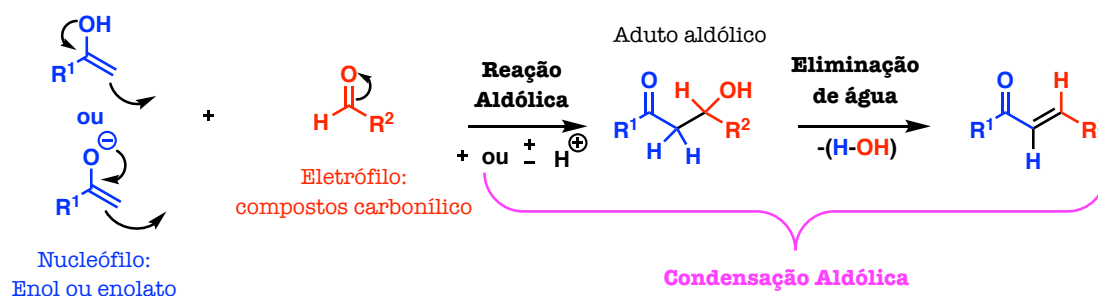


## Reações Aldólicas e Reações de Condensação em Compostos Carbonílicos

A reação de um enolato ou enol com aldeídos ou cetonas, formando um composto  $\beta$ -hidróxi carbonílico é chamada de **Reação Aldólica**. Caso as condições resultarem em subsequente desidratação, levando ao composto  $\alpha,\beta$ -insaturado, a reação é referida como **Condensação Aldólica** (Reação Aldólica + eliminação de água).



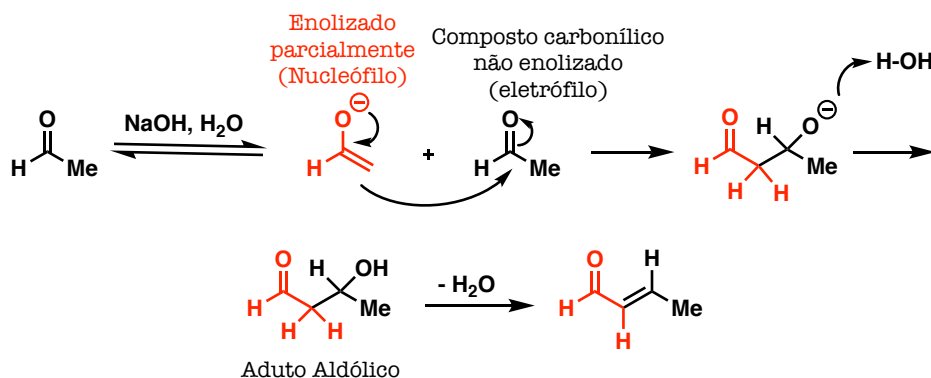
As reações de condensação entre compostos carbonílicos são uma das metodologias mais importantes para construção de uma ligação C-C.

Se o enolato/enol usado como nucleófilo for derivado do mesmo composto carbonílico que funciona como eletrófilo, chama-se de **AUTOCONDENSAÇÃO**. Se for originado de composto carbonílico diferente, é uma **CONDENSAÇÃO CRUZADA**.

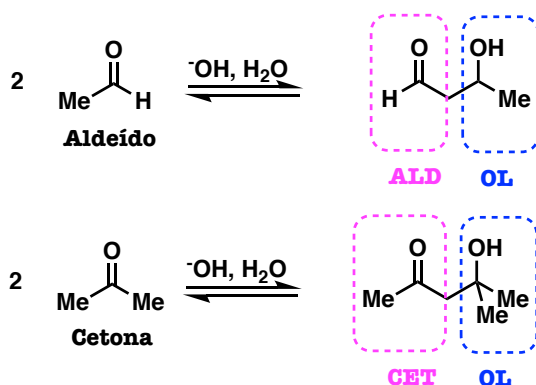
A autocondensação pode ocorrer se for utilizado no meio reacional uma base mais fraca, como NaOH. Nesse caso, o composto carbonílico é enolizado apenas parcialmente, havendo no meio reacional o composto o carbonílico íntegro e o seu correspondente enolato. Em

situações como essa, a autocondensação ocorre e leva, muitas vezes, ao produto principal, mesmo se um outro eletrófilo estiver no meio.

No exemplo abaixo, o acetaldeído sofre autocondensação, formando, primeiro, o aduto aldólico (ALDOL) e, depois, desidratando ao produto de condensação.

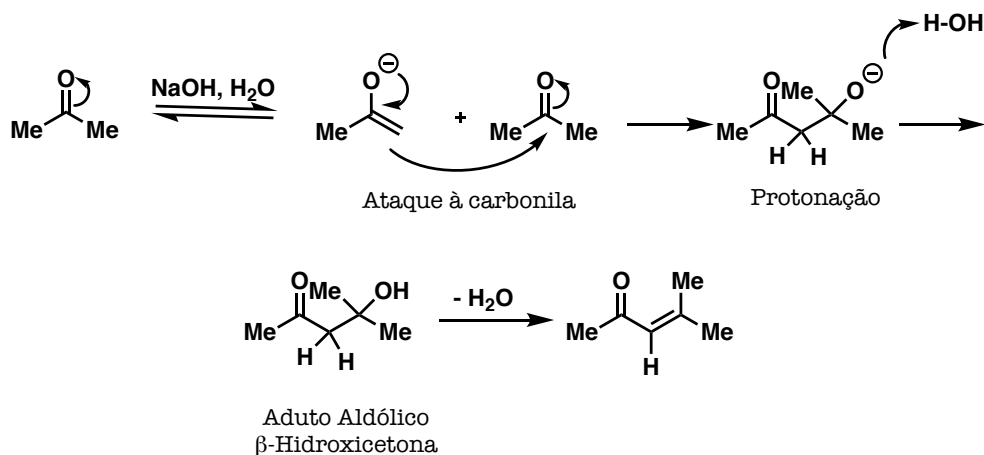


Cetonas e outros compostos carbonilados ou derivados, também podem sofrer Reações Aldólicas. No caso de cetonas, forma-se uma  $\beta$ -hidróxicetona como aduto aldólico (cetol).

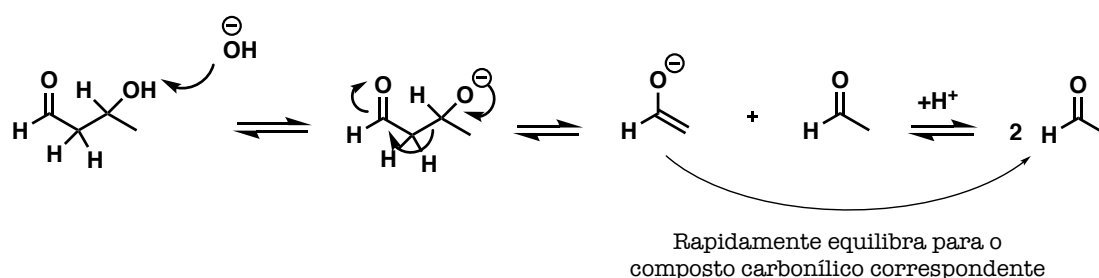


O mecanismo da reação é simplesmente o ataque de um enolato, enol ou derivado a um composto carbonílico. No exemplo abaixo, o composto carbonílico utilizado é uma cetona que reage com o seu enolato derivado. Com cetonas, a reação é mais lenta do que com aldeídos, pois elas são menos eletrofílicas. Do ataque forma-se o intermediário tetraédrico e, após protonação do oxigênio da antiga

carbonila, um grupo OH é formado. Isso gera uma  $\beta$ -hidróxicetona. Caso ocorra a desidratação, a reação total é uma autocondensação.

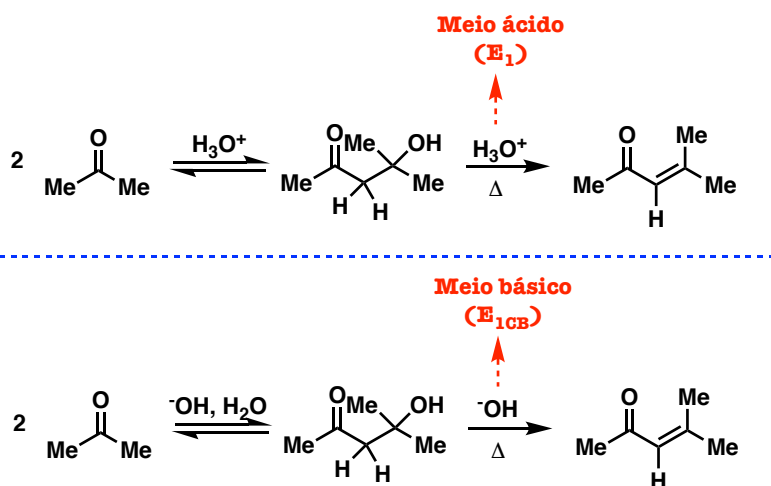


A adição aldólica é reversível, se o produto  $\beta$ -hidróxicarbonilado for aquecido com hidróxido e água. Nesse caso, o aldeído ou cetona que formaram esse aduto podem ser regenerados.



