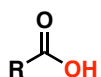
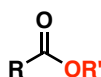


Reações de Substituição Nucleofílica Acílica

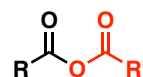
As reações de substituição nucleofílica acílica ocorrem, geralmente, em compostos carbonilados possuidores de um grupo que pode servir como grupo abandonador (GA). Compostos que possuem essa característica, possuem um heteroátomo ligado a carbonila e, são os chamados derivados de ácidos carboxílicos.



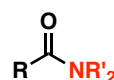
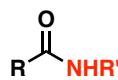
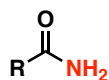
Ácido Carboxílico



Éster



Anidrido de ácido



Amidas

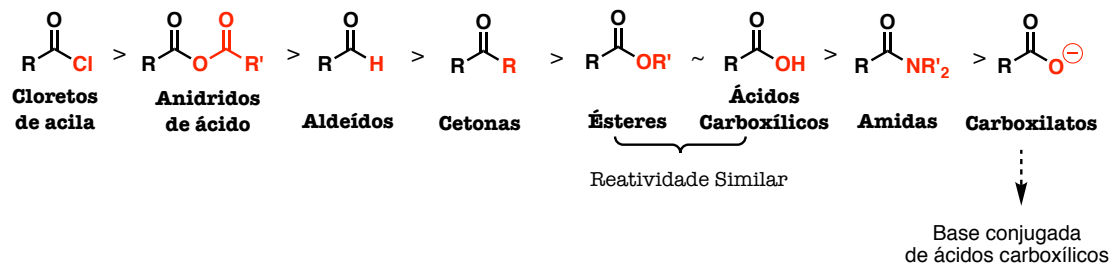


Gloreto de acila ou cloreto de ácido Brometo de acila ou brometo de ácido

Haletos de Acila

Os derivados de ácidos carboxílicos também possuem a carbonila como sítio eletrofílico. Sua reatividade varia de acordo com o grupo contendo o heteroátomo ligado à carbonila. Para melhor entender o comportamento destes compostos é importante conhecer a estrutura e, ponderar sobre a eletrofilicidade do grupo carbonila e habilidade do grupo abandonador em cada caso.

A **ordem geral de reatividade (eletrofilicidade) para compostos carbonílicos** (incluindo cetonas e aldeídos) pode ser observada abaixo:

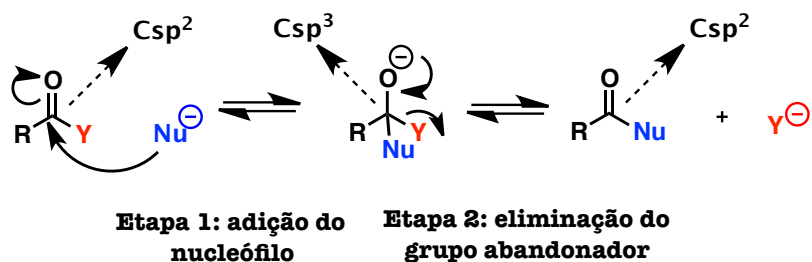


O grupo funcional ácido carboxílico (COOH) e os grupos funcionais relacionados, como ésteres e amidas, são comumente encontrados na estrutura de diversas biomoléculas essenciais à vida, de produtos bioativos e de intermediários sintéticos muito utilizados em síntese orgânica. Os haletos de acila, são muito reativos e não são encontrados na natureza, sendo preparados antes de seu uso.

Em geral, quando existem grupos doadores de elétrons ligados a carbonila, a eletrofilicidade diminui, ou seja, a reatividade frente a nucleófilos diminui. Já, quando existem grupos retiradores de elétrons a reatividade aumenta.

A **Teoria do Orbital Molecular** explica este aumento da reatividade na presença de grupos retiradores pela diminuição da energia do LUMO que é o orbital molecular π^* da C=O. Como a reatividade depende da diferença de energia entre HOMO do nucleófilo e LUMO do eletrófilo, com a diminuição da energia do LUMO ocorre o aumento da reatividade.

O **mecanismo da reação de substituição nucleofílica acílica** ocorre como mostrado abaixo.



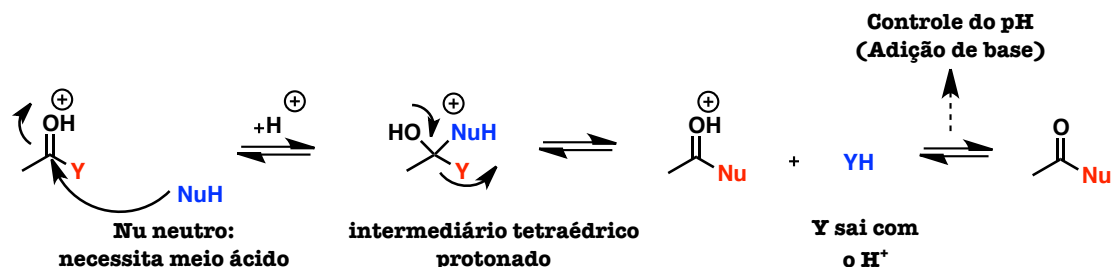
Quando um nucleófilo ataca o LUMO da C=O ($OM\pi^*$), a ligação π entre carbono e oxigênio se quebra e, um intermediário é formado. O nucleófilo ataca o carbono formando uma nova ligação C-Nu. O carbono é atacado, pois como foi visto anteriormente (material sobre adição nucleofílica à carbonila) o orbital π^* da C=O (LUMO) é mais pronunciado nesse átomo, para compensar a maior participação do oxigênio no orbital π ligante. Além disso, a diferença de eletronegatividade polariza a ligação em favor do oxigênio, deixando uma carga parcial positiva no carbono.

O intermediário formado por esse ataque é tetraédrico, ou seja, o carbono passa de sp^2 a sp^3 . Geralmente, um composto contendo um Csp^3 ligado a um oxigênio será instável se este carbono estiver também ligado a outro átomo eletronegativo. O intermediário tetraédrico é instável, pois ambos **Y** e **Nu** são eletronegativos. O par de elétrons do oxigênio reconstitui a ligação π C=O e, **Y**⁻ ou **Nu**⁻ é expelido com o par de elétrons da ligação.

