

17

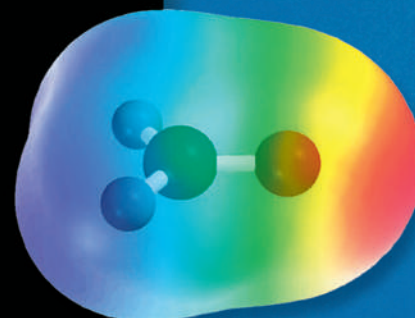
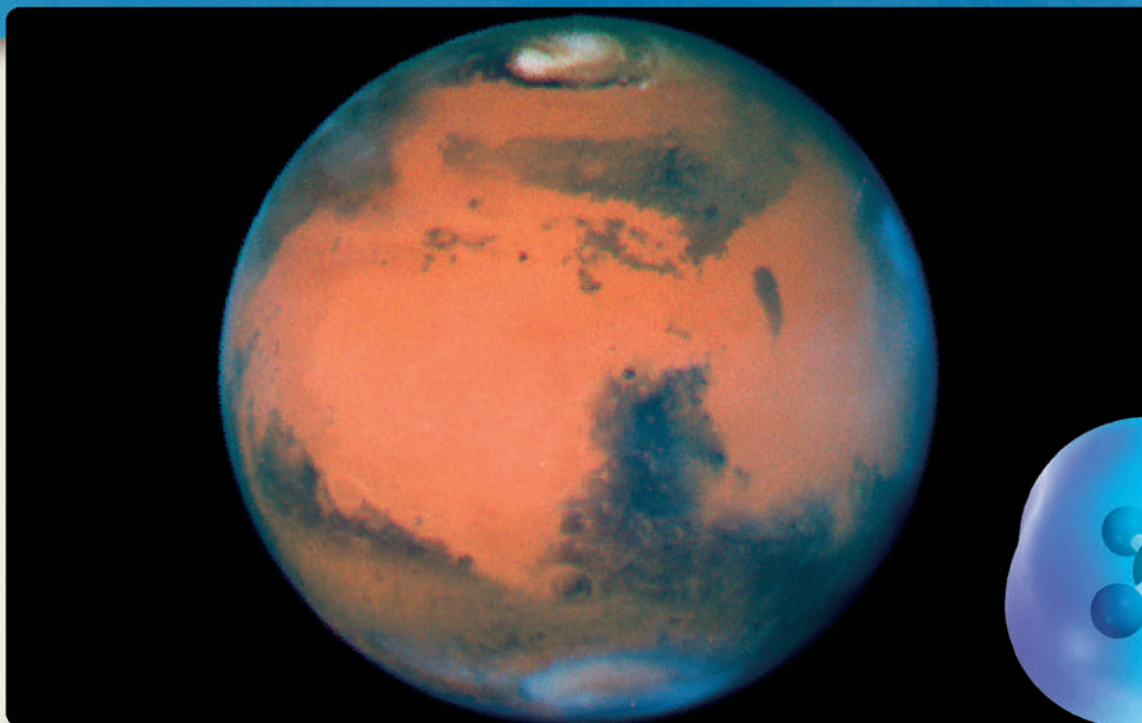
Aldeídos e cetonas: adição nucleofílica ao grupo carbonila

RESUMO DO CAPÍTULO

17.1	Nomenclatura	729
17.2	Estrutura e ligações: o grupo carbonila	732
17.3	Propriedades físicas	734
17.4	Fontes de aldeídos e cetonas	735
17.5	Reações de aldeídos e cetonas: uma revisão e uma prévia	738
17.6	Princípios da adição nucleofílica: hidratação de aldeídos e cetonas	739
17.7	Formação de cianidrinhas	743
17.8	Formação de acetais	746
17.9	Acetais como grupos protetores	749
17.10	Reação com aminas primárias: iminas	750
	• Iminas na química biológica	753
17.11	Reação com aminas secundárias: enaminas	755
17.12	Reação de Wittig	756
17.13	Planejando uma síntese de alceno por meio da reação de Wittig	758
17.14	Adição estereosseletiva aos grupos carbonila	760
17.15	Oxidação de aldeídos	761
17.16	Oxidação de Baeyer–Villiger de cetonas	762
17.17	Análise espectroscópica de aldeídos e cetonas	764
17.18	Resumo	766
	Problemas	770
	Parte descritiva e problemas interpretativos 17: álcoois, aldeídos e carboidratos	777

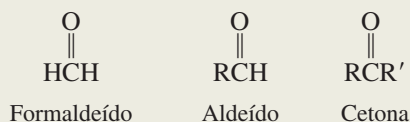
MECANISMOS

17.1	Hidratação de um aldeído ou uma cetona em solução básica	742
17.2	Hidratação de um aldeído ou uma cetona em solução ácida	743
17.3	Formação de cianidrinhas	744
17.4	Formação de acetal a partir do benzaldeído e etanol	747
17.5	Formação de imina a partir do benzaldeído e da metilamina	751
17.6	Formação de enamina a partir da ciclopentanona e da pirrolidina	756
17.7	Reação de Wittig	758
17.8	Oxidação de Baeyer–Villiger de uma cetona	763



Existe formaldeído na atmosfera de Marte? Talvez.

Os aldeídos e as cetonas contêm um grupo acila $\text{RC}(=\text{O})\text{—}$ ligado a hidrogênio ou a outro carbono.

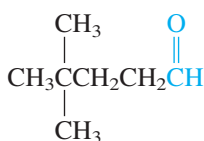


Embora este capítulo inclua todos os tópicos normalmente abordados para nos familiarizar com determinada classe de compostos, seu tema central é um tipo de reação fundamental, a *adição nucleofílica aos grupos carbonila*. Os princípios da adição nucleofílica a aldeídos e cetonas desenvolvidos neste capítulo têm ampla aplicação em capítulos posteriores, quando serão discutidas as transformações dos diversos derivados dos ácidos carboxílicos.

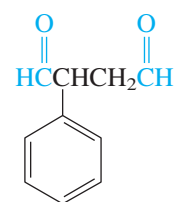
17.1 Nomenclatura

A cadeia contínua mais longa que contém o grupo $\text{—CH}(=\text{O})$ fornece o nome base dos aldeídos. O *-o* final no nome do alcano correspondente é substituído por *-al* e os substituintes são especificados da forma normal. Não é preciso especificar a localização do grupo $\text{—CH}(=\text{O})$ no nome, porque a cadeia deve ser numerada a partir desse grupo como C-1. O sufixo *-dial* é adicionado ao nome apropriado do alcano quando o composto contém duas funções aldeído.*

*O *-o* final do nome de um alcano é retirado diante de um sufixo que comece com uma vogal (*-al*) e conservado antes de um sufixo iniciado com uma consoante (*-dial*).



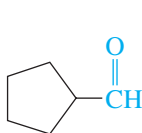
4,4-Dimetilpentanal

5-Hexenal
ou
Hex-5-enal

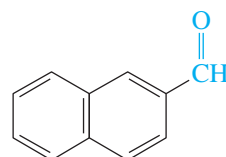
2-Fenilbutanodial

Observe que, como eles definem as extremidades da cadeia carbônica do 2-fenilbutanodial, as posições aldeídicas não são designadas por localizadores numéricos no nome.

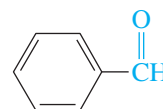
Quando um grupo formil (—CH=O) está ligado a um anel, o nome do anel é seguido pelo sufixo *-carbaldeído*.



Ciclopentanocarbaldeído

2-Naftalenocarbaldeído
ou
Naftaleno-2-carbaldeído

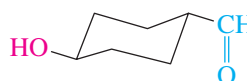
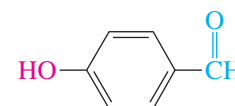
Alguns nomes usuais de aldeídos comuns são aceitos como nomes IUPAC. Alguns exemplos incluem

Formaldeído
(metanal)Acetaldeído
(etanal)Benzaldeído
(benzenocarbaldeído)

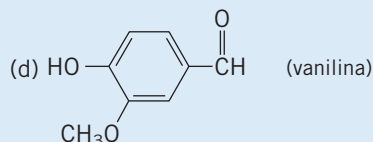
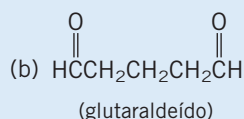
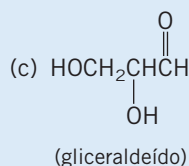
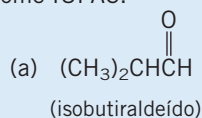
Entre os grupos que contêm oxigênio, um estado de oxidação mais alto tem precedência sobre um mais baixo na determinação do sufixo do nome substitutivo. Assim, um composto que contém uma função álcool e uma função aldeído é nomeado como um aldeído.



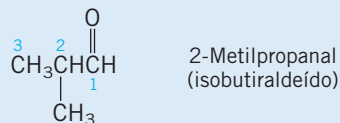
5-Hidroxipentanal

*trans*-4-Hidroxiciclo-hexanocarbaldeído
ou
trans-4-Hidroxiciclo-hexano-1-carbaldeído*p*-Hidroxibenzaldeído**PROBLEMA 17.1**

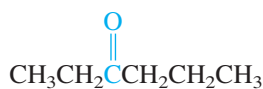
A seguir temos os nomes comuns e as fórmulas estruturais de alguns aldeídos. Forneça um nome IUPAC.



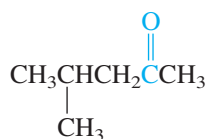
Exemplo de solução (a) Não se deixe enganar pelo fato de que o nome comum é isobutiraldeído. A cadeia contínua mais longa tem três carbonos e, assim, o nome base é *propanal*. Existe um grupo metila em C-2 e, então, o composto é 2-metilpropanal.



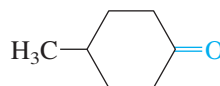
Com as cetonas, o final *-o* de um alcano é substituído por *-ona* na cadeia contínua mais longa que contém o grupo carbonila. A cadeia é numerada na direção que fornece o número mais baixo para esse grupo. O carbono carbonílico de uma cetona cíclica é C-1 e o número não aparece no nome.



3-Hexanona
ou
Hexan-3-ona

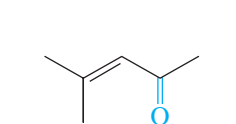


4-Metil-2-pentanona
ou
4-Metilpentan-2-ona

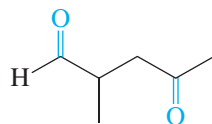


4-Metilciclo-hexanona

Assim como os aldeídos, as funções cetona têm precedência sobre as funções álcool, ligações duplas, halogênios e grupos alquila na determinação do nome principal e da direção da numeração. Entretanto, os aldeídos superam as cetonas e um composto que contém ambos os grupos carbonílicos de um aldeído e de uma cetona é nomeado como um aldeído. Nesses casos, o oxigênio carbonílico da cetona é considerado um substituinte *oxo* da cadeia principal.

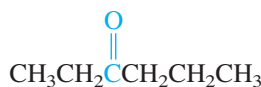


4-Metil-3-penten-2-ona
ou
4-Metilpent-3-en-2-ona

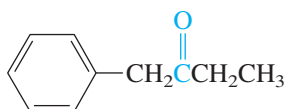


2-Metil-4-oxopentanal

Embora os nomes substitutivos do tipo que acabamos de descrever sejam preferidos, as regras da IUPAC também permitem que as cetonas sejam nomeadas pela nomenclatura de classe funcional. A palavra *cetona* é seguida pelos nomes dos grupos ligados ao grupo carbonila, listados em ordem alfabética e com o sufixo *-ílica*.



Cetona etílica
e propílica



Cetona benzílica e etílica



Cetona divinílica

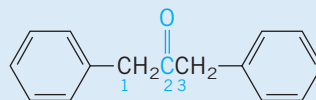
No sistema da IUPAC, não há nomes de classe funcional para os aldeídos.

PROBLEMA 17.2

Converta cada um dos nomes de classe funcional da IUPAC em um nome substitutivo.

- | | |
|-----------------------------------|--|
| (a) Cetona dibenzílica | (c) Cetona metílica e 2,2-dimetilpropílica |
| (b) Cetona etílica e isopropílica | (d) Cetona alílica e metílica |

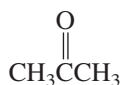
Exemplo de solução (a) Escreva primeiro a estrutura correspondente ao nome. A cetona dibenzílica tem dois grupos benzila ligados a uma carbonila.



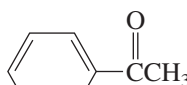
Cetona dibenzílica

A cadeia contínua mais longa contém três carbonos e o C-2 é o carbono do grupo carbonila. O nome substitutivo da IUPAC desta cetona é *1,3-difenil-2-propanona* ou *1,3-difenilpropan-2-ona*.

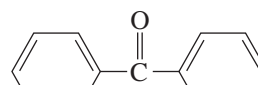
Alguns dos nomes comuns aceitáveis para as cetonas no sistema da IUPAC são



Acetona



Acetofenona



Benzofenona

(O sufixo *-fenona* indica que o grupo acila está ligado a um anel benzênico.)

17.2 Estrutura e ligações: o grupo carbonila

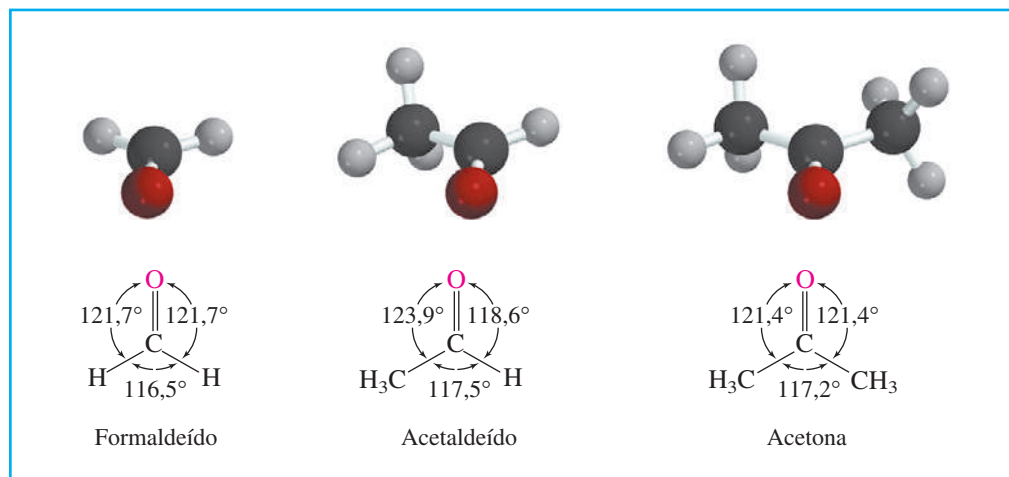
Dois aspectos notáveis do grupo carbonila são sua *geometria* e *polaridade*. A geometria coplanar das ligações do grupo carbonila é vista nos modelos moleculares do formaldeído, acetaldeído e acetona da Figura 17.1. Os ângulos de ligação que envolvem o grupo carbonila são de aproximadamente 120° , mas variam um pouco de um composto para outro, como mostram os exemplos da Figura 17.1. A distância da ligação C=O dos aldeídos e cetonas (122 pm) é significativamente menor que a distância de ligação C—O normal de 141 pm vista nos álcoois e nos éteres.

