

Surpresas da Condensação de Michael *

Ana Paula Pereira Paiva ^a

Introdução

A condensação de Michael, descoberta há mais de cem anos, continua a apresentar alguns aspectos aparentemente incompreensíveis, não obstante o acumular de teorias, verificações e postulados a que tem dado origem.

Inicialmente introduzida como se representa na Figura 1, [1]

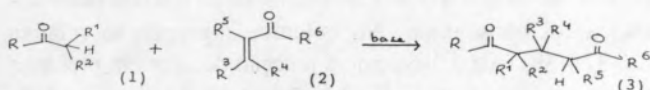


Figura 1
Condensação de Michael

desde cedo se constatou que o composto 1,5-dicarbonílico formado pode, nas mesmas condições que lhe deram origem, ser a base de um eficiente processo de síntese de compostos cíclicos – anelação de Robinson [2,3], Figura 2.

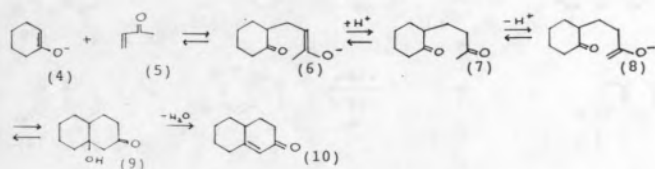


Figura 2
Anelação de Robinson

No entanto, a própria condensação de Michael pode originar directamente produtos cíclicos:

i) Se o dador e o aceitador de Michael estiverem incluídos na mesma molécula, (condensação de Michael intramolecular);
ii) Se se derem duas condensações de Michael seguidas, (dupla condensação ou condensação de Michael sequencial).
Para todos os casos é possível apontar alguns exemplos cujos resultados se podem considerar inesperados; todavia, considerações de ordem estereoquímica, de análise conformacional do estado de transição, do estudo cinético e dos efeitos estereoelectrónicos permitem dar justificação racional a muitos dos factos apresentados.

Anelação de Robinson

Em termos gerais, a ciclização aldólica posterior a uma condensação de Michael pode dar-se em dois sentidos, de acordo com a cetona que preferencialmente enoliza, Figura 3,

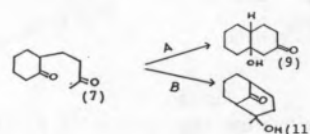


Figura 3
Ciclização aldólica

e de facto em muitas das condições usadas referidas na literatura obtiveram-se misturas dos dois tipos de ciclização. Repare-se na mudança de estereoquímica que se verifica nas ciclizações aldólicas dos aductos de Michael da ciclohexanona e da 2-metil-ciclohexanona [4], Figura 4.

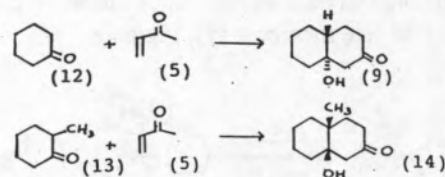


Figura 4
Cetóis da ciclohexanona e da 2-metil-ciclohexanona

Nestes casos, o efeito cinético devido à presença do substituinte na posição α em relação à cetona no aducto de Michael intermediário é determinante, uma vez que se forma o isómero menos estável e mais impedido, *cis*. Na ausência de impedimento estereoquímico, forma-se o isómero *trans* [5], Figura 5.

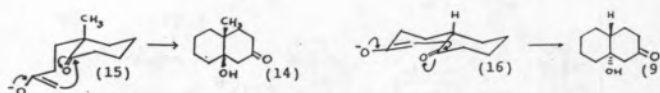


Figura 5
Formação dos cetóis *cis* e *trans*

Não deixa de ser também curiosa a formação exclusiva do isómero (18) na ciclização aldólica do aducto de Michael (17) [6]; no entanto, o tratamento ligeiro com base do isómero formado, (18), origina um seu epímero, (19), Figura 6.

^a Assistente no Departamento de Química da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

* Este artigo constitui um resumo da prova de capacidade científica apresentada para a passagem à categoria de Assistente segundo o artigo 58.º do Estatuto da Carreira Docente Universitária.

