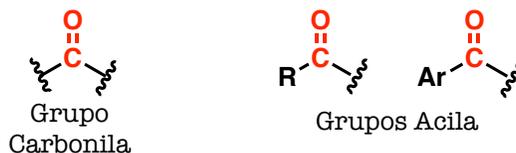


Adição Nucleofílica à Carbonila

Os compostos carbonilados, ou seja, compostos que contém o grupamento carbonila, podem ser divididos, grosseiramente, em duas principais classes quanto a reatividade. Isto ocorre, porque a natureza dos grupos ligados ao grupo acila influencia fortemente sua reatividade.



Classe I: Geralmente, não contém grupo que pode ser substituído, ou seja, não contém um grupo abandonador típico.

Exemplos: **Cetonas e Aldeídos (e seus derivados)**

Essa classe reage preferencialmente através do mecanismo de adição nucleofílica (mas outros mecanismos podem ocorrer!).

Classe II: Contém um grupo que pode ser substituído por um nucleófilo, ou seja, contém um grupo abandonador típico.

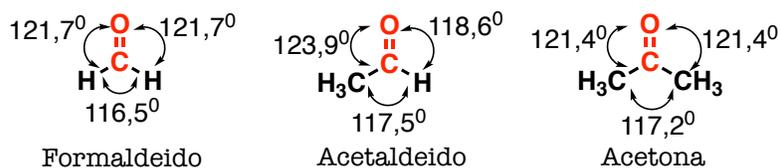
Exemplos: **Ác. Carboxílicos e derivados**

Essa classe reage preferencialmente através do mecanismo de substituição nucleofílica.

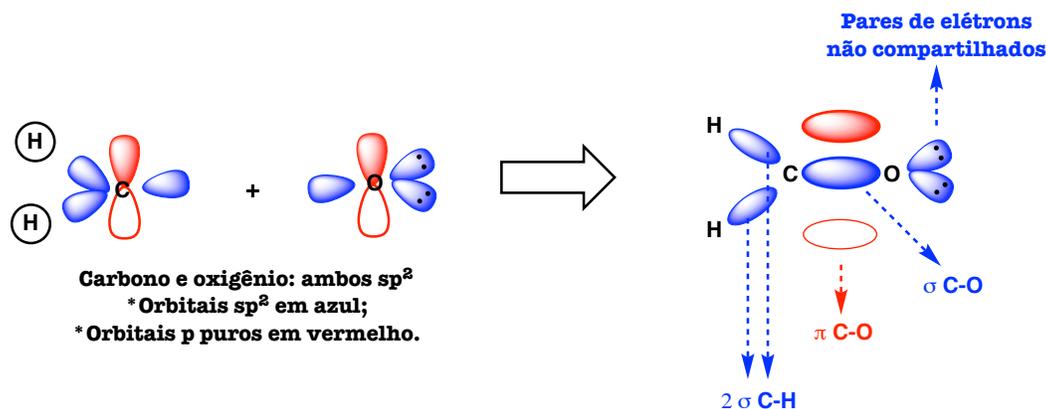
Nesta primeira parte do conteúdo sobre substâncias carboniladas dar-se-á destaque a Classe I, ou seja, Aldeídos e cetonas.

1. Estrutura do grupo carbonila em aldeídos, cetonas e derivados

O grupo funcional carbonila em aldeídos e cetonas é trigonal planar, ou seja, os átomos de carbono, seus substituintes diretos e o oxigênio são coplanares (ficam no mesmo plano) e, os ângulos R-C-O e H-C-O são aproximadamente 120° .

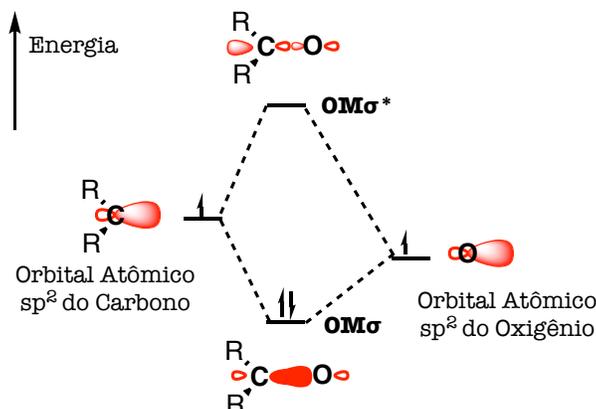


A ligação dupla C-O em aldeídos e cetonas é significativamente menor do que uma simples ligação C-O de álcoois e ésteres. O grupo carbonila faz com que cetonas e aldeídos sejam um pouco polares, com momento de dipolo substancialmente maior do que os correspondentes alquenos, por exemplo.

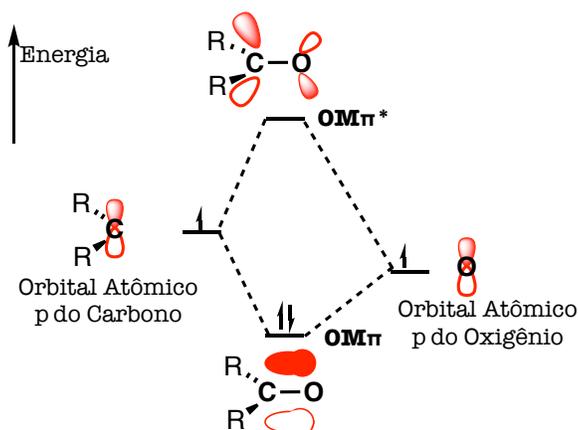


Para melhor se entender a estrutura do grupo carbonila, deve-se olhar para os orbitais moleculares formados para que esse grupo exista. A ligação σ é consequência da sobreposição frontal dos OAs (orbitais atômicos) sp^2 de carbono e oxigênio. Os dois elétrons da ligação ficam no OM_σ ligante e o antiligante fica vazio. O oxigênio mais eletronegativo contribui mais com OM_σ . Na verdade, o

$OM\sigma$ é maior próximo ao oxigênio (desenho no diagrama abaixo). O carbono contribui mais para o $OM\sigma^*$ e, esse orbital é maior próximo ao carbono.

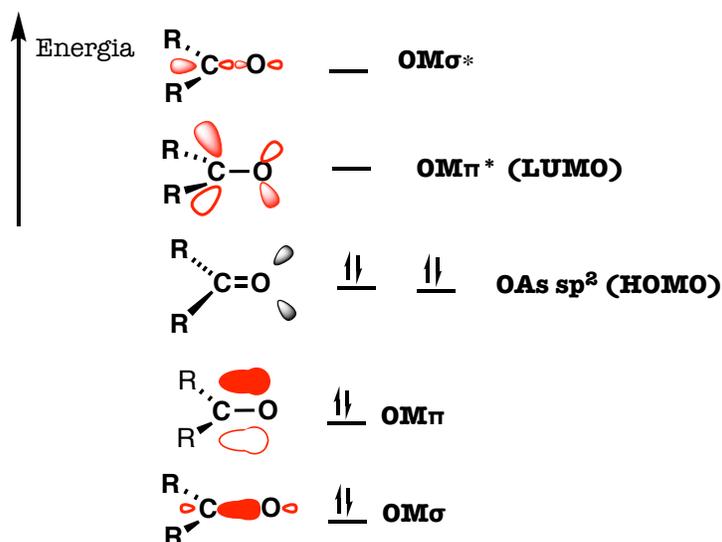


A ligação π forma-se através de sobreposição lateral dos OAs p puros de carbono e oxigênio. Novamente, os elétrons da ligação ficam no orbital molecular ligante e o antiligante fica vazio. Devido a maior contribuição do oxigênio ao $OM\pi$, esse é maior no oxigênio. O $OM\pi^*$ é maior no carbono que contribui mais com esse orbital.



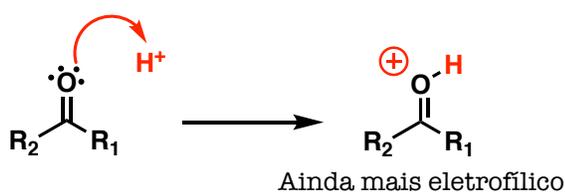
*** ATENÇÃO!** Se houver dúvidas sobre como são formados os orbitais moleculares, o material sobre orbitais moleculares deve ser revisado.

Abaixo pode ser observado um esquema com os orbitais da carbonila, em ordem de energia, incluindo os orbitais contendo pares de elétrons não compartilhados do oxigênio:



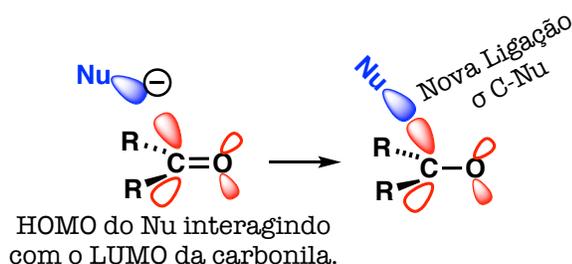
O LUMO da carbonila é o $OM\pi^*$. Esse orbital possui maior contribuição do carbono que é, portanto, o átomo eletrofílico. O ataque de um nucleófilo à carbonila ocorre na parte maior do $OM\pi^*$, ou seja, no carbono e, rompe a ligação π C-O.

A protonação da carbonila aumenta sua eletrofilicidade, pois baixa a energia do LUMO e aumenta a contribuição do carbono nesse orbital. A protonação ocorre no oxigênio através de seus pares de elétrons não compartilhados, que são o HOMO da carbonila.

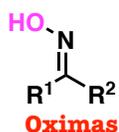
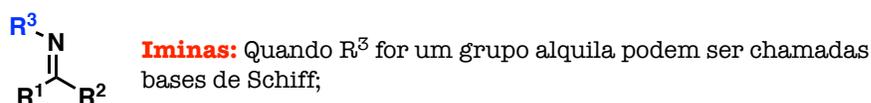


Como visto, reações de ataque de um nucleófilo (Nu) à carbonila ocorrem no carbono, que é centro eletrofílico da carbonila por possuir a maior

participação no LUMO. O Ataque de um Nu à carbonila ocorre em um ângulo de, aproximadamente, 107° em relação a ligação dupla C=O. Essa rota é chamada de **trajetória de Burgi-Dunitz** em homenagem aos autores do método cristalográfico que permitiu essa observação. Esse ângulo é o resultado do comprometimento entre a máxima sobreposição do HOMO do nucleófilo com o LUMO da C=O e, a mínima repulsão do HOMO do nucleófilo com a densidade eletrônica da ligação C=O.

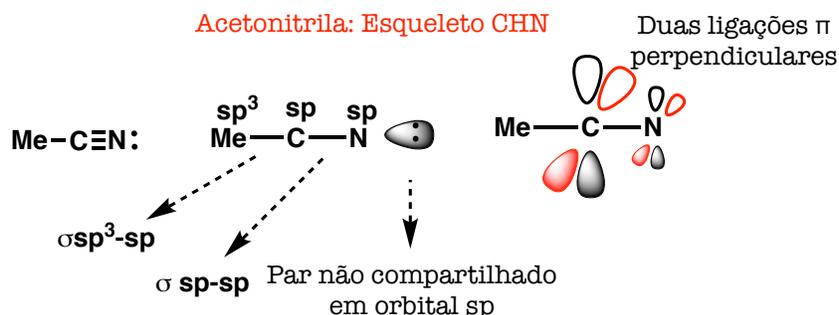


Compostos nitrogenados, derivados de cetonas e aldeídos, possuem também um carbono eletrofílico e um padrão similar para os orbitais moleculares da ligação C=N. Alguns derivados nitrogenados podem ser observados na figura abaixo.

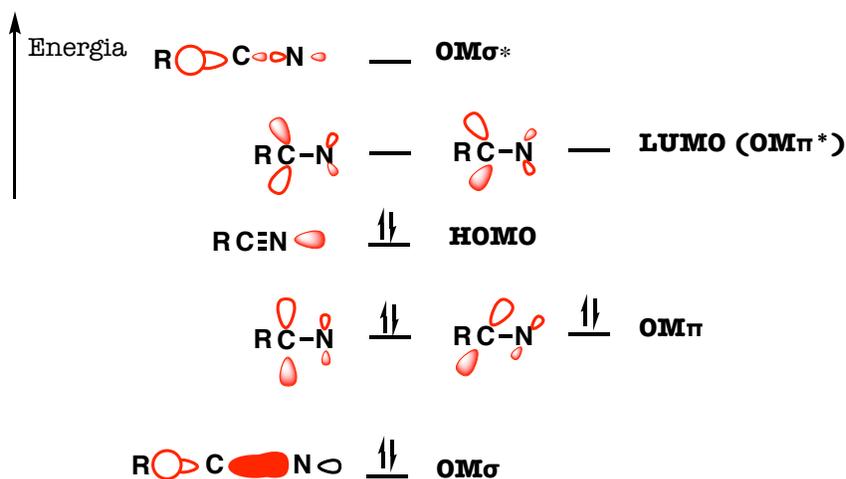


De acordo com a relação dos grupos podem ser E ou Z.

Outra classe nitrogenada que possui carbono eletrofilico são as nitrilas, que possuem uma ligação tripla entre carbono e nitrogênio.