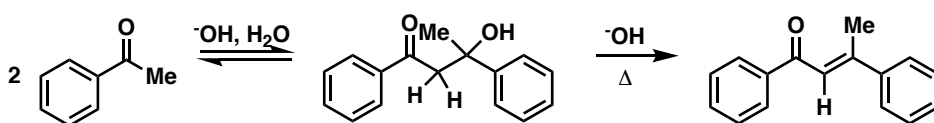
Como comentado, **o aduto aldólico pode ainda sofrer desidratação, levando a um composto  $\alpha,\beta$ -insaturado**. Essa eliminação de água (desidratação) pode ocorrer por dois mecanismos:  **$E_1$  ou  $E_{1CB}$** .

Quando o **meio** onde o aduto aldólico se encontra for **ácido**, a eliminação ocorrerá via mecanismo  **$E_1$**  e, quando o **meio** for **básico**, ocorrerá uma  **$E_{1CB}$** .



**Observação:** Álcoois comuns, sem carbonila vizinha ou outro grupo retirador forte, só desidratam em meio ácido. Isso ocorre para que a hidroxila seja protonada e vire um bom grupo abandonador, ocorrendo uma E<sub>1</sub>.

E como prever se o produto será o aduto aldólico ou o derivado  $\alpha,\beta$ -insaturado? **Bases fortes, altas temperaturas e tempos reacionais longos, favorecem a desidratação. Em meio ácido é ainda mais fácil haver desidratação.** Características estruturais também podem interferir. Quando um álcool terciário é produzido, a eliminação através de E<sub>1</sub> (meio ácido) é muito facilitada. Ou ainda quando se forma um produto muito conjugado, a eliminação de água é também favorecida, não importando o meio ou o mecanismo.

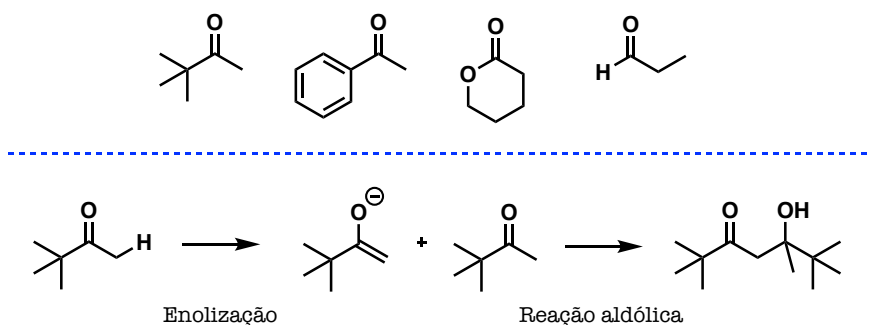


**Produto com vasta conjugação:  
Desidratação favorecida!**

### 1. Adição aldólica com compostos carbonílicos não simétricas

Quando aldeídos, ou ésteres, ou outros derivados que possuem somente um lado enolizável são utilizados em adições aldólicas, não há competição sobre qual enol/enolato (ou derivado) será formado.

**Carbonilados não simétricos, mas com somente um lado enolizável.**



No entanto, com cetonas não simétricas há uma competição entre o enol/enolato cinético e o termodinâmico.

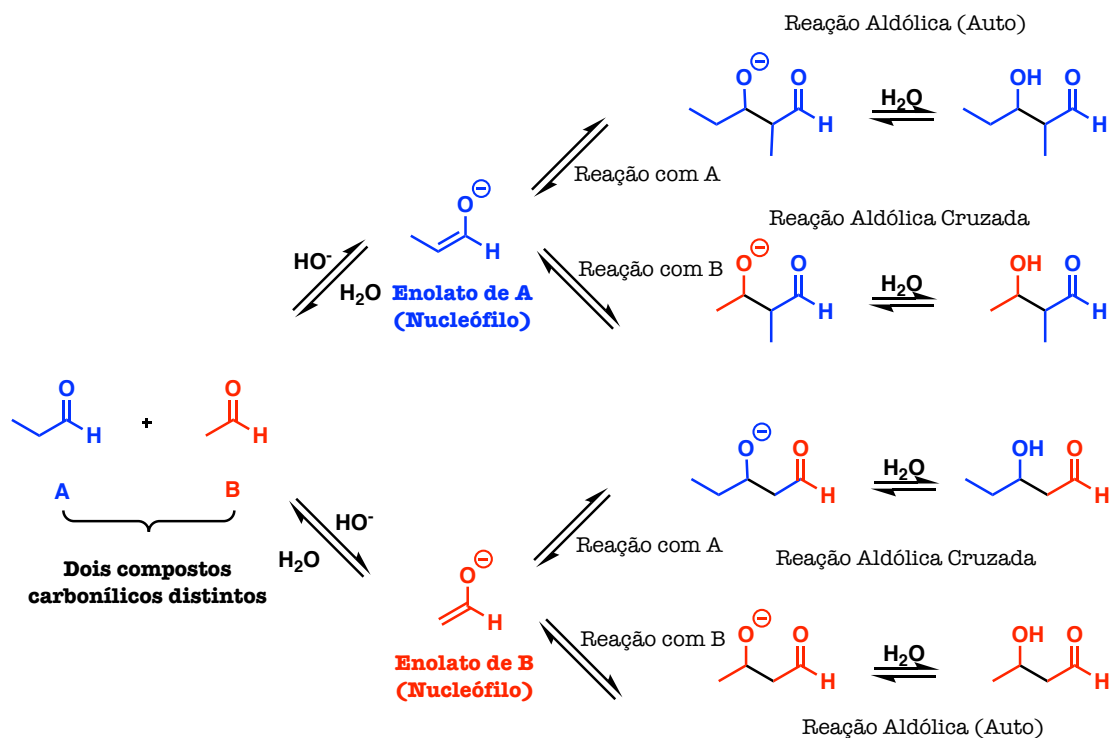
Para evitar esse problema podem ser utilizadas cetonas que possuem somente um lado enolizável ( $H_{\alpha}$  em somente um dos lados). Podem ainda, ser utilizadas espécies similares a enolatos, como enaminas e silil enóis éteres dentre outros.

Esses detalhes podem ser revisados no material específico sobre a formação e reação de enóis, enolatos e derivados.

## 2. Reações Aldólicas Cruzadas/Condensações Cruzadas

Quando se utilizam dois compostos carbonilados distintos, um como eletrófilo e outro como nucleófilo (enol, enolato ou derivado), em reações aldólicas, muitos produtos podem ser formados se não forem tomadas precauções.

Na figura abaixo podem ser observados todos os produtos de reações aldólicas possíveis quando dois aldeídos diferentes são misturados em um meio reacional. Ambos os aldeídos são enolizáveis e podem levar ao enolato. Além disso, ambos podem ser atacados como eletrófilo, pois possuem eletrofilicidade similar.

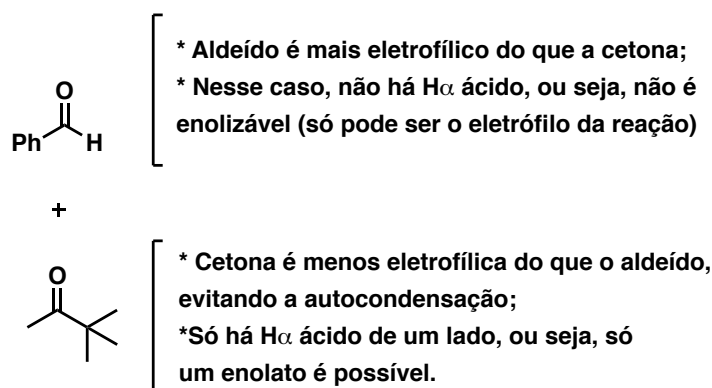


Adicionalmente, a desidratação pode ocorrer levando aos correspondentes produtos de condensação.

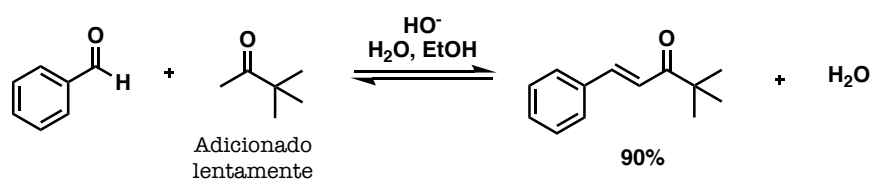
Portanto, sem planejamento, esse tipo de reação leva a uma mistura complexa de produtos.

No entanto, com planejamento, um resultado mais eficiente pode ser obtido e pode-se dirigir para a formação de um produto majoritário. Para isso, somente um dos compostos carbonílicos utilizados deve ser enolizável, ou seja, somente um deve ter  $\text{H}_\alpha$  à carbonila. O outro composto carbonílico deve ser incapaz de se enolizar e deve ser mais eletrofílico do que o primeiro. Dessa forma, uma vez formado o enolato, ele preferirá atacar o composto mais eletrofílico em reação cruzada.

Abaixo observa-se um exemplo de reagentes que levam a bons resultados.

