

# QUÍMICA ORGÂNICA AVANÇADA A

Prof. Gustavo Pozza Silveira

[gustavo.silveira@iq.ufrgs.br](mailto:gustavo.silveira@iq.ufrgs.br)

Sala 209 (bloco K)



**biolab**

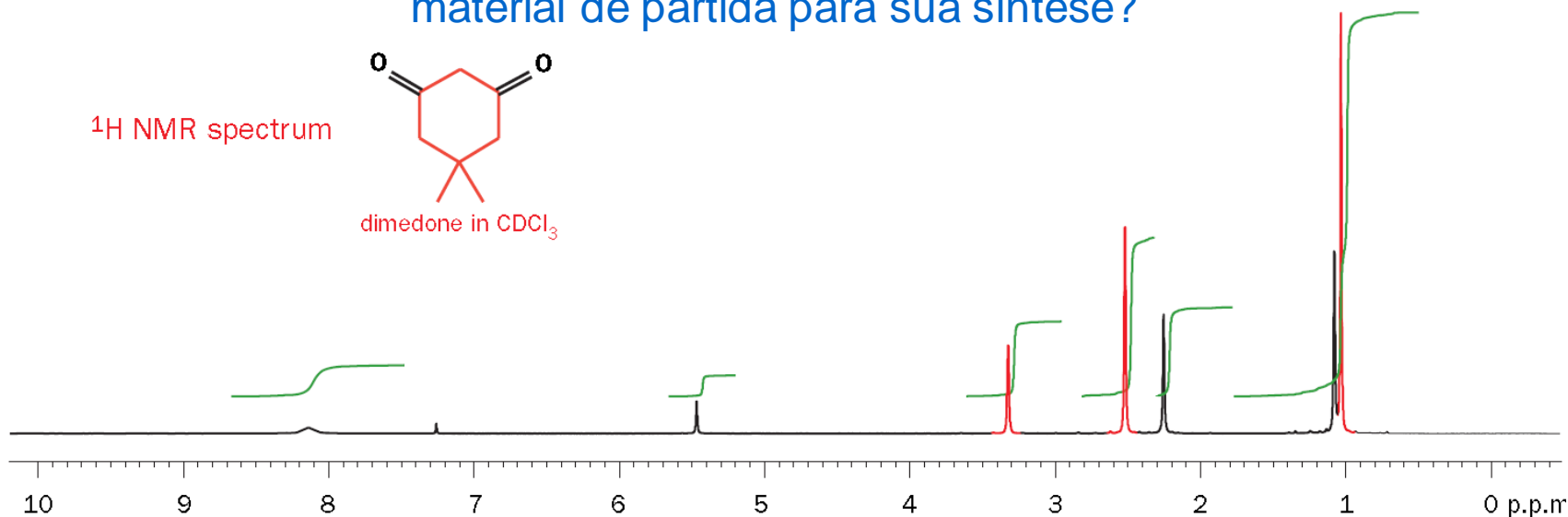
# 3ª Parte - Ementa

- **Processos de enolização.**
- Modelos de adição ao grupo carbonila.
- Estados de transição Zimmerman-Traxler em compostos carbonílicos.

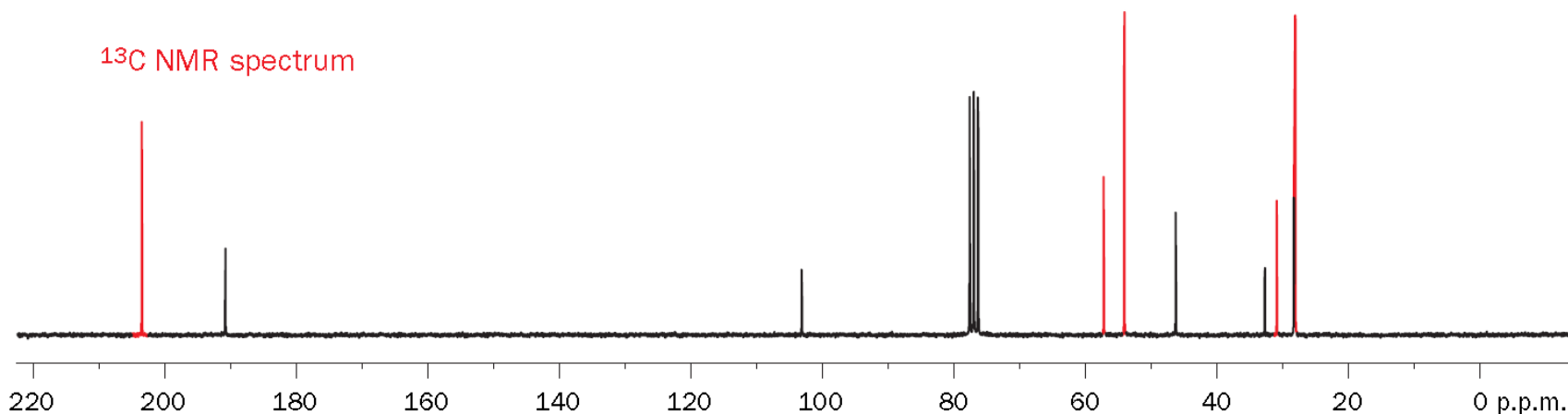
# Processos de Enolização

Considerando os espectros de RMN abaixo, você utilizaria a dimedona como material de partida para sua síntese?

<sup>1</sup>H NMR spectrum

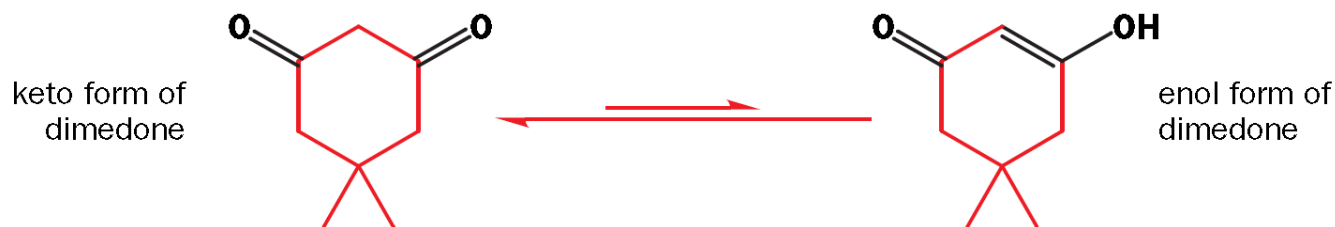


<sup>13</sup>C NMR spectrum

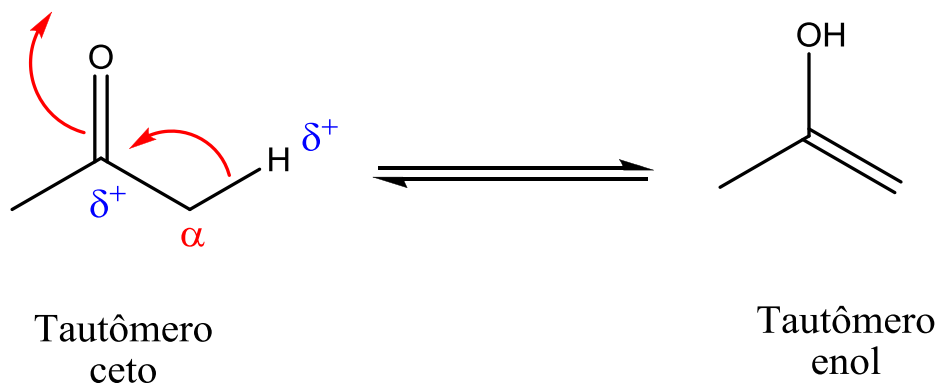


# Tautomerismo

Estas duas estruturas estão em equilíbrio e não podem ser separadas a *t.a.*



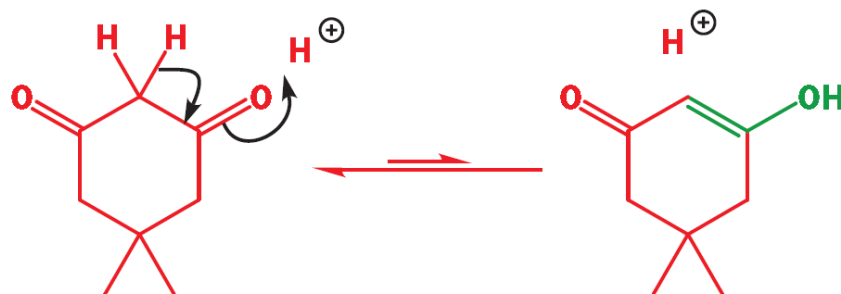
Um composto carbonílico com um átomo de hidrogênio em seu carbono  $\alpha$  rapidamente entra em equilíbrio com seu correspondente enol.



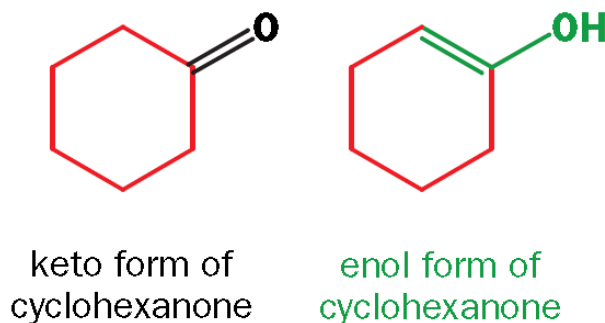
# Tautomerismo

(Formação de enóis por transferência de proton  $\alpha$ )

Não há variação do pH da solução visto que um proton é perdido no composto carbonílico, mas ganho no enol.

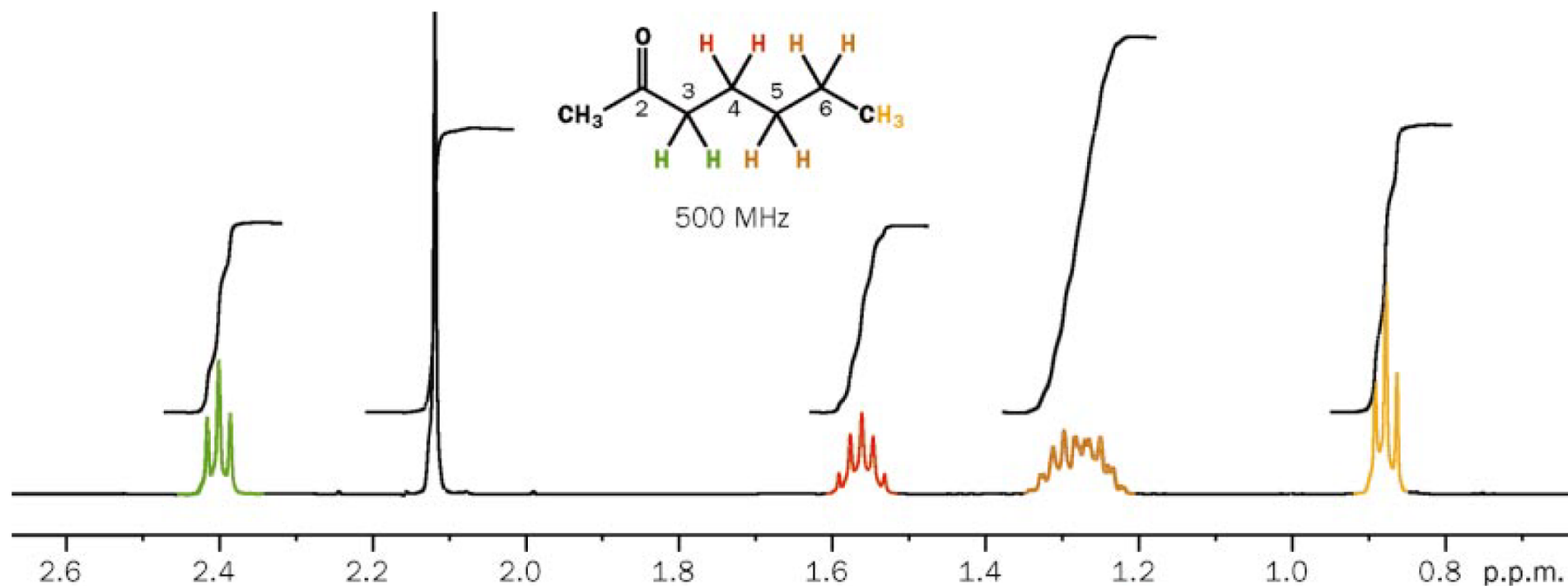


Compostos estruturalmente mais simples também podem sofrer enolização.



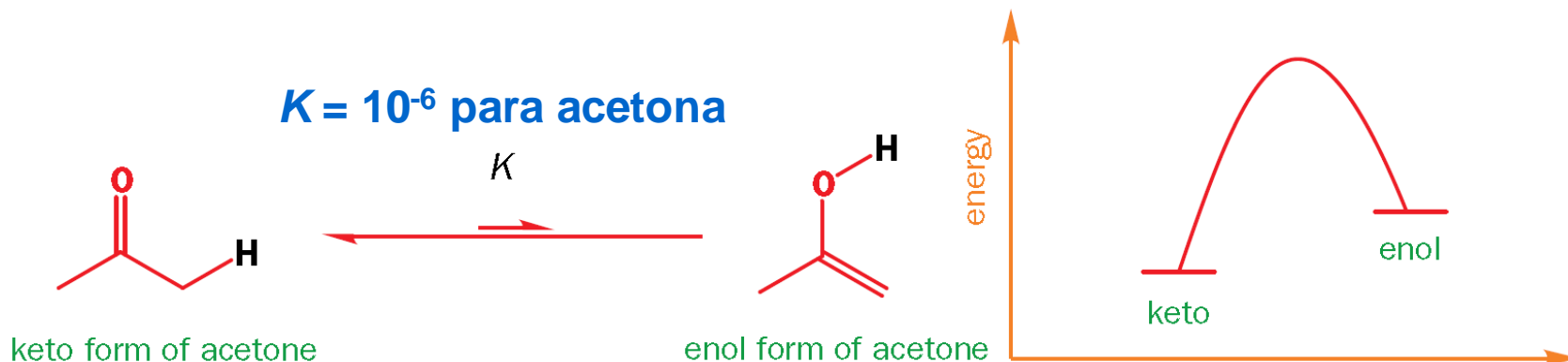
# Tautomerismo

Por que o espectro de RMN para outros aldeídos e cetonas não apresentam o respectivo enol?

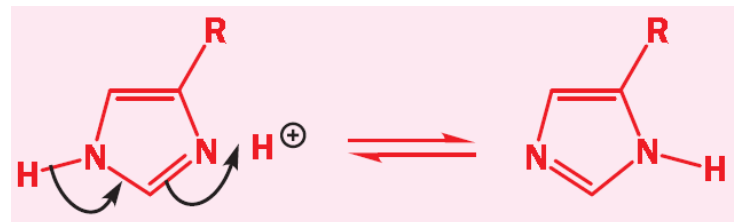


# Tautomerismo

Todo o aldeído ou cetona com hidrogênio ácido  $\alpha$  a C=O sofrerá enolização, porém o equilíbrio para compostos como ciclohexanona ou acetona apresenta-se descolado para a forma ceto.



## Outros exemplos de tautomerismo



# Tautomerismo

Se o equilíbrio está muito mais deslocado para a forma ceto, por que o tautomerismo é tão importante???

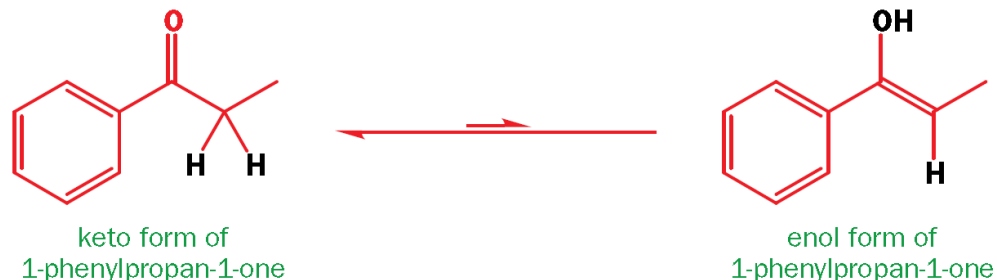
Pois enolização é uma transferência de próton que está ocorrendo constantemente, apesar do respectivo enol muitas vezes não poder ser detectado.



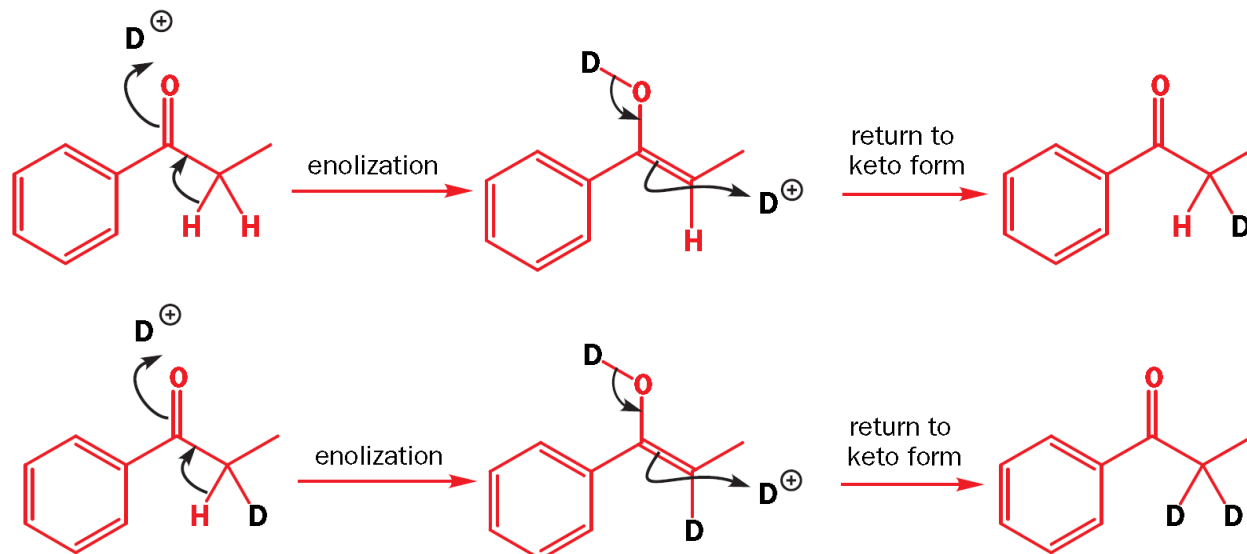


# Tautomerismo

(Evidências)



Espectro de hidrogênio para o composto revela o desaparecimento lento dos prótons devido a troca com  $D_2O$  presente como solvente.