Quando Nu é menos básico que Y⁻, o Nu sai como grupo abandonador, retornando ao reagente, ou seja, nenhum produto novo é formado. Quando Y⁻ é menos básico que Nu, Y⁻ sai como grupo abandonador e um novo produto é formado. Quando a basicidade das duas espécies for similar, a reação é um equilíbrio!

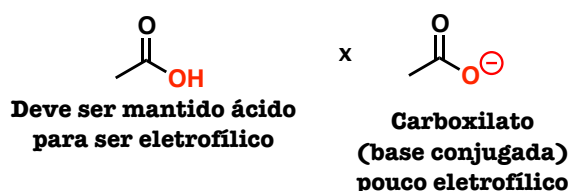
Outro ponto a ser observado é a carga do nucleófilo. Em reações com ânions (nucleófilos carregados negativamente) o intermediário tetraédrico fica com carga negativa no oxigênio da carbonila (como mostrado no esquema acima). Esse tipo de reação, ocorre mais rapidamente, pois o nucleófilo negativo é mais reativo.

Em reações com nucleófilos neutros, o nucleófilo é mais fraco e, geralmente, ocorre a necessidade de ativar-se a carboxila, protonando-a em meio ácido. A protonação deixa a espécie mais eletrofílica.

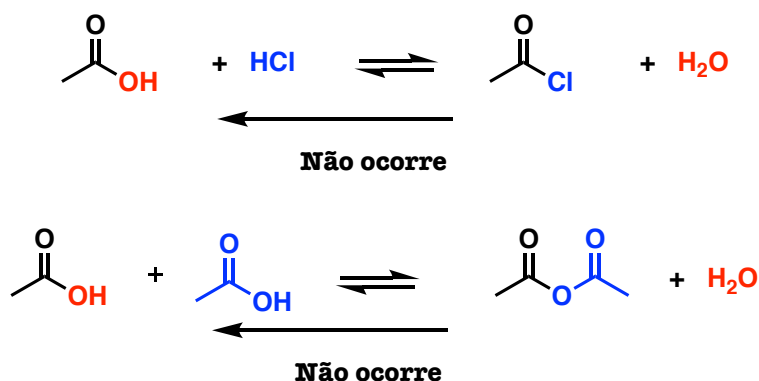


1. Reações de Ácidos Carboxílicos

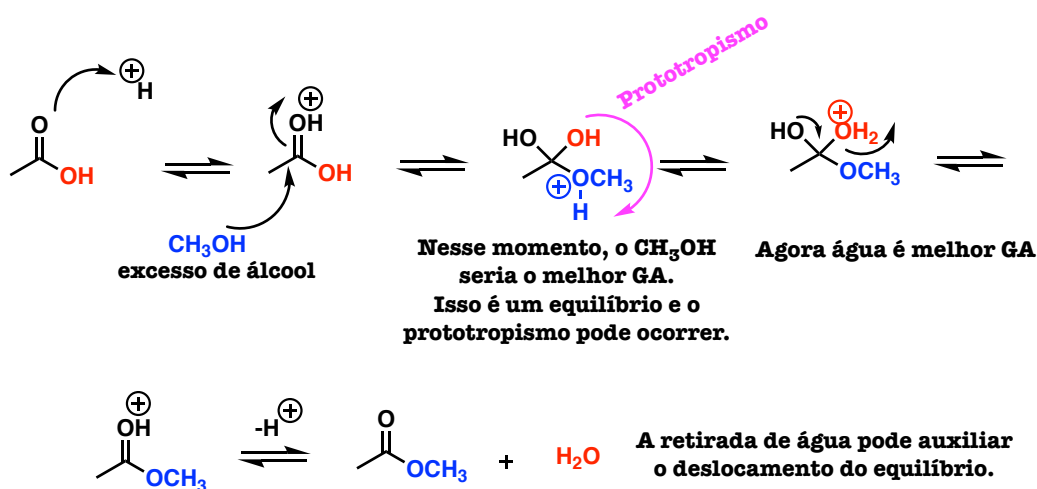
A substituição nucleofílica em ácidos carboxílicos, deve ocorrer com o composto na sua forma ácida. A desprotonação, que ocorre em meio básico, levaria ao carboxilato, que é uma espécie fracamente nucleofílica.



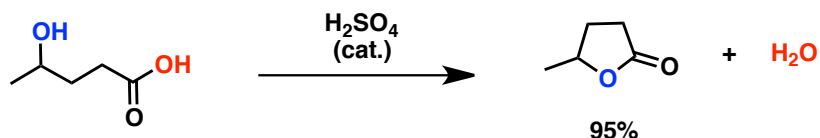
Quando o nucleófilo é íon haleto ou carboxilato, a reação não ocorre, pois estas espécies são melhores grupos abandonadores do que o OH. Portanto, **não há formação de cloretos de ácidos através da utilização simples de um íon cloreto, nem de anidridos através da utilização de um carboxilato ou ácido carboxílico** como nucleófilo.



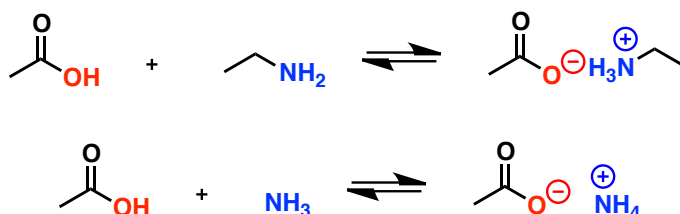
No entanto, **ácidos reagem com álcoois levando a ésteres**, segundo o mecanismo abaixo. Excesso de álcool desloca o equilíbrio para a formação do éster, bem como a retirada de água, que sai como grupo abandonador. A retirada de água pode ser realizada pela utilização de sulfatos, peneiras moleculares ou Dean-Stark. As condições reacionais devem ter meio ácido. O meio ácido tem função de catálise e de realizar a manutenção da forma ácida do ácido carboxílico.



γ -Hidroxiácidos ciclizam rapidamente em um processo intramolecular, pois há um nucleófilo e um eletrófilo na mesma molécula. Essa reação é entropicamente favorecida, caso o ciclo formado seja estável.

