

REAÇÕES ORGÂNICAS EM MEIO AQUOSO

Flavia Martins da Silva e Joel Jones Jr*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68545, 21945-970 Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 21/7/00; aceito em 13/12/00

ORGANIC REACTIONS IN AQUEOUS MEDIA. The use of water as solvent in organic reactions has been uncommon for several reasons, among them the low solubility of the reactants, the incompatibility of the intermediates with water, and the competition between the desired reaction and hydrolysis. Breslow in 1980, demonstrated that the hydrophobic effect accelerates Diels-Alder reactions and gives a high *endo/exo* selectivity. Since then, many other reactions were studied in this medium, and below we show the principal results. Besides the academic interest, human and economic aspects are included in this study. Water as a solvent minimizes environmental impact, costs and increases operational safety.

Keywords: water; organic reactions; hydrophobic effect.

INTRODUÇÃO

A utilização de água como solvente costumava ser descartada dos estudos de reações orgânicas por diversas razões, entre elas, a insolubilidade dos reagentes, a incompatibilidade dos intermediários com a água e a competição das reações desejadas com processos de hidrólise dos reagentes^{1,2}. No entanto, um dos principais problemas na indústria química está relacionado com a utilização de solventes orgânicos em seus processos. Sua manufatura, transporte, estoque, manuseio e descarte são aspectos que demandam muito cuidado e dinheiro. Por estes motivos, a substituição de solventes orgânicos como meio reacional por água é de grande interesse no que diz respeito a síntese orgânica, visto que *minimiza o impacto ambiental, além de ter mais baixo custo e apresentar menor periculosidade operacional*.

Em adição aos aspectos econômicos e humanos, a água apresenta muitas propriedades físico-químicas que podem ser úteis nas reações, como a alta polaridade, a capacidade de solvatar íons, formar ligações hidrogênio, ser um líquido estruturado, e agregar moléculas apolares dissolvidas (efeito hidrofóbico)^{1,3,4,5}.

ESTRUTURA DA ÁGUA

Um solvente não pode ser considerado apenas por suas características contínuas macroscópicas, ou seja, constantes físicas como densidade, constante dielétrica, índice de refração, entre outras, mas também devem ser levadas em consideração características descontínuas, que consistem nas interações entre moléculas de solventes. De acordo com a extensão destas interações, os líquidos podem ser divididos em dois grupos: não-estruturados e estruturados ou regulares. No primeiro, as moléculas permanecem juntas por forças fracas não-direcionais de van der Waals. No segundo grupo, onde a água se encaixa, as moléculas permanecem unidas por forças fortes e direcionais, como as ligações hidrogênio. Nos líquidos estruturados, as moléculas não preenchem todo o espaço de forma eficaz, e como consequência sua estrutura possui cavidades^{1,3}.

A estrutura da água e sua importância ainda são objeto de muitos trabalhos na literatura. De forma geral, a água líquida é representada tanto por regiões ligadas de maneira ordenada,

quanto por regiões ligadas de forma aleatória por ligações hidrogênio. Esta estrutura pode ainda, ser entremeadada por moléculas de água livre, cavidades e vacâncias³.

Em um segundo estágio, a água líquida é representada por um equilíbrio entre água estruturada e não-estruturada. Este equilíbrio, por sua vez, pode ser afetado por temperatura, pressão e aditivos. À temperatura e pressão normal, as moléculas de água em um líquido puro tem em média 4,4 vizinhos como constatado por difração de nêutrons¹.

REATIVIDADE DE COMPOSTOS APOLARES EM ÁGUA

Efeitos de solventes na velocidade de uma reação podem ser entendidos em termos da teoria do estado de transição. Um aumento da constante de velocidade devido a um fator entálpico pode resultar de um aumento de entalpia do estado inicial, ou de um decréscimo de entalpia do estado de transição. De acordo com esta teoria, solventes podem modificar a energia de ativação pela diferente solvatação de reagentes e estado de transição^{1,3}.

Dessa forma, as conhecidas reações de solvólise S_N1 são aceleradas em solventes mais polares, como a água, devido as fortes interações entre o solvente e o estado de transição que leva a formação íon carbênio^{1,3}. Por outro lado, devido às interações hidrofóbicas, temos que ter em mente que o fator entrópico também tem papel especial.

Rideout e Breslow, em 1980, foram os primeiros a apontarem a importância deste efeito em reações orgânicas. Seu trabalho mostrou que reações do tipo Diels-Alder são muito aceleradas em água, embora pouco sensíveis à polaridade do meio⁴. Uma explicação para essa aceleração seria o efeito hidrofóbico que é a tendência de espécies apolares a se agregarem em água com reconstituição da estrutura original da água³. Entretanto, só esta associação não seria suficiente para explicar o aumento da constante de velocidade. Supõe-se que isto se deva à alta energia de coesão da água, cujas moléculas ligam-se mais eficientemente a elas mesmas do que a superfície hidrocarbônica e este efeito tende a diminuir a superfície de contato entre moléculas hidrofóbicas e a água. Este processo é facilitado pelo decréscimo do volume dos reagentes ao longo da coordenada de reação, e pode ser aumentado para reações com volume de ativação negativo. Tal hipótese é chamada de "interação hidrofóbica forçada"¹. Como consequência, entre dois produtos possíveis em uma reação, aquele que passar por um estado de transição mais compacto, deverá ser o principal quando utilizarmos a água como solvente¹.

*e-mail: jjones@ufrj.br

REAÇÕES EM ÁGUA

A partir de 1980, quando Rideout e Breslow⁴ publicaram o primeiro artigo evidenciando a importância e as vantagens de reações orgânicas promovidas em água, muitas outras reações foram estudadas nesse meio^{6,7,8}, como: hetero Diels-Alder, ciclo-adições dipolares, rearranjos de Claisen, adições nucleofílicas (aldolização, adição tipo Michael, etc), reações do tipo Barbier, reações catalisadas por complexos de metais de transição, oxidações, reduções, clivagens autocatalíticas e estudos nos estados sub- e supraquecido.

Reações Tipo Diels-Alder

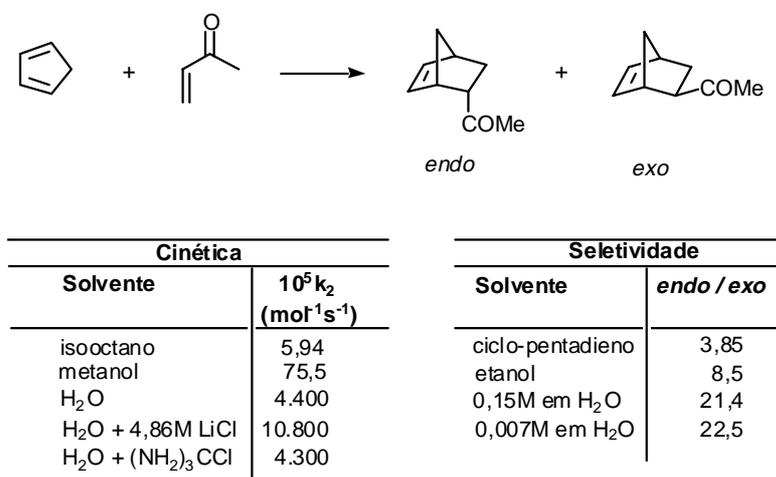
A reação tipo Diels-Alder foi a primeira estudada que demonstrou claramente um aumento de velocidade, devido aos fatores entrópicos, ao se utilizar água como solvente. O trabalho desenvolvido por Breslow descrevia o estudo cinético da ciclo-adição de ciclo-pentadieno com metilvinilcetona (Esquema 1), e mostrava que esta reação era 700 vezes mais rápida em água do que em isooctano. O efeito hidrofóbico atuante nesta reação é

suportado pelo aumento de velocidade com a adição de sais como cloreto de lítio, que diminuem ainda mais a solubilidade de moléculas orgânicas em água ("salting-out"), além do decréscimo de velocidade da reação quando se usam sais como cloreto de guanidínio, que promovem um "salting-in"^{4,5}.