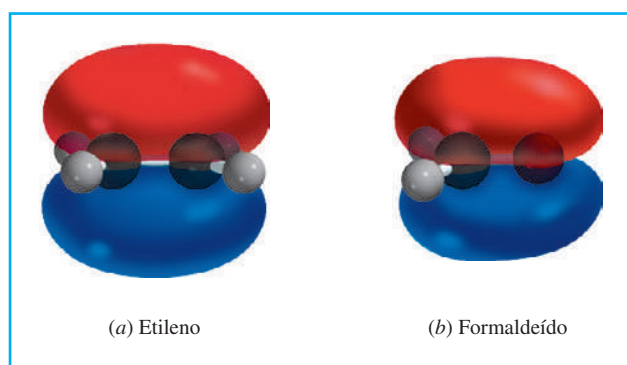
As ligações no formaldeído podem ser descritas de acordo com um modelo de hibridização sp^2 análogo àquele do etileno (Figura 17.2). De acordo com esse modelo, a dupla ligação carbono-oxigênio é vista como uma ligação do tipo $\sigma + \pi$. A sobreposição dos orbitais híbridos sp^2 semipreenchidos resulta no componente σ , enquanto a sobreposição lado a lado dos orbitais $2p$ semipreenchidos resulta na ligação π . Os pares isolados do oxigênio ocupam orbitais híbridos sp^2 , tendo eixos que ficam no plano da molécula.

O grupo carbonila torna os aldeídos e as cetonas bastante polares, com momentos dipolares que são substancialmente mais altos que dos alcenos.

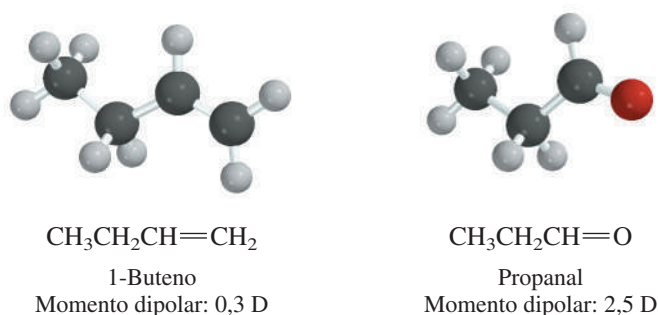
FIGURA 17.1

As ligações do carbono do grupo carbonila ficam no mesmo plano e a ângulos de aproximadamente 120° entre si.



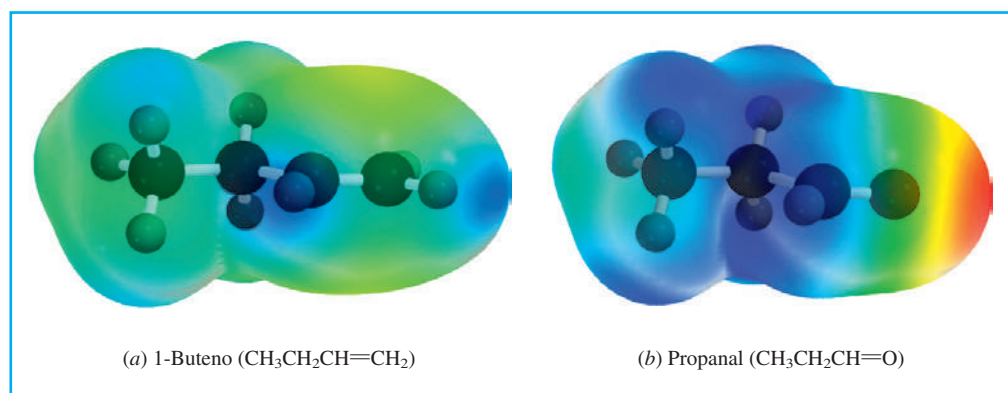
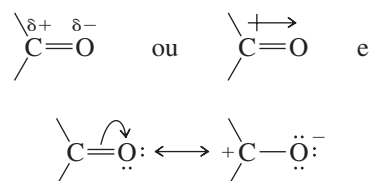
**FIGURA 17.2**

Tanto o etileno (a) quanto o formaldeído (b) têm o mesmo número de elétrons e, em ambos, o carbono tem hibridização sp^2 . No formaldeído, um dos carbonos é substituído por um oxigênio com hibridização sp^2 . Assim como a dupla ligação carbono-carbono do etileno, a dupla ligação carbono-oxigênio do formaldeído é formada por um componente σ e um componente π .



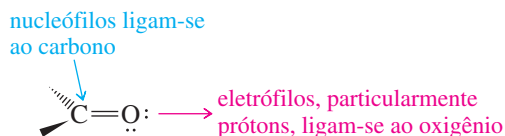
O quanto um grupo carbonila afeta a distribuição de carga de uma molécula fica aparente nos mapas de potencial eletrostático do 1-buteno e propanal (Figura 17.3). Quando a escala de cores é ajustada para ser igual em ambas as moléculas, a separação muito maior entre a carga positiva e a carga negativa do propanal em relação ao 1-buteno fica aparente. O carbono carbonílico do propanal é polarizado positivamente e o oxigênio é polarizado negativamente.

As diversas maneiras de representar essa polarização incluem

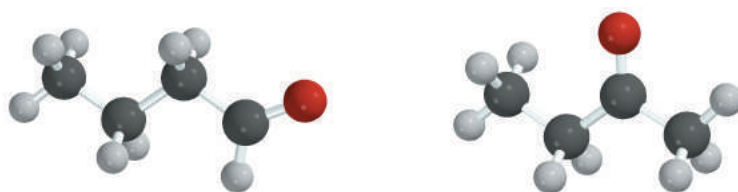
**FIGURA 17.3**

Mapas de potencial eletrostático do (a) 1-buteno e (b) propanal. As variações de cores são ajustadas de acordo com uma escala comum, para que as distribuições de carga dos dois compostos possam ser comparadas diretamente. A região de potencial mais negativo do 1-buteno está associada aos elétrons π da ligação dupla. A separação de cargas é maior no propanal. O carbono do grupo carbonila é um local de potencial positivo. A região de potencial mais negativo está próxima do oxigênio.

Os aspectos estruturais, particularmente a natureza muito polar do grupo carbonila, indicam claramente o tipo de química que veremos neste capítulo para aldeídos e cetonas. O carbono parcialmente positivo de $C=O$ tem caráter de carbocátion e é eletrofílico. O arranjo planar de suas ligações torna este carbono relativamente não congestionado e suscetível a ataques de nucleófilos. O oxigênio é parcialmente negativo e fracamente básico.



Os substituintes alquila estabilizam um grupo carbonila da mesma forma que estabilizam as ligações duplas carbono-carbono e os carbocátions, ou seja, doando elétrons para o carbono com hibridização sp^2 . Assim, como revelam seus calores de combustão, a cetona 2-butanona é mais estável do que seu isômero aldeído butanal.



Butanal



2-Butanona

Calor de combustão: 2 475 kJ/mol (592 kcal/mol)

2 442 kJ/mol (584 kcal/mol)

O carbono carbonílico de uma cetona tem dois grupos alquila doadores de elétrons; uma carbonila de aldeído tem apenas um. Assim como uma ligação dupla dissustituída de um alceno é mais estável do que uma ligação dupla monossustituída, uma carbonila de cetona é mais estável do que uma carbonila de aldeído. Veremos posteriormente neste capítulo que os efeitos estruturais sobre a *estabilidade* relativa dos grupos carbonila nos aldeídos e cetonas são um fator importante em sua *reatividade* relativa.

17.3 Propriedades físicas

Em geral, os aldeídos e as cetonas têm pontos de ebulição mais altos do que os alcenos, porque as forças de atração dipolo-dipolo entre as moléculas são mais fortes. Contudo, eles têm pontos de ebulição mais baixos do que os dos álcoois porque, ao contrário dos álcoois, dois grupos carbonila não podem formar ligações de hidrogênio entre si.

	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	1-Buteno	Propanal	1-Propanol
pe (1 atm)	-6 °C	49 °C	97 °C
Solubilidade em água (g/100 mL)	Desprezível	20	Miscível em todas as proporções

O oxigênio carbonílico dos aldeídos e cetonas pode formar ligações de hidrogênio com os prótons dos grupos OH. Isso os torna mais solúveis em água do que os alcenos, mas menos solúveis do que os álcoois.

PROBLEMA 17.3

Faça um esboço da ligação de hidrogênio entre o benzaldeído e a água.

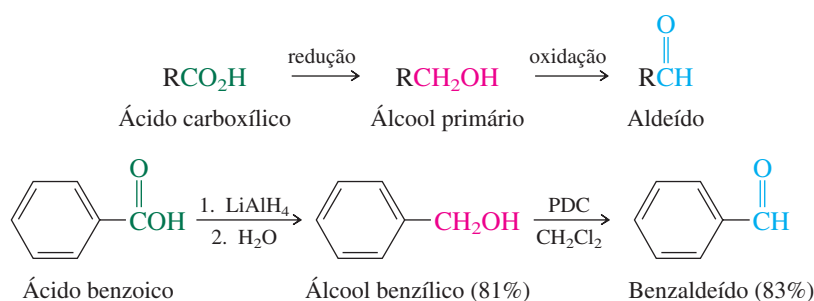
17.4 Fontes de aldeídos e cetonas

Como veremos neste e no próximo capítulo, os aldeídos e as cetonas estão envolvidos em muitas das reações mais utilizadas na química orgânica sintética. De onde os próprios aldeídos e cetonas vêm?

Muitos ocorrem naturalmente. Em termos de variedade e quantidade, os aldeídos e as cetonas se posicionam entre os produtos naturais mais comuns e conhecidos. Vários deles são mostrados na Figura 17.4.

Muitos aldeídos e cetonas são feitos em laboratório por reações que você já conhece, as quais são resumidas na Tabela 17.1. Para o químico sintético, as mais importantes são as duas últimas: a oxidação de álcoois primários a aldeídos e de álcoois secundários a cetonas. *Na verdade, quando combinados às reações que produzem álcoois, os métodos de oxidação são tão versáteis que não será preciso introduzir nenhum método novo para a preparação de aldeídos e cetonas neste capítulo.* Alguns exemplos ilustram isso.

Vamos considerar primeiramente como preparar um aldeído a partir de um ácido carboxílico. Não existem bons métodos para ir diretamente de RCO_2H a RCHO . Em vez disso, primeiramente reduzimos o ácido carboxílico ao álcool primário correspondente e depois oxidamos o álcool primário a aldeído.



PROBLEMA 17.4

Pode a hidrogenação catalítica ser utilizada para reduzir um ácido carboxílico a um álcool primário na primeira etapa da sequência $\text{RCO}_2\text{H} \rightarrow \text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCHO}$?

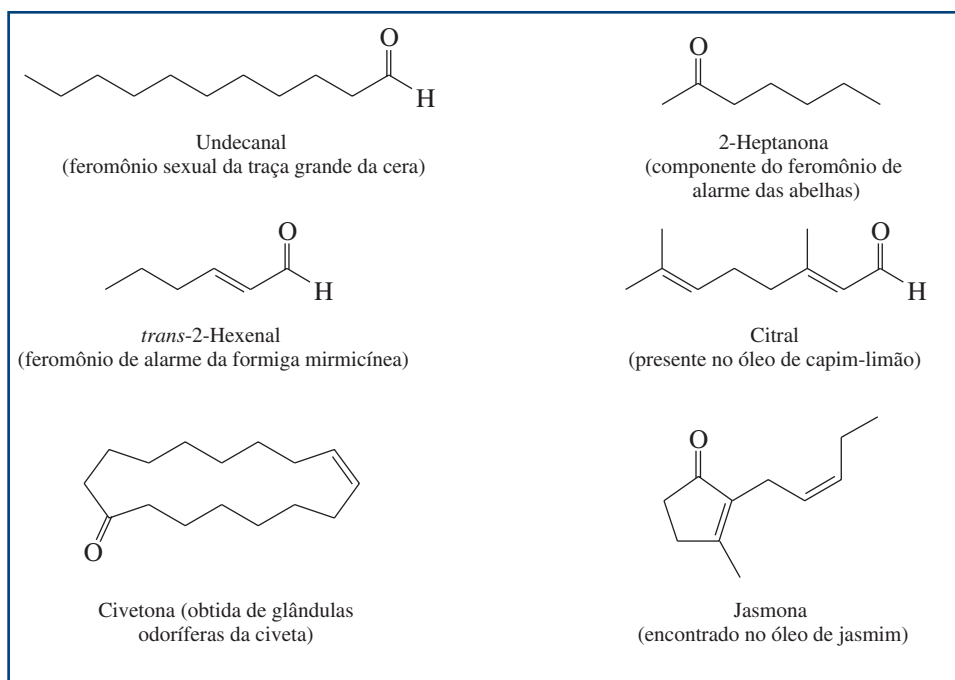
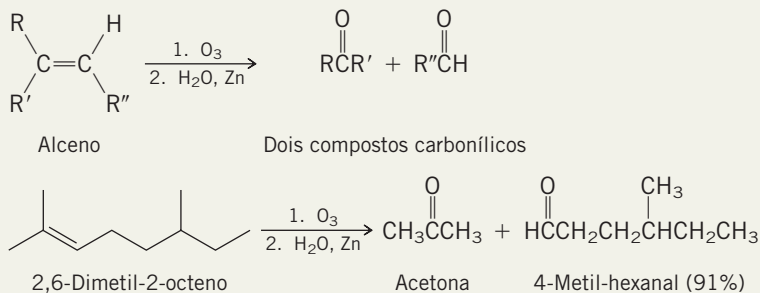


FIGURA 17.4

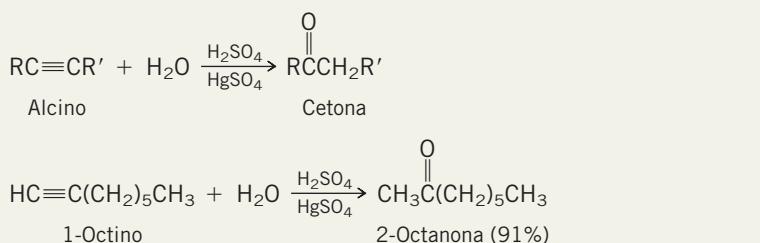
Alguns aldeídos e cetonas que ocorrem naturalmente.