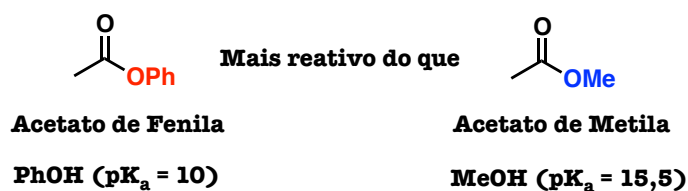


Ácidos carboxílicos não reagem com aminas, para formar amidas, pois a basicidade das aminas os desprotonam, levando ao carboxilato. O carboxilato é pouco eletrofílico e reage somente com nucleófilos muito fortes. Nem mesmo em ácidos fortes esta reação ocorre, pois protonaria a amina levando a sua inativação como nucleófilo.



2. Reações de Ésteres

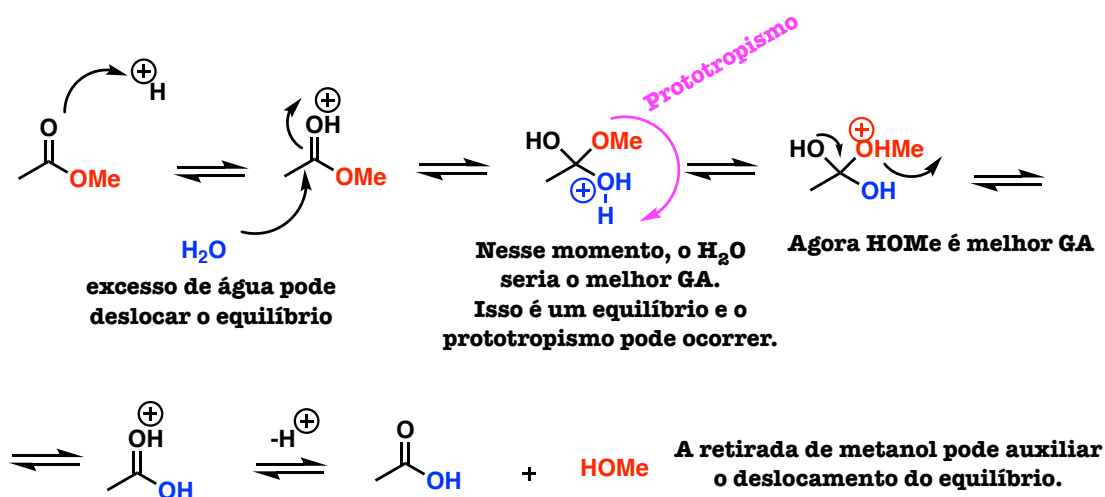
Ésteres contendo diferentes grupos OR podem ter reatividade diferenciadas. Grupos OR onde R possui possibilidade de deslocalização de carga negativa são bases mais fracas e, melhores grupos abandonadores, sendo mais reativos para substituição acílica.



Similarmente ao que ocorre com ácidos carboxílicos, ésteres não reagem com íons cloreto nem com carboxilato para levar a cloretos de ácidos ou anidridos, respectivamente.

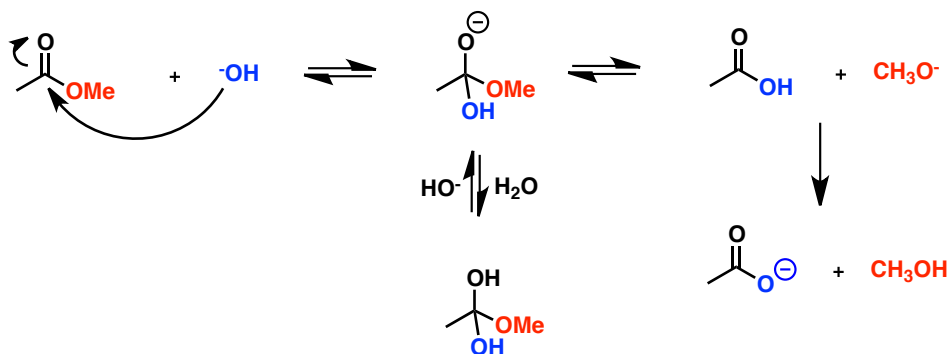
No entanto, ésteres **reagem com água para levar a ácidos carboxílicos**, em meio ácido ou básico.

Em uma hidrólise catalisada por ácido a primeira etapa é a protonação do oxigênio da carbonila. Esse átomo é protonado, porque é o que tem maior densidade eletrônica. Na segunda etapa, a água ataca, levando a um intermediário tetraédrico protonado, que está em equilíbrio com a forma não protonada. Ambos OH ou OR podem estar protonados, pois tem basicidade similar. A quantidade de cada intermediário depende do pH da solução e dos valores de pK_a dos intermediários protonados. Quando o primeiro intermediário colapsa, ele expelle água, que é a base mais fraca (mais fraca que RO^-), formando o éster novamente. Quando o segundo intermediário colapsa, expelle ROH que é base mais fraca do que HO^- , formando o ácido carboxílico. O excesso de água dirige o equilíbrio para a formação do ácido carboxílico.



A hidrólise de ésteres também pode ser acelerada por utilização de soluções básicas. Neste caso, o íon hidróxido formado no meio básico acelera as etapas lentas da reação, pois é mais nucleofílico do que a água. A última etapa, que é a formação do carboxilato, é uma reação irreversível, pois esta espécie não é uma espécie eletrofílica. Portanto, a hidrólise em meio básico, ao contrário do que ocorre em meio ácido, não é reversível.

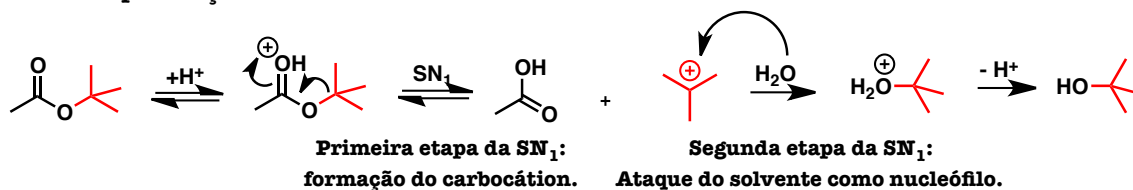
O íon hidróxido é consumido na reação e é, portanto, um reagente e não um catalisador (hidrólise promovida por hidróxido).



