

DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS: COMPOSTOS DE ACILA

META

Identificar os tipos de derivados de ácidos carboxílicos e suas diferenciadas formas de reatividade.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

diferenciar os derivados de ácido carboxílico através de formas estruturais, nomenclatura e propriedades físicas, diferenciar os tipos de rearranjos, sintetizar éster acetoacético, bem como promover reações com os derivados de acordo com várias metodologias que serão expostas ao decorrer desta.

PRÉ-REQUISITOS

Para um melhor aprendizado desta aula, o aluno necessitará ter conhecimento da aula anterior, ou seja, identificar os grupos funcionais e suas reações, tais como, as reações haletos de acila, anidridos, ésteres, amidas, reduções e descarboxilação e reação de HVZ. Ainda deverá relembrar hibridização sp^2 e sp^3 , bem como reações de substituição nucleofílica unimolecular – SN_1 .

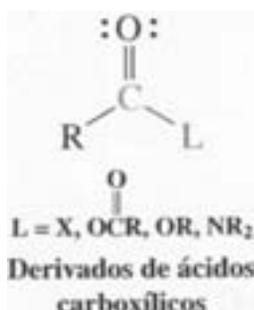


Uréia granulada – Unidade de Granulação instalada em Sergipe, única do país (Fonte: www.revistafator.com.br).

INTRODUÇÃO

Já foram discutido na aula 4 os tipos de reações que os ácidos carboxílicos podem sofrer, a partir desta aula, destacaremos os derivados dos ácidos carboxílicos.

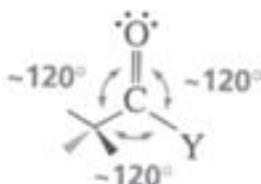
O grupo carboxílico é o grupo-pai de uma grande família de compostos relacionados chamados compostos acila ou derivados de ácidos carboxílicos, tais como cloreto de acila, anidrido de ácido, amidas, nitrila e cetenos. Os haletos de acila, anidridos de ácido, ésteres e amidas, os quais têm um substituinte, L, que funciona como grupo de saída em reações de substituição são chamadas derivados de ácidos carboxílicos porque diferem de um ácido carboxílico somente na natureza do grupo que substituiu o grupo OH do ácido carboxílico. Os haletos e os anidridos são úteis na síntese de outros compostos carbonilados. Os ésteres e as amidas são muito importantes na natureza, por exemplo, os ésteres incluem saboreanos (compostos que caracterizam sabor), ceras, gorduras e óleos. Dentre as aminas, estão a uréia e a penicilina. Começaremos pela comparação das estruturas, das propriedades e das reatividades relativas dos derivados de ácidos carboxílicos. Veremos depois as reações químicas de cada tipo de compostos. E, por fim, a síntese através do éster acetoacético.



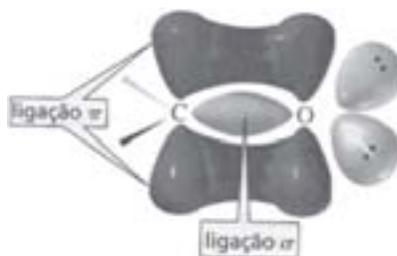
Penicilina injetável (Fonte: www.biografiasyvidas.com).

ESTRUTURA E PROPRIEDADES FÍSICAS

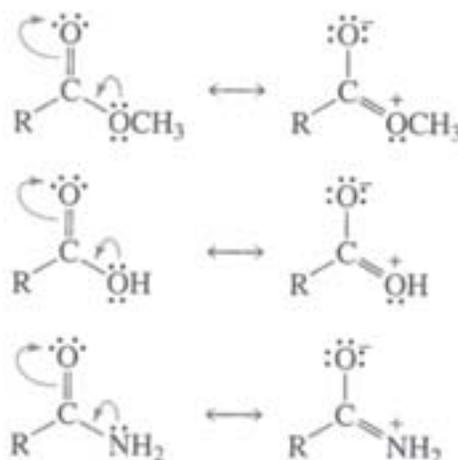
O carbono carbonílico nos derivados de ácidos carboxílicos apresenta hibridização sp^2 . Esse carbono usa seus três orbitais sp^2 para formar ligações σ com oxigênio carbonílico, com o carbono α e o substituinte (Y). Os três átomos ligados ao carbono carbonílico estão no mesmo plano, e seus ângulos de ligação são de 120° aproximadamente.



O oxigênio carbonílico também tem hibridização sp^2 . Um de seus orbitais sp^2 forma uma ligação σ com o carbono carbonílico, e cada um dos dois orbitais sp^2 contém um par de elétrons livre. O orbital p restante do oxigênio carbonílico se sobrepõe a orbital p restante do carbono carbonílico para formar a ligação π .

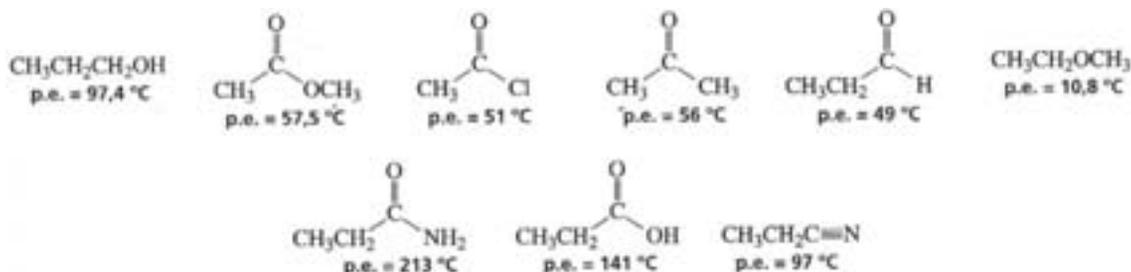


Os ésteres, os ácidos carboxílicos e as amidas têm duas estruturas que contribuem majoritariamente com a ressonância. A segunda estrutura que contribui para ressonância dos cloretos de acila e anidridos de ácido tem menor importância.



A segunda estrutura (a da direita) é mais importante para as amidas do que para os ésteres ou ácidos carboxílicos por que o nitrogênio compartilha melhor seus elétrons do que o oxigênio. O nitrogênio é menos elétron negativo do que o oxigênio e, portanto, têm mais capacidade de acomodar a carga positiva.

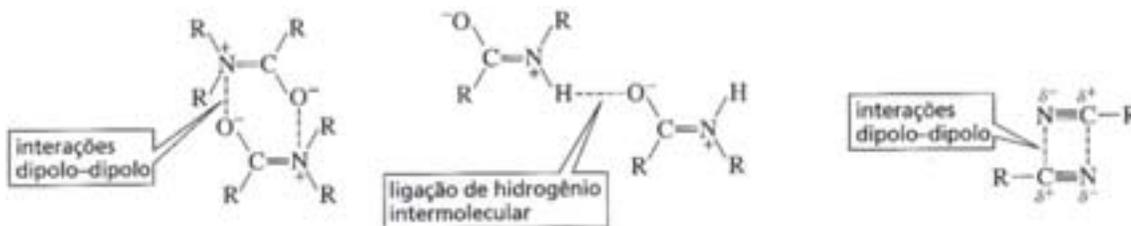
As substâncias carboxiladas apresentam os seguintes pontos de ebulição relativos:



Os pontos de ebulição de ésteres, cloretos de acila, cetonas e aldeídos são menores do que os pontos de ebulição de um álcool com os pesos moleculares equivalentes porque as moléculas destas substâncias são incapazes de formar ligações de hidrogênio uma com a outra. Os pontos de ebulição dos substituintes carbonilados são maiores do que os dos ésteres devido à polaridade do grupo carbonila.

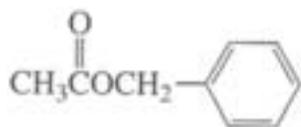
amida > ácido carboxílico > nitrila >> éster ~ cloreto de acila ~ aldeído ~ cetona

As amidas apresentam os pontos de ebulição mais altos porque têm fortes interações dipolo-dipolo, uma vez que a estrutura contribuinte na ressonância com as cargas separadas contribui de maneira mais significativa com a estrutura total da substância. Se o nitrogênio de uma amida estiver ligado a um hidrogênio haverá a formação de ligação de hidrogênio entre as moléculas. O ponto de ebulição de uma nitrila é similar ao de um álcool porque a nitrila tem forte interação dipolo-dipolo.



Devido a sua alta reatividade, haletos de acila e anidridos de ácido não são encontrados na natureza. Os ácidos carboxílicos, por sua vez, são menos reativos e amplamente encontrados na natureza. Por exemplo, a glicose é metabolizada em ácido pirúvico. O ácido (S)-(+)-lático é substância responsável pela sensação de queimação sentida nos músculos durante os exercícios anaeróbicos e também é encontrado no leite azedo.

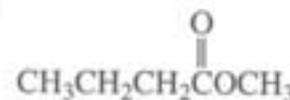
Os ésteres também são freqüentemente encontrados na natureza. Muitas das fragrâncias das flores e frutas devem-se aos ésteres.



acetato de benzila
jasmim



acetato de isopentila
banana



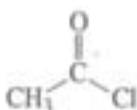
butirato de metila
maçã

Os derivados de ácidos carboxílicos são solúveis em solventes como éteres, alcanos clorados e hidrocarbonetos aromáticos, assim como os alcoóis e éteres, as substâncias carboniladas com menos de quatro carbonos são solúveis em água.

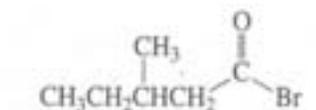
Os ésteres, as amidas N,N-dissubstituídas e as nitrilas são freqüentemente usados como solventes por que são polares, mas não apresentam grupos hidroxila ou amino reativos.

NOMENCLATURA

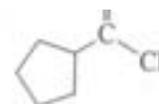
Os haletos de acila são substâncias que tem um átomo de halogênio no lugar do grupo OH de um ácido carboxílico. Os haletos de acila mais comuns são os cloretos de acila e os brometos de acila. Os cloretos de acila são nomeados substituindo-se a palavra 'ácido', do ácido carboxílico correspondente, pelas palavras 'cloreto de', e a terminação 'óico' por 'oila'. Os brometos de acila são designados substituindo-se a palavra 'ácido', do ácido carboxílico correspondente, pelas palavras 'brometo de' e a terminação 'óico' por 'oila'. Para os ácidos designados pela terminação 'carboxílico', a palavra ácido deve ser substituída pela palavra 'haleto' (cloreto ou brometo).



nomenclatura sistemática: cloreto de etanoila
nomenclatura comum: cloreto de acetila

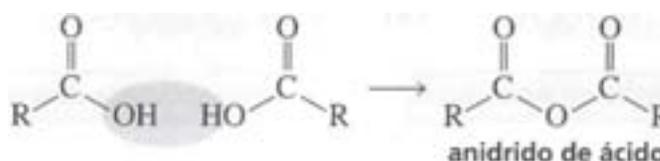


brometo de 3-metilpentanoila
brometo de β-metilvalérico

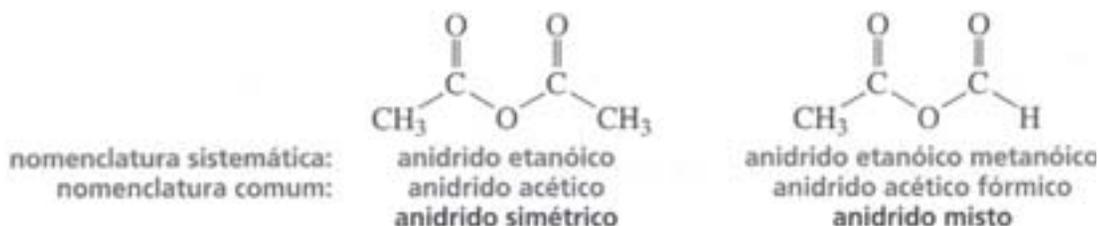


cloreto de
ciclopentanocarbonila

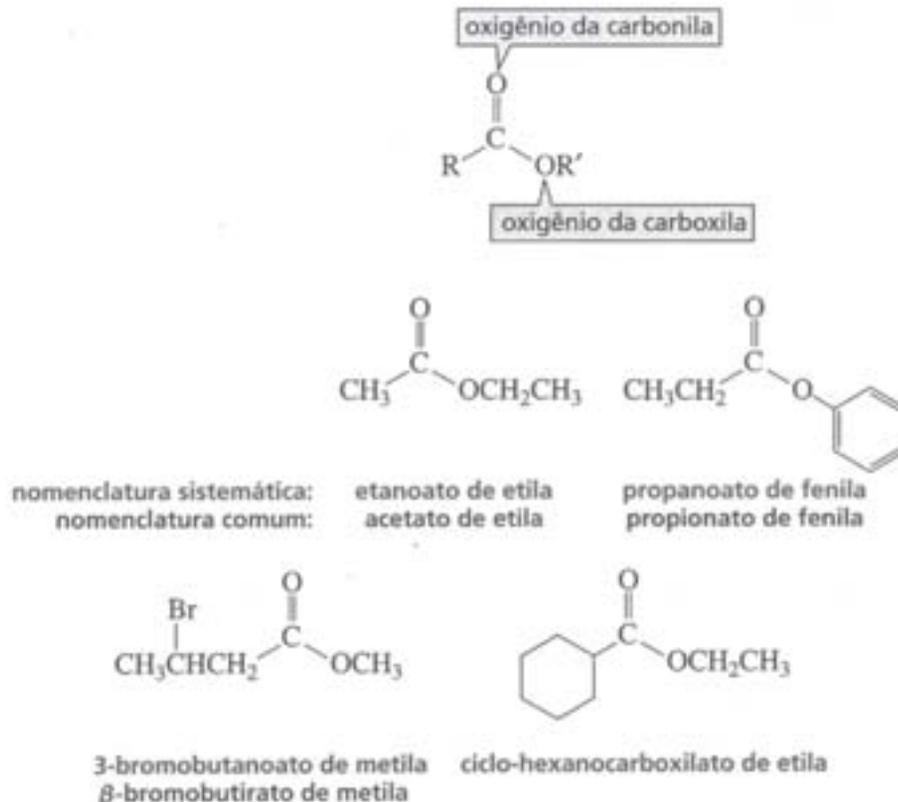
Para os anidridos de ácidos a perda de água de duas moléculas de um ácido carboxílico resulta em um anidrido de ácido. 'Anidrido' significa 'sem água'.



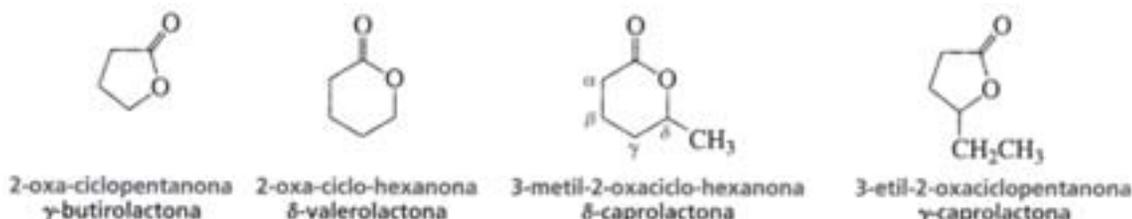
Se as duas moléculas de ácido carboxílico que formam o anidrido de ácido forem iguais, o anidrido é chamado **anidrido simétrico**. Se as duas moléculas de ácido carboxílico forem diferentes, o anidrido é chamado **anidrido misto**. Os anidridos simétricos são designados pelo nome do ácido carboxílico correspondente, substituindo-se a palavra 'ácido' por 'anidrido'. Os anidridos mistos são nomeados ao se manter os mesmos nomes dos ácidos carboxílicos correspondentes em ordem alfabética, substituindo-se a palavra 'ácido' por 'anidrido'.



O **éster** é uma substância que apresenta o grupo OR' no lugar do grupo OH do ácido carboxílico. Ao nomear um éster, retira-se a palavra 'ácido' do nome 'ácido carboxílico'. A seguir, a terminação '**ico**' do nome do ácido carboxílico é substituída por '**ato**', acrescenta-se a palavra 'de' e, finalmente coloca-se o nome do grupo (R) ligado ao oxigênio da carboxila descrito como radical alquila.



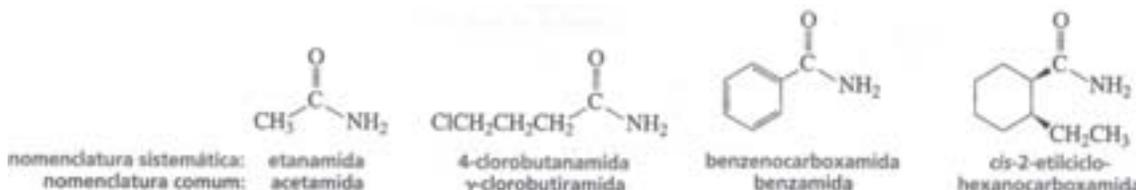
Os ésteres cíclicos são chamados **lactonas**. Na nomenclatura sistemática, são nomeados como '2-oxacicloalcanonas'. Os nomes comuns são derivados dos nomes comuns dos ácidos carboxílicos, os quais designam o tamanho da cadeia carbônica, e a letra grega γ para indicar o carbono no qual o oxigênio estiver ligado. Assim, lactonas com um ciclo de quatro membros são γ -lactonas (o oxigênio da carboxila está no carbono α), lactonas com um ciclo de cinco membros são δ -lactonas e com ciclos de seis membros são ϵ -lactonas.



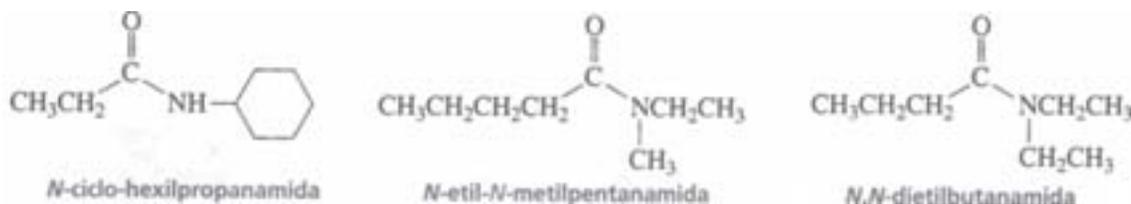
De forma semelhante, os sais dos ácidos carboxílicos apresentam a mesma forma de nomenclatura. A palavra 'ácido' do ácido carboxílico é retirada, e escreve-se o nome do ácido substituindo-se a terminação 'óico' por 'ato', seguido pela palavra 'de' e pelo nome do cátion.



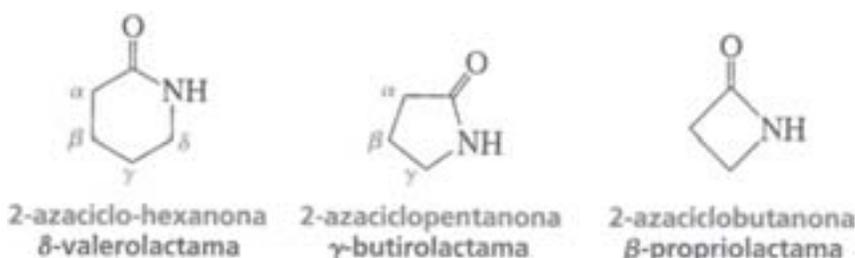
A classificação é dada por um grupo NH_2 , NHR ou NR_2 no lugar do grupo OH de um ácido carboxílico. Amidas são nomeadas usando-se o nome do ácido sem a palavra 'ácido' e substituindo-se a terminação 'óico' por 'amida'. As terminações 'carboxílico' e 'ico' também são substituídas por 'amidas' para os ácidos com essas terminações.



