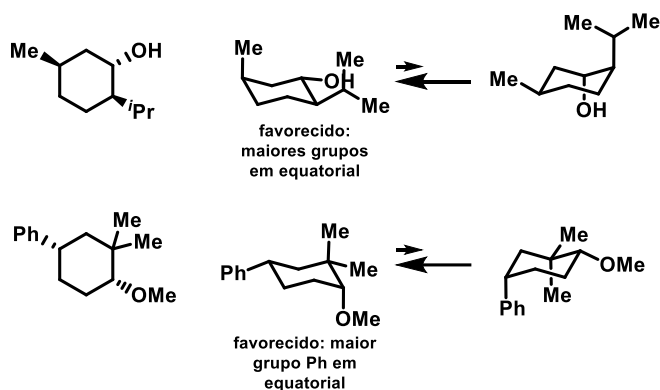
Qual conformação é a preferencial para ciclohexanos substituídos com mais de um grupo?

Vejamos um par de exemplos envolvendo ciclohexanos di-substituídos



Considerando dois substituintes diferentes:

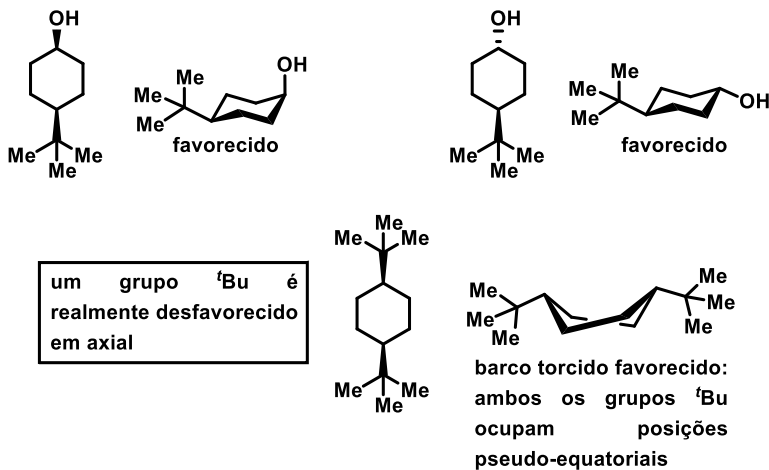




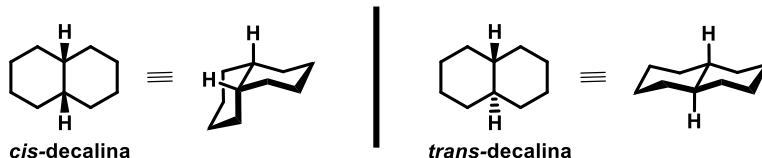
Em geral, o confôrmero favorecido irá colocar o máximo de substituintes possíveis em posição equatorial. Se ambos os confôrmeros possuem o mesmo número de substituintes em equatorial, o substituinte mais largo em equatorial é favorecido, forçando os outros substituintes em axial.

Conformações presas: influência do grupo ^tBu, cadeias decalina e esteróides

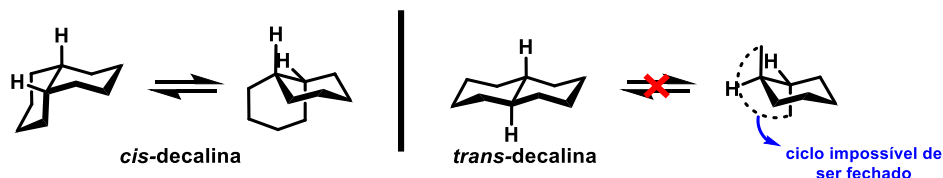
→ O grupo ^tBu jamais se colocará em axial.



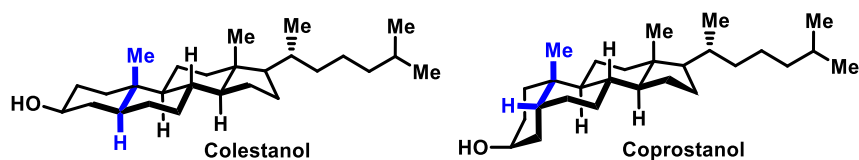
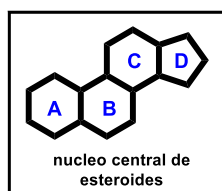
→ A cadeia decalina (= 2 ciclohexanos fusionados) introduz restrições a conformação da molécula:



Quando ciclohexanos se invertem, substituintes axiais se tornam equatoriais e vice-versa. Para a *cis*-decalina isso não é um problema, para a *trans*-decalina é impossível: isso implicaria que 2 ligações equatoriais se tornariam 2 ligações axiais.



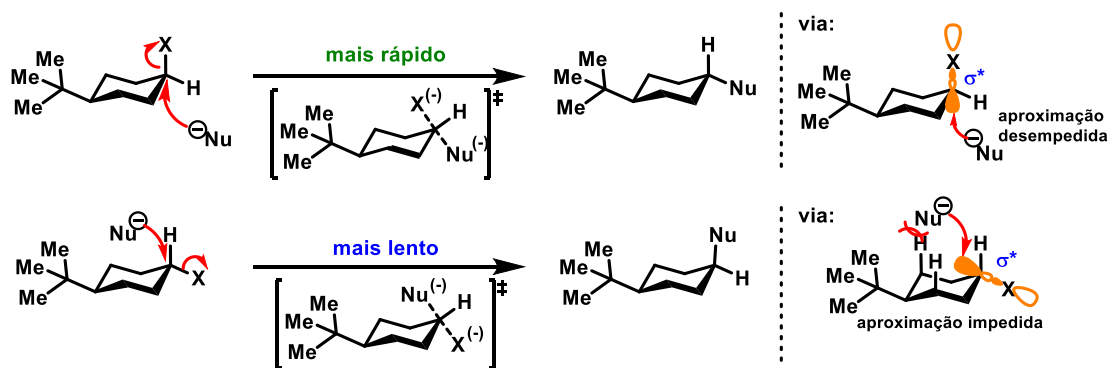
→ Os esteróides são uma importante classe de compostos presentes em animais e vegetais: estão presentes como núcleo central de moléculas que controlam o crescimento, o comportamento sexual ou mecanismo de defesa em plantas.



(Todos os estróides possuem junção de ciclos *trans* entre todos os ciclos, exceto entre os ciclos A e B, que pode variar)

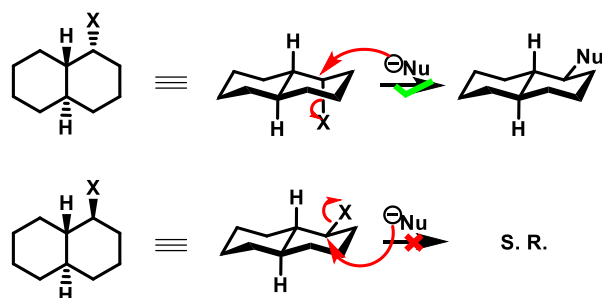
Anéis substituídos em axial e equatorial reagem diferentemente

Em muitas reações envolvendo ciclos de 6 membros, o resultado irá depender se o substituinte se encontra a posição axial ou equatorial.



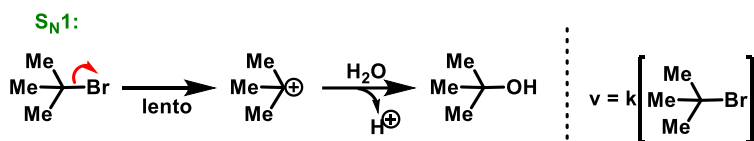
Assim, para uma reação S_N2 ocorrer em um ciclohexano monosubstituído (e.g. bromociclohexano) ela ocorre principalmente no conformero minoritário, onde o grupo de saída ocupa a posição axial. → A velocidade da reação é menor.

Antes que a reação possa ocorrer, o ciclo deve adotar a conformação menos favorecida. Se o ciclo não puder adotar a conformação axial necessária é possível que a reação não ocorra.

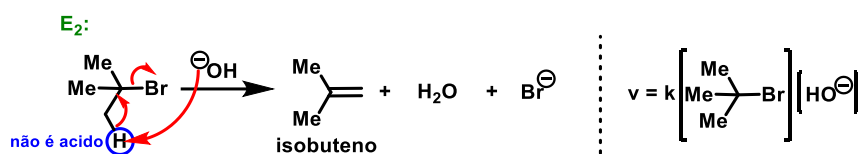


Capítulo 11: Reações de Eliminação

Considere as reações de substituição e eliminação descritas abaixo. Um meio polar prótico favorece a reação de S_N1, enquanto um meio básico favorece a reação de E2.

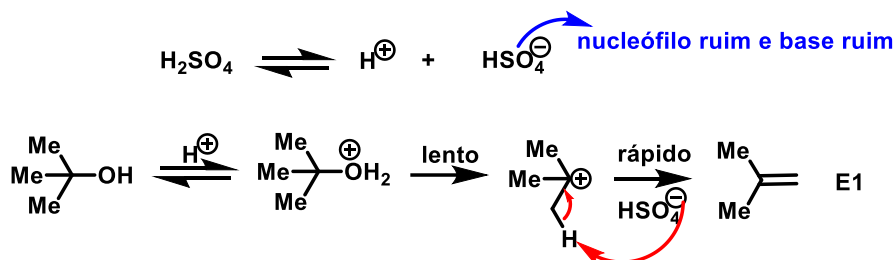


Solução concentrada em HO[⊖]:

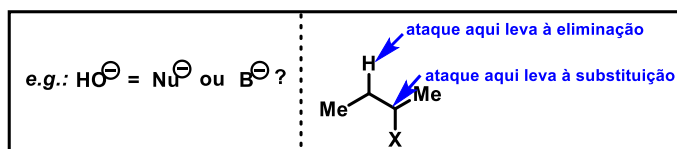


Noção importante: uma reação de eliminação ocorre quando o nucleófilo ataca o hidrogênio no lugar de um carbono. Existe uma certa correlação entre basicidade e nucleofilicidade: bases fortes são geralmente bons nucleófilos.

Outro tipo de eliminação:

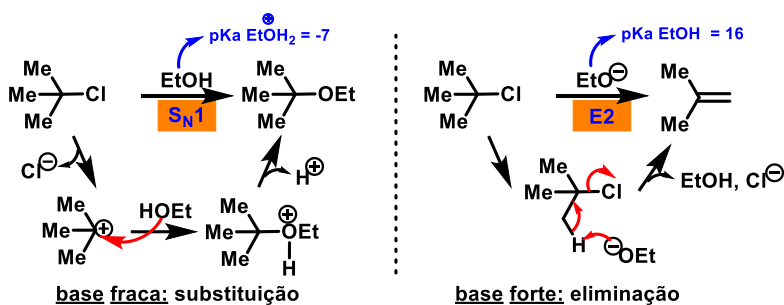


Quando um nucleófilo começa a se comportar como base?

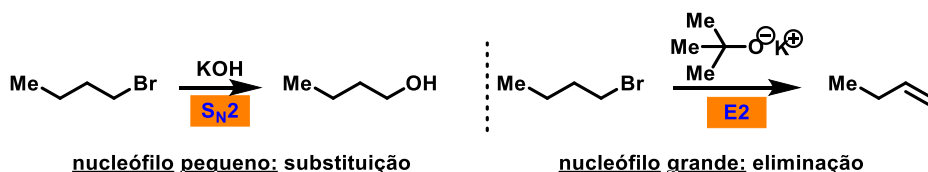


Há alguns fatores importantes a ser considerados. Os três principais são i) força da base, ii) tamanho da base e iii) temperatura. Discutiremos cada um desses fatores em maiores detalhes a seguir.

→ *Força da base*: bases fortes promovem reações de eliminação mais facilmente.



→ *Tamanho da base*: bases menores favorecem reações de substituição, enquanto bases maiores favorecem reações de eliminação.

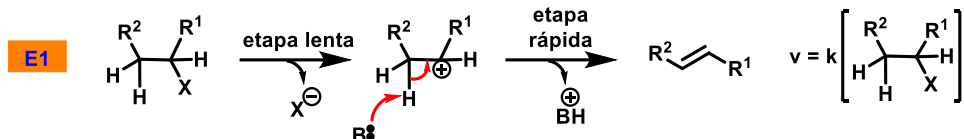


→ *Temperatura*: temperaturas elevadas favorecem reações de eliminação. Em uma reação de eliminação, duas moléculas se tornam três. Em uma reação de substituição, duas moléculas se tornam outras duas. Assim ΔS é tipicamente maior para eliminações do que para substituições. $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, logo para $\Delta S > 0$, a reação é mais favorecida ($\Delta G < 0$) em temperaturas elevadas.

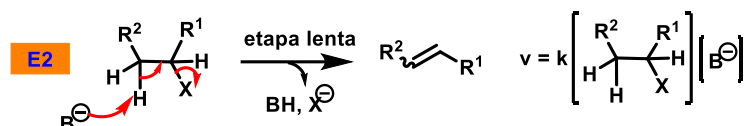
Observe igualmente que em termos de energia dos orbitais envolvidos, o $\sigma^*_{\text{C-X}}$ é relativamente baixo em energia, onde C-X é um eletrófilo ~ mole, o que favorece substituições com nucleófilos ~ moles. Por outro lado o $\sigma^*_{\text{C-H}}$ é relativamente alta em energia (pois H é menos eletronegativo que X), H é um átomo pequeno e C-H é um eletrófilo ~ duro, portanto nucleófilos duros favorecem reações de eliminação.

Mecanismos de $E1$ e $E2$

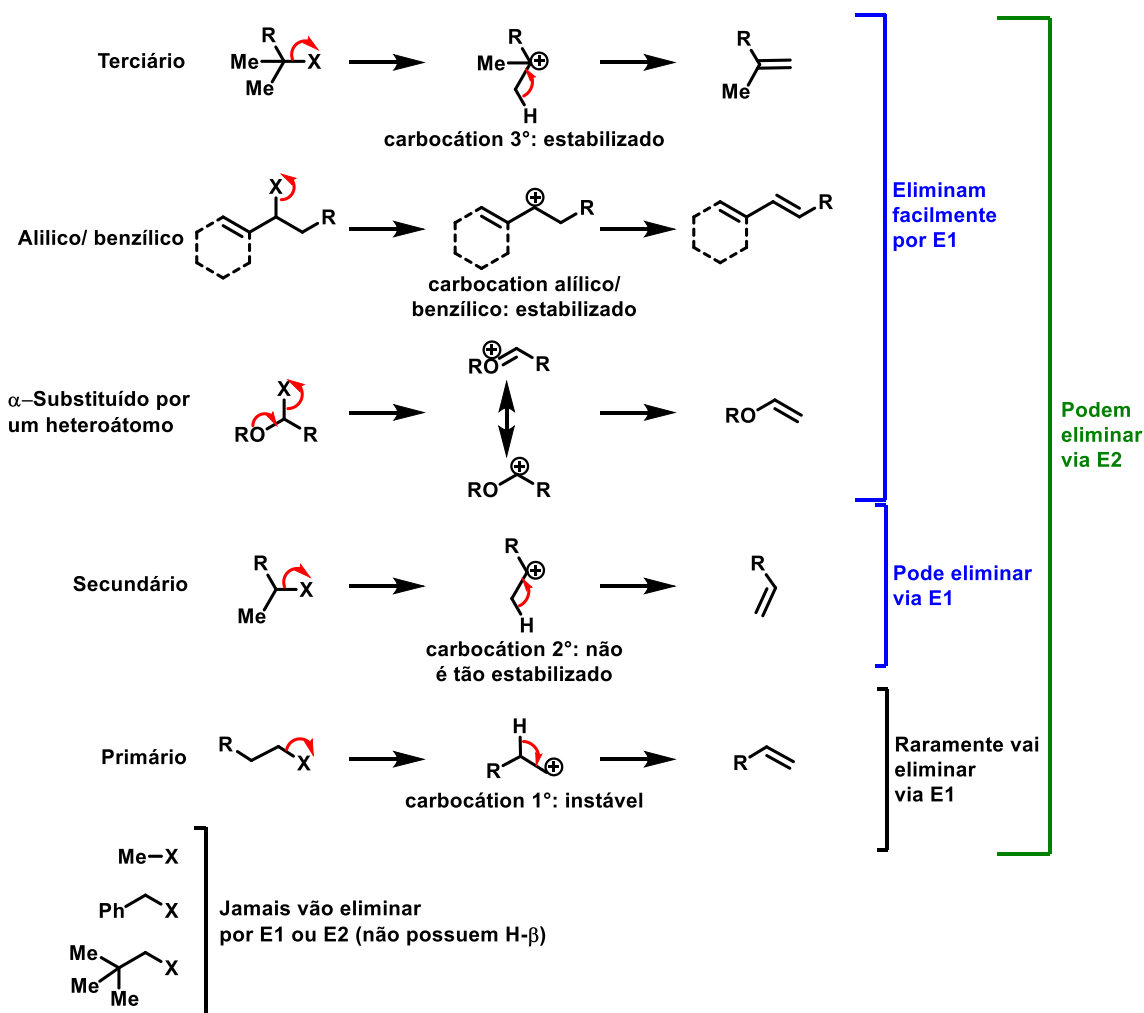
→ Reações $E1$ descrevem eliminações unimoleculares, portanto não envolvem a base (= nucleófilo) na descrição da cinética de reação. O grupo abandonador sai durante a etapa lenta do processo (ionização) e um próton é removido do carbocátion resultante em uma segunda etapa.



→ Reações E2 descrevem eliminações bimoleculares, portanto envolvem a base (= nucleófilo) na descrição da cinética da reação. A saída do grupo abandonador ocorre simultaneamente com a remoção do próton pela base.

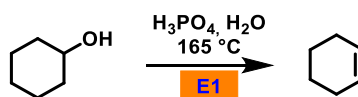


A estrutura do substrato pode favorecer reações de E1

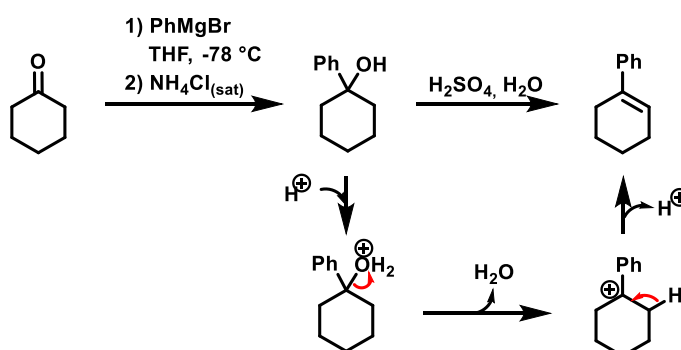


Solventes polares próticos, bem como para o caso de S_N1 , também facilitam reações de E1 (é um fato “óbvio”, uma vez que a etapa determinante de velocidade é a mesma para ambas as reações).

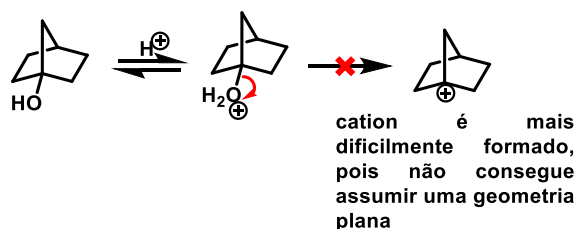
Exemplo:



Reações de E1 ocorrem mais facilmente com álcoois terciários:

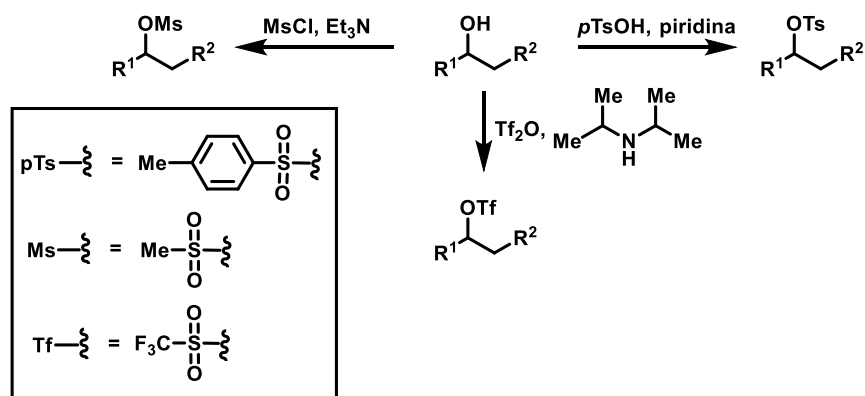


Regra de Bredt: Ligações duplas não conseguem ser formadas envolvendo carbonos cabeças de ponte em sistemas bicíclicos

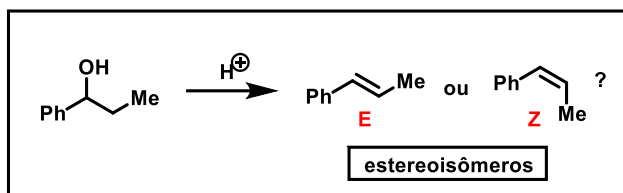


Considerações sobre o uso do grupo HO^- como grupo abandonador

Grupos HO^- nunca são grupos abandonadores em eliminações E1: o uso de fontes contendo hidrogênios ácidos protonariam o HO^- para produzir H_2O , um melhor grupo de saída. Grupos HO^- nunca são grupos abandonadores em eliminações E2: nesse caso, o uso de uma base é necessário. A base abstrairia o H do grupo OH antes de abstrair hidrogênios de sua vizinhança. Assim, para eliminarmos um grupo OH via E2, tipicamente devemos convertê-lo em um mesilato, tosilato ou triflato.