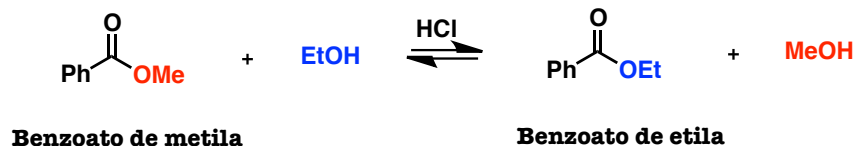
**Quanto mais básico estiver o meio,
menor é a concentração dessa espécie**

A hidrólise ácida de ésteres contendo um grupo alquila terciário em sua estrutura ocorre através de um mecanismo um pouco diferente e, de maneira mais rápida. Ocorre uma S_N1 na parte alquílica terciária.

Meio ácido: protonação da carbonila.

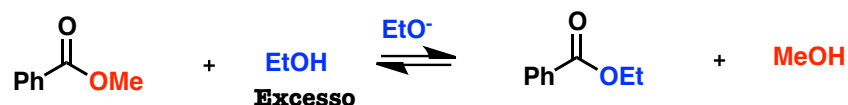


Um éster pode ainda reagir com um álcool contendo grupo R diferente, em meio ácido ou básico para levar a **reações de transesterificação**. Esta reação é um equilíbrio. Novamente, excesso do álcool no meio reacional desloca o equilíbrio para o produto.



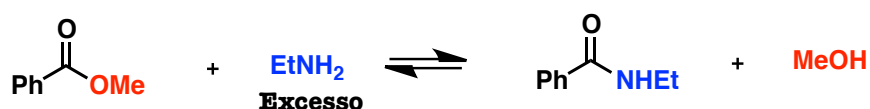
Um ponto importante a ser destacado, é que **tanto a hidrólise quanto a transesterificação podem ser catalisadas por ácido**. O meio ácido acelera as etapas lentas: formação do intermediário tetraédrico e seu colapso.

Similarmente, transesterificações e esterificações podem ser aceleradas por RO^- , criado em meio básico.



A reação de ésteres com aminas é rápida, pois aminas são bem nucleofílicas. **Forman-se amidas**. A reação está deslocada no sentido do produto, já que o grupo amina é pior grupo abandonador.

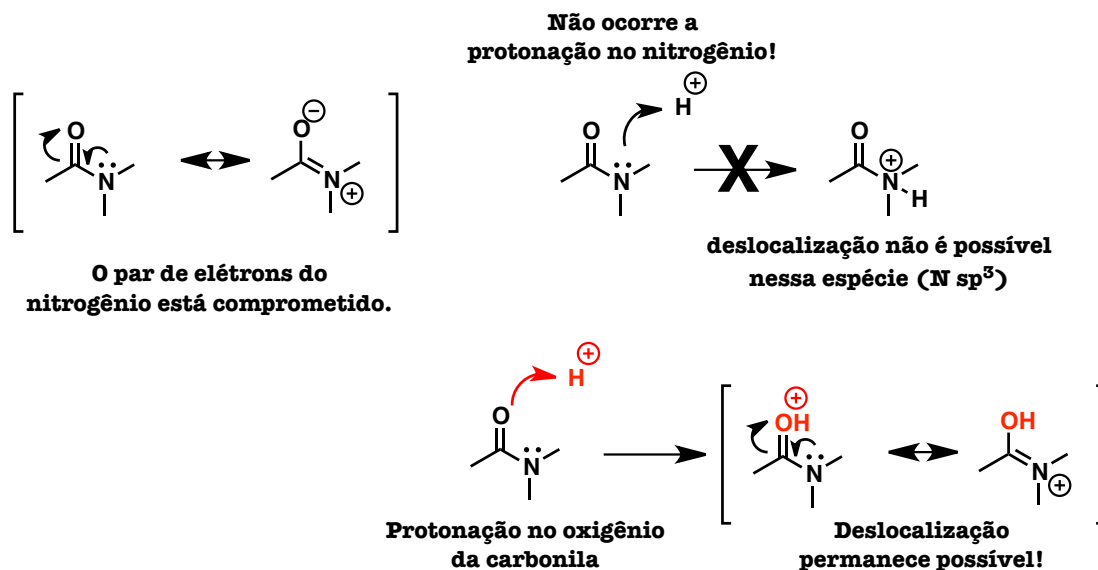
Esta metodologia não pode ser catalisada por ácido, pois isto diminuiria a nucleofilicidade da amina utilizada como reagente, através de protonação. Pode-se acelerar a reação pelo uso de excesso de amina e destilação do álcool formado como sub-produto.



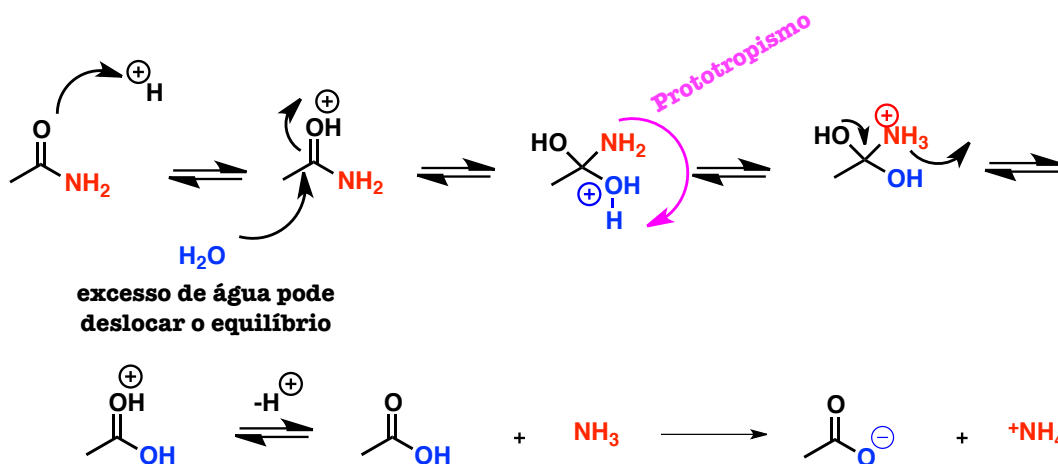
3. Reações de amidas

As amidas não são muito reativas e **não reagem com íons halogênio, íons carboxilatos e álcoois**, pois todas estas espécies são melhores grupos abandonadores do que aminas. **Com água, reagem somente aquecendo e na presença de ácido.**

A protonação em meio ácido leva a protonação do oxigênio da carbonila e não do nitrogênio, mesmo este sendo, geralmente, mais básico. Isso ocorre, porque os pares de elétrons do nitrogênio estão comprometidos com a deslocalização.



