

QUIMICA ORGÂNICA AVANÇADA A

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 201A (bloco E - 43122)

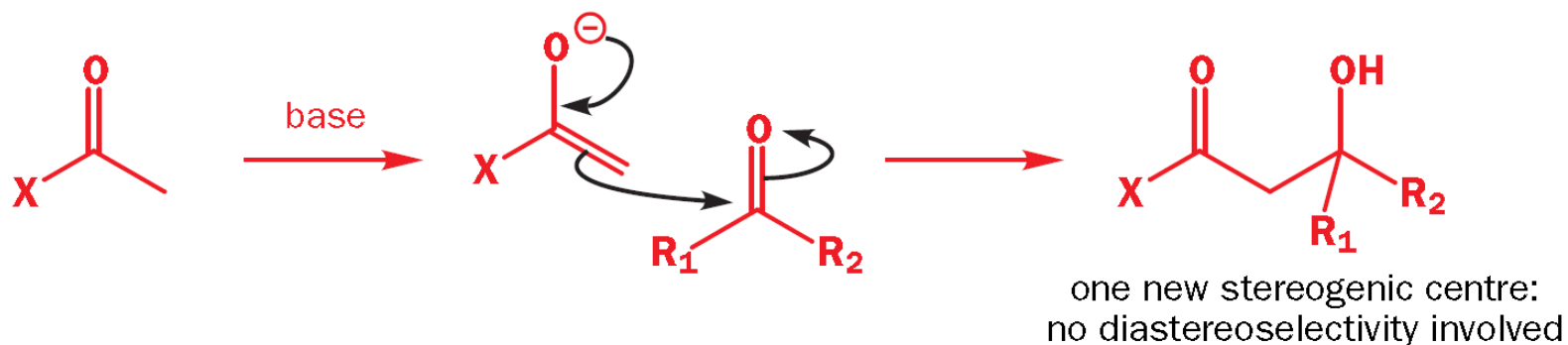


3ª Parte - Ementa

- Processos de enolização.
- Modelos de adição ao grupo carbonila.
- **Modelo de Ireland.**
- **Estados de transição Zimmerman-Traxler em compostos carbonílicos.**

Estereosseletividade em Reações de Aldol

Como visto anteriormente, as reações de aldol levam a formação de um novo centro estereogênico. Neste caso, o produto apresenta um único centro assimétrico.

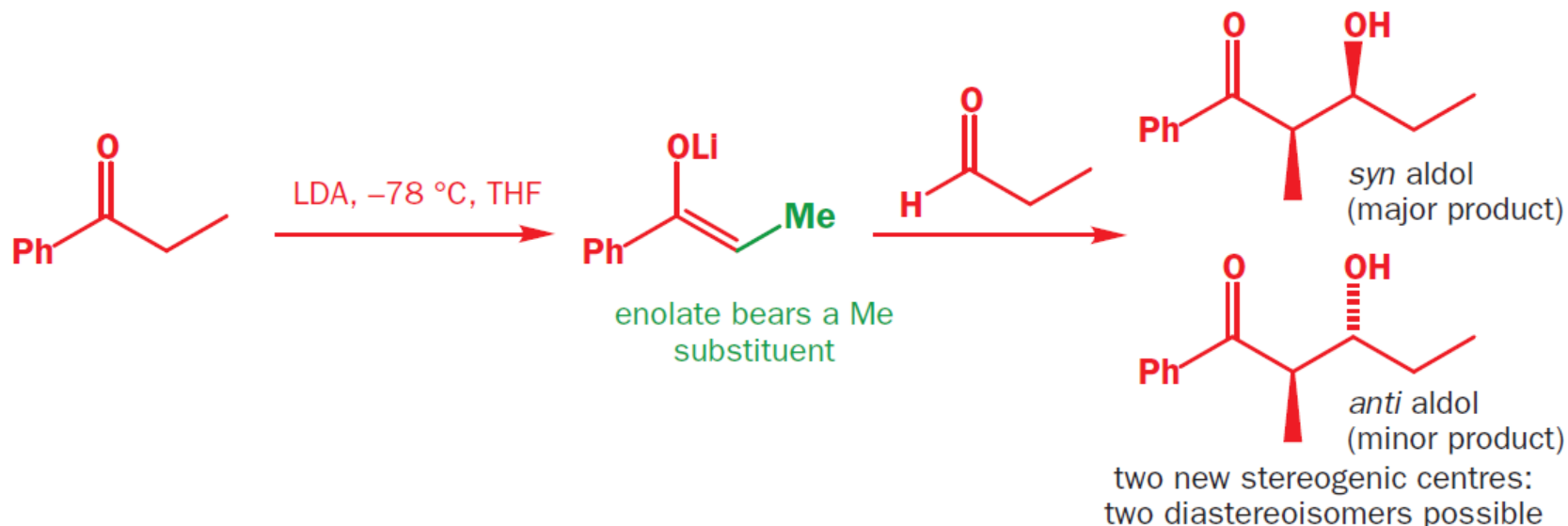


Porém, o que ocorre quando tem-se enolatos substituídos?

Reações de Aldol Estereosseletivas

(Cetonas)

Enolatos substituídos levam a formação de um segundo centro estereogênico e consequente geração de diastereoisômeros em reações de aldol.

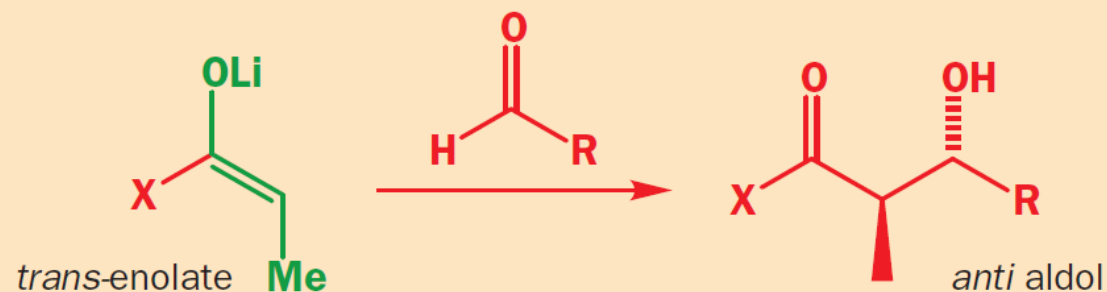
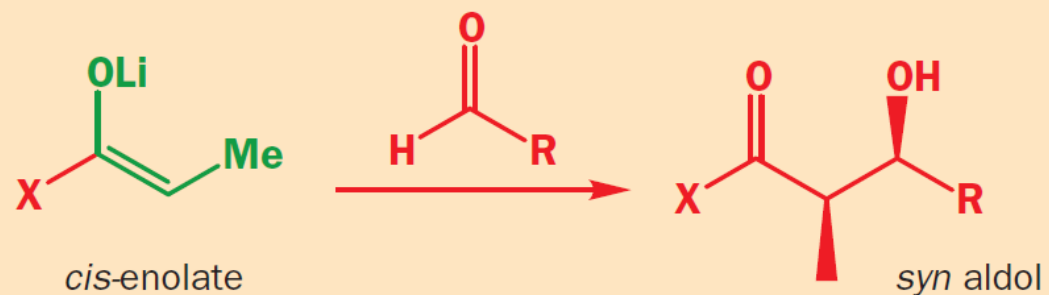


A diastereosseletividade desta reação não está relacionada com a estereosseletividade do ataque em uma das faces diastereotópica, mas sim pela maneira que dois reagentes com centro pró-quirais e faces enantiotópicas se arranjam para formar um novo produto.

Regra Geral

● Diastereoselectivity in aldol reactions

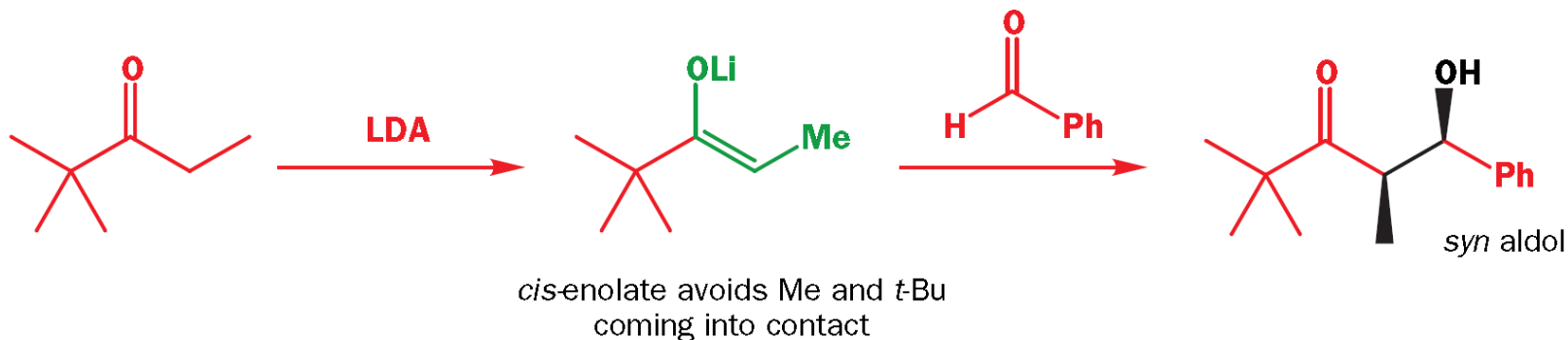
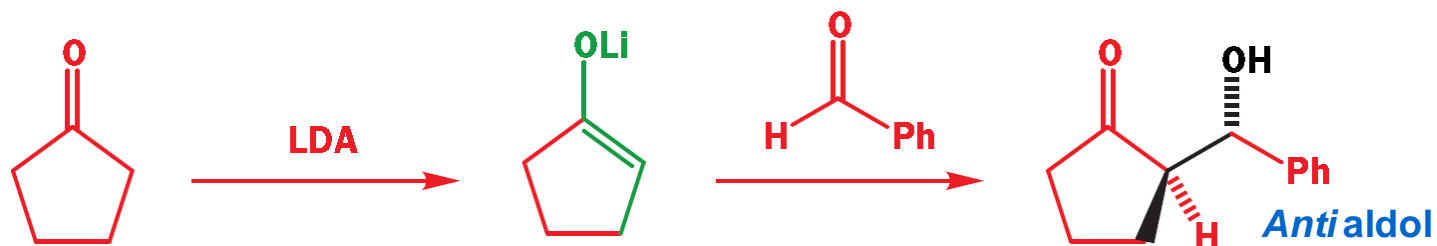
Generally (but certainly not always!) in aldol reactions:



Esta é apenas uma regra geral, pois enolatos de Zr, Sn(II) e Ti levam a aldol *syn* independente da geometria do enolato.

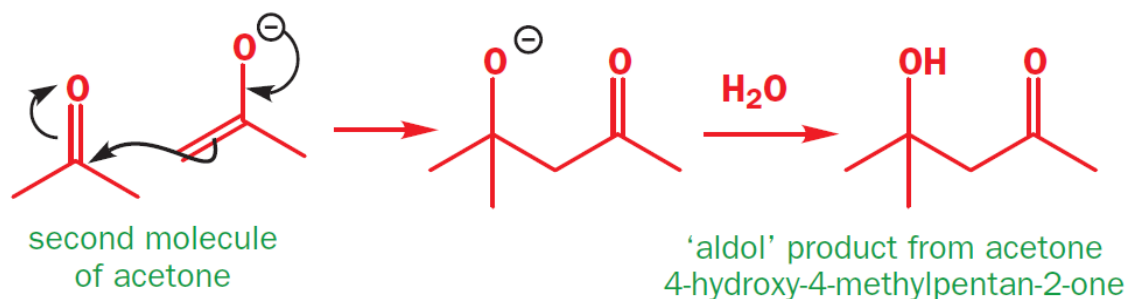
Evidências

Cetonas cíclicas podem somente gerar enolatos *E* devido a geometria do anel.
Estes reagem com aldeídos para formar o produto *anti*.