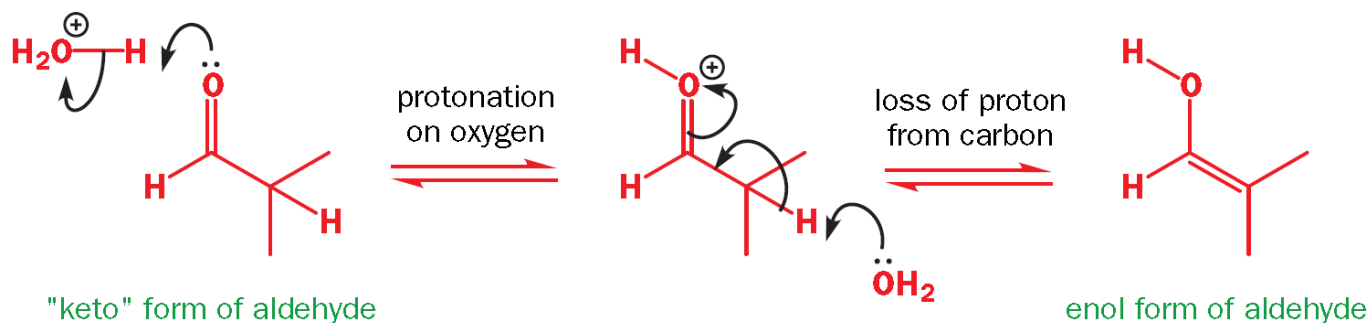


Por que os demais prótons da molécula não são afetados?

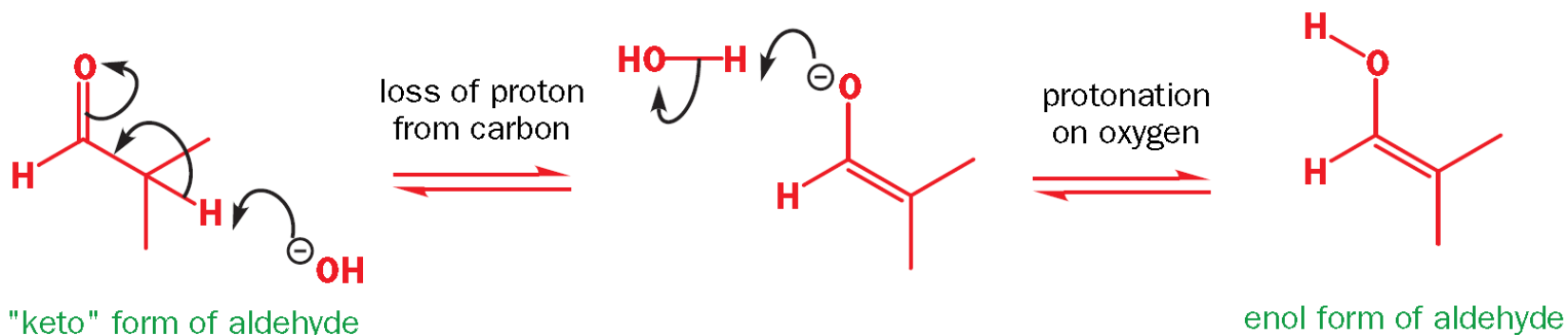
# Enolização

Enolização em meio neutro é muito lenta. A catálise ácida ou básica acelera este processo.

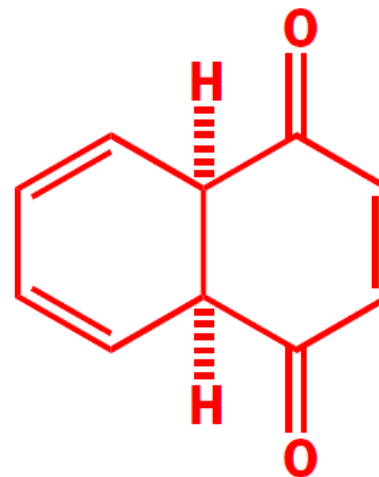
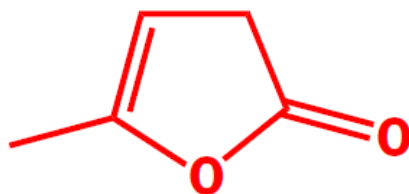
## Catálise Ácida



## Catálise Básica

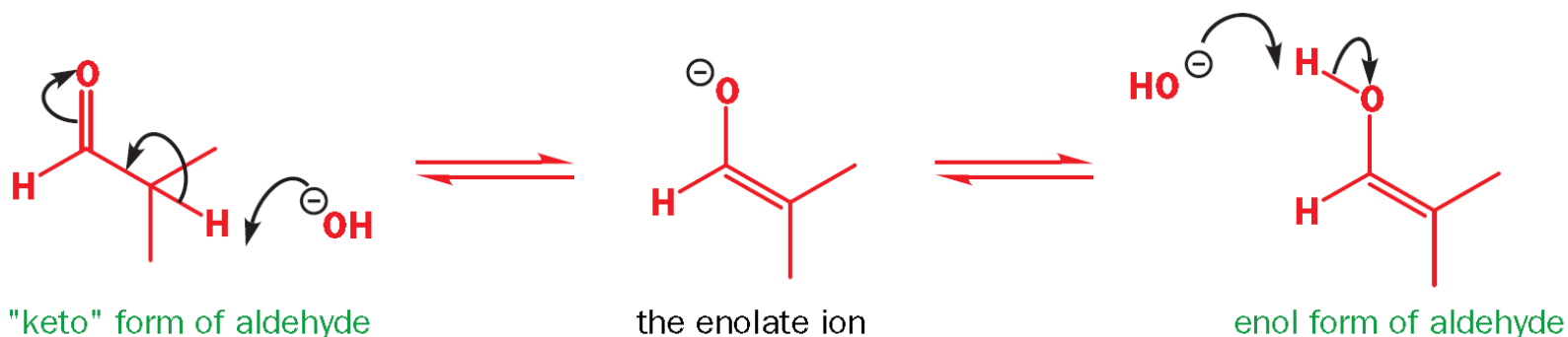


**Exercício:** desenhe todos os possíveis enóis para as estruturas abaixo e comente sobre suas estabilidades.

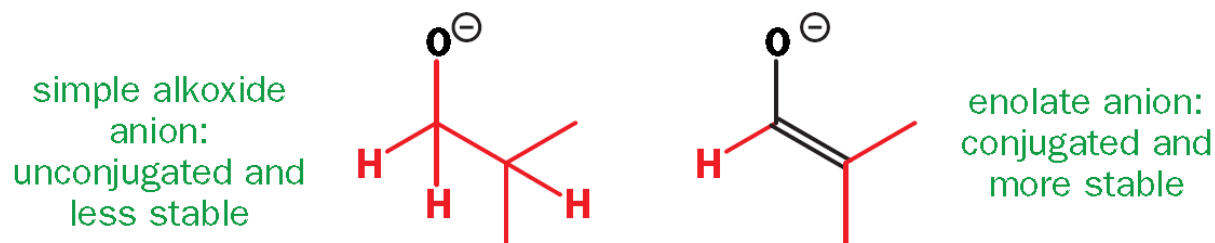


# Enolato

O íon enolato é a base conjugada do enol e também pode ser formado a partir da forma ceto.



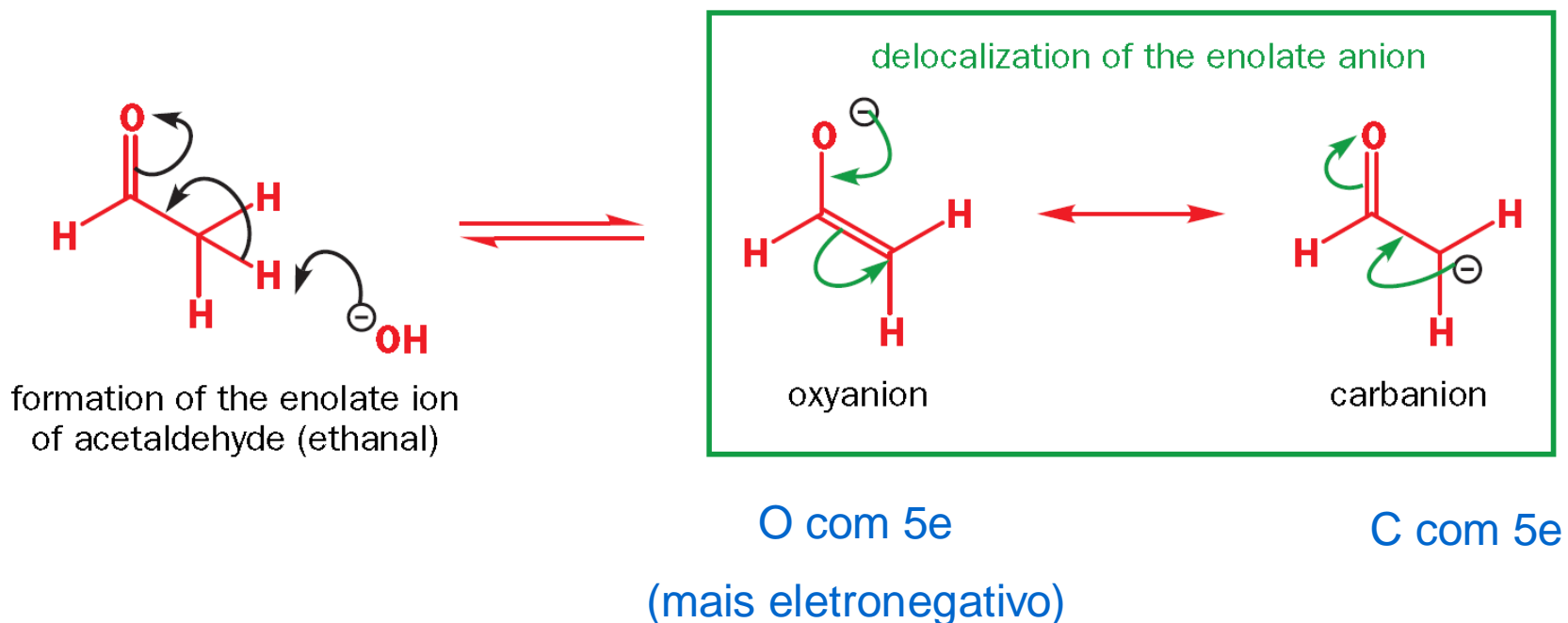
O enolato é um alcóxido, porém muito mais estável devido a conjugação.



# Enolato

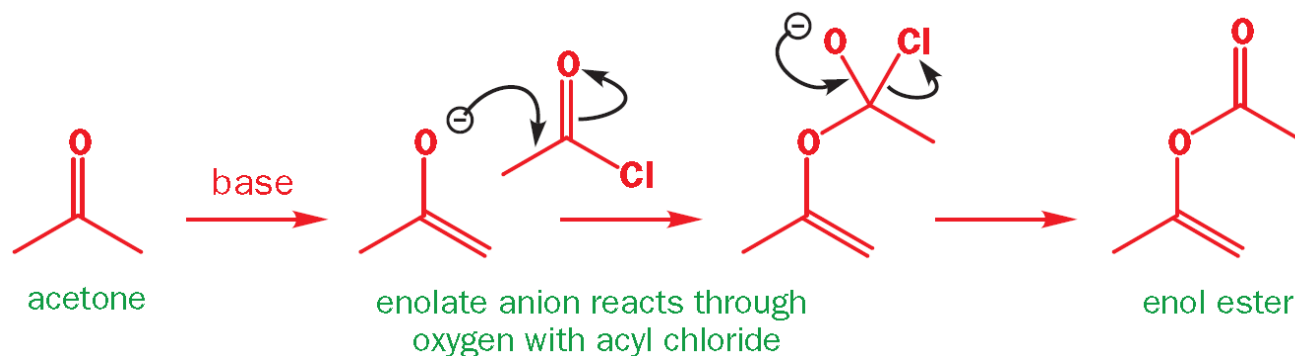
(Deslocalização)

O oxianion contribui muito mais para o híbrido do que o carbânio. Ao escrever o enolato utiliza-se esta forma canônica.

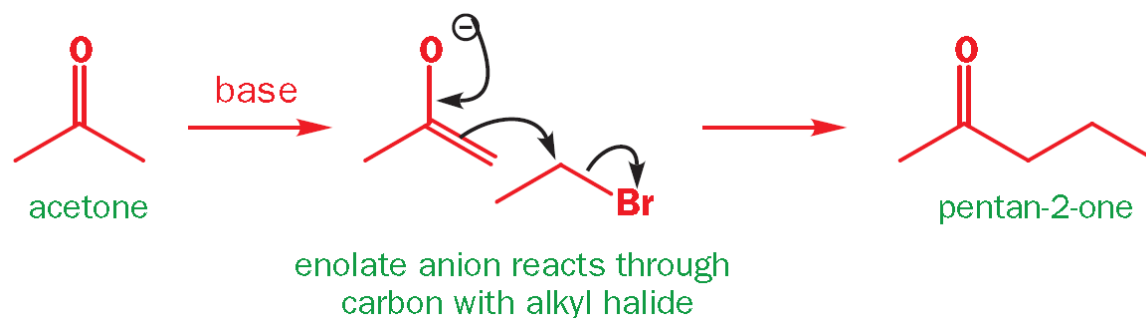


# Reações de enolatos (C vs O)

Enolatos podem atacar um centro positivo como uma carbonila de um cloreto de ácido a partir do oxigênio nucleofílico.



Porém, enolatos também podem reagir através do carbono.



**Como prever se a reação ocorrerá pelo oxigênio ou carbono do enolato?**

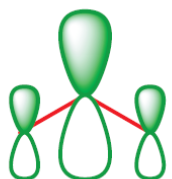
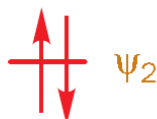
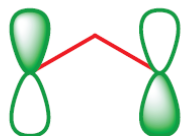
# Reações de enolatos (C vs O)

Percebe-se pelos orbitais de fronteira para o enolato que o HOMO do carbono está rico em elétrons resultando em reações que ocorram por paridade de orbitais.

populated  $\pi$  orbitals of the allyl anion



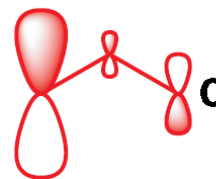
reactive  
HOMO



populated  $\pi$  orbitals of the enolate anion



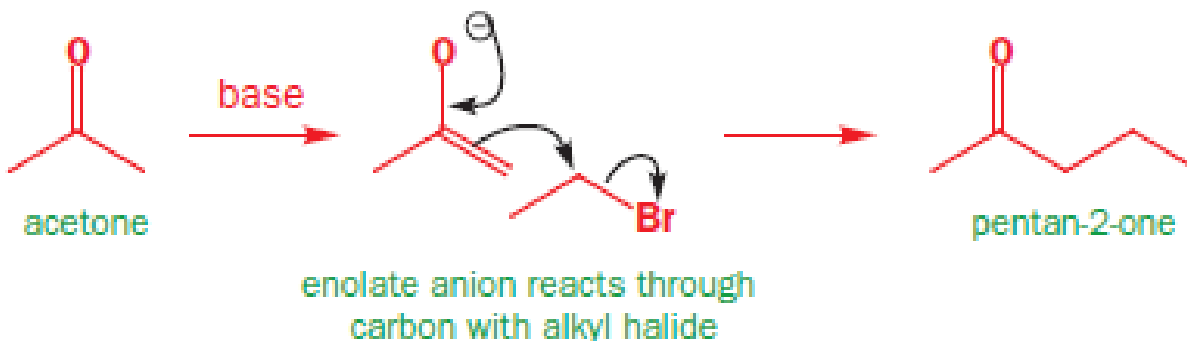
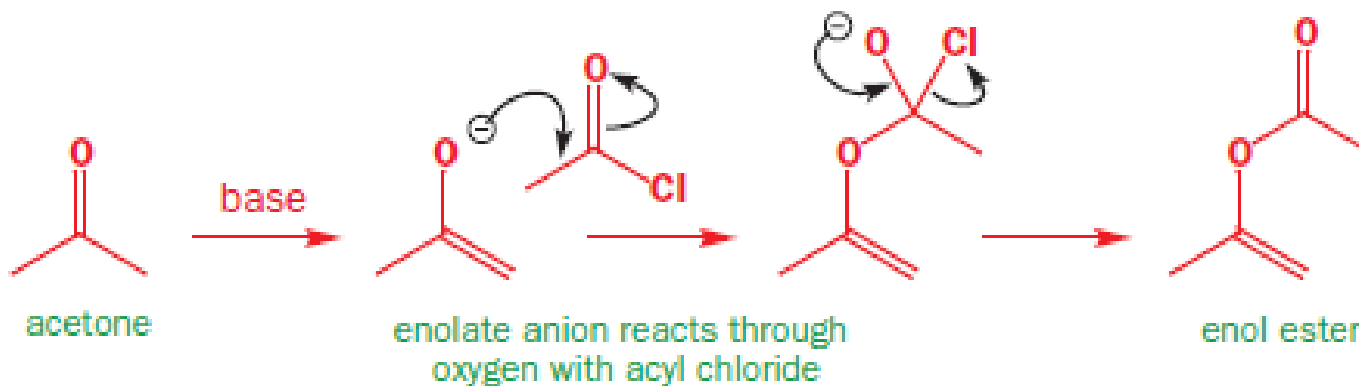
reactive  
HOMO



O oxigênio rico em elétrons, mais eletronegativo e mais estável, sofrerá reações que envolvam grande diferença de eletronegatividade.

# Reatividade C vs O Alquilação

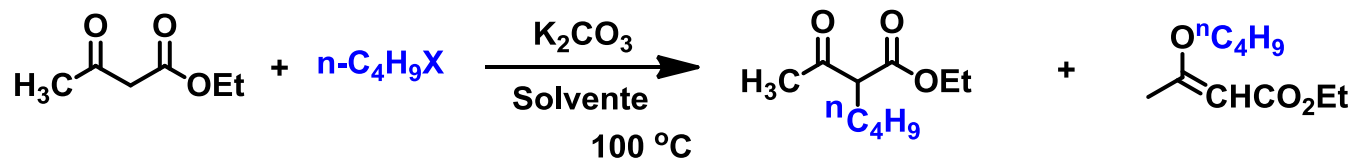
Eletrófilos duros (reações dominadas por diferenças de cargas) tenderão a reagir no oxigênio.



Eletrófilos moles (baixa diferença de eletronegatividade) reagirão no carbono.