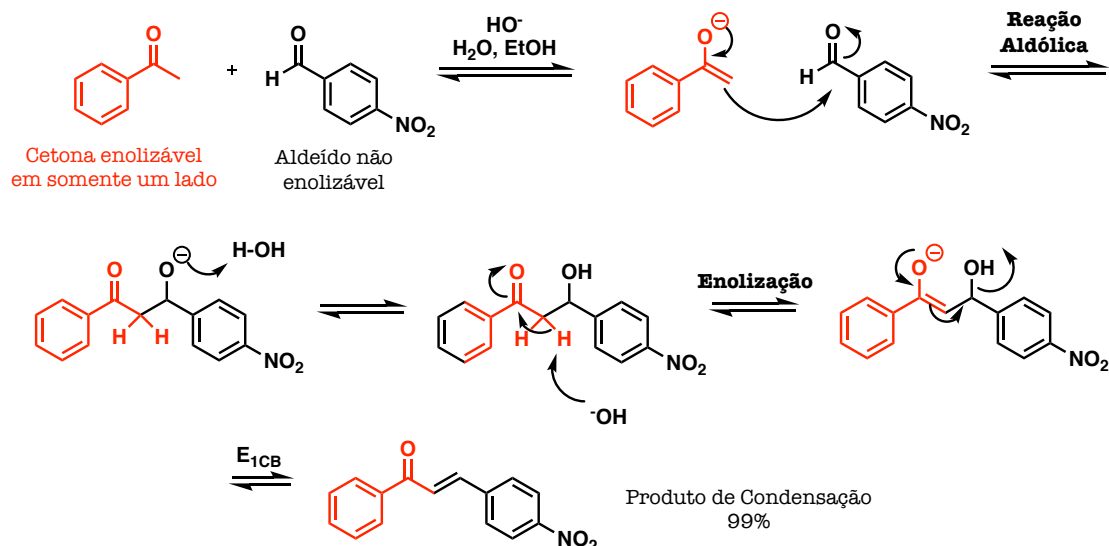


Esse é um exemplo de **Reação de Claisen-Schmidt**, uma reação aldólica entre um aldeído aromático (e, portanto, não enolizável) e uma cetona. Nesse caso, não ocorre autocondensação da cetona, pois o aldeído é mais eletrofílico e, o enolato derivado da cetona prefere reagir com ele. Outro ponto a ser observado é que a cetona utilizada só tem um H $\alpha$  e, por isso, somente um lado enolizável.



Repare que a desidratação ocorre em alta extensão, levando ao produto final conjugado. Isso ocorre, pois o produto tem vasta conjugação, do sistema aromático até a carbonila. A reação como um todo é, então, chamada de **Condensação de Claisen-Schmidt**.

Outro exemplo, acompanhado do mecanismo, pode ser observado abaixo.



Uma tabela com alguns exemplos de reagentes carbonílicos que não são enolizáveis, porém são bastante eletrofílicos, pode ser observada abaixo. Esses compostos serão eletrófilos eficientes para uma reação aldólica ou condensação cruzada dirigida.

Substituinte	Compostos
H (mais reativo)	
CCl <sub>3</sub> , CF <sub>3</sub>	
<i>t</i> -butila	
Alquenila	
Arila	
NMe <sub>2</sub>	

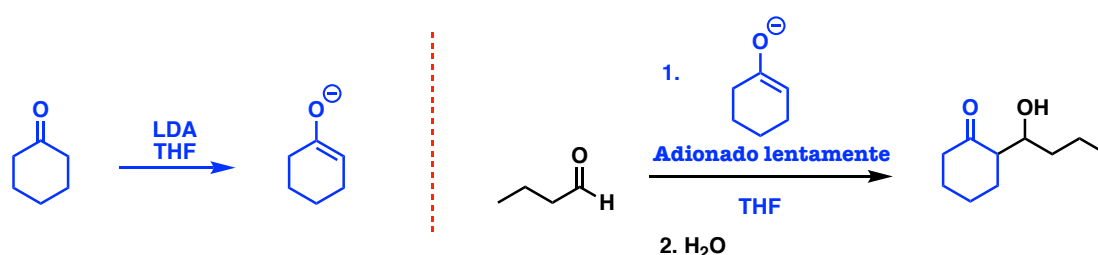
No entanto, em alguns casos a síntese não ocorre de maneira eficiente. Por exemplo, utilizando-se uma cetona não enolizável e um aldeído enolizável.





O problema aqui é que somente o aldeído é enolizável e, ele também é a espécie mais eletrofílica no meio. Sendo assim, preferirá reagir em autocondensação, não levando a produção majoritária do produto de condensação cruzada desenhado. A cetona do exemplo, é ainda menos eletrofílica do que cetonas normais por ser duplamente conjugada (com dois anéis aromáticos).

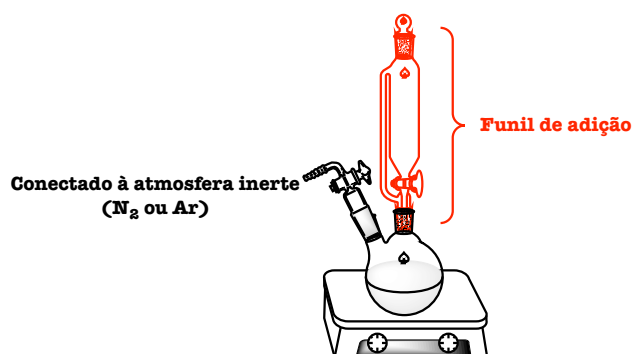
Apesar de mais complicado, a utilização de aldeídos enolizáveis pode levar a procedimentos eficientes, caso sejam tomados alguns cuidados. Por exemplo, se for uma reação entre uma **cetona e um aldeído e ambos forem enolizáveis**, e se deseja que a **cetona seja o nucleófilo**. Isso pode ser feito, apesar da maior acidez do H $\alpha$  do aldeído. Mas para isso, eles não podem ser adicionados juntos ao meio. A cetona deve ser colocada no meio reacional com uma base forte, como LDA. O aldeído deve ser colocado em outro balão reacional somente com o solvente (sem a base). A solução contendo o enolato da cetona deve ser lentamente adicionada sobre a solução contendo o aldeído (gota a gota). Isso minimiza as chances de haver desprotonação do aldeído e, conseqüente autocondensação. Lembrando, que ao utilizar-se bases fortes, como LDA, deve-se utilizar meio anidro e aprótico. Somente ao final da reação água pode ser adicionada.



Pode-se também adicionar (gotejar lentamente) a solução do aldeído sobre a solução do enolato, derivado da cetona e já formado.

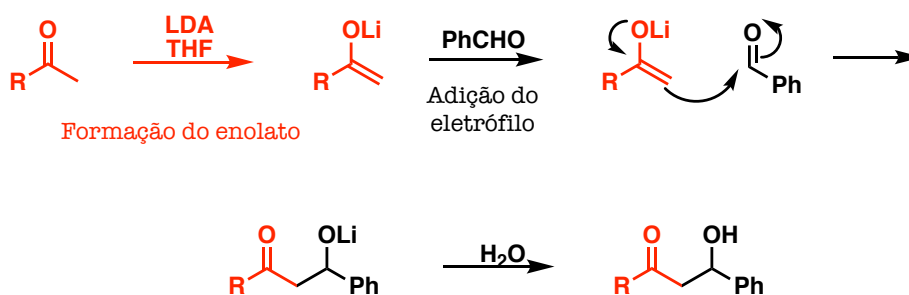
De qualquer forma, quando for necessária a **adição lenta (gota a gota)**, pode-se utilizar um funil de adição ou uma seringa com agulha, desde que se evite a entrada de umidade. O melhor para condições anidras é realizar o procedimento utilizando saturação do

meio com gases inertes, como nitrogênio ou argônio. Uma figura ilustrando um exemplo de sistema pode ser observada abaixo.



### 3. Outras estratégias para evitar autocondensação

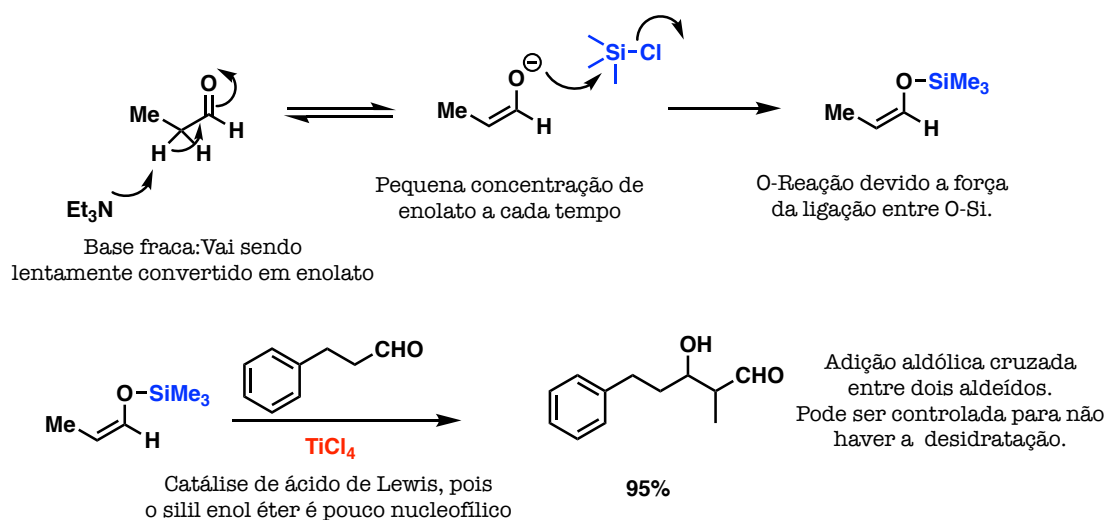
Como comentando anteriormente, utilizar bases fortes, como bases organometálicas ou LDA, com cetonas, previne a autocondensação da mesma. Nesse caso, o equilíbrio está deslocado para o enolato, não sobrando no meio composto carbonílico. Logo, se um eletrófilo (como outro composto carbonílico) for adicionado ao meio, ele reagirá em adição cruzada. No exemplo abaixo, deve-se ainda verificar se a cetona utilizada pode originar enolatos diferentes (cinético ou termonidâmico). Nessas condições, contendo base forte, o enolato cinético é privilegiado, mas há de se controlar muito bem a temperatura. Em caso de dúvidas, o material sobre formação de enolatos e derivados deve ser revisado.



