

Derivados carbonilados α,β -Insaturados



Os compostos carbonilados α,β -insaturados, possuem uma ligação dupla conjugada com a carbonila, ou seja, entre os carbonos α e β à carbonila.

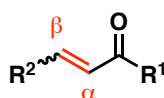
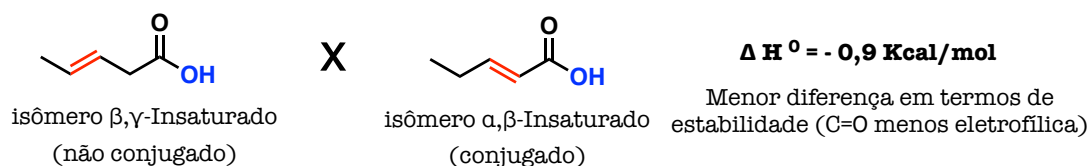
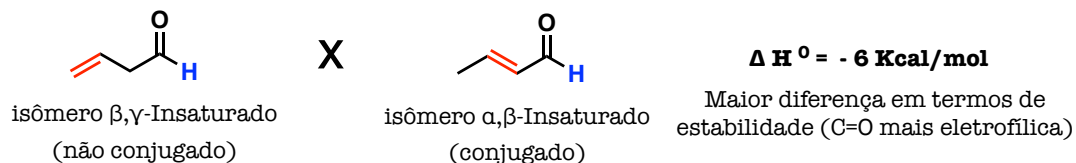


Figura genérica de um composto carbonilado α,β -insaturado

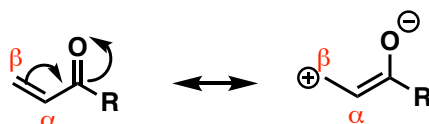
Esse tipo de composto pode ser obtido por uma série de reações como: Adição aldólica seguido de desidratação; Reação de Knoevenagel, Reação de Mannich seguido de reação S_N2 com amina e eliminação E_{1CB} em meio básico; Reação de Wittig utilizando uma ilida contendo grupo carbonílico; dentre outras. Triplas ligações também podem ser produzidas conjugadas à carbonila, por exemplo, através de desprotonação de um acetileno terminal e reação com um β -halocarbonilado. Todos esses métodos de síntese foram vistos em materiais próprios, em caso de dúvidas eles podem ser consultados.

Quando a ligação múltipla C-C está conjugada com o grupo carbonila, que é um grupo retirador através de efeito mesomérico, o composto é mais estável do que quando a ligação múltipla não estiver conjugada. No exemplo abaixo, observa-se a diferença de estabilidade para compostos contendo a dupla ligação entre os carbonos β e γ (ou seja, dupla não conjugada à carbonila) e compostos com a dupla entre os carbonos α e β (ou seja, dupla conjugada à carbonila). Quanto maior o

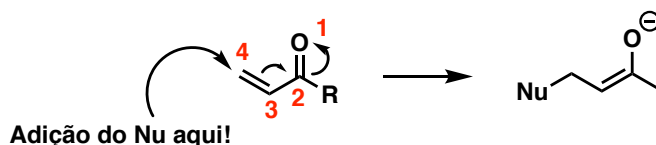
poder retirador da carbonila (quanto mais eletrofílica), maior é a diferença de estabilidade entre um composto com a dupla conjugada e outro similar, porém sem essa conjugação.



Sobre a reatividade de compostos carbonilados α,β -insaturados, eles são eletrofílicos em duas posições: Na própria carbonila, como já foi visto em outros assuntos relacionados e, na posição β . Essa eletrofílicidade na posição β pode ser observada pela segunda estrutura de ressonância desenhada abaixo.

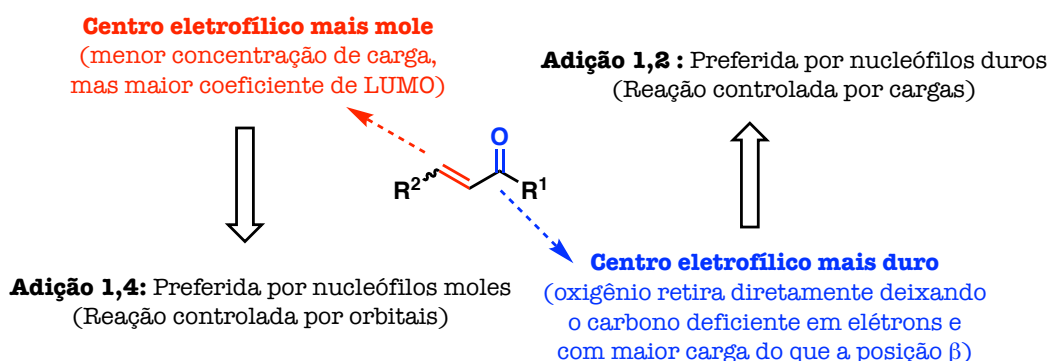


Sendo assim, um nucleófilo pode atacar a posição β , também chamada de posição 4, levando, primeiramente, a formação de um enolato. Essa reação é chamada **Adição 1,4, Adição Conjugada ou Adição de Michael**. É conhecida como reação de Michael, em homenagem ao seu descobridor, Arthur Michael (1887).



ATENÇÃO: a numeração de 1 a 4 não representa, necessariamente, a numeração da nomenclatura IUPAC. Ela está somente ajudando a localizar os átomos eletrofílicos que podem ser o carbono 4 ou o carbono 2. Quando o ataque do nucleófilo ocorre no carbono β (ou carbono 4) diz-se que a adição foi do tipo 1,4 ou conjugada. Se a adição ocorre no carbono da carbonila (ou carbono 2), é uma adição 1,2 ou adição à carbonila.

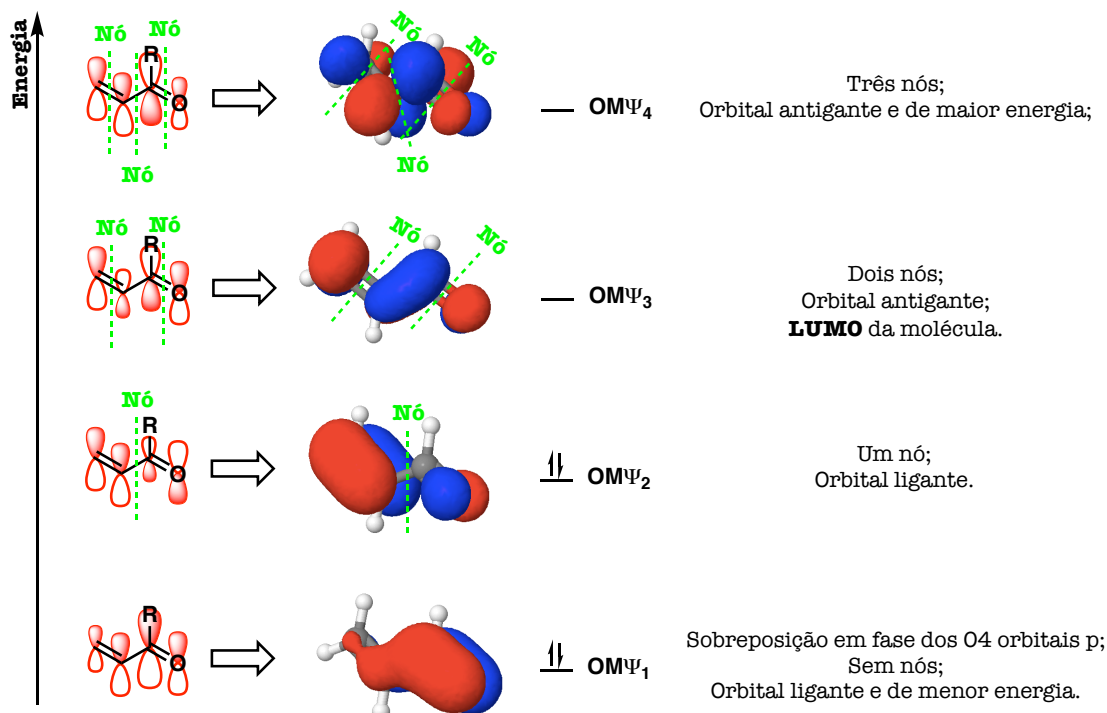
Como existe mais do que um centro eletrofílico na molécula, o nucleófilo pode atacar na carbonila ou na posição 4. Onde ele atacará depende, dentre outros fatores, da natureza do nucleófilo. Nucleófilos mais duros, preferem atacar a carbonila, que é o centro eletrofílico mais duro, ou seja, com maior carga concentrada. Enquanto que nucleófilos mais moles, preferem atacar na posição β , que é o centro eletrofílico mais mole, com menor carga concentrada.