**Exercício:** observando a tabela, justifique as seletividades observadas na reação de alquilação do substrato abaixo.

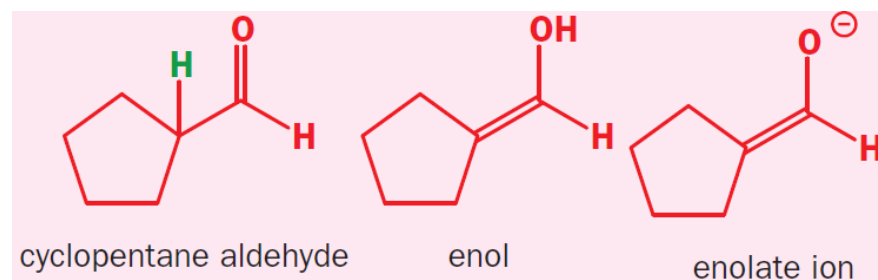
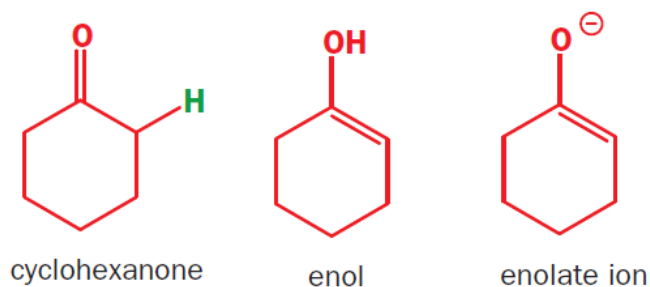


Solvente	X	C-alquilação (%)	O-alquilação (%)
acetona	Cl	90	10
$\text{CH}_3\text{CN}$	Cl	81	19
DMSO	Cl	53	47
DMF	Cl	54	46
DMF	Br	67	33
DMF	I	>99	<1

# Tipos de enolatos

Além de enolatos de aldeídos e cetonas de cadeia aberta, existem outros tipos de enolatos.

## Enolatos cíclicos



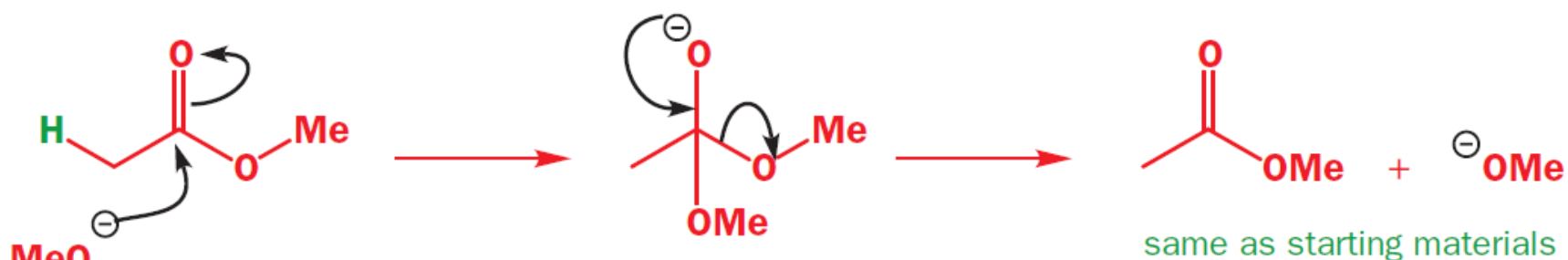
## Enolatos de ésteres



Derivados de ácidos contendo hidrogênio  $\alpha$  ácido são enolizáveis. Evidentemente, faz-se necessário meios anidros. Alcóxidos são bases fortes o suficiente para este fim.

# Tipos de enolatos

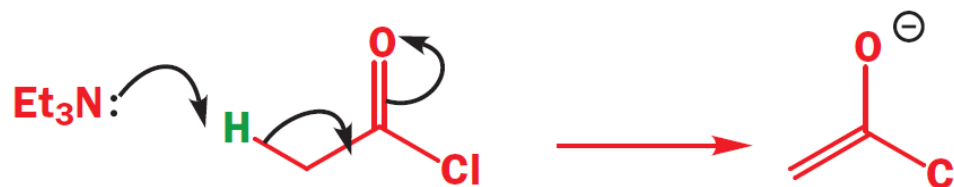
Todavia, o alcóxido pode também atacar a carbonila. Portanto, deve-se utilizar o alcóxido relativo ao éster. Exs.: metóxi para metil ésteres; etóxi para etil ésteres.



# Tipos de enolatos

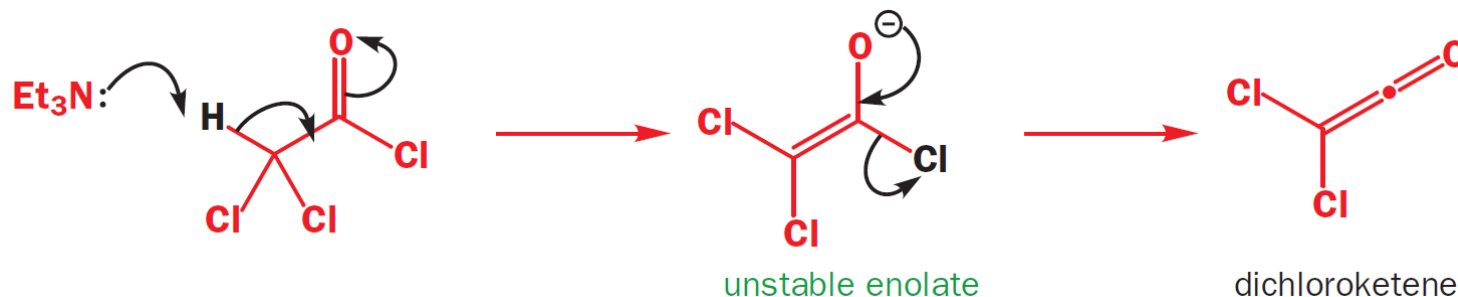
## Cloretos de acila

Aqui, a carbonila recebe elétrons tanto na etapa de enolização quanto no ataque nucleofílico fazendo com que cloretos de acila sejam facilmente enolizáveis.



## cetenos

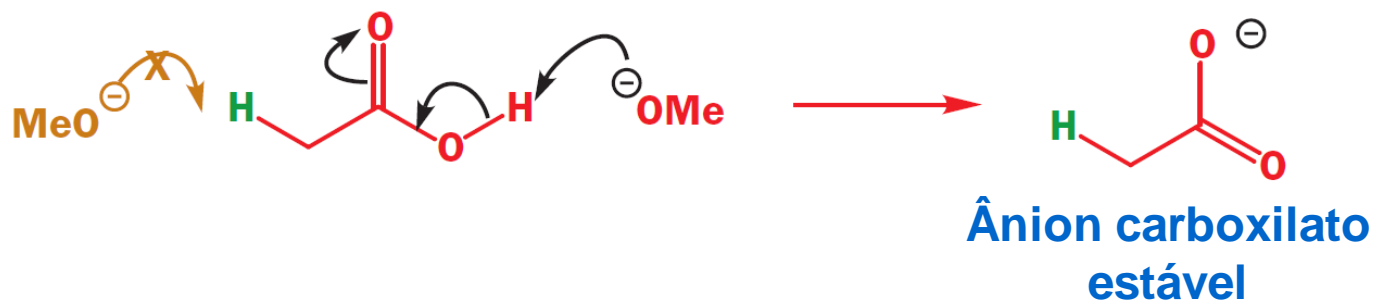
Neste caso, o enolato formado é bastante instável levando a formação de dicloroceteno.



# Tipos de enolatos

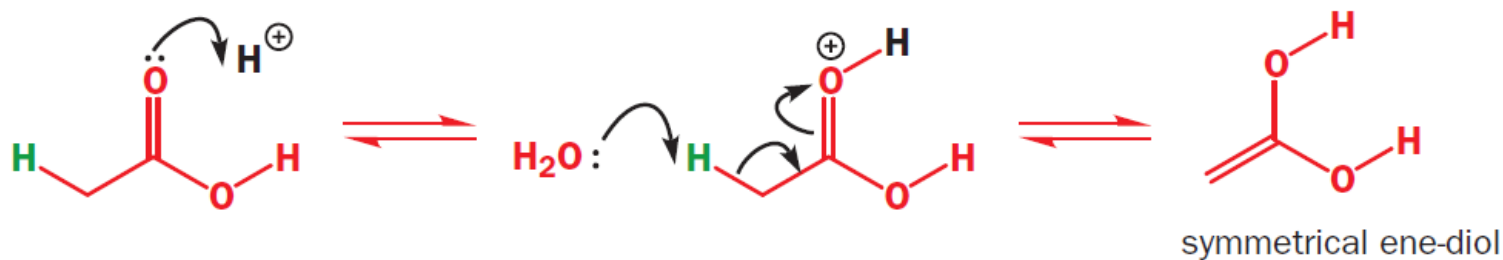
## Ácidos carboxílicos

Ácidos não formam enolatos facilmente, pois o primeiro próton é retirado da carboxila.



Este é o mesmo princípio que protege ácidos carboxílicos de ataques nucleofílicos.

Em solução ácida é formado o ene-diol



# Tipos de enolatos

## Amidas

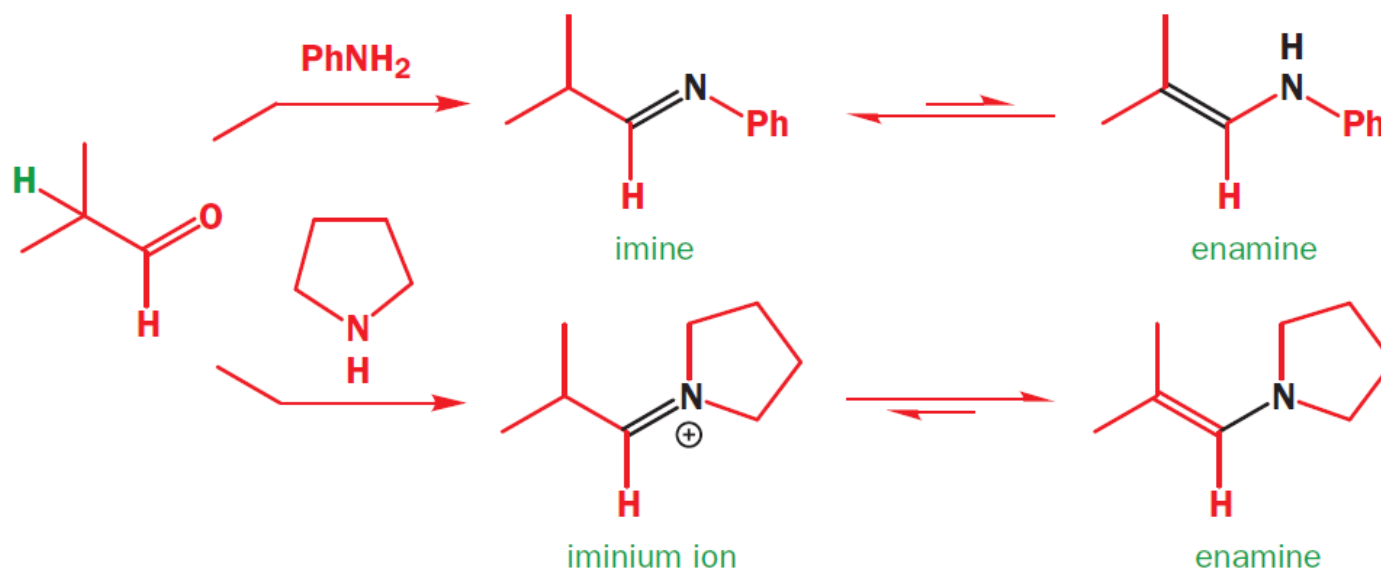
De modo semelhante aos ácidos carboxílicos, amidas também possuem um hidrogênio ácido ligado ao N. Assim, base remove-o ao invés do H  $\alpha$ . Seus enóis e e enolatos são raramente utilizados em síntese.



# Tipos de enolatos

## Iminas e Enaminas

Aldeídos ao reagirem com aminas primárias formam iminas razoavelmente estáveis.



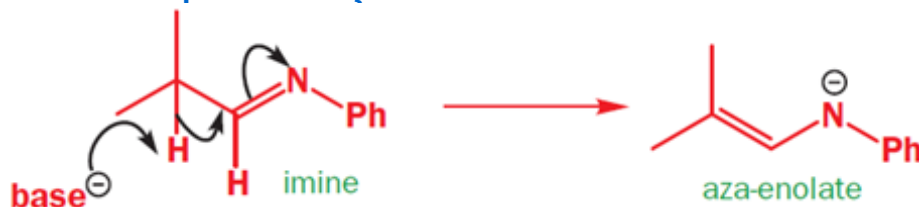
Porém, ao reagir com aminas secundárias, o isolamento da imina é dificultado. O íon iminium formado é pouco estável sendo favorável a formação da respectiva enamina.

**O que ocorre com aminas terciárias?**

# Tipos de enolatos

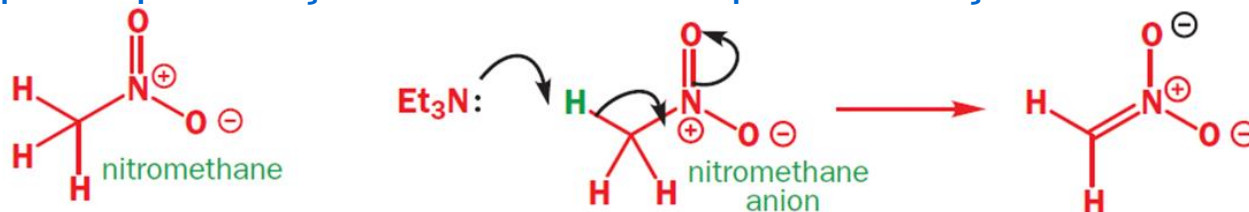
## Aza-enolato

Aza-enolatos são os análogos nitrogenados dos enolatos. São preparados a partir da deprotonação de iminas com base forte.



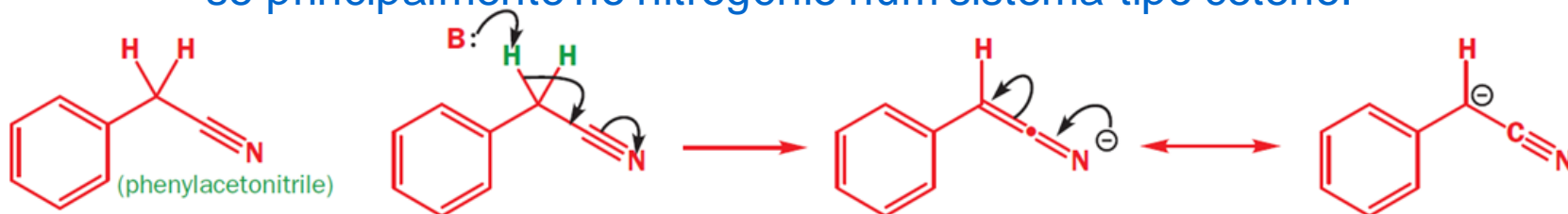
## Nitro alcanos

Formados por deprotonação com base fraca para formação do nitro ânion estável.



## Nitrilas

Necessitam de bases muito fortes para formar ânions. Carga negativa encontra-se principalmente no nitrogênio num sistema tipo ceteno.

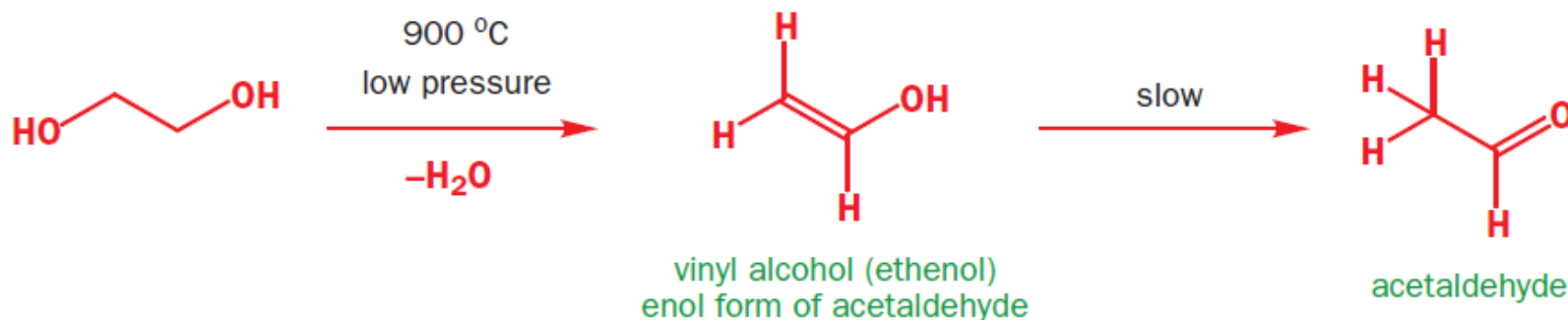




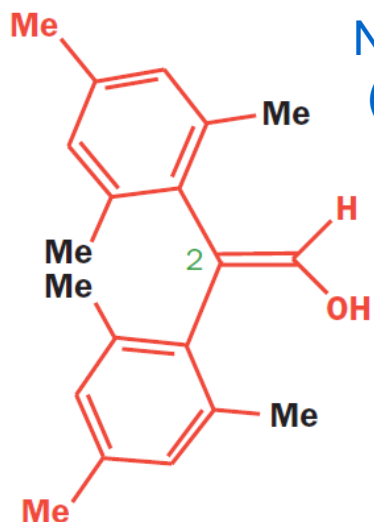
# Enóis estáveis

## (Cineticamente)

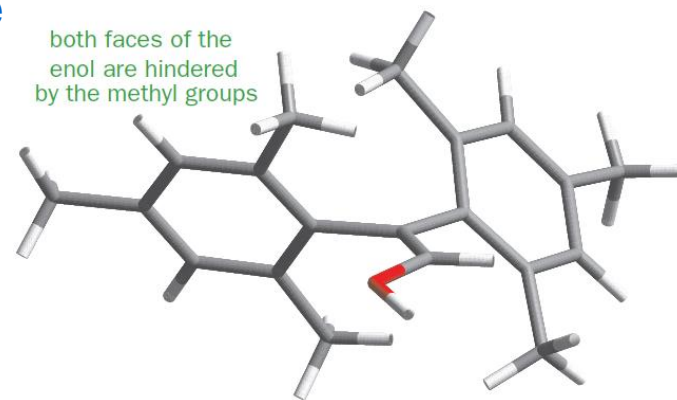
Enóis que revertem lentamente para forma ceto são cineticamente estáveis. A formação de enóis é lenta quando não catalisada. Assim, enóis que sejam formados sem catalisador reverterão a forma ceto lentamente.



Neste caso, o enol, por ser impedido (C2), é estável devido a dificuldade de protonação para gerar a forma ceto.