Condensação Cruzada

Produto de auto condensação



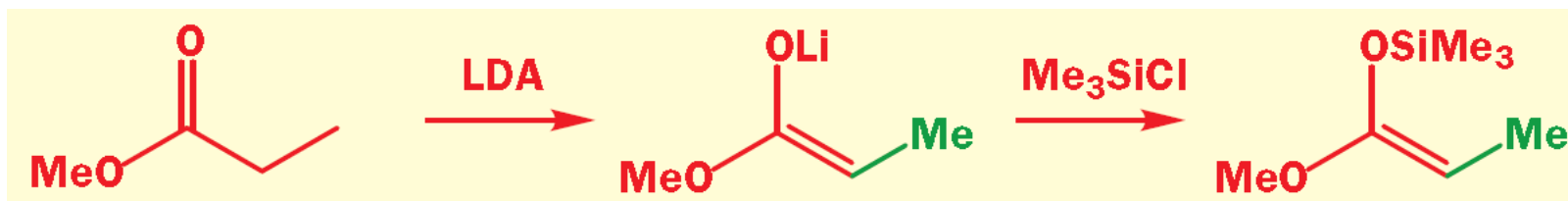
Para evitar a formação do produto de auto condensação, precisa-se:

- que apenas um dos reagentes seja enolizável.
- que o produto da enolização gere uma espécie que não seja também mais eletrofílica do que o composto que objetiva-se reagir como eletrófilo.

Nomenclatura Enolatos

(*E* e *Z*, *cis* e *trans*, *Syn* e *Anti*)

Enolatos de ésteres podem trazer certa confusão em termos de nomenclatura. No exemplo abaixo, tem-se enolatos *E* ou *Z*?



Na realidade, ambos. Como Li possui menor número atômico que o C, o enolato de lítio é *E*. Contrariamente, o enolato de Si (maior número atômico) é *Z* apesar da dupla ligação estar desenhada com a mesma geometria da anterior.

Para evitar confusão é indicado que se use a nomenclatura *cis* e *trans* para enolatos, visto que toma-se sempre o oxigênio do enolato como ponto de referência independente do metal.

Para os diastereoisômeros *syn* e *anti* considera-se o grupo substituinte no enolato como referência e sua relação com a hidroxila formada colocando-se a cadeia carbônica de maior extensão no plano da folha.

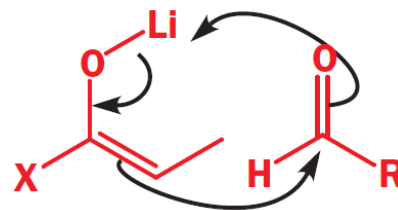
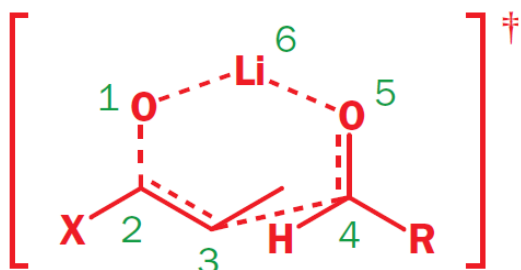
Regiosseletividade em Reações de Aldol

Essas são as evidências. Mas como explicá-las?

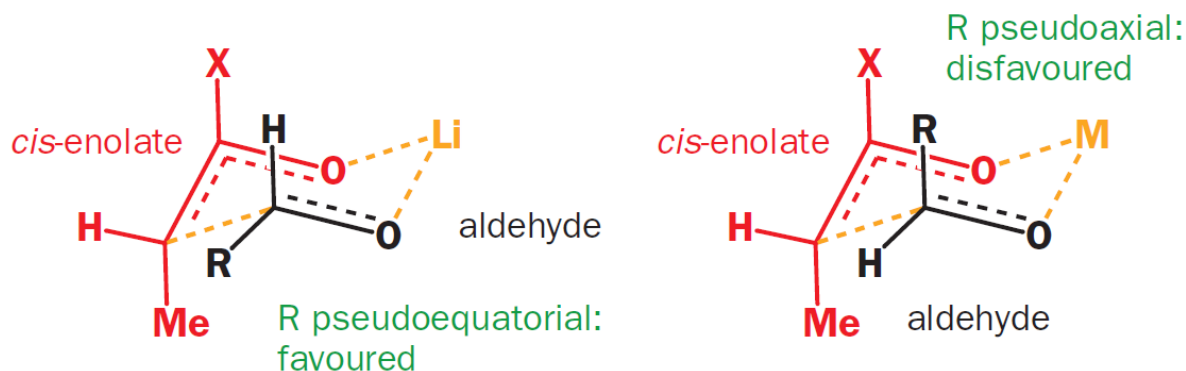


Modelo ET Zimmerman-Traxler

Reações de aldol são outra classe de processo estereosseletivo com ET cíclico. Em termos de setas curvas, tem-se:



O ET é um sistema cíclico do tipo cadeira:

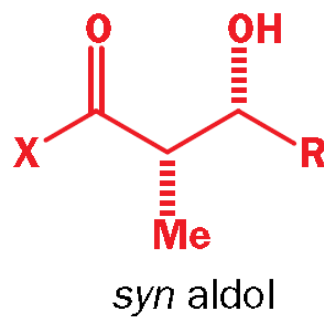
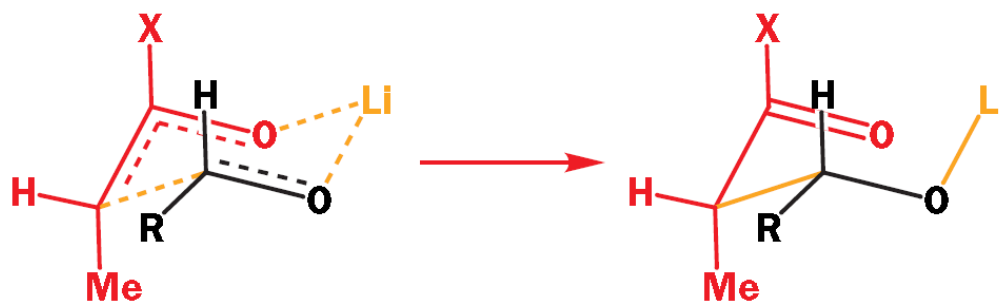


É de se esperar que o aldeído “preferirá” deixar o grupo R em pseudo-equatorial. Por que?

ET Zimmerman-Traxler

(Enolato *cis*)

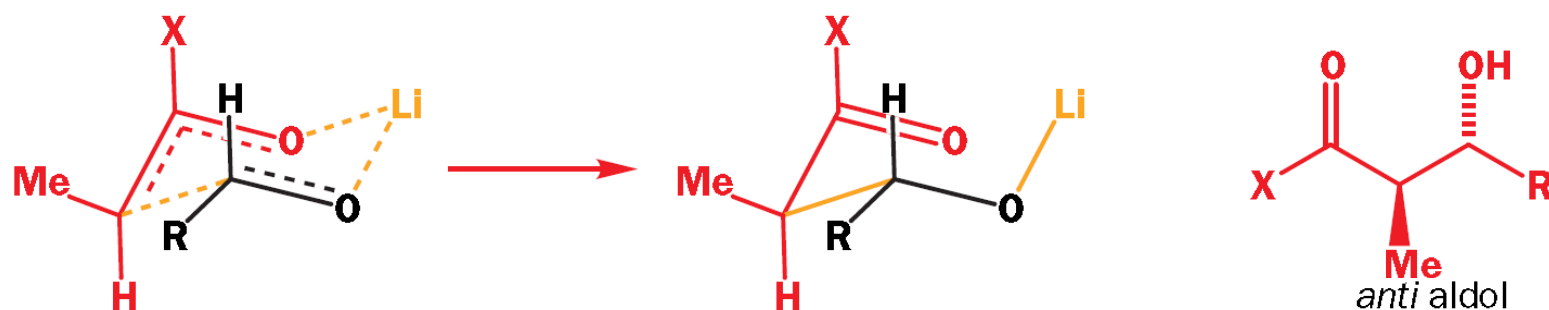
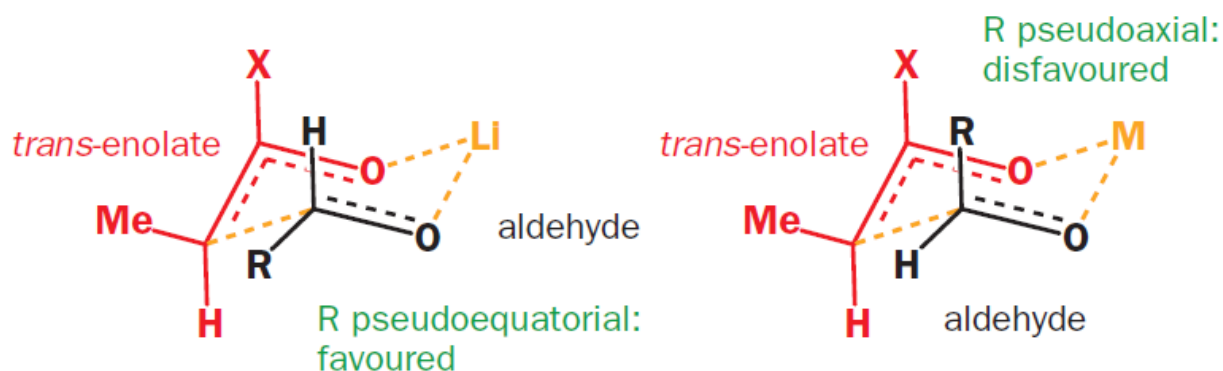
Qual a estereoquímica do produto formado?



Zimmerman-Traxler

(Enolato *trans*)

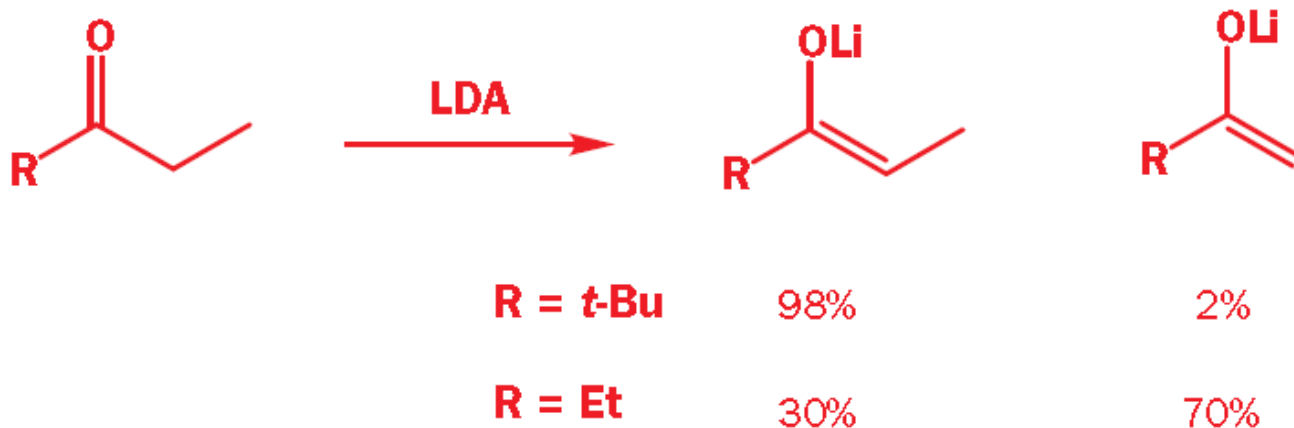
Qual a estereoquímica do produto formado?