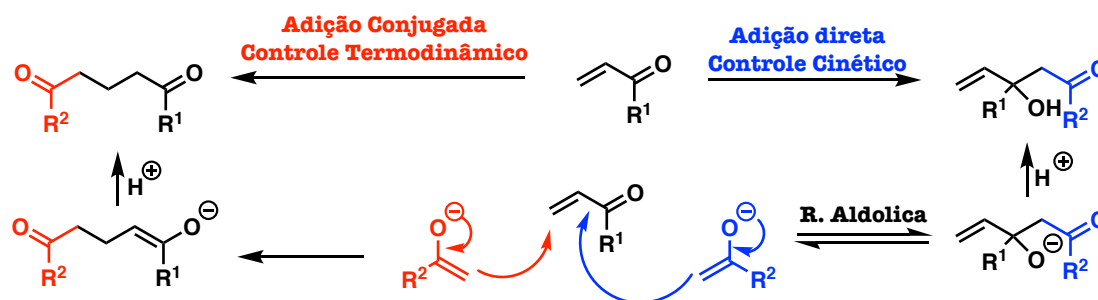
As reações controladas por cargas, ou seja, entre espécies mais duras, ocorrem na carbonila. Já reações controladas por orbitais, entre espécies mais moles, ocorrem no carbono β . Isso ocorre, pois o LUMO do sistema conjugado, o $OM\Psi_3$, tem maior coeficiente no átomo de carbono β , ou seja, é maior nesse átomo, refletindo a estrutura de ressonância que contém a carga positiva nesse átomo.

Abaixo, podem ser observados os orbitais moleculares Ψ para um sistema conjugado contendo uma carbonila e uma dupla ligação. São quatro orbitais p na sequência e, portanto, quatro OMs Ψ formados. Um sem nó ($OM\Psi_1$, de menor energia), um com um nó ($OM\Psi_2$), o LUMO com dois nós ($OM\Psi_3$) e, por fim, o de maior energia com três nós ($OM\Psi_4$). São quatro os elétrons a serem alocados nesses orbitais, os dois elétrons da

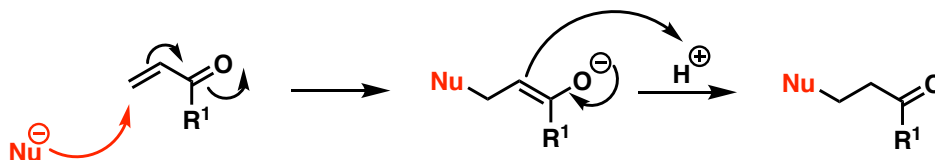
C=O e os dois da C=C. Esses elétrons ficam nos dois orbitais de menor energia, $OM\Psi_1$ e $OM\Psi_2$.



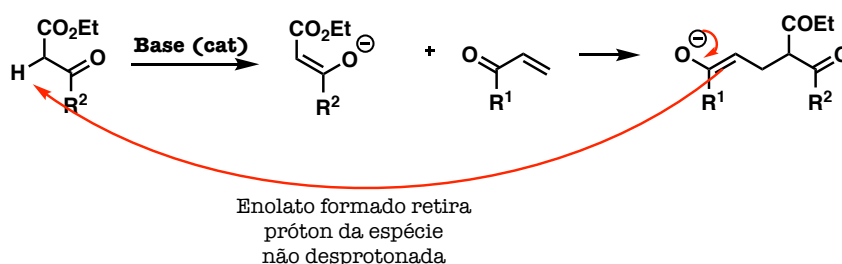
O produto formado a partir do ataque à carbonila é o produto sob controle cinético. Ou seja, formado mais rapidamente, através de um ET de menor energia, mas menos estável do que o outro produto. O produto formado a partir do ataque na posição β é o produto formado sob controle termodinâmico. Ou seja, formando mais lentamente, através de ET de maior energia, porém mais estável do que o produto anterior. O produto de ataque na posição 4 é mais estável devido ao maior afastamento estereo dos grupos.



Quando o nucleófilo ataca a posição β , ataca, conforme já falado, no LUMO ($OM\psi_3$), rompendo a ligação π . Isso gera um enolato no meio. Esse enolato pode ser protonado ao composto carbonílico correspondente ou pode atacar outro eletrófilo presente no meio.

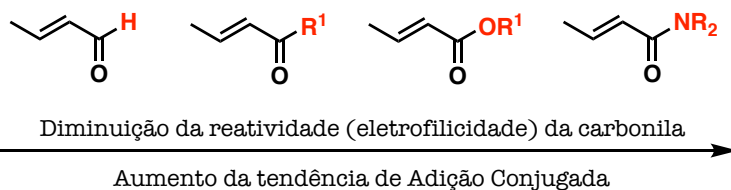


Caso o nucleófilo de uma adição conjugada seja um enolato, apenas de quantidade catalítica de base é necessária. Isso ocorre, pois o enolato formado através do ataque na posição β pode ser protonado por uma molécula de reagente (composto carbonílico íntegro), gerando outro enolato que ataca 1,4. O equilíbrio, incluindo o produto aldólico, pode ser forçado ao produto de adição 1,4 que é mais estável.



1. O aceptor de Michael: o composto α,β -insaturado

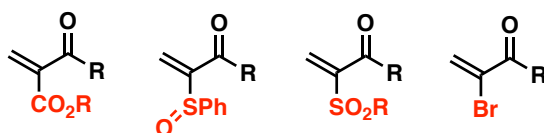
Não é somente o nucleófilo que afeta a seletividade de uma reação com um composto α,β -insaturado. A carbonila (ou outro grupo retirador) conjugada com a dupla também pode influenciar na reatividade e na seletividade da reação. Compostos contendo grupos carbonilas mais eletrofílicos levam a maior competição da adição na carbonila. Enquanto compostos contendo carbonilas menos reativas, levam a um favorecimento da adição conjugada.



