

QUIMICA ORGÂNICA TEÓRICA 2B

ENÓIS E ENOLATOS

Prof. Gustavo Pozza Silveira
gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

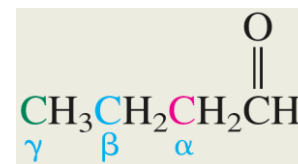
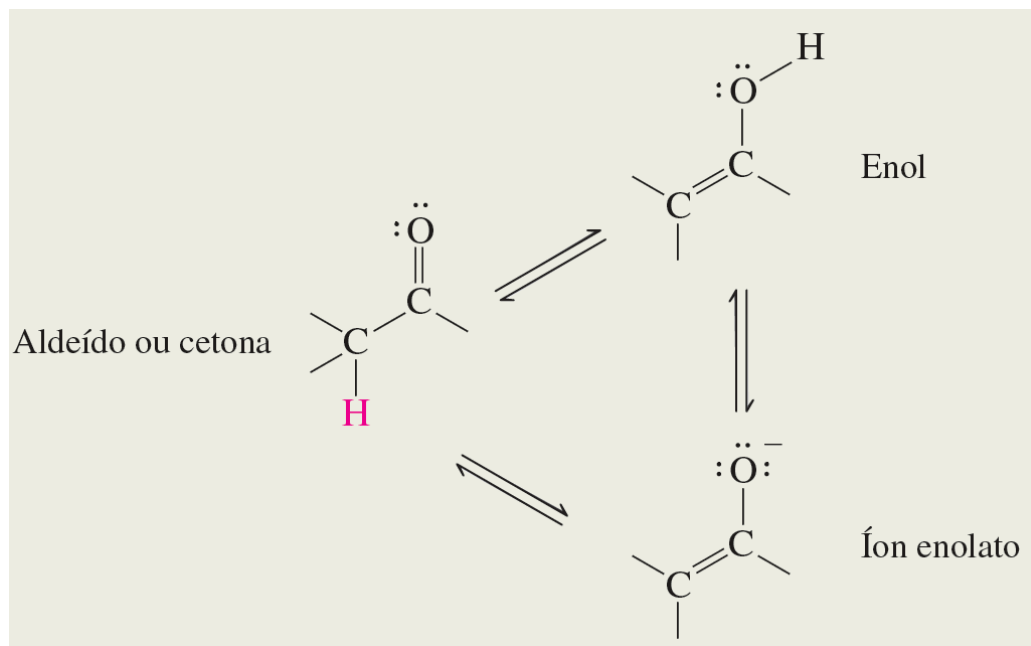
Sala 211 (43133)



biolab

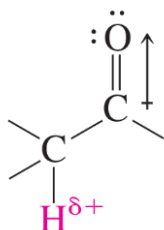
Enóis e Enolatos

A adição nucleofílica não é o único mecanismo disponível para aldeídos e cetonas. Equilíbrio entre aldeídos ou cetonas gera **enóis** e **enolatos** e cria um padrão diferente de reatividade.

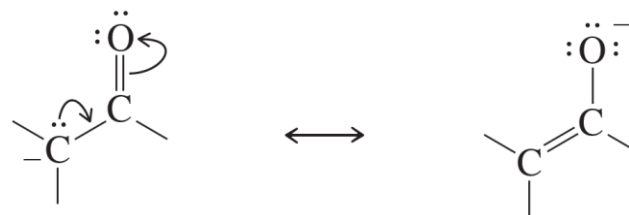


O butanal tem dois hidrogênios α , dois hidrogênios β e três hidrogênios γ .

Enóis e Enolatos



O efeito indutivo aumenta o caráter positivo do hidrogênio α



deslocalização eletrônica estabiliza a base conjugada

Composto	Estrutura	Enolato	pK _a
Acetona			19,3
Acetofenona			18,3
Acetaldeído			16,7
2-Metilpropanal			15,5 17,8

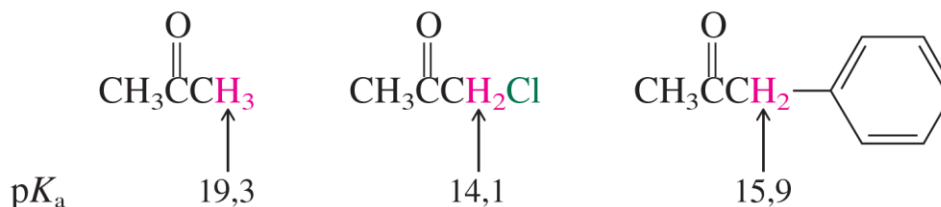
Exercícios

Encontre o hidrogênio mais ácido de cada um dos seguintes compostos e escreva uma equação química para o processo de transferência de prótons que ocorre na reação com o íon hidróxido. Use setas curvas para mostrar o fluxo de elétrons e identifique o ácido, a base, o ácido conjugado e a base conjugada.

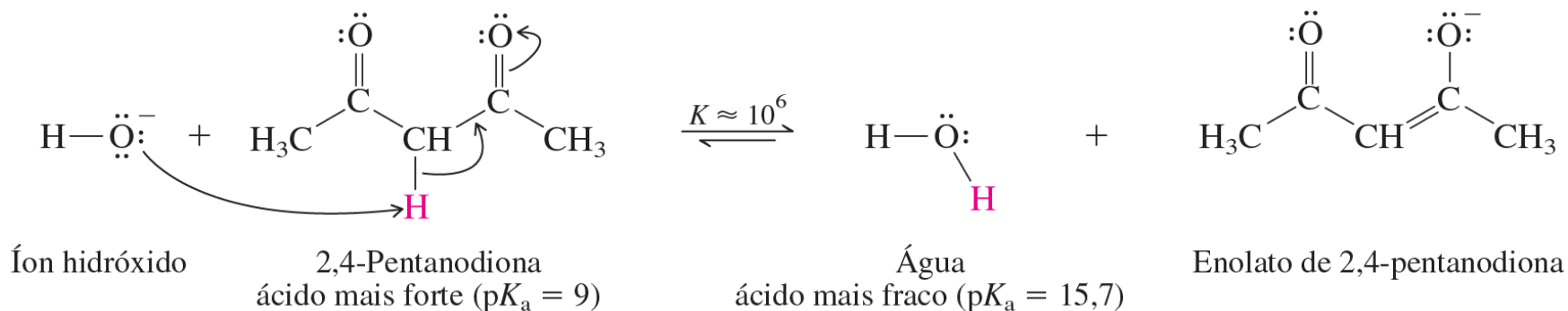
- (a) Cetona *terc*-butílica e metílica
- (b) Ciclo-hexanona
- (c) 3-Metilbutanal

Enóis e Enolatos

O pK_a de um hidrogênio α é afetado de maneira usual pelos substituintes. Os substituintes eletronegativos, como o cloro, aumentam a acidez de um hidrogênio α . Um substituinte fenila aumenta a acidez dos hidrogênios α benzílicos, ajudando a deslocalizar a carga negativa do enolato.



As β -dicetonas, compostos que contêm dois grupos carbonila ligados ao mesmo carbono, têm pK_a de cerca de 9 e são praticamente convertidos completamente em seus enolatos pelo íon hidróxido.



Exercícios

Escreva a estrutura do íon enolato derivado de cada um dos seguintes compostos β -dicarbonílicos. Dê os três principais contribuintes de ressonância de cada enolato.

(a) 2-Metil-1,3-ciclopentanodiona

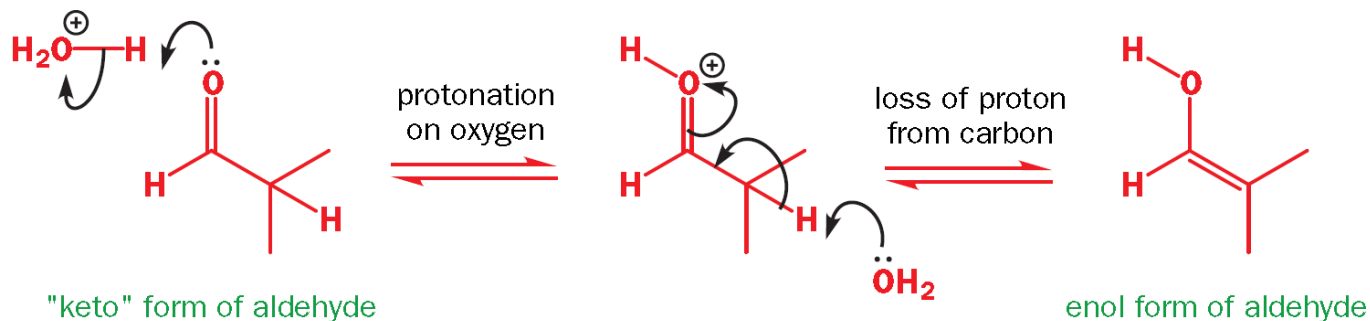
(b) 1-Fenil-1,3-butanodiona

Enóis e Enolatos

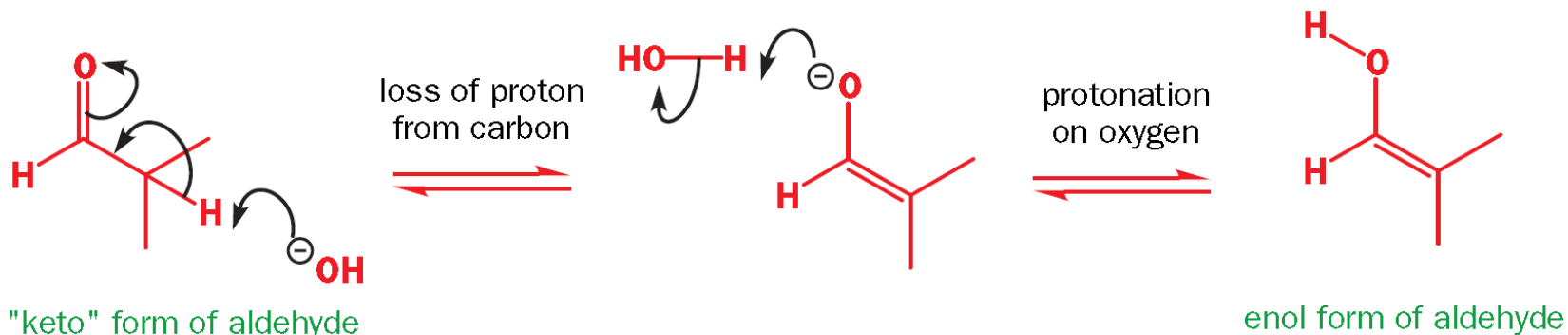
(catálise)

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

Catálise Ácida

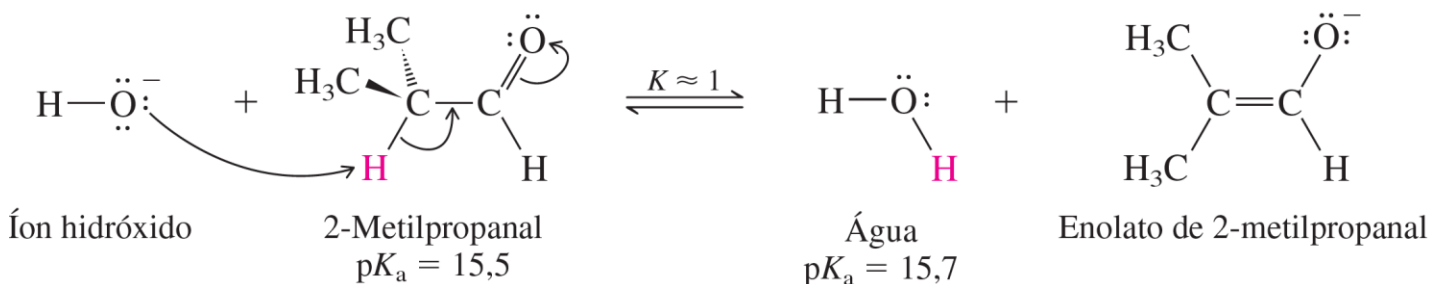


Catálise Básica

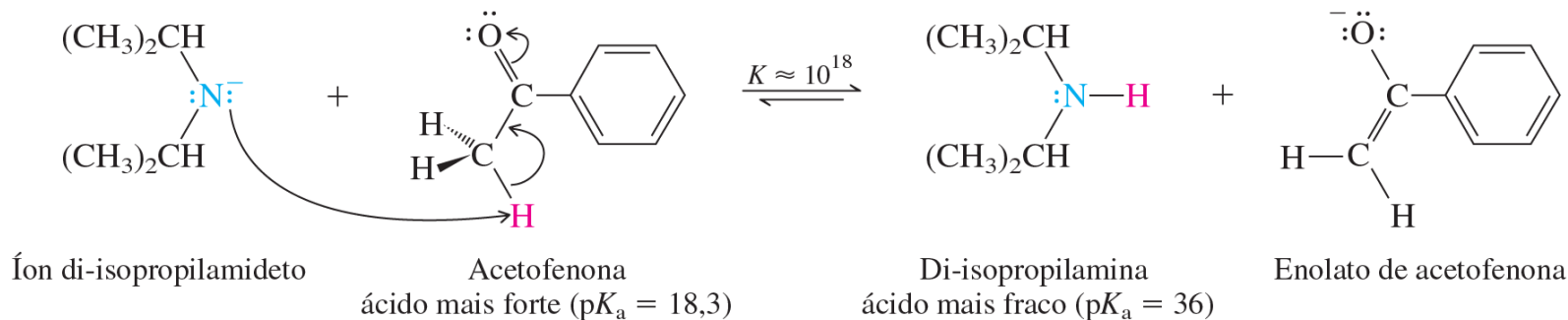


Enóis e Enolatos

O fato de que os pK_a da maioria dos aldeídos e cetonas simples estão entre 16 e 20 significa que tanto o composto carbonílico quanto o seu enolato estão presentes quando um equilíbrio ácido-base é estabelecido com o íon hidróxido.



