

QUIMICA ORGÂNICA TEÓRICA 2B

ADIÇÃO CONJUGADA

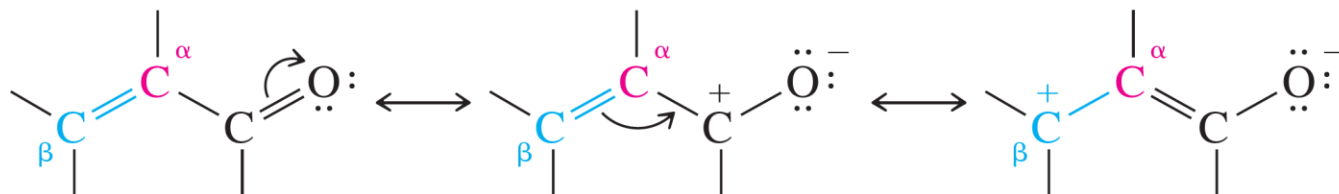
Prof. Gustavo Pozza Silveira
gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 211 (43133)



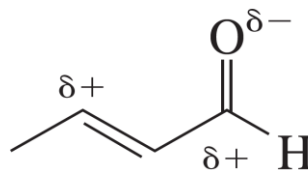
ADIÇÃO CONJUGADA

A deslocalização eletrônica nos compostos carbonílicos α,β -insaturados é representada por três contribuintes de ressonância principais:



Contribuinte mais estável

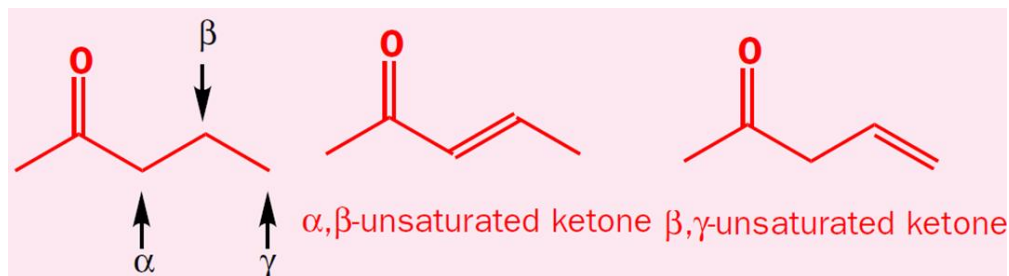
polarização da densidade eletrônica dos compostos carbonílicos α,β -insaturados torna seus átomos de carbono β bastante eletrofílicos.



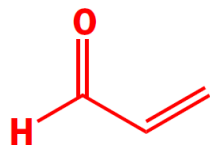
trans-2-Butenal

ADIÇÃO CONJUGADA

(nomenclatura)

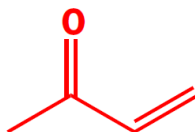


an α,β -unsaturated aldehyde
(an enal)



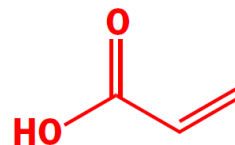
propenal
(trivial name = acrolein)

an α,β -unsaturated ketone
(an enone)



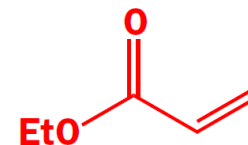
but-3-en-2-one
(trivial name =
methyl vinyl ketone)

an α,β -unsaturated acid



propenoic acid
(trivial name =
acrylic acid)

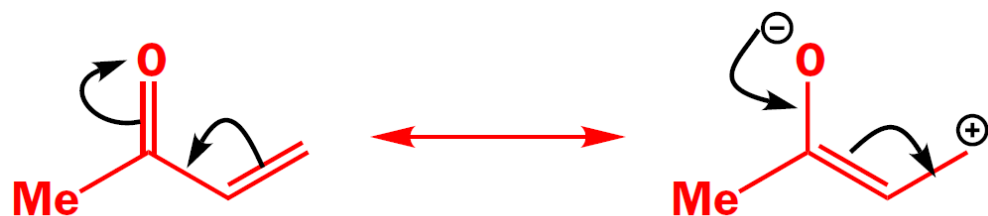
an α,β -unsaturated ester



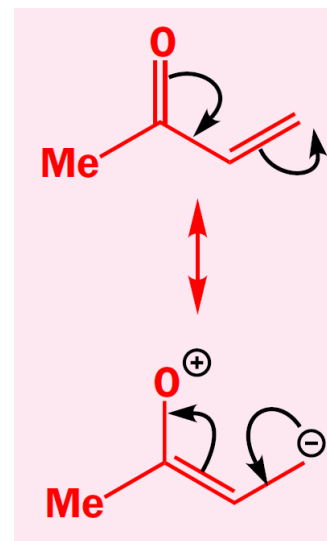
ethyl propenoate
(trivial name =
ethyl acrylate)

ADIÇÃO CONJUGADA

(deslocalização de elétrons)



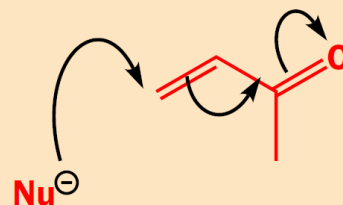
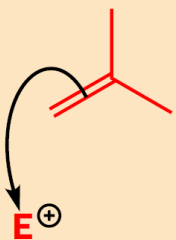
Deslocalização permite O com carga negativa.



O com 6e. Átomo mais eletronegativo com carga positiva.

● Conjugation makes alkenes electrophilic

- Isolated C=C double bonds are nucleophilic
- C=C double bonds conjugated with carbonyl groups are electrophilic

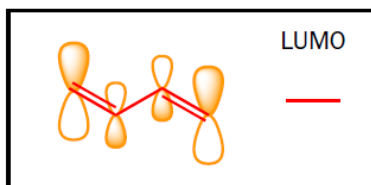


ADIÇÃO CONJUGADA

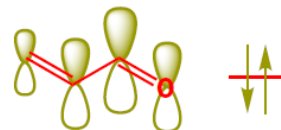
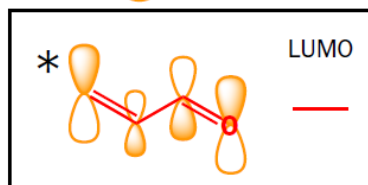
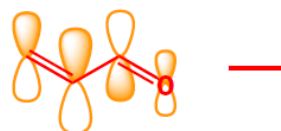
(orbitais de fronteira)



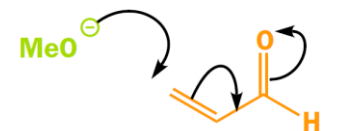
butadiene



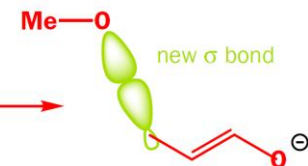
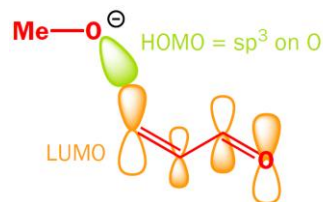
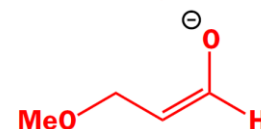
acrolein



electrons must move from
HOMO of nucleophile



to LUMO of
electrophile

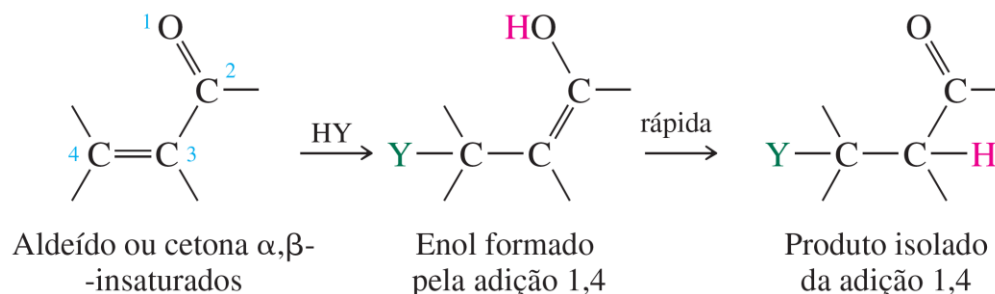


**O maior coeficiente do LUMO
está no C β (adição 1,4-)**

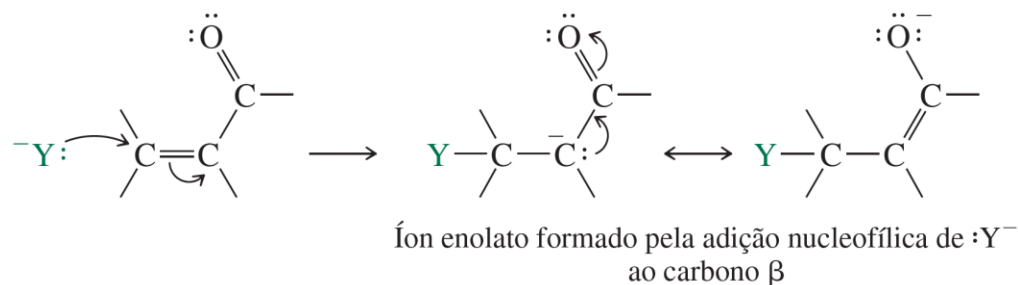
ADIÇÃO CONJUGADA

(adição 1,4-)

Adição ocorre na ligação dupla carbono-carbono em vez de acontecer no grupo carbonila. Essas reações ocorrem via intermediários enólicos e são descritas como reações de *adição conjugada* ou *adição 1,4*.



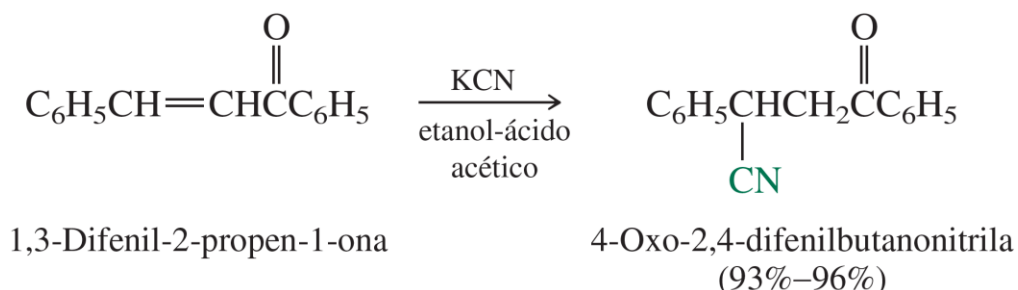
Parte nucleofílica do reagente (Y de HY) torna-se ligada ao carbono β . Para as reações realizadas sob condições nas quais o nucleófilo é um ânion, um íon enolato precede o enol.



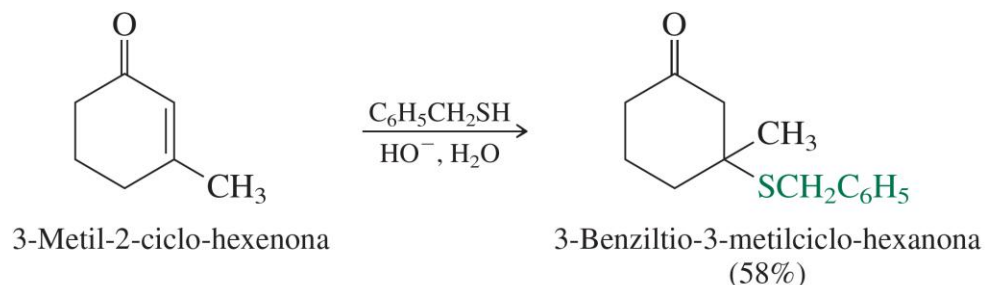
ADIÇÃO CONJUGADA

(adição 1,4-)

A adição conjugada é observada com mais frequência quando o nucleófilo é fracamente básico. Embora a nitrila possa também favorecer a adição 1,2 à baixa temperatura (slide 17).