O mecanismo reacional é similar ao que já foi visto. Ocorre o ataque do nucleófilo e a formação do intermediário tetraédrico e, após, a formação do produto.

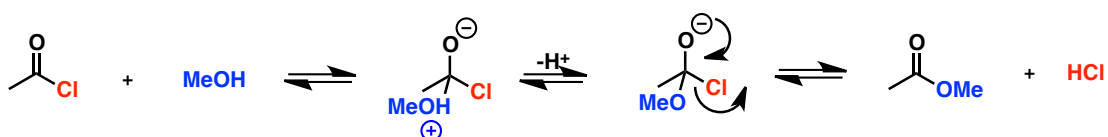


O intermediário pode estar protonado no oxigênio ou no nitrogênio. A protonação do nitrogênio é favorecida, pois NH₂ é base mais forte. Dentre os dois possíveis grupos abandonadores para o intermediário favorecido, HO⁻ ou NH₃, a amônia é base mais fraca e é expelida formando o ácido carboxílico. Como NH₃ ainda é básico e o H do ácido carboxílico é ácido, ocorre desprotonação levando ao carboxilato prevenindo a reação reversa.

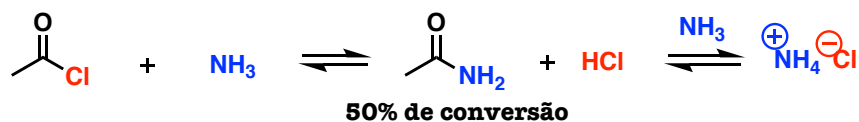
4. Reações com cloretos de acila

Cloretos de acila ou cloretos de ácido são muito reativos. **Estes compostos reagem com carboxilato formando anidridos, com álcoois formando ésteres, com água levando a ácidos carboxílicos e com aminas formando amidas.** Isso ocorre porque o Cl⁻ é melhor grupo abandonador em todos os casos.

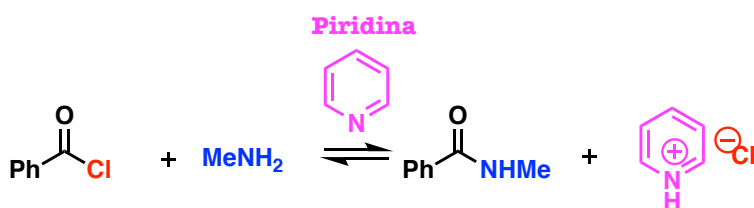
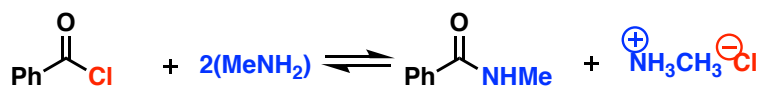
O mecanismo é mesmo citado até então. Um exemplo, pode ser observado abaixo, onde ocorre a produção de um éster por reação do cloreto de acila com um álcool.



Com aminas, o HCl, formado como sub-produto, protona a amina sem reagir. Cada equivalente que reage gera 1 equivalente de HCl que protona 1 equivalente de amina. Esse fato desativa a amina como nucleófilo, e geraria somente 50% de conversão ao produto. Com isso, é necessário a utilização do dobro de amina no meio ou, a presença de uma amina terciária (que age como base). Aminas terciárias não formam produto estável de substituição nucleofílica acílica, pois levariam a produto carregado no nitrogênio e ainda mais eletrofílico.



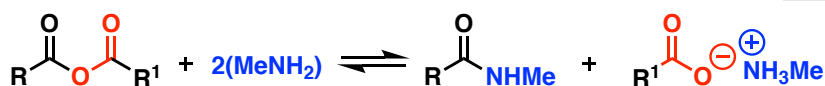
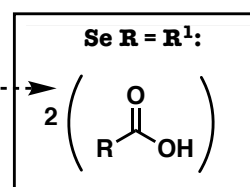
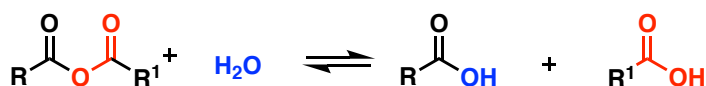
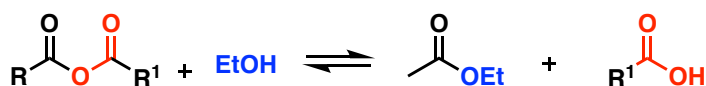
Solução:



5. Reações com Anidrido de ácido

Os anidridos de ácido **não reagem com cloretos**, pois o Cl⁻ é melhor grupo abandonador do que o carboxilato. No entanto, **reagem com água, álcoois e aminas, formando ácidos carboxílicos, ésteres e amidas, respectivamente.**

Levam sempre ao produto principal (ácido carboxílico, ésteres ou amida) e um ácido carboxílico ou um carboxilato (no caso de reação com aminas). Excesso de amina é necessário para formação de amida, já que o ácido carboxílico, formado como sub-produto, protona a amina e a desativa como nucleófilo (similar ao que ocorre com HCl).

