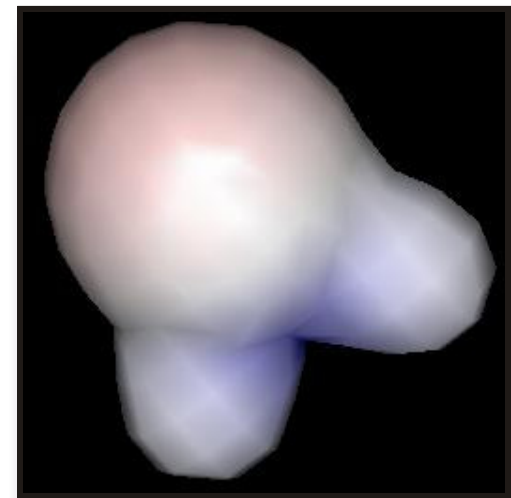
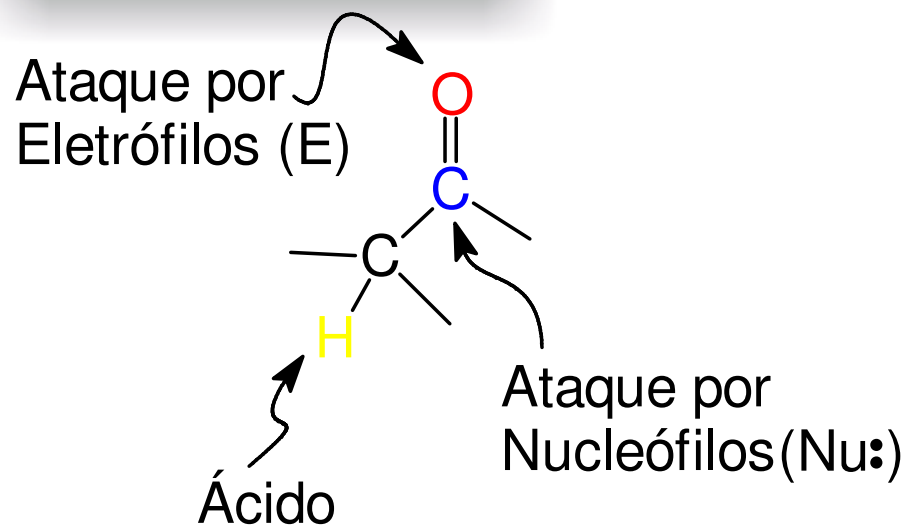
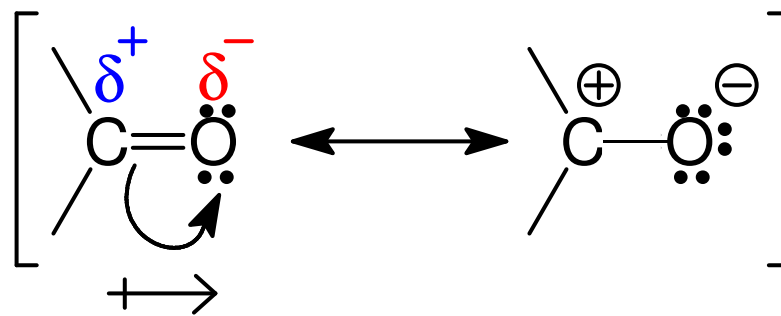
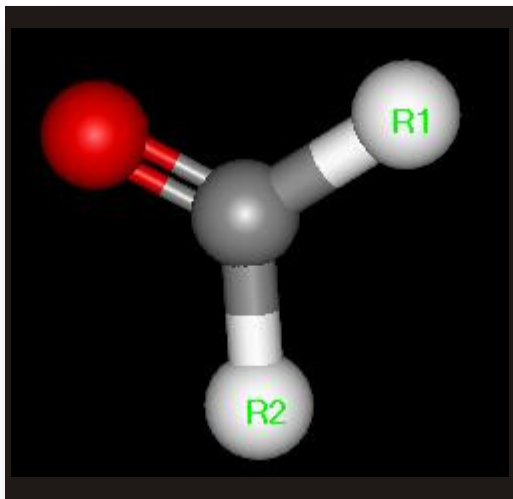
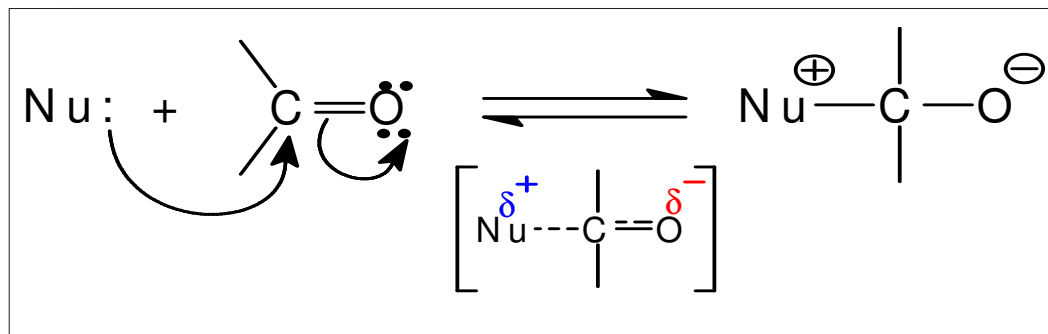


Compostos Carbonílicos

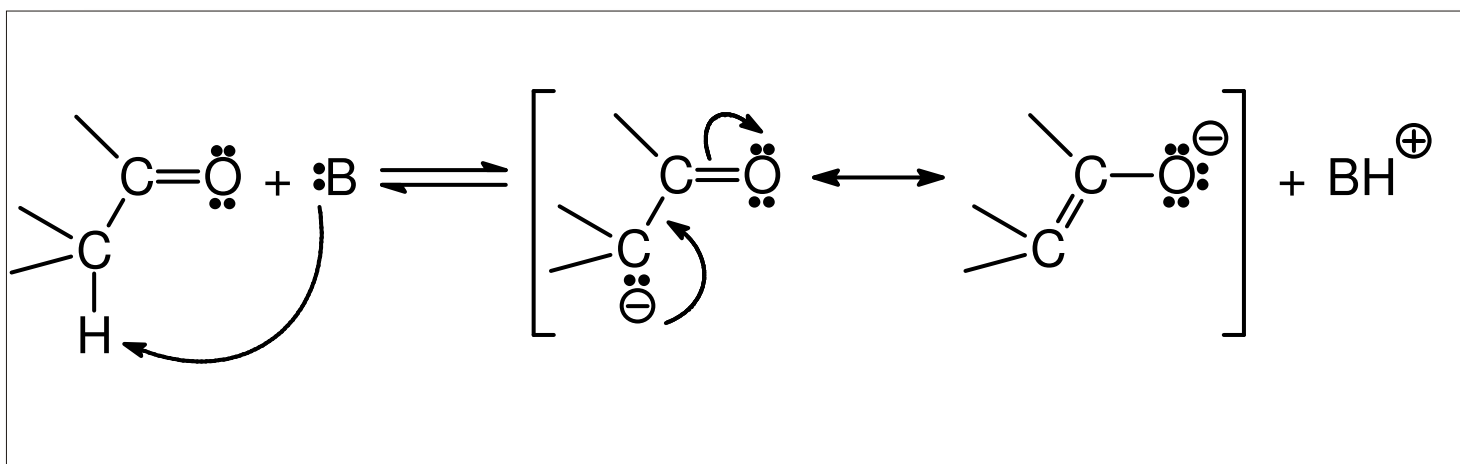


Reatividade

Adição de Nucleófilo (Nu:) ao Carbono Carbonílico

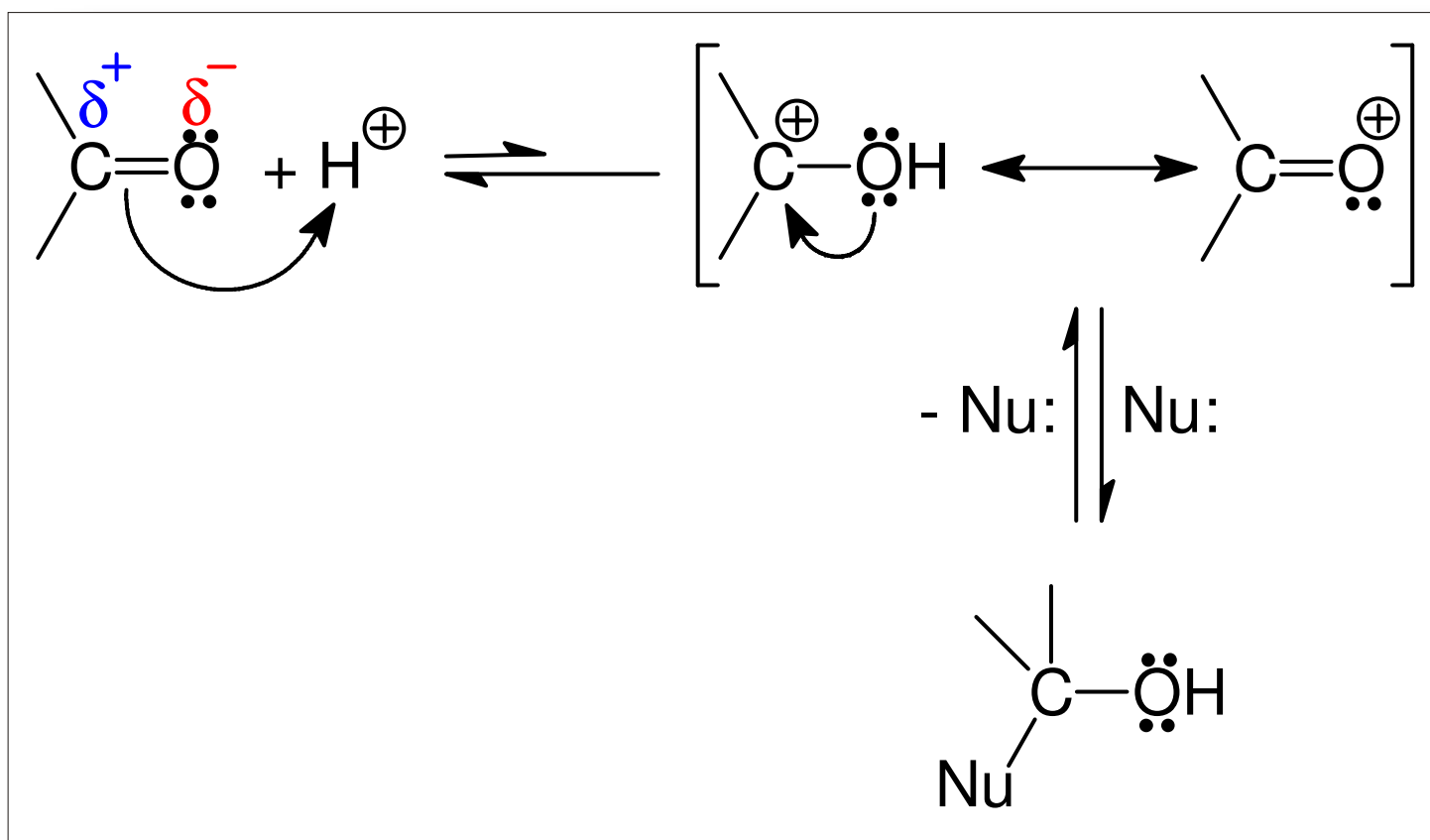


Remoção de próton do carbono adjacente à carbonila



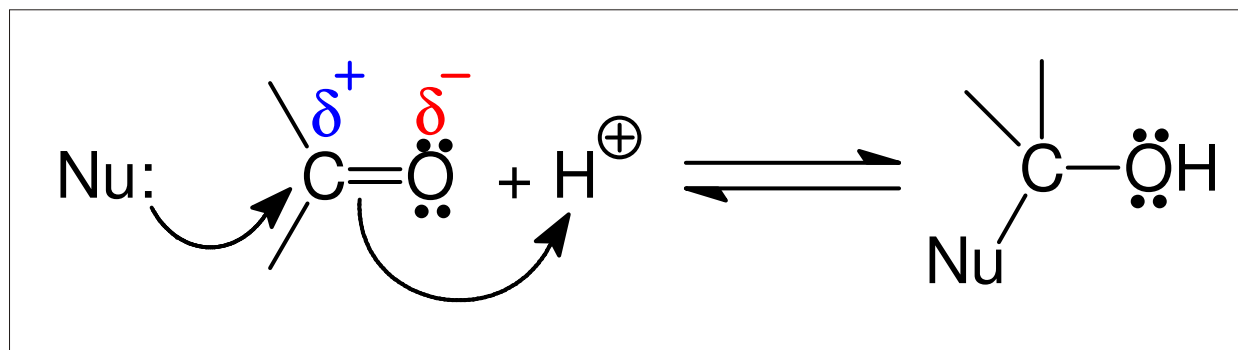
Reação com Nucleófilo

- Protonação Eletrofílica (Meio Ácido)