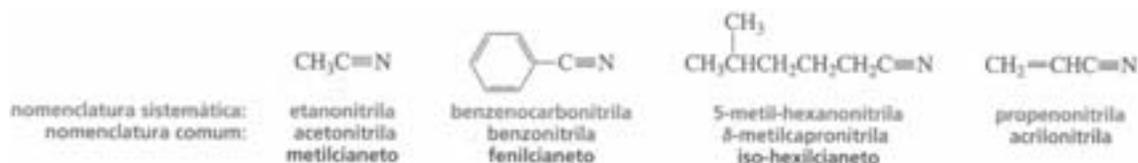
Se o substituinte estiver ligado ao nitrogênio, o nome do substituinte é descrito inicialmente (se houver mais de um substituinte ligado ao nitrogênio, eles são descritos no início e em ordem alfabética), seguido pelo nome da amida. O nome de cada substituinte é precedido pela letra N em maiúsculo para indicar que o substituinte está ligado ao nitrogênio.



As amidas cíclicas são chamadas lactamas. Sua nomenclatura é similar a das lactonas. As lactamas são chamadas ‘2-azacicloalcanonas’ na nomenclatura sistemática (o termo ‘aza’ é usado para designar o átomo de nitrogênio). Em sua nomenclatura comum, o comprimento da cadeia carbônica é indicado pelo nome comum do ácido carboxílico, e uma letra grega indica o carbono ao qual o nitrogênio está ligado.



Já as nitrilas são substâncias que contêm o grupo funcional $\text{C}\equiv\text{N}$. As nitrilas são consideradas derivadas dos ácidos carboxílicos porque, como todas as substâncias carboniladas da classe I, elas reagem com água para formar ácidos carboxílicos. Na nomenclatura sistemática, nitrilas são nomeadas com a adição da palavra ‘nitrila’ ao nome do correspondente alceno. Observe que a ligação tripla do grupo nitrila está contida no número de carbonos da cadeia contínua mais longa. Na nomenclatura comum, as nitrilas são nomeadas retirando-se a palavra ‘ácido do ácido carboxílico correspondente e substituindo-se a terminação ‘íco’ do nome do ácido por ‘nitrila’. As nitrilas também podem ser nomeadas como alquilcianetos, usando-se o nome do grupo alquil que estiver ligado ao grupo $\text{C}\equiv\text{N}$.



REATIVIDADE DOS DERIVADOS DOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Sabemos que existem somente duas etapas em uma reação de substituição nucleofílica acilica, sendo assim, quanto mais fraca for uma

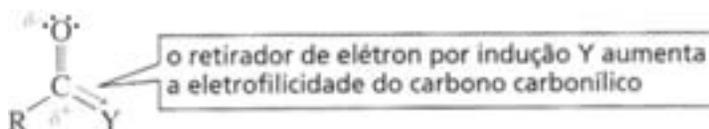
base ligada ao grupo acila, mais facilmente ocorrem as duas etapas das reações. Em outras palavras, a reatividade do derivado do ácido carboxílico depende da basicidade do substituinte ligado ao grupo acila. Quanto menor a basicidade do substituinte, maior a reatividade do derivado de ácido carboxílico.

Um derivado de ácido carboxílico sofre uma reação de substituição nucleofílica acílica, desde que o novo grupo adicionado para formar o intermediário tetraédrico não seja uma base mais fraca do que o grupo ligado ao grupo acila no reagente.

Basicidade relativa dos grupos de saída



Assim, bases fracas são melhores grupos indutivamente retiradores de elétrons do carbono carbonílico; grupos retiradores de elétrons aumentam a suscetibilidade a ataques nucleofílicos em carbonos carbonílicos.



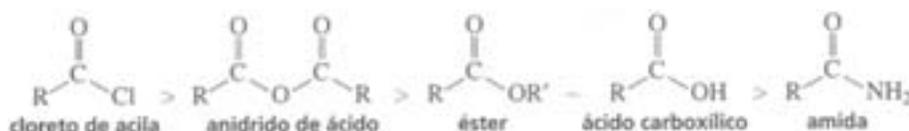
Segundo, quanto mais fraca for a basicidade de (Y), menor será sua contribuição na ressonância ao híbrido de ressonância com carga positiva em (Y); quanto menos estabilizado for o ácido carboxílico pela deslocização dos elétrons, mais reativo ele será.



formas na ressonância dos ácidos carboxílicos ou derivados dos ácidos carboxílicos

As reatividades relativas dos substratos seguem uma ordem: halogenetos de alcanoíla (acila), os mais reativos, seguidos pelos anidridos, depois dos ésteres e, por fim, as amidas, as menos reativas.

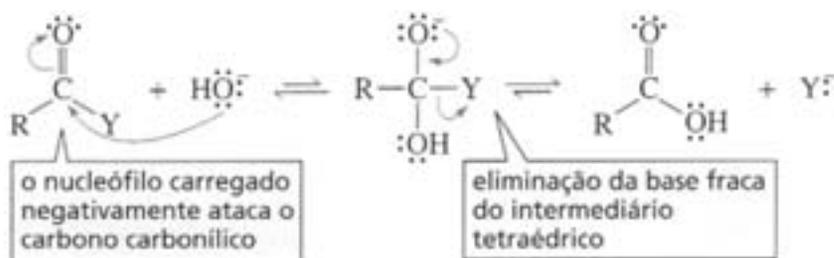
Reatividade relativa dos derivados de ácido carboxílico



REAÇÕES DOS HALETOS DE ACILA, ANIDRIDOS, AMIDAS, NITRILAS E CETENOS

MECANISMO GERAL PARA REAÇÕES NUCLEOFÍLICAS ACÍLICAS

Todos os derivados de ácido carboxílico sofrem reações de substituição nucleofílica acílica de acordo com o mesmo mecanismo. Se o nucleófilo for carregado negativamente, ele atacará o carbono carbonílico, formando um intermediário tetraédrico. Quando um intermediário tetraédrico se colapsa, a base mais fraca é eliminada.



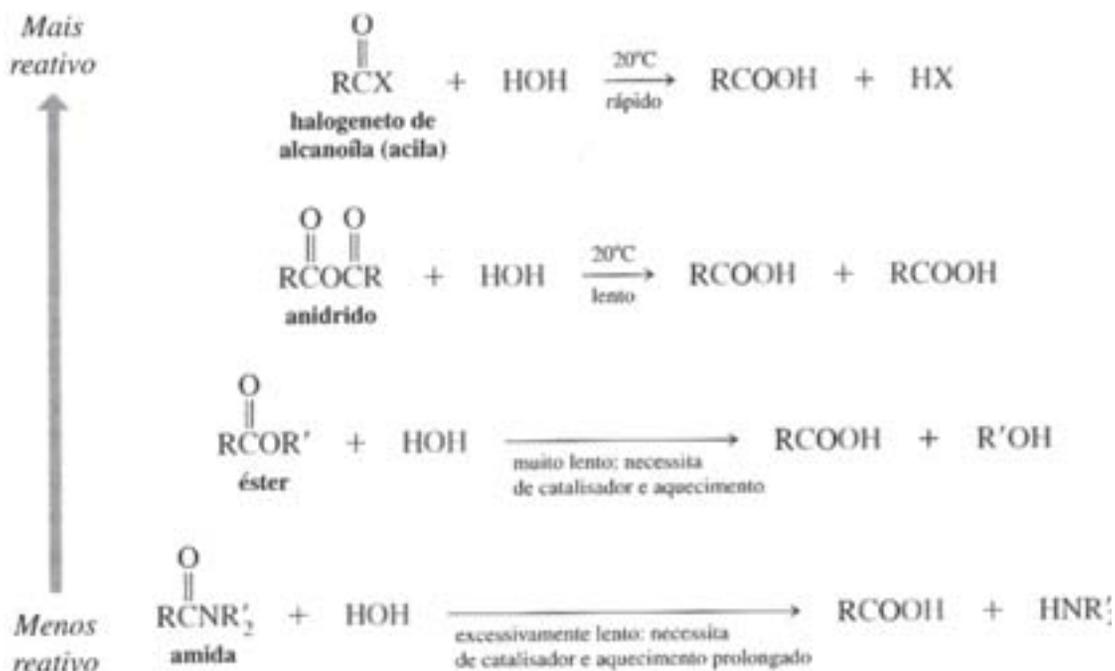
O intermediário tetraédrico elimina a base mais fraca

Se o nucleófilo for neutro, o mecanismo tem uma etapa adicional. Um próton se perde do intermediário tetraédrico formado na primeira etapa, resultando em um intermediário tetraédrico equivalente ao formado pelos nucleófilos carregados negativamente. Esse intermediário tetraédrico elimina das duas bases aquela que for mais fraca – o novo grupo adicionado após a perda de um próton ou o grupo que estava ligado ao grupo acila no reagente. (HB^+ representa algumas espécies em solução que são capazes de doar um próton, e :B representa algumas espécies em solução que são capazes de remover um próton).



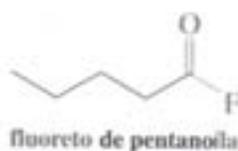
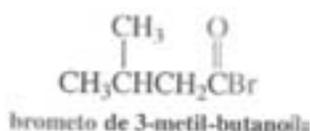
Os derivados de ácidos carboxílicos sofrem reações de substituição com nucleófilos como a água, os compostos organometálicos e os hidretos. A reação também é catalisada por ácidos ou bases.

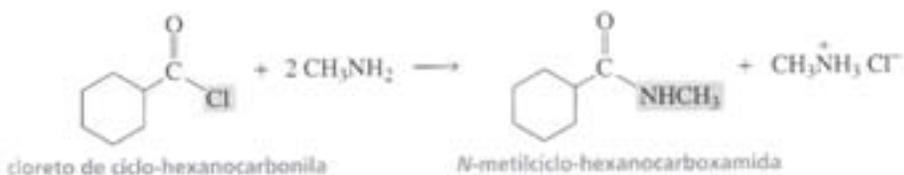
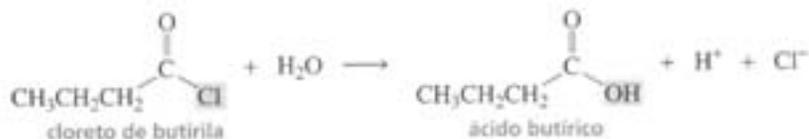
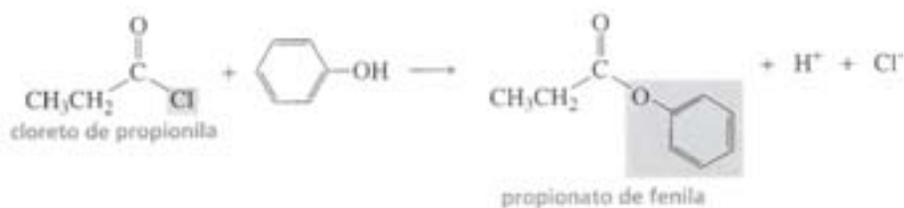
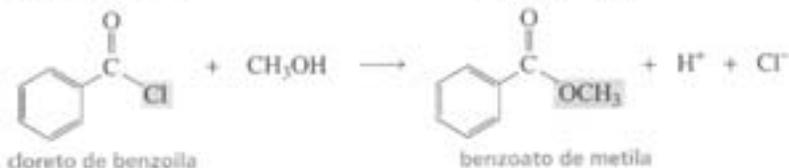
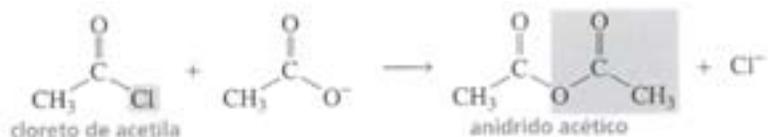
Reatividade relativa dos Derivados de Ácidos Carboxílicos em reações de Adição-Eliminação nucleofílica com água



REAÇÕES DOS HALETOS DE ACILA

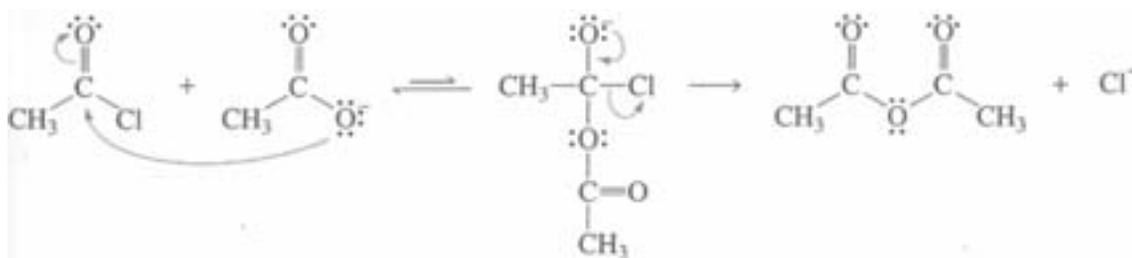
Haleto de acila reagem com íons carboxilatos para formar anidridos, com alcoóis para formar ésteres, com água para formar ácidos carboxílicos e com aminas para formar amidas, porque em cada caso o nucleófilo que se aproxima é uma base mais forte do que o íon haleto que sai (ver Tabela 2 da aula 3). Note que os dois, alcoóis e fenóis podem ser usados para preparar ésteres.





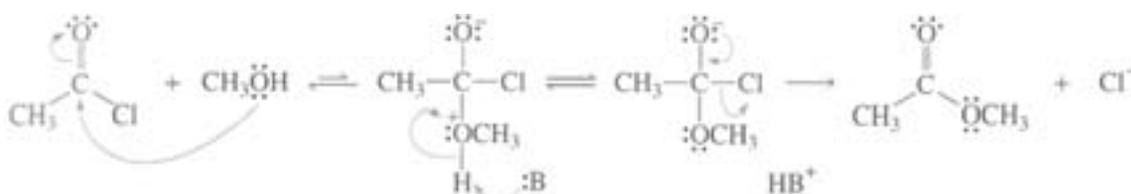
Todas as reações seguem um mecanismo geral apresentado na seção 5.1 desta aula. Na conversão de um cloreto de acila em um anidrido de ácido, o íon carboxilato nucleofílico ataca o carbono carbonílico do cloreto de acila. Como o intermediário tetraédrico resultante é instável, a ligação dupla é restabelecida imediatamente, eliminando o íon cloreto, que é uma base mais fraca do que o íon carboxilato. O produto final é um anidrido.

Mecanismo para a conversão de um cloreto de acila em um anidrido de ácido

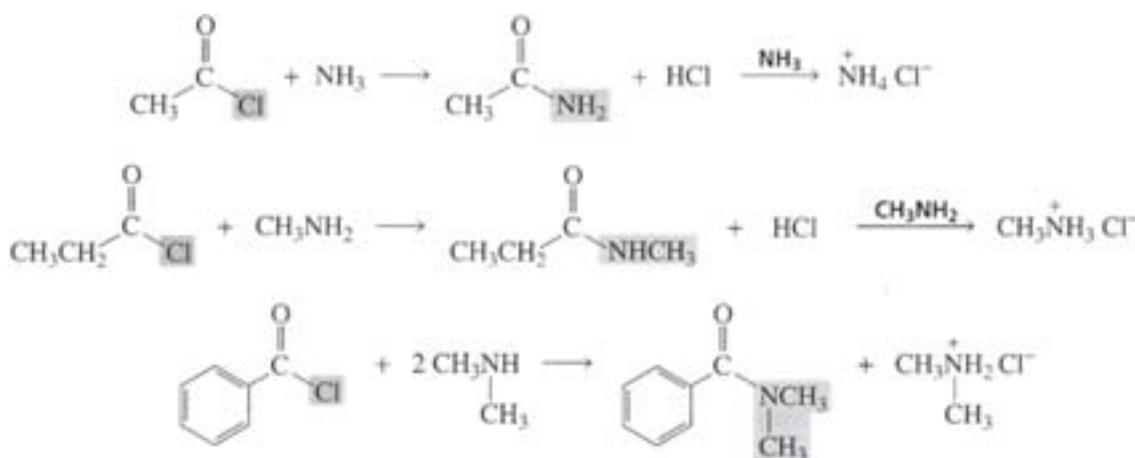


Na conversão de um cloreto de acila em um éster, o álcool nucleofílico ataca o carbono carbonílico do cloreto de acila. Como o grupo éter protonado é um ácido forte, o intermediário tetraédrico perde um próton. O íon cloreto é eliminado do intermediário tetraédrico protonado porque o íon cloreto é uma base mais fraca que o íon alcóxido.

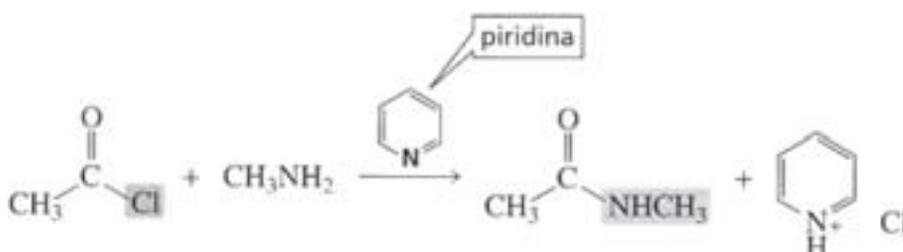
Mecanismo para a conversão de um cloreto de acila em um éster



A reação de um cloreto de acila com a amônia ou com amina primária ou secundária forma amida e HCl. O ácido gerado na reação protonará a amônia ou a amina que ainda não reagiu; uma vez que elas não são nucleofílicas, as aminas protonadas não podem reagir com o cloreto de acila. A reação, portanto, deve ser realizada com duas vezes mais amônia ou amina do que cloreto de acila para que haja amina suficiente para reagir com o haleto de acila.

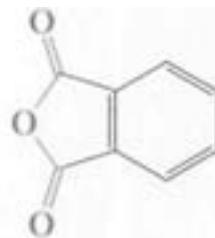


Como aminas terciárias não podem formar amidas, um equivalente de amina terciária tal como a trietilamina ou piridina pode ser utilizada no lugar do excesso de amina.

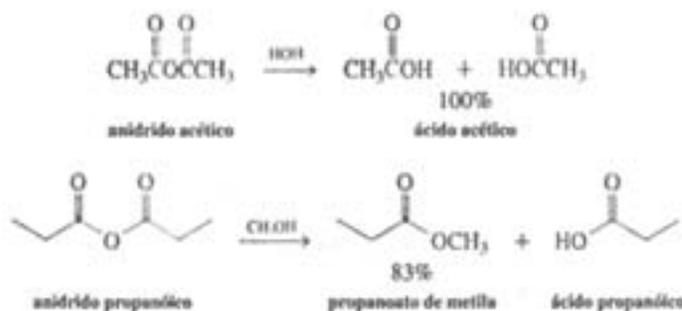
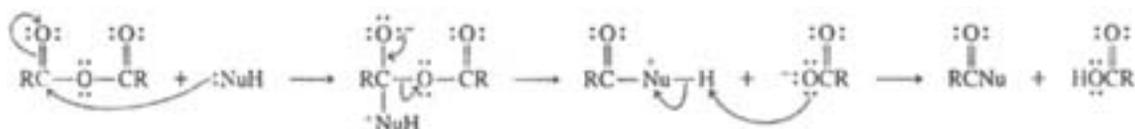


REAÇÕES DE ANIDRIDOS DE ÁCIDO

As reações de anidridos com nucleófilos, apesar de menos vigorosas, são análogas às que vimos com os haletos de acila. O grupo de saída é o íon carboxilato, no lugar do íon haleto.