Geometria do Enolato

(enolatos de lítio de cetonas)

O que controla a geometria do enolato formado?

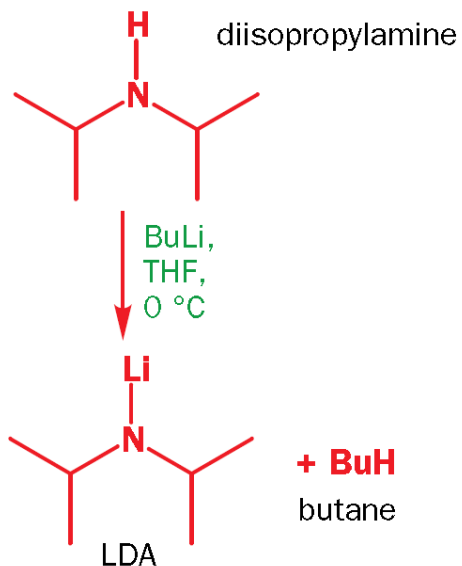


Para enolatos de lítio de cetonas o tamanho da cadeia do grupo que não é enolizável é o mais importante. Grupos grandes levam a formação do enolato *cis*, enquanto grupos pequenos o *trans*. Como não é possível separar os enolatos, precisa-se aceitar que a diastereosseletividade de reações de enolatos de cetonas com grupos pequenos será baixa.

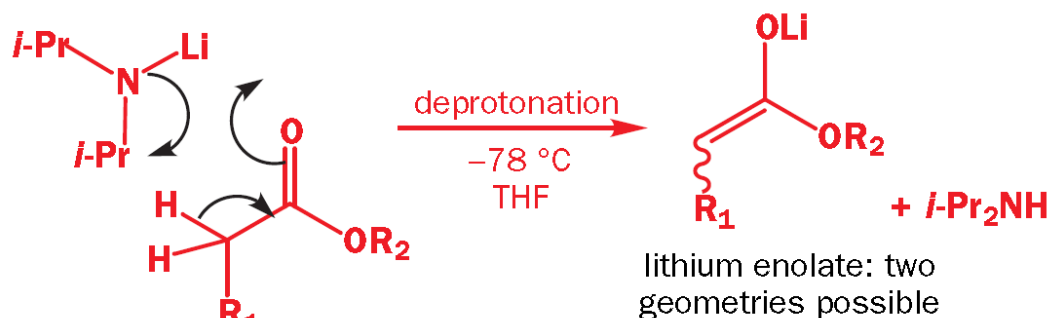
Enolatos de Lítio

(Preparação – relembrando)

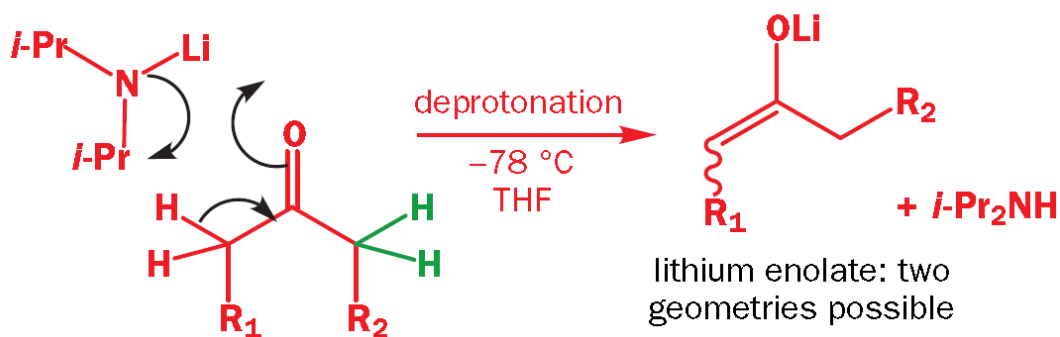
a reminder: how to make LDA



deprotonation of an ester



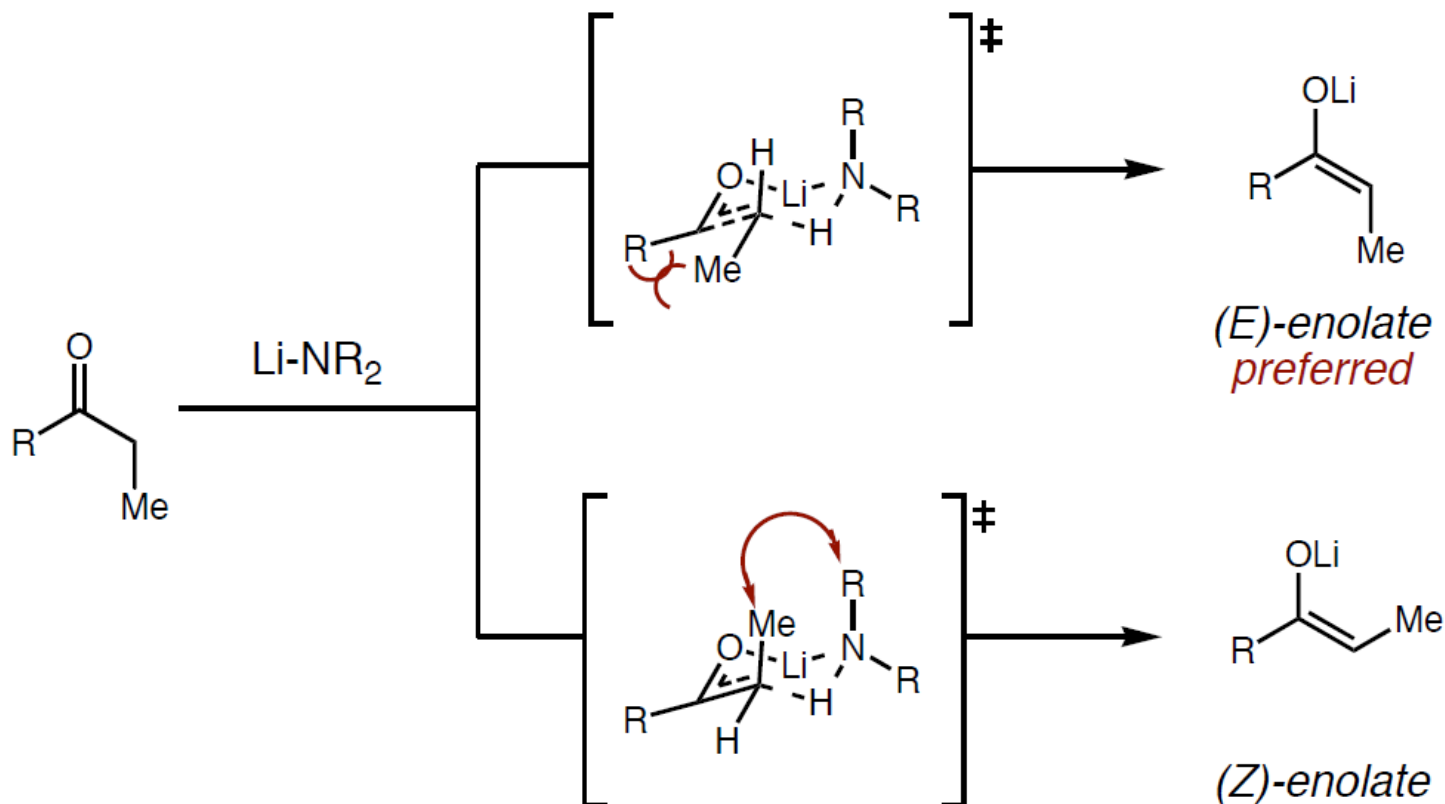
deprotonation of a ketone



if $R^1 \neq R^2$, removal of the green protons gives a different enolate

Modelo de Ireland

Utilizando-se amidetos como LDA para formação de enolatos de cetonas, geralmente, obtém-se preferencialmente o enolato *trans*.

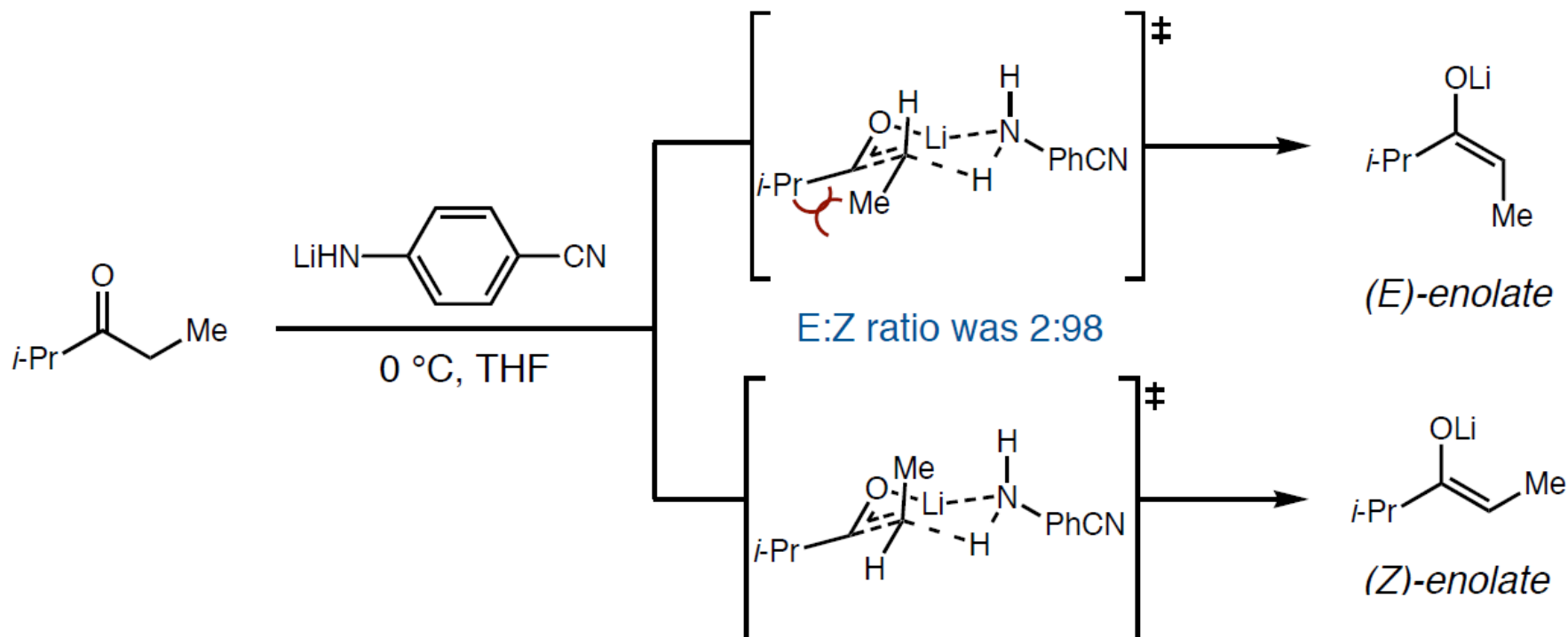


Adaptation from Ireland, *et al.* *JACS*, **1976**, *98*, 2868.

Assim, evita-se a interação 1,3-diaxial existente na formação do enolato *cis*.

Modelo de Ireland

O efeito eletrônico do amideto também podem ser importante e alterar a razão do enolato a ser formado.