TABELA 17.1 Resumo das reações discutidas nos capítulos anteriores que produzem aldeídos e cetonas**Reação (seção) e comentários****Equação geral e exemplo específico****Ozonólise de alkenos (Seção 6.20)**

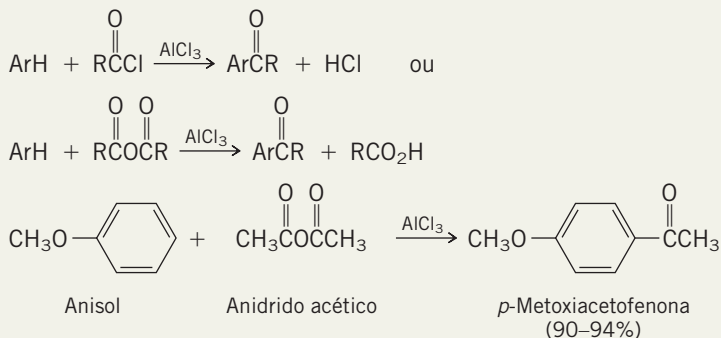
Esta reação de clivagem é vista com maior frequência em análise estrutural do que em síntese. O padrão de substituição ao redor de uma dupla ligação é revelado pela identificação dos compostos que contêm carbonila que formam o produto. A hidrólise do intermediário ozonídeo na presença de zinco (isolamento redutor) permite que os aldeídos produzidos sejam isolados sem oxidações posteriores.



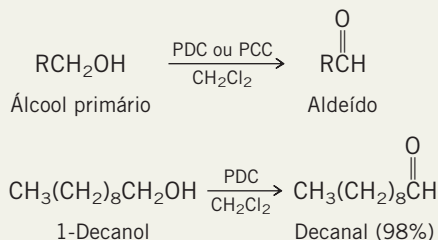
Hidratação de alcinos (Seção 9.12) A reação ocorre por meio de um intermediário enol formado pela adição de Markovnikov à ligação tripla.



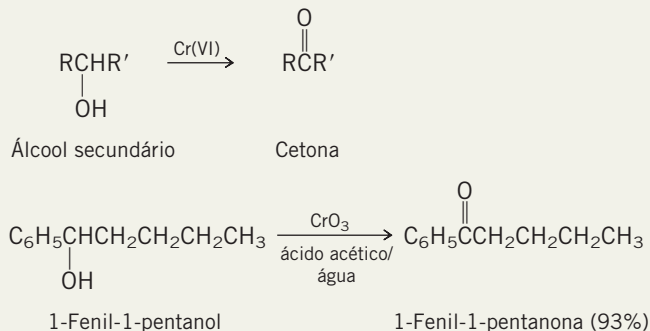
Acilação de Friedel-Crafts de compostos aromáticos (Seção 12.7) Os cloretos de acila e os anidridos de ácidos carboxílicos acilam anéis aromáticos na presença do cloreto de alumínio. A reação é uma substituição eletrofílica aromática na qual íons acílio são gerados e atacam o anel.



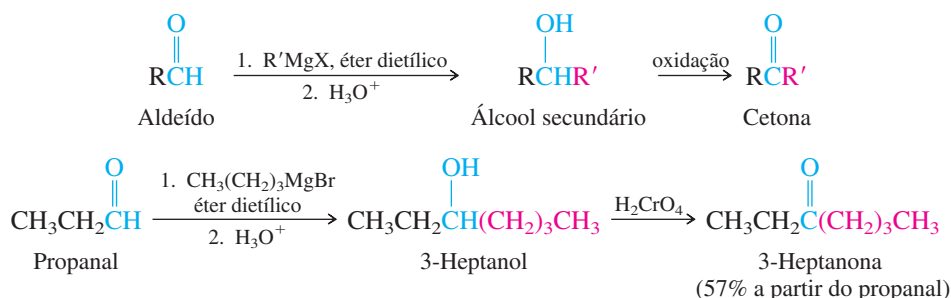
Oxidação de álcoois primários a aldeídos (Seção 15.10) O dicromato de piridínio (PDC) ou o clorocromato de piridínio (PCC) em meio anidro, como o diclorometano, oxidam álcoois primários a aldeídos, evitando a oxidação posterior a ácidos carboxílicos.



Oxidação de álcoois secundários a cetonas (Seção 15.10) Muitos agentes oxidantes estão disponíveis para conversão de álcoois secundários a cetonas. O PDC ou PCC podem ser utilizados, assim como outros agentes a base de Cr(VI), como o ácido crômico ou o dicromato de potássio e o ácido sulfúrico.



Com frequência é necessário preparar cetonas por processos que envolvem a formação de ligações carbono-carbono. Nesses casos, o método padrão combina a adição de um reagente de Grignard a um aldeído com a oxidação do álcool secundário resultante:

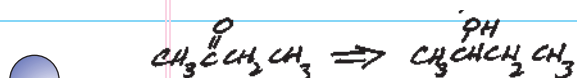


PROBLEMA 17.5

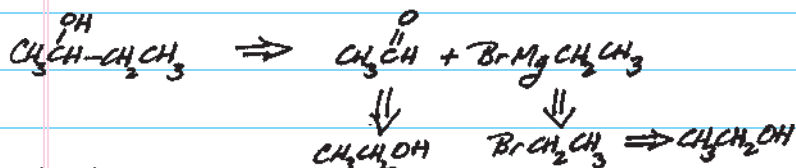
Mostre como a 2-butanona poderia ser preparada por um procedimento no qual todos os carbonos se originam no ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$).

Raciocínio reverso (análise retrossintética)

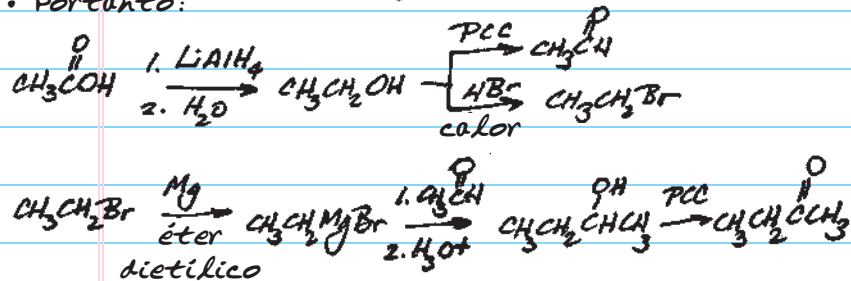
- Cetonas podem ser produzidas a partir de álcoois secundários



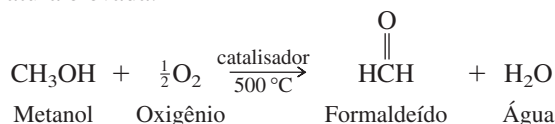
- Álcoois secundários podem ser produzidos a partir de aldeídos e reagentes de Grignard



- Portanto:



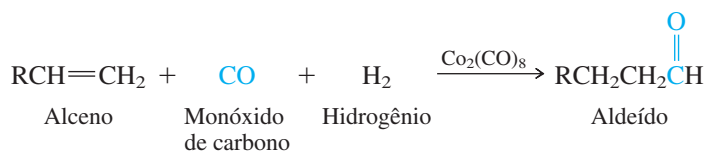
Muitos aldeídos e cetonas de peso molecular baixo são importantes produtos químicos industriais. O formaldeído, que é um material de partida para diversos polímeros, é preparado pela oxidação do metanol sobre um catalisador de óxido de prata ou de ferro/óxido de molibdênio a temperatura elevada.



Processos semelhantes são utilizados para converter o etanol em acetaldeído e álcool isopropílico em acetona.

As “olefinas α lineares” descritas na Seção 14.17 são materiais de partida para a preparação de uma variedade de aldeídos pela reação com o monóxido de carbono. O processo é chamado de **hidroformilação**.

O nome *aldeído* foi criado para significar *alcohol dehydrogenatum*, que indica que os aldeídos estão relacionados aos álcoois pela perda de hidrogênio.



O excesso de hidrogênio provoca a hidrogenação do aldeído e permite que o processo seja adaptado para a preparação de álcoois primários. Mais de um milhão de toneladas por ano de uma variedade de aldeídos e álcoois são preparadas nos Estados Unidos pela hidroformilação.

Muitos aldeídos e cetonas são preparados tanto na indústria quanto em laboratório por uma reação conhecida como *condensação aldólica*, a qual será discutida com detalhes no Capítulo 18.

17.5 Reações de aldeídos e cetonas: uma revisão e uma prévia

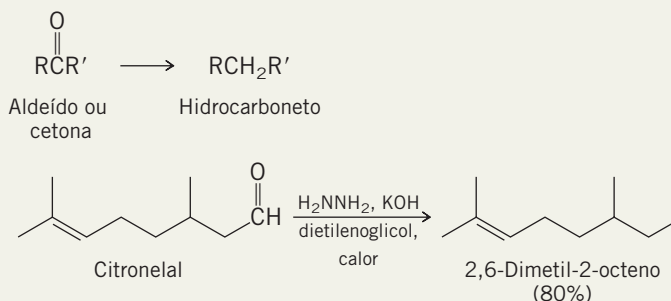
A Tabela 17.2 resume as reações de aldeídos e cetonas que você viu nos capítulos anteriores. Todas elas são ferramentas valiosas para o químico sintético. Os grupos carbonila fornecem acesso aos hidrocarbonetos pela redução de Clemmensen ou de Wolff-Kishner, e aos álcoois pela redução ou pela reação com reagentes de Grignard ou organolítio.

TABELA 17.2 Resumo das reações de aldeídos e cetonas discutidas em capítulos anteriores

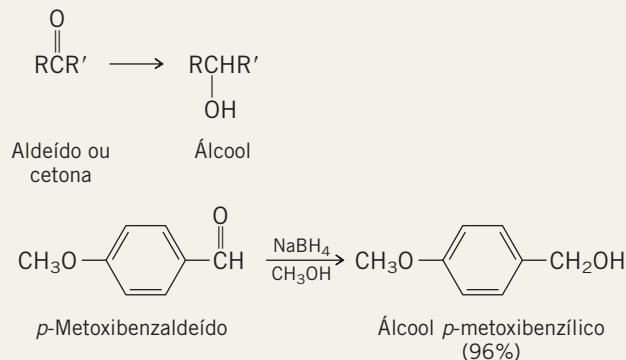
Reação (seção) e comentários

Redução a hidrocarbonetos (Seção 12.8)

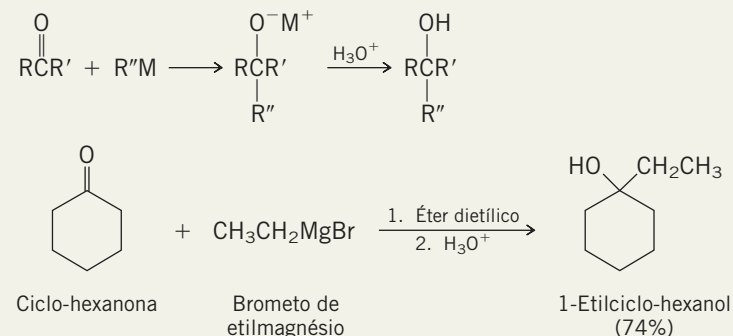
Dois métodos de conversão de grupos carbonila a unidades metileno são a redução de Clemmensen (amalgama de zinco e ácido clorídrico concentrado) e a redução de Wolff-Kishner (aquecimento com hidrazina e hidróxido de potássio em um álcool de alto ponto de ebulição).



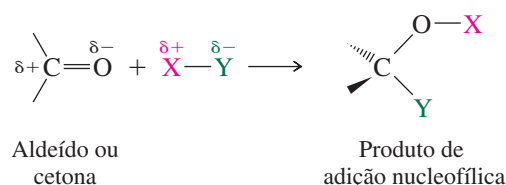
Redução a álcoois (Seção 15.2) Os aldeídos são reduzidos a álcoois primários, e as cetonas são reduzidas a álcoois secundários por uma variedade de agentes redutores. A hidrogenação catalítica com um catalisador metálico e a redução com o boro-hidreto de sódio ou hidreto de lítio e alumínio são métodos gerais.



Adição de reagentes de Grignard e compostos organolítio (Seções 14.6 a 14.7) Os aldeídos são convertidos em álcoois secundários e as cetonas em álcoois terciários.



A propriedade química mais importante do grupo carbonila é sua tendência a sofrer reações de *adição nucleofílica* do tipo representado na equação geral:

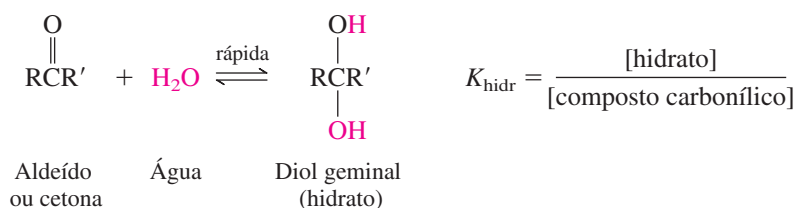


Um átomo ou um grupo polarizado negativamente liga-se ao carbono polarizado positivamente do grupo carbonila na etapa determinante da velocidade dessas reações. Reagentes de Grignard, reagentes organolítio, hidreto de lítio e alumínio e boro-hidreto de sódio, por exemplo, reagem com compostos carbonílicos por adição nucleofílica.

A próxima seção explora o mecanismo da adição nucleofílica a aldeídos e cetonas. Discutiremos sua *hidratação*, uma reação na qual a água adiciona-se ao grupo $\text{C}=\text{O}$. Após utilizarmos essa reação para desenvolver alguns princípios gerais, faremos um levantamento de várias reações correlacionadas de interesse sintético, mecanístico ou biológico.

17.6 Princípios da adição nucleofílica: hidratação de aldeídos e cetonas

Efeitos da estrutura no equilíbrio: Os aldeídos e as cetonas reagem com água em um equilíbrio rápido. O produto é um **diol geminal**, também chamado de hidrato.



De maneira global, a reação é classificada como uma *adição*. A água adiciona-se ao grupo carbonila. O hidrogênio torna-se ligado ao oxigênio carbonílico polarizado negativamente, a hidroxila ao carbono polarizado positivamente.