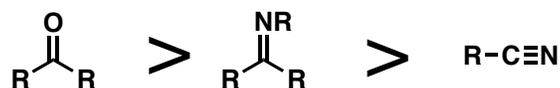
Os orbitais do grupo funcional CN de nitrilas podem ser observados abaixo.



2. Visão geral da reatividade de cetonas, aldeídos e derivados

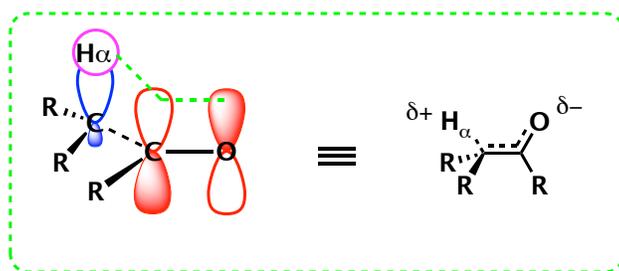
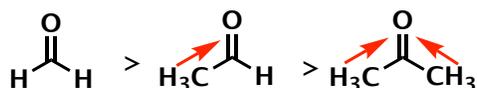
Cetonas e aldeídos são mais eletrofilicos do que seus derivados nitrogenados, pois o oxigênio, por ser mais eletronegativo, deixa o LUMO com menor energia.

Reatividade frente a Nucleófilos

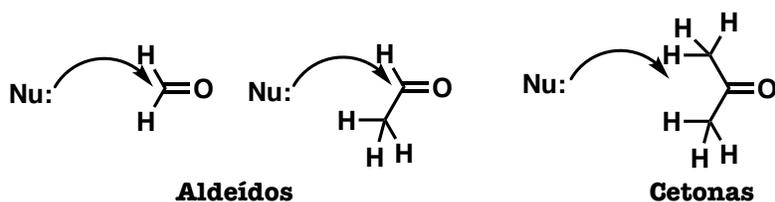


Quando se compara aldeídos e cetonas, os primeiros são, de maneira geral, mais eletrofílicos devidos a **razões eletrônicas e estéreas**. Aldeídos possuem somente um ou nenhum (caso do formaldeído - HC(O)H) grupos alquila doadores de elétrons ligados a carbonila, enquanto cetonas possuem dois grupos doadores o que diminui a eletrofílicoidade associada. Os grupos alquilas doam elétrons mais fortemente do que o hidrogênio. Portanto, quanto mais substituída a carbonila, menor a deficiência eletrônica do átomo de carbono. Em termos de estado de transição, tal efeito desfavorece a reação entalpicamente, pois carbonos menos eletrofílicos estabelecem ligações mais fracas com o nucleófilo.

Ordem de eletrofílicoidade



Além disso, por possuir mais grupos alquila, o efeito estéreo também afeta o ataque de um nucleófilo à carbonila.



Tanto a velocidade quanto a posição do equilíbrio, em reações de adição nucleofílica a aldeídos e cetonas, são fortemente afetadas pelos substituintes ligados ao carbono da carbonila. Por exemplo, em condições de controle cinético,

a adição de nucleófilos ao formaldeído é mais rápida do que ao acetaldeído e, esta é mais rápida do que a adição em acetona. Em condições termodinâmicas, a constante de equilíbrio da adição nucleofílica é mais favorável para o formaldeído, diminuindo quando se caminha na direção do acetaldeído e da acetona. Assim, a substituição dos átomos de hidrogênio do formaldeído por grupos metila desfavorece a adição nucleofílica tanto sob controle cinético quanto termodinâmico.

Além disto, no produto formado o carbono é tetraédrico (como será visto na sequência) e, quanto maior o volume dos substituintes, maior o congestionamento ao redor do carbono e, mais fraca a ligação C-Nu. Esse fato afeta o deslocamento do equilíbrio.

Efeitos eletrônicos oriundos da presença de grupos insaturados, como grupos arila (exemplo: fenila), ligados diretamente ao grupo carbonila também são importantes. A natureza deste efeito está ligada principalmente à participação de estruturas canônicas nas quais o anel aromático doa elétrons para o grupo carbonila e, como resultado, atenua a deficiência eletrônica do carbono da carbonila. Adicionalmente, o maior volume do grupo fenila em relação a metila também desfavorece a adição nucleofílica.

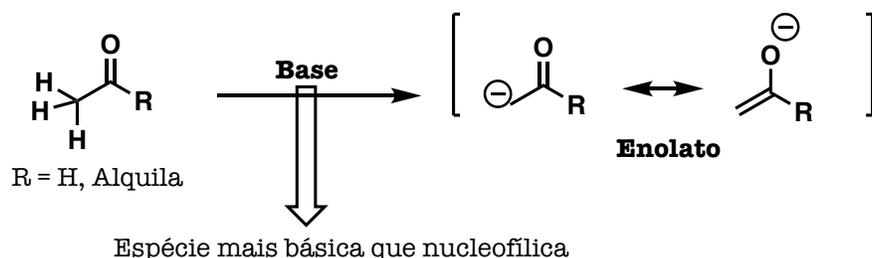
Outra faceta importante da reatividade de grupos carbonilados ou grupos derivados é a basicidade do heteroátomo que faz a dupla ligação com o carbono. Como já citado, a protonação do oxigênio da carbonila deixa a carbonila mais eletrofílica. A protonação ocorre utilizando os elétrons não compartilhados do oxigênio, que são o HOMO da carbonila. Para iminas e nitrilas, o nitrogênio é o átomo a ser protonado. Como o átomo de nitrogênio é menos eletronegativo do que o oxigênio, seu par de elétrons não compartilhado está mais disponível para protonação. Sendo assim, iminas e nitrilas são mais básicas do que aldeídos e cetonas. Em uma comparação entre iminas e nitrilas, iminas são mais básicas por possuírem um nitrogênio hibridizado sp^2 , que é menos eletronegativo do que o nitrogênio sp de nitrilas.

Basicidade (facilidade de protonação usando os pares de elétrons não compartilhados)



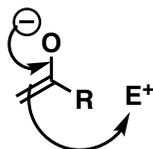
A acidez do hidrogênio α à carbonila também é importante em alguns casos. O hidrogênio ligado ao carbono vizinho ($\text{C}\alpha$) de uma carbonila (ou grupo derivado) é ácido, pois sua abstração leva a uma base conjugada com possibilidade de deslocalização da carga negativa. Para aldeídos e cetonas, a espécie formada chama-se enolato, para iminas aza-enolato.

Claro que a espécie utilizada para abstração do próton deve ser mais básica do que nucleofílica, caso contrário um ataque nucleofílico à carbonila pode ocorrer.



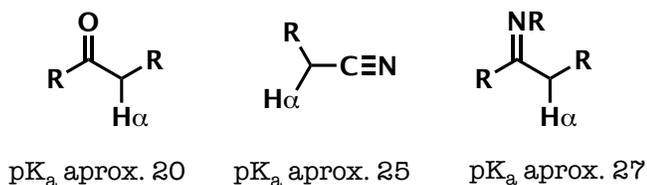
Os enolatos ou aza-enolatos são nucleófilos em potencial. São nucleofílicos no carbono α . Reações que utilizam essas espécies como nucleófilos serão vistas mais adiante, em outro material.

Enolato: age como Nucleófilo:



Os valores de pK_a médios para aldeídos, cetonas e seus derivados podem ser observados abaixo.

Acidez do H α



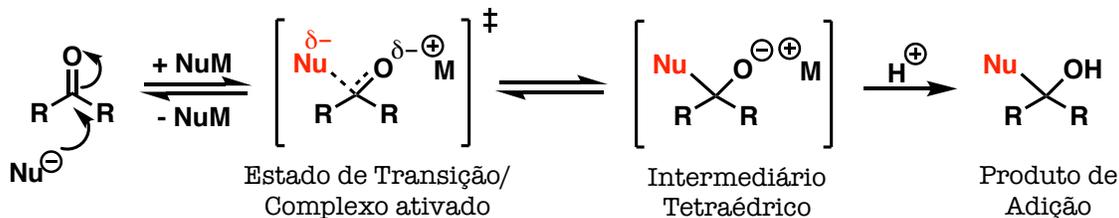
Como a carbonila retira mais elétrons do que a C=N e, a base conjugada formada é mais estabilizada, devido a maior eletronegatividade do oxigênio, cetonas e aldeídos são mais ácidos do que os derivados nitrogenados. A diferença entre nitrilas e iminas é a hibridização e o efeito indutivo retirador causado por ela. A ligação C \equiv N, contendo átomos sp, tem maior efeito indutivo retirador do que a ligação C=N. Deve-se lembrar, no entanto, que possuir efeito indutivo não cancela o efeito retirador mesomérico desses grupos! Aqui, estão sendo pontuadas apenas as diferenças que justifiquem as diferenças de valores de pK_a.

*Em caso de dúvidas sobre os efeitos químicos e acidez e basicidade revise os materiais anteriores. Uma correta compreensão dos conceitos depende dos conceitos prévios.

3. Mecanismo de adição nucleofílica a carbonila

Os mecanismos das reações de adição nucleofílica à carbonila podem ocorrer em meio neutro, entretanto, tanto o meio básico quanto o meio ácido aceleram significativamente a velocidade de etapa de adição nucleofílica. Portanto, o mais comum é essa reação ocorrer em meio básico ou ácido.

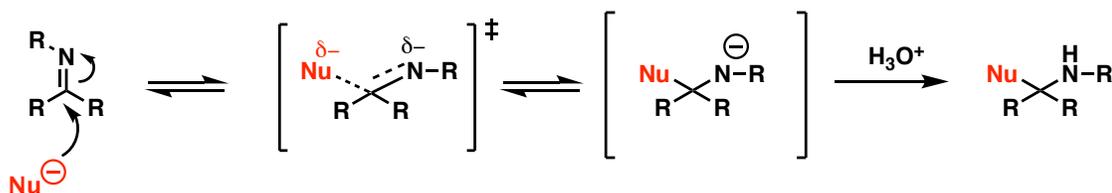
Em meio básico, as espécies nucleofílicas empregadas são relativamente fortes. Geralmente, ocorre desprotonação e o ataque de um nucleófilo carregado negativamente. Sendo assim, o HOMO do nucleófilo tem maior energia do que um nucleófilo similar neutro. Como a energia do LUMO do eletrófilo permanece a mesma, a diferença de energia entre os orbitais de fronteira envolvidos diminui e, a reação é mais rápida.



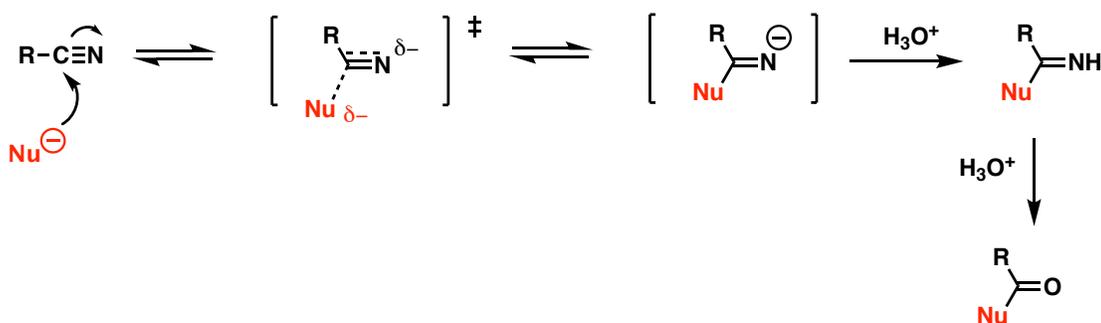
A adição de nucleófilos negativos à carbonila de aldeídos e cetonas ocorre com quebra da ligação π devido ao ataque ao $\text{OM}\pi^*$. O par de elétrons da antiga ligação fica com o oxigênio, o átomo mais eletronegativo. O complexo ativado do estado de transição tem uma ligação $\text{C}=\text{O}$ parcialmente rompida e, a ligação $\text{Nu}-\text{C}$ parcialmente formada. O nucleófilo e o oxigênio da carbonila encontram-se com carga parcial negativa no ET. Após, ocorre a formação do intermediário alcóxido, contendo Csp^3 . Quando o nucleófilo é também um bom grupo abandonador, pode ocorrer a retroadição nucleofílica e, o intermediário alcóxido está em equilíbrio com os materiais de partida. Entretanto, se o nucleófilo não for um bom grupo abandonador a formação dos produtos pode ser controlada cineticamente. Na presença de um solvente aprótico, como os éteres, por exemplo, o intermediário alcóxido somente é protonado no processo de isolamento através da adição de ácido. A protonação é rápida e leva ao produto da adição. Se um solvente prótico, como álcoois, for utilizado o alcóxido é protonado pelo solvente.

Para comparação dos mecanismos gerais em meio básico, abaixo encontram-se os mecanismos para iminas e nitrilas.