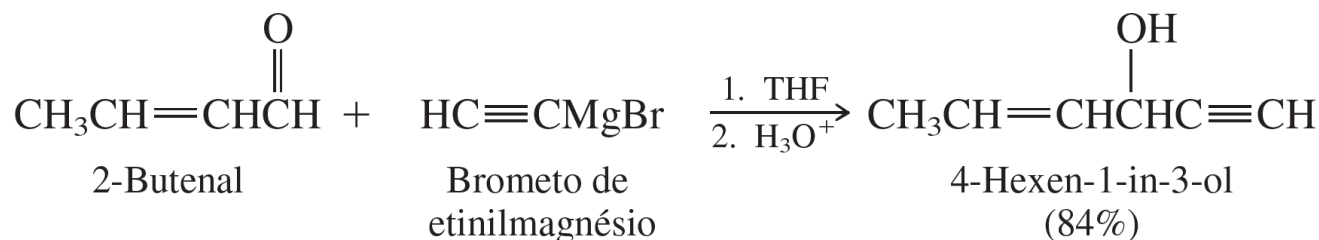
A nitrila (KCN) e o tiolato (BnSH) são bases muito mais fracas do que o íon acetilato, que é o nucleófilo utilizado no exemplo que ilustra a adição 1,2.



ADIÇÃO CONJUGADA

(adição 1,2-)

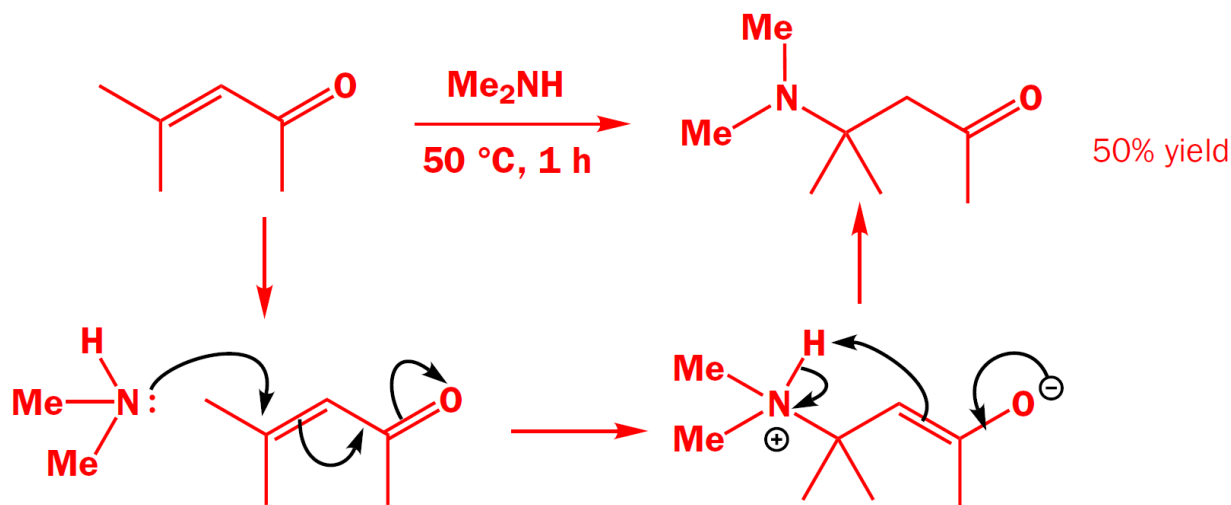
Compostos carbonílicos α,β -insaturados contêm dois locais eletrofílicos: o carbono carbonílico e o carbono β . Os nucleófilos, tais como os reagentes de Grignard e organolítio e o hidreto de lítio e alumínio, tendem a reagir por adição nucleofílica ao grupo carbonila



ADIÇÃO CONJUGADA

(aminas)

O ataque de aminas a cetonas α,β -insaturadas ocorre por conjugação. Como dimetilamina é gás (geralmente comercializada 40% em H_2O , há necessidade de realizar a reação em tubo fechado e com aquecimento.

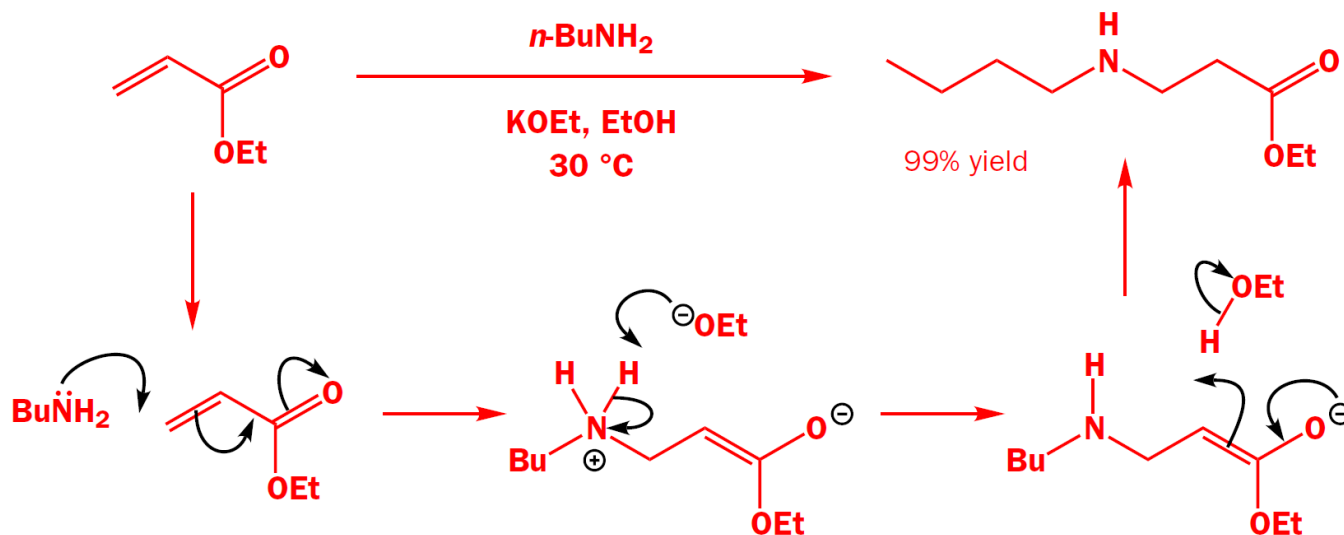


Após adição conjugada da amina, ocorre transferência intramolecular de próton.

ADIÇÃO CONJUGADA

(aminas)

Alternativamente, pode-se utilizar uma base forte como catalisador. Neste caso, etóxi foi empregado para realizar a transferência de próton.

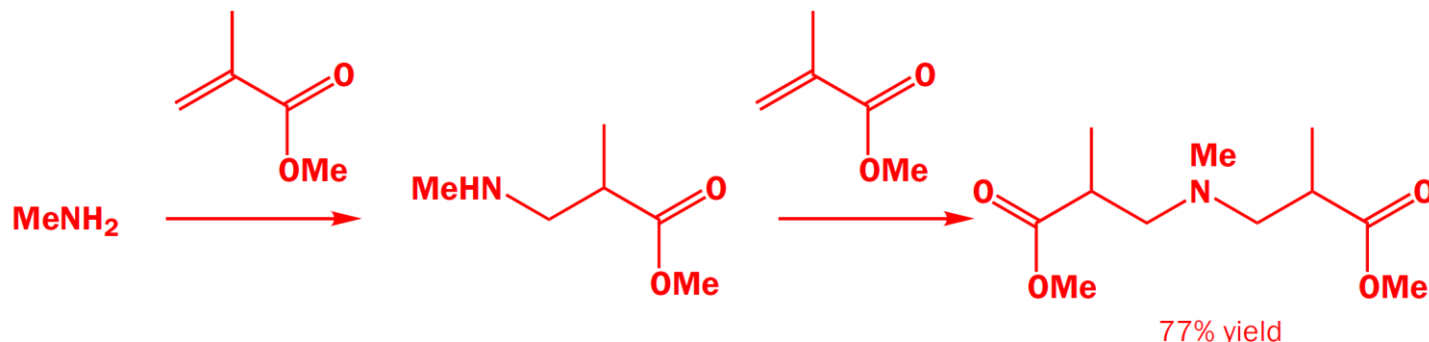


Em condições estequiométricas, a reação normalmente para após a primeira adição, pois a amina secundária formada é menos nucleofílica e o aceptor de Michael já foi consumido.

ADIÇÃO CONJUGADA

(aminas)

Após a formação do produto de adição conjugada, a amina formada ainda possui um hidrogênio sendo possível um segundo ataque ao éster α,β -insaturado.



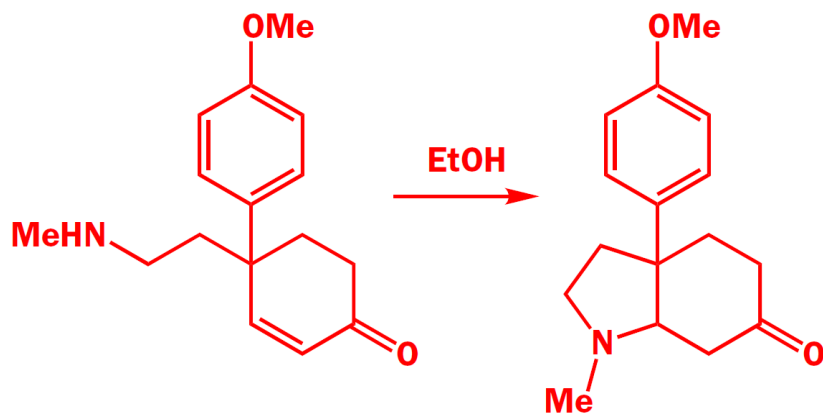
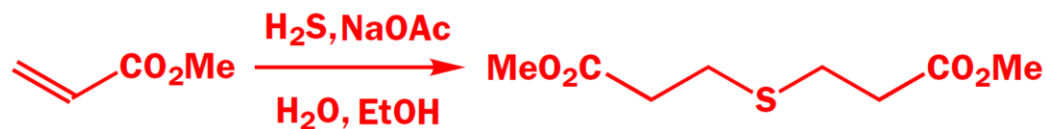
Como a amina formada ainda possui um hidrogênio ligado ao nitrogênio, um segundo ataque é possível quando permanece excesso de aceptor de Michael suficientemente reativo.

Regra prática:

- Aminas secundárias $\rightarrow$ apenas uma adição (formam aminas terciárias).
- Aminas primárias $\rightarrow$ podem sofrer uma ou duas adições, dependendo da estequiometria e da reatividade do aceptor de Michael.

