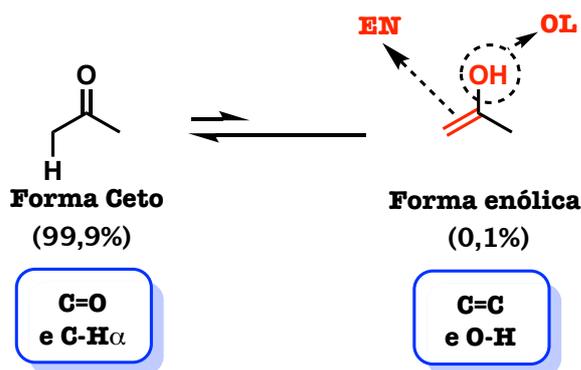




Formação e Reações de Enóis, Enolatos e Derivados

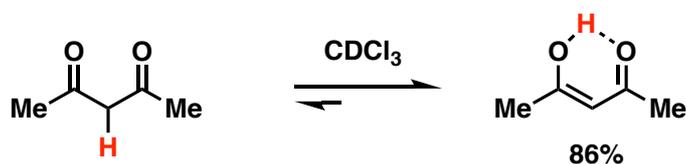
Compostos carbonílicos, quando em solução, se apresentam em equilíbrio com seu correspondente tautômero. Tautômeros são isômeros que estão em um equilíbrio rápido. Os tautômeros **Ceto ou Aldo** e o correspondente **Enol** diferem entre si na posição da dupla ligação e de um hidrogênio. Esse fenômeno só ocorre quando há pelo menos um hidrogênio α a carbonila.

Para a maioria dos monocarbonilados, o tautômero chamado de Enol é menos estável do que o tautômero chamado Ceto ou Aldo. Sendo assim, esse último prevalece no equilíbrio. O exemplo abaixo mostra a acetona (presente em 99,9% no equilíbrio) e seu tautômero (presente em 0,1% no equilíbrio) em solução aquosa.



A razão da maior estabilidade da forma carbonilada em detrimento da forma enólica está na força da ligação C=O. A ligação O-H é mais forte do que a C-H, mas a ligação C=O é muito mais forte que a C=C.

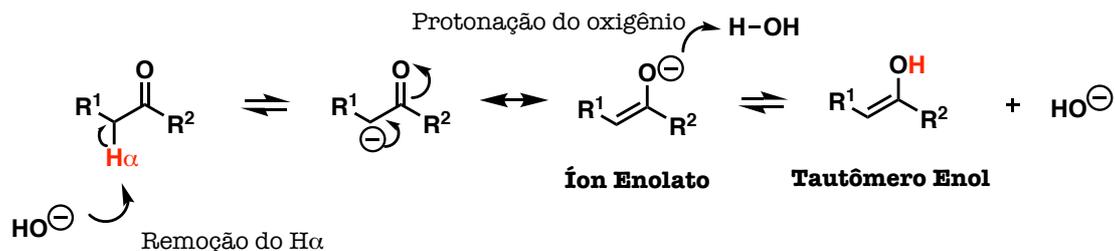
Em compostos **1,3-dicarbonílicos**, a forma enólica é mais favorecida devido à formação de **ligação de hidrogênio intramolecular**. A forma enólica nessas espécies pode ser detectada, por exemplo, através de espectroscopia de RMN. Um exemplo pode ser visto abaixo, para a acetilacetona. O correspondente enol está presente em 86% no equilíbrio, quando em CDCl_3 , pela quantificação realizada por RMN ^1H . Para dados em outros solventes ou outros compostos 1,3 dicarbonílicos, o artigo “*Determination of Solvent Effects on Keto-Enol Equilibria of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using NMR*”, publicado na revista *Journal of Chemical Education*, pode ser lido.¹



A reação de enolização, portanto, é a conversão de compostos carbonílicos, ou derivados, no correspondente Enol. É um equilíbrio de transferência de próton que ocorre o tempo todo, mesmo que não possamos detectar por técnicas de caracterização, devido à baixa proporção de enol em alguns casos. A enolização é um processo lento em soluções neutras, mas pode ser catalisado por ácidos ou bases.

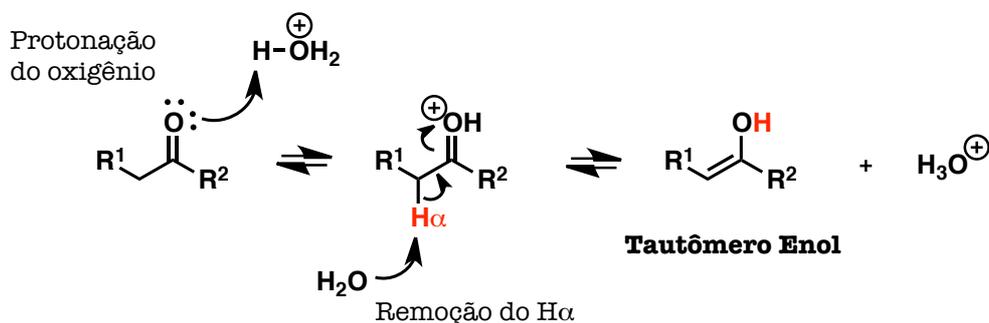
Em Meio básico, o íon hidróxido (ou outra base) remove um próton do carbono α (o H_α) no tautômero carbonilado. Forma-se um ânion com dois contribuidores de ressonância, chamado de **ENOLATO**. A estrutura de ressonância que mais contribui para o híbrido de ressonância dessa espécie é a que possui a carga negativa no oxigênio. Após, ocorre a protonação do oxigênio formando o enol. Se houver reprotonação do carbono α na primeira etapa, forma-se o tautômero carbonilado novamente, por isso, é um equilíbrio. O processo é catalítico, pois a base (^-OH , nesse caso) é regenerada.

¹ Gilbert Cook, Paul M. Feltman. *Journal of Chemical Education*, **2007**, *84*, 1827-1829.

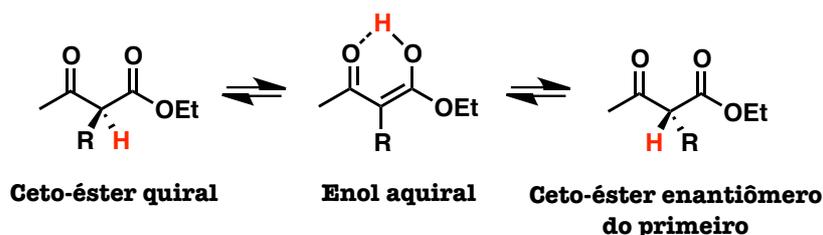


Caso o meio esteja muito básico ou, com uma base muito forte presente em meio aprótico (solvente aprótico), o que predomina em solução é o **enolato (intermediário da produção no enol em meio básico)**.

Em meio ácido, ocorre a protonação da carbonila pelo ácido presente (H_3O^+ , por exemplo), o que a deixa mais eletrofílica e também com maior poder retirador. Isso diminui o valor do $\text{p}K_a$ do $\text{H}\alpha$, facilitando a sua saída. A própria água pode fazer a abstração desse hidrogênio, regenerando o H_3O^+ .

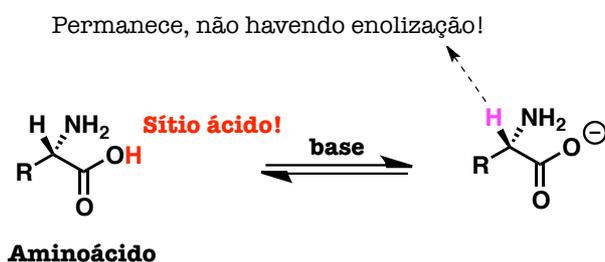


Qualquer centro estereogêneo α à carbonila pode sofrer racemização quando ocorre a passagem para a forma enólica. Isso ocorre, pois o enol assume uma geometria planar nesse carbono (carbono passa a ser sp^2). Quando o equilíbrio retorna para a forma carbonilada, ocorre a racemização. Claro que isso só ocorre quando a formação do correspondente enol é possível, ou seja, quando há pelo menos um $\text{H}\alpha$ à carbonila.

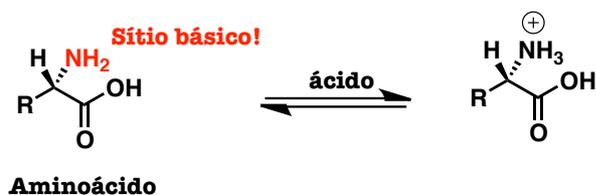


No entanto, no meio biológico temos um exemplo de classe de compostos carbonilados que não sofrem racemização do C α em solução, mesmo possuindo H α . São os aminoácidos! Eles são quirais e estáveis em solução, não racemizando em meio ácido ou básico.

Em meio básico, o que ocorre é que o próton retirado é o do COOH do ácido carboxílico, pois esse é o sítio ácido da molécula. Como o primeiro passo do mecanismo em meio básico de enolização seria a desprotonação do H α e ela não ocorre, o composto não enoliza. A prevenção da enolização previne, portanto, a racemização.



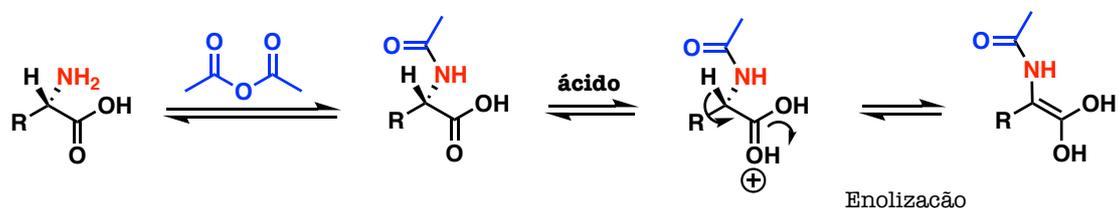
Em meio ácido, a protonação ocorre no NH₂, que é o sítio básico da molécula, prevenindo, novamente, a enolização. Em meio ácido o primeiro passo da enolização seria a protonação da carbonila.



A quiralidade é importante aos aminoácidos, constituintes de proteínas, enzimas e receptores. Sendo assim, é importante essa estabilidade.

No entanto, se o NH₂ for acetilado, conforme exemplo abaixo, a basicidade do nitrogênio é diminuída. Sendo assim, quando submetido ao meio ácido, a carbonila é o grupo mais básico, sendo protonada. Nesse caso, pode haver a enolização e, portanto, posterior racemização.

OBS: A reação de acetilação do NH₂ é uma reação de substituição acílica vista em reações de derivados de ácidos carboxílicos.



Outra opção para enolizar um aminoácido, é transformar o grupo ácido carboxílico em éster (reação de esterificação, reação dos derivados de ácidos carboxílicos). Assim, quando submetido ao meio básico, não haverá mais o hidrogênio do COOH e o H_α pode ser retirado. Com isso, pode haver enolização e racemização.

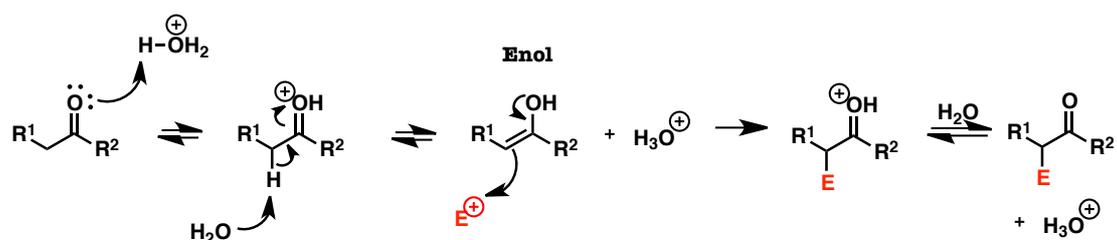


1. Nucleofilicidade de enol e enolato

Ligações duplas, não conjugadas com grupos retiradores de elétrons (GREs), podem funcionar como nucleófilos em reações de Adição Eletrofílica à dupla de alquenos (mecanismo AdE). Enóis também possuem uma C=C, sendo assim nucleofílicos. São mais

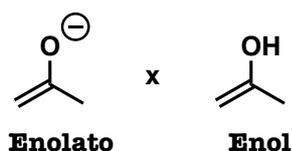
nucleofílicos do que alquenos, pois o grupo OH doa elétrons para a dupla ligação.

Por isso, um enol pode reagir com um eletrófilo (E^+) em uma reação de substituição eletrofílica. A reação global leva a substituição do H_α por um eletrófilo, conforme mostrado abaixo.

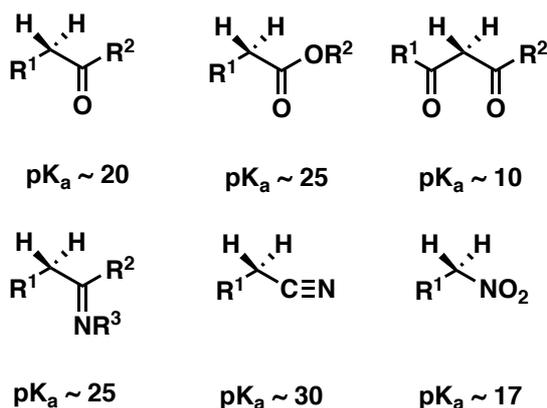


Então, deve-se **tomar cuidado**, pois a **forma carbonilada é eletrofílica no carbono da carbonila e, a forma enólica nucleofílica no carbono α** .

