



QFL1322 - Reatividade dos Compostos Orgânicos

Aula 4. Hidrogênio- α

Cassius V. Stevani



Leitura recomendada. Clayden, Greeves, Warren, Wothers, 2ª edição, cap. 20, 24-26

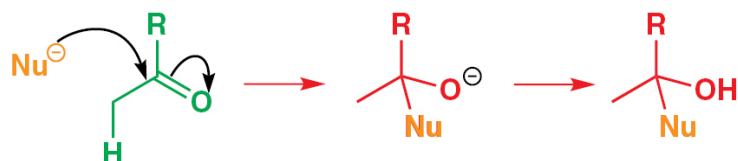


Hidrogênio- α

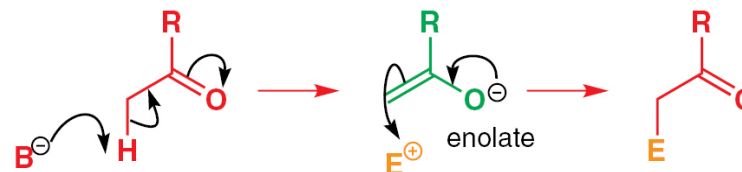
Compostos carbonílicos/carboxílicos com hidrogênio- α

- Compostos carbonílicos e carboxílicos com hidrogênio- α podem reagir como nucleófilos ou eletrófilos.

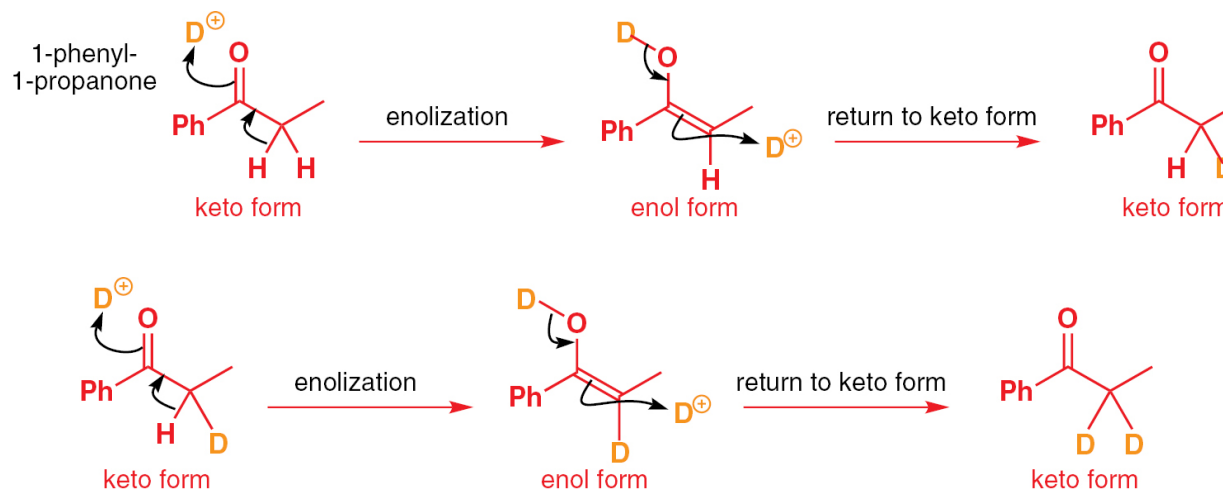
carbonyl compound acts as an electrophile



enolate acts as a nucleophile



- Evidência experimental da formação de enol.



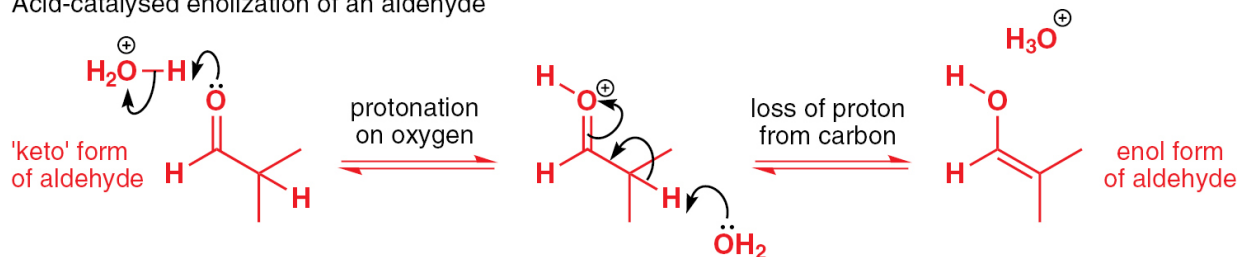


Hidrogênio- α

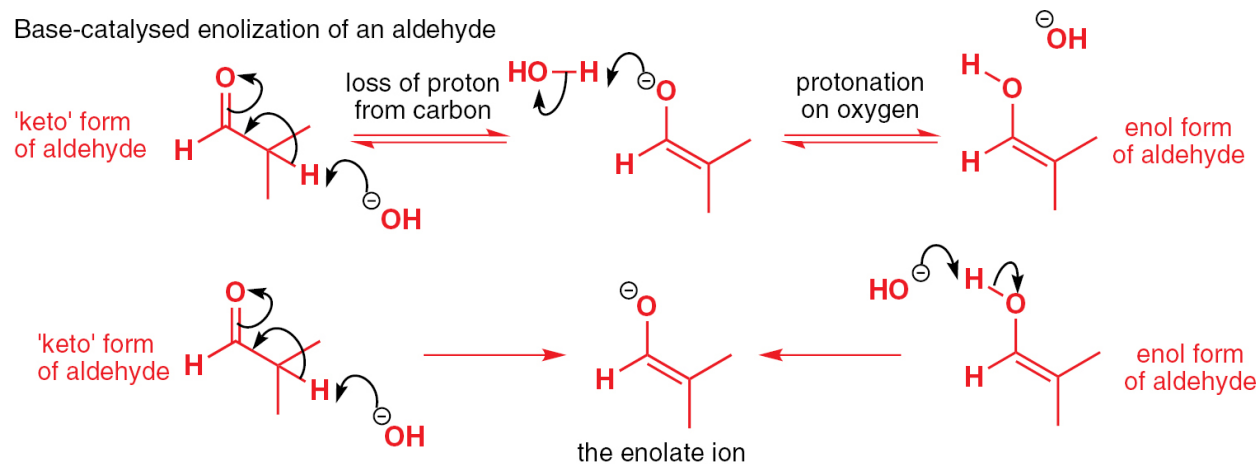
Compostos carbonílicos/carboxílicos com hidrogênio- α

- Enolização é catalisada por ácido ou base.

Acid-catalysed enolization of an aldehyde



Base-catalysed enolization of an aldehyde

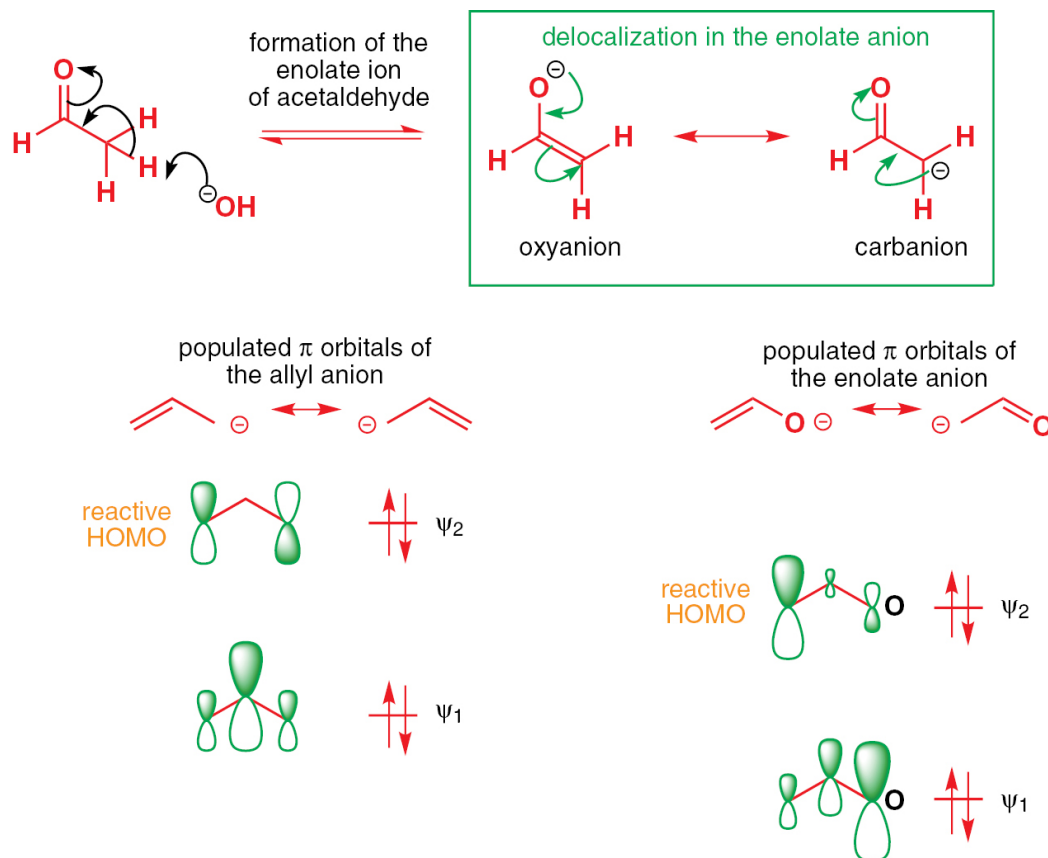




Hidrogênio- α

Compostos carbonílicos/carboxílicos com hidrogênio- α

- Comparado com o ânion alílico, que também é estabilizado por ressonância, o HOMO de enolatos tem menor energia. Além disso, o HOMO do ânion alílico é simétrico, enquanto no enolato o átomo de oxigênio tem mais carga, mas o carbono tem mais do HOMO. Ou seja, reações mais iônicas acontecem com o oxigênio e covalentes, com o carbono.

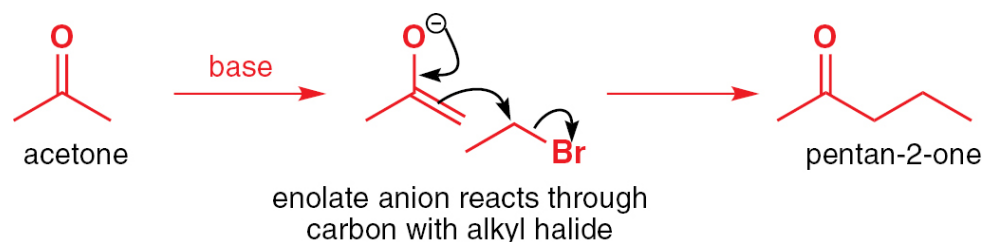
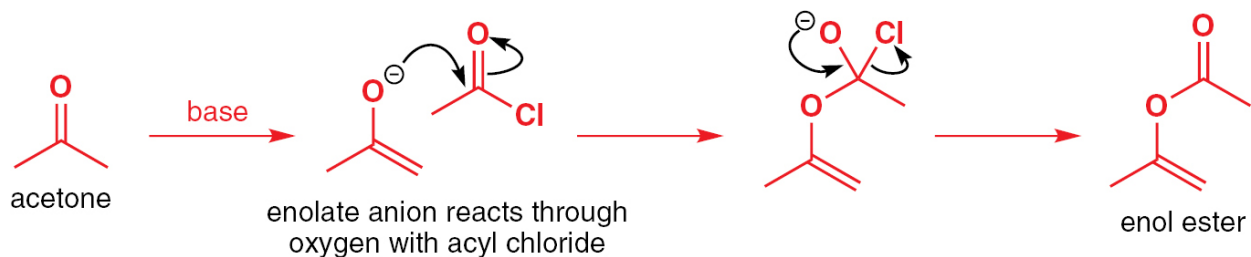




