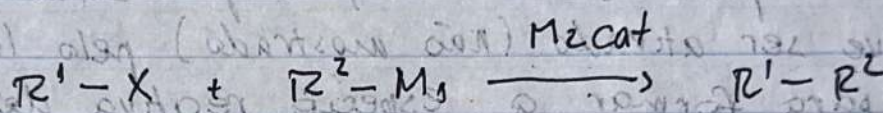


1) Reações de acoplamento cruzado

As reações de acoplamento cruzado representam uma das estratégias mais utilizadas para formação de ligações C-C. Possuem papel fundamental para ciência, sendo amplamente utilizadas p/ obtenção de moléculas bioativas e fármacos.

De forma geral, consistem em uma reação entre um haleto ou triflato orgânico e uma espécie organometálica catalisada por um metal, geralmente paládio.



~~R¹ = haleto/triflato~~

R¹ = arila, vinila ou alquila sem hidrogênio β

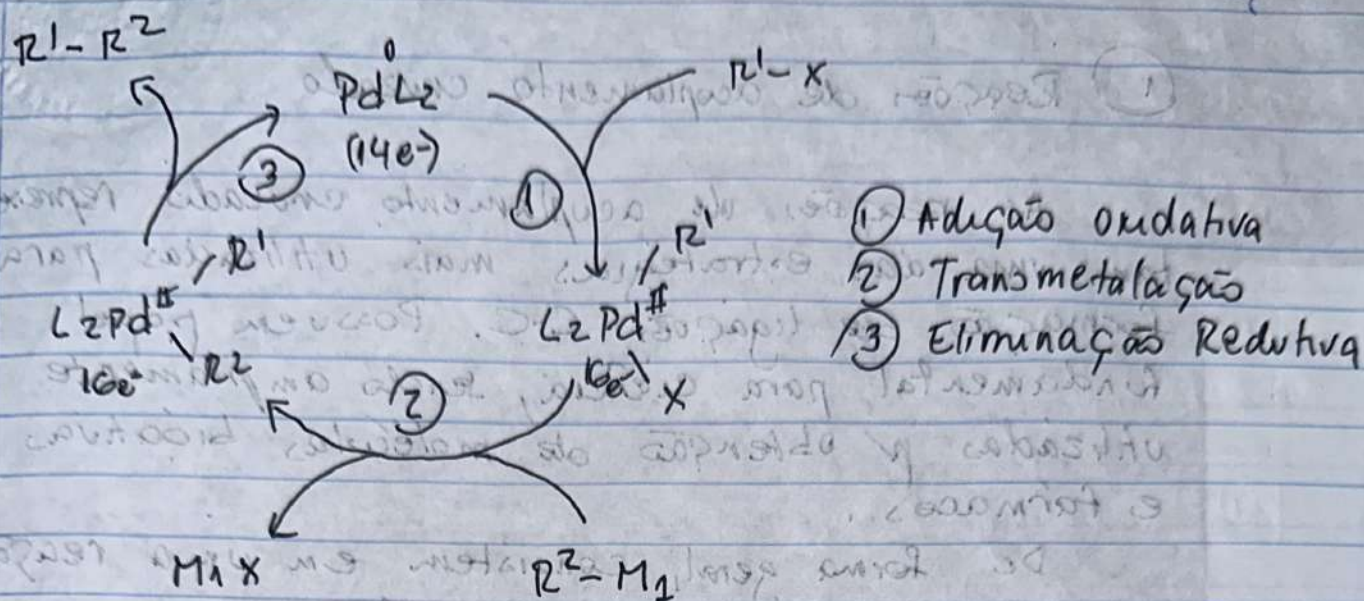
R² = ídem

M₁ = variados metais como Zn, Sn, B, ...

M₂ = Pd, Ni, ...

A versão catalítica dessas reações foi desenvolvida a partir da década de 1970 a partir dos trabalhos seminais de Heck. O sucesso e atual prevalência do paládio como metal utilizado como catalisador se deve à facilidade do metal em se oxidar e reduzir (Pd(II) e Pd(0)), permitindo seu uso em quantidades catalíticas.