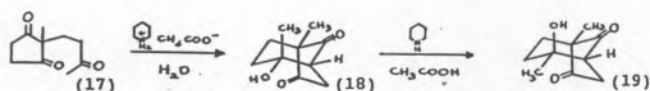


Figura 6
Ciclização aldólica do aducto (17)

Uma explicação plausível é a que se baseia na análise dos estados de transição conducentes a cada um dos epímeros, Figura 7,

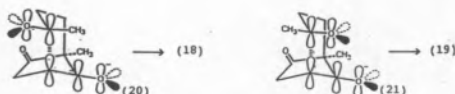


Figura 7
Estados de transição que originam (18) e (19)

que mostra que (20) é mais estabilizado por motivos electrónicos do que (21) [5] – há uma relação *antiperiplanar* entre a dupla ligação enólica atacante e o grupo carbonilo atacado em (20).

A ciclização sob pressão elevada, (15 000 atmosferas), de β -dicetonas e β -cetoésteres com aceitadores possuindo substituintes na posição β conduziu quase exclusivamente à formação de cetóis *tipo B*, (ver Figura 3), só se detectando a formação maioritária de um cetol *tipo A* quando o β -cetoéster é um anel de sete membros [7], Figura 8.

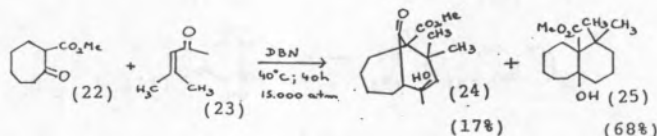


Figura 8
Ciclização sob pressão

Repare-se nos rendimentos significativamente diferentes da anelação de Robinson dos dois aductos de Michael representados a seguir [8], Figura 9.

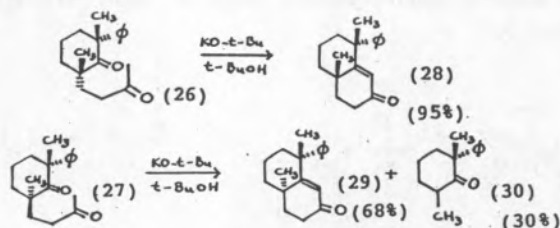


Figura 9
Anelação de Robinson de (26) e (27)

A formação da monocetona (30) a partir de (27) pode ser racionalizada se se atender a uma das conformações do aducto, (31), Figura 10,

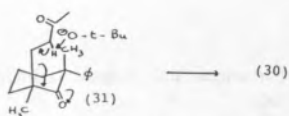


Figura 10
Uma das conformações de (27)

ou seja, se a cadeia lateral de butanona se encontrar em posição *axial*, há grande probabilidade de se dar a reacção retrógrada [8]; o mesmo não acontece com (26), (Figura 9), pois a conformação correspondente com a cadeia de butanona em posição *axial* é muito pouco favorecida, Figura 11.

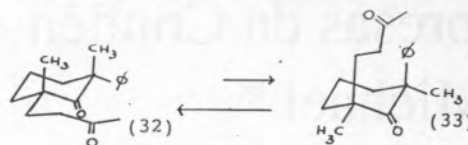


Figura 11
Conformações de (26)

Da reacção do 1-acetil-2-oxo-ciclohexano com a *trans*-3-penteno-2-ona, Figura 12,

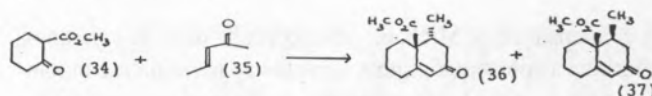


Figura 12
Anelação de Robinson de (34) com (35)

pode dizer-se que a obtenção exclusiva de um dos isómeros nunca foi conseguida. No entanto, a proporção relativa de (37)/(38) é de 3:1 quando a reacção decorre em presença de ter-amilato de potássio em álcool ter-amílico a -15°C e de 0,6:1 com metóxido de sódio em dimetilsulfóxido a 29°C [9].

