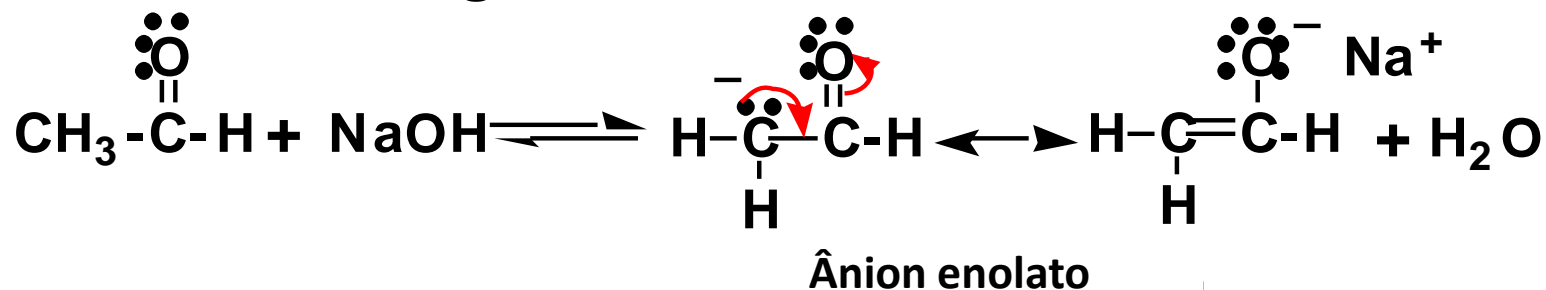


QUÍMICA ORGÂNICA BÁSICA

Enolatos & Enaminas

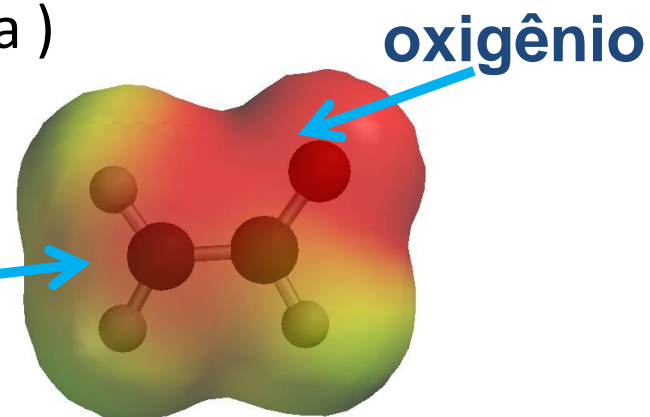
Formação de um ânion enolato

- Aníons Enolatos** são formados por tratar com base um aldeído, uma cetona ou éster a qual tenha pelo menos um hidrogênio α ,



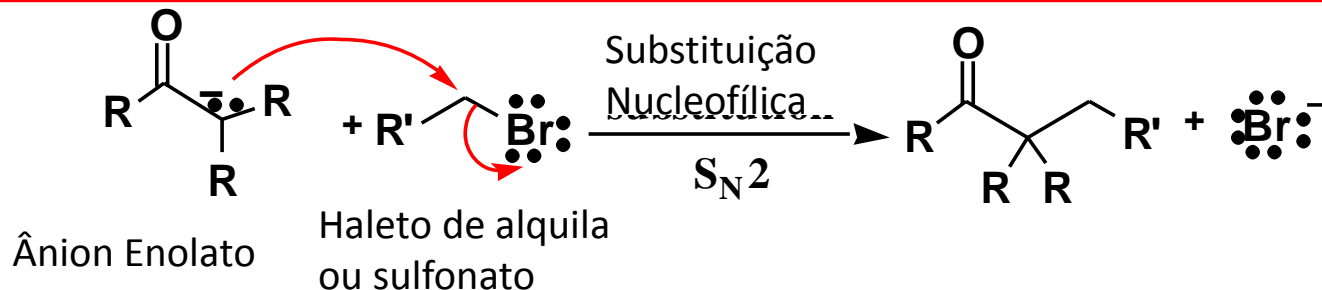
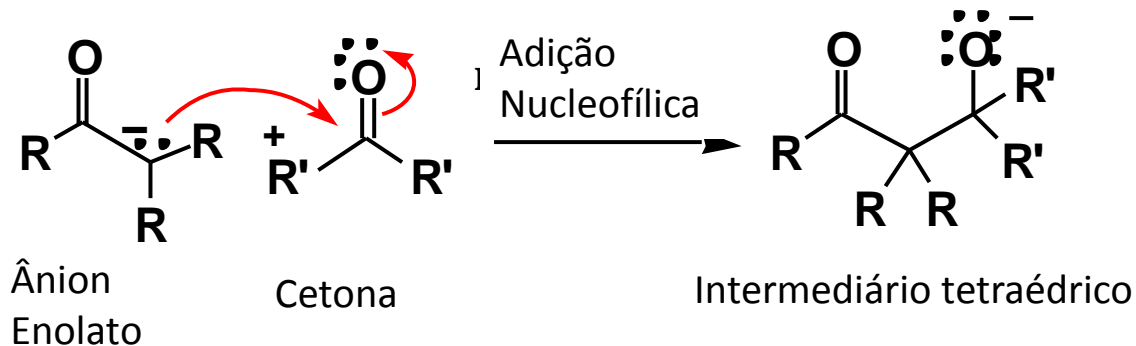
- A carga negativa (densidade eletrônica) do enolato está no oxigênio.

Carbono reativo



Anion Enolato

- Aníons Enolatos são nucleófilos em reações S_N2 e em reações de adição a carbonila

 S_N2 **Adição a carbonila**

A Reação Aldólica

- A mais importante reação do ânion enolato é adição nucleofílica ao grupo carbonila de outra molécula de composto iguais ou diferentes.
 - Catálise: Catálise Base é mais comum, embora o ácido também funciona. Ânions enolato só existem na base.

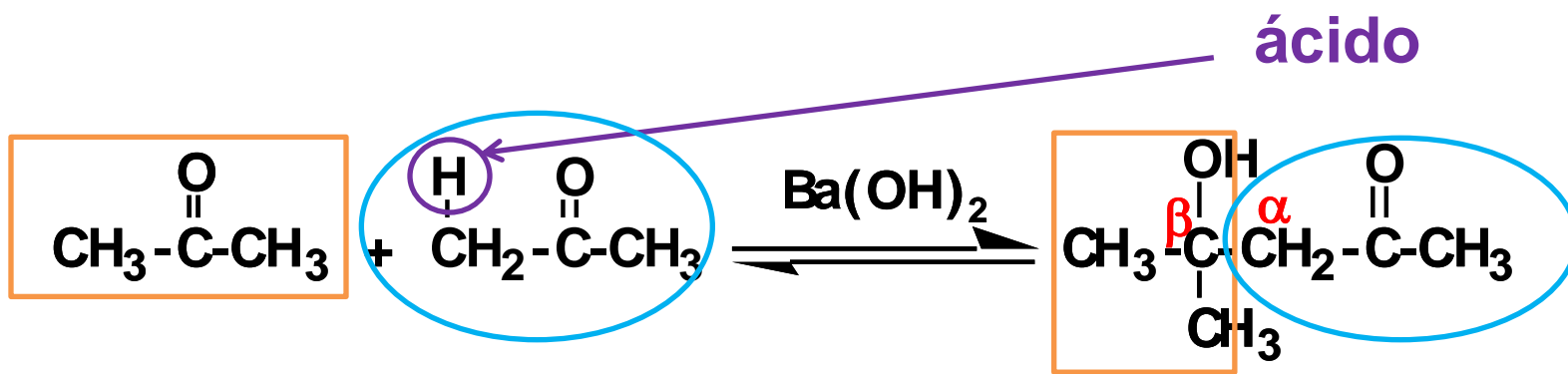
A Reação aldólica

- O produto de uma reação aldólica:

– β -hidroxialdeído.



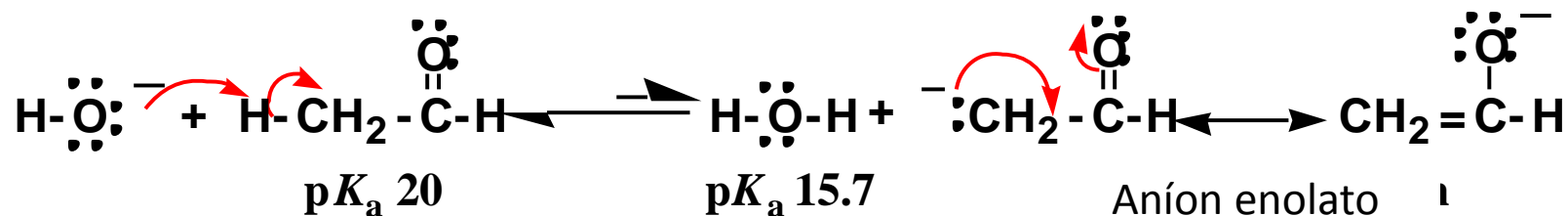
– ou β -hidroxicetona.



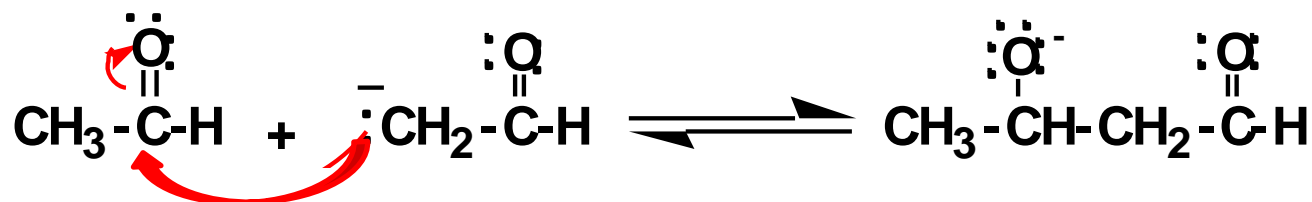
Mecanismo: a reação aldólica, Base

- Reação aldólica catalisada por base (bom nucleófilo)

Etapa 1: Formação de um ânion enolato estabilizado por ressonância.



Etapa 2: Adição de carbonila dá um ânion intermediário.



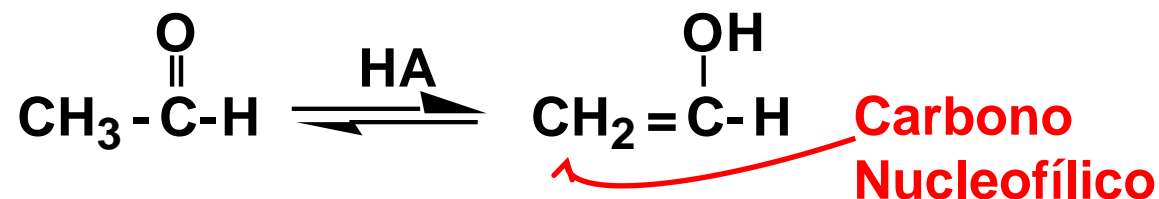
Etapa 3: Transferência de prótons para $-\text{O}^-$ completa a reação aldólica.

Mecanismo: a reação aldólica: catálise ácida

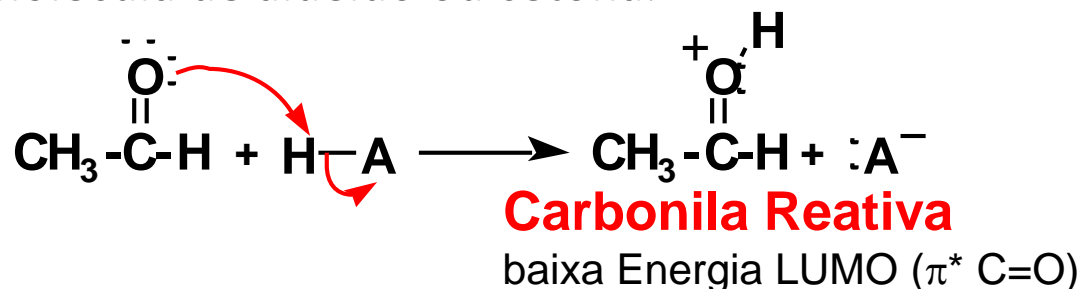
- Antes de mostrar o mecanismo de pensar sobre o que é necessário.
 - Em uma molécula o carbono β deve ter características nucleofílicas para fornecer um par de elétrons.
 - Uma segunda molécula o grupo carbonila deve funcionar como eletrófilo.
 - Uma ou outra molécula devem ser suficientemente reativas.

Mecanismo: a reação aldólica: catálise ácida

- Reação aldólica catalisada por ácido (bom eletrófilo)
 - Etapa 1: Catalisada por ácido equilíbrio de formas ceto e enol.

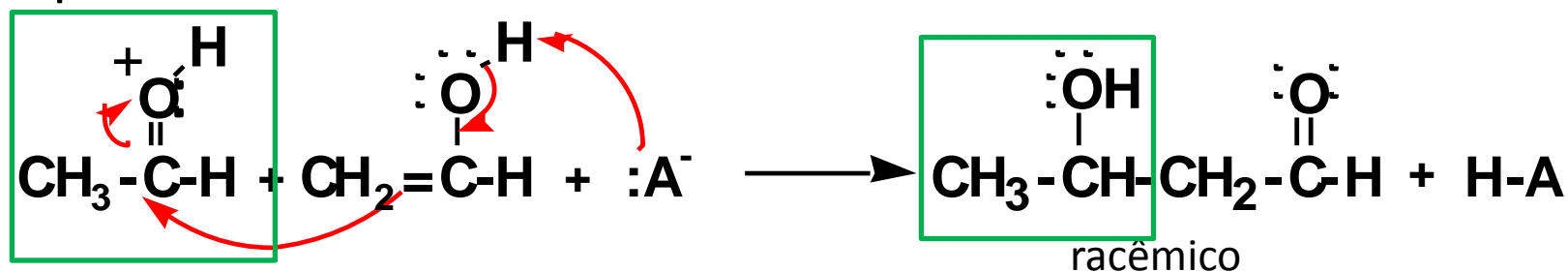


- Passo 2: transferência de Próton H_A, ao grupo carbonila de uma segunda molécula de aldeído ou cetona.