O ciclo catalítico das reações, envolvendo acoplamento cruzado com paládio possui três reações principais: a adição oxidativa, transmetalacão e eliminação redutiva, conforme mostrado:



Em um primeiro momento, o pré-catalisador de Pd deve ser ativado (não mostrado) pelo ligante ou base para formar a espécie reativa de Pd(0) de 14e⁻. Em seguida, esse complexo reage com o haleto/triflato orgânico e sofre uma adição oxidativa, passando a possuir 16e⁻ e número de oxidação +2. De forma geral, triflatos e haletos mais polarizáveis com iodo e bromo favorecem a adição oxidativa.

A segunda etapa, é a transmetalização. Aqui o complexo de Pd(II) troca de ligantes com o composto organometálico. A chave para o sucesso dessa etapa está na eletronegatividade do metal (M_1) utilizado para formar o composto organometálico. O ligante R^2 troca de metal M_1 para o Pd, se esse metal for menos eletronegativo que o Pd, uma vez que o Pd possui eletronegatividade semelhante ao carbono, um metal mole, forma uma ligação mais estável.

Dessa forma, foram sendo desenvolvidas reações de acoplamento com diferentes metais, e cada uma levou o nome do seu inventor.

Negishi trabalhou com organozinco, Stille com organoestanho, Suzuki com organoboro, por exemplo. Todos com eletronegatividades menores do que a do paládio.

A última etapa corresponde à eliminação redutiva, na qual o $Pd(II)$ irá ser reduzido a $Pd(0)$, reiniciando o ciclo e a nova ligação carbono-carbono será formada entre R^1-R^2 . Vale destacar a importância do emprego de ligantes volumosos como facilitadores desta etapa.

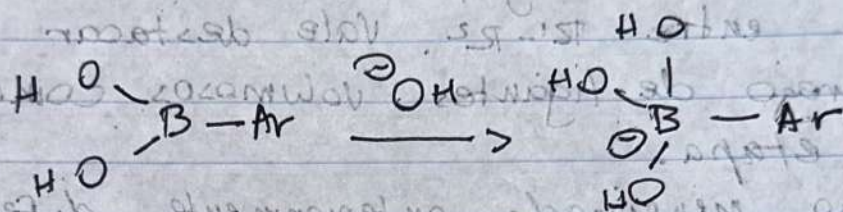
Como mencionado anteriormente, diferentes compostos organometálicos podem ser empregados. No entanto, buscas na literatura evidenciam a prevalência das reações de acoplamento de Suzuki sobre as demais reações de acoplamento cruzado, em número de aplicações e trabalhos publicados.

Podemos discutir algumas das razões pela preferência dos químicos sintéticos em empregar reações de acoplamento com compostos organometálicos de boro.

Estabilidade ao ar e à umidade são duas vantagens muito importantes na comparação com os compostos de zinco (Negishi) e estanho (Stille). Os compostos de estanho, por exemplo, apresentam dificuldades de purificação e sérios problemas de toxicidade, o que inviabiliza em grande parte suas aplicações farmacêuticas. Os compostos de boro, por outro lado, são facilmente removidos na água como resíduos inorgânicos, além de não serem tóxicos.

Dessa forma, seu uso, somado à facilidade de preparo, se tornou universalizado, desde a academia à indústria.

Vale destacar que o boro é, comparado ao zinco e estanho o metal mais eletonegativo. Dessa forma, para garantir uma etapa de transmetalização eficiente, o uso de base é obrigatório. Assim os ácidos ou ésteres borônicos são transformados nos boronatos correspondentes.