Conforme comentado, em meio básico, o enolato pode predominar em solução, principalmente com meio não prótico contendo bases fortes. **Enolatos são ainda mais nucleofílicos** do que enóis, pois possuem carga negativa. Essas espécies são muito utilizadas em síntese orgânica.

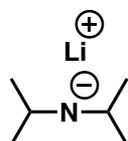
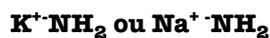


Para saber qual base utilizar e assim gerar um enolato no meio, deve-se olhar para o pK_a do H_α , o que varia conforme o resto da estrutura.



Observação: O enolato derivado de uma imina é, na verdade, chamado de **azaenolato**, pois antigamente o nitrogênio era chamado de azoto.

Bases muito fortes, geralmente, possuem nitrogênio ou carbono com cargas negativas totais ou parciais. Exemplos de bases fortes podem ser observadas abaixo.

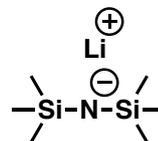


LDA

(*Lithium diisopropylamine* ou di-isopropil amideto de lítio)



(Ex: t-BuLi ou t-BuMgBr)



LHMDS

(*Lithium Hexamethyldisilazide* ou Bis(trimetilsilil)amideto de lítio)

Solventes apróticos devem ser combinados com essas bases, para que elas continuem negativas. Caso contrário, por serem fortes, seriam protonadas no meio, pelo solvente. Muitas vezes mesmo a umidade do ar deve ser evitada, se fazendo necessário meio com atmosfera inerte e solventes tratados para serem anidros. Os solventes apróticos geralmente utilizados são: THF (tetrahydrofurano), Et₂O (éter dietílico), DMF (dimetilformamida) e DME (dimetoxietano).

2. Orbitais moleculares do Enolato:

Quando comparamos os Orbitais Moleculares (OMs) de um ânion alílico com os OMs de um enolato, os OMs do enolato tem mais baixa energia, por causa da maior eletronegatividade do oxigênio presente.

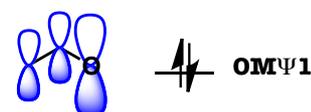
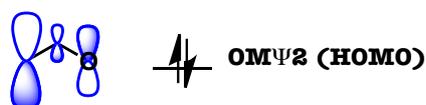
O oxigênio contribui mais com o $OM\Psi_1$ que é maior nesse átomo. O carbono ($C\alpha$) contribui mais com o $OM\Psi_2$. A carga negativa é espalhada pelos 3 átomos ($C\alpha$, antigo carbono da carbonila e oxigênio), mas tem maior intensidade nas pontas ($C\alpha$ e O).

Observação: Orbitais moleculares de sistemas conjugados (parte conjugada somente) podem ser descritos como $OM\Psi$. Casos seja necessário, esses conceitos podem ser revisados em material apropriado.

Orbitais Moleculares Ψ do ânion alila



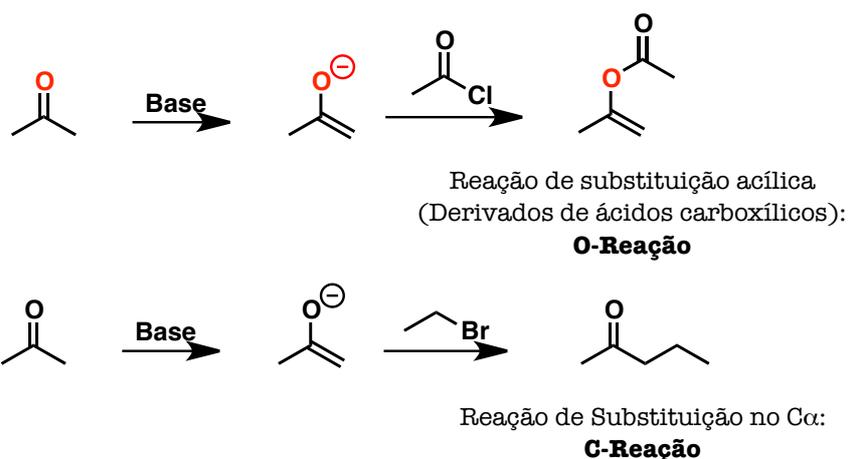
Orbitais Moleculares Ψ do ânion enolato



Em um ataque nucleofílico, o OM mais importante é o HOMO. O HOMO nesse caso é o $OM\Psi_2$. Isso quer dizer que, como $OM\Psi_2$ é maior no carbono, o carbono seria o átomo nucleofílico em um enolato. No entanto, o oxigênio tem a maior parte da carga, pois a estrutura de ressonância que mais contribui para o híbrido de ressonância é a que contém a carga no oxigênio e, o oxigênio tem maior coeficiente de $OM\Psi_1$.

Sendo assim, ocorre uma competição entre o ataque nucleofílico do carbono ($C\alpha$) ou do oxigênio, ou seja, **C-Reação x O-Reação**. As reações que são controladas por carga e interações eletrostáticas ocorrem no oxigênio, ou seja, ocorrem através do ataque nucleofílico do

oxigênio do enolato. Exemplos de reações no oxigênio são reações com ácidos próticos, onde o eletrófilo é o H^+ , e reações com cloreto de ácidos, que são bastante eletrofílicos, possuindo uma carga parcial positiva considerável (eletrófilos duros). Já as reações controladas por interações orbitales ocorrem no carbono. Um exemplo de reação que ocorre através do ataque nucleofílico do $C\alpha$ é a reação utilizando um haleto que alquila como eletrófilo (eletrófilo mole).



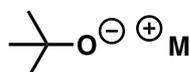
Enóis, são menos nucleofílicos do que enolatos, mas também possuem a competição entre C-Reação e O-Reação.

3. Competição: Abstração do $H\alpha$ x Ataque nucleofílico à carbonila

Existe um detalhe que deve ser observado: Em reações envolvendo espécies negativas no meio, essas espécies podem agir como nucleófilos ou como bases. Portanto, ao colocar uma espécie negativa na presença de um composto carbonilado, deve-se saber que pode ocorrer um ataque nucleofílico à carbonila ou a abstração do $H\alpha$ para gerar um enolato no meio.



Deve-se, portanto, lembrar das diferenças entre basicidade e nucleofilicidade. Por exemplo, o impedimento estérico afeta mais a nucleofilicidade do que a basicidade, pois prótons estão na superfície das moléculas. Sendo assim, espécies como:

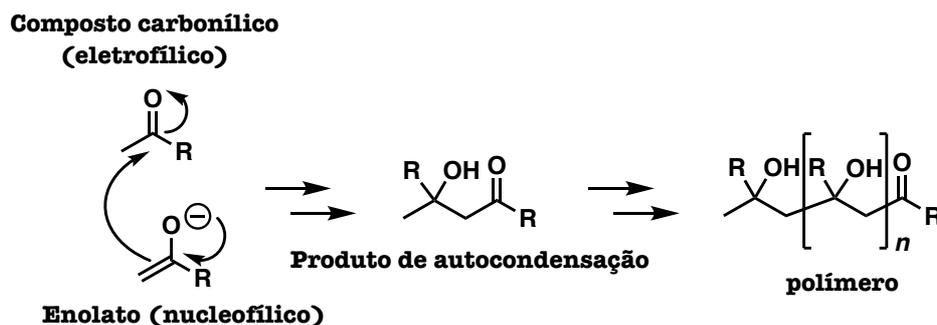


são bases fortes e nucleófilos fracos. Mesmo organometálicos volumosos serão nucleófilos ruins, agindo como bases (exemplo: *t*-BuLi). Já organometálicos menores (exemplo: MeLi) serão ótimos nucleófilos e preferirão o ataque à carbonila, no lugar de abstração do H α .

Espécies com cargas negativas em orbitais HOMO de alta energia e polarizáveis serão nucleófilos excelentes. Portanto, I⁻ (íon iodeto) é mais nucleofílico do que básico. Já espécies com HOMO de baixa energia e pequenos serão bases melhores do que nucleófilos. Um exemplo clássico é o Na⁺H (hidreto de sódio), que tem um hidreto, muito pequeno para agir como nucleófilo e, age exclusivamente como base.

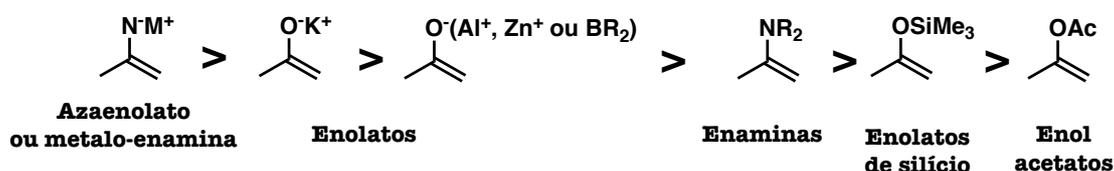
Algumas vezes, basicidade e nucleofilicidade competem, sendo um equilíbrio. Nesse caso, se o nucleófilo não for um bom grupo abandonador (GA), após a adição nucleofílica não há volta. Já reações ácido-base são, quase sempre, um equilíbrio. Claro que com bases muito fortes estarão deslocados ao produto, mas ainda assim um equilíbrio.

Pode ocorrer ainda de a espécie carbonilada e o enolato estarem presentes no meio, caso a base utilizada não converta todo o composto carbonilado em enolato. Nesse caso, pode haver dimerização, também chamada de autocondensação.

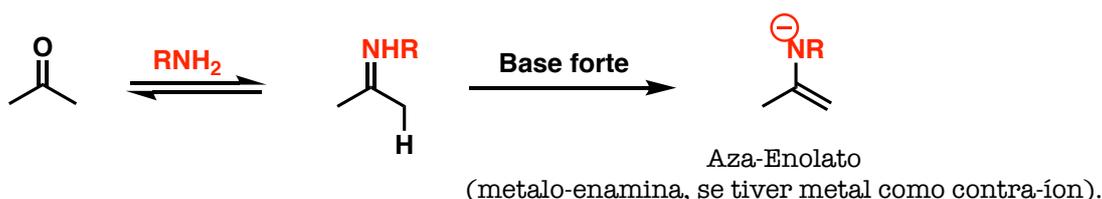


4. Enóis, enolatos e espécies equivalentes

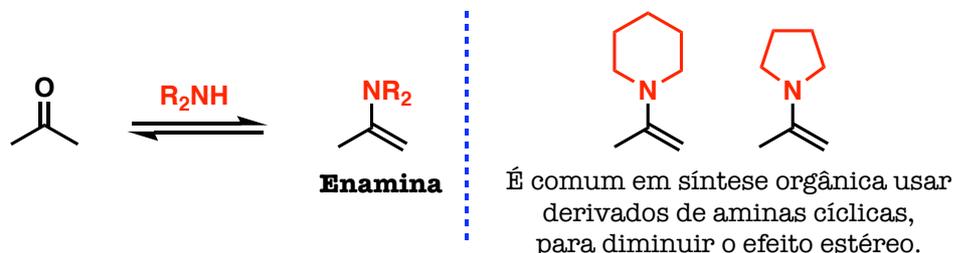
Existem enolatos com contra-íons variados, dependendo do metal que é usado como contra-íon da base empregada. Isso pode afetar um pouco a reatividade da espécie. Por outro lado, há espécies que reagem com o mesmo propósito de enolatos e podem ser mais ou menos reativas dependendo de sua estrutura. Podemos chamar essas espécies de equivalentes de Enóis e/ou Enolatos. Essas espécies, algumas vezes, podem ser a solução para aumentar a efetividade em uma síntese.



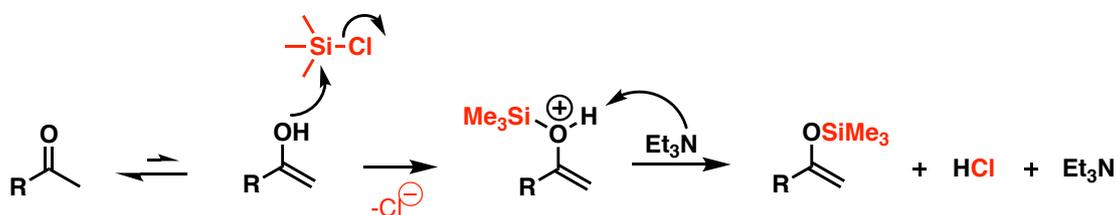
Os Aza-enolatos ou as metalo-enaminas podem ser obtidas a partir do composto carbonílico por reação com uma amina primária, formando uma imina (reação de adição à carbonila seguida da perda de oxigênio da carbonila). Após a formação da imina, utiliza-se uma base para retirar o H α , formando a espécie carregada (similar a um enolato). São mais reativos do que enóis e enolatos.



As Enaminas são formadas por reação de um composto carbonílico com uma amina secundária. São menos reativas do que enolatos e mais reativos do que enóis.