Outra grande variação na proporção dos isómeros *cis/trans* é a que se verifica quando se faz reagir a 2-metil-ciclohexanona com a *trans*-3-penteno-2-ona [10], Figura 13,

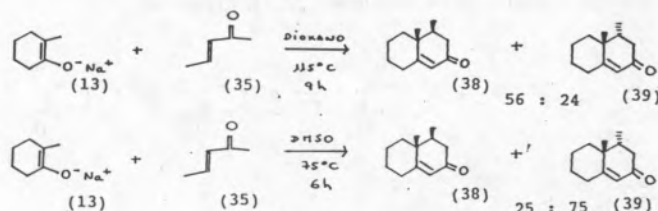


Figura 13
Reacção do enolato sódico de 2-metil-ciclohexanona com *trans*-3-penteno-2-ona em dioxano e dimetilsulfóxido

concluindo-se que o papel desempenhado pelo solvente neste tipo de reacção é deveras significativo.

Um caso particular muito importante da anelação de Robinson é a chamada reacção de Hajos-Parrish [11], Figura 14.

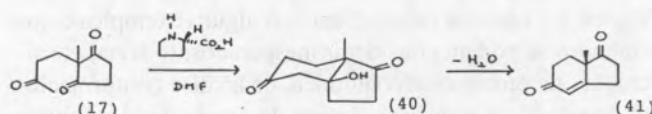


Figura 14
Reacção de Hajos-Parrish

Repare-se que o tratamento do aducto de Michael (17) com um reagente opticamente activo, a (S)-(-)-prolina, conduz à formação de um só enantiómero do cetol e do produto de desidratação, com excessos enantioméricos de 93,4% e 87,7%, respectivamente, sendo actualmente o mecanismo de catálise ainda motivo de controvérsia.

Não deixa de ser curioso, no entanto, que a (S)-homoprolina induza a quiralidade oposta ao mesmo substrato em condições idênticas [12], Figura 15, com excesso enantiométrico de 58%,

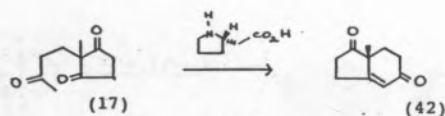


Figura 15

Reacção de Hajos-Parrish com (S)-homoprolina

e que N-anilidas correspondentes a cada um dos aminoácidos induzam a quiralidade oposta [12] à induzida pelo aminoácido respectivo, Figura 16, com excessos enantiométricos de 15 a 25%.

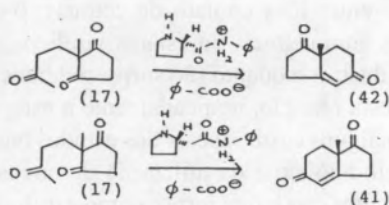


Figura 16

Reacção de Hajos-Parrish com as N-anilidas da (S)-prolina e (S)-homoprolina

Condensação de Michael intramolecular

Parece existir dois tipos de adição intramolecular de um anião a um aceitador de Michael que conduzem a resultados estereoquímicos diversos. No primeiro tipo, a insaturação electrofílica ou o anião estão incluídos num anel e pretende-se formar um novo anel, resultando a condensação em sistemas bicíclicos com fusão *cis* preferencial. No segundo tipo, as duas funções estão contidas numa cadeia linear e a condensação vai originar um anel que normalmente possui funcionalidade que permite a formação sequente de outro anel. Os sistemas bicíclicos que advêm deste tipo de condensação resultam de fusão *trans* preferencial.

Assim, a condensação de Michael dos substratos representados na Figura 17 originou sempre fusão *cis* [13], excepto para o substrato (44) quando $n=2$ e $n=3$, (proporção 1:1 *cis/trans* para os dois casos).

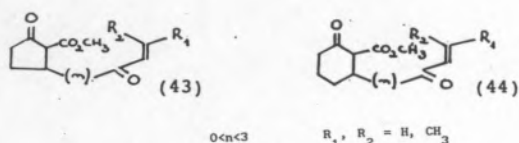


Figura 17

Condensação de Michael de substratos contendo a dupla ligação enólica num anel

Do mesmo modo, a condensação de Michael do substrato (45) resultou em (46) [14], Figura 18,

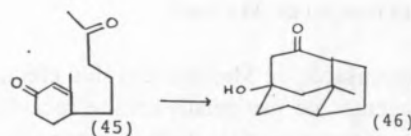


Figura 18

Condensação de Michael de (45)

só se podendo justificar a condensação aldólica posterior na fusão *cis* dos dois anéis.