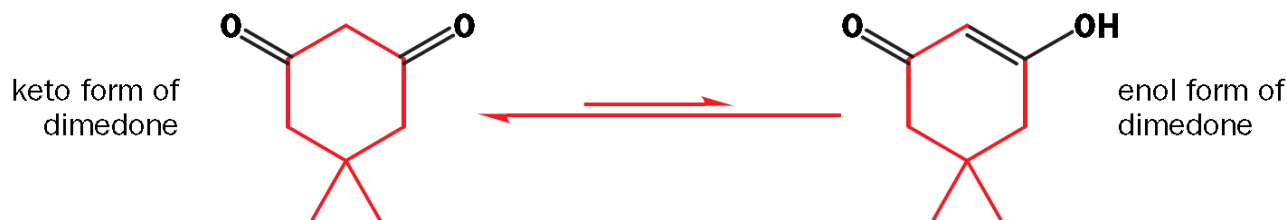
Os aldeídos e as cetonas podem ser convertidos *completamente* em seus enolatos, usando bases muito fortes como o di-isopropilamideto de lítio $[(CH_3)_2CH]_2N^-Li^+$.



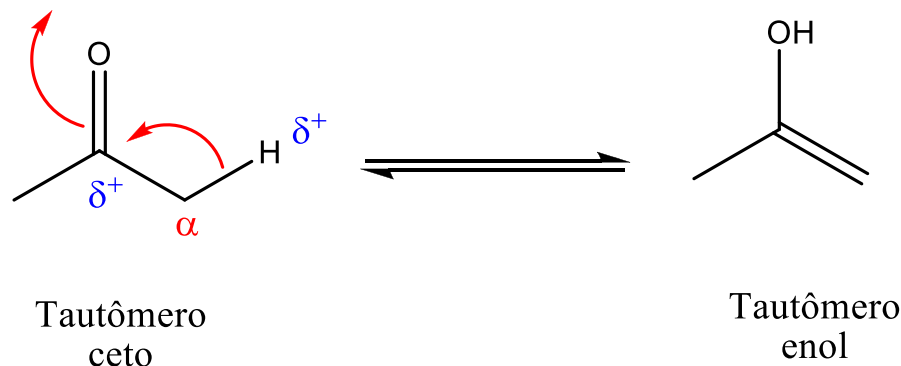
Enóis e Enolatos

(tautomerismo)

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



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

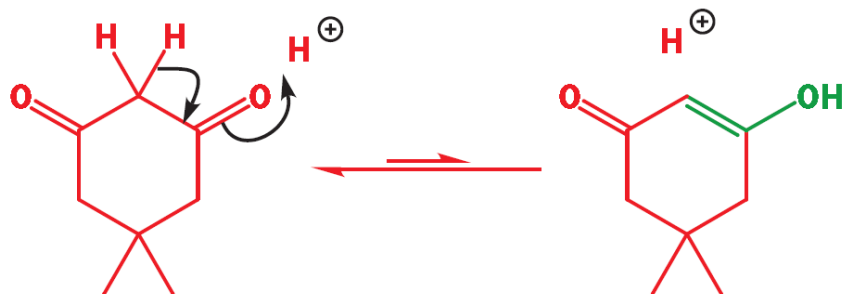


Tautomerismo se refere a uma interconversão entre duas estruturas que diferem na posição de um átomo ou grupo

Enóis e Enolatos

(tautomerismo)

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



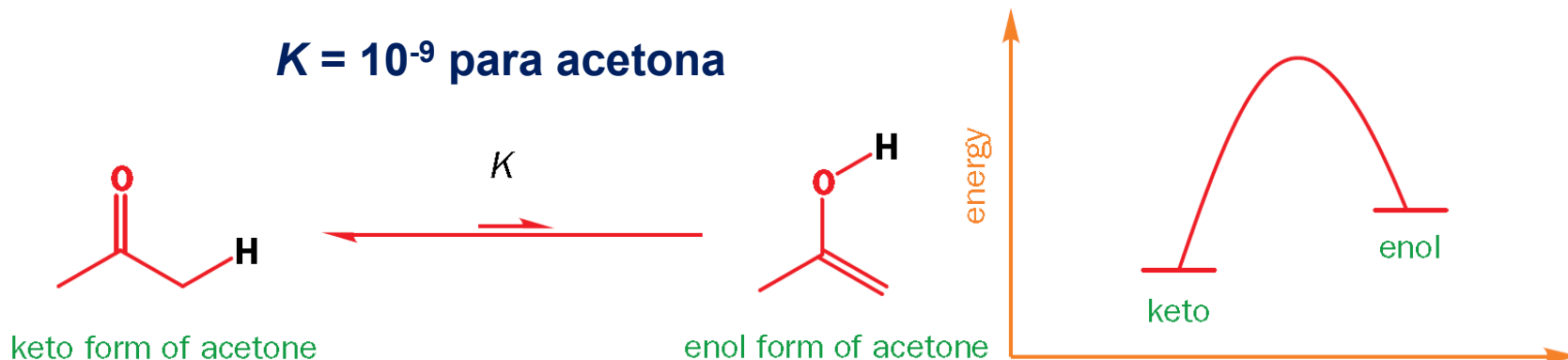
O mecanismo da enolização envolve duas etapas distintas de transferência de prótons em vez de um processo de uma etapa no qual um próton salta do carbono para o oxigênio. A enolização é relativamente lenta em solução neutra, mas pode ser catalisada por ácidos ou bases.

Enóis e Enolatos

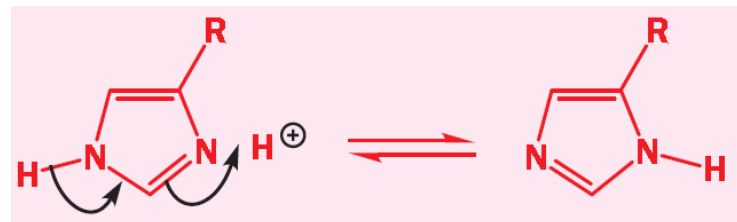
(tautomerismo)

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

$K = 10^{-9}$ para acetona



Outros exemplos de tautomerismo



Enóis e Enolatos

(tautomerismo)

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

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

É importante reconhecer que um enol é uma substância real, capaz de ter existência independente. Um enol *não* é uma forma de ressonância de um composto carbonílico; os dois são isômeros constitucionais entre si.



Exercícios

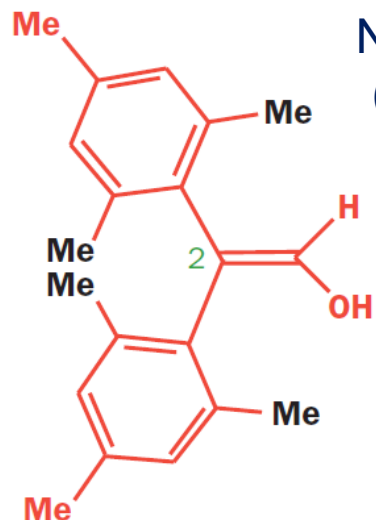
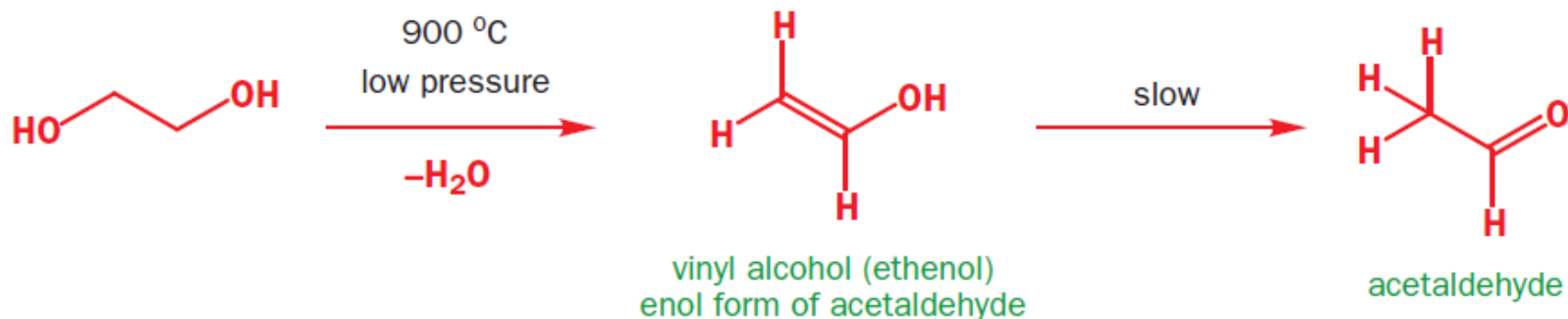
Escreva as fórmulas estruturais que correspondem a:

- (a) A forma enol do 2,4-dimetil-3-pentanona
- (b) A forma enol da acetofenona
- (c) As duas formas enol do 2-metilciclo-hexanona

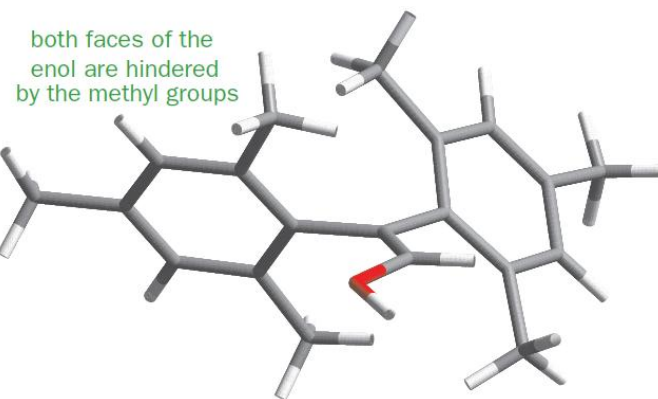
Enóis estáveis

(Cineticamente)

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



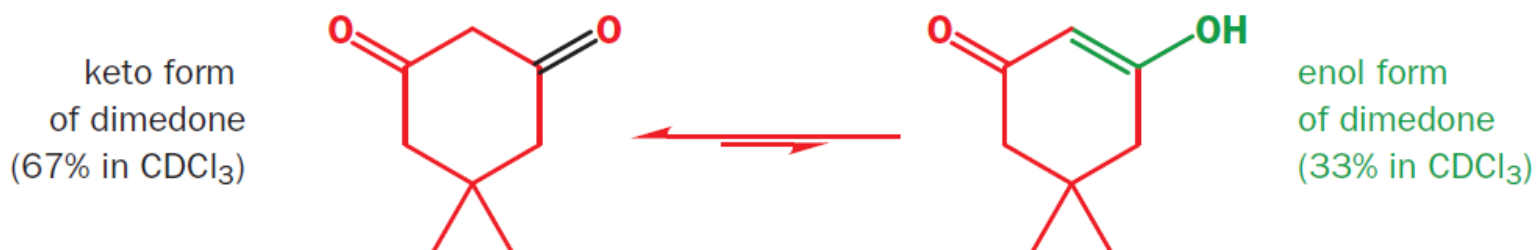
Neste caso, o enol, por ser impedido (C2), é estável devido a dificuldade de protonação para gerar a forma ceto.



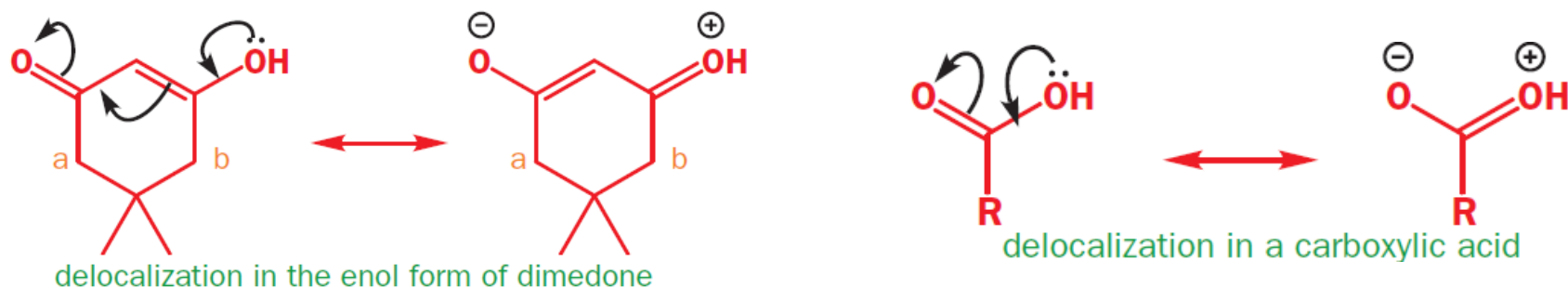
Enóis estáveis

(termodinamicamente)

Enóis também podem ser termodinamicamente estáveis, ou seja, a forma ceto e enol estarem em equilíbrio como a dimedona.

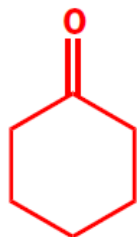


A estabilidade observada vem da possibilidade de deslocalização de elétrons de modo semelhante ao que ocorre para ácidos carboxílicos.

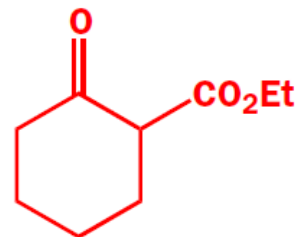


Exercícios

Por que essas proporções das formas enol para as cetonas abaixo são tão distintas? Apresente as estruturas dos enóis esperados.