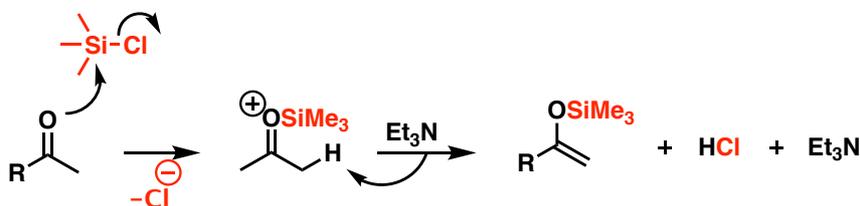
Os Silil Enol éteres (ou Enolatos de Silício) podem ser preparados a partir do enol em equilíbrio com o composto carbonílico correspondente (mesmo em pequena proporção no equilíbrio) direto através de reação com R₃SiCl e uma base (Et₃N ou imidazol são as mais comuns). O que dirige a formação do enolato de silício é a formação da forte ligação O-Si.



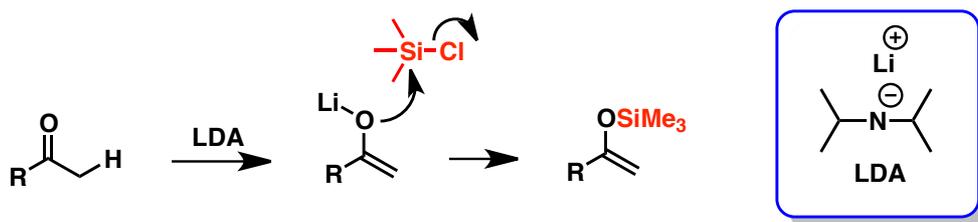
O-Reação

(Devido a forte ligação Si-O, o oxigênio é o átomo nucleofílico)

Ou pode-se desenhar:



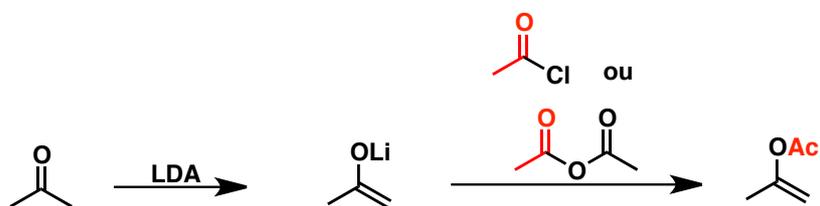
Essas espécies podem ainda ser geradas a partir de geração prévia de um enolato metálico (reação do composto carbonílico com base contendo contra-íon metálico) e reação *in situ* com R₃SiCl.



Observação: LDA é uma base forte e impedida, evitando ataque à carbonila. Pode ser obtida *in situ*, por reação da amina correspondente e um organolítio, como *n*-BuLi. A reação é realizada em meio aprótico (THF ou Et₂O como solventes) e anidro. Após, pode ser adicionado o composto carbonílico, pois o que estará no meio é o LDA e não mais o *n*-BuLi (espécie que pode atacar à carbonila).

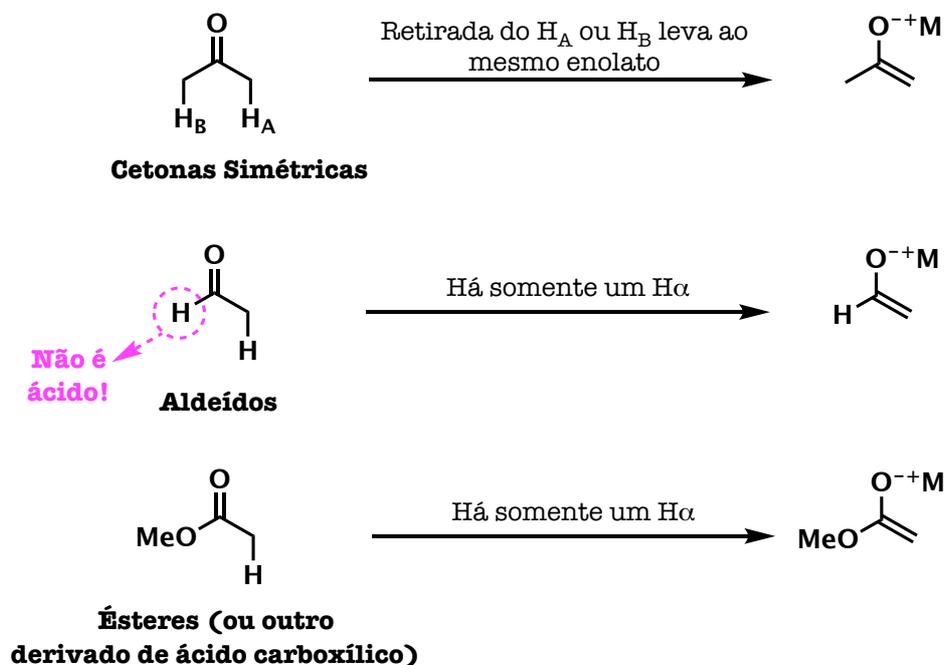
Como o silício é menos reativo do que um metal, ou mesmo do que o hidrogênio, essa espécie é mais estável e menos reativa do que enóis ou enolatos (ou seja, menos nucleofílica). Por serem menos reativos do que enóis e enolatos (menos nucleofílicos), os enolatos de silício devem ser utilizados em combinação com um ácido de Lewis como catalisador.

Um Enol acetato pode ser preparado por captura do enolato metálico *in situ*. O reagente de acetilação pode variar, mas deve ser uma espécie contendo carbonila bastante eletrofílica e, um grupo abandonador (GA) para que haja regeneração da C=O. Lembrando que, nesse caso, o processo de formação do enol acetato envolve uma O-Reação de um enolato. Sendo assim, eletrófilos duros são necessários (cloretos de ácidos ou anidridos de ácidos, por exemplo).



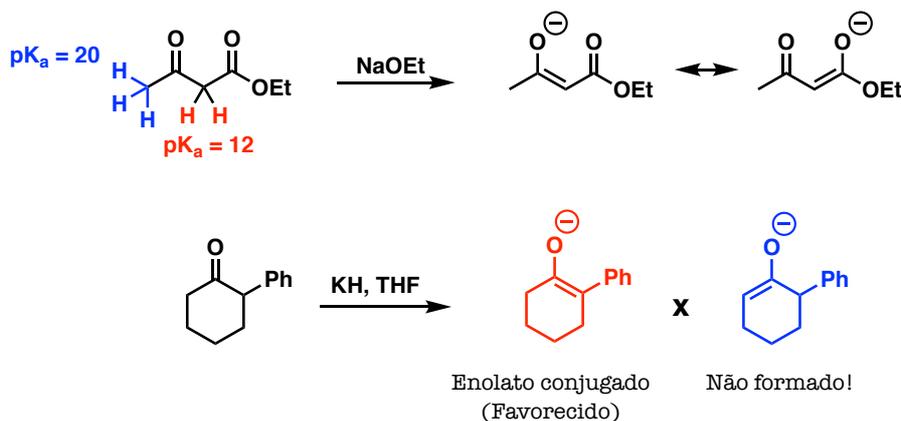
5. Regiosseletividade na formação de enóis, enolatos e derivados

A formação de enolatos/enóis, em meio básico, a partir de cetonas simétricas, aldeídos ou derivados de ácidos carboxílicos não leva a problemas de regiosseletividade.



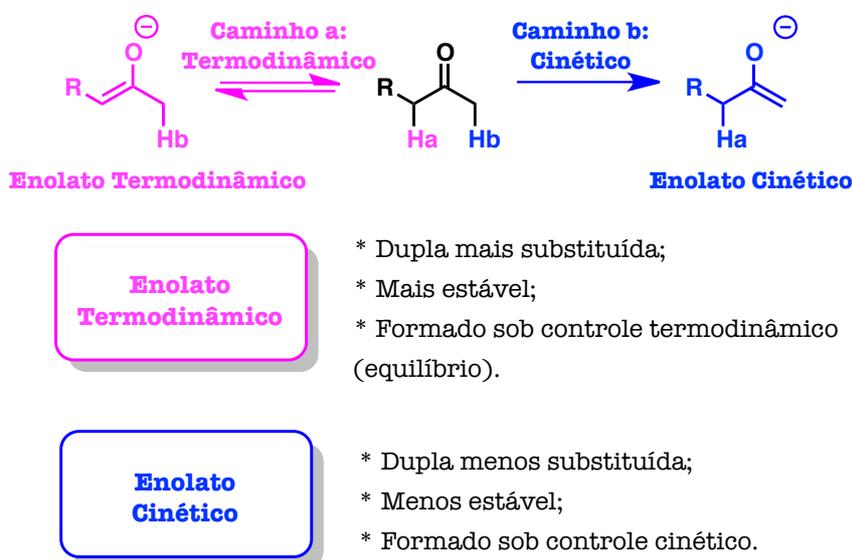
O mesmo ocorre para a formação de enóis, em meio ácido. Somente um enol é formado!

Também não ocorre problema se um dos H_α à carbonila for muito mais ácido do que o outro. Isso ocorre, por exemplo, com 1,3-dicarbonílicos e outras estruturas com grupo conjugado. Nesses casos, somente um enolato é formado, favorecido pela maior acidez.



Novamente, o mesmo vale para a formação de enóis, em meio ácido.

No entanto, quando se tem cetonas não simétricas e, com H_α de acidez similares, há competição e mais de um enolato/enol pode ser formado. Nesses casos, há competição entre **controle cinético e termodinâmico**. Em meio ácido, condições termodinâmicas (equilíbrio), geralmente, prevalecem levando ao enol com a dupla para o lado mais substituído (mesmo assim pode haver misturas). Mas em meio básico, há uma competição mais acirrada pelo controle regioquímico. Consideremos a formação prevalente de enolatos no meio.



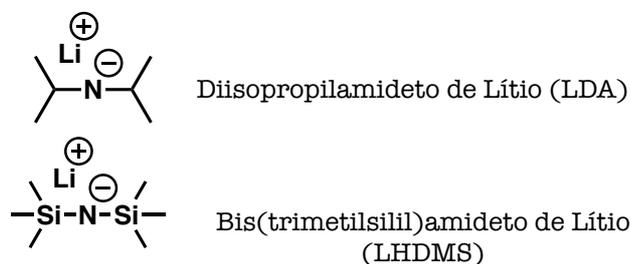
Para que ocorra a formação do enolato cinético deve-se evitar a formação de equilíbrio e para isso deve-se tomar algumas precauções:

- Evitar a utilização de temperaturas elevadas, pois essas favorecem o controle termodinâmico;
- Evitar a utilização de solventes próticos, pois oferecem possibilidade de reprotonação ao enolato podendo instituir um equilíbrio;
- Evitar meio concentrado, pois a alta concentração do composto carbonílico pode oferecer oportunidade de um equivalente, ainda protonado, protonar o outro que já estava na forma de enolato, instituindo um equilíbrio;

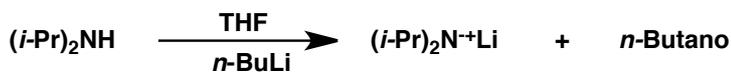


- Utilizar bases mais fortes e impedidas (e, claro, não nucleofílicas) para que essas desprotonem completamente o composto carbonílico sem haver chances de equilíbrio. Além disso, o impedimento estereo da base favorece a abstração do hidrogênio menos impedido (cinético).

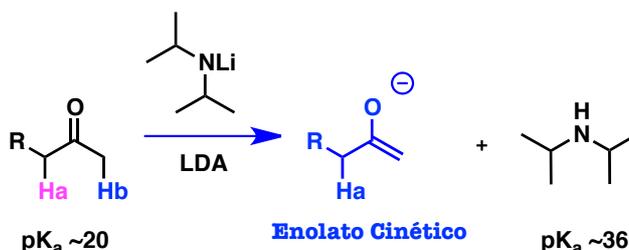
Espécies básicas fortes, geralmente utilizadas são:



Essas bases podem ser preparadas *in situ*, através da amina correspondente e de um organolítio em solvente aprótico e condições anidras. O lítio troca do carbono para o nitrogênio, pois esse último é mais eletronegativo. Após, o composto carbonílico pode ser adicionado no meio reacional para formação do enolato.



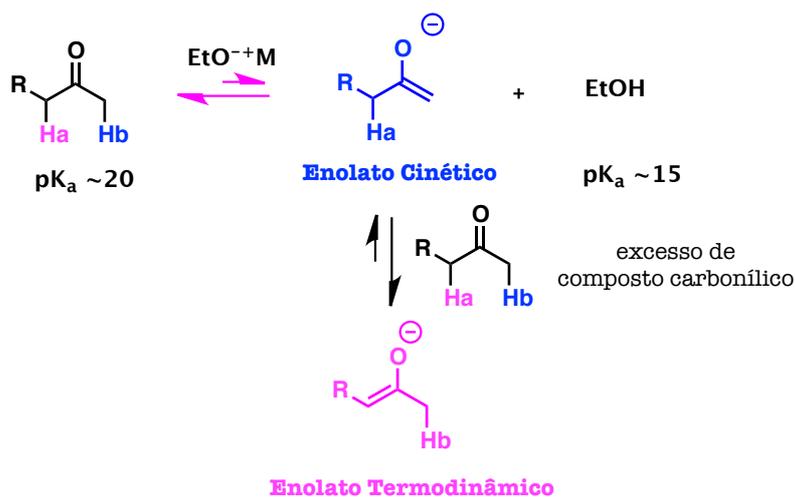
Espécie pequena: poderia levar ao ataque nucleofílico!!!
Não pode ser utilizada diretamente.