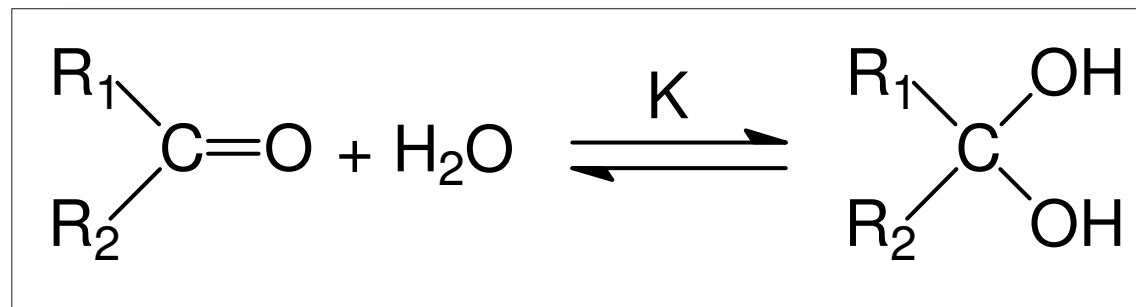
Reação com Nucleófilo

- Transferência de Próton e
- Ataque Nucleofílico Concertados



Adição H-Nu

- Adição de Água: Hidratação



K : em dependência de R_1, R_2

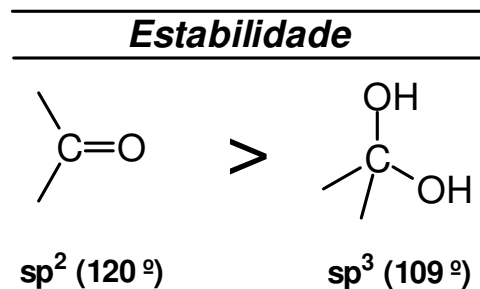
$K \ll 1$: cetonas e aldeídos aromáticos

$K \sim > 1$: aldeídos alifáticos

$K \downarrow$: R_1 e R_2 grupos volumosos e grupos + I | + M
(estabilização da carbonila)

$K \uparrow$: R_1 e R_2 grupos - I | - M
(desestabilização da carbonila)
tensão de anel | cetonas cíclicas

Equilíbrios de Hidratação



- 1-3 : impedimento estérico
 (< $120 - 109^\circ$ e + I alquil)
- 2,4,5: - I de (desestabilização de $>C=O$)
- 2,6,7,8: impedimento estérico
- 3,9,10: eleito - I de Cl

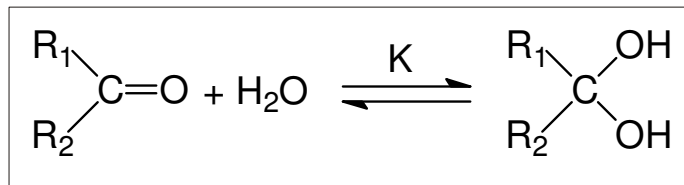
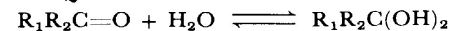


Table 8.1 APPROXIMATE EQUILIBRIUM CONSTANTS AT 25°C FOR THE REACTION



Carbonyl Compound	$K[H_2O] = \frac{[R_1R_2C(OH)_2]}{[R_1R_2C=O]}$ ^a
1	2×10^3
2	1.3
3	2×10^{-3}
4	37
5	2.8×10^4
6	0.71
7	0.44 ^b
8	0.24 ^b
9	2.9
10	10

^a Except as noted, values are from R. P. Bell, *Advan. Phys. Org. Chem.*, **4**, 1 (1966).

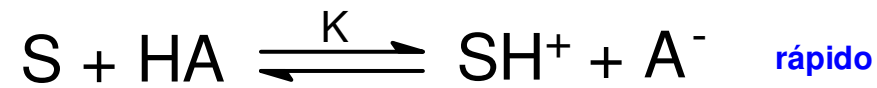
^b P. Greenzaid, Z. Luz, and D. Samuel, *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 749 (1967).

Mecanismo: Catálise

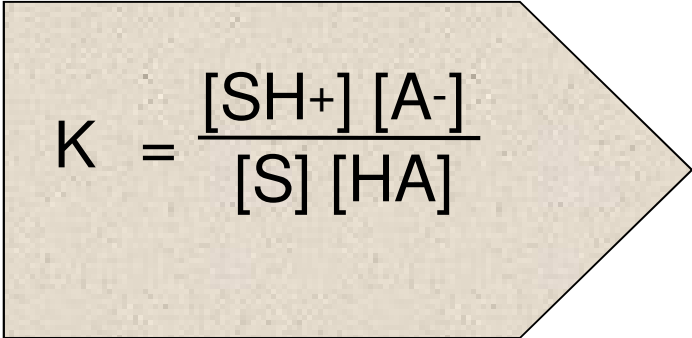
- Catálise ácida geral (CAG) e catálise ácida específica (CAE) são muito importantes nas reações de adição a compostos carbonílicos.
- O que é CAG e CAE ?
 - **CAG**: transferência de próton de **todos os ácidos** presentes no meio é importante para a reação
 - **CAE**: somente a transferência a partir de **H_3O^+** é importante para a reação.

CAE e CAG - I

- Catálise Ácida



$$v = k_r [SH^+]$$


$$K = \frac{[SH^+][A^-]}{[S][HA]}$$

$$v = \frac{k_r [S] [H_3O^+]}{K_a^{SH^+}}$$

Dedução da equação de velocidade

$$K = \frac{[SH^+][A^-] x [H_3O^+]}{[S][AH] x [H_3O^+]} \Rightarrow K = \frac{[SH^+][A^-][H_3O^+]}{[S][H_3O^+][AH]}$$

$$v = k_r [SH^+]; [SH^+] = K \frac{[S][HA]}{[A^-]}$$

$$v = k_r \frac{K_a^{AH}}{K_a^{SH^+}} [S] \frac{[AH] x [H_3O^+]}{[A^-] x [H_3O^+]}$$

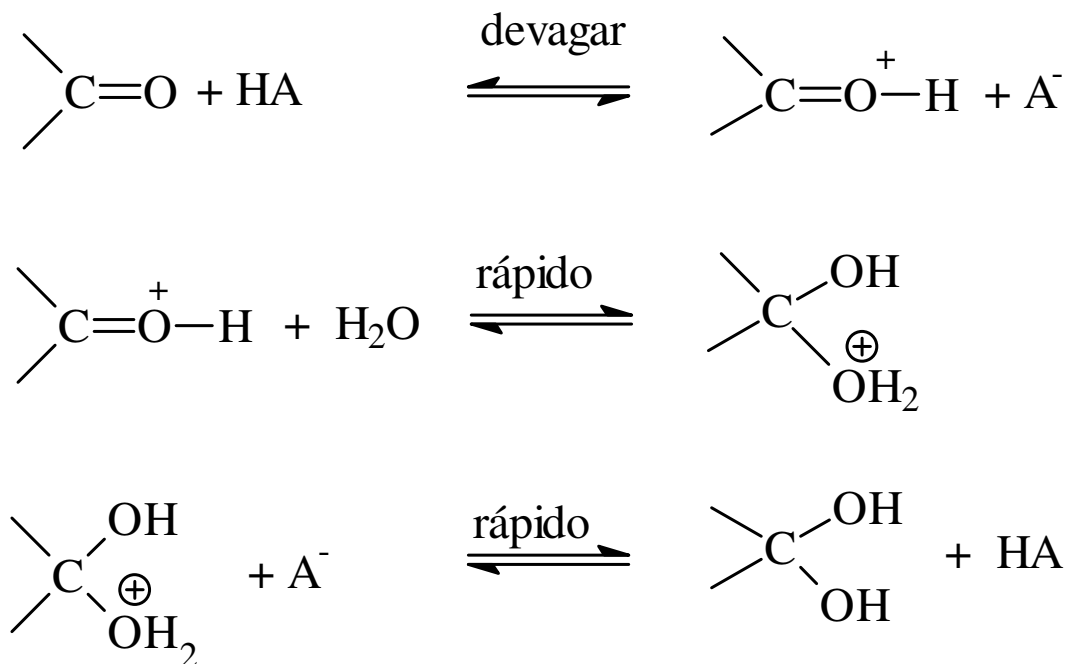
$$v = \frac{k_r}{K_a^{SH^+}} [S][H_3O^+]$$

$$K = \frac{K_a^{AH}}{K_a^{SH^+}}$$

A velocidade da reação depende somente do pH e não da [AH], nem do pK_a do acido catalisador.

Este esquema cinético indica Catálise Ácida Específica (CAE).

Proposta de Mecanismo para Catálise Ácida Geral (CAG): *transferência de próton no passo limitante.*



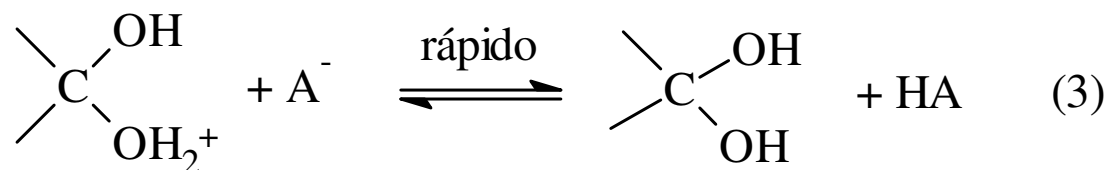
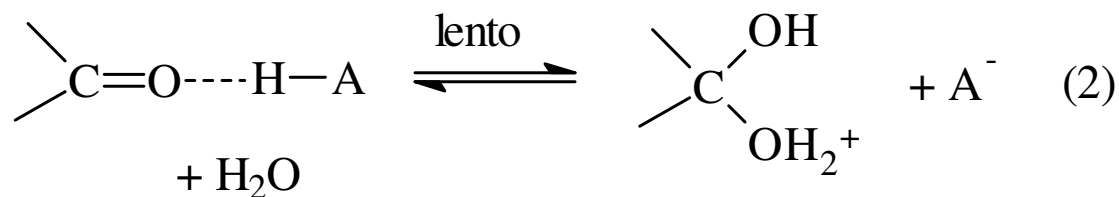
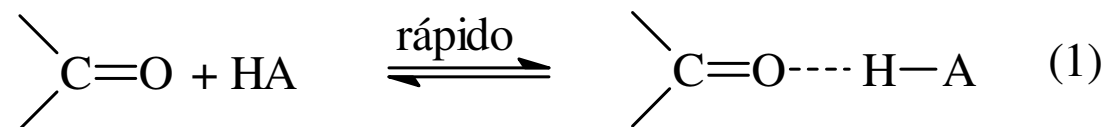
Para se poder obter **CAG** neste esquema, o primeiro passo teria que ser *lento*.
porém: transferência de próton entre heteroátomos (O, N etc.) é “normalmente” controlada por difusão quando o equilíbrio é favorável na direção da transferência.

- **o esquema acima não pode explicar CAG**

CATÁLISE ÁCIDA GERAL NA HIDRATAÇÃO

Lei geral de velocidade: $k_{\text{cat}} = k_0 + k_{\text{H}^+} [\text{H}_3\text{O}^+] + k_1 [\text{HA}_1] \dots k_n [\text{H}_{\text{An}}]$

MECANISMO:



No passo 2, ocorre a transferência de H^+ e o ataque nucleofílico da H_2O em um *processo concertado* (ou seja, um “outro” processo ocorre “junto” com a transferência de H^+ e este passo “pode” ser lento.)

CATÁLISE BÁSICA GERAL (CBG) NA HIDRATAÇÃO



O mecanismo é análogo ao da CAG. No passo limitante ocorre a transferência de próton (neste caso do nucleófilo água para a base) de maneira concertada com o ataque nucleofílico ao composto carbonílico.

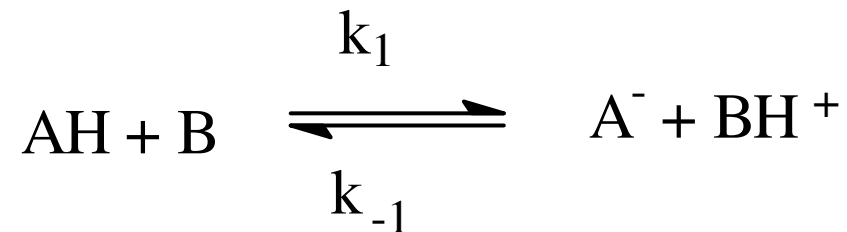
A reação inversa é constituída por CBE no passo (3); CAG no passo (2).

LEI DE CATÁLISE DE BRØNSTED

•aplicado para ácidos de carbono com $pK_a > 30$;

princípio: existe uma relação entre a velocidade de transferência de H^+ de um ácido AH para uma base B com os valores de pK_a de AH e HB (o ácido correspondente da base B).

relação: [cinética \leftrightarrow termodinâmica]



Princípio: a base B retira o H^+ *mais rapidamente* do ácido AH *mais forte*:

$$k \sim K_a \text{ de AH}$$

- com isso existe a possibilidade de obter K_a a partir de medidas cinéticas;
- este método é usado para a determinação de valores de pK_a de ácidos fracos;

$$k = C K_a^\alpha$$
$$\log k = \alpha \log K_a + \log C$$

Constitui uma relação *empírica* de energia livre; necessita de *verificação experimental*.

Transferência de H⁺ de ácidos A_nH para uma base B

$$\begin{aligned}\log k_n - \log k_1 &= \alpha (\log K_n - \log K_1) \\ \log k_n &= \alpha \log K_n + \log C\end{aligned}$$

•um certo ácido AH₁ é utilizado como padrão.

