

Marcos Carlos de Mattos**

Departamento de Química Orgânica e Inorgânica - Universidade Federal do Ceará (UFC) - Campus do Pici - CP 12200 - Fortaleza - CE
Liliana Marzorati*

Instituto de Química - Universidade de São Paulo (USP) - Av. Prof. Lineu Prestes, 748 - CP 26077 - São Paulo - SP

Recebido em 15/7/98; aceito em 10/11/98

MICHAEL ADDITION. MECHANISTIC ASPECTS. The Michael addition reaction has been reported as a conventional nucleophilic process. However, more recently, alternative mechanisms involving electron transfer between acceptor and donor species have been proposed.

Keywords: Michael addition; mechanism; electron transfer.

INTRODUÇÃO

Uma das reações mais utilizadas na formação da ligação carbono-carbono é a reação de Michael, convencionalmente caracterizada pela adição de nucleófilos (doadores de Michael) a olefinas ativadas (aceptores de Michael)¹⁻⁵. Embora essa reação tenha sido descoberta por Komnenos⁶ e Claisen⁷, foi efetivamente desenvolvida por Michael que a partir de 1887 relatou, em uma série de artigos⁸, a adição de malonatos a enonas, catalisada por base em solventes próticos.

A reação de Michael difere de reações de alquilação por regenerar a base no meio reacional e, devido a esse fato, apenas uma quantidade catalítica da mesma é necessária.

Embora a adição de Michael seja normalmente catalisada por base, há casos em que é possível efetuar a sob catálise ácida, empregando ácidos de Lewis tais como SnCl₄, FeCl₃, ZnCl₂, AlCl₃, BF₃ etc⁹.

O MECANISMO NUCLEOFÍLICO

Em texto clássico, Ingold¹⁰ propôs um mecanismo para a reação de Michael que envolve basicamente três etapas³ (Fig. 1):

- abstração de um próton do doador pela base, formando um carbanion ou um enolato (quando o doador é um carbonílico), (passo a);
- ataque nucleofílico ao carbono β do acceptor (passo b, etapa lenta da reação), formando um intermediário aniônico;
- abstração de um próton do meio reacional pelo intermediário aniônico, formando o aduto de Michael (passo c).

Estudos cinéticos, como por exemplo os de Markisz e Gettler¹¹, forneceram as necessárias evidências experimentais para a proposição clássica. Assim, aqueles autores, ao investigarem a reação de metilvinilcetona com acetoacetato de etila ou com a 2,4-pentanodiona, verificaram que as constantes de velocidade de tais reações dependiam tanto da concentração do acceptor e do doador como da concentração de base. Por outro lado, os valores de ΔS[‡] revelaram-se altos e negativos. Este conjunto de resultados levou os autores a concluir que:

- este tipo de reação envolve o ataque do nucleófilo carregado à dupla ligação, formando um complexo ativado (etapa lenta);
- altos valores negativos de ΔS[‡] sugerem um complexo ativado de estrutura rígida;

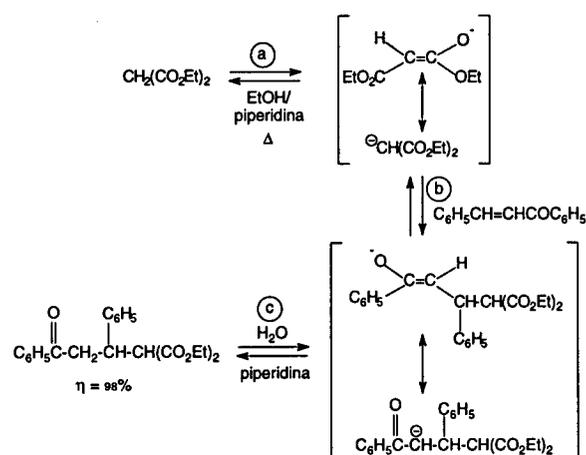


Figura 1. Adição de malonato de dietila à chalcona segundo o mecanismo proposto por Ingold¹⁰.

- o complexo ativado gera um intermediário aniônico que abstrai um próton do meio reacional, produzindo o aduto de Michael;
- o mecanismo proposto por Ingold está essencialmente correto.