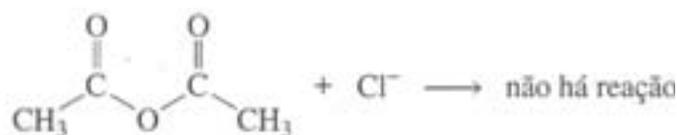


anidrido 1,2-benzenodicarboxílico (anidrido ftálico)

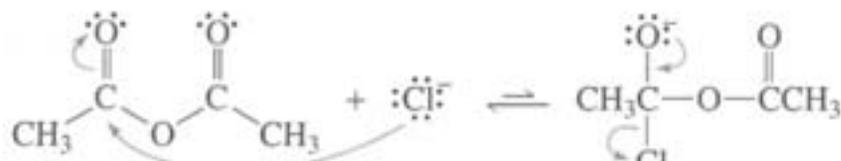


Apesar de a química de anidridos carboxílicos ser muito semelhante à dos haletos de acila, os anidridos têm algumas vantagens. Os haletos de acila são tão reativos que dificilmente podem ser estocados por muito tempo sem que ocorra hidrólise pela reação com a umidade do ar. Os anidridos reagem com os nucleófilos com mais dificuldade e são mais estáveis.

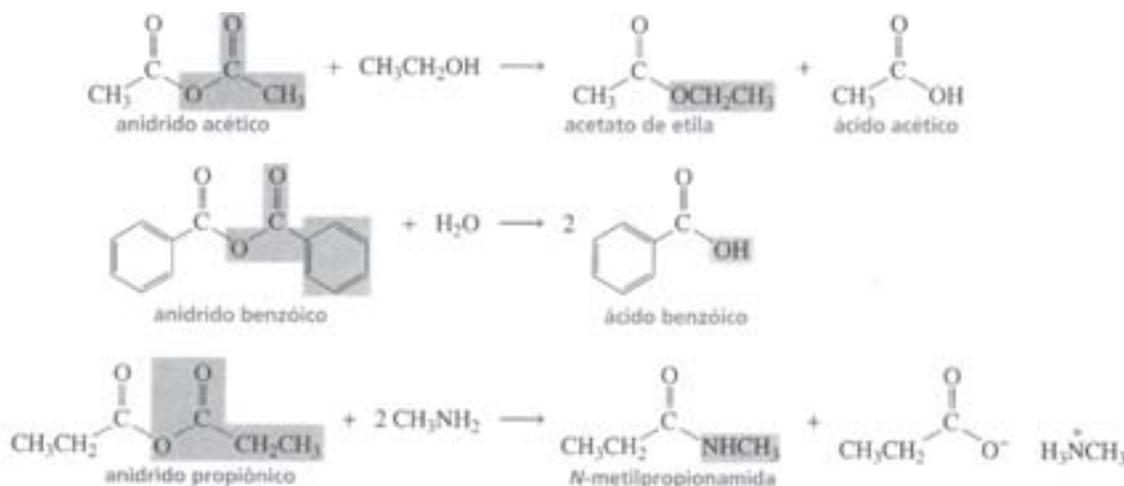
Os anidridos de ácido não reagem com cloreto de sódio ou brometo de sódio porque o íon haleto que entra é uma base mais fraca do que o íon carboxilato que sai.



Como o íon haleto recebido é a base mais fraca, ele será expulso do intermediário tetraédrico.

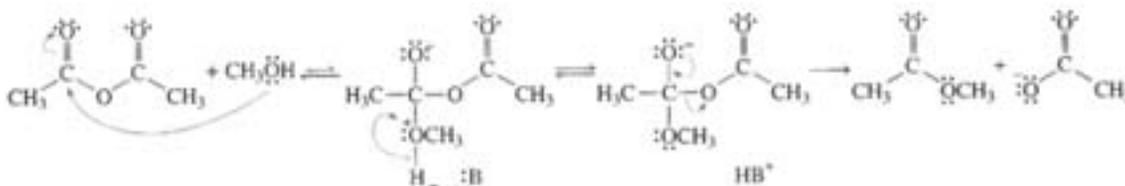


Um anidrido de ácido reage com um álcool para formar um éster e um ácido carboxílico, com água para formar dois equivalentes do ácido carboxílico e com uma amina para formar uma amida e um ácido carboxílico. Em cada caso, o nucleófilo que entra – após a perda do próton – é uma base mais forte do que um íon carboxilato que sai. Na reação de uma amina com anidrido, dois equivalente de amina ou um equivalente de amina mais um equivalente de uma amina terciária como a piridina devem ser usados de modo que quantidade suficiente de amina esteja presente para reagir com o próton produzido na reação.



Todas as reações seguem o mecanismo geral apresentado na seção 5.1 desta aula. Por exemplo compare o seguinte mecanismo para conversão de um anidrido de ácido em um éster com o mecanismo para a conversão de um cloreto de acila em um éster.

Mecanismo para conversão de um anidrido de ácido em um éster (e em um ácido carboxílico)



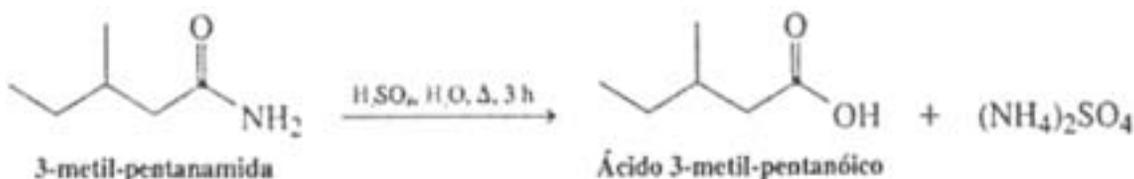
REAÇÕES DE AMIDAS

As amidas são derivadas dos ácidos carboxílicos menos reativos, em parte devido à forte estabilização dada pela deslocalização do par de elé-

trons livres. Como consequência, as reações de adição-eliminação requerem condições relativamente mais drásticas. A hidrólise a ácido carboxílico pelo mecanismo de adição-eliminação, por exemplo, ocorre somente com aquecimento prolongado em solução fortemente ácida ou básica. A hidrólise em meio ácido libera a amina na forma de sal de amônio.

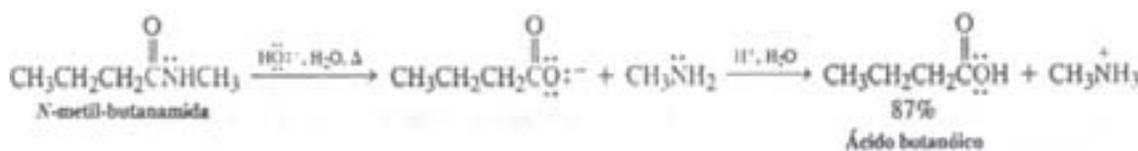


Hidrólise ácida de uma amida

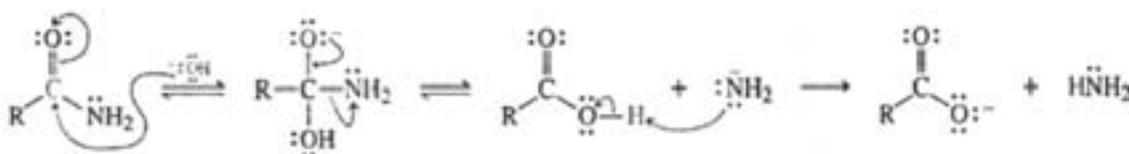


A hidrólise em meio básico dá o carboxilato e amina. O tratamento com ácido diluído produz o ácido carboxílico livre.

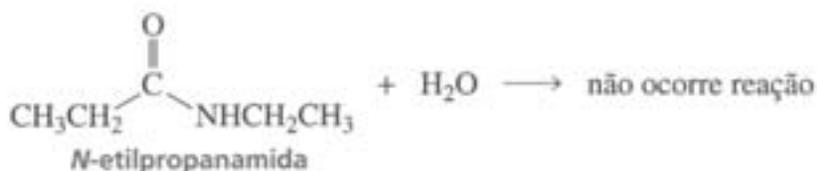
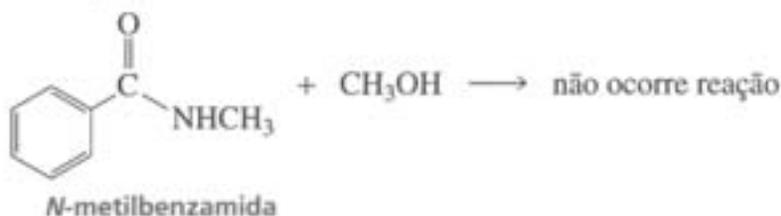
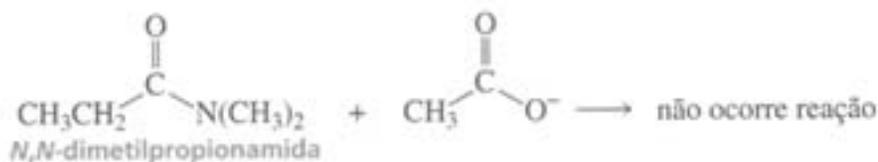
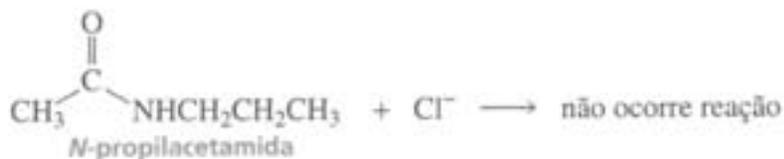
Hidrólise básica de uma amida



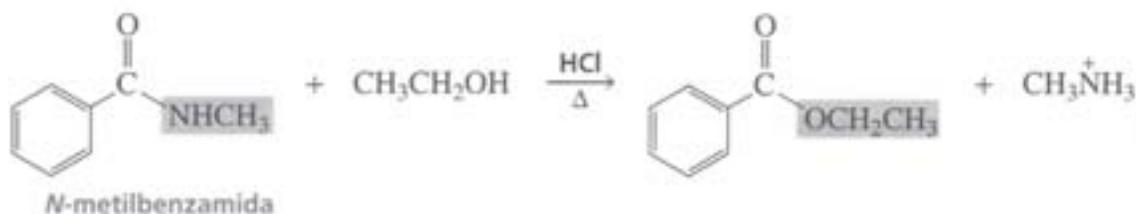
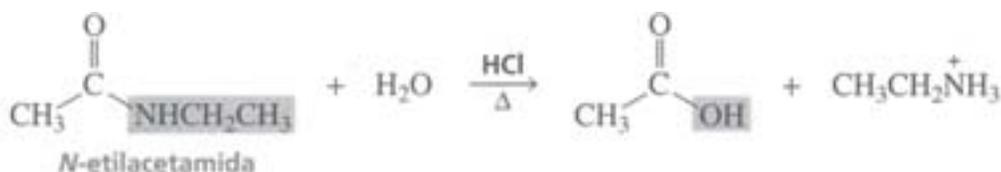
Mecanismo de hidrólise de amidas por base diluída



As amidas não reagem com íons haleto, íons carboxilatos, alcoóis ou água porque, em cada caso, o nucleófilo que se aproxima é uma base mais fraca do que o grupo de saída que é a amida (ver Tabela 2 da aula 3).



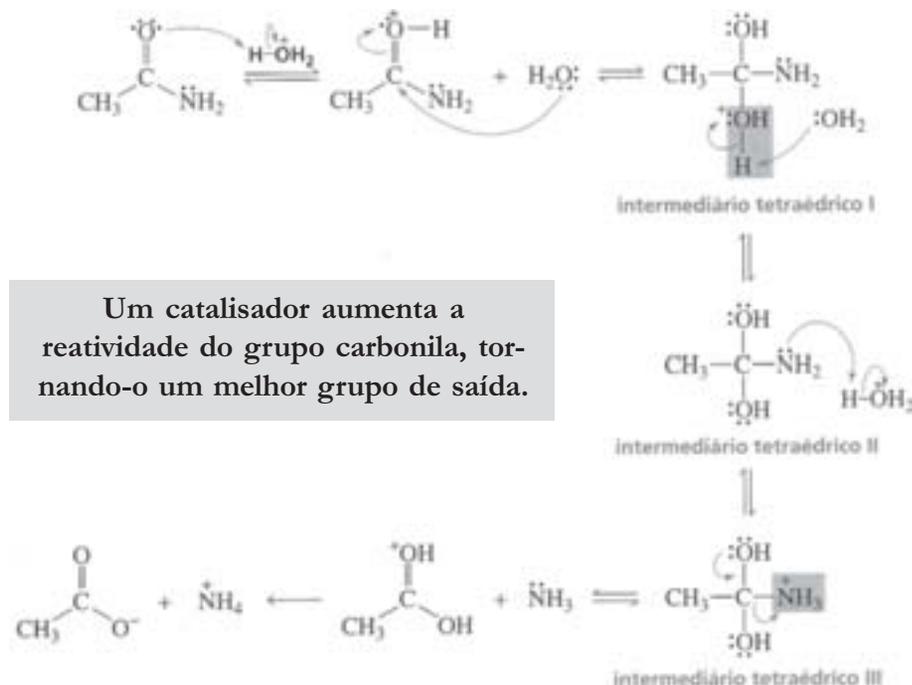
As amidas, no entanto, reagem com água e alcoóis se a mistura reacional for aquecida na presença de ácidos.



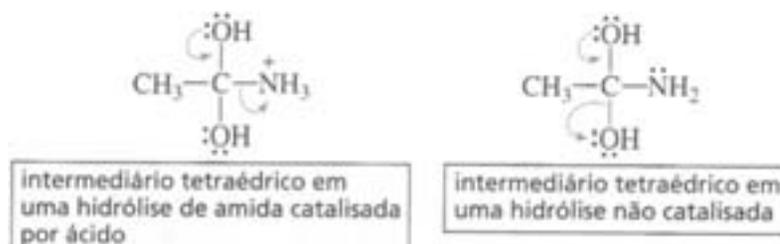
Quando uma amida é hidrolisada sob condições ácidas, o prótona o oxigênio carbonílico aumentando a suscetibilidade do carbono carbonílico a ataques nucleofílicos. O ataque nucleofílico pela água no carbono carbonílico leva ao intermediário tetraédrico I, o qual está em equilíbrio com a forma não protonada, intermediário tetraédrico II. A reprotonação pode ocorrer tanto no oxigênio, para restaurar o intermediário tetraédrico I, quanto

no nitrogênio, para formar o intermediário tetraédrico III. A protonação no nitrogênio é favorecida porque o grupo NH_2 é uma base mais forte do que o grupo OH . Dos dois possíveis grupos de saída no intermediário tetraédrico III (HO^- e NH_3), NH_3 é uma base mais fraca, portanto ele é eliminado, sendo formado o ácido carboxílico como produto final. Uma vez que a reação é realizada em solução ácida, NH_3 será protonado após sua saída do intermediário tetraédrico. Esse fato previne a ocorrência da reação reversa.

Mecanismo para a hidrólise de uma amida catalisada por ácido



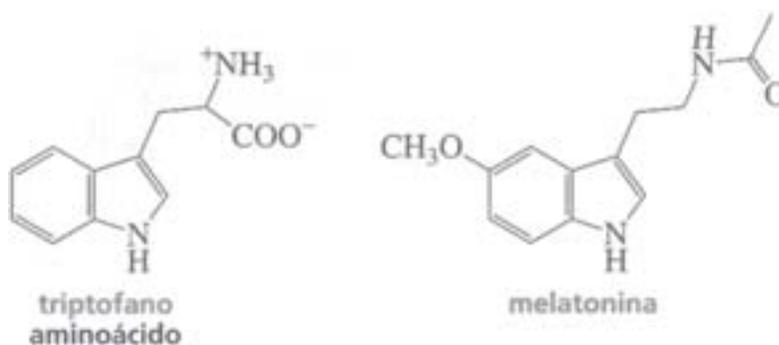
Podemos analisar os motivos pelos quais uma amida não se hidrolisa sem um catalisador. Em uma reação sem catalisador, a amida não é protonada. Portanto, a água, um nucleófilo muito fraco, deve atacar uma amida neutra que é muito menos suscetível a ataques nucleofílicos do que uma amida protonada pode ser. Além disso, o grupo NH_2 do intermediário tetraédrico não está protonado na reação não catalisada. Portanto, HO^- é o grupo eliminado do intermediário tetraédrico – porque HO^- é uma base mais fraca do que NH_2^- , o que restaura a amida.



Uma amida reage com um álcool na presença de ácido pela mesma razão que reage com água na presença de ácido.

DESTAQUE QUÍMICO I: PÍLULA NATURAL DO SONO

A melatonina, uma amida de ocorrência natural, é um hormônio sintetizado a partir do aminoácido triptofano pela glândula pineal. A melatonina regula o relógio biológico que comanda, por exemplo, o ciclo do sono, a temperatura do corpo e a produção de hormônios.



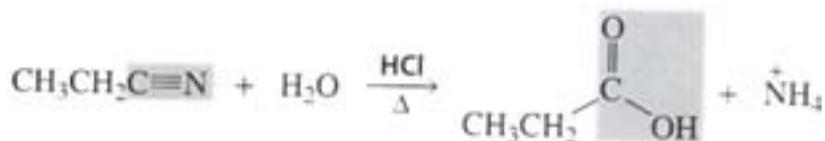
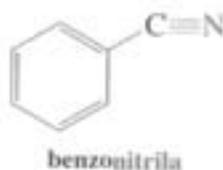
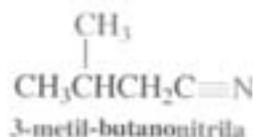
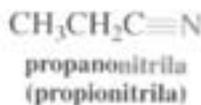
O nível de melatonina vai aumentando do período da manhã até a noite e diminui até o amanhecer. As pessoas com alto nível de melatonina dormem mais e profundamente do que as pessoas que têm níveis mais baixos. A concentração do hormônio no sangue varia com a idade – crianças com seis anos de idade apresentam um a concentração cinco vezes maior desse hormônio do que as pessoas com oitenta anos – e essa é uma das razões para explicar por que os mais jovens têm menos problemas com o sono do que os mais velhos. Os suplementos de melatonina são usados para tratar a insônia, o cansaço em virtude do fuso horário e a desordem afetiva sazonal.

REAÇÕES DE NITRILAS (ALCANONITRILAS)

As nitrilas, RCa''N , também são consideradas derivados de ácidos carboxílicos, porque o carbono insaturado da nitrila está no mesmo estado de oxidação do carbono do grupo carbóxi e porque as nitrilas se convertem facilmente em outros derivados de ácidos carboxílicos.

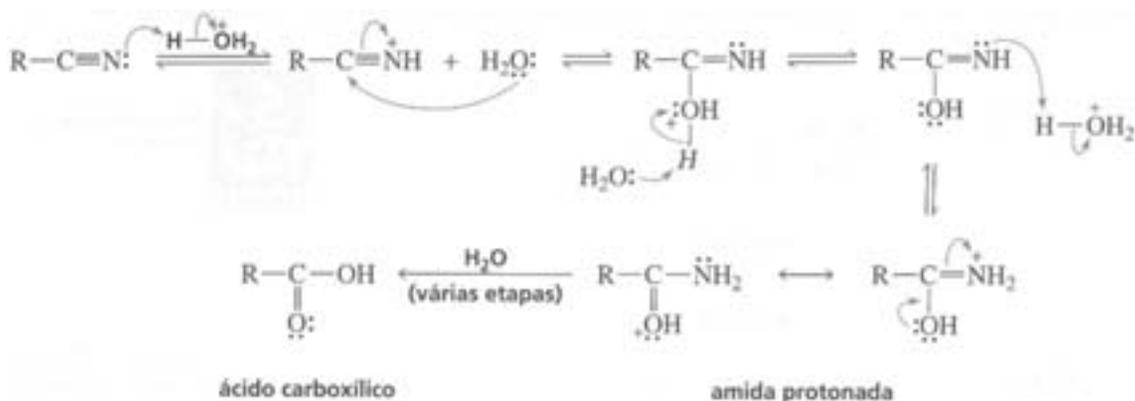
As nitrilas são tão difíceis de hidrolisar quanto às amidas.

