

**ADRIANO MARTENDAL**

**MODELO DE CATÁLISE ENZIMÁTICA: SÍNTESE E CICLIZAÇÃO  
INTRAMOLECULAR DE 2-(2-BROMOETOXI)-3-ALQUILFENÓIS**

TESE SUBMETIDA AO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM QUÍMICA, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM  
QUÍMICA ORGÂNICA, DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE SANTA CATARINA, COMO PARTE DOS  
REQUISITOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE  
DOUTOR EM QUÍMICA.

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR ZUCCO

**FLORIANÓPOLIS – SC – BRASIL**

**2004**

Adriano Martendal

**MODELO DE CATÁLISE ENZIMÁTICA: SÍNTESE E CICLIZAÇÃO  
INTRAMOLECULAR DE 2-(2-BROMOETOXI)-3-ALQUILFENÓIS**

Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de  
**Doutor em Química no Programa de Pós-Graduação em Química** da  
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 25 de junho de 2004.

---

Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera  
Coordenador do Programa

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. César Zucco  
Orientador

---

Prof. Dr. Jairton Dupont  
(IQ-UFRGS)

---

Prof. Dr. Evandro Luiz Dall'Oglio  
(DQ-UFMT)

---

Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera

---

Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo

---

Prof. Dr. Ricardo José Nunes

*“Os mais simples acontecimentos, os sonhos mais desejados de uma vida não somente nos revelam as mais sábias lições, mas são a recompensa por toda uma dedicação. Transformam-se em momentos insubstituíveis, de pleno estado de graça”.*

**Danieli Rovedder Rospide**

*Aos meus pais,*

*Jessi e Dalilo*

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Cezar Zucco, pela orientação e ensinamentos.

Ao professor Evandro Luiz Dall'Oglio, pelas sugestões nas diversas etapas das sínteses dos compostos.

Ao professor Faruk Nome, pelas discussões dos resultados cinéticos e dos parâmetros de ativação das reações de ciclização.

Ao professor José Carlos Gesser, pela orientação nos cálculos computacionais.

Aos professores Dalilo Pedro Martendal, Hugo Gallardo, Jairton Dupont e Ricardo José Nunes, pelas sugestões e correções da presente tese.

Aos professores Miguel S. Balparda Caro, Antônio Carlos Joussef, Marcus C. Mandolesi Sá e demais professores do departamento de química, que contribuíram para minha formação.

Aos amigos Rafael, Fabrício, Fábio, Lúcia e Domingas, que proporcionaram companheirismo ao longo desta jornada.

Aos companheiros Verdi e Davi, que ajudaram a diminuir a distância entre Florianópolis e Blumenau.

Aos amigos Graça e Jadir, pela coordenação do nosso curso.

Ao PRONEX e CNPq, pelo auxílio financeiro.

## ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	xvi
ABSTRACT.....	xviii
1 Introdução.....	01
1.1 Catálise Enzimática.....	01
1.1.1 Direcionamento de orbitais.....	06
1.1.2 Controle estereopopulacional.....	07
1.1.3 Teoria espaço-temporal.....	10
1.2 Química computacional.....	12
1.3 Ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis.....	16
1.3.1 Substituição nucleofílica intramolecular.....	16
1.3.2 Efeito do solvente.....	20
1.3.3 Comparação com 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis.....	22
2 Justificativa.....	27
3 Objetivos.....	29
4 Parte experimental.....	30
4.1 Reagentes.....	30
4.2 Equipamentos.....	30
4.3 Sínteses.....	32
4.4 Estudos cinéticos.....	46
4.5 Cálculos computacionais.....	49
5 Resultados e discussão.....	50

5.1 Sínteses e caracterizações.....	50
5.1.1 Síntese do 2-(2-bromoetoxi)fenol, <u>17</u> .....	50
5.1.2 Síntese do 2-(2-bromoetoxi)-3-metilfenol, <u>19</u> .....	54
5.1.3 Rota sintética para 5-alkuil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, <u>34-36</u> .....	58
5.1.3.1 Síntese de 2-alkuil-(etoximetoxi)benzenos, <u>22-24</u> .....	59
5.1.3.2 Síntese de 3-alkuil-2-(etoximetoxi)fenóis, <u>25-27</u> .....	62
5.1.3.3 Síntese de 6-alkuil-2-(benziloxi)fenóis, <u>28-30</u> .....	67
5.1.3.4 Síntese de 2-(2-bromoetoxi)-3-alkuilfenóis, <u>31-33</u> .....	69
5.1.3.5 Síntese de 5-alkuil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxinas, <u>34-36</u> .....	75
5.1.4 Considerações sobre as sínteses.....	83
5.1.4.1 Rotas sintéticas.....	83
5.1.4.2 Grupo orto diretor.....	84
5.2 Cinética das reações de ciclização intramolecular.....	86
5.3 Modelagem molecular.....	97
6 Conclusões.....	101
7 Referências Bibliográficas.....	103

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 01</b>	Comparação entre a $\Delta G^\ddagger$ de uma reação catalisada e não catalisada.....	<b>01</b>
<b>Figura 02</b>	Estrutura da enzima haloalcano desalogenase na presença do substrato 1,2-dicloroetano.....	<b>02</b>
<b>Figura 03</b>	Mecanismo de reação da haloalcano desalogenase com o substrato 1,2-dicloroetano, em um pH ótimo (8,2).....	<b>04</b>
<b>Figura 04</b>	Gráfico do log da velocidade de ciclização contra tamanho do anel formado, resultado da ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, <b>14</b> (●) e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, <b>15</b> (■).....	<b>24</b>
<b>Figura 05</b>	Gráfico das entalpias de ativação contra tamanho do anel formado, resultado da ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, <b>14</b> (●) e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, <b>15</b> (■).....	<b>25</b>
<b>Figura 06</b>	Gráfico das entropias de ativação contra tamanho do anel formado, resultado da ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, <b>14</b> (●) e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, <b>15</b> (■).....	<b>25</b>
<b>Figura 07</b>	Espectro de UV-Vis do composto 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, <b>18</b> , em 75% etanol:água e KOH 0,01 mol.L <sup>-1</sup> .....	<b>53</b>
<b>Figura 08</b>	Espectro de UV-Vis do composto 2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzodioxina, <b>21</b> , em 75% etanol:água e 0,01 mol.L <sup>-1</sup> de KOH.....	<b>58</b>
<b>Figura 09</b>	Espectro de IV do 2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, <b>25</b> , em pastilha de KBr.....	<b>64</b>
<b>Figura 10</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, <b>25</b> , em CDCl <sub>3</sub> .....	<b>65</b>

<b>Figura 11</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ do composto 2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, <u>25</u> , em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>65</b>
<b>Figura 12</b>	Espectro de massa do composto 2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, <u>25</u> .....	<b>66</b>
<b>Figura 13</b>	Espectro de IV do 2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, <u>31</u> , em pastilha de KBr.....	<b>71</b>
<b>Figura 14</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, <u>31</u> , em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>72</b>
<b>Figura 15</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ do composto 2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, <u>31</u> , em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>72</b>
<b>Figura 16</b>	Espectro de massa do composto 2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, <u>31</u> .....	<b>73</b>
<b>Figura 17</b>	Sinais referentes aos hidrogênios dos metilenos ligados ao oxigênio e ao bromo, nos espectros de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <u>31-33</u> .....	<b>74</b>
<b>Figura 18</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-(2-bromoetoxi)-3-sec-butilfenol, <u>32</u> , em $\text{CDCl}_3$ , irradiando-se a 3,725 ppm ( $\text{H}_b$ e $\text{H}_b'$ ).....	<b>75</b>
<b>Figura 19</b>	Espectro de IV do 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, <u>34</u> , em pastilha de KBr.....	<b>78</b>
<b>Figura 20</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, <u>34</u> , em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>78</b>
<b>Figura 21</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ do 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, <u>34</u> , em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>79</b>
<b>Figura 22</b>	Espectro de massa do 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, <u>34</u> .....	<b>80</b>
<b>Figura 23</b>	Espectro de UV-Vis do composto 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, <u>34</u> , em 75% etanol:água e KOH 0,01 mol.L $^{-1}$ .....	<b>81</b>