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

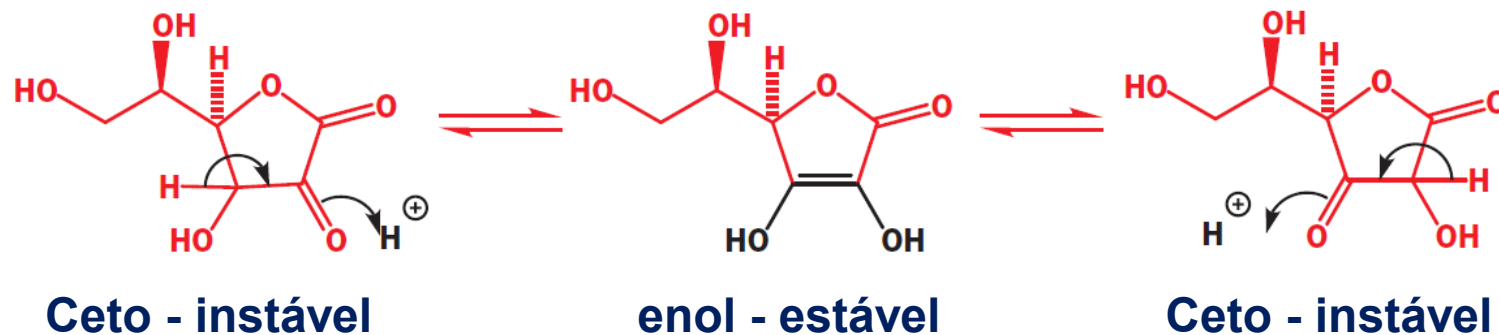


62% enol

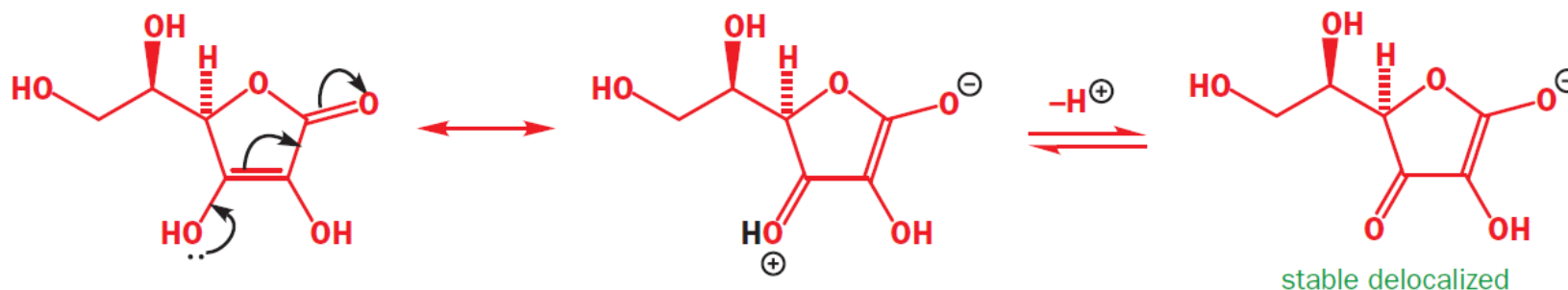
Enois estáveis

Vitamina C ou ácido ascórbico?

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

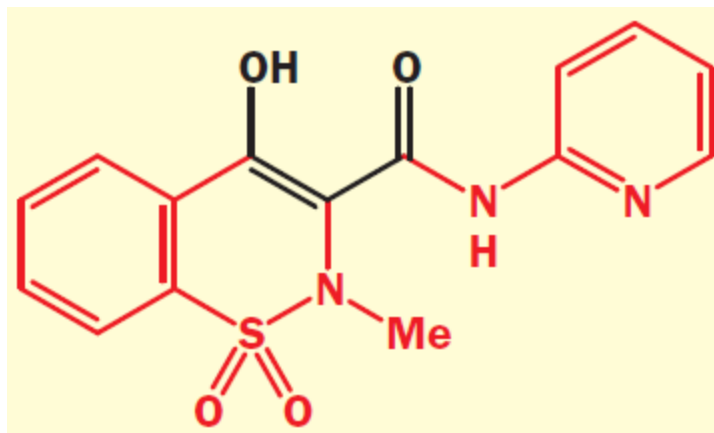


Promovendo-se a deslocalização percebe-se o porquê da vitamina C por vezes ser chamada de ácido ascórbico.



Enois estáveis

(Exemplo)

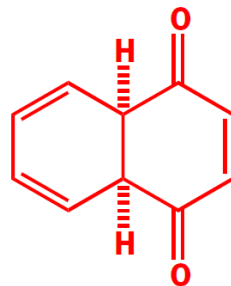
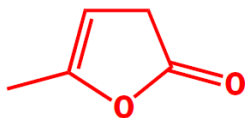


Feldene (piroxicam – Pfizer)

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

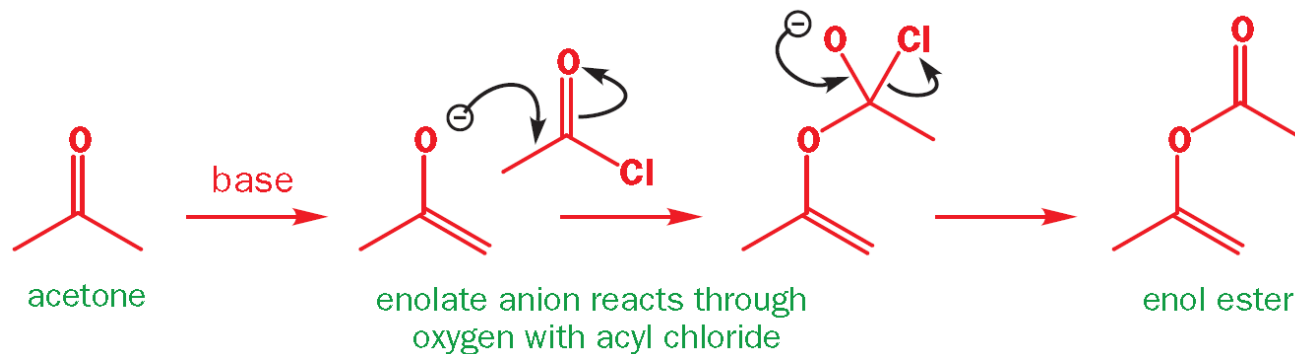
Exercícios

Desenhe todos os possíveis enóis para as estruturas abaixo e comente sobre suas estabilidades.

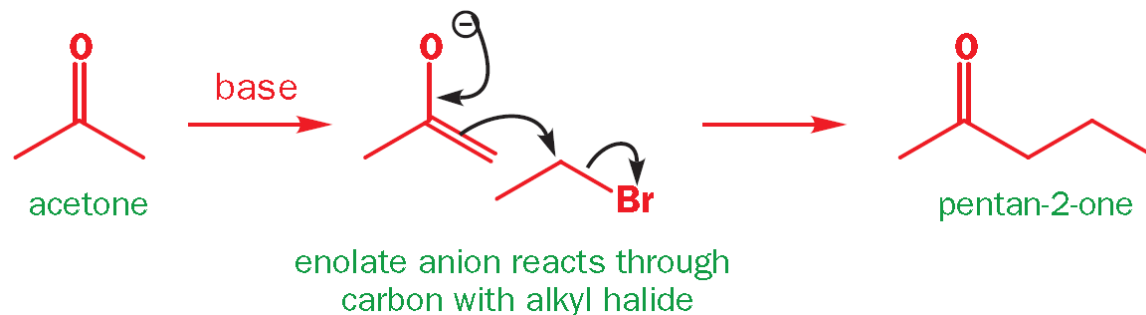


Reações de enolatos (C vs O)

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



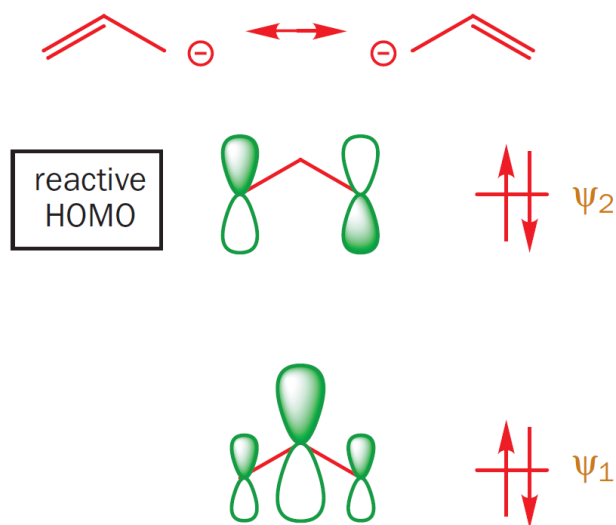
Porém, enolatos também podem reagir através do carbono.



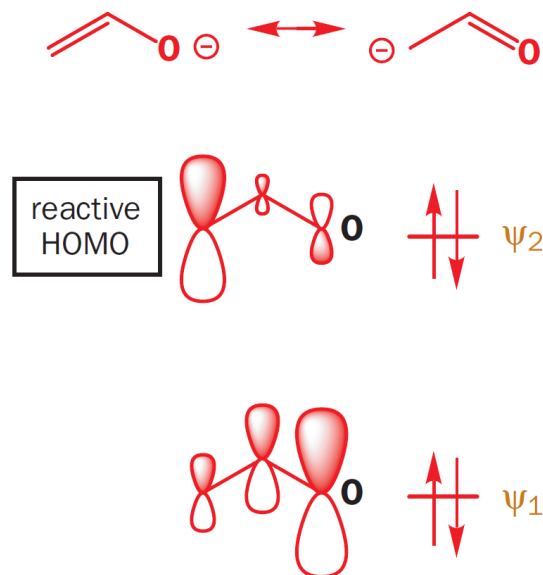
Como prever se a reação ocorrerá pelo oxigênio ou carbono do enolato?

Reações de enolatos (C vs O)

Percebe-se pelos orbitais de fronteira para o enolato que o HOMO está rico em elétrons no carbono resultando em reações que ocorram por paridade de orbitais.



Radical alílico não apresenta diferença de eletronegatividade

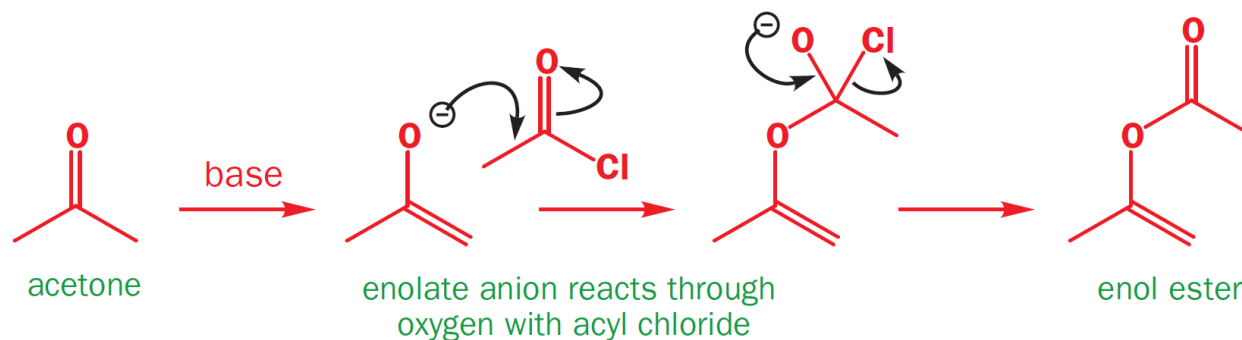


Oxigênio por ser mais eletronegativo atrai elétrons em direção ao núcleo

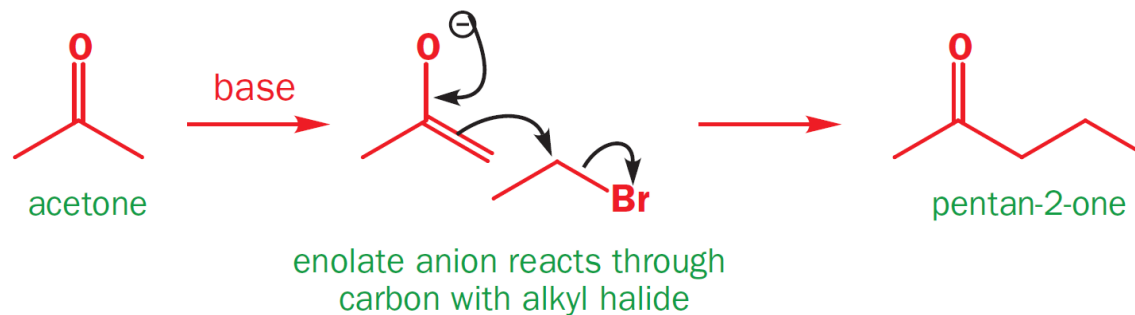
O oxigênio rico em elétrons, mais eletronegativo e mais estável, sofrerá reações que envolvam grande diferença de eletronegatividade.

Reatividade C vs O Alquilação

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



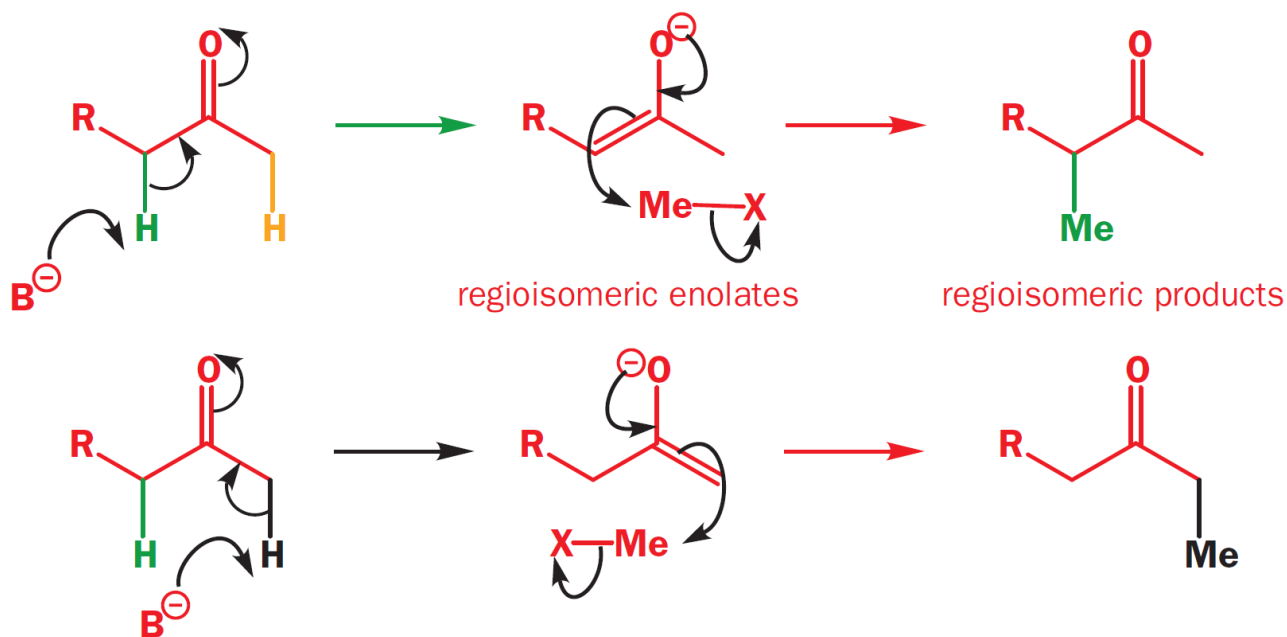
Eletrófilos moles (baixa diferença de eletronegatividade) reagem no carbono.