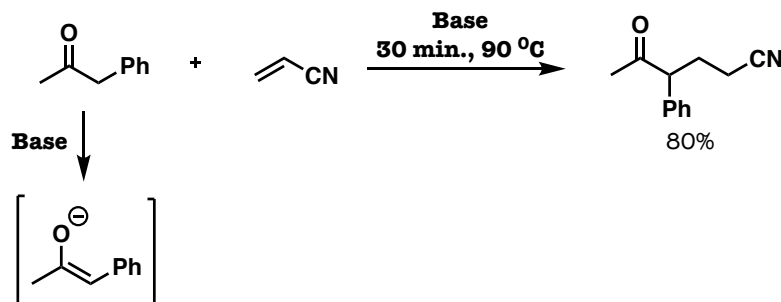
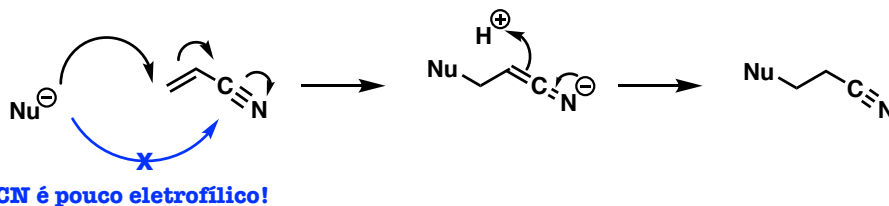
O impedimento estérico da carbonila é outro fator a ser observado e, carbonilas mais impedidas estereicamente podem favorecer a adição β . Por outro lado, o impedimento estérico da posição β pode afetar contrariamente a distribuição dos produtos da reação, pois dificulta o ataque de um nucleófilo no carbono β . Abaixo podem ser observados exemplos de compostos α,β -insaturados que podem levar a bons resultados de adição conjugada, por possuírem pouco impedimento estérico na posição β .



Grupos retiradores extra podem facilitar a adição na posição 4. Os exemplos abaixo possuem, destacados em vermelho, grupos retiradores extra que retiram por efeito mesomérico ou indutivo, aumentando a reatividade da posição β .

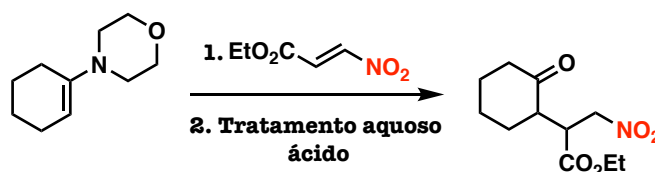


Além do grupo carbonila, outros grupos retiradores mesoméricos podem estar conjugados com a dupla C=C. Compostos conjugados contendo o grupo ciano, por exemplo, não são muito eletrofilicos e, não competem com a adição conjugada. Sendo assim, a adição na posição 4 é favorecida.



Compostos conjugados ao grupo nitro também levam eficientemente ao produto de adição 1,4. O grupo nitro é um grupo retirador mais forte do que os grupos contendo carbonilas, mas é menos eletrofílico.

Abaixo pode ser observado um exemplo onde o composto α,β -insaturado possui dois grupos retiradores, um em cada ponta da dupla. A posição mais eletrofílica da dupla é a que está β ao grupo retirador mais forte, nesse caso, o grupo nitro. O nucleófilo utilizado foi uma enamina que, depois de utilizada, foi convertida em cetona.

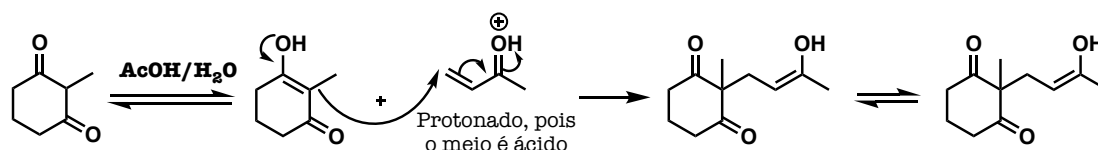


Observação: Quando **um grupo diferente da carbonila** está conjugado à dupla ligação e ocorre o ataque na posição β , o mais correto é não chamar essa adição de Adição de Michael, mas sim **tipo Michael**. Somente são nomeadas como Adição de Michael as adições conjugadas em sistemas carbonílicos.

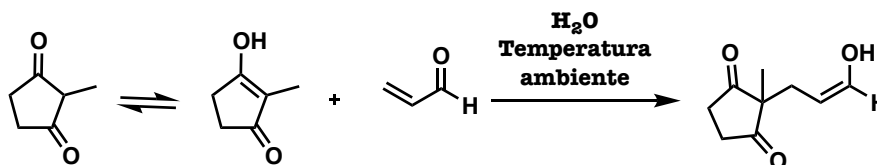
2. Enolatos, enóis, derivados e similares como nucleófilos e a quimiosseletividade

Enolatos são nucleófilos que, geralmente, atacam utilizando o carbono como átomo nucleofílico. No entanto, possuem a carga dividida entre carbono e oxigênio. Como a carga está deslocalizada, é um nucleófilo relativamente mole. Para enolatos simples, o metal que é o contra-íon pode influenciar a seletividade. Enolatos contendo lítio como contra-íons, podem preferir o ataque na carbonila. Devido a forte ligação O-Li, o controle termodinâmico (o equilíbrio) é desfavorecido. No entanto, enolatos de potássio ou sódio favorecem a adição 1,4. Claro que os outros fatores já citados devem ser observados para prever a seletividade e, não somente a dureza do nucleófilo.

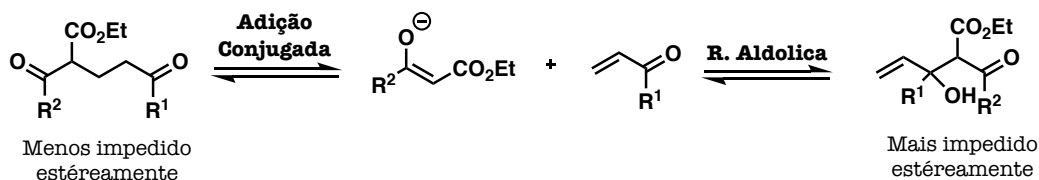
Quando comparados aos enolatos, enóis são nucleófilos mais moles, pois são neutros. Dessa maneira, favorecem a adição 1,4. O meio ácido garante a formação do enol no meio.



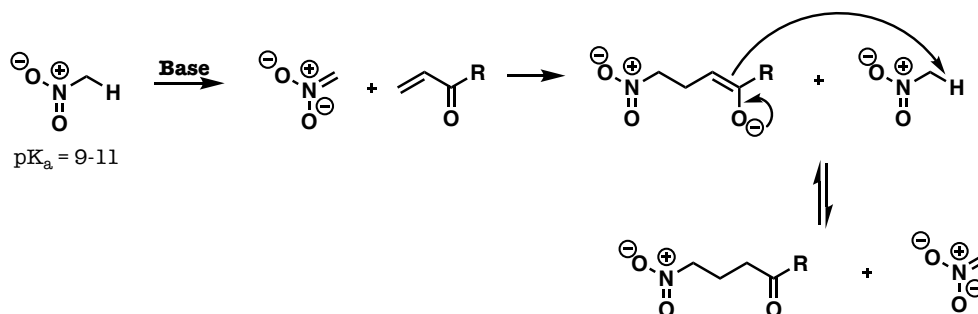
Até mesmo quando a carbonila é de aldeído (carbonila bastante eletrofílica), o controle termodinâmico favorece adição 1,4 tendo **enol** como nucleófilo.