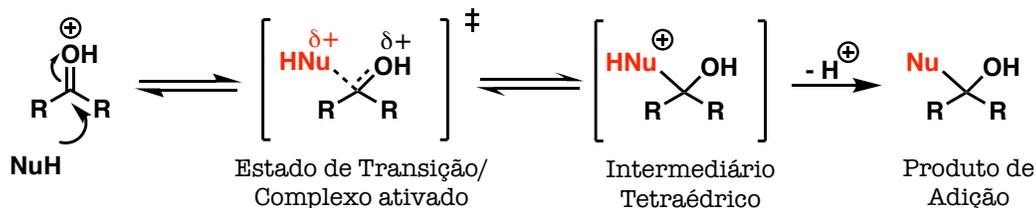
Mecanismo com Iminas



Mecanismo com Nitrila



Em meio ácido, as espécies são menos nucleofílicas (nucleófilos neutros). Esse fato é compensado pelo aumento da eletrofilicidade do eletrófilo na forma protonada, que é a espécie reativa em meio ácido. A protonação dos derivados carbonilados aumenta a eletrofilicidade do carbono. A protonação diminui a energia do LUMO do eletrófilo (e também do HOMO da C=O), com o aumento do coeficiente desse orbital sobre o átomo de carbono. Se o HOMO do nucleófilo não é afetado (se ele não for protonado), a diferença de energia entre HOMO do Nu e LUMO do eletrófilo diminui, facilitando a adição nucleofílica. Várias reações de adição nucleofílica são catalisadas por ácido.

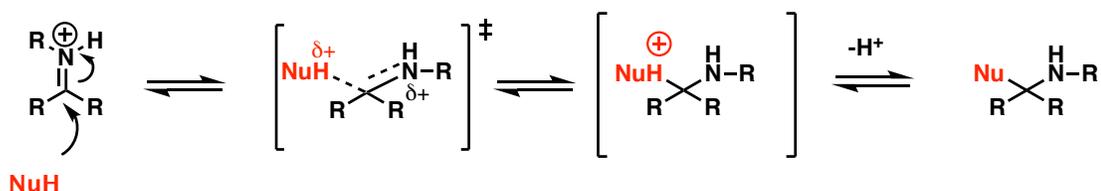


Em contraste com o que ocorre em meio básico, a espécie nucleofílica e o átomo de oxigênio da carbonila assumem no complexo ativado uma carga parcial

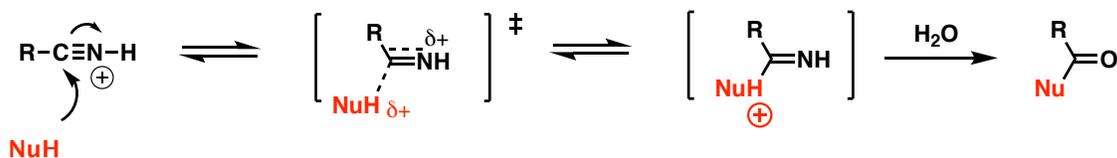
positiva. Esse processo leva a formação de um intermediário protonado que, em geral, está em equilíbrio com os reagentes. Isto ocorre por que a retroadição é favorecida, pois envolve uma molécula neutra como grupo abandonador. Dessa forma, tais adições são controladas termodinamicamente. Durante o processo de isolamento do produto de adição nucleofílica, ocorre a neutralização do meio reacional conduzindo ao produto na forma neutra.

Para comparação, abaixo estão os mecanismos gerais de adição nucleofílica em meio ácido para iminas e nitrilas.

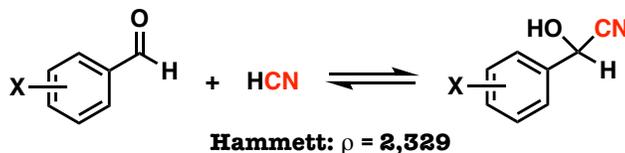
Mecanismo com Iminas



Mecanismo com Nitrila



Outro parâmetro interessante sobre a eletrofilicidade da carbonila, no mecanismo de adição de nucleófilo, diz respeito aos efeitos químicos dos grupos substituintes. A presença de grupos retiradores de elétrons (GREs), por exemplo em um anel aromático substituinte da carbonila, pode aumentar a eletrofilicidade da carbonila. Isso pode ser observado pelos parâmetros quantitativos de Hammett, pois ρ tem um valor de 2,329 para a adição de íon cianeto em derivados do benzaldeído. Ou seja, a constante de equilíbrio é favorecida por grupos retiradores presentes no aromático ($\rho > \text{zero}$) e desfavorecida pelos doadores. Pode-se ainda perceber que o equilíbrio em questão é consideravelmente afetado pela troca de substituintes no sistema aromático, visto que ρ tem valor maior que 1.



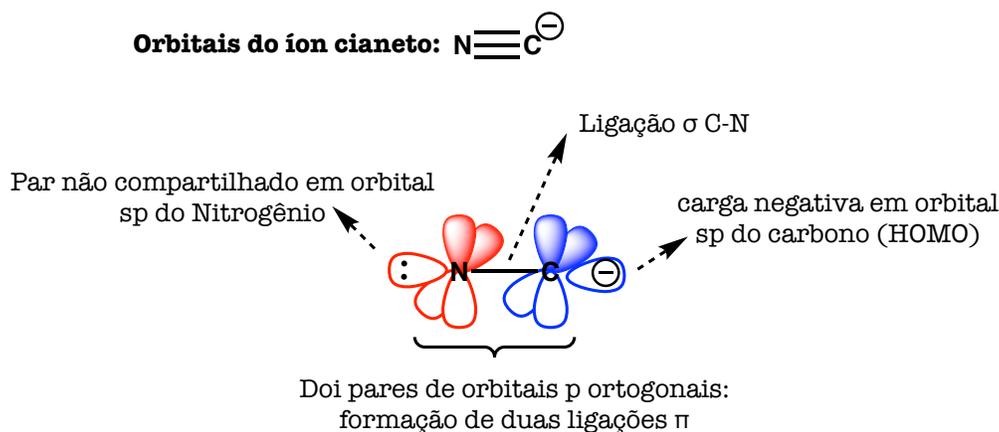
*Em caso de dúvidas sobre o que são e como se aplicam os parâmetros quantitativos de Hammett, o material sobre Ácidos e Bases deve ser consultado.

4. Exemplos de reações de adição nucleofílica à carbonila

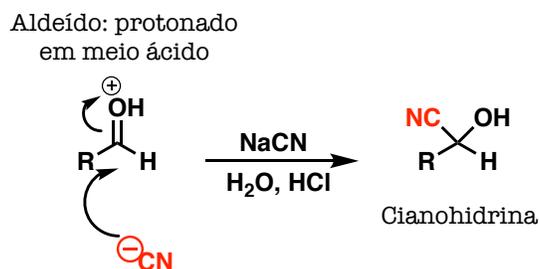
4.1. Formação de cianohidrininas a partir do ataque do íon cianeto à carbonila

A reação de um aldeído ou de uma cetona com cianeto de sódio leva a formação de cianohidrininas.

O íon cianeto contém C e N hibridizados sp e, o HOMO é um orbital sp do átomo de carbono.

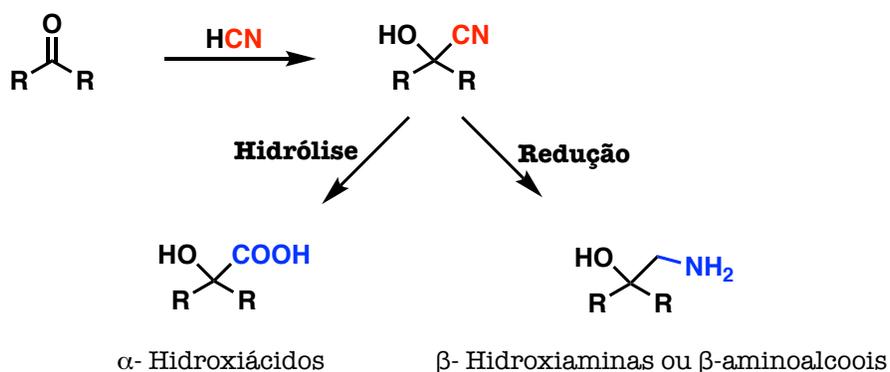


O átomo de carbono age como nucleófilo atacando a carbonila, levando ao rompimento da ligação C=O e a formação de um intermediário tetraédrico. A reação é, geralmente, feita em meio ácido, o que causa a protonação do aldeído. Após o ataque do cianeto, ocorre a formação do produto de adição, chamado de cianohidrina.



A reação é reversível e, somente dissolvendo a cianohidrina em água pode-se levar ao composto carbonílico correspondente. Se meio básico for utilizado, toda a cianohidrina pode ser convertida novamente no composto de partida. A reação é um equilíbrio! O equilíbrio é mais favorável para formação de cianohidrinhas a partir de aldeídos do que de cetonas, e a partir de reagentes menos impedidos estereicamente.

Vale ainda ressaltar que a cianohidrina formada é versátil e, pode originar outros compostos por redução ou hidrólise.

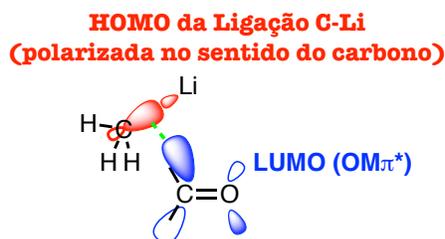


Exercícios propostos:

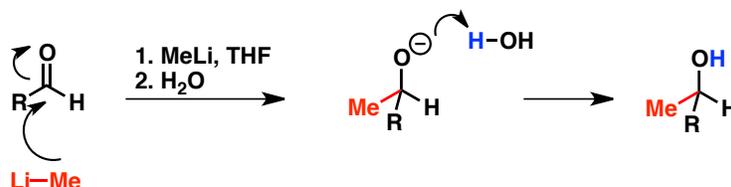
- (1) Com base no mecanismo geral de adição nucleofílica em nitrilas em meio básico, tente desenhar a hidrólise da nitrila de volta ao composto carbonílico original (-OH atacando a CN, retornando à C=O).
- (2) Tente desenhar a adição do íon cianeto a iminas, similar ao que foi explicado para aldeídos e cetonas.

4.2. Adição de reagentes organometálicos a carbonila

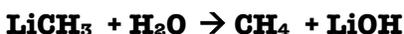
Como lítio e magnésio são metais bastante eletropositivos, as ligações C-Li e C-Mg são polarizadas no sentido do carbono. Compostos contendo estas ligações são nucleófilos potentes e podem atacar a C=O levando a um álcool e a formação de uma nova ligação C-C. É o carbono do organometálico o átomo nucleofílico, devido a polarização da ligação citada anteriormente.



O curso da reação segue o mecanismo normal de adição à carbonila, o organo lítio adiciona-se levando primeiro ao alcóxido. Após todo o MeLi ser consumido, água pode ser adicionada na reação para o tratamento, levando ao álcool.



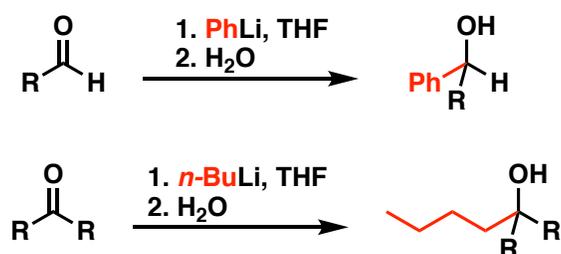
Água ou umidade não devem estar presentes no meio reacional, pois destroem o organometálico. A destruição do reagente ocorre por protonação e leva ao correspondente alcano. Quando excesso do organometálico é utilizado, a água é somente adicionada após consumo do composto carbonílico e, então, o excedente de organometálico é transformado em alcano que muitas vezes é volátil e/ou facilmente separável da mistura reacional.



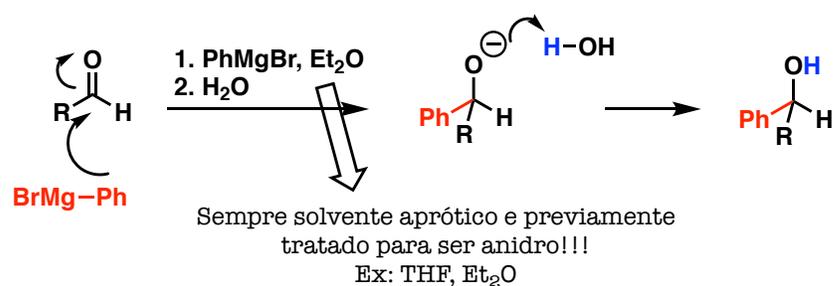
Por serem muito reativos, esses reagentes são utilizados e adicionados a baixas temperaturas. Os organolítios, mais reativos do que os organomagnésios,

são usualmente utilizados a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. As reações são realizadas em solventes apróticos, como THF e Et_2O anidros, para evitar a protonação dos reagentes organometálicos (que são bases fortes). Além disso, organolítios reagem com o oxigênio e devem ser manipulados em atmosfera anidra e inerte (argônio ou nitrogênio). Reagentes organolítios comuns e comercialmente disponíveis são metil lítio, butil lítio ou fenil lítio.

A reação dos organolítios com aldeídos leva a álcoois secundários enquanto, a reação com cetonas leva a álcoois terciários.



Reagentes orgânicos de magnésio são conhecidos como reagentes de Grignard (RMgX) e reagem de maneira similar. Reagentes simples como o cloreto de metil magnésio (MeMgCl) e o brometo de fenil magnésio (PhMgBr) podem ser encontrados comercialmente.



Caso os reagentes de desejo não sejam comerciais, existem várias metodologias para prepará-los como: transmetalização a partir de outro organometálico com metal menos eletropositivo, troca metal-halogênio, abstração de próton ácido por base metálica, orto-metalização,...