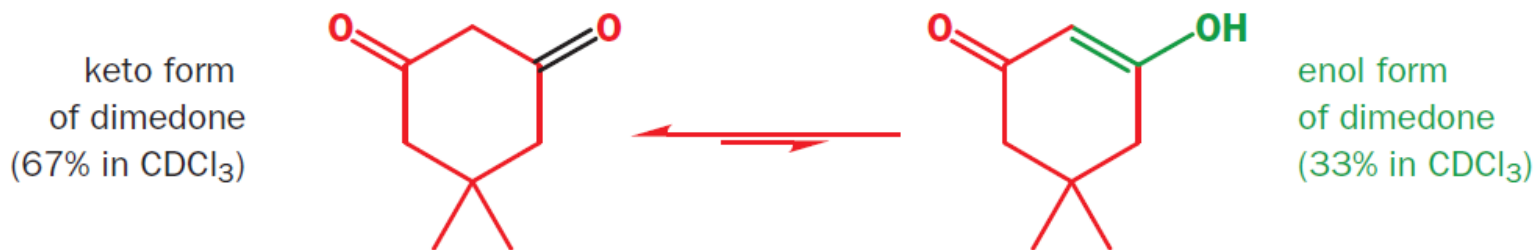
both faces of the enol are hindered by the methyl groups



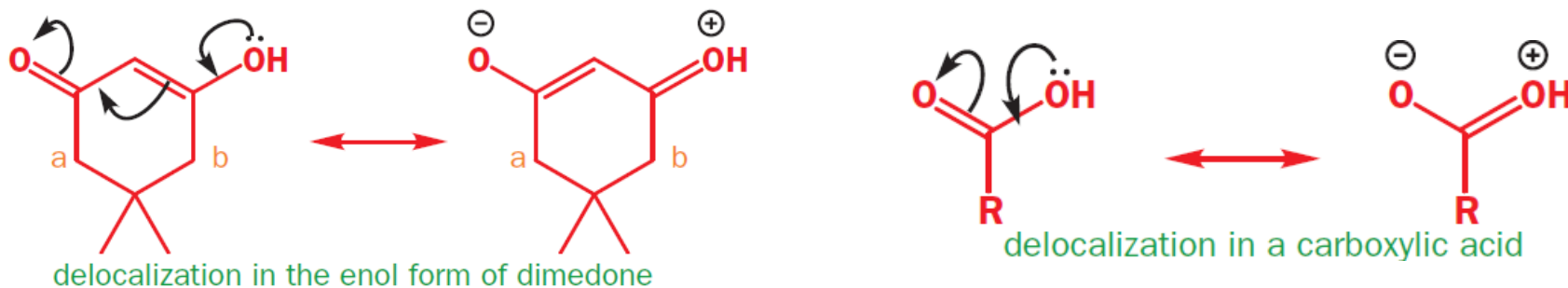
# Enóis estáveis

(termodinamicamente)

Enóis também podem ser termodinamicamente estáveis, ou seja, a forma ceto e enol estarem em equilíbrio (caso da dimedona – slide 3)



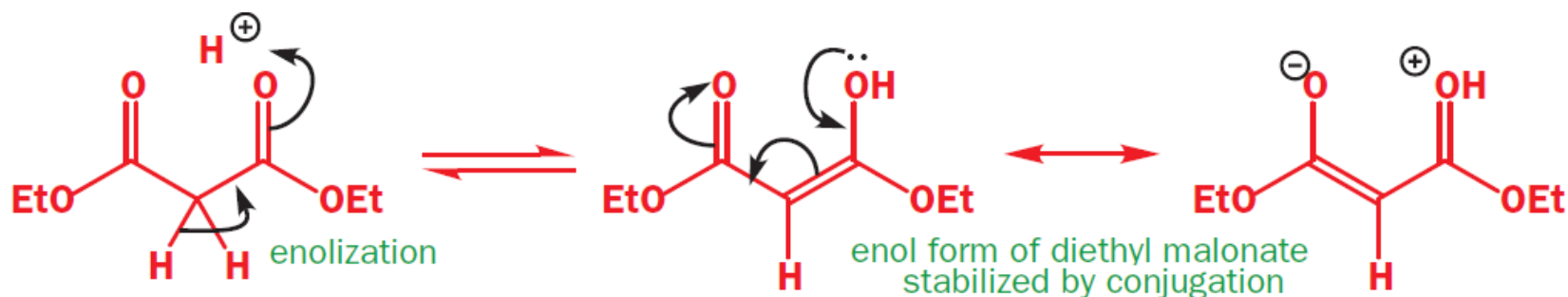
A estabilidade observada vem da possibilidade de deslocalização de elétrons de modo semelhante ao que ocorre para ácidos carboxílicos.



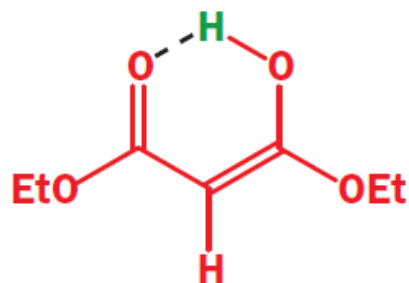
# Enois estáveis

(termodinamicamente)

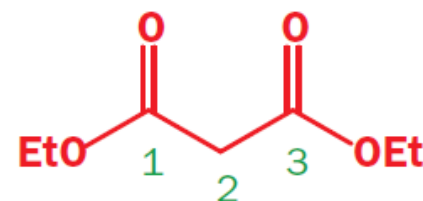
Compostos como alquil malonatos sofrem fácil enolização.



Enol estabilizado por conjugação e, neste caso, por ligação de hidrogênio intramolecular.



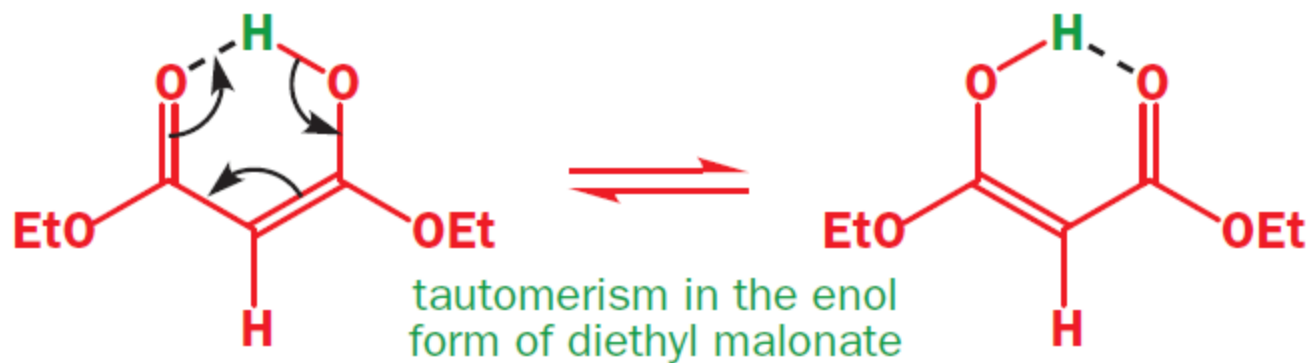
enol form of diethyl malonate stabilized by an intramolecular hydrogen bond



diethyl malonate

# Enois estáveis

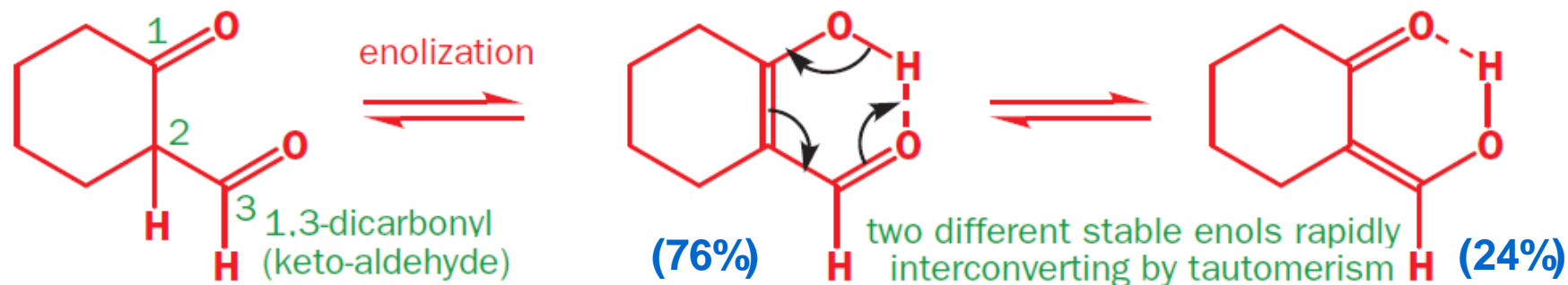
Tautomerismo: próton move pela molécula e estruturas estão em equilíbrio sendo representado pela seta dupla.



Deslocamento (conjugação): elétrons “movem” pela molécula. Estruturas obtidas separadas por seta de dupla ponta.

# Enois estáveis

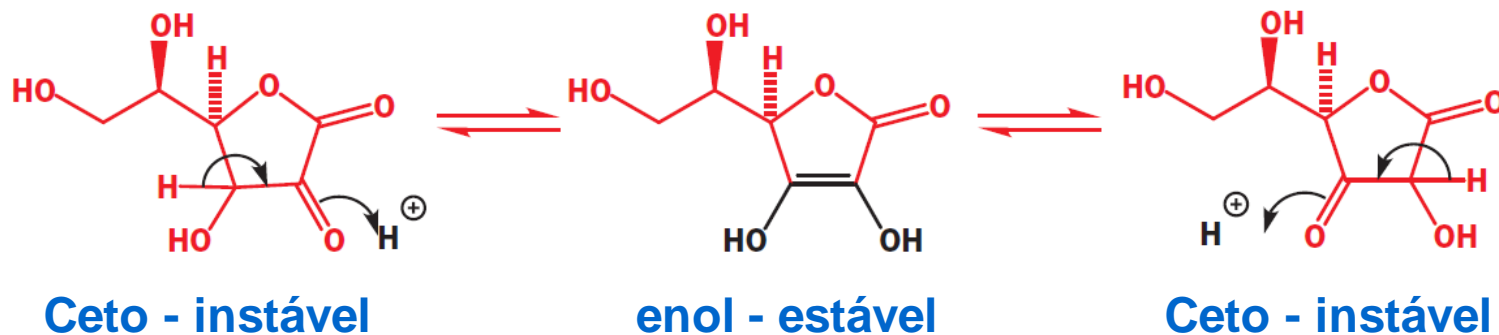
Porém, compostos 1,3-dicarbonilados não necessitam ser simétricos.  
No exemplo abaixo, o enol é obtido como estrutura preponderante.



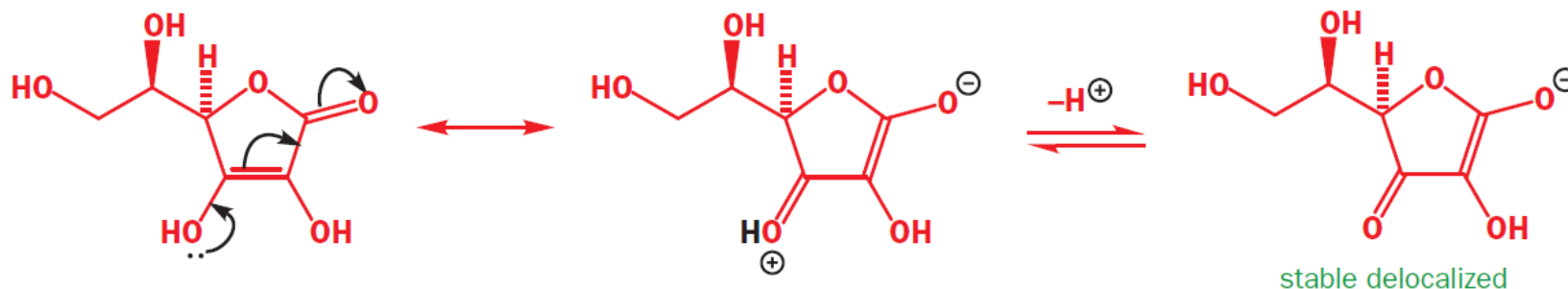
# Enois estáveis

## Vitamina C ou ácido ascórbico?

Deslocalização de elétrons faz com que a forma enol seja a mais estável para vitamina C.

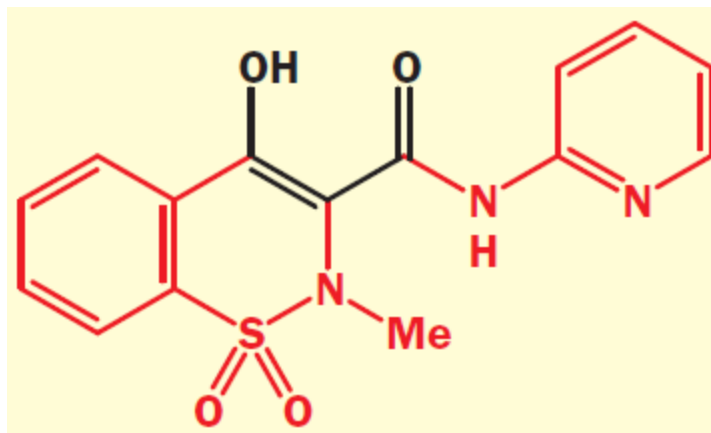


Promovendo-se a deslocalização percebe-se o porquê da vitamina C por vezes ser chamada de ácido ascórbico.



# Enois estáveis

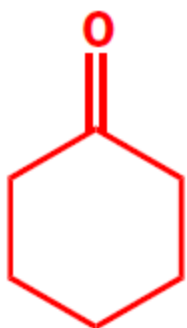
(Exemplos)



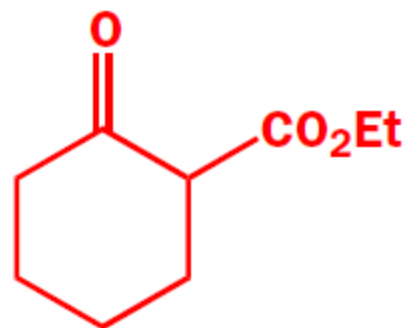
Feldene (piroxicam – Pfizer)

Anti-inflamatório indicada para o tratamento de artrite. Posologia: 1 cpd/dia.

**Exercício:** são apresentadas as proporções dos enóis para as duas cetonas abaixo. Por que essas proporções são tão distintas?



$4 \times 10^{-4}\%$  enol

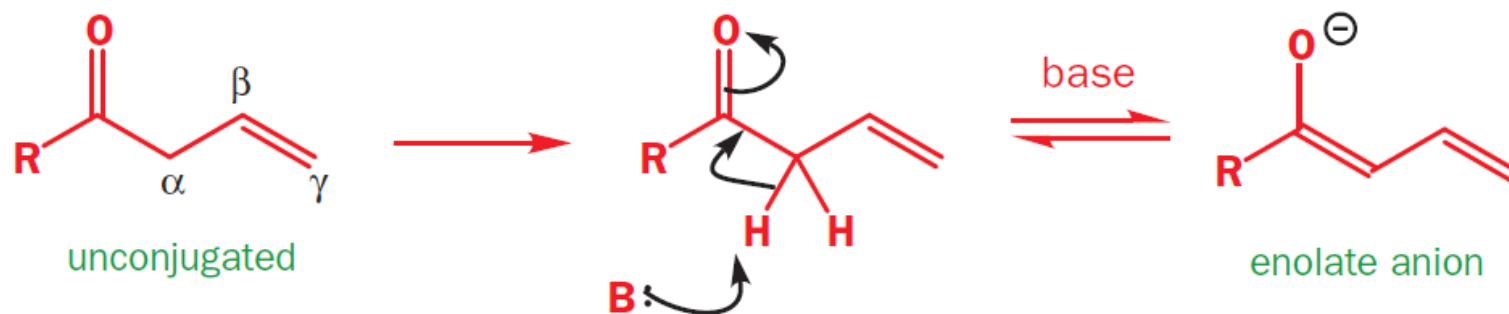


62% enol



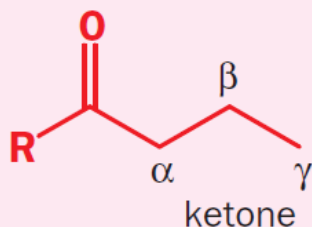
# Enolização - Conseqüências

Compostos  $\beta,\gamma$  carbonilados são difíceis de serem isolados, pois traços de ácido ou base levarão ao enol ou enolato, respectivamente.

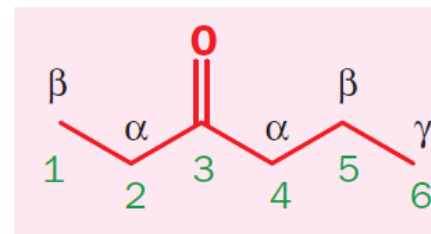
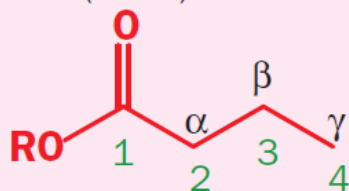


## Nomenclatura de compostos carbonílicos

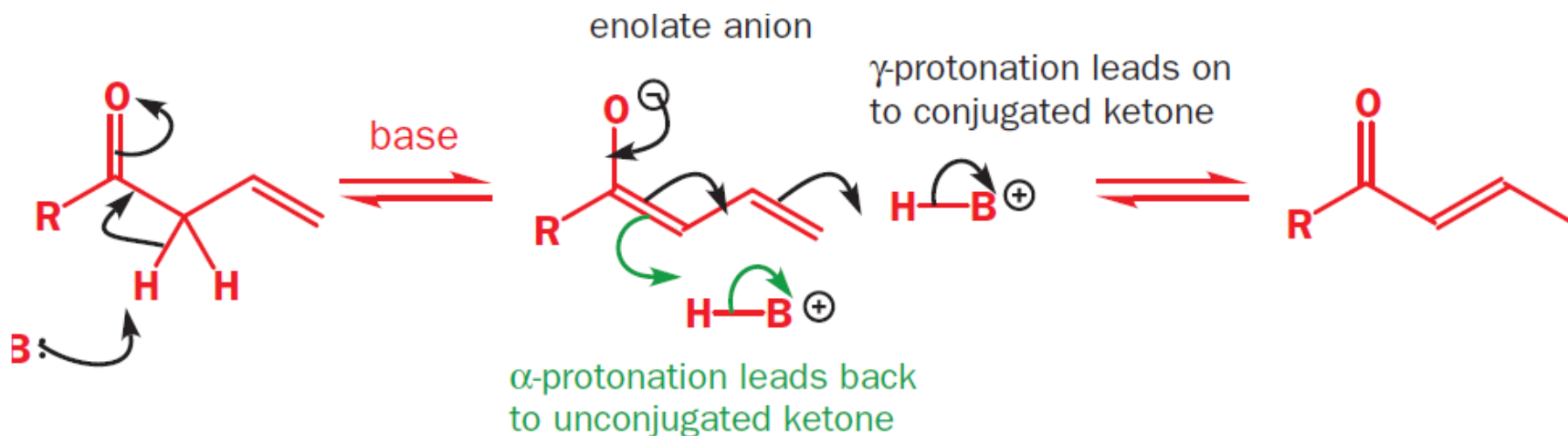
labelling carbon atoms  
in carbonyl compounds



acid derivative  
(ester)



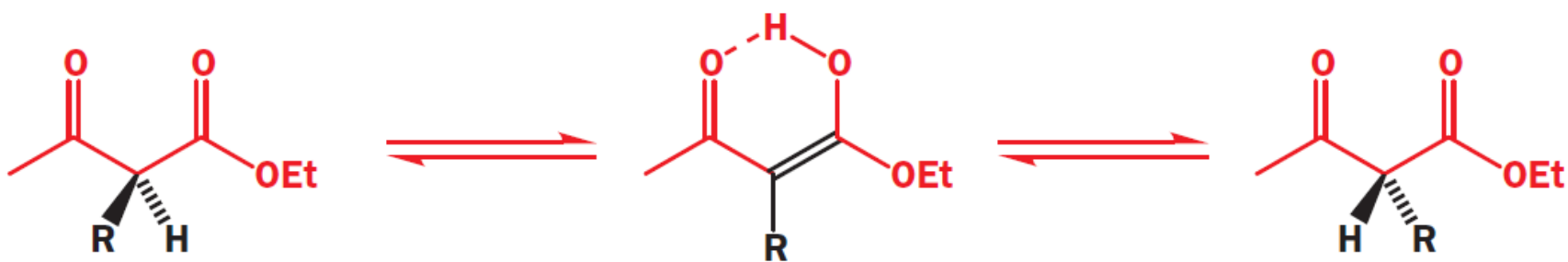
# Enolização - Consequências



# Enolização - Conseqüências

(Racemização)

Centros estereogênicos em carbonos  $\alpha$  a carbonila serão perdidos por enolização. Assim, cuidado especial precisa ser tomado para preparação de compostos quirais adjacentes a carbonila.