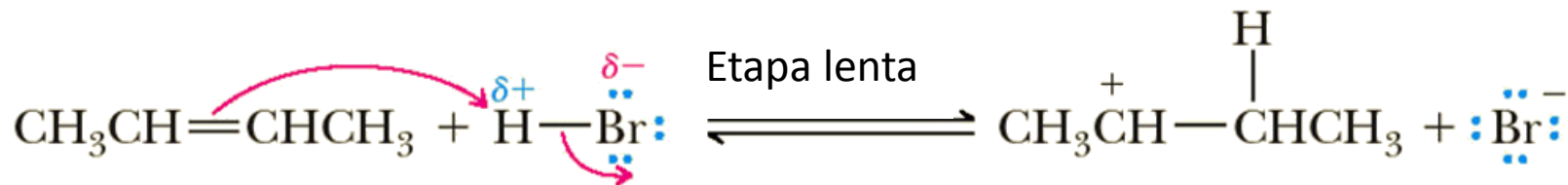
Mecanismo: a reação aldólica: catálise ácida

- Etapa 3: Ataque do enol de uma molécula no grupo carbonila protonada da outra molécula.



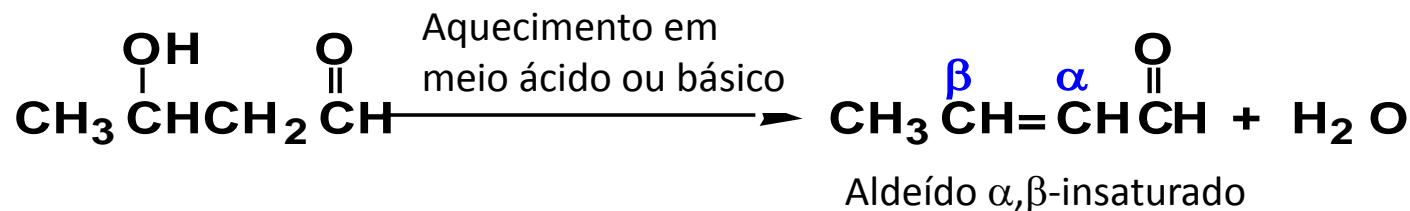
- Etapa 4: Transferência de prótons para A⁻ completa a reação.

Isto pode parecer um pouco estranho, mas comparar com



Os produtos de Aldol: Desidratação de alceno

- Produtos da reação aldólica são muito facilmente desidratados para aldeídos ou cetonas α,β -insaturados



- Reações aldólicas são reversíveis e muitas vezes pouco aldol está presente no estado de equilíbrio.
- K_{eq} para a desidratação é geralmente grande.
- Se as condições de reação favorecem a desidratação, bom rendimento de produto pode ser obtido.

Reações aldólicas cruzadas

- Em uma reação aldólica cruzada, um tipo de molécula fornece o ânion enolato e outro tipo fornece o grupo carbonila.

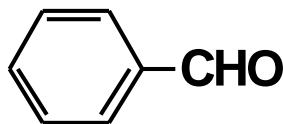


Reações aldólicas cruzadas

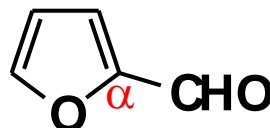
- Reações aldólicas cruzadas são mais bem sucedidas se
 - um dos reagentes não tem **hidrogênio α** e, conseqüentemente, **não forma um anión enolato**,



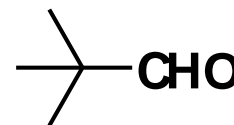
Formaldeído



Benzaldeído



Furfural

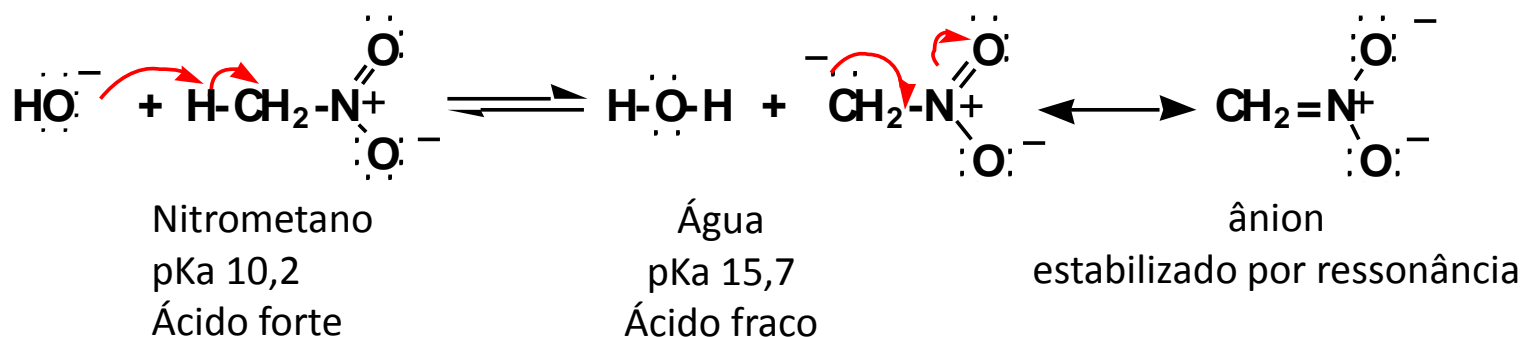


2,2-Dimetilpropanal

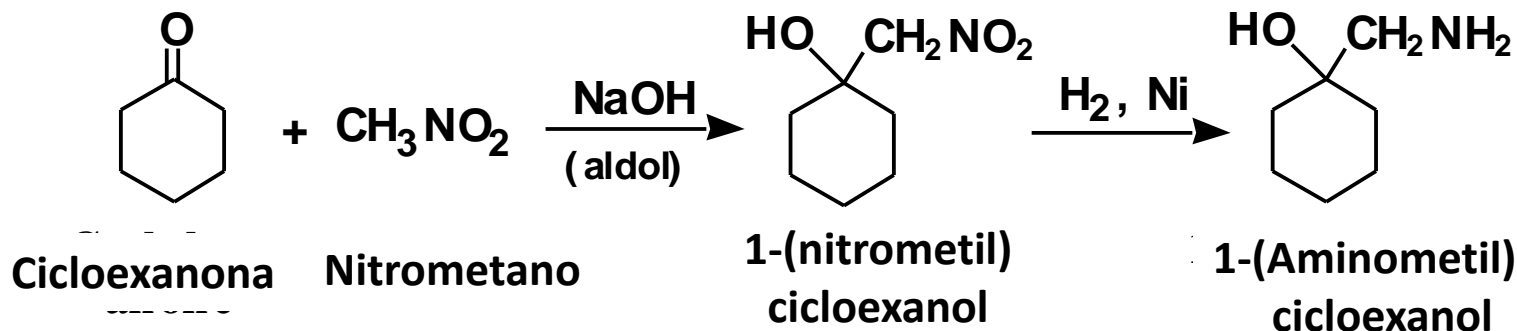
- Um reagente com um **hidrogênio mais ácido** que o outro (próximo slide)
- **Outro reagente é um aldeído** que tem um grupo carbonila mais reativo.

Reações aldólicas cruzadas, Nitro ativação

- Grupos nitro podem ser introduzidos através de uma reação aldólica usando um nitroalcano.

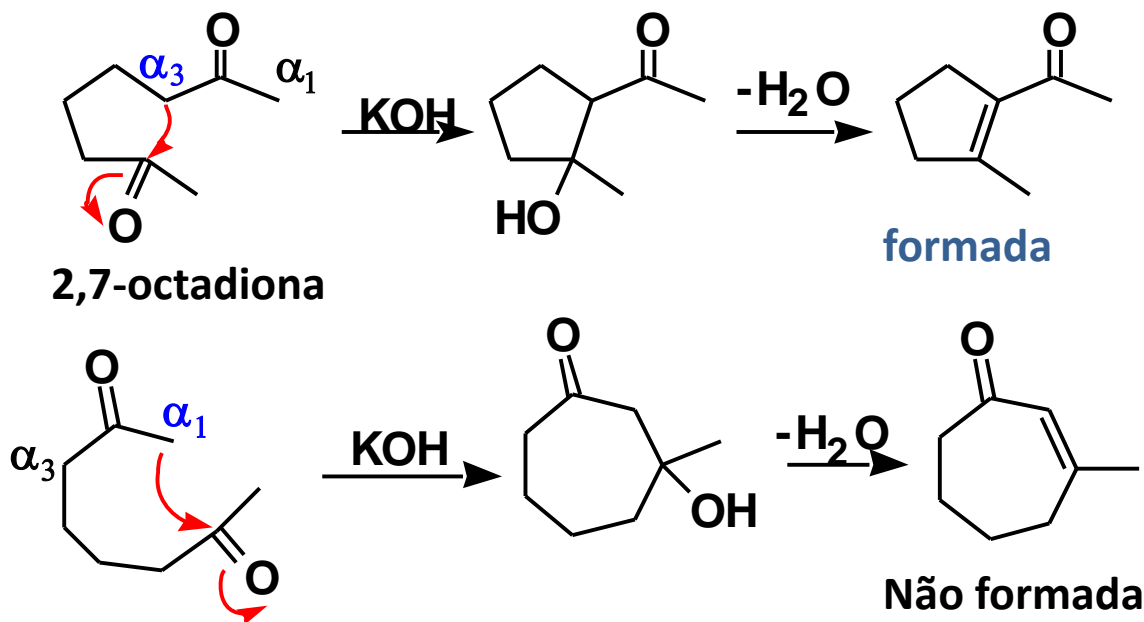


- Grupos nitro podem ser reduzidos a aminas de 1°.



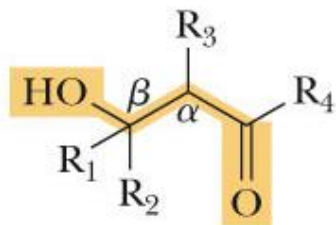
Reações aldólicas intramoleculares

- Reações aldólicas intramoleculares são mais bem sucedidas para a formação de anéis de cinco e seis membros.
- Considerar 2,7-octadiona, **que tem 2 Carbonos α**

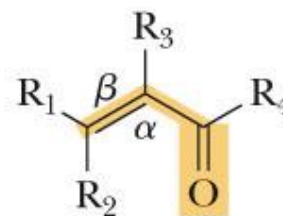


Síntese: Análise Retrosintética

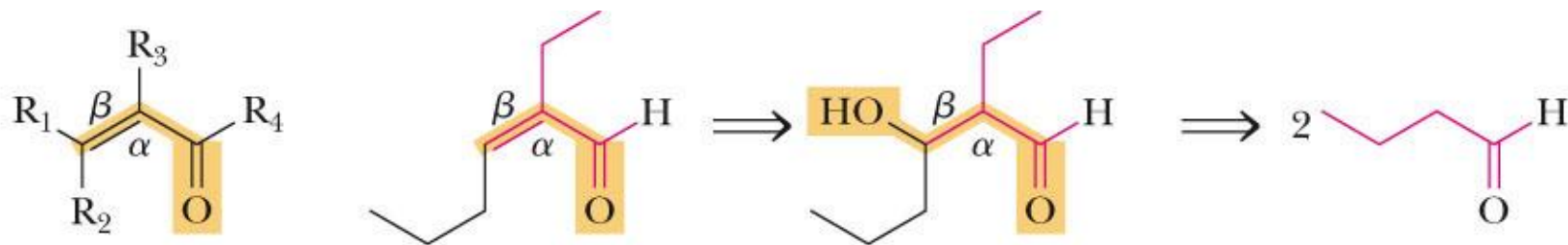
Dois padrões para avaliar



β -hidroxicarbonila
Produto de reação aldólica



Carbonila α,β -insaturada
R1 a R4 = alquila, arila, H.



Padrão Reconhecer

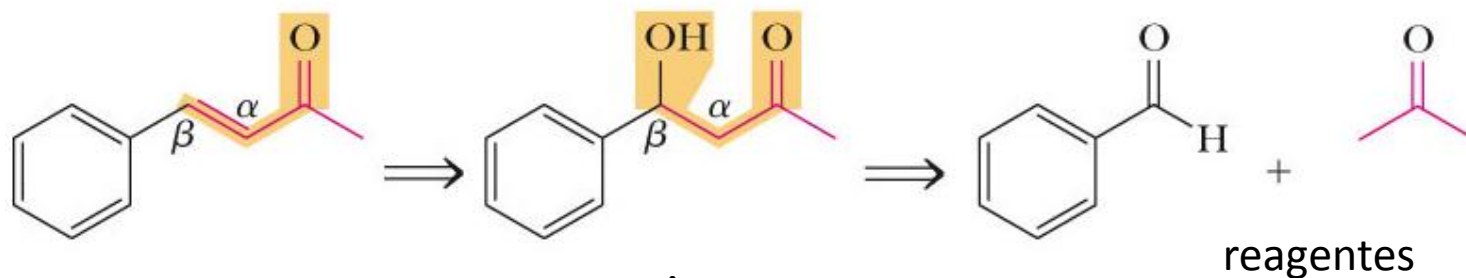
Carbonila α,β -insaturada
R1 a R4 = alquila, arila, H.