Exercício

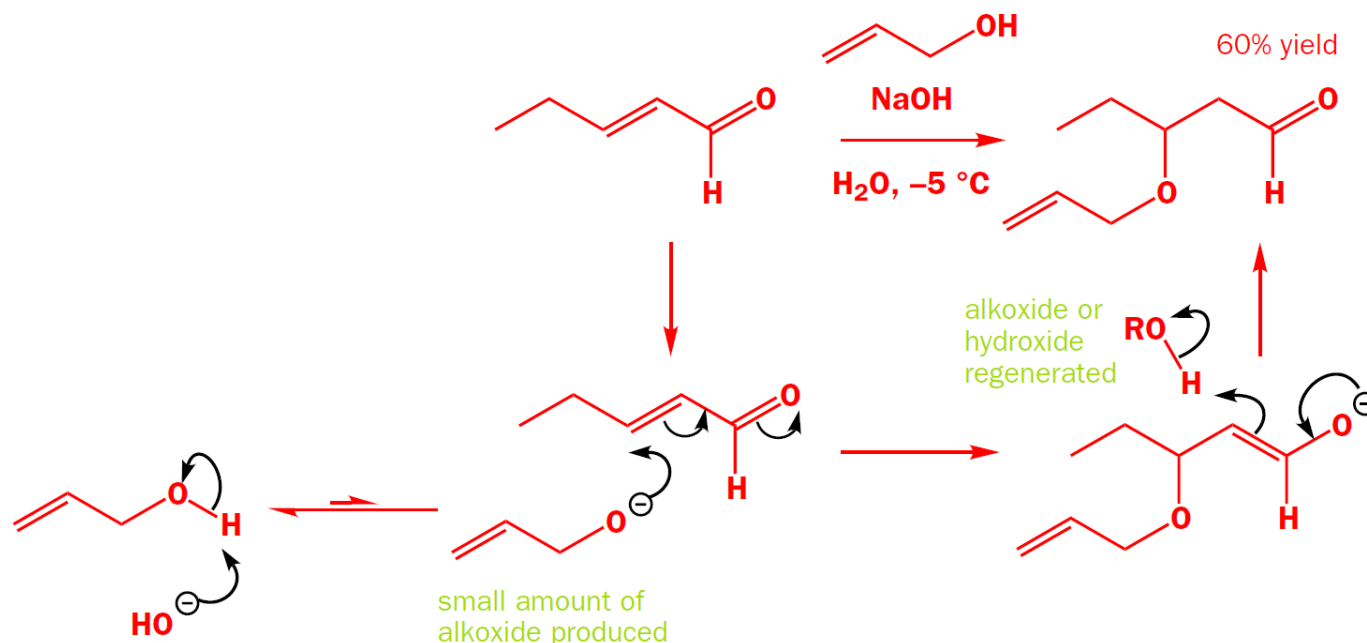
Apresente o mecanismo para formação dos produtos abaixo:



ADIÇÃO CONJUGADA

(álcoois-catálise básica)

Álcoois são menos nucleofílicos do que aminas. Elétrons no O estão mais presos ao núcleo devido a eletronegatividade do que no N.

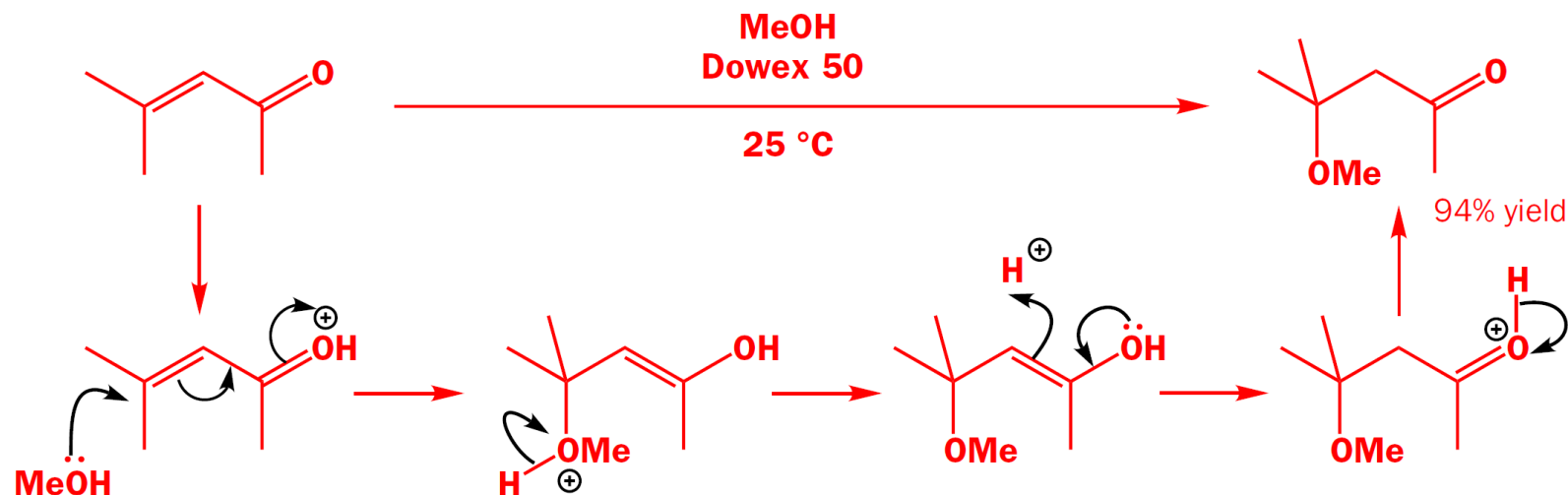


A utilização catalítica de OH⁻ (pK_{HA} 15,7) mesmo que não resulte na desprotonação completa de álcoois, favorece a formação do alcóxido (pK_{HA} >16) que é muito mais nucleofílico do que o respectivo álcool. Subsequente adição conjugada irá ajudar a deslocar o equilíbrio para o lado do alcóxido.

ADIÇÃO CONJUGADA

(álcoois-catálise ácida)

Adição conjugada de álcoois à cetonas α,β -insaturadas também pode ser catalisada em meio ácido. Dowex é uma resina cuja acidez se assemelha ao H_2SO_4 , podendo ser removida por filtração no final da reação.

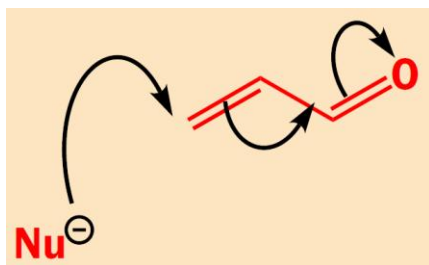


A carbonila da cetona α,β -insaturada é ativada em meio ácido permitindo a conjugação do metanol. Após troca protônica e regeneração do catalisador o éter conjugado é formado.

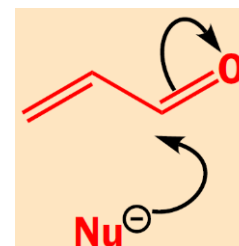
ADIÇÃO CONJUGADA

(adição-1,4 ou -1,2?)

Adição conjugada a C=C
(também chamada de
"adição-1,4")



Adição direta à C=O
(também chamada de
"adição-1,2")

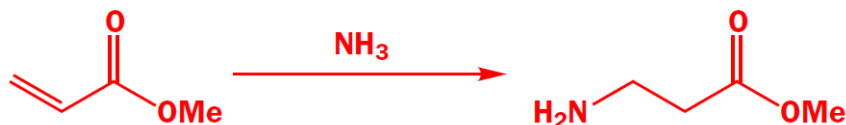
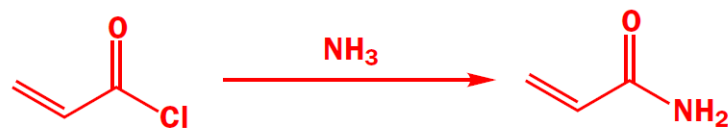
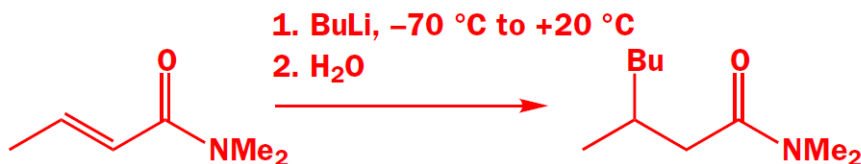
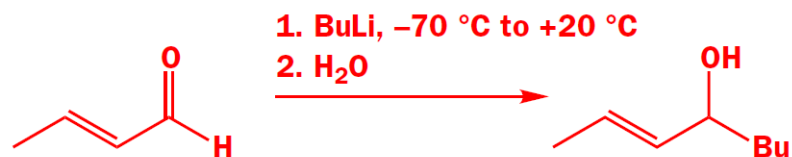
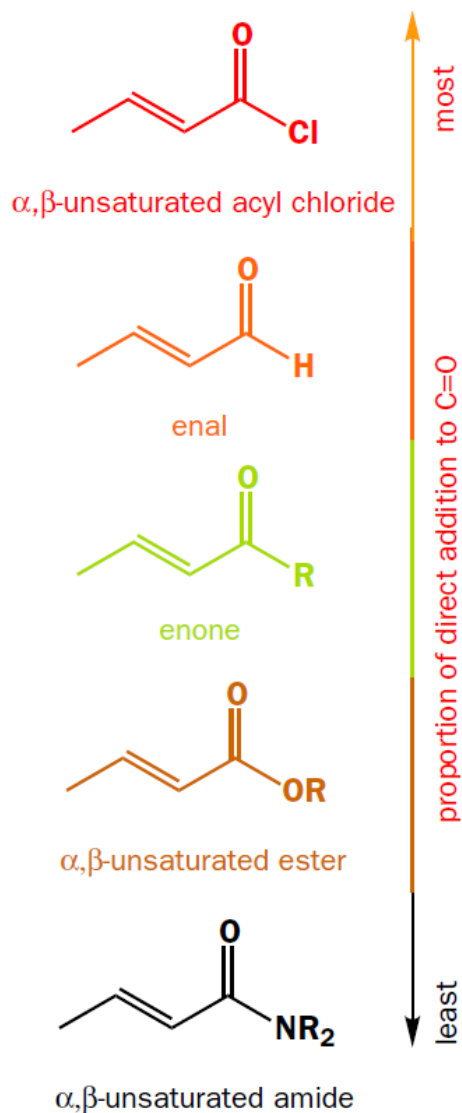


A maneira que os nucleófilos reagem depende:

- natureza do composto carbonílico α,β-insaturado
- condições reacionais
- tipo de nucleófilo

Natureza do composto carbonílico α,β -insaturado

(adição-1,4 ou -1,2?)

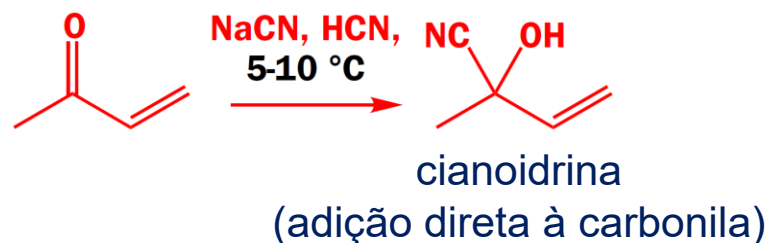


O mesmo nucleófilo, nas mesmas condições reacionais, pode reagir com regioseletividade diferente dependendo do composto carbonílico α,β -insaturado.

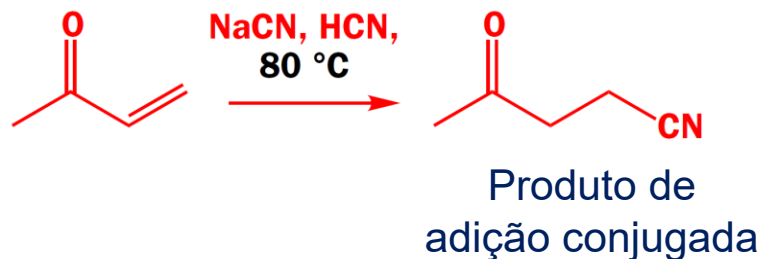
ADIÇÃO CONJUGADA

(condições reacionais - adição-1,4 ou -1,2?)

A regioseletividade desta reação é modificada com a temperatura. Em baixas temperaturas a adição de cianeto ocorre na carbonila da metil vinil cetona.



Já quando a reação é feita em alta temperatura, o produto de adição conjugada é obtido.

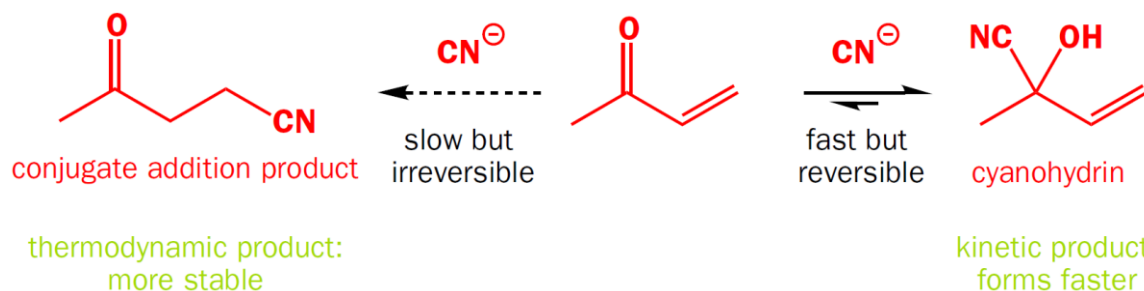


Como explicar os fatos a regioseletividade observada?