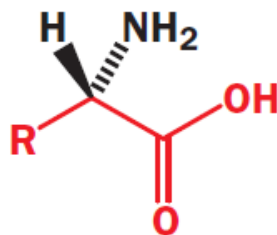


chiral tetrahedral keto-ester

achiral planar enol

enantiomeric keto-ester

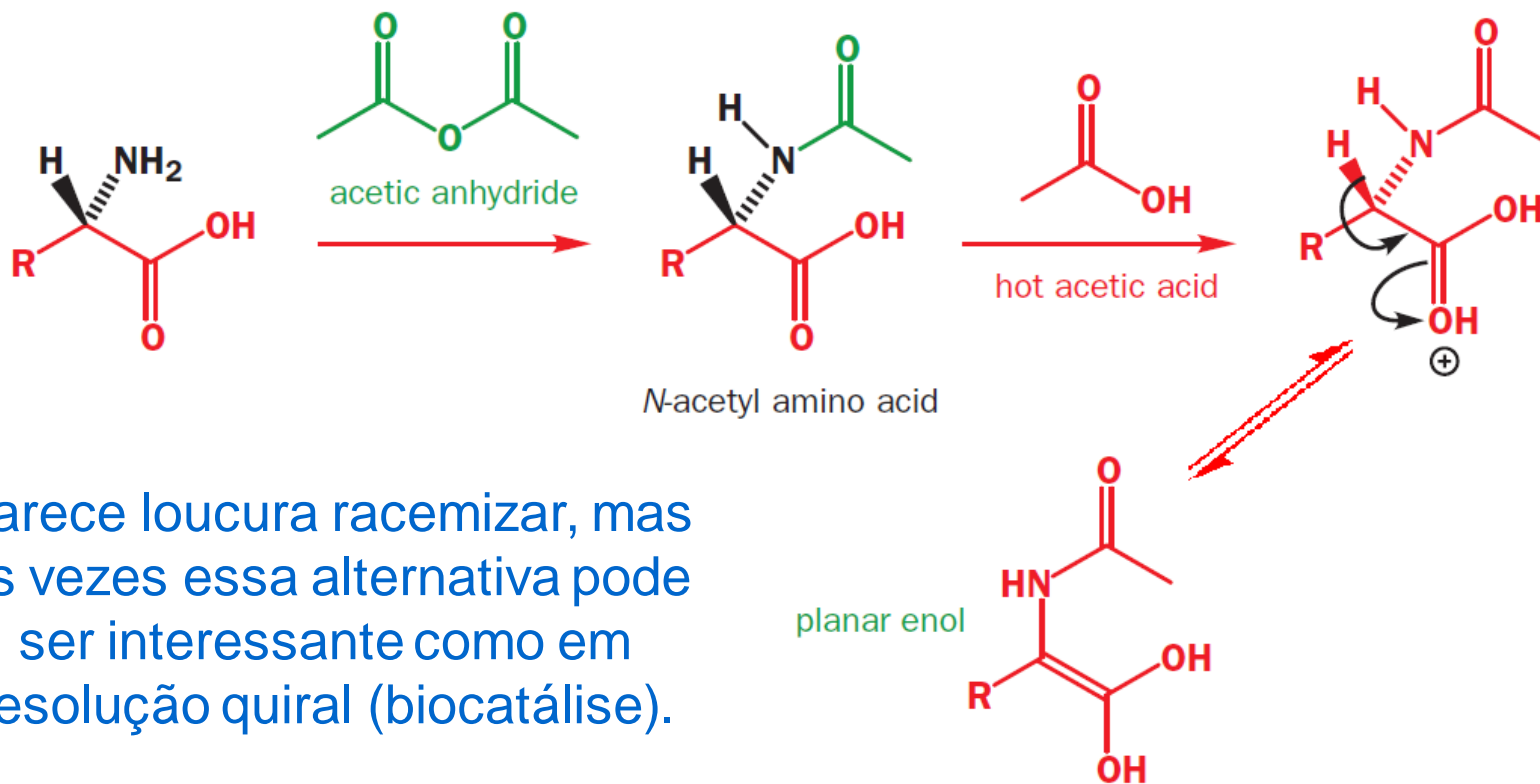
Pode-se utilizar aminoácidos como alternativa, pois possuem a carboxila que protege de ataque básico e o grupo amino passível de protonação.



# Enolização - Conseqüências

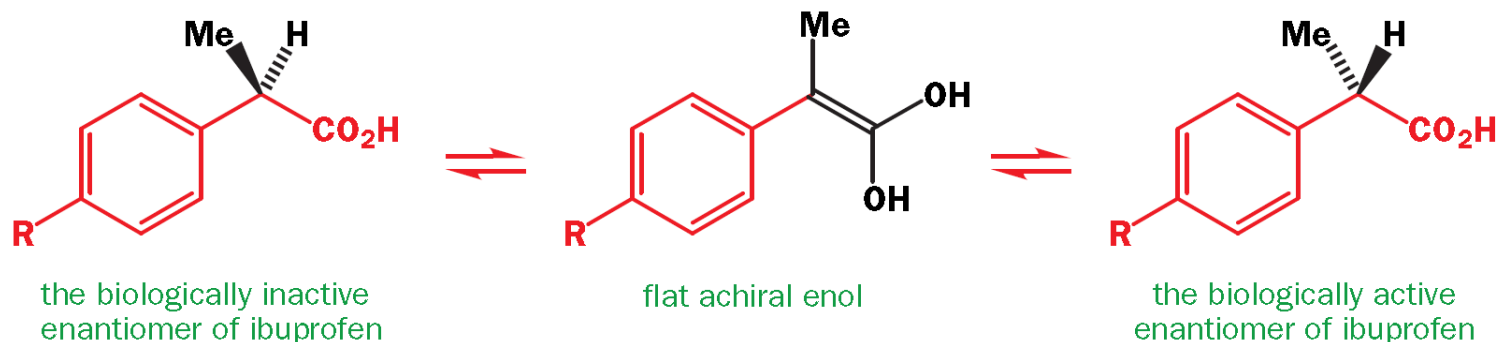
(Racemização)

No entanto, aminoácidos ainda podem ser racemizados através de *N*-acetalização. Grupo “protetor” amino é perdido.

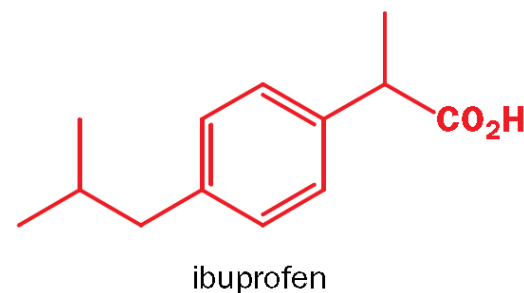


# Enolização - Conseqüências

(Racemização)



Ibuprofeno (analgésico-AINE) é tomado na forma racêmica, porém nosso corpo trata de desracemizá-lo para forma biologicamente ativa.

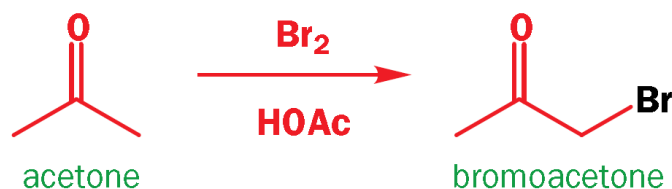


**Pró-fármaco**

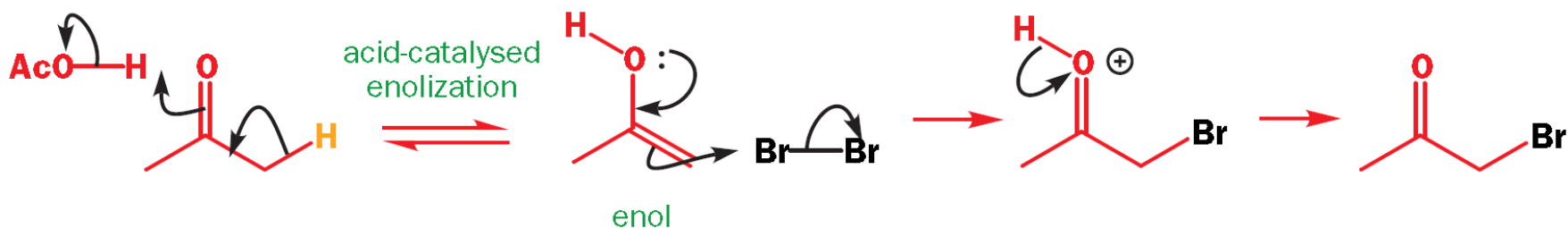
# Reações de enóis

(halogenação – catálise ácida)

Para realizar essa reação foi escolhida a catálise ácida, pois o produto  $\alpha$  bromado é facilmente obtido.



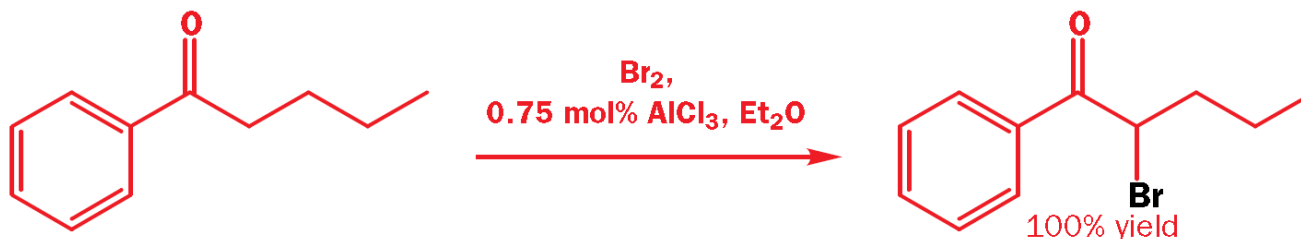
## Mecanismo



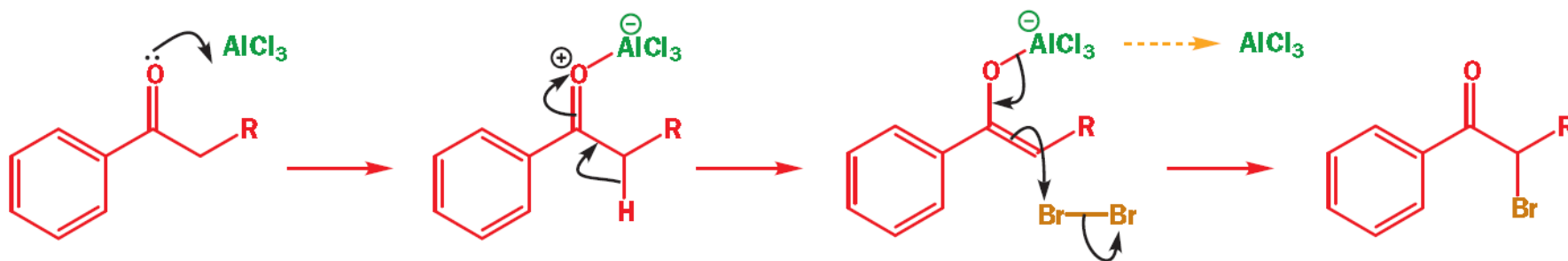
# Reações de enóis

(halogenação)

Ácidos de Lewis também podem ser utilizados nestas reações obtendo-se  $\alpha$ -bromo carbonilados em altos rendimentos. Perceba que não ocorreu SEAr como reação competitiva, pois o enol formado é muito mais reativo do que a fenila.



## Mecanismo

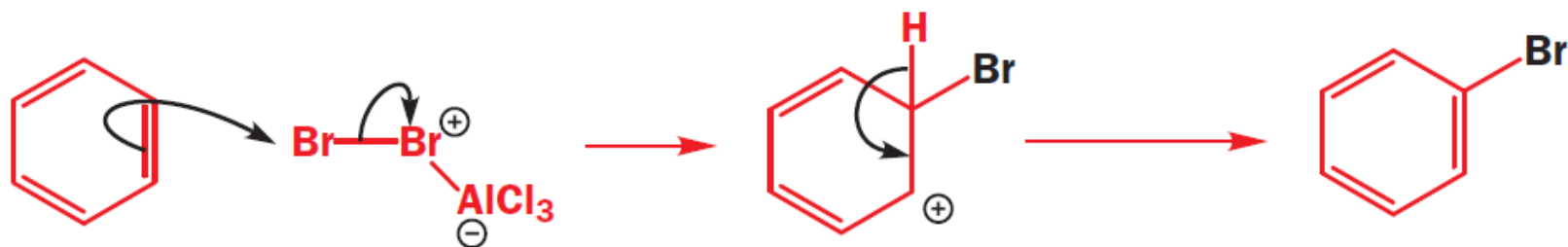


# Bromação - SEAr

(Recordando)

Halogenação do benzeno ocorre a partir da substituição eletrofílica, catalisada por um ácido de Lewis, seguida de eliminação.

## Mecanismo

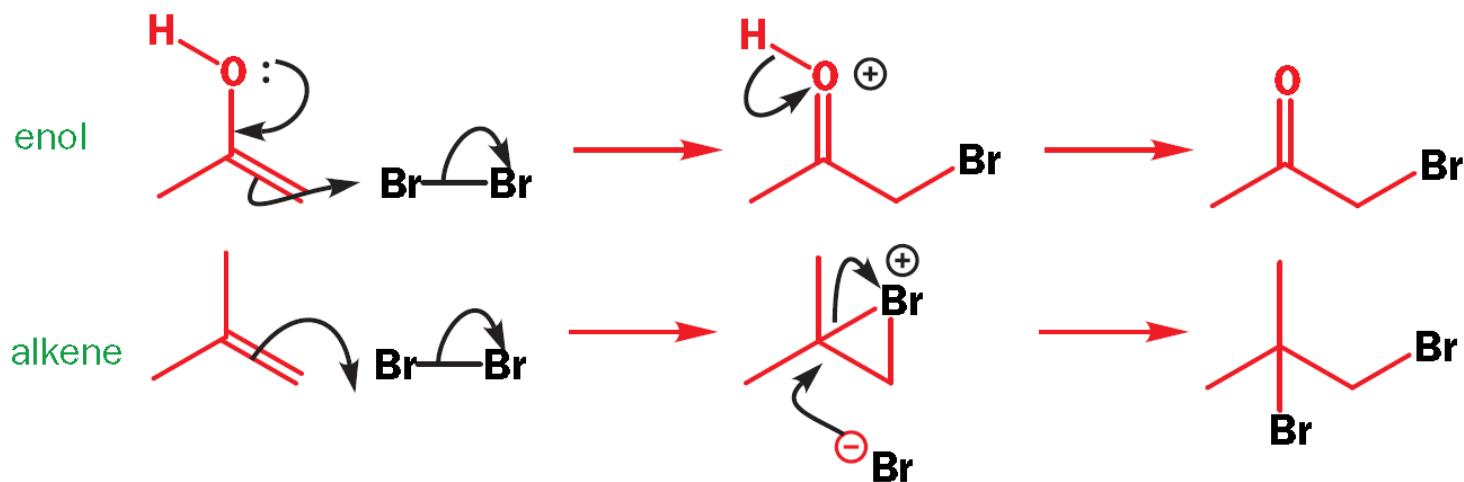




# Reações de enóis

(halogenação)

O mecanismo de halogenação de carbonilados se assemelha à halogenação de alcenos. Porém, não há formação do bromônio.

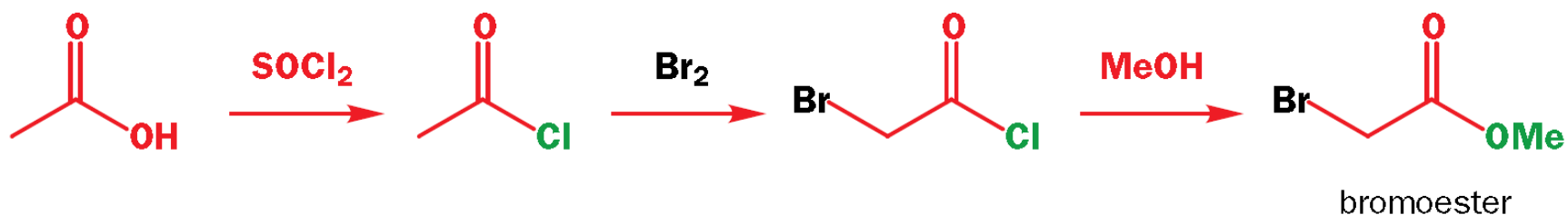


A reação ocorre por paridade de orbitais e não devido a diferenças de eletronegatividade (C vs O). O HOMO do enol está mais rico em elétrons como visto no slide 15.