Análise

Molécula alvo

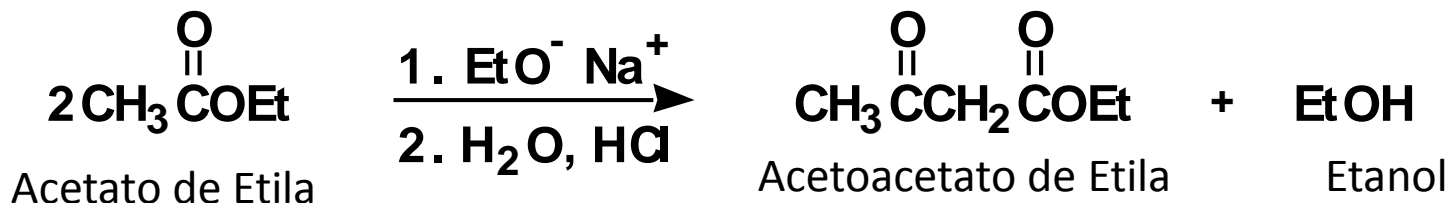
racêmico

reagentes

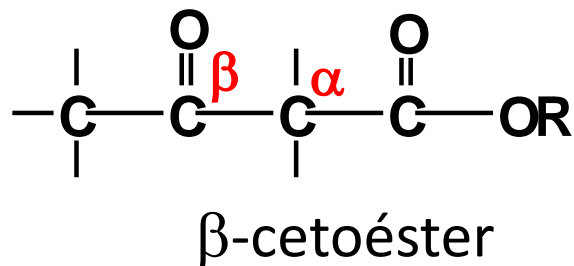
Exemplo: Análise Retrosintética**Aldol Misto****Benzaldeído
(sem H α)**

Condensação de Claisen, substituição de éster

- Ésteres também formam ânions enolato que participam na **substituição nucleofílica acílica**.



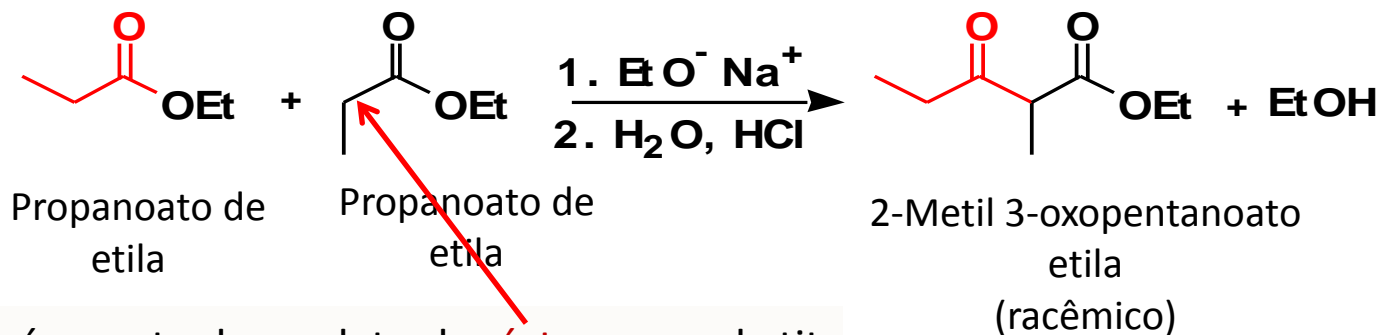
- O produto de uma condensação de Claisen é um β -cetoéster.



Reconhecimento

Condensação de Claisen

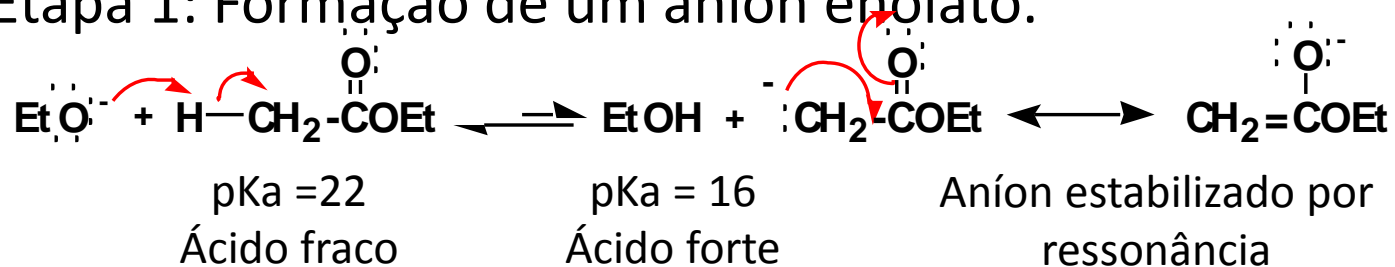
– Claisen condensation of ethyl propanoate



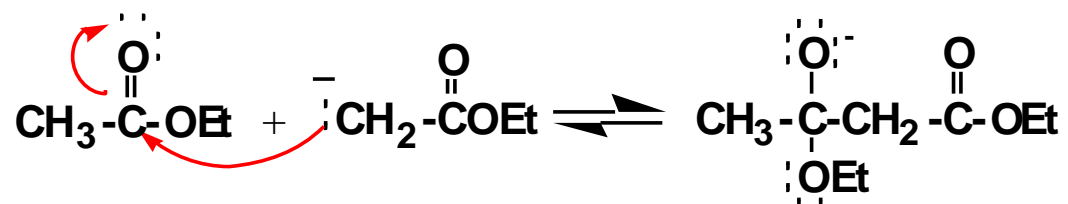
Esta é a parte do enolato do éster que substitui...
o grupo alcoxi da molécula de éster.

Condensação de Claisen

Etapa 1: Formação de um ânion enolato.

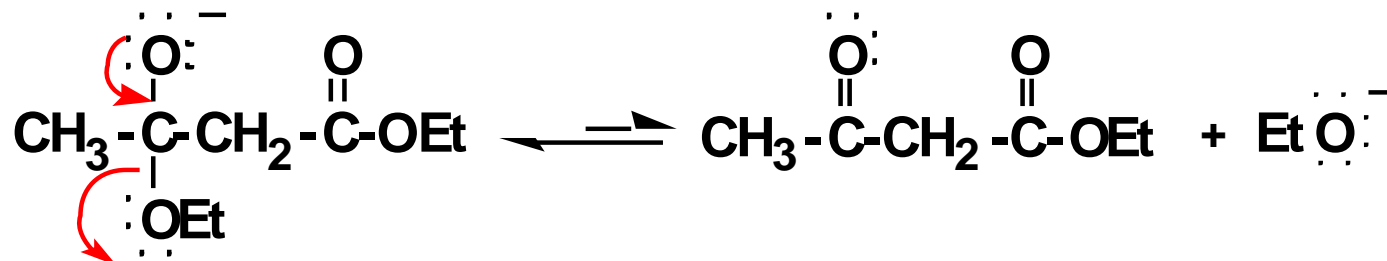


Passo 2: Ataque do ânion enolato em um carbono carbonila forma um intermediário tetraédrico.



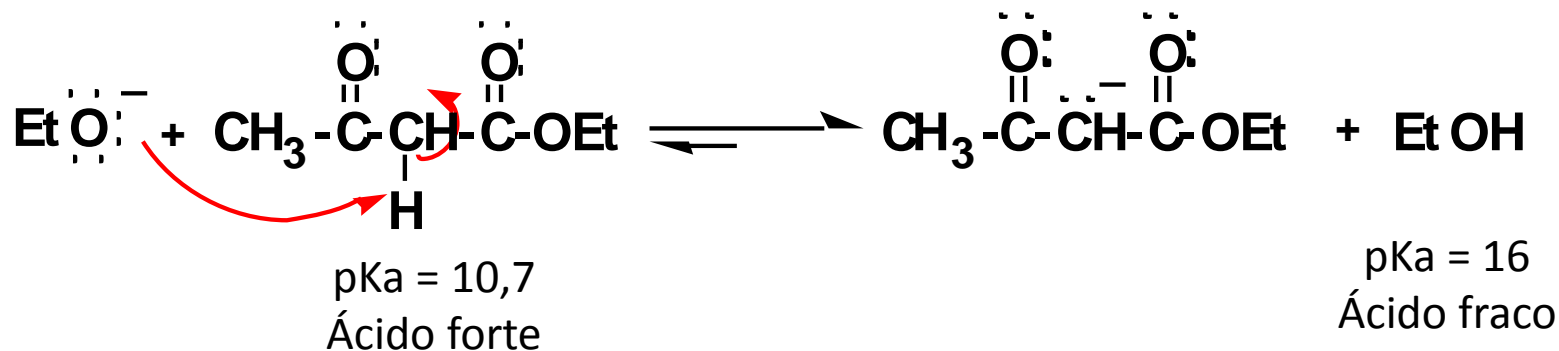
Condensação de Claisen

Etapa 3: intermediário dá uma β -cetoéster e um íon alcóxido.

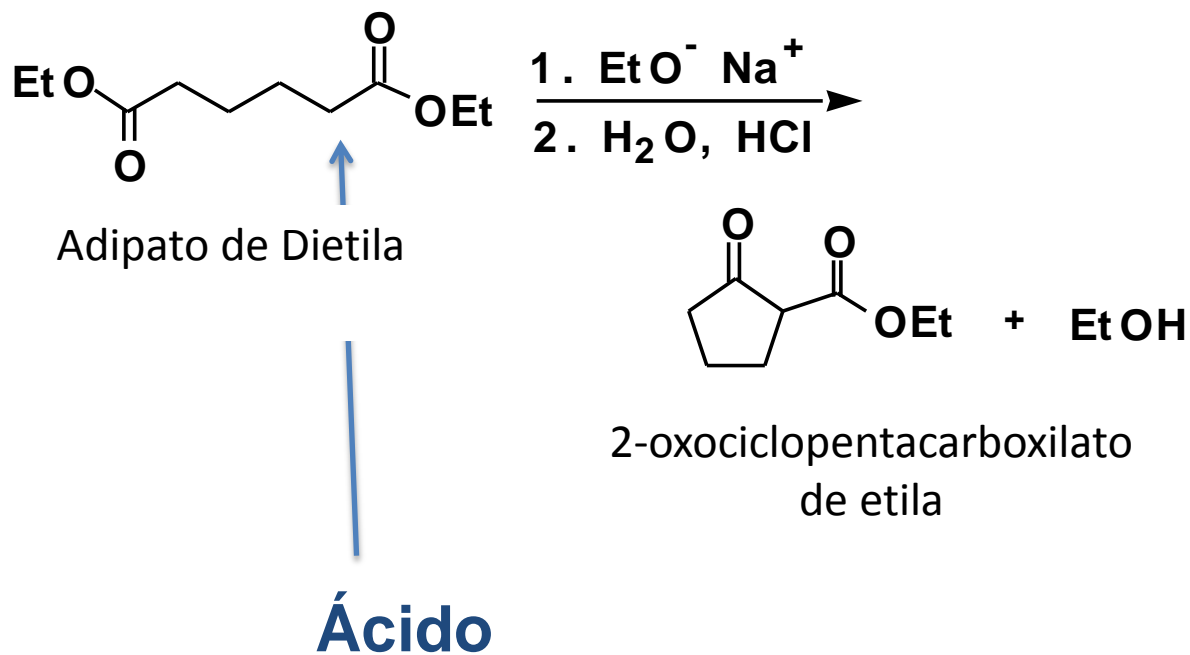


Passo 4: Uma reação ácido-base termina a reação.

Este consumo de base deve ser neutralizado.



Condensação de Claisen intramolecular:
Condensação Dieckman



Condensação cruzada de Claisen

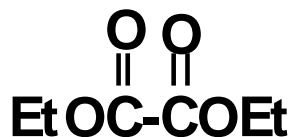
- Condensação de Claisen cruzadas entre dois ésteres diferentes, as duas contendo hidrogênios- α , forma mistura de produtos e geralmente não é usada.
- Mas se o éster não tem um hidrogênio- α a reação de Claisen cruzada é usada.



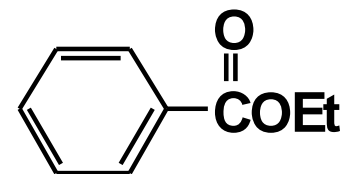
Formiato de
Dietila



Carbonato
de Dietila



Oxalato de Dietila

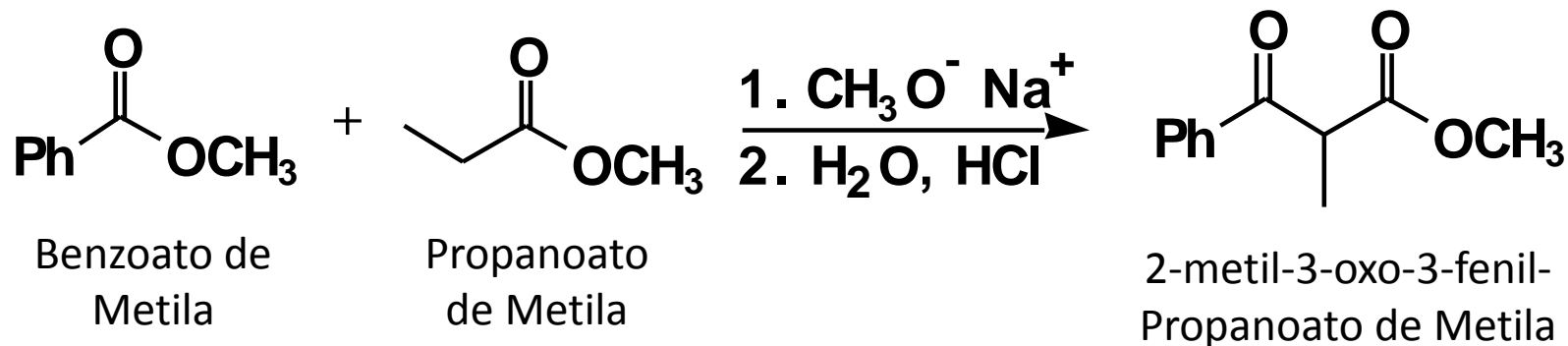


Benzoato de etila

sem hidrogênio- α

Condensação cruzada de Claisen

- O éster sem hidrogênio- α é geralmente usado em excesso.