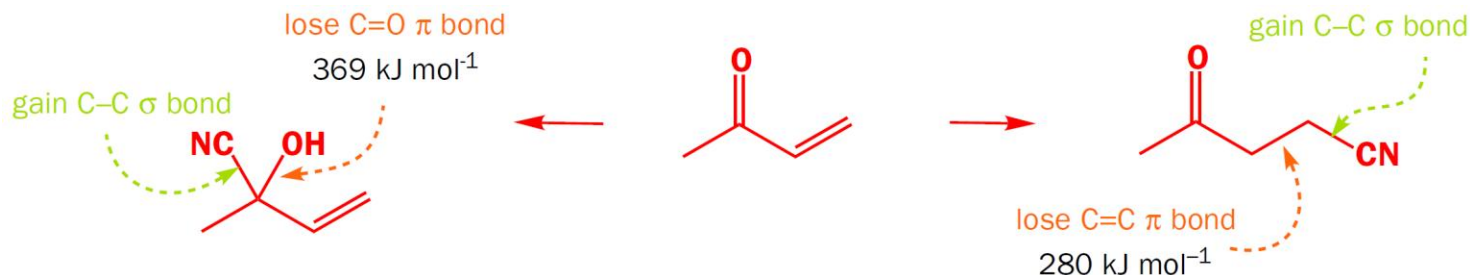
ADIÇÃO CONJUGADA

(condições reacionais - adição-1,4 ou -1,2?)

A adição de nitrilas às carbonilas de aldeídos e cetonas é reversível formando um equilíbrio. Porém, quando a adição é conjugada, o produto é formado mais lentamente, mas a reação é irreversível.



O produto de adição conjugada é termodinamicamente mais estável porque preserva a ligação $\text{C}=\text{O}$ e substitui apenas uma ligação π $\text{C}=\text{C}$ por uma ligação σ $\text{C}-\text{C}$, energeticamente mais favorável. Além disso, sua reação inversa exige a ruptura de uma ligação $\text{C}-\text{C}$ σ , enquanto a retroadição do produto 1,2 é facilitada pela regeneração direta da carbonila.



ADIÇÃO CONJUGADA

(condições reacionais - adição-1,4 ou -1,2?)

Controle cinético e termodinâmico

O produto que forma mais rapidamente é chamado de **produto cinético**

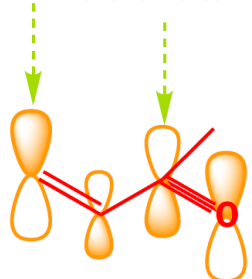
O produto que é mais estável é chamado de **produto termodinâmico**

Portanto

Condições que permitem a formação do produto cinético são chamadas de **controle cinético**.

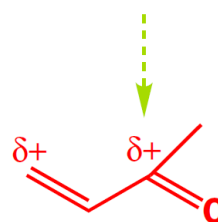
Condições que permitem a formação do produto termodinâmico são chamadas de **controle termodinâmico**

attack is possible at
either site



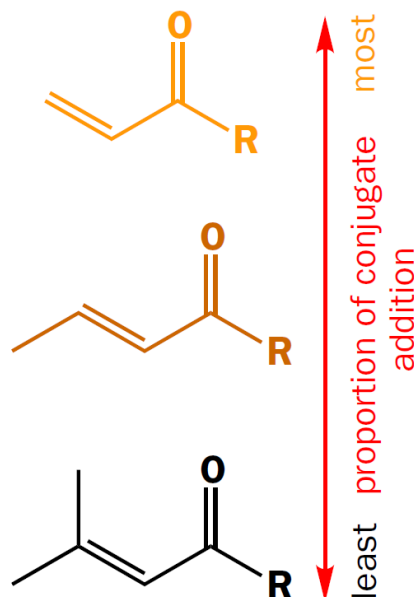
LUMO

but electrostatic attraction to
C=O is greater

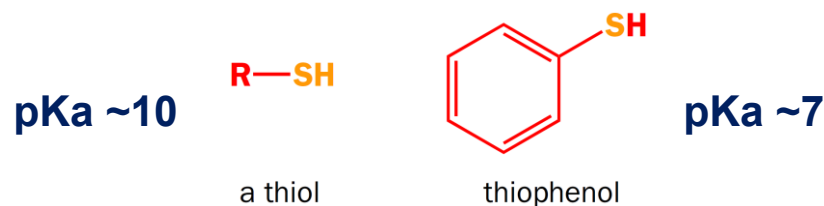


ADIÇÃO CONJUGADA

(tipo de nucleófilo - adição-1,4 ou -1,2?)

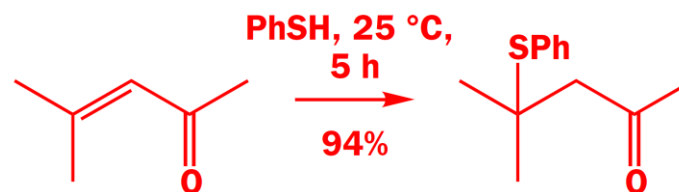


S, por ser grande e polarizável, é bastante nucleofílico, mas uma base fraca.



Tiofenol realiza adição conjugada com excelente rendimento, mesmo à t. amb., em cetona α,β -insaturada impedida.

Grupos alquila aumentam a carga negativa sobre o C β por efeito hipercojugativo.



ADIÇÃO CONJUGADA

(tipo de nucleófilo - adição-1,4 ou -1,2?)

Dureza/moleza reatividade

- Reações de espécies duras são determinadas por carga e efeitos eletrostáticos.
- Reações de espécie moles são determinadas por efeitos de orbital
- Nucleófilos duros tendem a reagir com eletrófilos duros
- Nucleófilos moles tendem a reagir com eletrófilos moles

Dureza/moleza — adição direta/conjugada

- Nucleófilos duros tendem a reagir no carbono carbonílico (duro) de uma enona
- Nucleófilos moles tendem a reagir no carbono β (mole) de uma enona resultando em adição conjugada

Hard nucleophiles

F^- , OH^- , RO^- , SO_4^{2-} , Cl^- ,

H_2O , ROH , ROR' , $RCOR'$,

NH_3 , $RMgBr$, RLi

Borderline

N_3^- , CN^-

RNH_2 , $RR'NH$,

Br^-

Soft nucleophiles

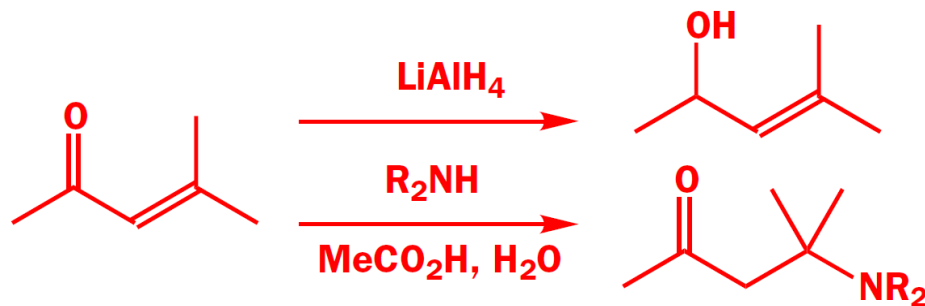
I^- , RS^- , RSe^- , S^{2-}

RSH , RSR' , R_3P

alkenes, aromatic rings

Exercício

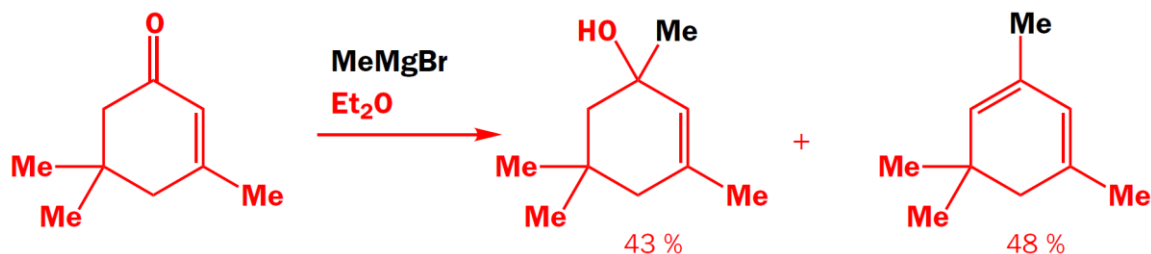
Por que as adições abaixo ocorrem de modo diferente? Baseie sua resposta através de mecanismos.



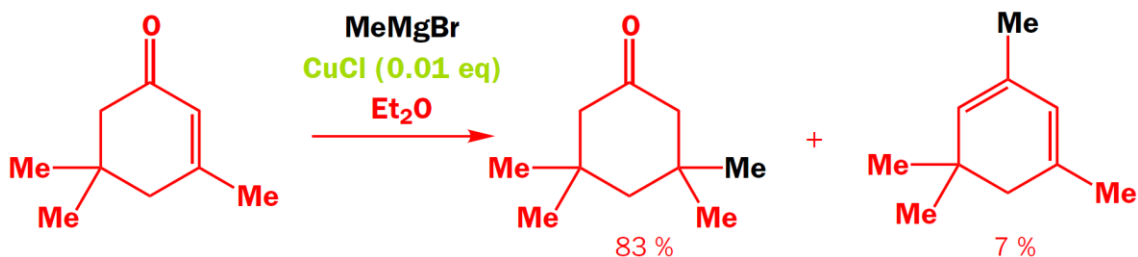
ADIÇÃO CONJUGADA

(sais de cobre I)

Sais de cobre I podem modificar completamente a regioseletividade das adições de reagentes organometálicos.



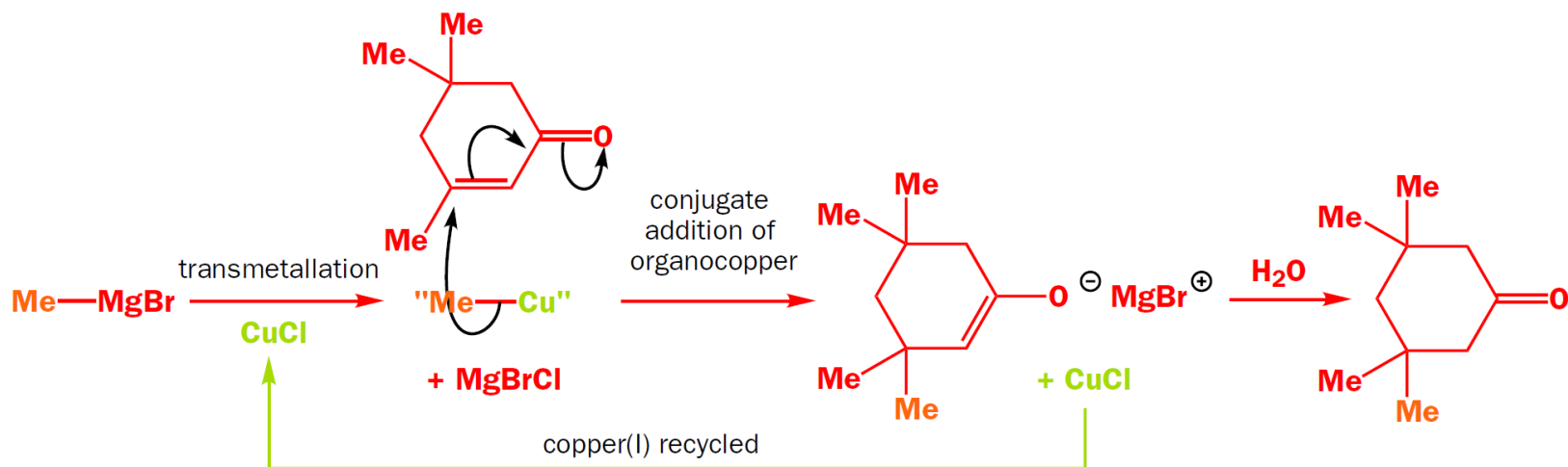
Apenas 1% de cloreto de cobre na reação organometálica foi capaz de maximizar a formação do produto de adição conjugada



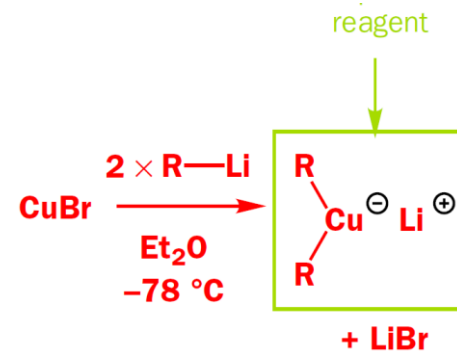
ADIÇÃO CONJUGADA

(sais de cobre I)

Cobre (1,9) é mais eletronegativo do que magnésio (1,3). Assim, organocupratos são mais moles do que os reagentes de Grignard, ou seja, a carga negativa sobre o carbono torna-se menor.