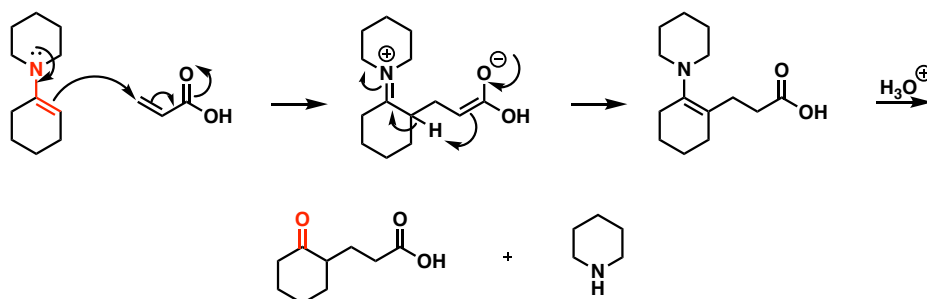
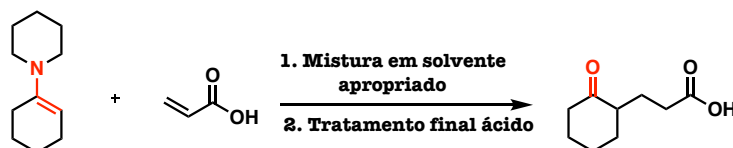
Enolatos (e enóis também) derivados de compostos dicarbonílicos são consideravelmente mais moles do que enolatos (e enóis) simples. Ocorre, portanto, um favorecimento à adição 1,4. Um exemplo pode ser observado abaixo.



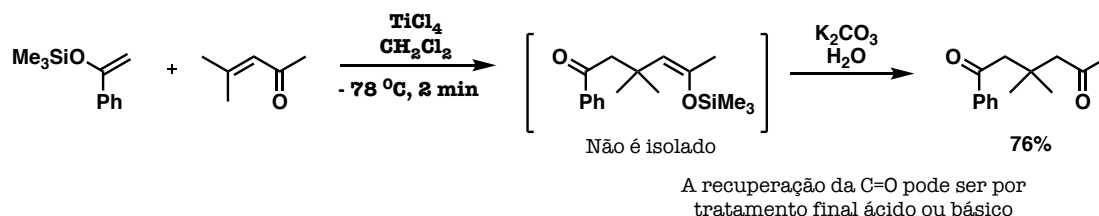
Grupos nitro são grupos retiradores de elétrons (GREs) mais fortes do que o grupo carbonila. A abstração do H α a si é facilitada devido a maior acidez, novamente comparando com compostos carbonilados. O ânion gerado é mais mole, por ser mais estabilizado, e também favorece a adição 1,4.



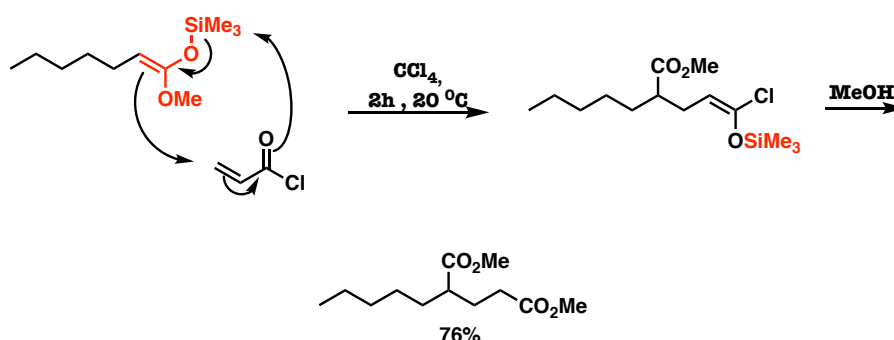
Enaminas são outro exemplo de nucleófilos moles e, podem ser usados para garantir a adição conjugada.



O mesmo acontece com silil enóis éteres. Esses nucleófilos levam somente ao ataque na posição 4, mesmo quando essa estiver um pouco mais impedida estereicamente.



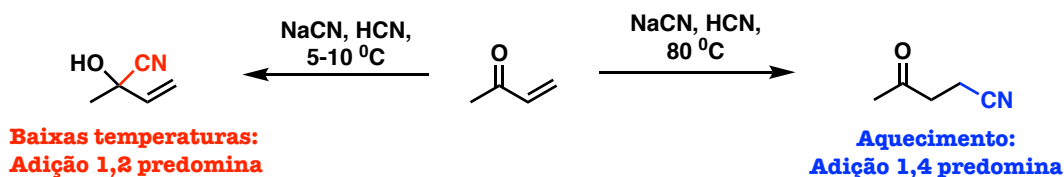
Silil acetais, são mais nucleofílicos do que o correspondente silil enól éter e, podem reagir sem catálise por ácido de Lewis. Mesmo assim, são moles o suficiente para levar a adição conjugada, mesmo que o composto conjugado tiver uma carbonila muito reativa como de cloreto de ácido.



3. Outros nucleófilos

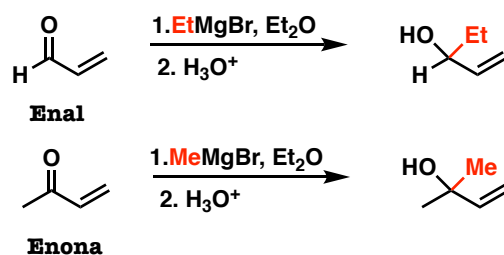
O **ion cianeto** adiciona-se em adição à carbonila a baixas temperaturas, sob controle cinético. O favorecimento de adição 1,2 se deve ao fato de o cianeto ser um nucleófilo duro. A baixas temperaturas, a etapa de adição é irreversível e, o produto majoritário é o de adição 1,2. Entretanto, a temperaturas mais altas, a etapa fica reversível (o cianeto é um GA moderado, pK_a HCN 9,1) e o produto termodinâmico predomina. Sendo assim, a altas temperaturas e com longos tempos reacionais, a preferência é a adição 1,4.

Os reagentes de escolha para essas adições podem ser NaCN ou KCN na presença de HCN ou AcOH.

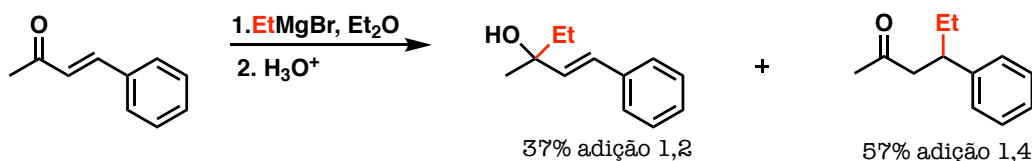


A reação de adição de um íon cianeto é útil, pois aumenta em uma unidade a cadeia carbônica em sistemas conjugados. A velocidade da reação é proporcional a quantidade de cianeto no meio.