Não se conseguiu estereoselectividade por tratamento dos substratos (47) e (48) com ter-butoxido de potássio em álcool ter-butílico; no entanto, verificou-se posteriormente que os respectivos quelatos metálicos conduzem à formação dos isómeros *trans* [15], Figura 19,

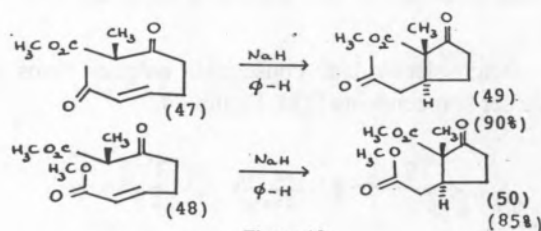


Figura 19

Condensação de Michael de substratos de cadeia linear

o que é explicável em termos da conformação preferida nos respectivos estados de transição [15], Figura 20.

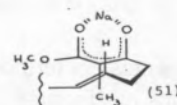


Figura 20

Estado de transição preferido pelo substrato (48)

Verificou-se estereoselectividade semelhante para o substrato (52) da Figura 21, em que o seu tratamento isolado com (R) e (S)-1-feniletilamina conduziu à formação dos dois enantiómeros de fusão *trans* [16],

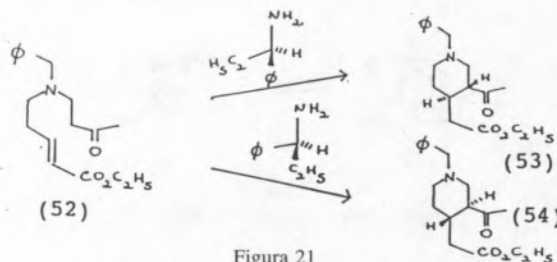


Figura 21

Condensação de Michael do substrato (52)

o que é novamente racionalizável em termos da conformação preferida pelo substrato [16] nos respectivos estados de transição, Figura 22.

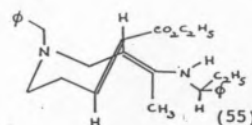


Figura 22

Estado de transição provável que leva à formação do isómero *trans*

Dupla condensação de Michael

A dupla condensação de Michael tem sido efectuada recorrendo a reagentes de uso relativamente recente, como os sililantes e a diisopropilamida de lítio, capazes de promover a formação de iões dienolato. O impedimento estereoquímico pode ser um factor limitativo desta reacção [17]. Figura 23,

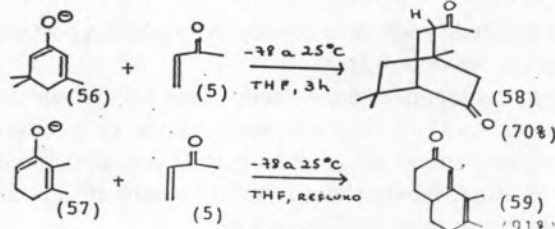


Figura 23

Dupla condensação de (56) e anelação de Robinson de (57)

mas a estereoselectividade conseguida nalguns casos não deixa de ser surpreendente [18], Figura 24,

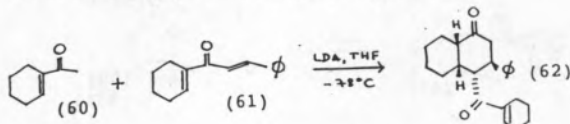


Figura 24

Dupla condensação de Michael de (60) com (61)

principalmente se se tiver em conta que a reacção de Diels-Alder do substracto (61) com o éter enólico sililado de (60) resultou na formação de (62) e de mais dois outros estereoisómeros [18].

Outros casos surpreendentes em termos de estereoselectividade são os apresentados nas Figuras 25 [19] e 26 [20],

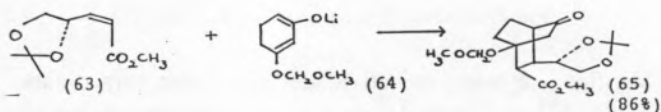


Figura 25

Dupla condensação de Michael de (63) e (64)

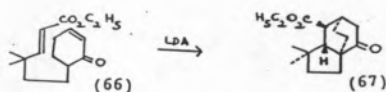


Figura 26

Dupla condensação de Michael de (66)

aos quais é atribuído ao catião lítio um papel relevante nos estados de transição.