Reações de organometálicos com compostos carbonílicos estão entre as principais metodologias de construção de ligações C-C.

Preparação de reagentes organometálicos:

As reações de preparo de organometálicos são, geralmente, realizadas *in situ* e utilizadas sem isolamento! Alguns reagentes podem até ser estocados em solução (sob condições anidras e apróticas, claro!).

(1) Troca halogênio-metal: Síntese a partir de haletos orgânicos.

O equilíbrio se desloca no sentido do composto organometálico (de Li ou Mg) em que o metal está ligado ao carbono mais eletronegativo.

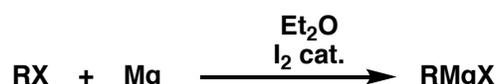


Exemplo:



Csp^2 mais eletronegativo que Csp^3

(2) A partir do metal (somente com Mg metálico é usual): Classicamente utiliza-se I_2 como catalisador.

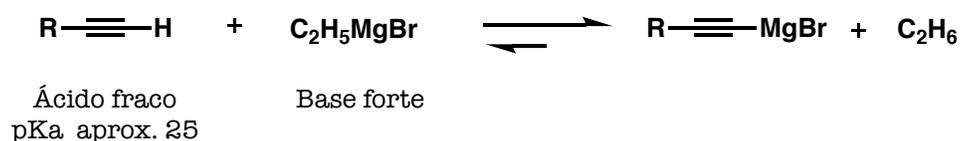


A ordem de reatividade dos haletos de alquila para formação de organometálicos é **RI > RBr > RCl >> RF**.

(3) Troca metal-metal (transmetalização): O equilíbrio está deslocado no sentido do metal menos eletropositivo ligado ao carbono. Ou seja, organolítio pode ser convertido em organo cádmio, por exemplo, mas não o contrário.

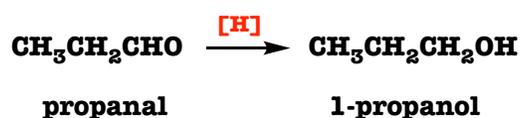


(4) Metalção de hidrocarbonetos: Organometálicos são bases poderosas e podem ser utilizadas como tal (em reação ácido-base).



4.3. Ataque nucleofílico de hidreto à carbonila: Redução da carbonila

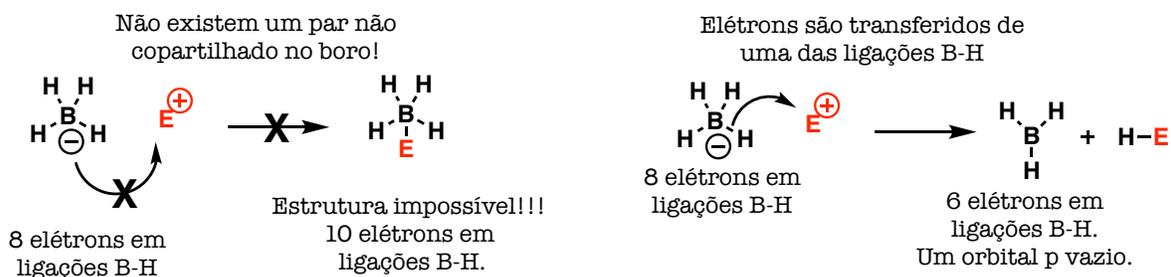
Antes de mais nada é preciso chamar a atenção para o termo redução. **Redução** em química orgânica corresponde, normalmente, à diminuição do *grau de ligação* do carbono a um átomo eletronegativo. [H] é utilizado para indicar uma reação de redução, sem especificar os reagentes.



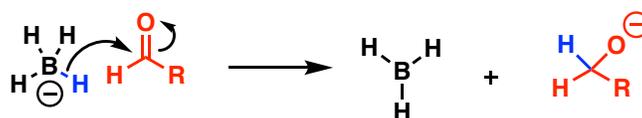
A redução, nesse caso, ocorre por adição de um de um hidreto à carbonila. No entanto, o ataque nucleofílico do íon H^{-1} não é conhecido. Esta espécie que está presente no hidreto de sódio (**NaH**), é muito pequena e tem uma carga tão concentrada que **só age como base**. O orbital 1s preenchido tem o tamanho ideal para interagir com a contribuição do hidrogênio para o orbital σ^* de H-X, mas é muito pequeno para interagir com o orbital 2p mais difuso da contribuição do carbono ao LUMO da C=O.

A redução de compostos carbonílicos aos correspondentes álcoois ocorre, portanto, de outra maneira, através de compostos contendo hidrogênio nucleofílico. O composto mais importante é o borohidreto de sódio (**NaBH₄**). Este composto é um sal, solúvel em água, contendo o ânion tetraédrico BH_4^- . A carga negativa não significa que exista um par não compartilhado no átomo de boro. Os elétrons estão nos orbitais σ das ligações B-H e, o **nucleófilo neste caso é a ligação B-H** (uma delas). Transferindo os elétrons desta ligação, o boro fica

neutro novamente, com seis elétrons em um composto trivalente com um orbital p vazio (BH_3).

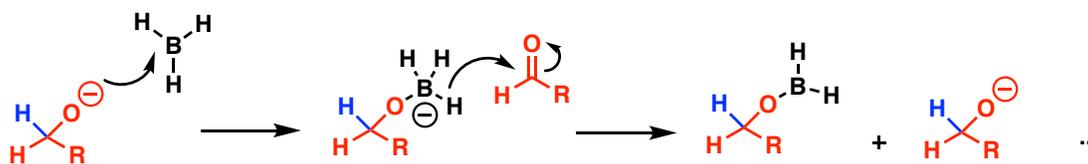


Quando o eletrófilo é o carbono da $\text{C}=\text{O}$, o hidrogênio é transferido com o par de elétrons da ligação, formando um alcóxido.

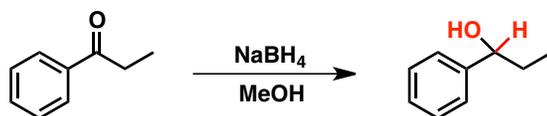


Não há, portanto, nenhum íon hidreto isolado (H^-) e, o que ocorre é uma transferência de hidreto.

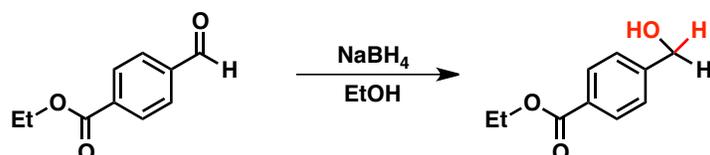
O alcóxido formado na primeira etapa acaba por estabilizar o orbital vazio do boro em BH_3 , formando uma espécie de boro tetravalente novamente. Esta espécie transfere outro hidreto para outro equivalente de composto carbonílico. O processo continua até os quatro hidrogênios serem transferidos. O solvente (água ou álcool) doa o próton para ocorrer a formação do álcool a partir do alcóxido no final.



Um exemplo pode ser observado abaixo. Nele, é utilizado metanol como solvente.



O borohidreto de sódio é um dos mais fracos doadores de hidretos e, por isso, pode ser utilizado até mesmo em água. Reagentes mais fortes, como o hidreto de alumínio e lítio (LiAlH_4), reagem violentamente com água. O NaBH_4 reage com aldeídos e cetonas, embora reaja mais lentamente com cetonas, mas não reage com grupos menos reativos, como ésteres e amidas. Portanto, em uma molécula contendo um éster e um aldeído, em reação com NaBH_4 , somente o aldeído será reduzido, sendo uma redução quimiosseletiva. Para ocorrer redução em carbonilas menos reativas deve-se utilizar LiAlH_4 .

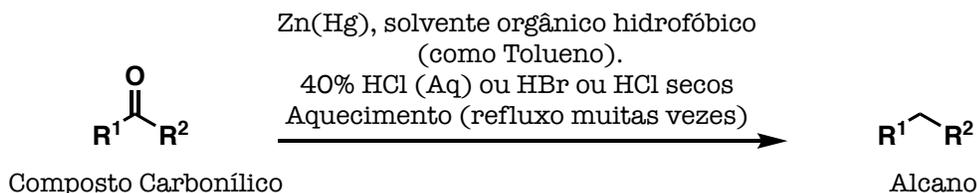


4.4. Redução de Clemmensen

A redução de Clemmensen transforma o grupo $\text{C}=\text{O}$ em um CH_2 , transformando um composto carbonílico em um alcano.

A metodologia original utilizava amálgama de zinco, ácido prótico e aquecimento.

Método original de Clemmensen



Ao longo do tempo essa metodologia foi melhorada e, para alguns compostos, condições mais brandas funcionam. Por exemplo, em reações a 0 °C usando HBr ou HCl secos e solventes como THF, Et₂O, Ac₂O ou benzeno. Para compostos com baixa solubilidade um cossolvente pode ser utilizado: ácido acético, etanol e dioxano, por exemplo. É importante salientar que para dicetonas ou compostos α,β insaturados, essa metodologia pode levar a uma complexa mistura de produtos.

O mecanismo dessa reação não é totalmente compreendido, pois dependendo das condições reacionais produtos distintos podem ser obtidos.

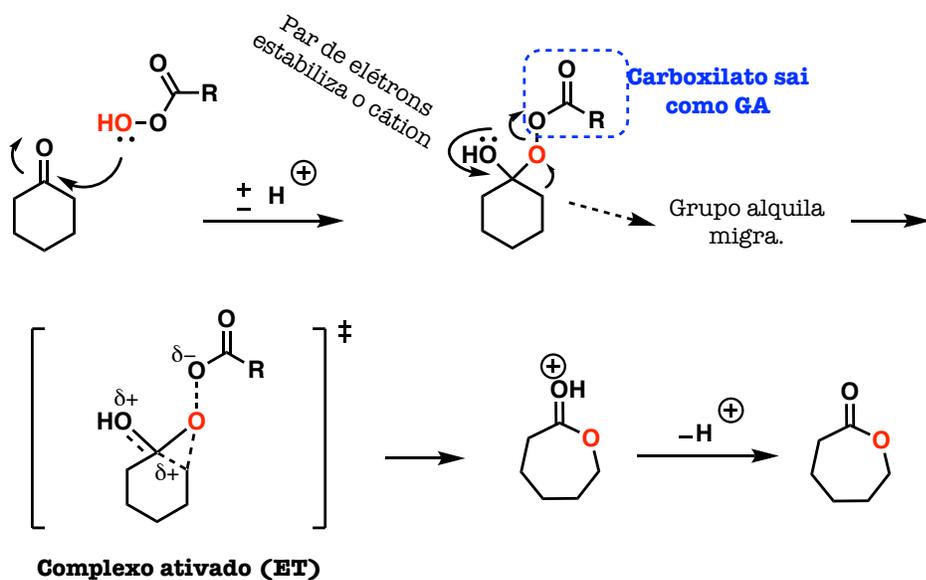
4.5. Reação de Baeyer Villiger: Oxidação

A **oxidação** em química orgânica corresponde, normalmente, ao aumento do *grau de ligação* do carbono a um átomo eletronegativo. [O] é utilizado para indicar uma reação de oxidação, sem especificar os reagentes.



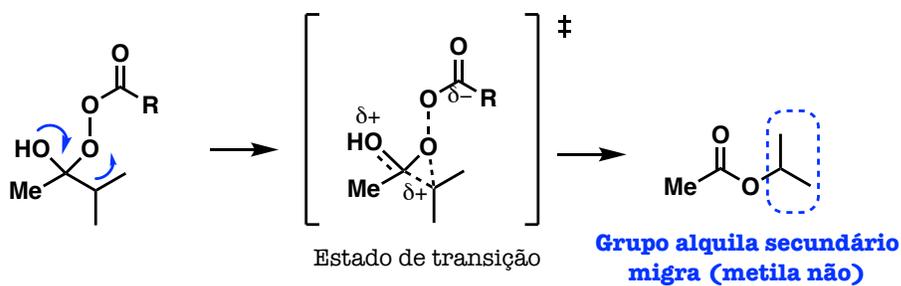
Quando compostos carbonílicos são tratados com perácidos, levam a formação dos ésteres correspondentes, se tratando, portanto, de uma oxidação. Essa reação é conhecida como reação de Baeyer-Villiger (BV).

O par de elétrons do oxigênio do perácido realiza o ataque na carbonila, formando o intermediário tetraédrico, conforme já discutido no mecanismo geral de adição à C=O. Na sequência, uma espécie de rearranjo ocorre, com o grupo orgânico atacando a fraca ligação O-O, que possui um LUMO de baixa energia. Isso causa a expulsão do carboxilato como grupo abandonador e, a inserção do oxigênio entre a carbonila e o grupo orgânico.