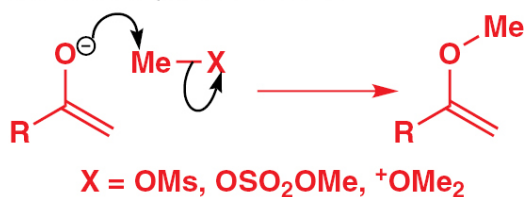
Hidrogênio- α

Compostos carbonílicos/carboxílicos com hidrogênio- α

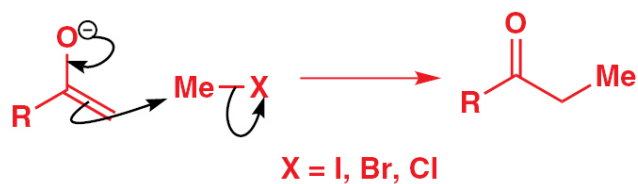
- Comparado com o ânion alílico, que também é estabilizado por ressonância, o HOMO de enolatos tem menor energia. Além disso, o HOMO do ânion alílico é simétrico, enquanto no enolato o átomo de oxigênio tem mais carga, mas o carbono tem mais do HOMO. Ou seja, reações mais iônicas acontecem com o oxigênio e covalentes, com o carbono.



hard electrophiles react at O



soft electrophiles react at C

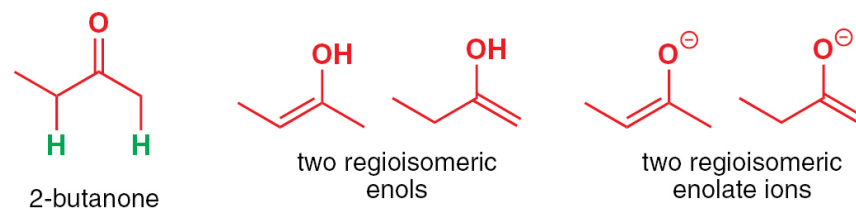
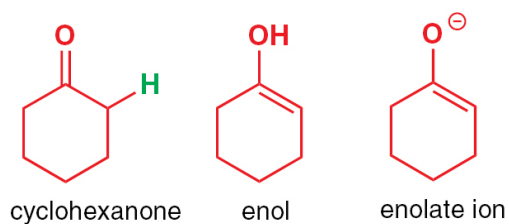




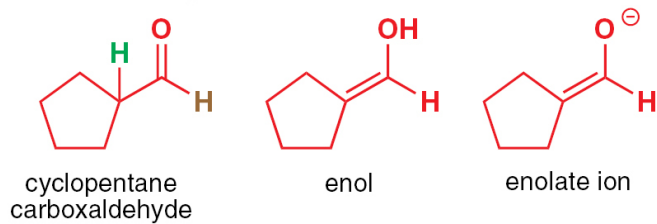
Hidrogênio- α

Exemplos de enóis e enolatos

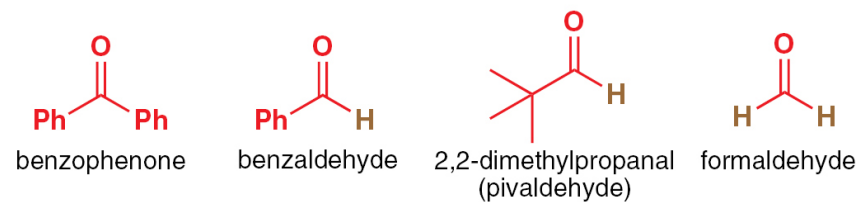
Enolizable ketones



Enolizable aldehyde



Non-enolizable carbonyl compounds

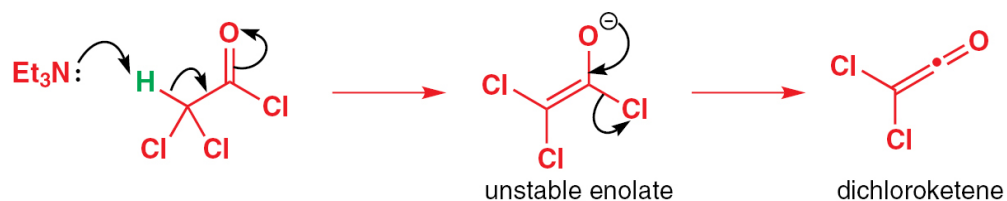
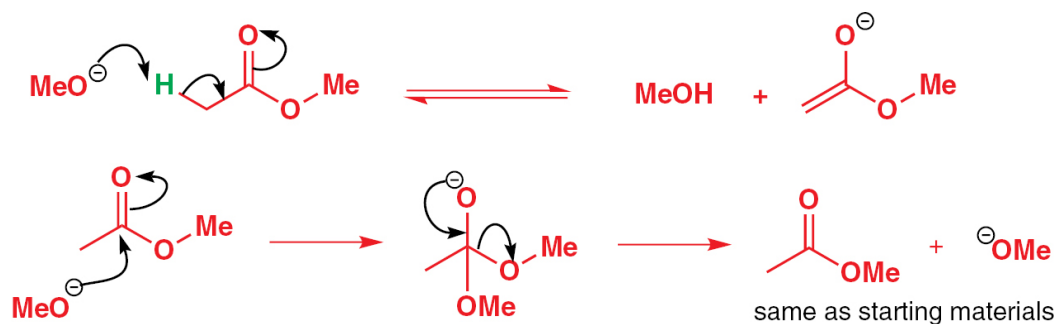




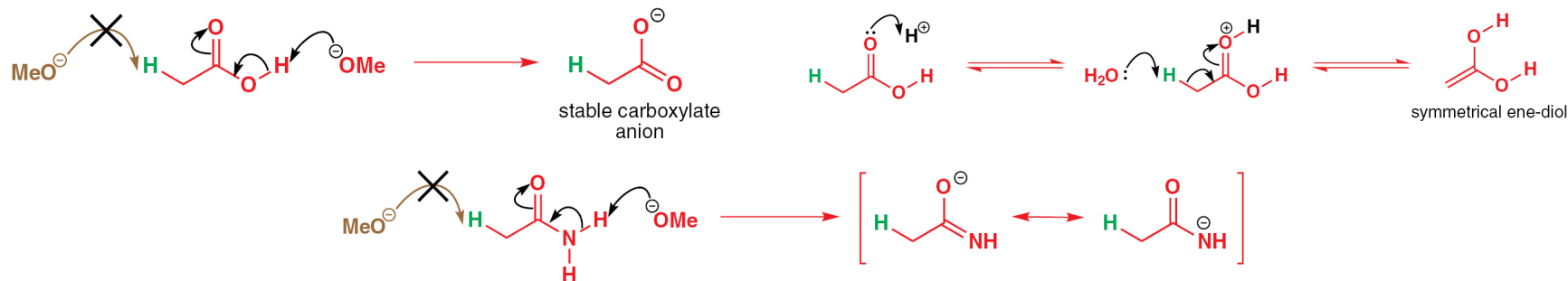
Hidrogênio- α

Compostos carbonílicos/carboxílicos com hidrogênio- α

- Derivados de ácido carboxílico também formam enóis e enolatos.

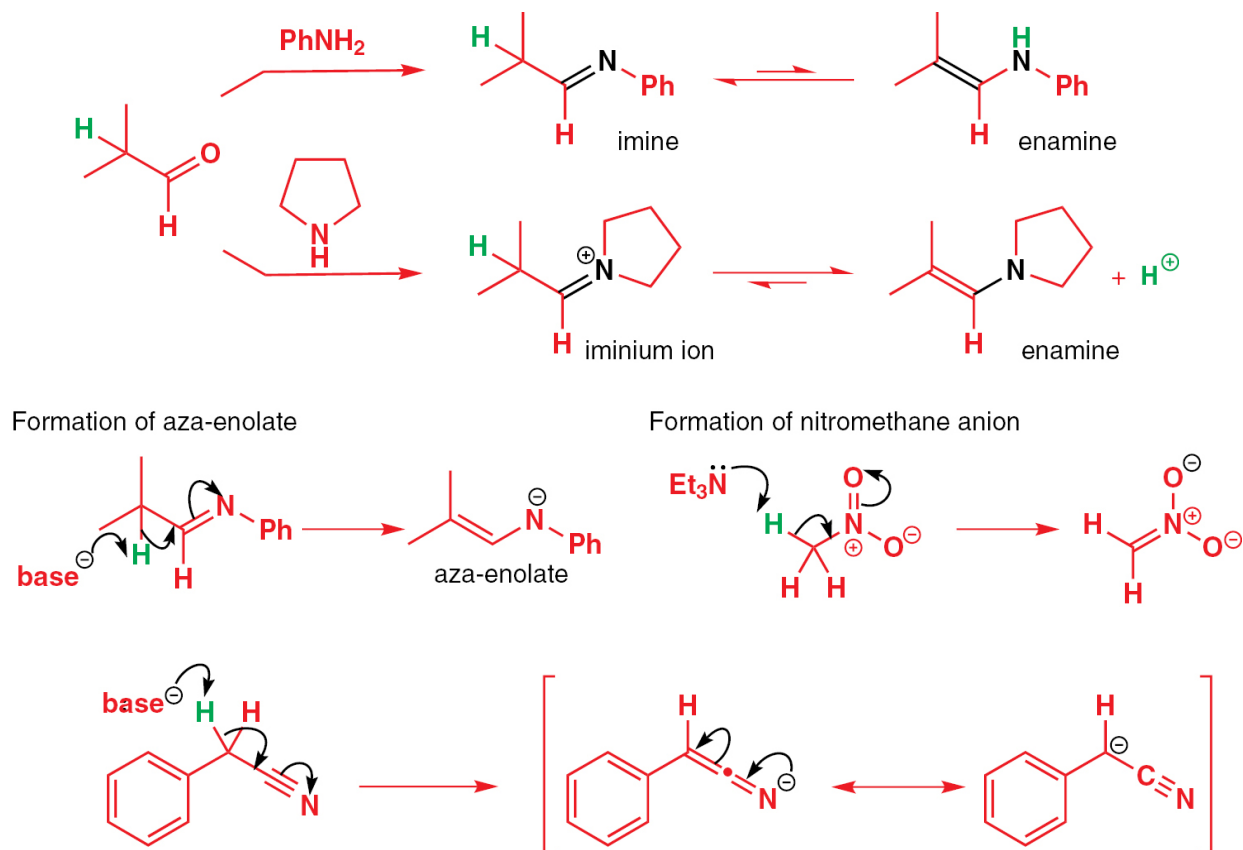


- Ácido carboxílico formam enóis mais facilmente em meio ácido. Já amidas, tem o próton- α menos ácido de todos os derivados.



Reações similares com hidrogênio- α

- Iminas, enaminas e nitrilas também apresentam equilíbrios similares.