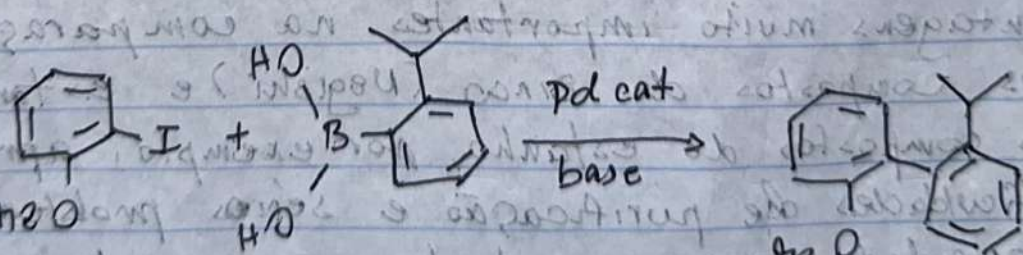
ácido

boronato

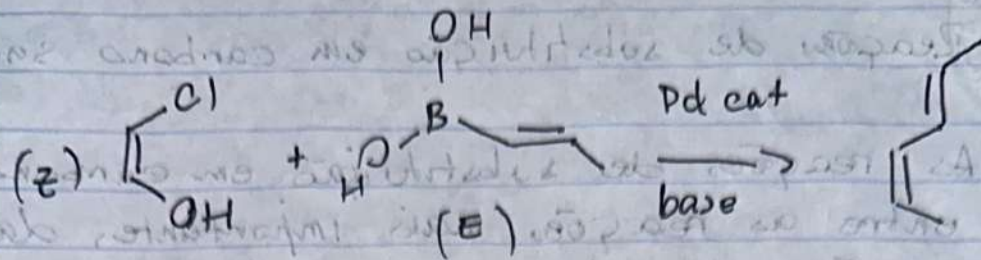
borônico

(espécie ativada que participa da transmetalização)

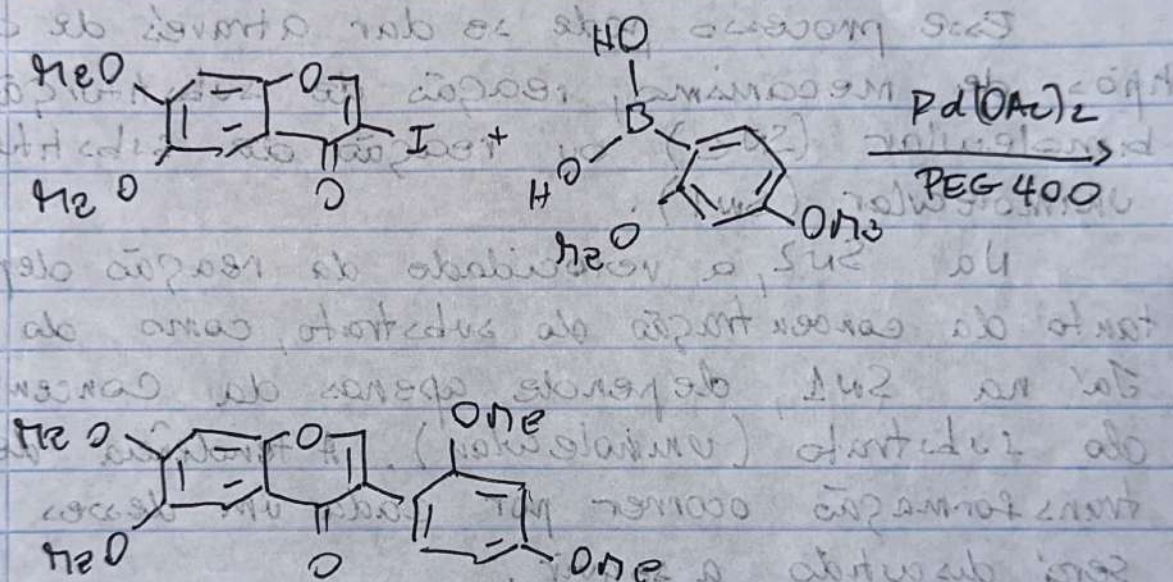
Existem autores que propõe uma ativação diferente por parte da base, a partir da formação de um complexo de oxo-Pd. Diversas são as aplicações, desta reação de acoplamento. Cabe destacar alguns casos:



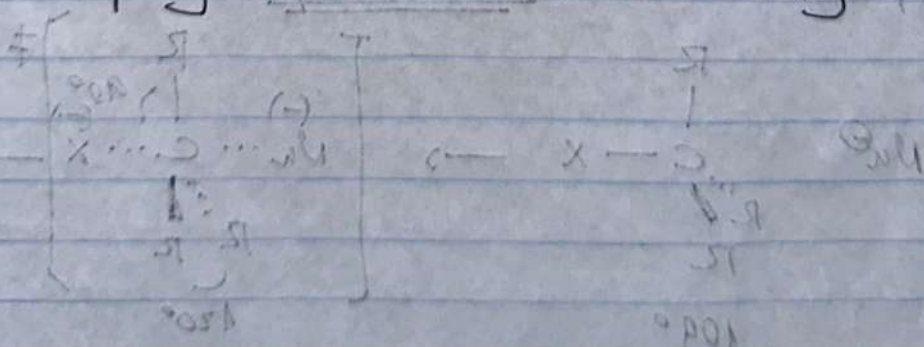
Acoplamento entre grupos de grande demanda estérica.



Compatibilidade com grupos funcionais, sem a necessidade do emprego de grupos de proteção. Como os mecanismos das etapas do ciclo catalítico são concertados, a geometria das ligações duplas é mantida.

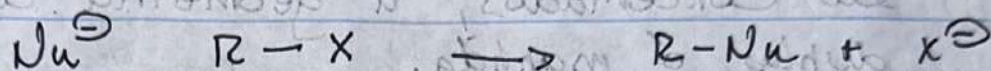


Síntese de produtos naturais, como a isoflavona mostrada, em um protocolo sem emprego de resinas como ligante.



3 Reações de substituição em carbono saturado

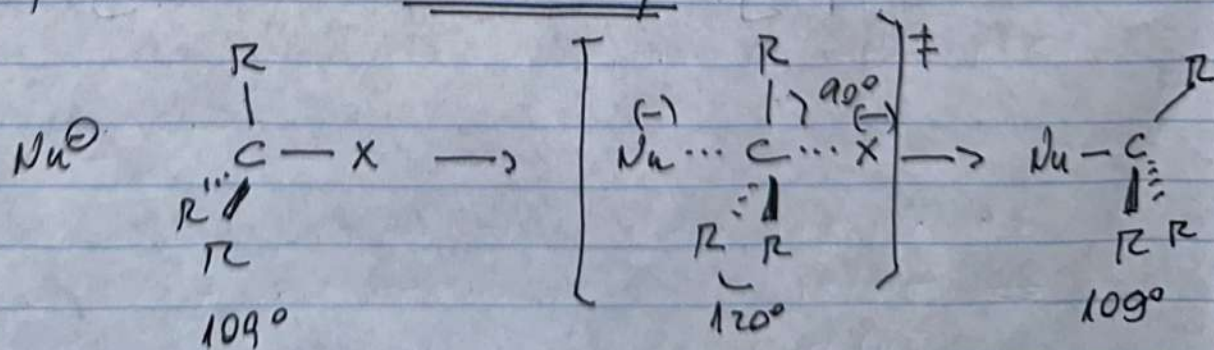
As reações de substituição em carbono saturado estão entre as reações mais importantes da química orgânica. Formalmente, um nucleófilo substitui um dos grupos ligados ao carbono sp^3 (substrato), o grupo abandonador.



Esse processo pode se dar através de dois tipos de mecanismos, reação de substituição bimolecular ($SN2$) ou reação de substituição unimolecular ($SN1$).

Na $SN2$, a velocidade da reação depende tanto da concentração do substrato, como do nucleófilo. Já na $SN1$, depende apenas da concentração do substrato (unimolecular). A tendência de uma transformação ocorrer por cada um desses mecanismos, será discutido a seguir.

Com base nas determinações cinéticas, a reação de $SN2$ deve se proceder de tal forma que o substrato e o nucleófilo estejam presentes no estado de transição, em uma única etapa:

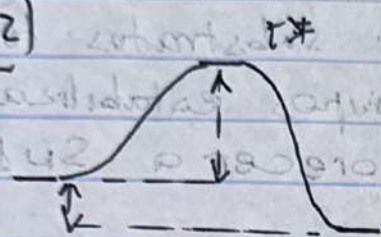


$R = H, \text{alquil}, \dots$

inversão
configuração

Nessa reação em uma única etapa, o estado de transição é pentacoordenado, a medida que a ligação com o nucleófilo é formada, a ligação com o grupo abandonador é rompida. Dessa forma, temos um estado de transição, cuja energia será sensível ao volume dos substituintes, dada a geometria bipirâmide trigonal.