Outro aspecto interessante refere-se à utilização de uma quantidade estequiométrica de base em uma adição conjugada e que pode gerar adutos de Michael não esperados. Como exemplo deste fato podemos citar o trabalho de Holden e Lapworth¹² que, na reação de acrilato de etila com metilmalonato de dietila, justificaram a formação do aduto de Michael não esperado, (composto 3, Figura 2), através de uma condensação de Dieckmann do aduto de Michael inicialmente formado (1). Esta condensação daria origem à ciclobutanona (2) que se converteria no produto final (3) pela ação do solvente empregado.

Para esta mesma reação, estudos posteriores de Swan¹³, Samuel e Ginsburg¹⁴, utilizando ¹⁸O no acceptor ou no doador, demonstraram que ocorre um processo migratório do grupo carbetóxi. Dessa forma, a proposta mecanística feita por Holden-Lapworth foi aceita como essencialmente correta.

O MECANISMO DE TRANSFERÊNCIA MONO-ELETRÔNICA

House¹⁵, em anos mais recentes, apresentou duas possibilidades mecanísticas para a adição nucleofílica de organometálicos a olefinas ativadas, a saber:

* E-mail: lmarzora@quim.iq.usp.br

**E-mail: mcdmatto@ufc.br

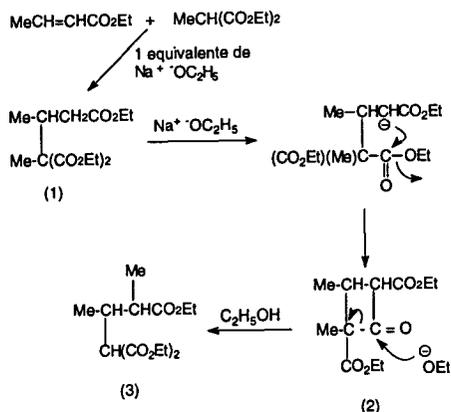


Figura 2. Proposta mecanística para uma adição de Michael empregando quantidade estequiométrica de base.

- (i) ataque direto do nucleófilo ao aceptor, que pode ocorrer no carbono carbonílico gerando alcóxido intermediário (4) ou no carbono β gerando um enolato aduto (5) - Figura 3.
 (ii) transferência de um elétron do nucleófilo para o aceptor, produzindo os intermediários enolato-radical (6) e radical (7). Em uma etapa posterior ocorreria o acoplamento entre (6) e (7), gerando o enolato aduto (5) - Figura 3.

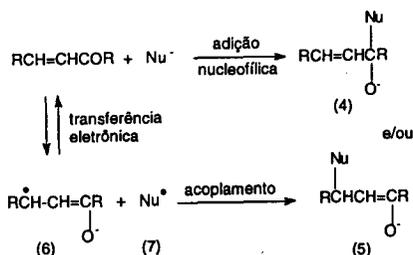


Figura 3. Possibilidades mecanísticas para a reação de Michael propostas por House.

A possibilidade de adições de Michael ocorrerem segundo mecanismos alternativos, quando se empregam diferentes nucleófilos, foi aventada por House ao observar uma reatividade diferenciada em adições a enonas, quando se empregam organocupratos ou organolítios. Enquanto MeLi reagia com a enona (8) produzindo o composto de adição 1,2- (9), MeCuP(Bu-n)₃ reagia com a mesma enona produzindo o aduto 1,4- (10) (Fig. 4).

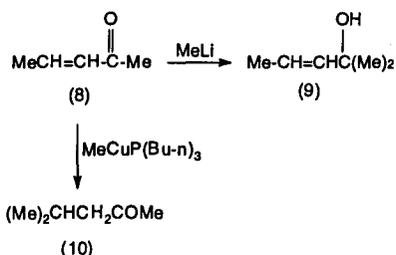


Figura 4. Reatividade diferenciada entre organocupratos e organolítios em adições a enonas.