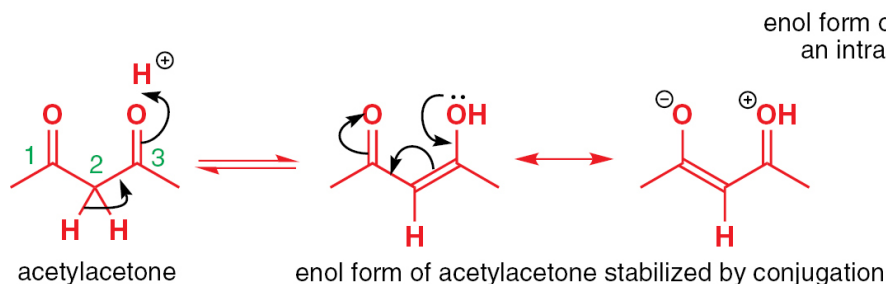
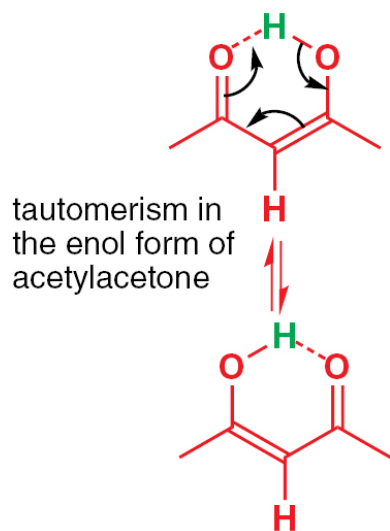
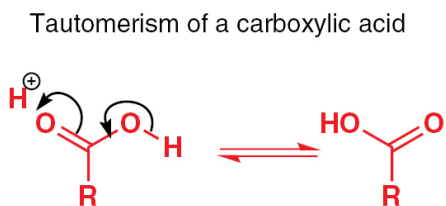
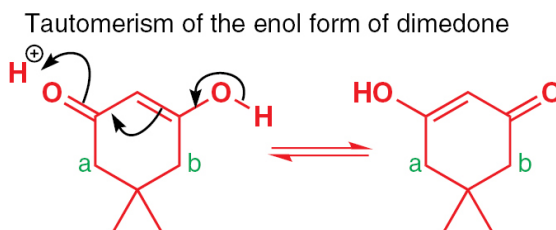
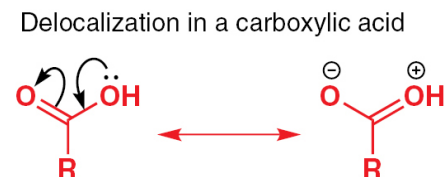
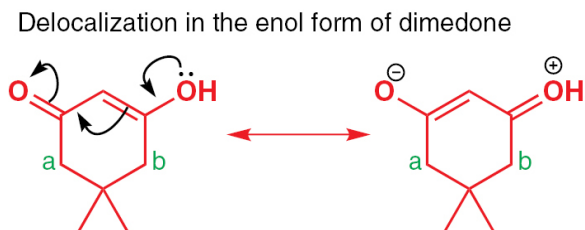
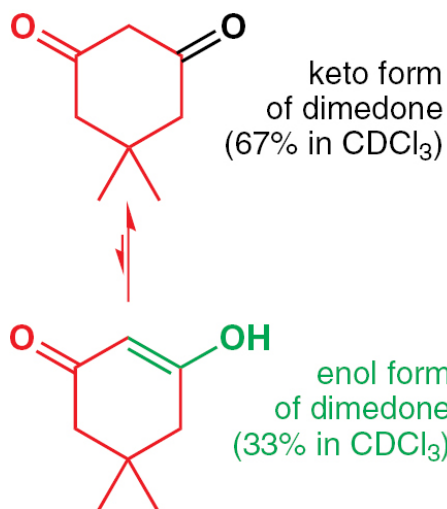




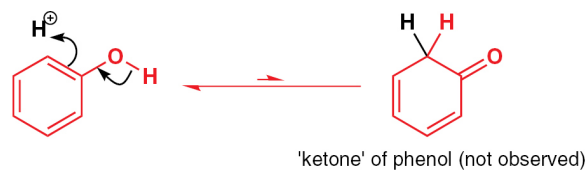
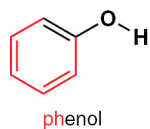
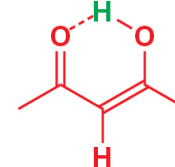
Hidrogênio- α

Estabilização de enóis

- Ligações de hidrogênio intramolecular e conjugação podem estabilizar enóis.



enol form of acetylacetone stabilized by an intramolecular hydrogen bond

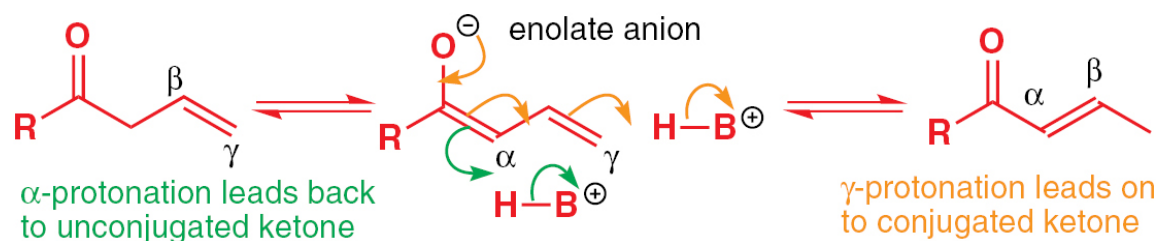
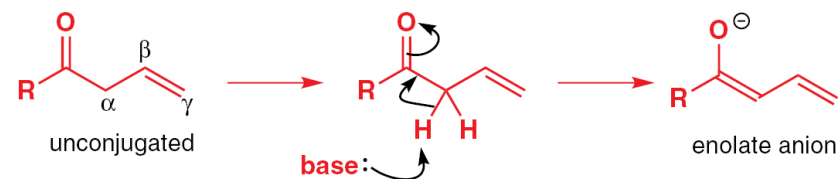




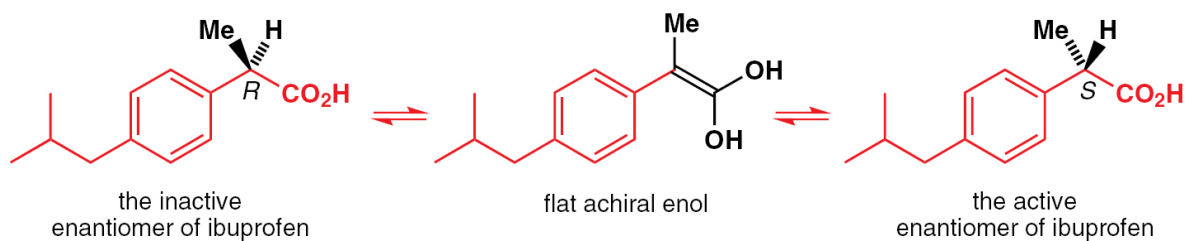
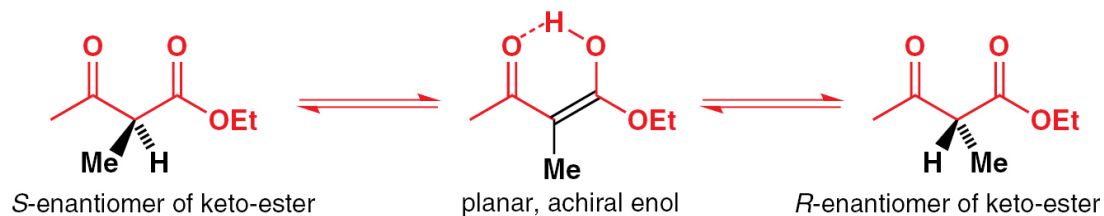
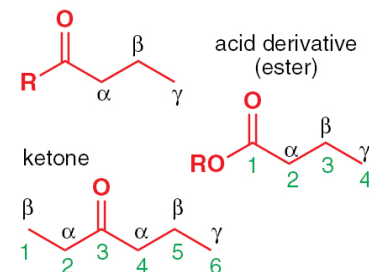
Hidrogênio- α

Consequências da enolização

- Alteração na conjugação e racemização podem ocorrer.

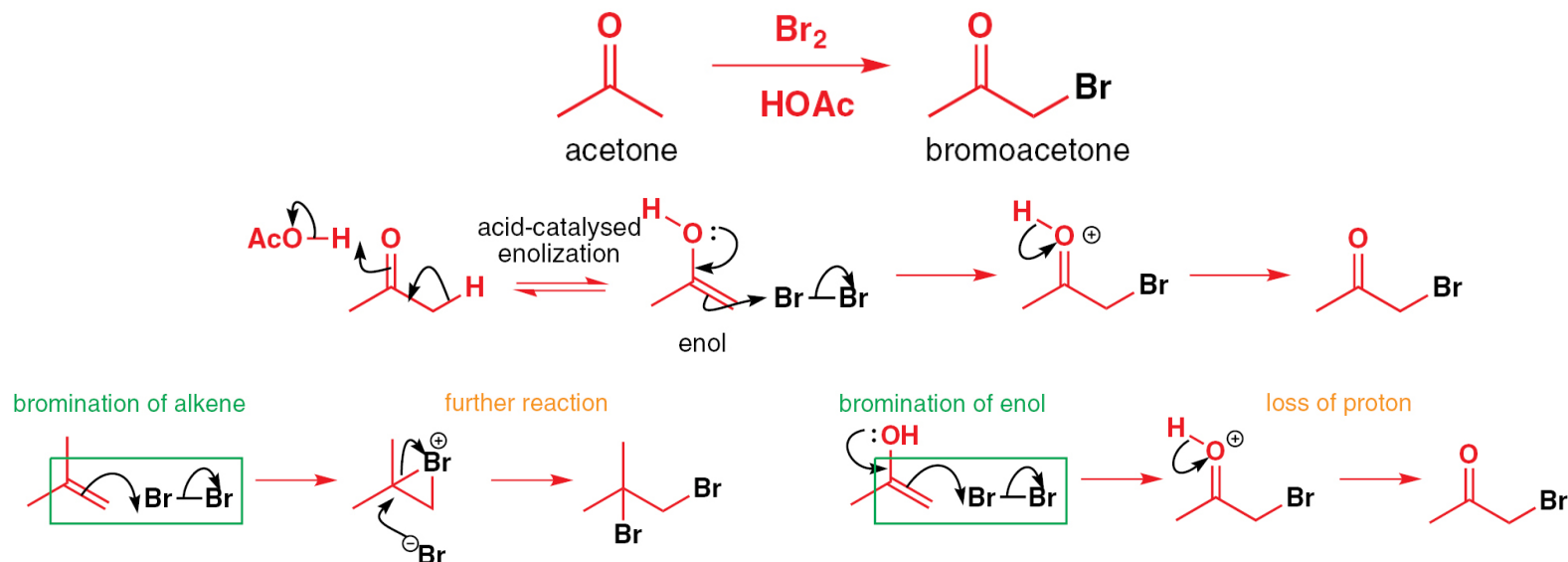


labelling carbon atoms in carbonyl compounds

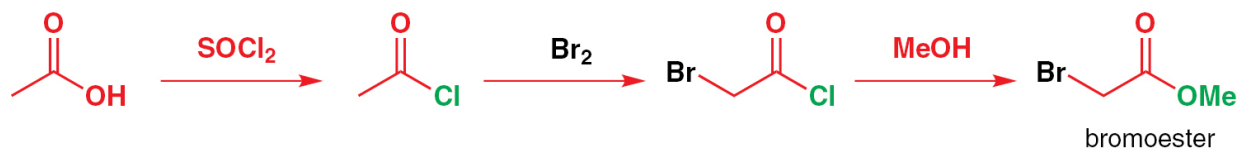


Reações envolvendo enóis e enolatos

- Halogenação catalisada por ácido.