As nitrilas são hidrolisadas lentamente a ácidos carboxílicos quando aquecidas com água e um ácido.



Na primeira etapa da hidrólise catalisada por ácido de uma nitrila, o ácido protona o nitrogênio do grupo ciano, fazendo a água atacar mais facilmente o carbono do grupo ciano na etapa seguinte. O ataque da água no grupo ciano é análogo ao ataque ao grupo carbonila pela água. Como o nitrogênio é uma base mais forte do que o oxigênio, o oxigênio perde um próton e o nitrogênio ganha um próton resultando em um produto que é uma amida protonada (cujas duas formas de ressonância são mostradas). A amida é hidrolisada imediatamente a ácido carboxílico – porque uma amida é mais fácil de hidrolisar do que uma nitrila – seguindo um mecanismo catalisado por ácido.

Mecanismo para hidrólise de nitrila catalisada por ácido



Sabendo-se que as nitrilas podem ser preparadas a partir de uma reação de um haleto de alquila com um íon cianeto, você agora sabe como converter um haleto de alquila em um ácido carboxílico. Observe que o ácido carboxílico tem um carbono a mais que o haleto de alquila.



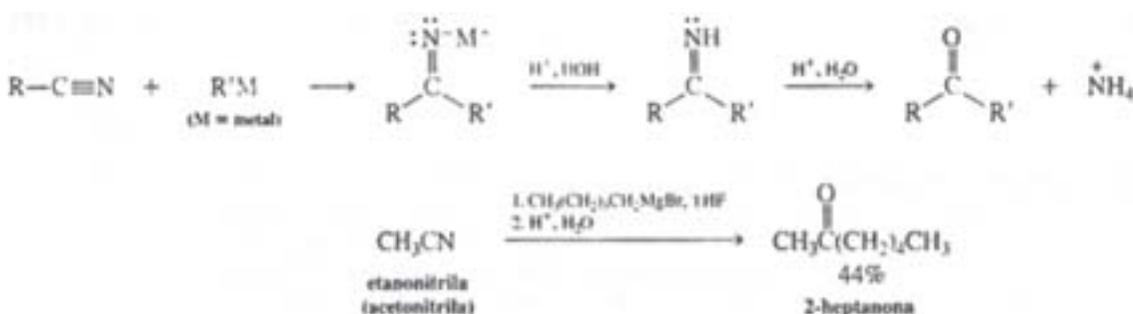
ATIVIDADES

De acordo com a reação comentada acima, mostre o mecanismo para esta conversão.

Os reagentes organometálicos atacam as nitrilas para formar cetonas, os nucleófilos fortes, como os reagentes organometálicos, por exemplo, adicionam-se as nitrilas para originar sais aniônicos de imina. O tratamento posterior com ácido diluído leva à imina neutra, que rapidamente se hidrolisa a cetona.

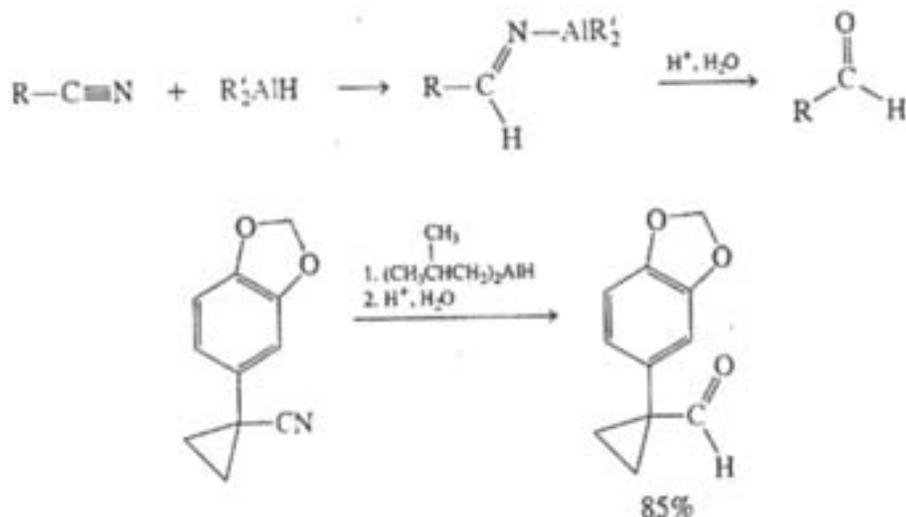


Síntese de cetonas a partir de nitrilas

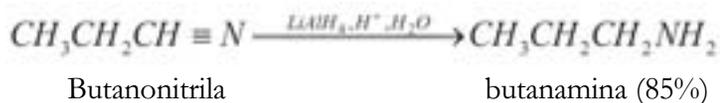


A redução das nitrilas com hidretos propicia a formação aldeídos e aminas, assim, semelhante às reações de éster e amidas, o hidreto de bis(2-etil-propil)-alumínio se adiciona somente uma vez à nitrila para dar um derivado de imina, cuja hidrólise produz um aldeído.

Síntese de aldeídos a partir de nitrilas



O tratamento das nitrilas com doadores de hidreto, que são fortes redutores, resulta na adição de dois hidretos para dar uma amina após o tratamento com água. O melhor reagente para este propósito é o hidreto de alumínio e lítio.

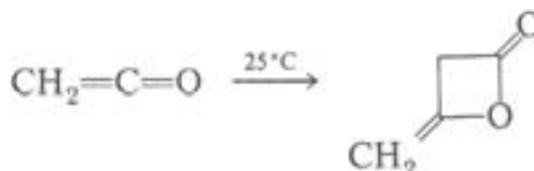


REAÇÕES COM CETENOS

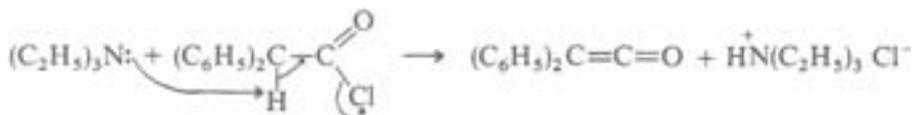
Um anidrido deriva-se de duas moléculas de ácido, por perda de uma molécula de água. Um *ceteno*, o mais reativo dos derivados de ácido, deriva-se formalmente da perda de uma molécula de água e de uma molécula de ácido.



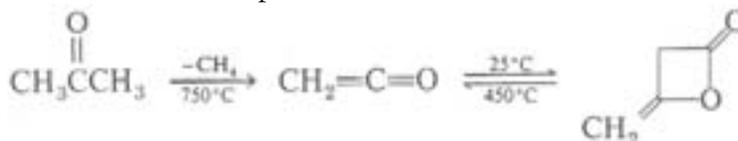
Os cetenos são compostos muito reativos e, por isso, são fabricados e usados imediatamente. Em repouso, mesmo por pouco tempo, eles reagem formando dímeros.



Uma síntese geral de cetenos consiste em fazer-se com que uma amina terciária, geralmente trietilamina, reaja com um cloreto de ácido contendo pelo menos um hidrogênio no carbono α .



O ceteno é geralmente preparado em laboratório pela pirólise da acetona. O dímero do ceteno pirolisado fornece também um monômero.



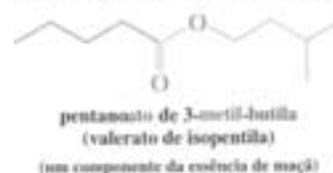
Os cetenos reagem com os ácidos carboxílicos, alcoóis e aminas, formando anidridos, ésteres e amidas, respectivamente.



REAÇÃO DE ADIÇÃO-ELIMINAÇÃO DE ÉSTERES

As propriedades químicas dos ésteres são típicas das carbonilas, mas a reatividade é reduzida em relação aos halogenetos de alcanoíla e aos anidridos. Eles estão espalhados na natureza, contribuindo principalmente para o sabor e o aroma agradável de muitas flores e frutas.

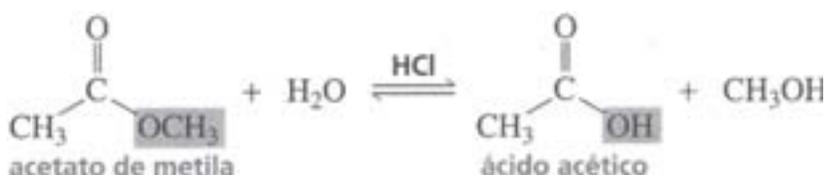
Éster não reage com íons de haleto ou íons carboxilato porque esses nucleófilos são bases muito mais fracas do que o grupo de saída RO^- do éster.



HIDRÓLISE

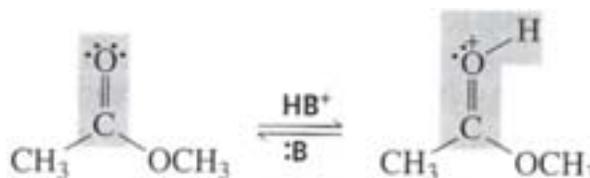
Um éster reage com água para formar um ácido carboxílico e um álcool. Esse é um exemplo de uma reação de hidrólise.

Reação de hidrólise



HIDRÓLISE DE ÉSTER CATALISADA POR ÁCIDO

A primeira etapa do mecanismo para hidrólise de um éster catalisada por ácido é a protonação do oxigênio carbonílico pelo ácido. Vale ressaltar que HB^+ representa alguma espécie na solução que é capaz de doar um próton, e $:\text{B}$ representa alguma espécie na solução que é capaz de remover um próton.



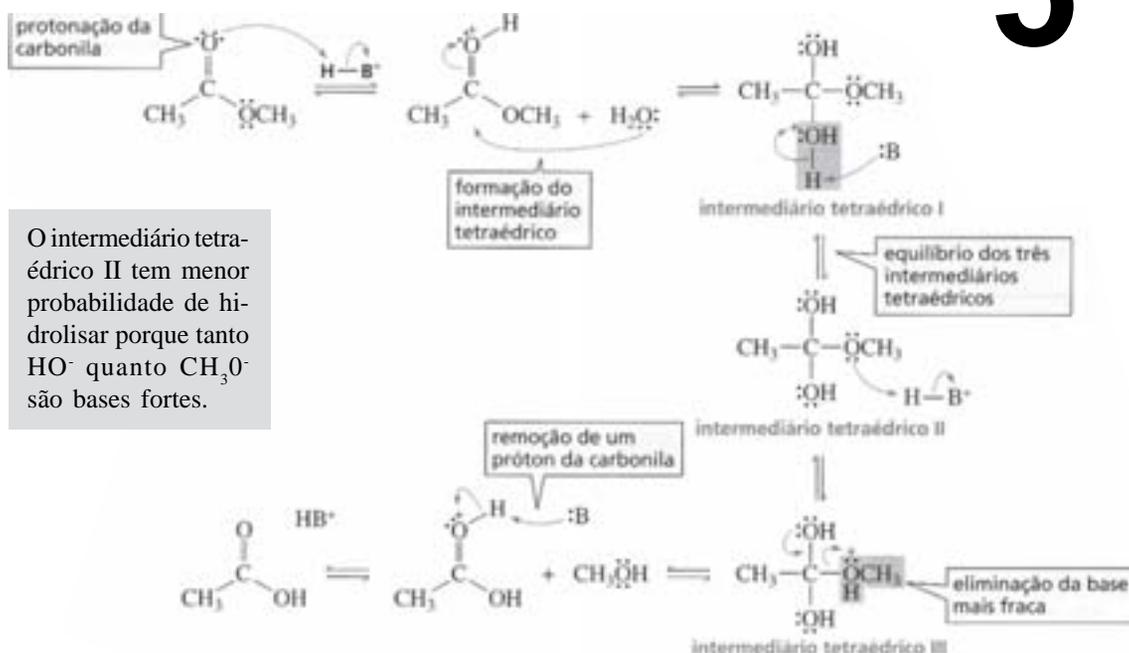
O oxigênio carbonílico é protonado porque é o átomo com maior densidade eletrônica como mostrado pelas formas de ressonâncias.



Na segunda etapa do mecanismo, o nucleófilo – água – ataca o grupo carbonílico protonado. O intermediário protonado resultante (intermediário tetraédrico I) está em equilíbrio com a forma não protonada (intermediário tetraédrico II). Tanto o grupo OH ou OR do intermediário tetraédrico II (no caso, $\text{OR}=\text{OCH}_3$) pode ser protonado. Como os grupos OH e OR têm as mesmas basicidade, os dois intermediário tetraédrico I (OH é protonado) e o intermediário tetraédrico III (OR é protonado) são formados. Quando o intermediário tetraédrico I colapsa, é eliminada água preferencialmente a CH_3O^- porque a água é uma base mais fraca, de modo a reformar o éster. Quando o intermediário tetraédrico III colapsa, CH_3OH é eliminado mais facilmente que OH^- porque CH_3OH é uma base mais fraca, formando, assim, o ácido carboxílico.

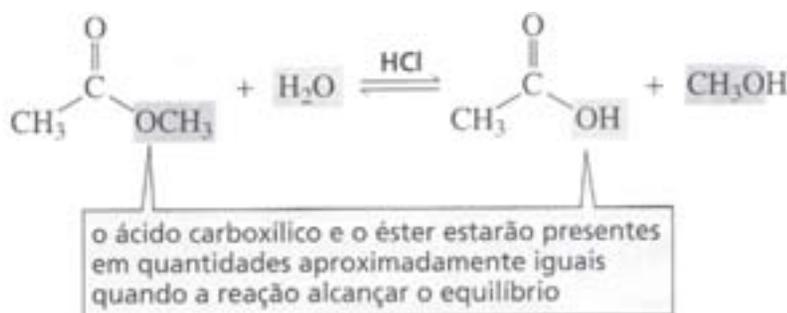
MECANISMO PARA HIDRÓLISE DE ÉSTERES CATALISA POR ÁCIDO

O intermediário tetraédrico II tem menor probabilidade de hidrolisar porque tanto HO^- quanto CH_3O^- são bases fortes.

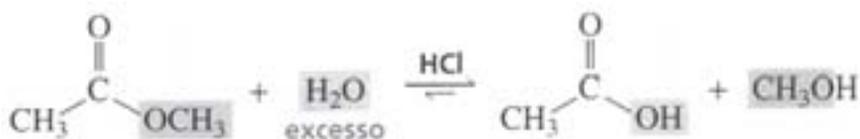


O intermediário tetraédrico II tem menor probabilidade de hidrolisar porque tanto HO⁻ quanto CH₃O⁻ são bases fortes.

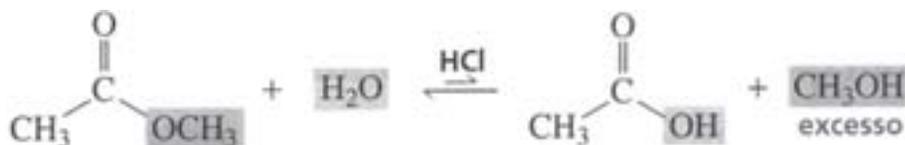
Todavia, como H₂O e CH₃OH têm aproximadamente a mesma basicidade, será possível que tanto o intermediário tetraédrico I colapsa para formar o éster quanto o intermediário tetraédrico III colapsa para formar o ácido carboxílico. Conseqüentemente, quando a reação atingir o equilíbrio, o éster e o ácido carboxílico estarão presentes em quantidades equivalentes.



O excesso de água forçará o equilíbrio para direita ou, se o ponto de ebulição do álcool produzido for significativamente menor do que o ponto de ebulição dos outros componentes da reação, a reação pode ser direcionada para direita destilando-se o álcool produzido quando for formado.



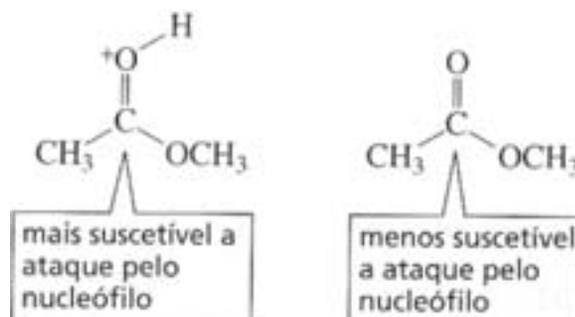
O mecanismo para a reação catalisada por ácido do ácido carboxílico e um álcool para formar um éster e água é exatamente o mecanismo no sentido contrário para a hidrólise catalisada por ácido de um éster para formar um ácido carboxílico e um álcool. Se o éster for o produto desejado, a reação deve ser realizada em condições que direcione o equilíbrio para a esquerda – usando excesso de álcool ou removendo água quando formada.



Ainda não vimos como um ácido aumenta a velocidade de hidrólise de um éster, ou seja, o ácido é o catalisador. Para um catalisador aumentar a velocidade de uma reação, ele deve aumentar a velocidade da etapa mais lenta da reação. Quatro das seis etapas no mecanismo para hidrólise do éster catalisado por ácido são etapas de transferência de prótons. Assim, existem duas etapas relativamente mais lentas no mecanismo: formação do intermediário tetraédrico e colapso do intermediário tetraédrico. O ácido aumenta a velocidade de ambas as etapas.

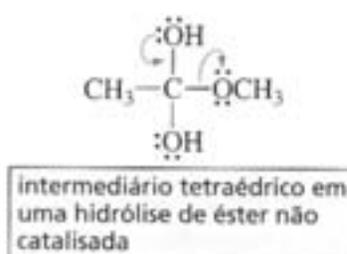
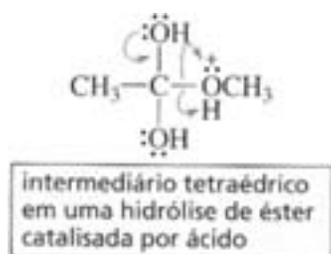
O aumento da velocidade de formação do intermediário tetraédrico com o ácido é dada pela protonação do oxigênio da carbonila, os grupos carbonílicos protonados são mais suscetíveis a eles do que os grupos carbonílicos não protonados porque o oxigênio carregado positivamente é mais retirador de elétrons do que um oxigênio neutro. Uma vez que o oxigênio aumenta a retirada de elétrons, aumenta a deficiência de elétrons do carbono carbonílico, o qual aumenta sua atração por nucleófilos.

Protonação do oxigênio carbonílico aumenta a suscetibilidade do carbono carbonílico a ataques nucleofílicos



O ácido aumenta a velocidade do colapso do intermediário tetraédrico pela diminuição da basicidade do grupo de saída, o que o torna mais fácil de ser eliminado. Na hidrólise do éster catalisada por ácido, o grupo

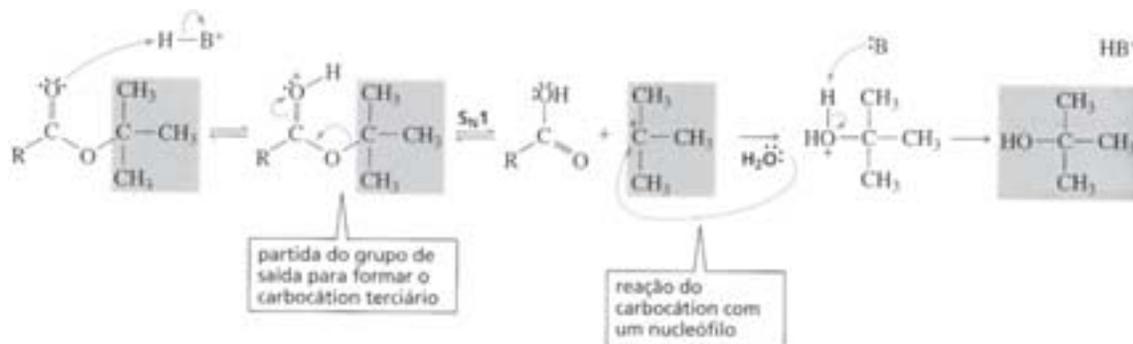
de saída é ROH, uma base mais fraca do que o grupo de saída (RO⁻) em uma reação não catalisada.