No entanto, se o composto carbonílico que se deseja ser o nucleófilo for um aldeído, essa estratégia não funciona. Por ser muito eletrofílico, o enolato que vai se formando e já reage com o aldeído, ainda na forma carbonílica (mesmo com bases fortes como LDA!). Uma

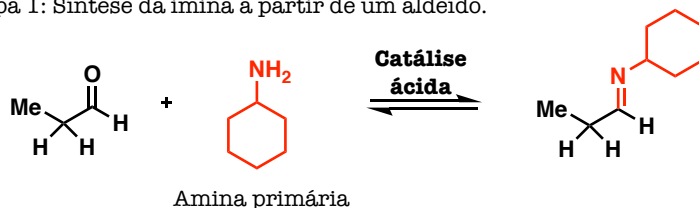
estratégia mais segura é transformar o aldeído em uma espécie nucleofílica similar a um enol ou a um enolato. Pode-se, por exemplo, transformar um aldeído em seu silil enol éter correspondente ou em uma enamina, ou ainda em uma imina e, depois realizar a desprotonação e formar um aza-enolato.

Quando o silil enol éter for a escolha, deve-se utilizar um ácido de Lewis para catalisar a reação, devido a menor nucleofilicidade dessa espécie.

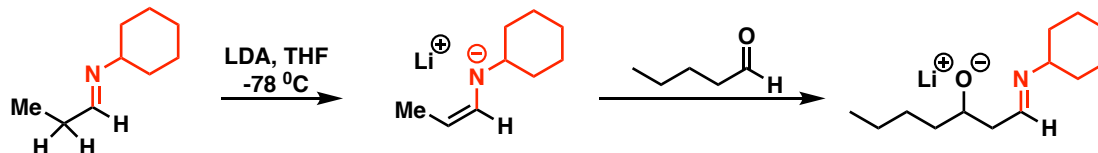


Conforme comentado, o aldeído pode também ser transformado em sua correspondente imina, por reação com uma amina primária. A imina é menos eletrofílica e pode ser desprotonada por base forte sem autocondensar, gerando o aza-enolato. Após sua utilização como nucleófilo, a imina pode ser convertida novamente em aldeído, se esse for o desejo. Pode haver ainda a desidratação levando ao produto de condensação cruzada.

Etapa 1: Síntese da imina a partir de um aldeído.

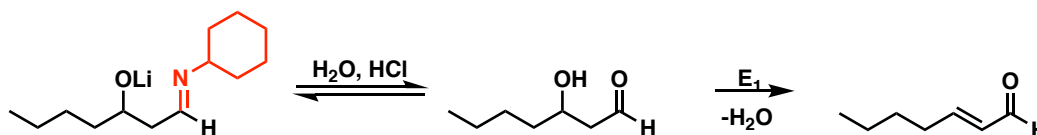


Etapa 2: Desprotonação seguido de reação com um aldeído como eletrófilo.



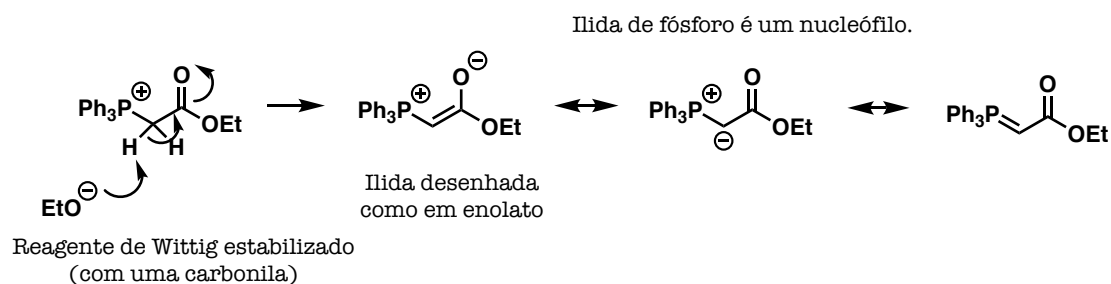
Desprotonação levando ao Aza-enolato.  
Meio aprótico e anidro, devido a utilização de base forte.

Etapa 3: Hidrólise da imina ao correspondente aldeído (obtenção do produto de condensação cruzada).

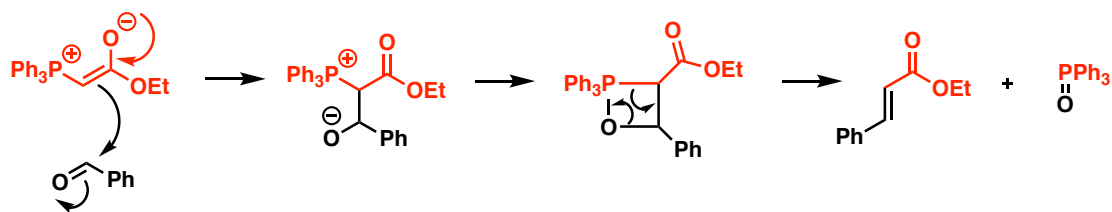


#### 4. Outras espécies nucleofílicas

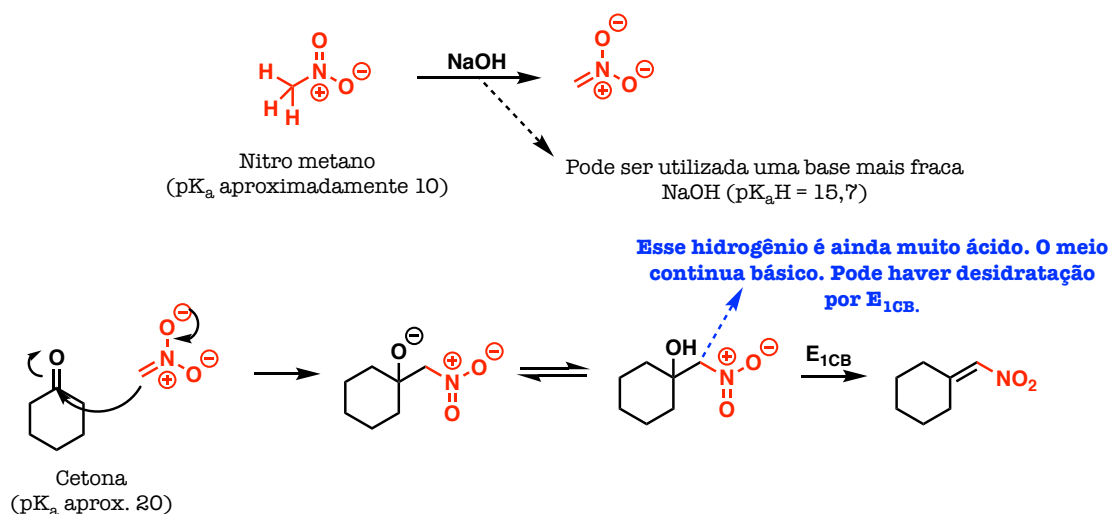
Uma ilida de Wittig estabilizada com um grupo carbonílico, pode ser encarada com um enolato contendo um grupo retirador de elétrons extra (P<sup>+</sup>R<sub>3</sub> retira elétrons por efeito indutivo).



Essa espécie pode atacar um composto carbonílico em reação aldólica e levar ao composto α,β-insaturado diretamente, sem haver necessidade de desidratação.



Compostos contendo outros grupos retiradores de elétrons (GREs) e pelo menos um H $\alpha$  podem ser desprotonados e utilizados como nucleófilos em reações do tipo aldólica. Um exemplo, são compostos contendo o grupo nitro. Esse grupo, por ser um GRE forte, deixa do H $\alpha$  mais ácido do que um H $\alpha$  carbonílico. Bases mais fracas podem ser utilizadas para a etapa de desprotonação. Nitrocompostos podem, inclusive, ser colocados no meio reacional juntamente com um composto carbonílico que será o eletrófilo e, uma base. Por ser GRE mais forte, a base preferirá retirar o H $\alpha$  ao nitro e a espécie negativa formada ataca a carbonila.