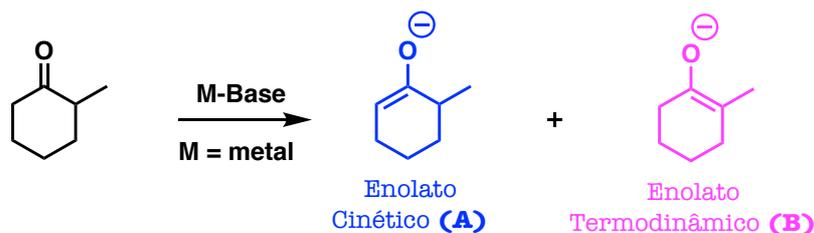
Observação: Geralmente, é mais difícil controlar a formação do enolato cinético e, temperaturas muito baixas (aproximadamente -78 °C) são utilizadas para esse controle. As bases utilizadas, como o LDA, são melhores empregadas nessas temperaturas muito baixas e com condições apróticas e anidras em um sistema reacional muito metuculoso.

Para que ocorra a formação do enolato termodinâmico deve-se favorecer a formação do equilíbrio, levando ao enolato mais estável. Isso pode ser feito com:

- Uso de bases mais fracas;
- Uso de solventes próticos;
- Uso de meio concentrado, com excesso do composto carbonílico;
- Utilização de temperatura reacional mais elevada.



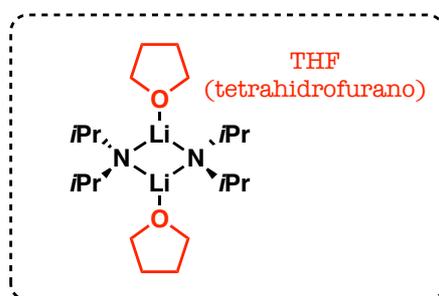
Uma comparação da taxa de formação (%) dessas espécies, sob condições diferentes, pode ser observada abaixo:



Base	Temperatura	Controle	Razão (A:B)
LiN(<i>i</i>-Pr)₂	-78 °C	Cinético	99:1
LiN(SiMe₃)₂	-78 °C	Cinético	95:5
Ph₃CLi	-78 °C	Cinético	90:10
Ph₃CLi	Aquecimento	Termodinâmico	10:90
NaH	Aquecimento	Termodinâmico	26:74
KH	Aquecimento	Termodinâmico	38:62

A primeira coisa a ser observada sobre as condições reacionais é a temperatura. Em temperatura baixa (-78 °C) é possível haver um controle cinético. Claro que bases fortes são empregadas nessas condições.

Dentre as condições que levam ao controle cinético, a maior regioseletividade ocorre com o emprego de LDA (primeira linha) e a menor com Ph₃CLi (terceira linha), mesmo essa última sendo uma base muito forte (ligação C-Li, carga negativa em átomo de carbono embora conjugado). A explicação para a maior regioseletividade observada com LDA, é sua complexação com o solvente, que geralmente é THF. O LDA complexa com o solvente formando uma espécie muito impedida estereicamente (figura abaixo) e aumentando sua preferência cinética (abstração do hidrogênio menos impedido).²

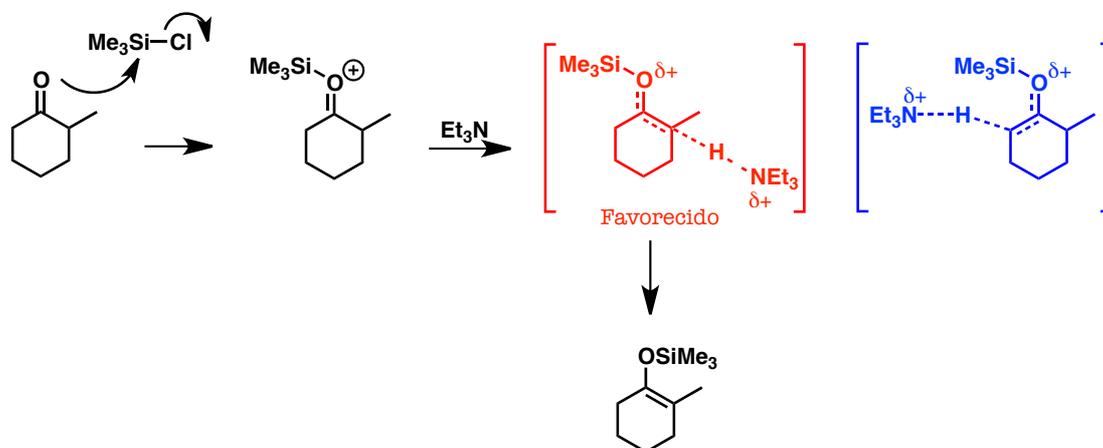


² David B. Collum, Anne J. McNeil, and Antonio Ramirez. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002-3017.

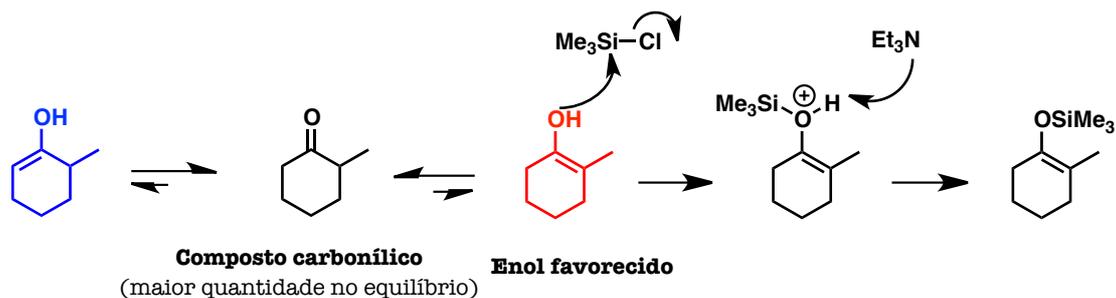
Sendo assim, pode-se presumir que o impedimento estérico da base, além de sua força, também é importante para a regioselectividade.

Em temperaturas mais altas, prevalece o controle termodinâmico, mesmo com bases fortes como Ph_3CLi , mostrando as dificuldades em controlar cineticamente um sistema como esse (eletronicamente muito similar dos dois lados da carbonila).

Espécies similares a enóis e enolatos também podem ter sua regioselectividade de formação da dupla controlada. **Enolatos de silício**, por exemplo, **quando** formados a partir de cetonas não simétricas utilizando **R_3SiCl e uma base fraca (Et_3N ou imidazol)** fornecem a **$\text{C}=\text{C}$ mais substituída (silil enol éter termodinâmico)**. Uma explicação para esse comportamento é que primeiro ocorreria a formação da forte ligação O-Si, gerando uma carga parcial positiva com a clivagem progressiva da $\text{C}=\text{O}$. Essa carga é melhor estabilizada do lado onde há um maior número de grupos alquila, por esses serem doadores de elétrons.

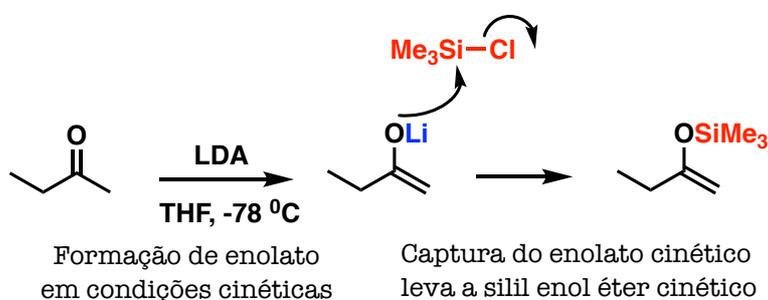


Outra explicação possível, reside no fato de que o enol mais substituído é favorecido dentre os enóis possíveis e, mesmo não estando em maior quantidade no equilíbrio ceto-enólico, o enol favorecido é capturado pelo R_3SiCl . Isso leva ao silil enol éter com dupla mais substituída.



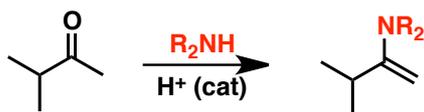
Se o silil enól éter for tratado com um reagente organometálico (mesmo um que seja pouco impedido estereicamente, visto que o silil enol éter não é mais eletrofílico) forma-se o enolato correspondente, ou seja o termodinâmico. Como o termodinâmico é mais estável, não equilibra para o cinético. Pode-se ainda reagir o silil enol éter direto. No entanto, devido a sua menor reatividade, há a necessidade de reação sob catálise de ácido de Lewis.

Caso seja formado no meio reacional um enolato metálico sob condições cinéticas, pode-se também capturar esse enolato cinético com um cloreto de silano, formando o silil enol éter cinético.

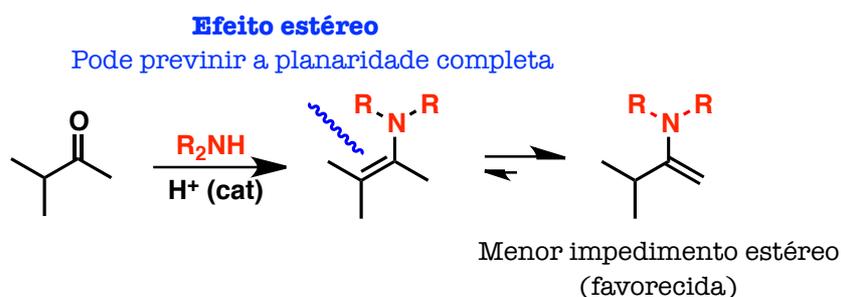


Observação: Um fato a ser notado é que eletrófilos de silício só levam a reação no oxigênio (O-Reação) em detrimento da reação no C_α de enóis e enolatos. Isso ocorre devido a formação da ligação O-Si, mais forte do que Si-C.

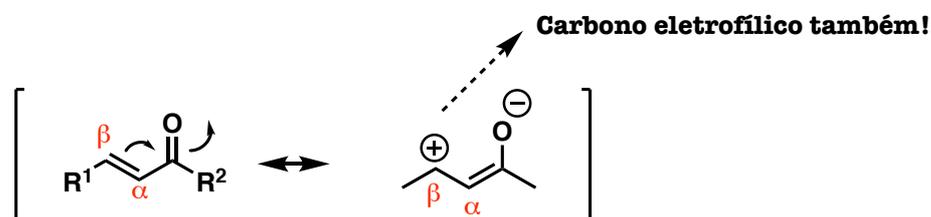
A formação de enaminas ocorre, preferencialmente, com a formação da C=C menos substituída, tornando-se uma ótima espécie equivalente aos enolatos/enóis cinéticos.



Na reação de formação de **enaminas**, apesar do controle termodinâmico, a **dupla menos substituída é preferida**. Nesse caso, a doação de elétrons não faz tanta diferença, pois o nitrogênio, que é um doador de elétrons forte, deixa a dupla naturalmente rica em elétrons (o nitrogênio é menos eletronegativo do que o oxigênio). O efeito estéreo do grupo ligado ao nitrogênio com o restante da cadeia é mais importante. Esse efeito, se muito pronunciado, pode até fazer com que haja uma distorção da planaridade.

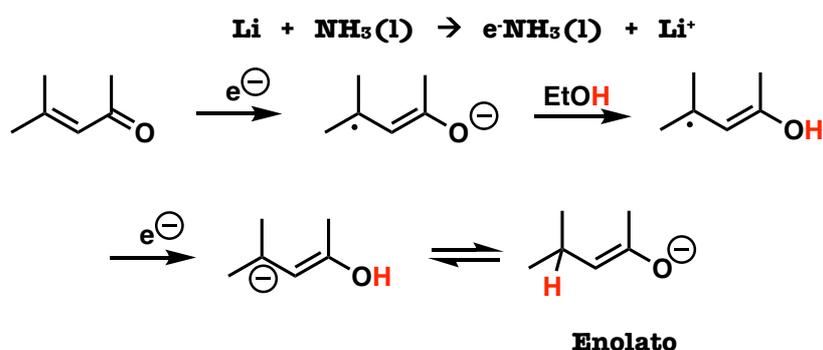


Outra maneira de modular a regioseletividade desejada é a utilização de cetonas α,β -insaturadas. Essas espécies são eletrofílicas no carbono da carbonila e no carbono mais distante da C=C (carbono β).

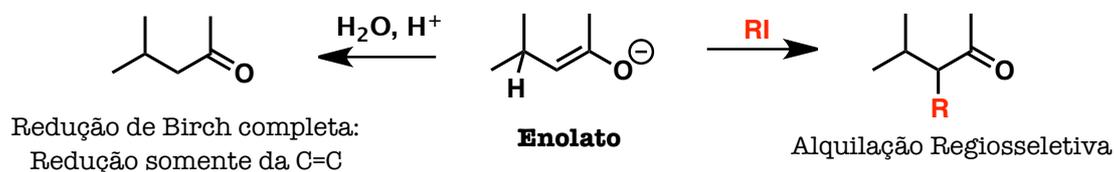


Se cetonas α,β -insaturadas forem submetidas a metodologia de Redução de Birch, levam a um enolato. A dupla C=C desse enolato fica para o lado onde estava a antiga C(β)=C(α), devido a forma de ocorrência do mecanismo.

Na metodologia de Redução de Birch, ocorre a perda de um elétron do metal para o meio. Após, ocorre uma transferência de um elétron, 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.