<b>Figura 24</b>	Espectro de UV-Vis do composto 5- <i>sec</i> -butil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, <b>35</b> , em 75% etanol:água e KOH 0,01 mol.L <sup>-1</sup> .....	<b>81</b>
<b>Figura 25</b>	Espectro de UV-Vis do composto 5- <i>terc</i> -butil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, <b>36</b> , em 75% etanol:água e KOH 0,01 mol.L <sup>-1</sup> .....	<b>82</b>
<b>Figura 26</b>	Corrida cinética, em 293nm, da ciclização intramolecular do composto <b>33</b> , em 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L <sup>-1</sup> , a 50 °C.....	<b>86</b>
<b>Figura 27</b>	Varição espectral da ciclização intramolecular do composto <b>17</b> , em 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L <sup>-1</sup> , a 50 °C.....	<b>87</b>
<b>Figura 28</b>	Gráfico de ln kobs versus 1/T da reação de ciclização dos compostos <b>17</b> (●), <b>19</b> (■), <b>31</b> (▲), <b>32</b> (▼) e <b>33</b> (◆).....	<b>90</b>
<b>Figura 29</b>	Gráfico de log kobs versus Es da reação de ciclização dos compostos <b>17</b> , <b>19</b> , <b>31</b> e <b>33</b> .....	<b>92</b>
<b>Figura 30</b>	Gráfico do log kobs contra fração molar de DMSO em água, da reação de ciclização dos compostos <b>17</b> (■), <b>19</b> (●), <b>31</b> (▲), <b>32</b> (▼) e <b>33</b> (◆).....	<b>96</b>
<b>Figura 31</b>	Perfil da energia potencial ao longo da coordenada de reação do composto <b>17</b> , usando as energias e distâncias calculadas.....	<b>98</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 01</b>	Efeito da componente orientacional sobre a velocidade de lactonização de ácidos $\gamma$ -hidroxicarboxílicos.....	<b>06</b>
<b>Tabela 02</b>	Efeito da substituição de hidrogênio por grupo metila sobre a velocidade relativa de ciclização dos compostos <b>1</b> , <b>2</b> e <b>3</b> .....	<b>09</b>
<b>Tabela 03</b>	Energias de ativação das reações de ciclização de 2-(3-bromopropiloxi)anilinas, <b>4-6</b> e resultados do MOPAC, versão 6.0.....	<b>12</b>
<b>Tabela 04</b>	Velocidade de formação dos anidridos e estabilidade das NACs.....	<b>14</b>
<b>Tabela 05</b>	Dados cinéticos e parâmetros de ativação dos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, <b>14</b> , em 75% etanol/água e NaOH 0,03 mol.L-1...	<b>17</b>
<b>Tabela 06</b>	Dados percentuais do rendimento das reações de eliminação pelas de substituição dos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, <b>14</b> , em DMSO, a 25 °C....	<b>19</b>
<b>Tabela 07</b>	Molaridade efetiva da ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, <b>14</b> .....	<b>20</b>
<b>Tabela 08</b>	Efeito do solvente em reações S <sub>N</sub> 2.....	<b>20</b>
<b>Tabela 09</b>	Efeito do solvente na ciclização de 2-(3-halopropiloxi)fenóis, a 25 °C....	<b>21</b>
<b>Tabela 10</b>	Dados cinéticos e parâmetros de ativação dos 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, <b>15</b> , em 75% etanol/água e NaOH 0,03 mol.L-1.....	<b>23</b>
<b>Tabela 11</b>	Comparação das tendências das reações de ciclização, em termos de molaridade efetiva, dos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, <b>14</b> e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, <b>15</b> .....	<b>26</b>
<b>Tabela 12</b>	Rendimentos e análise elementar dos compostos <b>16-18</b> .....	<b>51</b>

<b>Tabela 13</b>	Dados espectroscópicos de IV e de RNM de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ dos compostos <u>16-18</u> .....	<b>51</b>
<b>Tabela 14</b>	Espectroscopia de massa dos compostos <u>16-18</u> .....	<b>53</b>
<b>Tabela 15</b>	Rendimentos e análise elementar dos compostos <u>19-21</u> .....	<b>55</b>
<b>Tabela 16</b>	Dados espectroscópicos dos compostos <u>19-21</u> .....	<b>56</b>
<b>Tabela 17</b>	Espectroscopia de massa dos compostos <u>19-21</u> .....	<b>57</b>
<b>Tabela 18</b>	Rendimentos e análise elementar dos compostos <u>22-24</u> .....	<b>60</b>
<b>Tabela 19</b>	Dados espectroscópicos de IV e de RNM de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ dos compostos <u>22-24</u> .....	<b>60</b>
<b>Tabela 20</b>	Espectroscopia de massa dos compostos <u>22-24</u> .....	<b>61</b>
<b>Tabela 21</b>	Rendimentos e análise elementar dos compostos <u>25-27</u> .....	<b>62</b>
<b>Tabela 22</b>	Dados espectroscópicos de IV e de RNM de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ dos compostos <u>25-27</u> .....	<b>63</b>
<b>Tabela 23</b>	Espectroscopia de massa dos compostos <u>25-27</u> .....	<b>66</b>
<b>Tabela 24</b>	Rendimentos e análise elementar dos compostos <u>28-30</u> .....	<b>67</b>
<b>Tabela 25</b>	Dados espectroscópicos de IV e de RNM de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ dos compostos <u>28-30</u> .....	<b>67</b>
<b>Tabela 26</b>	Espectroscopia de massa dos compostos <u>28-30</u> .....	<b>68</b>
<b>Tabela 27</b>	Rendimentos e análise elementar dos compostos <u>31-33</u> .....	<b>69</b>
<b>Tabela 28</b>	Dados espectroscópicos de IV e de RNM de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ dos compostos <u>31-33</u> .....	<b>70</b>
<b>Tabela 29</b>	Espectroscopia de massa dos compostos <u>31-33</u> .....	<b>73</b>
<b>Tabela 30</b>	Rendimentos e análise elementar dos compostos <u>34-36</u> .....	<b>76</b>

<b>Tabela 31</b>	Dados espectroscópicos de IV e de RNM de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <u>34-36</u> .....	<b>76</b>
<b>Tabela 32</b>	Espectroscopia de massa dos compostos <u>34-36</u> .....	<b>80</b>
<b>Tabela 33</b>	Dados espectroscópicos de RNM de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ dos compostos <u>37</u> e <u>38</u> .....	<b>85</b>
<b>Tabela 34</b>	Constantes de velocidade da reação de ciclização dos compostos <u>17</u> , <u>19</u> e <u>31-33</u> , em 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L <sup>-1</sup> , em diferentes temperaturas.....	<b>88</b>
<b>Tabela 35</b>	Molaridade efetiva dos compostos <u>17</u> , <u>19</u> e <u>31-33</u> e efeito da restrição conformacional nas velocidades relativas de ciclização, a 50 °C.....	<b>89</b>
<b>Tabela 36</b>	Parâmetros de ativação da reação de ciclização dos compostos <u>17</u> , <u>19</u> e <u>31-33</u> a 50 °C.....	<b>90</b>
<b>Tabela 37</b>	Constantes de velocidade de reação para a ciclização dos compostos <u>17</u> , <u>19</u> e <u>31-33</u> em água, metanol, etanol, acetonitrila e DMSO a 25 °C.....	<b>93</b>
<b>Tabela 38</b>	Constantes de velocidade da reação de ciclização dos compostos <u>17</u> , <u>19</u> e <u>31-33</u> , em frações molares de DMSO em água, NaOH 0,03 mol.L <sup>-1</sup> , a 25 °C.....	<b>95</b>
<b>Tabela 39</b>	Energia de ativação da reação de ciclização dos compostos <u>17</u> , <u>19</u> e <u>31-33</u> e 2-(2-cloroetoxi)fenol e 2-(2-cloroetoxi)-3-metilfenol, calculada pelo MOPAC 97.....	<b>99</b>

## SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

$\omega$	Último carbono da cadeia alquílica
$\delta$	Deslocamento químico
$\delta^-$	Carga parcial negativa
$\lambda_{\text{máx}}$	Comprimento de onda máximo
BnBr	Brometo de benzila
cal.	Calculado
CCD	Cromatografia de camada delgada
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Energia
E <sub>a</sub>	Energia de ativação
E <sub>s</sub>	Constante do substituinte por Taft
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
k	Constante cinética
NAC	near attack conformation “conformação que antecede o ataque”
nDMSO	Número de mols de DMSO
nH <sub>2</sub> O	Número de mols de água
obs.	Observado
P	Fração molar de confórmeros presentes como NAC
p.e.	Ponto de ebulição
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Parte por milhão

rel	Relativa
RMN $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN $^1\text{H}$	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
T	Temperatura
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina
UV/Vis	Ultra-violeta/Visível
XDMSO	Fração molar de DMSO
$\Delta G^\ddagger$	Energia livre de ativação
$\Delta H^\ddagger$	Entalpia de ativação
$\Delta S^\ddagger$	Entropia de ativação

## RESUMO

Os compostos 2-(2-bromoetoxi)-3-alkuilfenóis (alkuil = metil, isopropil, sec-butil e terc-butil) foram sintetizados a partir do catecol, do 3-metilcatecol e de 3-alkuilcatecóis (alkuil = isopropil, sec-butil e terc-butil), obtidos a partir de 2-alkuilfenóis apropriados, por estratégias de transformação da hidroxila em um poderoso grupo orto diretor de metalações e reação de orto-litiação, seguida de boração e oxidação. Assim, 2-alkuilfenóis foram reagidos com clorometil etil éter dando os correspondentes 1-alkuil-2-(etoximetoxi)benzenos, que por orto-litiação (butil lítio e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina) e tratamento com trimetil borato e peróxido de hidrogênio resultou nos compostos 3-alkuil-2-(etoximetoxi)fenóis. Estes foram reagidos com brometo de benzila e, após remoção do grupo protetor etoximetoxi por catálise ácida, resultaram nos compostos 6-alkuil-2-(benziloxi)fenóis, que por alquilação com 1,2-dibromoetano e hidrogenação catalítica para remoção do grupo benzil, forneceram os 2-(2-bromoetoxi)-3-alkuilfenóis, imediatamente ciclizados para 5-alkuil-1,4-benzodioxanos pela adição de uma solução alcalina.

As constantes de velocidade de primeira ordem e os parâmetros de ativação foram determinados para a formação de 5-alkuil-1,4-benzodioxanos a partir de 2-(2-bromoetoxi)-3-alkuilfenóis (alkuil = metil, isopropil, sec-butil e terc-butil). A introdução de um grupo alquílico linear na posição 3 do anel aromático causa um aumento de velocidade de *ca* 5 vezes na reação de ciclização, mas a substituição por um grupo terc-butil resulta em um fator de aumento de *ca* 43 vezes. Os parâmetros de ativação para a série estudada mostra uma pequena variação no  $\Delta H^\ddagger$  (79,19 para 83,97 kJ.mol<sup>-1</sup>). O incremento de velocidade tem o  $\Delta S^\ddagger$  como termo principal, que aumenta com a complexidade do grupo alquílico, sendo +12,36 J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> para o 2-(2-bromoetoxi)fenol e +31,42 J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> para o 2-(2-

bromoetoxi)-3-terc-butilfenol. Os valores de molaridade efetiva para a série obtidos a partir da razão  $k_{\text{intra}}$  (para a ciclização de 2-(2-bromoetoxi)-3-alkuilfenóis) e  $k_{\text{inter}}$  (para a alquilação do guaiacol com brometo de butila) indicam a influência do efeito da restrição conformacional causada pela substituição alquílica nos fatores de incremento de velocidade relatados. Cálculos de modelagem molecular sustentam o mecanismo via substituição nucleofílica intramolecular e as mesmas tendências de pouca variação nas energias de ativação dos compostos da série estudada, com a mudança da complexidade do grupo alquílico.

## ABSTRACT

The compounds 2-(2-bromoethoxy)-3-alkylphenols (alkyl = methyl, isopropyl, sec-butyl and tert-butyl) were synthesized from catechol, 3-methylcatechol and 3-alkylcatechol (alkyl = isopropyl, sec-butyl and tert-butyl), obtained from appropriate 2-alkylphenols, by oxygen-directed metalation group and metalation-boronation-oxidation strategies. Thus, 2-alkylphenols were reacted with chloromethyl ethyl ether giving the corresponding 1-alkyl-2-(ethoxymethoxy)benzenes, that by ortho-lithiation (butyllithium and N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine) and treatment with trimethyl borate and hydrogen peroxide resulted in the compounds 3-alkyl-2-(ethoxymethoxy)phenols, that have been reacted with benzyl bromide, and by subsequent acid catalysis for the removal of the protective group ethoxymethoxy, resulted in the compounds 6-alkyl-2-(benzyloxy)phenols. These, by alkylation with 1,2-dibromoethane and catalytic hydrogenation for the removal of the benzyl group, resulted in the 2-(2-bromoethoxy)-3-alkylphenols, immediately cyclized to 5-alkyl-1,4-benzodioxans by addition of an alkaline solution.

First-order rate constants and activation parameters have been determined for the formation of 5-alkyl-1,4-benzodioxans from 2-(2-bromoethoxy)-3-alkylphenol. Introduction of linear an alkyl group at position 3 of the aromatic ring promotes rate-enhancement factors of about 5-fold in the cyclisation reaction, but a tert-butyl substituent results in a rate-enhancement factor of almost 43-fold. Activation parameters within the series show little variation in  $\Delta H^\ddagger$  (79.19 to 83.97 kJ.mol<sup>-1</sup>). The entropy of activation was found to increase with increasing alkyl group complexity, being +12.36 J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> for 2-(2-bromoethoxy)phenol and +31.42 J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> for 2-(2-bromoethoxy)-3-tert-butylphenol. The effective molarity values for the series obtained from the ratio  $k_{\text{intra}}$  (cyclization 2-(2-

bromoethoxy)-3-alkylphenols) and  $k_{\text{inter}}$  (guaiacol alkylation with butyl bromide) allows the evaluation of the effect of conformational restriction caused by the alkyl substitution on the rate-enhancement factors reported above. Molecular model calculations sustain the proposed intramolecular nucleophilic substitution mechanism and same trends of little variation in the activation energies for the studied series, with the change of the increasing alkyl group complexity.

## 1 Introdução

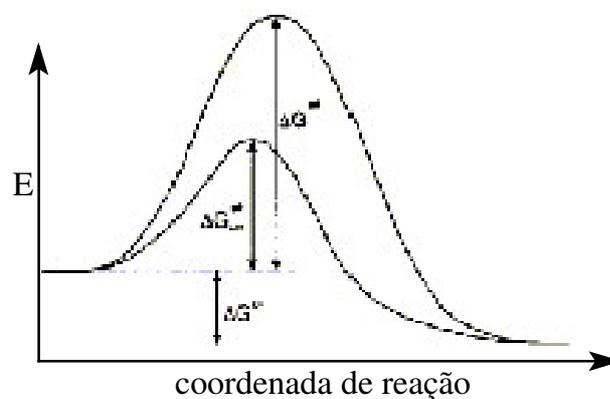
### 1.1 Catálise Enzimática

A natureza traz para a ciência o desafio de entender as reações catalisadas pelas enzimas. Para a ciência, chegar à compreensão da eficiência da catálise enzimática, tornou-se um importante desafio intelectual. Para a elucidação da catálise enzimática é necessário o conhecimento pleno do funcionamento das enzimas.<sup>1</sup>

As enzimas são os catalisadores mais específicos e poderosos da natureza. Reações enzimáticas são extremamente rápidas e estereoespecíficas e ocorrem, geralmente, sob condições fisiológicas de pH, temperatura e pressão.<sup>2</sup>

Inúmeros pesquisadores têm estudado e apresentado trabalhos científicos,<sup>3-6</sup> objetivando explicar, mecanisticamente, a ação enzimática e, conseqüentemente, desvendar os fatores responsáveis pelo poder catalítico das enzimas.

Dentre esses pesquisadores merece destaque Pauling<sup>7</sup> que, em 1946, propôs que as enzimas são moléculas complementares em estruturas aos complexos ativados das reações que catalisam, i. e., à configuração molecular que é intermediária entre os reagentes e os produtos desses processos catalisados. A estabilização do estado de transição baixa sua energia de ativação,<sup>8</sup> Figura 1.