- Exemplo:

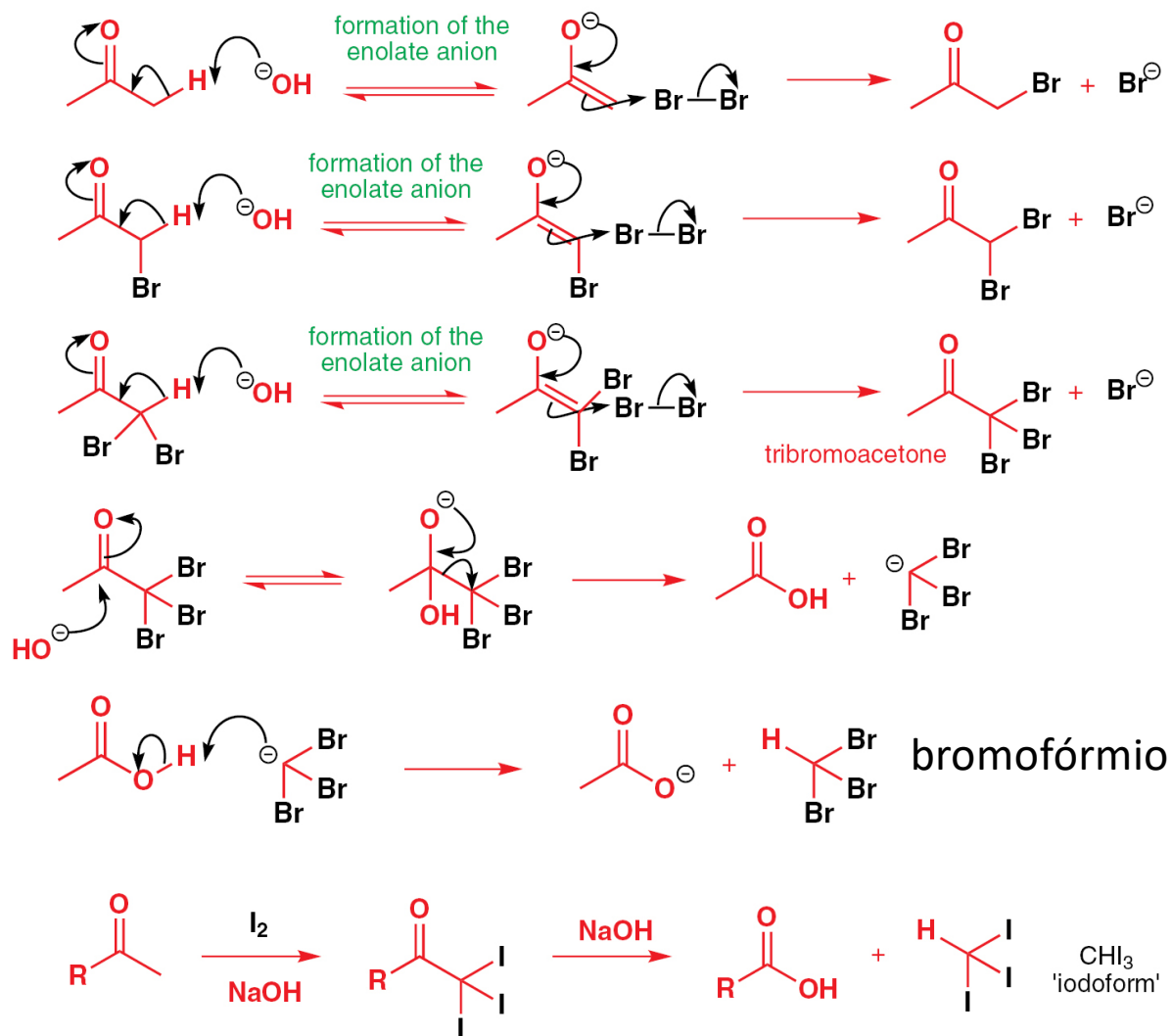




Hidrogênio- α

Reações envolvendo enóis e enolatos

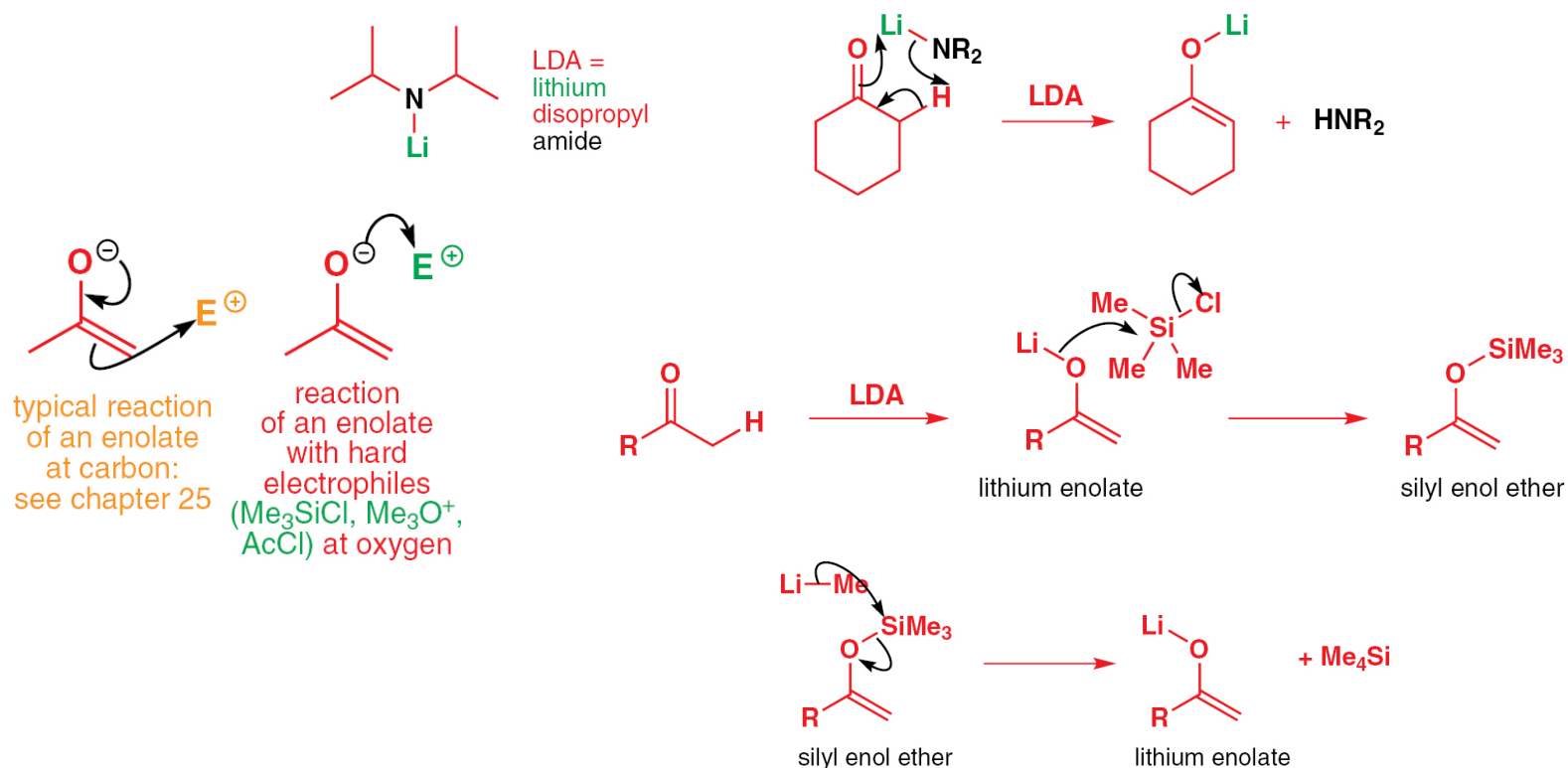
- Halogenação catalisada por ácido ou base tem diferentes produtos finais.





Reações envolvendo enóis e enolatos

- Enóis podem ser estabilizados com clorossilanos. Silil enol éteres são úteis em síntese orgânica.





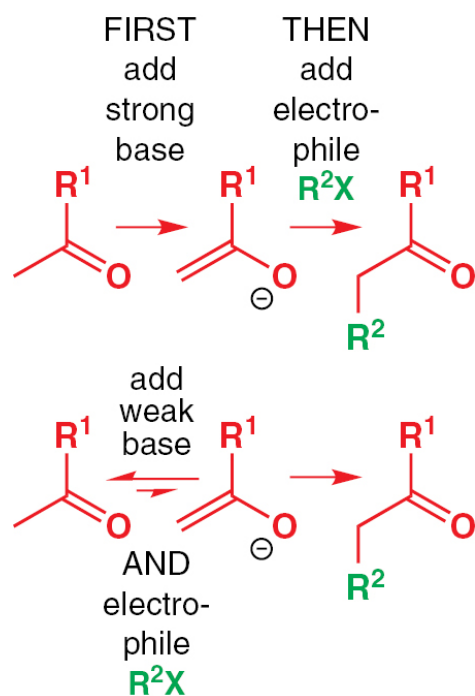
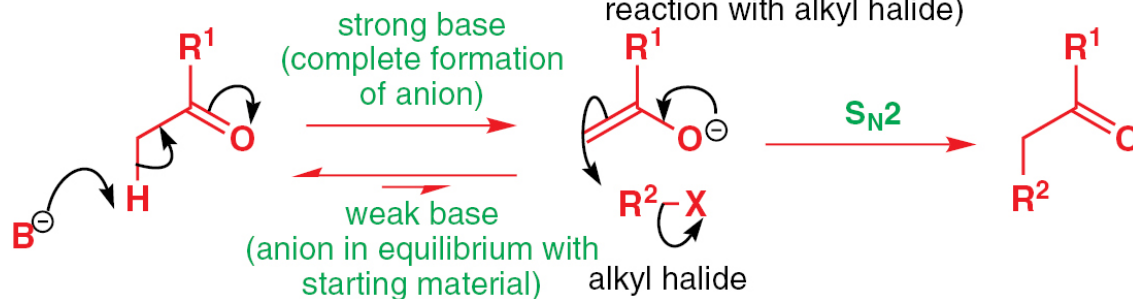
Hidrogênio- α

Reações envolvendo enóis e enolatos

- Alquilação de enóis.

step 1: formation of enolate anion

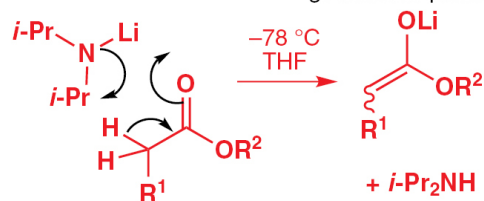
step 2: alkylation (S_N2 reaction with alkyl halide)



methyl H_3C-X	allyl $CH_2=CH-CH_2-X$	benzyl $Ph-CH_2-X$	primary alkyls $R-CH_2-X$	secondary alkyls $R^2-CH(R^1)-X$	tertiary alkyls $R^2-CH(R^1)-CH(R^1)-X$
alkylate very well	alkylate very well	alkylate very well	alkylate well	alkylate slowly	do not alkylate

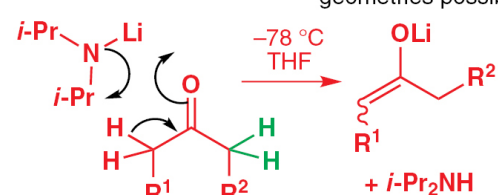
deprotonation of an ester

lithium enolate: two geometries possible

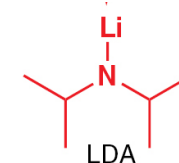


deprotonation of a ketone

lithium enolate: two geometries possible



if $R^1 \neq R^2$, removal of the green protons gives a different enolate

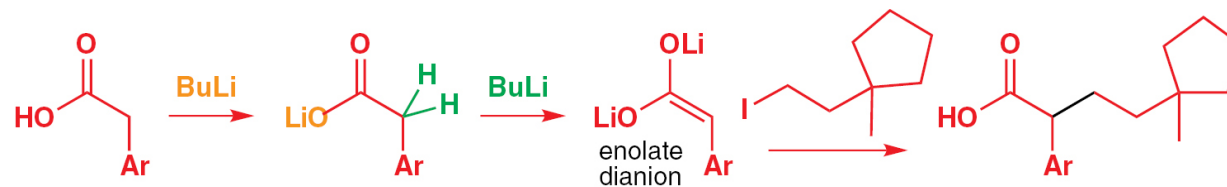
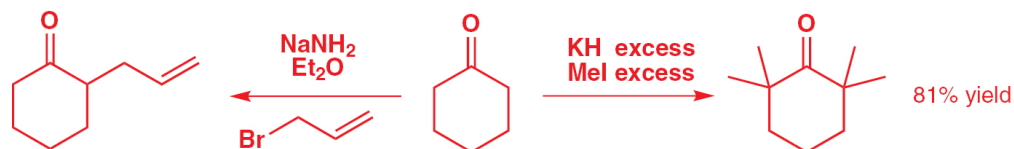
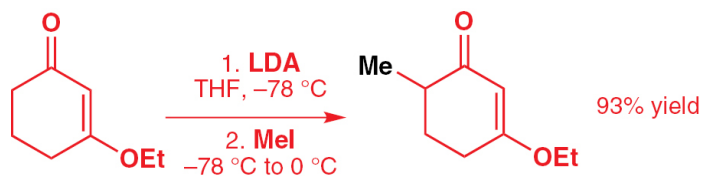