α é a **constante de proporcionalidade** que expressa a **sensibilidade** da constante de velocidade **k** à **mudanças** no valor do **pK_a**:

α **pode ter, normalmente, valores entre o 0 e 1:**

$\alpha = 0$: k não depende do pK_a

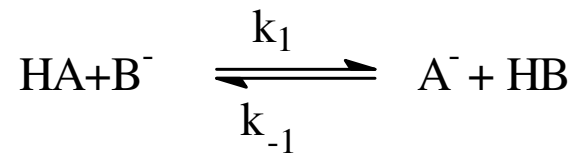
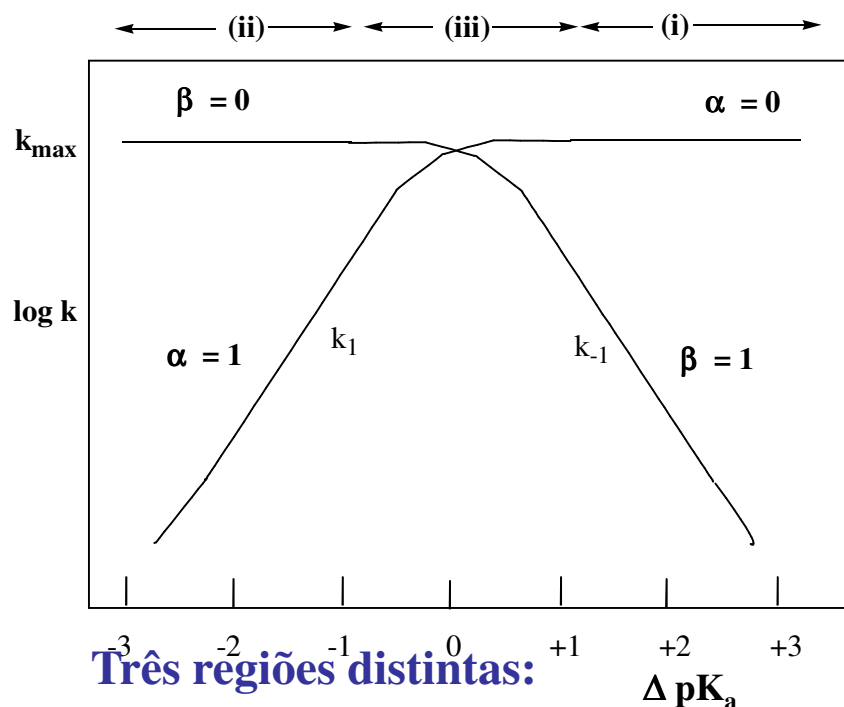
$\alpha = 1$: k ~ pK_a; k depende “fortemente” do pK_a do ácido

Limitações:

A posição do estado de transição (ET) não deve mudar: somente deve ser válido para pequenas mudanças no pK_a (postulado de Hammond) mudança na posição do ET implicaria numa variação de α : → correlação não linear.

porém: para ácidos de carbono estruturalmente similares, o valor de α varia muito pouco com o pK_a.

TRANSFERÊNCIA DE H⁺ ENTRE HETEROÁTOMOS



$$\log k_1 - \log k_{-1} = \log K = \log \frac{K_a(HA)}{K_a(HB)} = \Delta pK_a$$

Três regiões distintas:

(i) $pK_a(HA) \ll pK_a(HB)$

$k_1 = k_{DIF} = \text{const.}$ (k_1 não depende de $pK_a(HA)$)

$\alpha = 0$

k_{-1} : catálise básica de A^- ; como $k_1 = \text{const.}$: $\log k_{-1} = C - \beta \Delta pK_a$;

$\beta = 1$

(ii) $pK_a(HA) \gg pK_a(HB)$

k_1 : catálise básica de B^- ; como $k_{-1} = \text{const.}$: $\log k_1 = C + \alpha \Delta pK_a$

$\alpha = 1$

$k_{-1} = k_{dif} = \text{const.}$; (k_{-1} não depende de $pK_a(HA)$)

$\beta = 0$

(iii) $pK_a(HA) \sim pK_a(HB)$

α e β entre 0 e 1

$\alpha + \beta = 1$;

$\beta = 1 - \alpha$ ¹⁵

Postulado de Hammond: reações exotérmicas e endotérmicas:

Endotérmico:	$pK_a^{HX} \gg pK_a^{HY}; \Delta G^\ddagger \sim \Delta G_p^0;$	$\alpha \sim 1$
	H^+ “quase” completamente transferido no ET	
	*reação inversa <i>exotérmica</i> :	$\beta = 0$
Exotérmico:	$pK_a^{HX} \ll pK_a^{HY}$	$\alpha = 0$
	H^+ muito pouco transferido no ET	
	* reação inversa <i>endotérmica</i> :	$\beta \sim 1$

CATÁLISE GERAL NA HIDRATAÇÃO

Lei geral de velocidade:

$$k_{cat} = k_0 + k_{H^+} [H_3O^+] + k_1 [HA_1] \dots k_n [H_{An}]$$

com: $\log k_n = \alpha \log K_{An} + \log C$

$$v \sim [HA] \text{ e } v \sim pK_a^{HA} \quad (\text{em } pH = \text{const.}) \text{!!!!!!!!!!!!}$$

Experimental: determinar v versus [tampão], obtendo-se k_n ;
determinar v versus pK_a^{HA} ; obtendo-se α .

Significado de α :

α : medida para a sensibilidade de uma reação à força do ácido catalisador e indica também a estrutura do ET em relação à transferência do próton:

$$\alpha \sim 0: \text{ET precoce}; \quad \alpha \sim 1: \text{ET tardio.}$$

catálise básica: análogo $\Rightarrow \beta: \log k_n = -\beta \log K_a(BH) + \log C'$

Diagrama de Energia Potencial da Adição Nucleofílica à Carbonila

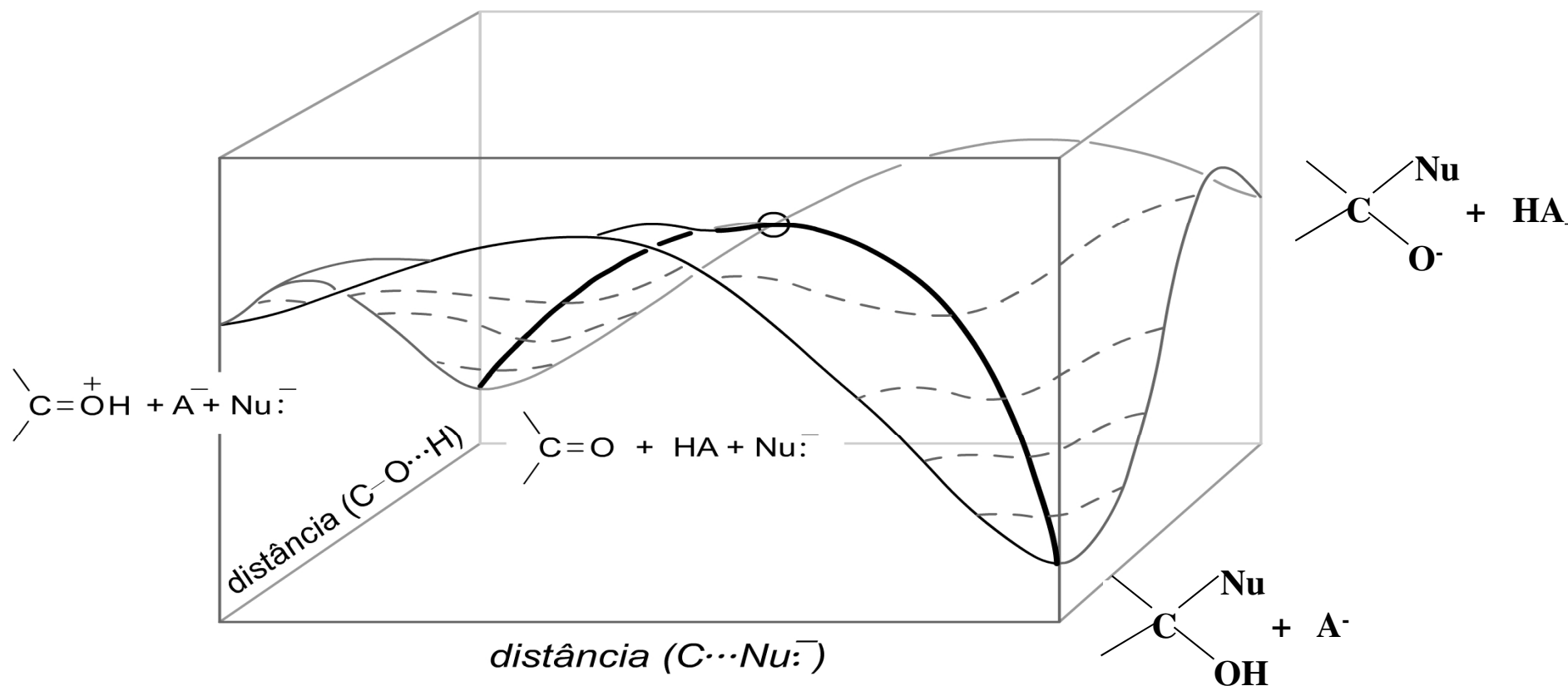


Figura 1: Superfície de energia da adição nucleofílica de Nuc à carbonila com a transferência concertada de um próton a partir de um ácido HÁ. O caminho de energia mais baixa é indicado pelo traço. O estado de transição é indicado por um círculo.

Diagrama Bidimensional da Adição Nucleofílica à Carbonila

•projecção da Figura 1 para os eixos X-Y;

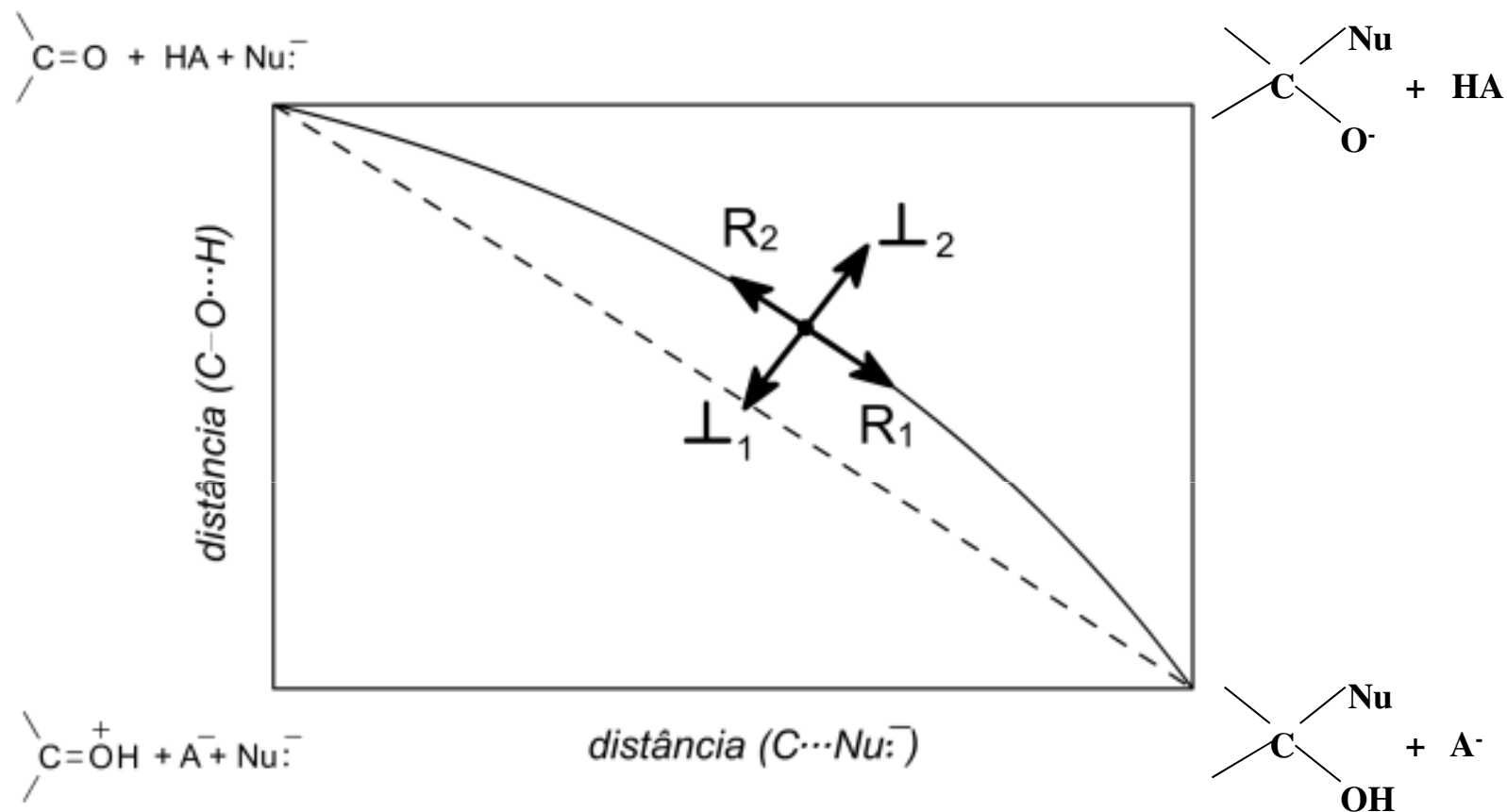


Figura 2: Diagrama bidimensional da adição nucleofílica de Nuc à carbonila com a transferência concertada de um próton a partir de um ácido HÁ; projeção da Figura 1 no plano X-Y. O círculo cheio corresponde ao estado de transição e os vetores R e ⊥ às forças que deslocam o estado de transição “dentro da coordenada de reação (R₁ e R₂) e perpendicular à coordenada de reação (⊥₁ e ⊥₂).