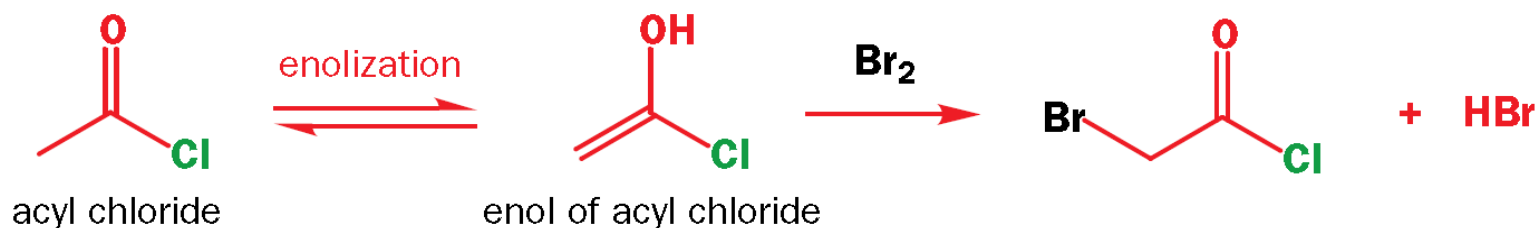
# Reações de enóis

(halogenação)

Ácidos são halogenados pela sua transformação em cloreto de acila seguido por bromação.



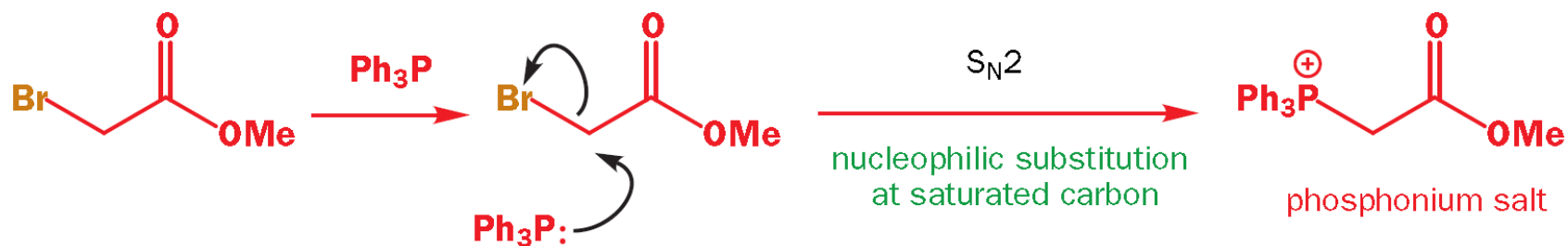
## Mecanismo



# Reações de enóis

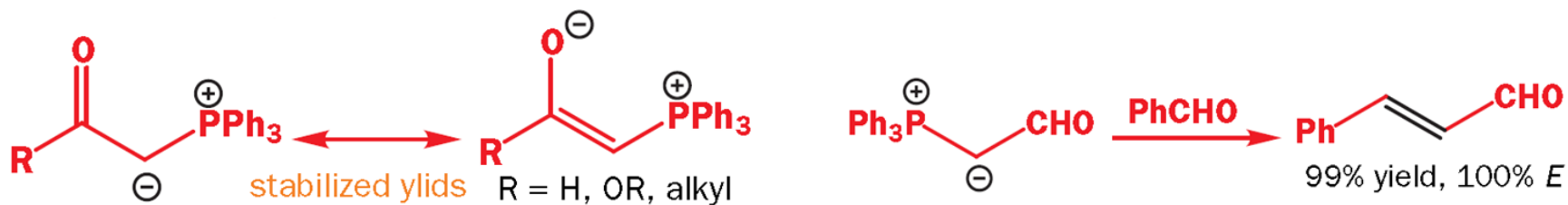
(Ílideo estabilizado)

Nucleófilos moles como o fósforo (reação por paridade de orbitais) removem facilmente o brometo. Neste caso tem-se a formação do enolato estável (ilídeo) que é utilizado em reações de Wittig para gerar a olefina termodinâmica *E*.



Ílideo estabilizado

Reação de Wittig – ligação dupla



Enolato estável

Olefina *E* - termodinâmica

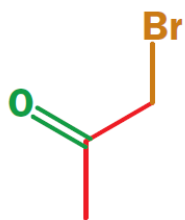
# Compostos $\alpha$ -bromo carbonílicos

(recordando)

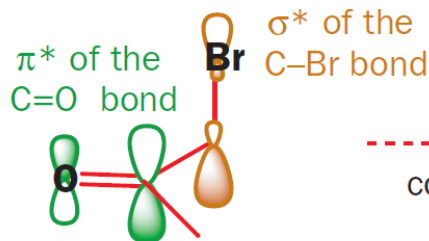


Elétrons no orbital p podem conjugar com o centro eletrofílico a fim de estabilizá-lo. Como consequência, há uma diminuição da energia dos respectivos LUMOs ( $\pi^*$  e  $\sigma^*$ ) facilitando o ataque nucleofílico.

orbitals of:

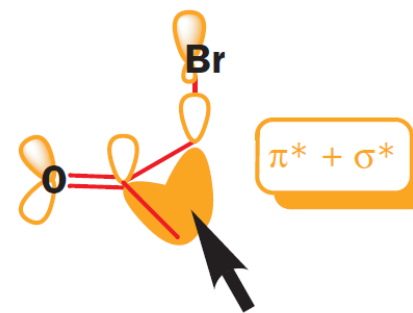


two LUMOs



combine

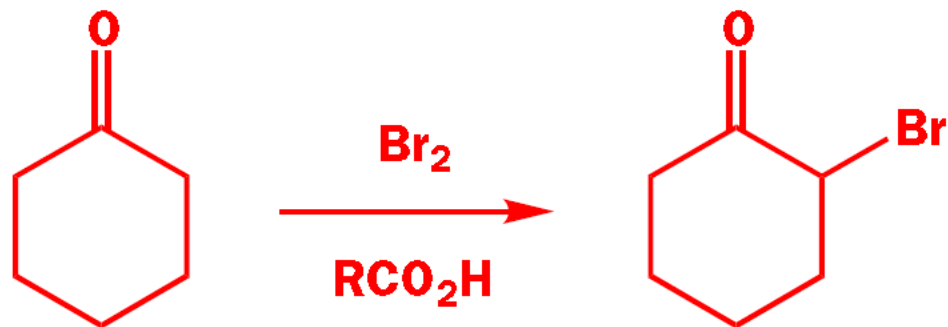
new molecular LUMO



nucleophilic attack occurs easily here

# Exercício

Bromination of ketones can be carried out with molecular bromine in a carboxylic acid solution. Give a mechanism for the reaction.

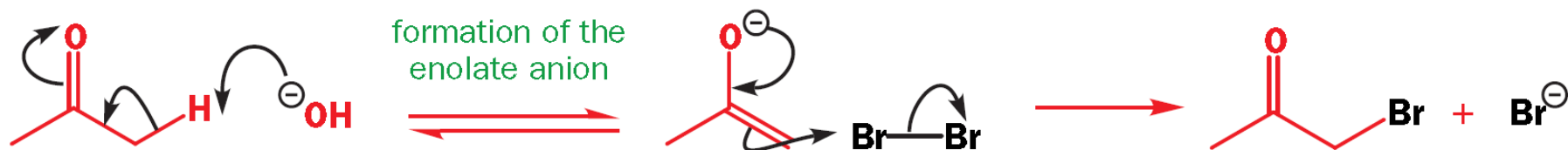


The rate of the reaction is *not* proportional to the concentration of bromine  $[\text{Br}_2]$ . Suggest an explanation. Why is the bromination of ketones carried out in acidic and not in basic solution?

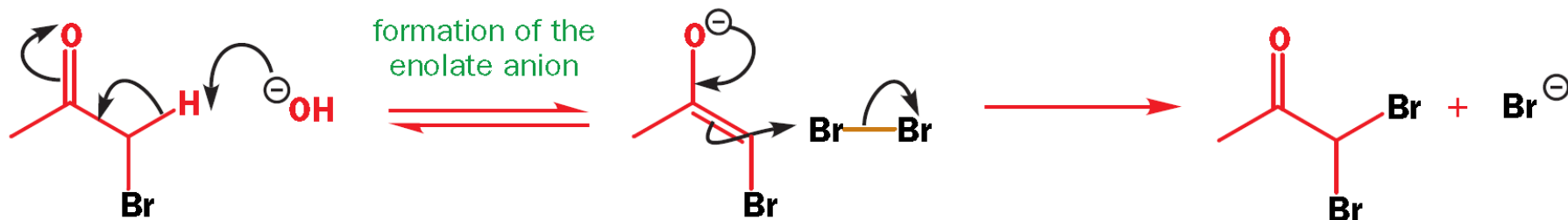
# Reações de enóis

(halogenação – catálise básica)

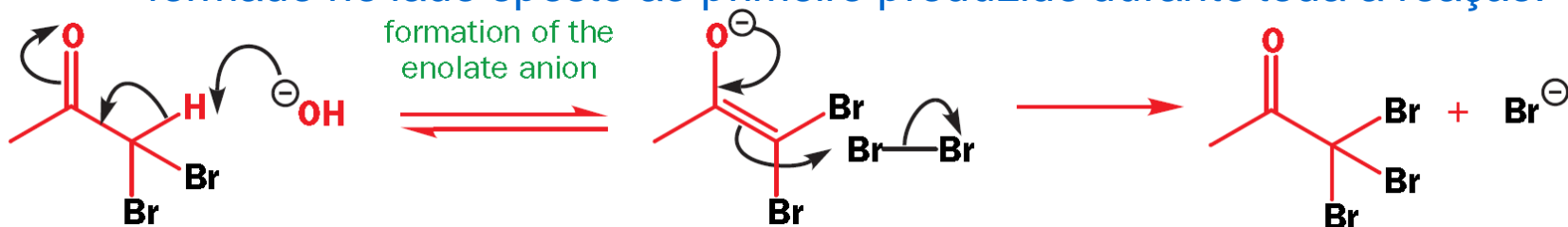
Halogenações de enóis também podem ser realizadas em meio básico.



Porém, a mono-halogenação é muito difícil de ser obtida visto que o produto formado terá um próton ainda mais ácido.



O produto final da reação será o tri-bromado. Perceba que o enolato não é formado no lado oposto ao primeiro produzido durante toda a reação.



# Reações de enóis

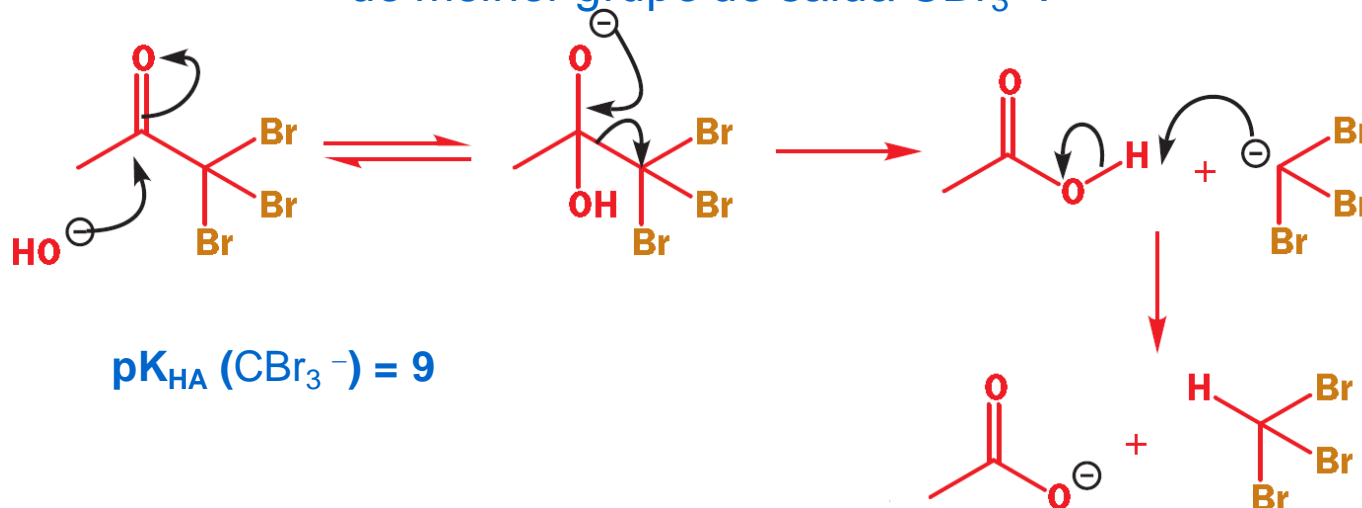
(halogenação – catálise básica)

Por que a base retira o hidrogênio  $\alpha$  e não ataca a carbonila? Na realidade, este ataque também ocorre com subsequente formação do intermediário tetraédrico.

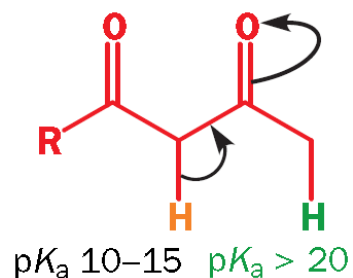
Todavia, o melhor grupo de saída será aquele com menor  $pK_{HA}$ , neste caso o



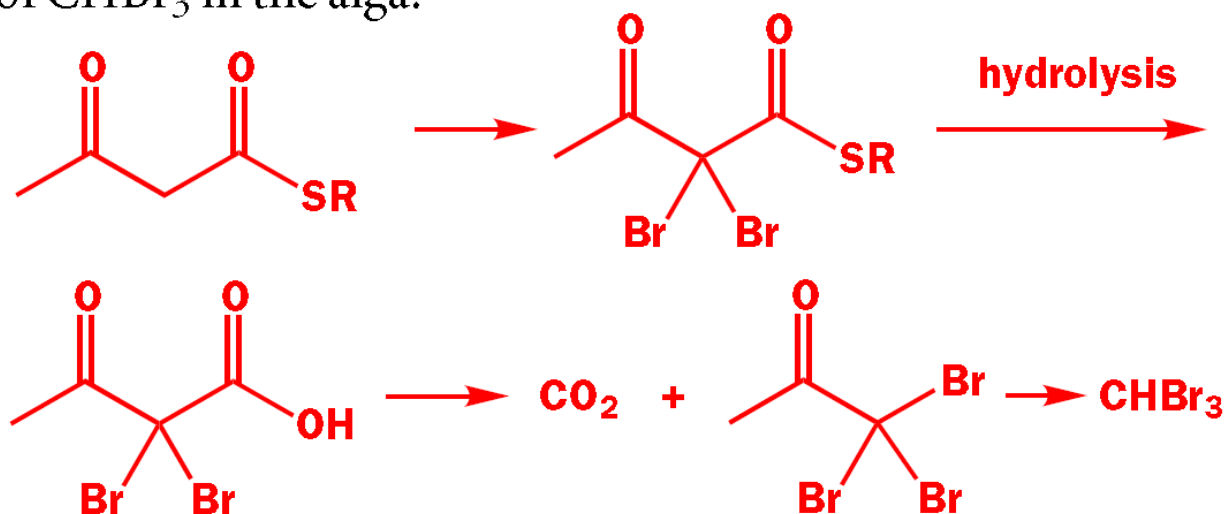
Assim, o ataque da hidroxila leva ao produto de adição seguido de eliminação do melhor grupo de saída  $\text{CBr}_3^-$ .



# Exercícios



A red alga growing in sea water produces an array of bromine-containing compounds including  $\text{CHBr}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ , and  $\text{Br}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{H}$ . The brominating agent is believed to be derived by the oxidation of bromide ion ( $\text{Br}^-$ ) and can be represented as  $\text{Br-OX}$ . Suggest mechanistic details for the proposed biosynthesis of  $\text{CHBr}_3$  in the alga.



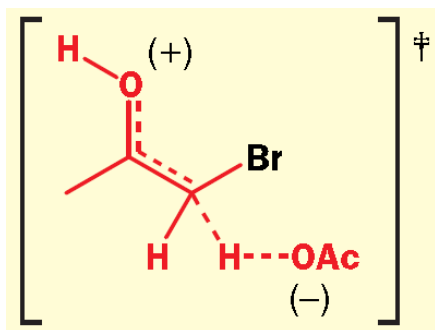
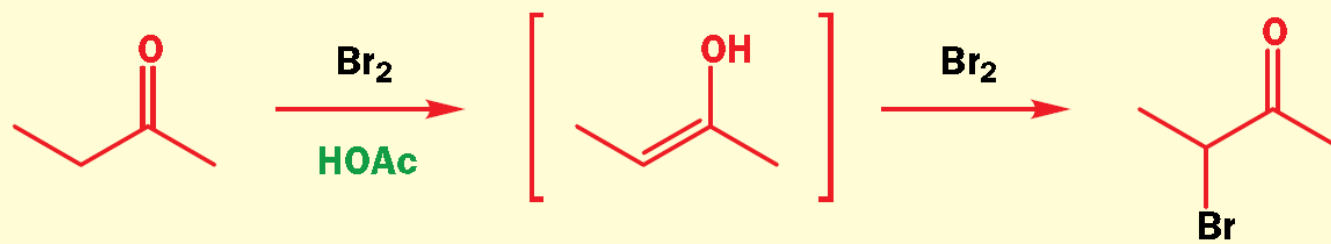


# Halogenação

(catálise ácida ou básica)

A bromação de cetonas assimétricas em meio ácido ocorrerá no carbono mais substituído devido a formação do enol mais estável.

halogenation in acid



## Caso ocorresse no menos substituído

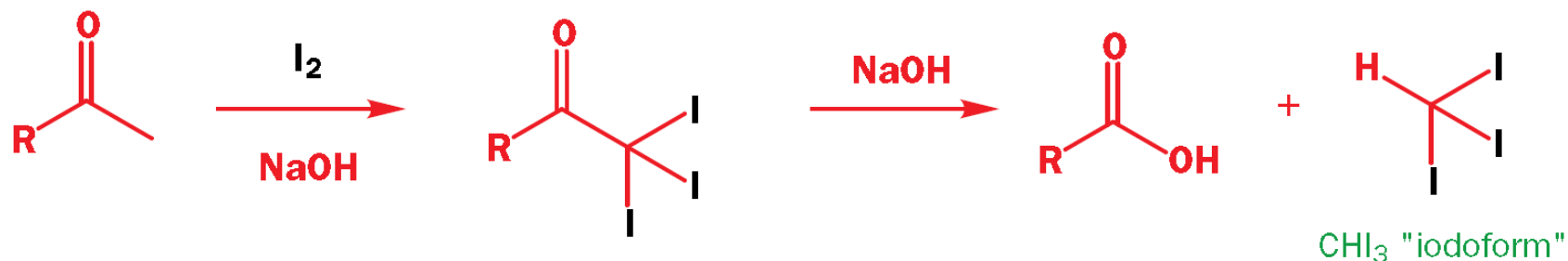
A carga positiva no ET é desestabilizada pelo Br, mas ganha estabilidade caso houvesse uma metila.