SN2

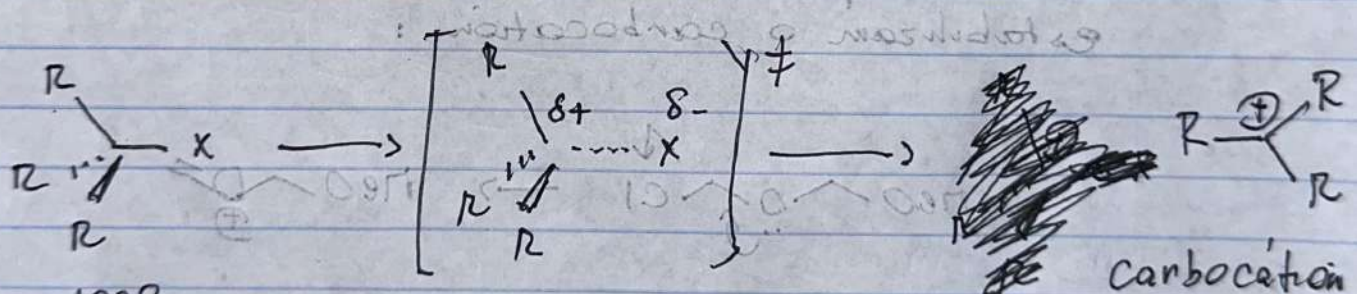


TS

reação TS ponto médio

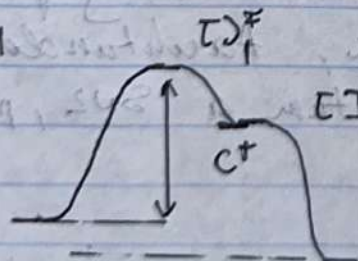
sensível ao volume dos reagentes

Já a reação SN1, depende apenas da concentração do substrato. Isso significa que apenas o substrato está presente no estado de transição de maior energia, devendo ocorrer em mais de uma etapa, com formação de um intermediário, o carbocátion.



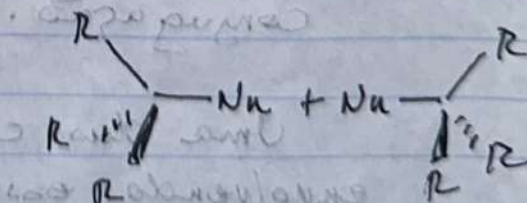
log₀

SN1



TS_1

TS_2

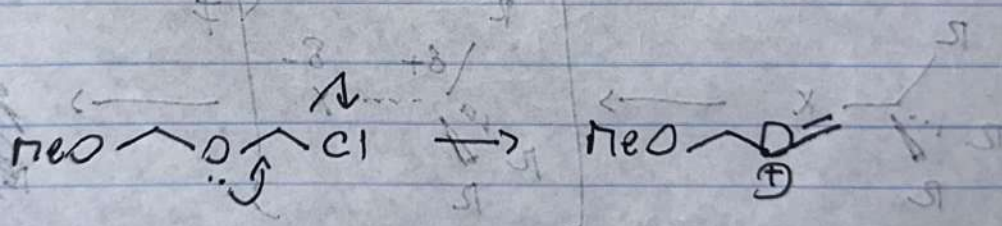


A segunda etapa, de menor energia de ativação correspondência ao ataque do nucleófilo.

8-16

Diferentemente da $SN2$, temos na $SN1$ um alívio da tensão entre os substituintes no estado de transição, dessa forma a reação em onde $SN1$ não é sensível ao volume. Esta diferenciação foi realizada pois o tipo de substrato é o fator mais importante p/ definir o mecanismo via $SN1$ ou $SN2$. Devido à formação de um intermediário carregado de grande energia apenas substratos terciários ou substituídos com grupos estabilizadores da carga negativa irão favorecer a $SN1$.