Enóis e Enolatos

(Controle cinético vs termodinâmico)

Cetonas assimétricas possuem a particularidade de poder sofrer diferentes enolizações.

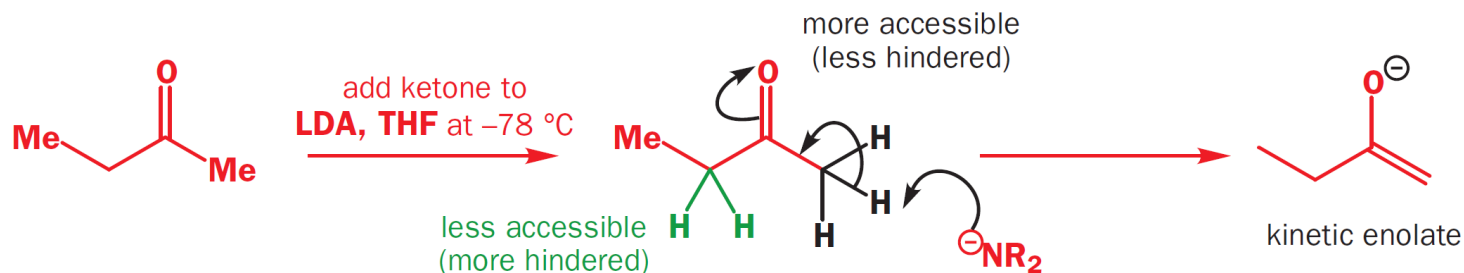


O carbono menos substituído terá mais prótons para serem removidos, além destes serem mais ácidos favorecendo o controle cinético. Já o carbono mais substituído leva a formação do enolato mais estável favorecendo o controle termodinâmico.

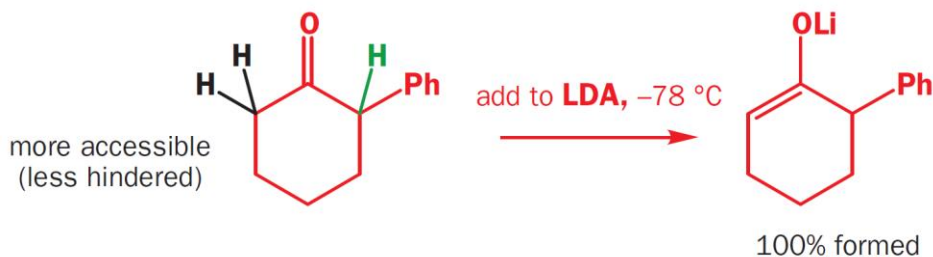
Enóis e Enolatos

(Controle cinético)

Utilização de base grande, forte e impedida à baixíssima temperatura permite a formação do enolato cinético.



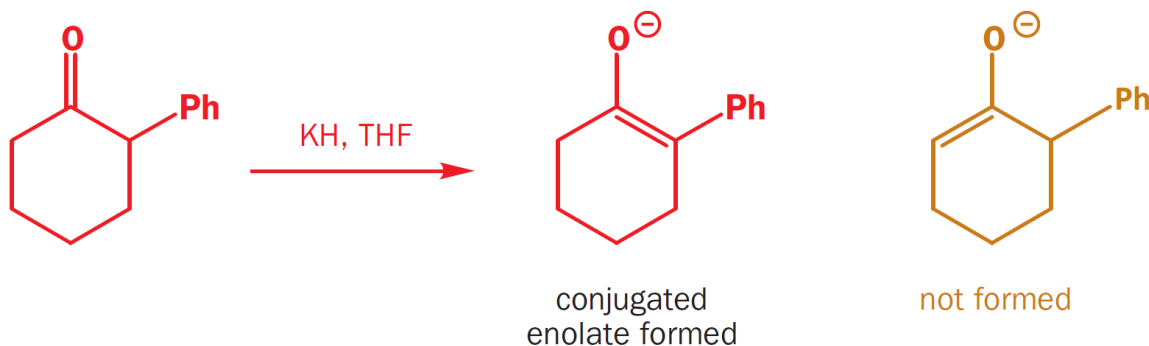
Exemplo



Enóis e Enolatos

(Controle termodinâmico)

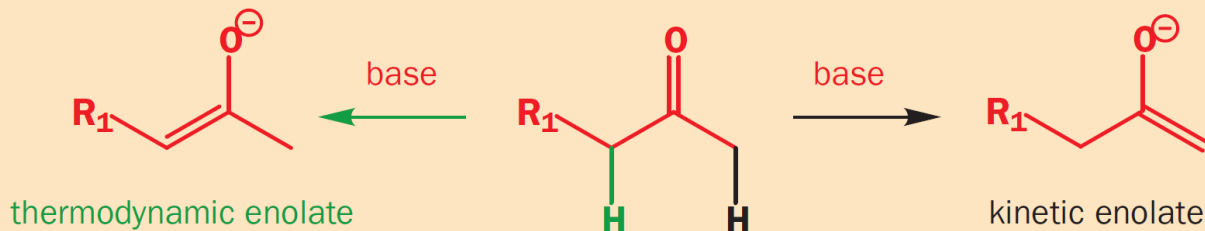
A utilização de uma base forte pequena como KH, além de pequeno excesso da cetona à temperatura ambiente, permite a formação de equilíbrio e favorece a formação do enolato termodinâmico.



Enóis e Enolatos

(Controle cinético vs termodinâmico)

● Regioselective formation of enolates from ketones



Thermodynamic enolates are:

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

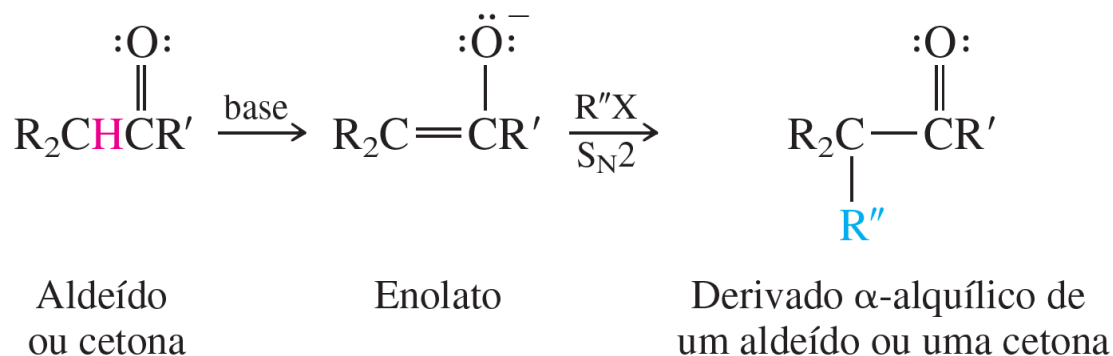
Kinetic enolates are:

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

Enóis e Enolatos

(alquilação)

Enolatos são potencialmente capazes de ser alquilados no carbono α pela reação com haletos de alquila.

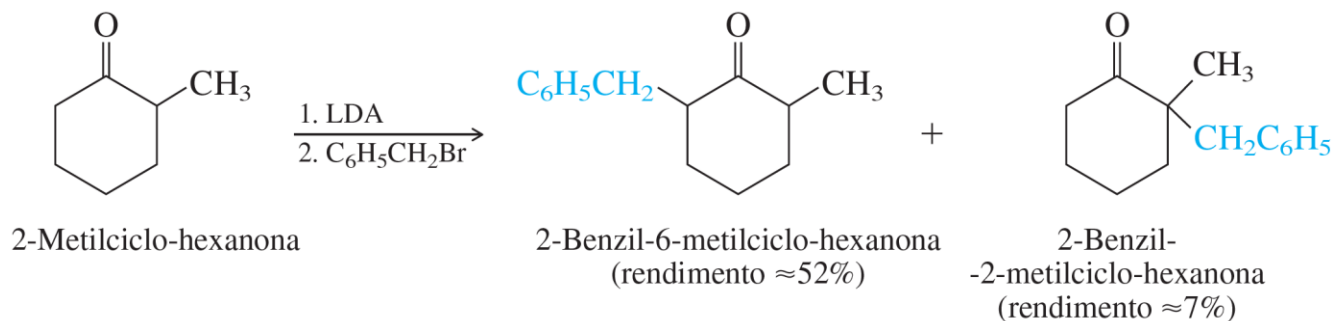


Alquilação ocorre por mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ no qual o íon enolato age como nucleófilo. O haleto de alquila deve ser metílico ou primário. Nestas condições, haletos de alquila secundários e terciários sofrem eliminação.

Enóis e Enolatos

(alquilação)

Essa reação é difícil de ser realizada com aldeídos e cetonas simples, pois a alquilação compete com a condensação aldólica (reação que será vista mais a frente). Ainda, nem sempre é possível limitar a reação à introdução de um único grupo alquila. A geração de enolatos de cetonas utilizando LDA ajuda a diminuir alguns desses problemas, mas mesmo assim a alquilação raramente é regioespecífica no caso de cetona não simétrica.



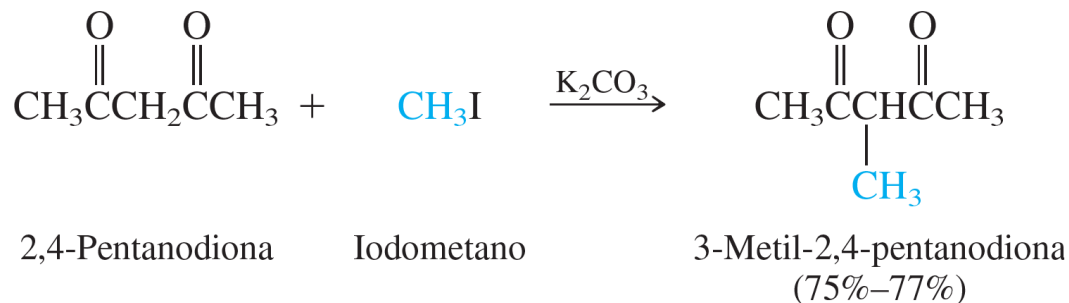
Exercício

Dê a estrutura do enolato que reage com o brometo de benzila para resultar em cada um dos produtos acima.

Enóis e Enolatos

(alquilação)

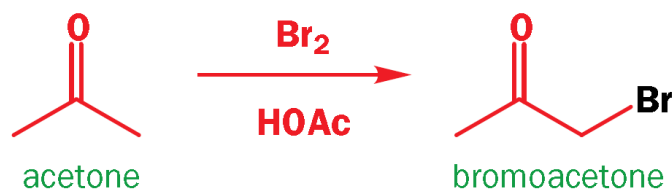
Os procedimentos de alquilação mais bem-sucedidos utilizam β -dicetonas como materiais de partida. Como são relativamente ácidas, as β -dicetonas podem ser convertidas quantitativamente em seus íons enolato por bases fracas e não se autocondensam.



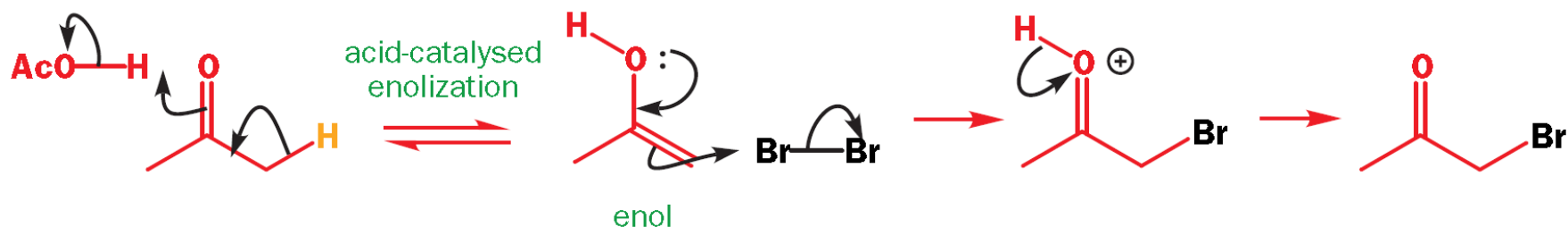
Reações de enóis

(halogenação – catálise ácida)

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



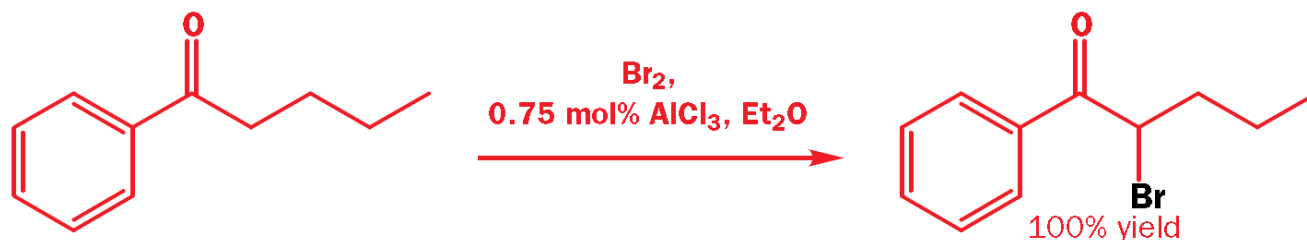
Mecanismo



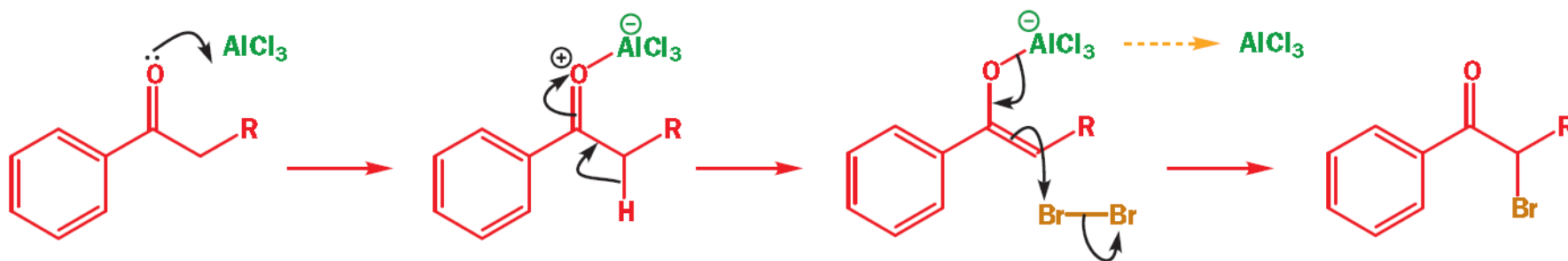
Reações de enóis

(halogenação)