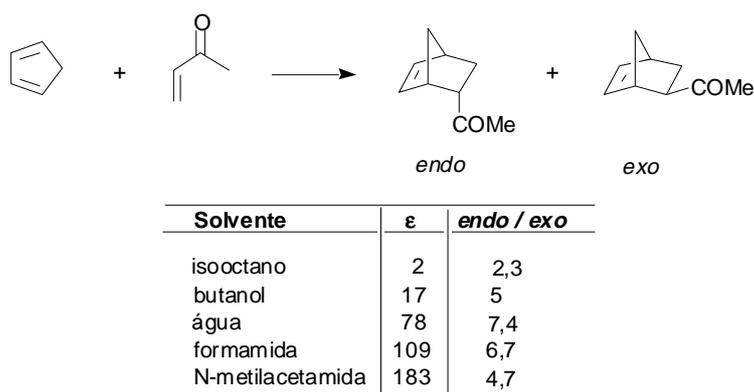
Este processo mostra ainda uma alta seletividade para os produtos *endo* em relação aos demais solventes orgânicos^{4,5} e a reação pode, inclusive, ser feita em suspensão, que esta seletividade não é muito afetada¹⁰. Este resultado ilustra bem a teoria da "interação hidrofóbica forçada"¹¹, visto que o produto *endo* é formado a partir do estado de transição mais empacotado.

Ahmad-Zadeh estabelece que a alta polaridade não é responsável nem pelo aumento de velocidade, nem pelo aumento de seletividade, já que solventes ainda mais polares não causam o mesmo efeito (Esquema 2)⁹, reforçando a idéia da compressão no estado de transição. Foi constatado ainda que ácidos de Lewis, como nitrato de cobre, também podem ser usados para catalisar o processo¹¹, exibindo a mesma *endo* seletividade.

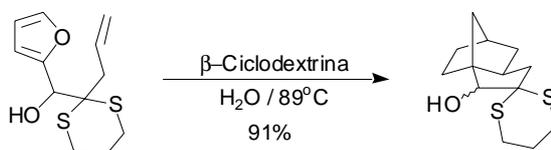
Existem ainda, exemplos de reações intramoleculares em meio aquoso, como a mostrada no Esquema 3, levando a uma mistura diastereoisomérica dos produtos de ciclo-adição¹²⁻¹⁴.



Esquema 1. Estudo cinético da reação de Diels-Alder de 2-butenona com ciclo-pentadieno.



Esquema 2. Estudo da *endo* seletividade da reação de Diels-Alder com relação a polaridade do meio.



Esquema 3. Reação do tipo Diels-Alder intramolecular.

Adições Assimétricas

Alguns exemplos de ciclo-adições assimétricas são relatados na literatura^{15,16}. Podemos citar o uso de 4-hidroxi-2-ciclo-pentenona e seus derivados como equivalentes sintéticos quirais para ciclo-pentadienonas. É formada uma mistura diastereoisomérica dos produtos *endo* com seletividade *anti*, que quando tratados com base, levam a uma mistura de enantiômeros em uma razão proporcional à obtida na ciclização para a formação dos diastereoisômeros *anti/sin*¹⁵ (Esquema 4).

A indução assimétrica também pode ser feita com dienos acíclicos assimétricos. A reação da metacroleína com um dieno carboxilado quiral leva aos produtos (1) e (2) em uma razão de 5/1 (Esquema 5)¹⁶.

Reações Hetero Diels-Alder

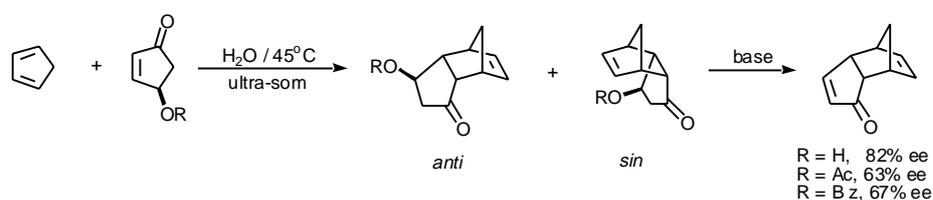
Larsen e Grieco foram os primeiros a estudar reações hetero

Diels-Alder em meio aquoso¹⁷. Eles descreveram a reação de ciclo-adição de sais de imínio, gerados *in situ* nas condições de Mannich, com diversos dienos (Esquema 6)¹⁷.

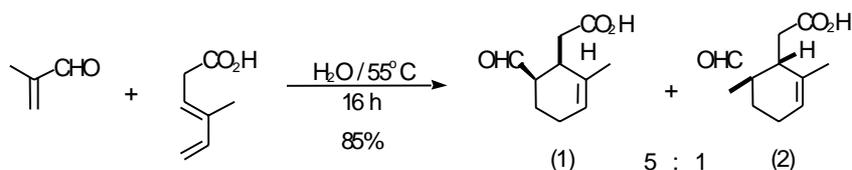
Também demonstram o potencial para indução assimétrica deste tipo de reação em água utilizando cloreto de (-)- α -metil-benzamina¹⁷.

Uma extensão interessante desta metodologia foi usada por Waldman utilizando os hidrocloreto de ésteres de (*R*) e (*S*)-amino-ácidos como indutores quirais em processos de aza Diels-Alder. A utilização do auxiliar (*S*) resulta seletivamente em uma configuração (*1R,4S*) do produto bicíclico, enquanto que o éster do (*R*)-amino-ácido produz uma estereoquímica (*1S,4R*) para os carbonos cabeça de ponte (Esquema 7)^{18,19}.

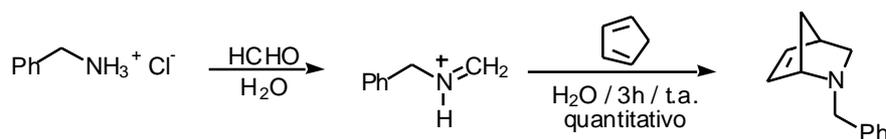
Lubineau, Augé e Lubin²⁰ estudaram processos de oxo-Diels-Alder reagindo, simplesmente, solução aquosa comercial de ácido glicoxálico com ciclo-pentadieno para produzir α -hidróxi- γ -lactonas (Esquema 8).



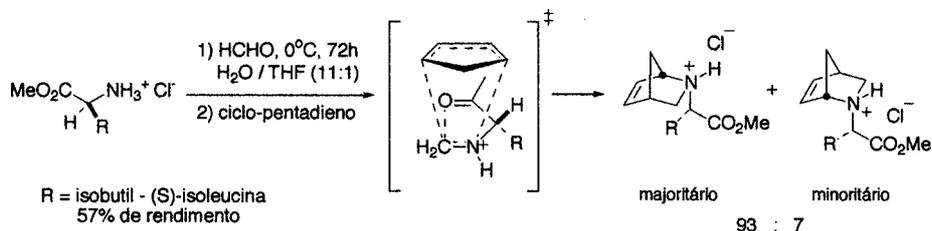
Esquema 4. Uso de 4-hidroxi-2-ciclo-pentenona com equivalentes sintético quiral para ciclo-pentadienonas.



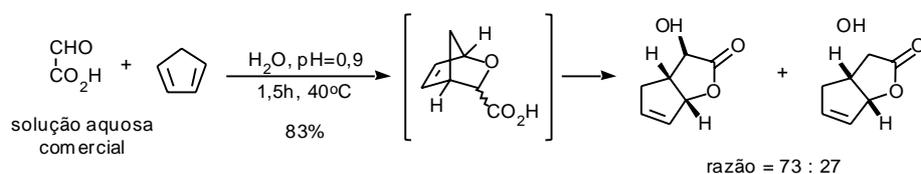
Esquema 5. Indução assimétrica em reação do tipo Diels-Alder por um dieno acíclico assimétrico.



Esquema 6. Reação hetero Diels-Alder - sal de iminium com ciclo-butadieno



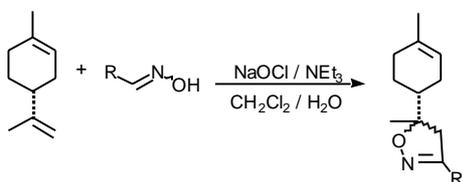
Esquema 7. Utilização de aminoácidos como indutores assimétricos em reações hetero Diels-Alder.