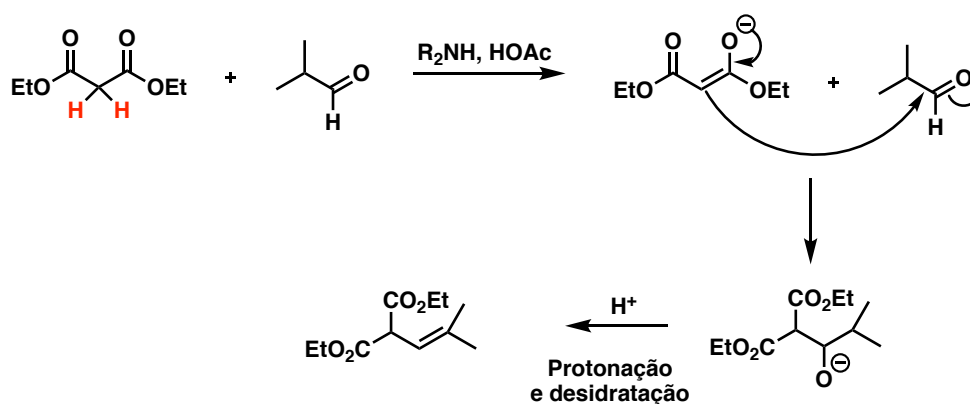


## 5. Compostos 1,3-dicarbonílicos como nucleófilos

Compostos 1,3-dicarbonílicos são outra boa alternativa a serem empregados como nucleófilos de reações aldólicas e condensações. O hidrogênio entre as duas carbonilas é mais ácido do que aquele vizinho a somente uma carbonila e, pode ser retirado facilmente. Uma base mais fraca pode ser empregada, por exemplo uma amina. A utilização de

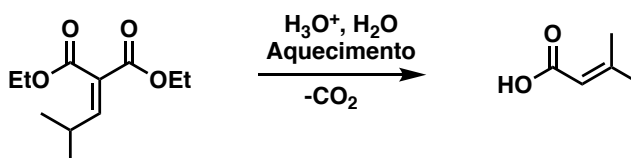
bases mais fracas facilita a montagem do sistema reacional, pois, nesse caso, não há necessidade de controle de umidade ou utilização de baixas temperaturas, por exemplo.

No exemplo abaixo, o composto 1,3-dicarbonílico e o aldeído (que será o eletrófilo) podem ser colocados juntos no meio reacional. A base utilizada, uma amina, só tem força suficiente para retirar o próton entre as carbonilas do dicarbonílico. Uma vez formado o enolato, esse prefere reagir com o aldeído, mesmo que tenha composto dicarbonílico íntegro no meio, pois o aldeído é mais eletrofílico.



**Observação:** Quando ésteres são utilizados deve se ter cuidado com a base empregada, caso se deseje manter o grupo éster. Não pode ser  $\cdot OH$ , pois levaria a hidrólise do éster, nem uma base  $\cdot OR$  com R diferente, pois levaria a transesterificação.

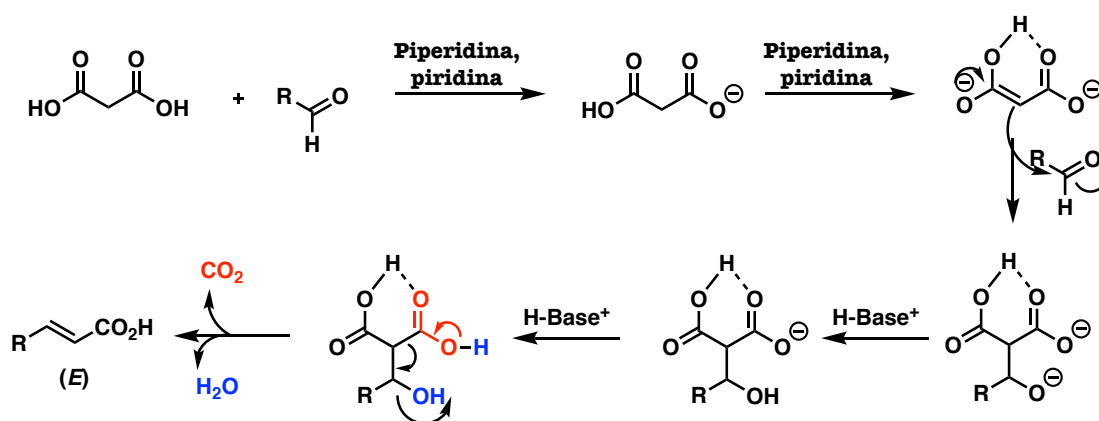
O produto obtido no exemplo anterior, ainda pode ser hidrolisado ao ácido carboxílico correspondente e descarboxilado, caso esse seja o desejo.



A descarboxilação é uma maneira fácil de obter um produto  $\alpha,\beta$ -insaturado através de utilização de um composto 1,3-dicarbonílico como reagente.

Pode ser utilizado um diácido (no lugar de diéster) quando possível. A descarboxilação pode ocorrer espontaneamente durante a reação. Essa metodologia é conhecida como **Reação de Knoevenagel**.

Nessa metodologia a catálise é básica usando, geralmente, uma mistura de piperidina e piridina. O primeiro hidrogênio a ser retirado é o do COOH (mais ácido). Na sequência, um segundo hidrogênio é retirado, aquele entre as duas carbonilas. Isso só ocorre com bases mais fracas, como piridina e piperidina, pois o diânion formado é muito conjugado e, estabilizado por ligação de hidrogênio intramolecular. Após, ocorre a reação aldólica.



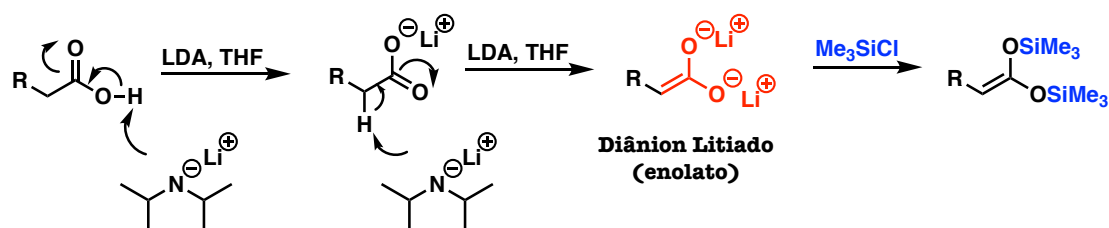
A descarboxilação posterior ocorre eliminando o OH como grupo abandonador (GA), na verdade OH mais H<sup>+</sup>, ou seja, água. Sempre lembrando que para que a descarboxilação ocorra, os elétrons derivados da saída do CO<sub>2</sub> precisam ser destinados a um grupo retirador por efeito mesomérico, como uma carbonila na posição 3, ou levado por um grupo abandonador. Nesse caso, ocorre a segunda opção, o OH sai com os elétrons e já abstrai um hidrogênio, formando água.

## 6. Derivados de ácidos carboxílicos como nucleófilos em reações aldólicas

Outros derivados de ácidos carboxílicos simples (não dicarboxílicos) podem ser utilizados como nucleófilos em reações de

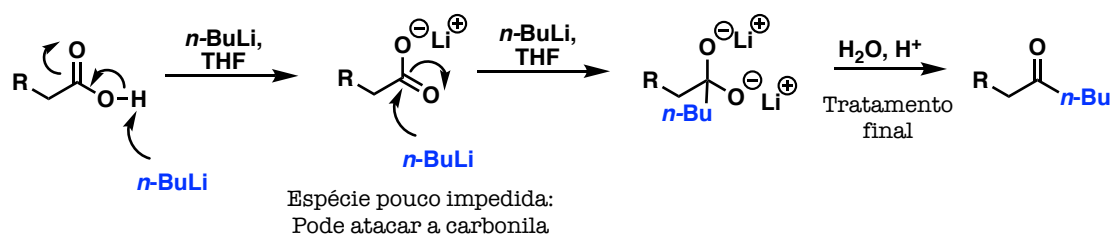
adição aldólica. Esses derivados (exceto cloreto de ácido) possuem o  $H_{\alpha}$  menos ácido do que cetonas e aldeídos.

Quando **ácidos carboxílicos** são submetidos à meio básico, somente funciona se uma base muito forte é utilizada. O primeiro hidrogênio a ser abstraído é o do grupo COOH (hidrogênio mais ácido). Se bases fortes, como LDA ou organolítio, forem utilizadas, um segundo hidrogênio é abstraído, formando um diânion nucleofílico. Esse diânion pode ser capturado como silil enol éter ou usado diretamente.



**Observação:** No exemplo do item 5, na reação de Knoevenagel, uma combinação de bases mais fracas (piperídica e piridina) pôde ser utilizada, pois se tratava de um 1,3-diácido. Devido a conjugação observada, mesmo após a abstração de dois prótons, forma-se o diânion. Para ácidos carboxílicos simples, isso só é possível com bases muito fortes (e impedidas).

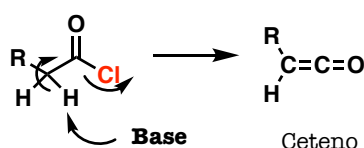
Um cuidado deve ser tomado para utilização de bases organolitiadas não impedidas. Mesmo o carboxilato, formado após a primeira abstração de próton, não sendo muito eletrofílico, a espécie litiada, por ser muito nucleofílica, ataca. Deve-se, portanto, usar bases fortes, porém impedidas/não nucleofílicas. Bases pouco impedidas, como *n*-Butil Lítio (exemplo abaixo), levam ao ataque à carbonila do carboxilato, ao invés da abstração do  $H_{\alpha}$  necessário para a Reação Aldólica.