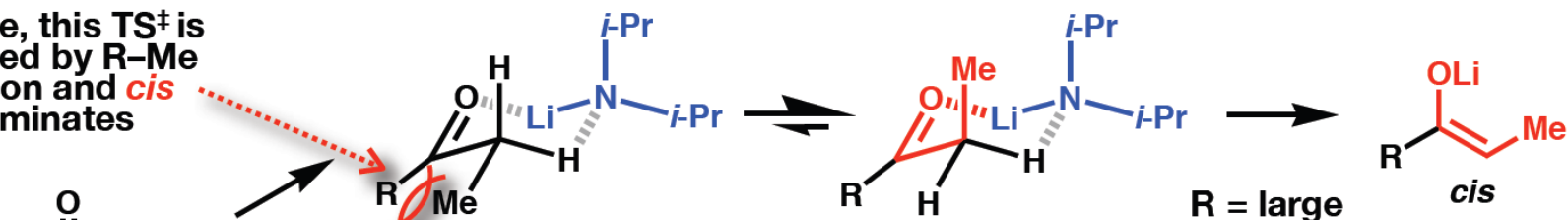
Xie, L. et al. *JOC*, 2003, 68, 641-3.

Modelo de Ireland

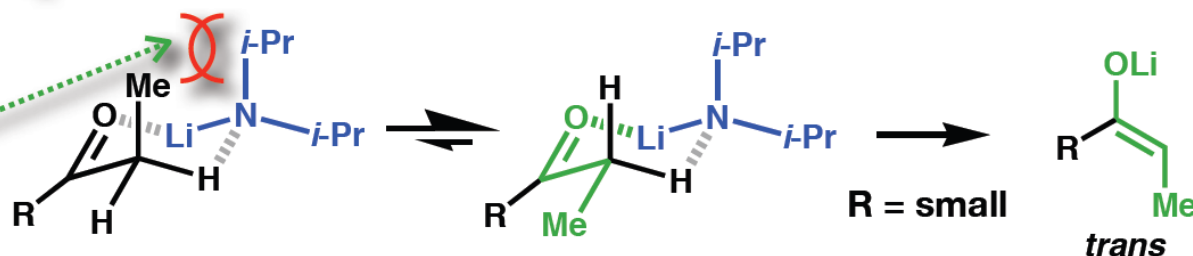
Como racionalizar a formação do enolato *cis* vs *trans*?

Cetonas

if R is large, this TS[‡] is destabilised by R-Me interaction and *cis* predominates



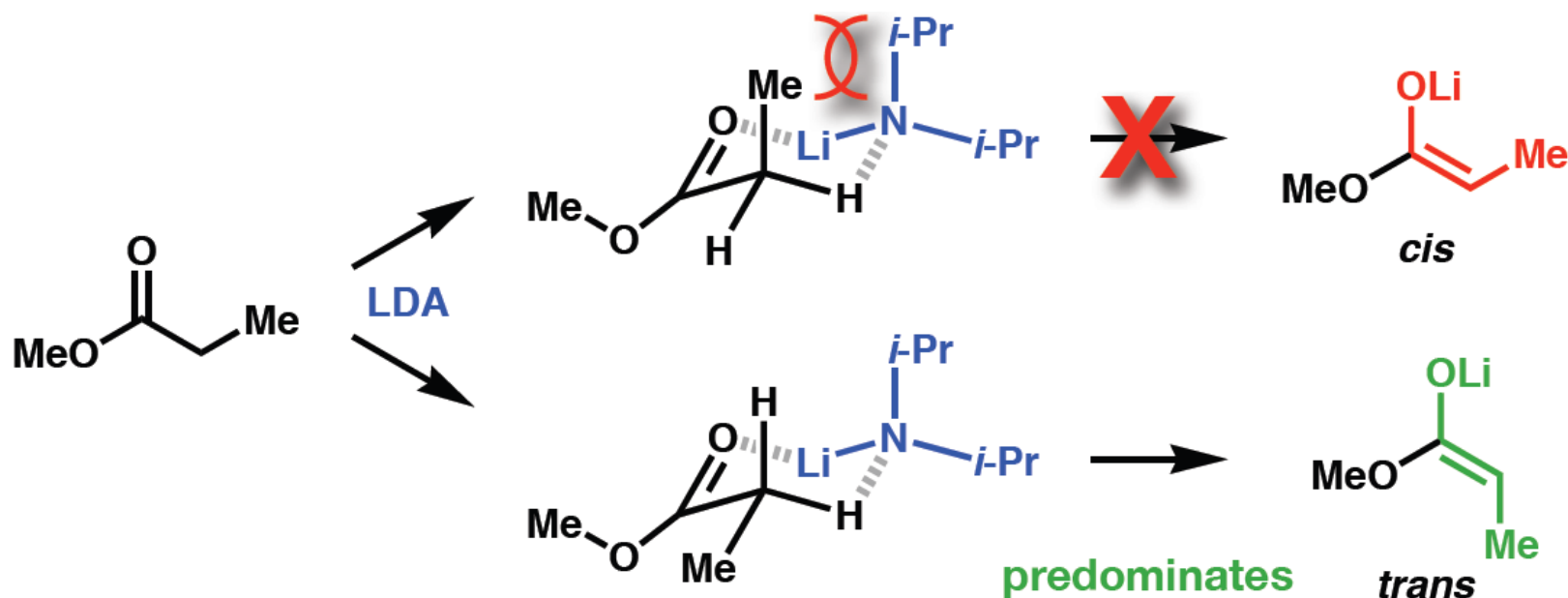
if R is small, 1,3-diaxial interaction is important as it destabilises this TS[‡] and *trans* predominates



Modelo de Ireland

Ésteres

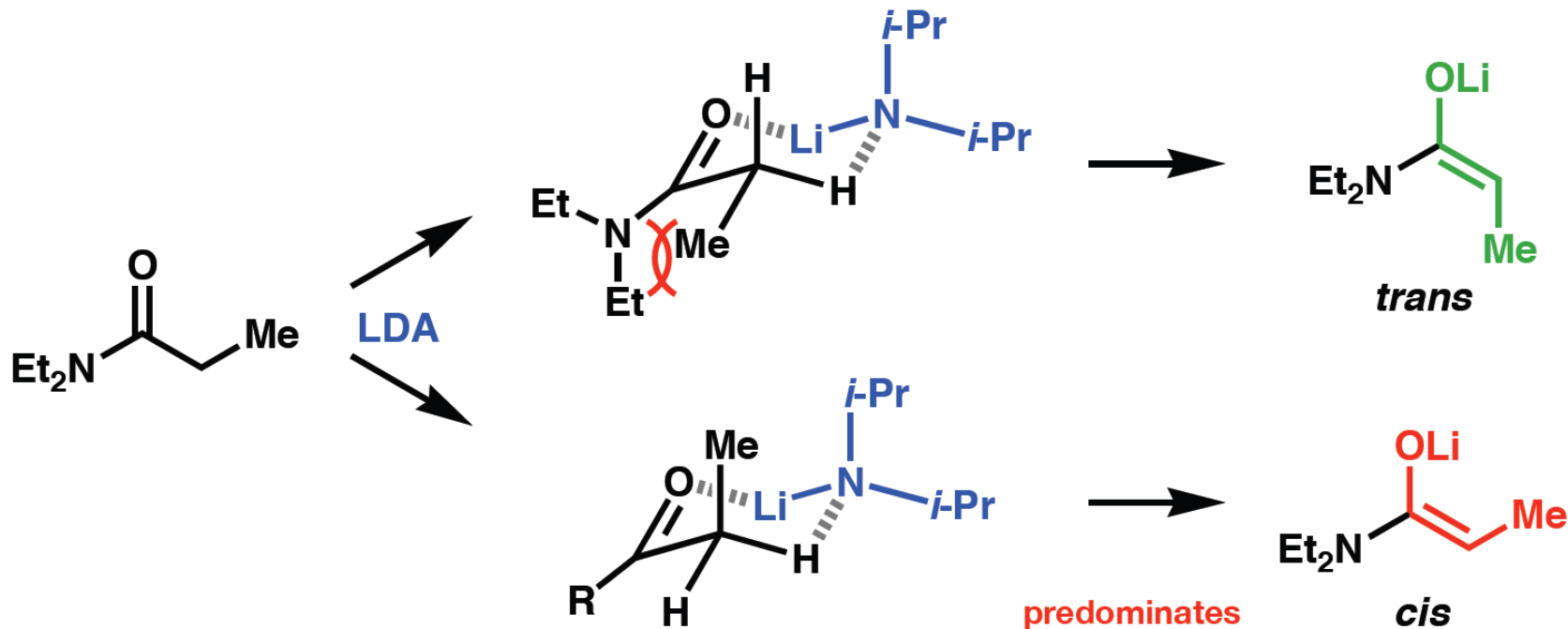
Para enolatos de ésteres, a tensão é aliviada levando ao enolato *trans* (interação 1,3-diaxial torna-se mais importante).



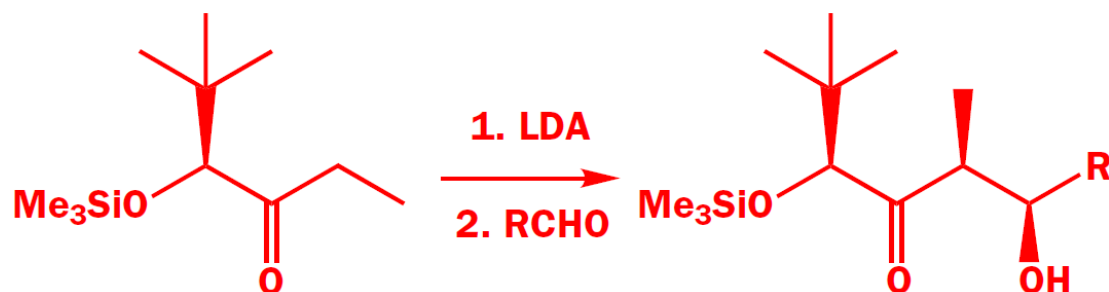
Modelo de Ireland

Amidas

No caso de amidas, a rotação restrita das ligações amídicas faz com que a interação *cis* seja a mais importante para definição da geometria do enolato.



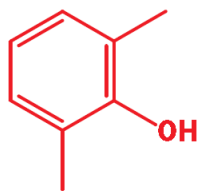
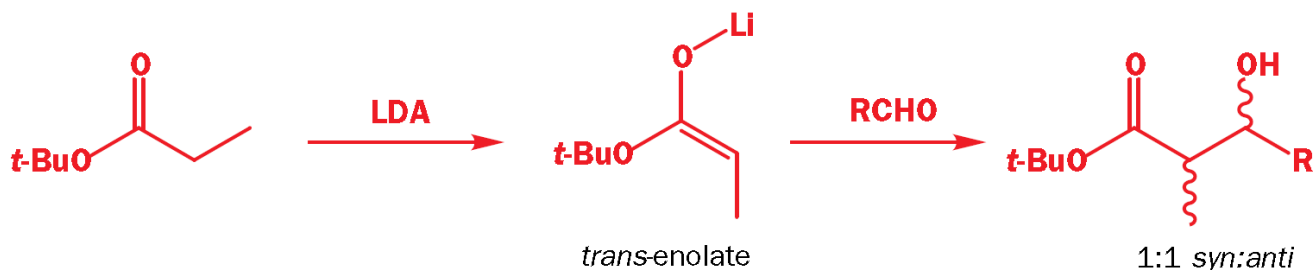
Exercício: Explique o controle estereoquímico para esta reação apresentando todos os intermediários.