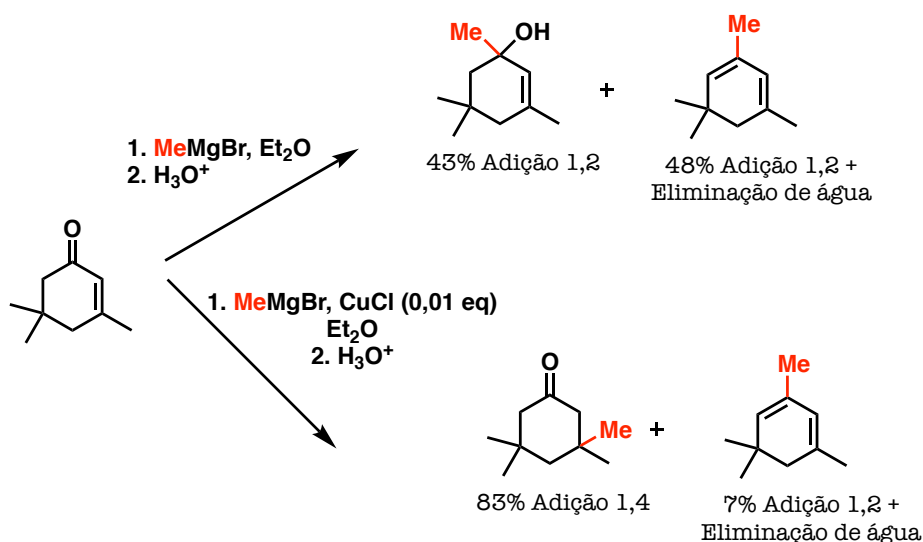
Outro exemplo de nucleófilos que são bastante comuns em síntese orgânica são os organometálicos. **Organometálicos**, como os contendo lítio ou magnésio, adicionam-se preferencialmente na carbonila, por serem nucleófilos mais duros. Como são péssimos grupos abandonadores, a adição é irreversível.



No entanto, quando enonas estão conjugadas a um anel aromático, pode haver mistura de produto 1,2 e 1,4.



A seletividade é invertida em favor da adição 1,4 quando um sal de cobre(I) é adicionado ao meio.



O que ocorre nesse caso é uma reação de transmetalização *in situ*, que transforma o reagente de Grignard em um reagente organocobre.

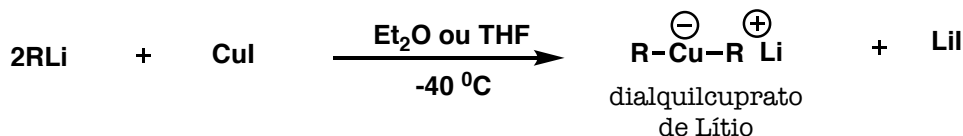


Os reagentes de cobre são mais moles do que os de magnésio e, adicionam-se no eletrófilo mais mole, a dupla ligação C-C. Uma vez que adição ocorra, forma-se um enolato. O metal que fica como contra-íon desse enolato é o magnésio, pois o oxigênio prefere metais mais duros. Sendo assim, o cobre fica livre no meio e pode realizar transmetalização com outro equivalente de reagente de Grignard. Portanto, somente uma quantidade catalítica é requerida.

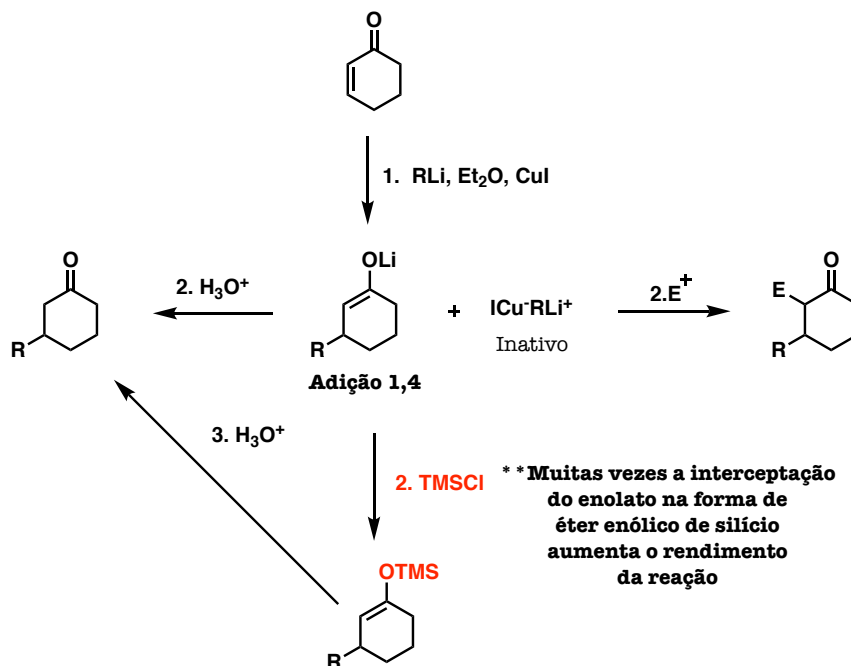
Reagentes organocobre são neutros e pouco reativos, só reagem pois o magnésio do meio ativa a carbonila. Se forem preparados externamente a reação, reagentes organocobre devem vir acompanhados de sais de metais, como ILi, para serem ativos.

Existem outros reagentes orgânicos de cobre que também levam a adição conjugada e são melhor entendidos. Um exemplo, é o resultado do tratamento de excesso de organolítio com um equivalente de um sal de cobre(I), como CuBr, em éter ou THF, a baixa temperatura. Os cupratos de lítio (R₂CuLi) são formados nessa reação e, não são estáveis, devendo ser utilizados imediatamente. Os cupratos de lítio são

reagentes carregados e mais reativos do que os reagentes organocobre.

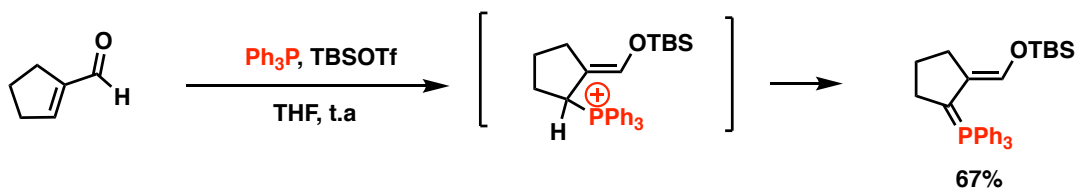
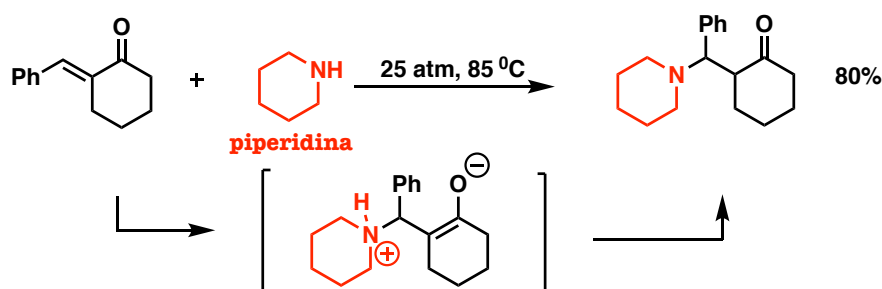
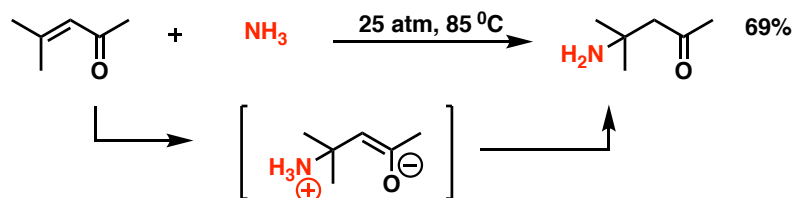


Após formado *in situ*, o cuprato se adiciona na posição β, gerando um enolato. O lítio fica como contra-íon desse enolato por ter maior afinidade pelo oxigênio. O cobre forma uma espécie inativa no meio, sendo assim quantidades equivalentes do sal de cobre devem ser utilizadas. Melhores resultados são obtidos quando cloreto de trimetilsilano é adicionado na reação. O silício reage com a carga negativa do intermediário formado por adição conjugada (enolato), levando a uma espécie (éter enólico de silício) que, leva ao composto carbonílico quando água é adicionada ao final da reação. No entanto, o enolato de lítio formado pode ser diretamente tratado com solução ácida, ou pode ser tratado com outro eletrófilo qualquer.