Lembrando, em meio básico a substituição ocorrerá no carbono  $\alpha$  menos substituído (maior número de hidrogênios ácidos).

# Reações de enóis

(halogenação – catálise básica)

Mesmo mecanismo para iodo. Interessante que estas reações representam casos raros de adição a carbonila que clivam ligação C–C.



## Resumindo

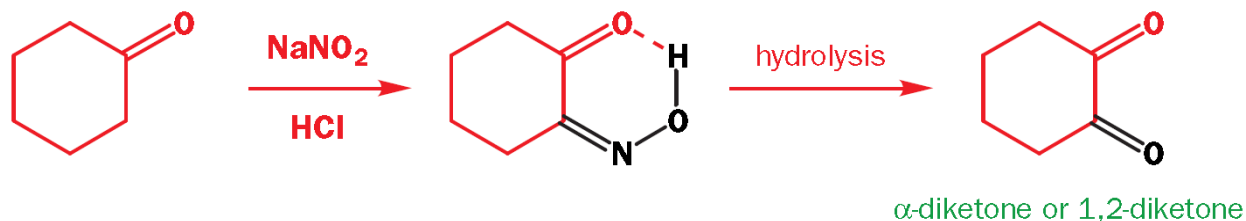
### ● Acid mediated halogenation is best

Halogenation of carbonyl compounds should be carried out in acid solution. Attempts in basic solution lead to multiple substitutions and C–C bond cleavage.

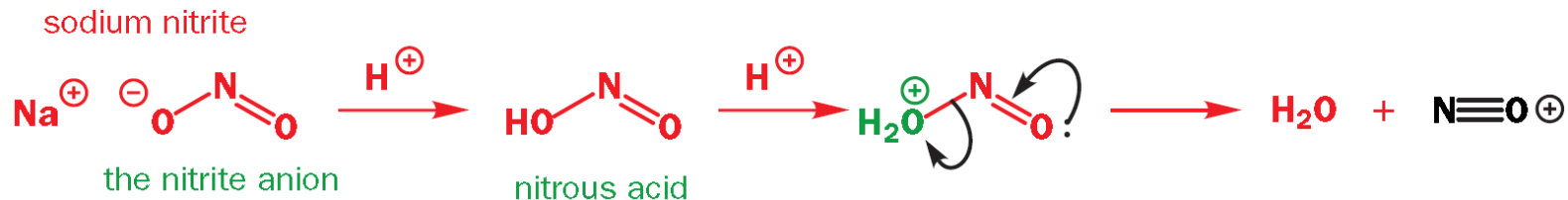
# Reações de enóis

(nitrosação)

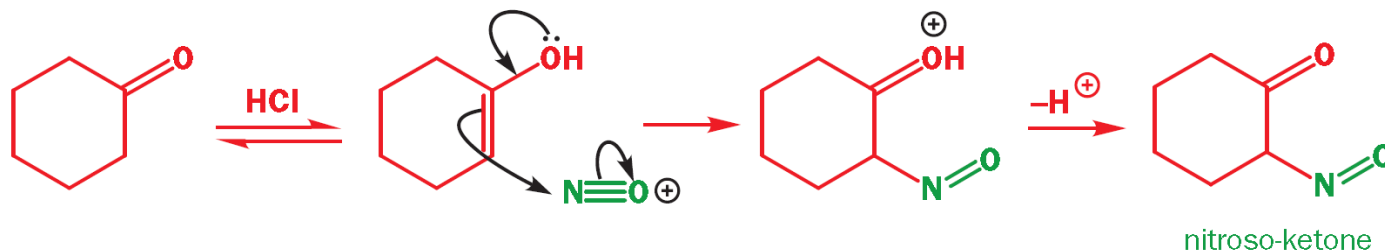
Introdução de uma nova carbonila  $\alpha$  pode ser realizada por nitrosação.



Primeira etapa envolve a formação do eletrófilo forte  $\text{NO}^+$ :



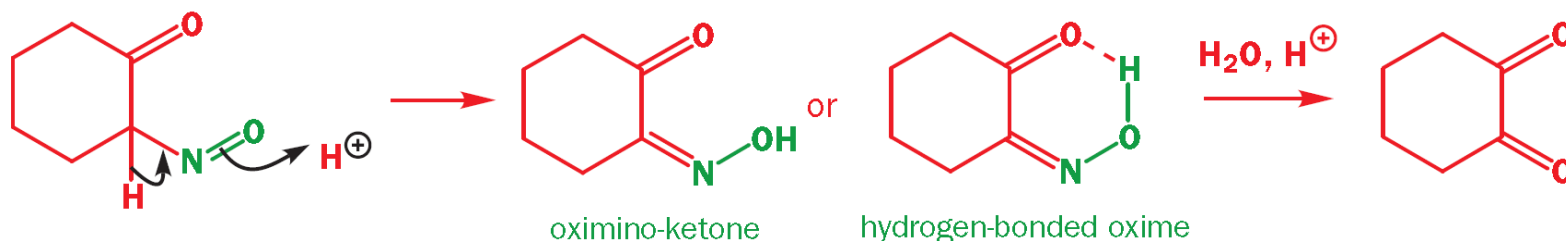
O eletrófilo é atacado pelo enol para formar a nitroso-cetona instável:



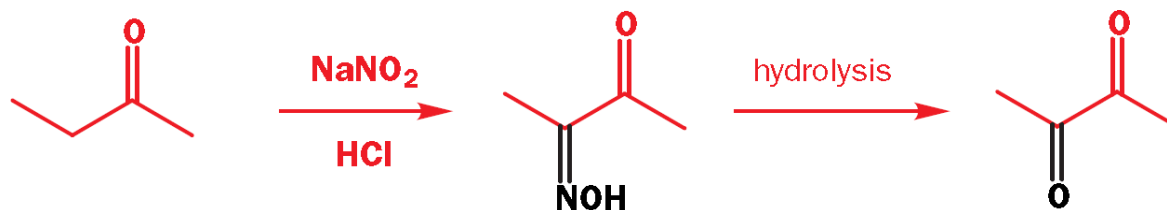
# Reações de enóis

(nitroação)

A nitroso-cetona sofre tautomerização levando a formação da ceto-oxima que é estabilizada por ligação de hidrogênio intramolecular. Subsequente hidrólise ácida da oxima leva a dicetona desejada.



Se a cetona for assimétrica, a substituição ocorrerá no carbono  $\alpha$  mais substituído pelo mesmo princípio apresentado no slide 48.



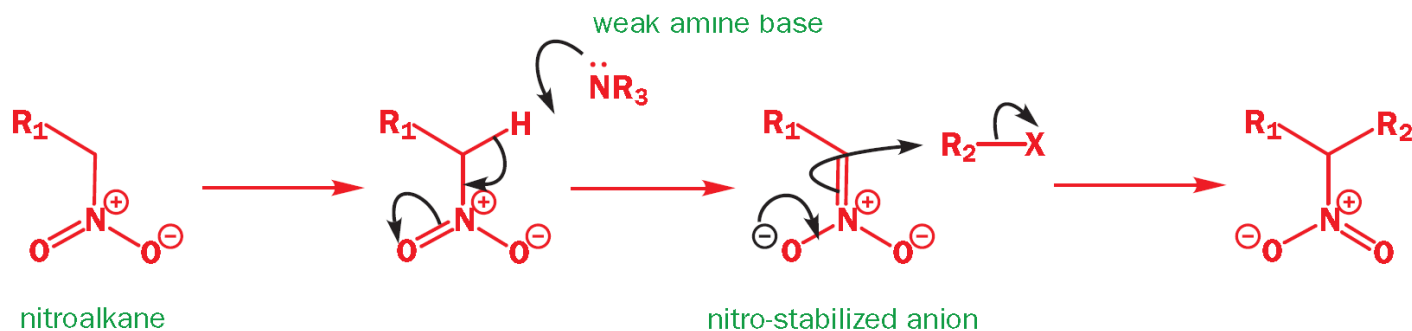
● Enols and enolates generally react with electrophiles at *carbon*.

# Reações de enóis

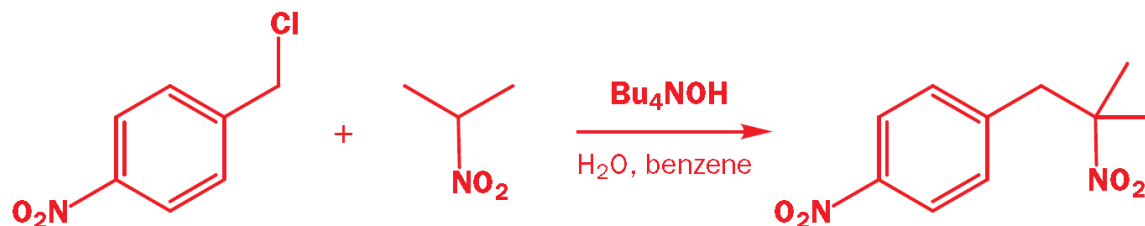
(nitração)



O forte efeito retirador de elétrons do grupo nitro faz com que mesmo bases fracas possam retirar o H  $\alpha$  ( $pK_a = 10$  para  $\text{MeNO}_2$ ).

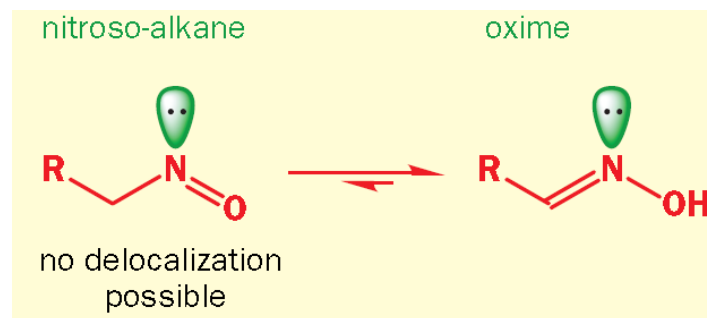


Nitroalcanos podem ser alquilados em uma única etapa utilizando-se hidróxido como base mesmo para formação de carbono quaternário. O catalisador de transferência de fase ( $\text{Bu}_4\text{N}^+$ ) foi necessário para que o  $\text{OH}^-$  não reagisse com o haleto de alquila.

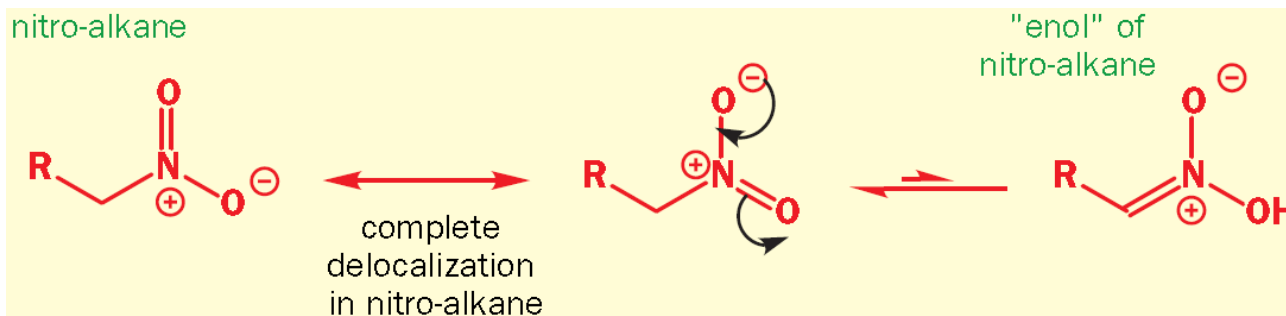


# Nitro vs Nitroso

Tanto o grupo nitro quanto o nitroso sofrem tautomerização. Porém, os equilíbrios estão deslocados em direções opostas.

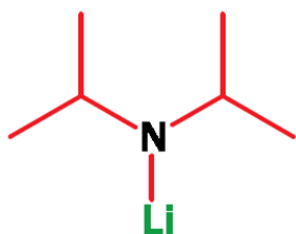


A forma nitro permite deslocalização que não é possível para o grupo nitroso. O par de elétrons do N no nitroso está no plano da molécula ( $sp^2$ ).



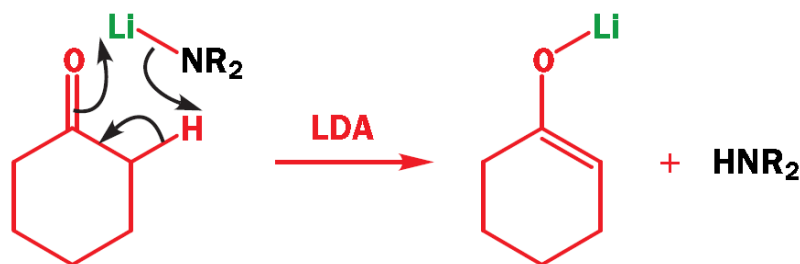
# Equivalentes de Enolatos Estáveis

O  $pK_a$  de prótons  $\alpha$  a carbonílicos é 20 – 25. Assim, metóxi ( $pK_{HA} = 16$ ) possibilita apenas uma pequena formação do enolato: na melhor das hipóteses 1 para  $10^4$  (enolato:carbonílico).



LDA =  
Lithium  
Di-isopropyl  
Amide

Com bases fortes o enolato pode ser obtido exclusivamente. LDA ( $pK_{HA} = 35$ ) é a base geralmente utilizada para esta finalidade.

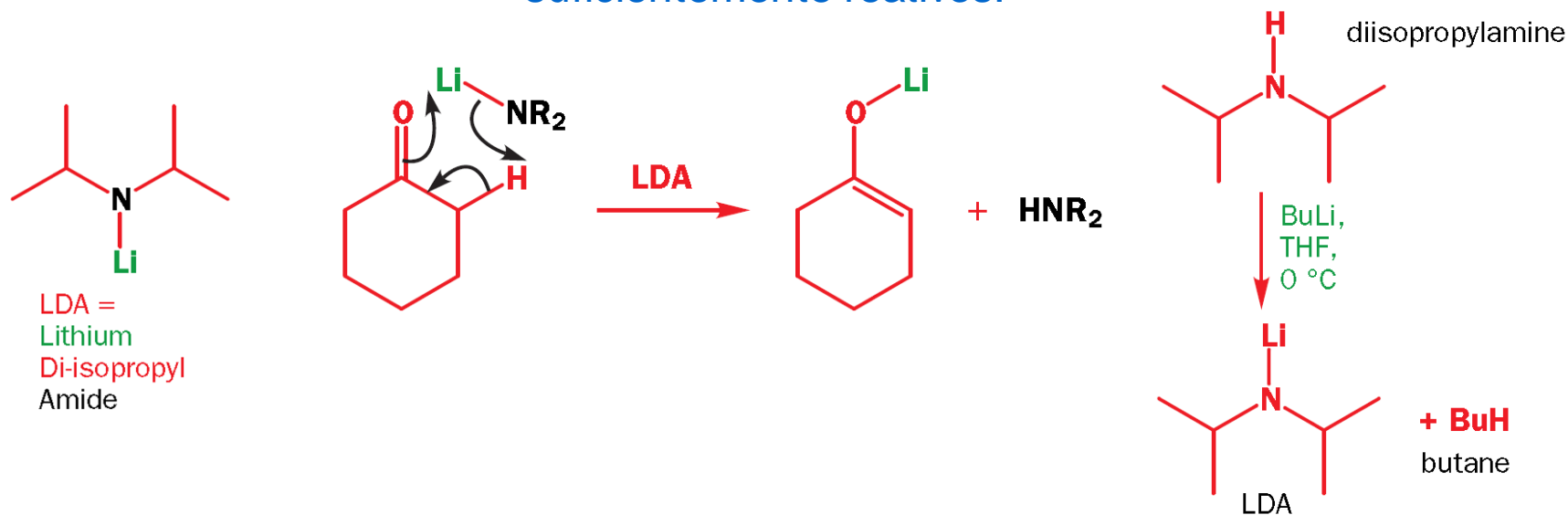


LDA além de ser uma base forte é bastante impedida dificultando a possibilidade de ataque a carbonila (reagir como nucleófilo).

# Equivalentes de Enolatos

(Lítio)

Enolatos de lítio são os mais utilizados em síntese orgânica por serem estáveis a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (baixa temperatura também evita auto-condensação), porém suficientemente reativos.



Assim, também evita-se a necessidade de base forte (3-4 unidades de  $pK_a$  acima do composto carbonilado) presente no meio reacional para possibilitar que a forma não-enolizada esteja em equilíbrio com a enolizada.

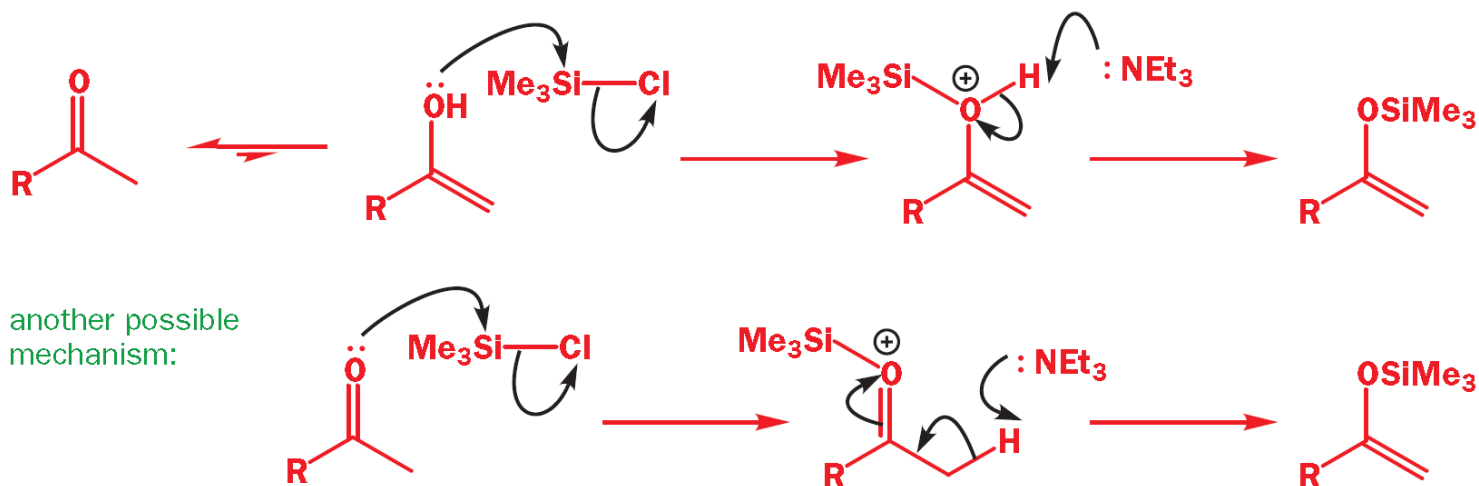


# Equivalentes de Enolatos

(Lítio e silício)

Enolatos de silício também são muito utilizados devido a facilidade de formação da forte ligação Si–O.