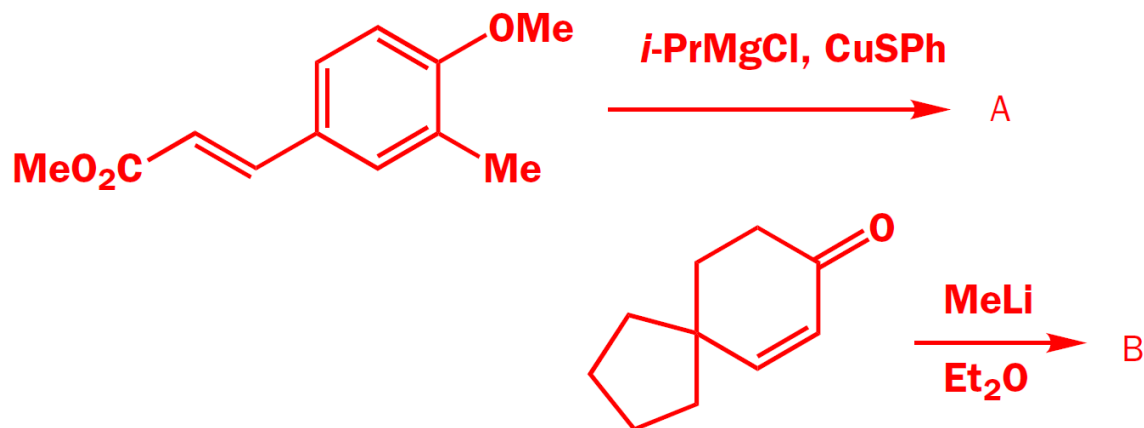


Organocuprados de lítio (R_2CuLi) devem ser preparados e utilizados nas reações imediatamente devido a sua baixa estabilidade.



Exercício

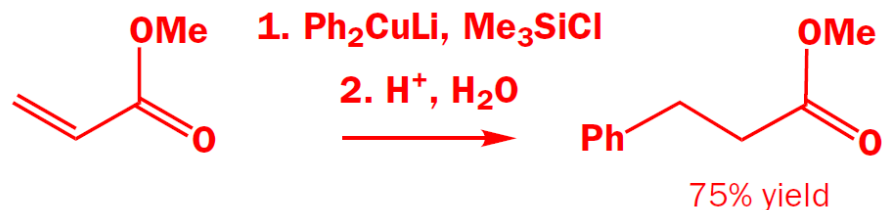
Apresente o mecanismo para preparação dos compostos A e B:



ADIÇÃO CONJUGADA

(sais de cobre I)

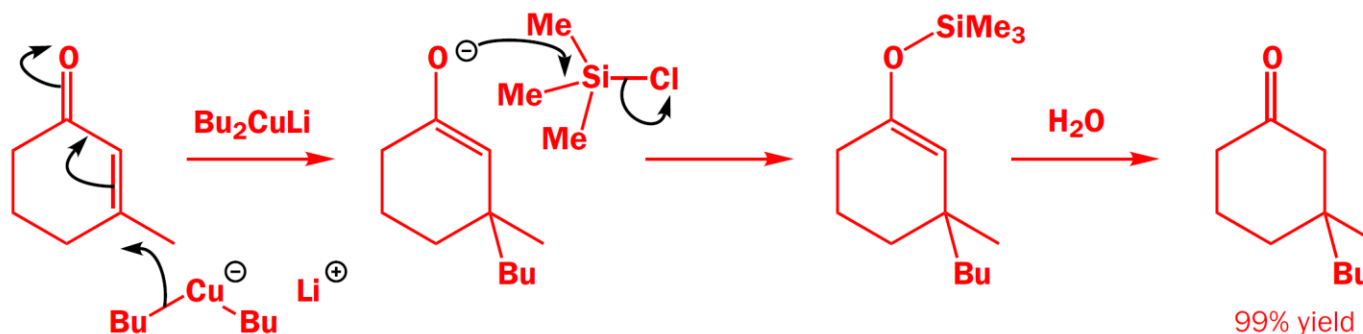
A adição de cupratos de lítio a cetonas α,β -insaturadas apresenta rendimento muito melhor quando cloreto de trimetilsilila é adicionado à reação.



ADIÇÃO CONJUGADA

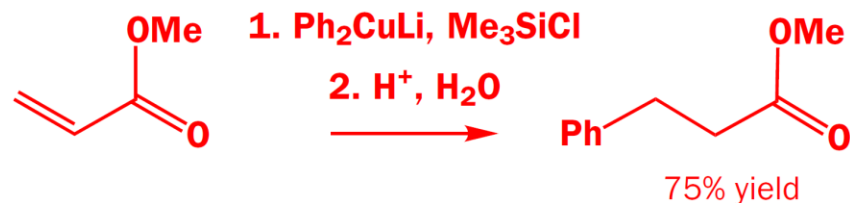
(sais de cobre I)

Adição conjugada do organocuprato de lítio resulta na formação do enolato que na presença de TMSCl gera o silil enol éter. Subsequente tratamento com água leva a sua decomposição e formação quantitativa da respectiva cetona.



Exercício

Apresente o mecanismo para preparação dos respectivos compostos carbonilados abaixo:



Resumo

Adição Conjugada Favorecida por:

- Controle termodinâmico: altas temperaturas, tempos longos de reação
- Grupo C=O pouco reativo (amida, éster)
- Carbono β pouco impedido
- Nucleófilos “macios”
- Organocobre (cupratos) ou Cu(I) catalítico

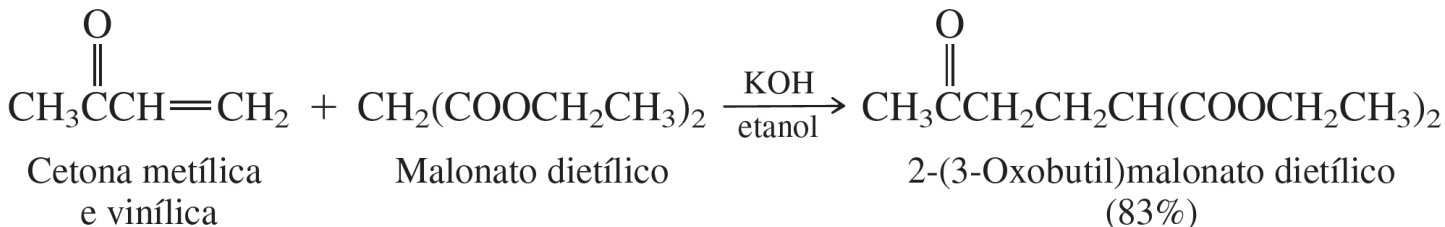
Adição Direta ao C=O Favorecida por:

- Controle cinético: baixas temperaturas, tempos curtos de reação
- Grupo C=O muito reativo (aldeído, cloreto de acila)
- Carbono β impedido
- Nucleófilos “duros”
- Organolíticos, reagentes de Grignard

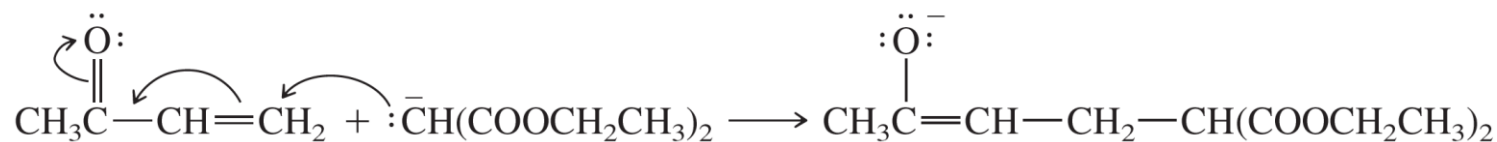
Adições de Michael

(Adição de ânions estabilizados)

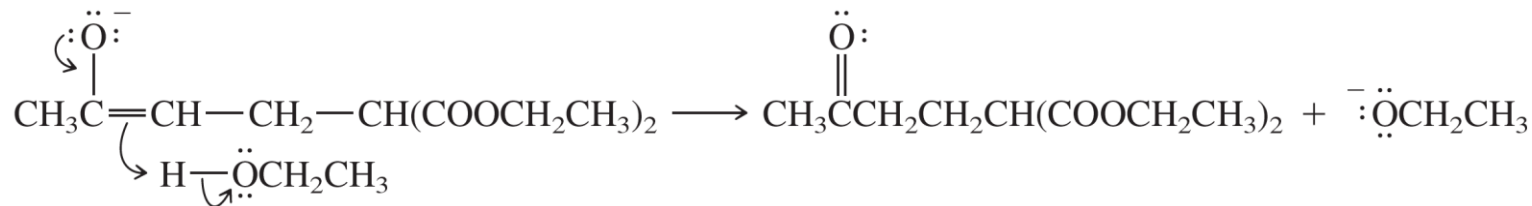
Ânions estabilizados tendem a realizar adição conjugada a compostos carbonílicos α,β -insaturados (*reação de Michael*). Enolatos de acetoacetato de etila e malonato dietílico também realizam adição de Michael ao átomo de carbono β de aldeídos, cetonas e ésteres α,β -insaturados.



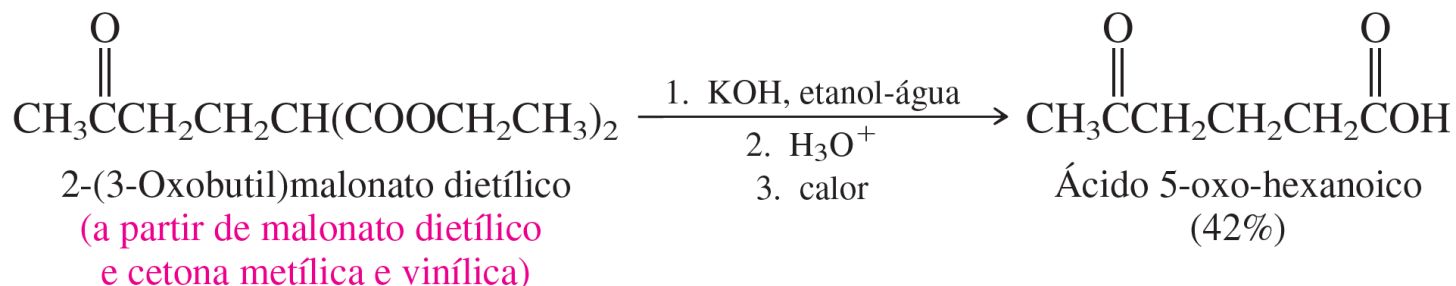
O enolato do malonato dietílico adiciona-se ao carbono β da cetona metílica e vinílica:



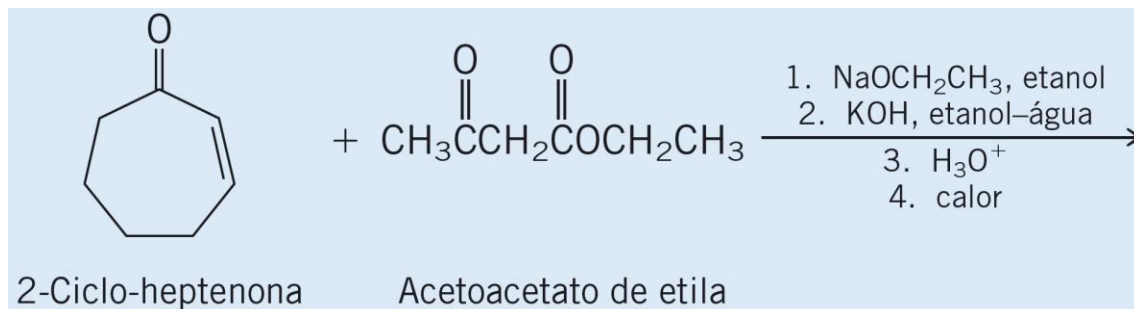
O intermediário formado retira um próton do solvente para formar o produto observado.