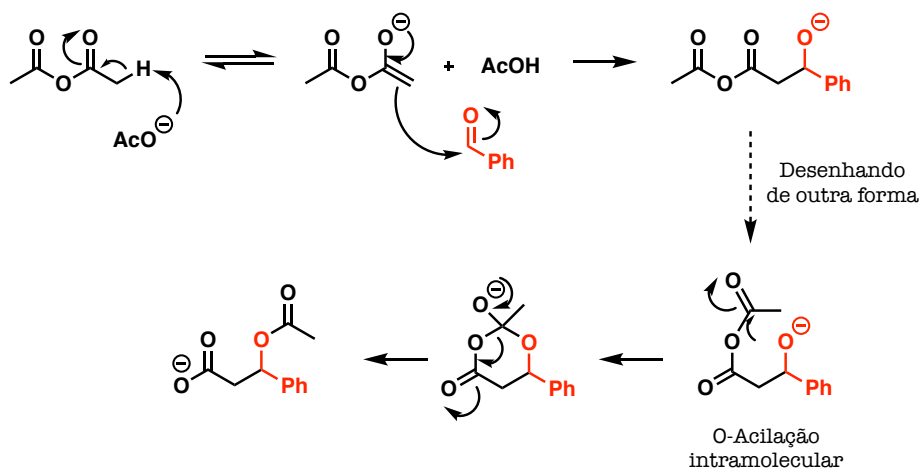


Com **amidas** contendo  $\text{NH}_2$  ou  $\text{NHR}$ , assim como com ácidos carboxílicos, o hidrogênio ligado ao heteroátomo é o mais ácido e será retirado em primeiro lugar. No entanto, em amidas, pode ser que não haja hidrogênio ligado ao nitrogênio, se esse estiver substituído com dois grupos alquilas (uma amida contendo  $\text{NR}_2$ ).

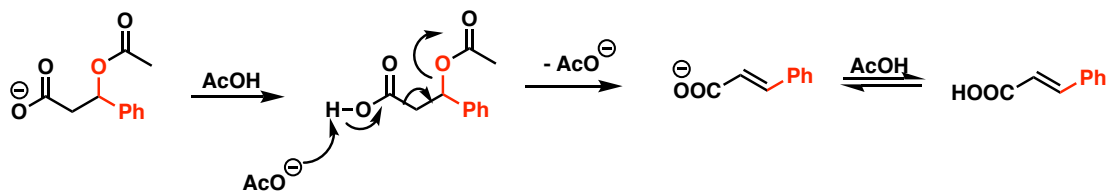
**Cloretos de ácidos** deixam o hidrogênio do carbono adjacente mais ácido. No entanto, cloretos de ácido quando desprotonados decompõem-se no ceteno correspondente e não podem ser utilizados como nucleófilos em reações aldólicas.



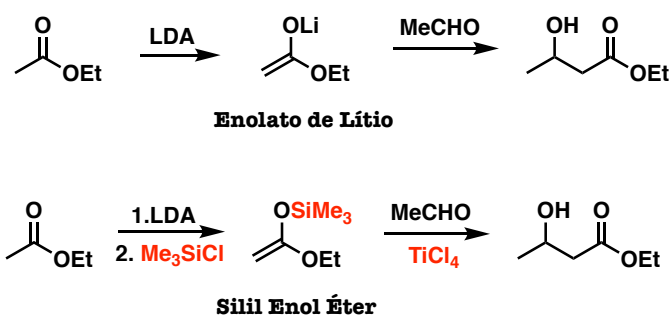
**Anidridos de ácidos**, por sua vez, tem o  $\text{H}_\alpha$  bastante ácido e podem gerar convenientemente um enolato, reagindo em adição aldólica. O intermediário carregado, no entanto, é acilado intramolecularmente, e isso é inevitável.



A eliminação de ácido acético, levando ao composto  $\alpha,\beta$ -conjugado ocorre na sequência.

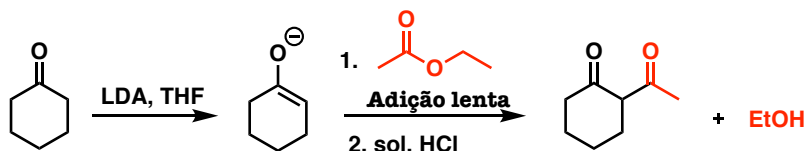


**Ésteres**, como comentado, são menos ácidos do que cetonas e aldeídos. Sendo assim, não podem ser misturados com aldeído ou cetona e uma base no meio. A base preferirá abstrair o H $\alpha$  ao aldeído ou à cetona. A solução é formar o enolato derivado do éster e, somente depois, adicionar o eletrófilo no meio. Ou ainda, formar o silil enol éter e reagir com o outro composto carbonílico (adicionado depois) na presença de ácido de Lewis como catalisador.

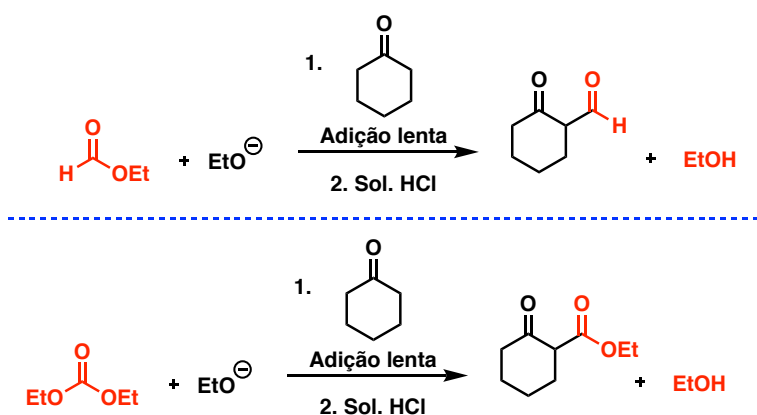


## 7. Espécies eletrofílicas derivadas de ácidos carboxílicos

**Ésteres** podem ser utilizados como o eletrófilo de uma adição aldólica cruzada, com o enolato derivado de uma cetona como nucleófilo. No entanto, alguns cuidados devem ser tomados, pois uma cetona é mais eletrofílica do que um éster. Primeiramente o enolato da cetona pode ser formado com a ação de uma base forte, para ter certeza de que toda a extensão foi desprotonada (evitando autocondensação da cetona). Após, o éster pode ser adicionado. Na verdade, nesse caso, cetona e éster até poderiam ficar juntos no meio, pois o H $\alpha$  mais ácido é o da cetona. No entanto, o mais usual é a adição lenta e posterior do eletrófilo.



Se o éster for não enolizável, pode-se ainda colocar a base e o éster juntos no balão e gotear a cetona no meio. Quando cair no meio, a cetona é desprotonada e ataca o éster. Nesse caso, bases mais fracas podem ser utilizadas, pois não haverá excesso de cetona no meio para levar a autocondensação.



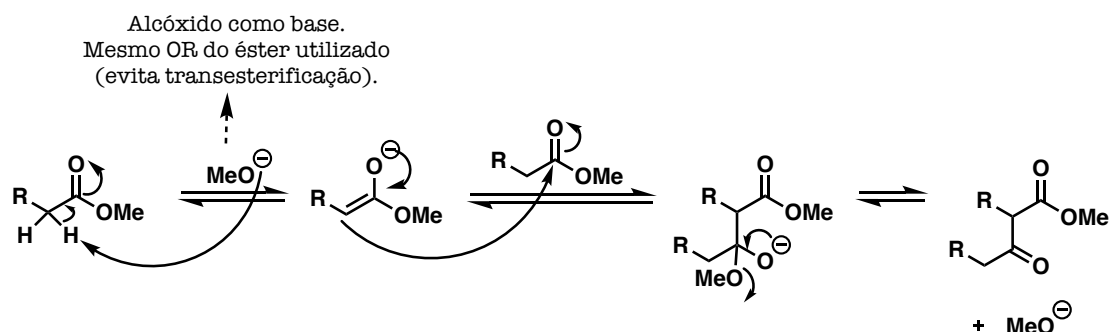
**Ácidos carboxílicos**, se submetidos ao meio básico necessário para gerar o enolato, serão desprotonados no COOH, gerando o carboxilato, pouco eletrofílico. Sendo assim, não são utilizados como eletrófilos. Uma solução é utilizar o éster correspondente e depois, após a reação aldólica/condensação, hidrolisar ao ácido. **Amidas** também são pouco usuais devido a baixa eletrofilicidade.

Os demais derivados, como **cloretos de ácido e anidridos de ácido**, podem ser eletrófilos de reações aldólicas. Deve-se, no entanto, observar os cuidados referentes a acidez dos H $\alpha$  desses compostos e realizar adição lenta e posterior a formação do nucleófilo.