A Tabela 17.3 compara as constantes de equilíbrio K_{hidr} da hidratação de alguns aldeídos e cetonas simples. A posição de equilíbrio depende dos grupos que estão ligados ao $\text{C}=\text{O}$

TABELA 17.3

Constantes de equilíbrio (K_{hidr}) e velocidades relativas de hidratação de alguns aldeídos e cetonas

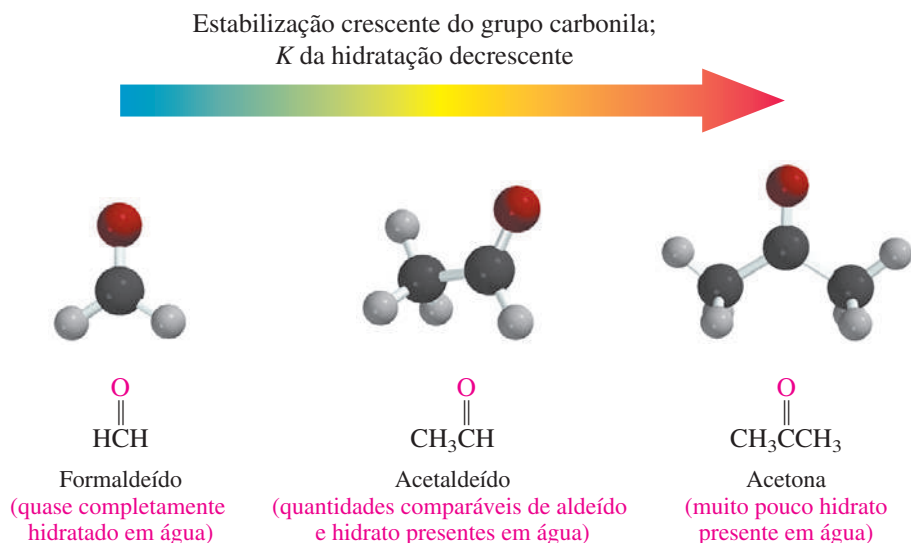
Composto carbonílico	Hidrato	K_{hidr}^*	Porcentagem de conversão em hidrato	Velocidade relativa [†]
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HCH} \end{array}$	$\text{CH}_2(\text{OH})_2$	2300	> 99,9	2200
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH} \end{array}$	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})_2$	1,0	50	1,0
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ (\text{CH}_3)_3\text{CCH} \end{array}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}(\text{OH})_2$	0,2	17	0,09
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{CCH}_3 \end{array}$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})_2$	0,0014	0,14	0,0018

* $K_{\text{hidr}} = \frac{[\text{hidrato}]}{[\text{composto carbonílico}]}$.

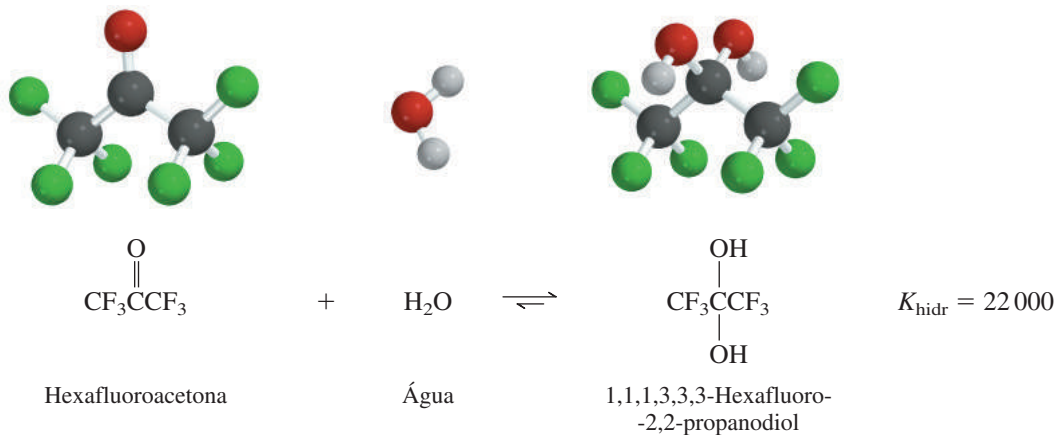
[†] Solução neutra, 25°C.

e de como eles afetam seu ambiente *estérico* e *eletrônico*. Ambos contribuem, mas o efeito eletrônico controla a K_{hidr} mais do que o efeito estérico.

Considere primeiramente o efeito eletrônico dos grupos alquila em comparação aos átomos de hidrogênio ligados ao $\text{C}=\text{O}$. Os substituintes alquila estabilizam o $\text{C}=\text{O}$, tornando uma carbonila de cetona mais estável do que uma carbonila de aldeído. Assim como acontece com qualquer equilíbrio, os fatores que estabilizam os reagentes diminuem a constante de equilíbrio. Portanto, a extensão da hidratação diminui quando o número de grupos alquila na carbonila aumenta.



Um exemplo marcante do efeito eletrônico sobre a estabilidade do grupo carbonila e sua relação com a constante de equilíbrio da hidratação é visto no caso da hexafluoroacetona. Ao contrário da hidratação quase desprezível da acetona, a hexafluoroacetona é completamente hidratada.



Em vez de estabilizar o grupo carbonila por doação de elétrons como fazem os substituintes alquila, os grupos trifluorometílicos o desestabilizam por retirada de elétrons. Um grupo carbonila menos estabilizado está associado a uma constante de equilíbrio maior para a adição.

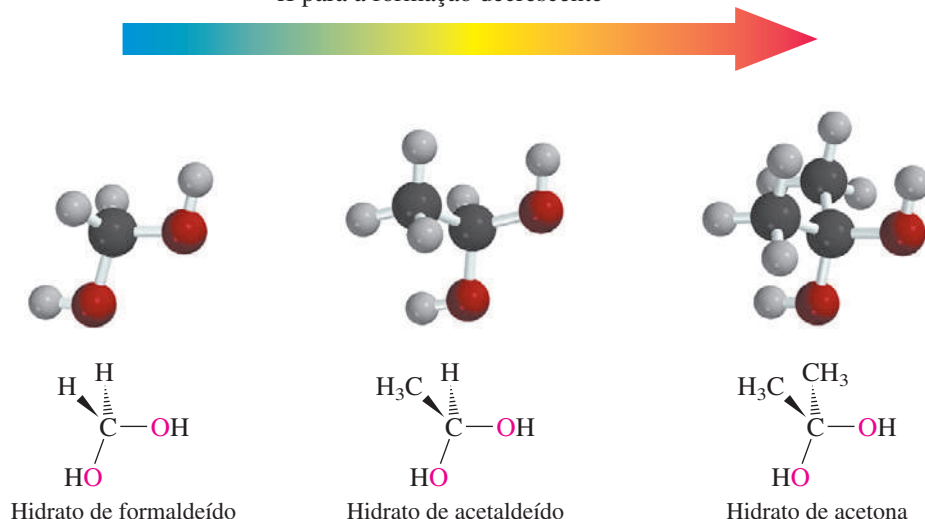
PROBLEMA 17.6

O *cloral* é um dos nomes comuns para o tricloroetanal. Seu hidrato tem sido apresentado com destaque em inúmeras histórias de detetives, como as famosas gotas de nocaute “Mickey Finn”. Escreva uma fórmula estrutural para o hidrato de cloral.

Agora vamos voltar nossa atenção para os efeitos estéricos, vendo como o tamanho dos grupos ligados ao $\text{C}=\text{O}$ afetam a K_{hidr} . Os ângulos de ligação do carbono se reduzem de $\approx 120^\circ$ para $\approx 109,5^\circ$ à medida que a hibridização muda de sp^2 no reagente (aldeído ou cetona) para sp^3 no produto (hidrato). A maior aglomeração que isso produz no hidrato é mais

bem tolerada e a K_{hidr} é maior quando os grupos são pequenos (hidrogênio) do que quando são grandes (alquila).

Aglomeração crescente no hidrato;
K para a formação decrescente



Os efeitos eletrônicos e estéricos operam na mesma direção. Ambos fazem com que as constantes de equilíbrio da hidratação dos aldeídos sejam maiores do que as das cetonas.

Efeitos da estrutura na velocidade: Os efeitos eletrônico e estérico influenciam a velocidade de hidratação da mesma forma que afetam o equilíbrio. Na verdade, os dados de velocidade e equilíbrio da Tabela 17.3 se equivalem quase que exatamente.

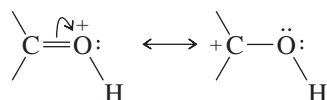
A hidratação de aldeídos e cetonas é uma reação rápida, que logo chega ao equilíbrio, mas que é mais rápida em ácido ou base do que em solução neutra. Assim, em vez de um único mecanismo para a hidratação, vamos ver dois mecanismos, um para a solução básica e outro para a solução ácida.

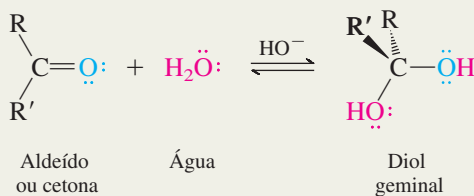
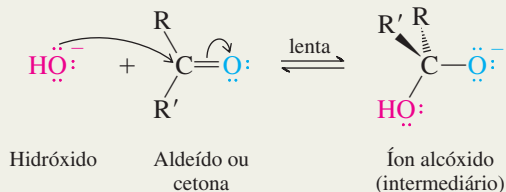
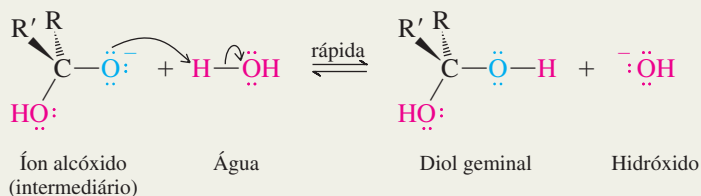
Mecanismo de hidratação catalisada por base: O mecanismo catalisado por base (Mecanismo 17.1) é um processo de duas etapas no qual a primeira etapa é determinante da velocidade. Na etapa 1, o íon hidróxido nucleofílico se liga ao carbono do grupo carbonila. O íon alcóxido formado na Etapa 1 captura um próton da água na Etapa 2, resultando no diol geminal. A segunda etapa é rápida, assim como todas as outras transferências de prótons entre oxigênios que vimos.

A função do catalisador básico (HO^-) é aumentar a velocidade da etapa de adição nucleofílica. O íon hidróxido, o nucleófilo da reação catalisada por base, é muito mais reativo que uma molécula de água, o nucleófilo em soluções neutras.

Os aldeídos reagem mais rapidamente do que as cetonas quase pelos mesmos motivos pelos quais suas constantes de equilíbrio de hidratação são mais favoráveis. A mudança de hibridização $sp^2 \rightarrow sp^3$ pela qual o carbono carbonílico passa na hidratação é parcialmente desenvolvida no estado de transição da etapa de adição nucleofílica determinante da velocidade (Figura 17.5). Os grupos alquila no local de reação aumentam a energia de ativação, diminuindo simultaneamente a energia do estado inicial (as cetonas têm um grupo carbonila mais estabilizado do que os aldeídos) e elevando a energia do estado de transição (um efeito de aglomeração estérica).

Mecanismo de hidratação catalisada por ácido: Três etapas estão envolvidas na hidratação catalisada por ácido (Mecanismo 17.2). A primeira e a segunda são transferências de prótons rápidas entre os oxigênios. A segunda é uma adição nucleofílica. O catalisador ácido ativa o grupo carbonila na direção do ataque por uma molécula de água fracamente nucleofílica. A protonação do oxigênio torna o carbono carbonílico de um aldeído ou de uma cetona muito mais eletrofílico. Expresso em termos de ressonância, a carbonila protonada tem um maior grau de caráter de carbocátion do que uma carbonila não protonada.



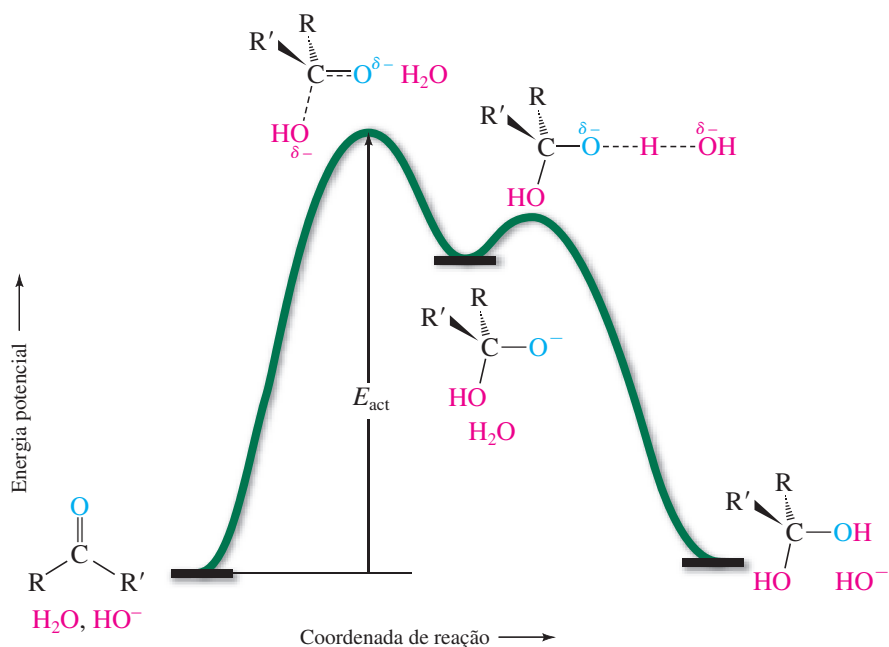
MECANISMO 17.1**Hidratação de um aldeído ou de uma cetona em solução básica****Reação global:****ETAPA 1:** Adição nucleofílica do íon hidróxido ao grupo carbonila.**ETAPA 2:** Transferência de próton da água para o intermediário formado na Etapa 1.