Esquema 8. Obtenção de α -hidróxi- γ -lactonas a partir de uma reação oxo-Diels-Alder.

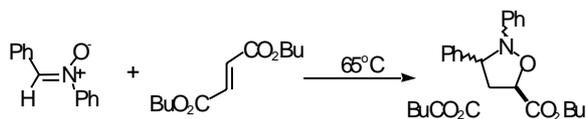
Adições 1,3-Dipolar

Ciclizações 1,3-dipolares de óxidos de nitrila com dipolarófilos podem ser realizadas em sistema aquosos bifásicos. O óxido de nitrila é normalmente gerado *in situ* pela oxidação de oximas. Esta metodologia, quando aplicada ao limoneno, é regio- e quimiospecífica na ligação dupla 8,9, produzindo isoxazolininas diastereoisoméricas (Esquema 9)²¹.



Esquema 9. Ciclo-adição de óxidos de nitrila ao limoneno.

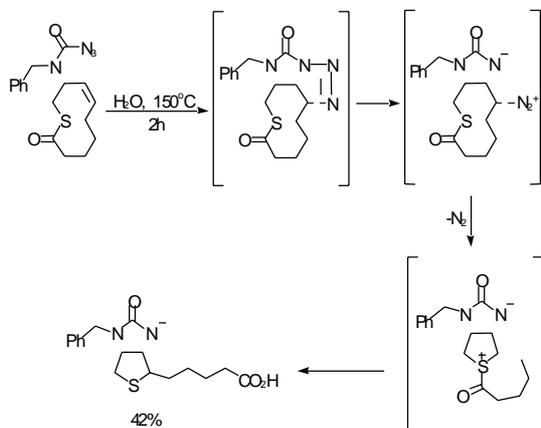
Estudos sobre os efeitos de solventes neste tipo de reação, mostraram novamente uma aceleração em meio aquoso que parece ser induzida pelo efeito hidrofóbico (Esquema 10)^{22,23}.



Solvente	$10^4 k_2 / \text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$
n-hexano	19,4
THF	5,9
etanol	1,9
água	237
água (2M LiCl)	985
água (2M uréia)	142
etileno glicol	34

Esquema 10. Efeito hidrofóbico em reações de ciclo-adição de *N*-difenilnitronas.

Uma aplicação importante de ciclizações 1,3-dipolar em água, está na síntese da (+)-biotina e seus derivados benzilados a partir de uma azida (Esquema 11). Neste caso é necessário utilizar água no estado superaquecido, área de estudo que tem atraído muita atenção²⁴.

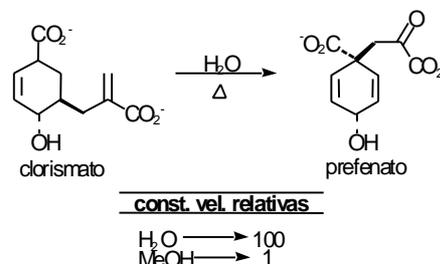


Esquema 11. Obtenção de (+)-*N*-benzil-biotina em água superaquecida.

Rearranjo de Claisen

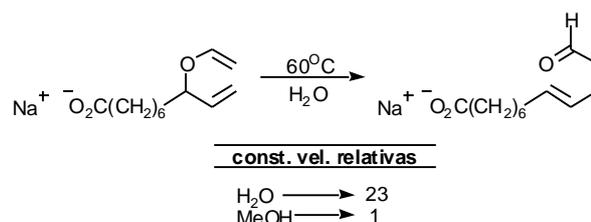
Rearranjos sigmatrópicos do tipo Claisen também, têm suas constantes de velocidades aumentadas em água. Devido ao seu volume de ativação negativo, é esperado que o efeito hidrofóbico possa ser um dos responsáveis por este fato¹.

O rearranjo de clorismato para prefenato em água pura é 100 vezes mais rápido do que em metanol (Esquema 12)²⁵.



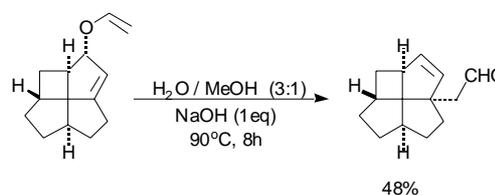
Esquema 12. Rearranjo de Claisen do clorismato em água.

Um alilviniléter contendo um grupo carboxilato na forma de sal sofre um rearranjo [3,3]-sigmatrópico em água para produzir um aldeído (Esquema 13). A reação é 23 vezes mais rápida em água que em metanol²⁶.



Esquema 13. Rearranjo de Claisen de um alil-vinil-éter.

Tentativas de realizar a síntese de compostos do tipo fenestreno com junção *trans* entre os anéis adjacentes não obtiveram sucesso²⁷. Entretanto, no Esquema 14 é mostrado um típico Rearranjo de Claisen só que em solução aquosa de metanol (3:1) onde a junção de anel *trans* é obtida em 48% de rendimento²⁸.

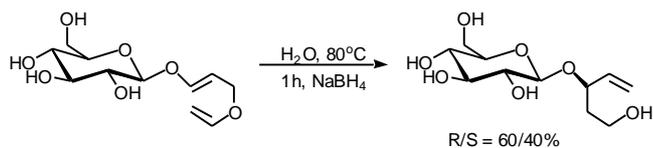


Esquema 14. Rearranjo de Claisen do fenestreno em solução aquosa de metanol (3:1).

O grupo de Lubineau tem estudado extensivamente a utilização de açúcares como indutores de quiralidade em reações em meio aquoso. Entre estes trabalhos, pode-se citar a utilização de glucose em rearranjos de Claisen que levam a um moderado excesso diastereoisomérico. No entanto, os diastereoisômeros cristalinos podem ser separados facilmente. (Esquema 15)²⁹.

Reações Tipo Barbier-Grignard

Na reação do tipo Barbier-Grignard, um composto organometálico age como nucleófilo adicionando a uma carbonila. A

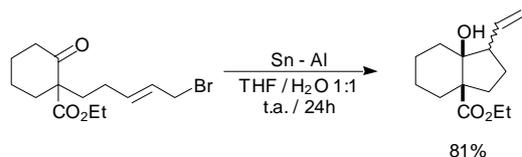


Esquema 15. Utilização de glucose em rearranjos de Claisen.

geração do organometálico pode ser feita *in situ*, como foi feito por Barbier, ou pode ser feita em uma etapa antes da adição do composto carbonilado, como feito por Grignard. O maior requisito, nestes casos, é a ausência completa de umidade e hidrogênios ácidos na molécula, visto que estes intermediários organometálicos são bases e podem abstrair estes prótons³⁰.

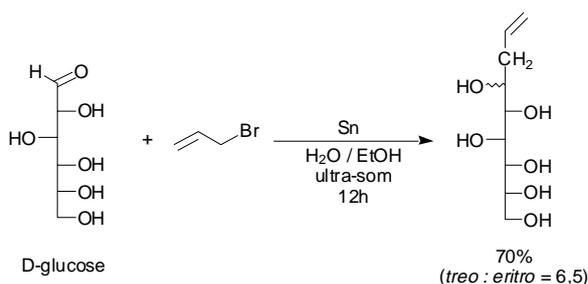
Em 1983, Nokami e colaboradores observaram uma aceleração da reação de alilação de benzaldeído com dibrometo de dialil-estanho pela adição de água à mistura reacional. Este fato os inspirou a estudar este tipo de reação em meio aquoso. As melhores condições reacionais observadas utilizam um meio heterogêneo, cujo solvente trata-se de uma mistura de éter e solução aquosa ácida. Além de ácido, outros aditivos que podem ser utilizados na alilação de cetonas ou aldeídos menos reativos são alumínio, estanho, zinco e índio metálico³⁰.

Uma extensão importante desta metodologia, está nas reações intramoleculares de cetonas que possuem em sua estrutura um haleto alílico (Esquema 16)³⁰.