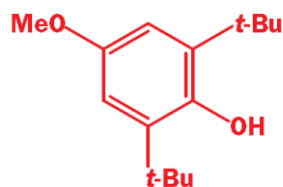
Reações de Aldol Estereosseletivas

(Ésteres)

Vimos o porquê enolatos de lítio de ésteres serem formados preferencialmente *trans*. Porém, a reação com aldeídos levam a mistura *syn:anti* de aproximadamente 1:1.

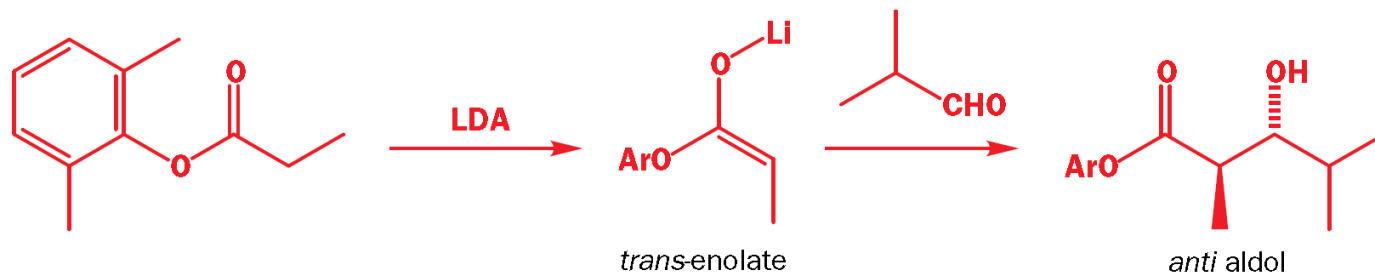


2,6-dimethylphenol



'butylated hydroxyanisole', BHA

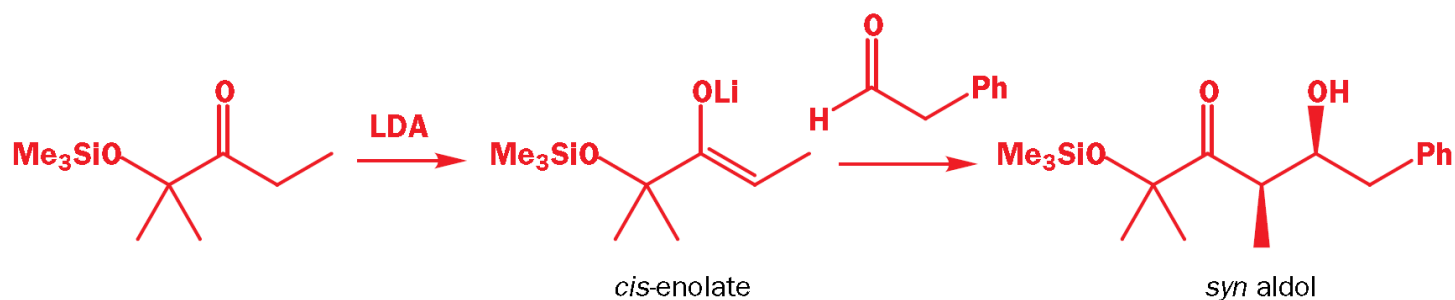
Excessões a essa regra são obtidos quando utiliza-se aldeídos muito impedidos.



Exercício: utilizando o modelo de Ireland identificar o porquê enolatos de lítio (LDA) de ésteres serem formados exclusivamente na forma *Trans*. Por que com aldeídos muito impedidos o produto é *anti*?

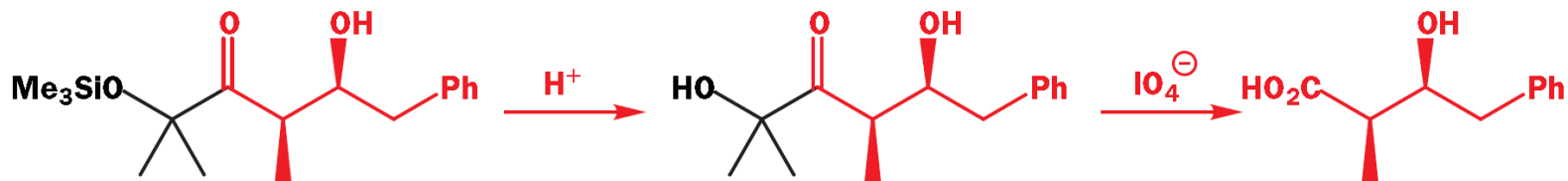
Reações de Aldol Estereosseletivas

Uma maneira de se fazer produto de aldol *syn* é partir de uma cetona enolizável com um grupo bastante volumoso para formar-se o enolato *cis*.

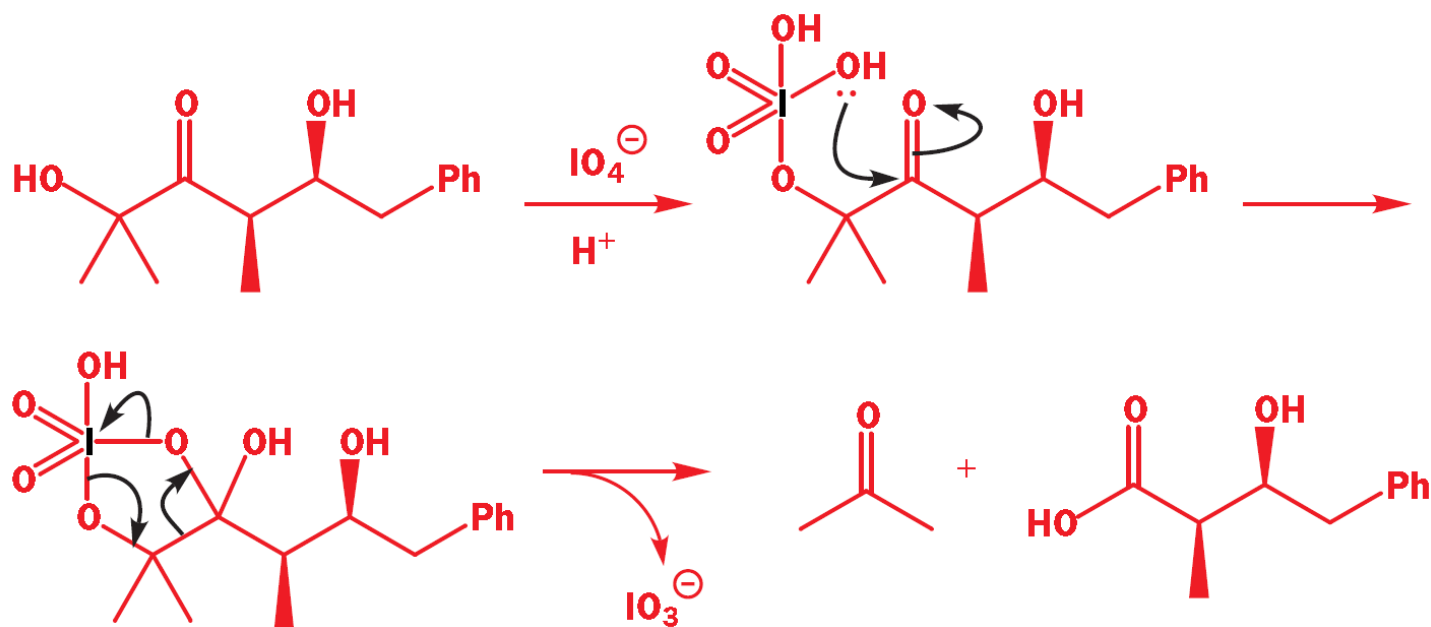


Exercício: apresente o modelo de Ireland que justifique o enolato *cis*.

Finalmente, o grupo volumoso é oxidado com periodato.

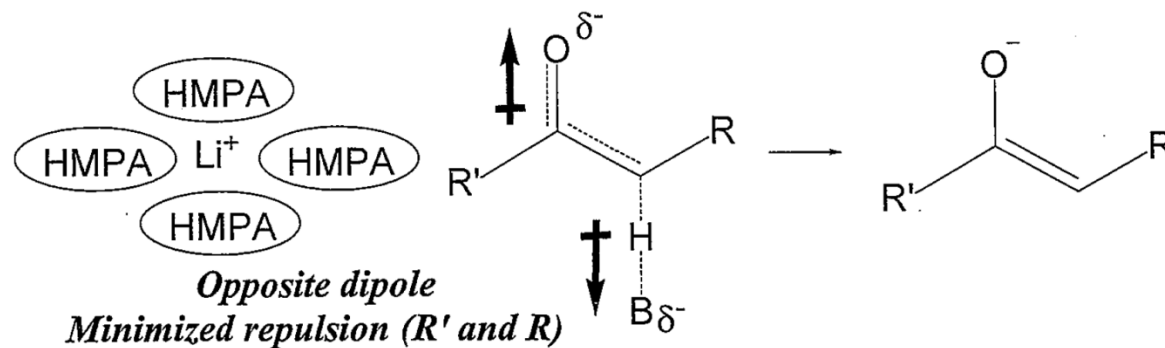
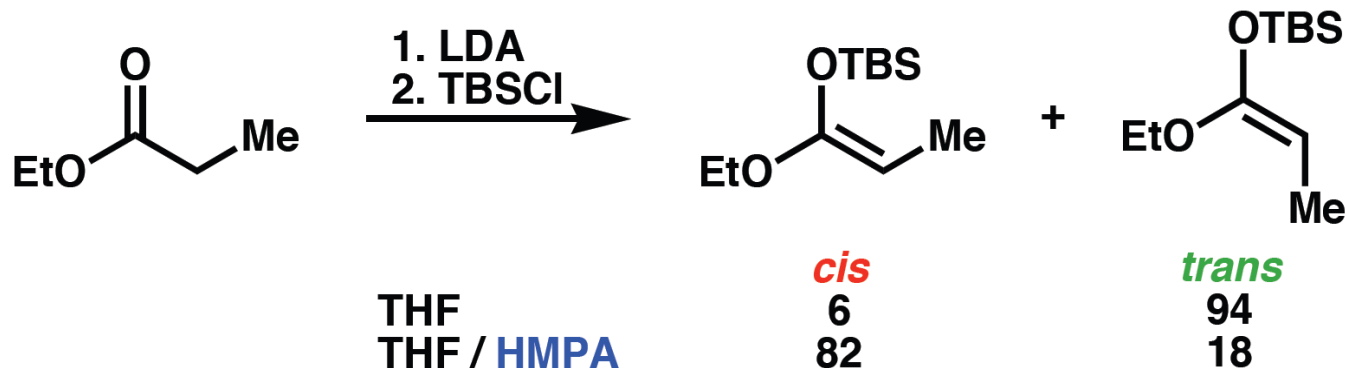