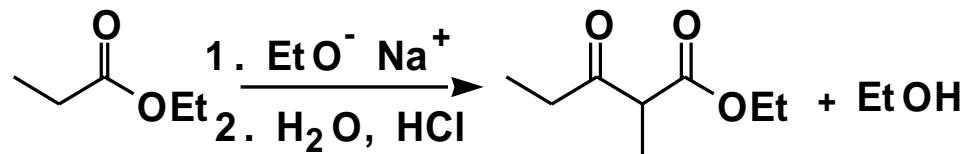


Usado em excesso

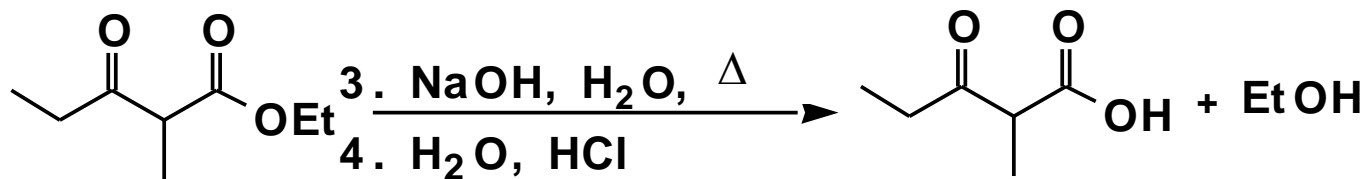
Condensation Claisen

- Condensação de Claisen é uma rota para obter cetonas através de descarboxilação

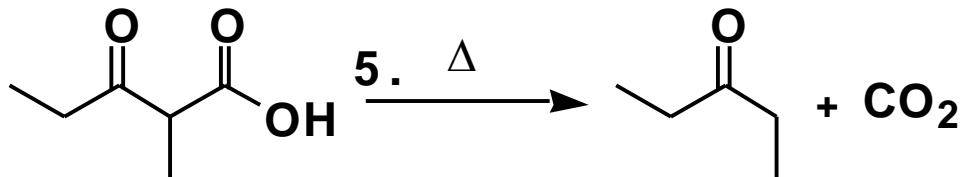
Reação 1: Condensação de Claisen seguida de acidificação



Reação 2: Saponificação e acidificação

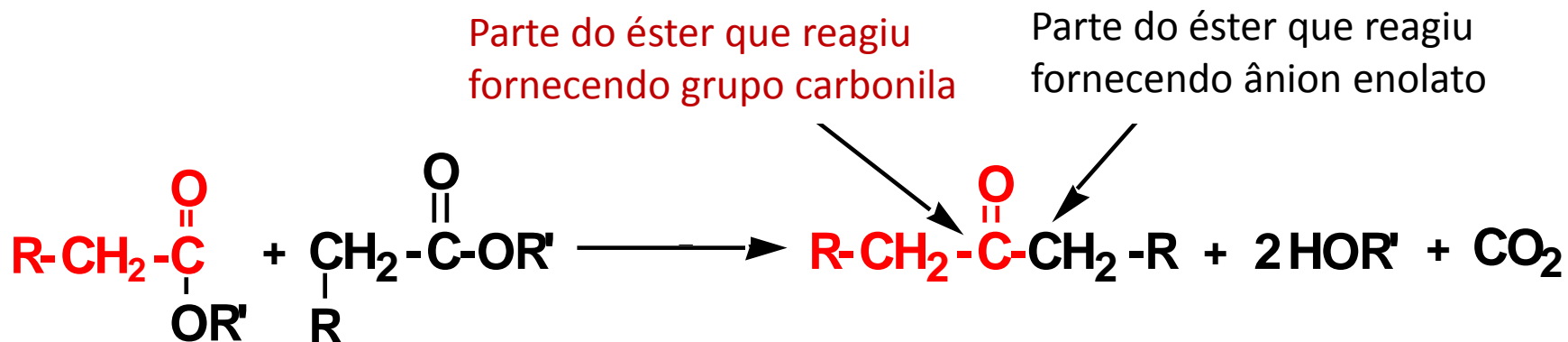


Reação 3: Descarboxilação térmica



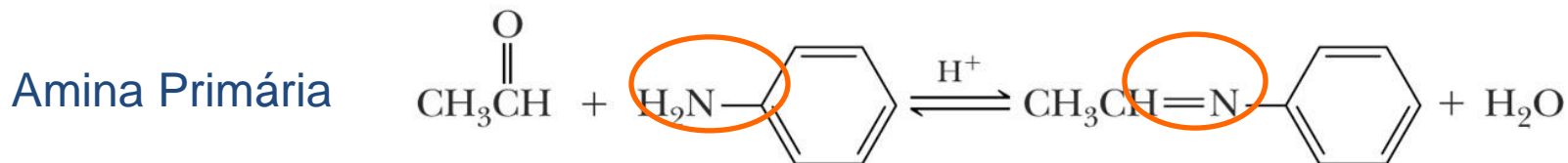
Condensação de Claisen

O Produto da condensação de Claisen, consta de saponificação, acidificação e descarboxilação e forma uma cetona.



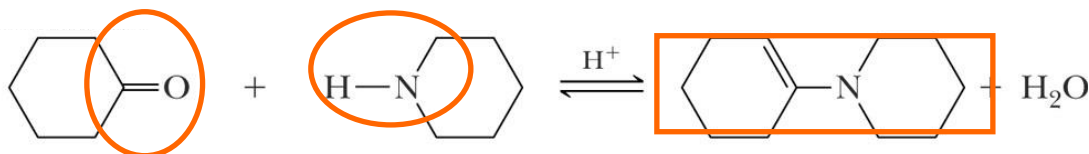
Note que esta reação de Claisen (não cruzada) a cetona é simétrica. Claisen Cruzada produz cetonas não simétricas.

Lembrando **aminas primárias** reagem com carbonilas formando bases de Schiff (iminas), $RN=CR_2$.



Mas **aminas secundárias** reagem formando enaminas

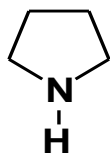
Amina Secundária



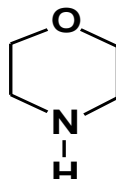
Enaminas e iminas, são bases de Schiff

Formação de Enaminas

- Enaminas são formadas pela reação entre uma amina 2° e o grupo carbonila de aldeído ou cetona.
 - A amina 2° geralmente usada para preparar enaminas são pirrolidina e morfolina.



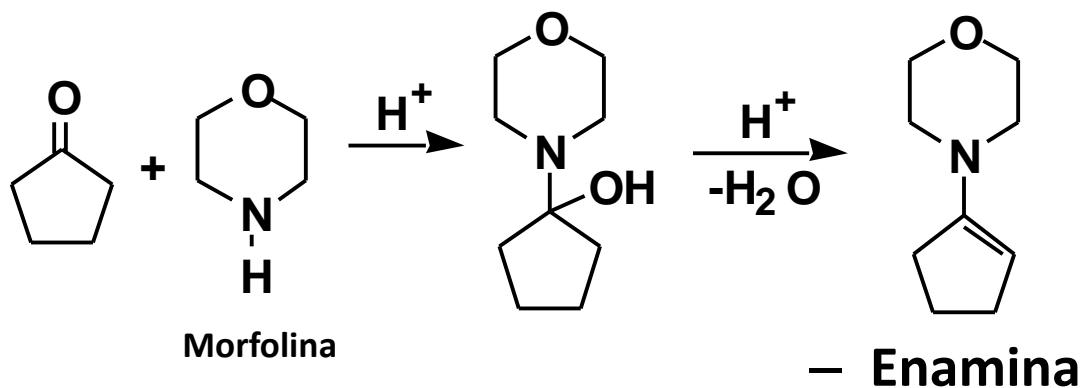
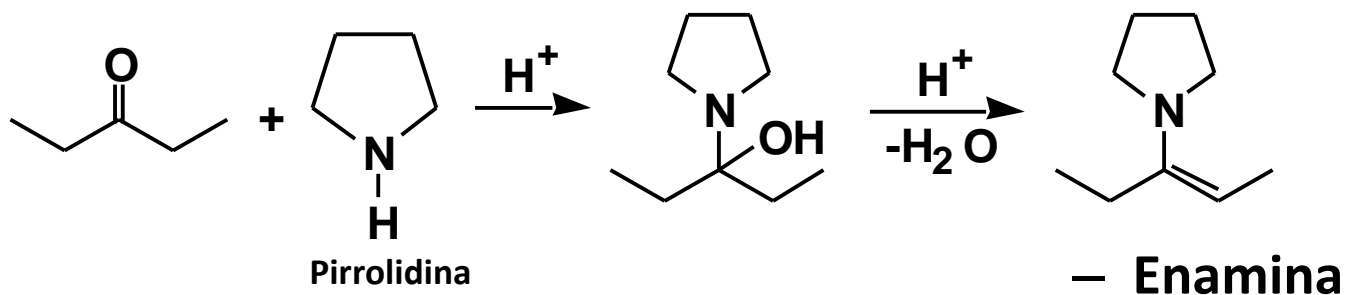
Pirrolidina



Morfolina

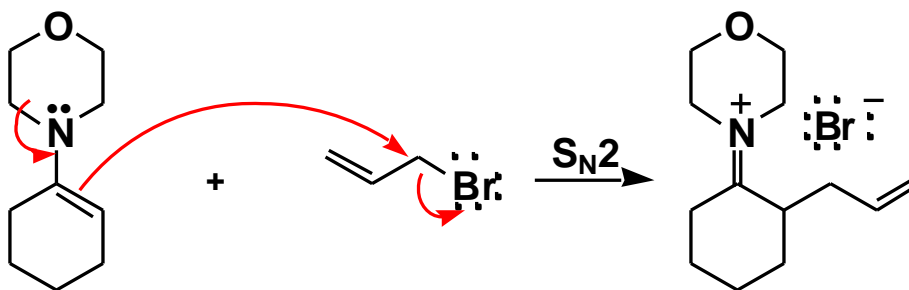
Formação de Enaminas

– Exemplos:

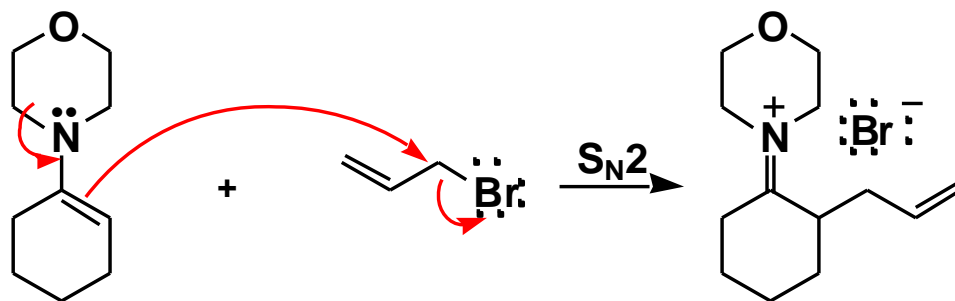
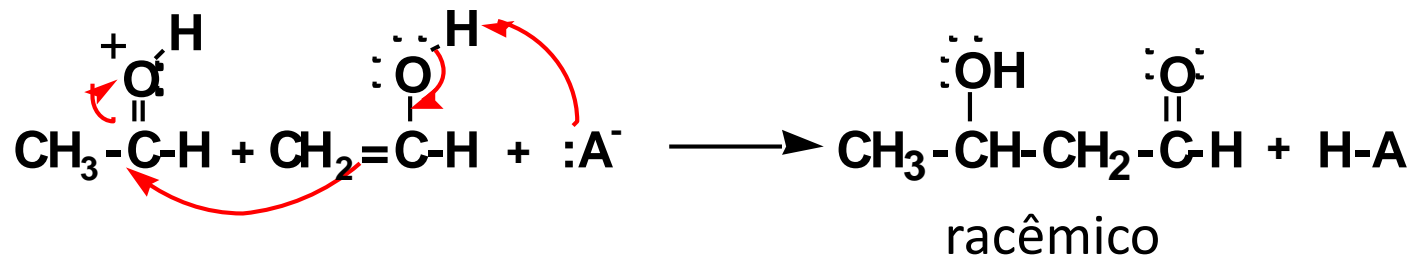


Enaminas – Alquilação na posição α .

- O valor de enaminas é que o carbono α é nucleofílico.
 - Enaminas reagem S_N2 com metila e haloalcanos 1° , α -halocetonas e α -haloesteres.
 - Tratamento da enamina com um equivalente de Agente alquilante forma um halo-imínio.