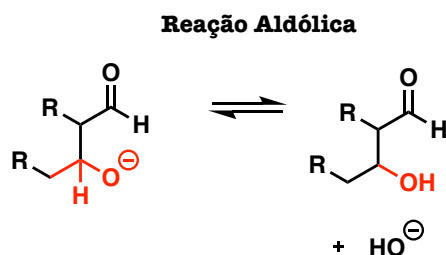
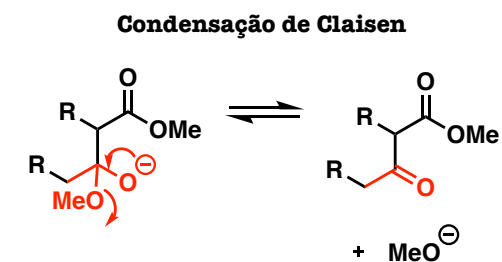
## 8. Condensação de Claisen

A reação de condensação de Claisen é uma **condensação aldólica entre dois ésteres**.

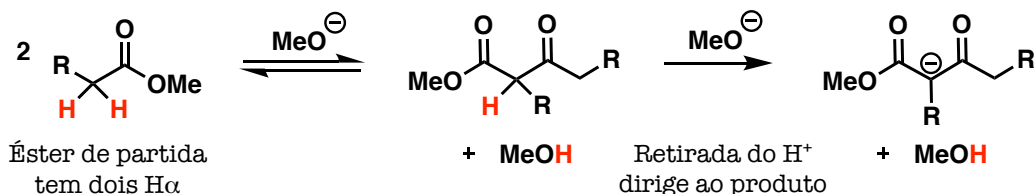
Uma base mais fraca pode ser utilizada e, nesse caso, haverá ao mesmo tempo no meio a forma de enolato e a forma carbonílica, levando a autocondensação. Alguns cuidados, já relatados, com a base utilizada devem ser tomados: Bases contendo íon hidróxido devem ser evitadas, caso contrário o éster é hidrolisado ao ácido carboxílico correspondente; caso utilize-se um alcóxido como base, a parte orgânica deve ser igual ao substituinte orgânico do OR do éster, para evitar transesterificação. Se esses cuidados forem tomados, a reação ocorre de maneira eficiente.



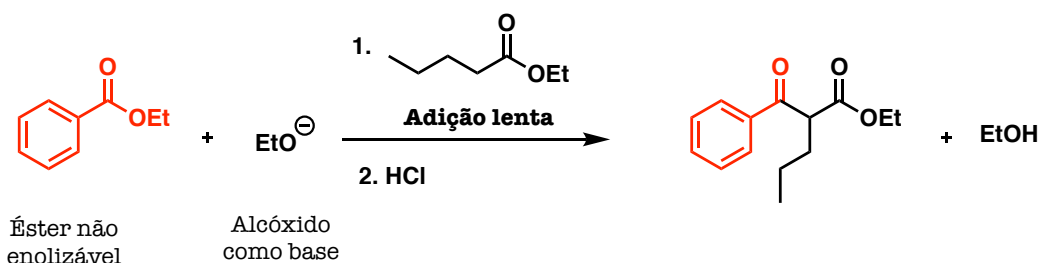
Como o éster tem um potencial grupo abandonador (GA), esse pode ser expelido restituindo a carbonila, diferentemente do que ocorreria com cetonas e aldeídos:



A reação de condensação de Claisen é um equilíbrio que favorece o reagente (o reagente é mais estável do que o  $\beta$ -cetoéster formado). A reação pode ser dirigida ao produto de condensação se um próton for retirado do  $\beta$ -cetoéster formado (o  $H\alpha$  entre duas carbonilas é mais ácido do que o do éster de partida). Por isso, o éster de partida deve ter dois  $H\alpha$ , sobrando um ao aduto formado na condensação.



Dois ésteres diferentes podem ser utilizados em Reação de Claisen cruzada, desde que cuidados de planejamento sejam tomados. Se um dos ésteres não for enolizável ele pode ir junto com base no balão reacional e, somente depois, o outro é adicionado, evitando autocondensação do segundo éster.



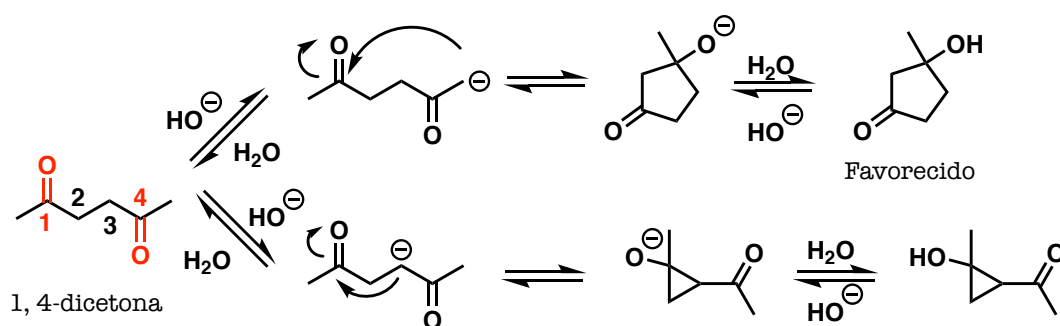
Caso os dois ésteres sejam enolizáveis, o melhor é usar uma base forte (LDA, por exemplo), enolizar completamente um deles e depois adicionar o outro ao meio reacional.

## 9. Reações aldólicas intramoleculares

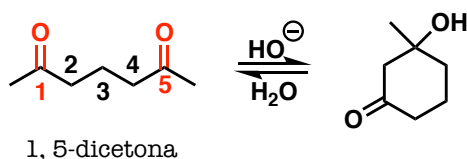
Reações Aldólicas em compostos contendo dois grupos carbonilas podem ocorrer intramolecularmente, levando a **formação de ciclos**. O ciclo mais estável é formado.

Abaixo, vemos uma figura onde o material de partida é uma dicetona contendo as carbonilas em uma relação 1,4. Dois produtos podem ser formados através da reação aldólica intramolecular. No entanto, o produto favorecido possui um ciclo de 5 membros, mais estável do que um ciclo de 3 membros. Se houver dúvidas sobre estabilidade de cicloalcanos, os materiais sobre análise conformacional e hidrocarbonetos devem ser revisados.

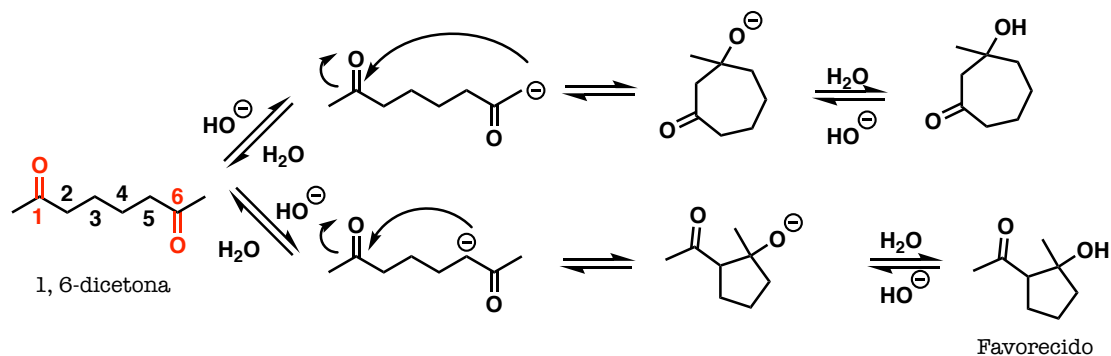
**Observação:** a numeração 1,4 não diz respeito a nomenclatura IUPAC da molécula! Apenas diz respeito à distância entre as duas carbonilas, ou seja, se o carbono de uma delas for numerada como 1 a outra estará no carbono 4.



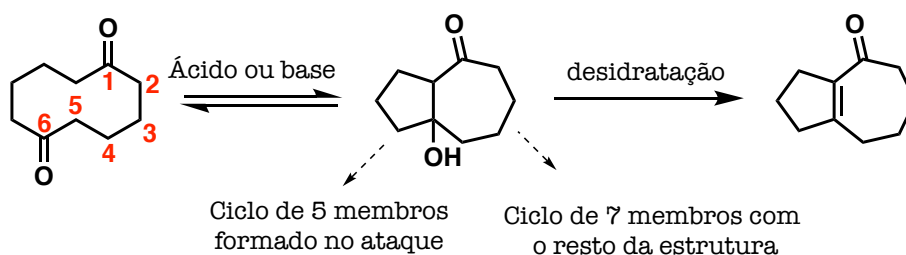
Se o material de partida for um composto 1,5-dicarbonílico, existem duas possibilidades: formação de produto contendo ciclo de 4 membros ou 6 membros. Por ser mais estável, o produto contendo ciclo de 6 membros é favorecido e formado majoritariamente.



Para reagente contendo uma relação 1,6 entre as carbonilas, dois produtos podem ser formados: um contendo o ciclo com 7 membros e o outro com 5 membros. O ciclo de 5 membros é mais estável e é formado mais rapidamente, sendo favorecido.

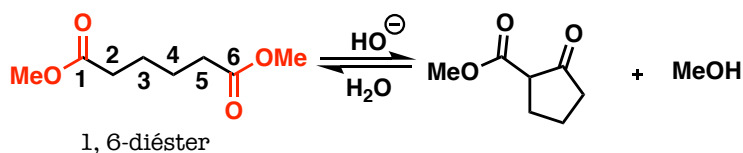


Até mesmo se a molécula já for um ciclo, um ataque intramolecular pode ocorrer, desde que o ciclo seja grande para permitir a formação de uma nova ligação e de um produto biciclo. Um exemplo pode ser observado com a 1,6-dicetona cíclica abaixo.