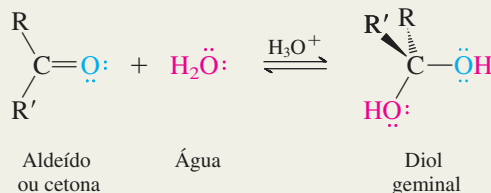
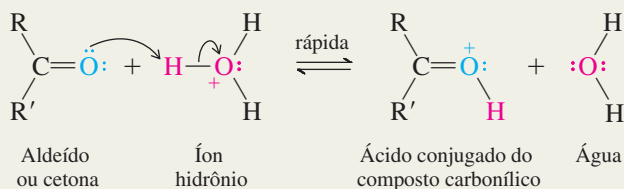
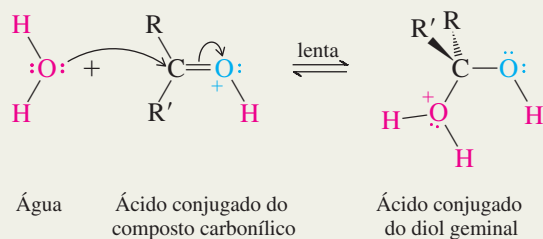
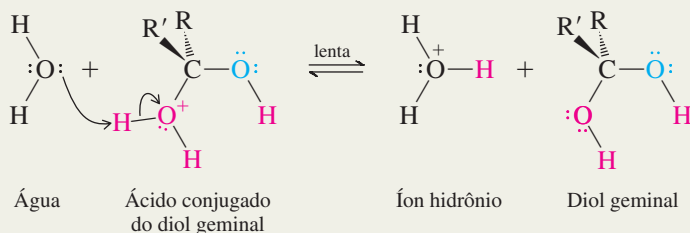
Os efeitos estéricos e eletrônicos influenciam a velocidade de adição nucleofílica a um grupo carbonila protonado quase da mesma forma que para o caso de um grupo carbonila neutro, e os aldeídos protonados reagem mais rapidamente do que as cetonas protonadas.

Com base neste conhecimento, vamos examinar como os princípios da adição nucleofílica aplicam-se às reações características dos aldeídos e das cetonas. Vamos começar com a adição do cianeto de hidrogênio.

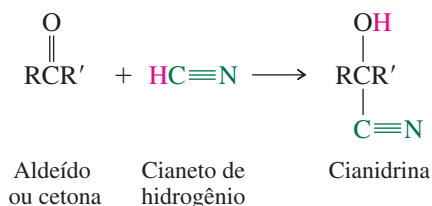
FIGURA 17.5

Diagrama de energia potencial para a hidratação catalisada por base de um aldeído ou cetona.



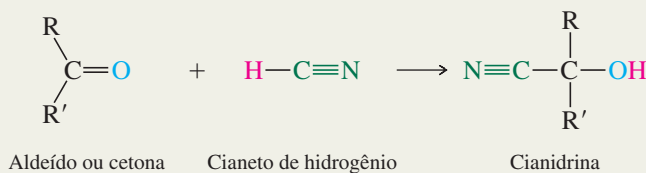
MECANISMO 17.2**Hidratação de um aldeído ou de uma cetona em solução ácida****Reação global:****ETAPA 1:** Protonação do oxigênio carbonílico**ETAPA 2:** Adição nucleofílica à cetona ou ao aldeído protonados**ETAPA 3:** Transferência de próton do ácido conjugado do diol geminal para uma molécula de água**17.7 Formação de cianidrinas**

O produto da adição do cianeto de hidrogênio a um aldeído ou uma cetona contém um grupo hidroxila e um grupo ciano ligados ao mesmo carbono. Os compostos desse tipo são chamados de **cianidrinas**.

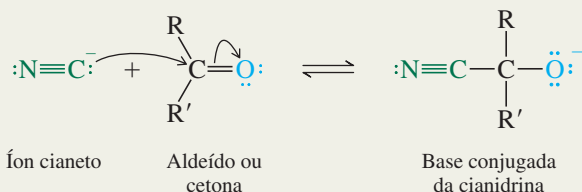


O Mecanismo 17.3 que descreve a formação da cianidrina é análogo ao mecanismo da hidratação catalisada por base. O nucleófilo (íon cianeto) liga-se ao carbono da carbonila na primeira etapa da reação, seguida da transferência de próton para o oxigênio da carbonila na segunda etapa.

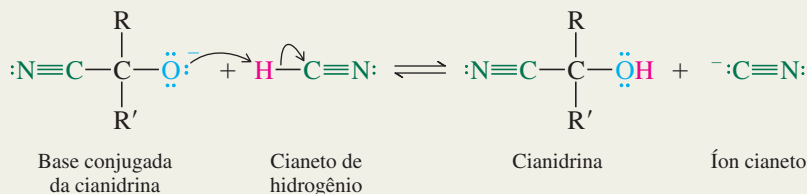
A adição do cianeto de hidrogênio é catalisada pelo íon cianeto, mas o HCN é um ácido fraco demais para fornecer $:\text{C}\equiv\text{N}^-$ suficiente para que a reação ocorra a uma velocidade

MECANISMO 17.3**Formação de cianidrinas****Reação global:**

ETAPA 1: O carbono com carga negativa do íon cianeto é nucleofílico e liga-se ao carbono carbonílico do aldeído ou da cetona. O cianeto de hidrogênio não é muito nucleofílico e não se ioniza para formar o íon cianeto em medida significativa. Assim, uma fonte de íon cianeto como o NaCN ou KCN é utilizada.

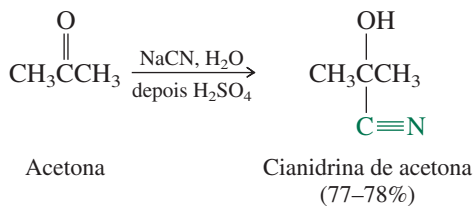
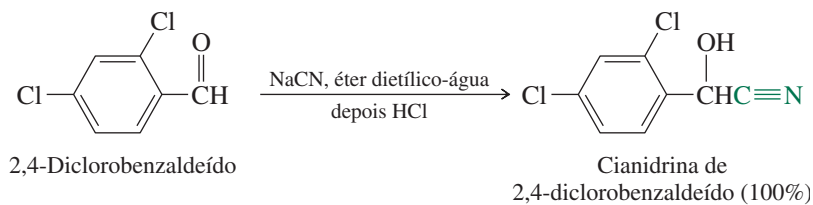


ETAPA 2: O íon alcóxido formado na primeira etapa captura um próton do cianeto de hidrogênio. Esta etapa resulta no produto cianidrina e regenera o íon cianeto.



razoável. As cianidrinas, portanto, normalmente são preparadas pela adição de um ácido a uma solução que contém o composto carbonílico e cianeto de sódio ou potássio. Esse procedimento garante que o íon cianeto livre sempre esteja presente em quantidades suficientes para aumentar a velocidade da reação.

A formação da cianidrina é reversível, e a posição de equilíbrio depende de fatores estéricos e eletrônicos que governam a adição nucleofílica aos grupos carbonila descritos na seção anterior. Os aldeídos e as cetonas desimpedidas dão bons rendimentos de cianidrinas.



Na nomenclatura substitutiva da IUPAC, as cianidrinas são nomeadas como derivados hidróxi das nitrilas. Como a nomenclatura das nitrilas não será discutida antes da Seção 20.1, nos referiremos às cianidrinas como derivados do aldeído ou da cetona que as origina, como mostram os exemplos. Isso está de acordo com a prática da maioria dos químicos.

A conversão de aldeídos e cetonas em cianidrinas tem valor sintético porque:

1. Uma nova ligação carbono-carbono é formada.

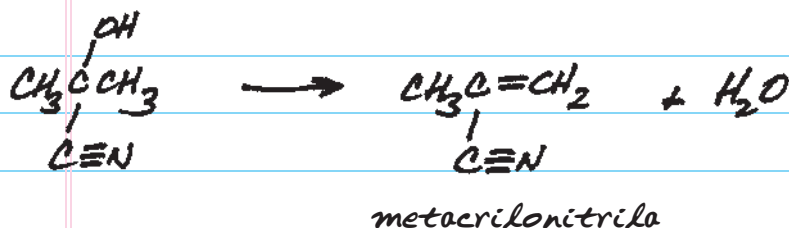
2. O grupo $\text{—C}\equiv\text{N}$ pode ser convertido a $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{OH}$ (Seção 19.12) e $\text{—CH}_2\text{NH}_2$ (Seção 22.9).
3. O grupo —OH pode sofrer transformações de grupo funcional.

PROBLEMA 17.7

A *metacrilonitrila* é um produto químico industrial utilizado na produção de plásticos e fibras. Um método para sua preparação é a desidratação catalisada por ácido da cianidrina de acetona. Deduza a estrutura da *metacrilonitrila*.



• A *metacrilonitrila* é preparada a partir da cianidrina de acetona pela desidratação. Portanto,



As cianidrinas ocorrem naturalmente, com frequência como derivados nos quais o grupo —OH foi modificado para —OR , em que R é uma unidade carboidrato. Os compostos, chamados de *glicosídeos cianogênicos*, são muito encontrados nas plantas. Por exemplo, a amigdalina encontra-se nas amêndoas amargas e no caroço de pêssegos, ameixas, damascos e frutas relacionadas. Sua estrutura e comportamento na hidrólise são mostrados na Figura 17.6. A hidrólise catalisada por enzimas da amigdalina produz a cianidrina de benzaldeído, que se dissocia em benzaldeído e cianeto de hidrogênio. Dependendo da quantidade presente e da maneira pela qual o alimento é preparado a partir de plantas que contêm glicosídeos cianogênicos, podem resultar níveis tóxicos de cianeto de hidrogênio.

PROBLEMA 17.8

A ginocardina é um glicosídeo cianogênico natural que tem a estrutura mostrada. Qual cianidrina você esperaria ser formada na hidrólise da ginocardina e a qual cetona essa cianidrina corresponde?

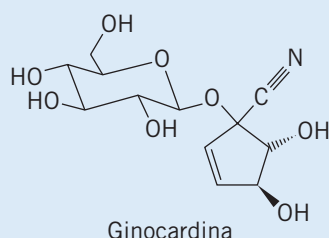


FIGURA 17.6

A hidrólise da amigdalina produz a cianidrina de benzaldeído, que se dissocia em benzaldeído e cianeto de hidrogênio.



O caroço do damasco é a fonte mais comum de amigdalina.

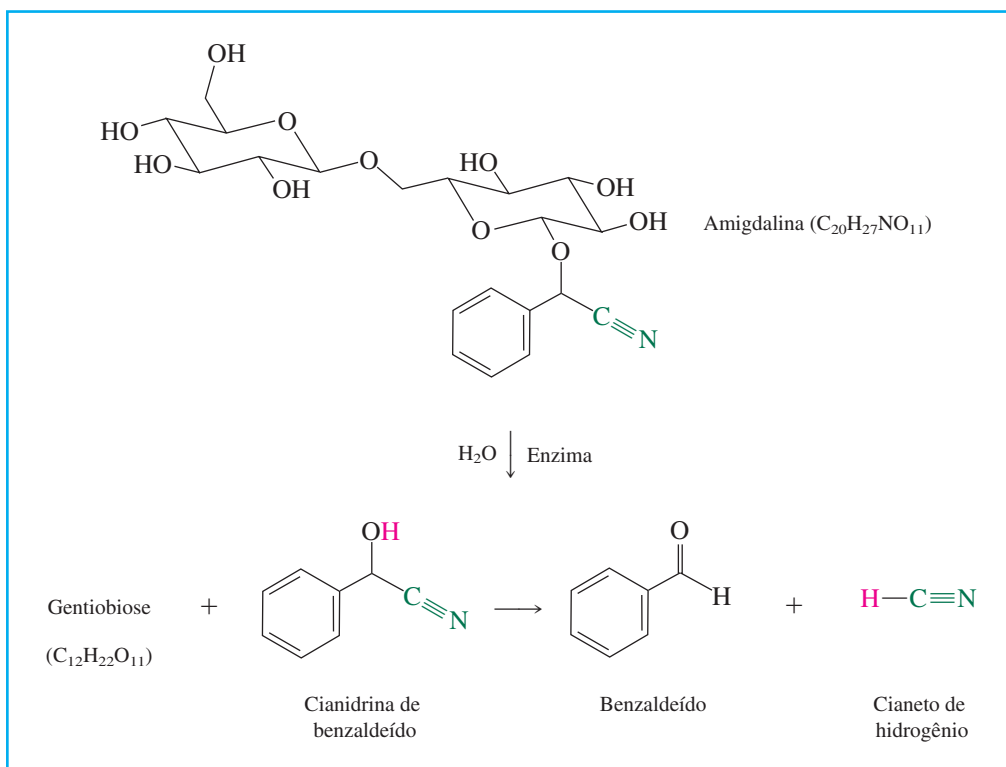


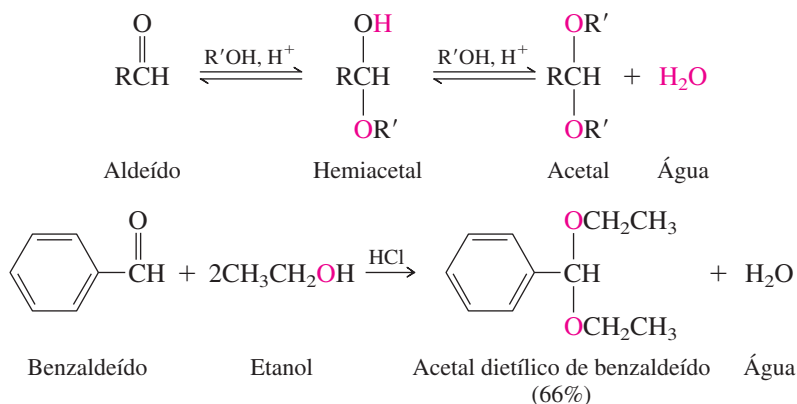
FIGURA 17.7

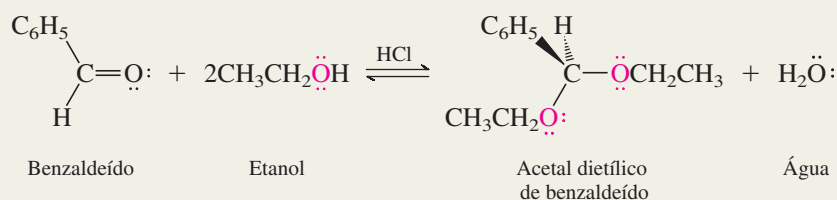
Quando perturbados, muitos milípedes protegem-se convertendo a cianidrina de benzaldeído armazenada em cianeto de hidrogênio e benzaldeído.

Os compostos cianogênicos não se limitam às plantas. A secreção de defesa de muitas espécies de milípedes contém produtos de dissociação de cianidrinhas. Esses milípedes (Figura 17.7) armazenam a cianidrina de benzaldeído ou um derivado dele e a enzima que catalisa sua hidrólise em câmaras separadas dentro de seus corpos. Quando o milípede está sob estresse, o conteúdo das duas câmaras é misturado e os produtos da hidrólise (incluindo o HCN) são liberados pelos poros do milípede para deter os insetos e pássaros predatórios.