Substratos $SN2$: primário > secundário > terciário
Substratos terciários, $SN2$ estabilizam a formação do carbocátion pelo efeito de hiperconjugação das ligações $C-H$ ou $C-C$. Grupos doadores de elétrons também estabilizam o carbocátion:



Grupos alila e benzila: esses grupos estabilizam os carbocátion, facilitando a $SN1$, mas também facilitam a $SN2$, por conjugação.

Uma das características mais importantes envolvendo esses mecanismos se refere às configurações estereoquímicas dos produtos obtidos. A

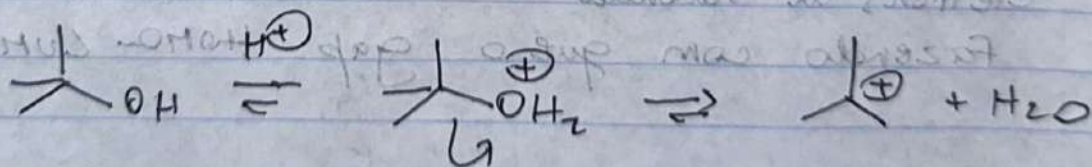
11

Na S_N2 o ataque se dá no orbital σ^* da ligação $C-X$, como resultado, a reação é estereoespecífica, e o produto formado apresenta inversão de configuração.

Já a S_N1 passa por um intermediário planar, e o ataque do nucleófilo abaixo ou acima desse plano resulta em uma mistura racêmica.

Há casos onde esses cenários não são observados. Reações de S_N2 podem ocorrer com retenção de configuração através da participação de um grupo vizinho no substrato. Já reações de S_N1 podem gerar produtos enantiomericamente enriquecidos através da formação de par iônico íntimo, com solventes de baixa solvatação.

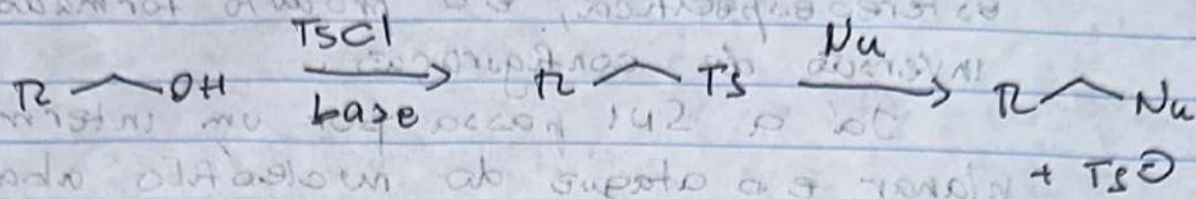
Os grupos abandonadores são de extrema importância nos dois mecanismos. Em geral o melhor grupo abandonador é aquele que forma uma base estável. Motivo pelo qual os haletos são tão empregados. No entanto, em muitos casos os substratos precisam ser ativados a fim de apresentarem melhores grupos abandonadores.



Alcoóis podem ser ativados por ácidos próticos, favorecendo a formação de um carbocátion ao gerar água como grupo abandonador.

10-16

Al podem ser ativadas por grupos mesíatos e tosilatos com favorecendo a saída.



Os nucleófilos são mais importantes para a análise da S_N2 . Na S_N1 , de forma geral, o próprio solvente da reação pode atuar como nucleófilo, reações chamadas de solólise.

Dessa forma, nucleófilos carregados são mais nucleofílicos que os neutros. Ao analisar ~~substratos~~ diferentes nucleófilos, no mesmo período, as nucleofilicidades correspondem às basicidades e assim os valores de pK_a podem ser utilizados como guia.

No entanto, como visto anteriormente, as reações de S_N2 são fortemente estereoespecíficas e dependem dos orbitais envolvidos. Pode-se afirmar que são controladas pelo termo orbital na equação de Klopman-Salem. Assim, ao analisar nucleófilos de períodos diferentes, deve-se considerar a polarizabilidade como propriedade importante.

Nucleófilos de maior polarizabilidade apresentam seus elétrons de valência em orbitais de maior energia, fazendo com que o gap HOMO-LUMO seja menor.