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



Mecanismo

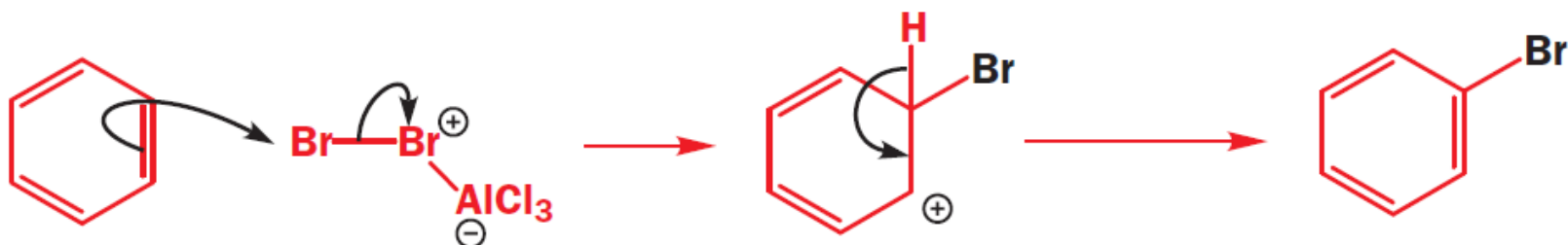


Bromação - SEAr

(Recordando)

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

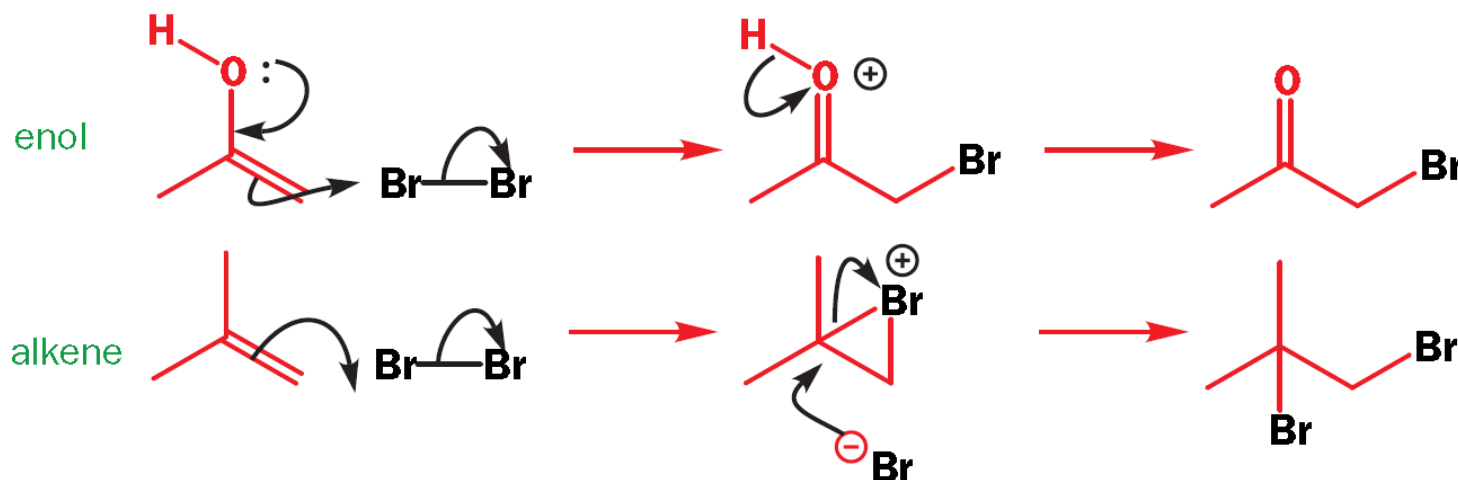
Mecanismo



Reações de enóis

(halogenação)

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

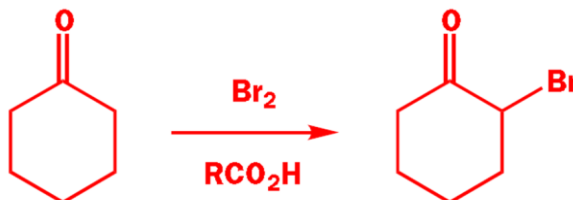


A reação ocorre por paridade de orbitais e não devido a diferenças de eletronegatividade (C vs O). O HOMO do enol está mais rico em elétrons como visto no slide 39.

Exercício

Bromação de cetonas pode ser realizada com bromo molecular em solução de ácido carboxílico.

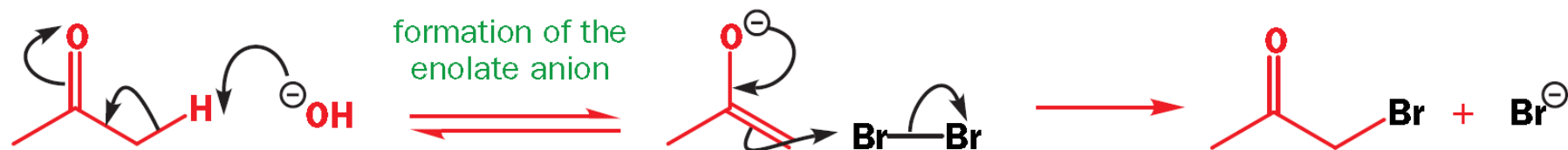
- a) Apresente o mecanismo para esta reação.
- b) A velocidade desta reação não é proporcional à concentração de Br_2 . Sugira uma explicação.



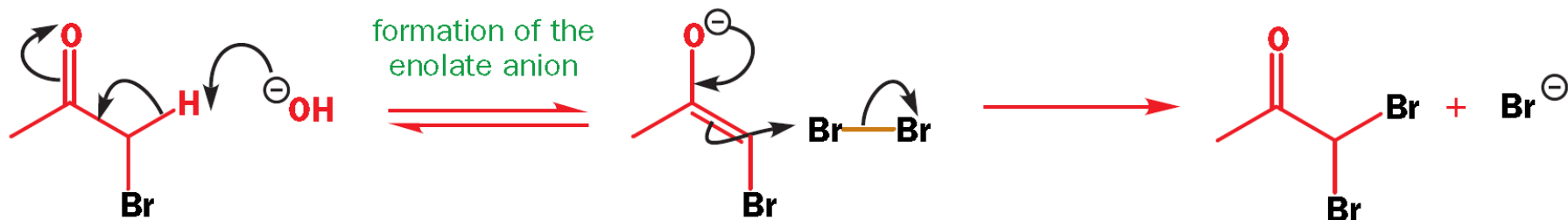
Reações de enóis

(halogenação – catálise básica)

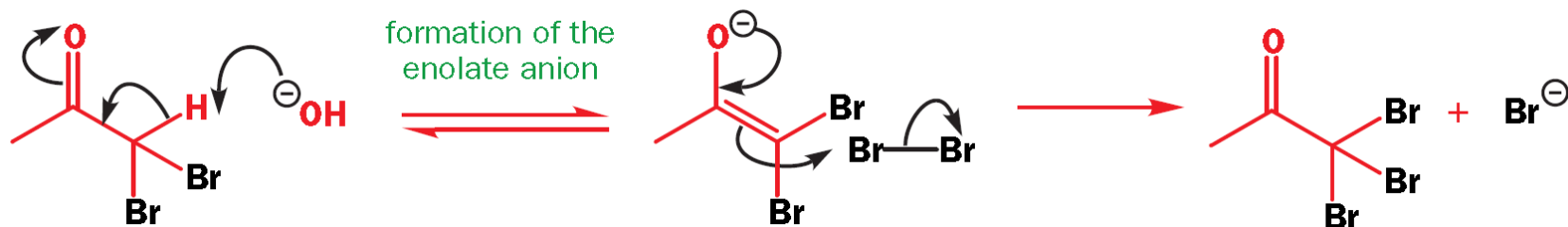
Halogenações de enóis também podem ser realizadas em meio básico.



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



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

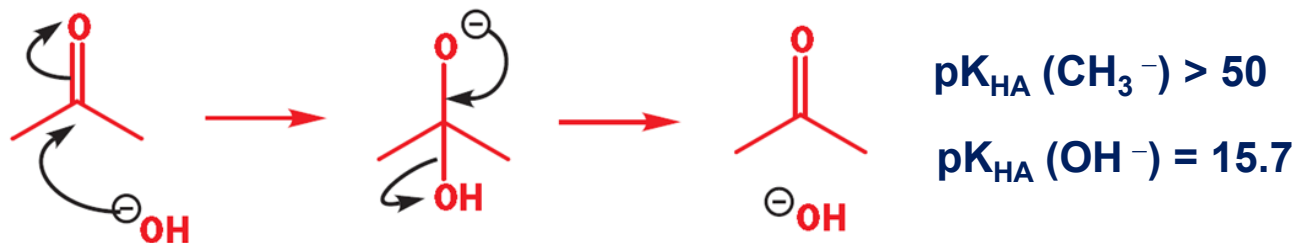


Reações de enóis

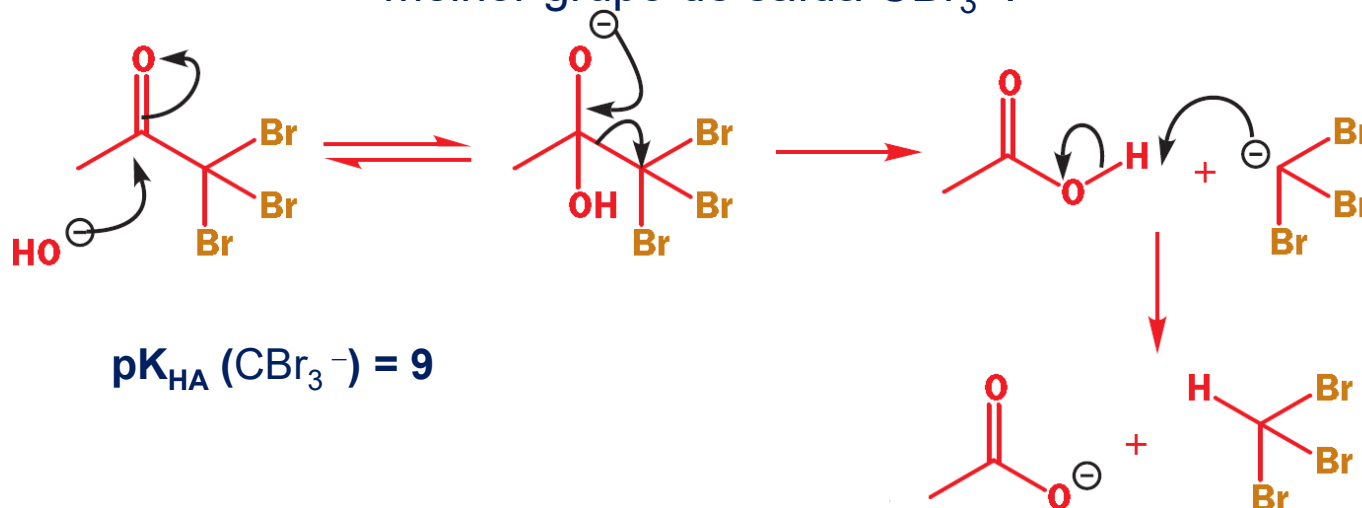
(halogenação – catálise básica)

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

O melhor grupo de saída será aquele com menor pK_{HA} , neste caso o OH^- .

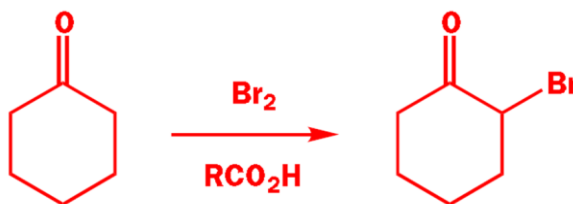


O ataque da hidroxila leva ao produto de adição seguido de eliminação do melhor grupo de saída CBr_3^- .

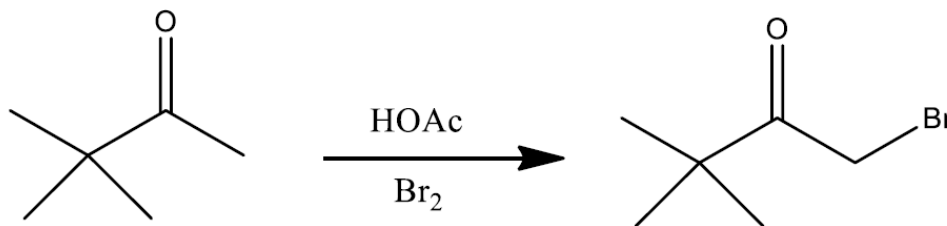


Exercícios

Por que a bromação de cetonas é realizada em meio ácido e não em meio básico? Proponha o mecanismo para bromação da cetona abaixo em meio básico.