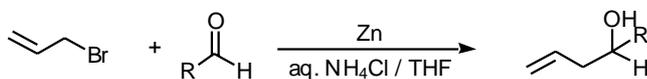
Esquema 16. Reação de Barbier intramolecular utilizando Sn-Al como mediador.

Alilação de açúcares pode ser feita em água / etanol sem necessidade de proteger as hidroxilas. A reação ocorre com utilização de ultra-som e observa-se uma diastereosseletividade de *treo* (Esquema 17)³¹.



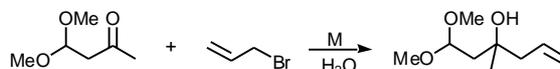
Esquema 17. Alilação de D-glucose utilizando Sn como mediador.

Pétrier e Luche³² observaram que o uso de Zn em água saturada com cloreto de amônio aumenta a eficiência dos resultados, podendo a reação ser promovida na ausência de ultra-som (Esquema 18).



Esquema 18. Reação de Barbier utilizando Zn como mediador.

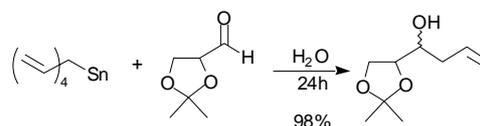
Em 1991, Li e Chan reportaram o uso de índio para mediar reações do tipo Barbier-Grignard em meio aquoso³³. Neste caso, a reação ocorre com bons rendimentos sem necessidade de condições ácidas, aquecimento ou ultra-som. Um bom exemplo é a alquilação de metil-cetonas contendo grupos sensíveis como acetais (Esquema 19).



Metal	rendimento (%)
In	70
Zn	0 (destruição do reagente)
Sn	10 (sob sonificação)

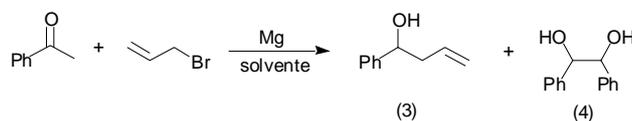
Esquema 19. Reação de Barbier utilizando In como mediador.

Mais recentemente foi demonstrado que alilações de compostos carbonílicos contendo grupos cetais, podem ser feitas utilizando tetraalil-estanhos como reagentes (Esquema 20)³⁴.



Esquema 20. Alteração de compostos carbonilados contendo grupos sensíveis a ácidos por tetraalil-estanho.

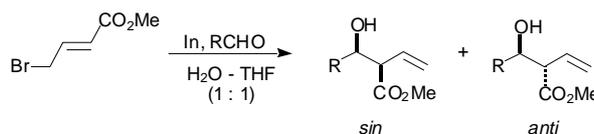
O uso de magnésio para reação do tipo Barbier em meio aquoso foi reportado por Li e Zhang em 1998³⁵. Em alguns casos observou-se a formação do produto de acoplamento pinacol e de álcool benzílico (Esquema 21).



Solvente	Mediador	(3)/(4)/álc. benzílico
THF:H ₂ O (10:0,55)	Mg / I ₂	100 / 0 / 0
0,1N HCl aquoso	Mg / I ₂	28 / 66 / 6
0,1N NH ₄ Cl	Mg	41 / 52 / 7

Esquema 21. Reação de Barbier utilizando Mg como mediador.

Um outro aspecto interessante da reação de Barbier está sendo bastante estudado por Paquette e envolve a diastereosseletividade destas reações de alilação^{36,37}. Um bom exemplo é a reação de 3-bromo-2-butenato de metila com aldeídos contendo anéis piridínicos ou grupos carboxilados que leva a diferentes diastereosseletividades (Esquema 22)³⁷.



R	sin / anti	Rend. (%)
3-Py	22 / 78	62
2-Py	94 / 6	81
CO ₂ CH ₃	88 / 12	52

Esquema 22. Diastereosseletividade de reação de alilação.

Um exemplo interessante do uso de um meio aquoso para reações orgânicas foi demonstrado por Yang e Chan³⁸. Eles desenvolveram uma metodologia "one pot" para a síntese de estruturas tricíclicas através da adição de um organoíndio, seguida de ciclização do tipo Diels-Alder (Esquema 23).

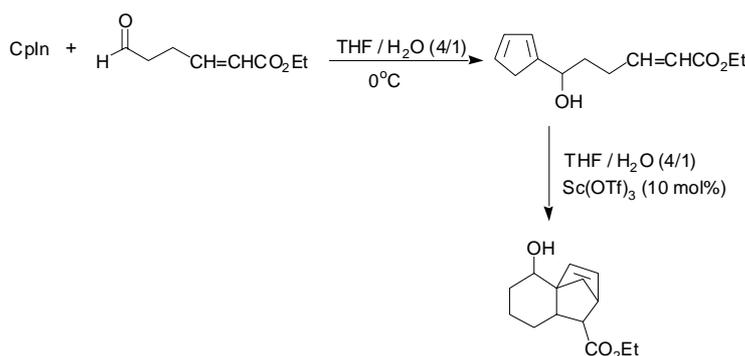
Condensação Aldólica e Reações do Tipo Reformatsky

As condensações de compostos carbonilados são muito importantes em síntese orgânica para formação de uma nova ligação carbono-carbono. Em sua versão mais simples, esta é realizada a partir dos substratos carbonilados sobre catálise básica ou ácida. No entanto, estes processos podem levar aos produtos de desidratação ou à polímeros. Além disto, produtos de

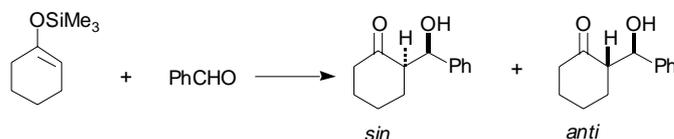
condensação cruzada só podem ser obtidos com bons rendimentos se vierem da reação de um composto carbonilado não enolizável, por exemplo benzaldeído e derivados, com um outro menos reativo à reações de adição, para que funcionem bem como enolatos³⁹.

Uma modificação útil desta metodologia para obtenção de produtos de condensação cruzada envolve a reação de um silil-enol-éter com um composto carbonilado (Reação de Mukaiyama) na presença de um ácido de Lewis⁴⁰. Recentemente, esta reação tem sido feita, com sucesso, em meio aquoso sob condições neutras, na presença de um ácido de Lewis (Esquema 24)⁴⁰⁻⁴².

Em 1999, Kobayashi⁴³, mostrou o uso complexos quirais como catalisadores para induzir alguma quiralidade no produto de condensação (Esquema 25).

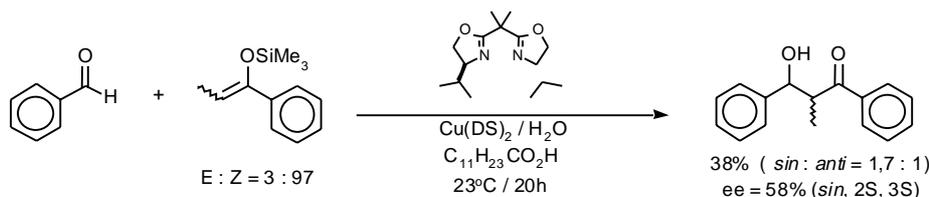


Esquema 23. Adição de organometálico seguida de reação de Diels-Alder "one pot".



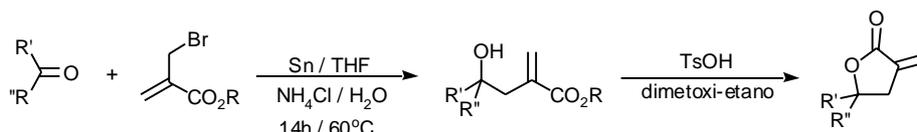
Solvente	Temp. (°C)	Tempo	Condições	Rend. (%)	sin / anti
CH ₂ Cl ₂	20	2h	1 eq TiCl ₄	82	25 : 75
CH ₂ Cl ₂	60	9 dias	10 kbar	90	75 : 25
H ₂ O	20	5 dias	agitação	23	85 : 15
H ₂ O-THF (1:1)	20	5 dias	agitação	45	74 : 26
H ₂ O-THF (1:1)	55	2 dias	ultra-som	72	74 : 26
MeOH	55	1 dias	ultra-som	30	57 : 43
H ₂ O-MeOH (1:1)	55	1 dia	ultra-som	35	65 : 35
H ₂ O-THF (1:4)	t.a	20h	Yb(OTf) ₃	91	73 : 27

Esquema 24. Reação de Mukaiyama em água.