Utilização de um ácido mais forte na reação:

(i) facilita movimento R_1 (plano da ligação C-O H)

→ ET deslocalizado em direção contrária, R_2 “*reacting bond rule 1*”

(\cong postulado de Hammond)

(ii) facilita movimento em direção \perp_1 : *movimento perpendicular a curva de reação*: → ET deslocado em direção \perp_1 : “*reacting bond rule 2*”;

• soma dos deslocamentos: \neq em posição *

A extensão de transferência de H^+ é pouco modificada devido à concorrência simultânea do ataque nucleofílico:

α muda pouco $\Rightarrow \log k$ vs. $pK_a^{(HA)}$ é linear para ampla faixa de $pK_a^{(HA)}$;

Abordagem mais simples: \perp_1

(i) transferência de H^+ mais exotérmica: ET precoce (Hammond): → direção R_1

(ii) caminho da reação deslocado em direção à formação da ligação C=O ---- H:
→ direção \perp_1

REACTING BOND RULES

sistemizam o efeito de uma (pequena) mudança estrutural sobre e ≠ de uma reação;

RULE 1: *mudança influencia a “ligação que reage”.*

•força exercida “dentro da “ coordenada de reação (CR) sobre a ligação em formação:

(i) mudança **dificulta** a formação: ET mais **tardio**; direção →

(ii) mudança **facilita** a formação : ET mais **precoce**; direção ←

•**ET deslocado na direção contrária à força exercida pela mudança estrutural.**
≅ Hammond

RULE 2: *mudança influencia a “ligação que não reage diretamente”.*

•força perpendicular à CR ⇐ (vibração de estiramento facilitado / dificultado)

Estiramento facilitado ou dificultado pela mudança estrutural:

força em uma direção: deslocamento do ET na **mesma** direção

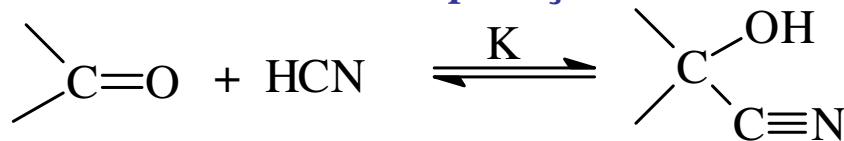
(i) estiramento **facilitado** : **força** → : ET →

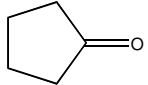
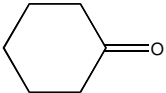
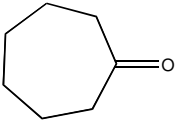
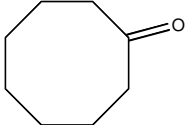
(ii) estiramento **dificultado**: **força** ← : ET ←

RULE 3: Mudanças estruturais que afetarem **ligações reatantes** (que são dentro da C.R.) tem **efeito maior** que estas que atingem ligações não reatantes;
A influência é maior quando ligações encontram-se na proximidade do centro reacional.

ADIÇÃO DE HCN:

Aplicação sintética: α -hidroxiácidos)



R ₁	R ₂	K
C ₆ H ₅	H	220
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₅	H	110
C ₆ H ₅	CH ₃	0,77
CH ₃	CH ₃	33
CH ₃	C ₂ H ₅	38
CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	64
CH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉	32
		48
		1000
		7,7
		1,2

•K mais favorável que na hidratação;

aldeídos:

K alta (menos impedimento estérico); *p*-CH₃ efeito eletrônico;

cetonas aromáticas:

estabilização da carbonila K baixa;

grupos alquila:

efeito principalmente no carbono α ;

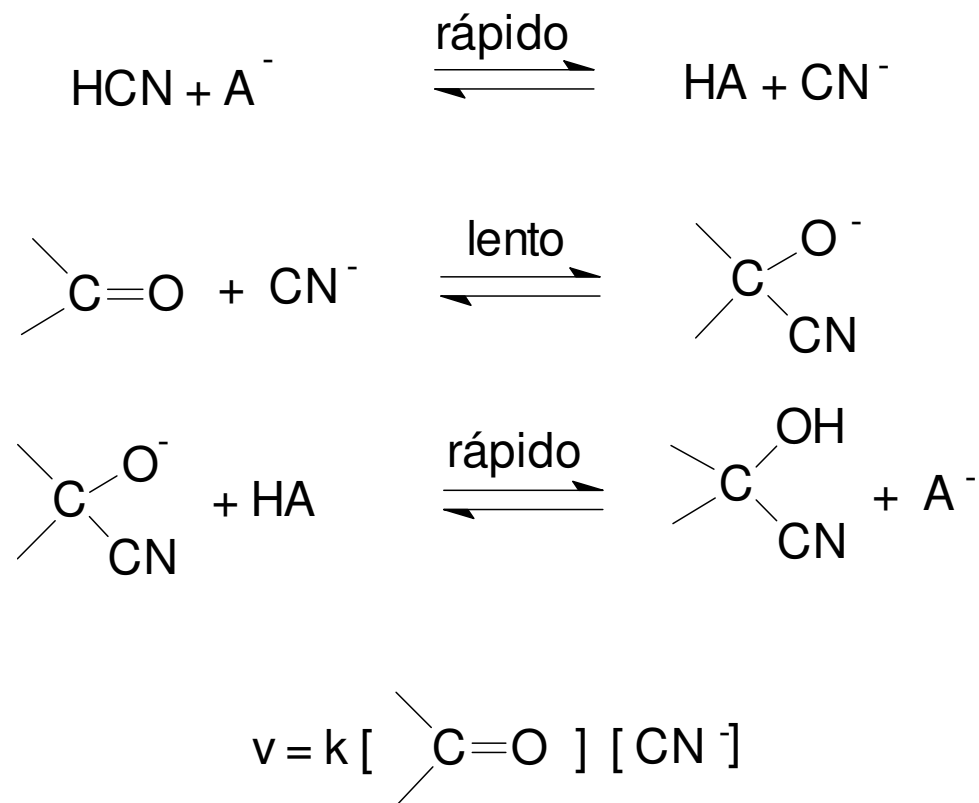
cetonas cíclicas:

anel de 5 e 6: tensão de anel no composto carbonílico (C-sp³),

menos tensão de anel na ciano-hidrina (C-sp³): anel de 6 *sem* tensão de

anel na ciano-hidrina: **K alta.**

Mecanismo geral da Adição de HCN a Compostos Carbonílicos:

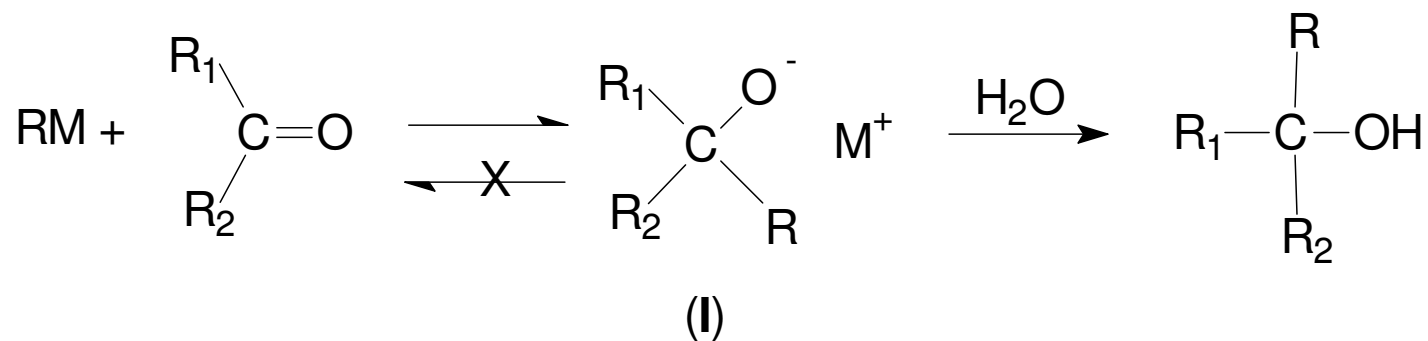


Esta transformação é uma das primeiras reações orgânicas elucidadas mecanisticamente (Lapworth, 1903)

- A reação é sujeita a CBE (vide mecanismo).
- Catálise ácida tem menos importância (porque ??).

ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANO-METÁLICOS E REDUÇÃO

REAGENTES ORGANO-METÁLICOS:



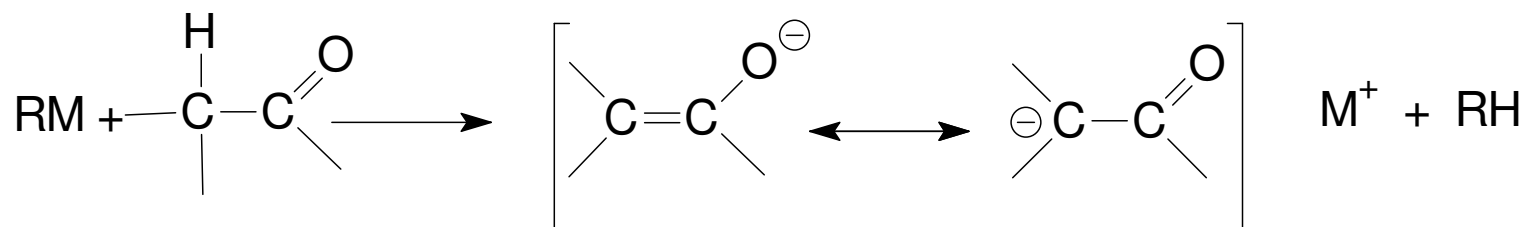
R - M:	Produto de adição I:
$\begin{array}{c} \\ \text{C}^- \\ \end{array}$: base de Lewis forte e mole	R-O⁻ : base de Lewis menos forte e dura: ligação de R-O⁻ com M⁺ energeticamente <i>mais favorável</i>
M⁺ : ácido de Lewis duro (Li, Mg ²⁺ ..)	K deslocado completamente para a direita reação essencialmente <i>irreversível</i>

Complicações na adição de compostos organometálicos à compostos carbonílicos:

(i) H α na carbonilila:

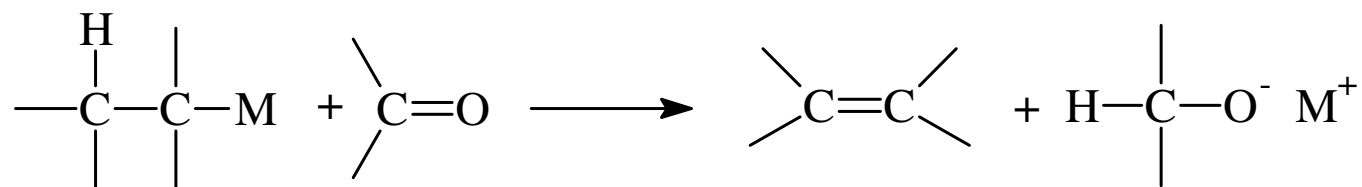
formação do *enolato*

RM como base



(ii) H α no RM:

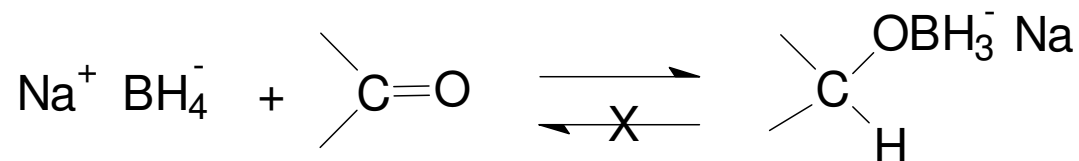
redução do composto carbonílico



—————> RM como doador do ion hidreto (reductor)

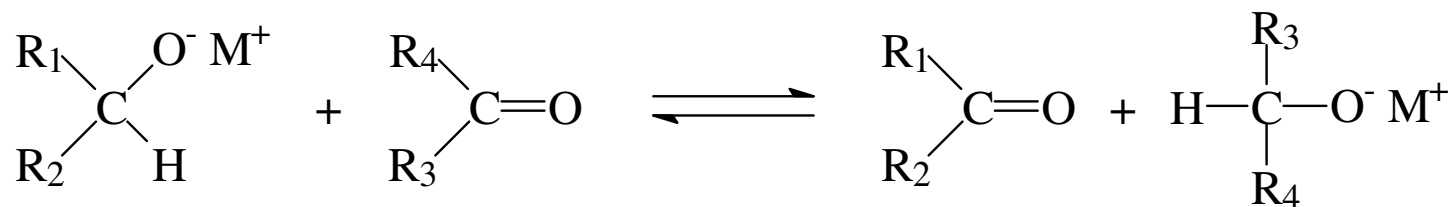
REDUÇÃO

(i) Com hidretos metálicos complexos: NaBH_4 , LiAlH_4 etc.
essencialmente adição de H^\ominus



- O oxigênio carbonílico ocupa o lugar de coordenação do H^- , no hidreto complexo; os outros hidretos ainda são disponíveis.
- a reação é essencialmente *irreversível* e normalmente não há a ocorrência de reações laterais.

(ii) Redução de Meerwein-Ponndorf



- consiste de uma adição de hidreto a partir do alcóxido ao composto carbonílico;
- o alcóxido sofre “adição inversa” e é *oxidado* (oxidação de *Oppenauer*).

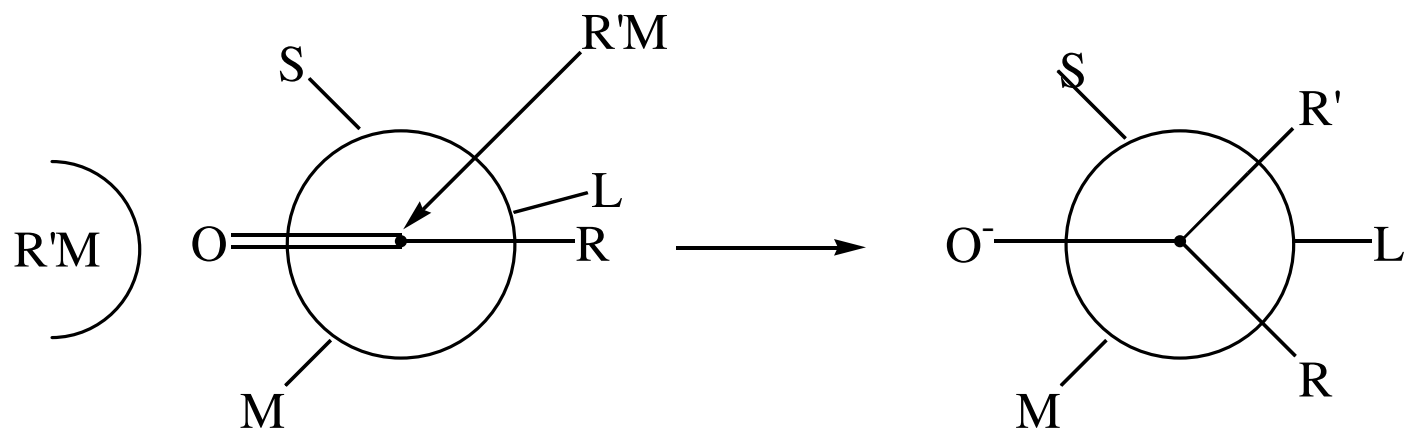
Deslocamento do equilíbrio:

uso de *excesso* de um dos reagentes.