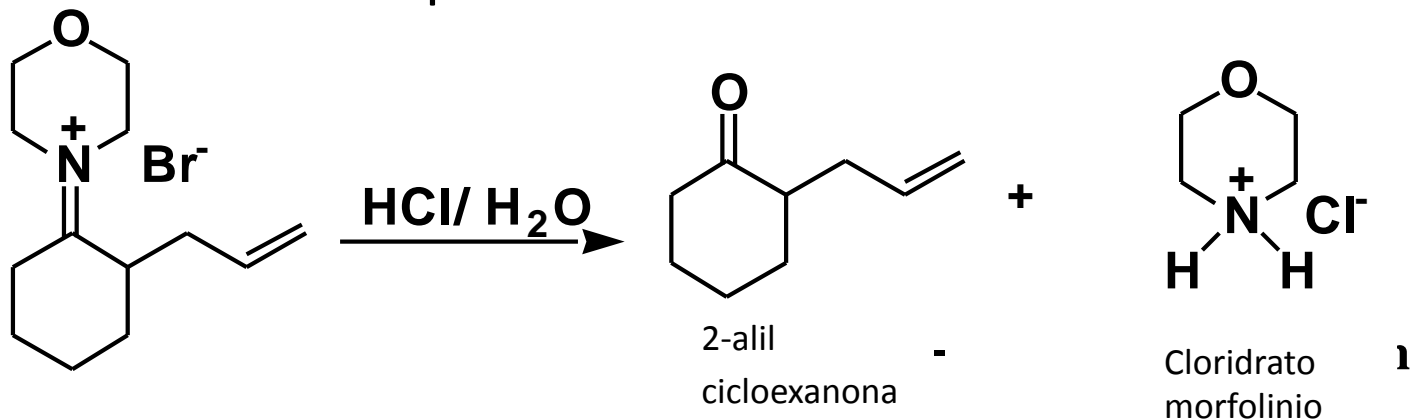


Compare os mecanismos de reação aldólica catalisada por ácido e enamina



Enaminas – Alquilação

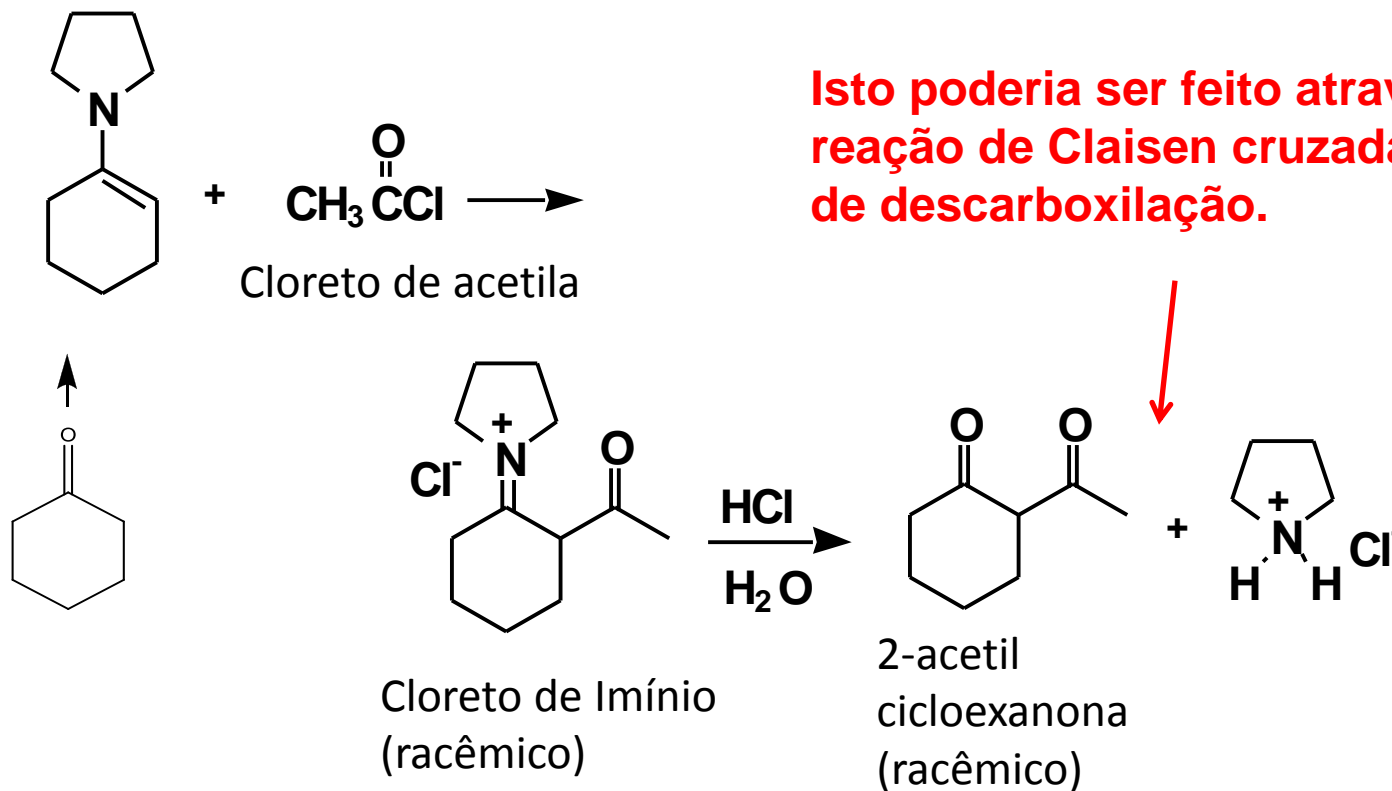
- Hidrólise do haleto do íon imínio forma um aldeído ou uma cetona alquilada.



Em geral o processo utiliza o carbonos alfa da cetona como nucleófilos nas reações de substituição

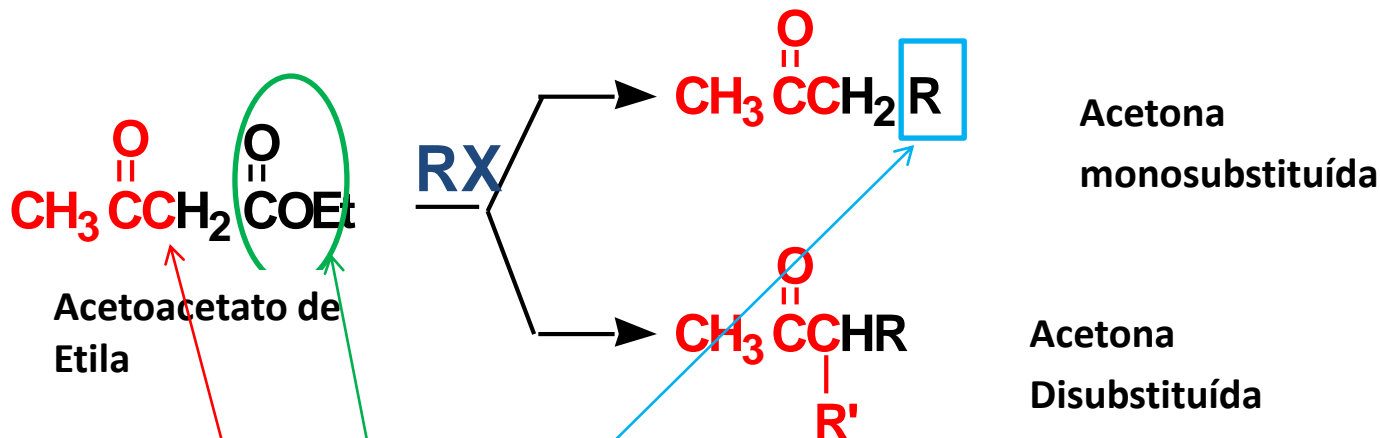
Enaminas – Acilação na posição α

- Enaminas sofrem acilação quando tratados com cloretos de ácido e anidridos de ácidos.



Ester Acetoacético

- A síntese de éster acetoacético (AAE) é útil para a preparação de cetonas mono e disubstituídas dos seguintes tipos:



Principais pontos:

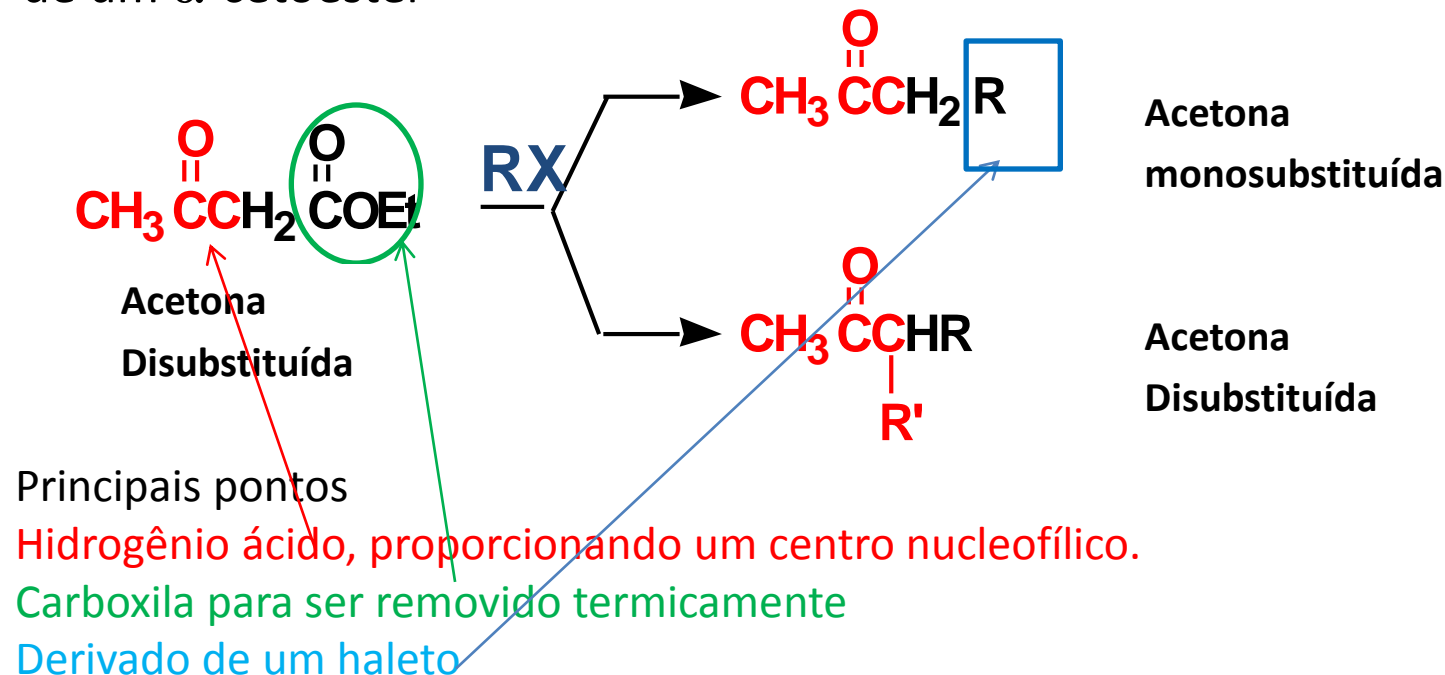
Hidrogênio ácido, proporcionando um centro nucleofílico.

Carboxila para ser removida termicamente

Derivado de um haleto

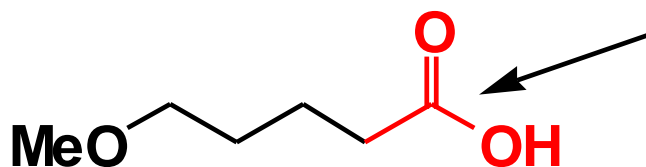
Ester Acetoacético

- A estratégia de síntese do éster malônico (EM) é idêntica a síntese do éster acetoacético, exceto que a matéria-prima é um α -diéster, ao invés de um α -cetoéster



Ester Malônico

- Considere a síntese da molécula alvo:



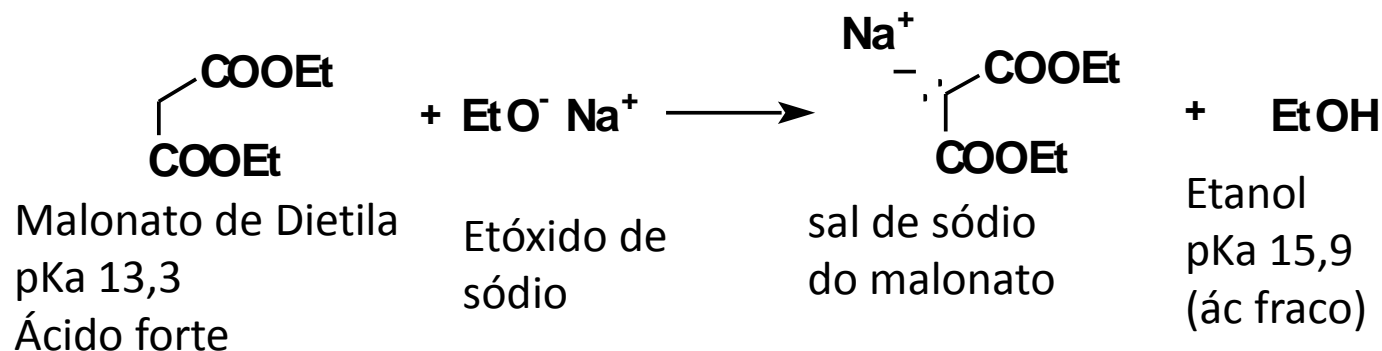
Ácido 5-metoxipentanoico

2 Carbonos do malonato
de dietila

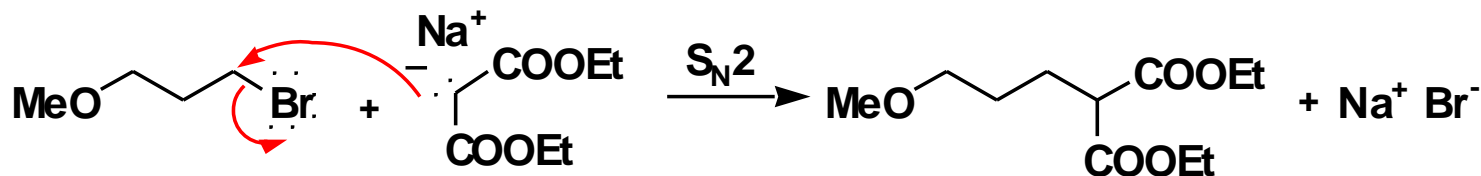
Reconhecer como ácido acético substituído.
Síntese de éster Malônico