Quando o material de partida for uma 1,7-dicarbonílico, somente o produto contendo um ciclo de 6 membros é formado. Esse é favorecido em detrimento da formação do ciclo de 8 membros.

Ésteres também reagem intramolecularmente em uma Condensação de Claisen intramolecular, também chamada de **Condensação de Dieckmann**.



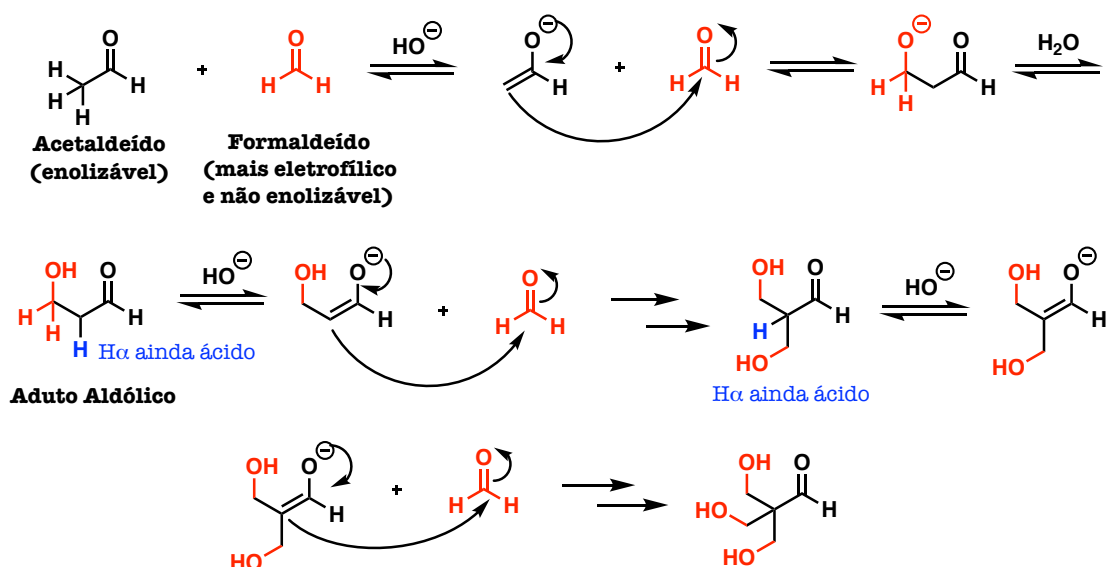
## 10. O formaldeído

O formaldeído é o aldeído mais reativo, pois possui dois hidrogênios como substituintes da carbonila. Além da enorme

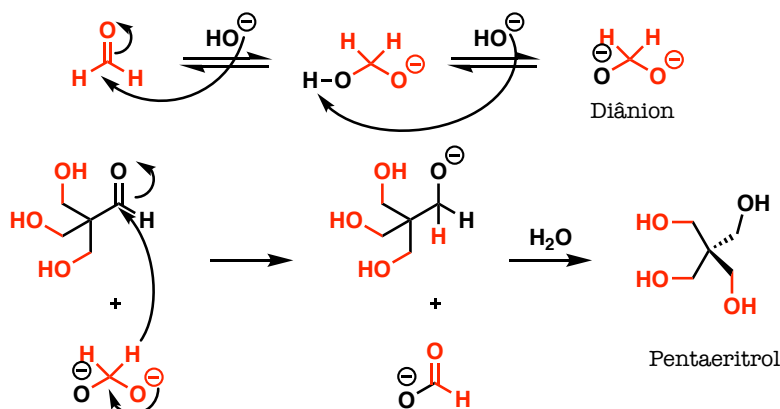
eletrofilicidade, ele não pode enolizar, pois não existe C $\alpha$ , nem, portanto, H $\alpha$ .

Sendo assim, ele poderia ser um ótimo candidato a eletrófilo de reações aldólicas. O problema é que ele é muito reativo e leva a sucessivas reações aldólicas, quando reagido com um enolato derivado de outro composto.

O mecanismo completo do ataque do enolato derivado do acetaldeído ao formaldeído pode ser observado abaixo.

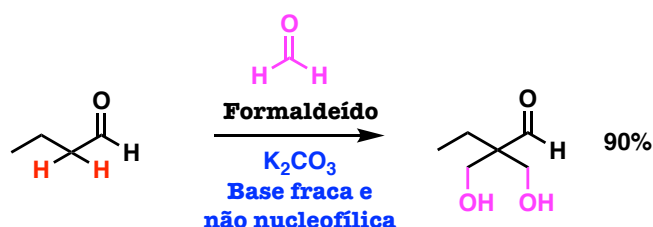


A reação não para aí! Um quarto equivalente de formaldeído reage com o íon hidróxido do meio (adição à carbonila). A espécie formada, transfere um hidreto, em uma reação chamada de **Redução de Canizzaro**.

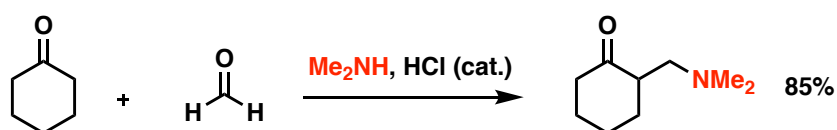




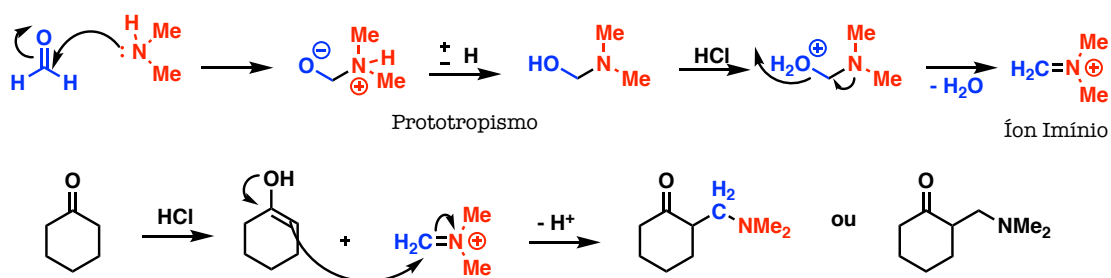
Se for utilizada uma base mais fraca e não nucleofílica, a reação pode ser controlada um pouco. Nesse caso, todos os hidrogênios enolizáveis são trocados por uma molécula de formaldeído, mas não há redução de Canizzaro. Mesmo assim, não é obtido o aduto aldólico ou produto de condensação quando o formaldeído for o eletrófilo.



Uma solução para obter o produto de condensação aldólica (composto  $\alpha,\beta$ -insaturado) é utilizar a **Reação de Mannich** como uma das etapas. A reação é possível, caso o formaldeído e o composto carbonílico enolizável forem reagidos com uma amina.

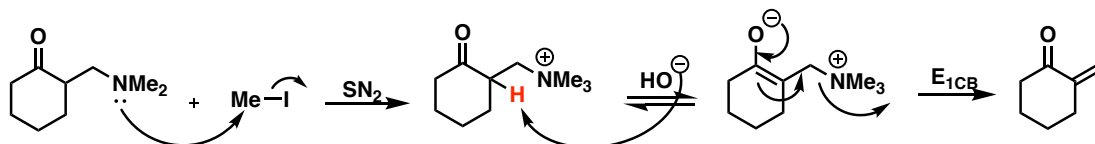


Ocorre o ataque da amina ao formaldeído seguido de prototropismo. A protonação posterior e a desidratação levam ao íon imínio. Esse é eletrófilo e, pode se atacado por um enolato ou um enol, levando ao produto.

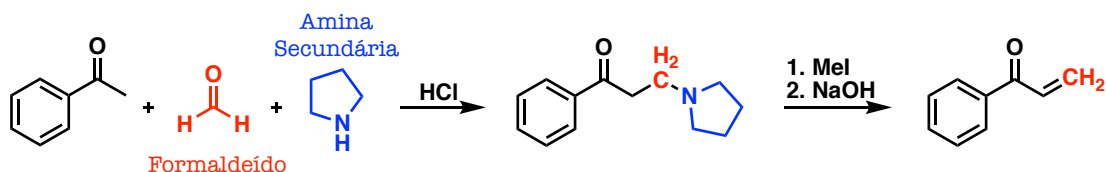


Utilizando essa reação, é possível obter o produto  $\alpha,\beta$ -insaturado que não é possível diretamente com o formaldeído. O produto de

Mannich pode ser reagido com um haleto de alquila primário ou metílico. A amina é nucleofílica o suficiente para reagir até formar o sal quaternário (conforme visto em  $S_N2$ ). Se meio básico for empregado, o  $H_\alpha$  tem sua acidez aumentada pela presença do grupo retirador amino quaternário e é abstraído, seguido da eliminação da amina neutra em uma  $E_{1CB}$ .



Um exemplo completo de como o formaldeído, juntamente com a reação de Mannich pode ser utilizado para obtenção de compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados, pode ser observado abaixo.



## 11. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