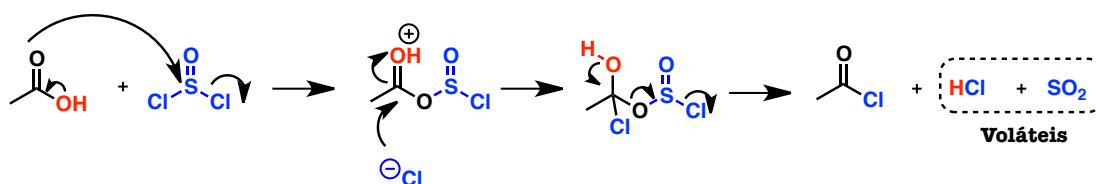


Reações com anidridos não simétricos, dependem do melhor grupo abandonador. No entanto, não é usual utilizar anidridos não simétricos, pois levam a misturas.

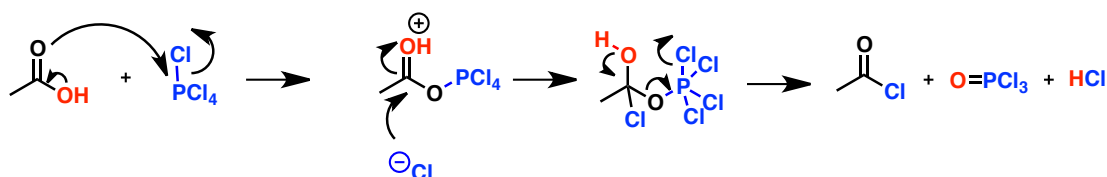
6. Formação de Cloretos de Acila a partir de Ácidos Carboxílicos

Apesar de não reagir com o íon cloreto formando um cloreto de ácido, caso o OH seja transformado em um bom grupo abandonador (melhor do que Cl⁻), ácidos podem levar aos derivados cloretos. Isso poderia acontecer em meio ácido, o que levaria a protonação levando a eliminação de água. No entanto, o HCl não consegue sozinho transformar ácidos em cloretos de ácidos. Por isso, geralmente, estas reações são realizadas na presença de cloreto de tionila (SOCl₂) ou pentacloreto de fósforo (PCl₅).

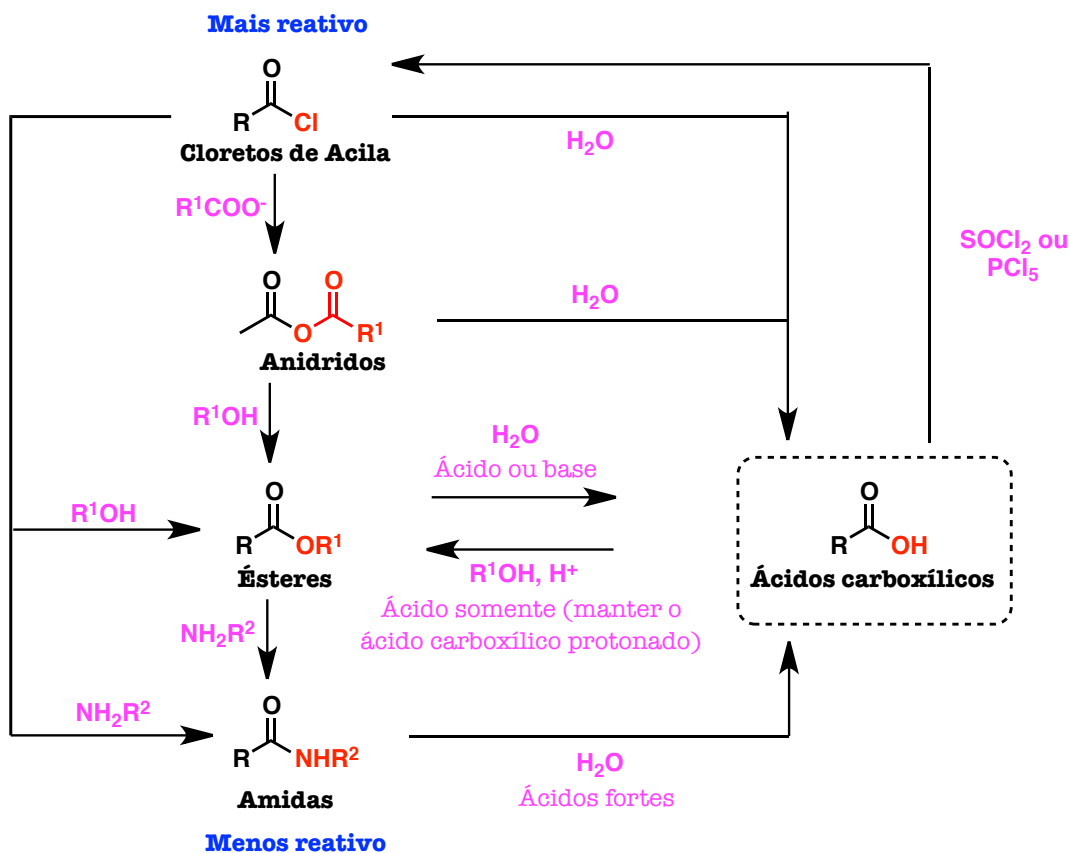
O SOCl₂ é um líquido volátil com cheiro forte e, é eletrofílico no átomo de enxofre. Esta espécie é atacada por ácidos carboxílicos levando a uma espécie altamente eletrofílica e instável. A protonação do intermediário pelo HCl formado na reação, faz com esse seja reativo suficiente para reagir com o fraco nucleófilo Cl⁻. O intermediário tetraédrico é transformado em cloreto de acila, dióxido de enxofre e HCl. Esta etapa é irreversível, pois SO₂ e HCl são gases perdidos na reação.



O pentacloreto de fósforo é utilizado de maneira semelhante.