Nucleófilos centrados em heteroátomos também podem reagir

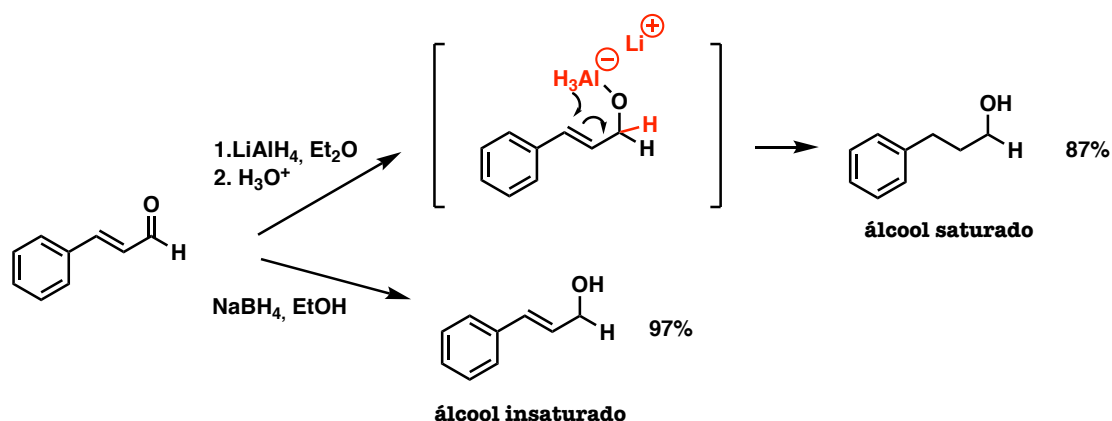
em adição 1,4. Geralmente, nucleófilos centrados em nitrogênio, enxofre e fósforo tem esse comportamento. Nucleófilos mais duros, no entanto, preferirão a posição 2.



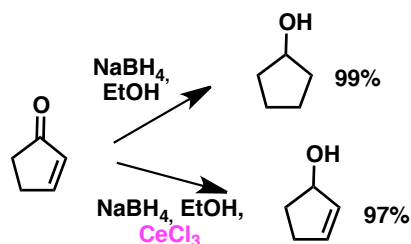
4. Nucleófilos redutores

A regioseletividade da redução depende da natureza do sistema insaturado, do agente redutor utilizado e das condições empregadas.

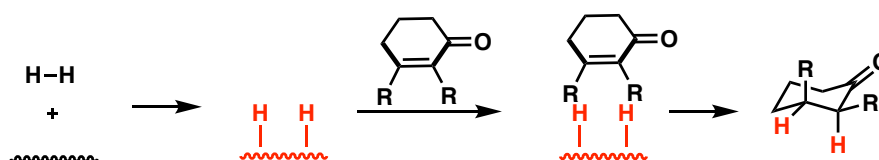
Os **Hidretos metálicos** podem reduzir a carbonila e a dupla $\text{C}=\text{C}$, levando ao álcool saturado. Hidretos mais reativos (LiAlH_4) levam ao álcool saturado sempre. A redução da carbonila ocorre primeiro e, depois, ocorre uma transferência de hidreto intramolecular. Hidretos menos reativos (NaBH_4), em sistemas em que a dupla permanece conjugada a outra parte da molécula, podem levar ao álcool insaturado. Lembrando que NaBH_4 só reduz carbonilas mais reativas (não reduz de ésteres, ácidos ou amidas, por exemplo).



A utilização de NaBH₄ na presença de haleto de cério (III), leva a redução exclusiva da carbonila, mesmo em sistemas que não permanecem conjugados após a redução. O Ce(III) coordena com a carbonila e a deixa o centro eletrofílico preferencial.

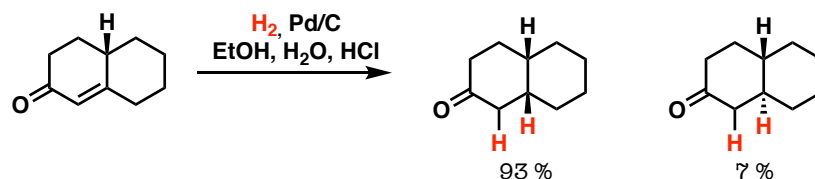


Através de **Hidrogenação catalítica**, sob condições controladas, pode-se reduzir somente a dupla ligação. A hidrogenação catalítica utiliza hidrogênio molecular e um catalisador metálico como Rh/C, Pd/C ou Pt/C. O catalisador cliva a ligação H-H, os hidrogênios são adsorvidos no metal e, depois, transferidos pelo mesmo lado da ligação dupla (Adição Sin).



A face menos impedida é a que recebe majoritariamente as novas ligações C-H, conforme pode ser observado no exemplo de redução do

biciclo abaixo.

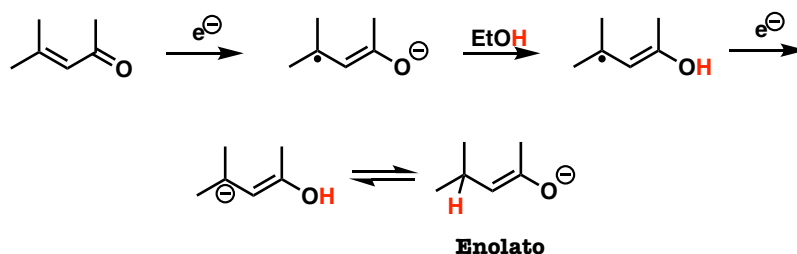
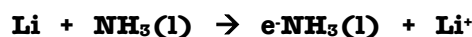


A carbonila pode também ser reduzida se pressões maiores forem utilizadas. No entanto, rendimentos altos são obtidos quando deseja-se reduzir somente a dupla.

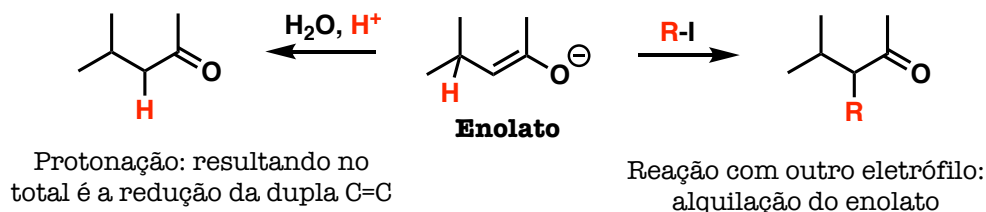
A **Redução com metal alcalino em amônia líquida na presença de álcoois** como fonte de próton, reduz somente a dupla. Essa metodologia de redução já foi vista brevemente em enolatos e é chamada **Redução de Birch**.