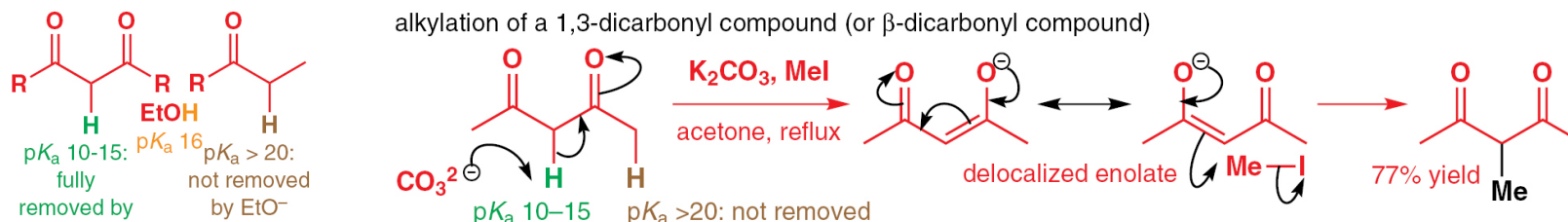
Hidrogênio- α

Reações envolvendo enóis e enolatos

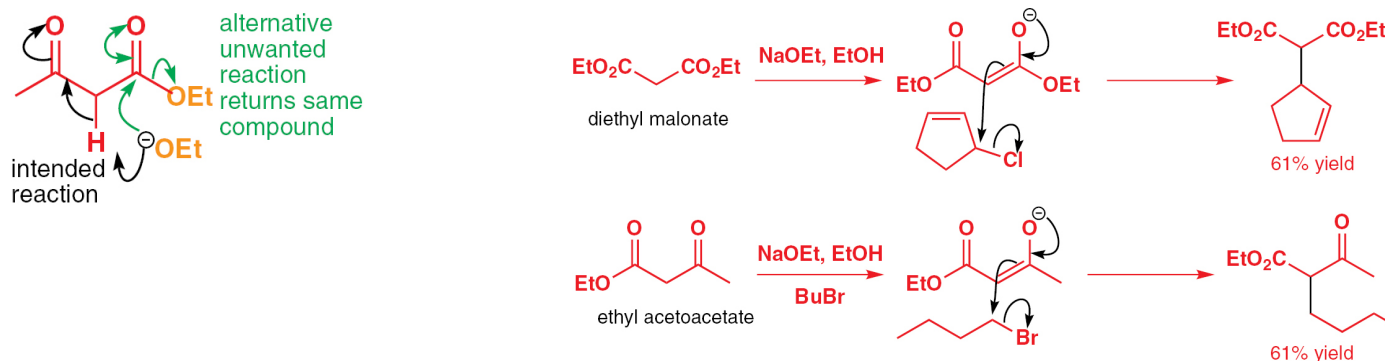
- Exemplos



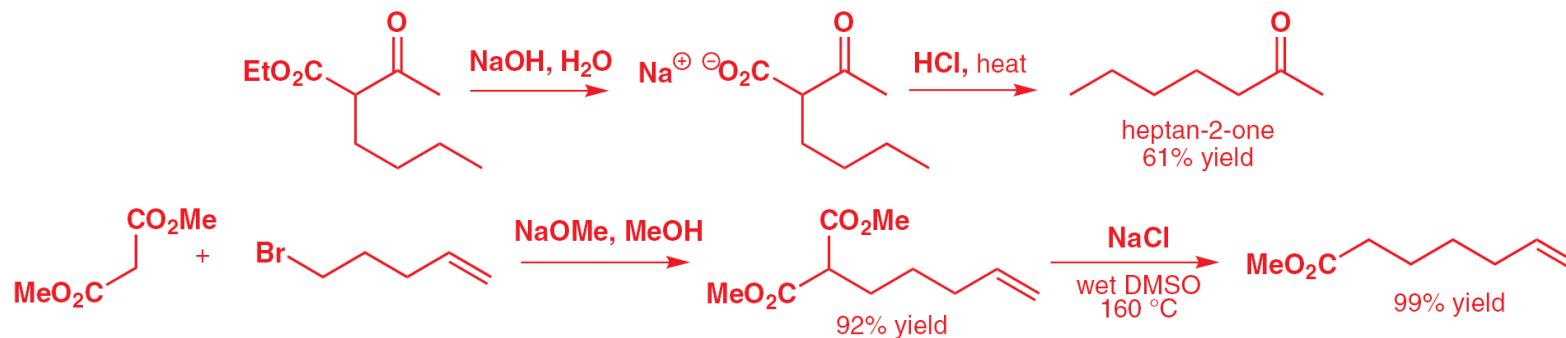
- Enolatos de compostos β -dicarbonílicos formam-se a partir de bases mais fracas.



- No caso de ésteres, usa-se como base o alcóxido correspondente.



- É comum ocorrer descarboxilação após a hidrólise do éster.



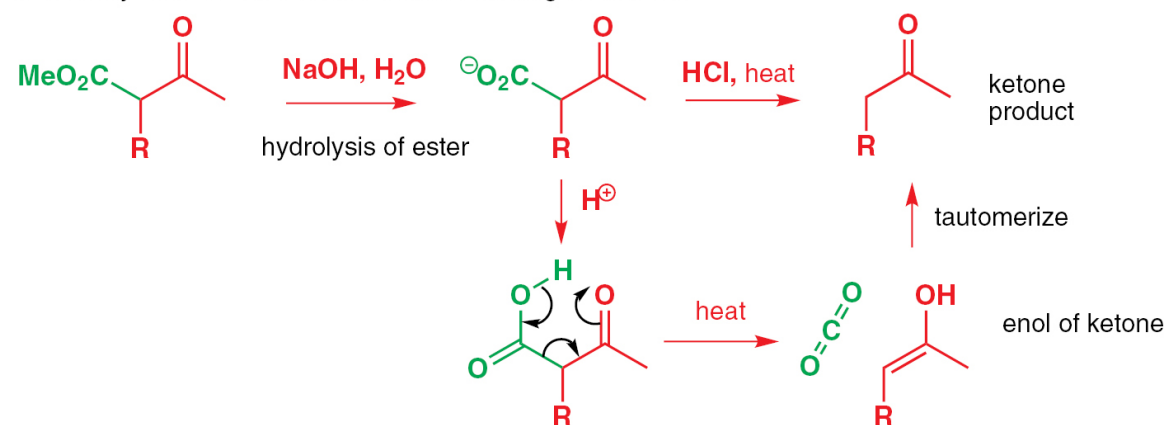


Hidrogênio- α

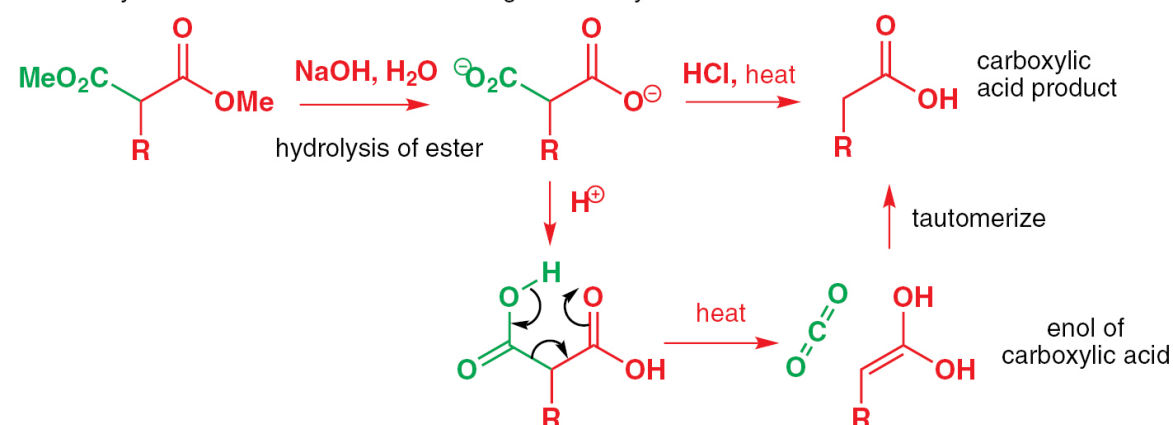
Reações envolvendo enóis e enolatos

- É comum ocorrer descarboxilação após a hidrólise do éster.

decarboxylation of acetoacetate derivatives to give ketones



decarboxylation of malonate derivatives to give carboxylic acids

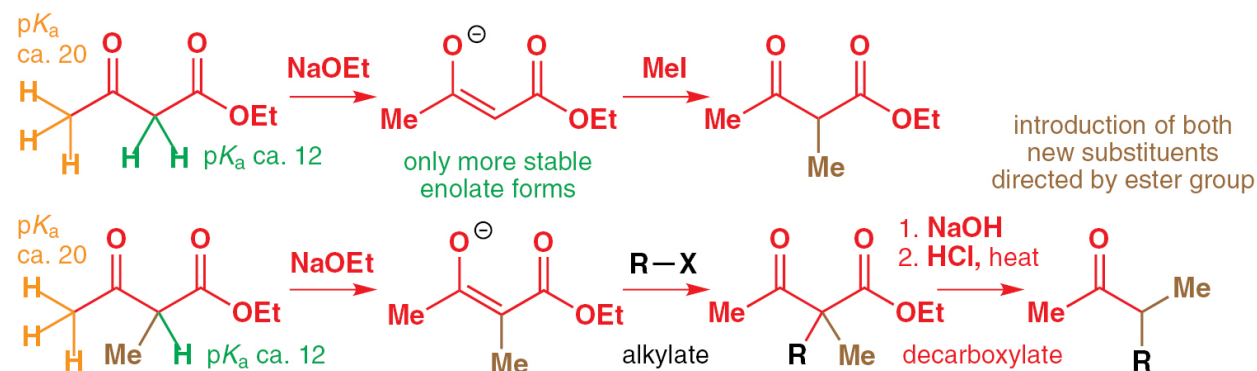




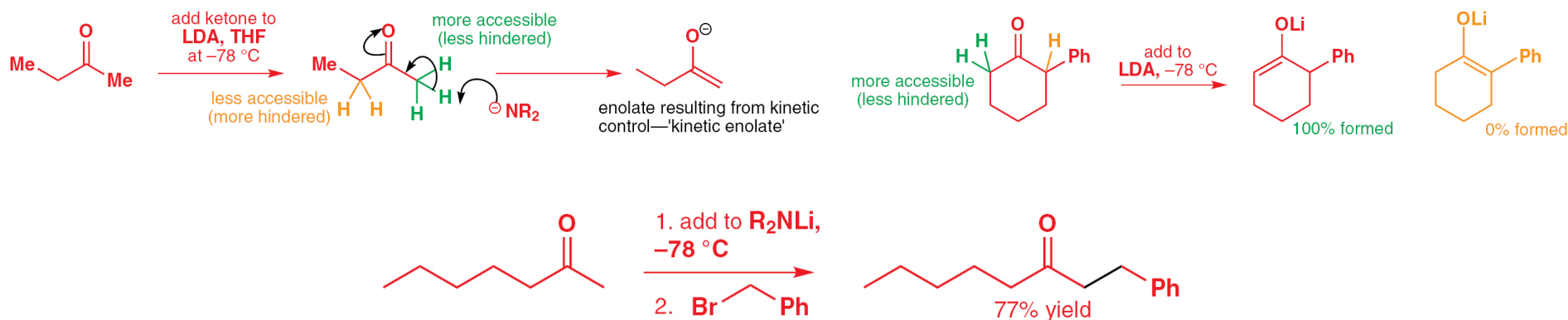
Hidrogênio- α

Reações envolvendo enóis e enolatos

- Quando há diferença muito grande de pK_a e utiliza-se uma base fraca, somente o produto termodinâmico é formado.