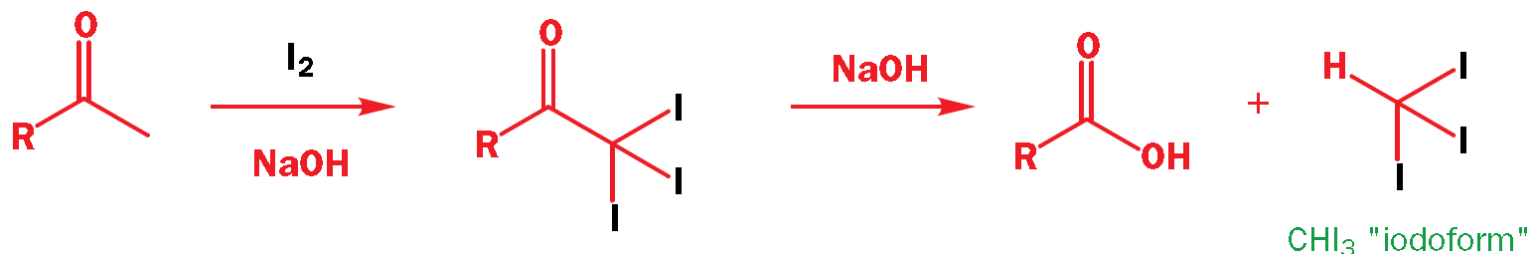
- (a) Proponha um mecanismo detalhado para a reação abaixo.
(b) Se ao invés de ácido acético fosse usado NaOH em excesso e Br_2 qual seria o produto da reação? (mostre o mecanismo)



Reações de enóis

(halogenação – catálise básica)

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



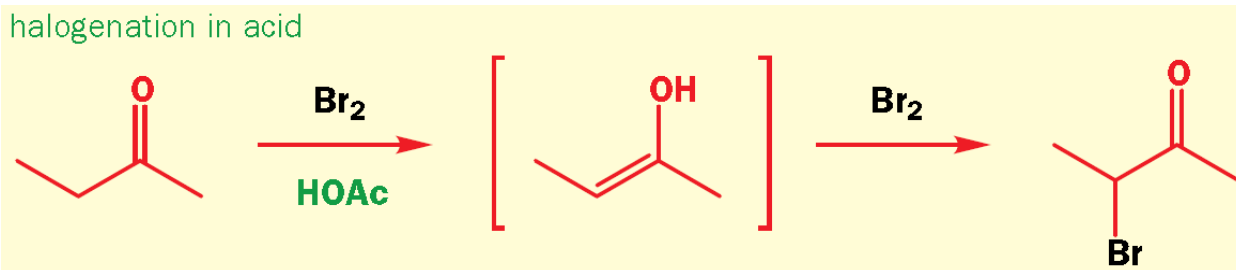
Resumindo

Halogenação de compostos carbonílicos deve ser realizada em solução ácida. Esta reação quando realizada em meio básico leva a múltiplas substituições e clivagem de ligação C–C.

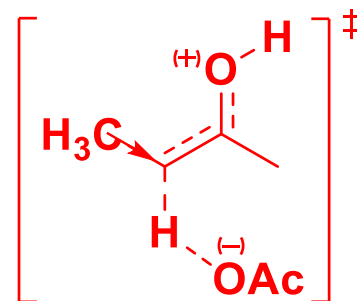
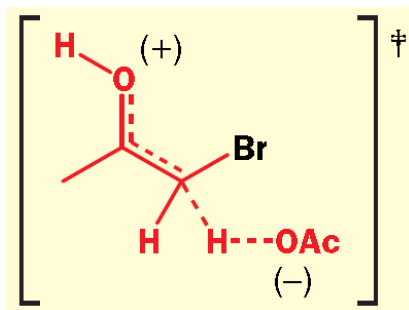
Halogenação

(catálise ácida ou básica)

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

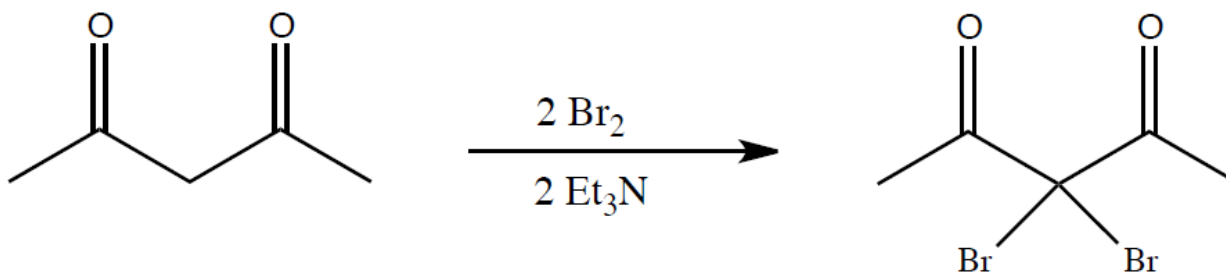


A carga positiva no estado de transição seria desestabilizada pela presença do bromo caso se formasse no carbono menos substituído. Por outro lado, essa carga ganha estabilidade se houver um grupo metila no carbono adjacente, como ocorre na formação do enol mais estável.



Exercício

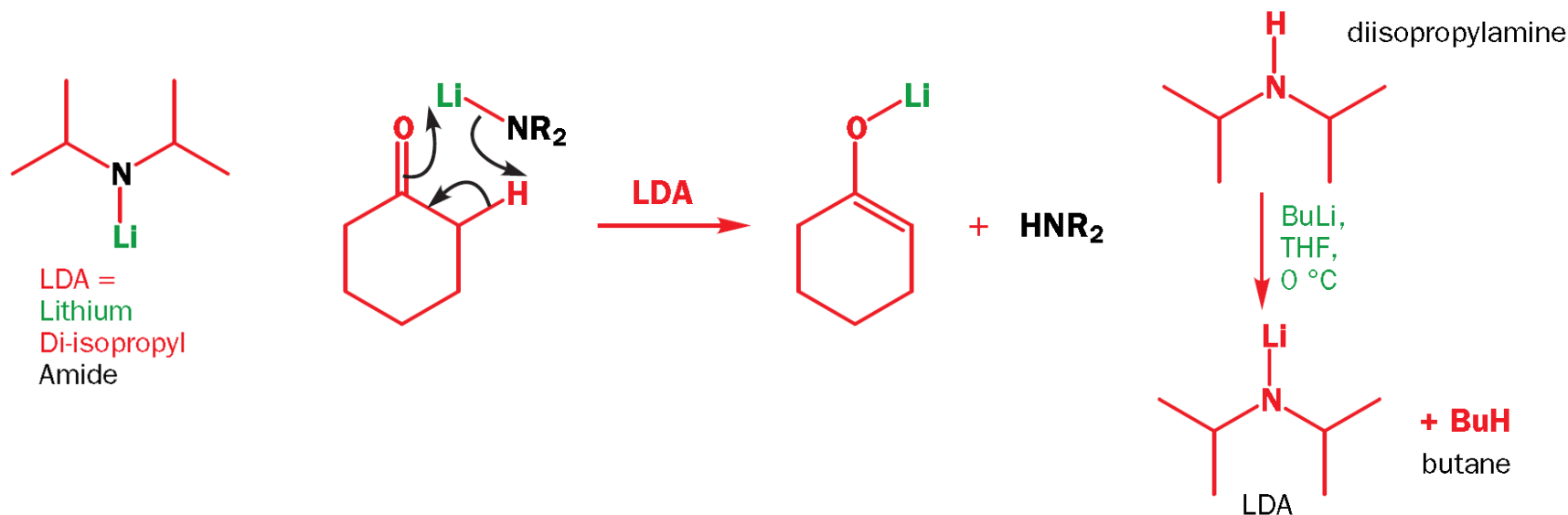
Mostre o mecanismo detalhado para reação abaixo.



Equivalentes de Enolatos

(Lítio - lembrando)

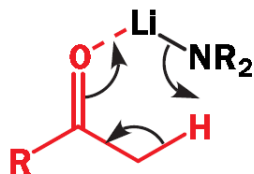
Os enolatos de lítio são amplamente utilizados em síntese orgânica por apresentarem boa estabilidade a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ — condição que também previne reações de auto-condensação — além de serem suficientemente reativos para participar de diversas transformações.



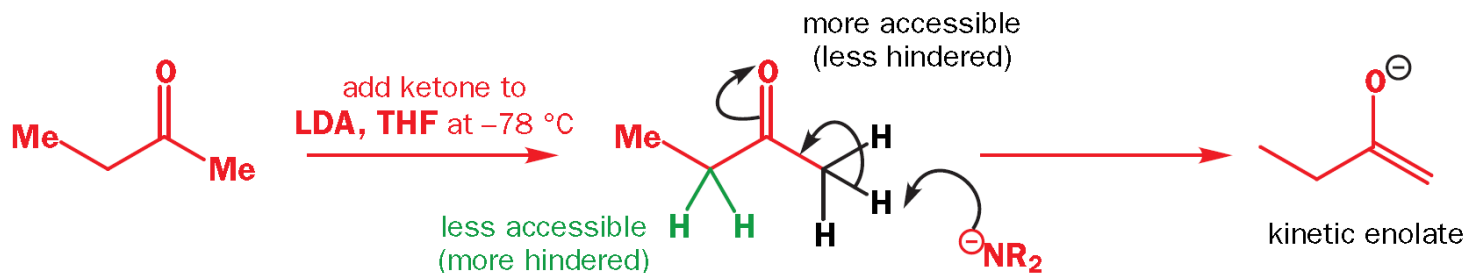
Dessa forma, evita-se também a necessidade de uma base no meio reacional para estabelecer o equilíbrio entre a forma ceto e a enolizada.

Enolato Cinético

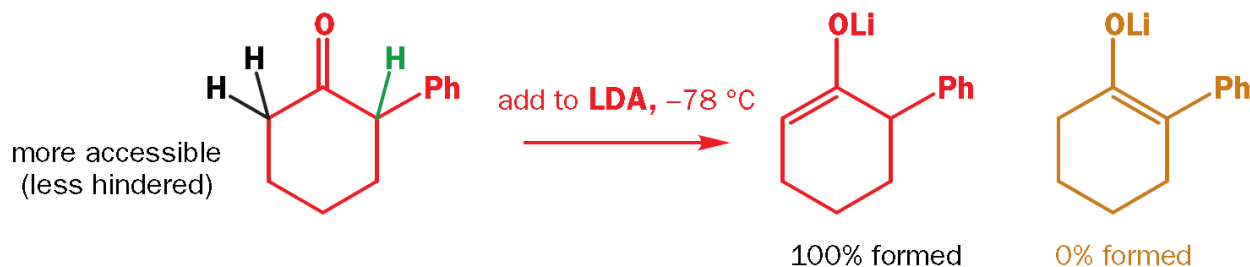
(Lítio - lembrando)



O LDA, por ser uma base volumosa, favorece a formação do enolato cinético, removendo preferencialmente o próton menos impedido e mais acessível. Além disso, a baixa temperatura contribui para direcionar a reação para esse produto menos estável, porém formado mais rapidamente.



Exemplo

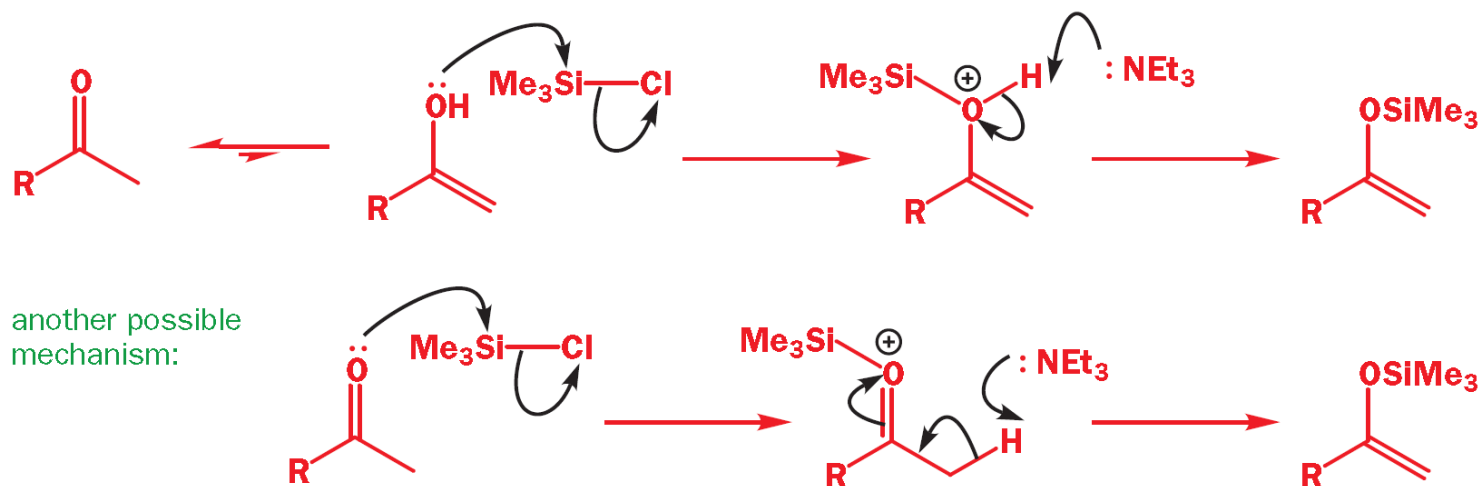


Equivalentes de Enolatos

(Lítio e silício)

Os enóis de silício também são amplamente utilizados devido à facilidade de formação da forte ligação Si–O.