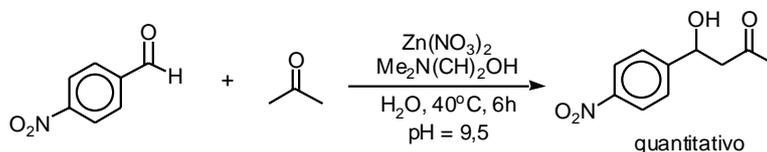


DS = dodecilsulfonato

Esquema 25. Catálise assimétrica na condensação de silil-enol-éter com benzaldeído.



Esquema 26. Reação de Reformatsky.

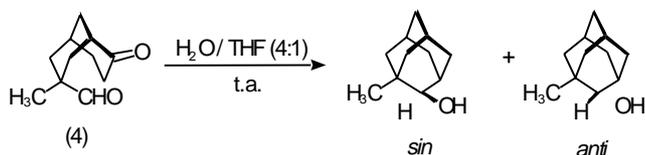


Esquema 27. Obtenção do produto de condensação aldólica com pH controlado.

Reações do tipo Reformatsky podem ser realizadas em água ou água / THF⁴⁴⁻⁴⁷, sendo útil na preparação de α -metileno- γ -butirolactonas (Esquema 26).

Derivados de benzaldeído quando condensados com acetona produzem, mesmo em meio básico, a cetona α,β -insaturada⁴⁸. Entretanto, na presença de zinco com amino-ésteres ou amino-álcoois como catalisadores, além de um bom controle do pH do meio reacional, a desidratação do produto de condensação aldólica pode ser evitada⁴⁸ (Esquema 27). Por outro lado, Fringuelli e colaboradores reportaram a condensação de ciclo-hexanona com benzaldeído em solução de NaOH (0,25M) na presença de um surfactante (cloreto de cetil-trimetilamônio)⁴⁹. Este último procedimento levou a 90% da hidróxi-cetona⁴⁹.

Um fato muito interessante que demonstra a grande complexidade das reações em fase aquosa é a condensação aldólica intramolecular do ceto-aldeído (4) que mostra uma alta diastereosseletividade *anti* quando catalisada por hidróxido de sódio e *sin* por ácido acético. Entretanto, quando foi utilizado HCl a diastereosseletividade pode variar com a quantidade do ácido⁵⁰ (Esquema 28).



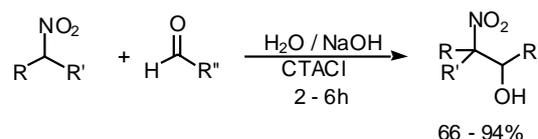
Ácido / Base	Tempo (h)	<i>sin/anti</i>
NaOH	1	16 : 84
CH ₃ CO ₂ H	3	87 : 13
HCl (10eq)	1	66 : 35
HCl (0,01 eq)	1	91 : 9

Esquema 28. Condensação aldólica intramolecular.

Uma outra variação de condensação em água encontrada na literatura é a reação nitro-aldol catalisada por base na presença de um agente de transferência de fase (Esquema 29)⁵¹.

Reação Tipo Michael

A reação de adição de Michael é muito aplicada em síntese

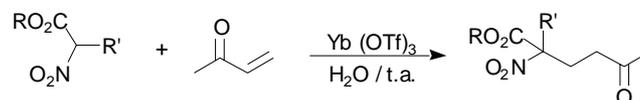


CTACl = cloreto de cetil-trimetil-amônio

Esquema 29. Nitro-aldol em meio aquoso.

orgânica, e tem importância relevante quando se trata de formação de uma nova ligação carbono-carbono ou na formação de compostos polifuncionais⁵².

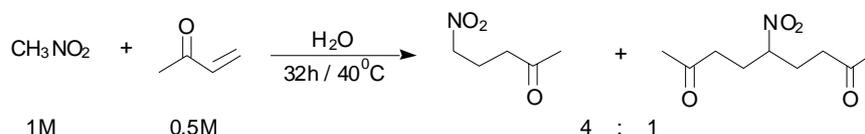
Encontram-se alguns exemplares de reações de Michael em meio aquoso. Keller e Feringa estudaram a adição 1,4 de vários ceto-ésteres a aldeídos e cetonas α,β -insaturadas⁵³ e de α -nitro-ésteres à metilvinilcetona⁵⁴ (Esquema 30). A reação ocorre em meio aquoso, catalisada por ácidos de Lewis tolerantes a água como triflato de itérbio.



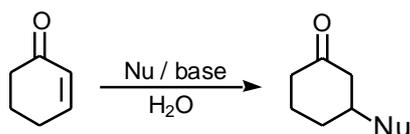
Esquema 30. Adição de Michael catalisada por ácidos de Lewis tolerantes a água.

Nitro-alcanos fazem o mesmo tipo de reação em meio aquoso, catalisada por hidróxido de sódio na presença de um agente de transferência de fase⁵⁵. Lubineaou e Augé⁵⁶ publicaram o primeiro exemplo de adição de Michael de nitro-alcanos em água sem necessidade de catalisador. No entanto, este método parece ser efetivo apenas para eletrófilos muito reativos como metilvinilcetona (Esquema 31)

Em 1999, Jones e colaboradores demonstraram que a adição de nitro-alcanos, tióis e compostos dicarbonilados à 2-ciclo-hexanona podia ser realizada em água, em presença de base, sem necessidade de agentes de transferência de fase. No entanto, o pH do meio reacional é um parâmetro extremamente importante na otimização da metodologia. Além disto, o pH ótimo (aquele que leva a melhores rendimentos) depende do nucleófilo usado (Tabela 1)⁵⁷.



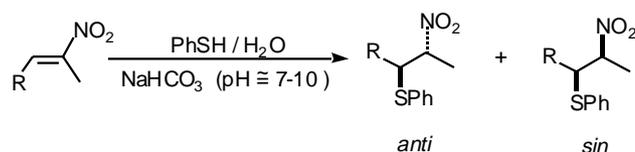
Esquema 31. Adição de Michael de nitro-metano a metilvinil-cetona em condições neutras.

Tabela 1. Reação de nitro-alcanos, compostos dicarbonilados e tióis a 2-ciclo-hexenona.

NuH	pKa	pH	Tempo (h)	Produto	Rend. *
CH ₃ NO ₂	10,21	NaOH (pH=14) Na ₂ CO ₃ (pH=10) NaHCO ₃ (pH=7,5)	5,0		65 40 20
	8,5	NaOH (pH=14) Na ₂ CO ₃ (pH=10) NaHCO ₃ (pH=7,5)	7,5		** 20 25
	13,0	NaOH (pH=14) Na ₂ CO ₃ (pH=10) NaHCO ₃ (pH=7,5)	5,0		20 30 10
	8,94	NaOH (pH=14) Na ₂ CO ₃ (pH=10) NaHCO ₃ (pH=7,5)	1,0		** 35 33
	10,65	NaOH (pH=14) Na ₂ CO ₃ (pH=10) NaHCO ₃ (pH=7,5)	2,0		30 50 70
	6,5	NaOH (pH=14) Na ₂ CO ₃ (pH=10) NaHCO ₃ (pH=7,5)	0,8		30 55 95

* rendimento isolado; ** muitos produtos

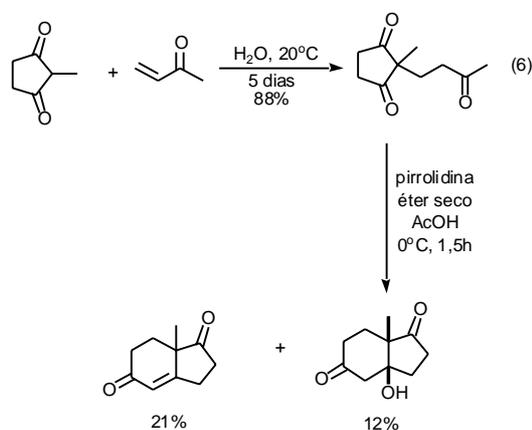
Um outro estudo interessante demonstra que a reação de adição de tiofenol a nitro-olefinas em meio aquoso leva aos β-nitro-sulfetos correspondentes em rendimentos que variam de 58-95% (Esquema 32)⁵⁸. Para o caso da nitro-olefina cíclica 1-nitro-ciclo-hexeno, o único produto observado foi o *cis*-1-nitro-2-(feniltio)-ciclo-hexano em 70% de rendimento.