" PhO^- prior nucleófilo PhS^- , embora seja mais básico"

O solvente é outro fator que influencia as reações de substituição. No caso da S_N2 , solventes polares apróticos são considerados ideais por não solvatarem os nucleófilos, cuja concentração influencia a velocidade da reação. Quando as reações de S_N1 e S_N2 empregam reagentes de partida neutros, um aumento de concentração de cargas é observado ~~em~~ no estado de transição em relação aos materiais de partida. Nesses casos, um aumento da polaridade do solvente empregado possui grande impacto, no aumento da velocidade dessas reações. A estabilização dos reagentes, no caso de reagentes carregados, faz com que o aumento da polaridade dos solventes ~~não seja tão pro~~ tenha um efeito significativo sobre a velocidade da reação.

12-16

O solvente de outro lado que influencia a velocidade de substituição. No caso da $\text{S}_{\text{N}}2$, solventes polares aproticos são considerados ideais por não solvatarem os nucleófilos, e a concentração de nucleófilos de reação. Quando os reagentes de $\text{S}_{\text{N}}2$ e $\text{S}_{\text{N}}1$ estiverem presentes em partes iguais, um aumento da concentração de reagentes é observado em ambas as partes. Nos casos em que a reação é controlada por etapas, um aumento da polaridade do solvente empurra para grandes impactos, no aumento da velocidade da reação. A estabilidade das espécies intermediárias, no caso de reagentes complexos, tem que o aumento da polaridade dos solventes não tem efeito significativo sobre a velocidade da reação.

llp

13-16

② Reações Ácido-Base em Química Orgânica

Desde as definições de ácidos e bases de Brønsted-Lowry até a expansão para a definição de Lewis, podemos analisar todas as reações sob a perspectiva de uma reação ácido-base.

Para Brønsted-Lowry, ácidos são definidos como espécies doadoras de prótons, enquanto as bases são as espéciesceptoras. O equilíbrio é deslocado para o sentido de formação das espécies mais estáveis, ácidos fracos.

Lewis expandiu esse conceito, definindo ácido como espécie com orbital disponível para receber elétrons, e base a espécie capaz de doar elétrons. Dessa maneira, Lewis incluiu os metais na definição de ácidos e bases.

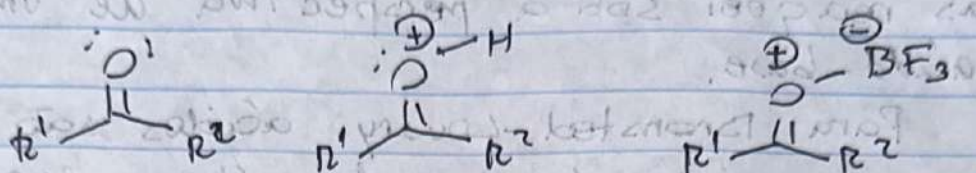
Na década de 1960, Pearson definiu o conceito de dureza e moleza de ácidos e bases. Para Pearson, ácidos duros reagem preferencialmente com bases duras, governados por interações eletrostáticas. Por outro lado, ácidos moles reagem preferencialmente com bases moles através de interações orbitais (menor gap HOMO-LUMO).

A dureza foi definida como a diferença entre a energia de ionização (energia HOMO) e a afinidade eletrônica (energia do LUMO).