Ester Malônico

1. Trate o éster malônico com um alcóxido de metais alcalinos.

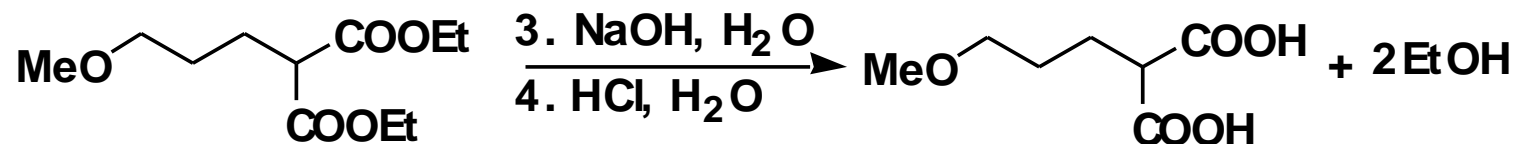


2. Alquilação com um haleto de alquila.

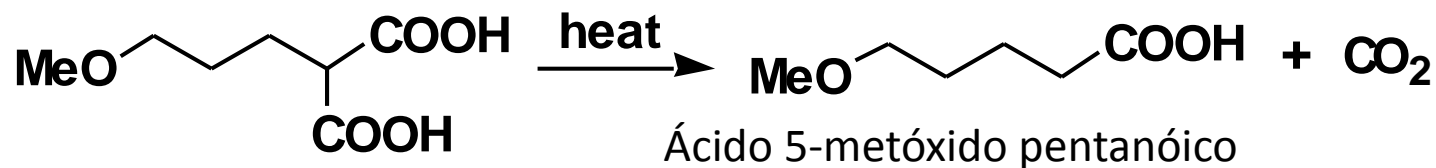


Ester Malônico

3. Hidrolisar e acidificar.



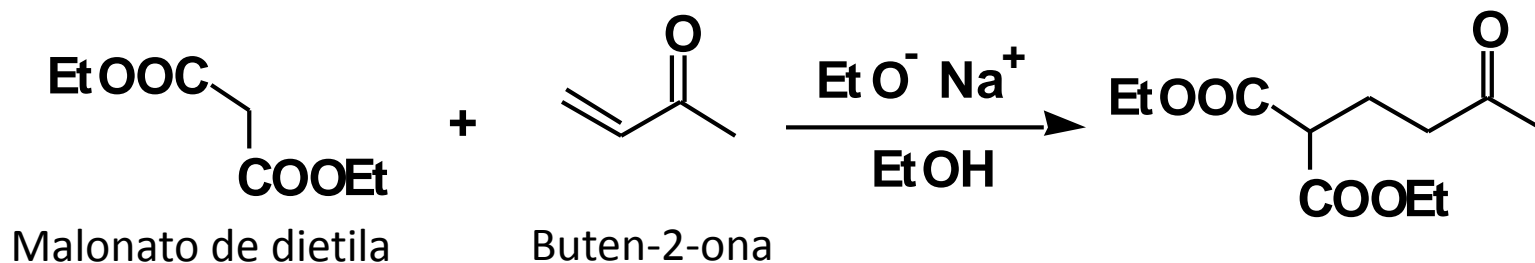
4. Descarboxilação.



Reação de Michael, com carbonilas α -insaturados

- **Reação de Michael**: a adição nucleofílica de um ânion enolato de uma carbonila α -insaturados.

Exemplo:

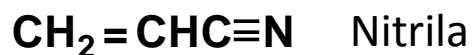


Padrão:

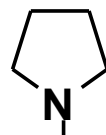
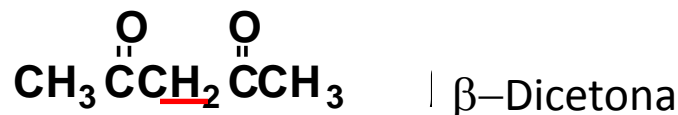
Nucleófilo -C-C-CO (nitrila ou nitro)

Michael Reaction

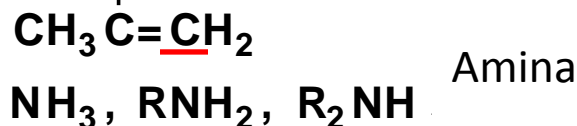
Compostos α,β -insaturados
Aceptores de Michael



Compostos Nucleofílicos
Na Reação de Michael

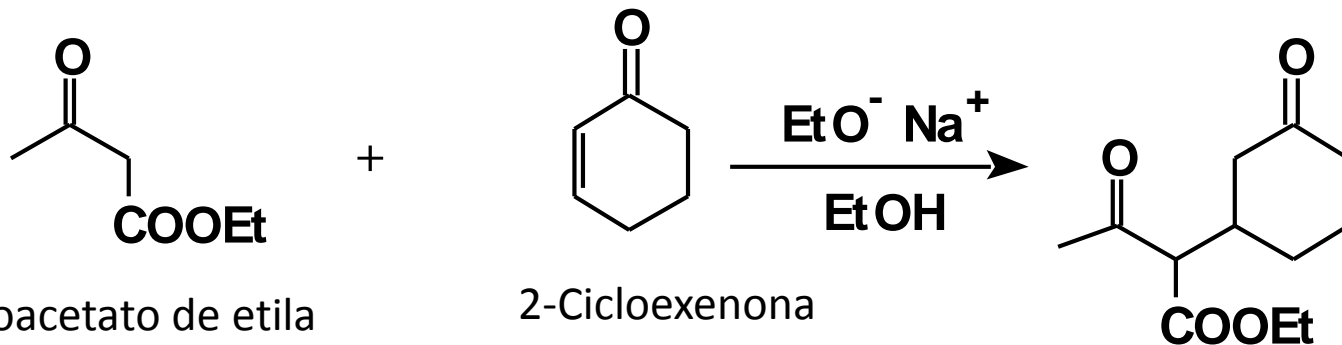


Enamina

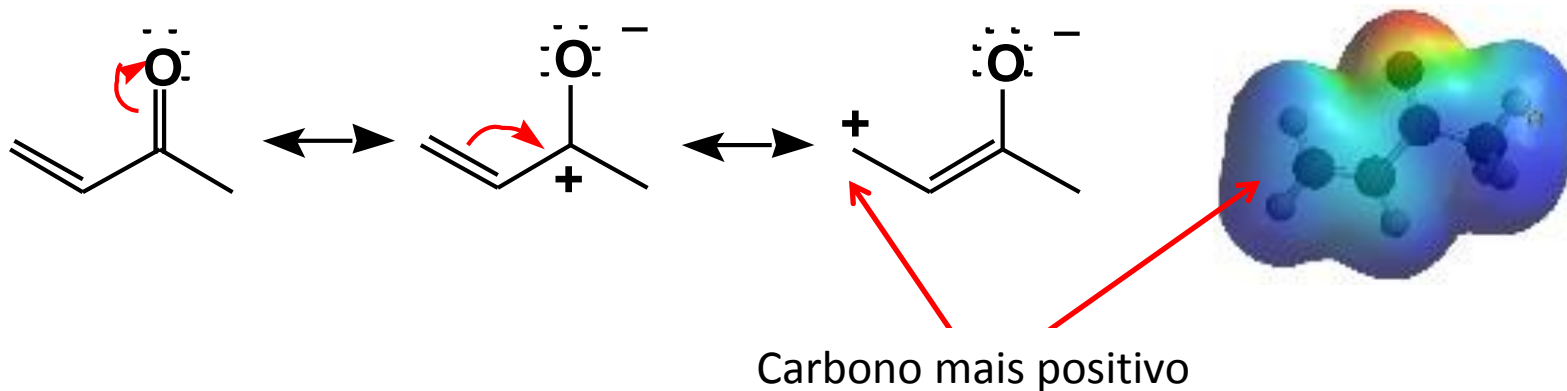


Reação de Michael meio básico

Exemplo:



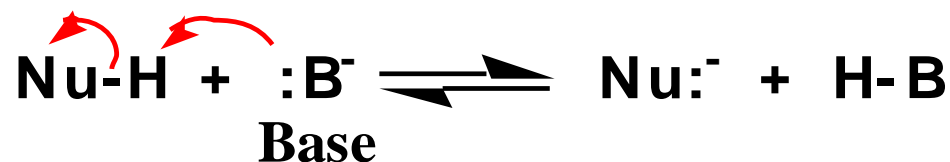
- A ligação dupla, de carbonila α , β -insaturados é ativado para ataque pelo Nucleófilo.



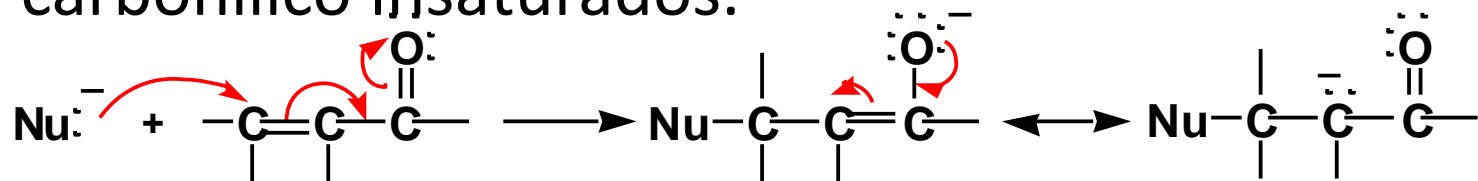
Mecanismo: Reação de Michael

- Mecanismo

1: Nucleófilo; Transferência de próton para a base.

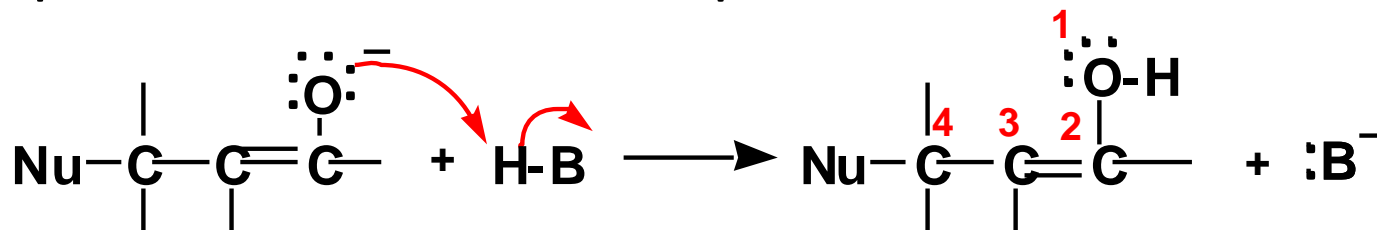


2: Adição de Nu: - para o carbono β do composto carbonílico insaturados.

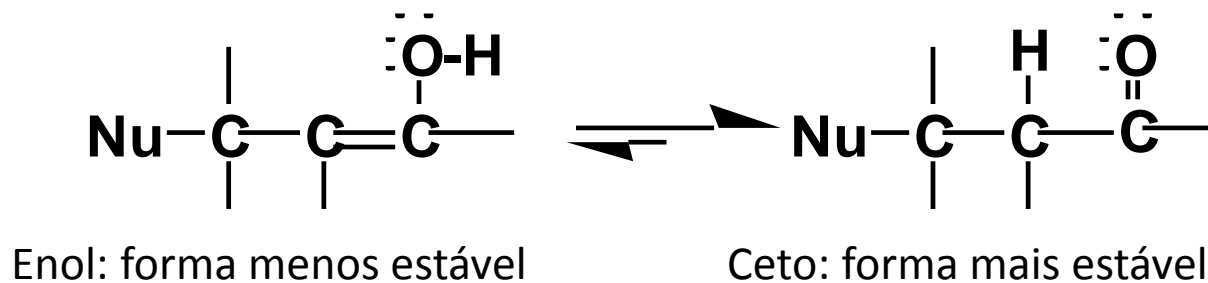


Reação de Michael

Etapa 3: Transferência de prótons a HB dá um enol.