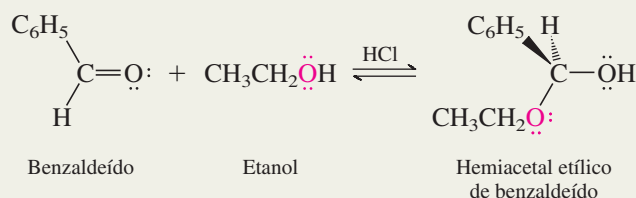
17.8 Formação de acetais

Muitas das reações mais interessantes e úteis de aldeídos e cetonas envolvem a transformação, sob as condições reacionais, do produto inicial de adição nucleofílica em alguma outra substância. Um exemplo é a reação dos aldeídos com álcoois sob condições de catálise ácida. O produto esperado da adição nucleofílica do álcool ao grupo carbonila é chamado de **hemiacetal**. O produto que realmente é isolado, porém, corresponde à reação de um mol do aldeído com *dois* moles de álcool para produzir *diéteres geminais* conhecidos como **acetais**:

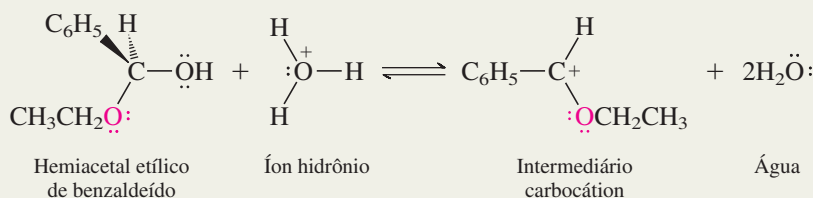


MECANISMO 17.4**Formação de acetal a partir de benzaldeído e etanol****Reação global:**

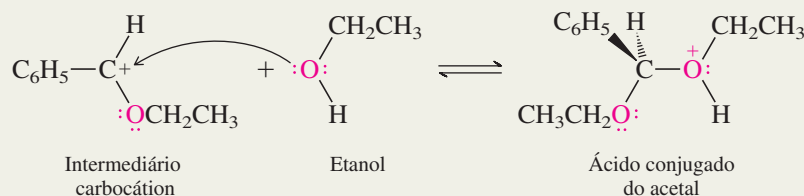
ETAPAS 1–3: Adição nucleofílica catalisada por ácido de 1 mol de etanol ao grupo carbonila. Os detalhes dessas três etapas são análogos aos das três etapas da hidratação catalisada por ácido do Mecanismo 17.2. O produto dessas três etapas é o hemiacetal.



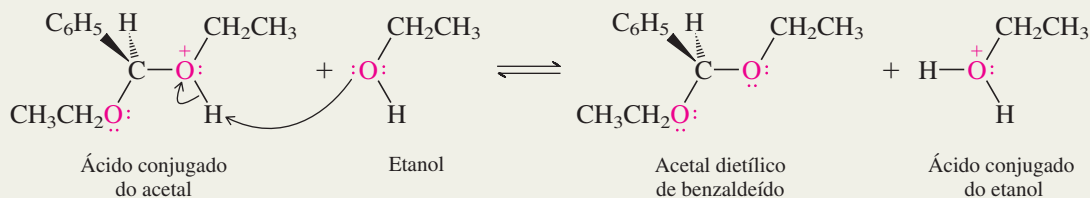
ETAPAS 4–5: Conversão do hemiacetal a um carbocátion. Estas duas etapas são análogas à formação de carbocátions nas reações de álcoois catalisadas por ácido.



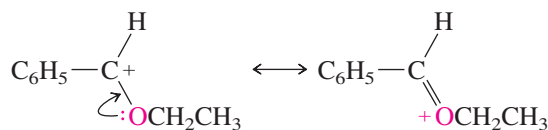
ETAPA 6: Ataque nucleofílico pelo etanol ao carbocátion.



ETAPA 7: Transferência de próton do ácido conjugado do produto para o etanol.



O Mecanismo 17.4 descreve um mecanismo de dois estágios para a formação do acetal dietílico de benzaldeído. O primeiro estágio (Etapas 1 a 3) produz um hemiacetal, que é convertido ao acetal no segundo estágio (Etapas 4 a 7). A adição nucleofílica ao grupo carbonila caracteriza o primeiro estágio, a química de carbocátions caracteriza o segundo. O intermediário-chave carbocátion é estabilizado por doação de elétrons pelo oxigênio.



Um contribuinte de ressonância particularmente estável; obedece a regra do octeto para o carbono e para o oxigênio.

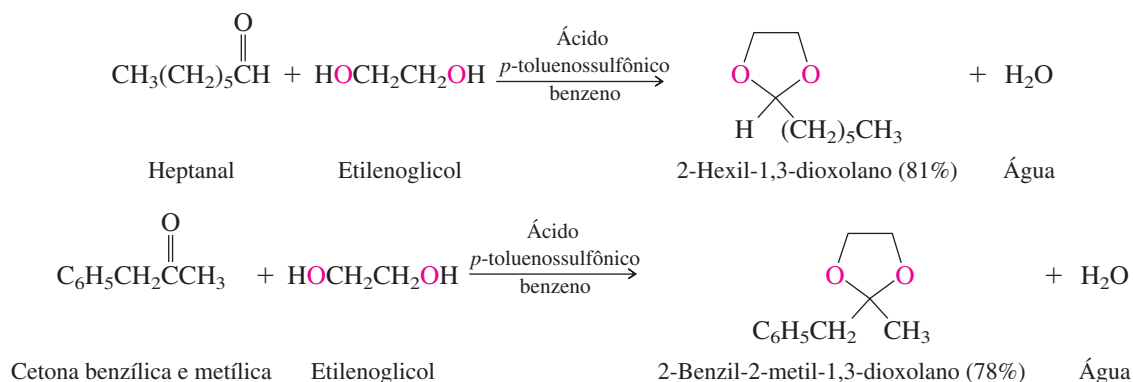
PROBLEMA 17.9

Verifique se compreendeu completamente o Mecanismo 17.4, escrevendo equações para as Etapas 1 a 3 e 4 a 5. Utilize setas curvas para mostrar o fluxo de elétrons.

Cetal é um termo aceitável para os acetais formados a partir de cetonas. Ele foi retirado da nomenclatura da IUPAC, mas continuou sendo tão utilizado que foi restaurado.

A posição de equilíbrio é favorável à formação do acetal a partir da maioria dos aldeídos, particularmente quando o álcool em excesso está presente como solvente da reação. Para a maioria das cetonas a posição de equilíbrio não é favorável, e outros métodos devem ser utilizados para a preparação dos acetais a partir das cetonas.

Os *diois* que têm dois grupos hidroxila em uma relação 1,2 ou 1,3 entre si produzem *acetais cíclicos* com os aldeídos ou as cetonas. Os acetais cíclicos de cinco membros derivados do etilenoglicol são os exemplos mais encontrados. Frequentemente a posição de equilíbrio torna-se mais favorável pela remoção da água formada na reação pela destilação azeotrópica com benzeno ou tolueno:

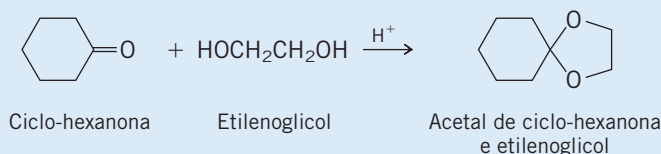


PROBLEMA 17.10

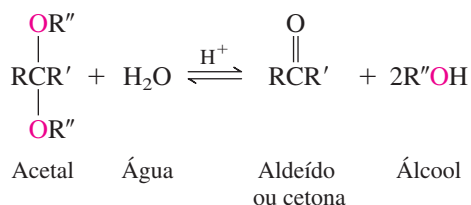
Escreva estruturas dos acetais cíclicos obtidos em cada um dos seguintes itens.

- Ciclo-hexanona e etilenoglicol
- Benzaldeído e 1,3-propanodiol
- Cetona isobutílica e metílica e etilenoglicol
- Cetona isobutílica e metílica e 2,2-dimetil-1,3-propanodiol

Exemplo de solução (a) Os acetais cíclicos derivados do etilenoglicol contêm um anel de 1,3-dioxolano de cinco membros.



Os acetais são suscetíveis à hidrólise em ácido aquoso:



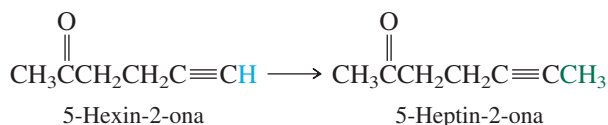
Essa reação é simplesmente o inverso da reação pela qual se formam os acetais (a formação do acetal é favorecida pelo álcool em excesso, a hidrólise do acetal pela água em excesso). A formação e a hidrólise de acetais compartilham do mesmo caminho mecanístico, mas viajam ao longo desse caminho em direções opostas. Na próxima seção você verá uma maneira mais engenhosa pela qual a formação e a hidrólise de acetais têm sido aplicadas à química orgânica sintética.

PROBLEMA 17.11

O Problema 17.9 pediu para você escrever os detalhes do mecanismo que descreve a formação do acetal dietílico de benzaldeído a partir do benzaldeído e do etanol. Escreva um mecanismo em etapas para a hidrólise ácida desse acetal.

17.9 Acetais como grupos protetores

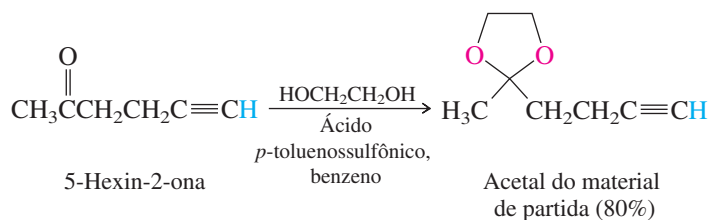
Em uma síntese orgânica, às vezes um dos compostos contém um grupo funcional que é incompatível com as condições da reação. Veja, por exemplo, a conversão



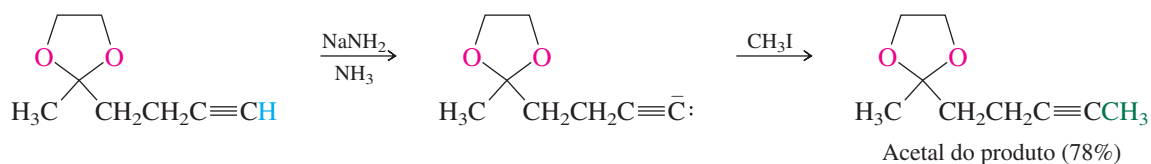
Parece que só é preciso preparar o ânion acetilênico $\text{CH}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}^-$, e depois alquilá-lo com iodeto de metila (Seção 9.6). Entretanto, há um fator complicante. O grupo carbonila do alcino de partida não tolerará as condições fortemente básicas exigidas para a formação do ânion, nem sobreviverá a uma solução com carbânions. Os íons acetileno adicionam-se a grupos carbonila (Seção 14.8). Assim, o ânion necessário não pode ser obtido.

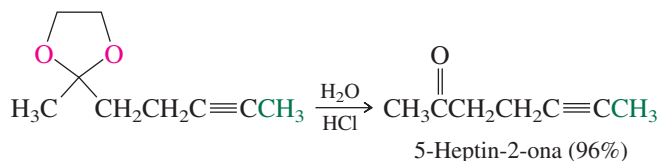
A estratégia normalmente seguida é *proteger* o grupo carbonila durante as reações com as quais ele é incompatível e *remover* o grupo protetor em uma etapa subsequente. Os acetais, particularmente aqueles derivados do etilenoglicol, estão entre os grupos mais úteis para proteção da carbonila, porque eles podem ser introduzidos e removidos com facilidade. Um fato importante é que os acetais, à semelhança dos éteres, são inertes a muitos dos reagentes que reagem facilmente com os grupos carbonila, como os agentes redutores hidretos e os compostos organometálicos. A sequência a seguir é aquela realmente utilizada para realizar a transformação desejada.

(a) Proteção do grupo carbonila



(b) Alquilação do alcino

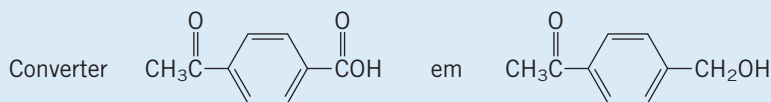


(c) *Remoção do grupo protetor por hidrólise*

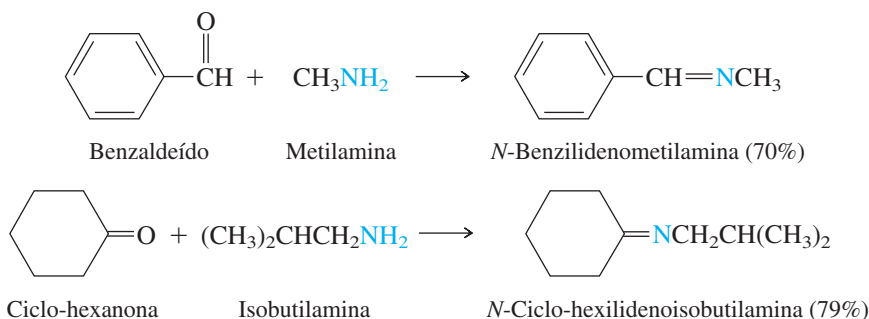
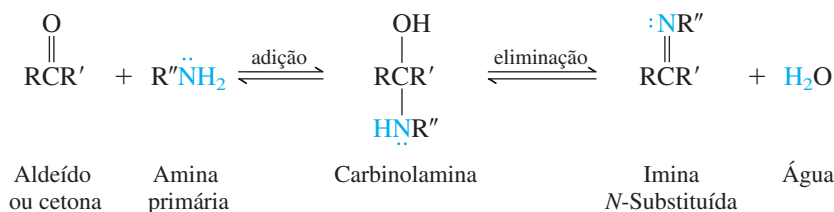
Embora a proteção e desproteção do grupo carbonila aumentem duas etapas no procedimento sintético, ambas são essenciais para seu sucesso. A tática de proteger grupos funcionais é muito utilizada na química orgânica preparativa, e tem sido dada muita atenção ao desenvolvimento de grupos protetores eficazes para uma variedade de funcionalidades.