- A formação de enolatos de cetonas pode estar sob controle cinético vs. termodinâmico.

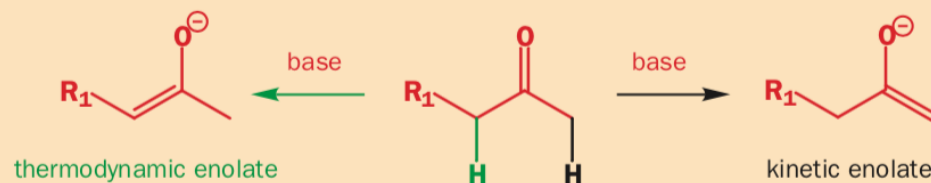




Reações envolvendo enóis e enolatos

- Resumo de enóis termodinâmicos e cinéticos.

● Regioselective formation of enolates from ketones



Thermodynamic enolates are:

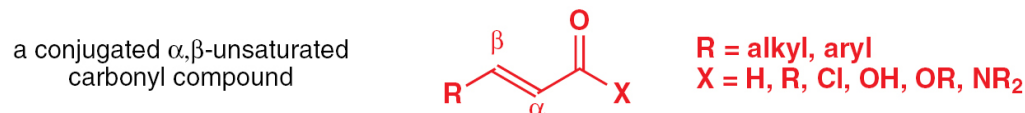
- more substituted
- more stable
- favoured by excess ketone, high temperature, long reaction time

Kinetic enolates are:

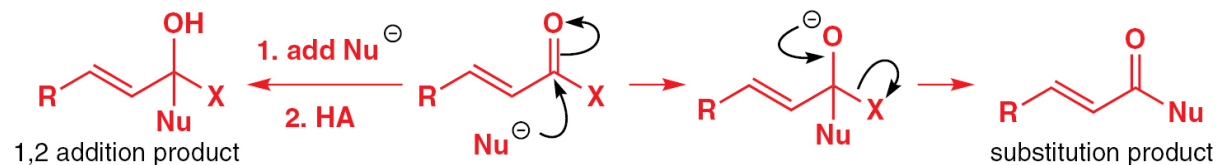
- less substituted
- less stable
- favoured by strong, hindered base, low temperature, short reaction time

Adição direta e indireta (conjugada)

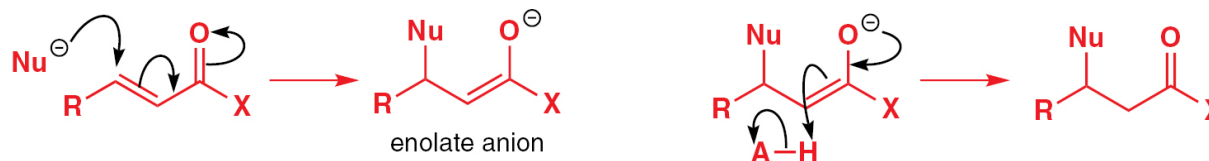
- Compostos α,β -insaturados podem reagir com nucleófilos via adição direta (também chamada 1,2) ou indireta (também chamada 1,4 ou conjugada).



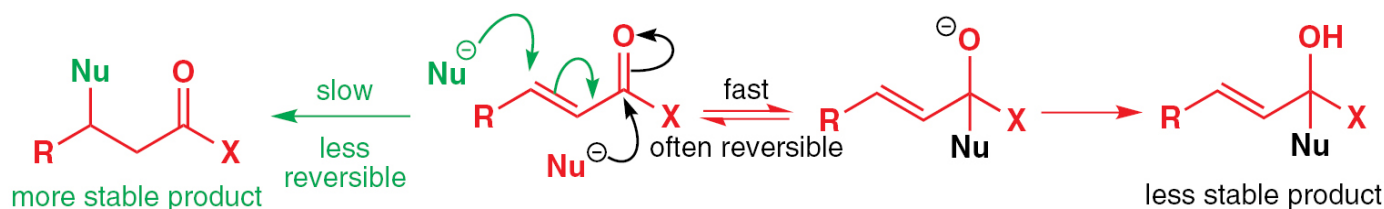
- Adição direta.



- Adição indireta.



- A adição direta resulta no produto cinético e a indireta, no termodinâmico.

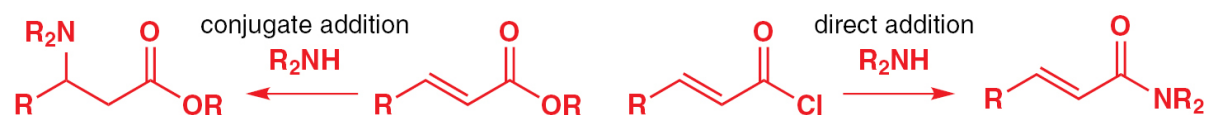




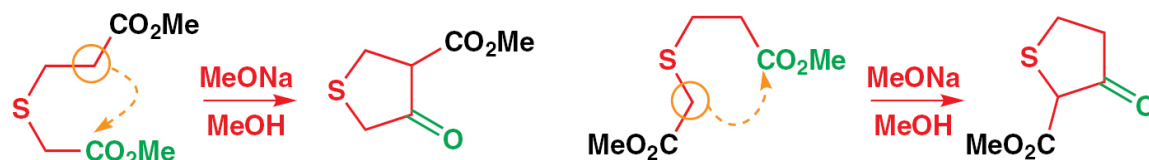
Hidrogênio- α

Adição direta e indireta (conjugada)

- Grupos de aldeídos e cloretos de ácido, por serem mais eletrofílicos que a dupla, tendem a reagir via adição direta. Já ésteres e cetonas tendem a reagir via adição indireta.



- Por fim, nucleófilos fortes e com carga pronunciada (Grignard, MeLi) tendem a atacar a carbonila. Enquanto nucleófilos mais fracos (tióis), com carga mais dispersa, tendem a atacar a dupla.

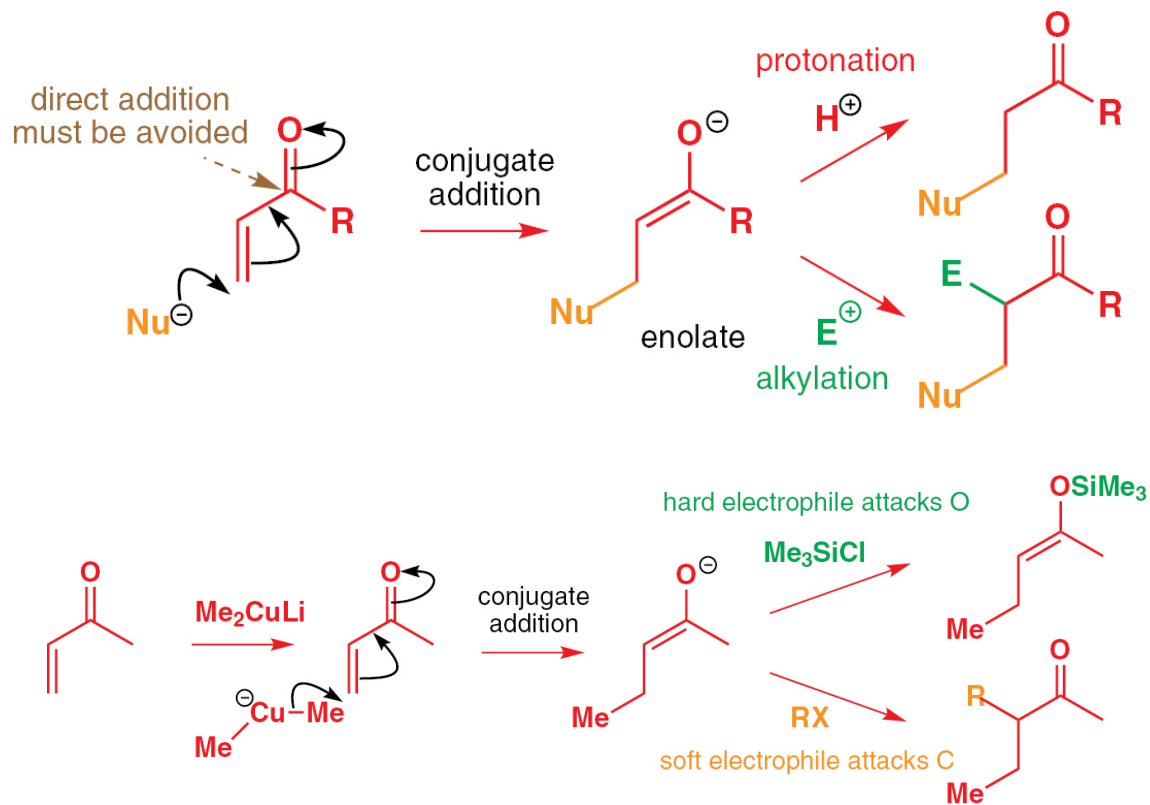




Hidrogênio- α

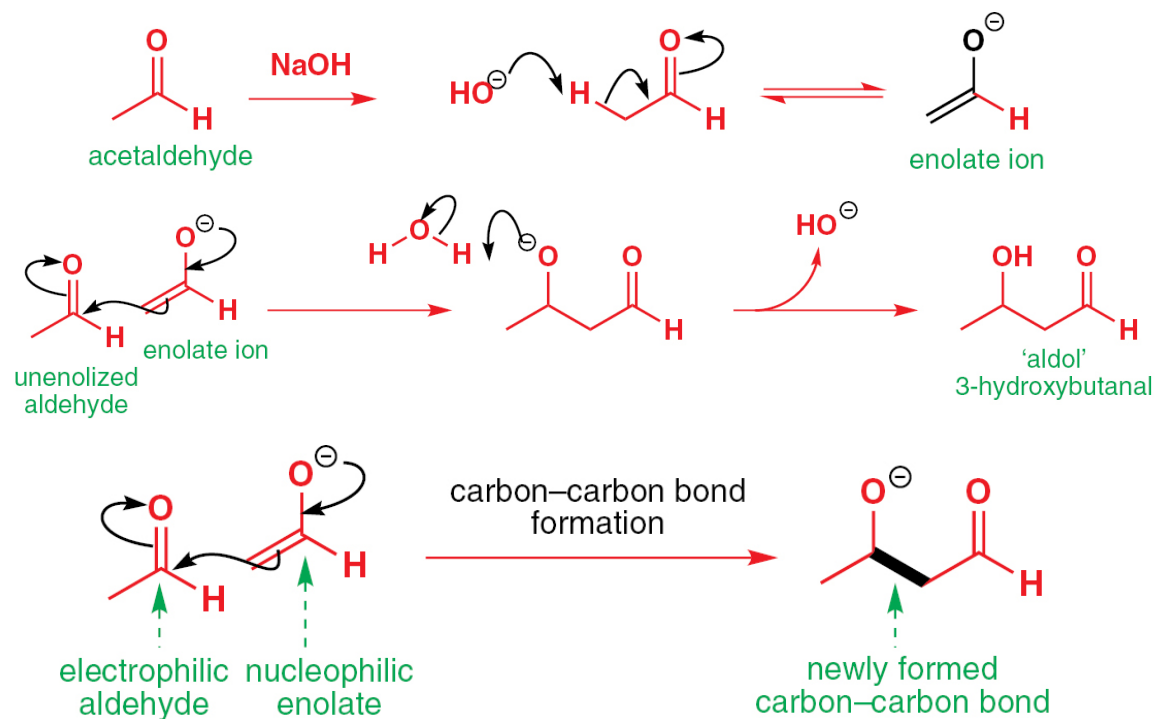
Adição direta e indireta (conjugada)

- Alquilação de compostos α,β -insaturados.