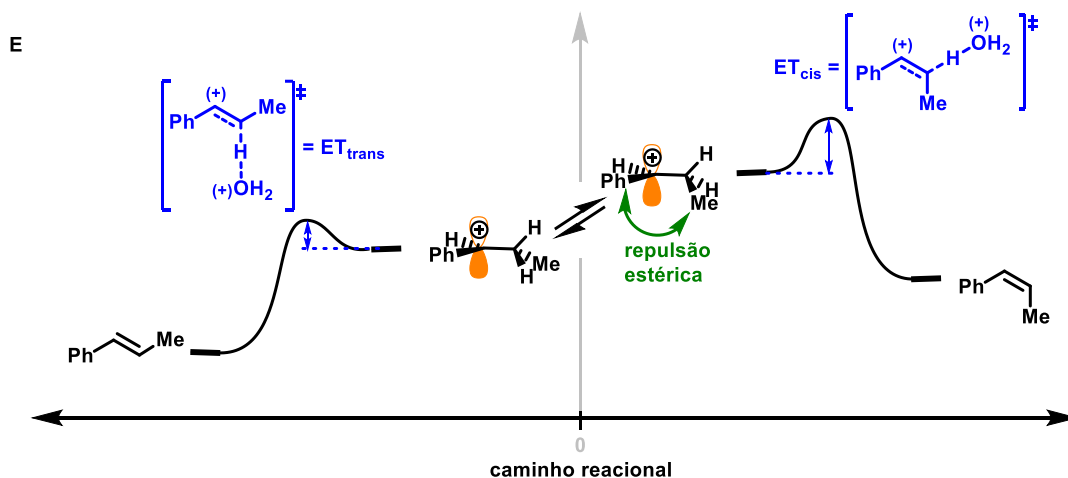


Reações E1 podem ser estereosseletivas:

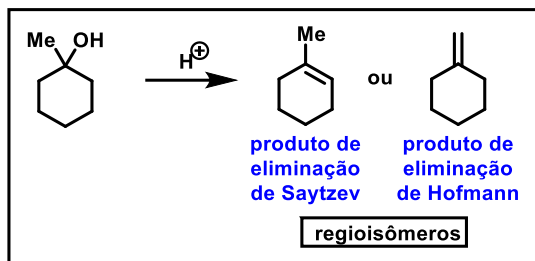


Olefinas E (e estados de transição levando a elas) são geralmente mais baixas em energia que olefinas Z (e estados de transição levando a elas).

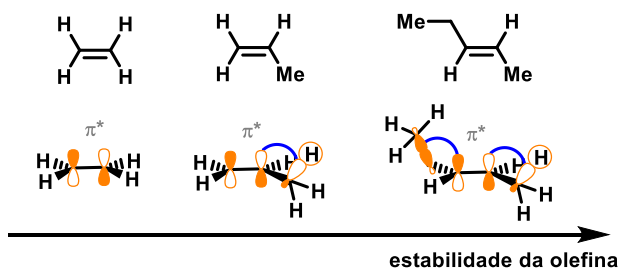
→ A geometria do produto de eliminação é determinada no momento em que o hidrogênio é arrancado do intermediário catiônico. A nova ligação π só pode se formar, se o orbital p vazio do carbocátion e a ligação C-H que será quebrada se alinharem. Nesse caso, a reação pode ser estereosseletiva, pois podemos formar um estereoisômero preferencialmente em relação ao outro.



Reações E1 podem ser regioseletivas:



Olefinas mais substituídas são mais estáveis, devido à hiperconjugação das ligações σ_{C-H} vizinhas a dupla ligação, que doam densidade eletrônica ao orbital π^* da olefina, estabilizando-a (σ_{C-C} ou $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*$. Repare que este efeito é análogo ao que empregamos para explicar a maior estabilidade de carbocátions 3°, $\sigma_{C-H} \rightarrow p$). Entretanto, essa maior estabilização de olefinas mais substituídas não explica se elas são formadas mais rapidamente (!).



A stereo- e regioseletividade de eliminações E1 são geralmente justificadas empregando argumentos cinéticos. Mas isso não é verdade para algumas delas, que são reversíveis, e portanto estão sobre controle termodinâmico.

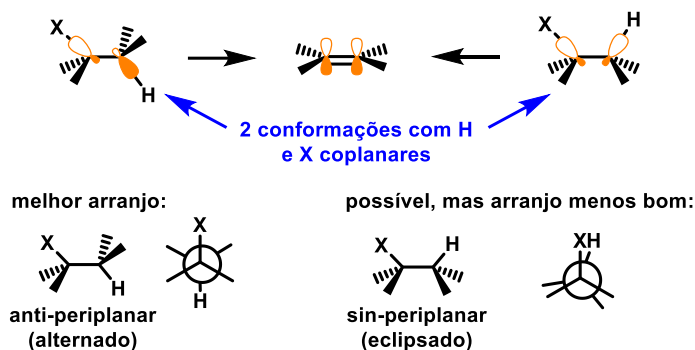
Eliminações E2:

Em contraste com eliminações E1, que podem estar também sobre controle termodinâmico, **eliminações E2 estão sempre sobre controle cinético (i.e. não são nunca reversíveis!)**.

Eliminações E2 possuem estados de transição onde o hidrogênio a ser retirado pela base se encontra em uma posição anti-periplanar ao grupo abandonador. → Embora eliminações E1

possam ser regio- e estereoseletivas, o nível de seletividade alcançado por eliminações E2 são tipicamente muito maiores devidos às exigências mais restritas sobre os ETs dessas reações.

A nova ligação π é formada pela sobreposição da ligação σ_{C-H} com a σ^*_{C-X} . Os 2 orbitais devem ficar sobre o mesmo plano para melhorar a sobreposição.



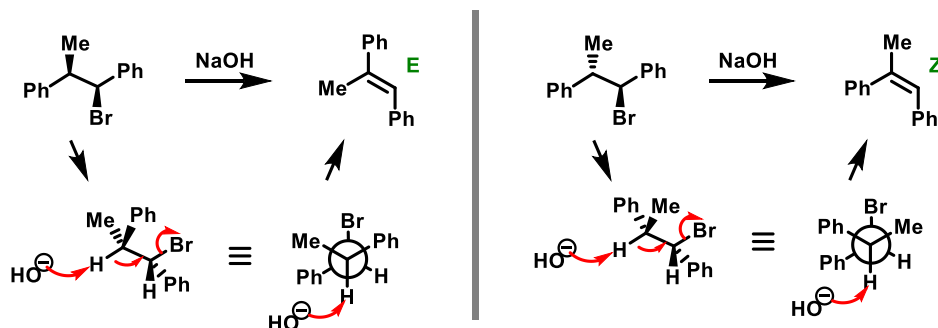
Reações de eliminação E2 são estereoespecíficas:

Definições:

Reações estereosseletivas: fornecem um estereoisômero predominantemente entre outros possíveis. O caminho reacional possui tipicamente uma escolha: via o ET de menor energia (controle cinético), ou levando ao produto de menor energia, o mais estável (controle termodinâmico).

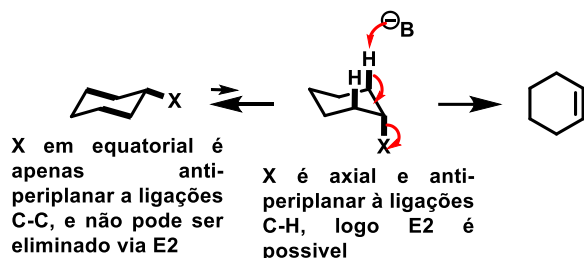
Reações estereoespecíficas: produz um so estereoisômero como o resultado direto do mecanismo da reação e da estereoquímica do produto de partida. Nesse caso, tipicamente, diferentes estereoisômeros produzem diferentes resultados estereoquímicos no produto final.

Exemplos:

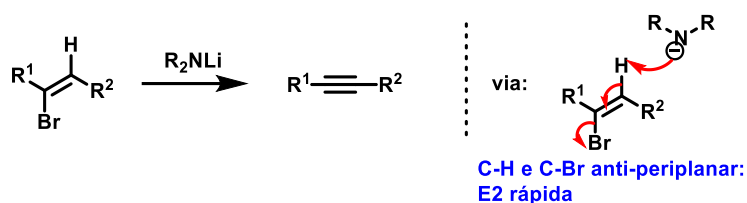


Eliminações E2 em ciclohexanos:

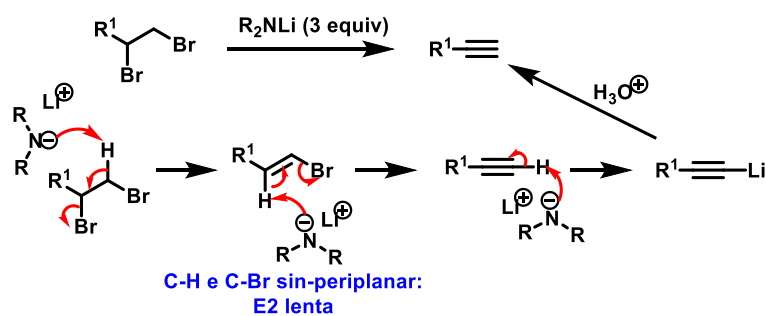
H e X devem ser ambos axiais para permitir o arranjo anti-periplanar necessário para eliminações E2.



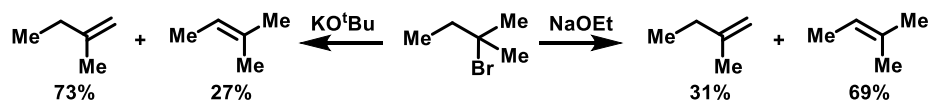
Eliminações E2 à partir de haletos de vinila: síntese de alcinos



Repare igualmente, que eliminações sin-periplanares são mais lentas, mas possíveis:

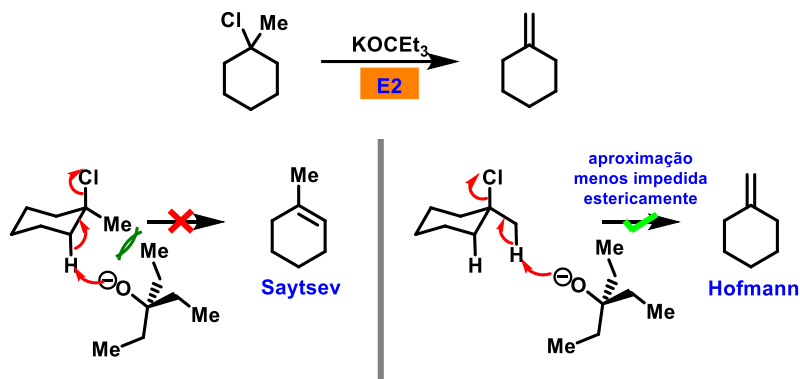


A regiosseletividade de eliminações E2:



Bases volumosas tipicamente fornecem olefinas menos substituídas via E2: a remoção do hidrogênio ocorre em sítios menos congestionados (eliminação de Hofmann). Esta reatividade

contrasta com a eliminação obtida quando uma base menos volumosa é empregada. Nesse caso, obtemos a olefina mais substituída, a mais estável (eliminação de Saytzev).



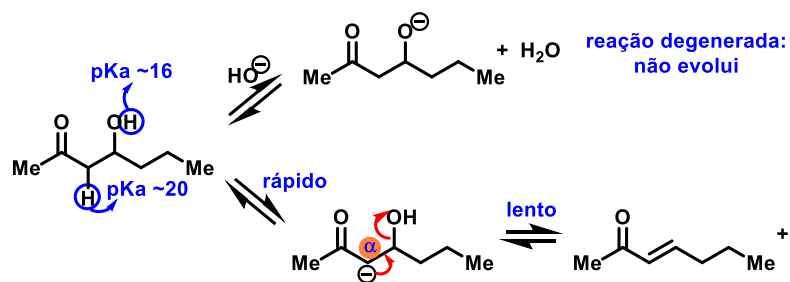
Assim, de uma maneira resumida, temos:

- E1 produz olefinas mais substituídas (*cf.* Saytsev).
- E2 podem produzir olefinas mais substituídas, mas tornam-se mais regioseletivas para a olefina menos substituída com o uso de bases mais volumosas (*cf.* Hofmann).

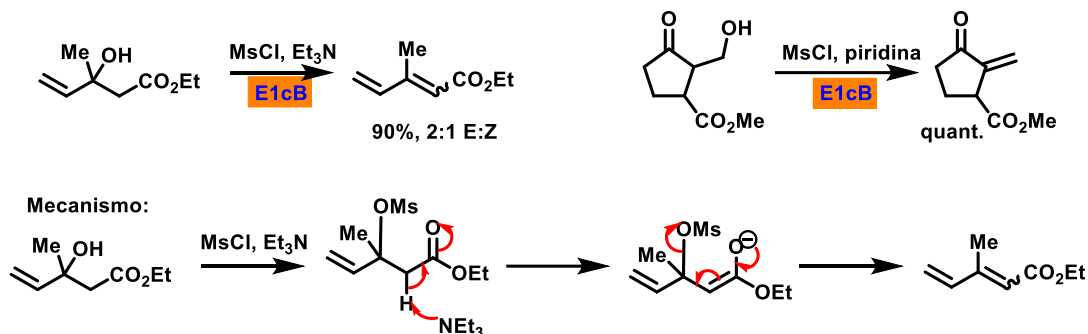
Grupos que estabilizam ânions permitem um outro mecanismo: E1cB

(cB significa “conjugate base”. Assim, E1cB é uma eliminação via intermédio de uma base conjugada).

Em analogia às eliminações E1, o mecanismo E1cB somente pode ocorrer se o intermediário aniônico gerado for estabilizado. Por isso, esse mecanismo é operante somente se houver um hidrogênio disponível na posição α de um grupo atrator de elétrons, de maneira a permitir a geração do ânion. Perceba, que pelas etapas estarem todas em equilíbrio, conseguimos remover o hidrogênio menos ácido da molécula para realizar essa eliminação e, nesse caso, o grupo HO^- pode ser eliminado. Observe que a remoção do próton do álcool, que é mais favorável, representa uma reação degenerada, pois não pode evoluir.



Exemplos:

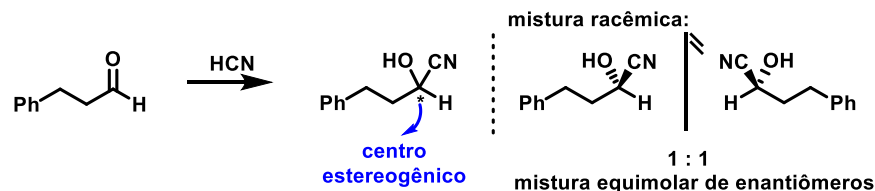


Resumo sobre reações de substituição e eliminação:

	Nucleófilos fracos (e.g.: H_2O , ROH)	Nucleófilos fracamente básicos (e.g.: I^- , RS^-)	Nucleófilos fortemente básicos, desimpedidos (e.g.: RO^-)	Nucleófilos fortes, impedidos (e.g.: DBU , $^t\text{BuO}^-$)
Me-X	S_R	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{S}_\text{N}2$
R-X	S_R	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{E}2$
$\text{R}^1\text{CH}_2\text{CH(R}^2\text{)X}$	S_R	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{E}2$	$\text{E}2$
$\text{R}^1\text{CH(R}^2\text{)X}$	$\text{S}_\text{N}1$, $\text{E}1$ (lento)	$\text{S}_\text{N}2$	$\text{E}2$	$\text{E}2$
$\text{R}^1\text{C(R}^2\text{)(R}^3\text{)X}$	$\text{S}_\text{N}1$, $\text{E}1$	$\text{S}_\text{N}1$, $\text{E}1$	$\text{E}2$	$\text{E}2$
$\text{R}^1\text{C(=O)CH}_2\text{CH(R}^2\text{)X}$	E1cB	E1cB	E1cB	E1cB

Capítulo 12: Estereoquímica

Considere a seguinte reação: a adição de HCN sobre um aldeído. Ao formar uma nova ligação C-C, criamos um centro estereogênico. Se essa adição não for influenciada por um agente quiral, enantiopuro, ela irá formar uma mistura estatística de ambos os estereoisômeros possíveis.

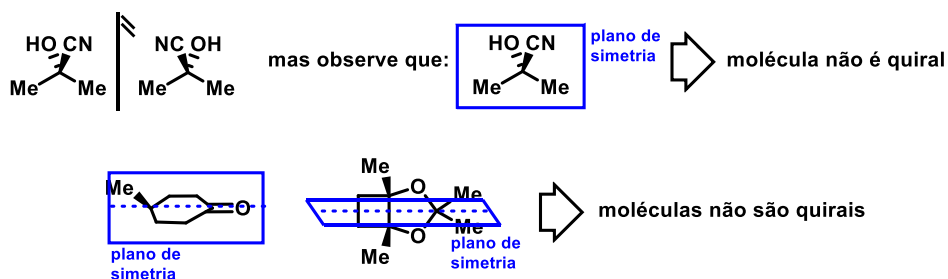


Definições:

- Moléculas quirais são compostos que não podem ser sobrepostos à sua imagem no espelho.
- Enantiômeros são isômeros cujos átomos são conectados da mesma maneira, mas cujo arranjo espacial difere entre eles, são portanto estereoisômeros. Assim, enantiômeros são imagens no espelho não-superponíveis um do outro.

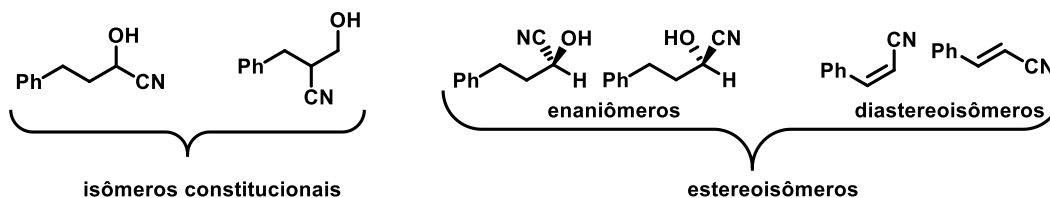
Corolário: as moléculas que não são quirais, possuem um plano de simetria que atravessa suas estruturas. Assim, dito de outra forma: qualquer estrutura que não possui plano de simetria é quiral e pode existir como duas imagens do espelho (enantiômeros).

Exs.:



Definições preliminares:

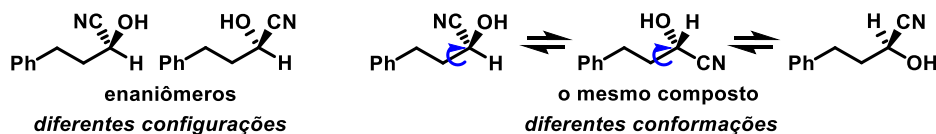
Estereoisômeros vs Isômeros constitucionais:



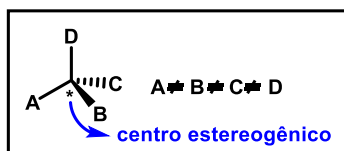
Configuração vs Conformação:

→ Mudar a configuração de uma molécula significa que as ligações são quebradas (uma configuração diferente representa uma molécula diferente).

→ Mudar a conformação de uma molécula significa rotacionar ligações, sem quebrá-las (conformações de uma molécula são facilmente interconvertíveis).



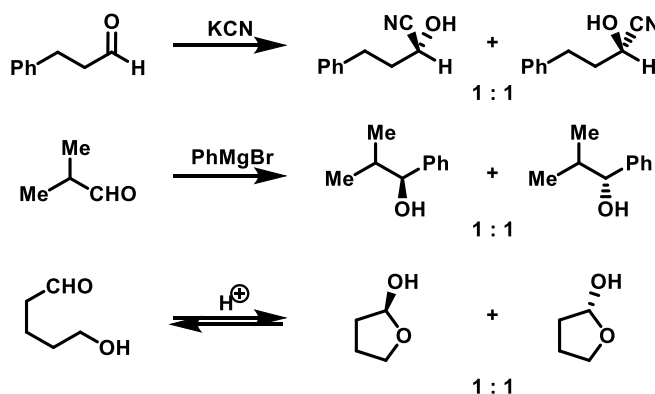
→ Centros quirais ou centros estereogênicos são átomos que introduzem quiralidade na molécula.