O catalisador ácido aumenta a eletrofilicidade do átomo de carbono da carbonila e diminui a basicidade do grupo de saída

HIDRÓLISE DE ÉSTER CATALISADA POR ÁCIDO

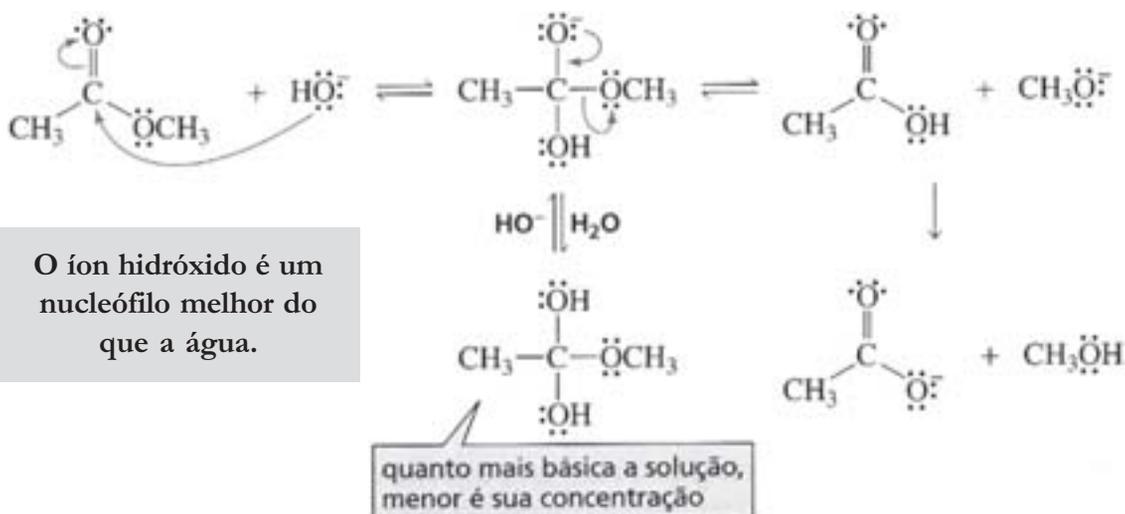
Os ésteres com grupos alquílicos terciários sofrem hidrólises muito mais rapidamente do que outros ésteres porque se hidrolisam por um mecanismo completamente diferente – que não envolve a formação de um intermediário tetraédrico. A hidrólise de um éster com um grupo alquílico terciário é uma reação S_N1 porque no momento em que o ácido carboxílico sai, deixa para trás um carbocátion terciário relativamente estável.



HIDRÓLISE DE ÉSTER PROMOVIDA ELO ÍON HIDRÓXIDO

O íon hidróxido aumenta a velocidade da formação de intermediário tetraédrico porque HO⁻ é um nucleófilo melhor do que H₂O, assim HO⁻ ataca mais rapidamente o carbono carbonílico. O íon hidróxido aumenta a velocidade de colapso do intermediário tetraédrico porque uma pequena fração do intermediário tetraédrico carregado negativamente se torna protonada em solução básica. Um oxigênio

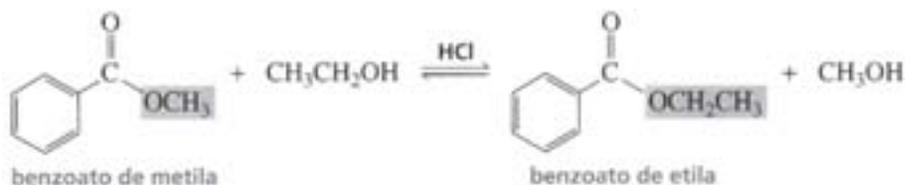
carregado negativamente pode eliminar mais facilmente o grupo de saída muito básico (RO^-) porque o oxigênio não desenvolve uma carga parcial positiva no estado de transição.



TRANSESTERIFICAÇÃO OU ALCOÓLISE

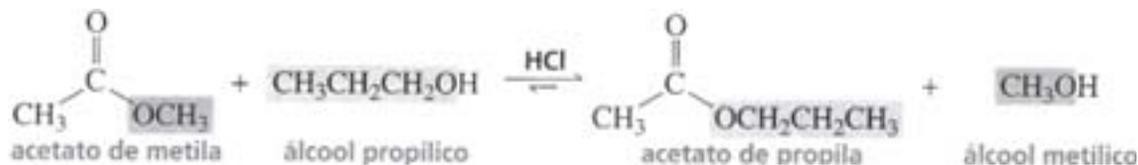
A reação de transesterificação também chamada de alcoólise é uma reação em que um éster em contato com um álcool forma um novo éster e álcool, ou seja, um éster é convertido em outro éster. Estas reações são muito lentas porque a água e os nucleófilos fracos, e ésteres têm grupos de saída muito básicos, portanto são sempre catalisadas quando realizadas em laboratório. A velocidade de hidrólise pode ser aumentada pelo íon hidróxido e a velocidade da alcoólise pode ser aumentada pela base conjugada RO^- do reagente álcool.

Reação de transesterificação ou alcoólise



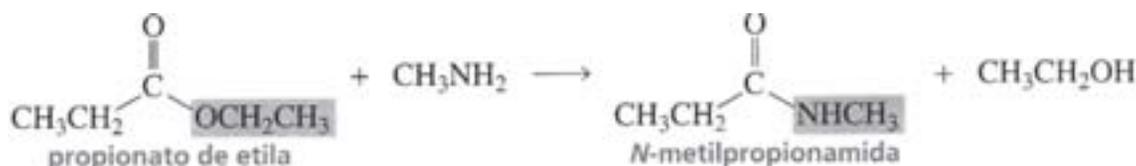
O mecanismo para a transesterificação é idêntico ao mecanismo para a hidrólise de éster, a menos que o nucleófilo seja ROH em invés H_2O . Tal qual em uma hidrólise, o grupo de saída no intermediário tetraédrico formado na transesterificação tem aproximadamente a mesma basicida-

de. Conseqüentemente, o excesso do reagente álcool deve ser usado para produzir quantidade maior do produto desejado.

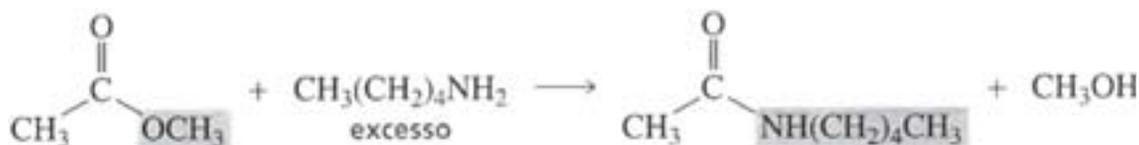


AMINÓLISE

É uma reação com uma amina para formar amidas. Esta reação requer apenas um equivalente de amina, ao contrário de uma aminólise de um cloreto de acila ou de um anidrido de ácido que requerem dois equivalentes. Isso ocorre porque o grupo de saída de um éster (RO⁻) é mais básico do que a amina, portanto o íon hidróxido – assim com a amina que não reagiu – reage com o próton gerado na reação.



A reação de um éster com uma amina não é tão lenta quanto uma reação de um éster com água e um álcool, porque uma amina é um nucleófilo melhor. Isso é bom, porque a velocidade de reação de um éster com uma amina não pode ser aumentada pelo ácido ou pelo HO⁻ ou RO⁻. A aminólise de um éster pode ser concluída usando-se um excesso de amina ou pela destilação do álcool formado.

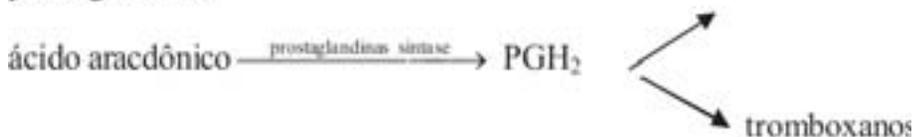


DESTAQUE QUÍMICO II: ASPIRINA

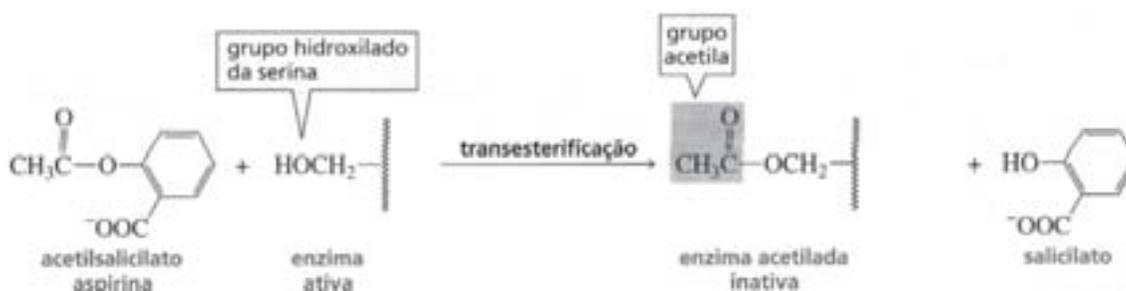
A reação de transesterificação que bloqueia a síntese de prostaglandinas é responsável pela atividade da aspirina como agente antiinflamatório. As prostaglandinas apresentam diversas funções biológicas e uma delas é estimular a inflamação. A enzima prostaglandinas síntese catalisa

a conversão do ácido aracdônico em PGH_2 , um precursor de prostaglandinas e dos correspondentes tromboxanos.

prostaglandinas



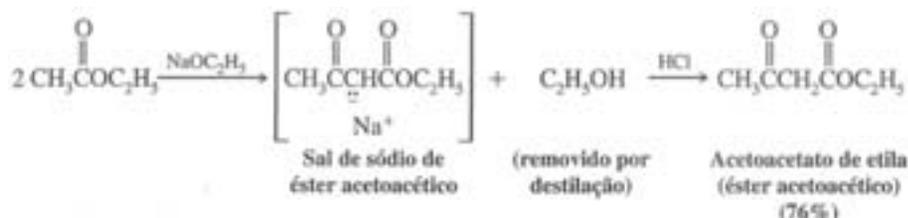
As prostaglandinas síntase são compostos de duas enzimas uma delas - ciclooxygenase – tem um grupo CH_2OH (chamado grupo hidroxilado da serina porque faz parte do aminoácido chamado serina) que é necessário para a atividade da enzima. O grupo CH_2OH reage com a aspirina (ácido acetilsalicílico) em uma reação de transesterificação e ela se torna acetilada. Esse fato causa a inativação da enzima. A prostaglandina, portanto, não pode ser sintetizada, e a inflamação cessa.



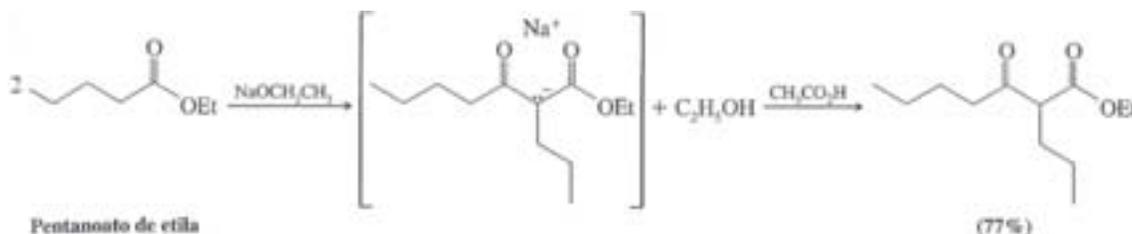
Os tromboxanos estimulam a agregação plaquetária. Como a aspirina inibe a formação da PGH_2 , inibi a produção de tromboxano e, portanto, a agregação plaquetária. Presumivelmente, essa é a razão porque foi relatado que baixos níveis de aspirina reduzem a incidência de derrames e ataques cardíacos, que são resultados da formação de coágulos sanguíneos. Em virtude da atividade da aspirina como anticoagulante, os médicos pedem a pacientes que vão se submeter a cirurgias que não há utilize alguns dias antes da operação.

CONDENSAÇÃO DE CLAISEN

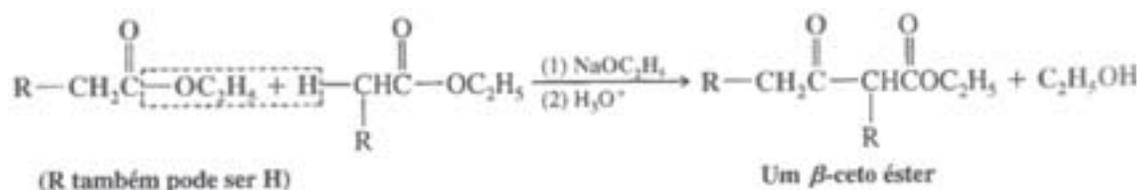
Quando o acetato de etila reage com o e tóxido de sódio, ele sofre uma reação de condensação. Após a acidificação, o produto é um â-cetoéster, o aceto acetato de atila (normalmente chamado de éster acetoacético).



As condensações desse tipo ocorrem com muitos outros ésteres e são conhecidas geralmente como condensações de **Claisen**. Da mesma forma que as condensações aldólicas, as condensações de Claisen envolvem o carbono α de uma molécula e o grupo carbonila de outra. O pentanoato de etila, por exemplo, reage com o etóxido de sódio para fornecer o β -cetoéster que se segue.



Ao observarmos criteriosamente esta reação podemos perceber que ambas as reações envolvem uma condensação na qual um éster perde um hidrogênio α e o outro perde um íon etóxido:



Podemos entender como isso acontece se examinarmos o mecanismo de reação em detalhes. Ao fazermos isso, veremos que o mecanismo da condensação de Claisen é um exemplo clássico de adição nucleofílica-eliminação em um grupo carbonila.

Mecanismo da condensação de Claisen

Etapa 1:



Uma base alcóxido remove um próton α do éster, gerando um ânion enolato nucleofílico. (A base alcóxido utilizada para formar o enolato deve ter o mesmo grupo alquila que o éster, por exemplo, etóxido para um éster dietila; caso contrário, pode ocorrer a transesterificação). Apesar de os prótons α de um éster não serem tão ácidos como aqueles dos

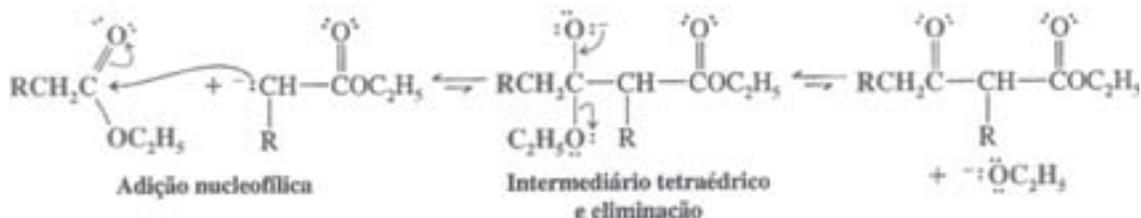


Ludwig Claisen

Químico alemão (1851- 1930), *PhD* pela universidade de Berlim em síntese de reações de condensação envolvendo aldeídos, cetonas e ésteres, utilizou ainda o tautomerismo e reações de rearranjo químico.

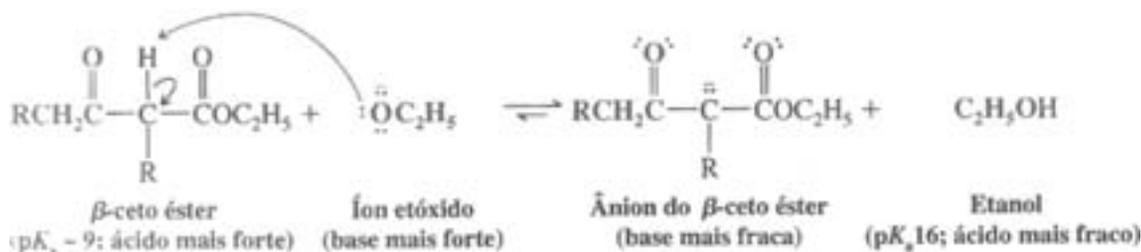
aldeídos e cetonas, o ânion enolato resultante é estabilizado por ressonância de uma maneira similar.

Etapa 2:



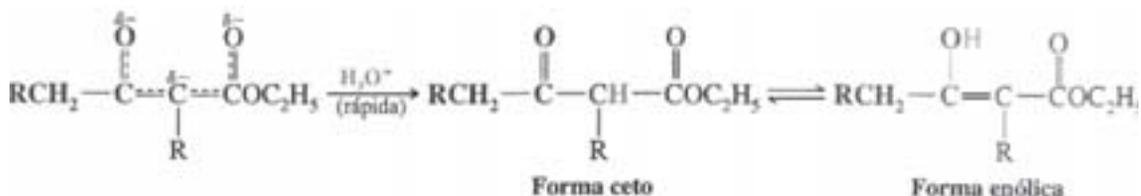
O ânion enolato ataca o carbono da carbonila da outra molécula de éster, formando um intermediário tetraédrico. O intermediário tetraédrico expelle um ânionalcóxido resultando na substituição do alcóxido pelo grupo derivado do enolato. O resultado líquido é a adição nucleofílica – eliminação no grupo carbonila do éster. Entretanto, o equilíbrio global para o processo é desfavorável até aqui, mas é dirigido no sentido do grupo final através da remoção do hidrogênio á ácido do novo sistema â-dicarbonílico.

Etapa 3:



O ânion alcóxido remove um próton á do produto de condensação recém-formado, resultando em um ânion â-cetoésterestabilizado por ressonância. Essa etapa é altamente favorável e alavanca o equilíbrio global no sentido da formação do produto. O produto lateral de álcool (etanol, neste caso) pode ser destilado da mistura da reação à medida que ele se forma conseqüentemente dirigindo o equilíbrio ainda mãos no sentido do produto desejado.

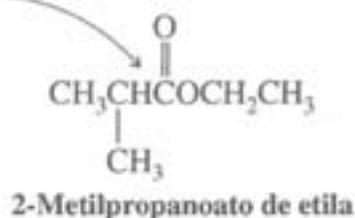
Etapa 4:



A adição de ácido suprime a reação através da neutralização da base e da protonação do produto da condensação de Claisen. O produto β -cetoéster existe como uma mistura em equilíbrio das suas formas ceto e enólica.

Os ésteres que tem apenas um hidrogênio α não sofrem a condensação de Claisen normal. Um exemplo de um éster que não reage em uma condensação de Claisen normal é o 2-metilpropanoato de etila.