Uma evidência experimental, a favor de um mecanismo de transferência eletrônica, foi a observação da isomerização das enonas recuperadas da mistura reacional. Dessa forma, como exemplificado para as *cis* enonas (11-a) e (11-b), ao transformarem-se no ânion radical (12), tais compostos poderiam, em

um processo rápido de equilibração via o ânion radical *trans* (13), converterem-se nas enonas (14-a) e (14-b). A presença de uma pequena concentração dos ânions radicais (12) e (13) promoveria a completa isomerização das *cis* enonas aos correspondentes isômeros *trans* (14) - Figura 5.

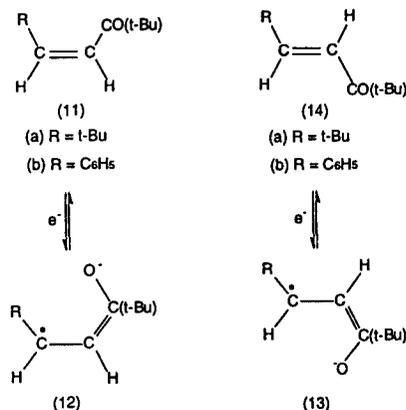


Figura 5. Isomerização de enonas via um processo de transferência monoelétrica.

De acordo com este critério, a adição de MeLi à enona (11-a) é um exemplo de reação que ocorre sem transferência eletrônica, não se observando qualquer isomerização tanto no produto (15) como na enona recuperada sem reagir - Figura 6. Contrariamente, a adição de Me₂CuLi às enonas (11-a) ou (11-b), produz os correspondentes adutos de Michael acompanhados das enonas (14-a) e (14-b). Assim, este último exemplo caracteriza uma reação que ocorre via uma transferência eletrônica - Figura 7.

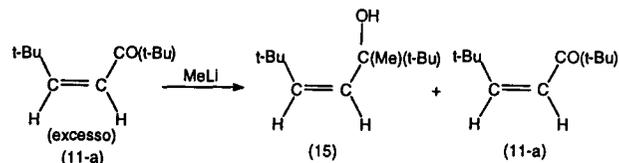


Figura 6. Adição de MeLi à enona (11-a) - exemplo de adição que ocorre sem transferência eletrônica.

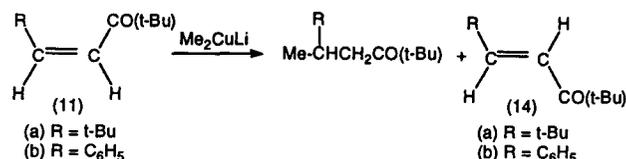


Figura 7. Adição de Me₂CuLi às enonas (11-a) e (11-b) - exemplos de adições que ocorrem via transferência eletrônica.

O conjunto dos resultados apresentados esclareceu a diferença de reatividade de organometálicos de lítio, cobre e cobre - lítio, cuja adição a enonas parece ocorrer via mecanismos diferentes, em função do nível energético dos orbitais de fronteira. Assim, House¹⁵ propõe que a análise dos potenciais de oxidação do nucleófilo (E_{ox}) e de redução do aceptor (E_{red}) é fundamental para que se possa propor um mecanismo de transferência eletrônica em uma reação de Michael. Com base nos resultados de reações de enonas com organocupratos, o autor propõe uma regra empírica: tais reações ocorrerão em velocidade apreciável, e via transferência eletrônica, se a diferença entre E_{red} e E_{ox} for mais positiva do que -0,4V.

Um mecanismo análogo, envolvendo transferência eletrônica, foi proposto por Otera et al.¹⁶ para algumas reações de Mukaiyama-Michael de cetenosilil acetais. Foram realizadas reações competitivas entre cetonas e cetenosilil acetais não substituídos, β -alquil substituídos e β -dialquil dissustituídos. A reação entre uma mistura de cetenosilil acetal β,β -dimetil substituído (16-a) e cetenosilil acetal não substituído (16-b) com a α -enona (17), empregado uma série de ácidos de Lewis, resultou na formação preferencial do aduto de Michael mais impedido, com rendimento de até 89% - Figura 8.