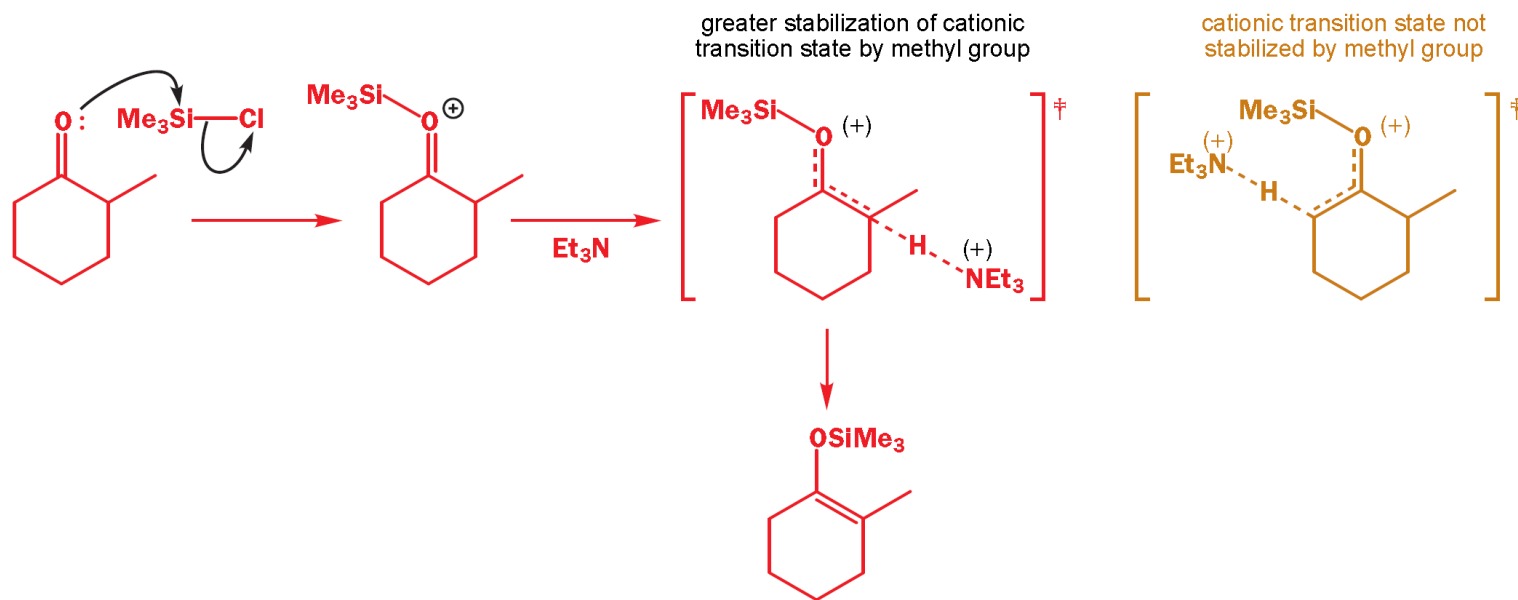
Dois mecanismos possíveis



Enol Termodinâmico

(Silício)

A formação do enol termodinâmico é favorecida pelo efeito indutivo (σ) do grupo metila, que contribui para estabilizar a carga parcial positiva no estado de transição.

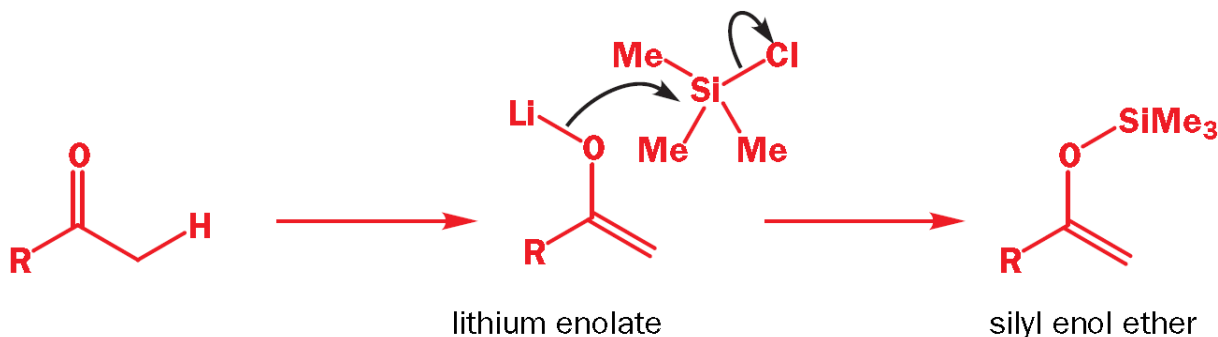


A trietilamina ($\text{pK}_a = 10$) é uma base fraca. Nesse caso, não há formação de espécies em equilíbrio, como ocorre na enolização em meio fortemente básico, resultando exclusivamente no enol de silício de caráter termodinâmico.

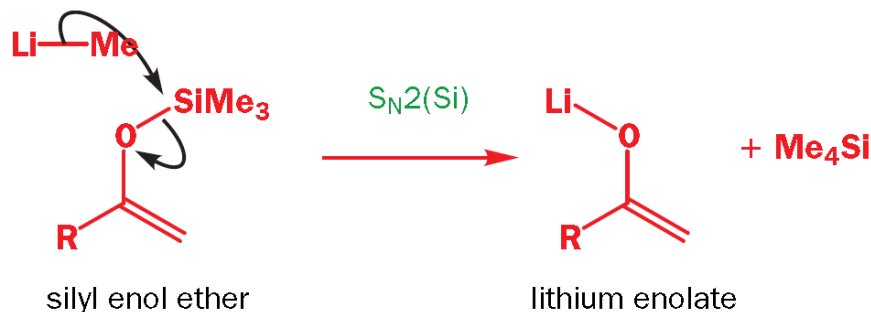
Equivalentes de Enolatos

(Lítio e silício)

Silil enol éteres cinéticos são facilmente obtidos a partir de enolatos de lítio, preferencialmente a baixas temperaturas para garantir seletividade.



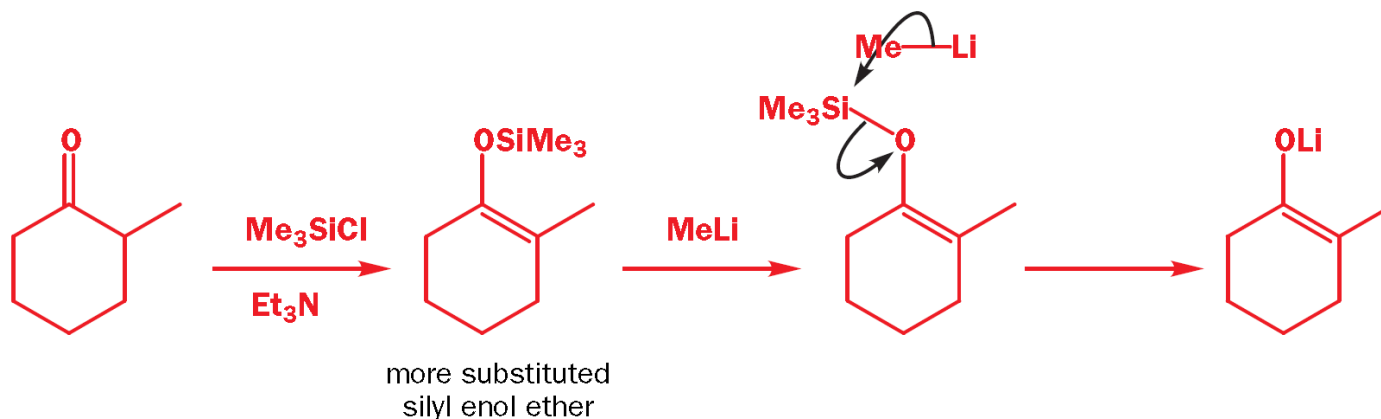
Diferentemente dos enóis, os enolatos de lítio e os éteres enólicos de silício não estão em equilíbrio com a forma carbonílica. Os enolatos de lítio são geralmente empregados *in situ*, enquanto os éteres enólicos de silício podem ser isolados e armazenados e utilizados em reações subsequentes à temperatura ambiente.



Enolato Termodinâmico

(Lítio)

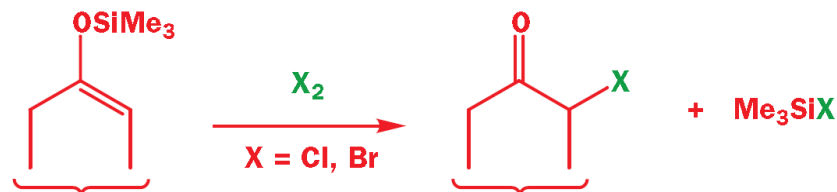
O enol de silício é mais estável que o enolato de lítio e pode ser formado na presença de bases fracas, como trietilamina ($\text{pK}_a \approx 10$), ou até mesmo na ausência de base. Além disso, o enol de silício reage com eletrófilos por meio de um mecanismo do tipo $\text{S}_\text{N}1$.



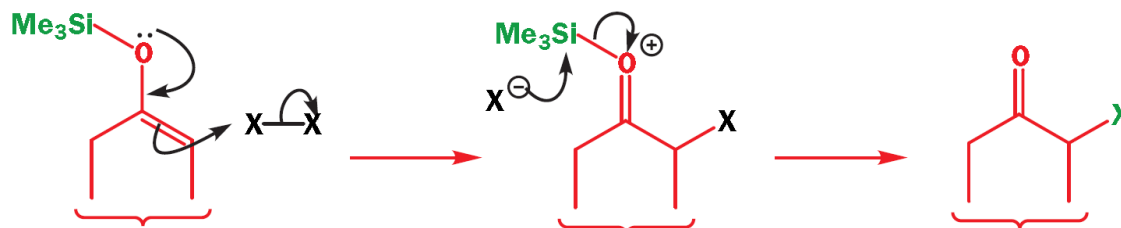
Já o enolato de lítio, mais reativo, é normalmente gerado em meio fortemente básico e reage com eletrófilos via mecanismo $\text{S}_\text{N}2$. O **enolato termodinâmico de lítio** pode ser obtido a partir do enol de silício por tratamento com base, a temperatura ambiente."

Halogenação

A reação de silil enol éteres com Br_2 ou I_2 ocorre de modo similar a de enóis (reação no carbono α a carbonila) e não como alcenos.



Mecanismo



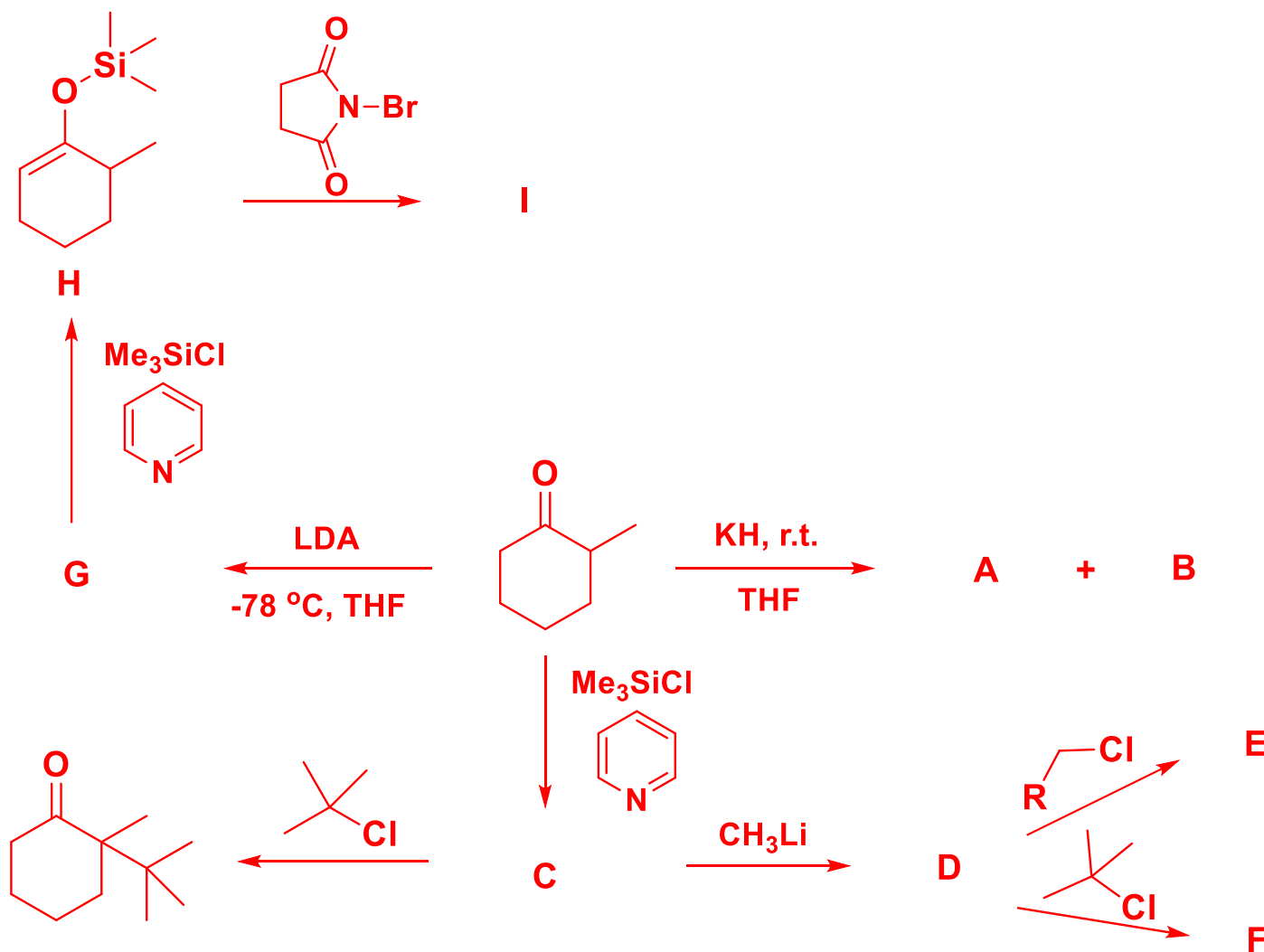
Finalmente, o silil enol éter (ao invés do oxônio não enolizado) pode ser utilizado para halogenação de aldeídos e cetonas no carbono menos substituído e sem que haja múltiplas substituições.