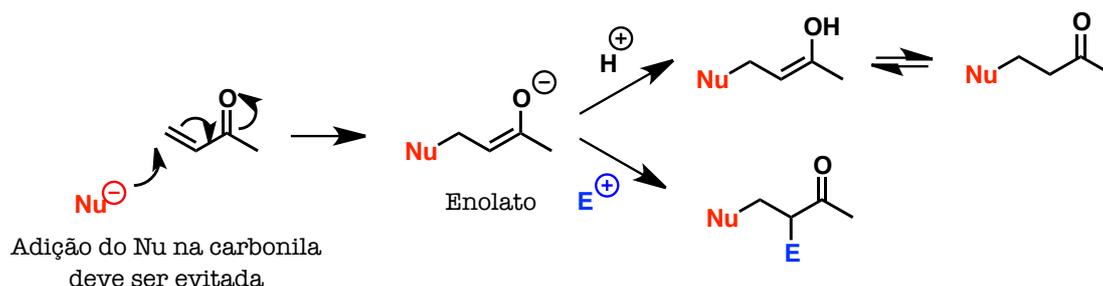


Se o enolato formado for tratado com meio prótico como, por exemplo, meio ácido, ele gerará a cetona saturada correspondente (redução seletiva da C=C). No entanto, se for utilizado outro eletrófilo, uma substituição regioseletiva no C α ocorrerá.

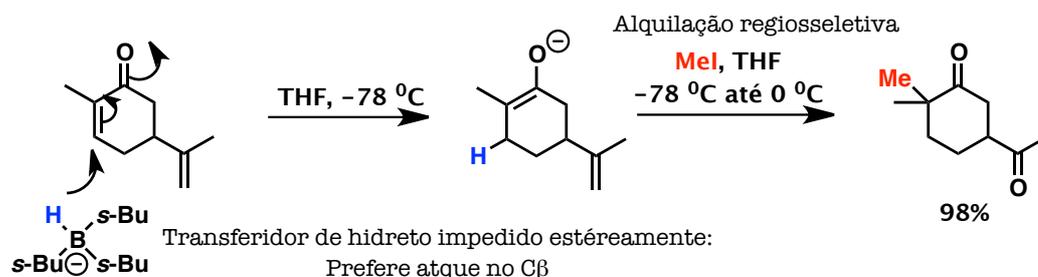


Utilizar um nucleófilo para atacar a posição β de cetonas α,β -insaturadas, também pode ser uma boa maneira de obter um enolato. No entanto, deve-se tomar cuidado para que o nucleófilo escolhido não prefira atacar diretamente a carbonila. Estratégias para dirigir o ataque no C β de sistemas α,β -insaturados serão discutidos em material próprio.

Caso o enolato seja formado pelo ataque no C β , ele pode ser protonado ou utilizado com outro eletrófilo, em reação sequencial e planejada.

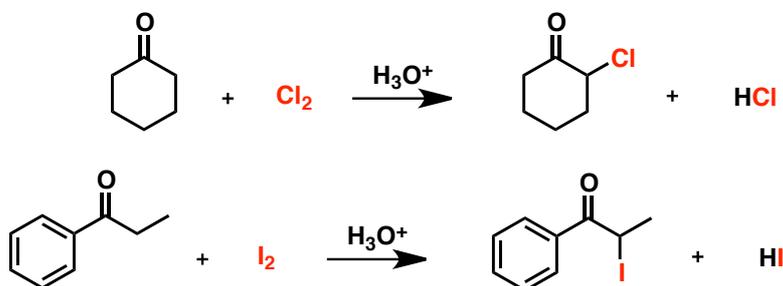


Se esse nucleófilo for um doador de hidreto, será o mesmo que usar outro método para gerar o enolato, mas com controle de regioseletividade. O doador de hidreto deve ser impedido estereamente para preferir o ataque na posição β .



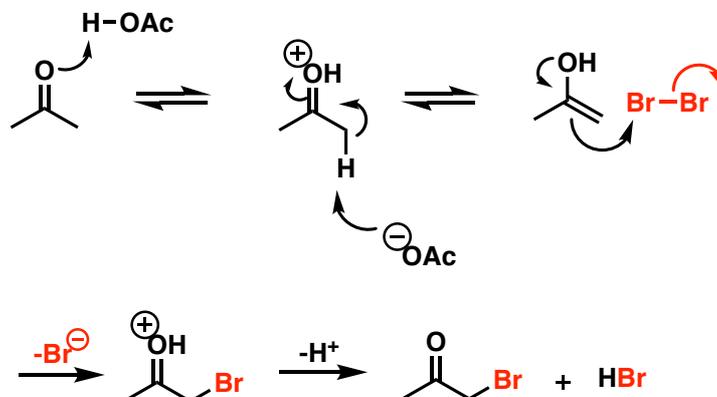
6. Reações de halogenação de enóis e enolatos

Em meio ácido, ocorre a monohalogenação através da formação do enol enquanto espécie nucleofílica.

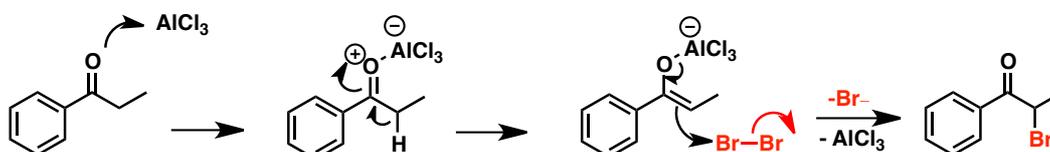


A reação para na monohalogenação, pois a espécie formada, contendo o halogênio na posição α , é menos básica do que o reagente. Para que outro halogênio se insira, deve haver formação de um enol

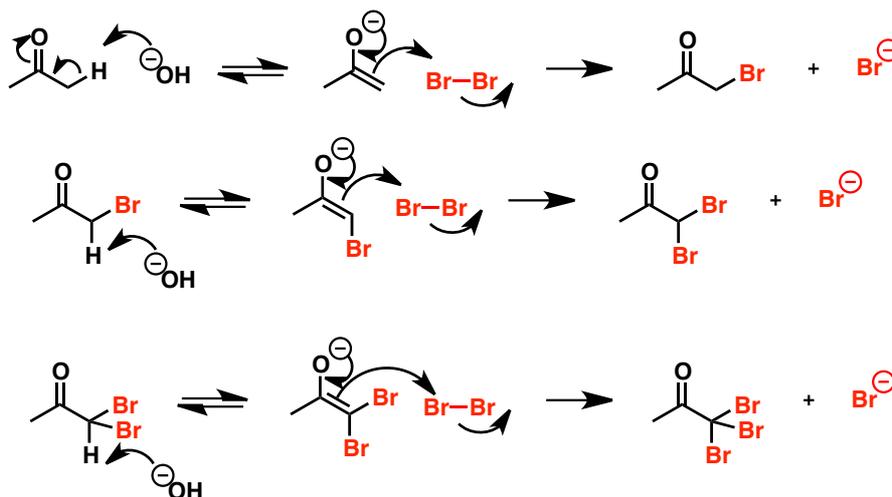
derivado do produto monohalogenado. Em meio ácido, a primeira etapa é a protonação da carbonila e isso não ocorre, pois essa a espécie monohalogenada não é a espécie mais básica no meio.



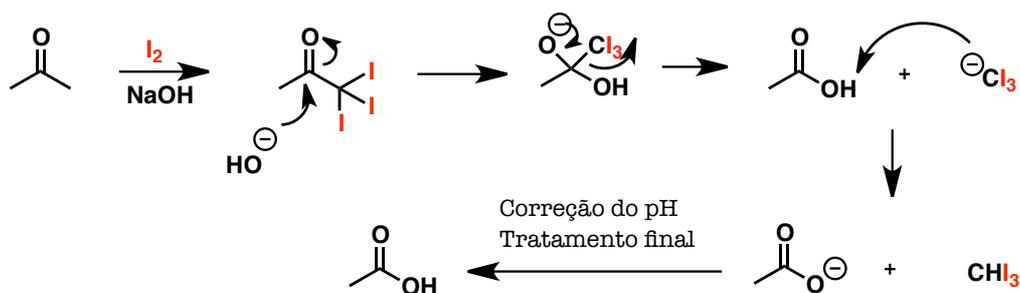
O ácido presente no meio não precisa ser prótico, pode ser um ácido de Lewis. O ácido de Lewis também prefere coordenar com o reagente e não com o produto formado, prevenindo a polihalogenação.



Em meio básico, ocorre a substituição de todos os H α por halogênios. A reação ocorre via enolato como nucleófilo. O produto formado de monohalogenação é mais ácido (perde seu H α com maior facilidade) do que o reagente, por possuir o halogênio também retirando elétrons. Com isso, um novo enolato é formado e halogenado novamente. Isso se repete até não haver mais H α , já que o produto halogenado é sempre mais ácido do que o anterior.



Caso haja na molécula um CH_3 vizinho a carbonila, os três hidrogênios são substituídos por halogênio. Somente nesse caso, o CX_3 formado é melhor grupo abandonador do que um ^-OH . Sendo assim, se houver íons hidróxido no meio, ele atacará a carbonila (muito reativa com o grupo CX_3 também retirando elétrons), gerando um intermediário tetraédrico. Como o CX_3 é melhor grupo abandonador do que o íon hidróxido, haverá formação de um ácido carboxílico, em uma reação chamada de **Reação do Halofórmio**.



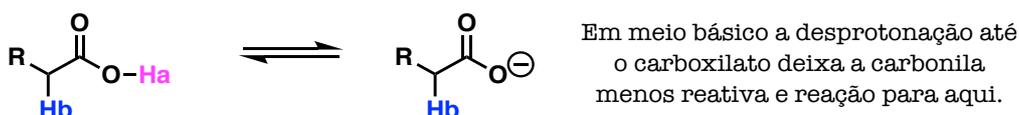
Observação: Habilidade de grupo abandonador (GA): ^-OH x $^-\text{CBr}_3$

A habilidade de GA pode ser prevista comparando o pK_a dos ácidos conjugados: $\text{pK}_a \text{H}_2\text{O} = 15,7$ e $\text{pK}_a \text{HCCl}_3 = 9$. O segundo ácido é mais forte, isso quer dizer que sua base conjugada é mais fraca. Ou seja, que $^-\text{CBr}_3$ é melhor grupo abandonador do que ^-OH . No entanto, quando comparamos o íon hidróxido às espécies $^-\text{CHBr}_2$ e $^-\text{CH}_2\text{Br}$, ^-OH é melhor grupo abandonador. Por isso, a reação do halofórmio só ocorre se a carbonila tiver um CH_3 como substituinte (três H_α em mesmo carbono). Assim, quando os três

Hs α forem substituídos, gera-se um grupo abandonador melhor do que o íon hidróxido e a reação pode ocorrer. Outros halogênios, além do iodo, também levam a essa reação.

A reação do halofórmio pode ocorrer também em ésteres e cloretos de ácidos, quando tratados com meio básico e halogênio molecular.

No entanto, ácidos carboxílicos não sofrem reação do halofórmio. Em meio básico, o hidrogênio a ser abstraído é o do COOH, mais ácido.

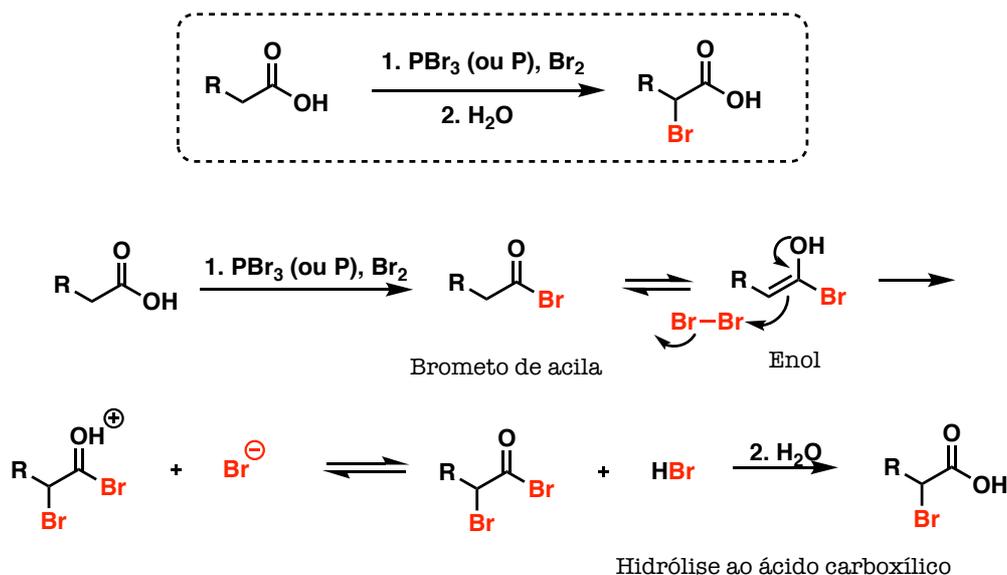


Para fazer a halogenação em meio básico, deve-se transformar um ácido carboxílico em outra espécie como um éster, por exemplo. O éster, pode ser colocado em meio básico para sofrer a halogenação.