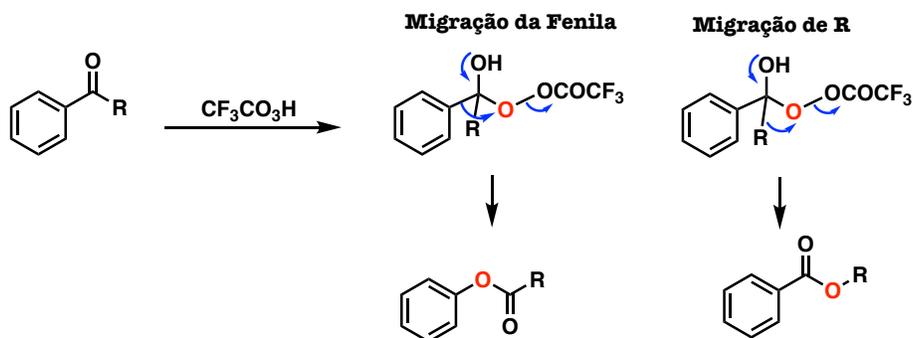


Quando dois grupos orgânicos diferentes circundam a carbonila, migrará aquele que melhor estabiliza a carga positiva formada no ET.

Exemplo: Me x i-Pr



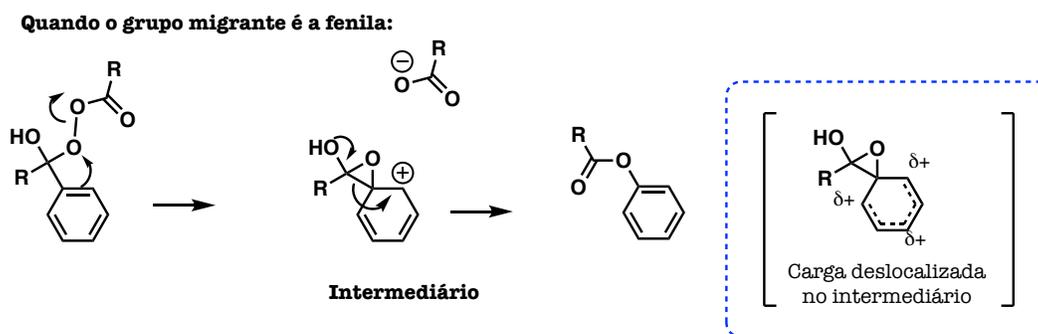
Um exemplo que ilustra a capacidade migratória dos grupos em uma BV é mostrado abaixo.



R	Migração Ph (%)	Migração R (%)
Me	90	0
Et	87	6
i-Pr	33	63
t-Bu	2	77

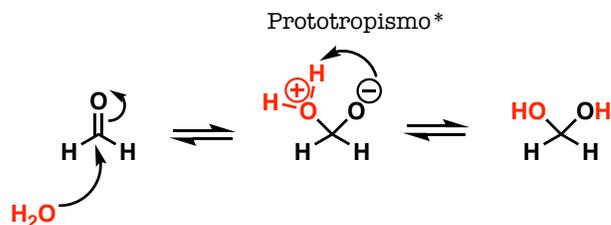
A ordem de preferência de migração pode ser grosseiramente atribuída como: Grupos alquila terciários > grupos secundários > Ph > Etila > Metila.

Quando o benzeno ou outro aromático é o grupo migrante, um mecanismo um pouco diferente opera. Efeitos de grupos adicionais substituintes do aromático podem influenciar a velocidade de migração.



4.6. Adição de água: formação de hidratos

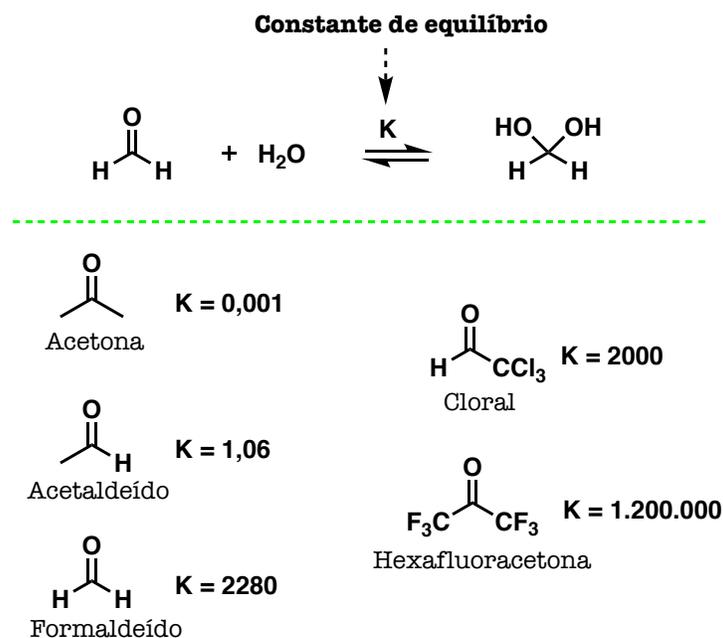
Nucleófilos neutros também reagem com a carbonila. A água, por exemplo, pode atacar a carbonila levando a compostos chamados de hidratos ou 1,1-diois.



*No lugar do prototropismo pode ser representado com um equivalente de água retirando um próton, formando H_3O^+ . O grupo negativo, pode então abstrair um próton do meio.

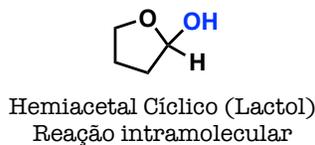
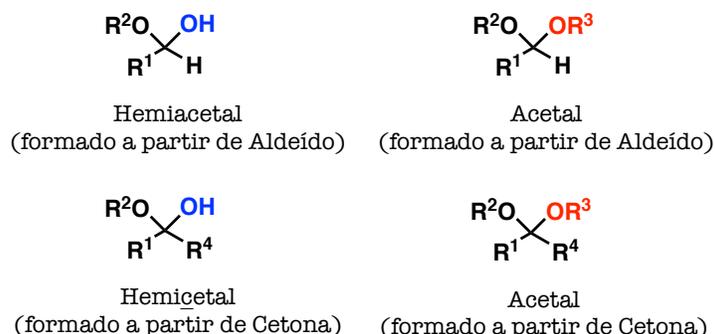
Esta reação é um equilíbrio e, fatores como os comentados para reações com o íon cianeto também controlam o deslocamento. Geralmente, aldeídos são hidratados em maior extensão do que cetonas simples. O formaldeído, em especial, é um reagente muito reativo e, geralmente, a solução deste reagente contém somente o hidrato.

Fatores eletrônicos podem também afetar a reação. Quando grupos eletronegativos, como halogênios, estão ligados à carbonila, aumenta a proporção de hidratação. Esses grupos aumentam a eletrofilicidade do carbono deixando-o mais reativo. Se mais grupos retiradores estão presentes, mais reativa é a carbonila.

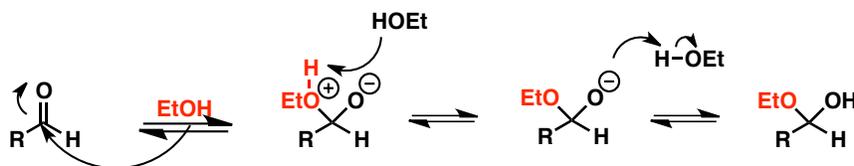


4.7. Reação com álcoois: formação de hemiacetais

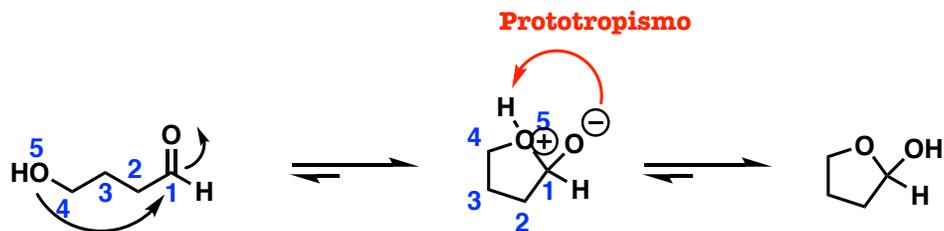
O produto de adição de álcoois a compostos carbonílicos é um **hemiacetal**, pois é a metade do caminho para a formação de acetais. Hemiacetais formados a partir de aldeídos são um pouco diferentes daqueles formados a partir de cetonas, estes últimos podem também ser chamados **hemiCetais**.



O mecanismo é similar a formação de hidratos, mas desta vez o nucleófilo é um álcool.



A formação de hemiacetais também é reversível, sendo afetada pelos mesmos efeitos citados para hidratos. No entanto, hemiacetais podem ser mais estáveis sendo cíclicos e, isto acontece quando o grupo OH e o grupo carbonila fazem parte da mesma estrutura. A reação é, então, uma adição intramolecular. Mesmo que o lactol (hemiacetal cíclico) seja mais estável, ele ainda estará em equilíbrio com a forma hidroxí-carbonílica aberta. A estabilidade e a facilidade com que é formado o lactol depende do tamanho do anel formado. Anéis de 5 ou 6 membros, que tem baixa tensão, são facilmente formados.

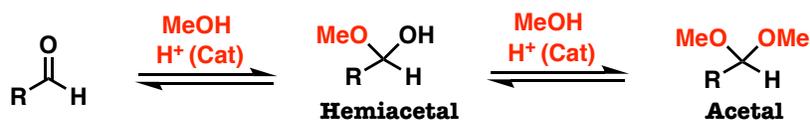


Esses tipos de reações podem também acontecer sob catálise ácida ou básica. Bases e ácidos fortes (HCl, NaOH, por exemplo) aumentam a formação de hemiacetais e também de hidratos, pois a transferência de próton ocorre antes da adição a carbonila. Em meio ácido, a primeira etapa é a protonação do grupo carbonila, o que aumenta a eletrofilicidade e a velocidade da reação. O próton adicionado na primeira etapa é perdido ou devolvido ao final, sendo um catalisador. Em meio ácido é possível que o hemiacetal reaja com outro equivalente de álcool, levando ao acetal.

Para catálise básica, a primeira etapa é a desprotonação do álcool, o que faz a adição ser mais rápida pelo aumento da nucleofilicidade do álcool. A base é regenerada no final e a reação sempre para no hemiacetal em meio básico. O alcóxido desprotonado também é uma base. Por isto, muitas vezes a espécie básica é representada por B^- e não importa que base está agindo.

4.8. Formação de Acetais

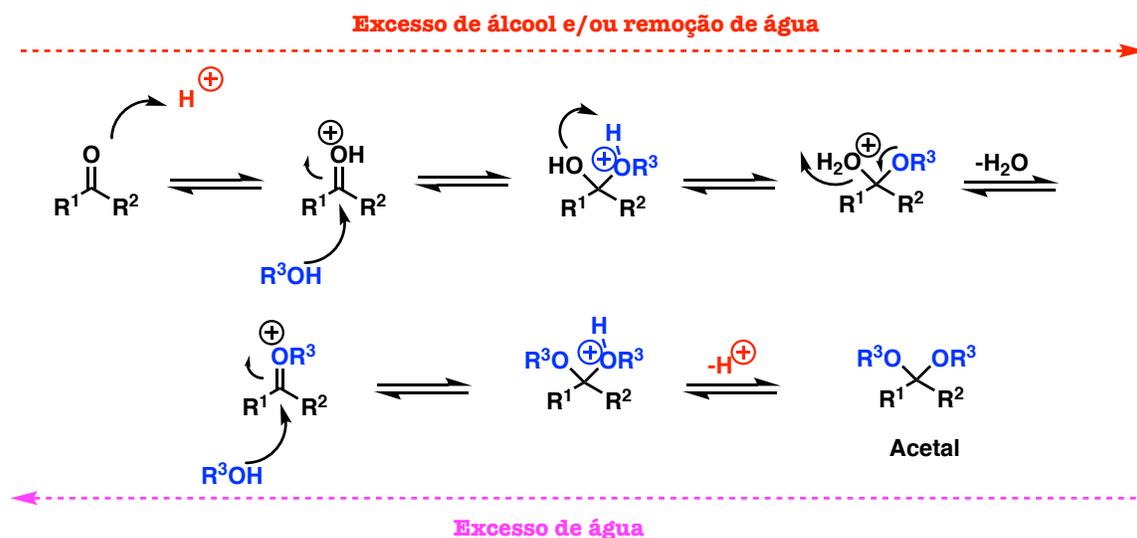
Como já comentado, em meio ácido pode ocorrer a formação de acetais, conforme esquema abaixo.



Isso ocorre somente em meio ácido, pois após o primeiro ataque de ROH ao composto carbonílico, gera-se um hemiacetal. Esse tem um OH que precisa sair para formar o acetal. O OH deve ser protonado para se tornar um bom grupo

abandonador (GA), e isso só acontece em meio ácido (conforme mecanismo abaixo).

Formação de acetal com catálise ácida:



Nesse caso, o mecanismo total, do composto carbonílico até o acetal, é uma **Adição-Eliminação**. A eliminação é do oxigênio da carbonila na forma de água.

A remoção da água eliminada desloca o equilíbrio para a formação do acetal. Isso por ser realizado através de destilação (quando a água é mais volátil do que o álcool utilizado), utilização de secantes ou peneira molecular

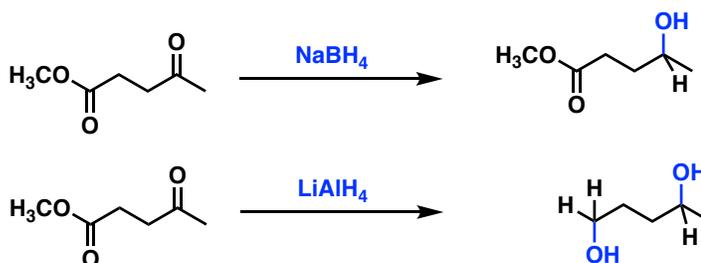
Como a reação de formação do acetal é reversível, a carbonila pode ser obtida a partir do acetal se for usado excesso de água em meio ácido (hidrólise em meio ácido), por exemplo. O acetal é formado em meio ácido e pode ser revertido ao composto carbonílico em meio ácido também, mas é estável em meio neutro ou básico.