Depois do isolamento, o aduto de Michael pode ser submetido à hidrólise de éster e descarboxilação. Quando cetonas α,β -insaturadas são submetidas a essa sequência, os produtos finais são 5-cetoácidos (δ -cetoácidos).

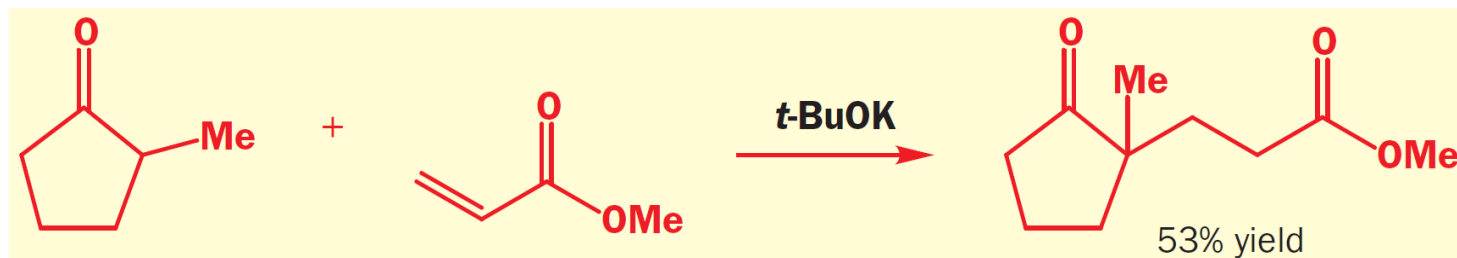


Exercício: o acetoacetato de etila comporta-se de maneira semelhante ao malonato dietílico quanto a sua reatividade com compostos carbonílicos α,β -insaturados. Dê a estrutura do produto desta sequência de reações:



Álcali-enolatos

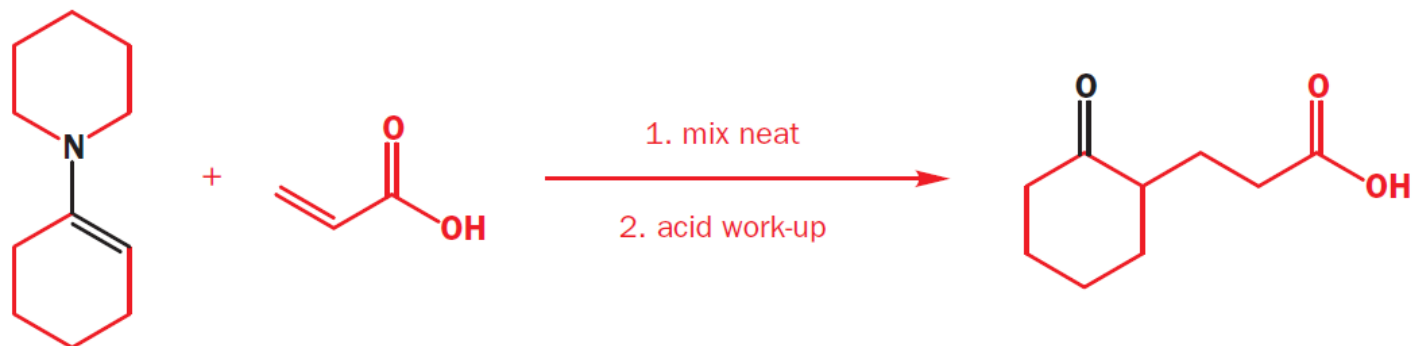
Enolatos de metais alcalinos (Li, Na, K) podem sofrer adição conjugada sob controle cinético



Não é essencial ter dois grupos estabilizantes do ânion para que a adição conjugada seja bem-sucedida. Ela também pode ocorrer com enolatos de metais alcalinos (Li, Na, K). Enolatos de lítio não são ideais para adição conjugada sob controle termodinâmico. Resultados melhores são observados com enolatos de sódio ou potássio, mais dissociados e, portanto, mais propensos ao equilíbrio reversível. O lítio se liga fortemente ao oxigênio, dificultando o retorno ao equilíbrio e favorecendo reações aldólicas irreversíveis que consomem o produto da adição conjugada. O t-butóxido de potássio é uma base adequada neste caso, por ser volumosa (não ataca o éster) e suficientemente forte para desprotonar a cetona em certa extensão

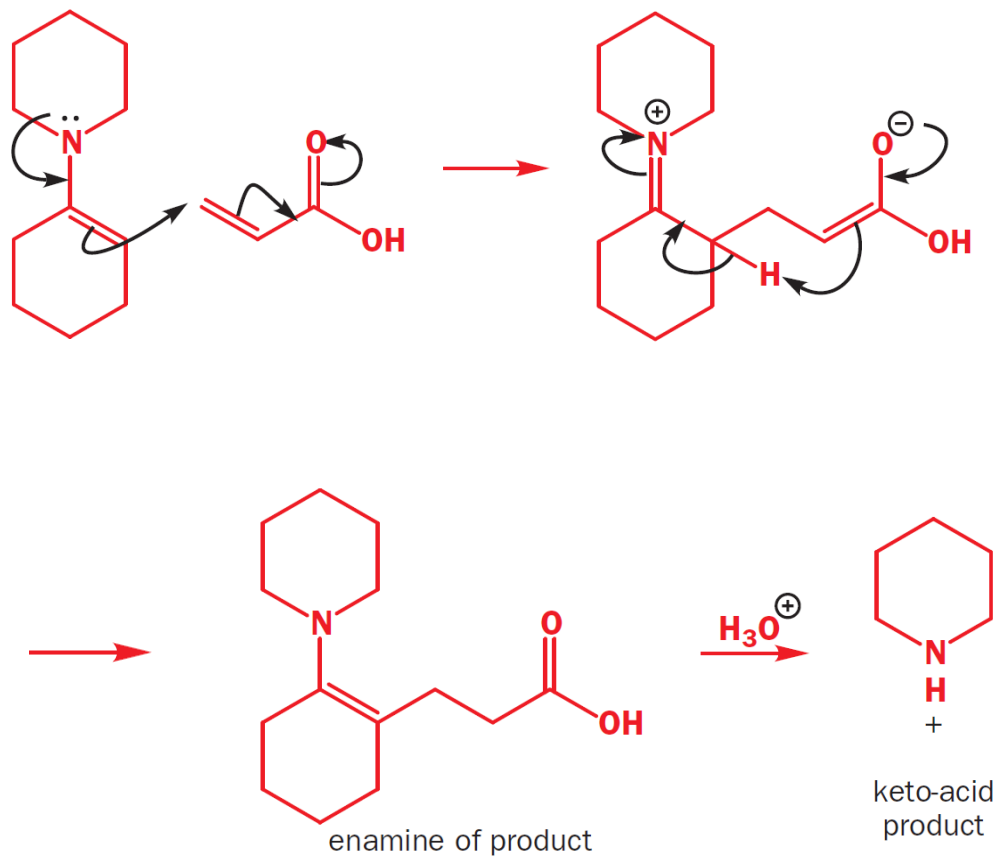
Enaminas

Enaminas são equivalentes de enol estáveis e convenientes para reações de adição conjugada visto que as condições reacionais são termodinâmicas.



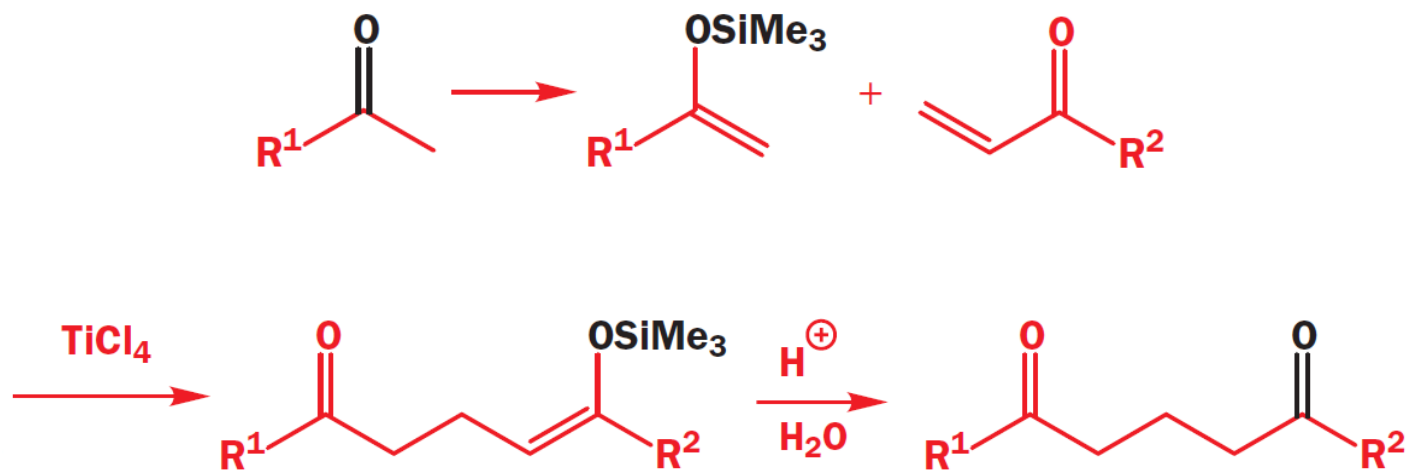
Para realizar uma adição conjugada de um composto carbonílico sem um segundo grupo estabilizante do ânion, é necessário um equivalente de enol estável e pouco reativo como enaminas. Essas espécies neutras são perfeitas para adição conjugada, pois são nucleófilos 'macios', mais reativas que enóis e podem ser preparadas previamente de forma quantitativa. Sua reatividade é tal que, muitas vezes, basta aquecer os reagentes juntos, até mesmo sem solvente. A catálise por ácidos próticos ou de Lewis também pode ser empregada para promover a reação em temperaturas mais baixas."

Mecanismo:



Silil Enol Eter

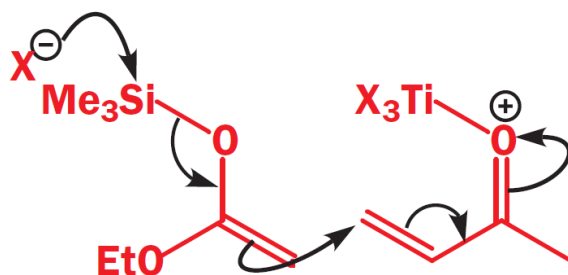
A adição conjugada de enol sililados leva ao enol sililado do produto



As melhores alternativas às enaminas para adição conjugada de enóis de aldeídos, cetonas e derivados de ácidos são os enol sililados. Esses nucleófilos neutros e estáveis também reagem muito bem com aceptores de Michael, podendo reagir espontaneamente ou sob catálise ácido-de-Lewis em baixa temperatura.