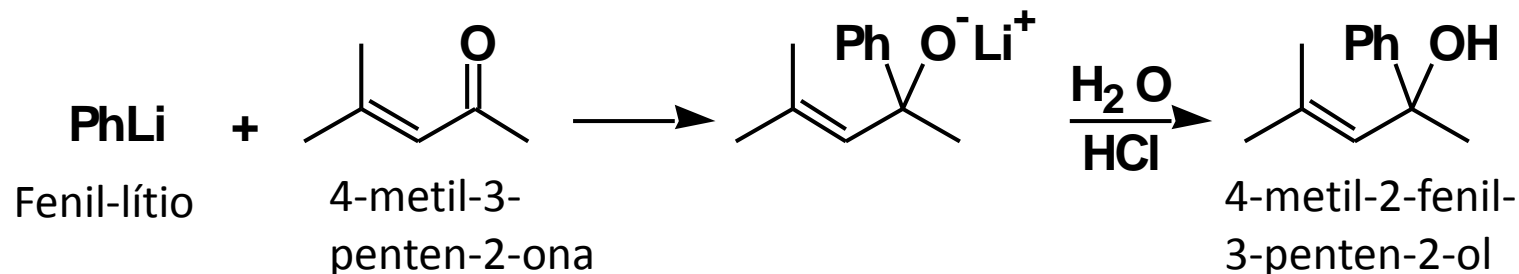


Etapa 4: Tautomerismo da forma menos estável do enol para a forma ceto mais estável.

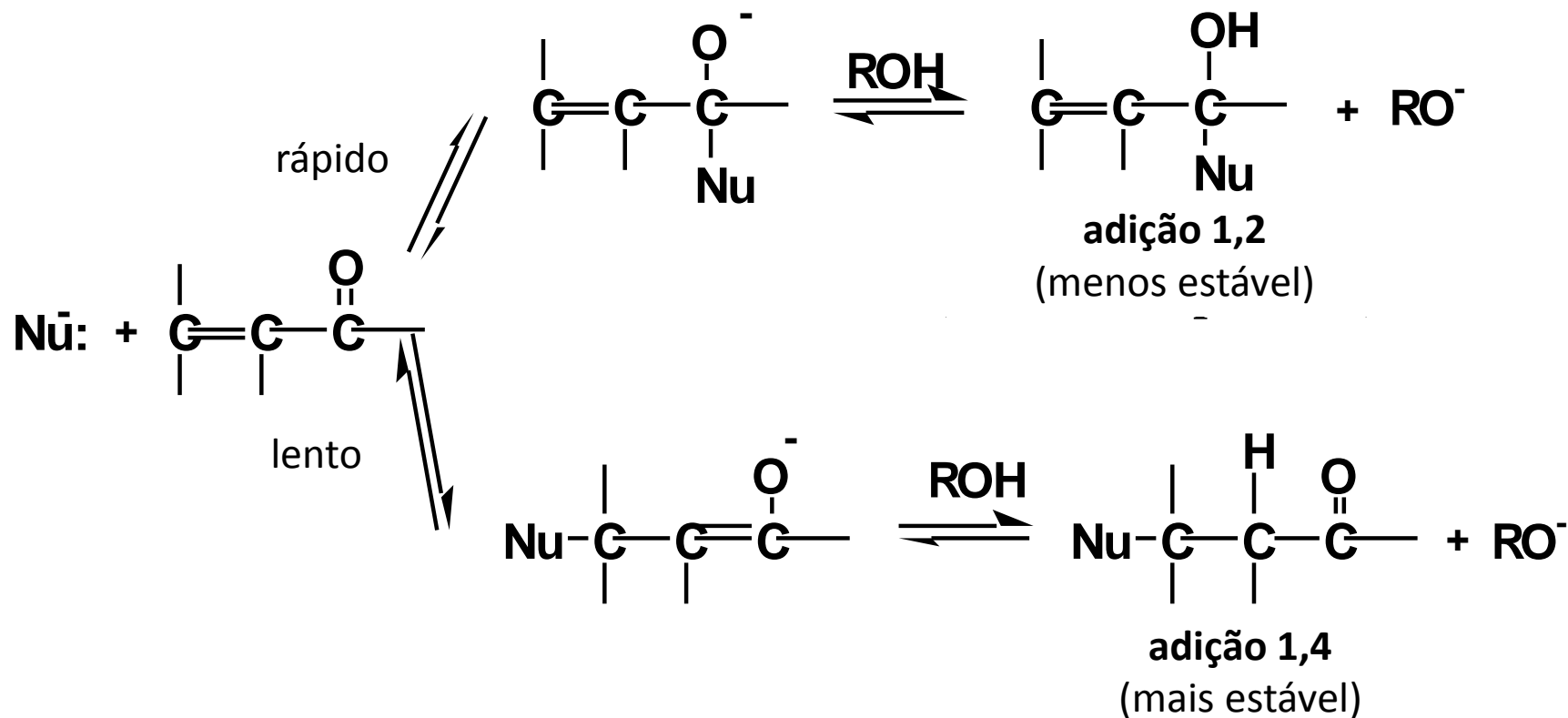


Reação de Michael: 1,4 vs 1,2

- Enaminas e ânions enolato de ressonância estabilizada são bases fracas, reagem lentamente com um, compostos de carbonila b-insaturados e dar 1,4-adição produtos.
- Reagentes Organolítios e Grignard, por outro lado, são bases fortes, se adiciona rapidamente aos grupos carbonílicos dando principalmente 1,2-adição.

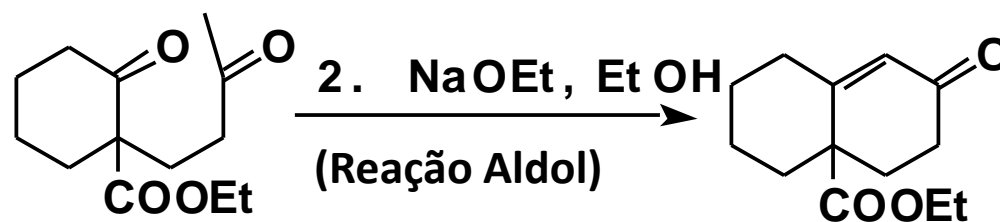
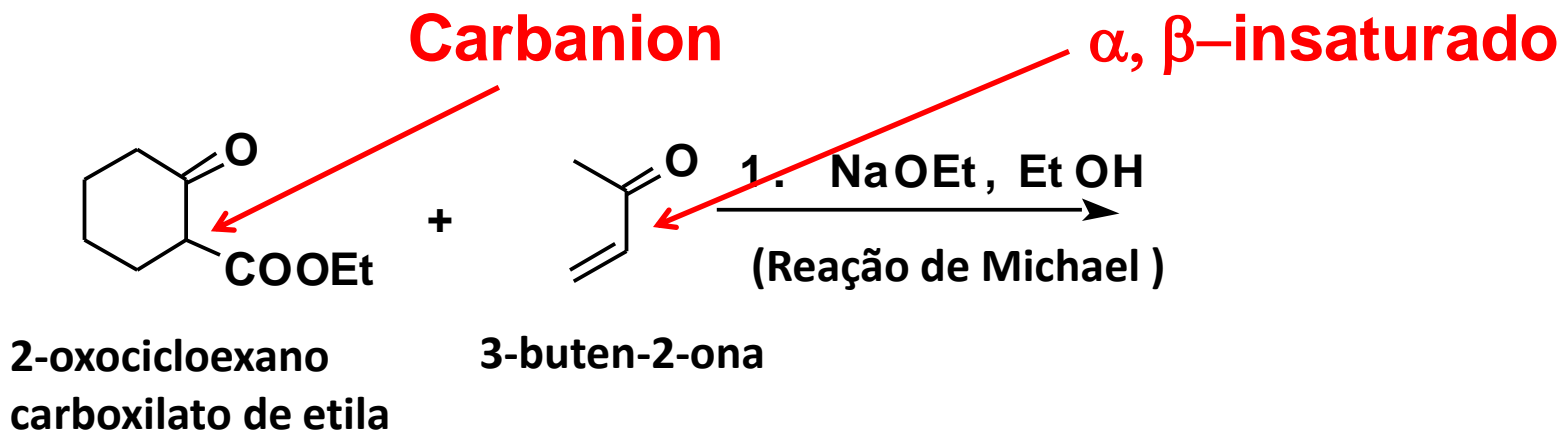


Reação de Michael: Termodinâmica x Cinética



Adição do nucleófilo é irreversível para carbonos nucleófilos fortemente básicos (produto cinético)

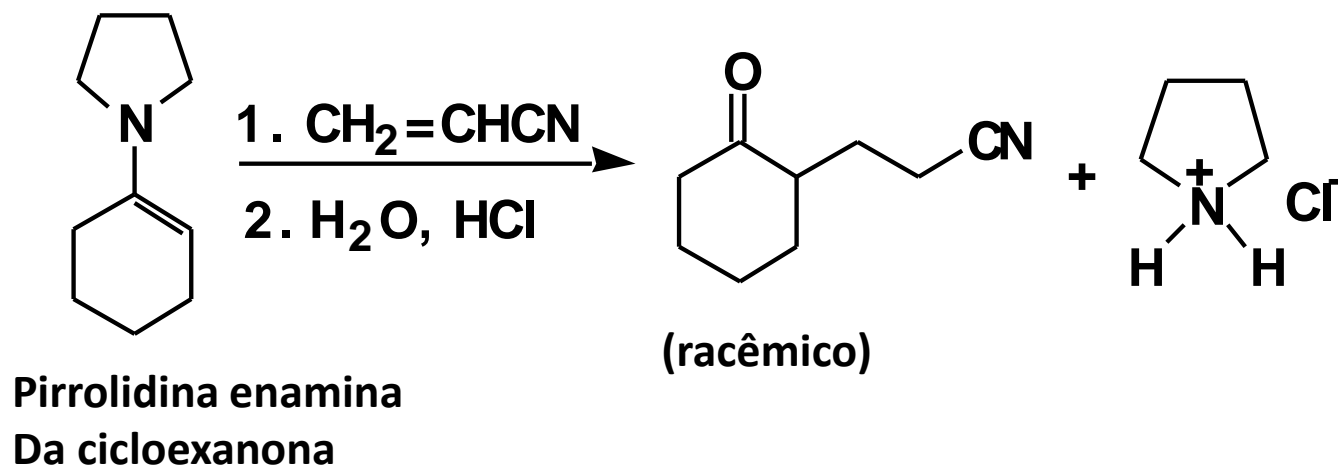
Reação Michael-Aldol combinada



Dieckman

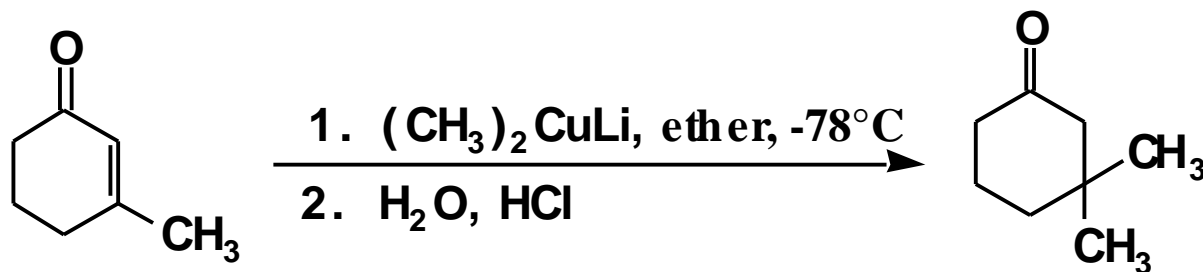
Reação de Michael

- Enaminas também participam em reações de Michael.



Reagentes de Gilman x outros organometálicos

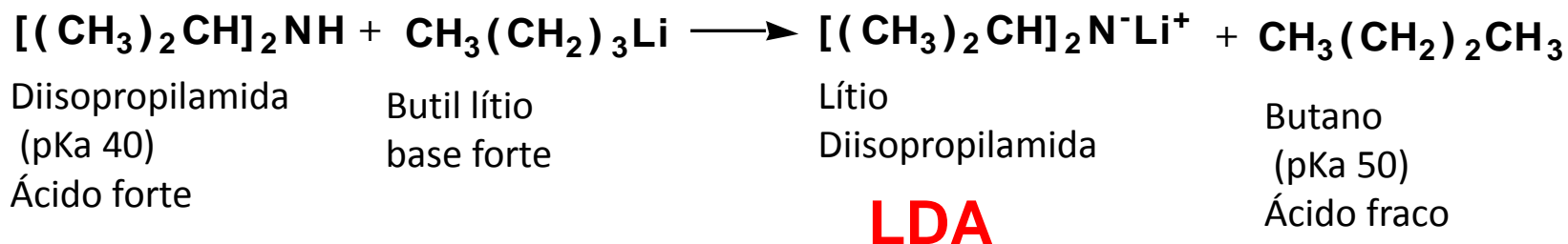
- Reagentes de Gilman submeter-se a adição conjugada aldeídos e cetonas insaturados em reação intimamente relacionado com a reação de Michael.



- Reagentes de Gilman são únicos entre os compostos organometálicos em que eles dão quase exclusivamente 1,4-adição.
- Outros compostos organometálicos, incluindo reagentes de Grignard, se adicionam ao carbono carbonílico em 1,2-adição.