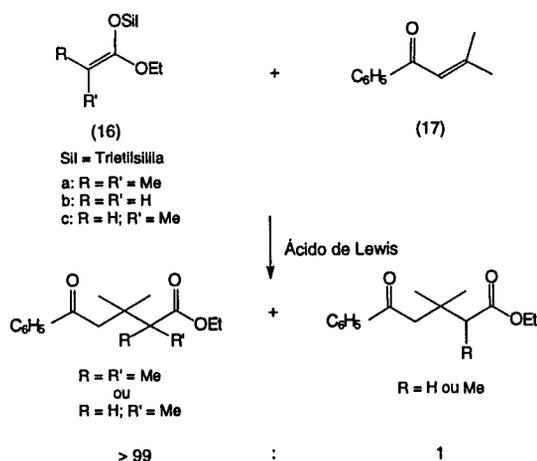


Figura 8. Adição competitiva de cetenosilil (16a-c) à enona α -enona (17).

Resultados semelhantes foram obtidos em reações competitivas entre:

- (i) cetenosilil acetal β,β -dimetil substituído (16-a) e o análogo β -metil substituído (16-c) com a α -enona (17).
- (ii) cetenosilil acetal β -metil substituído (16-c) e o análogo não substituído (16-b) com a α -enona (17).

Segundo os autores, a fácil conexão entre sítios volumosos é uma característica de reações radiculares, o que justificaria um mecanismo como o explicitado na Figura 9.

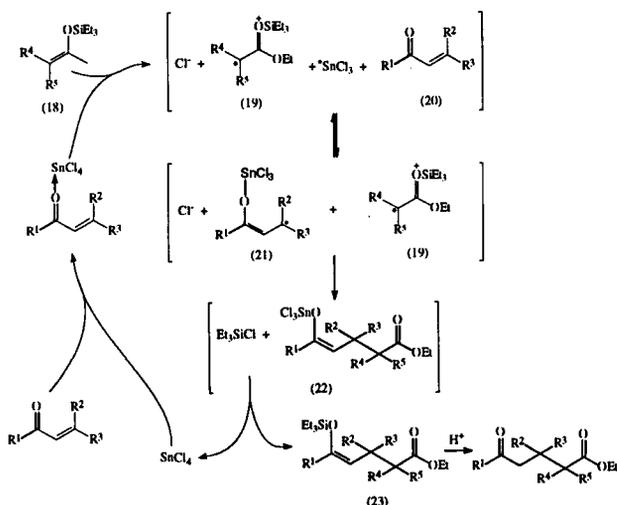


Figura 9. Mecanismo de transferência eletrônica proposta para a reação de Mukaiyama-Michael entre cetenosilil acetais e enonas.

O primeiro passo deste mecanismo consistiria na geração de um cátion-radical (19) através da transferência de um elétron do cetenosilil acetal (18) para um ácido de Lewis, como por

exemplo o SnCl_4 , cujo ânion-radical se decomporia nas espécies SnCl_3^\bullet e Cl^\bullet . O acoplamento do radical tricloroestânila com a α -enona (20) produziria um radical (21) que ao se acoplar com o cátion-radical (19) geraria o aduto intermediário (22). A transmetalção de tal intermediário com cloreto de trietilsilila produziria o correspondente sililenoléter (23), regenerando o ácido de Lewis originalmente presente.

Uma evidência experimental para tal proposição mecanística é a ocorrência, em reações de Mukaiyama-Michael, de isomerização das α -enonas empregadas.

A VISÃO MECANÍSTICA DE HOZ

Na década de 90, Hoz^{17,18} apresentou uma proposta mecanística para as adições conjugadas, análoga à de Shaik e Pross para reações de eliminação¹⁹ e de substituição nucleofílica²⁰. Esta nova proposta difere da apresentada por House¹⁵ já que, em lugar da transferência total de um elétron para gerar um intermediário ânion-radical, postula uma transferência eletrônica parcial, gerando um estado de transição (ET) que possui caráter covalente e radicalóide, em proporções variadas. Este duplo caráter estrutural do ET pode ser compreendido analisando-se a seção da superfície de potencial representada na Figura 10, em que estão ilustradas as curvas de dissociação heterolítica (I) e dissociação homolítica (II). Cabe ressaltar que só pode ocorrer cruzamento entre as duas curvas em solução, situação esta em que há estabilização do nucleófilo por solvatação.