Sendo assim, acetais são utilizados como **GRUPOS PROTETORES de carbonilas**. Grupos protetores mascaram a reatividade de determinados grupos funcionais quando não se deseja que esse reaja. Depois pode-se realizar a desproteção (nesse caso, hidrólise em meio ácido).

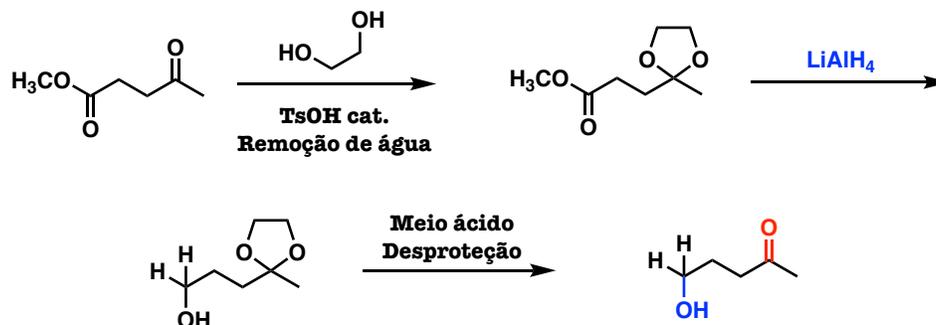
A utilização de grupos protetores (GP) adiciona duas etapas a síntese (proteção e desproteção), mas as vezes é a única alternativa. Principalmente dióis são utilizados para esse propósito, levando a acetais cíclicos.

No exemplo abaixo, na mesma molécula observa-se uma cetona e um éster. Seria possível realizar a redução da cetona ao álcool deixando o éster intacto, aplicando borohidreto de sódio (agente redutor brando, NaBH_4). No entanto, não é possível realizar a redução do éster na presença da cetona. Ao usar um agente redutor mais forte, como hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4), as duas carbonilas são reduzidas.

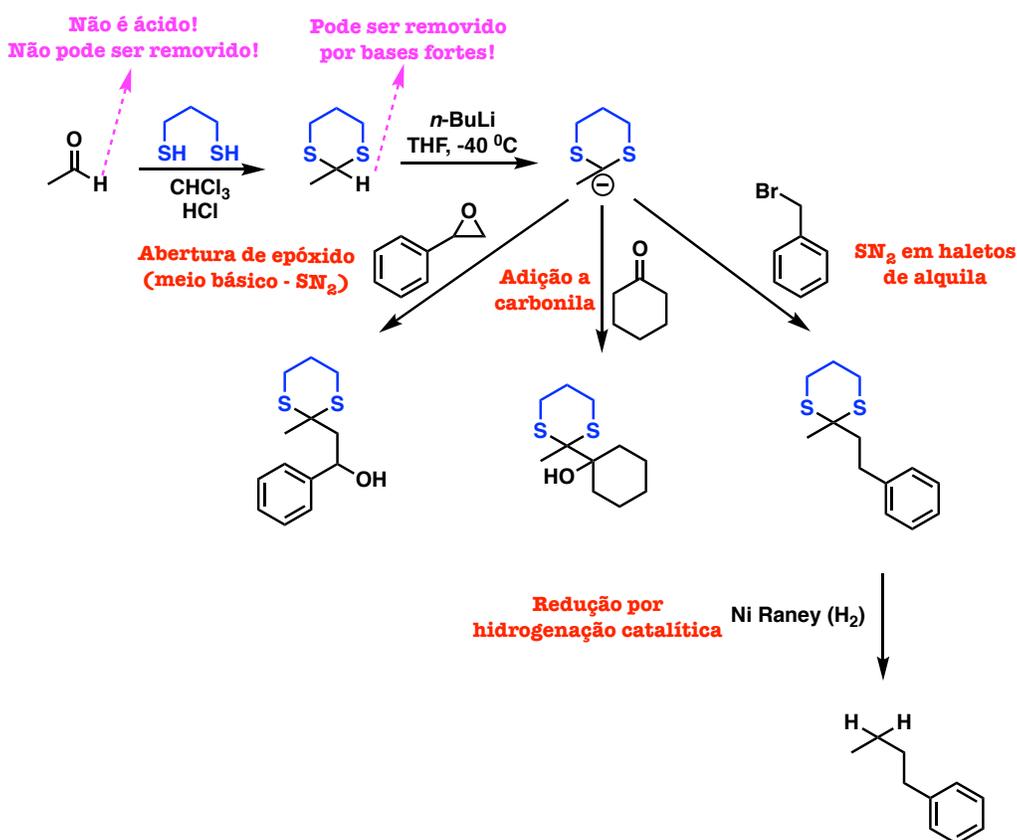
Redução de Éster na presença de Cetona ou Aldeído



No entanto, aplicando LiAlH_4 , após a proteção da cetona na forma de acetal, a redução somente do éster é possível. A proteção também poderia ocorrer no éster, mas se quantidade controlada de diol for utilizada, somente a carbonila mais reativa (nesse caso cetona) é protegida.



Adição de tióis ou ditianas também pode ser utilizada, e o mesmo raciocínio deve ser aplicado. Essa transformação é muito utilizada quando deseja-se realizar uma **inversão de polaridade do carbono da carbonila de um aldeído (inversão de polaridade só ocorre em aldeído!)**, ou seja, transformar um carbono eletrofílico em um nucleófilo. Isso é possível, pois após na reação de um aldeído com uma ditiana, o próton ligado diretamente ao antigo carbono da carbonila fica ácido e, pode ser removido por bases fortes, gerando um nucleófilo. Sendo assim, reações diversificadas podem ser realizadas utilizando esse carbono como um nucleófilo. Após, a carbonila pode ser regenerada similarmente ao mostrado para acetais.

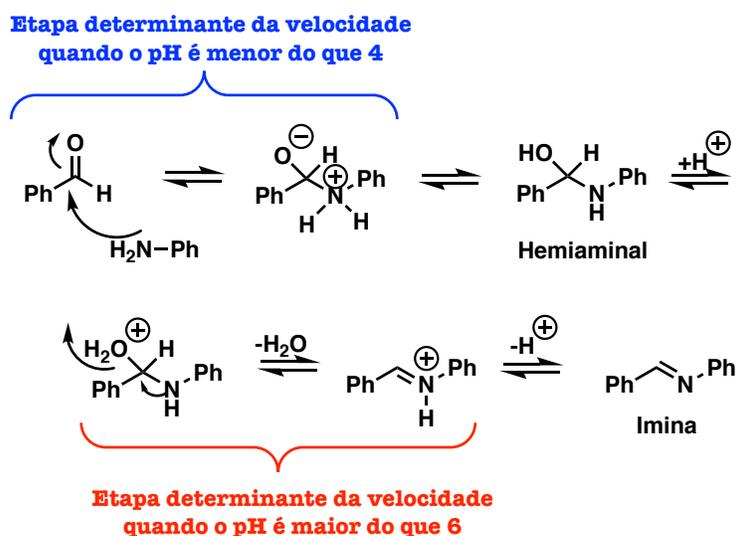


A razão para a utilização de ditianas para realizar a inversão de polaridade pode ser explicada lembrando que tióis são mais ácidos (pK_a em torno de 11) do que álcoois (pK_a em torno de 16), devido à maior polarizabilidade do orbital que

contém os elétrons não compartilhados. Os orbitais do enxofre, são mais polarizáveis. Essa polarizabilidade parece afetar também a estabilização do ânion.

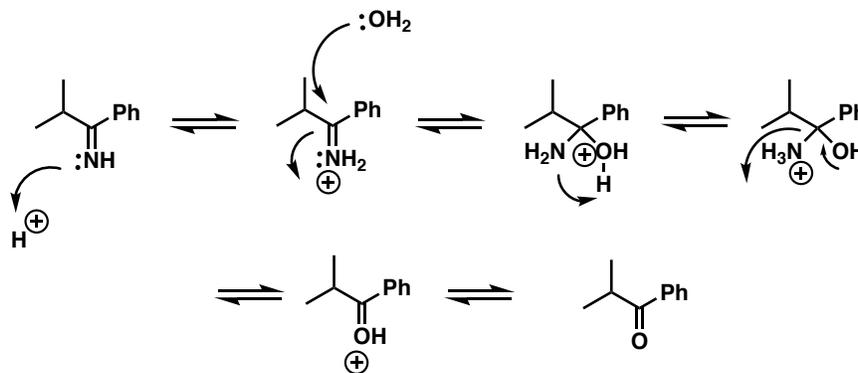
4.9. Reações com aminas primárias: formação de iminas

A primeira etapa do mecanismo com aminas primárias (RNH_2) é a adição da amina formando uma espécie tetraédrica, nesse caso chamada de carbinolamina ou hemiaminal. Essa espécie é, então, desidratada levando a uma imina.

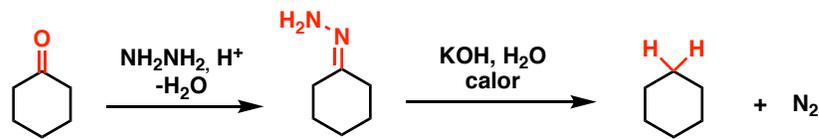


A reação pode ser acelerada por catálise ácida. O pH deve ser controlado para que ocorra protonação na carbonila, mas não a protonação de toda a amina presente, para não haver redução da nucleofilicidade da amina (pH deve ser entre 4-6). Na verdade, a etapa de adição não precisa catálise ácida, pois a amina é nucleofílica o suficiente para reagir com a carbonila, e o pH deve ser 4 ou maior. É a etapa de eliminação que precisa de catálise ácida, para melhorar a eliminação do GA, já que a água é melhor GA do que HO^- .

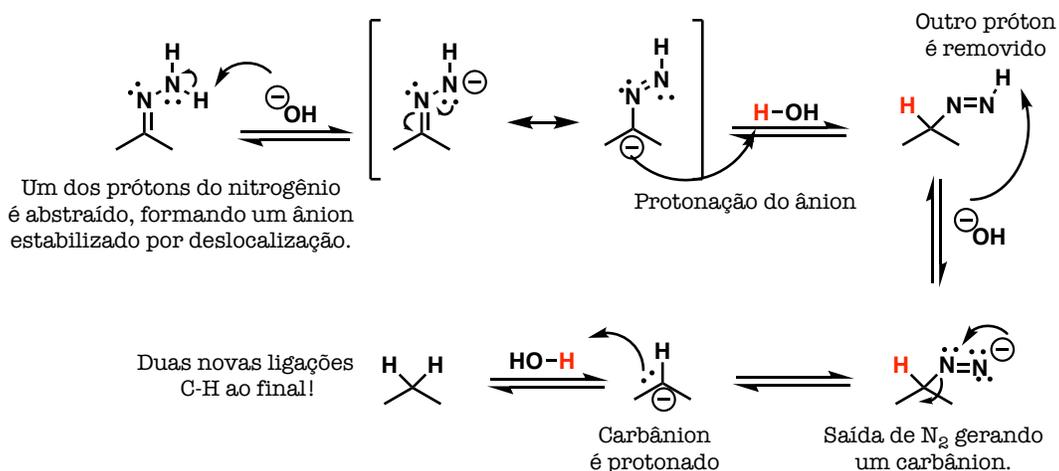
As iminas formadas podem ser hidrolisadas de volta ao composto carbonílico em meio ácido. Nesse caso, o pH pode ser menor do que 4 para forçar o equilíbrio.



Pode ocorrer, similarmente, a formação de **hidrazonas** por reação com hidrazina. As hidrazonas possuem importância sintética, pois podem ser reduzidas em condições fortemente básicas através da metodologia chamada de Reação de Wolf-Kishner.

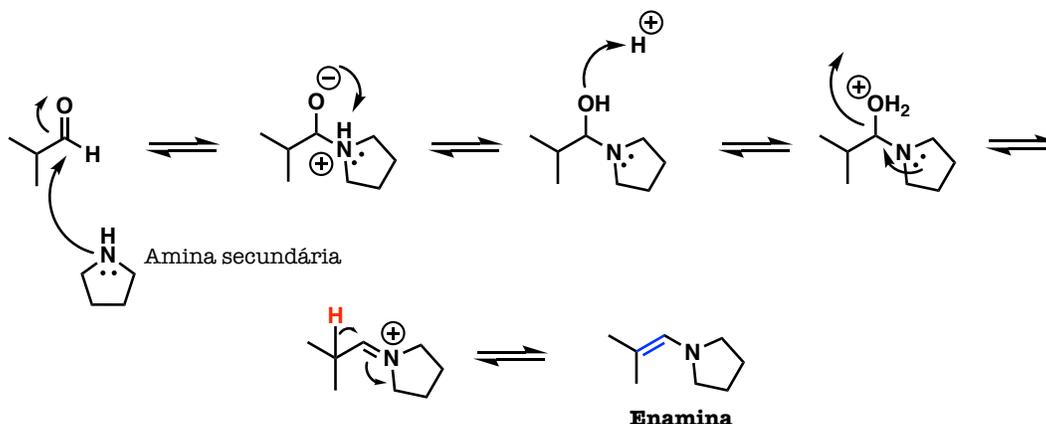


Abaixo, pode ser observado o mecanismo geral da Reação de Wolf-Kishner.