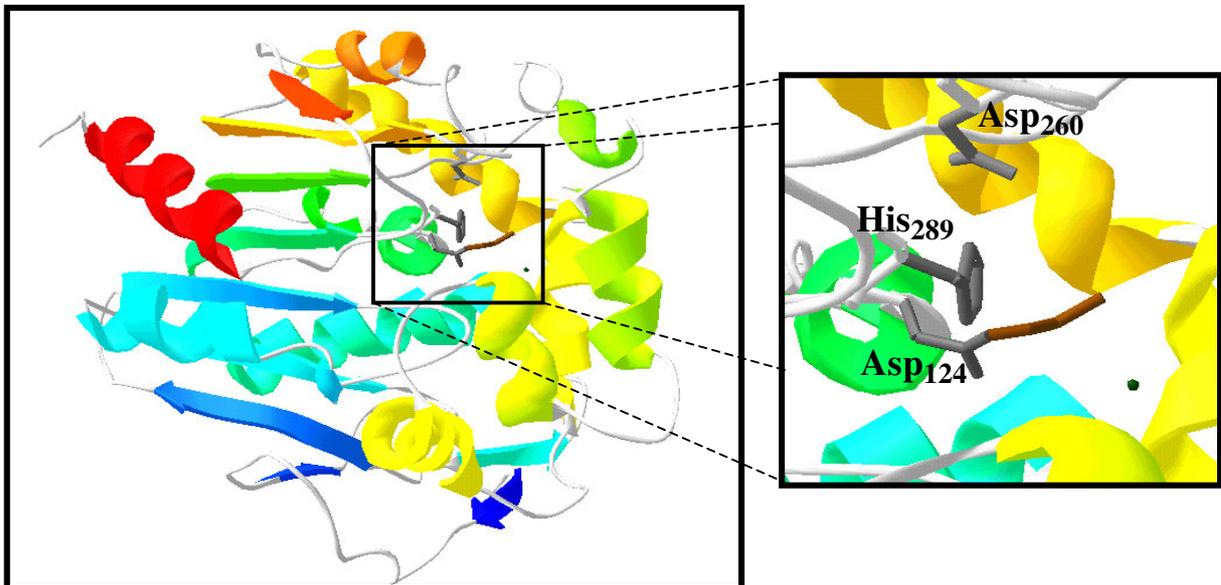


**Figura 1:** Comparação entre a  $\Delta G^\ddagger$  de uma reação catalisada e não catalisada.

A fonte do excepcional poder catalítico das enzimas continua sendo objeto de interesse dos químicos e bioquímicos porque é óbvia a sua importância para os processos catalíticos em geral.<sup>9</sup>

Modernamente, a utilização das técnicas de difração de raio-x tem representado grande avanço na determinação da estrutura tridimensional de algumas enzimas. Um crescente volume de informações vem se acumulando, possibilitando a elaboração de algumas relações de estrutura-atividade. Essas relações resultaram em um modelo, no qual, acredita-se, as enzimas realizam suas funções catalíticas através da fixação do substrato, num processo de complementaridade geométrica e eletrônica, de modo a aproximar os grupos reacionais.<sup>8</sup>

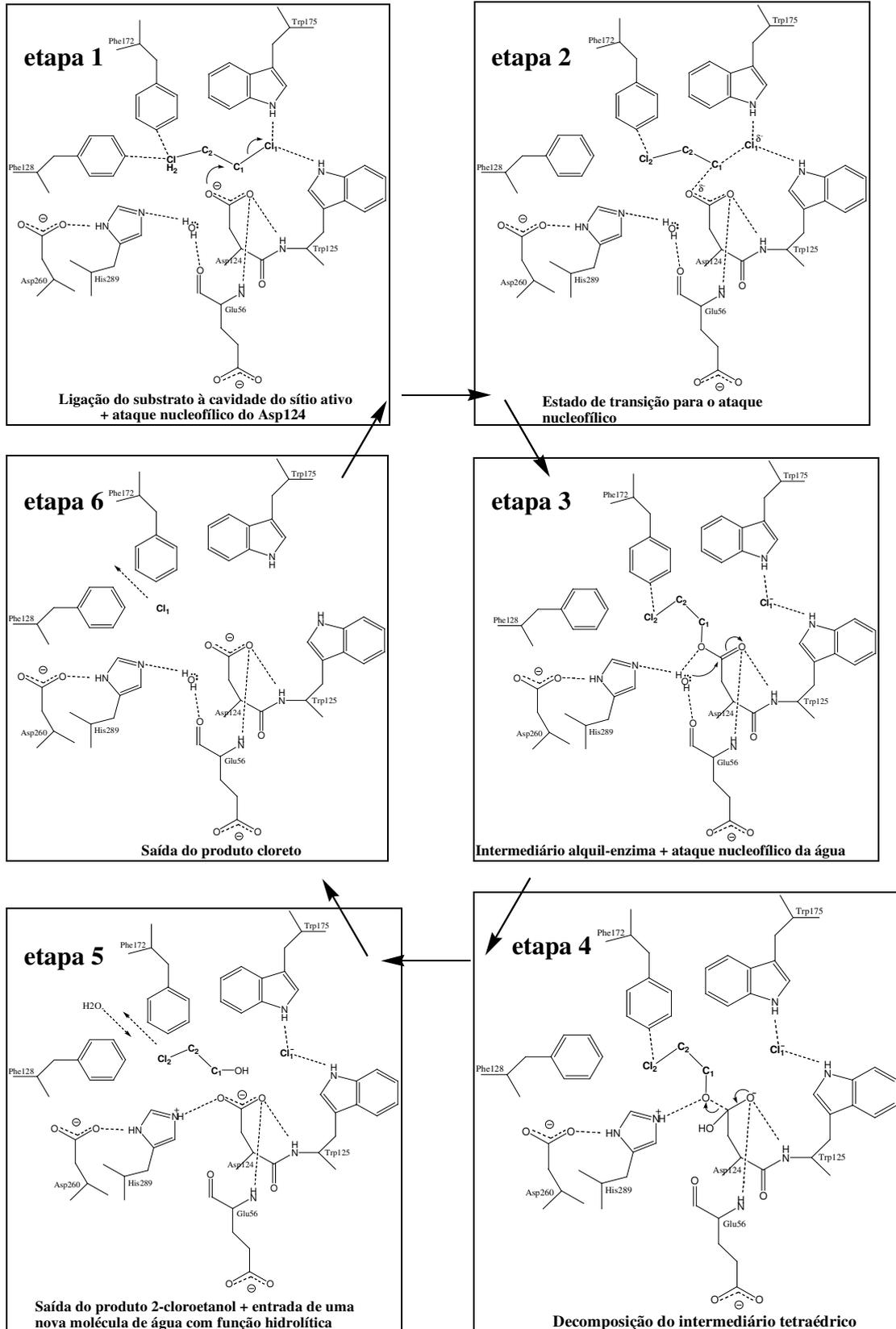
A estrutura tridimensional da enzima haloalcano desalogenase foi determinada na presença do substrato 1,2-dicloroetano,<sup>10,11</sup> conforme pode ser observado na Figura 2.



**Figura 2:** Estrutura da enzima haloalcano desalogenase na presença do substrato 1,2-dicloroetano.

A análise cristalográfica permitiu propor um mecanismo catalítico da haloalcano desalogenase,<sup>12</sup> conforme etapas apresentadas na Figura 3. Em pH 5, a 4 °C, o substrato está ligado ao sítio ativo não convertido, etapa 1; elevando-se a temperatura até a ambiente acontece a quebra da ligação carbono-cloro do substrato, etapa 2, produzindo um íon cloreto, com concomitante alquilação do resíduo Asp<sub>124</sub> do sítio ativo, etapa 3. Em pH 6 e temperatura ambiente, a enzima alquilada é hidrolisada por uma molécula de água ativada pelo par His<sub>289</sub>-Asp<sub>260</sub> no sítio ativo, etapa 4. As etapas 5 e 6 correspondem a saída dos produtos formados e entrada de uma nova molécula de água com função hidrolítica. Esses resultados demonstram a catálise por um processo de desalogenase através de um mecanismo envolvendo um éster intermediário, ligado covalentemente ao Asp<sub>124</sub>.