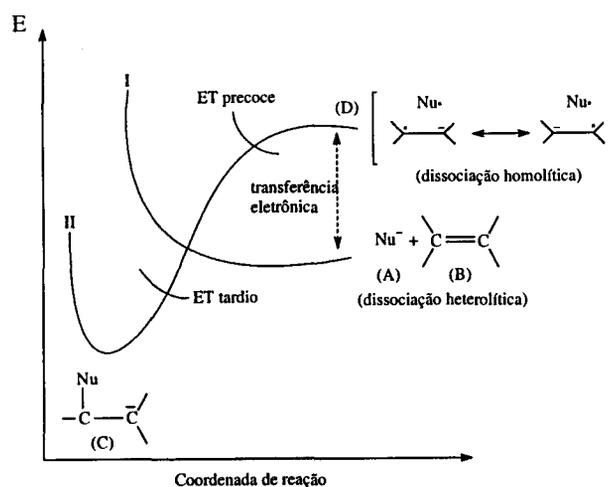


Figura 10. Diagrama de curvas cruzadas para a reação de Michael.

Assim, segundo esse modelo, a adição de Michael ocorreria ao se percorrer a curva I da direita para a esquerda. Esse trajeto corresponderia a uma diminuição de distância entre (A) e (B) com transferência eletrônica parcial de (A) para (B). O estado de transição seria alcançado próximo ao ponto de cruzamento entre as curvas I e II, e possuiria um caráter aniônico-radicalóide já que, em tal ponto, as configurações covalente e radicalóide possuiriam a mesma energia e contribuiriam igualmente para o estado de transição. Considerar-se-ia, então, que meio elétron foi transferido de (A) para (B). A diferença entre um ET precoce e outro tardio está no grau de acoplamento entre as espécies radicalóides geradas a partir do doador e do receptor. Em um ET precoce, as espécies radicalóides estariam pouco acopladas enquanto que, em um ET tardio, predominaria um caráter de ligação covalente. Sob o ponto de vista energético, quando a transferência eletrônica requer pouca energia (energias "HOMO-Nu" e "LUMO-aceptor" próximas), o ET seria precoce. Contrariamente, uma transição eletrônica de alta energia corresponderia a um ET tardio. Essas considerações contradizem o modelo de estado de transição, classicamente proposto, basicamente em dois pontos, a saber:

- (i) no modelo tradicional considera-se uma quantidade de carga diferenciada para um ET precoce e um ET tardio. No modelo proposto por Hoz, quando o ET é atingido, sempre meia unidade de carga terá sido transferida de A para B.
- (ii) enquanto no modelo tradicional o ET é um complexo ativado de estrutura intermediária entre reagentes e produtos, no modelo apresentado por Hoz o ET tem também caráter dirradicalóide e, portanto, sua estrutura difere totalmente da dos reagentes e produtos.

Hoz e Gross²¹ apresentaram evidências experimentais que reforçam o modelo proposto. Foram realizados estudos cinéticos das adições de CN⁻ a uma série de 1,1-diaril-2-nitroetilenos (24), as quais gerariam intermediários aniônicos (25). As reações foram realizadas em meio aquoso e em DMSO - Figura 11.

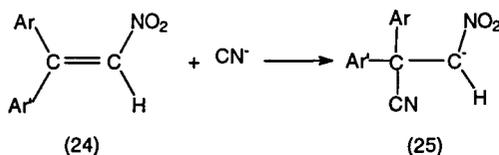


Figura 11. Adição de íon cianeto a 1,1-diaril-2-nitroetilenos.

Os dados cinéticos das reações realizadas em meio aquoso foram correlacionados com σ^0 , sendo obtido $\rho^0 = 0,24$ e um bom coeficiente de correlação ($r = 0,9949$). Porém, dois pontos na correlação, correspondentes aos substratos substituídos por grupos p-metoxifenila: Ar=Ar'=C₆H₄-OMe(p) (24a) e Ar=H e Ar'=C₆H₄-OMe(p) (24b), sofreram desvios positivos. Por outro lado, os dados cinéticos das reações realizadas em DMSO correlacionaram-se com σ^+ sem desvios ($\rho^+ = 1,15$ e $r = 0,9938$).