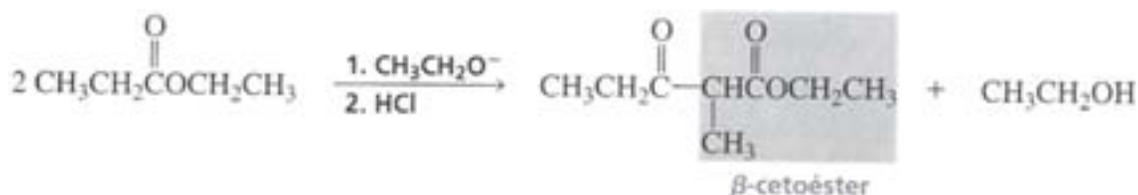
Apenas um hidrogênio α



Esse éster não sofre uma condensação de Claisen

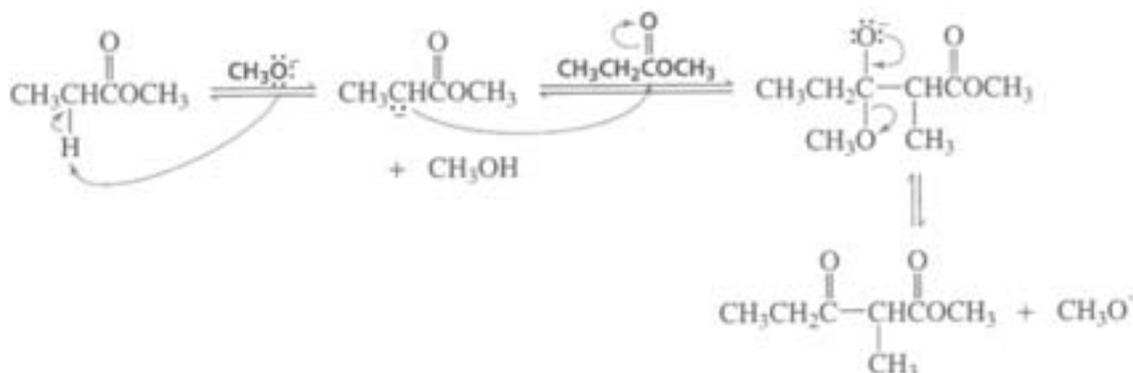
Um éster com apenas um hidrogênio α não terá um hidrogênio ácido quando a etapa três for atingida, isto porque esta etapa fornece o equilíbrio favorável que assegura o sucesso da reação.

Vamos observar o exemplo a seguir:



Semelhante a uma adição aldólica na condensação de Claisen a substância carbonilada é convertida em um enolato quando um hidrogênio α é removido por uma base forte, o enolato ataca o carbono carbonílico de uma segunda molécula do éster, sendo assim o reagente não será modificado se a base agir como um nucleófilo e atacar o grupo carbonílico.

Mecanismo para a condensação de Claisen



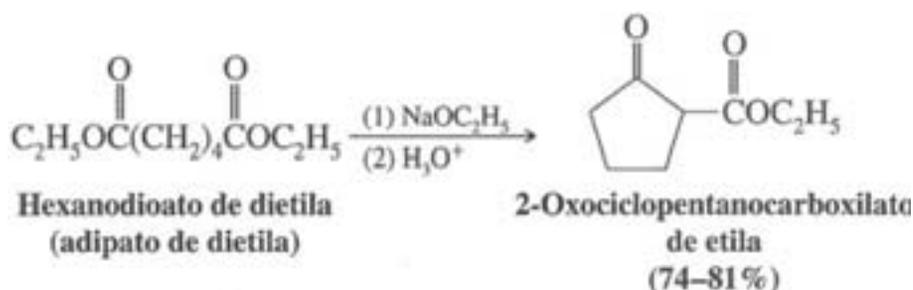
Observação: é simples remover um próton de α -cetoéster porque seu carbono central está rodeado pelos dois grupos carbonílicos, tornando seus hidrogênios á muito mais ácidos que os hidrogênios α do éster, que foi usado como material de partida.

Como conseqüência, uma condensação de Claisen bem-sucedida precisa-se de um éster com dois hidrogênios α e uma quantidade equivalente de base maior do que a quantidade catalítica da base. Quando a reação é concluída, a adição de ácido ao meio reacional reprotona o ânion α -cetoéster.

VARIAÇÕES DA CONDENSAÇÃO DE CLAISEN

CONDENSAÇÃO DE DIECKMANN

Quando um hexanodioato de dietila é aquecido com etóxido de sódio, a subsequente acidificação da mistura de reação fornece o 2-oxociclopentanocarboxilato de etila.

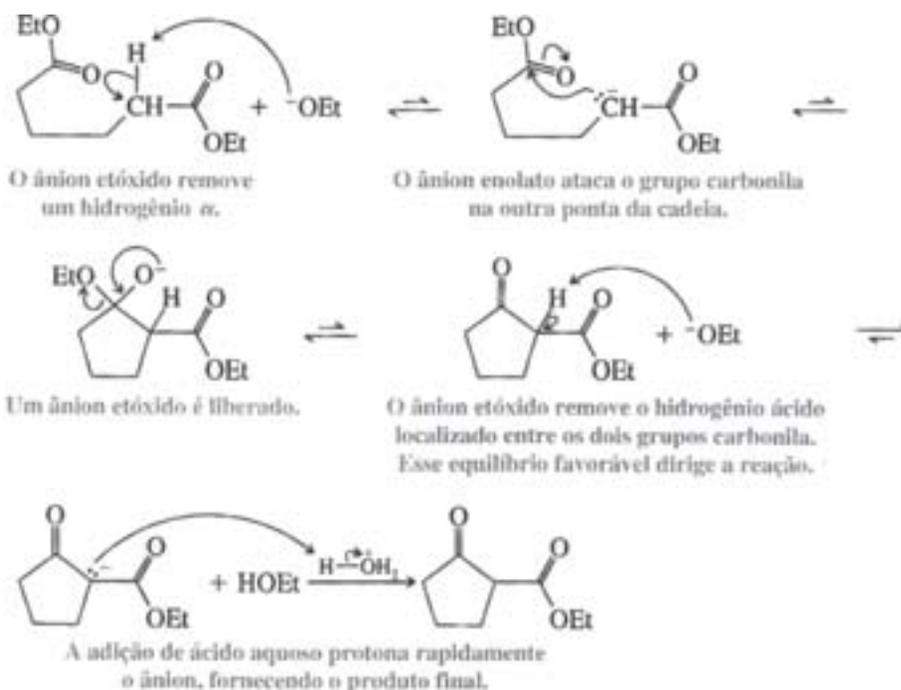


Walter Dieckmann

Químico alemão (1869-1925), *PhD* pela Universidade de Munique.

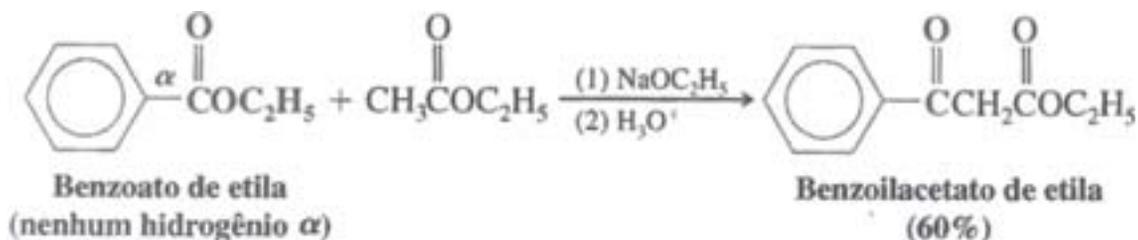
Essa reação é chamada condensação de **Dieckmann**, é uma condensação de Claisen intramolecular. O átomo de carbono α e o grupo éster para a condensação vêm da mesma molécula. Em geral, condensação de Dieckmann é útil apenas para a preparação de anéis de cinco e seis membros. Anéis menores são desfavorecidos devido à tensão angular. Anéis maiores são entropicamente menos favoráveis devido ao maior número de conformações disponíveis para um precursor de cadeia mais longa. A condensação intramolecular começa a competir fortemente.

Mecanismo da Condensação de Dieckmann

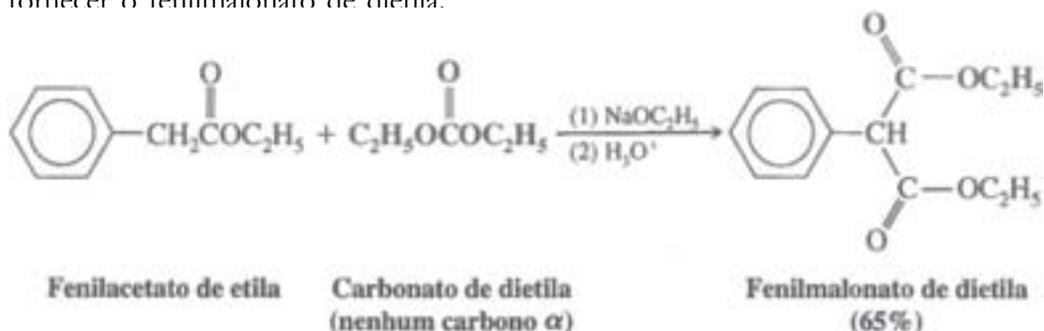


CONDENSAÇÃO DE CLAISEN CRUZADA

As condensações de Claisen cruzadas (como as condensações aldólicas cruzadas) são possíveis quando um componente éster não tem hidrogênios α e, conseqüentemente, é incapaz de formar um íon enolato e sofrer autocondensação. É uma reação de condensação entre dois ésteres diferentes. O benzoato de etila, por exemplo, condensa-se com acetato de etila para fornecer o benzilacetato de etila.



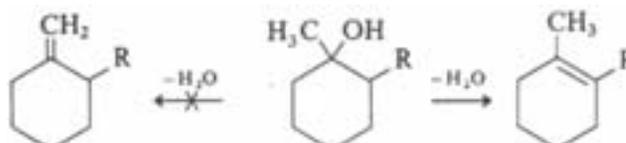
O fenilacetato de etila condensa-se com carbonato de dietila para fornecer o fenilmalonato de dietila.



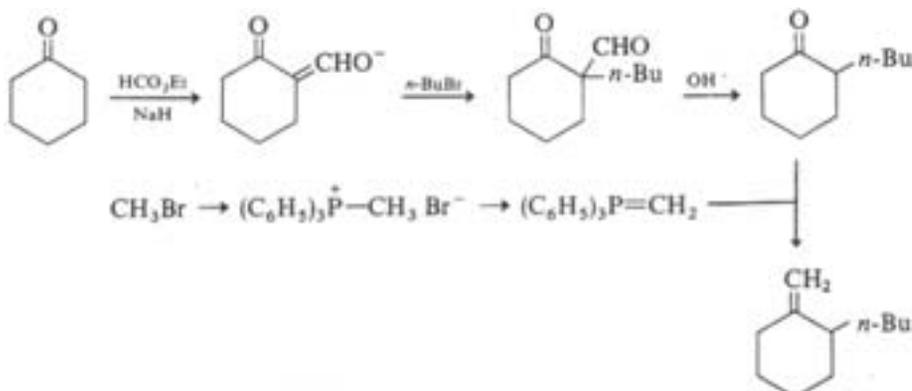
CONDENSAÇÃO DE CLAISEN REVERSA

A alquilação direta de uma cetona é processo insatisfatório, pois a reação não pode interrompida no estágio de monoalquilação. Um bom procedimento é ativar o anel ainda mais para a monoalquilação, através da formilação. Desta maneira a alquilação ocorrerá sem a formação de produtos indesejados. O grupo formila poderá ser removido por uma reação reversa de Claisen.

A 2-butil-ciclo-hexanona assim obtida reage, então, com o brometo de metil-magnésio, para dar o 1-butil-2-metil-ciclo-hexanol. A desidratação deste álcool terciário, porém, não levará ao alqueno desejado, mas ao 1-butil-2-metil-ciclo-hexeno, que é um alqueno mais substituído e termodinamicamente mais estável.

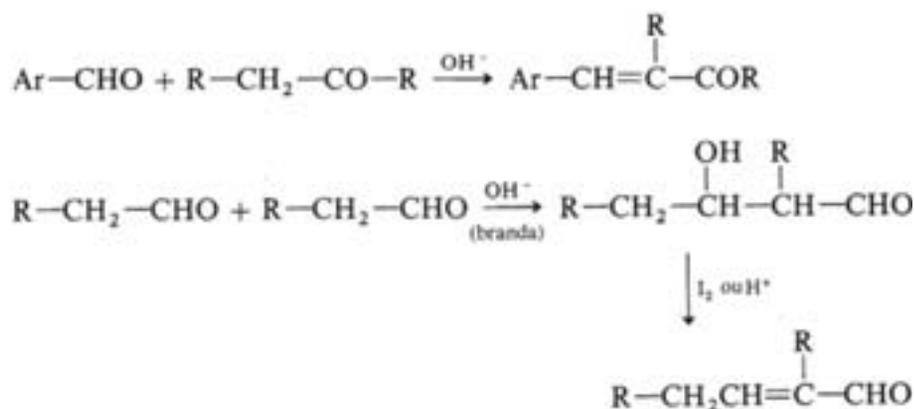


O alqueno desejado pode ser preparado, entretanto, através de uma reação de Wittig com acetona. Neste processo não se usam ácidos. Assim, a reação do brometo de metileno-trifenil-fosforano. A condensação direta deste último com a 2-butil-ciclo-hexanona dá a olefina desejada. A seqüência de operações é:



A formação de um composto carbonilado α, β -insaturado pela condensação catalisada por base do grupo carbonila de um aldeído, ou de uma cetona com um grupo metileno “ativo” de outro aldeído ou cetona, constitui-se em uma reação de enorme utilidade em sínteses. Bases moderadamente fortes, como hidróxido de sódio ou metóxido de sódio, são suficientes como catalisadores, e as reações em questão são de realização simples. Os grupos carbonila de aldeídos sofrem condensação mais rápida do que os de cetonas. Os aldeídos aromáticos são particularmente bons, dada a falta de átomos de hidrogênio α , o que não permite seu funcionamento como enolatos em autocondensações.

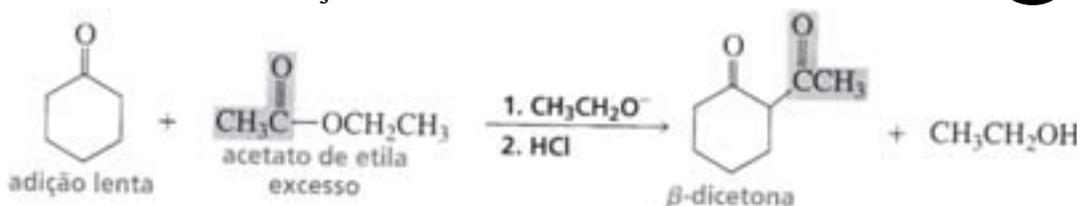
As condensações de que participam os aldeídos aromáticos dão, geralmente, compostos carbonilados α, β -insaturados diretamente, na presença de um catalisador básico. No caso de compostos alifáticos carbonilados, costuma-se preparar o “aldol”, isto é, um composto β -hidroxi-carbonilado em meio fracamente básico, e desidratá-lo por aquecimento com um pouco de ácido ou uma pequena quantidade de iodo.



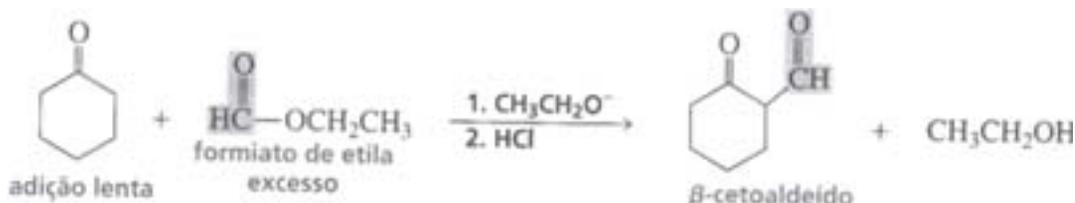
REAÇÕES DE α -CETOÉSTERES

Uma reação similar à reação de condensação de Claisen é a condensação entre uma cetona e um éster. Como os hidrogênios α de uma cetona são mais ácidos que os de um éster, é formado pelo produto principal se a cetona e a base foram adicionadas lentamente ao éster. O produto é uma α -dicetona. Devido à diferença de acidez dos hidrogênios α , o produto de condensação principal também será obtido se os dois reagentes estiverem hidrogênios α .

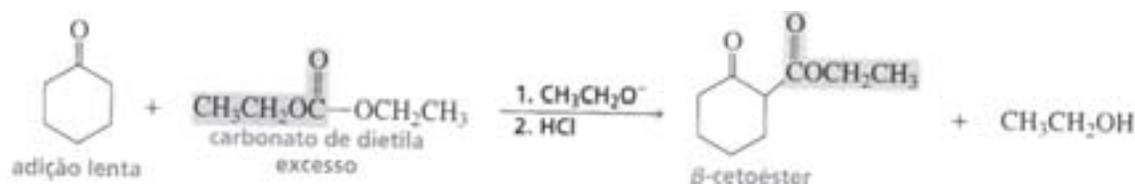
Condensação de um éster e uma cetona



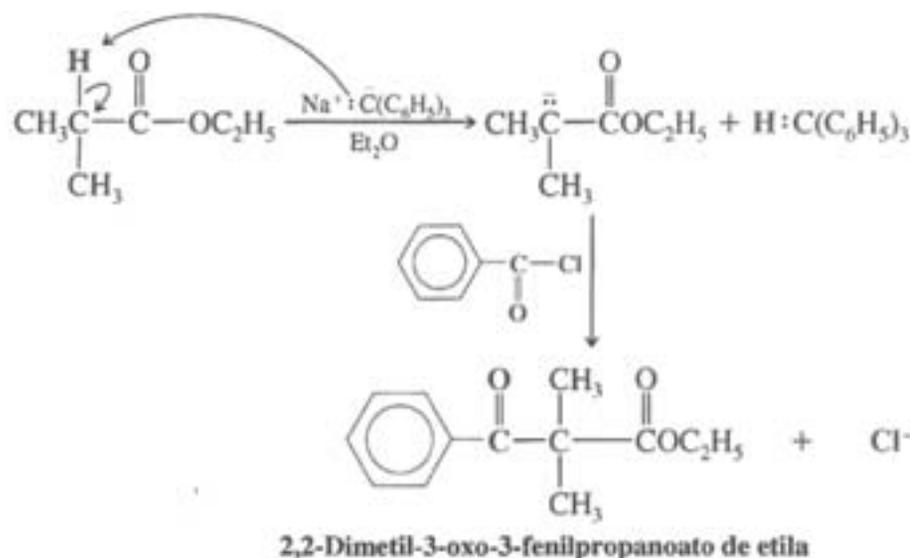
O $\hat{\alpha}$ -cetoaldeído é formado quando uma cetona se condensa com um éster fórmico.



O $\hat{\alpha}$ -cetoéster é formado quando uma cetona se condensa com um carbonato de dietila.



Sabe-se que os ésteres que têm apenas um hidrogênio $\hat{\alpha}$ não podem ser convertidos em $\hat{\alpha}$ -cetoésteres pelo etóxido de sódio, entretanto, eles podem ser convertidos em $\hat{\alpha}$ -cetoésteres através de reações que utilizam bases muito fortes. A base forte converte o éster no seu ânion enolato em rendimento aproximadamente quantitativo, isso permite acilar o ânion enolato tratando-se com cloreto de acila ou com um éster.



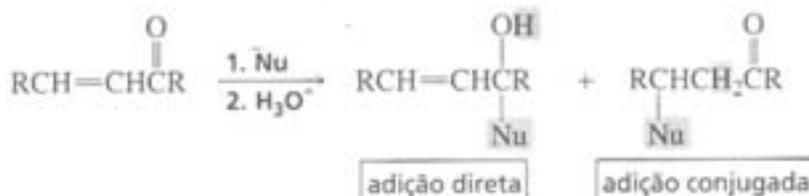
ALQUILAÇÃO



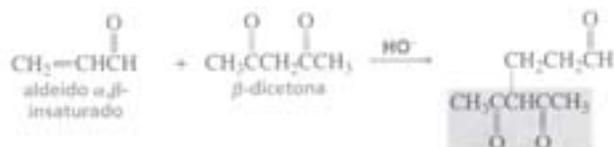
Arthur Michael

Nasceu em Buffalo, Nova York (1853-1942), estudou Medicina em Paris e lecionou em Tuft e Harvard.