LDA removes the least hindered proton

Silil éter formado: enolato mais estável

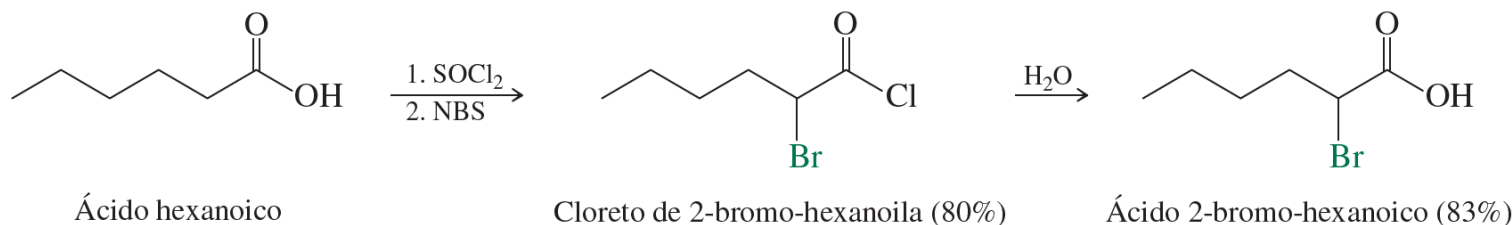
Exercícios: Dê o mecanismo para formação dos produtos abaixo. Justifique por que a bromação deve ocorrer via silil enol éter H e indique o produto esperado caso fosse realizada a partir do enolato de lítio G.



Reações de enóis

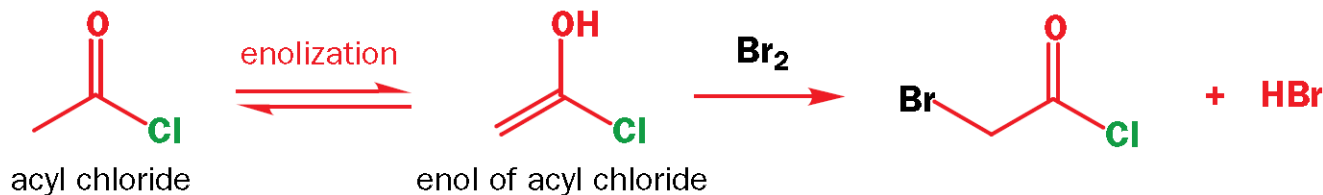
(halogenação – Hell-Volhard-Zelinsky)

O método de Hell–Volhard–Zelinsky é um método clássico de halogenação de ácidos carboxílicos no carbono α . É uma reação importante na síntese orgânica, especialmente na funcionalização de ácidos carboxílicos para posterior transformação em compostos mais complexos. A hidrólise do haleto de acila α -halogenado regenera o ácido carboxílico α -halogenado.



O haleto de acila enoliza, e o enol reage com o halogênio molecular, formando o haleto de acila α -halogenado.

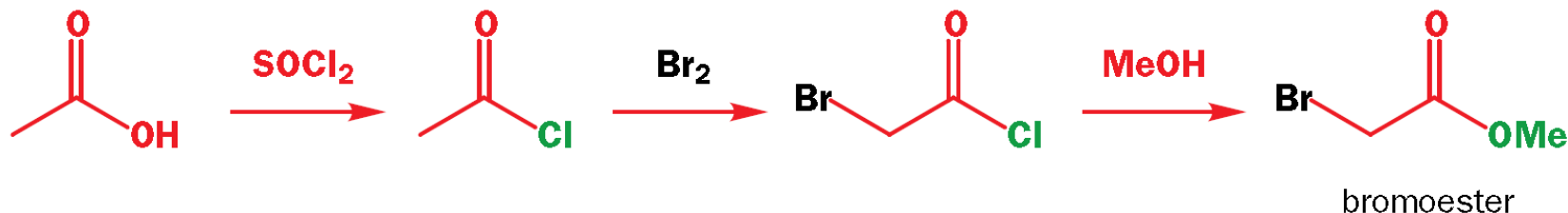
Mecanismo



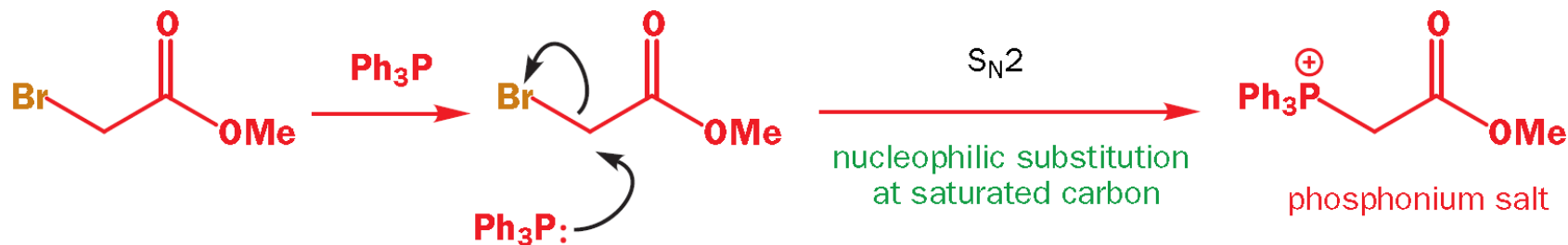
Reações de enóis

(halogenação)

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



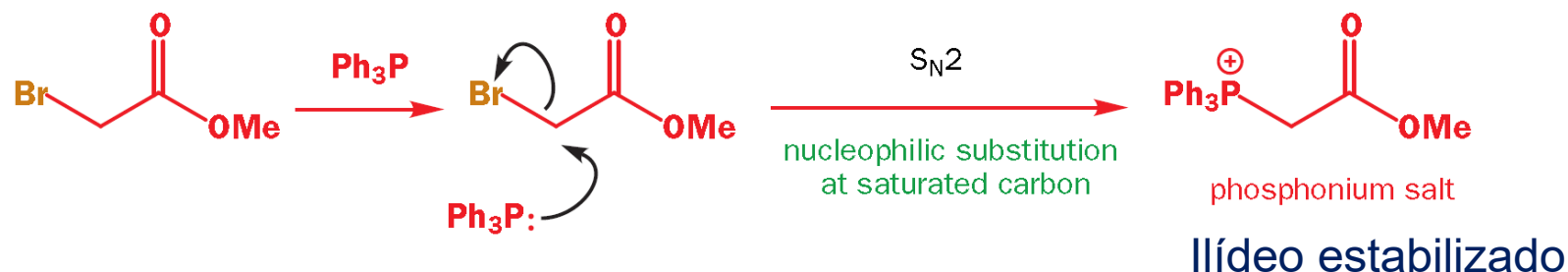
Nucleófilos moles como o fósforo removem facilmente o brometo. Neste caso tem-se a formação do enolato estável (ilídeo) que é utilizado em reações de Wittig para gerar a olefina termodinamicamente *E*.



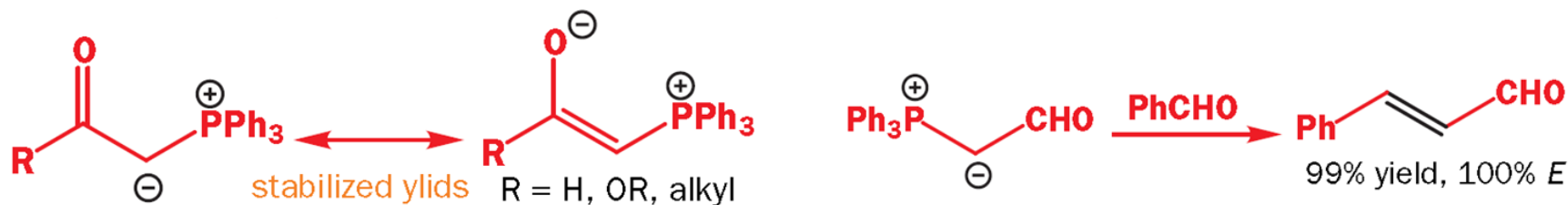
Reações de enóis

(Ílideo estabilizado)

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



Reação de Wittig – ligação dupla



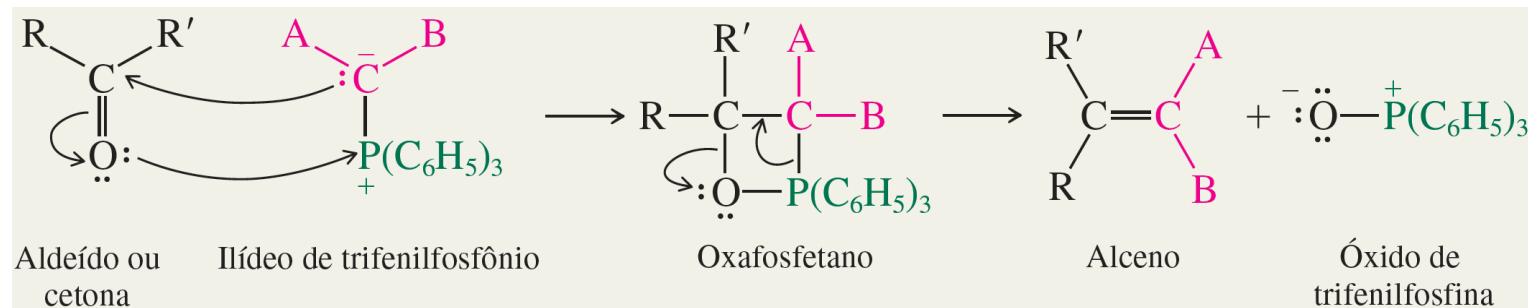
Enolato estável

Olefina *E* - termodinâmica

Exercício: apresente o mecanismo para preparação do cinamaldeído acima.

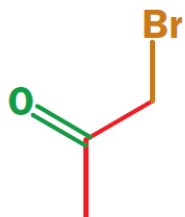
α -Bromo carbonílicos

(Reação de Wittig - recordando)

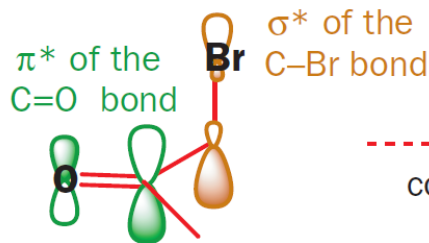


Elétrons no orbital p podem conjugar com o centro eletrofílico a fim de estabilizá-lo. Como consequência, há uma diminuição da energia dos respectivos LUMOs (π^* e σ^*) facilitando o ataque nucleofílico.

orbitals of:

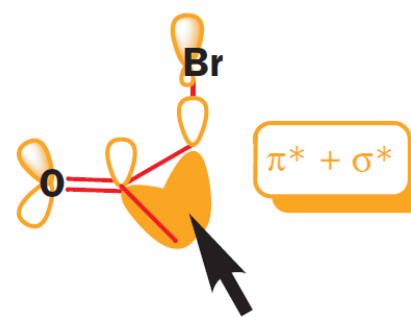


two LUMOs



combine

new molecular LUMO

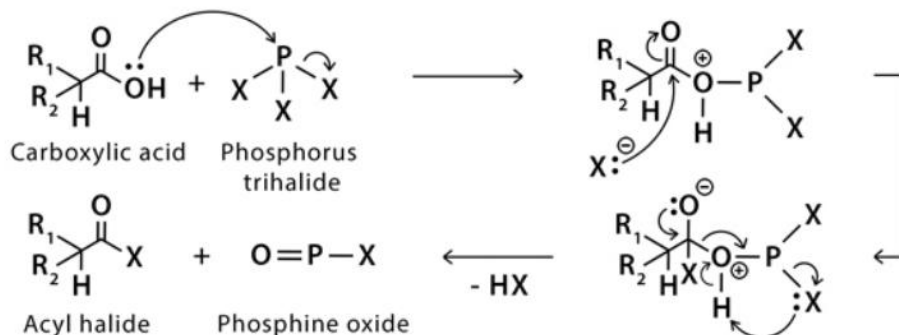


nucleophilic attack occurs easily here

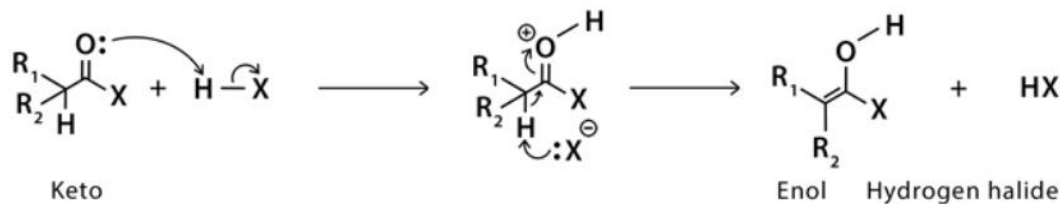
Reações de enóis

(Mecanismo – Hell-Volhard-Zelinsky)

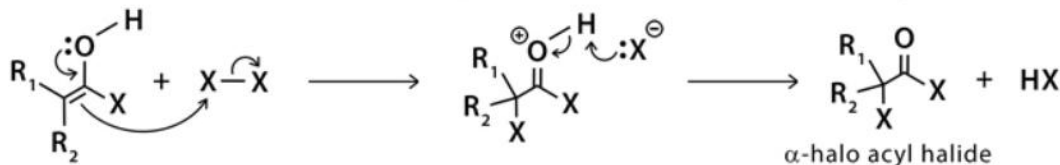
Step 1: Attack on phosphorus forms an intermediate that rearranges to an acyl halide



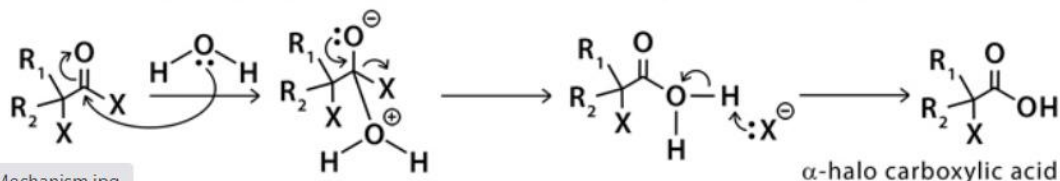
Step 2: The acyl halide undergoes tautomerism from keto to enol form



Step 3: The enol form attacks the halogen molecule to form an α -halo acyl halide



Step 4: Water hydrolysis yields the final α -halo carboxylic acid product



tion-Mechanism in

Exercício

Determine o que se pede na reação abaixo. Mostre o mecanismo detalhado