O entendimento do mecanismo da haloalcano desalogenase está sendo indicado para futuras aplicações dessa enzima na limpeza de ambientes contaminados por compostos halogenados produzidos, hoje, em larga escala para serem utilizados como produtos de limpeza, pesticidas e solventes.<sup>12</sup>



**Figura 3:** Mecanismo de reação da haloalcano desalogenase com o substrato 1,2-dicloroetano, em um pH ótimo (8,2).

A dificuldade de estudar as enzimas, devido à sua grande complexidade, faz com que sejam criados sistemas mais simples, que imitem a reação enzimática como um todo, denominados modelos miméticos.

Reações de ciclização intramoleculares têm sido apresentadas como modelos simples para explicar o poder catalítico de enzimas em sistemas biológicos. Tais modelos estão fundamentados no princípio de que os parâmetros físico-químicos que governam a reatividade entre dois grupamentos funcionais em uma reação intramolecular, também estão presentes para os mesmos grupamentos funcionais que constituem o sítio ativo da enzima.<sup>13</sup>

O entendimento mecanístico das reações de ciclizações intramoleculares e dos fatores que influenciam sua reatividade, tais como, orientação espacial, rigidez, assistência anquimérica, efeito estérico de grupos alquila, efeito do solvente, proximidade dos grupos funcionais reagentes, entre outros, possibilita comparações com as reações catalisadas por enzimas e, por conseqüência, uma melhor compreensão de como funcionam as enzimas.<sup>14</sup>

A eficiência da catálise intramolecular é convencionalmente medida em termos da molaridade efetiva do grupo catalítico, que é a razão da constante de velocidade de primeira ordem da reação intramolecular e da constante de velocidade de segunda ordem da reação intermolecular, a que se refere. A molaridade efetiva tem a unidade da molaridade, sendo facilmente interpretada como sendo a concentração do grupo funcional para que a reação bimolecular tenha a mesma velocidade que a reação intramolecular.<sup>15</sup>

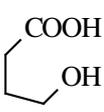
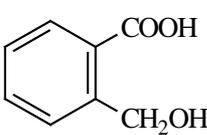
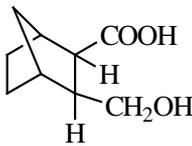
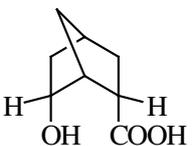
Podemos encontrar valores de molaridade efetiva tão grandes quanto  $10^{15}$ . Molaridades efetivas na faixa de  $10^8$ - $10^9$  são conhecidas para sistemas flexíveis e valores maiores para sistemas tensionados. Um exemplo de reação que apresenta molaridade efetiva de  $3 \cdot 10^{11}$  é a reação de lactonização intramolecular do derivado do ácido *o*-hidroxiidrocinâmico, abordado no ítem 1.1.2 Controle Esteriopopulacional.

Por meio do estudo de reações intramoleculares foram geradas, entre outras, as teorias do Direcionamento de Orbitais, Controle Estereopopulacional e Espaço-Temporal. Essas teorias tentam explicar o aumento de velocidade observado em sistemas intramoleculares quando comparados às reações intermoleculares similares e estabelecem uma analogia com os fatores que determinam os enormes efeitos catalíticos exercidos pelas enzimas, conforme abordado a seguir.

### 1.1.1 Direcionamento de orbitais

A velocidade das reações de ciclização intramolecular de esterificação e lactonização de  $\gamma$ -hidróxiácidos<sup>16,17</sup> é  $10^6$  vezes maior que a reação intermolecular de esterificação do ácido acético com etanol. Mesmo depois de feitas correções para o efeito de proximidade, tensão e efeitos conformacionais,<sup>16</sup> ainda é observado um fator de aumento de velocidade de  $10^4$ , Tabela 1.

**Tabela 1:** Efeito da componente orientacional sobre a velocidade de lactonização de ácidos  $\gamma$ -hidroxicarboxílicos.

Composto	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ + $\text{CH}_3\text{COOH}$				
$V_{\text{relativas}}$	1	80	316	6620	1.030.000
$V_{\text{rel. corrig.}}^{\text{a}}$	1	413	17	1660	18.700

a) velocidades relativas corrigidas, conforme referência 16.

Segundo Koshland,<sup>18</sup> nas reações de ciclização os grupos reativos têm uma orientação limitada, se comparada às orientações das colisões que ocorrem ao acaso em processos bimoleculares.

Uma aceleração de  $10^4$  não confere às reações intramoleculares análogas a mesma velocidade das reações enzimáticas. Porém, a combinação de vários grupos catalíticos presentes numa única estrutura carbônica, a exemplo do que ocorre num complexo enzima-substrato, pode revelar fatores tão grandes quanto  $10^{12}$ , justificando a origem do alto poder catalítico das enzimas.

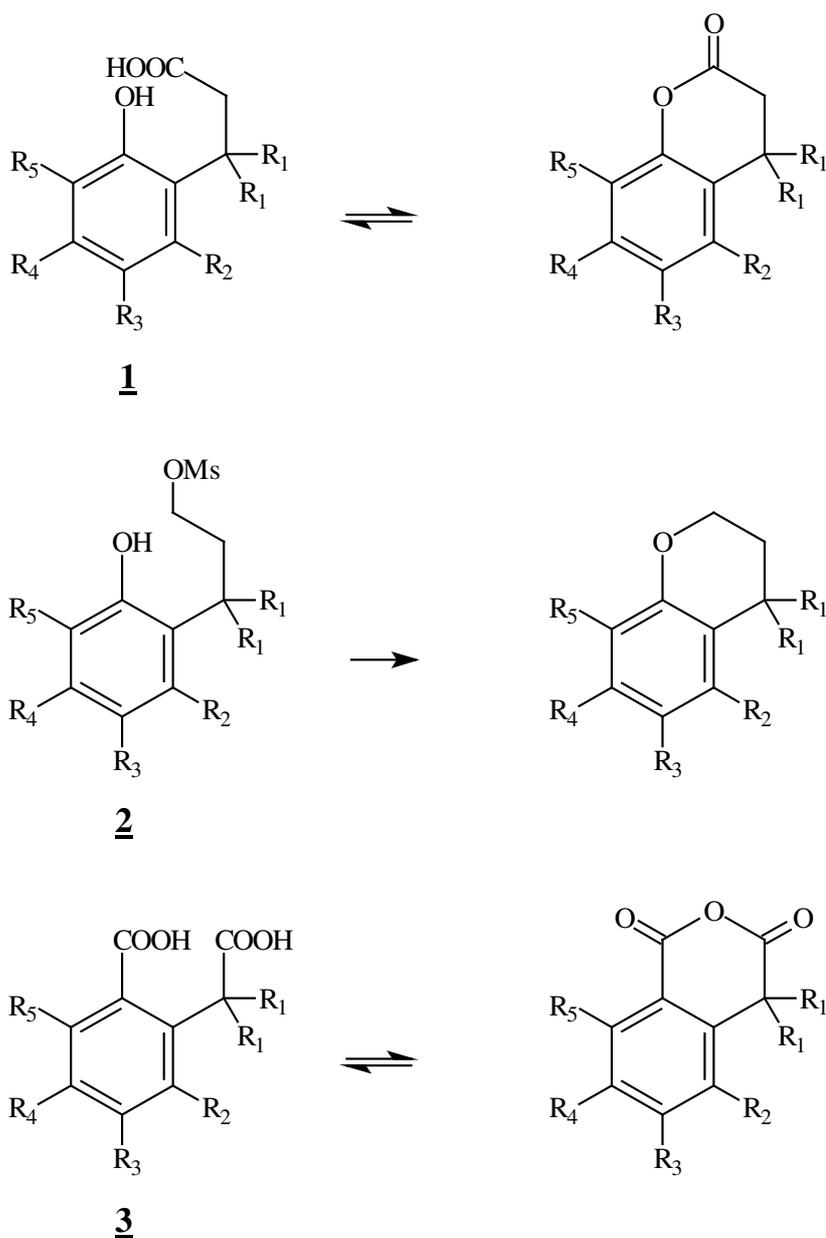
Dentre as contestações às idéias de Koshland, Bruice<sup>19</sup> demonstra que, para átomos ou grupos de átomos de simetria esférica, uma razão de velocidade  $k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}} = 10^6$  requer uma orientação crítica de  $0,1^\circ$  entre os grupos participantes da reação.