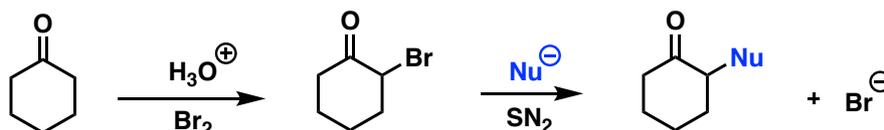
Em meio ácido, ácidos carboxílicos sofrem halogenação e o mais comum é utilizar um ácido de Lewis para garantir a transformação. Caso o meio contiver PBr₃ e Br₂ eles reagem entre si formando *in situ* PBr₅ e, esse será o reagente ativo. Isso leva a transformação do ácido carboxílico em brometo de acila (similar ao que ocorria com PCl₅ para transformar o ácido em cloreto de ácido). O PBr₅ também pode ser formado *in situ* através de reação de fósforo com excesso de Br₂.

Na sequência, há uma halogenação no C α através do enol em equilíbrio com a espécie carbonilada, em meio contendo ácido de Lewis. O brometo de ácido pode ser hidrolisado novamente ao ácido carboxílico, havendo, no total, apenas a halogenação do carbono vizinho à carbonila.

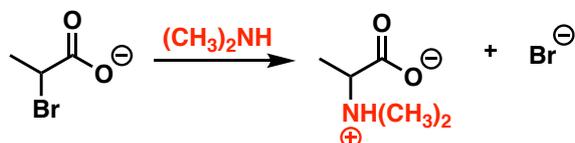
A metodologia que utiliza meio com ácido de Lewis para fazer a halogenação de ácidos carboxílicos é chamada Hell-Volhard-Zelinski (HVZ).



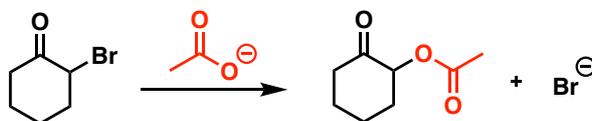
Tanto faz qual foi a maneira de inserção de um halogênio no C α a uma carbonila, o produto α halogenado possui dois centros eletrofílicos. Esse tipo de composto pode ser utilizado em síntese orgânica. A natureza do nucleófilo determinará se o ataque ocorrerá na carbonila (adição ou substituição dependendo do grupo funcional) ou na ligação carbono-halogênio (S N_2). De maneira geral, nucleófilos moles preferem o ataque em S N_2 da ligação C-X e, nucleófilos duros preferem a C=O.



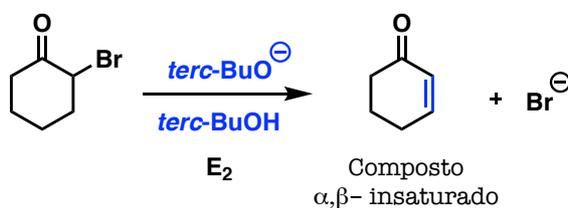
Mas a reatividade da C=O também influencia. Por exemplo, se o nucleófilo for básico e a carbonila for de um ácido carboxílico, a primeira reação é a abstração do próton do COOH. Isso forma um carboxilato, que é pouco eletrofílico e, a única reação possível é uma S N_2 no C-X (a menos que a espécie seja um nucleófilo muito forte – como organolítio- ela não reage com o carboxilato). Outras espécies carboniladas não terão esse problema.



Nucleófilos mais fracos e moles como carboxilatos, preferem se inserir, em S_N2 , no $C\alpha$ que é o centro eletrofílico mais mole.



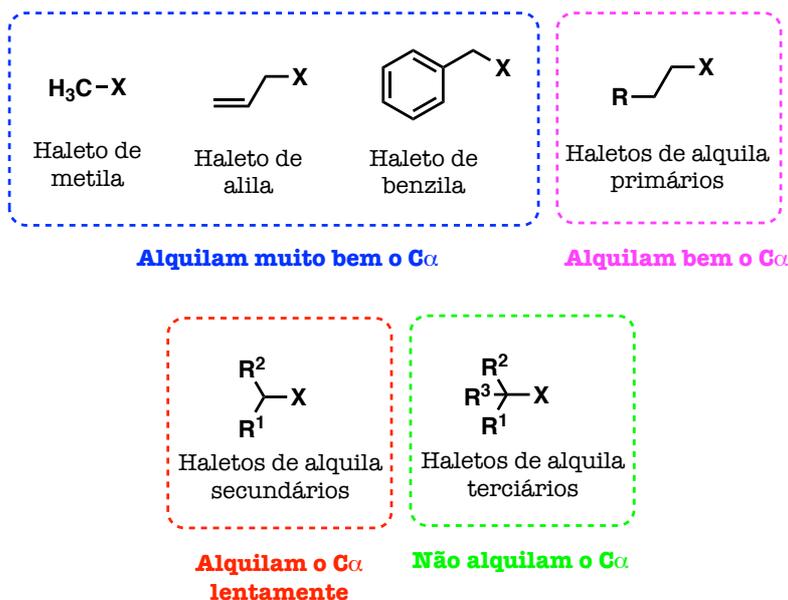
Pode haver ainda uma E_2 , se a espécie utilizada for negativa, mas agir somente como uma base. Isso ocorre, por exemplo, quando uma espécie muito impedida estereicamente for utilizada (aqui as diferenças de nucleofilicidade e basicidade devem ser revisadas!).



7. Reações de alquilação de enóis, enolatos e derivados

Outras reações que ocorrem em enóis ou enolatos, além da halogenação no $C\alpha$, é a alquilação. A alquilação ocorre quando se utiliza um haleto de alquila, como eletrófilo, junto com um enol, enolato ou outro reagente similar.

Quando um enolato (ou mesmo um enol) é utilizado, precisa-se tomar cuidado com a competição entre O-alquilação x C-alquilação. Geralmente, com haletos simples (aqueles que são bons substratos para S_N2), a C-reação leva vantagem, pois haletos de alquila são eletrófilos moles e preferem reagir com o centro nucleofílico mais mole ($C\alpha$).

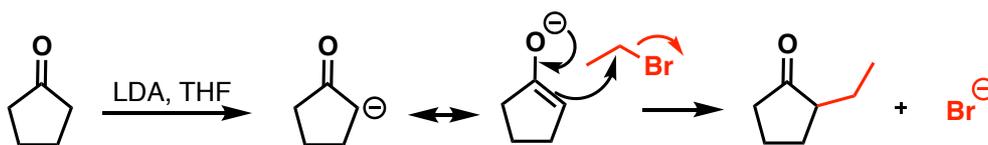


Reações de alquilação são uma S_N2 onde um enol ou enolato é o nucleófilo. Bons eletrófilos para essas reações são eletrófilos menos impedidos estereamente. Esses eletrófilos serão agentes alquilantes eficientes, realizando a alquilação do C α de um enol, enolato ou espécie similar.

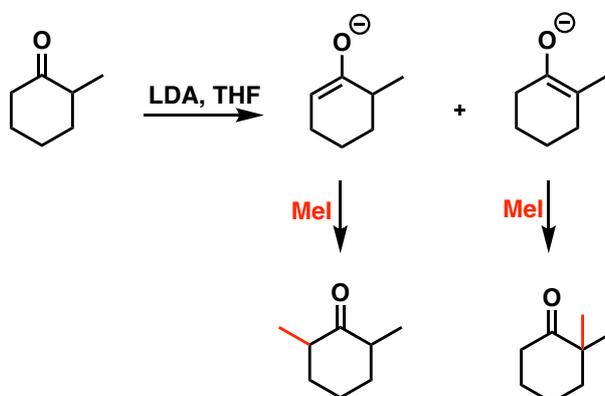
Além de haletos, outros grupos abandonadores podem ser utilizados em reações de alquilação e, podem, inclusive, afetar a seletividade da C-Alquilação x O-Alquilação. Quanto mais eletronegativo for o grupo abandonador, mais duro fica o eletrófilo, diminuindo a preferência pela C-Alquilação. Sendo assim, para C-alquilação temos a ordem: **RI > RBr > RCl > ROSO₂R**.

O metal que é o contra-íon de um enolato também afeta a seletividade, metais mais fortemente associados ao oxigênio diminuem a probabilidade de O-Alquilação. Sendo assim, enolatos de lítio tem menor chance de levar a O-alquilação do que enolatos de sódio ou potássio (Li+ > Na+ > K+). Por outro lado, solventes polares apróticos favorecem a O-Alquilação.

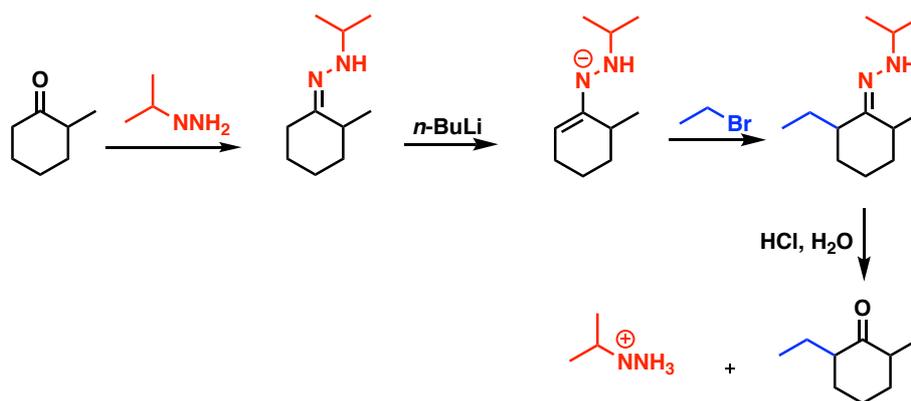
As reações de C-Alquilação são bastante importantes, pois levam a formação de uma nova ligação C-C. A primeira etapa é a formação de enol, enolato ou espécie similar. Após, essa espécie nucleofílica pode ser alquilada com o agente alquilante de escolha.



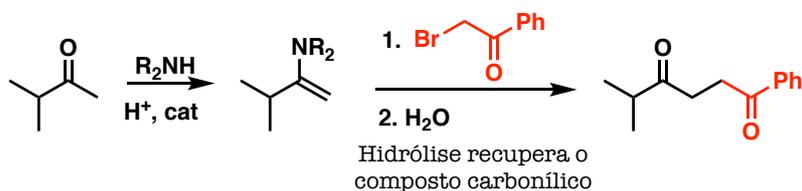
A regiosseletividade de alquilação deve ser observada em cetonas não simétricas, devido a competição de formação de enol/enolato cinético ou termodinâmico, podendo levar a misturas. Principalmente quando condições cinéticas, mais difíceis de serem controladas, são utilizadas.



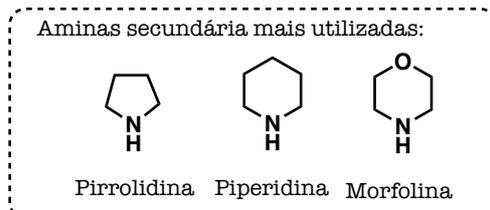
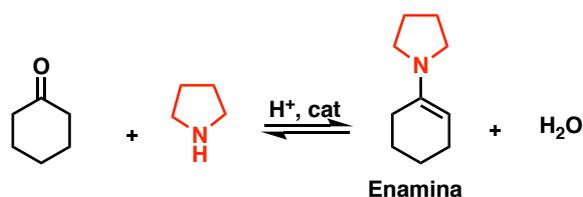
Usar espécies equivalentes como siliol enol éter, enaminas, azaenolatos ou espécies dicarbonílicas, pode ser uma maneira de controlar a regiosseletividade. Espécies nitrogenadas, como os azaenolatos, geram preferencialmente espécies cinéticas, conforme já comentado. A espécie carbonilada pode ser recuperada após hidrólise da C=N.



Enaminas também podem ser alquiladas e, são outra opção de espécies equivalentes para nucleófilos cinéticos.

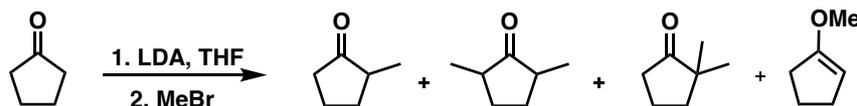
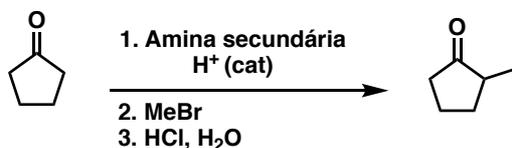


Aminas secundárias cíclicas são, geralmente, utilizadas para formar enaminas a partir do composto carbonílico. Assim, menor efeito estéreo é obtido no nucleófilo formado. Conforme já comentado, após utilização, a carbonila pode ser obtida a partir de enaminas, através de reação de hidrólise.

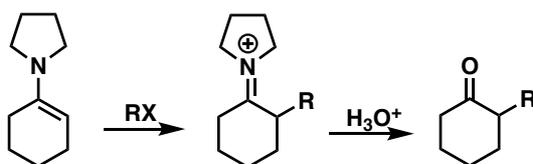


As enaminas apresentam a vantagem de haver maior controle de alquilação. Por serem menos nucleofílicas do que enolatos (mas não do

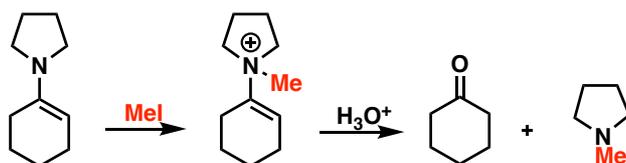
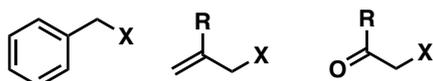
que enóis) levam somente a produto de monoalquilação, enquanto com enolatos pode haver polialquilação.