Por exemplo, para que um carbono seja um centro quiral, é necessário que todos os seus substituintes sejam diferentes uns dos outros. Uma consequência dessa exigência é que agora a molécula não possui nenhum plano de simetria.

Reações que não possuem fonte de indução de assimétrica (*i.e.* reagentes quirais enantioenriquecidos) produzem sempre misturas racêmicas.

Exemplos:



Observe que em geral não explicitamos ambos os enantiômeros em uma reação racêmica, mas subentende-se essa mistura equimolar à partir do contexto.

→ Muitas moléculas quirais estão presentes na natureza como um único enantiômero. Por exemplo: L-aminoácidos e D-açúcares.

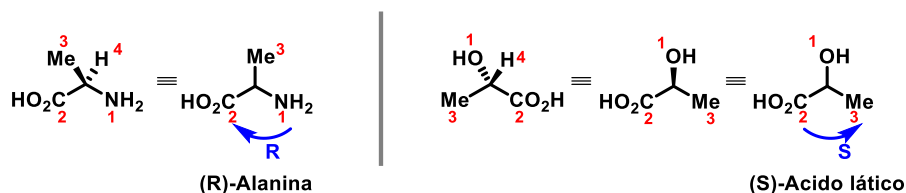
→ “Quiral” não significa “enantiopuro”. Toda molécula que não possui um plano de simetria é quiral. Moléculas são enantiomericamente puras quando apenas 1 enantiômero está presente (entre os dois possíveis).

Descrição de configurações: Nomenclatura R e S de Cahn-Ingold-Prelog

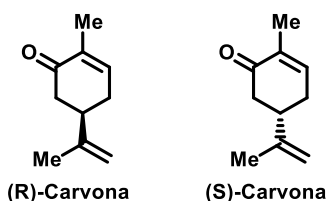
Orientações:

- 1) Designe um número de prioridade (1 a 4, 1 referindo-se à maior prioridade) para cada substituinte do centro quiral: átomos com maior número atômico recebem maior prioridade. Se estivermos considerando isótopos, a maior prioridade é dada ao isótopo mais pesado. Se houver empate na prioridade entre os átomos comparados, passe ao átomo imediatamente vizinho. Ligações múltiplas, dupla ou tripla, devem ser consideradas como várias ligações simples, duas ou três, respectivamente, ao próximo átomo a quem ela está ligada.
- 2) Arranje a molécula no espaço de maneira que o substituinte de menor prioridade aponte para longe de você em sua representação gráfica.
- 3) Mentalmente, mova uma seta do substituinte de maior prioridade para o imediatamente de menor prioridade. Se a seta se mover no sentido horário, a configuração atribuída será R. Se a seta se mover no sentido anti-horário, a configuração atribuída será S.

Exemplos:



Quais são as propriedades iguais e diferentes entre enantiômeros, por exemplo entre R- e S-Carvona?



- 1) Ponto de ebulição: *iguais*
- 2) Ponto de fusão: *iguais*
- 3) Índice de refração: *iguais*
- 4) Cheiro: *diferentes* → Moléculas quirais interagem de maneira diferenciada com moléculas quirais. Assim, os receptores do nariz são capazes de diferenciar enantiômeros com diferentes cheiros. (R)-Carvona cheira a hortelã, (S)-Carvona cheira a alcaravia
- 5) Rotação ótica: *diferentes* → enantiômeros desviam o plano da luz polarizada para ângulos opostos
- 6) Momento de dipolo: *iguais*
- 7) Discoísmo circular: *diferentes* → enantiômeros absorvem de maneira diferenciada a luz polarizada no sentido horário ou anti-horário, também de maneira oposta.
- 8) Espectros de RMN: *iguais*
- 9) Espectro de IV: *iguais*
- 10) Espectro de absorção UV/vis: *iguais*

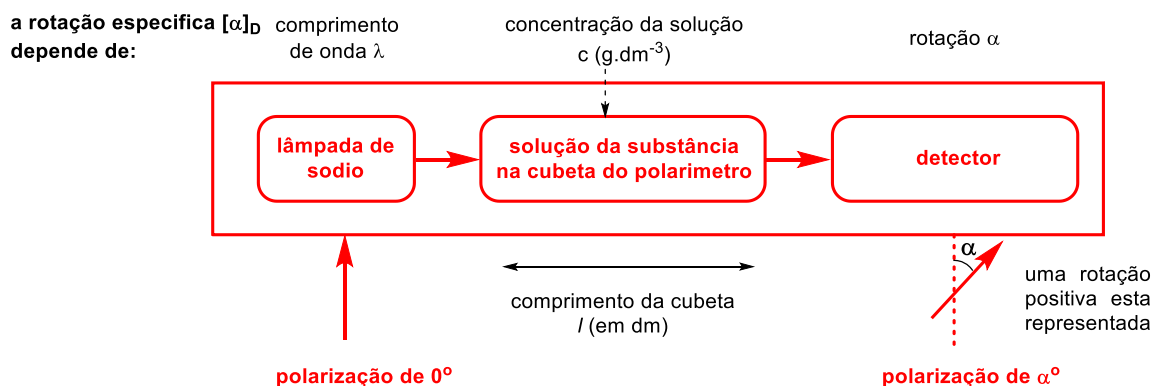
Enantiômeros possuem quase todas as suas propriedades físicas iguais. Portanto, são praticamente indiscerníveis quanto a elas. Entretanto, eles desviam a luz polarizada em ângulos

opostos. Quimicamente, enantiômeros somente podem ser distinguidos com reagentes quirais. Um exemplo dessa distinção é o olfato, onde os receptores de nosso nariz são moléculas quirais enantiopuras, que por exemplo atribuem odores distintos à (S)-Carvona e à (R)-Carvona, como visto acima.

Rotação do plano polarizado da luz

Um polarímetro permite a observação do plano de polarização da luz. É uma maneira direta de se descobrir se uma mistura é racêmica ou enantioenriquecida (mistura escalêmica)

Abaixo está representado esquematicamente um polarímetro:



A luz polarizada em plano pode ser considerada como um raio de luz em que todos os comprimentos de onda tem a sua direção de vibração alinhadas em paralelo. Ela é produzida ao irradiarmos luz através de um filtro de polarização. O ângulo pelo qual a amostra (usualmente em solução) rotaciona o luz polarizada em plano depende de certos fatores: concentração, temperatura, solvente e comprimento de onda. Tipicamente, rotações óticas são medidas em solventes como EtOH ou CHCl_3 e a fonte de luz empregada é uma lâmpada de sódio, que possui um comprimento de onda de 589 nm. O ângulo observado pelo qual a luz é rotacionada é chamado de α . Esse valor é dividido por l (dm), o comprimento do caminho ótico, e a concentração c (em g/ mL), o que produz o valor $[\alpha]$, que é a rotação específica do composto. A rotação específica é frequentemente representada como $[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{c \cdot l}$, onde D

representa a linha D da lâmpada de sódio (de comprimento 589 nm) e 20 é a temperatura medida em °C.

Enantiômeros são descritos como (+)- e (-)-, dependendo se rotacionam a luz polarizada em plano para no sentido horário ou anti-horário, respectivamente. Ao símbolo (+)- associamos o nome dextrógiro, representado pela letra “*d*” e ao símbolo (-) associamos o nome levógiro, representado pela letra “*l*”. ***Perceba que essas nomenclaturas não estão associadas às configurações do centro estereogênico em questão, que podem ser tanto R quanto S.***

Nomenclatura D- e L-

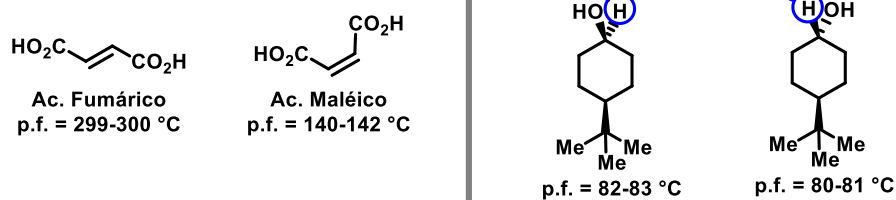
Antigamente, muito antes da invenção da análise por raios-X, a configuração de moléculas não podia ser determinada de maneira direta. De fato, a estrutura de moléculas complexas era deduzida à partir de uma série de experimentos de degradação. Assim, fragmentos menores ou derivados desse processo eram comparados com uma referência, arbitrariamente estabelecida: o gliceraldeído. Moléculas que possuíssem rotação ótica para o mesmo lado do (+)-Gliceraldeído, eram chamadas de possuir configuração D-, enquanto os que possuíam rotação ótica para o sentido oposto, no mesmo sentido do (-)-Gliceraldeído, eram chamadas de L-. Hoje, essa nomenclatura não é mais utilizada, com a excessão de casos bem específicos, como por exemplo para descrever aminoácidos e açúcares, que estão presentes na natureza como um único enantiômero, respectivamente as formas L- e D-.

Atenção, não confunda a nomenclatura L-/ D- com l-/ d- (deve-se fazer atenção para diferenciação entre letras maiúsculas e minúsculas!)

Projeções de Fischer possuem igualmente uma importância histórica, principalmente na descrição de açúcares. Entretanto, hoje, elas são raramente utilizadas. O leitor interessado é aconselhado a buscar informações em outras fontes.

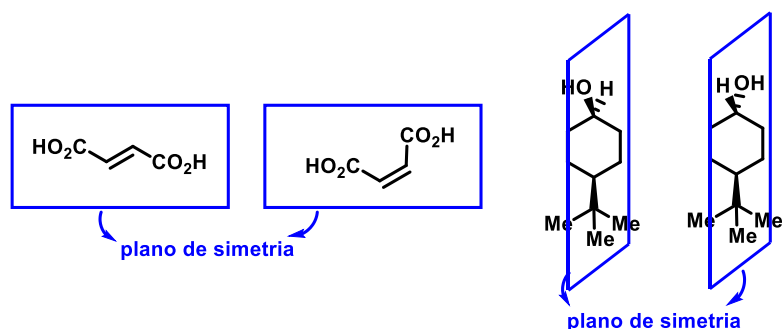
DIASTEREOISÔMEROS SÃO ESTEREOISÔMEROS QUE NÃO SÃO ENANTIÔMEROS: diastereoisômeros são quimicamente e fisicamente diferentes (em enantiômeros, elas são idênticas).

Exemplos:



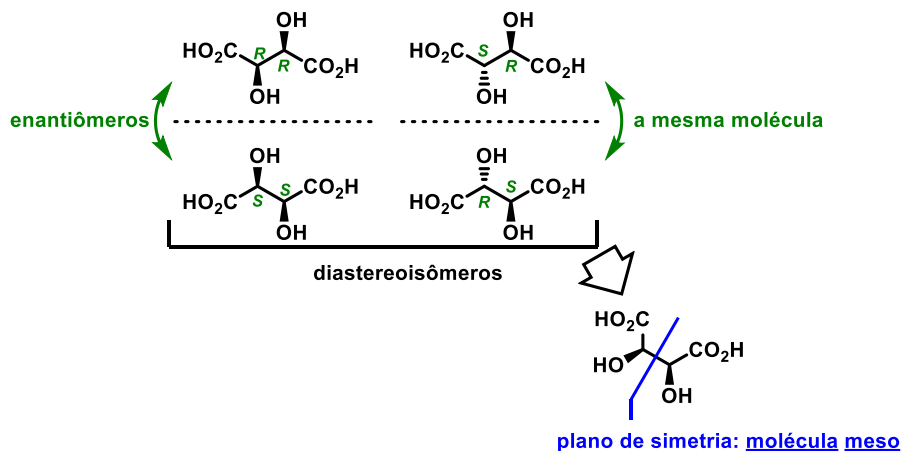
→ *Diastereoisômeros podem ser quirais ou aquirais*

Por exemplo, observe que os pares de diastereoisômeros introduzidos anteriormente são ambos não-quirais.



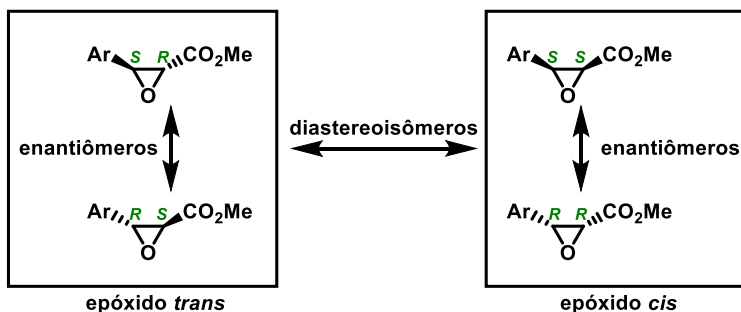
Repare igualmente que em ambos os ciclohexanóis anteriores, os dois carbonos substituídos do anel não são centros estereogênicos (ambos possuem dois substituintes iguais).

Moléculas **meso** são moléculas que possuem centros estereogênicos mas que ainda são aquirais: isto é reflexo da existência de um plano de simetria interno da molécula. Um exemplo clássico é o ácido tartárico:



Assim, a existência de molécula(s) meso(s) reduz o número total de estereoisômeros possíveis de um composto, dado o número de centros estereogênicos que ela possui. Para o caso mencionado acima, do ácido tartárico, que possui dois centros estereogênicos, poderíamos esperar por uma análise mais superficial a existência de $2^2 = 4$ estereoisômeros (2 diastereoisômeros com 2 enantiômeros para cada um deles). Dada a existência de um plano de simetria interno (*i.e.* uma molécula meso), o número total de estereoisômeros é assim 3.

→ Diastereoisômeros também podem surgir quando estruturas possuem mais do que um centro estereogênico

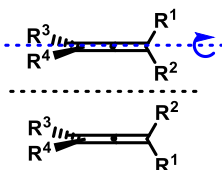


- Para passar de um diastereoisômero para outro, basta inverter um dos centros
- Para passar de um enantiômero para outro, basta inverter ambos os centros
- Moléculas com n centros estereogênicos, possui 2^{n-1} diastereoisômeros e 2^n estereoisômeros (desconsiderando a existência eventual de moléculas meso).

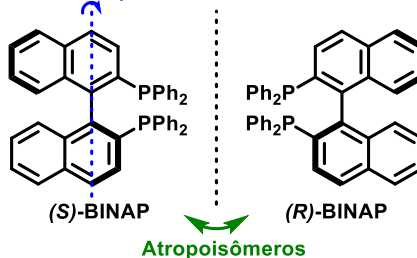
Compostos quirais sem centros estereogênicos

Existem outros elementos de simetria além de centros estereogênicos, que fazem moléculas serem quirais. Por isto, a definição mais geral de molécula quiral é aquela em que não podemos passar um plano de simetria pela molécula.

Alenos são quirais
(se $R^1 \neq R^2$ e $R^3 \neq R^4$):

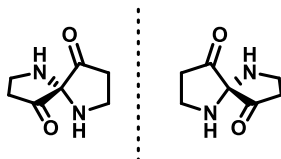


rotação ao longo
do eixo é impedida

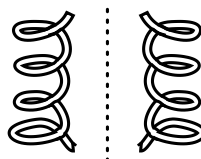


eixos de
simetria

Compostos espiro podem ser quirais!



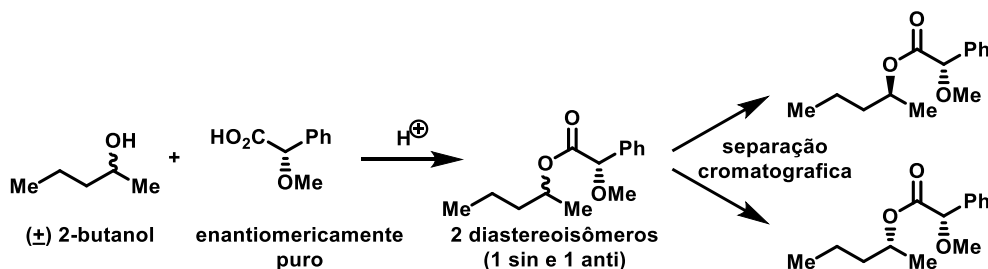
Hélices são quirais! (e.g. DNA)



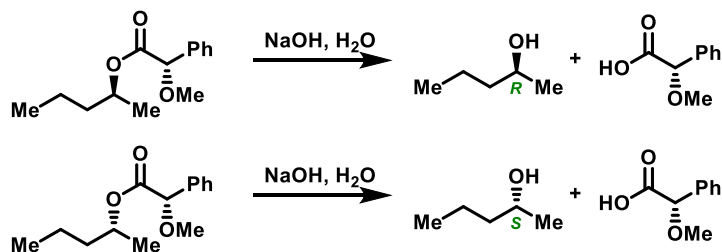
A separação de enantiômeros é chamada de resolução

Alguns métodos de resolução são:

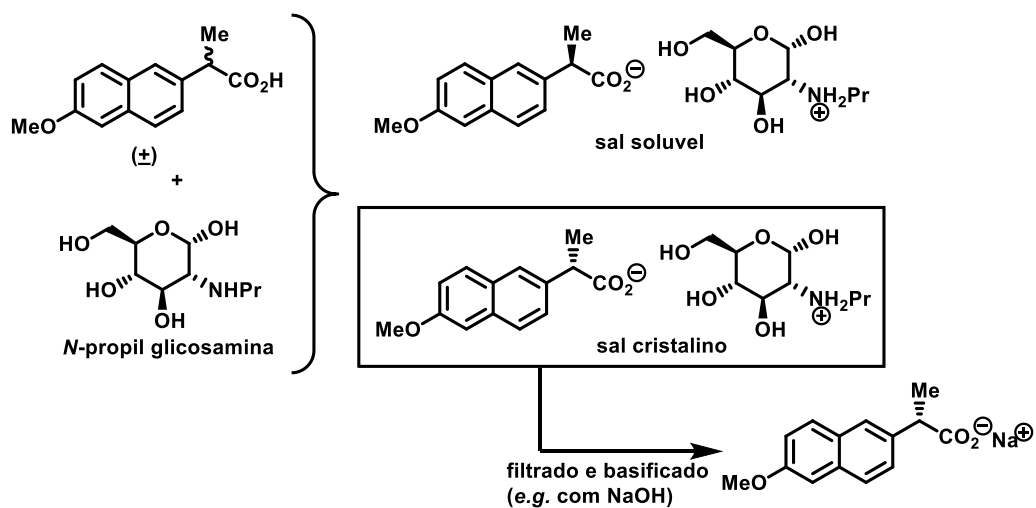
A) Coluna cromatográfica de diastereoisômeros



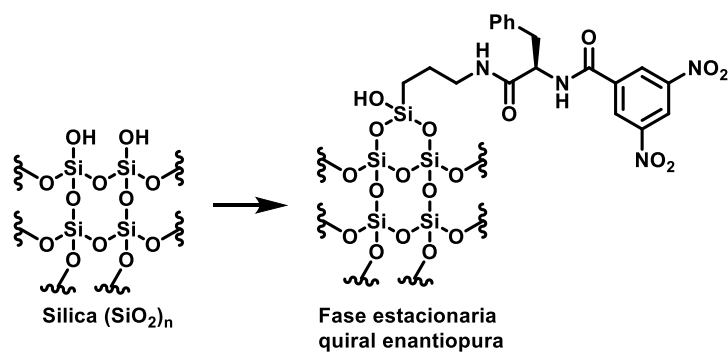
Se após a separação, nós hidrolizamos cada diastereoisômero separadamente, temos o isolamento de cada enantiômero:



B) Recristalização de diastereoisômeros:

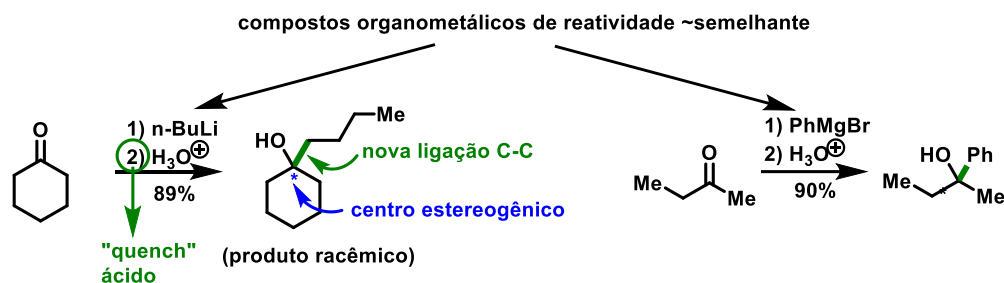


C) Coluna cromatográfica quiral preparativa

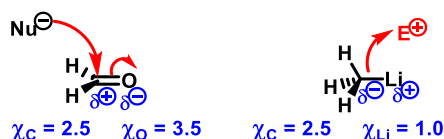


→ Especialmente importante quando a mistura racêmica não possui sitio de facil funcionalização ($-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OH}$, etc), que dificulta a aplicação dos métodos apresentados anteriormente.