4.10. Reações com aminas secundárias: Formação de enaminas

Aminas secundárias (R_2NH) também se adicionam à carbonila, para formar carbinolamina. A diferença, é que na sequência a única ação que pode ocorrer é a desidratação formando uma dupla ligação C-C, uma vez que o nitrogênio da carbinolamina não tem próton para perder. O produto é chamado de enamina.

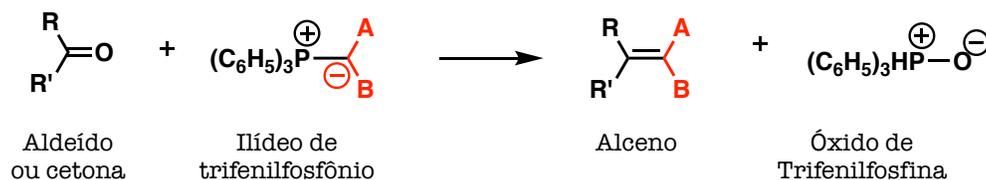


O íon imínio não possui hidrogênio ligado ao nitrogênio para perder. Assim, ocorre a saída do H_α da ligação C-H.

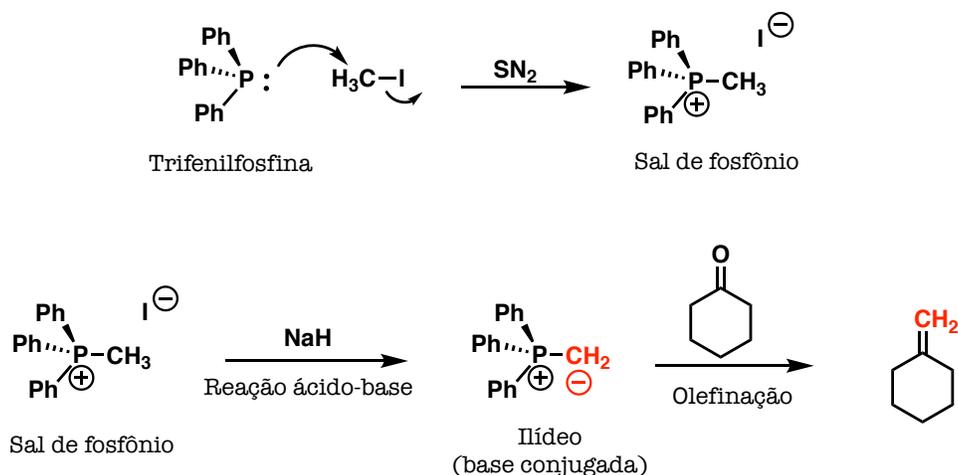
* **Aminas terciárias não formam produto estável** com compostos carbonílicos, porque o nitrogênio ficaria carregado positivamente e não haveria hidrogênio a perder. Essa espécie pode ser formada, mas é muito reativa, sendo apenas formada transitóriamente.

4.11. Reação de adição de ilídeos de fósforo e fosfonatos

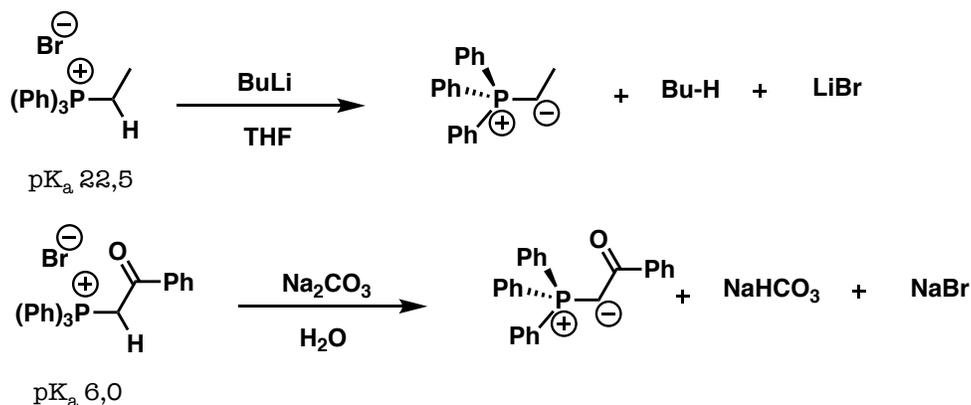
Essa metodologia é também conhecida como **Reação ou Olefinação de Wittig** e leva a formação de uma ligação C=C.



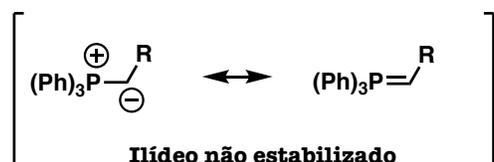
Para essa reação, são necessários **sais de fosfônio**, que são obtidos por reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) entre uma fosfina e um haleto de alquila. Após, o sal de fosfônio é tratado com uma base, gerando a fosforana, cuja estrutura canônica dipolar é chamada ilídeo.



A força da base utilizada para desprotonar o sal de fosfônio e formar o ilídeo depende dos substituintes, pois o pK_a do hidrogênio varia com a estrutura. Fosforanas estabilizadas tem grupos retiradores de elétrons (GREs) que abaixam o pK_a. Por isso, bases mais fracas podem ser utilizadas (NaOH, ou até K₂CO₃ ou Na₂CO₃).



A estabilidade da fosforana está, em parte, associada à capacidade de utilização de orbitais 3d pelo átomo de fósforo, para dispersar o par de elétrons localizado no carbono α . Quando esta for a única forma de estabilização chama-se ilídeo não-estabilizado, por convenção. Caso haja mais efeitos estabilizadores para dispersar a carga chama-se de ilídeo estabilizado.

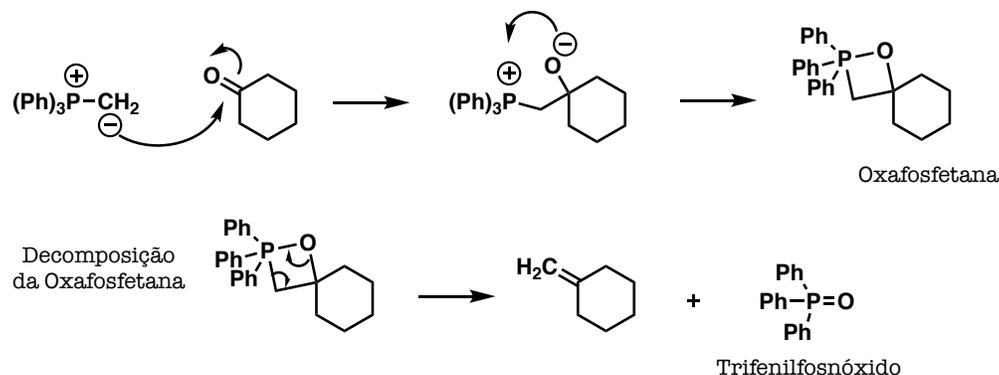


R = H, CH₃, alquila, arila



R = CHO, COR, CO₂R, CN, NO₂

O mecanismo da Reação de Wittig inicia-se com o ataque à carbonila pelo nucleófilo formado (ilídeo, que é um carbânion). Essa adição forma uma espécie contendo o oxigênio negativo, o alcóxido, já citado anteriormente. A carga negativa do oxigênio ataca a carga positiva da parte contendo fósforo, formando um ciclo de 4 membros (a **oxafosfetana!**). Esse ciclo é instável e colapsa formando duas ligações duplas.

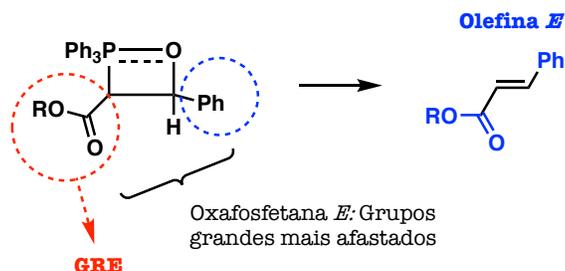


Essa reação é dirigida pela grande afinidade do fósforo pelo oxigênio. A energia de ligação $\text{P}=\text{O}$ é 575 kJ/mol, sendo uma das ligações duplas mais fortes em química. Essa formação dirige a reação que é irreversível.

A reação de Wittig é eficiente no controle estereoquímico: formação de olefina *E* ou *Z*. A reação ocorre através de dois processos: formação da oxafosfetana e sua decomposição. A decomposição é estereoespecífica e irreversível, ou seja, uma oxafosfetana *cis* leva a uma olefina *Z* e uma oxafosfetana *trans*, a uma olefina *E*. Portanto, a estereosseletividade da reação será determinada na etapa de formação da oxafosfetana.

Em geral, ilidas não estabilizadas (sem GRE) levam a uma maior produção de olefina *Z*. Enquanto ilidas estabilizadas levam a olefina *E*. Mas na verdade, depende da natureza dos substituintes da ilida e de seu volume e, também dos substituintes da carbonila.

Quando o substituinte da fosfina é fenila, a seletividade é alta para formação da olefina *E*, pois Ph é grande e a interação 1,3, diaxial é importante. Trocar Ph por Et diminui muito a seletividade.



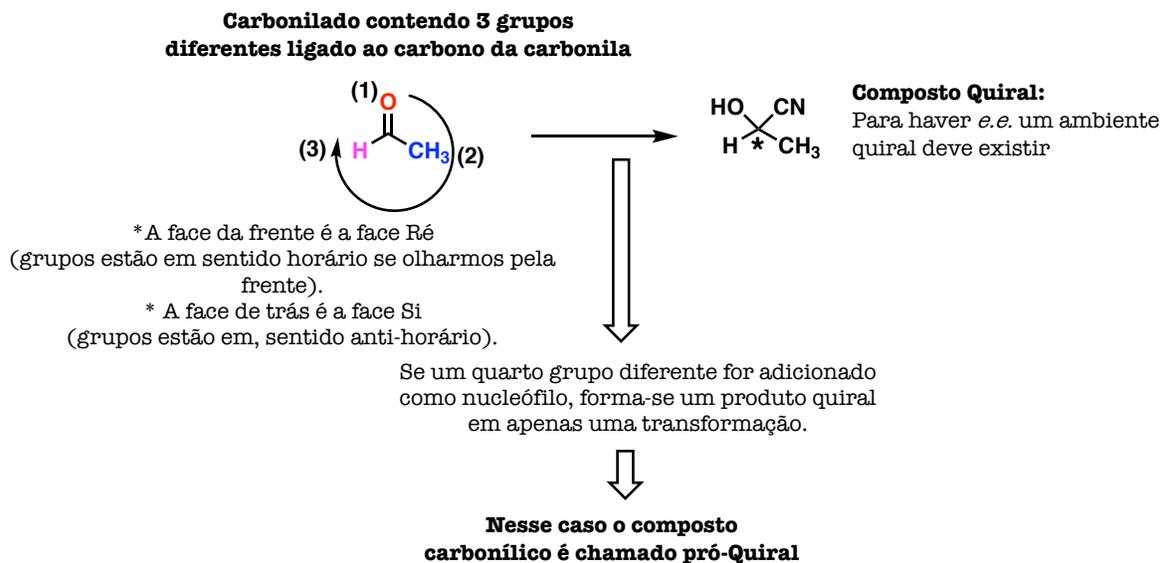
***Observação:** George Wittig recebeu o prêmio Nobel em 1979 por seu trabalho.

<https://patyqmc.paginas.ufsc.br/>



5. Aspectos estereoquímicos

Exceto pelo formaldeído, as faces do grupo carbonila em aldeídos são proquirais. Nas cetonas, a proquiralidade acontece quando os dois substituintes ligados ao carbono da carbonila são diferentes. Se estas condições forem satisfeitas e não houver quiralidade nos substituintes R^1 e R^2 o grupo carbonila é enantiotópico. Ou seja, em uma reação de adição de um nucleófilo aquiral, uma mistura equimolar de enantiômeros se forma, desde que a espécie adicionada seja diferente dos substituintes já ligados à carbonila.

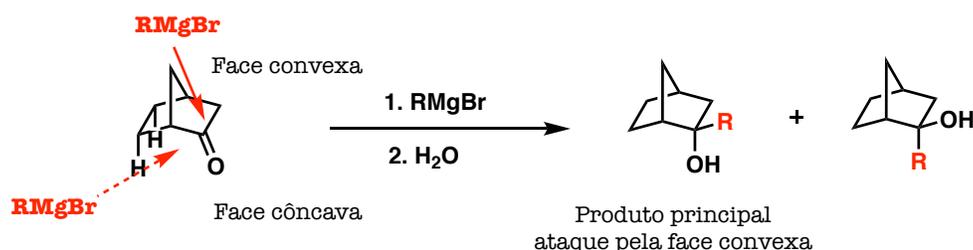


A menos que haja intervenção de uma espécie quiral na reação, os caminhos reacionais que levam aos dois enantiômeros tem estados de transição (ET) de igual energia e, os produtos também tem energia igual e, portanto, são formados na mesma proporção sob controle cinético ou termodinâmico. Reações

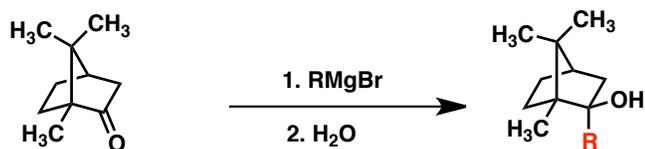
catalisadas por catalisadores orgânicos quirais ou enzimas podem levar a uma diferenciação em uma **reação enantiosseletiva**.