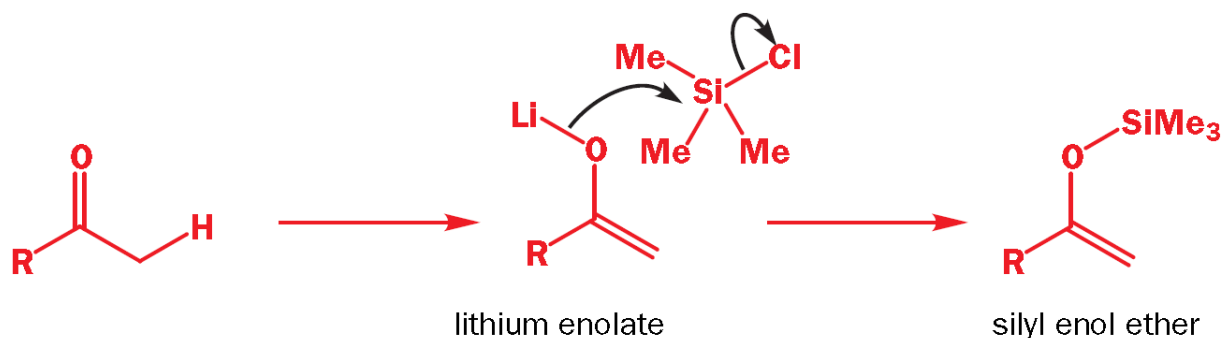
Dois mecanismos possíveis



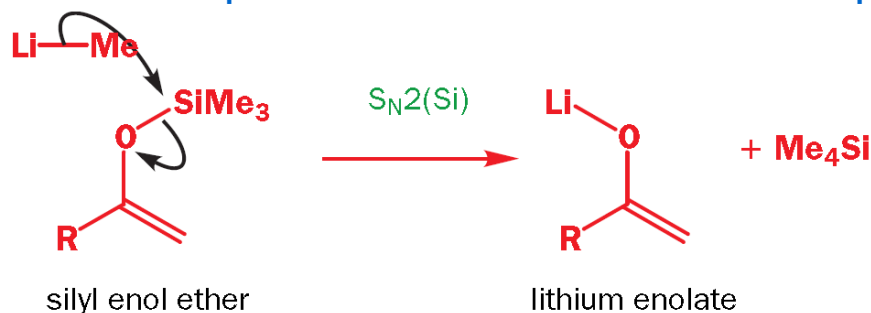
# Equivalentes de Enolatos

(Lítio e silício)

Preparação de silil enol éteres é bastante simples a partir do respectivo enolato de lítio.



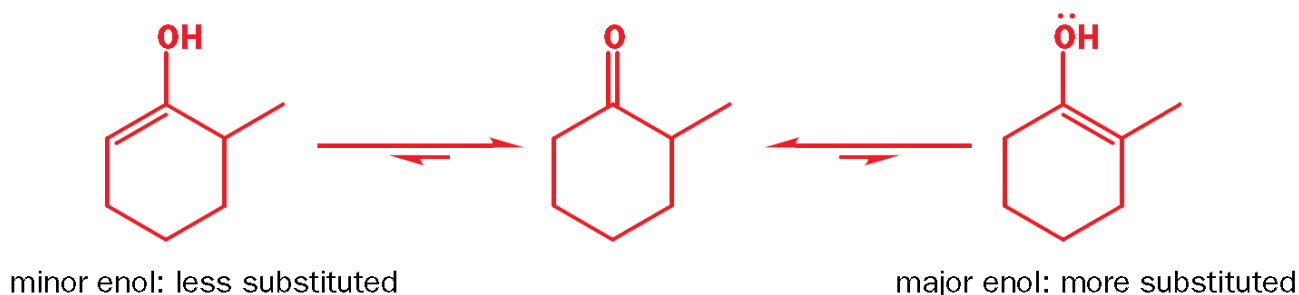
A transformação reversa (utilizando-se base fortíssima – alquil lítio) também é possível e sua aplicabilidade será vista na sequência.



Ao contrário dos enolatos (e enóis) anteriores que estavam em equilíbrio com a forma ceto, os enolatos de lítio e silício podem ser preparados, isolados e utilizados em uma segunda etapa reacional.

# Enolato cinético vs termodinâmico

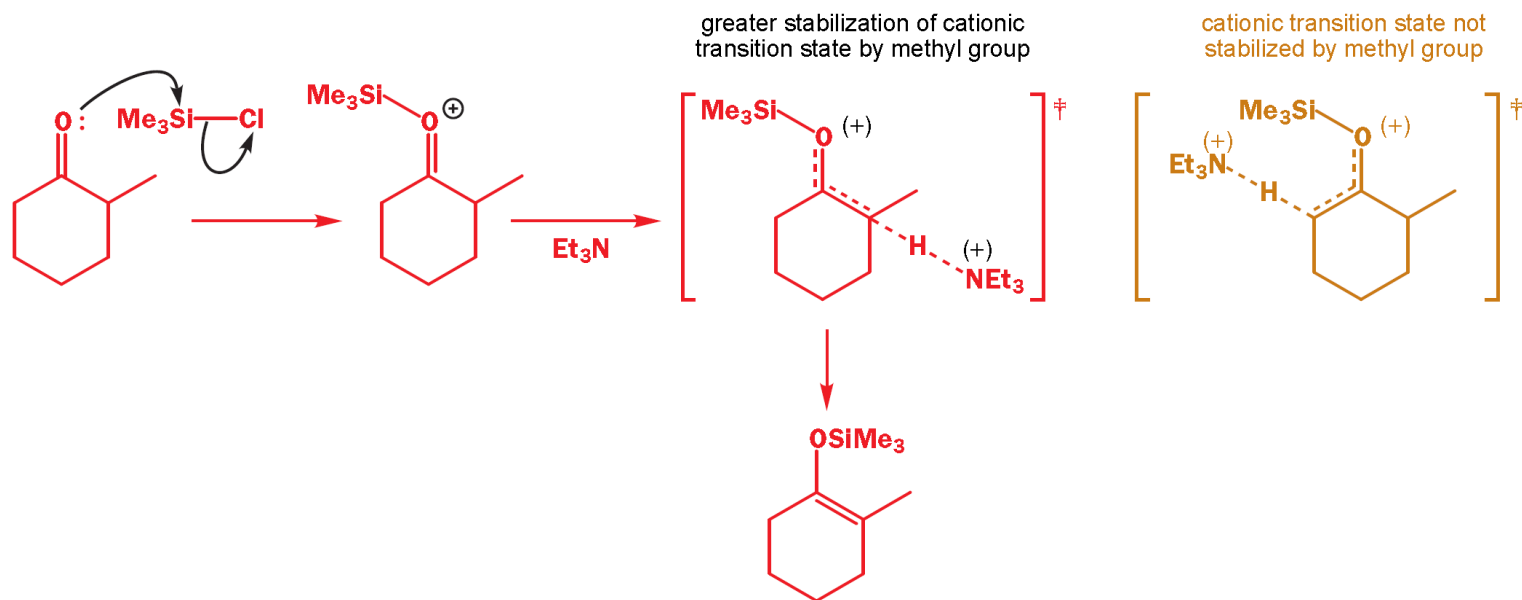
Quando há um equilíbrio entre a forma ceto e os enóis, existe a possibilidade de formação de um produto cinético (formado rapidamente) e um produto termodinâmico (mais estável).



Muitas vezes, o produto termodinâmico (apesar de mais estável) não será formado, pois não haverá energia suficiente no sistema para que ele possa ser obtido.

# Enolato Termodinâmico (Silício)

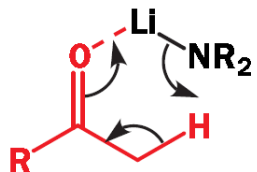
O ataque da carbonila da cetona ao TMS-Cl leva ao oxônio sem haver enolização. A formação do enolato termodinâmico é facilitada pelo efeito sigma oriundo de um grupo alquílico que ajuda a estabilizar a carga parcial positiva no ET.



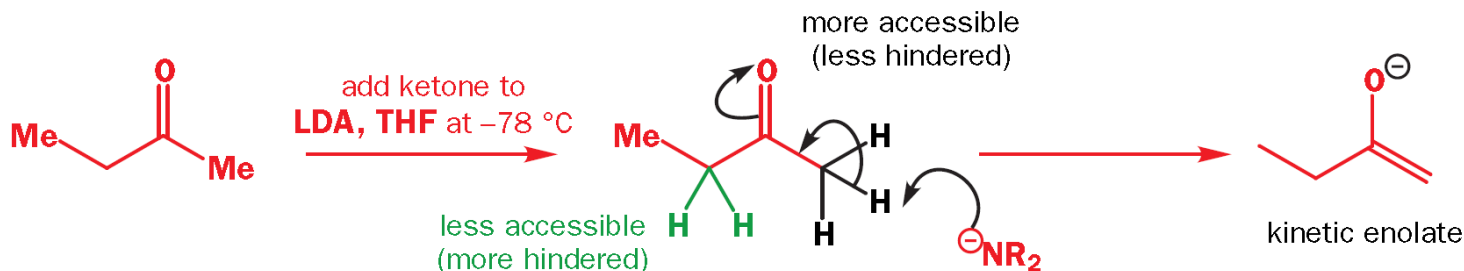
Trietilamina ( $pK_a = 10$ ) é básica o suficiente para arrancar o próton  $\alpha$ . Todavia, perceba que não existem espécies em equilíbrio (ceto/enol ou enolato – como no caso da enolização em meio básico: slide 46) levando apenas ao enolato termodinâmico.

# Enolato Cinético

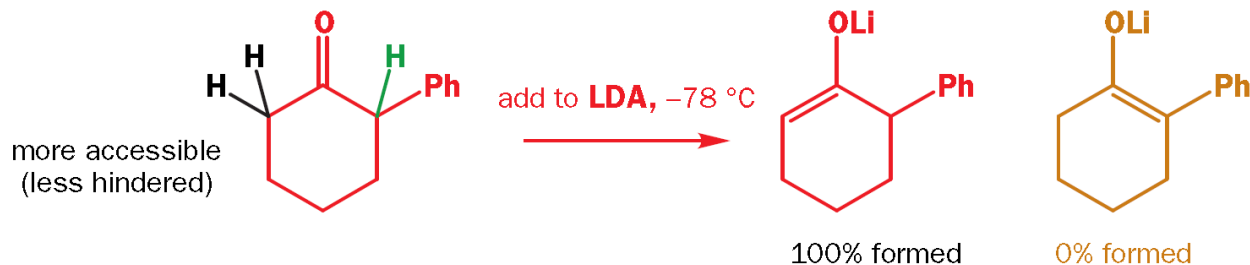
(Lítio)



LDA, por ser uma base grande, permite a formação do enolato cinético (retirada do próton menos impedido/mais prótons a serem retirados). A baixa temperatura também auxilia a formá-lo.



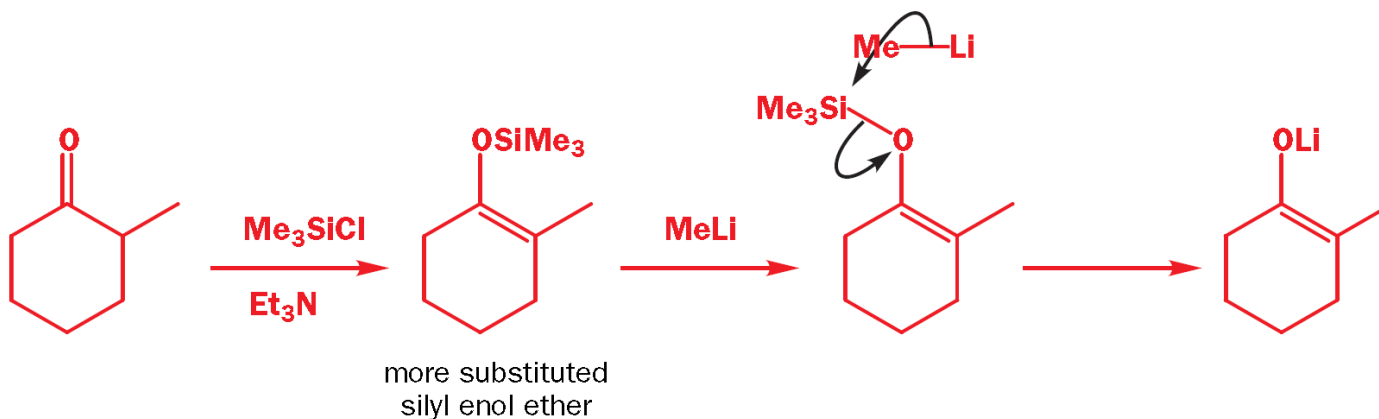
## Exemplo



# Enolato Termodinâmico

(Lítio)

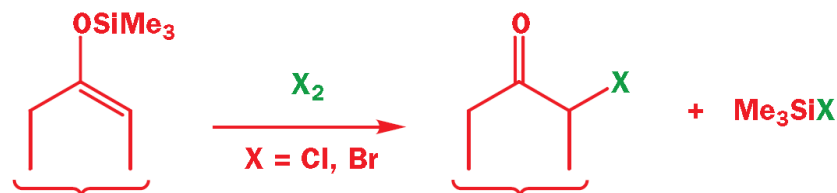
Já o enolato termodinâmico de lítio pode ser preparado a partir do enolato de silício. Para tanto, utilizando-se cloreto de trimetil silano (TMS-Cl) a temperatura ambiente. O enolato de silício é mais estável do que o de lítio e é formado na presença de base fraca como  $\text{Et}_3\text{N}$  ( $\text{pK}_a = 10$ ), ou mesmo na ausência de base. Subsequente reação com eletrófilos ocorrerá por mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$ .



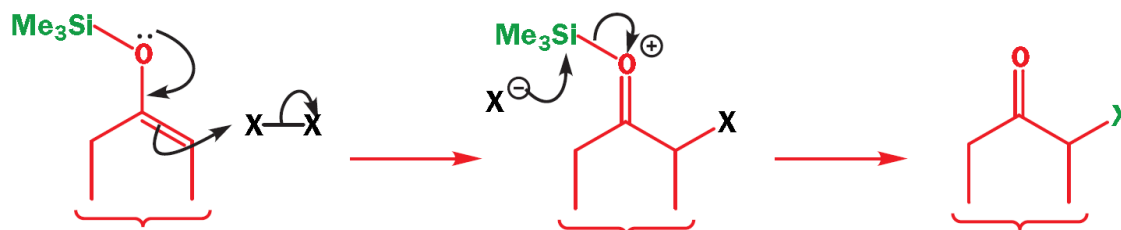
Por sua vez, o enolato de lítio é muito mais reativo e reagirá com eletrófilos por mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  (presença de base).

# Halogenação

A reação de silil enol éteres com  $\text{Br}_2$  ou  $\text{I}_2$  ocorre de modo similar a de enóis (reação no carbono  $\alpha$  a carbonila) e não como alcenos.



## Mecanismo



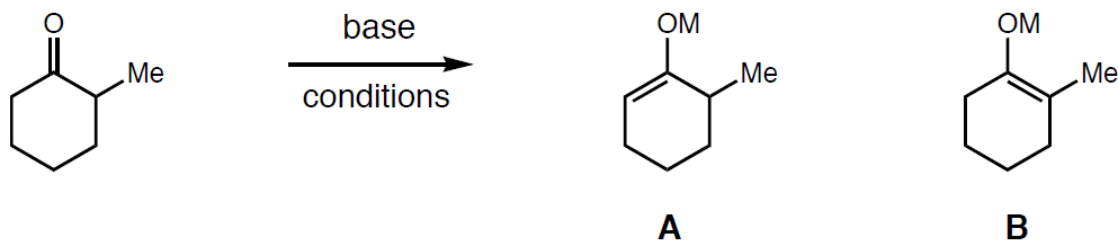
Finalmente, o silil enol éter (ao invés do oxônio não enolizado) pode ser utilizado para halogenação de aldeídos e cetonas no carbono menos substituído e sem que haja múltiplas substituições.



LDA removes the least hindered proton

Silil éter formado: enolato mais estável

# Enolato cinético vs termodinâmico

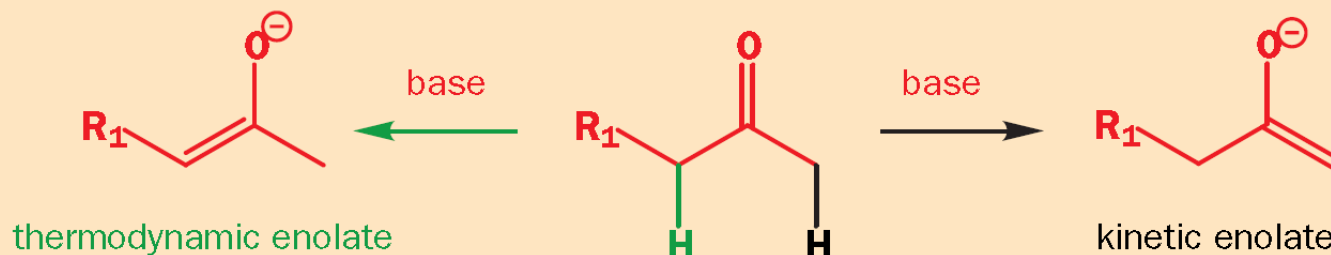


base	temp	ratio (A/B)	control
LiN( <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	0 °C	99:1	kinetic
KN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-78 °C	95:5	kinetic
Ph <sub>3</sub> CLi	-78 °C	90:10	kinetic
Ph <sub>3</sub> CK	25 °C	67:33	kinetic
Ph <sub>3</sub> CK	25 °C	38:62	thermodynamic
NaH	25 °C	26:74	thermodynamic
Ph <sub>3</sub> CLi	25 °C	10:90	thermodynamic



# Enolato cinético vs termodinâmico

## ● Regioselective formation of enolates from ketones



Thermodynamic enolates are:

- more substituted
- more stable
- favoured by excess ketone, high temperature, long reaction time

Kinetic enolates are:

- less substituted
- less stable
- favoured by strong, hindered base, low temperature, short reaction time