Capítulo 13: Reagentes Organometálicos e a Formação de Ligações C-C

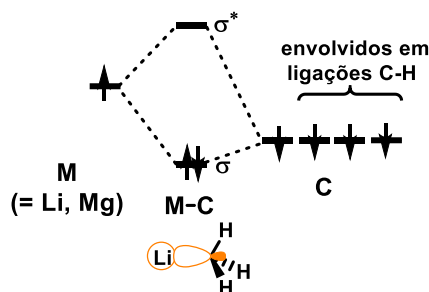


Reagentes organometálicos de Li e Mg agem como nucleófilos em relação a compostos carbonilados, porque?



Li, Mg, Na, Al, Zn, Cu, Pd, Ni são todos mais eletropositivos que o carbono.

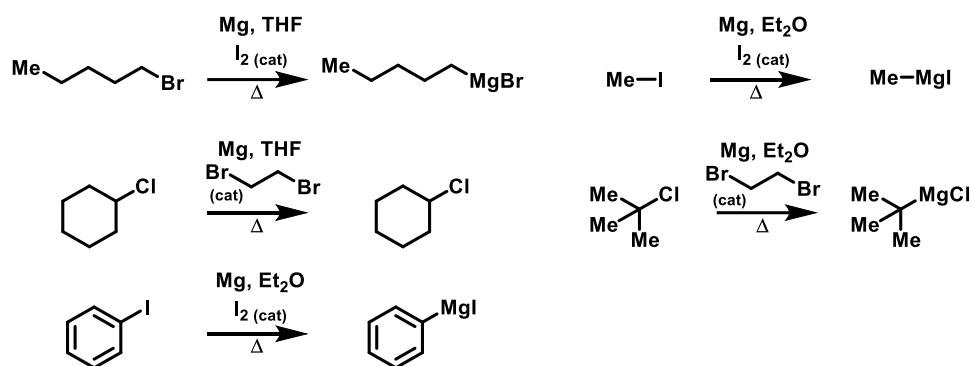
→ A polaridade entre dois átomos unidos por uma ligação covalente ou iônica é definida pela diferença de eletronegatividades deles. O átomo mais eletronegativo será polarizado negativamente e o átomo menos eletronegativo (*i.e.* mais eletropositivo) será polarizado positivamente. Quanto maior a diferença de eletronegatividade entre os dois átomos, maior será a polarização da ligação covalente. O caso extremo é o caso da ligação iônica. Tipicamente, aceita-se o valor de 1.7 de diferença entre átomos para considerar a ligação iônica. Por exemplo, O^-Na^+ ($\chi_{\text{O}} = 3.5$, $\chi_{\text{Na}} = 0.9$), O^-Li^+ ($\chi_{\text{Li}} = 1.0$), O^-Mg^+ ($\chi_{\text{Mg}} = 1.2$) formam ligações iônicas



RMgX, RLi formam estruturas oligoméricas em solução (2, 4, 6 ou mais) As moléculas são representadas como monômeros apenas para simplificar.

Preparação de Organometálicos

Reagentes de Grignard:



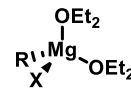
A inserção do Mg na ligação C-X promove a oxidação do Mg(0) a Mg(+2). O mecanismo envolve radicais (via transferência única de elétrons, TUE). Há especulação sobre possíveis caminhos reacionais envolvidos, mas não foi plenamente determinado até hoje.

Solventes empregados para preparação de derivados de Grignard:

Mais comuns: Et₂O, THF.

Menos comuns: 1,4-dioxano, 1,2-DME, Et₃N (mais raro)

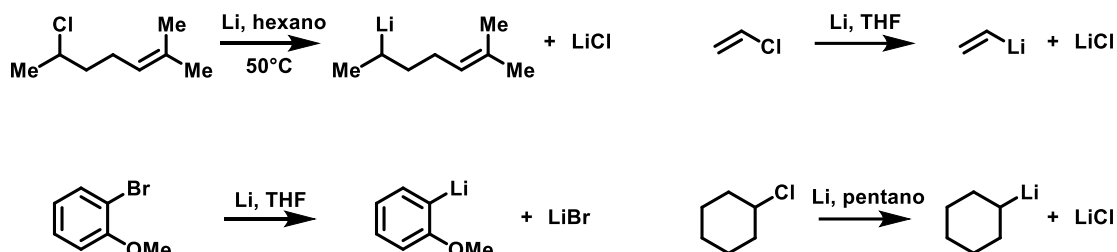
Em solvents etéreos, a estrutura do reagente de Grignard é estabilizada como



Aditivos como I₂ e 1,2-dibromoetano são tipicamente empregados em quantidades catalíticas em combinação com o Mg para facilitar a formação do reagente de Grignard. Acredita-

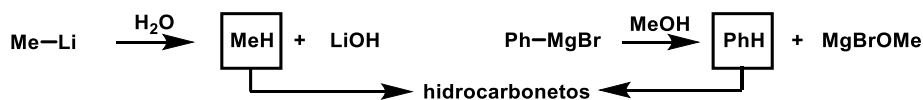
se que esses reagentes tem a função de limpar a superfície do metal, que se oxida na presença de ar para MgO.

Derivados de Organolítio:

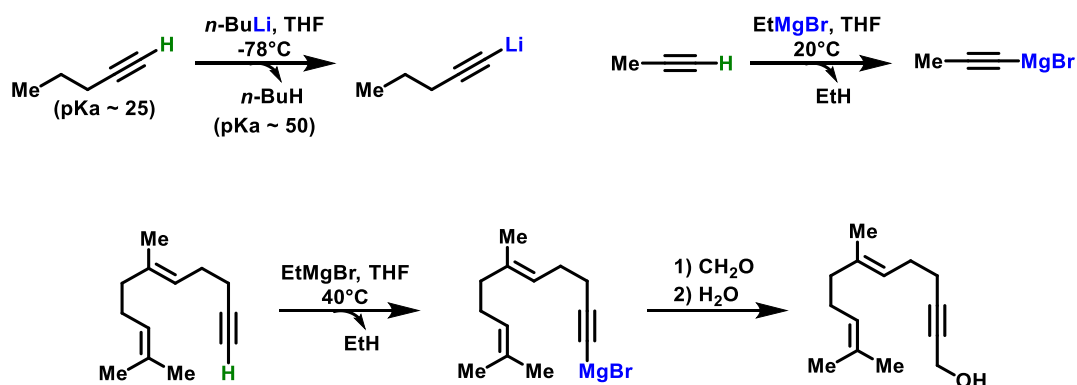


Utilização de organometálicos de Li e Mg como bases

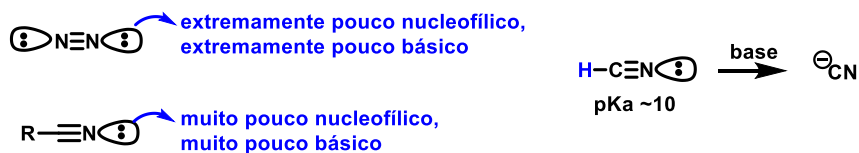
Organometálicos derivados de Mg e Li são sensíveis a umidade: reagem rapidamente e exotermicamente com água para produzir alcanos. Estes organometálicos são bases fortes: são protonados para formar os ácidos conjugados (alcanos/ arenos), que são muito fracos.



Síntese de Organometálicos pela Desprotonação de Alcinos:

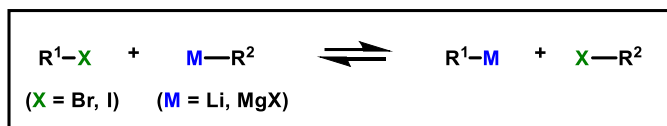


Outras moléculas contendo triplas ligações:

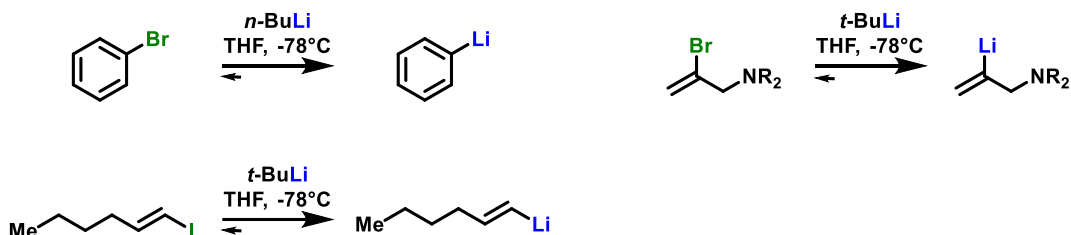


Síntese de Organometálicos por Troca Metal-Halogênio

A desprotonação não é a única maneira de se gerar reagentes organometálicos simples. Uma maneira clássica e ainda bastante empregada hoje é a troca metal-halogênio. Esta reação está em equilíbrio, assim favorecendo a espécie termodinamicamente mais estável. Essa ordem de estabilidade do carbanion gerado segue a ordem de hibridização: $sp \gg sp^2 > sp^3$. Entre os haletos orgânicos, a ordem de reatividade segue geralmente: $\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl} \gg \text{F}$. Geralmente, brometos e iodetos são mais comumente empregados em reações de troca metal-halogênio.

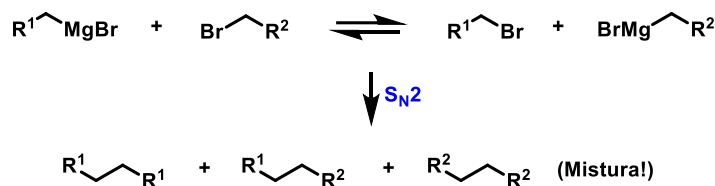


Exemplos:

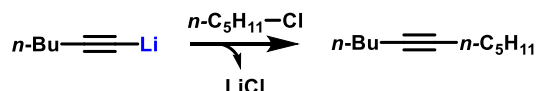


Perceba que é devido a ordem de estabilidade dos carbânions envolvidos (que está diretamente associada à hibridização mencionada acima) que explica o uso típico de derivados de alquilítio para reagir com haletos de vinila, arila ou alcínica. A troca metal-halogênio entre um haleto de alquila e um haleto metálico (com $\text{M} = \text{Li}, \text{MgX}$) não funciona bem, pois tende a fornecer uma mistura de espécies metálicas. Essa mistura de espécies metálicas também explica por que

essa não é em geral uma boa estratégia para se realizar reações de S_N2 formando novas ligações C-C.

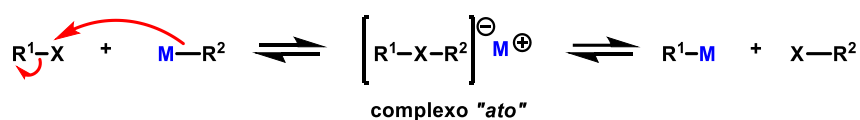


Em contraste, a única substituição S_N2 que funciona bem envolve espécies $\text{R}\text{---}\equiv\text{M}$, pois o ânion metálico do alcino é muito mais estável em relação ao do alceno $\text{R}\text{---}\text{M}$:

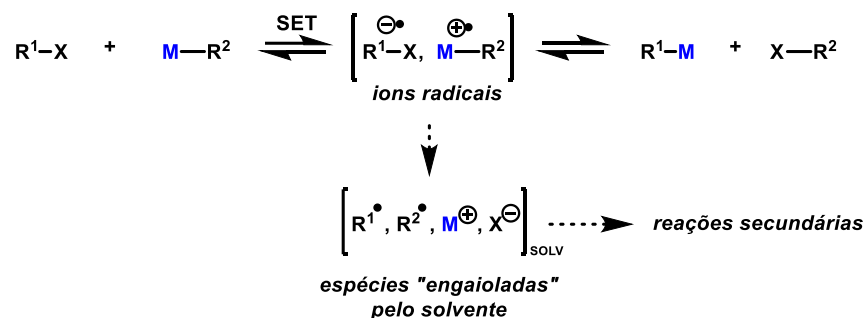


Ainda há nos dias atuais um grande debate sobre o mecanismo envolvido nesses processos. Na troca lítio-halogênio, acredita-se que brometos e iodetos de arila, bem como iodetos primários reagem por um mecanismo nucleofílico (via um complexo “ato”). Por outro lado, iodetos secundários tipicamente apresentam uma competição entre o mecanismo nucleofílico e um mecanismo radicalar. Brometos de alquila reagem em geral via mecanismos radicalares igualmente.

Mecanismo de substituição nucleofílica:



Mecanismo radicalar:

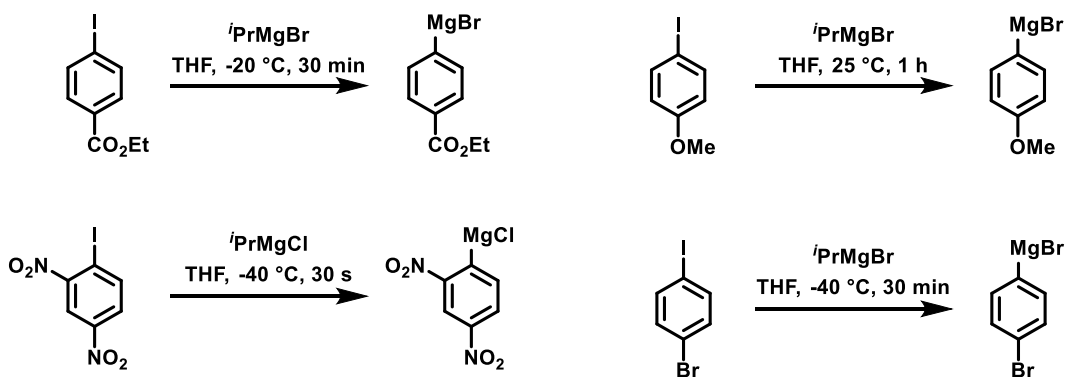


→ A reatividade de reagentes de Grignard é altamente dependente da temperatura. Somente grupos funcionais altamente eletrofílicos, tais como cetonas e aldeídos, reagem em temperatura inferiores a 0 °C. Assim, a preparação de reagentes de Grignard via troca magnésio-halogênio é possível para moléculas contendo grupos ciano, nitro, ester e iminas, desde que a velocidade da reação de troca seja rápida o suficiente para ocorrer abaixo de 0 °C.

→ Ao contrário de muitos protocolos de troca lítio-halogênio, trocas de magnésio-halogênio envolvendo ⁱPrMgX necessitam de apenas 1 equiv. desse reagente. Normalmente, a adição de LiCl a este reagente o torna mais reativo para reações de troca. Acredita-se que este sal tem o efeito de quebrar agregados de compostos organomagnésio formados em solução.

→ Em haletos de arila, grupos retiradores de elétrons aumentam a velocidade de reação de troca, enquanto grupos doadores de elétrons diminuem a velocidade.

Exemplos:

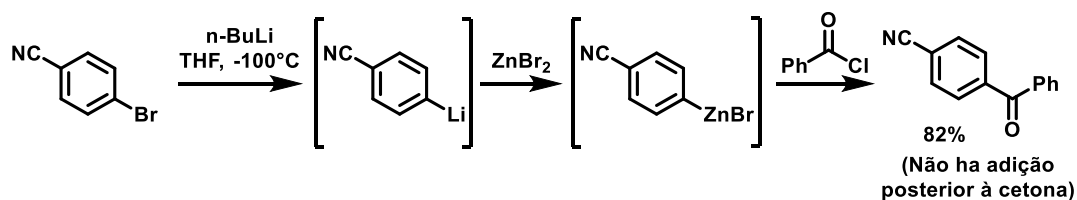


Síntese de Organometálicos por Transmetalração

RMgX ($\chi_{\text{Mg}} = 1.2$) e RLi ($\chi_{\text{Li}} = 1.0$) podem ser convertidos em outros tipos de organometálicos pela transmetalração com metais menos eletropositivos (*i.e.* mais eletronegativos). Os metais mais comuns empregados para transmetalração com reagentes de Grignard e derivados de organolitio são Cu ($\chi_{\text{Cu}} = 1.9$) e Zn ($\chi_{\text{Zn}} = 1.7$). Como a diferença de polaridade na ligação C-M se torna menor após a transmetalração, os novos derivados organometálicos obtidos são menos reativos.

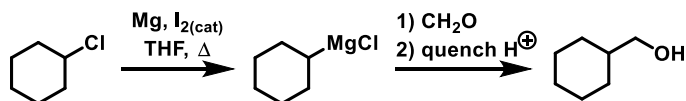
Esse aspecto é relevante, pois permite atenuar a elevada basicidade e nucleofilicidade de RMgX e RLi , que pode ser um problema às vezes.

Exemplo:



Aplicações de Organometálicos:

Síntese de Álcoois:

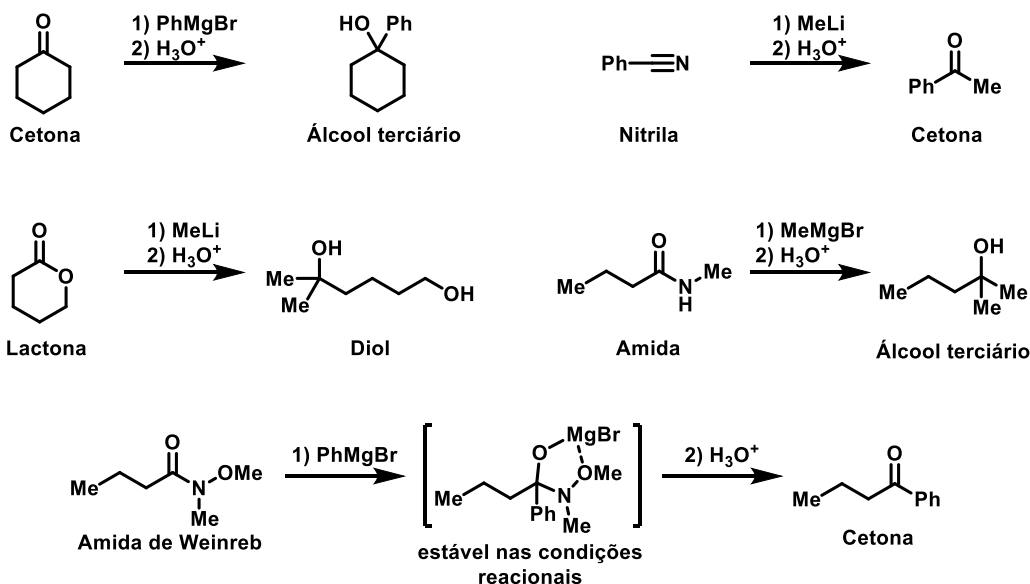


Geralmente, sempre após a adição de um reagente organometálico do tipo RMgX ou RLi a um eletrófilo, há uma etapa de terminação ácida (do inglês, “*quench*”), para destruir qualquer excesso do reagente organometálico empregado que possa ter ainda ficado no meio reacional (assim convertendo-o ao alcano correspondente). Nesse contexto, pode-se empregar por exemplo uma solução aquosa saturada em NH_4Cl , HCl 1M ou HOAc .

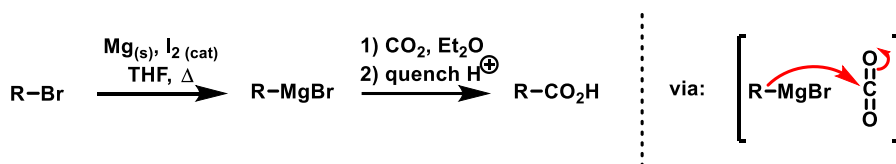
Repare que a adição de organometálicos à aldeídos e cetonas trazem o grau de oxidação para -1 (*cf.* pirâmide de oxidação).

Observe que a adição de RMgX ou RLi também podem ser adicionados sobre outros compostos carbonilados, como ésteres, cloretos de acila e amidas, ou até mesmo em iminas e nitrilas.