ESTEROQUÍMICA DA ADIÇÃO

- interessante para reações irreversíveis (RM, H⁻) *Porque ?*
- e quando a carbonila possui um centro quiral na posição α ou estrutura cíclica.

- (i) **Carbono quiral em α a carbonila: REGRA DE CRAM**
- um dos dois possíveis estereoisômeros é formado em maior quantidade



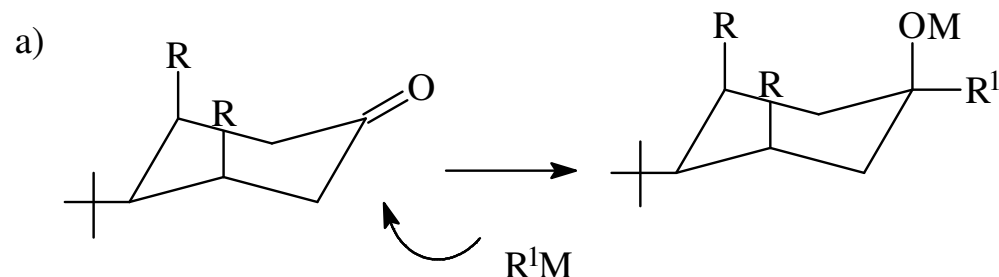
Cram.et al. JACS 74, 5828 (1952); 75, 6005 (1953)

- R' M complexa com o O=C \Rightarrow “*grande*”; conformação preferencial onde L (large) fica antiperiplanar à carbonila complexada;
- ataque de R'M pelo lado menos impedido (entre S (small) e L, não M (medium) e L);
- A regra de Cram *não* pode ser aplicada a sistemas cíclicos (número limitado de conformações).

(ii) Cetonas cíclicas: “steric approach control “ e “product development control”:

a) *Steric approach control*:

ataque do lado menos impedido.

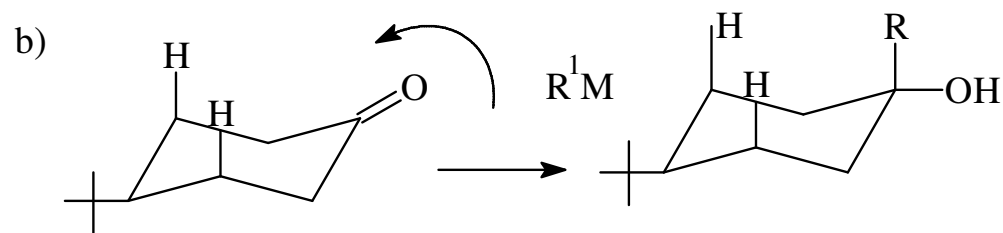


- para grupos R volumosos na posição 3 e grupos R' M volumosos (Grignard, LiAlH(OR)₃ etc.);
-

b) *Product development control*:

ataque de R' M pela posição axial;

- grupo hidroxil será formada na posição exquatorial, *menos* impedida.



Na ausência de grupos R volumosos na posição 3 e para R' M pequeno (LiAlH₄);

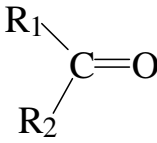
problema:

Esta interpretação requer que a posição do ET muda, um fato pouco provável. Como estas reações são muito exotérmicas, o ET deve ser *sempre* parecido com o(s) reagente(s),

- *steric approach control* deve ser sempre usado, o que não explica os resultados²⁷

REATIVIDADE

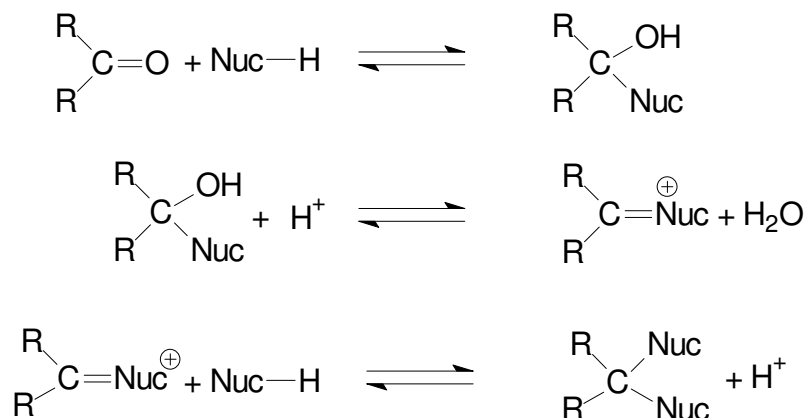
Redução com BH_4^- : irreversível

$R_1 =$		$R_2 =$	$k_2 \times 10^4 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$
Ph		H	12400
Ph		Ph	1,9
Ph		CH_3	2,0
CH_3		CH_3	15,0
	$\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$		264
	$\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$		7
	$\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}$		164

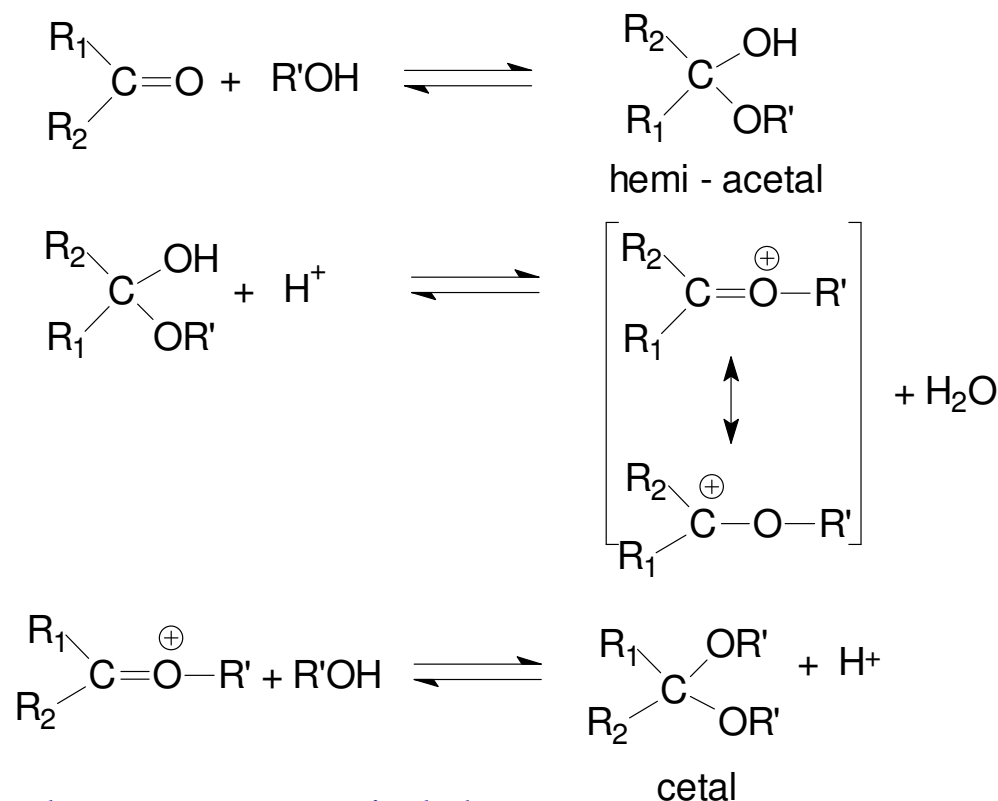
- impedimento estérico (sp^2 ($< 120^\circ$) \rightarrow sp^3 ($< 109^\circ$));
- conjugação $\text{C}=\text{O}$ com o Ph (estabilização da carbonila);
- tensão de anel na ciclo-butanona (menor na ciano-hidrina);
- interações “eclipsadas” na ciano-hidrina da ciclo-pentanona.

REAÇÕES DE ADIÇÃO / ELIMINAÇÃO COM NUCLEÓFILOS DE OXIGÊNIO

Mecanismo Geral:



Reação com álcoois: Acetais e Cetais



• a formação do cetal é catalisado por **ácido** (não por base) \Rightarrow **eliminação de água**

• cetais estáveis em condições neutros ou básicos; reação inversa em meio ácido;

• hemi-cetais não são estáveis suficientes normalmente para serem isolados;

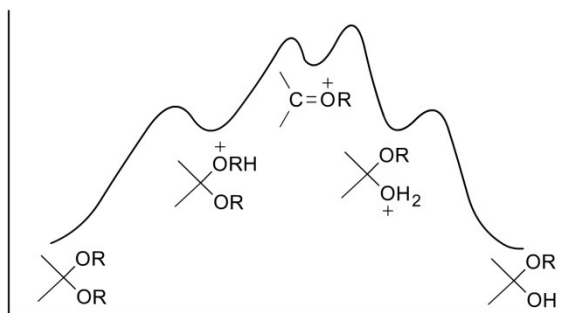
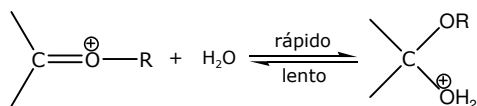
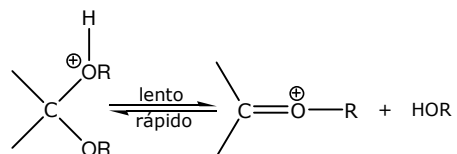
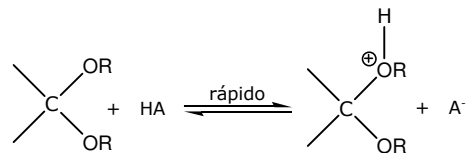
• **porém**: hemi-cetais cíclicos de açúcares estáveis, exemplo: α e β -glicose:

• mutarotação; medindo a velocidade de conversão pela rotação ótica;

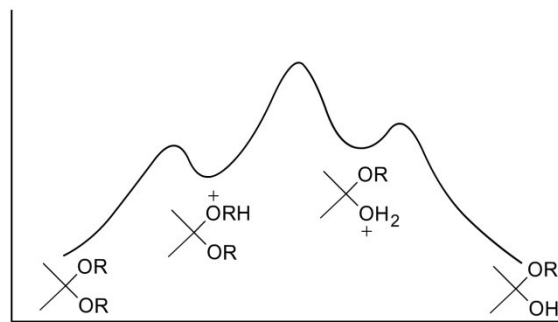
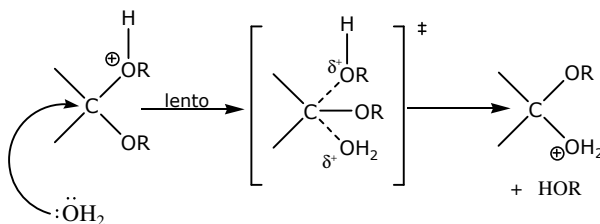
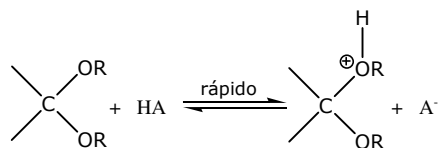
• o mecanismo do 2º passo pode ser melhor estudado na reação inversa.

Mecanismos da Hidrólise de Acetais / Cetais

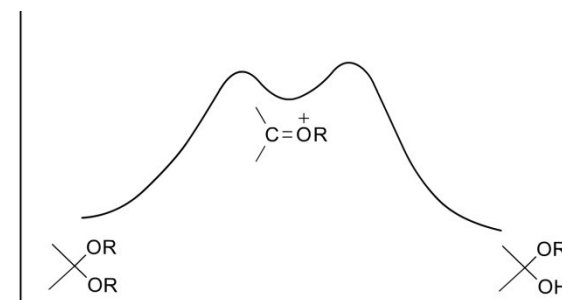
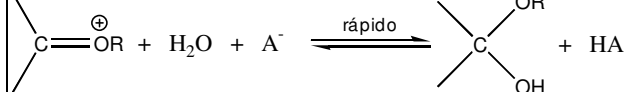
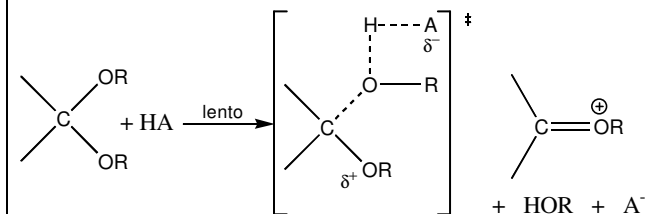
A-1



A-2



S_E2



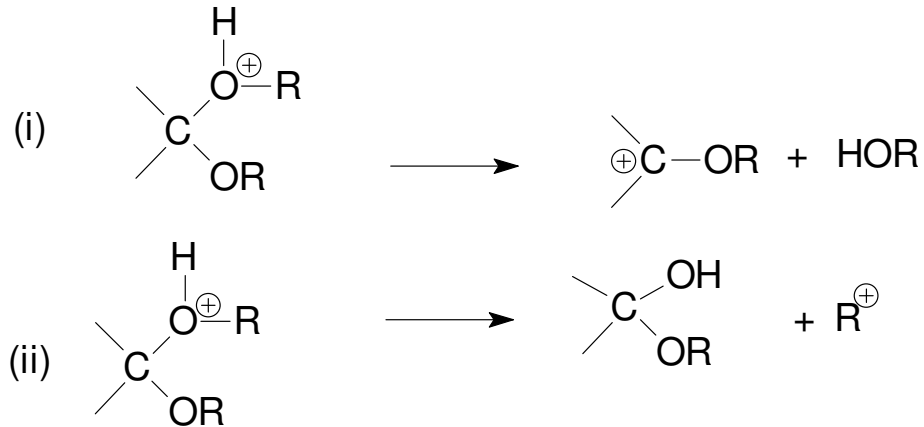
A-1: catálise ácida unimolecular, análogo a S_N1; formação de carbocátion;

A-2: catálise ácida bimolecular, análogo a S_N2; substituição de ROH por H₂O;

S_E2: substituição bimolecular pelo próton no oxigênio do –OR.