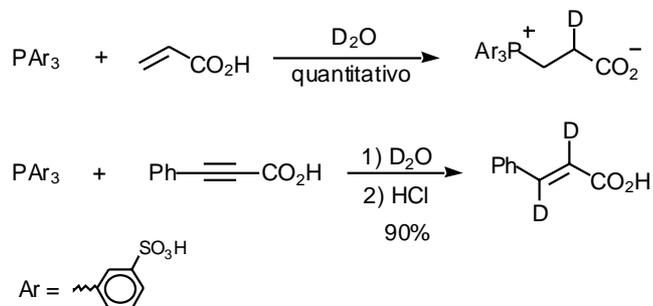
R	tempo	%	anti / sin
Ph	30 min	95	73 / 27
Et	40 min	70	80 / 20
i-Pr	2 h	58	38 / 62

Esquema 32. Adição de Michael de tiofenol a (*E*)-nitro olefinas.

É interessante apontar a síntese da tricetona (6), sem catálise básica, a partir da adição conjugada de 2-metil-1,3-ciclo-pentanona à metilvinilcetona (Esquema 33)⁵⁹⁻⁶¹. O composto obtido pode ser empregado na síntese de anéis fundidos.

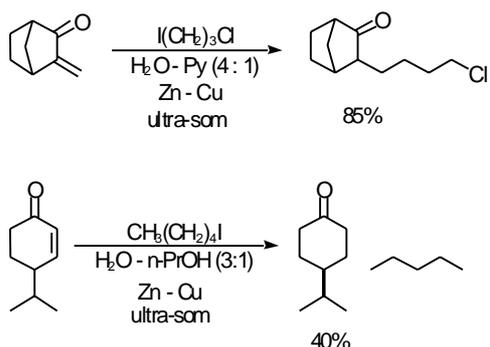
**Esquema 33.** Adição de Michael de 2-metil-1,3-ciclo-pentanona à metil-vinil-cetona em meio aquoso neutro.

Não só carbânions foram usados como nucleófilos em adições 1,4 em meio aquoso, mas também fosfinas^{62,63} e piridinas⁶⁴. Lampert e colaboradores estudaram a reação do tipo Michael de fosfinas solúveis em água a alquenos e alquinos ativados^{62,63}. A reação se mostrou muito útil para obtenção de compostos deuterados em posições específicas quando realizada em água deuterada (Esquema 34).



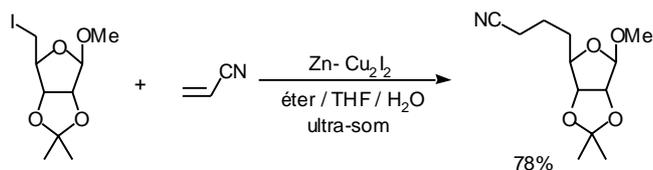
Esquema 34. Adição de fosfinas a alquenos e alquinos ativados.

Lucche *et al* demonstraram que haleto de alquila reagem com aldeídos e cetonas α,β -insaturados, levando aos produtos de adição quando na presença de zinco - cobre em água ou solventes duplos (Esquema 35)⁶⁵⁻⁶⁷.



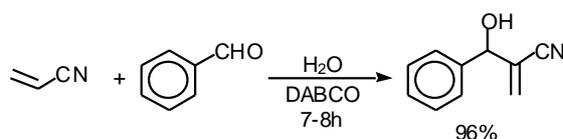
Esquema 35. Adição conjugada de haleto de alquila na presença de Zn.

Blanchard *et al*⁶⁸ aproveitaram esta metodologia para adicionar unidades de carboidratos e derivados de amino-ácidos a várias olefinas ativadas. Eles observaram também que o uso de ultra-som pode ser substituído por uma agitação vigorosa (Esquema 36).



Esquema 36. Adição de resíduo de carboidrato a acrilonitrila.

Uma reação relacionada com a adição de Michael, conhecida como reação de Baylis-Hillman, também foi estudada em meio aquoso mostrando uma aceleração. A reação de benzaldeído com acrilonitrila catalisada por DABCO leva de 7 a 8h em água, 34h em metanol, 48h em N-metil-acetamida, e 3 a 5 dias em THF ou tolueno. Um aumento ainda maior da constante de velocidade da reação é observado com a adição de iodeto de sódio ou lítio ao meio aquoso, o que sugere que o efeito hidrofóbico esteja envolvido⁶⁹ (Esquema 37).



DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

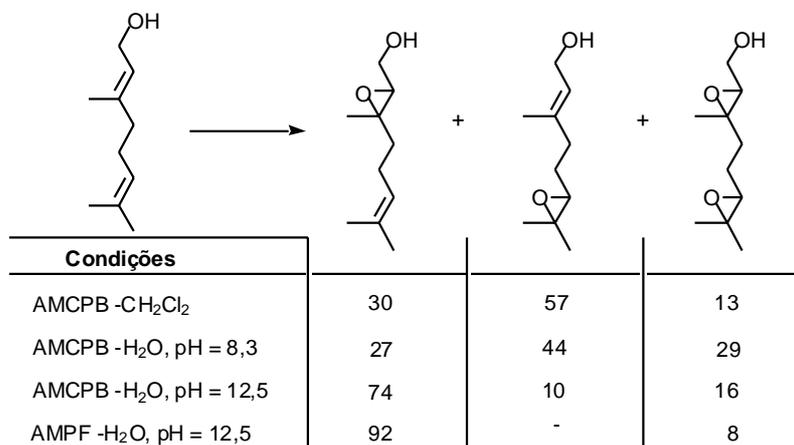
Esquema 37. Reação de Baylis-Hillman.

Oxidações e Reduções

Muitas oxidações clássicas são feitas em meio aquoso, usando como reagentes oxidantes permanganato de potássio, periodato de sódio, hipoclorito de sódio ou cálcio¹. Este solvente é bastante conveniente devido à solubilidade destes oxidantes. No entanto, há casos onde o uso de água como solvente tem especial efeito comparado a solventes orgânicos.

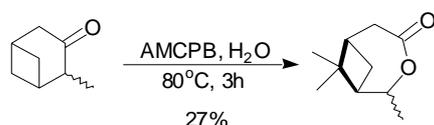
Epoxidações de alquenos por perácidos podem ser realizadas prontamente em solventes não polares como diclorometano. Argumenta-se que solventes capazes de formar ligações hidrogênio podem retardar a reação, interferindo com a ligação hidrogênio intramolecular dos perácidos. Porém, foi observado que a reação de alquenos simples com ácido m-cloropercbenzóico (AMCPB) em solução aquosa de bicarbonato (pH 8,3) é rápida à temperatura ambiente⁷⁰.

Uma extensão interessante desta metodologia envolve a epoxidação de álcoois poliolefinicos por perácidos. Estas reações não costumam apresentar quimiosseletividade em meio orgânico. No entanto, pode-se observar uma quimiosseletividade da epoxidação por ácido monoperftálico (AMPF) em água, quando o pH do meio é controlado (Esquema 38)⁷¹.



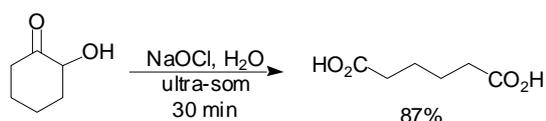
Esquema 38. Quimiosseletividade nas reações de epoxidação.