Os desvios positivos obtidos foram considerados como uma evidência de que as reações investigadas não ocorrem via um mecanismo nucleofílico convencional já que, quando este tipo de mecanismo opera, substituintes doadores de elétrons produzem desvios negativos neste tipo de correlação. A explicação clássica e mais freqüente para tais desvios negativos baseia-se na alta estabilização do substrato no estado fundamental, devido a uma interação de ressonância entre o substituinte e a dupla ligação eletrofílica - Figura 12.

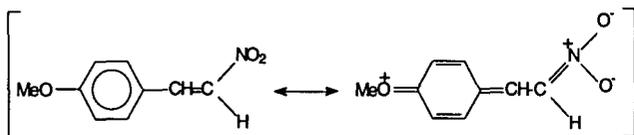


Figura 12. Híbrido de ressonância para o composto (24b).

Considerando que solventes polares como a água e o DMSO aumentariam essa estabilização e que em água o efeito estabilizante é ainda mais pronunciado, devido à formação de ligação de hidrogênio com o oxigênio do grupo nitro, seria de se esperar que: (i) os desvios observados para 24a e 24b fossem negativos e (ii) em DMSO (solvente com um poder menor de estabilização quando comparado à água) ocorressem desvios negativos menos pronunciados.

No entanto, pelo modelo mecanístico proposto por Hoz^{17,18}, os resultados obtidos nas correlações de Hammett apresentadas passam a ser coerentes. Assim, o estado de transição, para a reação representada na Figura 11, seria um híbrido de três estruturas (A, B e C), em que B e C têm maior contribuição - Figura 13.

Com base na estrutura proposta para o ET, é possível prever que a H₂O, formadora de ligações de hidrogênio com o grupo

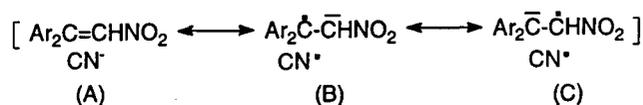


Figura 13. Estrutura para o estado de transição da reação entre CN⁻ e (24).

nitro, seja mais efetiva na estabilização da estrutura (B). Cabe ressaltar que esta é a estrutura em que um grupo p-metoxifenila é capaz de estabilizar o centro radicalóide, aumentando a velocidade da reação (desvios positivos). Por outro lado, em DMSO a contribuição de tal estrutura seria menor, não sendo observado qualquer desvio positivo na correlação de Hammett.

Outro ponto de importância relevante é o valor absoluto de ρ . Em DMSO a espécie nucleofílica (CN⁻) é menos solvatada do que em sistema aquoso. Dessa maneira, a reatividade em DMSO deveria ser maior e, segundo o postulado de Hammond²², o ET seria alcançado precocemente. Isso implicaria em uma menor transferência de carga negativa para o acceptor no ET e, conseqüentemente, em um valor de ρ pequeno. No entanto, os dados experimentais revelam um efeito contrário. Enquanto que para a reação em água o valor de ρ é 0,24, para o sistema em DMSO o ρ é quase cinco vezes maior (1,15). Uma possível explicação, proposta pelos autores para esse comportamento, estaria em uma contribuição diferenciada das estruturas B e C, nos dois solventes. A preponderância da estrutura (C) em DMSO justificaria uma maior sensibilidade aos substituintes no anel aromático.

Hoz e Gross²³ estudaram as reações de 1,1-diaril-2,2-dinitroetilenos (26) com uma série de nucleófilos em diversos solventes - Figura 14.

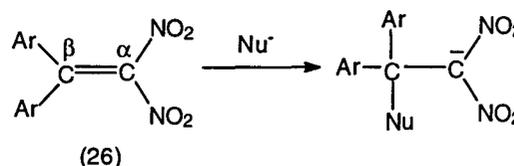


Figura 14. Adição de Michael a 1,1-diaril-2-dinitroetilenos.