$$\eta = \frac{I - A}{2}$$

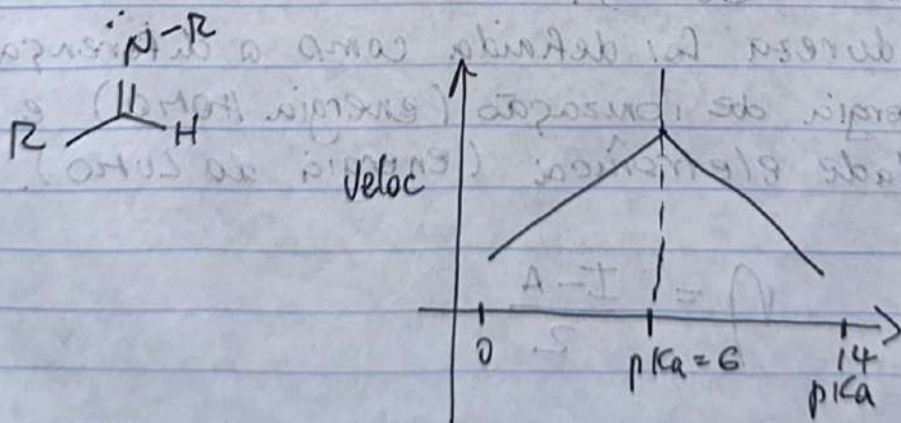
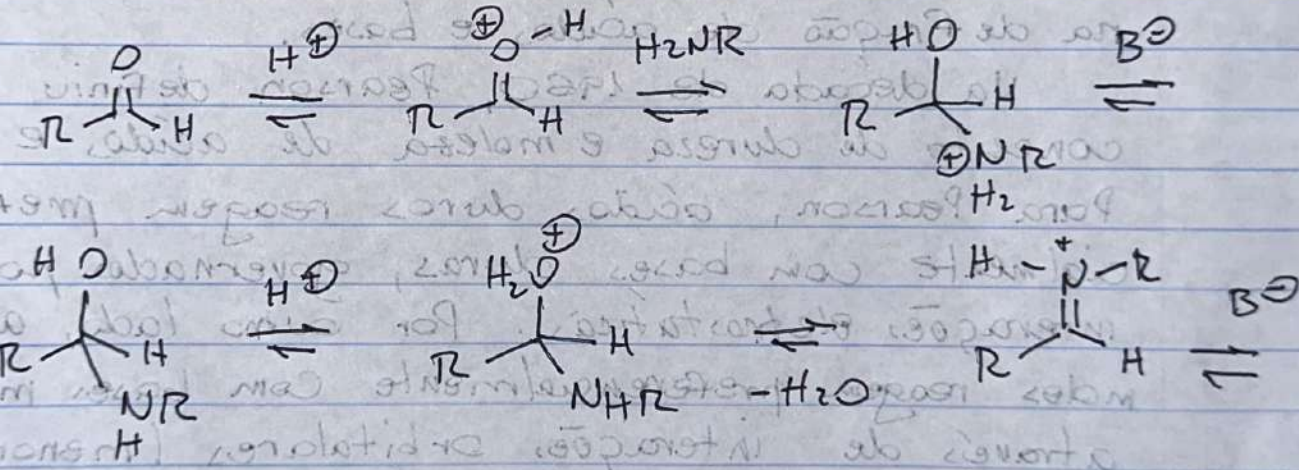
14-16

As implicações dessas três teorias podem ser observadas em toda a química orgânica. As reações de adição/substituição à carbonila são bons exemplos da aplicação de catalise ácido-base.



O grupo da carbonila ~~precisa~~ ~~se~~ tem sua energia reduzida tanto por ácidos de Brønsted quanto por ácidos de Lewis. ~~Assim como~~

A síntese de iminas é um exemplo interessante da influência da catálise ácido-base sobre a velocidade da reação.



A reação tem velocidade máxima em pH próximo da neutralidade $\sim$ pH 6. Este fato se deve à mudança da etapa lenta da reação com a variação de concentração dos íons H^+ e OH^- . Em pHs muito baixos a protonação do nucleófilo (amina) dificulta a reação. Já em pH muito básicos, a hidroxila não é protonada para ser eliminada na forma de água.

Ao considerar os conceitos de dureza e molaridade, a catálise ácido-base permite alcançar regioselectividade em diversas transformações.

Além disso, o emprego de ácidos de Lewis como metais com ligantes quirais abre todas as oportunidades para sínteses estereoseletivas

16-18

19

As principais características da estrutura da água são:

- A molécula de água é formada por um átomo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio.
- O oxigênio possui 8 prótons e 8 elétrons, enquanto o hidrogênio possui 1 próton e 1 elétron.
- A ligação entre os átomos é covalente, ou seja, os elétrons são compartilhados.
- A molécula de água é polar, ou seja, possui uma carga elétrica positiva no hidrogênio e uma carga elétrica negativa no oxigênio.
- A polaridade da molécula de água é responsável por suas propriedades físicas e químicas.
- A água é um líquido à temperatura ambiente.
- A água é um solvente universal.
- A água é essencial para a vida.