Vimos na aula 2 que os nucleófilos reagem com aldeídos e cetonas α,β -insaturados, formando produtos de adição direta e conjugada, vimos ainda que os nucleófilos reagem com os derivados dos ácidos carboxílicos α,β -insaturados, formando produtos de substituição nucleofílica acílica ou produtos de adição conjugada (aula 4).

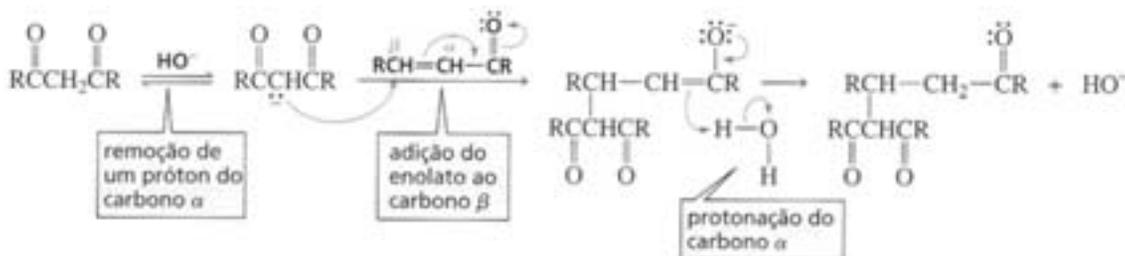


Quando o nucleófilo é um enolato, a reação de adição tem um nome especial – é conhecida como Reação de **Michael**. Os enolatos que fornecem os melhores resultados nas reações de Michael são aqueles rodeados por dois grupos retiradores de elétrons: enolatos de β -dicetonas, β -diésteres, β -cetoésteres e β -cetonitrilas. Como os enolatos são bases relativamente fracas, a adição ocorre no carbono β de aldeídos e cetonas α,β -insaturados. Os enolatos também se adicionam ao carbono β de ésteres e de amidas α,β -insaturados devido à baixa reatividade do grupo carbonila. Observe que a reação de Michael forma substâncias 1,5-dicarbonílicas – se um carbono carbonílico estiver na posição 1, o outro carbono carbonílico está na posição 4.



Todas essas reações ocorrem segundo o mesmo mecanismo: uma base remove um próton do carbono α do carbono ácido, o enolato é adicionado ao carbono β de uma substância carbonilada α,β -insaturada, e o carbono α captura um próton do solvente.

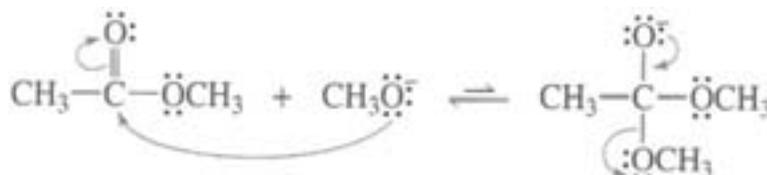
Mecanismo da reação de Michael



Observe que os reagentes da reação de Michael também têm um grupo éster, a base usada para remover um próton α é igual ao grupo de saída do éster. Assim é realizada a reação porque a base, além de ser capaz de remover o próton α , pode agir como nucleófilo e atacar o grupo carbonílico do éster. Se o nucleófilo for idêntico ao grupo OR do éster, o ataque nucleofílico no grupo carbonílico não altera o reagente.



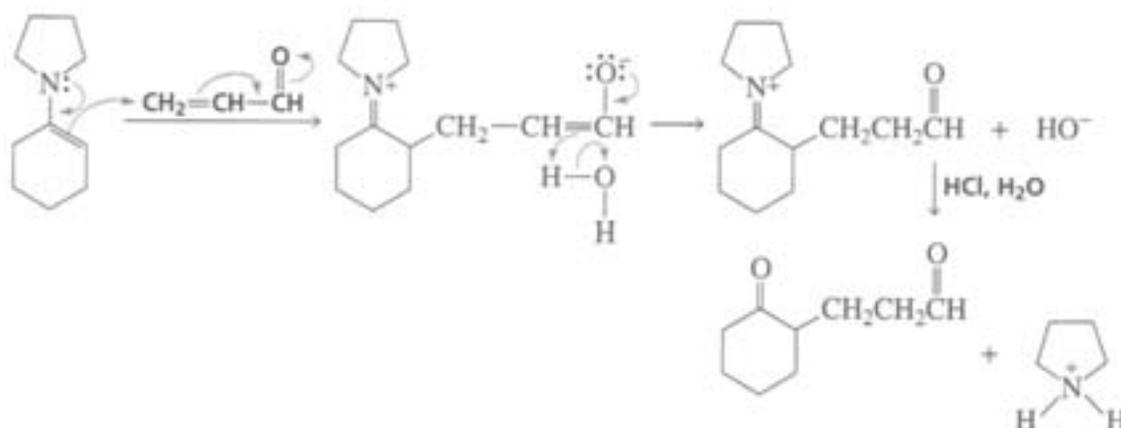
Gilbert Stork



Nasceu na Bélgica 1921, *PhD* pela Universidade de Wisconsin, lecionou química na Universidade de Harvard e Colúmbia.

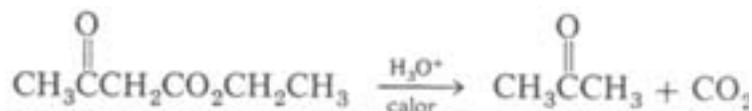
As enaminas podem substituir enolatos nas reações de Michael. Quando uma enamina é usada como nucleófilo na reação de Michael, a reação é conhecida como reação de enamina de **Stork**.

Mecanismo de reação de enamina de Stork

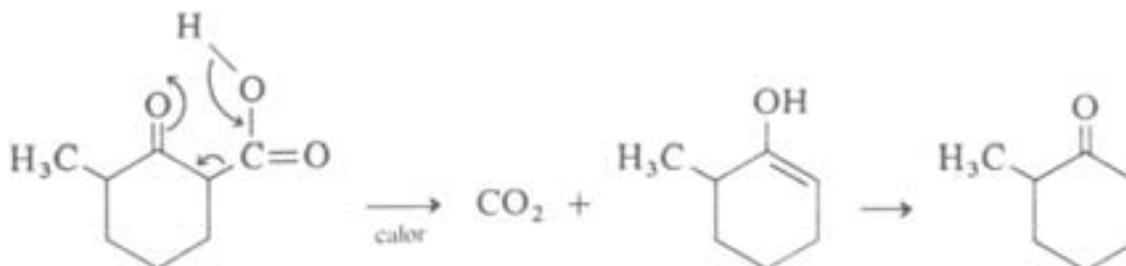


DESCARBOXILAÇÃO

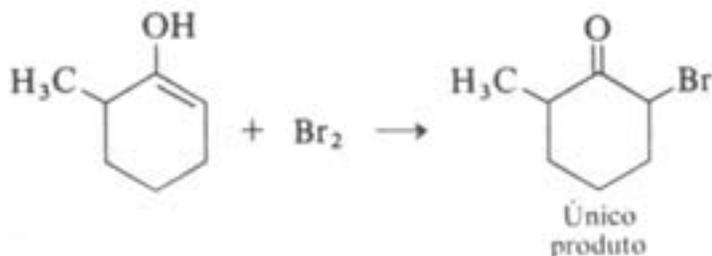
O acetoacetato de etila sob refluxo com um ácido mineral aquoso não produz ácido acetoacético, mas acetona.



Embora os ácidos carboxílicos comuns sejam estáveis até cerca de 200°C, a perda lenta de dióxido de carbono. Os α -ceto-ácidos sofrem descarboxilação facilmente a cerca de 50-60°C. O grupo α -carbonila aceita o próton do grupo carboxila. A reação que ocorre, via um mecanismo cíclico, resulta na formação do enol de uma cetona.



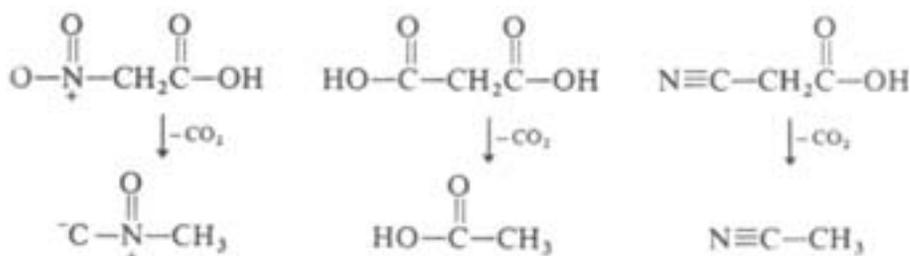
O enol intermediário rearranja-se rapidamente à cetona mais estável. Quando a descarboxilação é feita na presença de bromo, o enol é bromado, entretanto, mais rapidamente do que se rearranja convertendo-se à α -bromo-cetona.



Esta bromo-cetona não pode ser preparada pela bromação direta da cetona, que fornece uma mistura difícil de separar.



Os tipos de compostos abaixo sofrem, também, descarboxilação.

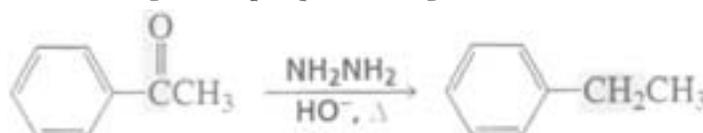


A descarboxilação de um ácido α , β -insaturado é interessante por que o produto correspondente ao enol é um alqueno estável.

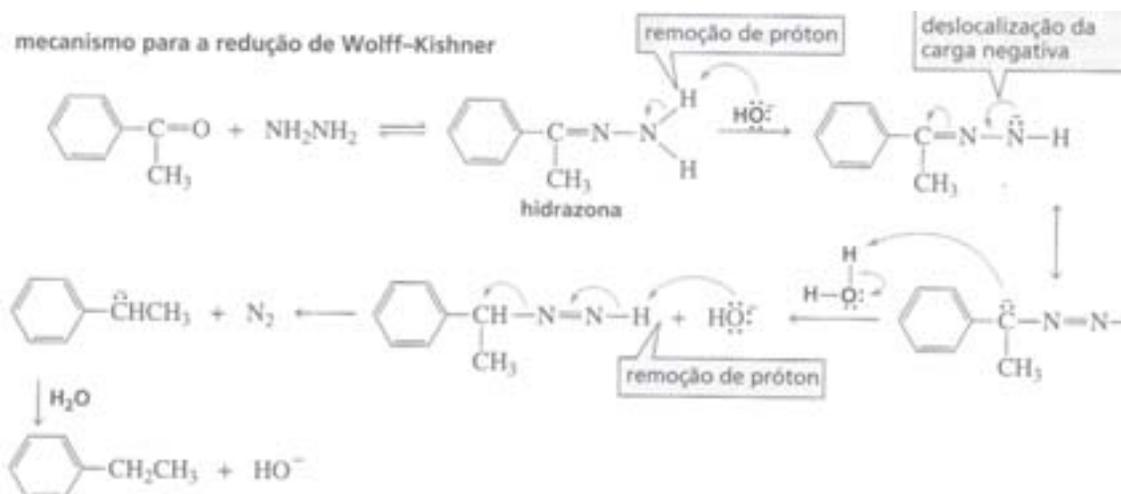
REARRANJOS

REARRANJO DE WOLFF

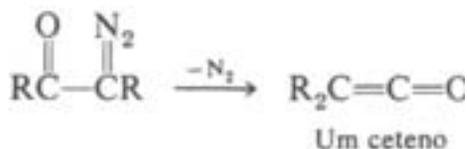
Se aquecermos uma cetona ou um aldeído em uma solução básica de hidrazina, o grupo carbonila é convertido em um grupo metileno. Esse processo é denominado desoxigenação porque um oxigênio é removido do reagente.



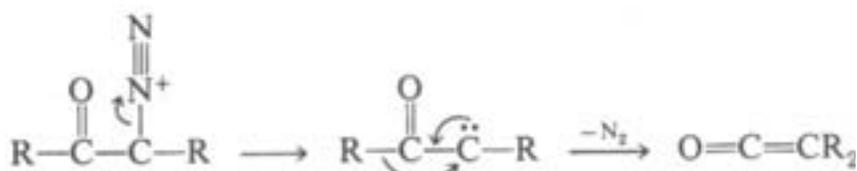
O íon hidróxido e o calor diferenciam a redução de Wolff-Kishner da formação comum de hidrazonas. Inicialmente a cetona reage com a hidrazina para formar hidrazona. Após a formação da hidrazona, o íon hidróxido remove um próton do grupo NH_2 . O calor é necessário porque esse próton não é removido facilmente. A carga negativa pode ser deslocalizada pelo carbono, o qual subtrai um próton da água. As duas últimas etapas são repetidas para formar o produto desoxigenado e o gás nitrogênio.



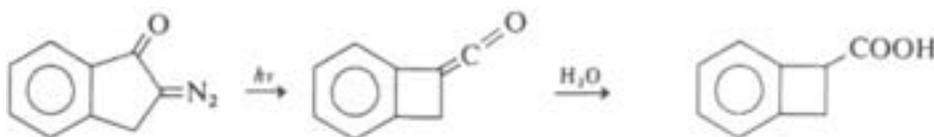
As á-diazo-cetonas são preparadas sem dificuldades e sua reação mais importante é um rearranjo com perda de nitrogênio, o rearranjo de Wolff.



O mecanismo envolve a perda de nitrogênio para formar um ceto-carbeno que se rearranja posteriormente ao ceteno. Observe a semelhança do processo com a degradação de Hofmann.

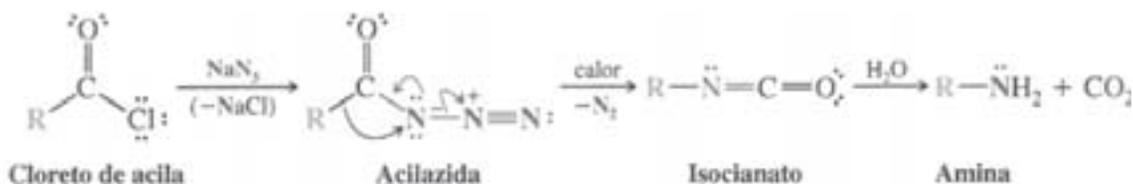


As azidas cíclicas dão lentamente o rearranjo de Wolff por via fotoquímica, produzindo anéis menores. Como no exemplo abaixo, este método de redução do tamanho do anel pode dar certo em casos onde os demais métodos não funcionam.



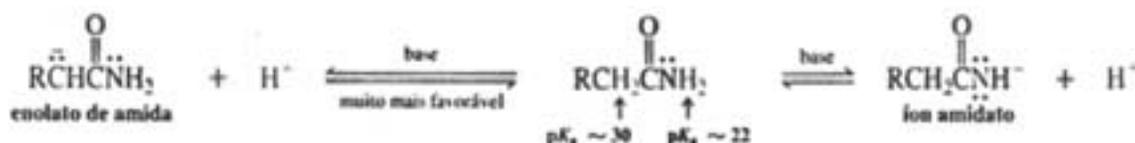
REARRANJO DE CURTIUS

O rearranjo de Curtius é um rearranjo que ocorre com azidas de acila. Ele lembra o rearranjo de Hoffmann no qual um grupo R – migra do carbono acila para o átomo de nitrogênio à medida que o grupo abandonador sai. Nessa instância, o grupo abandonador é o N₂ (o melhor possível de todos os grupos abandonadores uma vez que ele é altamente estável, é virtualmente não básico, e sendo um gás, remove-se facilmente do meio). As acilazidas são facilmente preparadas deixando-se que os cloretos de acila reajam com a azida de sódio. O aquecimento da acilazida inicia o rearranjo; após isso, a adição de água provoca a hidrólise e a descarboxilação do isocianato.



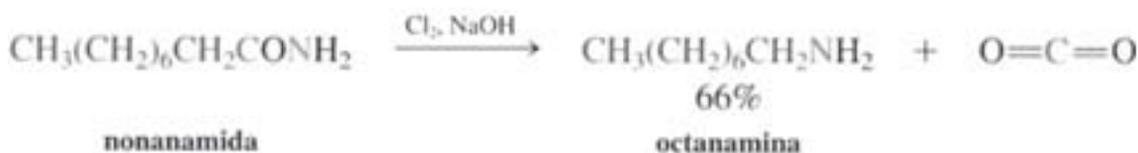
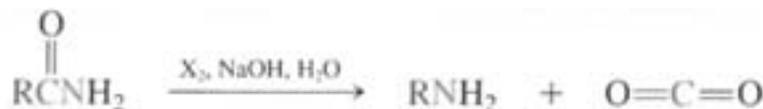
REARRANJO DE HOFFMANN

Nas amidas, os hidrogênios ligados ao carbono e ao nitrogênio vizinhos do grupo carbonila são ácidos. A remoção do hidrogênio do NH, que tem $pK_{aE} \sim 22$, leva ao íon amidato. O próton de CH é menos ácido, com $pK_{aE} \sim 30$ e, portanto, a desprotonação do carbono α , leva ao enolato de amida, é mais fácil.



Na prática, o próton só pode ser removido do carbono α no caso de amidas terciárias, em que o nitrogênio não está ligado a hidrogênios. O íon amidato formado na desprotonação de amidas primárias é útil como nucleófilo em sínteses.

Na presença de base, as amidas primárias sofrem uma reação de halogenação especial, o **Rearranjo de Hoffmann**. O grupo carbonila é eliminado, e formam-se aminas primárias com um carbono a menos na cadeia.

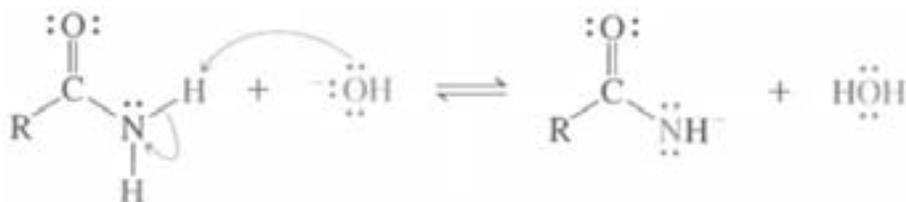


O rearranjo de Hoffmann começa com desprotonação do nitrogênio para formar o íon amidato (etapa1). Segue-se a halogenação do nitrogênio, um processo muito semelhante à α -halogenação dos enolatos de aldeídos e cetonas (aula 2), posteriormente, um segundo próton do nitrogênio é abstraído por uma base com a formação do N-halogeno-amidato, que elimina halogeneto espontaneamente. A espécie formada tem um nitrogênio sem cargas com seis elétrons, um intermediário chamado **nitreno**, altamente reativo e com vida curta, como os análogos de carbono, os carbenos. No rearranjo de Hofmann, o acil-nitreno sofre rearranjo 1,2 do grupo alquila que leva o **isocianeto**, $\text{R-N}=\text{C}=\text{O}$, um análogo nitrogenado do dióxido de carbono, $\text{O}=\text{C}=\text{O}$. O carbono β da carbonila do isocianato é muito eletrofílico e reage com água para produzir um **ácido**

carbâmico instável. Por fim, o ácido carbâmico decompõe-se a dióxido de carbono e amina.