Mecanismos da Hidrólise de Acetais / Cetais

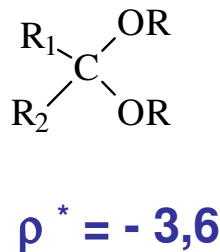
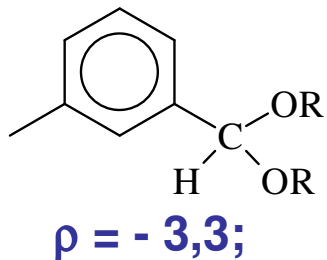
• dois tipos de clivagem possíveis:



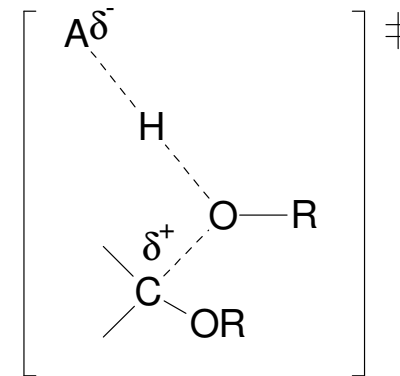
- ocorre sempre a clivagem da ligação O - C carbonila (i) e não da ligação O - C, mesmo com R que forma carbocátion estável;
- estudos com R quiral: (retenção da configuração) e com ^{18}O confirmam este mecanismo.

O mecanismo A-1, é aquele que é observado normalmente : CAE

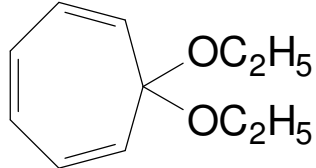
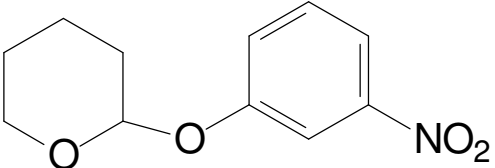
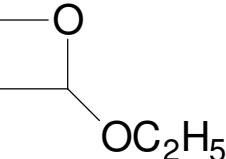
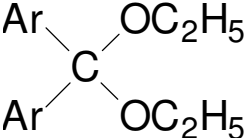
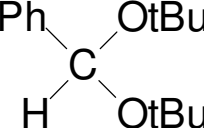
• correlações de Hammett (ρ) e Taft (ρ^*) :



CAG: Mecanismo S_E2

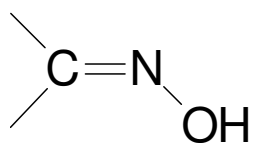
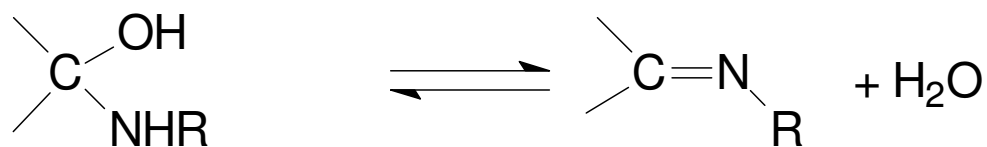
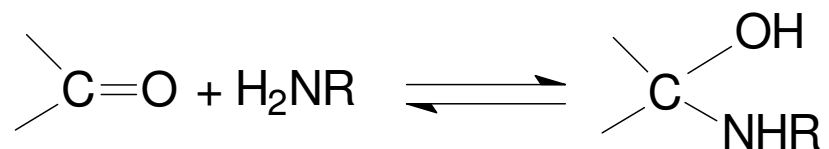


CAG encontrada experimentalmente só em exemplos específicos:

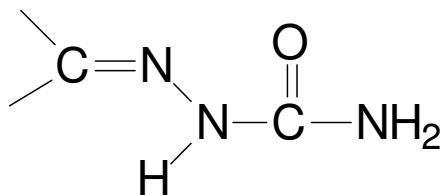
	<p>formação de um carbo-cátion extremamente estável: tropílio - aromático</p>
	<p>muito bom grupo de partida</p>
	<p>alívio de tensão de anel</p>
	<p>estabilização do carbo-cátion pelas fenilas</p>
	<p>estabilização do carbo-cátion pela fenila e alívio de tensão estérica dos grupos t-Bu;</p>

ADIÇÃO DE NUCLEÓFIOS DE NITROGÊNIO

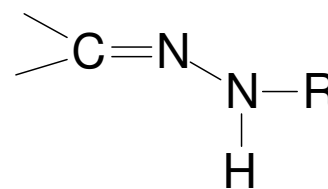
Formação da Iminas:



oximas



semicarbazonas

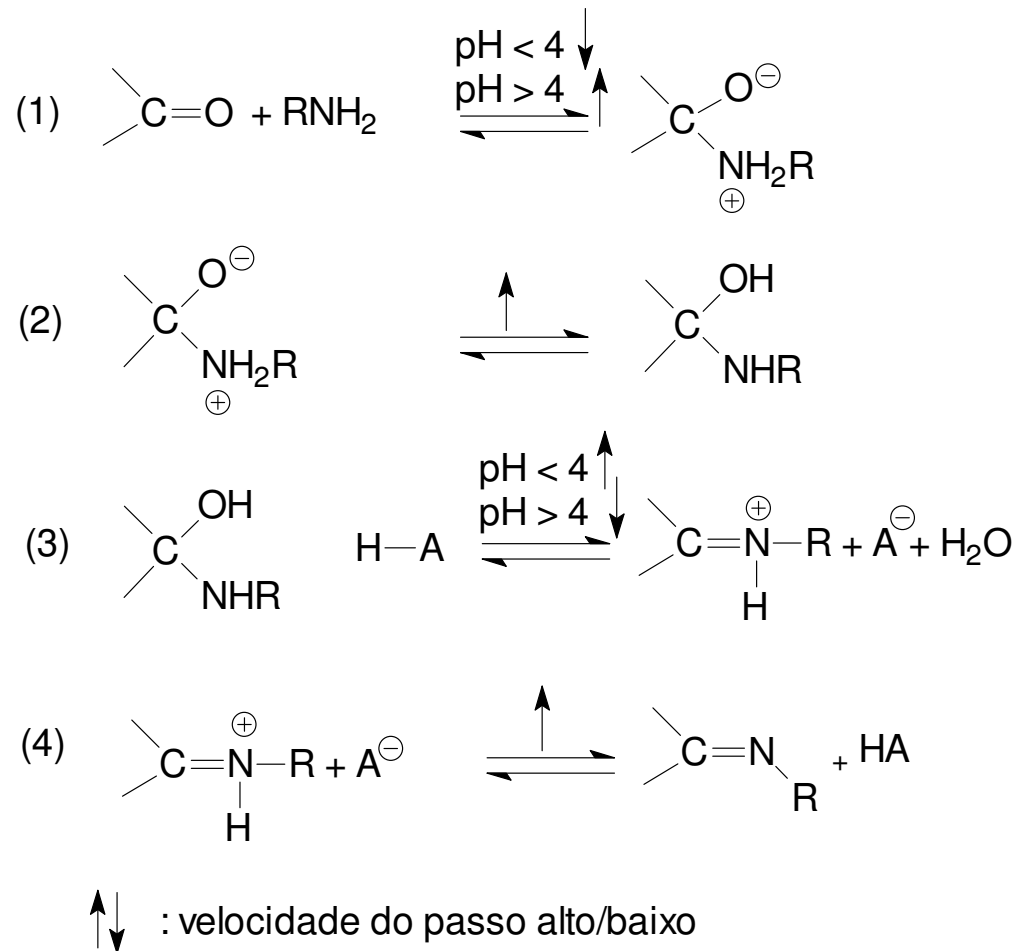


hidrazonas

Mecanismo Geral

pH: 5-7: passo 3 limitante:
CAG: $\alpha \sim 0.75$

pH < 4: passo 1 limitante:
[RNH₂] livre baixa



Formação de Oximas:

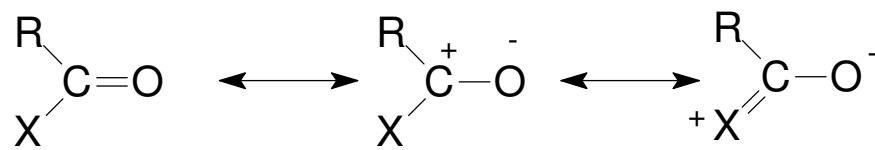
perfil de pH

O perfil de pH mostra uma curva de máximo, com **máximo de k_{obs} em pH = 4,0** e velocidades de reação (k_{obs}) muito mais baixos em pH 1 e 7.

REAÇÕES DE DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Reatividade:

- derivados de ácidos carboxílicos são geralmente menos reativos frente adição nucleofílica de que aldeídos e cetonas;
- Efeito estabilizador de substituintes em relação aos aldeídos e cetonas:



X: NH₂, OR, OH :

estabilização π (+M) alta e efeito -I baixo:
mais estáveis



estabilização π (+M) baixa e efeito -I alto:
menos estáveis

Os mecanismos de “interconversão de derivados de ácidos carboxílicos” são mais estudados utilizando-se a **hidrólise de ésteres** (devido à importância biológica).

Mecanismos Gerais de Hidrólise de Ésteres

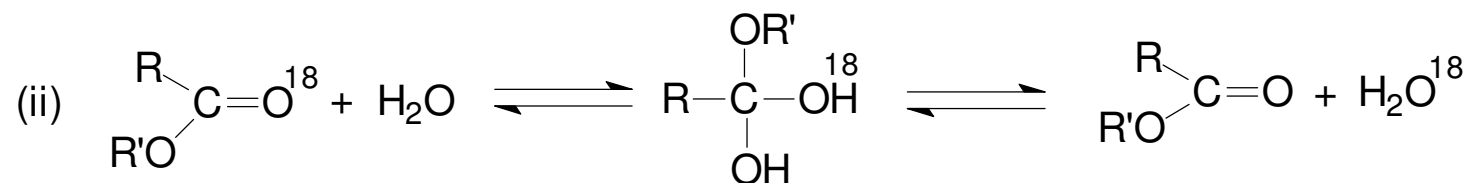
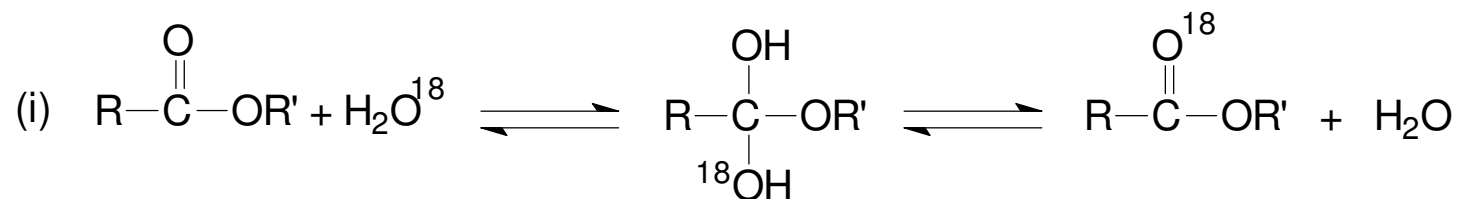
- catálise ácida e básica (K →, carboxilato)
- $A_{AC}2$; $B_{AC}2$ mecanismos mais comuns,



R' com carbono assimétrico

R' alílicos: rearranjos

intermediário **tetra-hedral**: marcação na água (i) ou no éster (ii)



Estes experimentos (i) e (ii) comprovam que a reação ocorre através de um intermediário tetraedral:

- (i) incorporação de ^{18}O ao reagente éster (reação inversa do intermediário tetraedral);
- (ii) incorporação de ^{18}O na água pela reação inversa.

Os mecanismos de Hidrólise de Ésteres I

Clivagem	Abreviação*	Mecanismo
Acil-oxigênio	A_{AC2}	
	B_{AC2}	
	A_{AC1}	
	B_{AC1}	não observado
	E1_{CB}	

* **A**: catálise ácida; **B**: catálise básica; **AC**: clivagem acílica; **AL**: clivagem alquílica.

A_{AC2} e **B_{AC2}** (mais comuns): **outros mecanismos somente em condições específicas**;

A_{AC1}: \cong **S_N1**; solução **ácida forte** (baixa Nuc); R altamente **impedidos** (2,4,6-trimetilbenzóico)

R com substituintes que **estabilizam o íon acílio**.

E1_{CB}: observado com R contendo **H- α ácido**; ocorre com a formação de um intermediário **ceteno**; observados na **hidrólise de cloretos de ácido**, catalisada por aminas; comprovado por **incorporação de deutério** (CH₃OD) ao **carbono α** do produto.