Devido aos grupos alquilas ligados ao nitrogênio, é mais difícil haver *N*-Alquilação do que *O*-Alquilação (em uma S_N2 um nucleófilo impedido não é bom). Somente se o eletrófilo for centrado em metila ou carbono primário pouco impedido a *N*-alquilação pode competir.

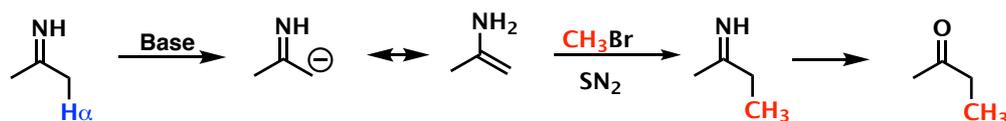


Agentes alquilantes com bons resultados para C-alquilação:



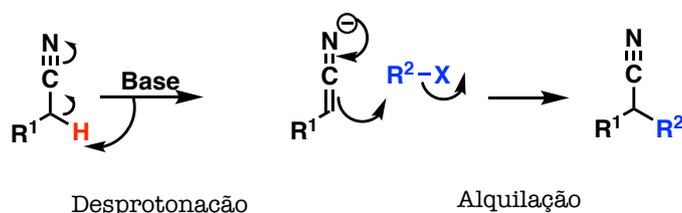
Agentes alquilantes mais simples, como MeI, reagem significativamente com o nitrogênio. A reação, gera um sal quaternário de amônio que é hidrolisado ao material de partida.

A alquilação ocorre em nucleófilos (enol/enolato ou similares) derivados de cetonas, aldeídos e também de derivados desprotonados de espécies contendo grupo imina, nitro, ciano, dentre outros. As iminas podem formar um aza-enolato, que é eficientemente alquilado.



* O centro eletrofílico C=NH é menos eletrofílico que C=O, portanto há menor chance de ataque da espécie negativa como nucleófilo.

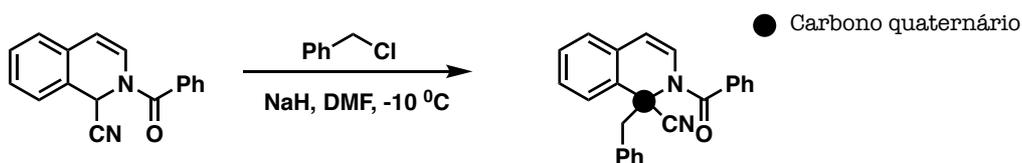
Qualquer grupo retirador que deixe o H α ácido pode, se em meio básico, levar à formação de um nucleófilo no C α . Nitrilas contendo H α também podem ser desprotonadas, gerando um nucleófilo. O nucleófilo formado pode ser eficientemente alquilado.



O grupo ciano (CN) tem menor probabilidade de ataque da espécie negativa como nucleófilo, pois é menos eletrofílico do que a carbonila. Além disso, o ânion gerado na vizinhança do CN é geralmente, pouco impedido estereicamente, pois o grupo CN é estreito e linear.

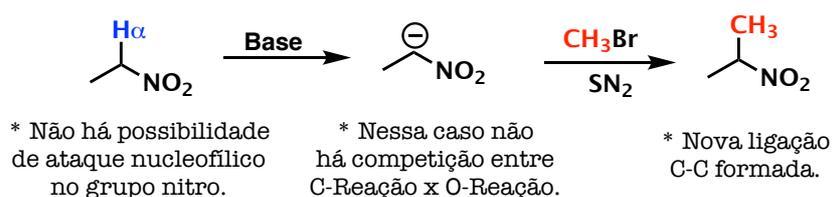
Assim como em compostos carbonílicos, uma base mais fraca pode ser utilizada (como NaOH). Nesse caso, apenas uma porcentagem será desprotonada a cada tempo.

Os ânions derivados de compostos contendo CN são tão bons nucleófilos que reagem até mesmo formando um centro quaternário, o que não é comum em uma S_N2.

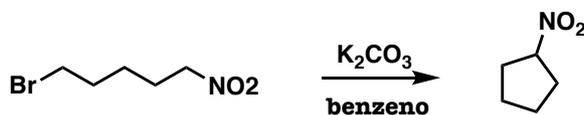


Observação: Sempre lembrando que o ataque desses ânions (enolatos ou ânions como os derivados de compostos contendo CN) ocorre através de mecanismo S_N2.

Grupos nitro também deixam o hidrogênio do carbono adjacente mais ácido e, geram nucleófilos em meio básico. Nitrocompostos não são muito eletrofílicos no grupo nitro e, a espécie negativa age somente como base. A espécie desprotonada formada é um ótimo nucleófilo.



Quando enolatos, ou outros ânions similares ou derivados, podem ser formados e na mesma molécula houver um grupo abandonador, pode haver alquilação intramolecular, se isso levar a formação de um ciclo estável. Isso ocorre, por exemplo, para a desprotonação α ao grupo nitro.



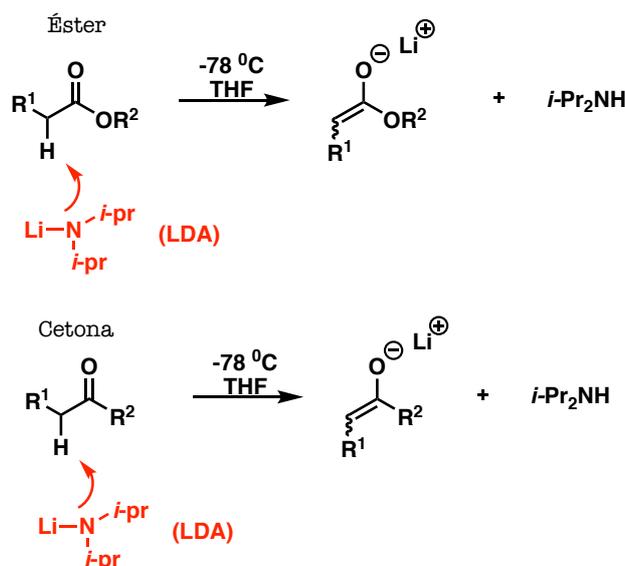
8. Como evitar a autocondensação de compostos carbonílicos

O que é Autocondensação? O enolato reagindo com o composto carbonílico correspondente não enolizado. Esse tipo de reação será visto em detalhes em material próprio.



A preocupação aqui deve ser como evitar a autocondensação, caso não seja desejada, visto que podemos ter no meio, ao mesmo tempo, o composto enolizado e o correspondente composto carbonílico.

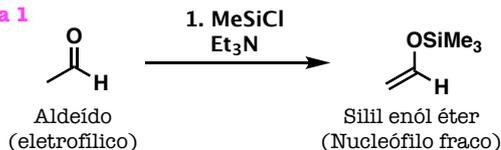
E como evitar? Uma opção é a utilização de bases fortes que assegurem que todo composto carbonílico seja enolizado. Funcionará se o enolato for estável o suficiente para sobreviver até a completa alquilação. Enolatos de lítio são exemplos disso.



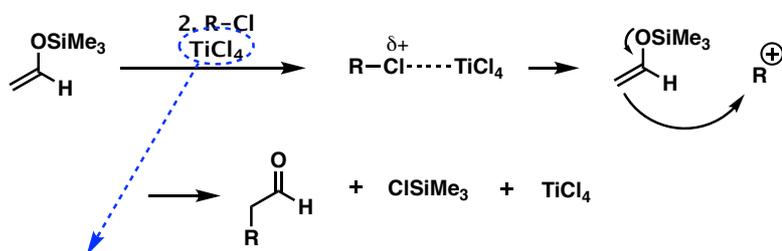
No entanto, com aldeídos essa estratégia de evitar a autocondensação, geralmente, não funciona. Deve-se transformar o aldeído em silil enol éter, por exemplo. Isso reduz ou acaba com o sítio eletrofílico e transforma a molécula em um nucleófilo sem risco de autocondensação.

Deve-se, no entanto, lembrar que silil enóis éteres são menos reativos do que um enolato e, na maioria das vezes, devem ser utilizados na presença de catalisadores (ácidos de Lewis). Esses catalisadores deixam o eletrófilo mais forte para suprir a baixa nucleofilicidade da espécie sililada.

Etapa 1



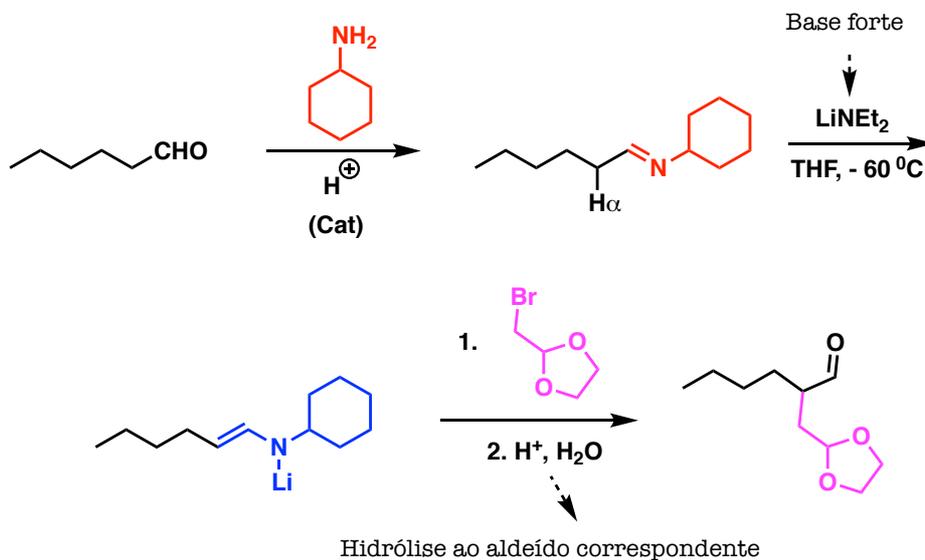
Etapa 2



Ácido de Lewis! Catalisador (regenerado ao final). Associa-se com o haleto de alquila (ou outro eletrófilo) deixando-o mais eletrofilico. Como um carbocation pode sergerado, nesse caso, a reação pode ser uma SN_1 (ao contrário das outras metodologias onde ocorre SN_2)

Observação: As etapas 1 e 2 podem ser realizadas na sequência, até mesmo no mesmo frasco reacional, sem que haja a necessidade de isolamento do silil enól éter.

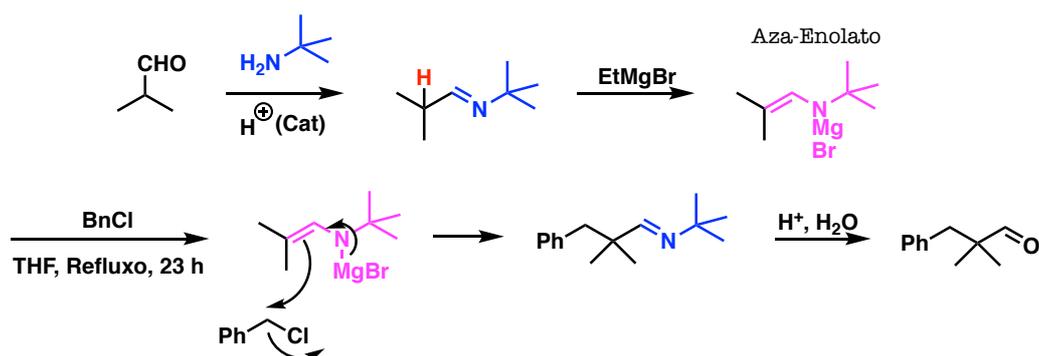
Outra alternativa é gerar uma imina e depois um aza-enolato. Essas espécies são mais reativas do que os silil enóis éteres e não precisam de ácidos de Lewis catalisando a reação.



O mecanismo operante entre uma enamina e um eletrófilo é uma SN_2 . Sendo assim, haleto terciários (ou outro eletrófilo impedido estereamente) não reagem como eletrófilos quando o nucleófilo for

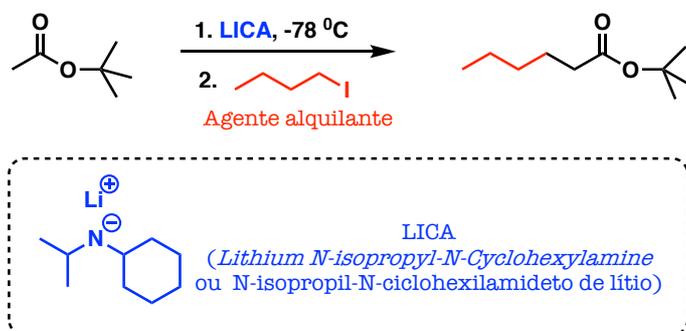
enamina (ou outra espécie que reaja por S_N2 , como enolatos). Por isso, quando se deseja que um eletrófilo impedido seja inserido, o melhor reagente de escolha é o **silil enol éter, que pode reagir por S_N1** .