MECANISMO DO REARRANJO DE HOFMANN

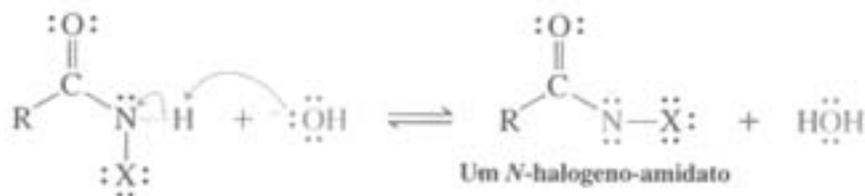
Etapa 1: Formação do amidato



Etapa 2: Halogenação



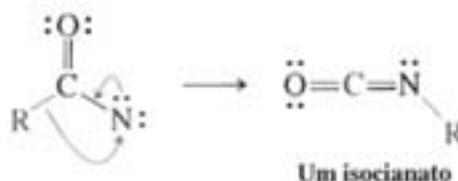
Etapa 3: Formação do N-halogeneto-amidato



Etapa 4: Eliminação do Halogeneto



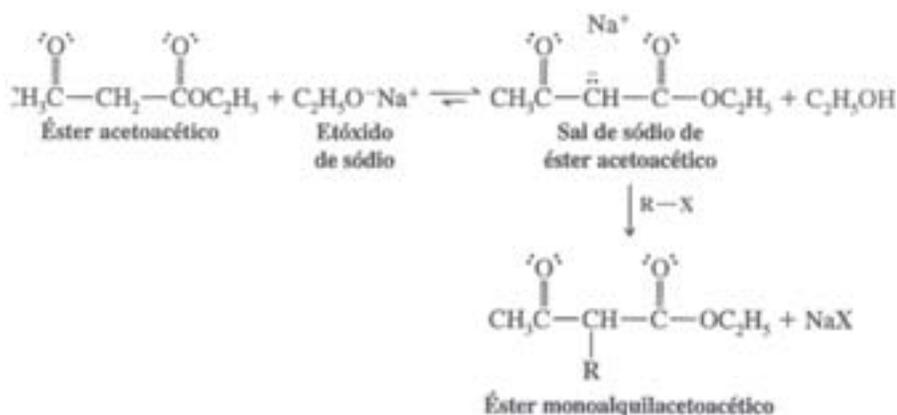
Etapa 5: Rearranjo



Na etapa de rearranjo, o grupo alquila passa do carbono da carbonila para o nitrogênio do nitreno, mantendo a mesma “face” em relação ao nitrogênio que estava previamente ligado ao carbono. Isso significa que, quando este grupo alquila é quiral, a estereoquímica original é mantida no rearranjo.

SÍNTESE ATRAVÉS DO ÉSTER ACETOACÉTICO

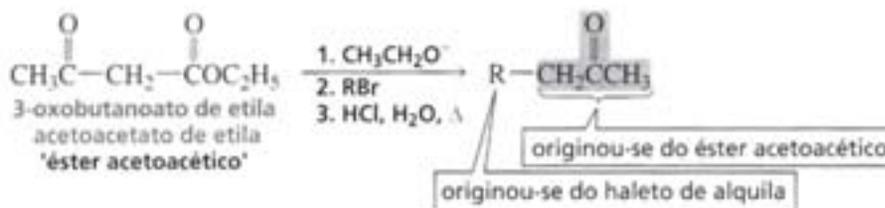
Os prótons metilênicos do acetoacetato de etila (éster acetoacético) são mais ácidos do que o próton $-OH$ do etanol porque estão localizados entre os grupos carbonila. Essa acidez significa que podemos converter o acetoacetato de etila em um ânion enolato altamente estabilizado utilizando etóxido de sódio como base. Podemos, então, realizar uma reação de alquilação através do tratamento do ânion enolato nucleofílico com um haleto do alquila. Esse processo é chamado de síntese do éster acetoacético.



Com isto, podemos destacar que a única diferença entre a síntese do éster acetoacético e a síntese do éster malônico (aula 4) é o uso do éster acetoacético em vez do éster malônico como material de partida. A diferença no material de partida fornece uma *metilcetona* como produto de reação da síntese do éster acetoacético em vez do *ácido carboxílico*. O grupo carbonílico da metilcetona e os átomos de carbono dos dois lados se

originam do éster acetoacético, e o resto da cadeia carbônica da cetona tem como origem o haleto de alquila na segunda etapa da reação.

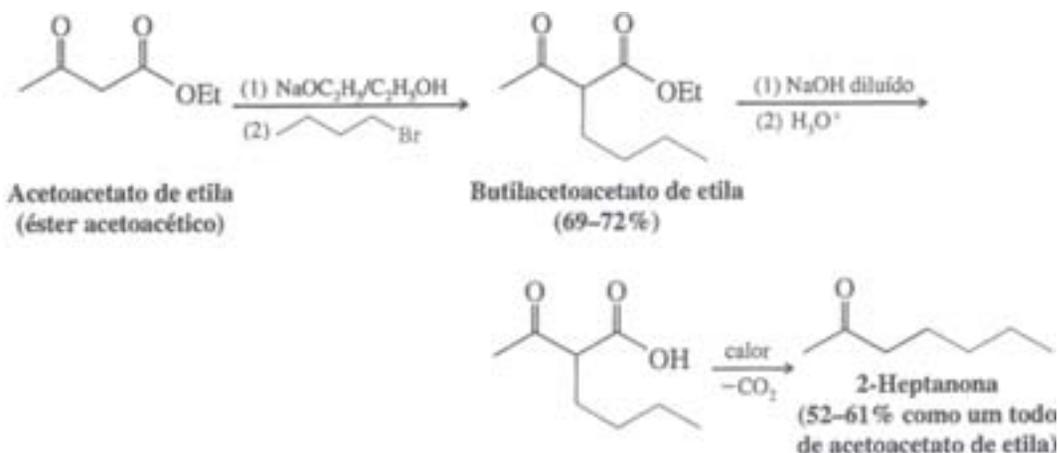
Síntese do éster acetoacético



O mecanismo para a síntese do éster acetoacético e a síntese do éster malônico são similares. A última etapa para a síntese do éster acetoacético é a descarboxilação do ácido acetoacético mais substituído que um ácido malônico substituído.

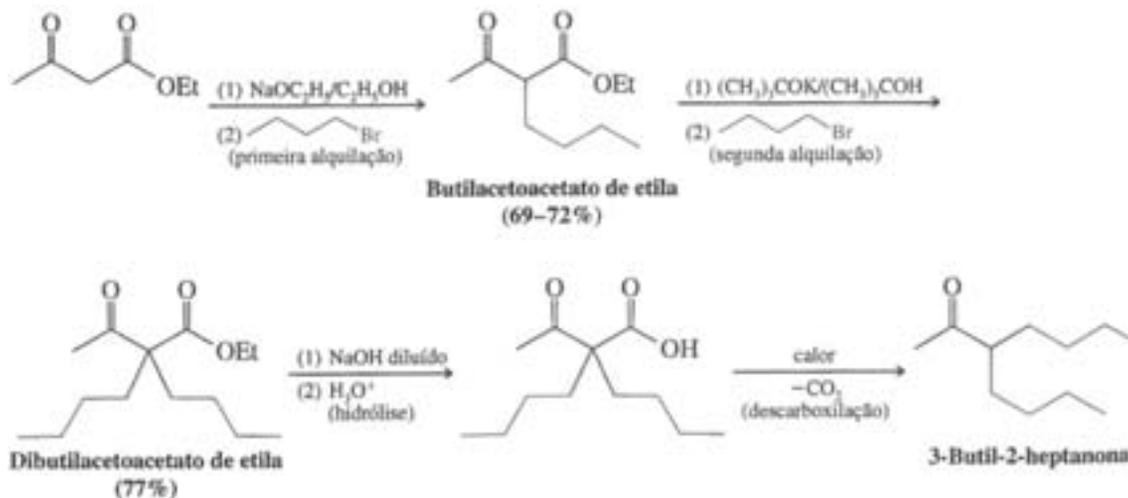


Um exemplo específico é a seguinte síntese da 2-heptanona.



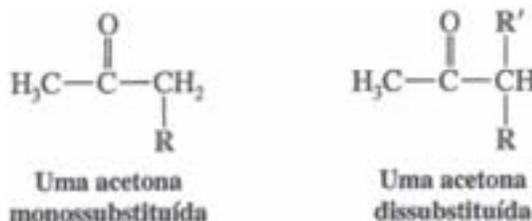
Como o objetivo é a preparação de uma acetona dissustituída, vamos realizar duas alquilações sucessivas, hidrolisar o éster dialquilaceto-

acético produzido e, então, descarboxilar o ácido dialquilacetoacético. Um exemplo desse procedimento é a síntese da 3-butil-2-heptanona.

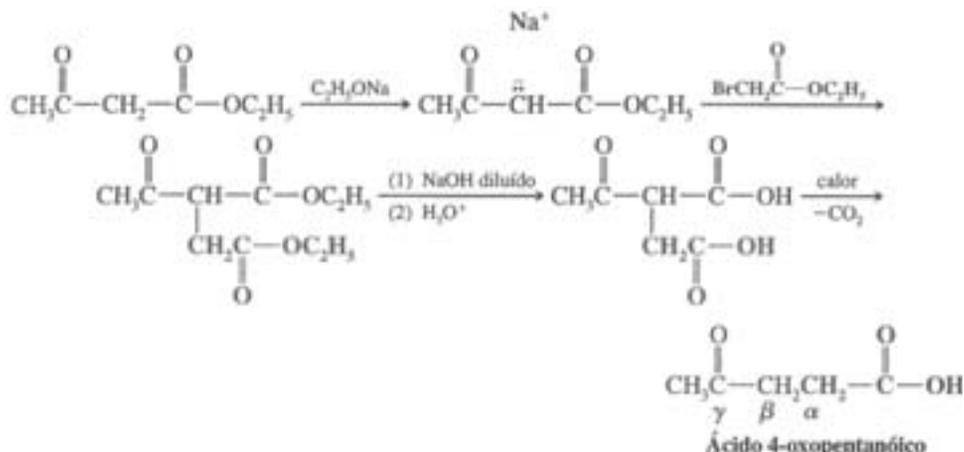


Apesar de ambas as alquilações no exemplo que acabamos de fornecer terem sido realizadas com o mesmo haletos de alquila, poderíamos ter utilizado haletos de alquila diferentes se a nossa síntese tivesse necessitado disso.

Como temos visto, o acetoacetato de etila é um reagente útil para a preparação de acetonas dissustituídas (metil cetonas) dos tipos mostrados.

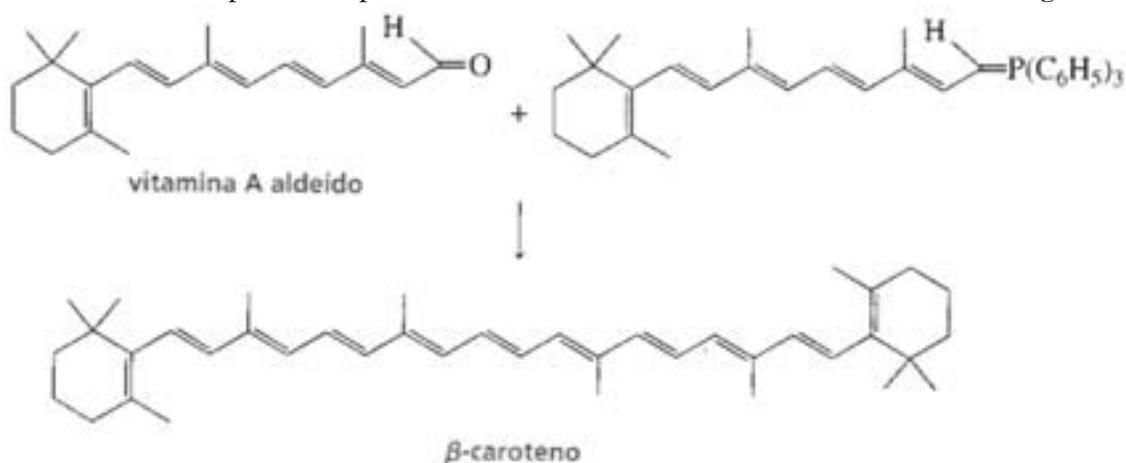


A síntese do éster acetoacético também pode ser realizada utilizando-se halo ésteres e halo cetonas. A utilização de um éster α -halo fornece uma síntese conveniente de 3 -ceto ácidos.



DESTAQUE QUÍMICO III: Â-CAROTENO

O â-caroteno é encontrado nas frutas amarelas e laranja, e em vegetais como damasco, manga, cenoura e batata doce. A síntese do â-caroteno a partir da vitamina A é um importante exemplo do uso da reação de Wittig na indústria. Observe que a ilida é uma ilida estabilizada e o produto tem configuração “E” no sítio de reação. O â-caroteno é usado na indústria alimentícia para dar cor a margarina. Muitas pessoas ingerem â-caroteno em dietas suplementares porque há alguma evidência de que altos níveis de estão associados à menor incidência de câncer. Evidências mais recente, no entanto, sugerem que o â-caroteno encontrado em forma de pílula não previne contra o câncer como â-caroteno obtido de vegetais.



CONCLUSÃO

Nesta aula vimos que o ataque nucleofílico na carbono da carbonila é uma etapa essencial da reação de substituição por adição-eliminação, observando então uma catálise ácida ou básica, a reação leva a outros derivados de ácidos carboxílicos, cetonas e aldeídos viam adição-eliminação e a reatividade dos cloretos de alcanoíla torna-os úteis em sínteses que envolvem a formação do outros compostos carbonilados.

Podemos ainda observar a importância e reações dos derivados dos ácidos carboxílicos, tais como éster, amidas, entre outros. As amidas que são chamadas de alcanamidas ou de lactamas, quando cíclicas, elas podem ser hidrolisadas a ácidos carboxílicos em meio ácido ou básico e reduzidas a aminas com hidreto de alumínio e lítio. As nitrilas são chamadas de alcanonitrilas. Os dois átomos da unidade C≡N são *sp* e o nitrogênio tem um par de elétrons livres em um orbital *sp*. A hidrólise ácida ou básica das nitrilas leva ácidos carboxílicos. Os reagentes organometálicos adicionam-se para dar cetonas após a hidrólise.

Vimos também os tipos e aplicações dos rearranjos (Hofmann, Curtius e Wolff) e a síntese do éster acetoacético.

RESUMO

A eletronegatividade relativamente alta determina a importância da ressonância com o par de elétrons livres e a reatividade relativa dos derivados de ácidos carboxílicos frente às reações de adição-eliminação nucleofílica. Este efeito se manifesta na estrutura destes compostos, bem como, na acidez do hidrogênio α e na basicidade relativa do oxigênio da carbonila, entretanto, como os halogenetos de alcanoíla, os anidridos reagem com os nucleófilos eliminando o grupo de saída (um íon carboxilato), variados são os tipos de reações que podem ocorrer, dentre elas encontram-se as reações com os anidridos cíclicos levam a formação dos derivados de ácidos dicarboxílicos.

Um dos principais derivados de ácidos carboxílicos, os *ésteres* são chamados de alcanóatos de alquila, muitos deles são de origens naturais e tem odor agradável. Eles são menos reativos do que os halogenetos de alquila e anidridos, e, portanto, as reações requerem a presença de ácidos ou bases. Os ésteres hidrolisam-se ao ácido carboxílico ou carboxilato correspondente. Eles reagem com alcoóis, um processo chamado de transesterificação. Com aminas, em temperaturas elevadas, eles dão amidas. Os reagentes de Grignard adicionam-se duas vezes para dar alcoóis terciários (ou secundários no caso de formatos). O hidreto de alumínio e lítio reduz os ésteres a alcoóis. Já o hidreto de bis (2-metilpropil)-alumínio (hidreto de diisobutil-alumínio) permite que o processo para no estágio de aldeído.

As reações com amidas e tratamento das mesmas também foram destaques desta aula e, podemos observar que o tratamento de amidas primárias e secundárias com bases leva a desprotonação do nitrogênio e à formação de amidatos. As bases abstraem os prótons do carbono α de amidas terciárias. No rearranjo de Hofmann, as amidas primárias reagem com halogênios em meio básico para dar aminas com um carbono a menos. No processo, o grupo alquila desloca-se com a conversão de um acilnitreno em um isocianato.

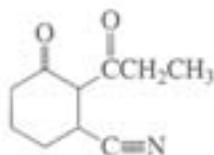


ATIVIDADES

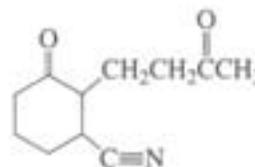


1. Mostre como as seguintes substâncias poderiam ser preparadas, partindo-se da 3-cianociclo-hexanona:

a)

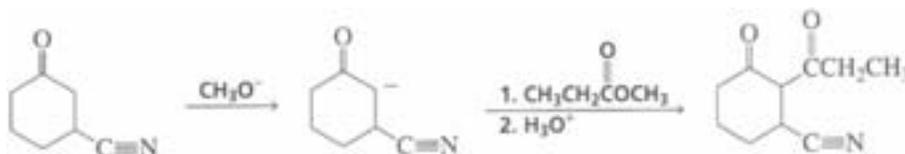


b)

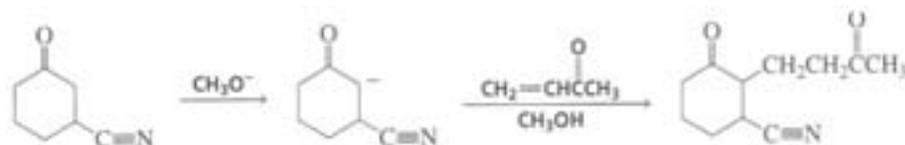


Sugestão da resolução:

a) Como a substância desejada é uma substância 1,3-dicarbonilada, ela pode ser preparada tratando-se um enolato com um éster.



b) Como a substância desejada é uma substância 1,5-dicarbonilada, ela pode ser preparada pela reação de Michael – tratando o enolato com uma substância carbonilada α,β -insaturada.



2. Escreva um mecanismo, para todas as etapas da condensação de Claisen, que ocorre quando o propanoato de etila reage com o íon etóxido e, ainda responda quais produtos se formam quando a mistura da reação é acidificada?

3. A síntese do éster acetoacético geralmente fornece os melhores rendimentos quando são utilizados haletos primários na etapa de alquilação. Os haletos secundários fornecem rendimentos baixos, e os haletos terciários praticamente não fornecem produto de alquilação.

a) Explique à afirmativa

b) Quais produtos você esperaria da reação do sal do sódio do éster acetoacético e do brometo de *tert*-butila?

c) O bromobenzeno não pode ser utilizado como um agente arilante em uma síntese de éster acetoacético da maneira que acabamos de descrever. Por quê?

4. Com relação as condensações de Dieckmann, responda:

a) Qual produto pode ser esperado de iam condensação de Dieckmann do heptanodioato de dietila (pimelato de dietila)?

Explique o fato de o pentanodioato de dietila (glutarato de etila) não sofrer uma condensação de Dieckmann.

AUTO-AVALIAÇÃO

Sabe-se que existem as reações de Claisen, Claisen cruzada e Claisen reversa. Responda qual a principal diferença entre elas, os ataques ocorrem preferencialmente no carbono α ou no carbono β ? Por quê?



PRÓXIMA AULA

Na aula seguinte estudaremos nomenclatura, propriedades físicas e preparação dos alcoóis, éteres, fenóis e enxofre.



REFERÊNCIAS

ALLINGER, Norman L. et al. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2004.

BRUCE, Paula Yurkanis. **Química Orgânica**, v. 2. São Paulo: Pearson, 2006.

SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig. **Química Orgânica**, v. 2. São Paulo: LTC, 2006.

MCMURRY, John. **Química Orgânica: Combo**. São Paulo: Thomson Learning, 2005.

PETER, K.; VOLLHARDT, C; SCHORE, Neil E. **Química Orgânica: estrutura e função**. São Paulo: Bookman, 2004.