Oxidações de Baeyer-Villiger de pinanonas, que são pouco reativas ou levam com dificuldade às lactonas esperadas em solventes orgânicos, têm sido efetuadas em meio aquoso (Esquema 39)⁷².



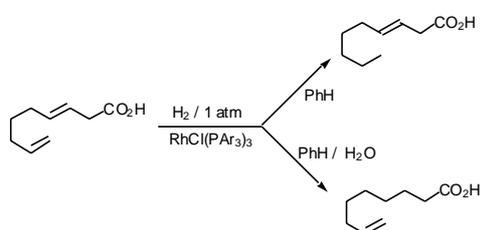
Esquema 39. Oxidação de Baeyer-Villiger de pinanonas.

A oxidação de compostos carbonílicos α -substituídos com grupos eletroatratores pode ser realizada em solução de hipoclorito de sódio aquoso sem necessidade de um co-solvente, sendo que a utilização de ultra-som pode acelerar a reação⁷³ (Esquema 40).



Esquema 40. Oxidação com hipoclorito de sódio sem necessidade de um co-solvente.

Água também tem sido usada como solvente em reduções de compostos orgânicos. Em muitos casos, observa-se uma grande diferença de comportamento em reações promovidas neste solvente quando comparada a solventes orgânicos. Como exemplo, temos a redução do ácido 3,8-nonadienóico por hidrogênio catalisada por um complexo de ródio. Essa reação mostra grande dependência do solvente no que diz respeito à quimiosseletividade (Esquema 41)⁷⁴.



Condições	Rend (%)	ác. 3-nonenóico	ác. 8-nonenóico	ác. nonenóico
PhH / 4h	89	57	12	24
PhH/H ₂ O (5:10)/2h	90	0,7	85	8

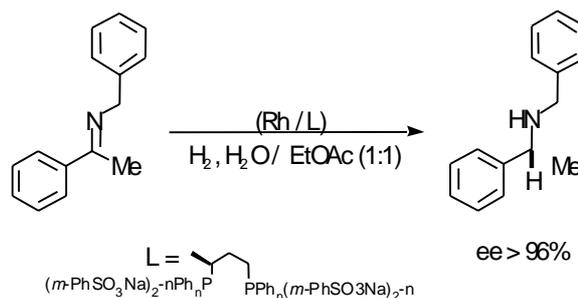
Esquema 41. Regiosseletividade nas reações de hidrogenação catalisadas por ródio.

Um aspecto interessante neste caso é a utilização de ligantes quirais solúveis em água. Por exemplo, uma imina proquiral pode ser hidrogenada utilizando-se catalisadores quirais de ródio levando ao produto em excessos enantioméricos acima de 96% (Esquema 42)^{75,76}.

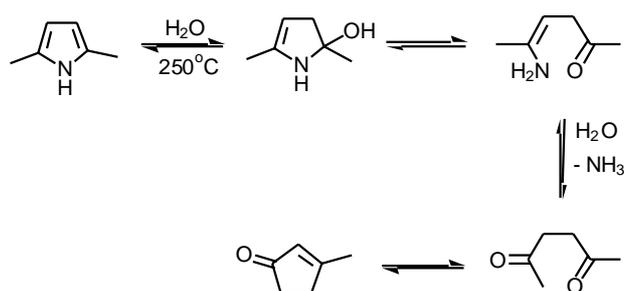
Reações em Água Superaquecida

Reações em água superaquecida são encontradas na literatura^{8,24,77,78}, como a síntese de 3-metil-2-ciclo-penteno-1-ona em 65% de rendimento⁸, partindo de 2,5-dimetil-pirrol em água superaquecida (250°C) por 5 dias (Esquema 43).

Recentemente, An J. e colaboradores⁷⁷ estudaram diversas reações em água superaquecida utilizando um reator de microondas pressurizado (RMP) ou uma autoclave (AC) de aquecimento convencional (Esquema 44).

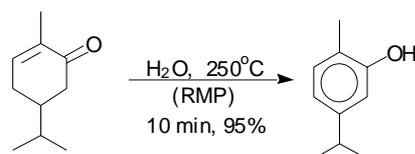


Esquema 42. Utilização de um catalisador assimétrico de ródio para hidrogenação.

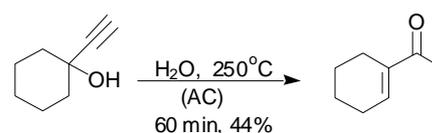


Esquema 43. Reação de 2,5-dimetil-pirrol em águas superaquecidas.

(a) Isomerização da carvona



(b) Rearranjo do 1-etnil-1-ciclo-hexanol



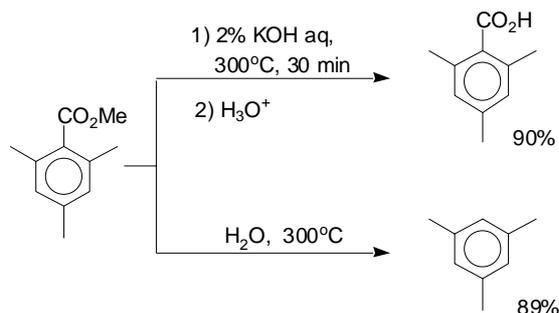
Esquema 44

O 2,4,6-trimetil-benzoato de metila pode ser hidrolisado ou descarboxilado em água superaquecida, dependendo do meio reacional⁷⁸ (Esquema 45).

Compostos muito estáveis sofrem hidrólise em meio aquoso à altas temperaturas sem necessidade de catalisadores. Estas reações podem ser muito úteis no que diz respeito aos aspectos ambientais. Polietilenotereftalato, nylon 6 e 66, poliuretanos, policarbonatos e outras fibras sintéticas podem ser hidrolisadas em meio aquoso neutro à 200-300°C aos seus monômeros (Esquema 46)⁸.

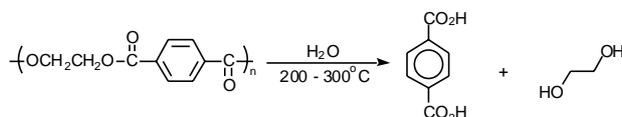
Outras Reações

As reações apresentadas anteriormente são bem representativas para demonstrar o potencial do uso de água como solvente em síntese orgânica. No entanto, neste item, são apresentadas algumas outras reações que vêm sendo estudadas em meio aquoso, demonstrando que a diversidade de reações capazes de serem promovidas neste solvente vem aumentando.

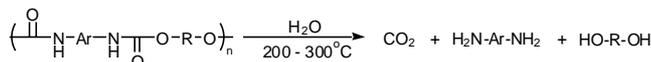


Esquema 45. Reação 2,4,6-trimetilbenzoato de metila em água superaquecida.

(a) Hidrólise do Polietileno tereftalato

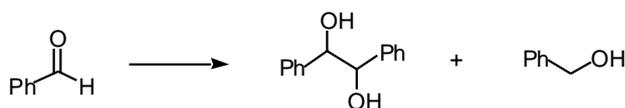


(b) Hidrólise de espuma de poliuretanos



Esquema 46

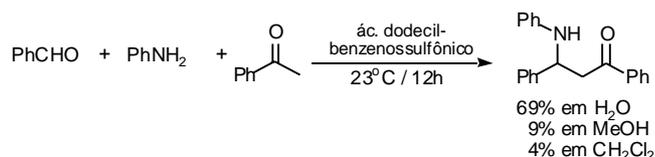
Um exemplo interessante é o acoplamento pinacol, que pode ser feito em água na presença de alumínio ou magnésio. Uma vantagem é a baixa ou nenhuma formação do produto de redução da carbonila (Esquema 47)^{79, 80}.



Condições	% (± / meso)	%
NaOH / H ₂ O / Al / 2h	89 (50/50)	0
NH ₄ Cl / H ₂ O / Mg / 90h	95 (40/50)	5

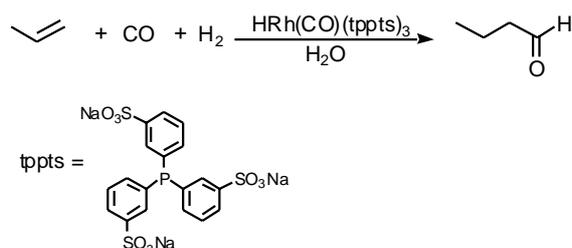
Esquema 47. Acoplamento de Pinacol.