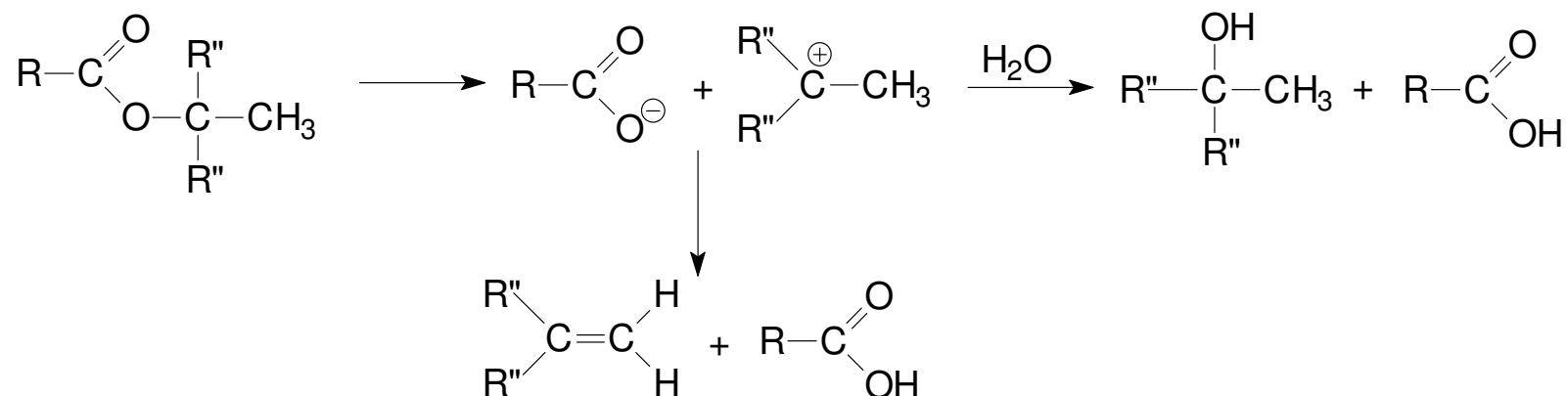
Os mecanismos de Hidrólise de Ésteres II

Clivagem	Abreviação*	Mecanismo
	A_{AL2}	não observado
Alquil-oxigênio	B_{AL2}	
	A_{AL1}	
	B_{AL1}	

- B_{AL2}**: \cong **S_{N2}** no carbono de R' (saturado); R muito **impedido** (2,4,6-tri-*t*-butilbenzoatos) e que não formam carbocátions estáveis (se não **B_{AL1}**); observado na hidrólise de lactonas; confirmação: inversão de configuração no R'.
- A_{AL1}**: observado em condições **muito ácidas** e, com isso, de **baixa nucleofilicidade**; com R', que formam carbocátions estáveis (R': CR₃'', alílico, benzílico); com R impedidos (ataque nucleofílica dificultada); confirmação através da marcação com ¹⁸O, pela isomerização de R' e pela observação de alcenos, além do álcool esperado, como produtos.
- B_{AL1}**: *observado nas mesmas condições que o A_{AL1}*; soluções fracamente básicas e nucleofílicas de baixa nucleofilicidade; com restos R' que podem formar carbocátion estáveis.

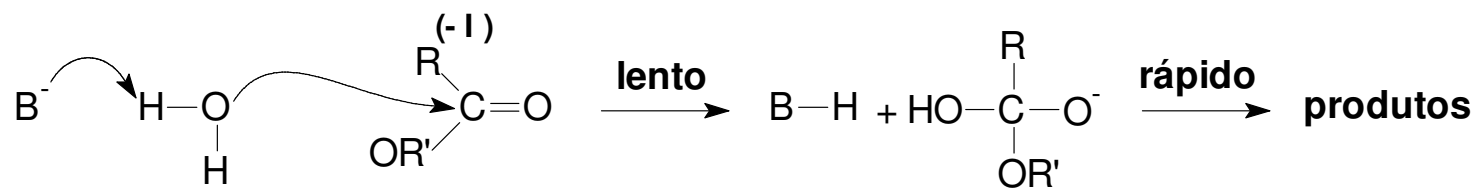
Os mecanismos de Hidrólise de Ésteres III

Formação de alcenos na hidrólise de éster pelo mecanismo $B_{AL}1$:



- a reação análoga pode ocorrer na $A_{AL}1$, após a protonação do éster;
- o álcool formado sofre **racemização**;
- podem ocorrer **rearranjos do carbocátion** (formação do álcool rearranjado”).

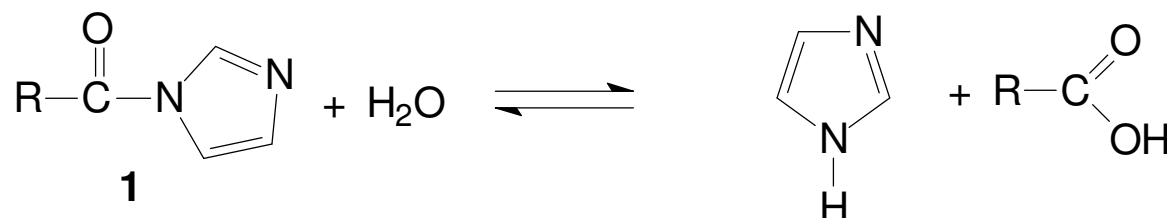
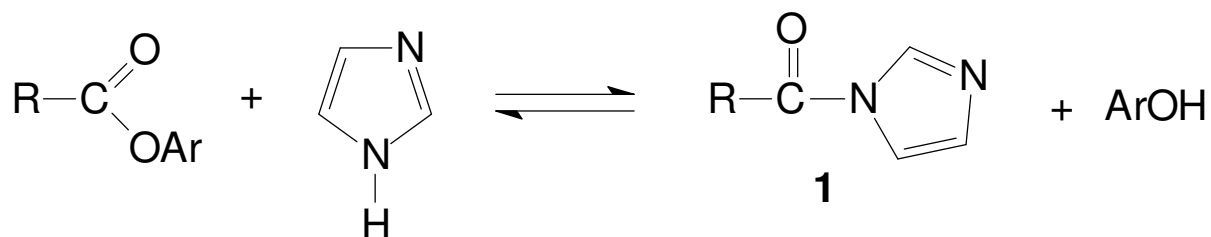
Em solução aquosa com ácidos e bases fortes ocorre, normalmente, **CAE** ou **CBE**:
Exceção: ésteres com **substituintes -I no R**, nos quais pode ocorrer **CBG**.



Os mecanismos de Hidrólise de Ésteres IV

Catálise Nucleofílica:

com aminas terciárias, imidazol e piridina.



- funciona com ésteres contendo ***bons grupos de partida*** (- OAr);
 - o intermediário **1** precisa ser ***mais reativo frente hidrólise*** do que o éster;
 - a amina deve reagir mais rapidamente com o éster do que a H₂O;
 - OR' (OAr) precisa ser um melhor grupo de partida (menos básico) que a amina;
 - **evidentemente**, a catálise nucleofílica ***não pode funcionar*** com aminas ***secundárias e primárias***.
- porque ?**

Catálise nucleofílica com anions carboxilatos:

- envolve os anidridos correspondentes como intermediários.

Este tipo de catálise é importante na catálise intramolecular.

CATÁLISE INTRA-MOLECULAR

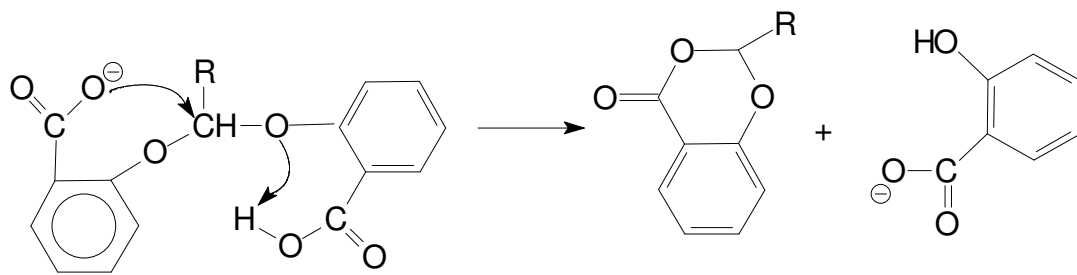
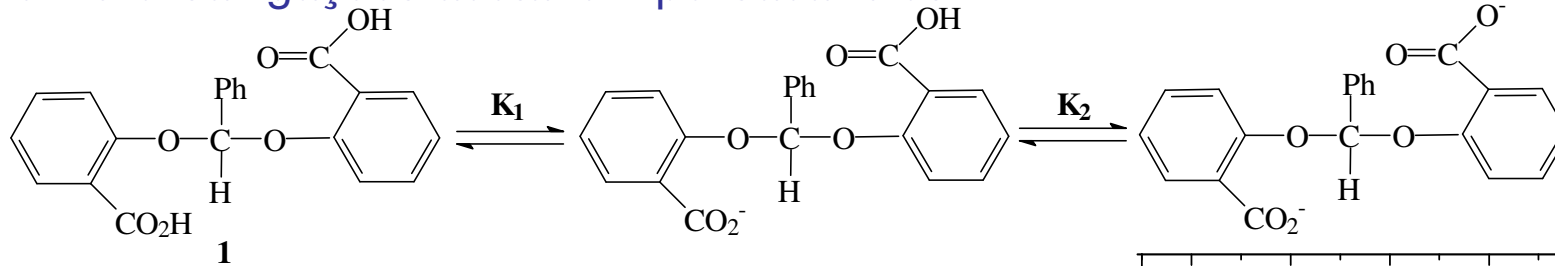
catalisador na mesma molécula:

eficiência muito maior

• fatores geométricos; fator entrópico; determinação da concentração efetiva;
(comparação com o sistema inter-molecular)

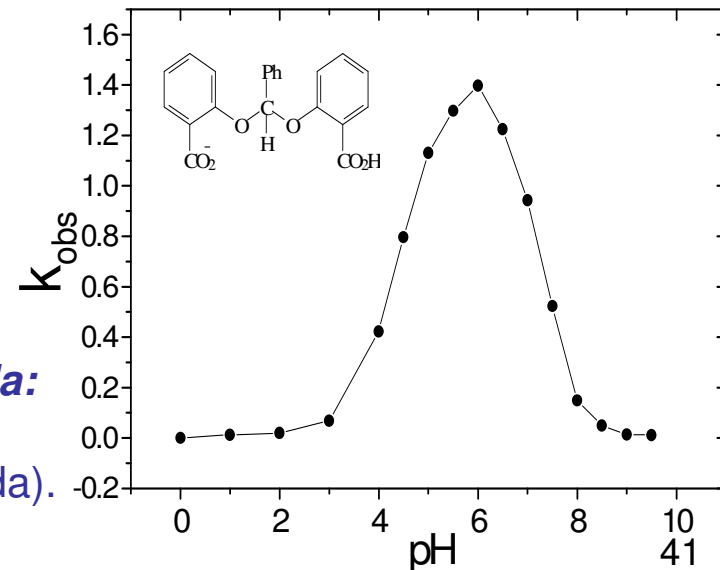
CAG Intramolecular na Hidrólise de Cetais / Acetais

• modelos para a **catálise enzimática** da “lysozyme”
que hidrolisa ligações acetal em polisacarídeos.



forma mono-ionizada mais eficientemente hidrolisada:

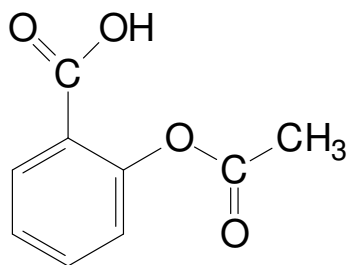
- catálise ácida geral pela carboxila (forma protonada);
- catálise nucleofílica pelo carboxilato (forma desprotonada).



Catálise Intramolecular na Hidrólise de Ésteres

(i) Derivados do ácido acetilssalicílico:

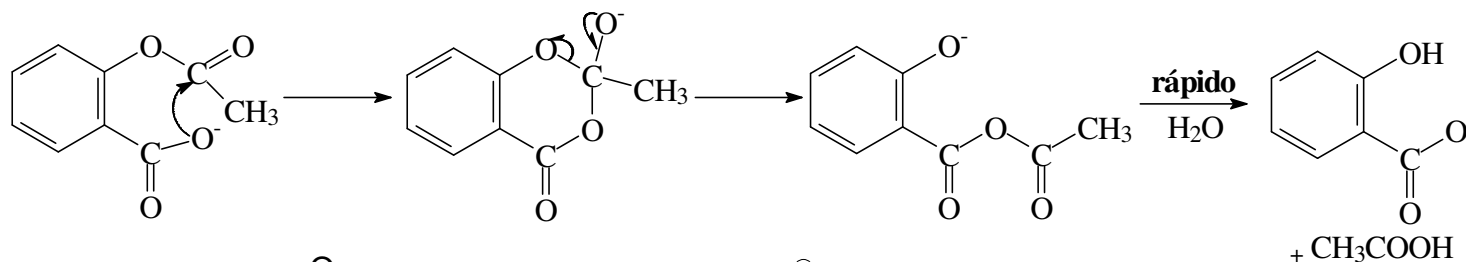
Estes derivados são muito estudados devido à importância biológica;



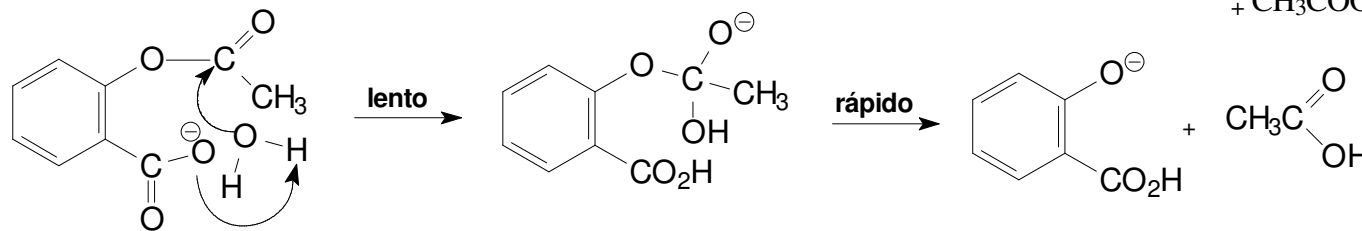
Possíveis mecanismos:

- Catálise nucleofílica;
- CBG** ⇒ observada experimentalmente;
- CAG** do ataque de H₂O.