Mecanismo de oxidação periodato



Efeito do Solvente

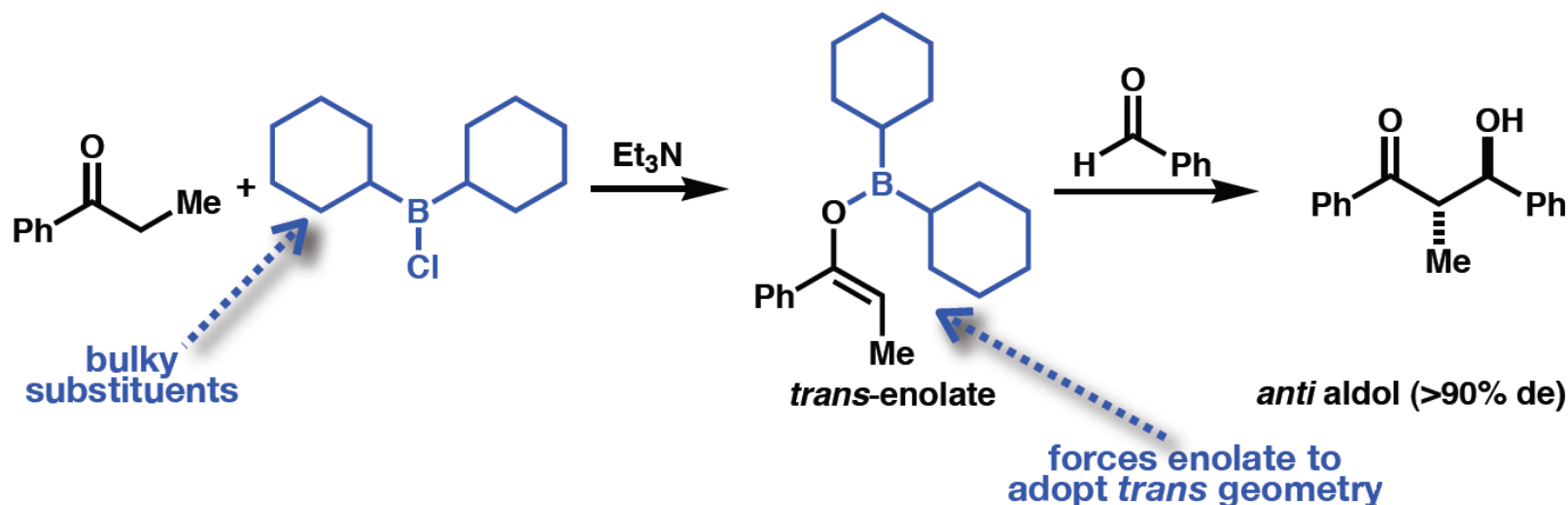
O que foi discutido nos slides anteriores é uma boa generalização. Porém, utilizando-se algum solvente polar aprótico como HMPA dificultará a formação do ET cíclico favorecendo ao enolato termodinâmico *cis*.



Geometria do Enolato

(enolatos de boro de cetonas)

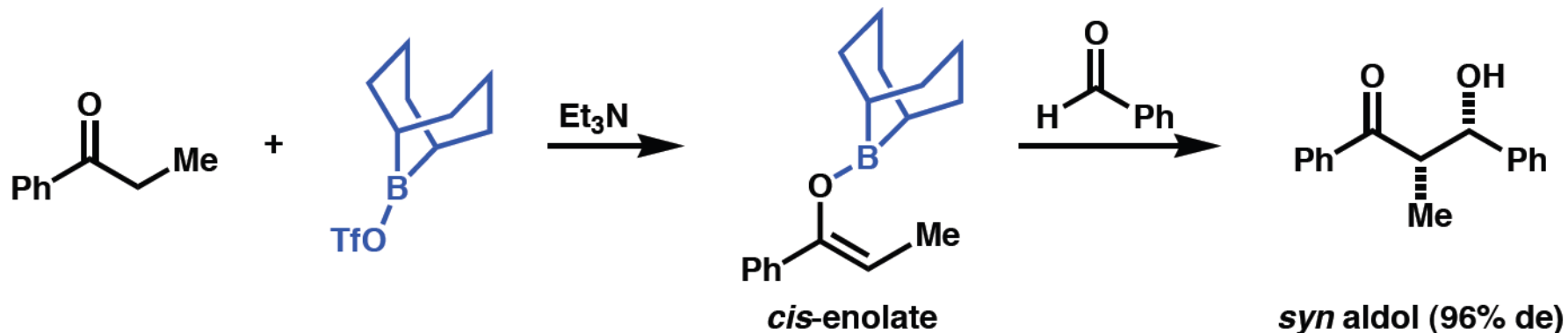
Para enolatos de boro, a geometria pode ser controlada pelo ligante do complexo de boro utilizado. Ligantes grandes levam ao enolato *trans*.



Geometria do Enolato

(enolatos de boro de cetonas)

Grupos pequenos levam ao enolato *cis*. Apesar de grande, o ligante 9-BBN está afastado.



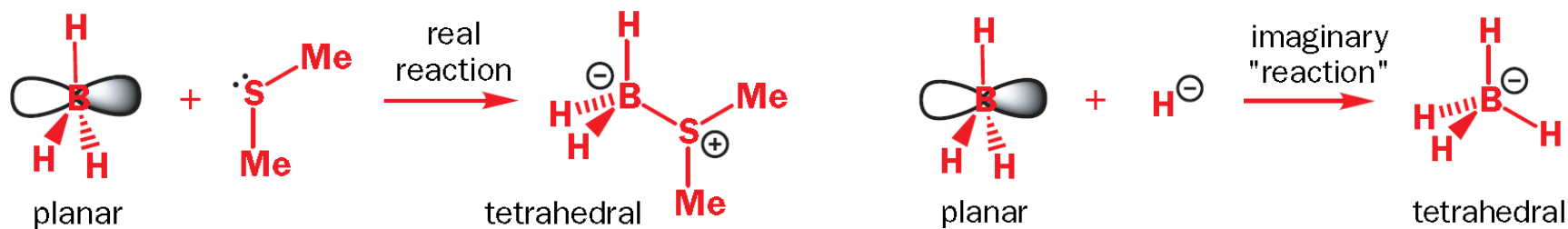
Enolatos de boro são feitos pelo tratamento da cetona na presença de uma amina como base (geralmente Et₃N ou *i*-PrNEt₂) e R₂B-X (Cl⁻, CF₃SO₂⁻).

Boro

A maioria das reações orgânicas ocorre com borano, apesar do equilíbrio estar muito mais deslocado para o diborano.



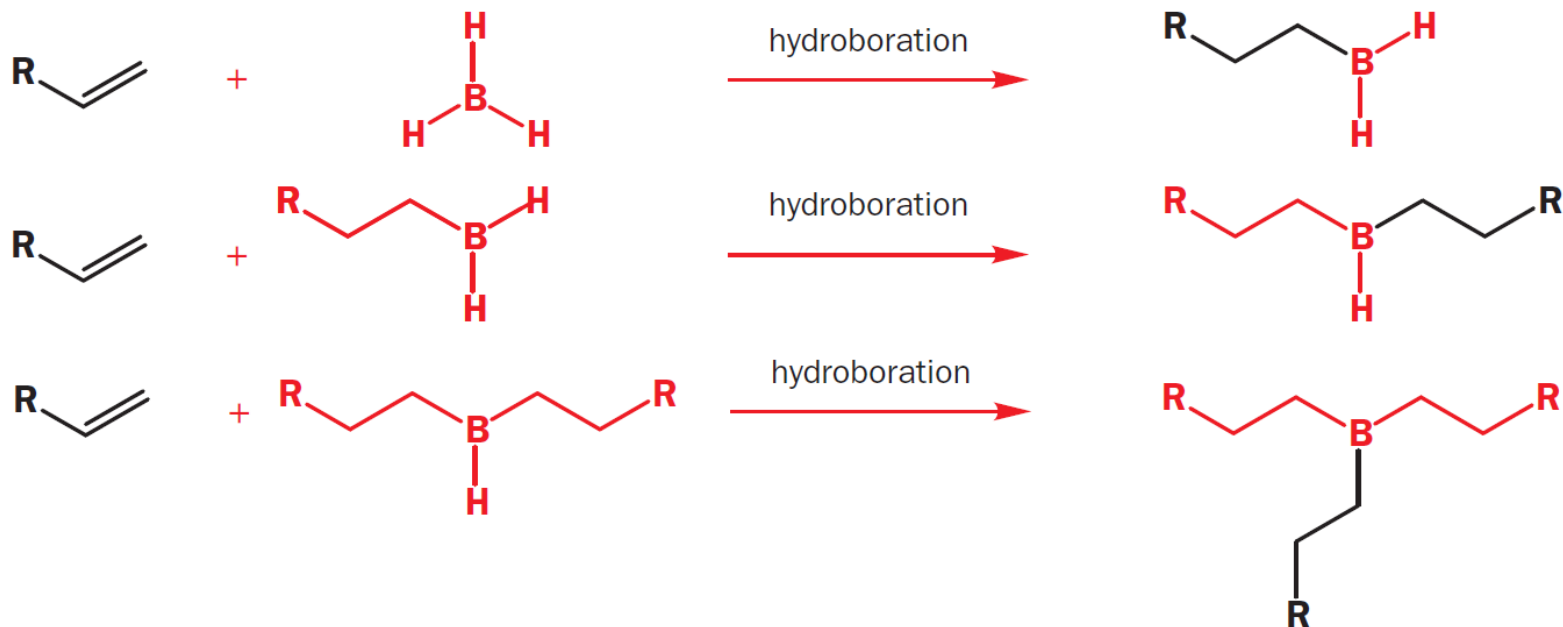
Orbital p vazio do boro no borano pode aceitar elétrons



Hidroboração

(relembrando)

Acenos e alcinos podem reagir com boranos através de adição eletrofílica. Porém, neste caso tem-se um mecanismo concertado. Perceba que um hidrogênio no borano foi substituído por um grupo alquílico.

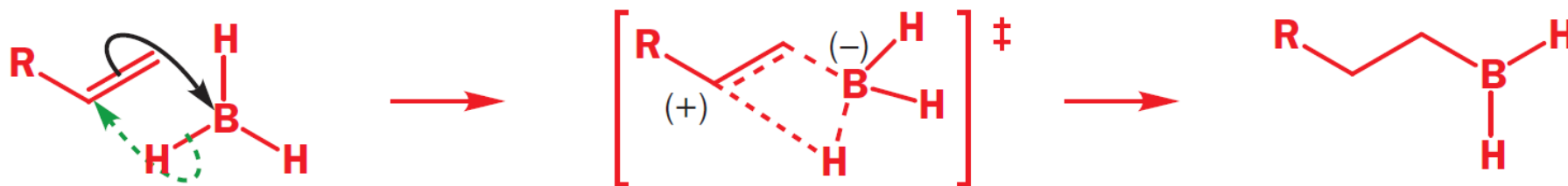


O hidrogênio (hidreto) sempre entra no carbono menos hidrogenado (anti-Markovnicov). Geralmente, utiliza-se o completo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ para evitar a formação do borano tri-alquilado.

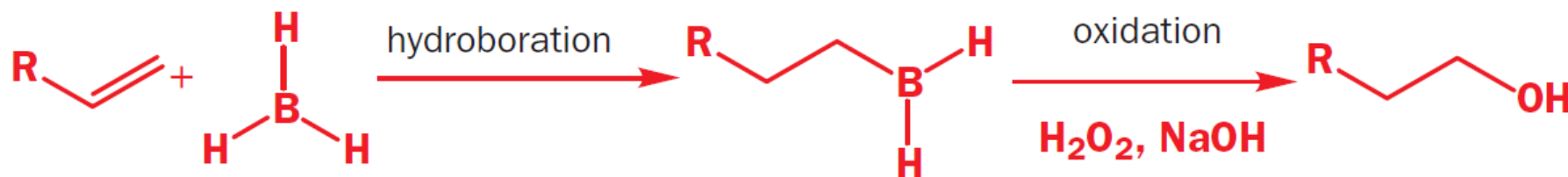
Hidroboração

(mecanismo)

O mecanismo é concertado formando o ET quaternário.