Conclui-se, portanto, que qualquer desvio na orientação dos orbitais dessa ordem de magnitude deverá reduzir, drasticamente, a velocidade da reação. Além disso, a amplitude das vibrações angulares numa molécula, à temperatura ambiente, oscila entre  $5^\circ$  e  $10^\circ$  e, obviamente, tende a aumentar com o aumento da temperatura. Tal fato, aplicado à teoria de Koshland, requer que a velocidade de uma reação química diminua com o aumento da temperatura, contrariando o que é observado.<sup>20</sup>

### 1.1.2 Controle estereopopulacional

A teoria do Controle Estereopopulacional surge da observação de que, durante a formação do complexo enzima-substrato, a enzima limita o substrato à uma única conformação, possivelmente àquela mais favorável ao desempenho de sua função catalítica.<sup>21-23</sup>

Os trabalhos de Milstien e Cohen quantificaram o fator de aumento de velocidade como devido à restrição conformacional, estudando como reação modelo a lactonização<sup>21</sup> de derivados do ácido o-hidroxiidrocinâmico, **1**; a ciclização<sup>24</sup> de mesilatos de 3-(o-hidroxifenil)-1-propila, **2**, e a formação de anidridos<sup>25</sup> derivados do ácido homoftálico, **3**, Esquema 1 e Tabela 2.



Esquema 1

**Tabela 2:** Efeito da substituição de hidrogênio por grupo metila sobre a velocidade relativa de ciclização dos compostos **1**, **2** e **3**.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
H	H	H	H	H	1	1	1
H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	---	---	10
H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	---	3,5	---
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6,8	7	---
H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	---	---	52
H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	---	---	50
CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	4.440	3.100	82.000
CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	16.700	---	---
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	---	10.464	---
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	8x10 <sup>10</sup>	---	---
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	3x10 <sup>11</sup>	---	---
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3x10 <sup>11</sup>	9x10 <sup>4</sup>	---
CH <sub>3</sub>	---	---	8x10 <sup>5</sup>				

Observa-se que quando R<sub>1</sub> é um grupamento CH<sub>3</sub>, a velocidade relativa de reação é 10<sup>4</sup> vezes maior que a velocidade da reação para o composto não substituído. Atribui-se esse fator de aumento de velocidade a explicação de que os grupos metílicos produzem um congelamento conformacional da cadeia lateral no rotâmero mais produtivo para a reação, aumentando a população deste confórmero.

Um enorme incremento de velocidade é observado para a reação de **1** com R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> iguais a grupos metilas. A aceleração da velocidade de 10<sup>11</sup> observada para a reação de lactonização é especialmente notória, já que incrementos na velocidade dessa magnitude começam a assemelhar-se ao poder catalítico das enzimas. Milstien e Cohen atribuem esse fator de aceleração da velocidade a um “bloqueio” causado pelos grupamentos metílicos que produz um congelamento conformacional da cadeia lateral no rotâmero mais produtivo para a

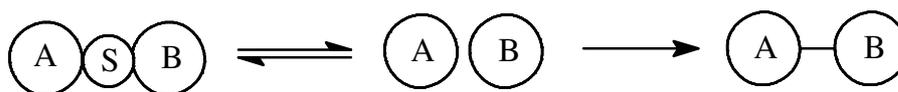
reação.<sup>20</sup> Bruice fez estimativas anteriores para os valores de aceleração da velocidade originada da restrição conformacional da ordem de aproximadamente  $10^3$ . Milstien e Cohen acreditam que esse valor pode ter sido uma estimativa grosseira. Eles não atribuíram necessariamente todos os incrementos de velocidade observados à restrição conformacional, mas sugeriram que a restrição seja o fator primário.<sup>13</sup>

### 1.1.3 Teoria espaço-temporal

Segundo Menger,<sup>26,27</sup> conceitos como entropia, orientação e proximidade, não reúnem evidências suficientes para explicar os fatores responsáveis pelo grande aumento de velocidade observado em reações intramoleculares e pela eficiência da catálise enzimática.

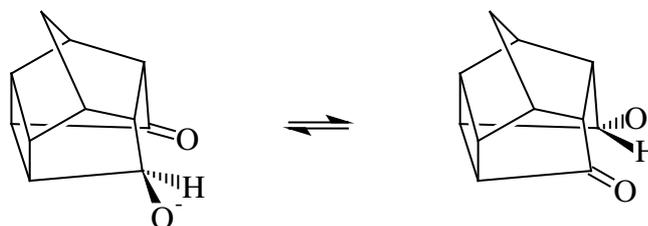
Menger sugere que as reações intramoleculares sejam abordadas por uma nova teoria, denominada Teoria Espaço-Temporal, enunciada da seguinte forma: “A velocidade de reação entre dois grupamentos funcionais A e B é proporcional ao tempo em que A e B permanecem a uma distância crítica menor ou igual à soma dos raios de Van der Waals dos grupos que participam da reação”. A ênfase à distância, em detrimento dos fatores orientacionais, é uma decorrência natural da teoria, pois, a amplitude da energia de estiramento de uma ligação é maior que a amplitude da energia de vibração angular.<sup>20</sup>

Em termos das leis formais de equilíbrio, a teoria é descrita considerando-se que duas moléculas separadas pelo solvente geram um complexo no qual os componentes do sítio reacional estão dentro de uma distância limite, que impede sua solvatação. O produto fornecido numa segunda etapa é caracterizado por uma constante de velocidade intrínseca, Esquema 2.



**Esquema 2**

Menger, em seus experimentos posteriores, propõe a consolidação de sua hipótese Espaço-Temporal. Cálculos computacionais, pelo método AMPAC, para a transferência intramolecular de hidreto em alcoxicetonas, Esquema 3, fornecem uma energia para o processo global de  $75 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , dos quais  $21 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  são utilizados para a transferência do hidreto. As  $54 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  restantes são utilizadas para posicionar os centros reacionais à distância crítica para a reação.<sup>28</sup>



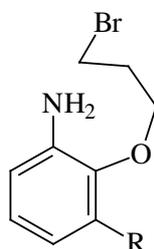
**Esquema 3**

## 1.2 Química computacional

A aplicação dos conceitos de modelagem molecular às reações intramoleculares e à análise, através do mapeamento da coordenada intrínseca da reação, da energia de ativação, bem como da reatividade do sistema para a reação de ciclização, tem sido uma ferramenta importante no estudo dos mecanismos das reações intramoleculares.<sup>29</sup>

As geometrias das espécies intermediárias e transientes, devido às limitações técnicas, não têm sido acessíveis aos atuais métodos experimentais. Assim, os cálculos teóricos são a única ferramenta disponível para este tipo de caracterização. O estudo computacional foi elaborado no vácuo, o que dará somente uma idéia das geometrias.

A Tabela 3 apresenta as energias de ativação das reações de ciclização de 2-(3-bromopropiloxi)anilinas,<sup>29</sup> calculadas por método semi-empírico.



**4**, R = H

**5**, R = CH<sub>3</sub>

**6**, R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

**Tabela 3:** Energias de ativação das reações de ciclização de 2-(3-bromopropiloxi)anilinas, **4-6** e resultados do MOPAC, versão 6.0.

Anilinas	Ea (kJ.mol <sup>-1</sup> )	
	Resultado Experimental	Resultado do MOPAC 6,0*
<b>4</b>	80,9	139,99
<b>5</b>	75,4	140,23
<b>6</b>	---	132,99

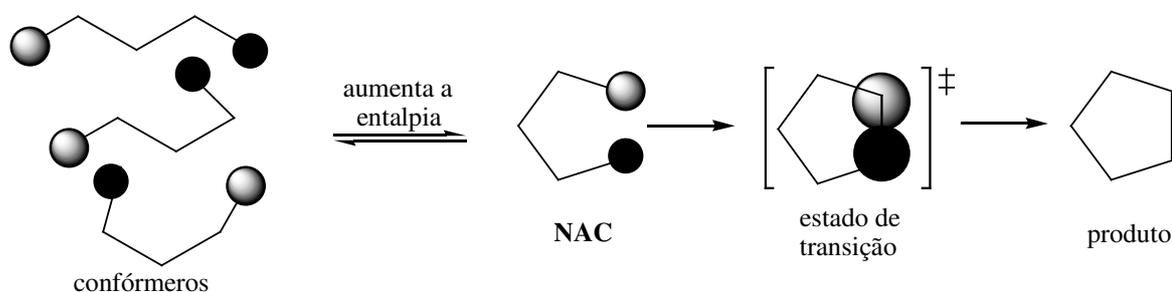
\*Fator de correção do programa  $\pm 6,3$  kJ.mol<sup>-1</sup>.