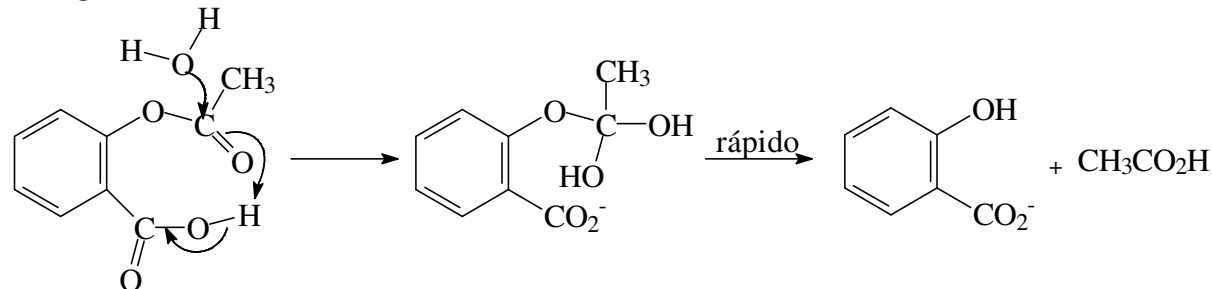
Catálise nucleofílica:



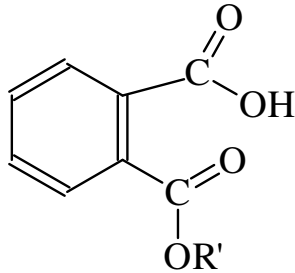
Catálise básica geral:



Catálise ácida geral:



(ii) Mono ésteres de ftalatos:



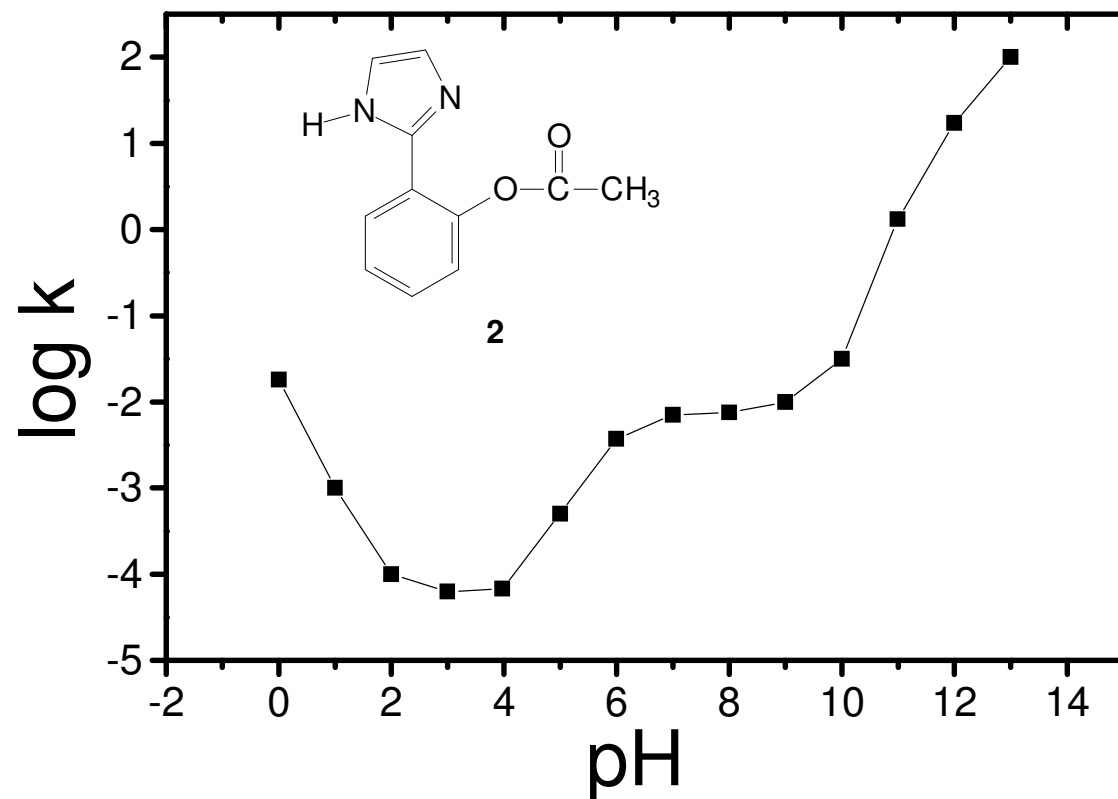
. cat. nucleofílica com R' bons GP (dinitrofenil)

. resto CAG ou CBG

(iii) Catálise intra-molecular com nucleófilos de nitrogênio

• nestes casos, o nucleófilo de nitrogênio muito estudado é o *imidazol*, que é contido no aminoácido *histidina*, o qual faz parte do centro ativo de muitas *enzimas hidrolíticas*;

- o composto **2** foi estudado como modelo de enzimas hidrolíticas
- os **perfils de pH** de **2** contém regiões onde o **k não depende do pH**; fato que indica a **ocorrência de catálise intra-molecular**;



pH 0 a 2:

$v \sim [H^+]$; CAE intermolecular

pH 2 a 4:

$v \neq \text{pH}$; CAG intramolecular

pH 4 a 6:

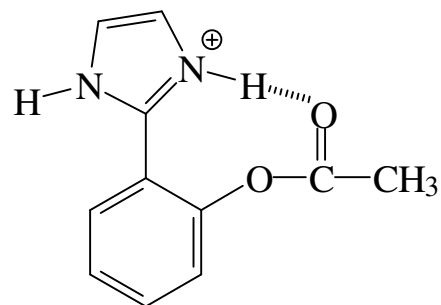
$v \sim \text{pH}$; pK_a de imidazol;

pH 6 a 9:

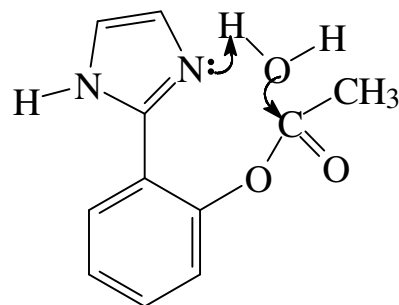
$v \neq \text{pH}$; CBG intramolecular

pH > 9:

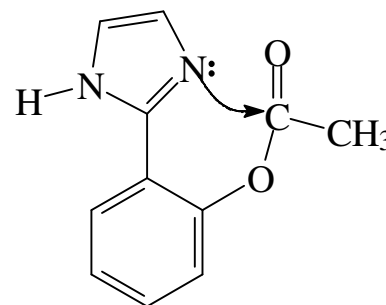
$v \sim [OH^-]$; CBE intermolecular



catálise ácida geral
CAG



catálise básica geral
CBG



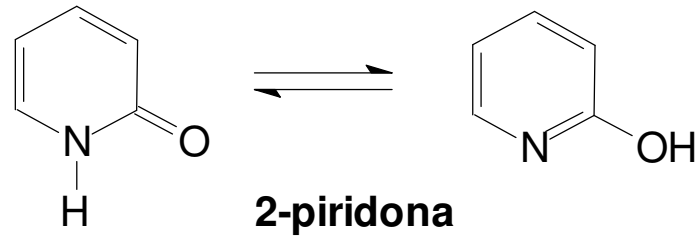
catálise nucleofílica

pH < 2 e pH > 9:

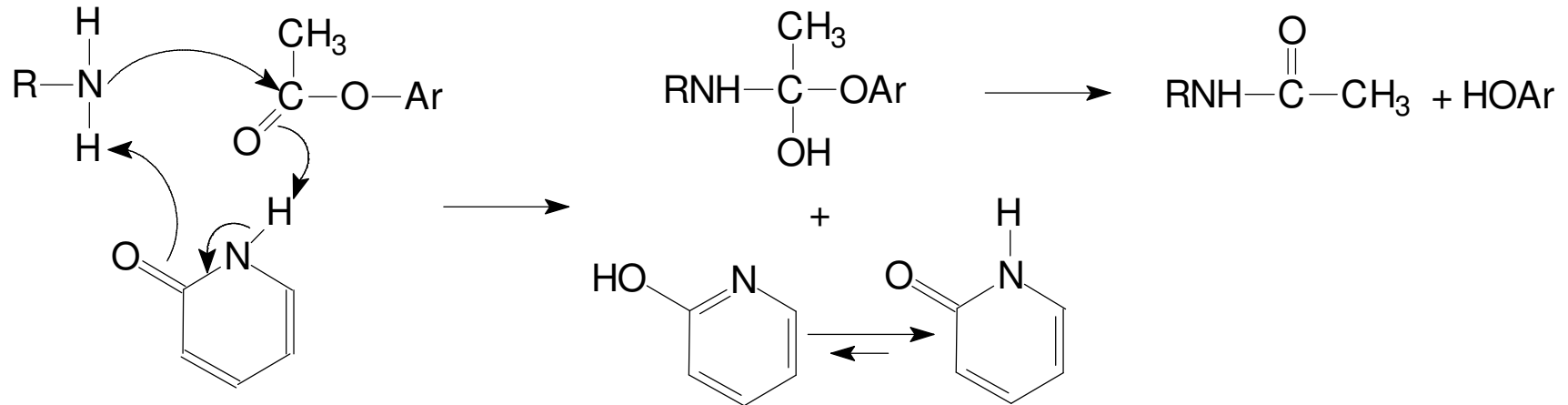
catálise específica intermolecular: $[H^+]$ ou $[OH^-]$ altos; concorrência com a catálise intramolecular.

Catálise bifuncional

(i) Aminólise de ésteres catalisada por 2-piridona:

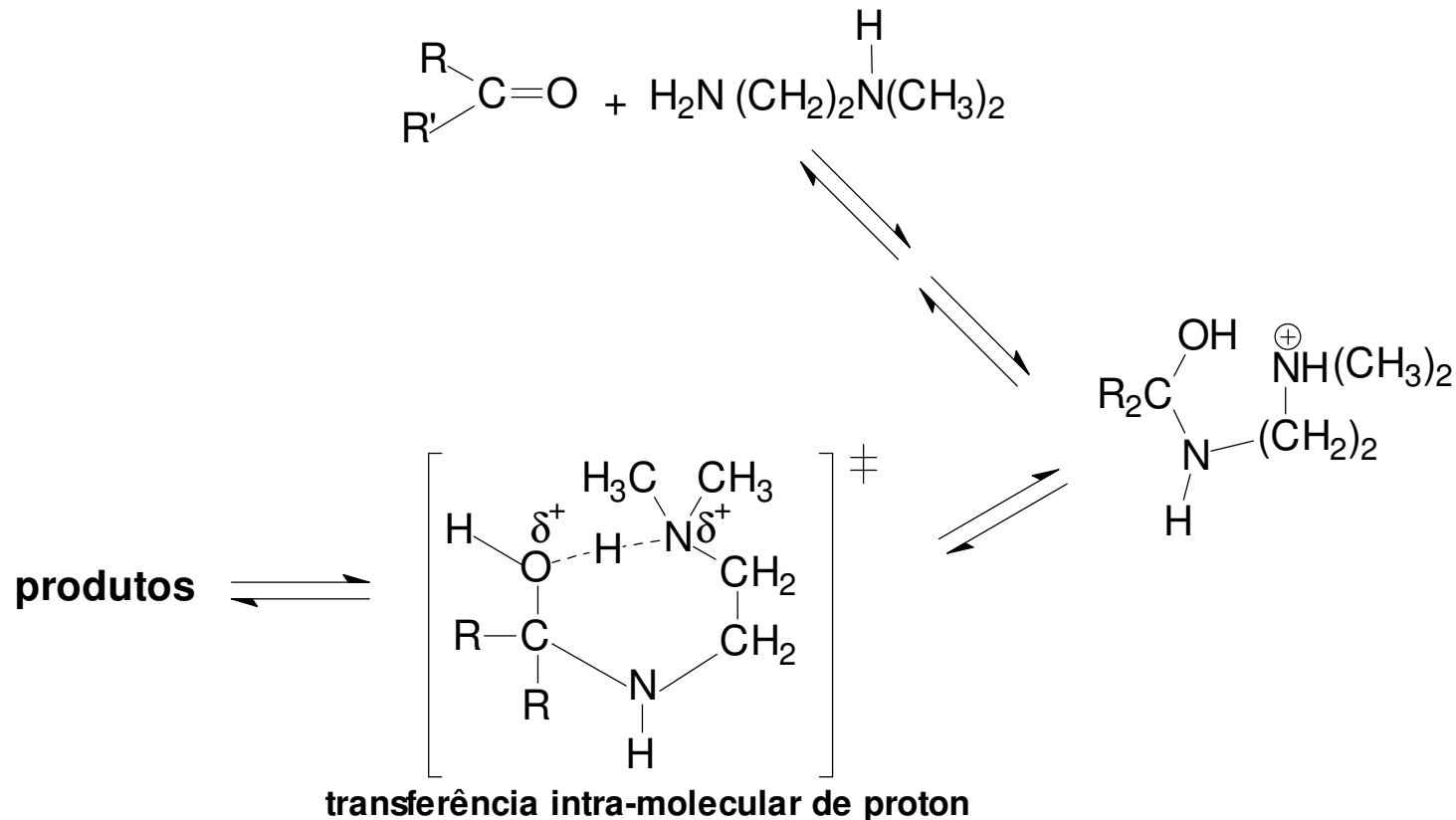


Mecanismo da catálise bifuncional com 2-piridona:



(ii) Formação de iminas com α,ω - DIAMINAS:

- etildiamina reage 1000 vezes mais rapidamente de que etilamina;



- o passo limitante neste caso é a des-hidratação, não o ataque nucleofílico da amina à carbonila;
- na transferência intramolecular de próton, o estado de transição é linear nas ligações O-H-N: com isso um anel de 7 é o ideal para este estado de transição.