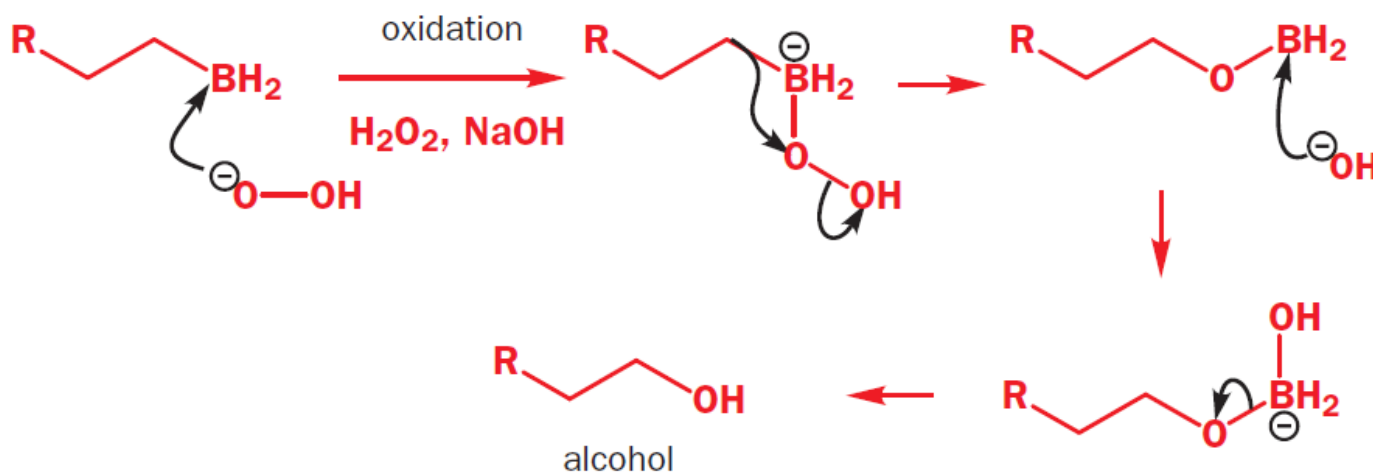
Boranos reagem violentamente com ar (chama verde). Oxidação mais branda pode ser realizada com peróxido e hidróxido de sódio para levar ao álcool primário.



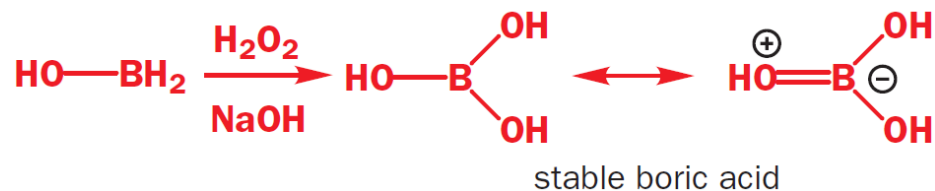
Hidroboração

(mecanismo)

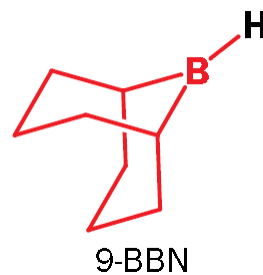
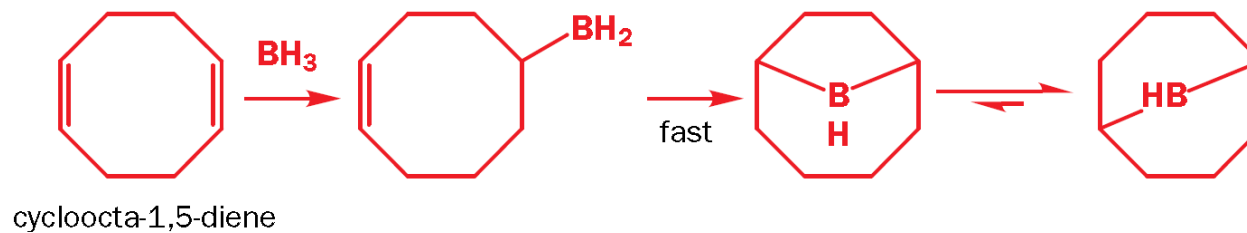
A hidroxila continua não sendo bom grupo de saída, porém a fraca ligação O—O é quebrada facilitando a saída do OH. Subsequente ataque da hidroxila ao boro seguido de neutralização gera o álcool primário.



$B(OH)_3$ é a espécie mais estável para boro, visto que B com octeto completo e a estrutura neutralizada.



Preparação 9-BBN



● Summary: How to make *syn* and *anti* aldols

To make *syn* aldols of ketones:

- with a ketone RCOEt with bulky R, use lithium enolate
- use boron enolate with 9-BBN-OTf or Bu₂BOTf

To make *syn* aldols of esters:

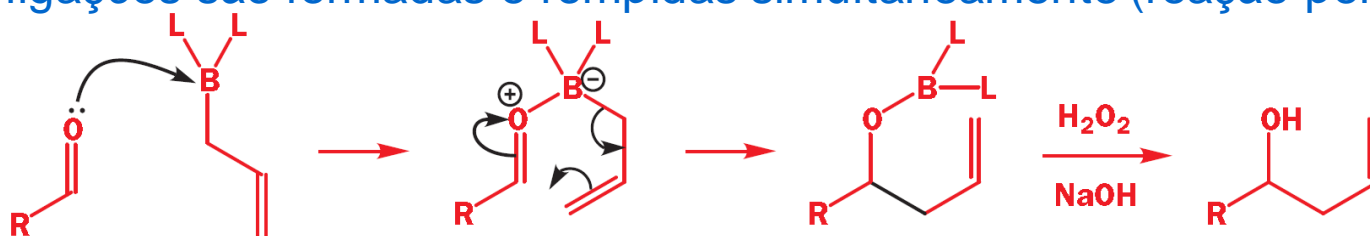
- use a bulky 2-alkoxyketone and cleave to an acid

To make *anti* aldols of ketones:

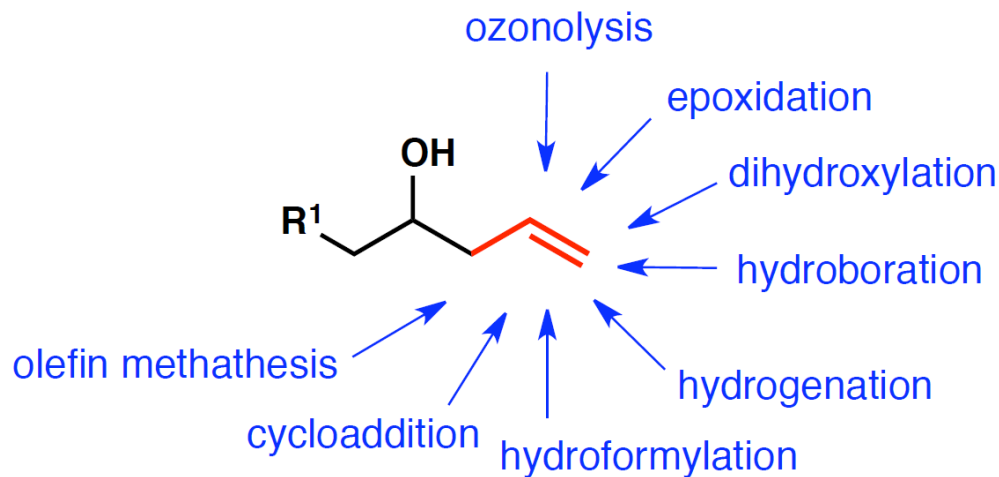
- with a cyclic ketone, use lithium enolate
- use boron enolate with dicyclohexylboron chloride

Rearranjos de alil boranos

A primeira etapa envolve a coordenação do oxigênio carbonílico com o boro seguido de rearranjo 3,3-sigmatrópio. A carga negativa sobre o boro torna a dupla mais reativa facilitando o ataque à carbonila. O ET é um sistema de 6 membros onde as ligações são formadas e rompidas simultaneamente (reação pericíclica).

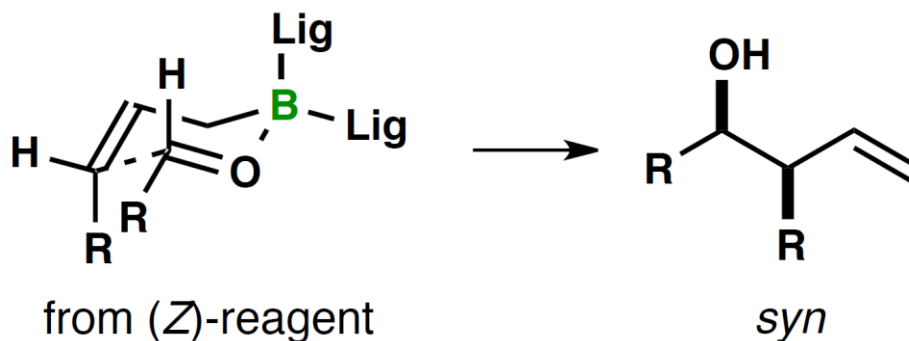
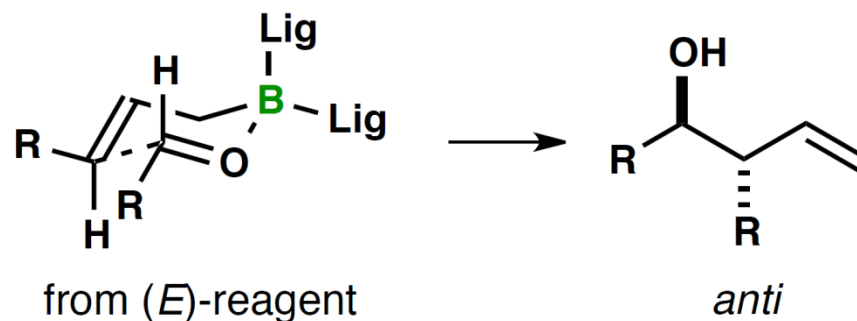


Finalmente, tratamento com peróxido gera o respectivo álcool alílico. Sistemas alílicos são de grande interesse, pois permitem uma gama de transformações sintéticas.



Alilação Enantiosseletiva - Boro

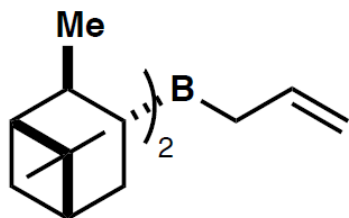
Reação envolvendo reagentes alílicos de boro são enantiosseletivas e passam por ET do tipo Zimmerman-Traxler.



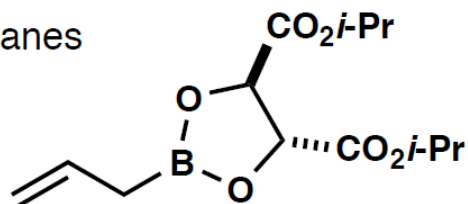
Alilação Enantiosseletiva - Boro

Vários reagentes são comercialmente disponíveis e relativamente de baixo custo para realizar essas reações. Todos possuem suas particularidades.

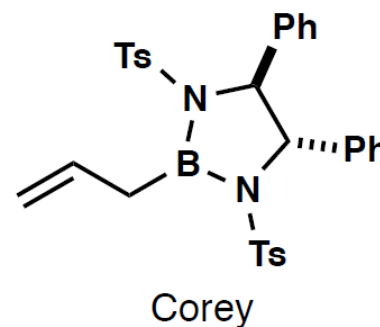
Vamos tratar apenas a alilação de Brown.