As energias de ativação resultantes dos cálculos computacionais realizados, considerando as moléculas no vácuo, estão longe de serem comparáveis às obtidas experimentalmente. Imaginando-se que a etapa determinante do mecanismo proposto tenha formação de carga, fica claro que, em meio aquoso, a energia de ativação tende a diminuir.

A tendência de pouca variação para as energias de ativação obtidas experimentalmente, conforme demonstrado na Tabela 3, foi confirmada pelos resultados obtidos através da química computacional.

Os cálculos computacionais realizados para o composto 2-(3-bromopropilo)-3-*tert*-butilanol, **6**, Tabela 3, demonstram uma diminuição da energia de ativação que, associada a uma provável vantagem entrópica resultante da restrição conformacional causada pelo grupo *tert*-butil no reagente, tornaria o composto um modelo mimético promissor para a catálise enzimática.

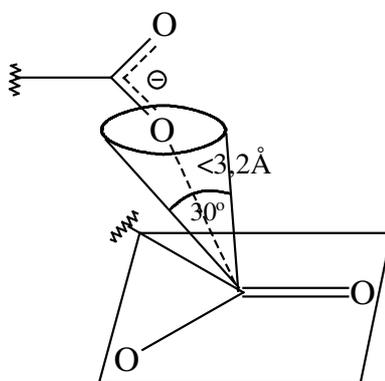
Bruice e Lightstone<sup>30,31</sup> propõem a utilização dos resultados de modelagem molecular para correlacionar as forças diretoras das reações intramoleculares e enzimáticas. Eles introduzem o termo “near attack conformation” (NAC), traduzido como “conformação que antecede o ataque”, e definida como a conformação em que os centros reativos estão posicionados de forma ideal para o ataque, o que acontece no estado de transição, Esquema 4.



**Esquema 4**

O método de procura estocástico de Saunders<sup>32,33</sup> é utilizado para a determinação dos isômeros espaciais dos monoésteres de ácidos dicarboxílicos, **7-13**. Através deste método, são selecionadas as conformações presentes como NAC.

Os confórmeros presentes como NAC são aqueles cujos átomos reacionais estão a uma distância de aproximadamente 3 Å e têm seus orbitais alinhados. Neles, as ligações ainda não começaram a ser formadas e quebradas, e o carbono permanece  $sp^2$ , conforme Esquema 5, ilustrado a seguir.



Esquema 5

A relação entre a estabilidade relativa das NACs e a constante de velocidade foi estudada na ciclização intramolecular dos compostos **7-13**,<sup>34</sup> cujos produtos são os anidridos cíclicos de 5 e 6 membros, conforme Tabela 4.

**Tabela 4:** Velocidade de formação dos anidridos e estabilidade das NACs.

	$\text{CH}_3\text{COO}^-$ + $\text{CH}_3\text{COX}$							
		<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>
$k_{\text{rel}}$	1	$1 \times 10^3$	$3,6 \times 10^3$	$1,8 \times 10^5$	$2,3 \times 10^5$	$2,7 \times 10^5$	$1,3 \times 10^6$	$8 \times 10^7$
P		$5 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$8 \times 10^{-4}$	$8 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	0,63

X =  $\text{OC}_6\text{H}_5\text{Br(p)}$ ; P = Fração molar de confórmeros presentes como NAC.

Os resultados da Tabela 4 indicam que quanto maior for a fração molar (P) de confórmeros presentes como NAC, maior será a constante de velocidade.

Bruice e Lightstone concluíram, a partir do coeficiente angular do gráfico de  $\log P$  contra  $\log$  das constantes de velocidade relativas ( $k_{rel}$ ) de formação dos anidridos, que há uma relação linear de energia livre direta entre o  $\log$  de fração dos confórmeros presentes como NACs e  $\Delta G^\ddagger$ . Assim, as constantes de velocidade para as reações dos ésteres da Tabela 4 são diretamente dependentes da fração molar do estado fundamental de cada éster presente como NAC. Quando o estado fundamental consistir somente de confórmeros presentes como NAC, o aumento da velocidade é de  $10^8$  vezes em relação à reação bimolecular. Também observaram que os valores de P para esses ésteres são melhor relacionados com as mudanças nas entalpias de formação,  $\Delta H^\circ$ , para a formação de suas respectivas NACs do que com as mudanças na entropia de ativação em fase gasosa,  $T\Delta S^\ddagger$ . Assim, a energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) é uma função da entalpia padrão do estado fundamental para a formação da NAC.

Illuminati e Mandolini,<sup>35</sup> em seus estudos de lactonização intramolecular, concluíram que a entropia de ativação ( $\Delta S^\ddagger$ ) era o fator importante na energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ). Bruice e Lightstone,<sup>36</sup> reinterpretando esses dados experimentais, concluíram que o fechamento do anel na formação intramolecular de lactonas, com formação de anéis de 5 e 6 membros, é dirigido por uma entalpia de ativação ( $\Delta H^\ddagger$ ) favorável.

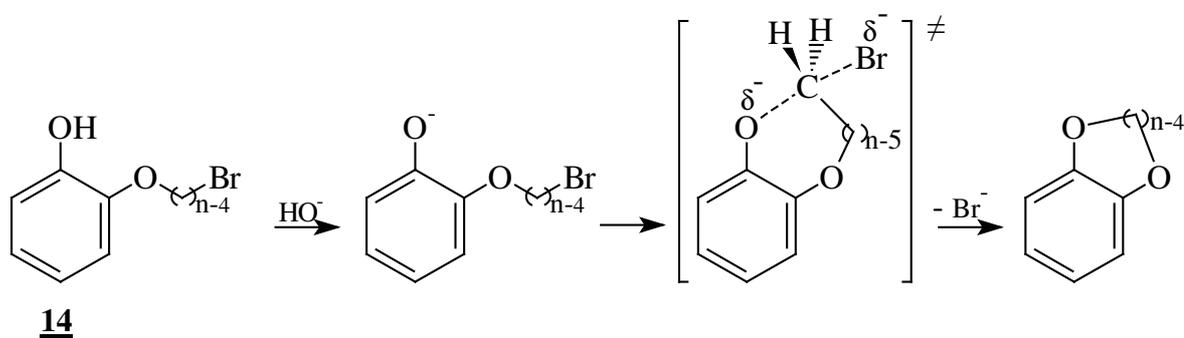
Os estudos desenvolvidos por Bruice e Lightstone revelaram uma tendência da comunidade científica em tentar explicar a catálise enzimática, englobando todas as teorias existentes. As teorias de direcionamento de orbitais, controle estereopopulacional e espaço-temporal foram utilizadas na determinação e na fração molar dos confórmeros presentes na NAC.

### 1.3 Ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis

#### 1.3.1 Substituição nucleofílica intramolecular

As reações de substituição nucleofílica intramolecular têm sido alvo de muitos estudos mecanísticos, inspirados principalmente nas diferenças cinéticas obtidas da comparação com as reações bimoleculares.<sup>37</sup>

Os trabalhos realizados por Illuminati et alii,<sup>38,39</sup> no estudo da ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, apresentam a avaliação dos parâmetros de ativação e das constantes de velocidade, Tabela 5, e sugerem como mecanismo da reação o exemplificado para os 2-(3-bromoalquiloxi)fenóis, **14**, Esquema 6.