Exemplos:

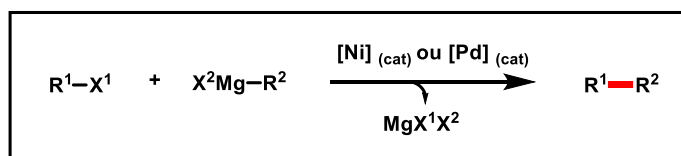


Produção de Ácidos Carboxílicos Empregando CO_2 :

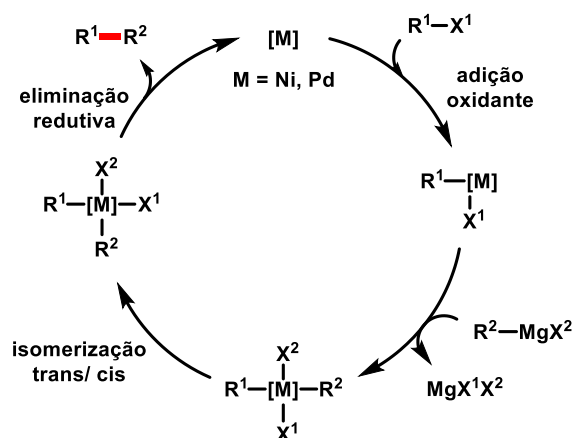


Acoplamento Cruzado:

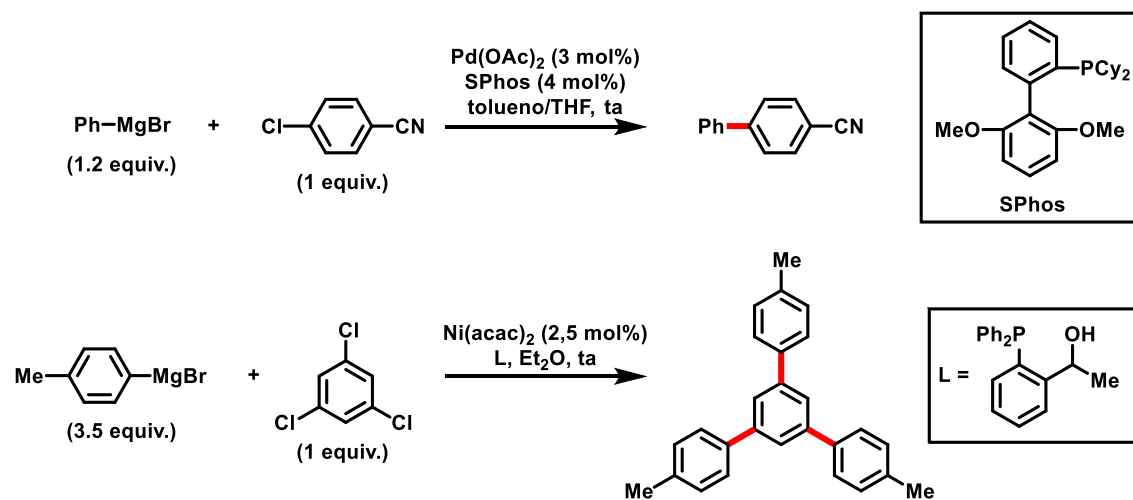
Derivados organometálicos de RMgX e RLi também podem ser empregados em reações de acoplamento cruzado empregando Pd ou Ni, na presença de diferentes ligantes (Acoplamento de Kumada).



Mecanismo reacional:



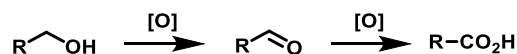
Exemplos:



Capítulo 14: Reações de Oxidação

Diversas moléculas orgânicas podem ser oxidadas. A noção de oxidação está envolvida com a "adição de oxigênio", mas de maneira equivalente, também pode ser entendida como a "retirada de hidrogênio".

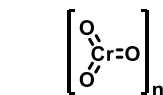
Oxidação de Álcoois



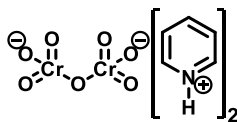
Existem diversos agentes oxidantes. Exemplos clássicos incluem reagentes à base de cromo, sistemas oxidativos à base de DMSO, de iodo hipervalente ou de óxidos de rutênio, por exemplo.

→ Oxidações à base de Cr (atenção! reagentes de Cr são cancerígenos e mutagênicos!)

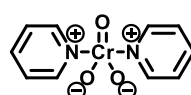
Exs. de reagentes:



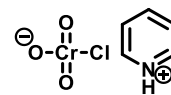
Óxido de Cromo (VI)



"PDC": "Pyridinium Dichromate"

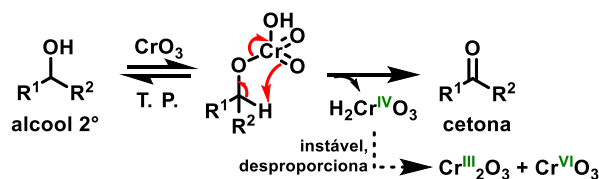


pir.CrO₃
(Reagente de Collins)

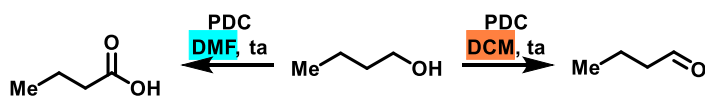


"PCC": "Pyridinium Chlorochromate"

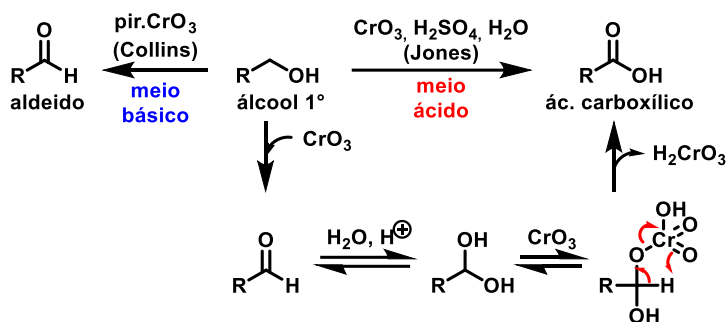
Mecanismo:



PDC em DMF oxida álcoois primários em ácidos carboxílicos. PDC em DCM oxida álcoois primários em aldeídos



Influência do meio sobre a natureza do produto de oxidação



→ Protocolos de oxidação à base de DMSO:

Oxidação de álcoois primários em aldeídos:

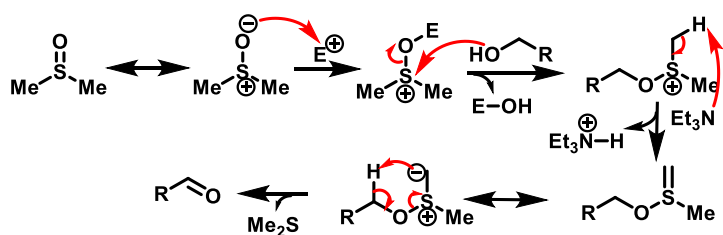
Swern: 1) $(\text{COCl})_2$, DMSO; 2) Et_3N

Albright-Goldman: 1) Ac_2O , DMSO; 2) Et_3N

Pfitzner-Moffat: 1) DCC, DMSO; 2) Et_3N

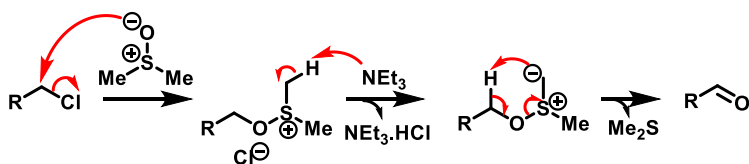
Parikh-Doering: 1) SO_3 , DMSO; 2) Et_3N

Mecanismo geral: Perceba que para todos os protocolos listados acima, a natureza do eletrófilo E empregado para ser trapeado pelo DMSO é a única componente que muda entre eles (e.g. $(\text{COCl})_2$, Ac_2O , DCC ou SO_3)

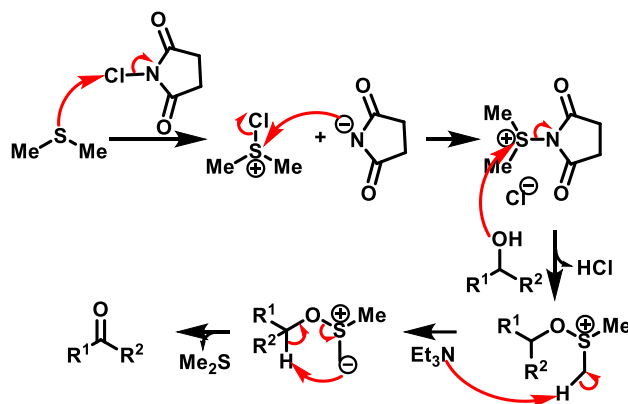


Protocolos relacionados:

Kornblum: oxidação de um haleto de alquila em aldeídos: 1) DMSO; 2) Et_3N



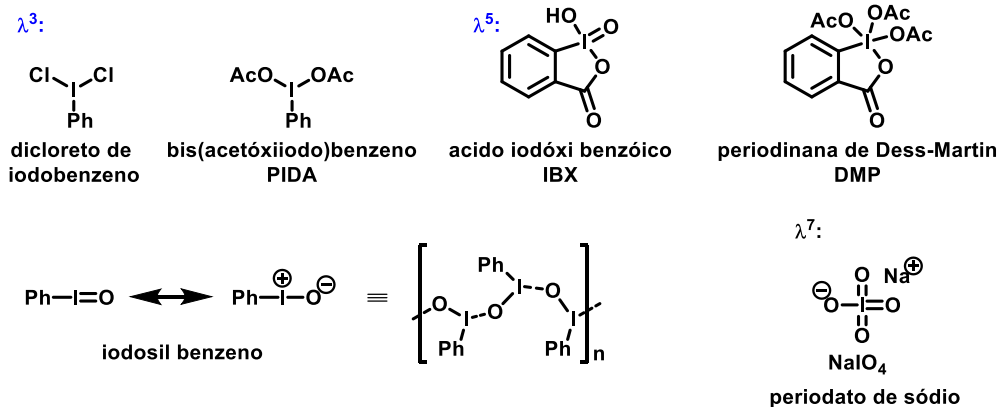
Corey-Kim: oxidação de álcoois primários em aldeídos: 1) NCS, Me₂S/ 2) Et₃N



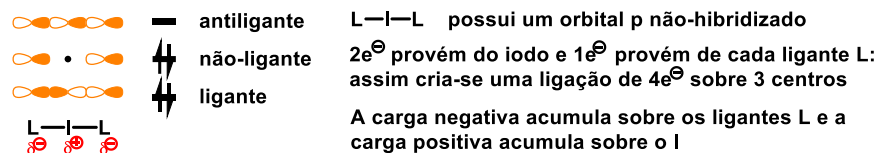
→ *Agentes oxidantes à base de iodo hipervalente*

Compostos hipervalentes são compostos que possuem o seu átomo central com mais do que 8 elétrons em sua camada de valência.

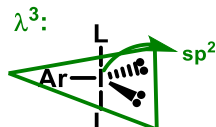
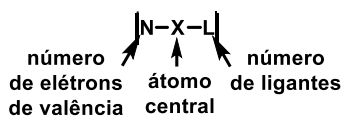
Exemplos:



Orbitais moleculares hipervalentes

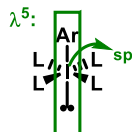


Nomenclatura de Martin-Arduengo



[10-I-3]

- A ligação Ar-I esta envolvida em uma hibridização sp^2
- As ligações I-L constituem as ligações hipervalentes
- Os ligantes mais eletronegativos residem em posições axiais

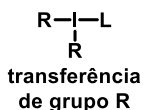


[12-I-5]

- Duas ligações hipervalentes ortogonais L-I-L, cada uma envolvendo um orbital p não hibridizado
- A ligação Ar-I envolve um orbital de hibridização sp
- Os substituintes mais eletropositivos ocupam posições axiais

Reatividade geral:

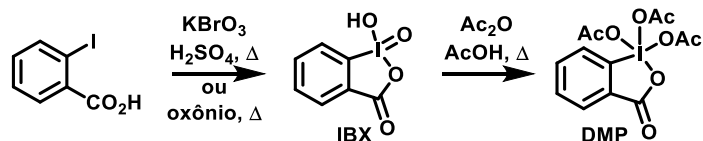
A reatividade de compostos I(III) depende dos ligantes:



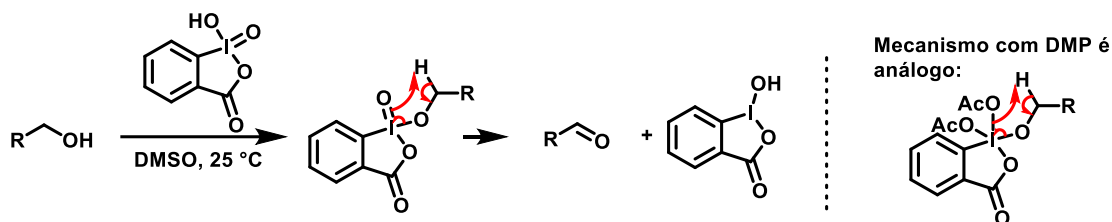
Compostos de I(V) e I(VII):

processos oxidativos

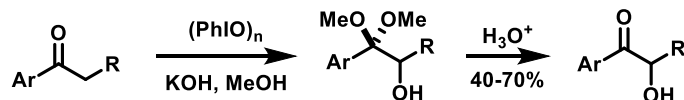
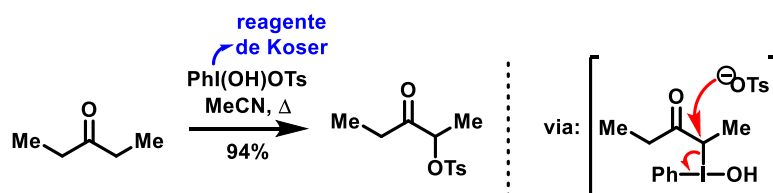
- IBX é insolúvel na maior parte dos solventes, exceto em DMSO. DMP é solúvel
- Há poucas maneiras de se preparar o IBX. O DMP é preparado a partir do IBX.



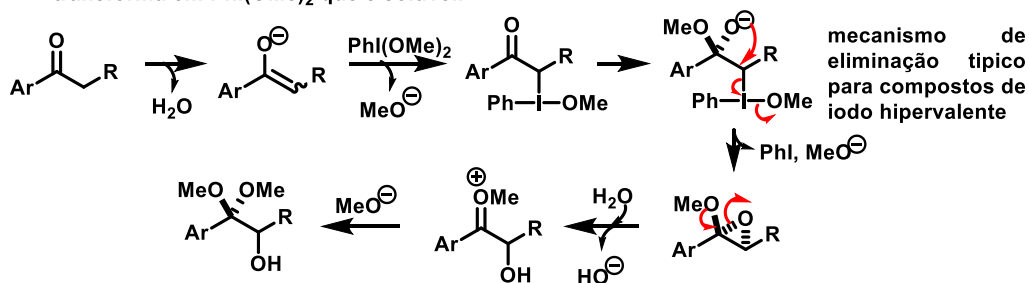
- Ambos os reagentes, **IBX** e **DMP** são empregados para oxidar álcoois primários para aldeídos.



Exemplos: α -Funcionalizações



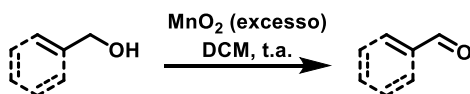
$(\text{PhIO})_n$ é um polímero insolúvel, a adição de KOH, MeOH o transforma em PhI(OMe)_2 que é solúvel.



O grupo de saída iodobenzeno é estimado ser 10^6 vezes melhor grupo de saída que um triflato.

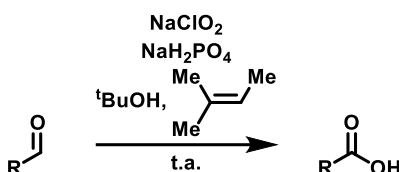
Há muitas outras aplicações de reagentes a base de iodo hipervalente, muito além de reações de oxidação. O leitor interessado deve procurar uma referência especializada.

→ Álcoois alílicos e benzílicos são mais fáceis de oxidar. MnO_2 é ideal para esses casos.

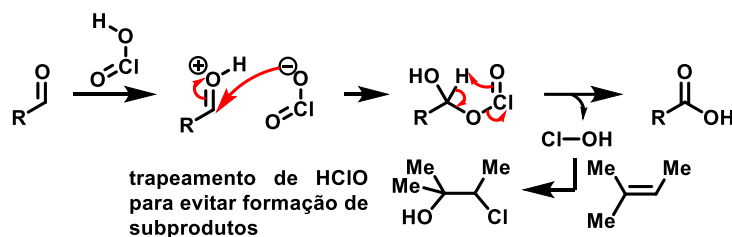


O mecanismo é ainda fonte de debate, mas sabe-se que procede via transferência única de elétrons (“SET”).

→ Oxidação de aldeídos para ácidos carboxílicos: *protocolo de Pinnick*

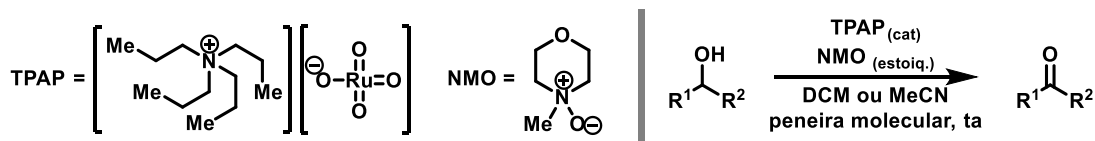


Mecanismo:



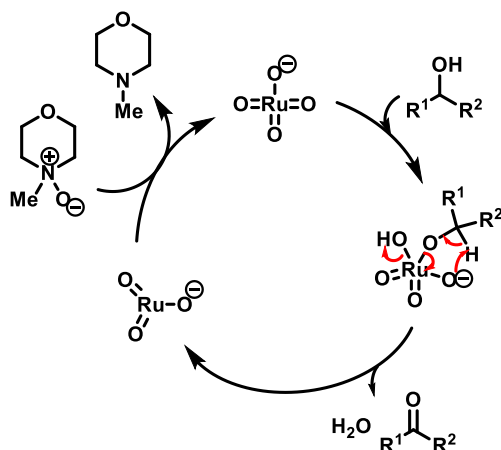
Outros agentes oxidantes:

- TPAP (“TetraPropyl Ammonium Perruthenate”), também conhecido como reagente de Ley:

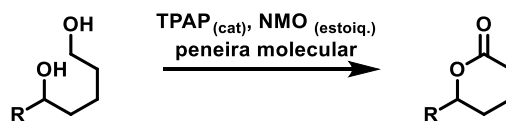


Raramente, a combinação TPAP/ NMO pode produzir o ácido carboxílico correspondente, quando a peneira molecular não é empregada.

Mecanismo:

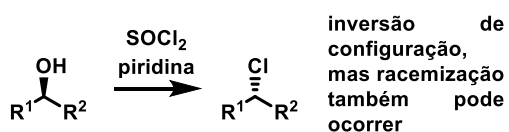


Álcoois primários oxidam mais rapidamente que álcoois secundários. Esse fato pode ser empregado para produzir lactonas a partir de diois.