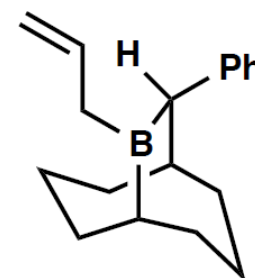
allyl diisopinocampheylboranes
($\text{Ipc}_2\text{BAllyl}$)
Brown



tartrate-derived allylboronates
Roush



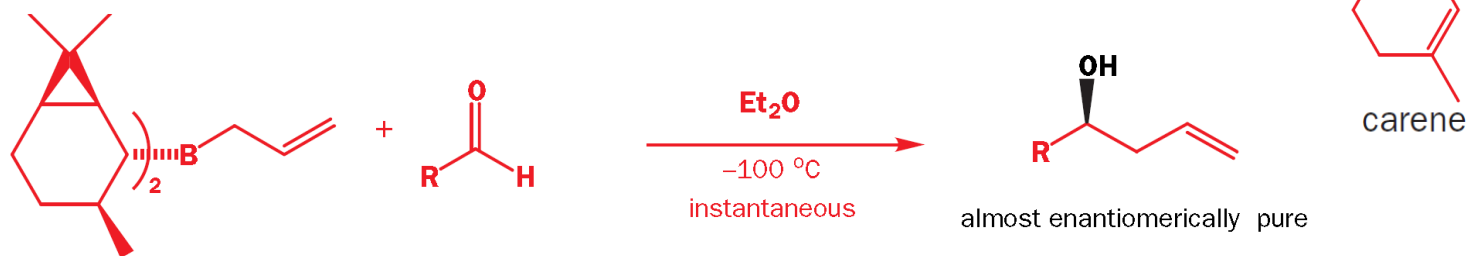
Corey



9-BBN-derived reagents
Soderquist

Alilação Enantiosseletiva

Ligantes quirais enantiomericamente puros (terpenos) podem ser facilmente adicionados a boro e estes utilizados na alilação enantiosseletiva de compostos carbonilados.



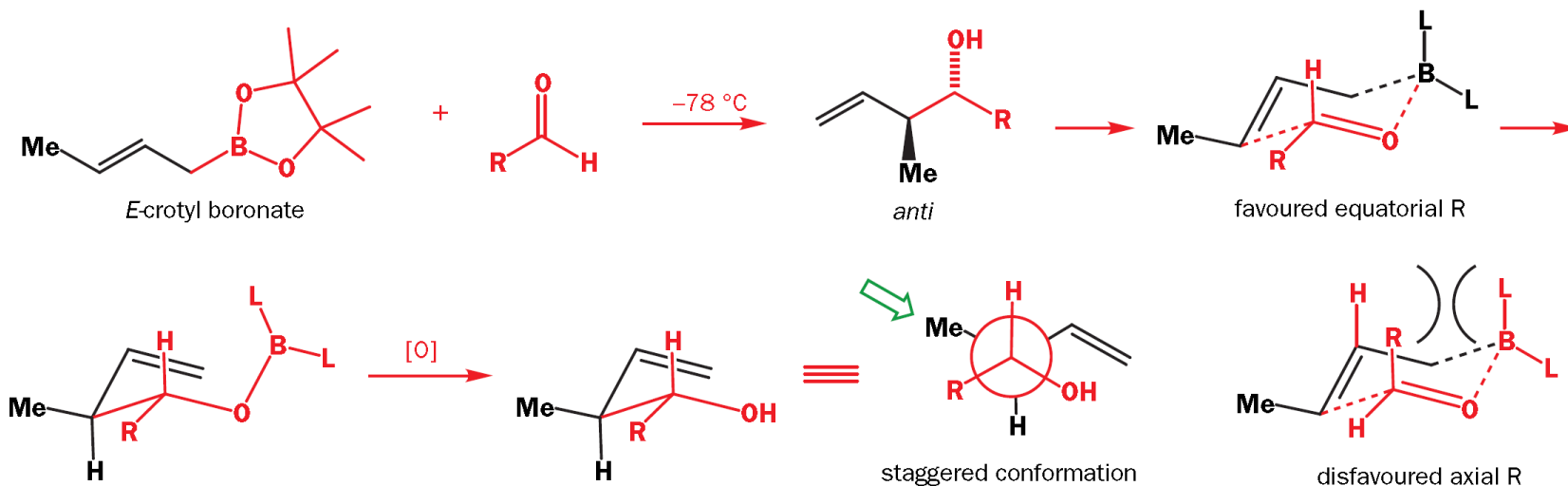
Herbert C Brown
Purdue University
Nobel Prize - 1979

Prof. Brown descobriu que diborano se adiciona facilmente em moléculas orgânicas insaturadas para gerar organoboranos. O interessante é que as iniciais do seu nome são **HCB!**

Alil e crotil boranos

(Migração B estereoespecífica)

Semelhante as reações de aldol que envolvem ET de 6 membros, alil e crotil boranos (boratos) reagem via modelo de Zimmerman-Traxler onde o oxigênio do enolato é substituído por carbono.

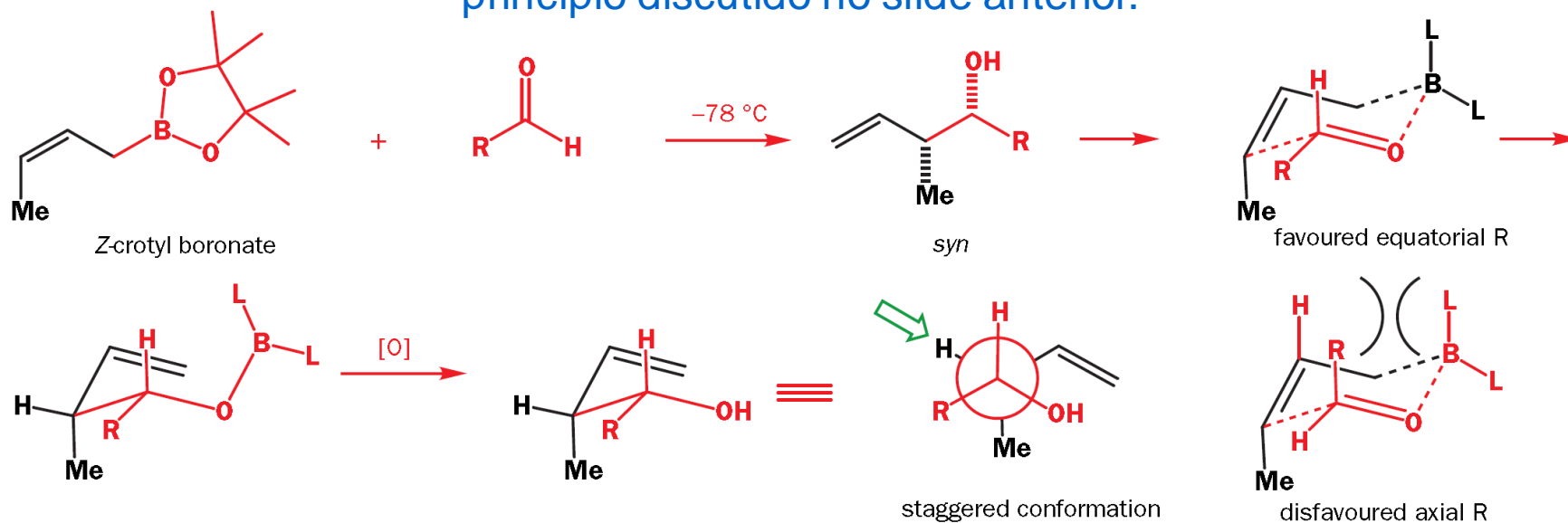


Dois ETs poderiam ser desenhados considerando-se ambas faces do aldeído. Desenhando o grupo R do aldeído em pseudo axial leva a interações 1,3-diaxiais de modo que o borato *E* resulta apenas produto *anti*.

Alil e crotil boranos

(Migração B estereoespecífica)

Borano Z (boratos) por sua vez levam ao produto de adição *syn* pelo mesmo princípio discutido no slide anterior.



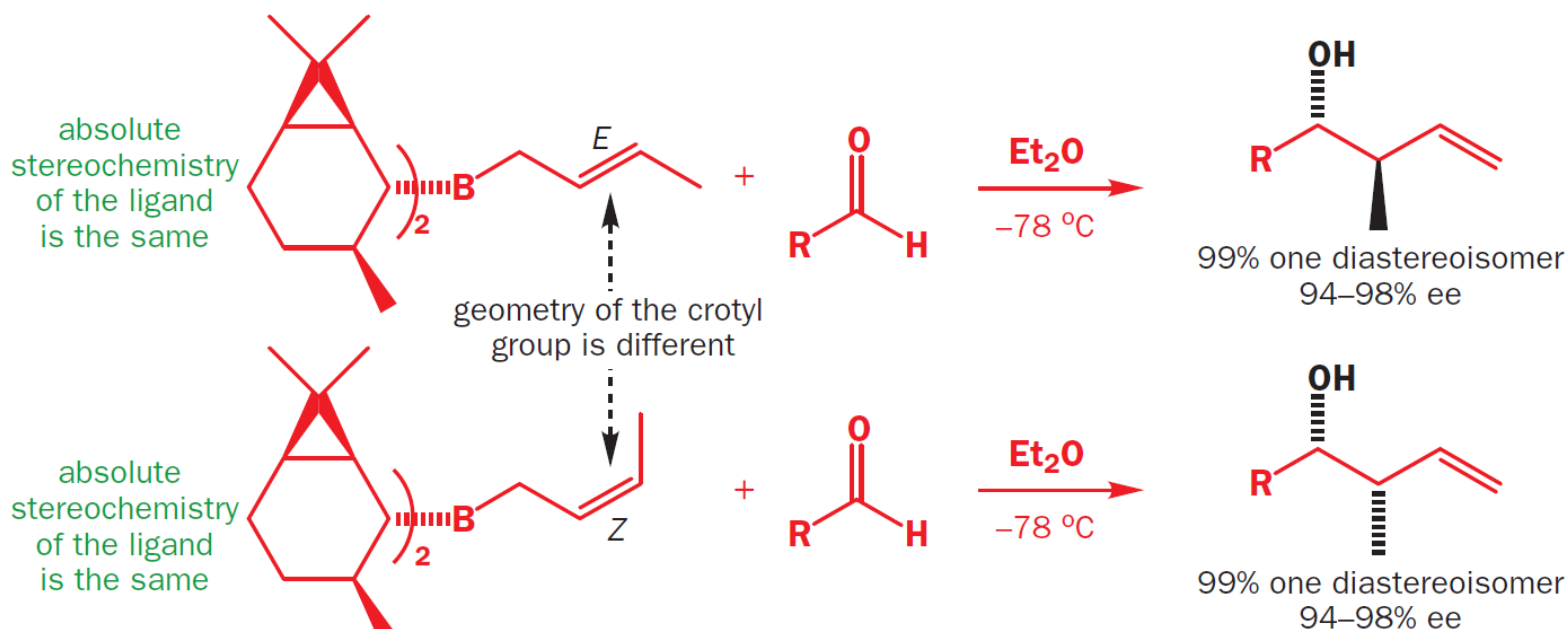
Assim como nas reações de aldol, as ligações curtas do boro fazem com que o ET seja ainda mais rígido fazendo com que duas moléculas planares resultem em um produto tridimensional.

Evidentemente, tanto o produto *syn* quanto o *anti* do slide anterior são misturas racêmicas, visto que todos os reagentes envolvidos são aquirais.

Alil e crotil boranos

(Migração B estereoespecífica - quiral)

Partindo-se de um alil borano quiral obtem-se alta diastereo e enantiosseletividade onde os produtos *anti* e *syn* são resultam do *E* e *Z* boroisômeros, respectivamente.



A baixa temperatura garante a estereosseletividade da reação visto que pequenas diferenças entre as energias dos ETs serão ainda mais pronunciadas durante o curso da reação.

Boro

(Resumo)

● Special features of organoboron chemistry

- Boron is electrophilic because of its empty p orbital
- Boron forms strong B–O bonds and weak B–C bonds
- Migration of alkyl groups from boron to O, N, or C is stereospecific