PROBLEMA 17.12

A formação de acetais é uma reação característica dos aldeídos e cetonas, mas não dos ácidos carboxílicos. Mostre como você utilizaria de maneira vantajosa um grupo protetor que forma acetais cíclicos na seguinte síntese:

**17.10 Reação com aminas primárias: iminas**

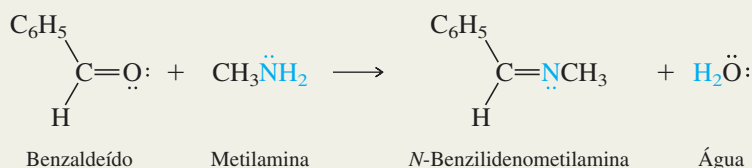
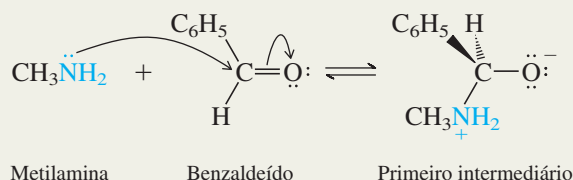
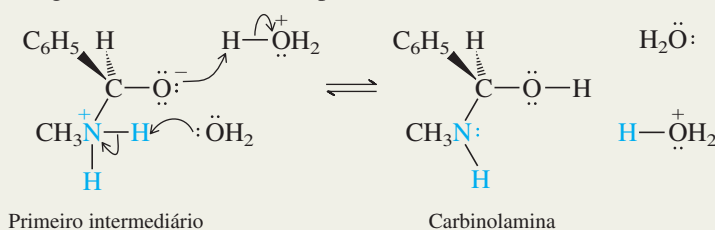
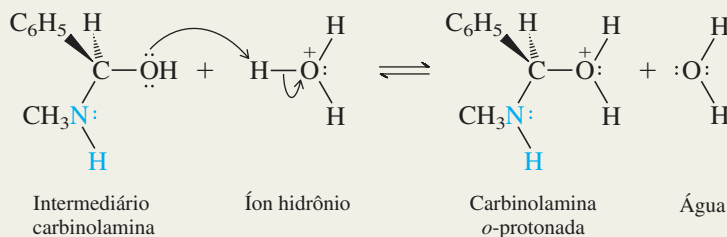
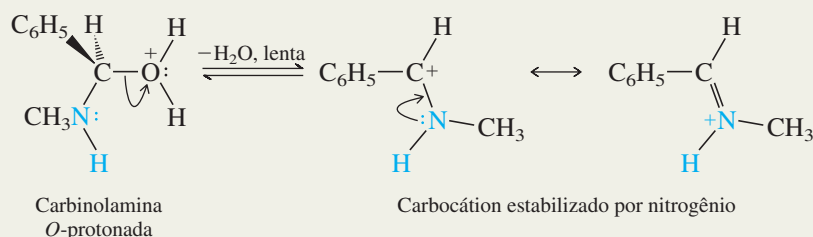
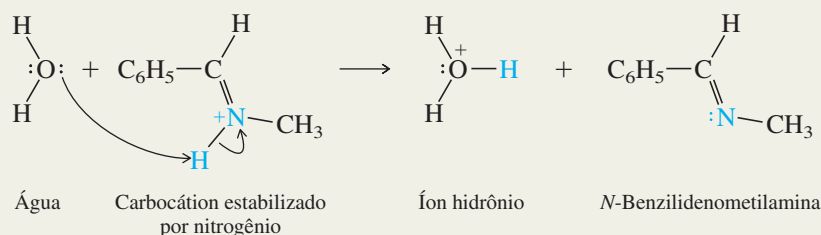
Assim como a formação de acetais, a reação dos aldeídos e cetonas com aminas primárias (compostos do tipo RNH_2 e ArNH_2) é um processo de dois estágios. Seu primeiro estágio é a adição nucleofílica da amina ao grupo carbonila para produzir uma **carbinolamina**. O segundo estágio é a desidratação da carbinolamina para dar origem ao produto isolado da reação, uma **imina** *N*-alquil ou *N*-aril-substituída.



O Mecanismo 17.5 apresenta o mecanismo da reação entre o benzaldeído e a metilamina dado no primeiro exemplo. As duas primeiras etapas levam à carbinolamina, as três últimas mostram a desidratação da carbinolamina até a imina. A Etapa 4 é a etapa-chave da fase de desidratação e é determinante da velocidade quando a reação é realizada em solução ácida. Caso a solução seja muito ácida, porém, a protonação da amina bloqueia a Etapa 1. Assim, existe um pH ideal, em geral ao redor de 5, no qual a velocidade de reação atinge o máximo. Uma solução básica demais reduz a velocidade da etapa 4; uma solução muito ácida reduz a velocidade da Etapa 1.

As iminas *N*-substituídas às vezes são chamadas de **bases de Schiff**, em homenagem a Hugo Schiff, químico alemão que descreveu a formação dessas iminas em 1864.

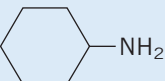
A edição de dezembro de 2000 do *Journal of Chemical Education* (págs. 1644–1648) contém um artigo com o título “Carbinolamines and Geminal Diols in Aqueous Environmental Organic Chemistry” (Carbinolaminas e dióis geminais em química orgânica ambiental em meio aquoso).

MECANISMO 17.5**Formação de imina a partir do benzaldeído e da metilamina****Reação global:****ETAPA 1:** A amina age como um nucleófilo, adicionando-se ao grupo carbonila e formando uma ligação C—N.**ETAPA 2:** Em um solvente como a água, as transferências de próton resultam na carbinolamina.**ETAPA 3:** O estágio de desidratação se inicia com a protonação no oxigênio da carbinolamina.**ETAPA 4:** A carbinolamina protonada no oxigênio perde água para resultar em um carbocátion estabilizado por nitrogênio.**ETAPA 5:** O carbocátion estabilizado por nitrogênio é o ácido conjugado da imina. A transferência de próton para a água resulta na imina.

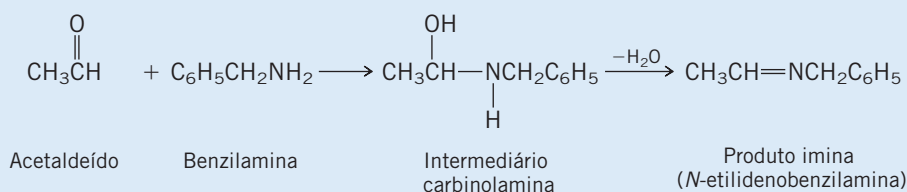
PROBLEMA 17.13

Escreva a estrutura do intermediário carbinolamina e o produto imina formado na reação de cada um dos seguintes itens:

- (a) Acetaldeído e benzilamina, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$
 (b) Benzaldeído e butilamina, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
 (c) Ciclo-hexanona e *terc*-butilamina, $(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$

- (d) Acetofenona e ciclo-hexilamina, 

Exemplo de solução A carbinolamina é formada pela adição nucleofílica da amina ao grupo carbonila. Sua desidratação resulta no produto imina.



Muitos compostos do tipo geral H_2NZ reagem com aldeídos e cetonas de maneira análoga àquela das aminas primárias. O grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) é convertido em $\text{C}=\text{NZ}$ e uma molécula de água é formada. A Tabela 17.4 apresenta exemplos de algumas dessas reações. O mecanismo pelo qual cada uma ocorre é semelhante ao mecanismo de adição-eliminação nucleofílica descrito para a reação das aminas primárias com aldeídos e cetonas.

TABELA 17.4

Reação de aldeídos e cetonas com derivados da amônia: $\text{RCR}' + \text{H}_2\text{NZ} \longrightarrow \text{RCR}'=\text{NZ} + \text{H}_2\text{O}$

Reagente (H_2NZ)	Nome do reagente	Tipo do produto	Exemplo
H_2NOH	Hidroxilamina	Oxima	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH} \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{NOH}} \begin{array}{c} \text{NOH} \\ \parallel \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH} \end{array} $ Heptanal Oxima de heptanal (81–93%)
$\text{H}_2\text{NNHC}_6\text{H}_5^*$	Fenil-hidrazina	Fenil-hidrazona	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CCH}_3 \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{NNHC}_6\text{H}_5} \begin{array}{c} \text{NNHC}_6\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CCH}_3 \end{array} $ Acetofenona Fenil-hidrazona de acetofenona (87–91%)
$\text{H}_2\text{NNHC(=O)NH}_2$	Semicarbazida	Semicarbazona	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3 \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{NNHC(=O)NH}_2} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NNHC(=O)NH}_2 \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3 \end{array} $ 2-Dodecanona Semicarbazona de 2-dodecanona (93%)

*Compostos relacionados à fenil-hidrazina reagem de modo análogo. A *p*-nitrofenil-hidrazina produz *p*-nitrofenil-hidrazonas; a 2,4-dinitrofenil-hidrazina produz 2,4-dinitrofenil-hidrazonas.

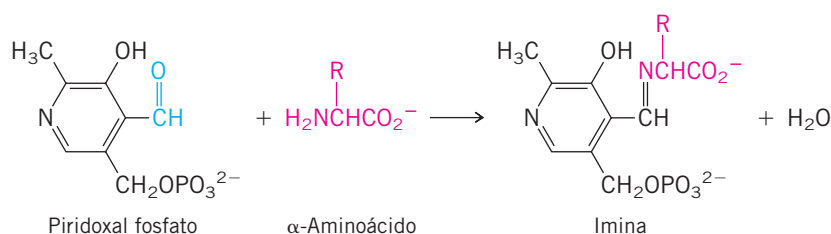
As reações listadas na Tabela 17.4 são reversíveis e têm sido muito estudadas sob a perspectiva mecanística por causa de sua importância para os processos biológicos. Muitas reações biológicas envolvem ligação inicial de um composto carbonila a uma enzima ou co-enzima por meio de formação de uma imina. O ensaio do quadro *Iminas na Química Biológica* dá alguns exemplos importantes.

Iminas na química biológica

Muitos processos biológicos envolvem uma ‘associação’ entre duas espécies em uma etapa anterior a alguma transformação subsequente. Essa associação pode assumir muitas formas. Ela pode ser uma associação fraca do tipo atração de van der Waals ou uma interação mais forte como uma ligação de hidrogênio. Ela pode ser uma atração eletrostática entre um átomo carregado positivamente de uma molécula e um átomo negativamente carregado de outra. A formação de uma ligação covalente entre duas espécies de reatividade química complementar representa um tipo extremo de associação. Ela ocorre com frequência em processos biológicos nos quais aldeídos ou cetonas reagem com aminas por meio de intermediários iminas.

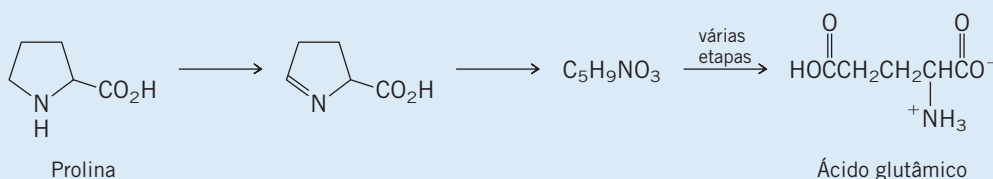
Um exemplo de um aldeído biologicamente importante é o *piridoxal fosfato*, que é a forma ativa da *vitamina B₆* e uma coenzima para muitas das reações dos α -aminoácidos. Nessas reações, o aminoácido liga-se à coenzima, reagindo com ela para formar uma imina do tipo mostrado na equação. Em seguida, as reações ocorrem na parte aminoácido da imina, modificando o aminoácido. Na última etapa, a hidrólise catalisada por enzima cliva a imina em piridoxal e o aminoácido modificado.

Uma etapa importante da química da visão é a ligação de um aldeído a uma enzima, passando por uma imina. Um resumo das etapas envolvidas é apresentado na Figura 17.8. Ele começa com o β -caroteno, um pigmento que ocorre naturalmente em várias frutas e vegetais, incluindo as cenouras. O β -caroteno sofre uma clivagem oxidativa no fígado para resultar em um álcool conhecido como *retinol* ou *vitamina A*. A oxidação da vitamina A, seguida pela isomerização de uma de suas ligações duplas, resulta no aldeído 11-*cis*-retinal. No olho, a função aldeído do 11-*cis*-retinal combina-se a um grupo amino da proteína *opsina* para formar uma imina chamada de *rodopsina*. Quando a rodopsina absorve um fóton de luz visível, a ligação dupla *cis* da unidade retinal sofre uma isomerização fotoquímica de *cis* para *trans*, que é seguida por uma dramática mudança em sua forma e uma mudança na conformação da rodopsina. Essa mudança conformacional traduz-se em um impulso nervoso, percebido pelo cérebro como uma imagem visual. A hidrólise promovida por enzima da rodopsina isomerizada fotoquimicamente regenera a opsina e uma molécula do todo-*trans*-retinal. Após o todo-*trans*-retinal ter sido convertido enzimaticamente em seu isômero 11-*cis*, ele e a opsina voltam a entrar no ciclo.



PROBLEMA 17.14

Nem todas as reações biológicas dos aminoácidos que envolvem intermediários iminas requerem o piridoxal fosfato. A primeira etapa da conversão da prolina em ácido glutâmico é uma oxidação que resulta na imina mostrada. Depois de formada, essa imina sofre hidrólise dando uma espécie que tem a fórmula molecular $C_5H_9NO_3$, que continua para produzir o ácido glutâmico. Sugira uma estrutura para a espécie $C_5H_9NO_3$. (Dica: Existem duas possibilidades razoáveis; uma é a carbinolamina e a outra não é cíclica).



—Continuação

(Continuação)

O β -caroteno obtido da dieta é clivado em sua ligação carbono-carbono central para produzir a vitamina A (retinol).

A oxidação do retinol o converte no aldeído correspondente, o retinal.

A dupla ligação em C-11 é isomerizada da configuração trans para a cis.

O 11-*cis*-retinal é o estereoisômero biologicamente ativo e reage com a proteína opsina para formar uma imina. O complexo ligado covalentemente entre o 11-*cis*-retinal e a opsina é chamado de *rodopsina*.

A rodopsina absorve um fóton de luz, fazendo com que a dupla ligação cis em C-11 sofra uma transformação fotoquímica para trans, que desencadeia um impulso nervoso detectado pelo cérebro como uma imagem visual.

A hidrólise da forma isomerizada (inativa) da rodopsina libera a opsina e o isômero todo-trans do retinal.