Também há exemplos de estereoselectividade significativa no uso de derivados sililados [21], Figura 27.

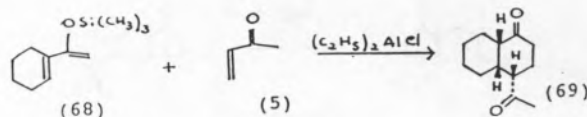


Figura 27

Dupla condensação de Michael de (68) com (5)

Conclusões

Neste trabalho recorreu-se a um número muito limitado de exemplos de condensação de Michael, – só foram analisadas reacções entre iões enolato de cetonas, β-dicetonas e β-cetoésteres com cetonas ou ésteres vinílicos, – mas eles bastam para ilustrar o quanto são surpreendentes muitos dos resultados desta reacção, nomeadamente a estereoselectividade obtida nalguns casos, apesar dos estudos recentes sobre equilíbrio ceto-enólico e da utilização de novos reagentes, como os sililantes e as bases fortes, como a diisopropilamida de lítio, capaz de promover a formação de iões dienolato.

Referências

- [1] Adam, R. et all, Organic Reactions, vol. X. J. Wiley and Sons, 179-555, 1959.
- [2] Jung, M., Tetrahedron, 32, 3, 1976.
- [3] Gawley, R., Synthesis, 777, 1976.
- [4] Marshall, J.; Fanta, W., J. Org. Chem., 29, 2501, 1964.
- [5] Deslongschamps, P., Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry, vol. I, Pergamon Press, 1983.
- [6] Hajos, Z.; Parrish, D., J. Org. Chem., 39(12), 1612, 1974.
- [7] Dauben, W.; Bunce, R., J. Org. Chem., 48, 4642, 1983.
- [8] Ireland, R.; Kierstead, R., J. Org. Chem., 31, 2543, 1966.
- [9] Marshall, J.; Warne, T., J. Org. Chem., 36, 178, 1971.
- [10] Kikuchi, M.; Yoshikhoshi, A., Bull. Chem. Soc. Jap., 54(11), 3420, 1981.
- [11] Hajos, Z.; Parrish, D., J. Org. Chem., 39(12), 1615, 1974.
- [12] Eschenmoser, A. et all, Helv. Chim. Acta, 61(8), 1978.
- [13] Berthiaume, G.; Lavallée, J.; Deslongschamps, P., Tetrahedron Lett., 27(45), 5451, 1986.
- [14] Johnson, W.; Shulman, S.; Williamson, K.; Pappo, R., J. Org. Chem., 27, 2015, 1962.
- [15] Stork, G.; Winkler, J.; Saccomano, N., Tetrahedron Lett., 24(5), 465, 1983.
- [16] Hirai, Y. et all, J. Am. Chem. Soc., 110, 958, 1998.
- [17] White, K.; Reusch, W., Tetrahedron, 34, 2439, 1978.
- [18] Richter, F.; Otto, H., Tetrahedron Lett., 26(36), 4351, 1985.
- [19] Nagaoka, H. et all, Tetrahedron Lett., 28(52), 6641, 1987.
- [20] Ihara, M. et all, J. Chem. Soc. Perkin-Trans I, 1155, 1988.
- [21] Hagiwara, H. et all, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1333, 1987.

Quimicando



A química pode ser entendida por alguns como uma brincadeira feita de cor, artifícios, explosões. Para outros, é um labirinto do qual não conseguem sair. Outros ainda associam-na a cabelos em pé, pessoas meio doidas!

Mas a Química é essencialmente uma Ciência muito importante e indispensável para todos nós. O espantoso mundo da Química, colorido e divertido, engloba, de entre muitos outros, um país igualmente interessante que todos decerto gostarão de conhecer – O PAÍS DAS REACÇÕES QUÍMICAS.

Que tal fazermos uma pequena viagem a este país?

Ao caminharmos pelas suas ruas fantásticas, apercebemo-nos que os seus habitantes – os reagentes – passeiam com os seus filhos – os produtos de reacção.