Compostos β-amino-carbonilados podem ser preparados em meio aquoso através da reação do tipo Mannich. A reação é eficientemente catalisada por ácido dodecilbenzenossulfônico (Esquema 48)⁸¹.



Esquema 48. Reação do tipo Mannich.

A hidroformilação já foi implementada em escala industrial. A reação de propeno com monóxido de carbono para produzir butiraldeído pode ser feita em meio aquoso heterogêneo, onde o catalisador de ródio está dissolvido na água. O processo pertence a Ruhrchemie/Rhône-Poulenc (Esquema 49)⁸².



Esquema 49. Processo de Ruhrchemie/Rhône-Poulenc.

CONCLUSÕES

O crescente número de artigos descrevendo as características e utilização da água como solvente nos leva à conclusão que esta pequena molécula ainda não revelou todas as suas propriedades fascinantes. Por outro lado, já foram demonstradas inúmeras possibilidades de avanço em várias áreas da química orgânica, onde diversos tipos de reação comportam-se de maneira diferente quando em solução aquosa, podendo ter rendimentos e velocidades de reação maiores, ou seletividades maiores ou inversas. Até o momento, os efeitos de polaridade, hidrofóbicos e formação de micelas são utilizados para explicar tais comportamentos diferentes.

Os aspectos econômicos e ambientais da utilização de água como solvente sugerem maiores esforços nessa área de pesquisa, onde temos a água como meio reacional barato e de baixos impacto ambiental e toxidez.

REFERÊNCIAS

- Lubineau, A.; Augé, J.; Queneau, Y.; *Synthesis* **1994**, 741.
- King, J. F.; Rathore R.; Lam, J.; Guo, Z. R.; Klassen, D. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3028.
- Reichardt, C.; In *Solvents and solvent effects in organic chemistry*, VCH, New York, 2^a ed., 1988, p 534.
- Rideout, D. C.; Brelow, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.
- Breslow, R.; *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159.
- Grieco, P. A.; In *Organic synthesis in water*, Blackie Academic & Professional, London., 1998, p310.
- Li, C. -J.; Chan, T. H.; In *Organic reaction in aqueous media*, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1997, p198.
- Katritzky, A. R.; Allin, S. M.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 399.
- Ahmad-Zadeh Samii, A.; Savignac, A.; Rico, I.; Lattes, A.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3683.
- Breslow, R.; Maitra, U.; Rideout, D.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901.
- Otto, S.; Engberts, B. F. N.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2645.
- Sternbach, D. D.; Rossana, D. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5853.
- Wang, W. B.; Roskamp, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7631.
- Keay, B. A.; *Chem. Commun.* **1987**, 420.
- Dols, P. M. A.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8515.
- Brandes, E.; Grieco, P. A.; Garner, P.; *Chem. Commun.* **1988**, 500.
- Larsen, S. D.; Grieco, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768.
- Waldman, H.; *Synthesis* **1994**, 535.
- Waldman, H.; *Synlett* **1995**, 133.
- Lubineau, A.; Augé, J.; Lubin, N.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7529.
- De Mattos, M. C. S.; Kover, W. B.; *Quim. Nova* **1991**, *14*, 91.

22. Inoue, Y.; Araki, K.; Shiraishi, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3079.
23. Gholami, M. R.; Yangjeh, H.; *J. Chem. Reserch (S)* **1999**, 226.
24. Deroose, F. D.; De Clercq, P. J.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2615.
25. Copley, S. D.; Knowles, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5008.
26. Brandes, E.; Grieco, P. A.; Gajawski, J. J.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 515.
27. Luyten, M.; Keese, R.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1687.
28. Grieco, P. A.; Brandes, E. B.; McCann, S.; Clark, J. D.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849.
29. Lubineau, A.; Auge, J.; Bellanger, N.; Caillebourdin, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *13*, 1631.
30. Li, C. -J.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643 .
31. Schmid, W.; Whitesides, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6674.
32. Pétrier, C.; Luche, J. L.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910.
33. Li, C. -J.; Chan, T. H.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7017.
34. McCluskey, A.; *Green Chemistry* **1999**, *1*, 167.
35. Li, C. -J.; Zhang, W. -C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9102.
36. Paquette, L. A.; Mitzel, T. M.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6863.
37. Paquette, L. A.; Rothhaar, R.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 217.
38. Yang, Y.; Chan, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 402.
39. Kronenberg, M. E.; Havinga, E.; *Rec. Trav. Chim.* **1965**, *17*, 979.
40. Lubineau, A.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2142.
41. Lubineau, A.; Meyer, E.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6065.
42. Kobayashi, S.; Hachiya, I.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1625.
43. Kobayashi, S.; Mori, Y.; Nagayama, S.; Manabe, K.; *Green Chemistry* **1999**, *1*, 175.
44. Chan, T. H.; Li, C. J.; Wei, Z. Y.; *Chem. Commun.* **1990**, 505.
45. Zhou, J.; Lu, G.; Wu, S.; *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 481.
46. Mattes, H.; Benezra, C.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5697.
47. Diana, S. -C. H.; Sim, K. -Y.; Loh, T. -P.; *Synlett* **1996**, 263.
48. Buonora, P. T.; Rosauer, K. G.; Dai, L.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4009.
49. Fringuelli, F.; Pani, G.; Piermatti O.; Pizzo, F.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11499.
50. Denmark, S. E.; Lee, W.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7729.
51. Ballini, R.; Bosica, G.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 425.
52. Bergmann, E. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R.; In *Organic Reactions* **1959**, *10*, p 179.
53. Keller, E.; Feringa, B. L.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1879.
54. Keller, E.; Feringa, B. L.; *Synlett* **1997**, 842.
55. Ballini, R.; Bosica, G.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8027.
56. Lubineau, A.; Augé, J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 8073.
57. da Silva, F. M.; Gomes, A. K.; Jones Jr.; *J. Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 624.
58. da Silva, F. M.; Jones Jr, J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 135.
59. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612.
60. Harada, N.; Sugioka, T.; Uda, H.; Kurik. T.; *Synthesis* **1990**, 53.
61. Lavallee, J. F.; Deslongchamps, P.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6033.
62. Larpent, C.; Patin, H.; *Tetrahedron* **1988**, *41*, 6107.
63. Larpent, C.; Meignan, G.; Patin, H.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6381.
64. Heo, C. K. M.; Bunting, J. W.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3570.
65. Petrier, C.; Dupuy, C.; Luche, J. L.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3149.
66. Luche, J. L.; Allavenda, C.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5369.
67. Luche, J. L.; Allavenda, C.; Petrier, C.; Dupuy, C.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5373.
68. Blanchard, P.; El Korthi, M. S.; Fourrey, J. L.; Robert-Gero, M.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3319.
69. Augé, J.; Lubin, N.; Lubineau, A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7947.
70. Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Savelli, G.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1427.
71. Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Santinelli, F.; Savelli, G.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1198.
72. Thomas, A. F.; Rey, F.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1927.
73. Yang, D. T. C.; Zhang, C. J.; Fu, P. P., Kabalka, G. M.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1601.
74. Okano, T.; Kaji, M.; Isotami, S.; Kiji, J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5547.
75. Bakos, J.; Orosz, A.; Heil, B.; Laghmari, M.; Lhoste, P.; Sinou, D.; *Chem. Commun.* **1991**, 1684.
76. Lensink, C.; de Vries, J. G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 235.
77. An, J.; Bagnell, L.; Cablewiski, T.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2505.
78. Alemán, P. A.; Boix, C.; Poliakoff, M.; *Green Chemistry* **1999**, *1*, 65.
79. Mecerová, M.; Toma, S.; *Green Chemistry* **1999**, *1*, 257.
80. Bhar, S.; Panja, C.; *Green Chemistry* **1999**, *1*, 253.
81. Manabe, K.; Kobayashi, S.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965.
82. Cornils, B.; Wiebus, E.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1996**, *115*, 211.