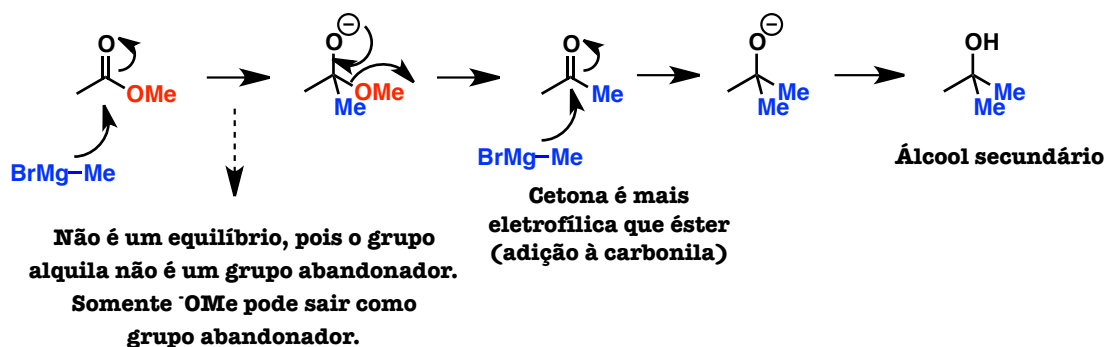


7. Resumo das reações em derivados de ácidos carboxílicos

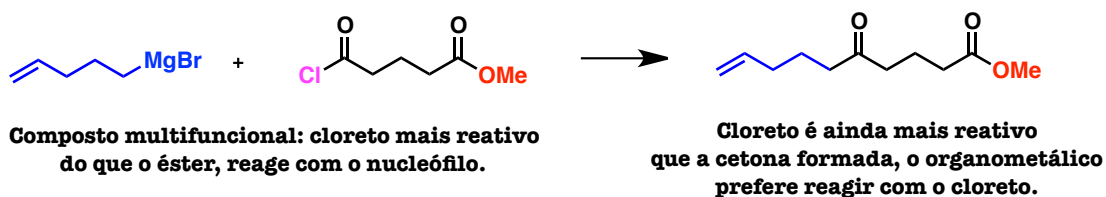


8. Como produzir uma cetona a partir de derivados de ácidos carboxílicos: Reações com Organometálicos

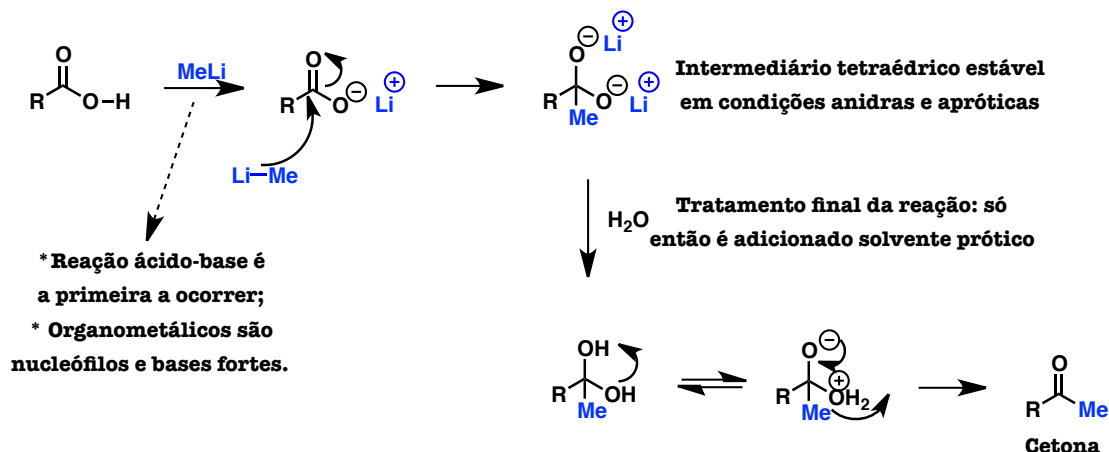
Os derivados de ácidos carboxílicos, por serem eletrofílicos, também reagem com organometálicos. A diferença é que a reação é uma substituição, gerando a troca do grupo contendo heteroátomo (grupo abandonador) pelo grupo orgânico do organometálico. O produto, portanto, é uma cetona. Mas a cetona formada é mais reativa (mais eletrofílica) do que a maioria dos derivados de ácidos carboxílicos e, na sequência, o organometálico do meio reage com ela em adição à carbonila. Com ésteres, por exemplo, o álcool é obtido como produto principal.



A solução seria utilizar um cloreto de ácido como material de partida, pois esse grupo funcional é mais eletrofílico do que cetonas e aldeídos. Somente em caso de excesso de organometálico no meio a reação continuaria até o correspondente álcool. Caso contrário, a reação é convenientemente controlada para obtenção da cetona.

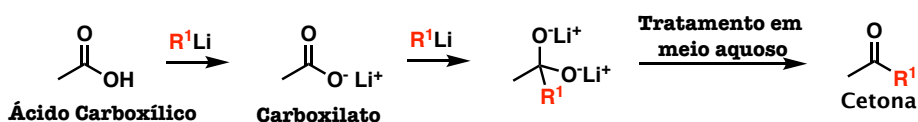
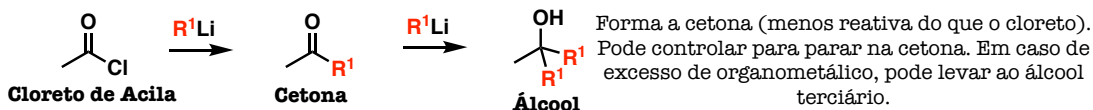
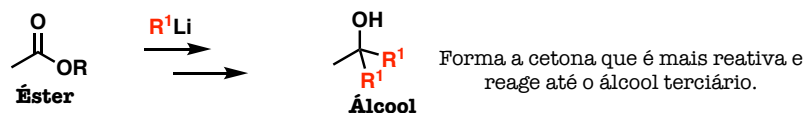


Outra alternativa é fazer um intermediário tetraédrico suficientemente estável para não se transformar em cetona. Dessa forma o intermediário não é reativo frente a nucleófilos. A cetona somente é formada quando a reação é isolada e o nucleófilo destruído. A reação de um ácido carboxílico com um organolítio, leva primeiro ao carboxilato de lítio, ou seja, a base conjugada do ácido carboxílico. Essa espécie é pouco eletrofílica, mas o organolítio no meio é suficientemente nucleofílico para reagir (carboxilato só reagirá com nucleófilos muito fortes). O produto é um diânion tetraédrico. Após o tratamento com água, o oxigênio é protonado e leva a cetona. A água também destrói qualquer organolítio que esteja sem reagir, não havendo possibilidade de novo ataque nucleofílico.