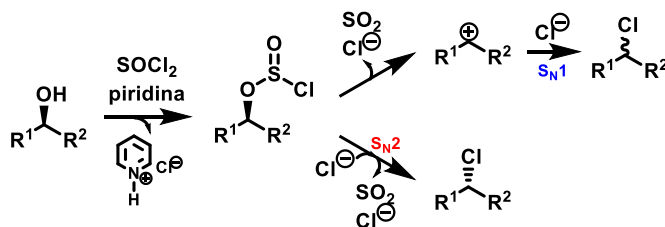


Conversão de álcoois em haletos

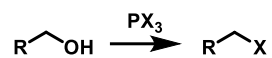
- Uso de cloreto de tionila, SOCl_2 :



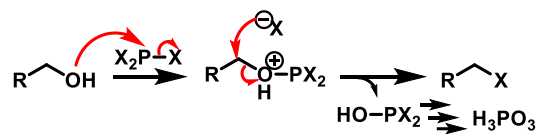
Mecanismo:



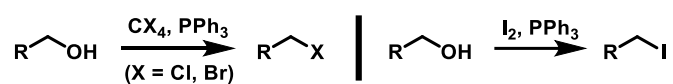
- Uso de PBr_3 ou PCl_3 :



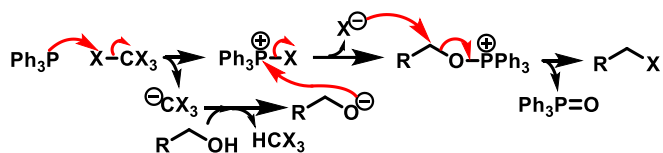
Mecanismo:



- Reação de Appel, uso de CX_4 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), PPh_3 ou I_2 , PPh_3 :

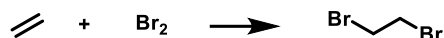


Mecanismo:

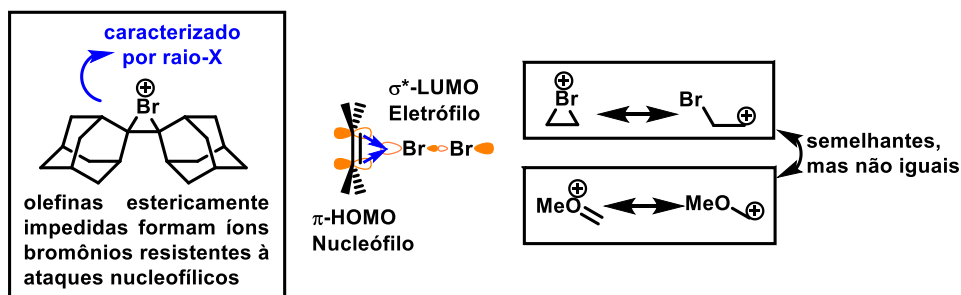
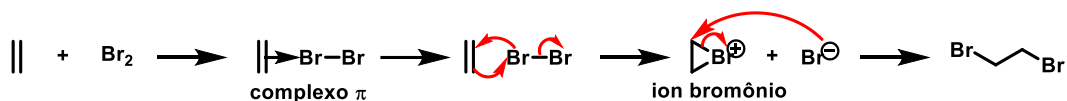


Capítulo 15: Adição Eletrofílica a Olefinas

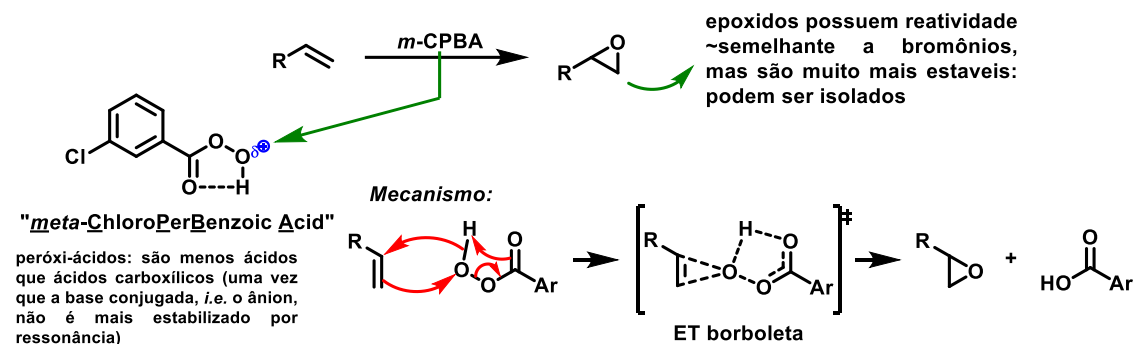
Olefinas reagem com bromo. Esta é uma reação clássica para testar a presença de insaturações nas moléculas:



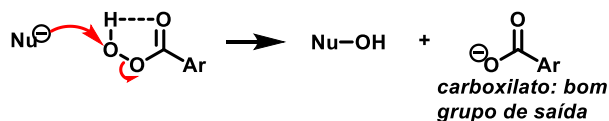
Mecanismo:



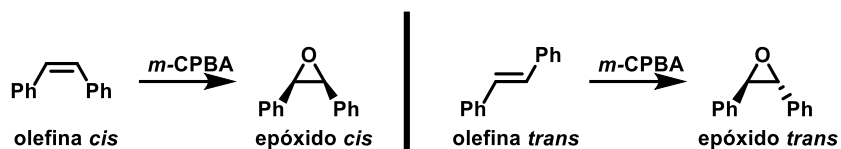
Olefinas podem ser oxidadas a epóxidos: *epoxidação de Prilezhaev*



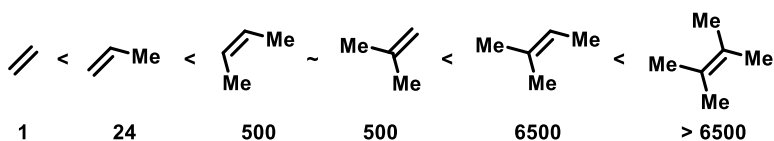
Mecanismo geral:



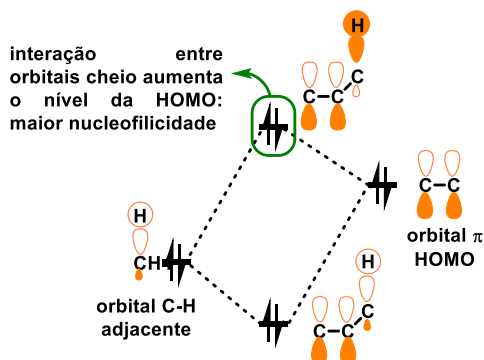
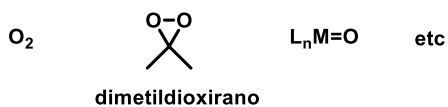
→ A epoxidação é estereoespecífica:



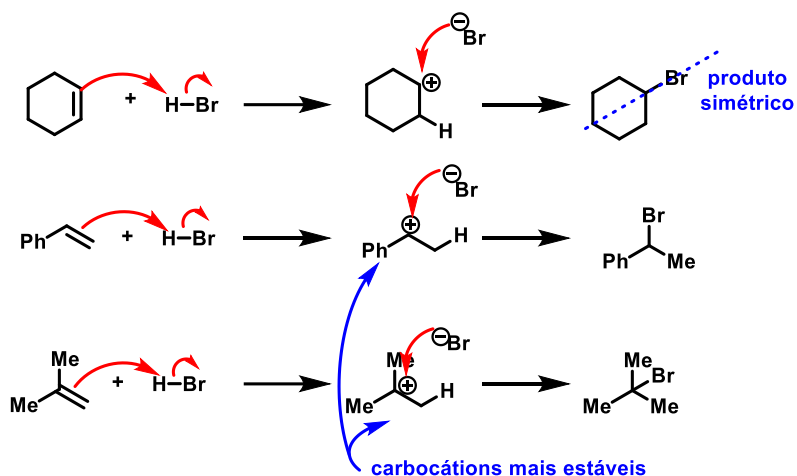
→ Quanto mais substituída é a olefina, mais rápida é a oxidação (ligações duplas mais substituídas não são apenas mais estáveis, mas mais nucleofílicas). A velocidade relativa de epoxidação é dada por:



Outros oxidantes:

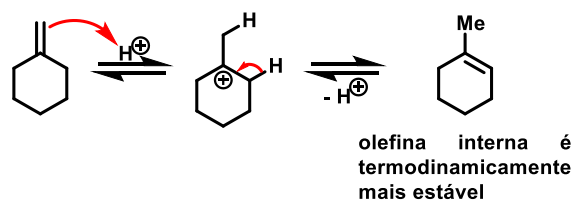


Adição eletrofílica à olefinas

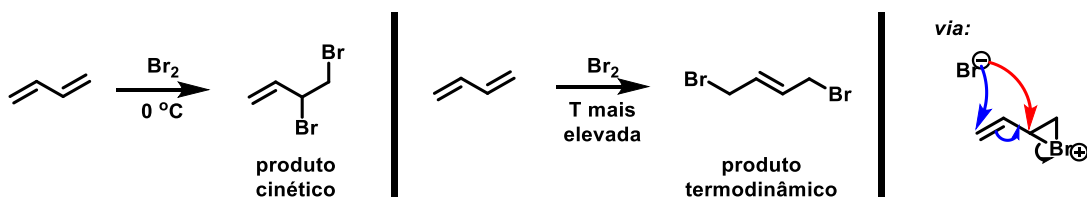
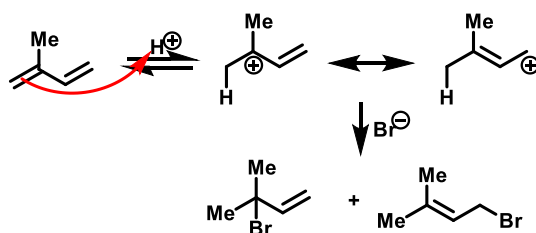


Regra de Markovnikov: na adiçãod e HX à olefinas, o próton se adiciona primeiro de maneira a formar o carbocátion mais estável.

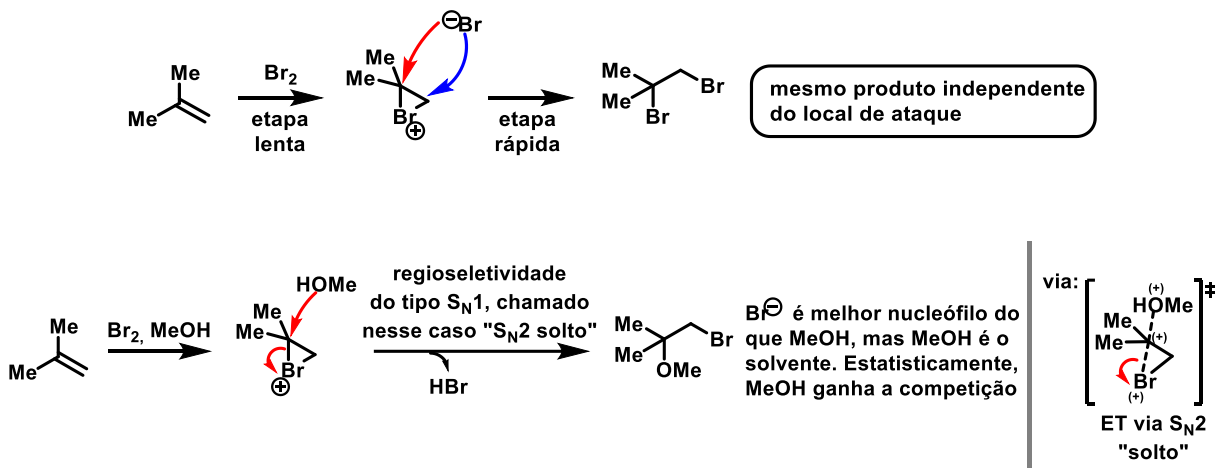
Isomerização de olefinas:



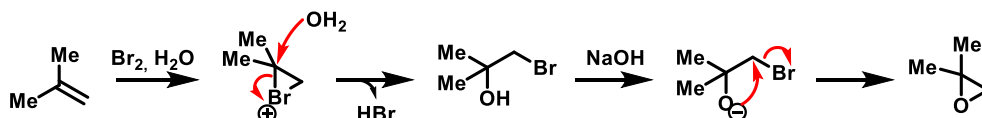
Protonação de dienos:



Ions bromônio que não são simétricos, podem ser abertos de maneira regioseletiva

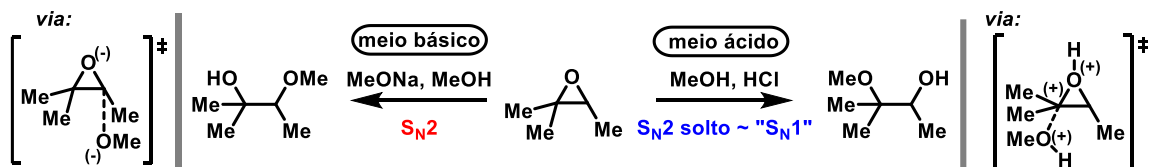


Preparação de epóxidos:

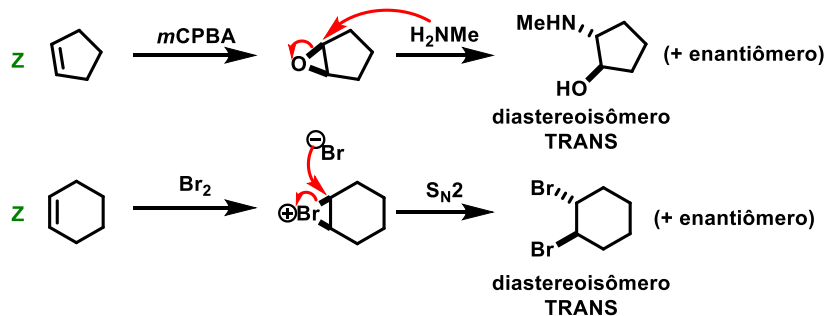


→ A regioseletividade da abertura de epóxidos depende das condições empregadas:

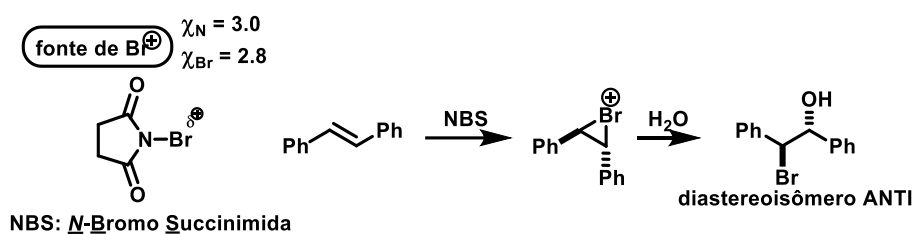
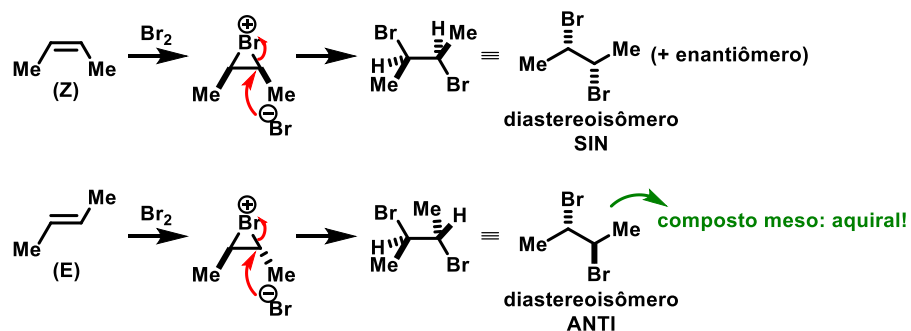
Regioseletividade:



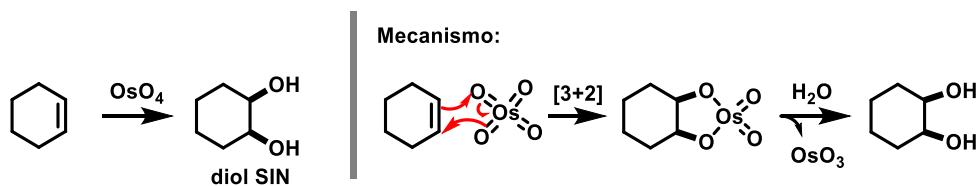
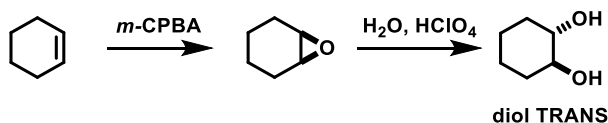
Adições eletrofílicas a olefinas podem ser estereoespecíficas



Observe: a estereoquímica da olefina determina a estereoquímica do produto formado.

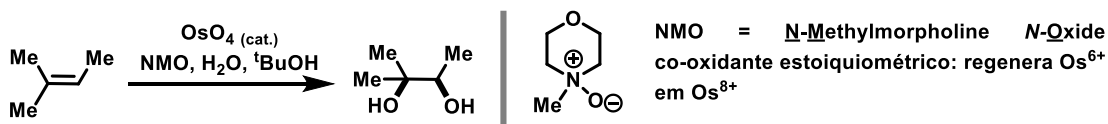


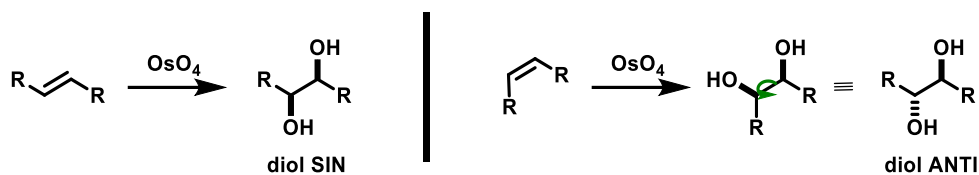
Dihidroxilação



→ OsO_4 é bastante tóxico e relativamente custoso!

Versão catalítica em OsO_4 : Dihidroxilação de Upjohn

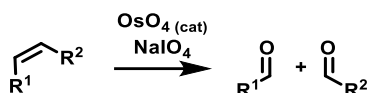




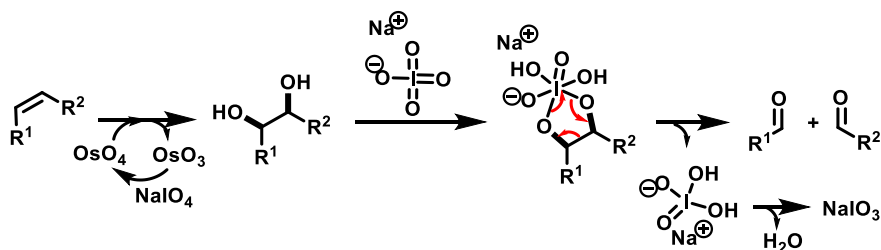
→ a dihidroxilação ocorre sempre sin, mas dependendo da geometria da olefina, pode-se obter seja o diol sin ou anti

Clivagem oxidativa de olefinas:

Oxidação de Lemieux-Johnson:

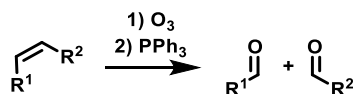


Mecanismo:

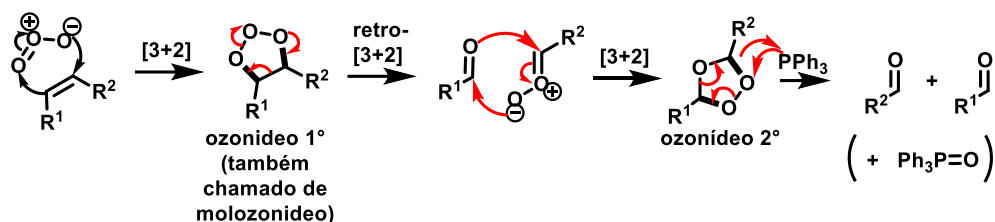


→ O NaIO_4 possui duas funções: i) re-oxidar OsO_3 novamente em OsO_4 e ii) realizar a clivagem oxidativa do diol gerado para o composto dicarbonilado correspondente. Globalmente, essa é uma clivagem oxidativa similar à ozonólise.

Ozonólise:



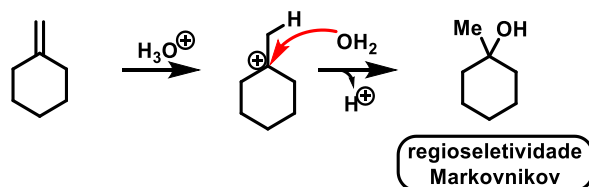
Mecanismo (de Criegee):



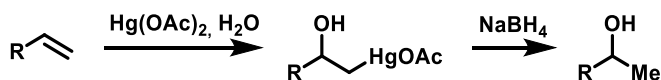
A degradação do ozonídeo 2° em derivados carbonilados pode ser realizada não somente com PPh_3 , mas também com Me_2S (obtem-se os mesmos produtos carbonilados do caso acima, aldeídos), com H_2O_2 (obtem-se os ácidos carboxílicos correspondentes), com NaBH_4 (obtem-se os álcoois 1° correspondentes).

Hidratação de Olefinas:

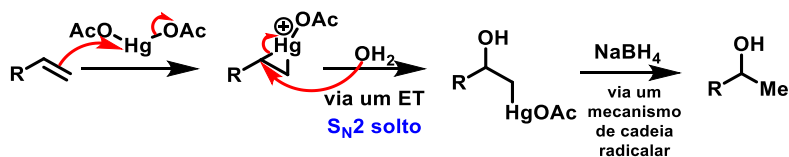
→ A síntese de álcoois terciários pode ser realizada em meio ácido aquoso, hidratando olefinas dissubstituídas geminais. Entretanto, este método necessita de condições duras e falha para fornecer álcoois primários e secundários (que seriam provenientes da mesma reação empregando olefinas não-substituídas ou mono-substituídas).



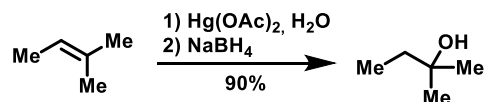
→ Um método mais geral e eficiente para realizar a hidratação de olefinas emprega acetato de mercúrio, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. A reação ocorre em duas etapas: é necessário empregar NaBH_4 para reduzir a ligação C-Hg, que é cineticamente estável. Assim, o maior problema desse método é a necessidade de quantidades estequiométricas de Hg, que é bastante tóxico.



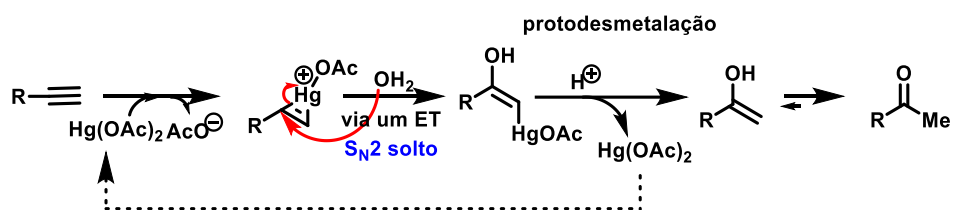
Mecanismo:



Exemplo:

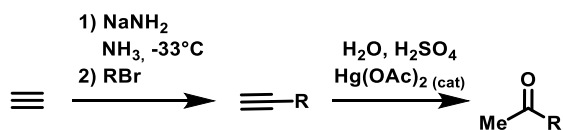


Hidratação de Alcinos:

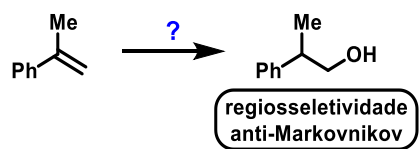


No caso da hidratação de alcinos, uma ligação $C(sp^2)$ -Hg é formada, que é cineticamente mais lábil do que no caso anterior, envolvendo a formação de uma ligação $C(sp^3)$ -Hg. Assim, a presença do ion acetato no meio atua como um nucleófilo re-estabelecendo a estrutura original do $Hg(OAc)_2$ que pode agir como um catalisador.