Mas em alguns casos, para sistemas rígidos (ciclos rígidos), um dos produtos possíveis (enantiômeros) pode ser formado preferencialmente sem catalisadores quirais. Isso pode ocorrer devido aos aspectos estéreos.

A primeira situação que pode ser citada, é a adição em cetonas cíclicas com estrutura rígida (biciclos), que oferecem impedimento à aproximação dos nucleófilos por uma das faces da carbonila. No exemplo mostrado abaixo, o impedimento estéreo da face côncava (ligações C-H impedem a aproximação do Nu) leva a ataque preferencial pela face convexa (ataque *exo*).



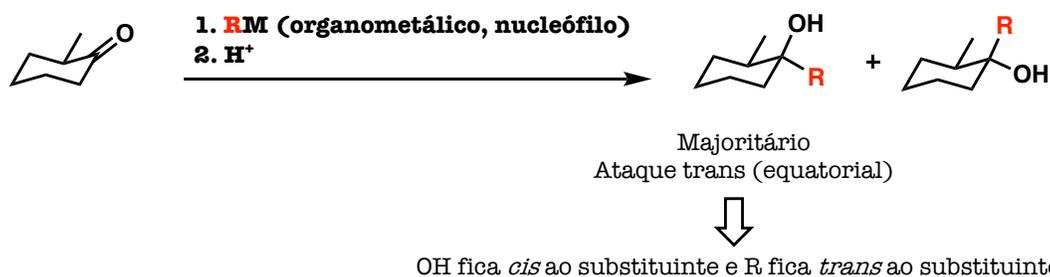
No outro exemplo, a situação se inverte e, há maior impedimento na face convexa, portanto o produto de ataque *endo* (pela face côncava) é majoritário. Nesse caso, as metilas geram maior impedimento estéreo do que ligações C-H.



Em cetonas cíclicas, mais flexíveis (conformacionalmente falando), a preferência facial pode não ser tão elevada e, dependerá não somente do impedimento estéreo mas, também dos efeitos torsionais e eletrônicos.

No exemplo abaixo, o ataque equatorial *trans* é preferido, pois existe um substituinte impedindo o ataque pelo outro lado (metila vizinha a carbonila). Dessa forma, o álcool *cis* ao substituinte é formado. Se R for grande, a preferência

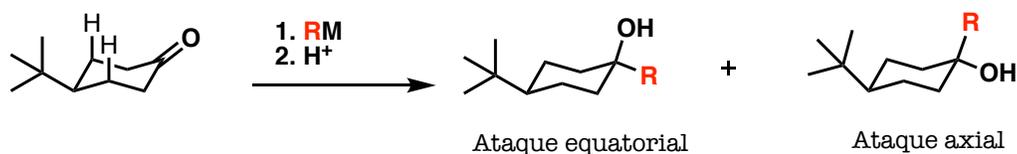
estará mais relacionada a estadia deste grupo na posição equatorial (grupos mais volumosos ficam mais estáveis na posição equatorial).



À medida que o substituinte se afasta do grupo carbonílico, sua influência sobre o curso reacional diminui, e a seletividade observada passa a depender mais intensamente dos efeitos conformacionais e torsionais. O ataque equatorial é favorecido.

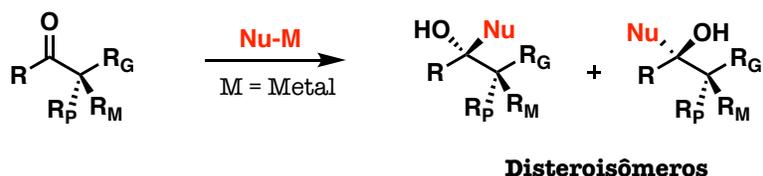
Observando o exemplo abaixo, alguns pontos podem ser destacados:

- O grupo *tert*-butila foi deixado em equatorial, pois esta é a conformação mais estável e a molécula passará mais tempo assim (reagirá assim);
- Ele está suficientemente distante da carbonila e não produz uma diferenciação entre as faces;
- Tanto reagente quanto produtos são AQUIRAIS;
- O nucleófilo ataca e, um grupo orgânico é inserido. Esse grupo inserido é maior do que o OH e fica mais estável em equatorial. Não é por causa do impedimento de uma das faces, pois o substituinte está distante.
- No entanto, quanto menor é o grupo orgânico do organometálico, menor é a seletividade, pois menor será a diferença de energia entre os ETs (e entre os respectivos produtos).



RM (nucleófilo)	Ataque Equatorial	Ataque Axial
EtMgBr	71%	29%
<i>i</i> -prMgBr	82%	18%
<i>t</i> -buMgBr	100%	0%

Por outro lado, o grupo carbonila pode estar inserido em um ambiente quirais devido a presença de centros assimétricos em outros sítios das moléculas. Nesse caso, as faces são diastérotópicas (e não mais enantiotópicas), ou seja, a reação de um nucleófilo aquiral gera uma mistura de diastereoisômeros e, tanto os ETs quanto os produtos são diastereoisoméricos. A não ser por coincidência, os diastereoisômeros são obtidos em quantidades diferentes, tanto em condições cinéticas como em termodinâmicas. O nucleófilo acaba atacando preferencialmente uma das faces da carbonila, levando a uma diferenciação ou a uma reação diasterosseletiva.



R_p = Substituinte menos volumosos (pequeno)
 R_M = Substituinte de volume médio
 R_G = Substituinte mais volumoso (grande)

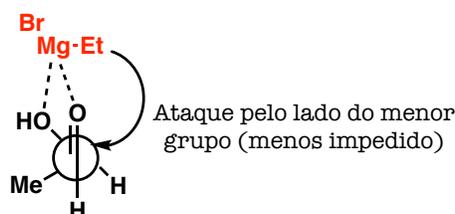
Existem alguns modelos estereoquímicos que visam prever e explicar resultados experimentais nessas situações. Atualmente três modelos principais são amplamente utilizados para explicar as seletividades observadas:

- O modelo de **Felkin-Anh** é utilizado para substratos que não possuem heteroátomos no centro estereogênico α -carbonila.

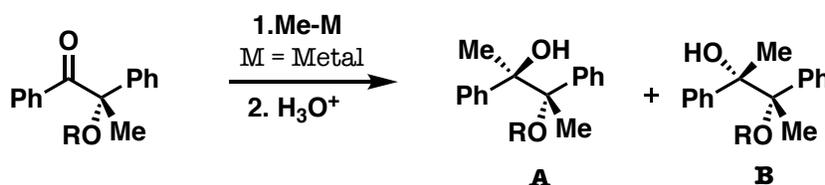
- O **modelo Quelado de Cram** é utilizado para substratos contendo heteroátomos capazes de quelação com metais.
- Quando um substituinte polar e meio não-quelante estão presentes, as seletividades são explicadas mais eficientemente pelo **modelo de Cornforth-Evans**.

O **modelo quelado de Cram**, é eficientemente utilizado quando houver no meio um metal que fornece possibilidade de quelação, através de seus orbitais d (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ti^{4+} , por exemplo) e, quando houver heterogrupos quelantes (OR , NR_2 , SR). Quando houver as duas características a cima: ocorre quelação! Isso restringe a rotação e o nucleófilo ataca do lado menos impedido.

A quelação na adição de organomagnésio em reagente contendo um heterogrupo quelante (OH) vizinho a carbonila pode ser observada abaixo.



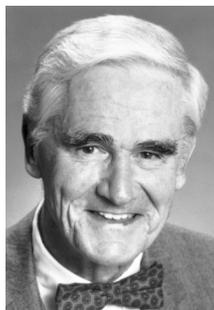
Outro exemplo pode ser observado abaixo. Para as reações da cetona reagente com nucleófilos organometálicos, observa-se que o produto observado experimentalmente como majoritário (**A**) é o previsto pelo modelo quelado de Cram. Isso ocorre mesmo quando o metal é o lítio, que não tem uma eficiência quelante muito alta. Provavelmente, só ocorre, pois o grupo alquila ligado ao metal é pequeno, assim como o R do grupo OR.



Me-M	R	A:B (%)
MeMgI	H	92:08
MeLi	Me	90:10

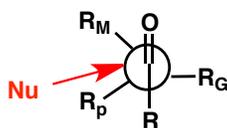
As seletividades obtidas por controle quelado são, normalmente, bem pronunciadas quando metais eficientes em promover a quelação são utilizados (**Mg e Zn**, por exemplo, por conter orbitais d). Metais como o lítio, não levam a bons resultados de seletividade quando um volume estéreo maior está presente.

* **Observação:** Donald Cram recebeu o prêmio nobel em 1987 por seu trabalho.

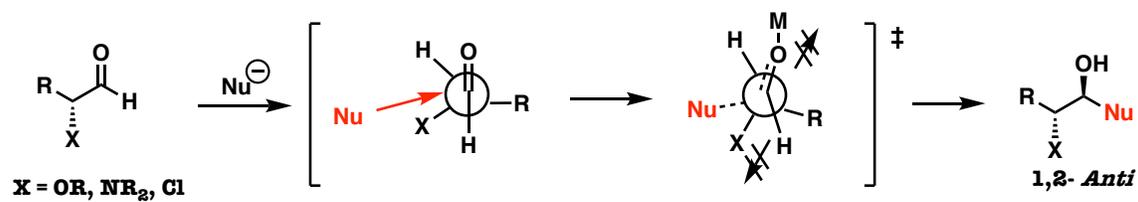


Já no **modelo de Felkin-Ahn**, considera-se que durante o ataque do nucleófilo a conformação energeticamente favorecida é aquela na qual o grupo mais volumoso fica perpendicular à carbonila e, o ataque do nucleófilo ocorre pela face contrária a R_G (grupo grande).

A repulsão estérea entre o nucleófilo e o substrato é minimizada mediante ataque do nucleófilo nas proximidades do grupo R_P , de acordo com a trajetória Bürgi-Dunitz.



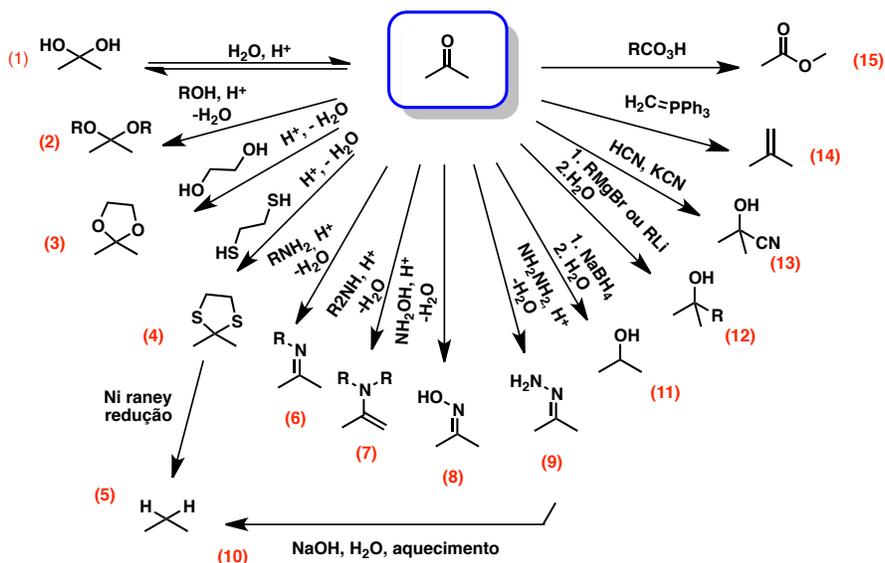
O **modelo de Conforth-Evans** é aplicado quando não se tem meio quelante, mas há um grupo eletronegativo no centro estereogênico vizinho a carbonila. Deve ser observada uma minimização de dipolos no ET, com o grupo polar mais distante da carbonila e o ataque pelo lado menos impedido.



Para mais detalhes sobre os modelos estereoquímicos apresentados e, detalhes de outros modelos, o seguinte artigo pode ser consultado: B. S. Martins, D. S. Ludtke, A. V. M. *Química Nova*, 40, 3, 342-352, **2017**.

6. Resumo de reações de aldeídos e cetonas

- (1) Formação de hidrato
- (2) Formação de Acetal
- (3) Formação de acetal cíclico
- (4) Formação de tioacetal cíclico
- (5) Dessulfurilação
- (6) Formação de imina
- (7) Formação de enamina
- (8) Formação de Oxima
- (9) Formação de hidrazona
- (10) Redução de Wolf-Kishner
- (11) Redução de cetona
- (12) Reação com organometálico
- (13) Formação de cianohidrina
- (14) Reação de Wittig
- (15) Oxidação de Baeyer-Villiger



7. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