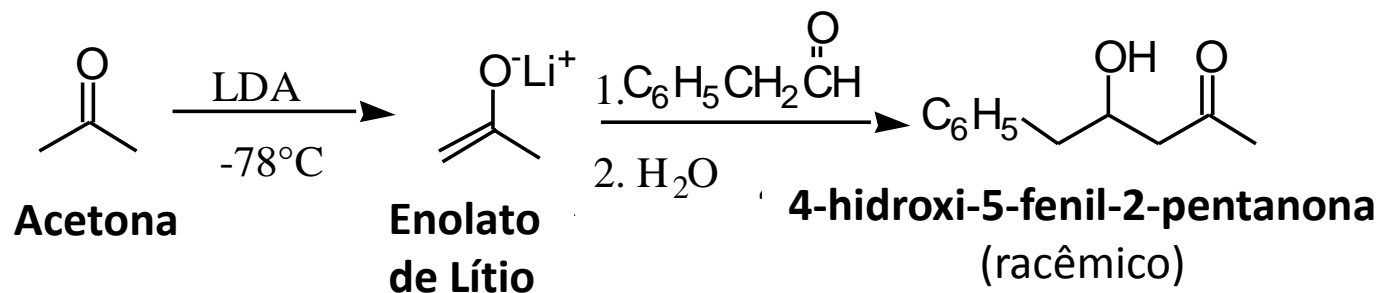
Reações de Enolatos usando LDA

- Com uma base forte o suficiente, a formação do ânion enolato pode ser conduzida à conclusão.
- A base mais comumente usada para essa finalidade é a diisopropilamida de lítio, LDA.
- LDA é preparado dissolvendo-se diisopropilamina em THF e tratando a solução com lítio butílico.

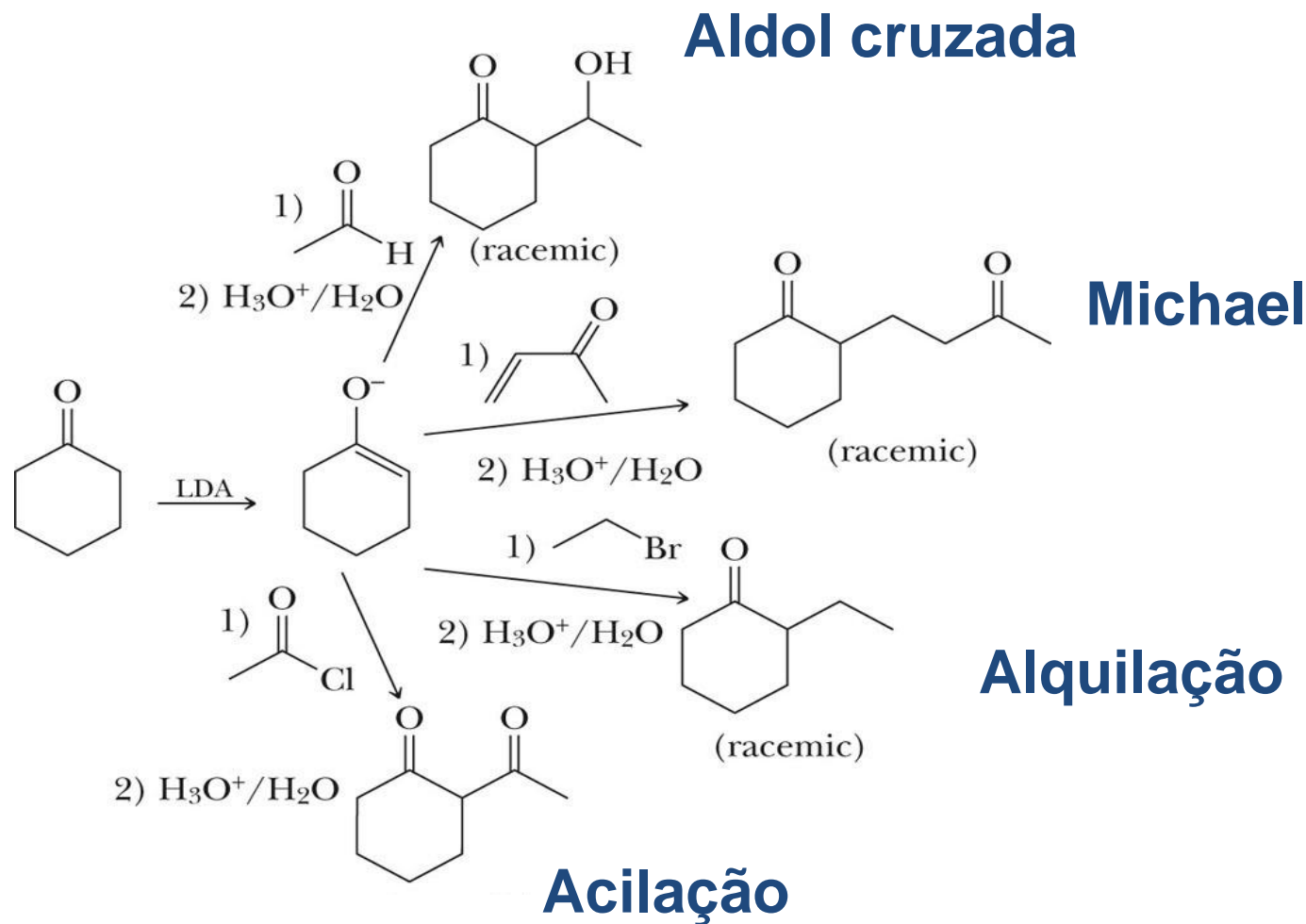


Reações de Enolatos usando LDA

- A reação aldólica cruzada entre acetona e um aldeído pode ser realizada com sucesso pela adição de acetona para um equivalente de LDA para pré-forma completamente seu ânion enolato, que depois é tratada com o aldeído.

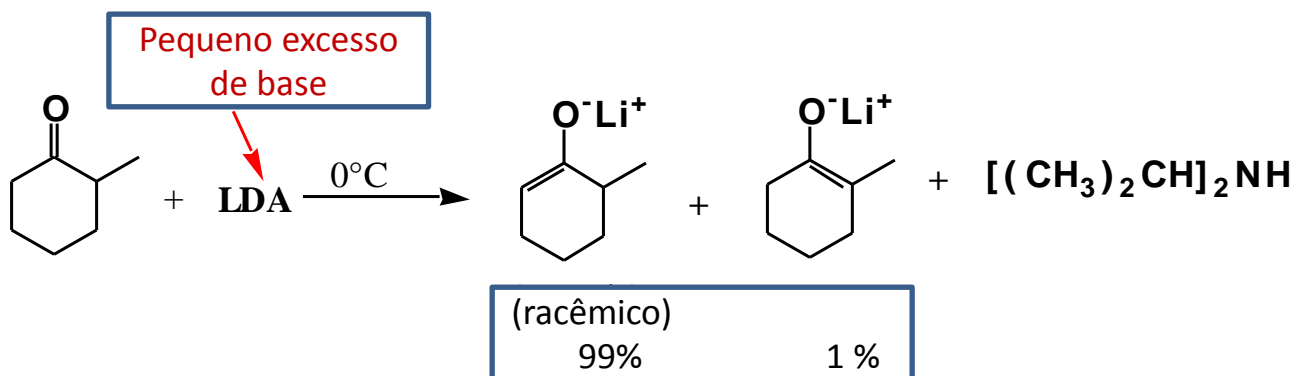


Exemplos usando LDA

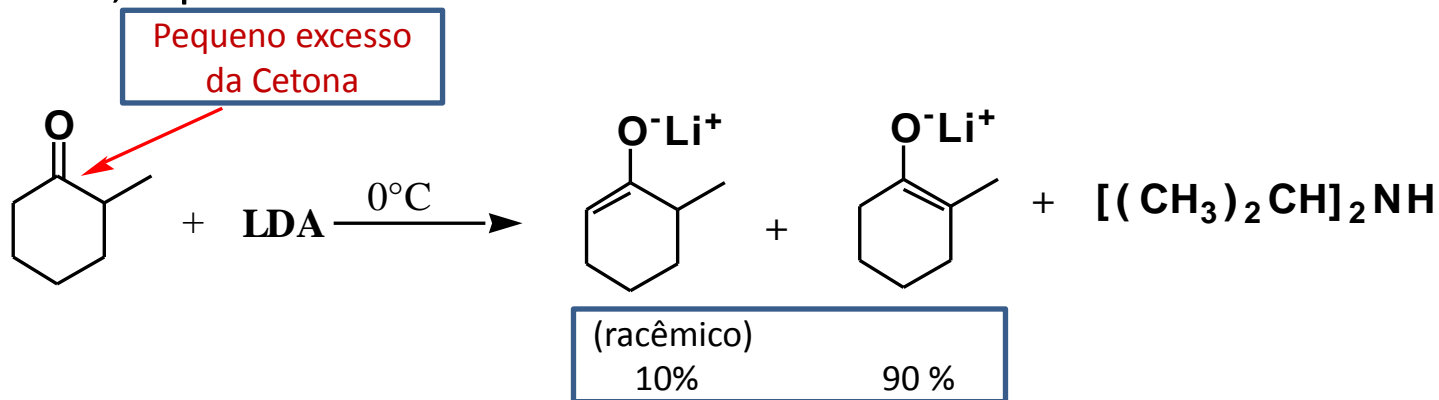


Reações de Enolatos usando LDA

- Quando 2-metil cicloexanona é tratada com um ligeiro excesso de LDA, o enolato é quase que inteiramente o ânion enolato menos substituído.



- Quando 2-metil cicloexanona é tratada com LDA, e a cetona em ligeiro excesso, o produto é mais rico no enolato mais substituído.

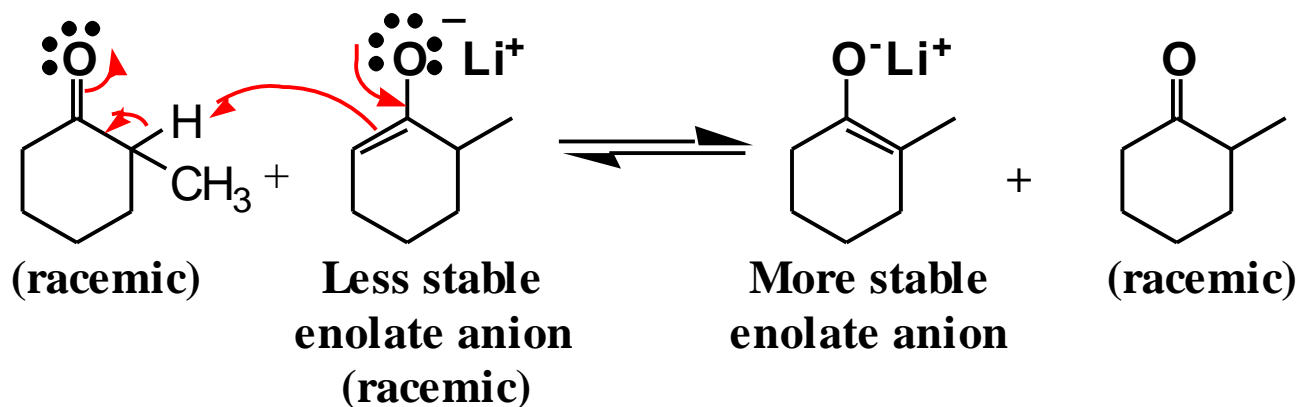


Reações de Enolatos usando LDA

- O fator mais importante para a determinação da composição da mistura de ânion enolato é se a reação está sob controle cinético (velocidade) ou controle termodinâmico (equilíbrio).
- **Controle termodinâmico:** Condições experimentais que permitem o estabelecimento de equilíbrio entre dois ou mais produtos de uma reação. A composição da mistura é determinada pela estabilidade relativa dos produtos.

Reações de Enolatos usando LDA

- Equilíbrio termodinâmico entre ânions enolato é estabelecido quando a cetona esta em ligeiro excesso, uma condição sob a qual é possível para reações com transferência de próton entre um enolato e um o hidrogênio de uma cetona que não tenha reagido. Assim, o equilíbrio é estabelecido entre ânions enolato alternativos.

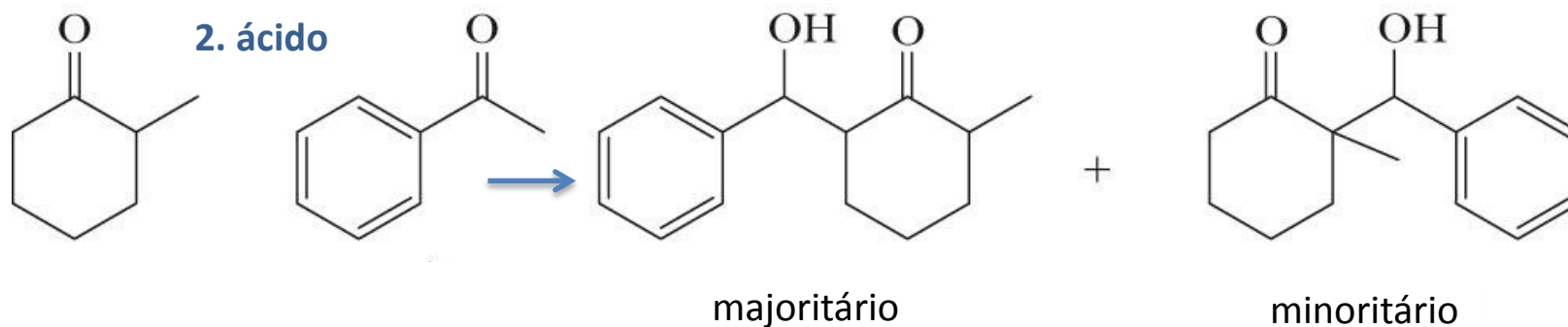


Reações de Enolatos usando LDA

- **Equilíbrio** entre ânions enolato é estabelecido quando a cetona é em ligeiro excesso, uma condição sob a qual é possível para reações com transferência de próton entre um enolato e o hidrogênio de uma cetona que não reagiu.
 - Assim, o equilíbrio é estabelecido entre ânions enolato alternativos.

Exemplos

1. 1.01 mol LDA, controle cinético



2. 0.99 mol LDA, controle termodinâmico.