Se cetonas α,β -insaturadas forem submetidas a metodologia de Redução de Birch, levam a um enolato. A dupla C=C desse enolato fica para o lado onde estava a antiga C(α)=C(β), devido a forma de ocorrência do mecanismo.

Ocorre a perda de um elétron do metal para o meio. Após, ocorre uma transferência de um elétron para o composto α,β -insaturado, formando um ânion radical. Esse é protonado pelo álcool presente no meio e leva a um radical. Um segundo elétron é transferido, formando um ânion que tautomeriza ao enolato.

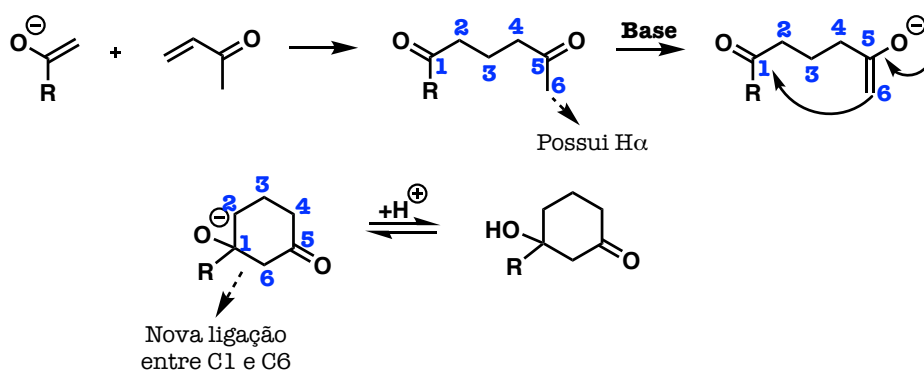


Se o enolato for tratado com meio prótico, por exemplo ácido, ocorre a redução da dupla. No entanto, se outro eletrófilo for adicionado ao meio, ocorre a reação do enolato como visto em material próprio.



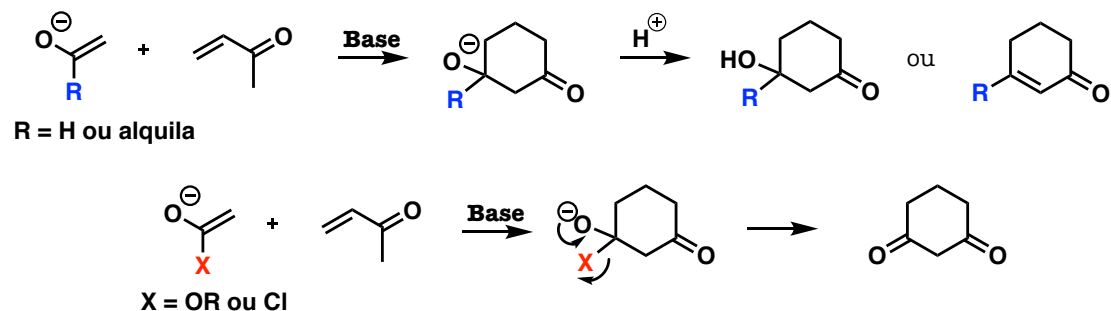
5. Produto de adição 1,4 pode sofrer ciclização

O produto formado após a adição 1,4 de um enolato a um composto α,β -insaturado e, a protonação do enolato formado, é um composto dicarbonílico. Como tal, pode sofrer condensação aldólica intramolecular. As condições reacionais para que ocorram reações aldólicas e adições 1,4 são muito similares. Mas para que ocorra a ciclização aldólica, o composto carbonílico α,β -insaturado, que sofre o ataque 1,4, deve ter pelo menos um $H\alpha$ (ou a outra carbonila presente deve ter) e a ciclização deve levar a um ciclo estável. Um exemplo do citado pode ser observado abaixo. A numeração em azul está presente para auxiliar no entendimento da ciclização.

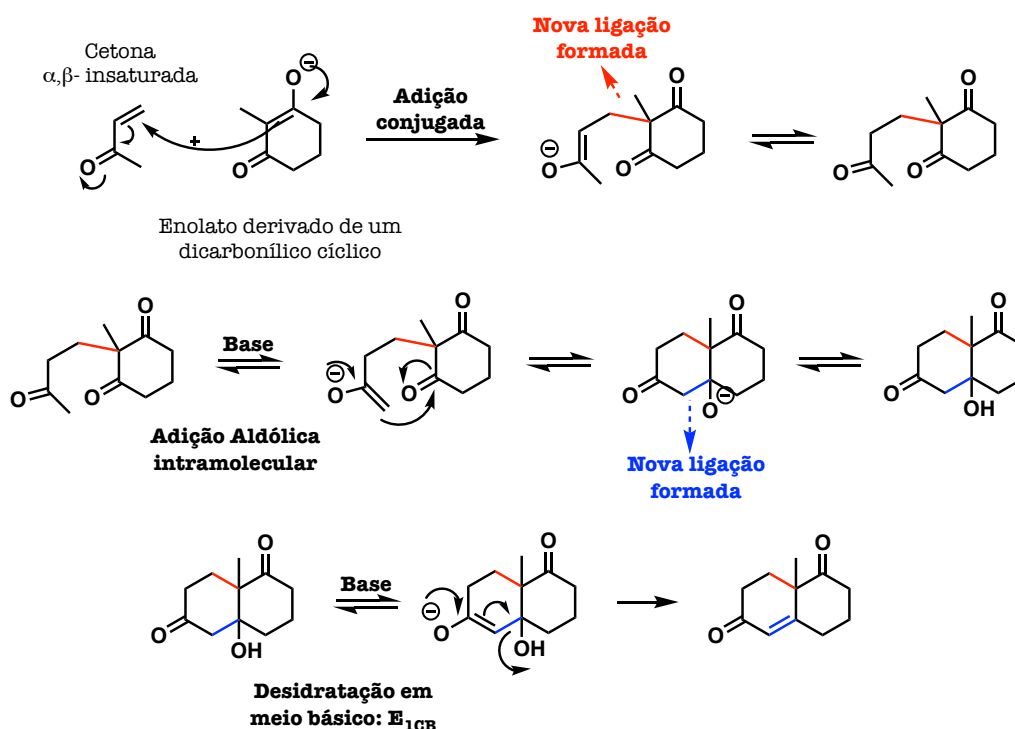


A natureza do substituinte da carbonila determina a estrutura final do produto de ciclização. **Cetonas e aldeídos**, não tem um GA típico e a carbonila não retorna. Existe ainda a possibilidade de o OH pode ser perdido em uma desidratação. Já **ésteres e cloretos de ácidos**, por

exemplo, tem a possibilidade de retorno da carbonila.