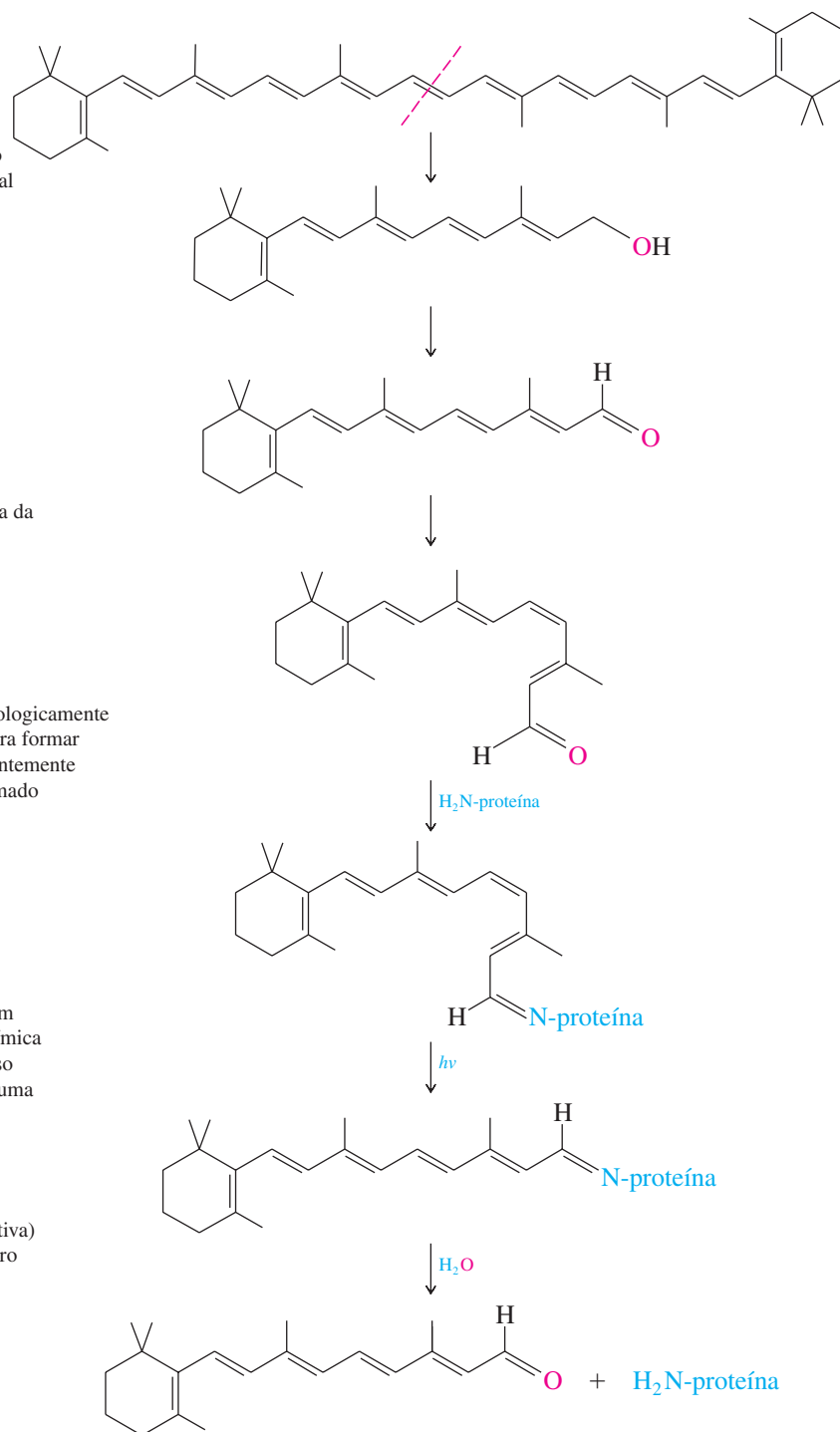
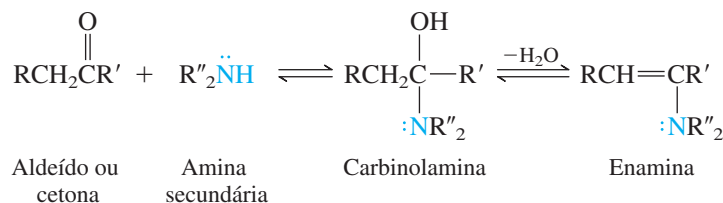


FIGURA 17.8

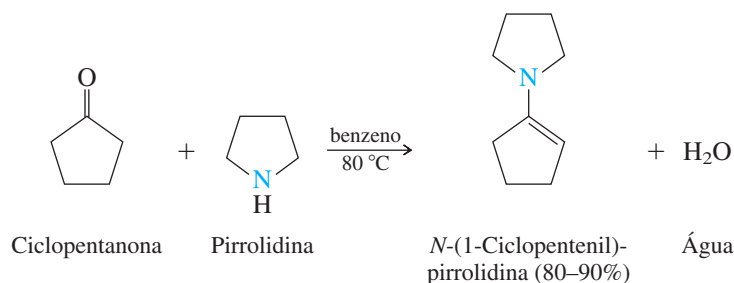
A formação de uma imina entre a função aldeído do 11-*cis*-retinal e um grupo amino de uma proteína (opsina) está envolvida na química da visão. O esquema de numeração do retinal foi desenvolvido especificamente para carotenos e compostos relacionados.

17.11 Reação com aminas secundárias: enaminas

As aminas secundárias são compostos do tipo R_2NH . Elas adicionam-se a aldeídos e cetonas para formar carbinolaminas, mas seus intermediários carbinolaminas podem desidratar-se a um produto estável apenas na direção que leva a uma ligação dupla carbono-carbono:



O produto é uma amina substituída por alcenila ou **enamina**.



O mecanismo da formação da enamina deste exemplo é mostrado no Mecanismo 17.6.

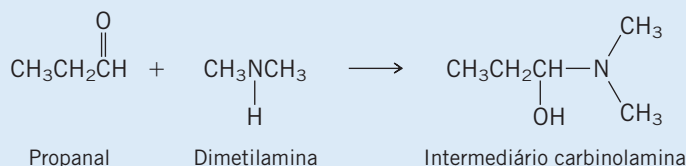
PROBLEMA 17.15

Escreva a estrutura do intermediário carbinolamina e o produto enamina formado na reação de cada um dos seguintes itens:

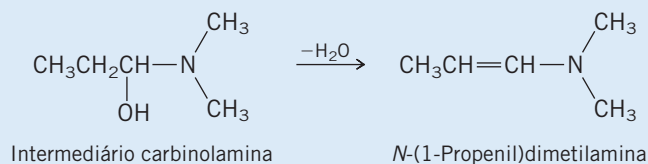
- (a) Propanal e dimetilamina, CH_3NHCH_3
 (b) 3-Pentanona e pirrolidina

- (c) Acetofenona e HN 

Exemplo de solução (a) A adição nucleofílica da dimetilamina ao grupo carbonila do propanal produz uma carbinolamina:



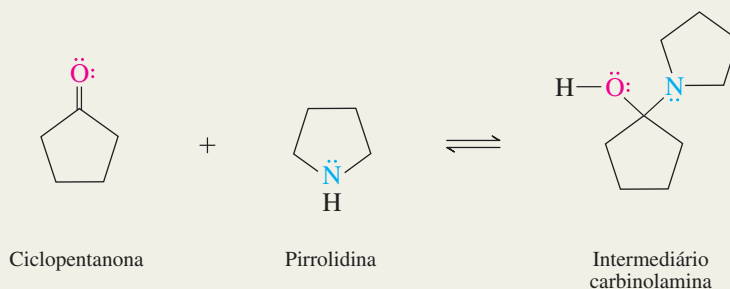
A desidratação desta carbinolamina produz a enamina:



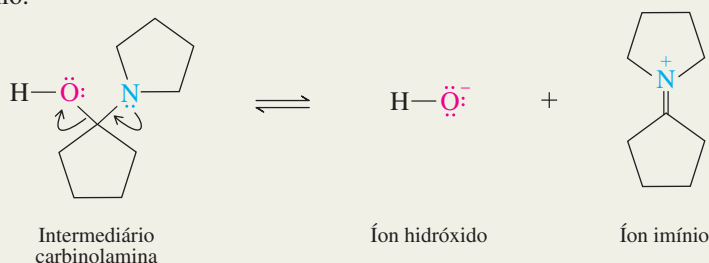
As enaminas são utilizadas como reagentes em química orgânica sintética e estão envolvidas em algumas transformações bioquímicas.

MECANISMO 17.6**Formação de enamina a partir da ciclopentanona e da pirrolidina**

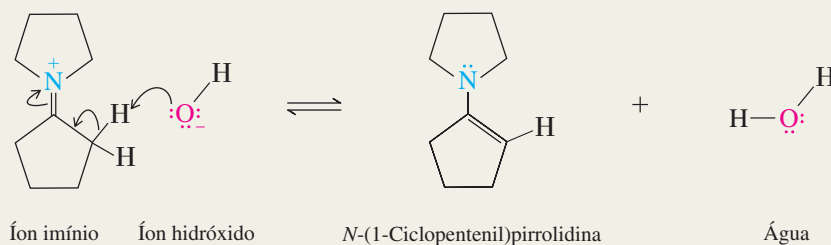
ETAPA 1: A adição nucleofílica da pirrolidina à ciclopentanona resulta em uma carbinolamina. O mecanismo é semelhante àquele da adição das aminas primárias a aldeídos e cetonas.



ETAPA 2: A carbinolamina dissocia-se por perda de hidróxido. Essa dissociação é auxiliada por uma doação de um par isolado de elétrons do nitrogênio.



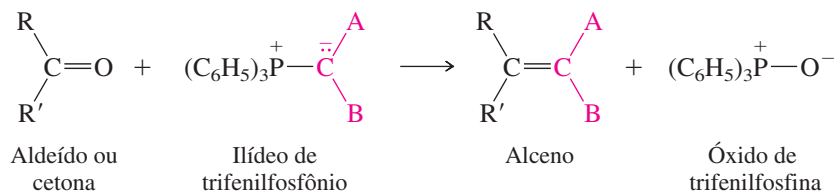
ETAPA 3: O íon imínio é desprotonado na direção que resulta em uma dupla ligação carbono-carbono.



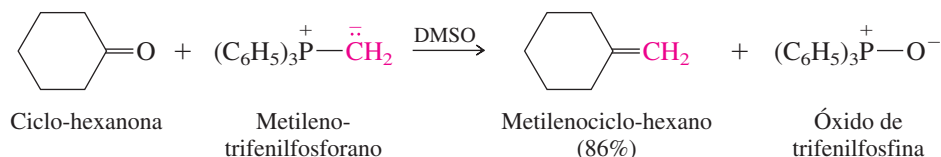
O nome da reação é uma homenagem a Georg Wittig, químico alemão que compartilhou o prêmio Nobel em química de 1979 por demonstrar seu potencial sintético.

17.12 Reação de Wittig

A **reação de Wittig** utiliza os *ilídeos de fósforo* (chamados de *reagentes de Wittig*) para converter aldeídos e cetonas em alcenos.



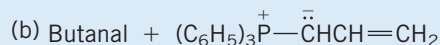
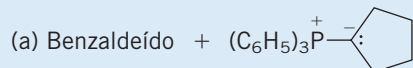
As reações de Wittig podem ser realizadas em vários solventes. Normalmente, utiliza-se o tetra-hidrofurano (THF) ou o sulfóxido dimetílico (DMSO).



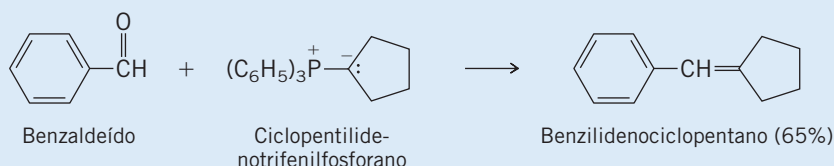
O aspecto mais atraente da reação de Wittig é sua regioespecificidade. A localização da ligação dupla nunca é duvidosa. A ligação dupla conecta o carbono do grupo C=O original do aldeído ou da cetona e o carbono negativamente carregado do ílideo.

PROBLEMA 17.16

Identifique o alceno produzido em cada uma das seguintes reações de Wittig:



Exemplo de solução (a) Em uma reação de Wittig, o substituinte negativamente carregado ligado ao fósforo é transferido para o aldeído ou para a cetona, substituindo o oxigênio da carbonila. A reação mostrada foi utilizada para preparar o alceno indicado com rendimento de 65%.



Para entender o mecanismo da reação de Wittig, precisamos examinar a estrutura e as propriedades dos íldeos. Os **ílideos** são moléculas neutras que têm dois átomos com cargas opostas, cada um com um octeto de elétrons, diretamente ligados entre si. Em um ílideo como $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+ - \text{CH}_2^-$, o fósforo tem oito elétrons e está positivamente carregado; o carbono a ele ligado tem oito elétrons e está negativamente carregado.

PROBLEMA 17.17

Escreva uma estrutura de ressonância para $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+ - \text{CH}_2^-$, na qual nem o fósforo nem o carbono tenha uma carga formal. (*Dica:* lembre-se de que o fósforo pode ter mais do que oito elétrons em sua camada de valência.)

Podemos nos concentrar na distribuição de carga de um ílideo, examinando o mapa de potencial eletrostático de $\text{H}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2^-$ da Figura 17.9, no qual é possível ver que a distribuição eletrônica é altamente polarizada na direção que torna o carbono rico em elétrons. O carbono tem muitas características de um carbânion e pode atuar como um nucleófilo na presença de C=O.

O Mecanismo 17.7 descreve a reação de Wittig. O primeiro estágio é uma cicloadição na qual o ílideo reage com o grupo carbonila para resultar em um intermediário que contém um anel de quatro membros chamado de *oxafosfetano*. Esse oxafosfetano se dissocia para dar um

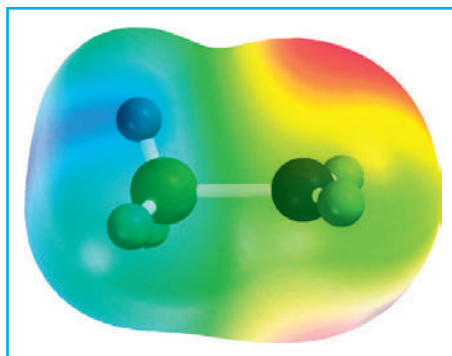


FIGURA 17.9

Um mapa de potencial eletrostático do ílideo $\text{H}_3\text{P}^+ - \text{CH}_2^-$. A região de maior carga negativa está concentrada no carbono.