Mecanismo:

O mecanismo pode ser representado de forma mais concisa, conforme mostrado no esquema. Isso expressa a essência da reação, mas os detalhes da transferência dos grupos TiX_3 e SiMe_3 não são mostrados e, de qualquer modo, permanecem incertos



Exercício 1 — 2-metilcicloexanona é tratada com K⁺OT⁻Bu seguido da adição de metil vinil cetona (MVK) sob aquecimento moderado.

- Mostre a formação do enolato termodinâmico e identifique o carbono nucleofílico.
- Proponha o produto da adição de Michael.
- Explique por que o uso de K⁺OT⁻Bu favorece o enolato mais estável.

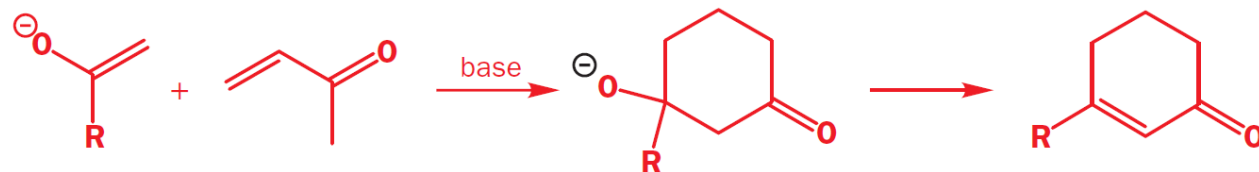
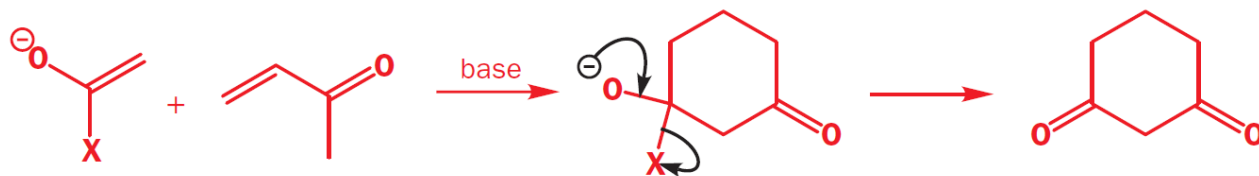
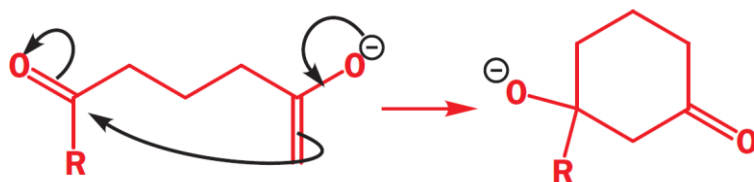
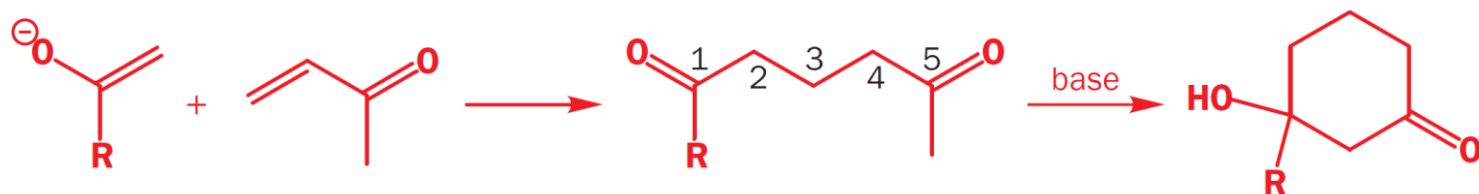
Exercício 2 — cicloexanona reage com pirrolidina para gerar uma enamina, que em seguida reage com acrilonitrila como aceptor de Michael. Após a reação, realiza-se hidrólise ácida.

- Represente a enamina formada.
- Mostre o ataque da enamina na posição β da acrilonitrila.
- Indique o produto final após a hidrólise e explique o papel da enamina na estabilização do intermediário.

Exercício 3 — enol sililado da acetofenona é tratado com acrilato de etila na presença de TiCl₄ em baixa temperatura.

- Mostre a estrutura do nucleófilo (silil enol éter) e a do aceptor.
- Represente a adição conjugada gerando o silil enol éter do produto.
- Indique o produto final obtido após hidrólise aquosa e explique por que a catálise ácido-de-Lewis é necessária.

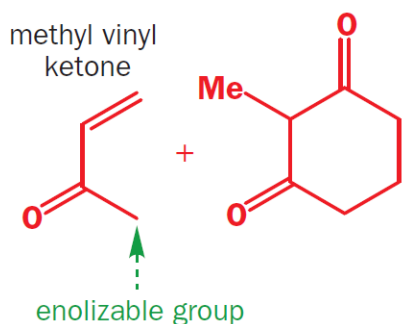
Adição conjugada seguida de ciclização forma anéis de seis membros.



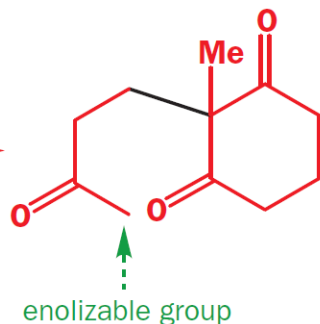
Anelação de Robinson

O requisito essencial para a anelação de Robinson é uma adição de Michael de um enolato a uma enona que possua um segundo grupo enolizável no outro lado da cetona. O enona clássico é a butenona (metil vinil cetona), e o exemplo clássico da anelação de Robinson é a síntese dos anéis A e B do núcleo esteroidal.

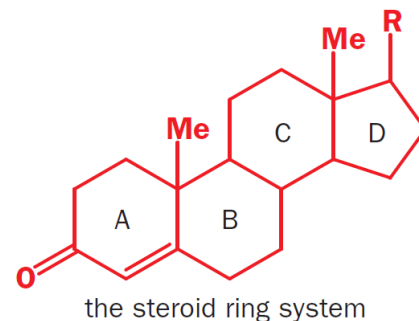
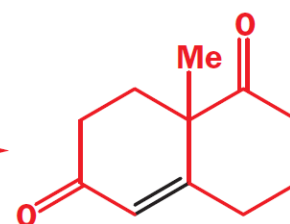
the Robinson annelation

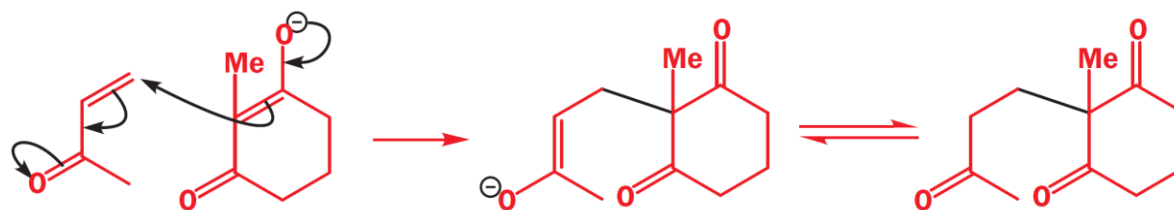
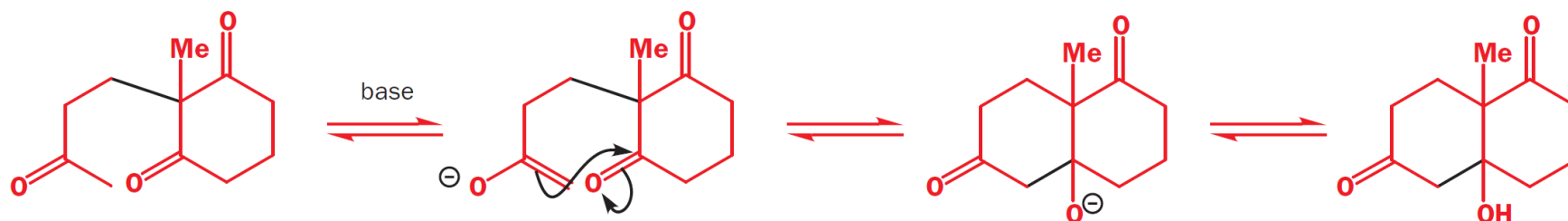
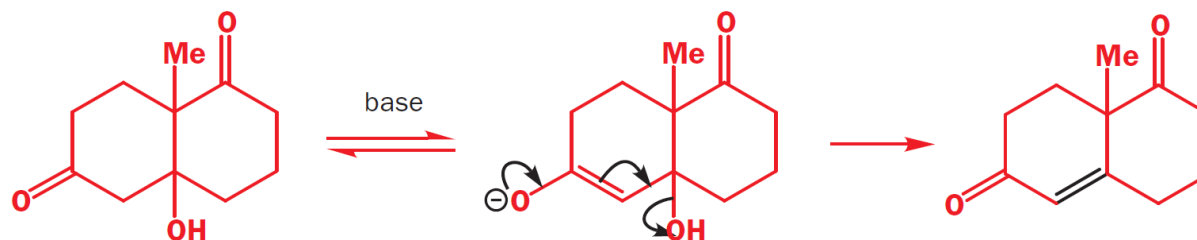


product of conjugate addition



product of intramolecular aldol



Anelação de Robinson: mecanismo — etapa 1: adição conjugada**Anelação de Robinson: mecanismo — etapa 2: reação aldólica intramolecular****Anelação de Robinson: mecanismo — etapa 3: desidratação E1cB**

Exercício 1 – Proponha o mecanismo detalhado para a reação entre cicloexanona e metil vinil cetona (MVK) em meio básico (NaOH aquoso), que leva à formação de um biciclo por anelação de Robinson.

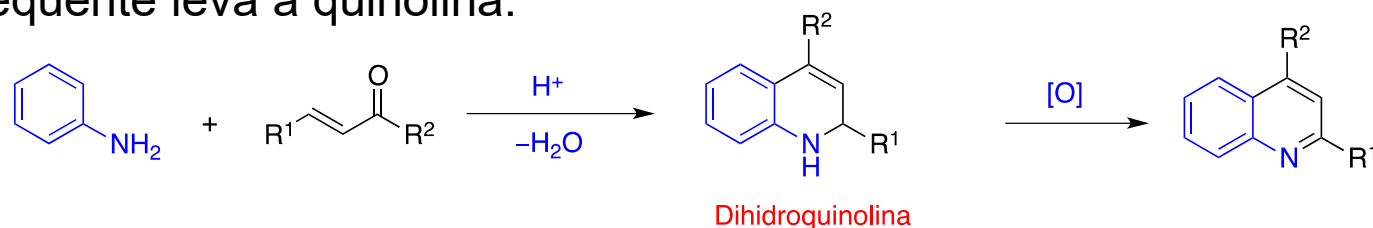
- Identifique claramente as três etapas:
 1. Adição conjugada (Michael)
 2. Aldol intramolecular
 3. Desidratação (E1cB)
- Desenhe os intermediários e o produto final.

Exercício 2 – Considere a reação entre 2-metilcicloexanona e metil vinil cetona, na presença de KOH, com aquecimento moderado.

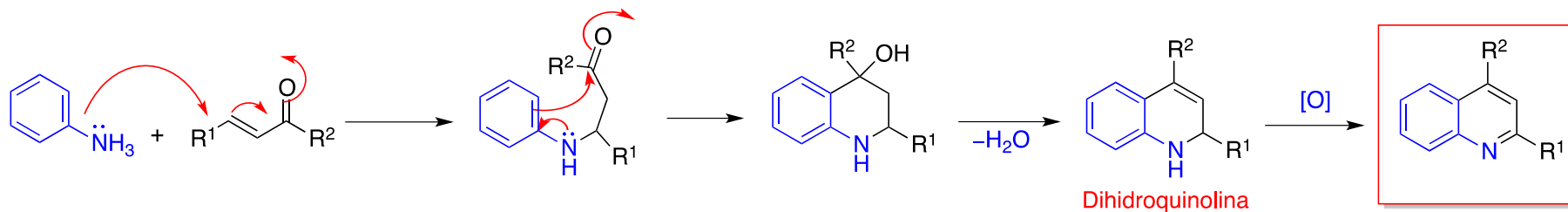
- Indique qual carbono da cetona atua como nucleófilo e justifique com base em estabilidade do enolato.
- Represente o produto final da anelação de Robinson, mostrando o novo anel formado e a posição da metila após a ciclização.
- Explique por que a desidratação é favorecida ao final da reação.