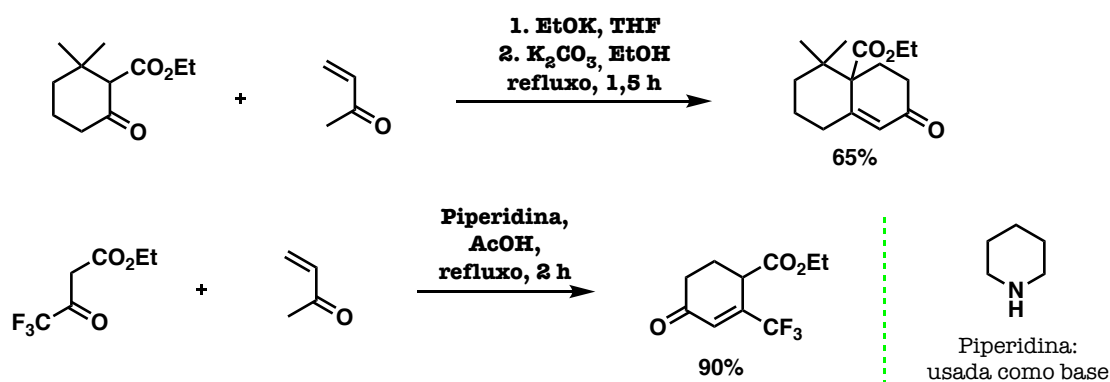


O processo total de adição 1,4 seguida de reação aldólica intramolecular é chamada de **Anelação de Robinson**. Essa metodologia é muito utilizada para a síntese de ciclos em sistemas esteroidais. O mecanismo completo pode ser observado abaixo.

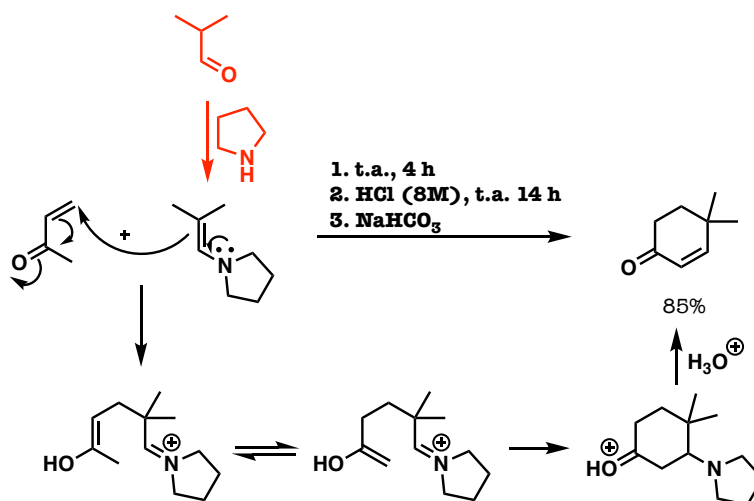


Na etapa de adição conjugada, o composto α,β -insaturado geralmente utilizado é a butenona (exemplos acima e abaixo) ou outra cetona que seja eficiente para essa etapa. Há uma variação de estrutura maior para o componente que enoliza. Compostos 1,3- dicarbonílicos são muito utilizados para esse fim, assim podem ser utilizadas bases mais

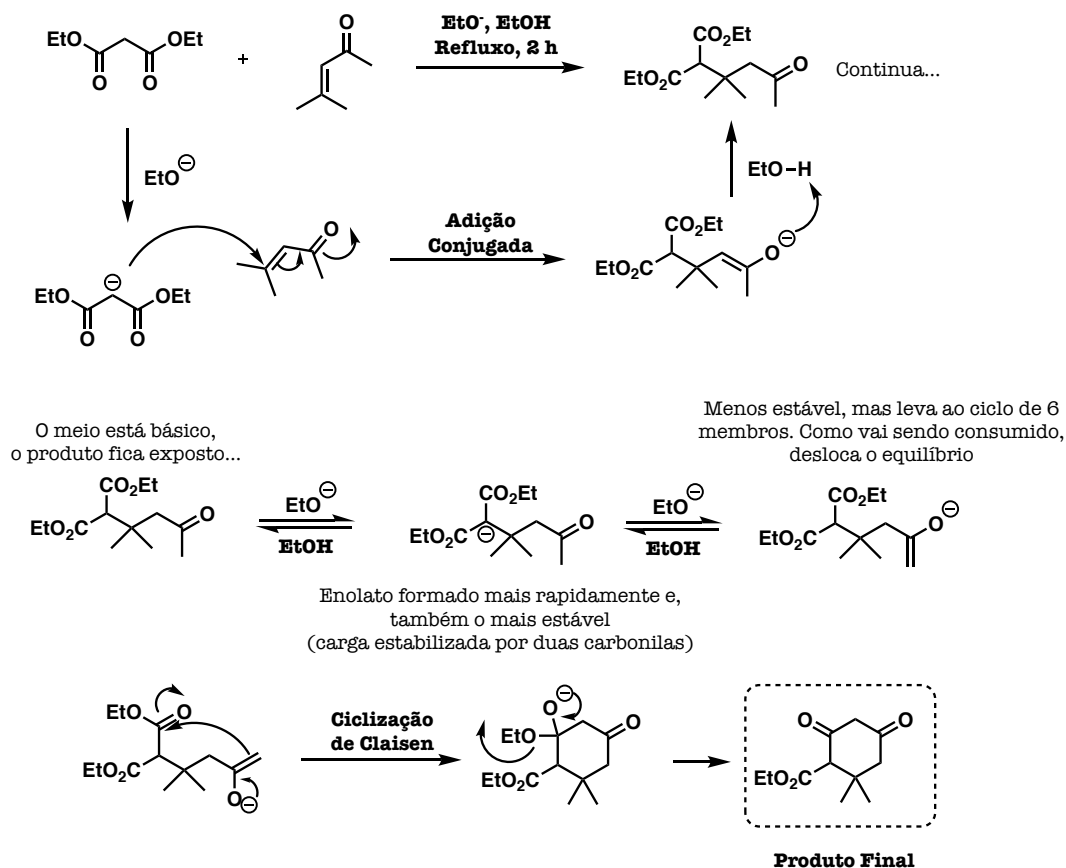
fracas na etapa de enolização, visto que o H α entre as carbonilas é bastante ácido. A versão dicarbonílica contendo um éster e uma cetona é bastante utilizada, pois oferece possibilidade de hidrólise seguido de descarboxilação (exemplos abaixo). Nesses casos, os reagentes podem ser misturados no meio em conjunto com a base, pois o composto 1,3-dicarbonílico é mais ácido do que a cetona α,β -insaturada e, será enolizado preferencialmente. Vale ainda ressaltar que na hora da adição aldólica intramolecular, a carbonila mais eletrofílica é atacada, conforme exemplos abaixo.



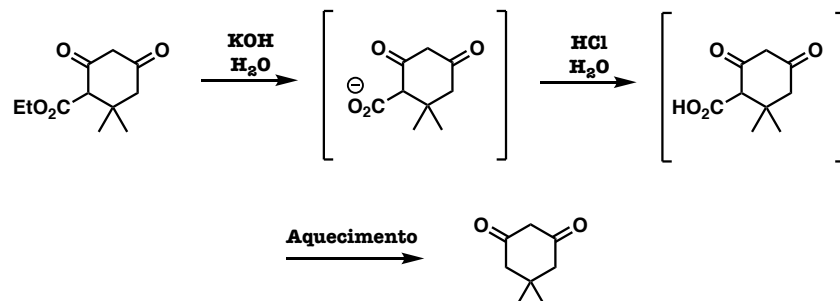
Se o desejo for utilizar um aldeído como o componente enolizado da reação, alguns problemas podem ser observados, como a auto-condensação. Sendo assim, é usual transformar o aldeído em enamina ou siliol enol éter em etapa prévia.



Se um diéster for utilizado como nucleófilo e ocorrer a adição 1,4 seguida de ciclização, a sequência de reações é chamada de **Ciclização de Claisen**.



O produto do exemplo acima ainda pode ser hidrolisado e descarboxilado.



6. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