Há no entanto factos curiosos: os filhos, na maior parte das vezes, não têm quaisquer semelhanças com os seus pais. Por vezes, entre os cidadãos observam-se mudanças várias de aspecto. Para se evitar que hajam perturbações incontroláveis existem ruas seleccionadas – a Rua dos Ácidos, a Rua das Bases (onde se vê que a Sra. Fenolftaleína, ilustre senhora que distingue todos os moradores desta rua, estejam eles onde estiverem, faz corar os vizinhos), a Rua dos Cristais (a mais rica e luxuosa deste país) e outras. Finalmente, tal como em todos os países, existe a Penitenciária, onde estão os cidadãos mais perigosos – os produtos tóxicos.

Outro aspecto do qual nos apercebemos imediatamente é o seguinte – todos andam bem agasalhados, evitando o contacto com a luz, com a água, pois podem sofrer transformações e seria muito aborrecido se tivessem de mudar de rua!

É este um país rico, alegre, colorido, bonito, e que vale a pena visitar.

Se o quiserem conhecer, contactem a Quimicotecnia. Verão que vão gostar e não se arrependerão! Até breve!

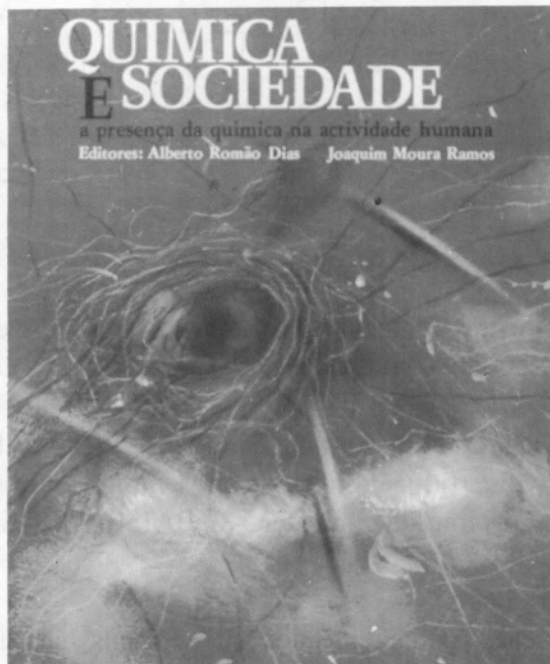
Ângela Ribeiro

(9.º ano Quimicotecnia da Escola Secundária da Camarinha)

NOVIDADE

QUÍMICA E SOCIEDADE

A PRESENÇA DA QUÍMICA NA ACTIVIDADE HUMANA



ÍNDICE

A Evolução Química no Espaço e no Sistema Solar e o Problema da Origem da Vida
Joaquim J. Moura Ramos

A Evolução Química na Terra e o Problema da Origem da Vida
Hernâni Maia

Moléculas da Vida
Ana Lobo

Química e Saúde
Eduarda Rosa e Fátima Norberto

Química e Pré-História: A Datação pelo Radiocarbono
J.M. Peixoto Cabral

Fotografia: da Magia à Química-Física
Eurico C. Melo

A Química na Arte
Maria Alzira A. Ferreira

Química e o Aumento das Produções Agrícolas
Joaquim Quelhas dos Santos

A Química e a Alimentação: A Química na Cozinha
Vera F. Sá da Costa

Um livro
indispensável
para todos os
interessados
no papel
da Química
na vida
da Sociedade

SÓCIOS SPQ
1000\$00

À VENDA
NAS
LIVRARIAS
1800\$00

UMA
PUBLICAÇÃO
CONJUNTA
DA

SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA

E
DA

LIVRARIA ESCOLAR EDITORA

EDITORES:

A. ROMÃO DIAS E J. MOURA RAMOS

COM O APOIO DA JNICT

Química; Crime; Sociedade
António Pinho de Aguiar

NOME _____

MORADA _____

Sou sócio da SPQ e desejo receber um exemplar do livro **QUÍMICA E SOCIEDADE** para o que envio o cheque N.º _____

do Banco _____, no valor de 1000\$00, em nome da **Sociedade Portuguesa de Química**, Av. da República, 37 - 4.º - 1000 Lisboa