Síntese de Quinolinas – Método de Skraup

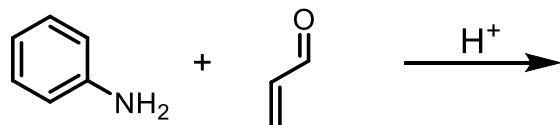
Quinolinas podem ser preparadas da reação entre anilina e acroleína (ou derivado) sob condições ácidas para formação de dihidroquinolina. A oxidação subsequente leva à quinolina.



Mecanismo:

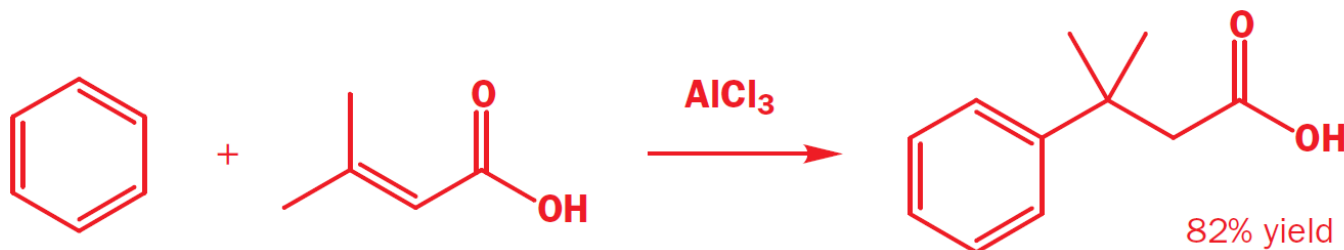


Exercício: dê o mecanismo e o produto para esta reação. O que seria esperado se a dihidroquinolina fosse tratada com DDQ ou MnO_2 ?



Aceptores de Michael Ativados

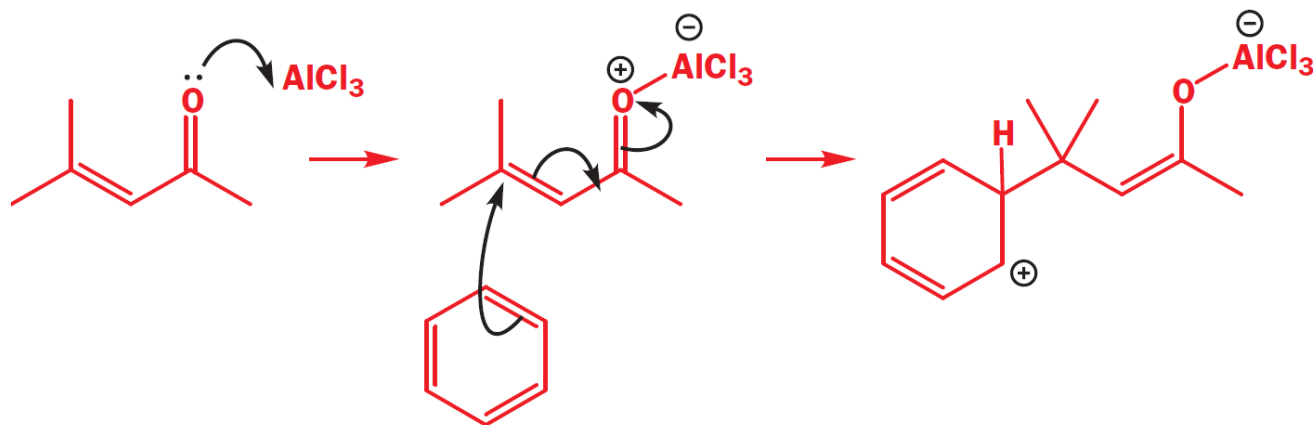
Aceptores de Michael podem ser utilizados para promover reações de SEAr. Para tanto, utiliza-se um ácido de Lewis para tornar o acceptor de Michael ainda mais eletrofílico.



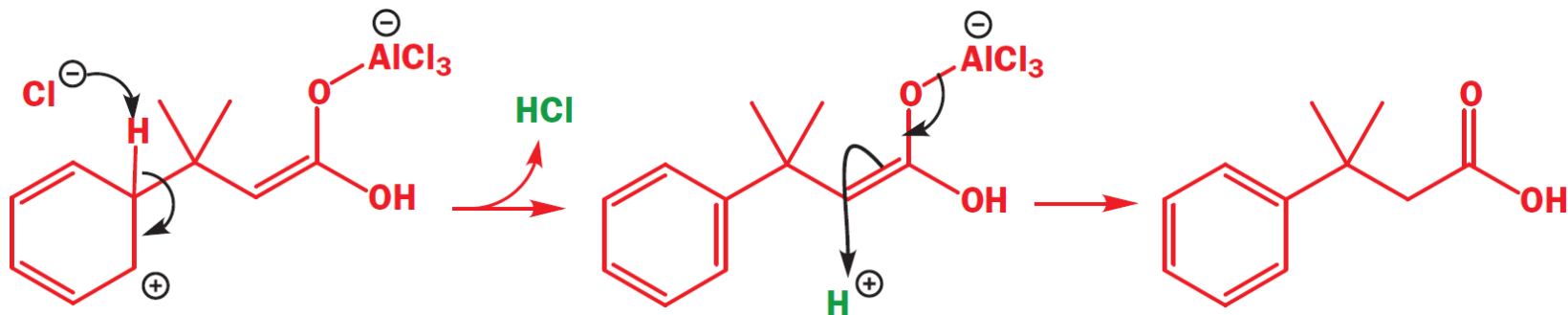
Esta é uma reação interessante, visto que é possível realizar uma adição de Michael num carbono impedido. Em outras palavras, a adição conjugada supera o impedimento estérico.

Aceptores de Michael Ativados

Mecanismo: catálise promovida por ácido de Lewis



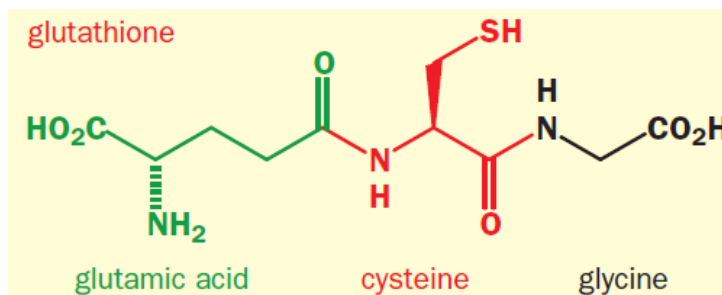
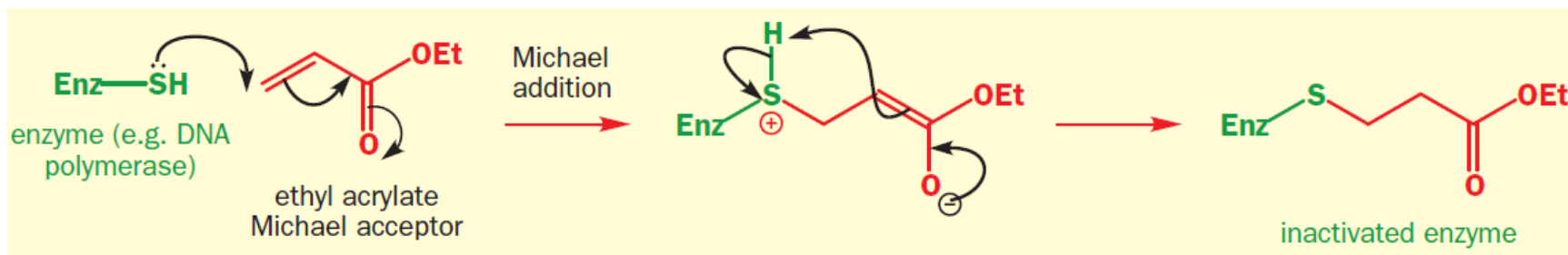
Como foi visto em todas SEAr, objetiva-se promover a formação de um eletrófilo forte o qual possa atacar os elétrons p do anel benzênico.



Após restituída a aromaticidade, o catalisador ácido é removido na última etapa do mecanismo.

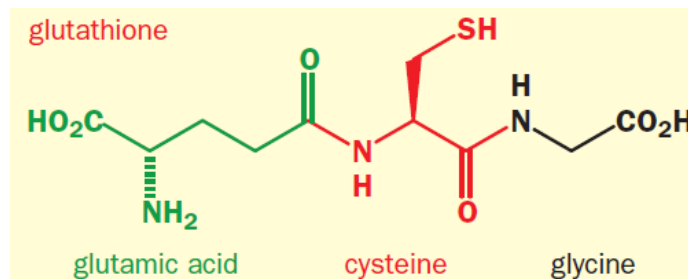
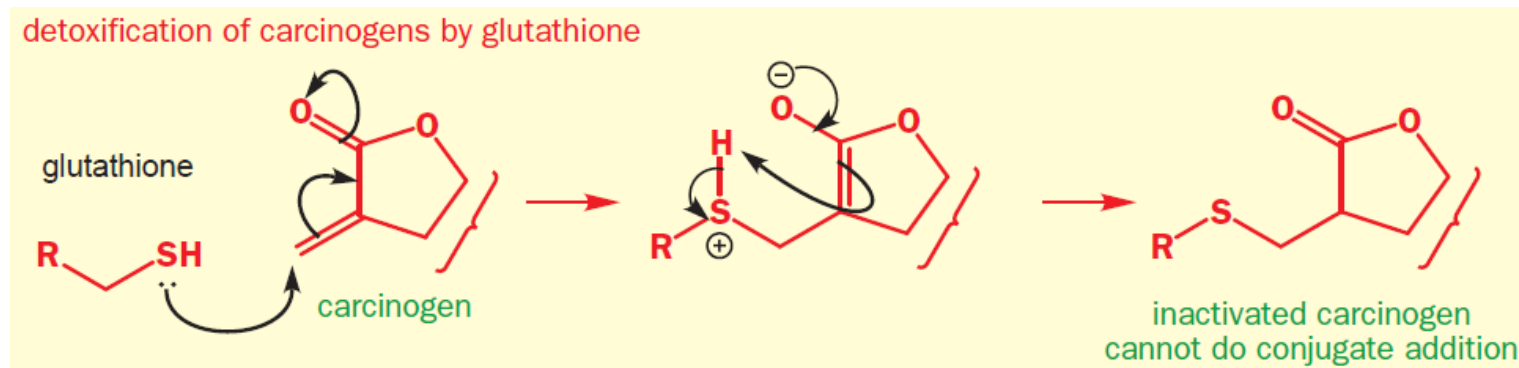
Aceptores de Michael: Cuidado!

A glutathiona (GSH) desempenha um papel fundamental na desintoxicação de aceptadores de Michael no organismo humano, atuando como um nucleófilo endógeno que sequestra esses compostos eletrofílicos reativos, prevenindo danos celulares.



Glutathione

A glutathione (GSH) exerce um papel central na defesa celular contra compostos aceitadores de Michael com potencial cancerígeno, funcionando como um sistema de desintoxicação preventiva que reduz a reatividade desses agentes antes que eles causem danos irreversíveis ao DNA, proteínas ou lipídios celulares.



Exercício

A glutathiona (GSH), um tripeptídeo com função nucleofílica de tiol (grupo –SH), pode reagir com compostos α,β -insaturados via adição de Michael, formando adutos estáveis. Considere a reação entre glutathiona reduzida e o composto (*E*)-4-nitrobut-3-en-2-ona.

Reação Morita-Baylis-Hillman