Abaixo podem ser observadas reações de organometálicos com ésteres, cloretos de ácidos ou ácidos carboxílicos, de maneira resumida:

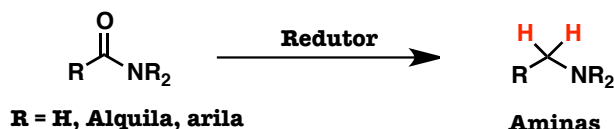
REAÇÕES COM ORGANOMETÁLICOS



Primeira reação é abstração do H ácido, formando o carboxilato. Este só reage, pois o nucleófilo é muito forte. Leva ao composto tetraédrico que só é transformado em cetona após o tratamento em meio aquoso e destruição do organometálico.

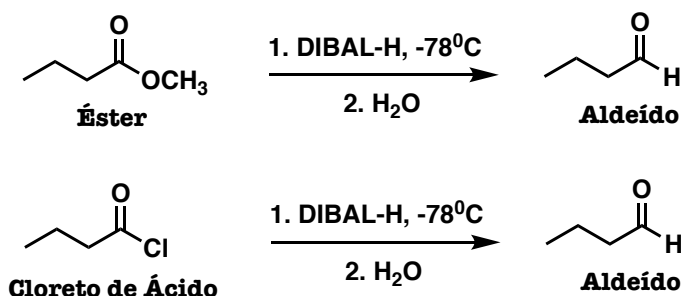
9. Reduções de derivados de ácidos carboxílicos

Ácidos carboxílicos, ésteres e cloretos de ácido são normalmente reduzidos aos álcoois primários correspondentes, sendo que, sob condições especiais, o aldeído intermediário pode ser obtido. Quando aminas são reduzidas, obtêm-se normalmente bons rendimentos das aminas correspondentes (não para em imina).

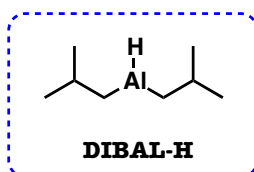


A redução de ésteres com hidretos pode parar no aldeído, mas só com reagentes especiais como, por exemplo, DIBAL-H, um redutor mais fraco. Utilizando-se LiAlH_4 , que é muito reativo, não para em aldeído. Reage com o aldeído formado levando ao álcool correspondente.

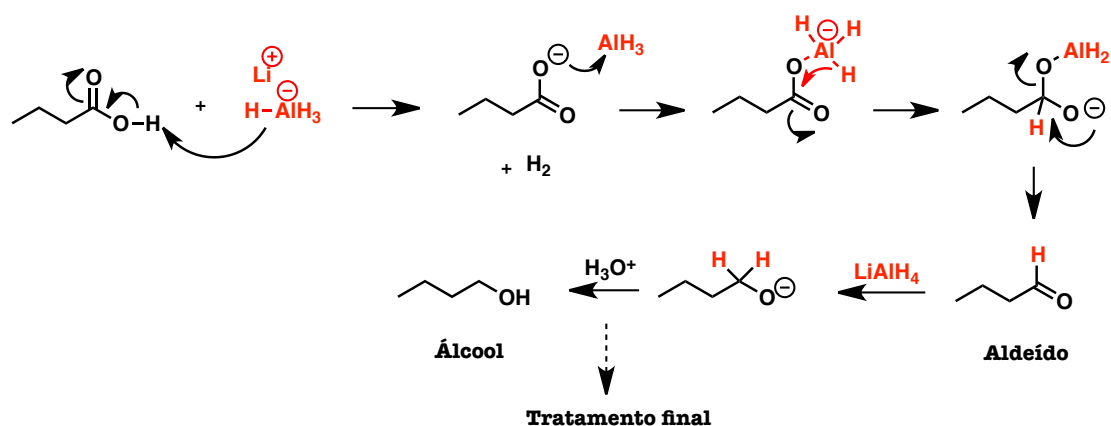
Redução de Ésteres e Cloretos de Ácido para o correspondente aldeído: DIBAL-H



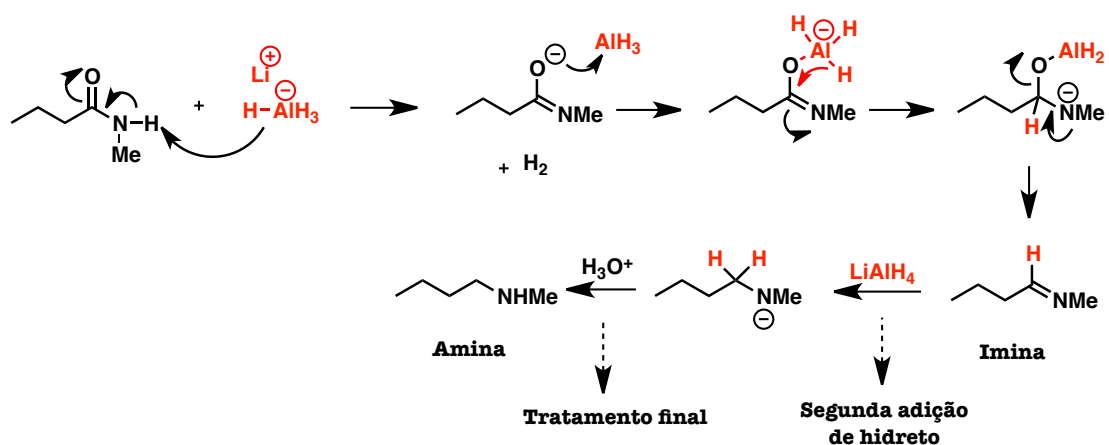
DIBAL-H permite a adição somente de um hidreto. Isto ocorre por que a troca de substituintes por grupos R no LiAlH_4 diminui a reatividade deste reagente.



Para ácidos carboxílicos o DIBAL-H provoca a desprotonação, levando ao carboxilato. Nesse caso, o reagente não é nucleofílico o suficiente para continuar a reação. A única opção é usar LiAlH_4 , mais forte, e levar ao álcool correspondente.



Similarmente, as amidas são reduzidas a aminas.



10. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