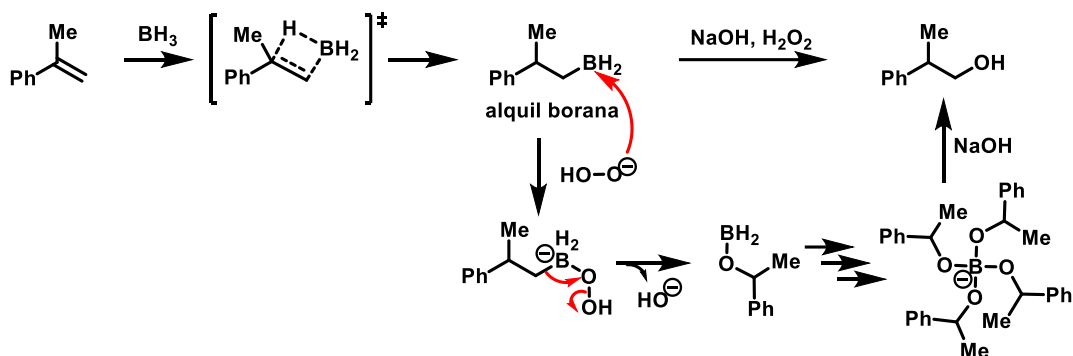
Exemplo:



Hidroboração:

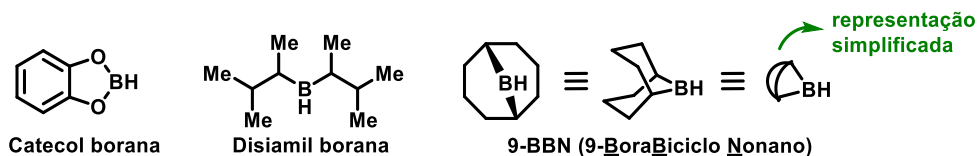


Solução: uma sequência de hidroboração/ oxidação

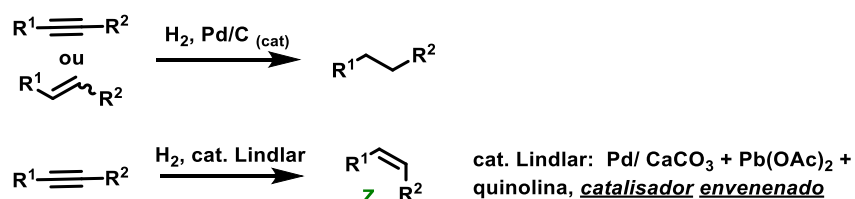


A utilização de boranas mais impedidas estericamente melhora ainda mais a regioseletividade observada, que pode ser explicada sempre com o boro se adicionando no carbono menos congestionado.

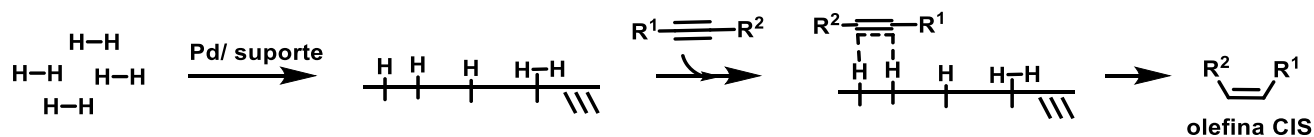
Outros exs. de reagentes comumente empregados em reações de hidroboração:



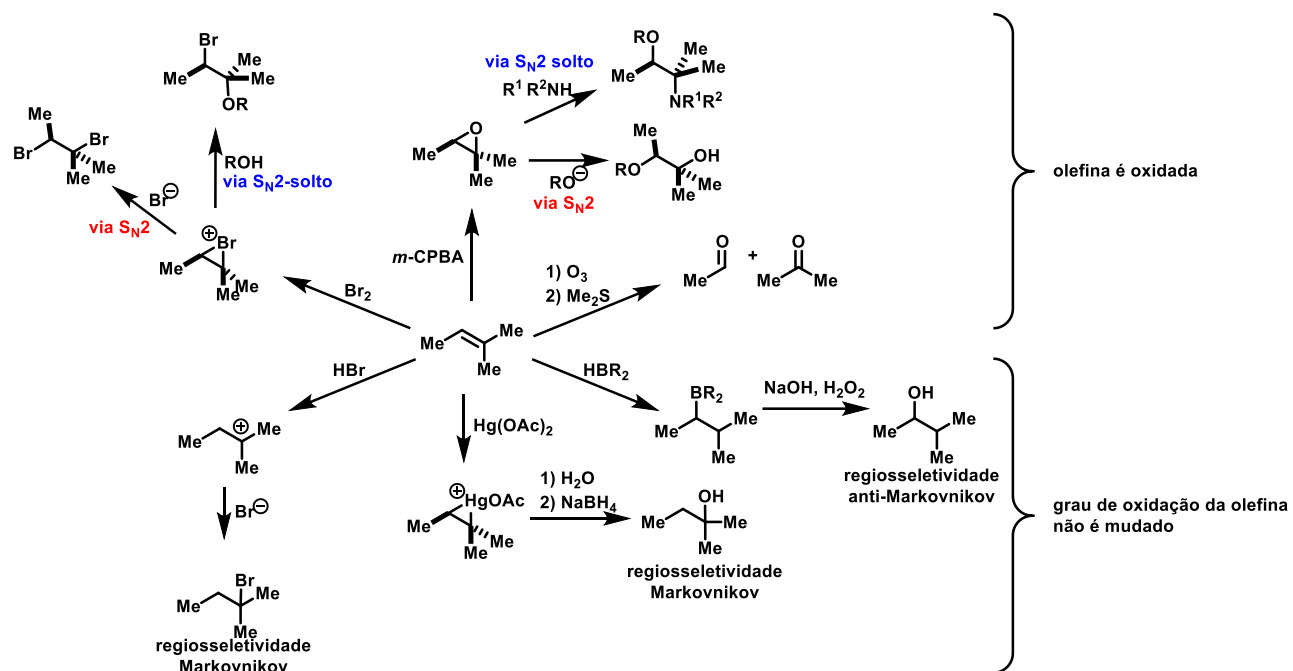
Hidrogenação catalítica:



Mecanismo:

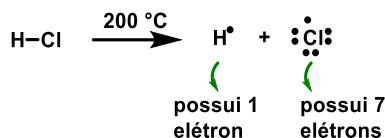
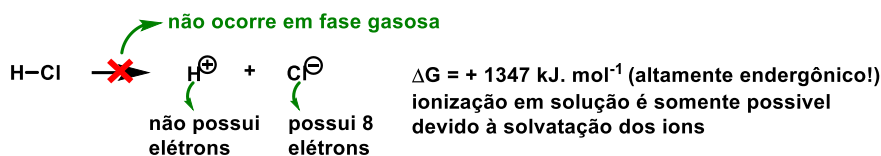


Resumo:



Capítulo 16: Reações Radicalares

Radicais contém pares de elétrons não-apariados.



Heterólise: quando uma ligação se rompe e um dos átomos ganha ambos os elétrons → forma íons:



Homólise: quando uma ligação se rompe e cada um dos átomos recebe um elétron → forma radicais:



Temperaturas acima de 200°C vão produzir a homólise da maior parte das ligações (e irá decompor muitas moléculas por causa disso, igualmente).

→ Ligações fracas sofrem homólise em temperaturas ligeiramente acima da t.a.

→ Luz é uma fonte de energia: $E = h\nu = h\frac{c}{\lambda}$ e podem realizar a homólise de muitas ligações.

Luz vermelha ($\lambda \approx 650 \text{ nm}$), $E \approx 167 \text{ kJ.mol}^{-1}$

Luz azul ($\lambda \approx 470 \text{ nm}$), $E \approx 293 \text{ kJ.mol}^{-1}$

Luz UV ($\lambda \approx 200 \text{ nm}$), $E \approx 586 \text{ kJ.mol}^{-1}$

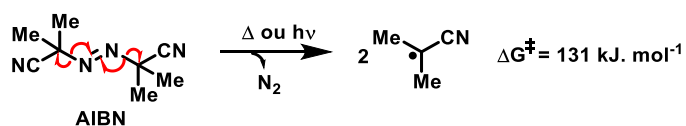
Ligações particularmente fracas em química orgânica: X-X (X= halogênio), O-O, N-O, N-N, O-X, N-X, S-S, S-X, S-N, S-O, etc. (de uma maneira geral, ligações heteroátomo-heteroátomo)

Veja por exemplo:



Ligação	ΔG (kJ.mol ⁻¹)
Cl-Cl	243
Br-Br	192
I-I	151
HO-OH	213
MeO-OMe	151
H-Br	366
H-OH	498
H ₃ C-CH ₃	368

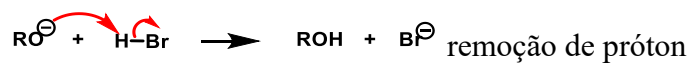
Há outros exemplos de ligações fracas que podem sofrer homólise



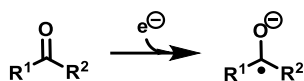
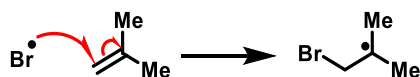
Radicais são formados por abstração de hidrogênio:



Em contraste com:

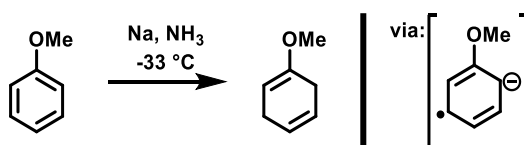


Radicais são formados por adição:

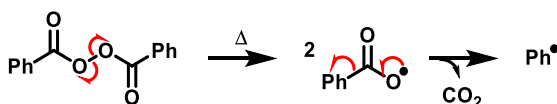


Metais são fontes comuns de elétrons: são empregados comumente como redutores.

Ex.: Redução de Birch



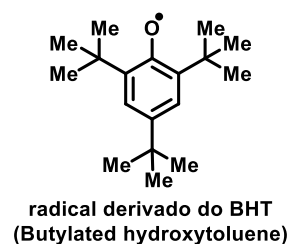
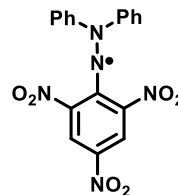
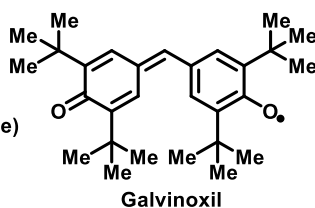
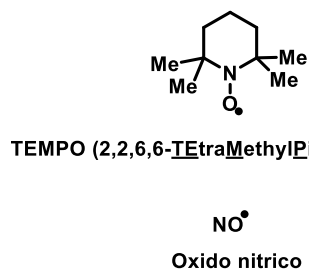
Radicais são formados por eliminação



→ A maior parte dos radicais é extremamente reativa: radicais tem um tempo de vida ~curto em reação: possuem uma tendência a dimerizar, disproportionar, etc...

→ Alguns radicais não são tão reativos, eles reagem com outras moléculas, mas não entre si. Estes são chamados de **radicais persistentes**.

Exs. de radicais persistentes



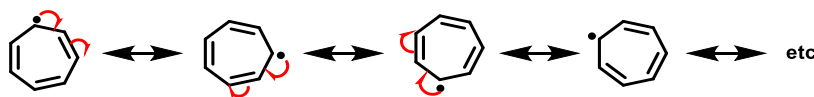
O impedimento estérico (mais do que por razões eletrônicas) fazem com que esses radicais não reajam facilmente entre si.

Como se analisa as estruturas de radicais?

Ressonância de spin do elétron (ESR, electron spin resonance) = ressonância paramagnética de elétron (EPR = electron paramagnetic resonance)

Elétrons não apariados, bem como os núcleos de certos átomos (que podem ser analisados por RMN), possuem um momento magnético associado a eles.

Por exemplo, considere o radical completamente deslocalizado:



Radicais possuem orbitais simplesmente ocupados (“SOMO: Singly Occupied Molecular Orbital”), que podem agir como nucleófilos ou eletrófilos, dependendo do nível de energia que este orbital ocupa. O nível de energia da SOMO pode ser fortemente influenciado pela presença de um grupo doador (que aumenta o nível de energia da SOMO, consequentemente aumentando a sua nucleofilicidade) ou retiradores de elétrons (que diminuem o nível de energia da SOMO e consequentemente aumentando a sua eletrofilicidade).

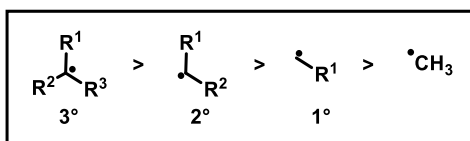
Estabilidade de Radicais



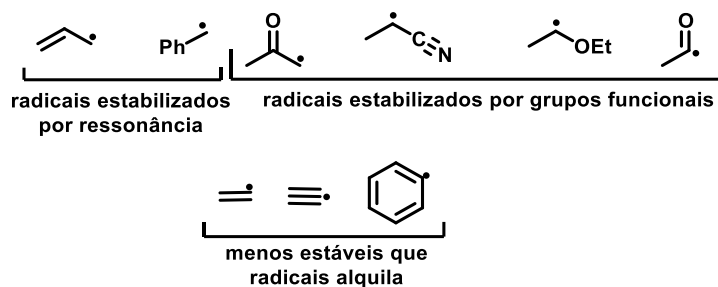
C-H	Energia de dissociação (kJ.mol ⁻¹) ^a
H-CH ₃	439
H-CH ₂ CH ₃	423
H-CH(CH ₃) ₂	410
H-C(CH ₃) ₃	397
H-C≡CH	544
H-C=CH ₂ H	431
H-Ph	464

^aValores medidos em fase gasosa, mas a estabilidade em solução segue a mesma tendência.

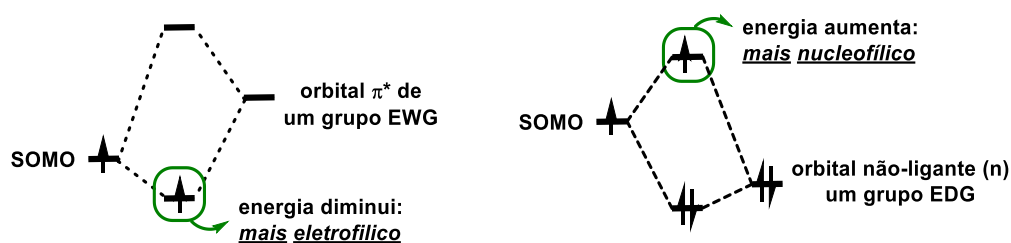
Tendência geral sobre a estabilidade de radicais



Exemplos de radicais estabilizados:

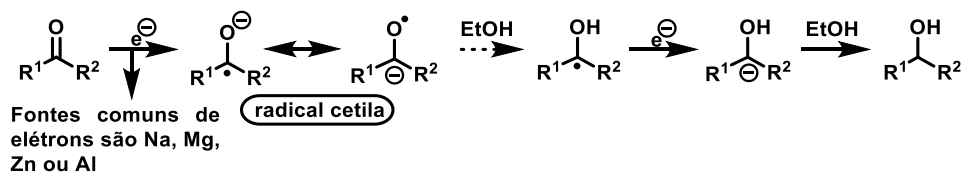


Radicais são estabilizados por conjugação, pela presença de grupos doadores de elétrons (EDG) e grupos retiradores de elétrons (EWG)

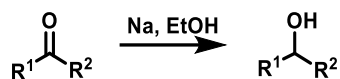


Reações Radical-Radical

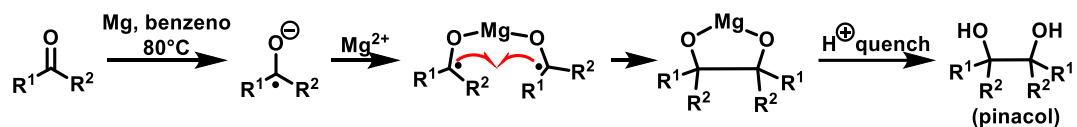
→ Reações seletivas entre dois radicais são relativamente raras: radicais são espécies muito reativas, e consequentemente, devem ter suas concentrações controladas em baixo nível.



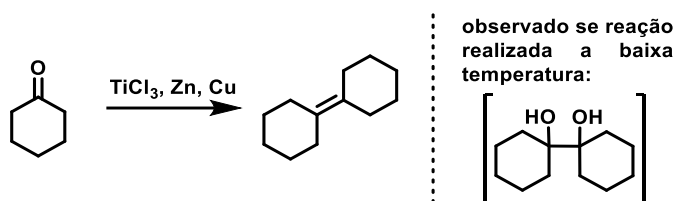
Protocolo de Bouveault-Blanc:



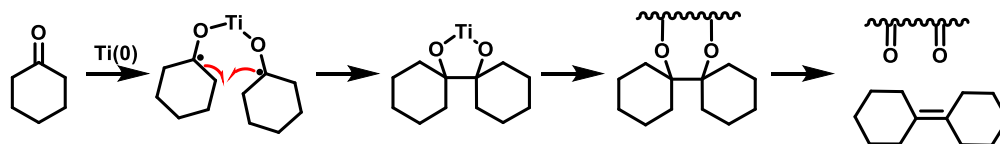
Na ausência de solvente prótico, podemos produzir um acoplamento pinacólico:



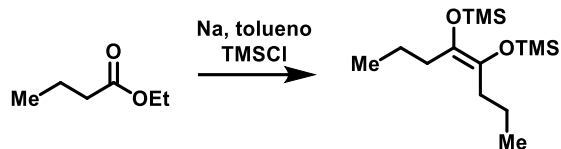
Nesse contexto, temos a reação de McMurry:



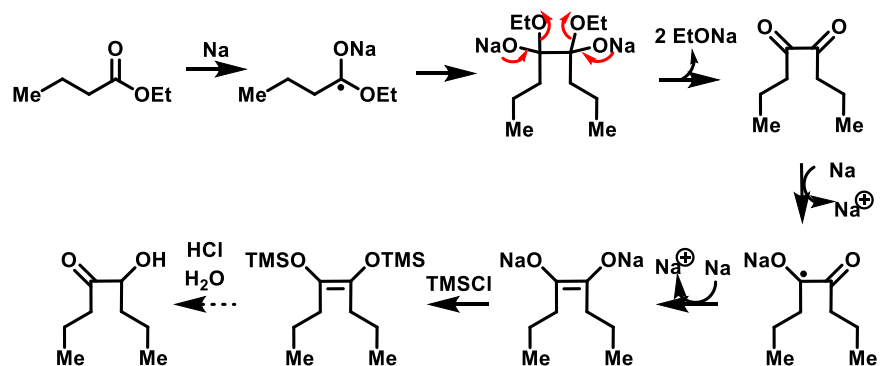
Mecanismo (não é completamente elucidado):



Condensação de Aciloína:

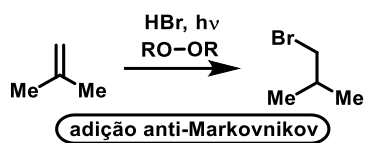


Mecanismo:

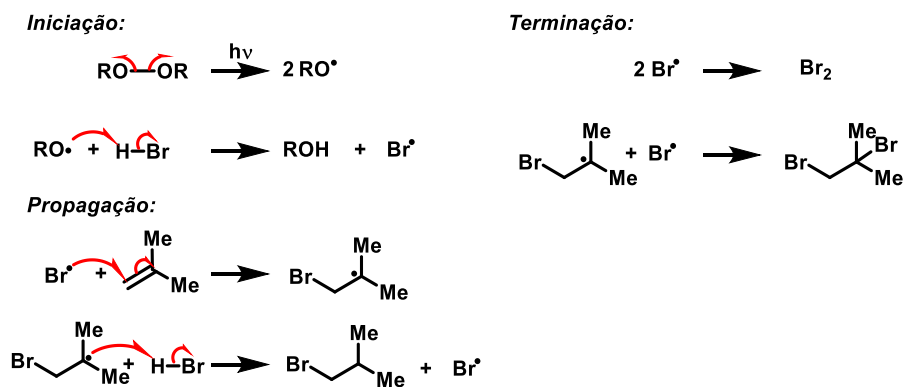


Reações Radicais em cadeia

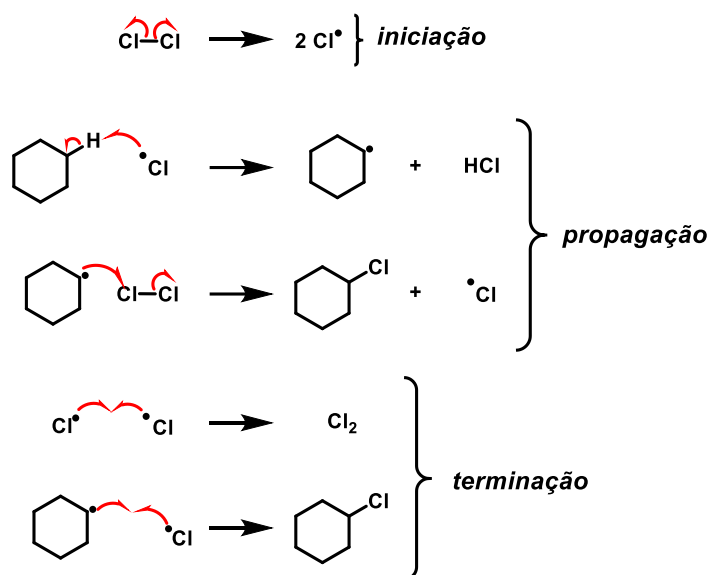
Adição de hidrácidos em olefinas na presença de iniciadores radicais:



Mecanismo:

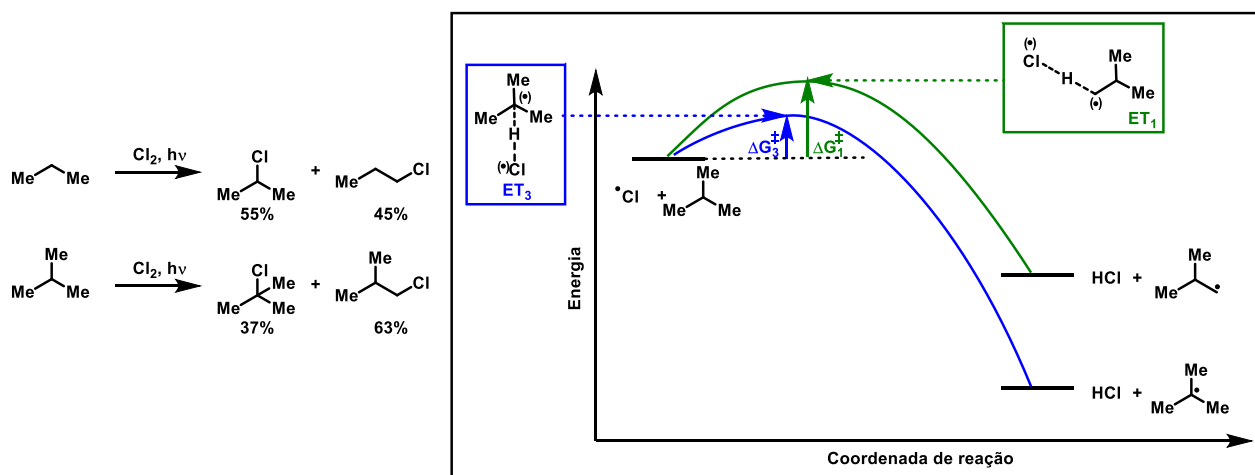


Cloração de alcanos :



Regiosseletividade: depende da estabilidade do radical formado, bem como das forças das ligações quebrada e formada.

No caso da cloração do propano e do isobutano, observe que não necessariamente o radical mais estável irá explicar a formação do produto majoritário:

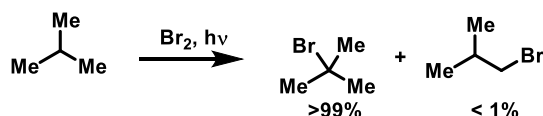


No caso da cloração, temos que a abstração do hidrogênio do alcano para produzir o radical alquila correspondente é exergônica. Nesse caso, a barreira de energia associada à formação do radical primário não difere muito da formação do radical secundário, porque os estados de transição correspondentes são precoces (de acordo com o postulado de Hammond). Assim, a quantidade de cloreto primário é semelhante à terciário.

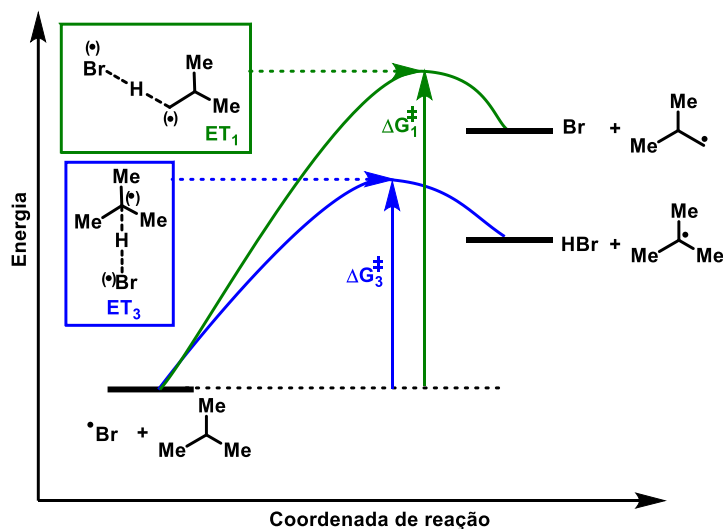
Postulado de Hammond

Em um diagrama de energia, uma pequena variação de energia corresponde a uma pequena variação estrutural. Consequentemente, grandes variações de energia estão associadas a grandes variações estruturais.

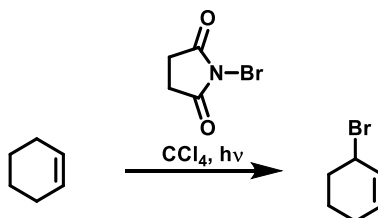
Bromação de alcanos:



A bromação radicalar de alcanos é bem mais seletiva do que clorações. A razão para isso é que a etapa de abstração de hidrogênio nesse caso é endergônica. Assim, os estados de transição envolvidos são mais diferenciados, o que corresponde a uma seletividade pronunciada em favor do radical terciário frente a um radical secundário.

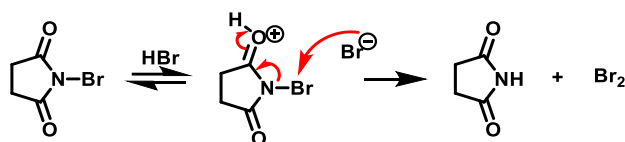


Bromação alílica (Reação de Wohl-Ziegler):

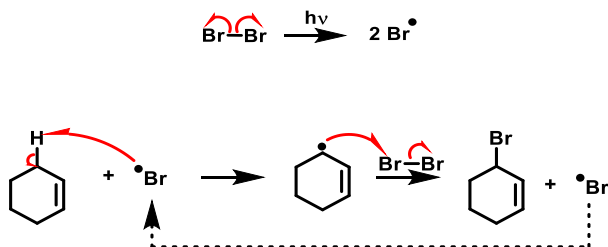


Mecanismo:

Traços de HBr sempre estão presentes em recipientes contendo NBS, devido a sua hidrólise com a umidade do ar. A reação de HBr com NBS produz consequentemente Br_2



O Br_2 produzido sofre homólise sobre a ação de luz, assim fornecendo os radicais correspondentes



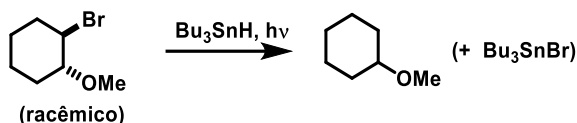
Observe que se Br_2 fosse empregado diretamente nessa reação, teríamos a competição com a reação iônica de dibromação de olefinas (via um intermediário bromônio, que é aberto pelo ataque nucleofílico de um íon brometo, como visto anteriormente). A energia de dissociação de uma ligação C-H alílica do ciclohexeno é de *ca.* 84 kcal.mol^{-1} . A fraqueza dessa ligação explica a facilidade da abstração de hidrogênio. Em adição, a geração de um radical alila é estabilizado por ressonância. CCl_4 é um solvente importante nessa reação pois é apolar. Assim, NBS é pouco solúvel, o que permite manter a baixa concentração de reagente no meio reacional. Por outro lado, o subproduto succinimida é insolúvel em CCl_4 . Consequentemente, quando há solido flutuando na interface sinaliza o final da reação.

A energia de dissociação de uma ligação (do inglês: BDE, «bond dissociation energy») apresenta uma forte correlação com a estabilidade dos radicais gerados (e não com a acidez ou força da ligação analisada!) Logo, quanto menor a energia de dissociação de uma dada ligação, mais estável será o radical gerado. Por exemplo $BDE_{O-H}(H_2O) \approx 110 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $BDE_{C-H}(^tBuH) \approx 93 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (observe que esses valores seguem o oposto da tendência observada quando comparamos os pK_a 's associados a essas ligações)

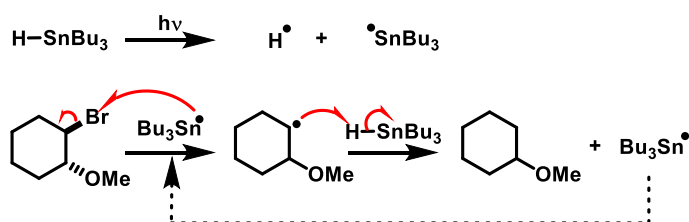
Deshalogenação empregando Bu_3SnH :

É possível reduzir ligações C-X (X = halogênio) para ligações C-H empregando Bu_3SnH como fonte de hidreto.

Por exemplo:

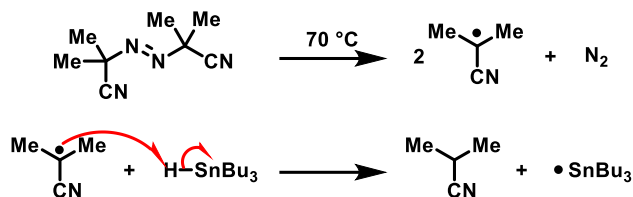


Mecanismo:



A geração do radical $\bullet SnBu_3$ pode ser promovida pela ação de um iniciador radicalar, como AIBN ou ROOR.

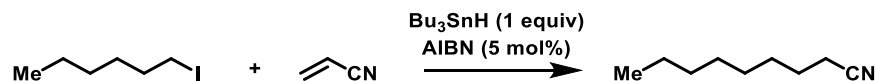
Por exemplo, se AIBN é empregado, temos:



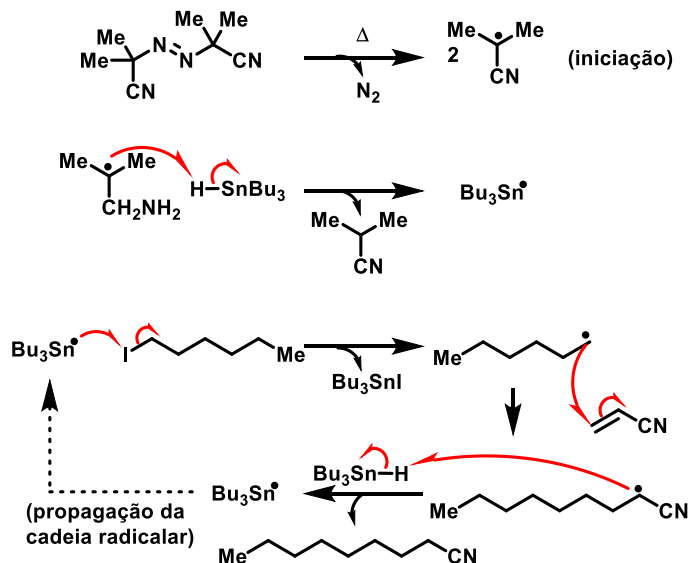
Formação de Ligações C-C com Radicais:

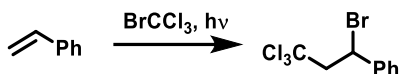
Durante o último século, grande parte da literatura química envolvendo transformações radicalares baseou-se no uso de Bu_3SnH . Entretanto, hoje, tecnologias mais modernas evitam o uso de reagente tóxicos à base de estanho, sendo assim baseadas em estratégias mais benignas ao experimentalista e ao meio ambiente, tais como a combinação $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$, e catálise fotoredox.

Exs.:

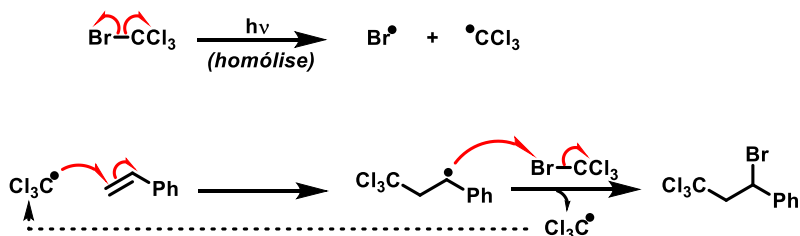


Mecanismo:





Mecanismo:



Fatores importantes a ser considerados em uma cadeia radicalar:

→ **Força das ligações:** Por exemplo, Br-CCl₃ é mais fraca que $\text{R}^1\text{-CH(Br)-R}^2$, $\text{Cl}_3\text{C}^\bullet$ é muito estável devido à presença de 3 Cl. Ligações C-H (~ 418 kJ.mol⁻¹) são mais fortes do que Sn-H (~ 308 kJ.mol⁻¹), e Sn-Br (~ 552 kJ.mol⁻¹) são mais fortes do que C-Br (~ 280 kJ.mol⁻¹). Portanto a formação de produtos com ligações mais fortes serve de uma força motriz termodinâmica para cada uma das etapas elementares ocorrer.

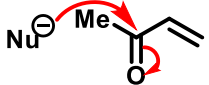
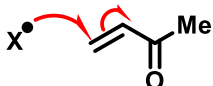

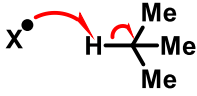
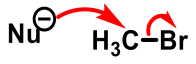
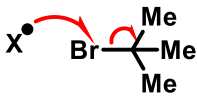
→ **Efeitos da concentração:** R^\bullet abstrai H de Bu₃SnH. Portanto, Bu₃SnH deve ser mantido em baixa concentração para garantir que R^\bullet se adicione em $\text{CH}_2\text{=CN}$ antes de ser reduzido por Bu₃SnH. Dessa maneira, frequentemente Bu₃SnH é adicionado lentamente à reação, tipicamente empregando uma bomba de seringa.

→ **Efeitos de orbitais de fronteira:**

Radicais eletrofílicos possuem sua SOMO de baixa energia: possuem a tendência a receber um elétron. Isso ocorre tipicamente em radicais formados α a um grupo retirador de elétrons (EWG).

Radicais nucleofílicos possuem sua SOMO de alta energia: possuem tendência a doar um electron. Isso ocorre tipicamente em radicais α a um grupo doador de electrons (EDG).

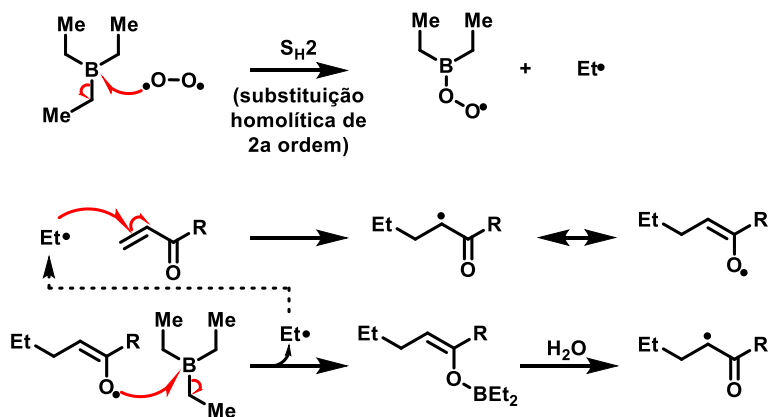
Reatividade Iônica vs Radicalar

IÔNICA	RADICALAR
	
	
	

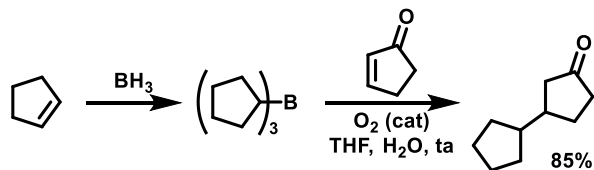
Radicais são espécies moles: suas reações são motivadas não pela densidade de carga sobre um átomo, mas pela força das ligações sendo atacadas e os coeficientes e energias dos orbitais de fronteira.

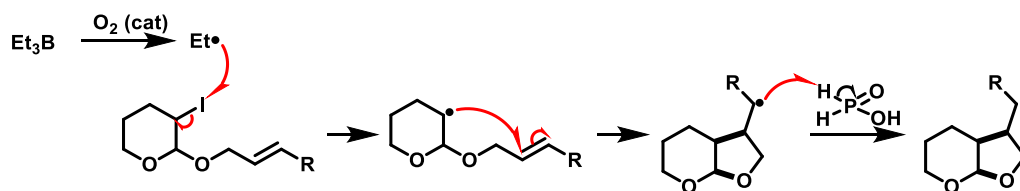
Por exemplo, O-H e C=O não são atacados por radicais, pois são ligações fortes. Rádicaís preferem atacar ligações C-H.

Formação de radicais alquila à partir de boranas e oxigênio

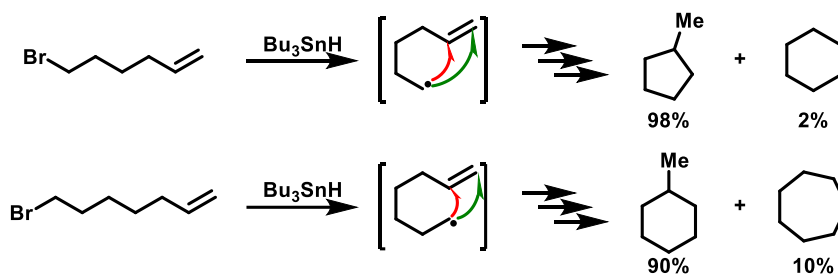


Exs.:





Ciclizações radiculares favorecem a formação de ciclos a 5 membros



Processos intramoleculares são facilitados. Reações entre radicais nucleofílicos e olefinas ricas em elétrons são possíveis. As *regras de Baldwin* preveem a tendência de ciclizações em processos iônicos e radiculares. Entretanto, exceções existem (por exemplo em reações envolvendo cátions e átomos da 3ª linha da T.P., como S).

Em 1976, Jack Baldwin⁴ discutiu as velocidades relativas em processos de fechamento de anel de vários tipos. Essas regras não servem para avaliar a probabilidade absoluta para esses fechamentos ocorrerem, mas servem de guia para a probabilidade relativa de um processo ocorrer quando em competição potencial com outro.

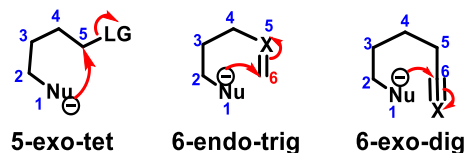
Nomenclatura:

Uma nomenclatura usando 3 descritores *n*-(endo ou exo)-(dig ou trig ou tet) é empregada para nomear o processo de ciclização. O primeiro descriptor, *n*, diz respeito ao tamanho (em número de átomos) do ciclo formado. O segundo descriptor, que deve ser escolhido entre endo ou exo, serve para dizer se a ligação quebrada durante o processo se localiza no interior do ciclo (endo) ou na parte exterior (exo). O terceiro descriptor deve ser escolhido entre três opções: tet, trig

⁴ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18, 734-736.

ou dig e dizem respeito a geometria assumida pelo átomo atacado. No caso de um C-sp³, o processo é tet (de tetraédrico), no caso de um C-sp², o processo é trig (de trigonal), e no caso de um C-sp, o processo é dig (de digonal).

Exs.:



Regras de Baldwin:

	3		4		5		6		7	
tipo	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>
<i>tet</i>	S	-	S		S	N	S	N	S	N
<i>trig</i>	S	N	S	N	S	N	S	S	S	S
<i>dig</i>	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S

S = Sim, N = Não

As regras de Baldwin foram propostas a partir da observação que o recobrimento orbitalar necessário para a formação de ligações favorece apenas certas combinações de tamanhos de ciclos e parametros *exo*, *endo*, *dig*, *trig*, *tet*. Essas regras se aplicam em geral quando o nucleófilo pode se aproximar das ligações consideradas a partir de seu angulo ideal. Esses ângulos são 180° (*cf.* inversão de Walden) para reações *exo-tet*, 109° (*cf.* Bürgi-Dunitz) para reações *exo-trig* e 120° para reações *endo-dig*.