Foram determinados os seguintes valores de ρ para cada sistema reacional, em ordem decrescente: MeO⁻/MeOH: 1,44; CN⁻/DMSO: 1,36; CN⁻/sulfolano aquoso 25%: 0,82; CN⁻/H₂O: 0,74. Altos valores de ρ corresponderiam a um ET precoce, de alto caráter radicalóide, porém ainda possuindo uma maior semelhança com os reagentes quando comparado a um ET tardio.

Os autores correlacionaram $\log k/k_0$ das reações estudadas com o deslocamento químico de ¹³C_β dos aceptores (26). Sendo o deslocamento químico de ¹³C uma propriedade do estado fundamental, seria de se esperar uma boa correlação com dados cinéticos de reações com ET precoce. Realmente, as melhores correlações de $\log k/k_0$ versus ¹³C_β foram observadas para os sistemas reacionais com os mais altos valores de ρ (MeO⁻/MeOH e CN⁻/DMSO). Essas correlações foram também satisfatórias com outros valores de ρ , indicando reações tendendo a um ET tardio.

Com essa recente abordagem mecanística, Hoz^{17,18} apresentou novas maneiras de interpretar relações lineares de energia livre, em especial a correlação de Hammett.

CONCLUSÃO

A revisão crítica da literatura revelou três possíveis mecanismos para a adição de Michael, a saber:

- (i) o convencional, nucleofílico, que envolve a transferência total de carga do nucleófilo para o acceptor de Michael, gerando um intermediário aniônico.

- (ii) o de transferência mono-eletrônica do nucleófilo para o aceptor de Michael gerando, como intermediários, um aduto ânion-radical e o radical derivado do nucleófilo.
- (iii) o de transferência de meia unidade de carga do nucleófilo para o aceptor, gerando um ET que possui caráter tanto covalente como radicalóide, em proporções variadas (proposta mecanística de Hoz).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, CAPES, FAPESP e FINEP pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Bergmann, E. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R.; *Org. React.* **1959**, *10*, 179.
2. House, H. O.; *Modern Synthetic Reactions*; W. A. Benjamin: Menlo Park. **1972**, p. 595.
3. Oare, D. A.; Heathcock, C.H.; *Topic Stereochem.* **1989**, *19*, 227.
4. Lee, V. J.; *In Comprehensive Organic Synthesis*; Semmlhack, M. F., Ed.; Pergamon Press; Oxford. **1991**; *4*, p. 69.
5. Rele, D. N.; Trivedi, G. K.; *J. Sci. Ind. Res.* **1993**, *52*, 13.
6. Komnenos, T.; *Lieb. Ann. Chem.* **1883**, *218*, 145.

7. Claisen, L.; *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 413.
8. (a) Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349. (b) Michael, A.; *Am. Chem. J.* **1887**, *9*, 115. (c) Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1894**, *49*, 20. (d) Michael, A.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2126. (e) Michael, A.; *Ber.* **1900**, *33*, 3371. (f) Michael, A.; Schulthess, W.; *J. Prakt. Chem.* **1892**, *45*, 55.
9. Toma, S.; *Chem. Listy.* **1980**, *74*, 589.
10. Ingold, C. K. *Structure and Mechanisms in Organic Chemistry*; Cornell University Press, Ithaca; New York. **1953**; p. 694.
11. Markisz, J. A.; Gettler, J. D.; *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1965.
12. Holden, N. E.; Lapworth, A.; *J. Chem. Soc.* **1931**, 2368.
13. Swan, G. A.; *J. Chem. Soc.* **1955**, 1039.
14. Samuel, D.; Ginsburg, D.; *J. Chem. Soc.* **1955**, 1288.
15. House, H. O.; *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 59.
16. Otera, J.; Fujita, Y.; Sakuta, N.; Fujita, M.; Fukuzumi, S.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2951.
17. Hoz, S.; *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 503.
18. Hoz, S.; *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 69.
19. Pross, A.; Shaik, S. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 187.
20. Pross, A.; Shaik, S. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3702.
21. Hoz, S.; Gross, Z.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7489.
22. Hammond, G. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.
23. Gross, Z.; Hoz, S.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5163.