Outra estratégia, seria transformar o aldeído em uma imina e desprotonar a imina, que é menos eletrofílica do que um aldeído. O composto carbonílico pode ser, similarmente ao que ocorre com silil enol éter ou enamina, recuperado por reação de hidrólise.

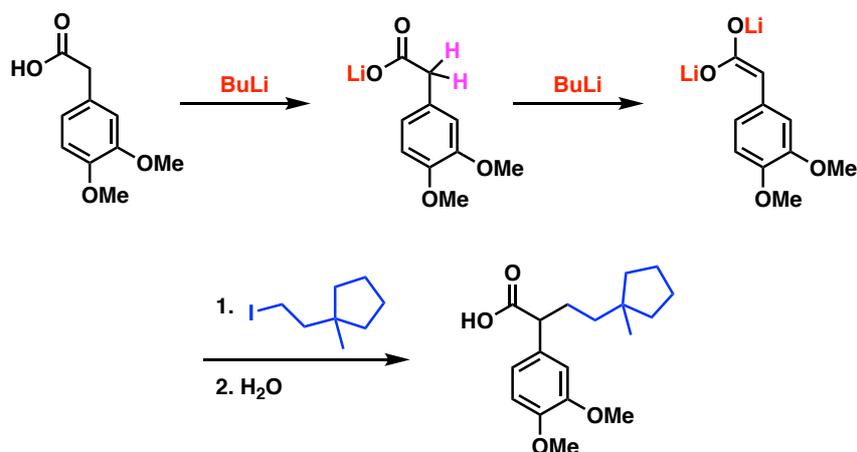


9. Alquilação de ácidos carboxílicos e derivados

Ésteres são convenientemente desprotonados e reagidos com um agente alquilante. Por serem menos eletrofílicos do que cetonas e aldeídos, há menor probabilidade de ataque da espécie negativa como nucleófilo na carbonila e, menor probabilidade de autocondensação. A utilização de bases fortes e grupos substituintes do OR volumosos, diminuem ainda mais a probabilidade de autocondensação. No exemplo abaixo, utiliza-se uma base forte (LICA) e um substituinte maior em OR (*t*Bu).

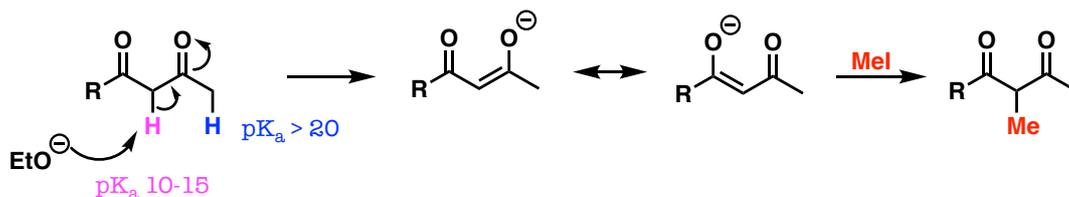


Em ácidos carboxílicos, a desprotonação leva ao carboxilato (hidrogênio do COOH é retirado). Essa espécie é pouco eletrofílica e também retira elétrons com menor intensidade, deixando o H α menos ácido. Um segundo hidrogênio só é retirado se uma base muito forte for utilizada e, um meio aprótico for empregado. Isso ocorre, por exemplo, empregando-se uma espécie de organolítio em meio anidro e aprótico. Essa espécie, mesmo quando pouco impedida, pode agir primeiramente como base, na presença do hidrogênio muito ácido do COOH. Após a retirada desse próton, se a espécie for bem pequena, pode ocorrer ataque ao carboxilato. Esse ataque somente ocorre, pois o organometálico é uma espécie muito nucleofílica. No entanto, espécies um pouco maiores e nem muito impedida, como BuLi, podem preferir retirar o segundo próton, principalmente se a dupla formada ficar conjugada com o resto da molécula.



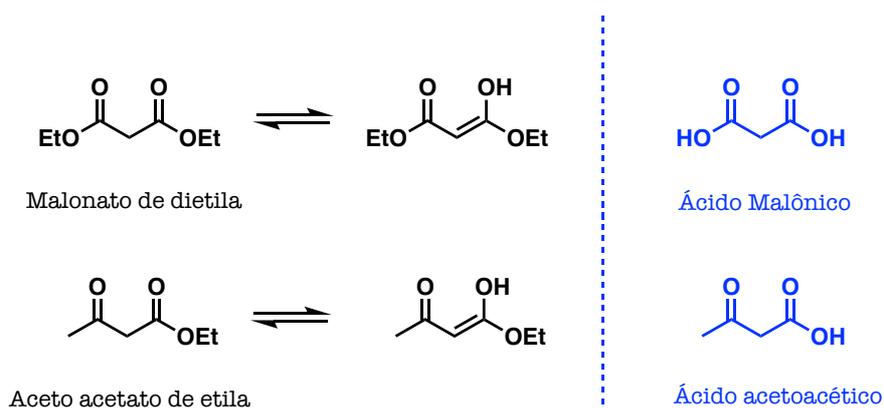
10. Alquilação de 1,3-dicarbonílicos

Por possuírem o hidrogênio entre as carbonilas muito mais ácido do que os demais, não há competição entre os sítios desprotonação, levando sem mistura a um único enolato. Esse enolato pode ser convenientemente alquilado.

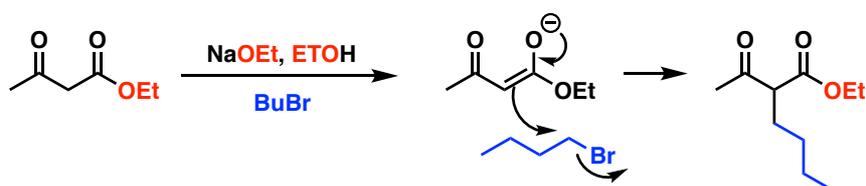


Bases mais fracas podem ser utilizadas, devido a maior acidez desse próton, quando comparado a um H_α de compostos carbonílicos simples. Isso simplifica a metodologia, evitando a necessidade de sistemas anidros e apróticos necessários com bases mais fortes como alquilítio ou LDA.

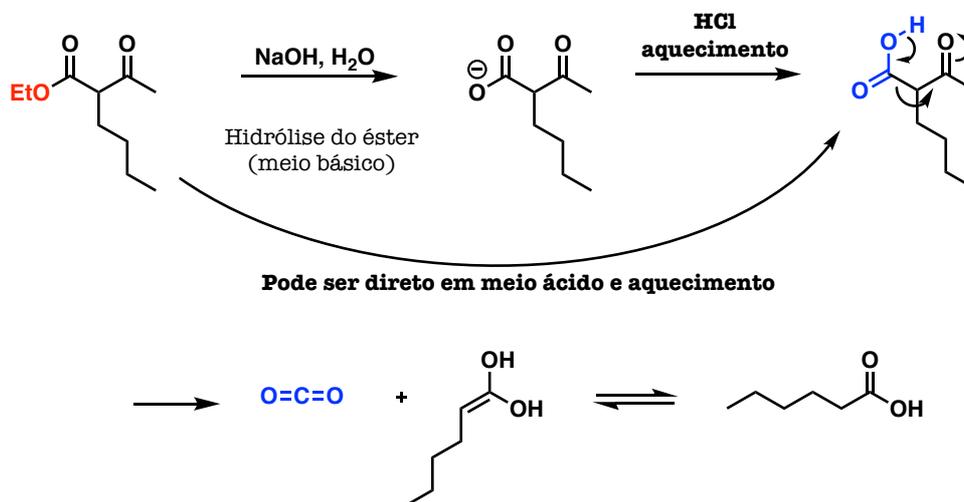
Espécies dicarbonílicas simétricas ou contendo dois grupos funcionais diferentes, como éster e cetona, são bastante utilizadas.



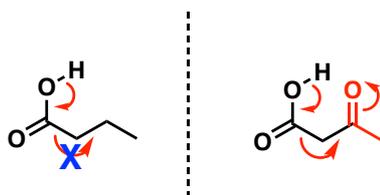
Ao utilizar grupos ésteres, deve-se tomar cuidado com a hidrólise desse grupo. A hidrólise pode ocorrer, por exemplo, em caso de utilização do íon hidróxido como base. Ao utilizar alcóxidos como base, pode ocorrer a transesterificação. Sendo assim, caso se deseje evitar isso, deve-se utilizar um alcóxido contendo o mesmo grupo alquila que o éster utilizado. Pode ainda ocorrer de bases contendo amidetos levarem a transformação em amidas.



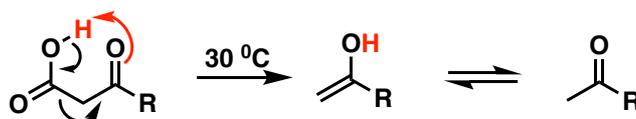
A hidrólise do grupo éster pode ser desejável. Após utilizar o dicarbonílico como nucleófilo, o grupo éster pode ser hidrolisado e convenientemente descarboxilado.



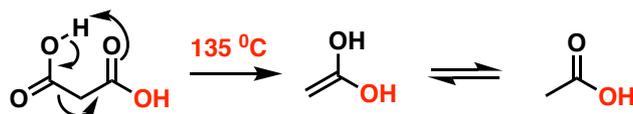
Para a descarboxilação ocorrer, o grupo carbonila vizinho atrai os elétrons, que ficam com a saída do CO_2 . É necessário ter um grupo aceptor de elétrons para ocorrer a descarboxilação.



Ácidos carboxílicos 1,3-dicarbonílicos, por exemplo, descarboxilam diretamente em meio ácido, com transferência intramolecular de próton.

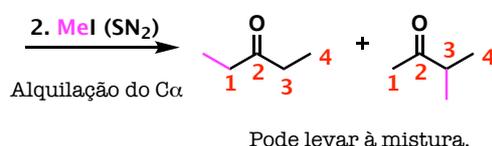
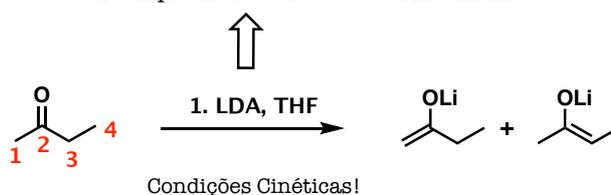


Se o grupo carbonila vizinho for uma cetona, mais eletrofílica do que um ácido carboxílico, a retirada dos elétrons deixados com a saída do CO₂ é favorecida e, a reação ocorre a temperatura ambiente ou um pouco acima (exemplo acima com R = alquila). Caso, a carbonila vizinha seja de um ácido carboxílico, por retirar com menor eficiência, aquecimento deve ser utilizado.



Sendo assim, compostos 1,3- dicarbonílicos contendo, pelo menos, um éster (ou ácido carboxílico), podem gerar um nucleófilo sem regiocompetição e, depois, podem ser convenientemente descarboxilados. Essa característica pode ser uma interessante alternativa sintética, quando for difícil controlar a regioseletividade da formação de enolatos em cetonas não simétricas, o que pode levar a misturas de produtos.

No entanto, é difícil controlar o meio para obter o enolato cinético quando o efeito químico de ambos os lados é tão similar. É sempre mais fácil obter o termodinâmico.



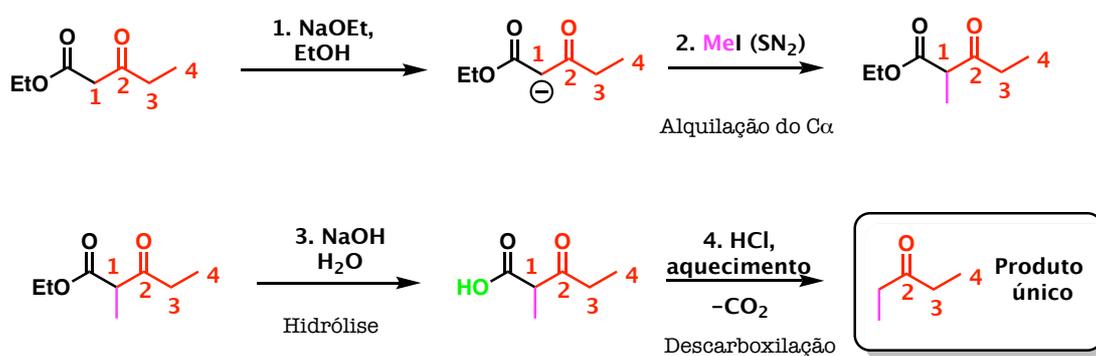
1,3-Dicarbonílicos podem ser utilizados como estratégia sintética para não haver esse problema. Deve-se prestar atenção em alguns pontos, já esclarecidos ao longo desse material:

* Um sistema básico mais fraco e mais fácil de usar pode ser empregado, pois o hidrogênio entre as duas carbonilas é bem mais ácido;

* Um cuidado a ser observado, é a utilização de um OR na base igual ao OR do éster para evitar transesterificação (e também evitar usar bases contendo -OH para evitar hidrólise ao ácido carboxílico, nesse momento);

*Quase sempre é melhor utilizar um éster, pois esse grupo facilita a etapa de desprotonação, evitando a formação de carboxilato e, necessidade de utilizar dois equivalentes de uma base forte (isso aconteceria com um ácido carboxílico).

A partir dessas observações, o sistema 1,3- dicarbonílico pode ser convenientemente aplicado na alquilação, por exemplo. Ao final, pode ser descarboxilado levando a um único produto.



11. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