Reações Aldol

- Em uma condensação aldólica ou reação aldol, o enolato formado a partir de um composto com hidrogênio- α condensa com a sua forma ceto.

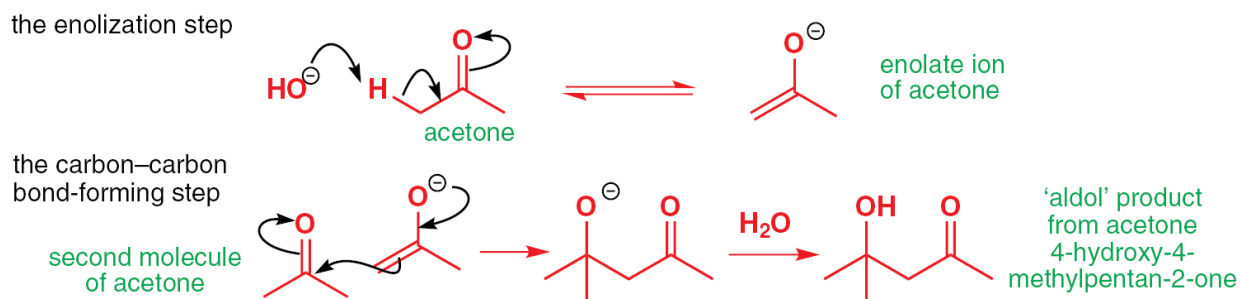




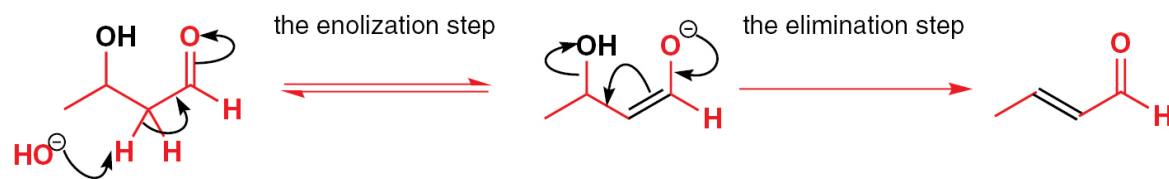
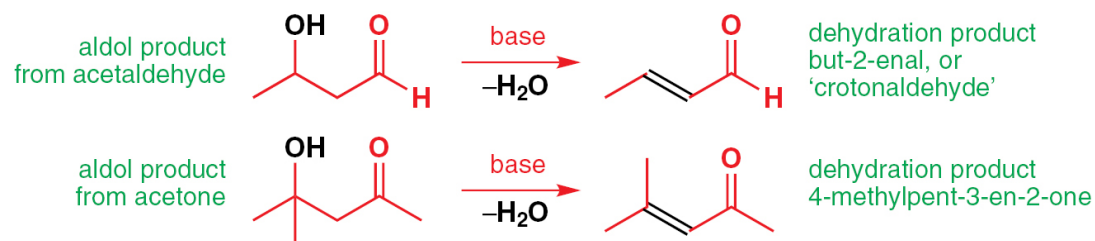
Hidrogênio- α

Reações Aldol

- Em uma condensação aldólica ou reação aldol, o enolato formado a partir de um composto com hidrogênio- α condensa com a sua forma ceto.



- O produto de condensação, uma β -hidróxi-cetona ou um β -hidróxi-aldeído, pode perder água, via $E1_{CB}$, dando um composto α,β -insaturado.

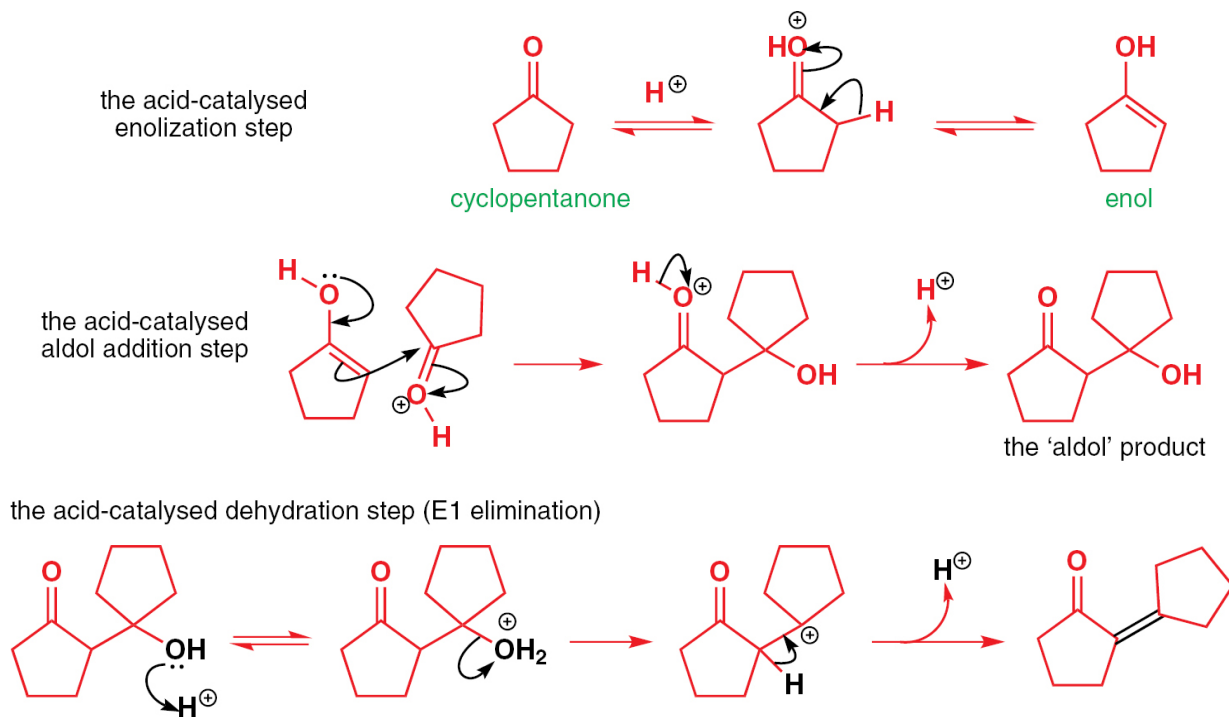




Hidrogênio- α

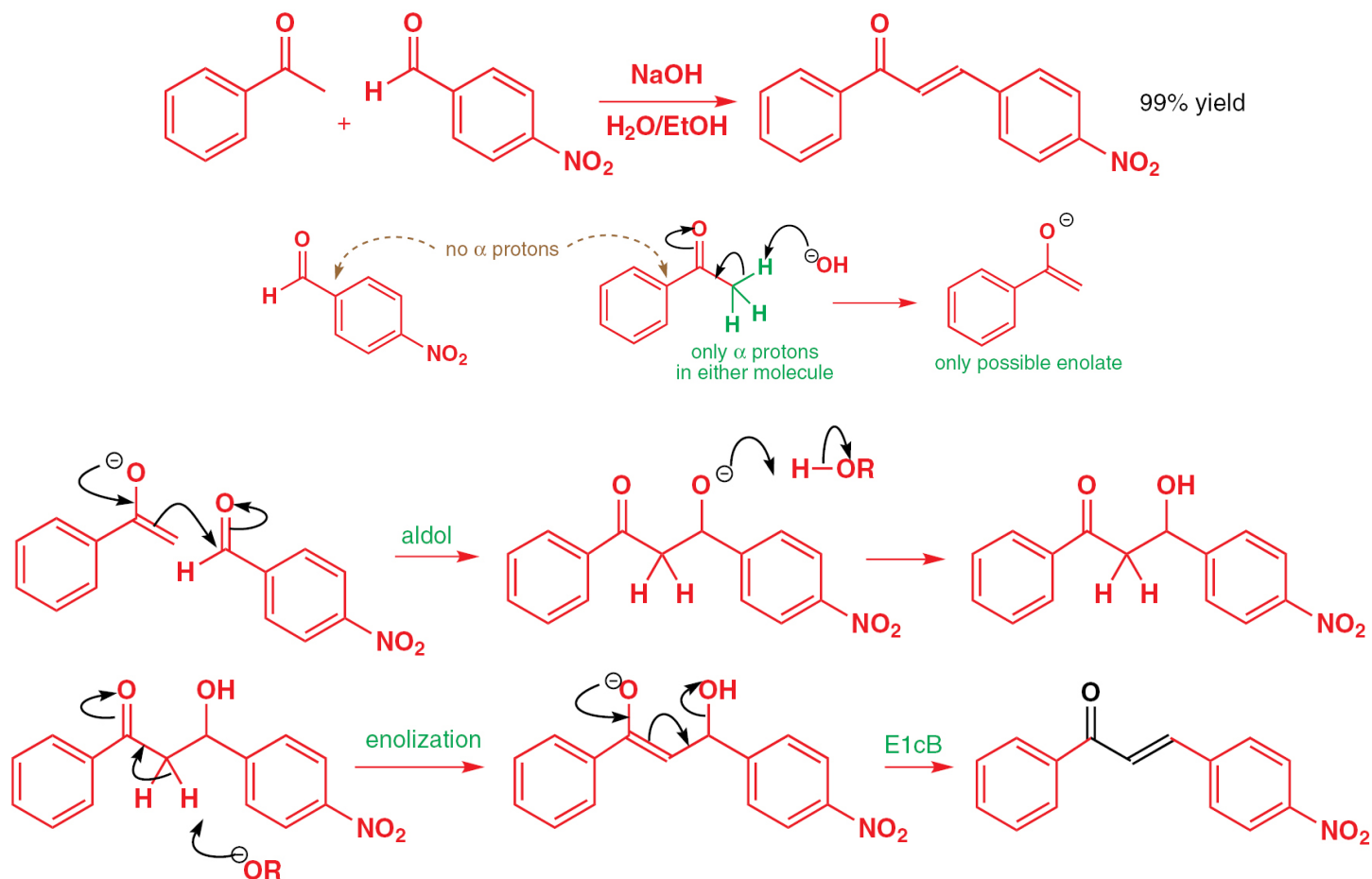
Reações Aldol

- A condensação aldólica pode ocorrer catalisada por ácido. Podendo ocorrer perda de água via E1.



Reações Aldol

- Na presença de dois compostos carbonílicos pode acontecer reação cruzada.





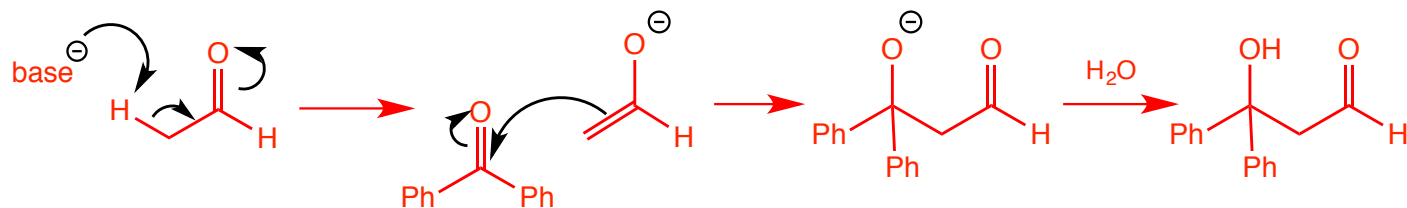
Hidrogênio- α

Reações Aldol

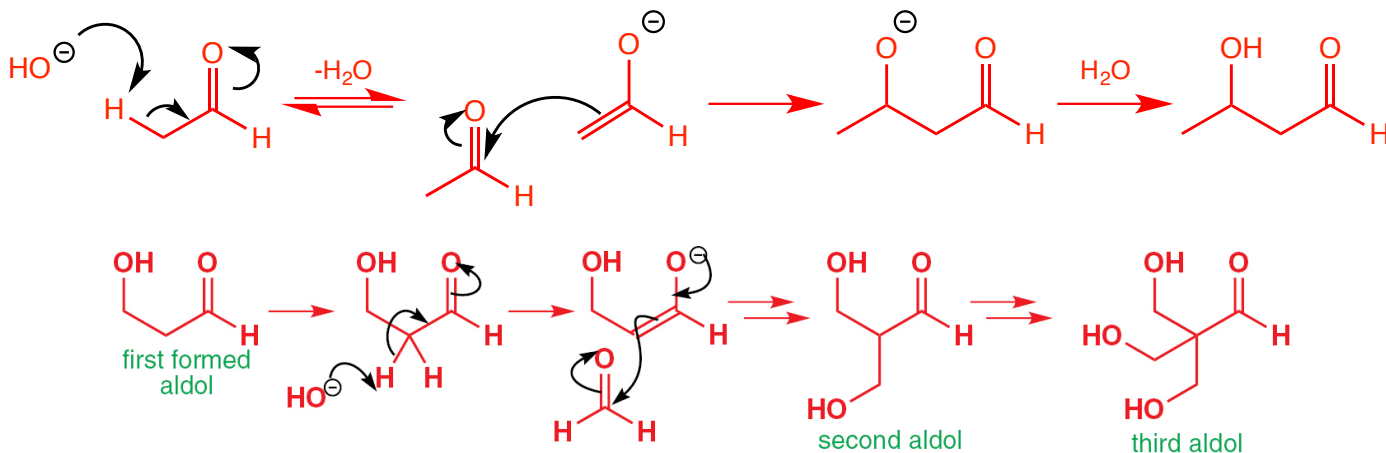
- Na presença de dois compostos carbonílicos pode acontecer reação cruzada. Tudo depende da base utilizada.



- O uso de uma base forte, como LDA ou n-BuLi favorece a reação com a cetona.



- O uso de uma base fraca, como HO^- favorece a autocondensação.

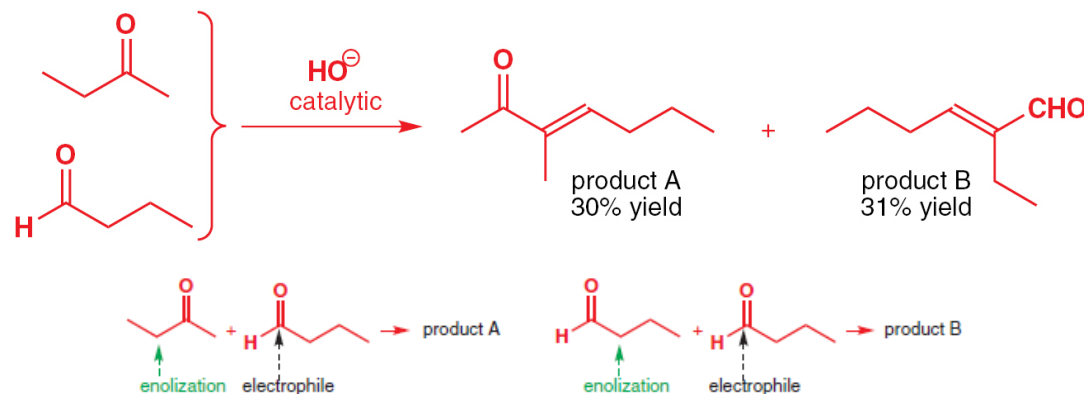




Hidrogênio- α

Reações Aldol

- Mistura de dois compostos carbonílicos com hidrogênio- α pode levar a formação de vários produtos de condensação.

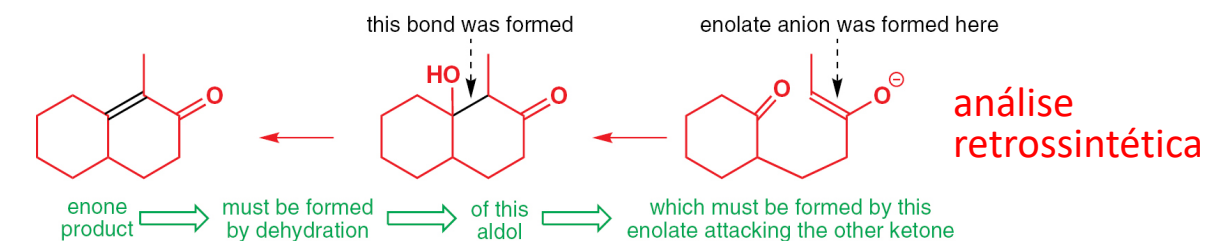
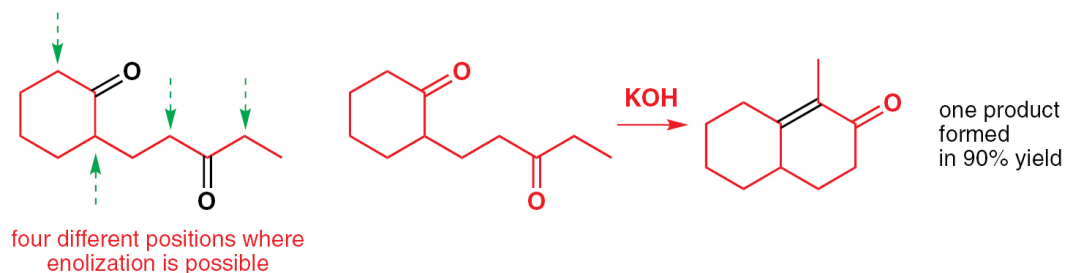
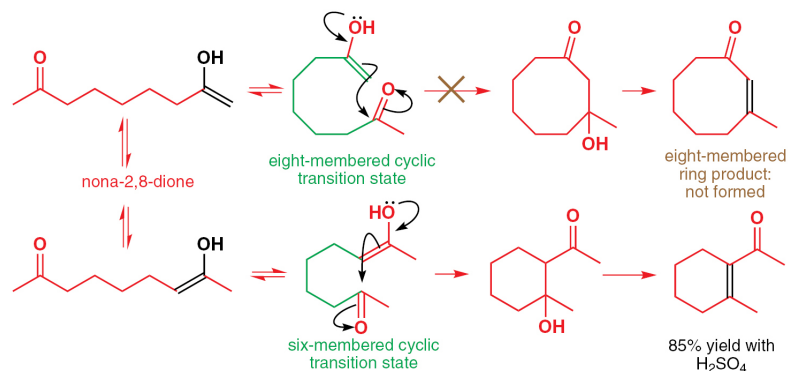
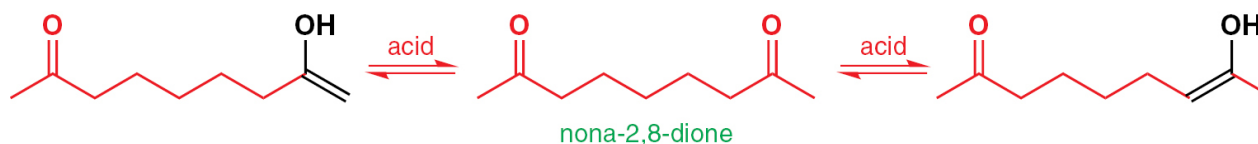




Hidrogênio- α

Reações Aldol

- Condensações aldólicas são úteis para preparar compostos cíclicos.

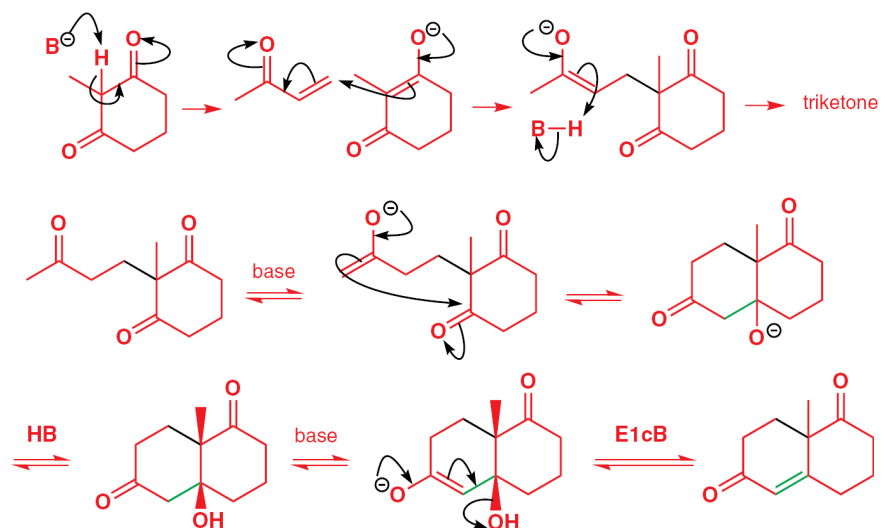
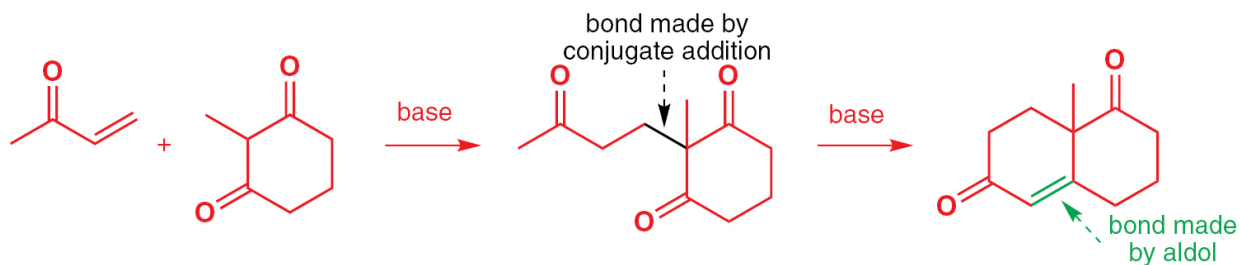




Hidrogênio- α

Reações Aldol

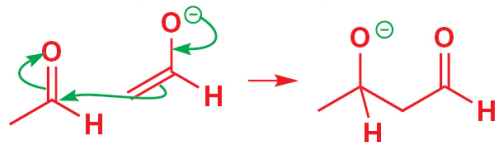
- Anelação de Robinson.



Condensação de Claisen

- Quando se usam ésteres com hidrogênio- α a reação é conhecida como condensação de Claisen.

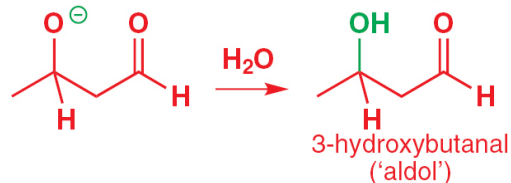
the aldol step with acetaldehyde



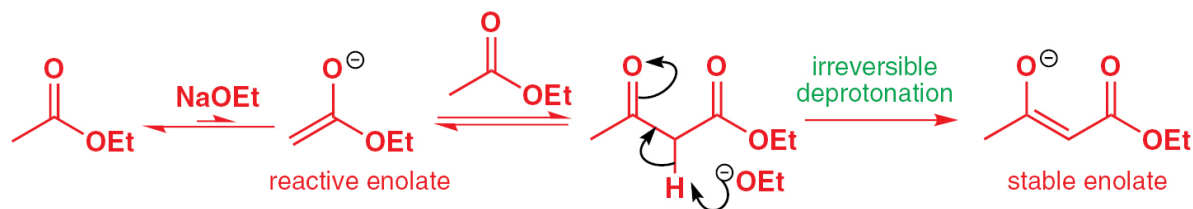
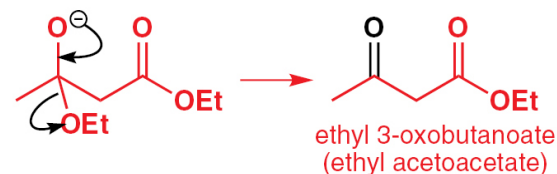
the 'aldol' step with ethyl acetate



completion of the aldol with acetaldehyde



the Claisen condensation with ethyl acetate



the complete Claisen ester condensation