Esquema 6

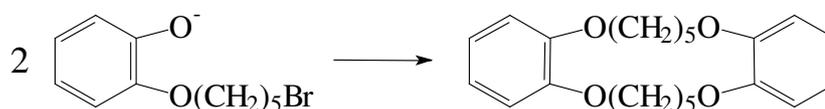
**Tabela 5:** Dados cinéticos e parâmetros de ativação dos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14**, em 75% etanol/água e NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>.

n <sup>a</sup>	T (°C)	k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>	k (50 °C), s <sup>-1</sup>	k <sub>rel</sub> (50 °C)	k <sub>n</sub> / k <sub>n+1</sub> (50 °C)	$\Delta H^\ddagger$ , kJ.mol <sup>-1e</sup>	$\Delta S^\ddagger$ , kJ.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1e</sup>
6 <sup>b</sup>	-10,0	8,31 x 10 <sup>-4</sup>					
	0,0	3,78 x 10 <sup>-3</sup>	1,55 <sup>d</sup>	2,55x10 <sup>4</sup>	107	86,3	+26,0
	10,0	1,40 x 10 <sup>-2</sup>					
	20,0	5,38 x 10 <sup>-2</sup>					
7 <sup>b</sup>	10,0	9,83 x 10 <sup>-5</sup>					
	20,0	3,99 x 10 <sup>-4</sup>	1,45x10 <sup>-2d</sup>	2,39x10 <sup>2</sup>	21,9	92,2	+5,0
	30,0	1,48 x 10 <sup>-3</sup>					
	40,0	4,55 x 10 <sup>-3</sup>					
8 <sup>c</sup>	20,0	1,27 x 10 <sup>-5</sup>					
	30,5	5,79 x 10 <sup>-5</sup>	6,61x10 <sup>-4</sup>	10,9	5,37	96,8	-5,4
	40,0	1,70 x 10 <sup>-4</sup>					
	50,0	5,46 x 10 <sup>-4</sup>					
9 <sup>c</sup>	40,0	3,21 x 10 <sup>-5</sup>					
	50,0	9,91 x 10 <sup>-5</sup>	1,23x10 <sup>-4</sup>	2,03	2,03	96,8	-20,5
	60,0	3,06 x 10 <sup>-4</sup>					
	70,0	8,36 x 10 <sup>-4</sup>					
10 <sup>c</sup>	50,0	4,86 x 10 <sup>-5</sup>					
	60,0	1,38 x 10 <sup>-4</sup>	6,07x10 <sup>-5</sup>	1,00		90,1	-46,5
	70,0	3,89 x 10 <sup>-4</sup>					
	80,0	8,40 x 10 <sup>-4</sup>					

a) Número de membros no anel formado; b) Cinética obtida em solução de hidróxido de sódio 0,03 mol.L<sup>-1</sup>; c) Cinética obtida em solução de carbonato de potássio 0,01 mol.L<sup>-1</sup>; d) Extrapolado do gráfico de Arrhenius; e) 50 °C,  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  são corrigidos pelo fator  $\pm 1,3$  kJ.mol<sup>-1</sup> e  $\pm 4,2$  J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>, respectivamente.

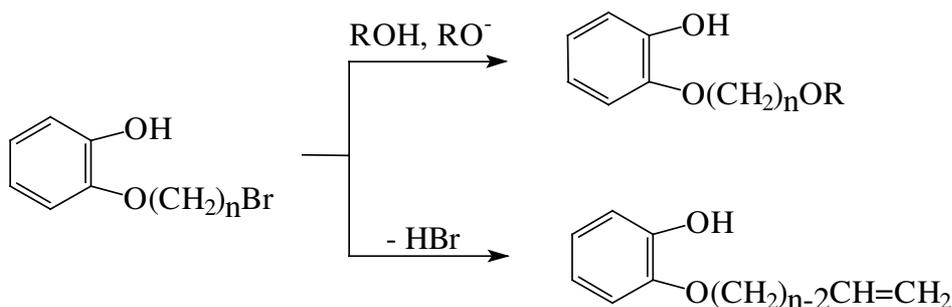
Os dados da Tabela 5 mostram a grande influência do tamanho da cadeia alifática na reatividade intramolecular. Observa-se que a ciclização do anel de seis membros é vinte e

cinco mil vezes mais rápida que a do anel de dez membros. O decréscimo da reatividade em relação ao tamanho da cadeia pode ser acompanhado pelos valores de  $k_n/k_{n+1}$ . Os valores de  $\Delta S^\ddagger$  diminuem com o aumento do tamanho do anel formado. Na tabela apresentada, as comparações entre os valores de  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  indicam a importância dos fatores de tensão do anel formado e a probabilidade de choque entre os centros ativos na determinação de uma curva cinética. As condições reacionais utilizadas para o estudo cinético permitem desconsiderar reações intermoleculares, uma vez que se observou um rendimento de apenas 3,4% na dimerização, Esquema 7.



**Esquema 7**

Por ocasião desta pesquisa, não foram observadas reações do tipo substituição nucleofílica intermolecular ou eliminação, Esquema 8.



**Esquema 8**

Em estudo posterior, utilizando o solvente dimetil sulfóxido, a 25 °C, Illuminati et alii<sup>40</sup> observaram a existência de um percentual de reações de eliminação, conforme Tabela 6.

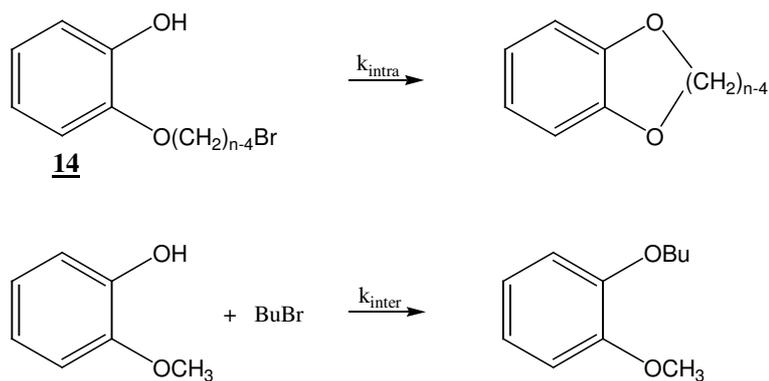
Tabela 6: Dados percentuais do rendimento das reações de eliminação pelas de substituição dos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14**, em DMSO, a 25 °C.

Número de membros no anel formado	(E/S) x 100 <sup>a</sup>
7	2,8 ± 0,2
8	9,6 ± 0,3
9	35 ± 1
10	2,8 ± 0,1

<sup>a</sup> Rendimentos relativos dos produtos de eliminação sobre os produtos de substituição.

Os autores não incluíram o composto **14**, com  $n = 6$ , porque seu produto de eliminação levaria à formação do fenil vinil éter, com uma razão (E/S) x 100 estimada menor que 0,1%.<sup>40</sup>

A eficiência da reação de ciclização intramolecular da série de compostos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14**, é calculada através da molaridade efetiva. A reação intermolecular padrão para o cálculo é a reação do guaiacol com 1-bromobutano,<sup>41</sup> Esquema 9. Os resultados são apresentados na Tabela 7.



Esquema 9

**Tabela 7:** Molaridade efetiva da ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14**.

Número de membros no anel formado	Molaridade efetiva ( <i>M</i> )
6	3880
7	36,3
8	1,66
9	0,30
10	0,15

### 1.3.2 Efeito do solvente

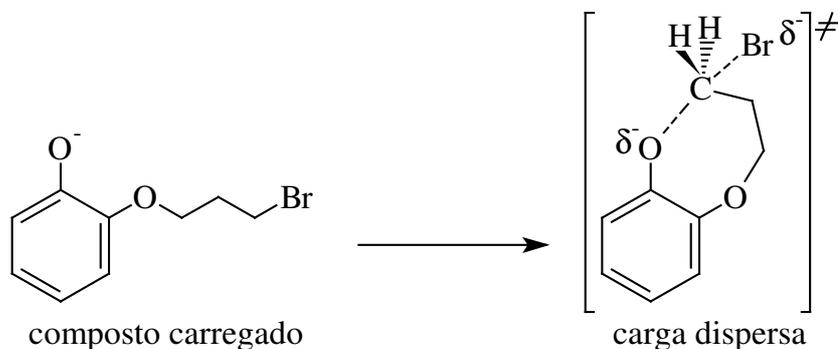
A polaridade e as ligações de hidrogênio, no caso de solventes polares próticos, determinam a maior ou menor solvatação de reagentes, intermediários e produtos, estabilizando ou desestabilizando, respectivamente, essas espécies. Esse efeito do solvente é importante na postulação mecanística das reações. A Tabela 8 indica a eficiência da solvatação dos solventes relacionados com moléculas carregadas, parcialmente carregadas ou neutras, para reações  $S_N2$ .<sup>42</sup>

**Tabela 8:** Efeito do solvente em reações  $S_N2$ .

Reagentes	Estado de transição	Carga no Estado de transição	Efeito do aumento da polaridade do solvente na velocidade da reação
$RX + Y$	$\delta^+Y \cdots R \cdots X^{\delta^-}$	aumento	grande aumento
$RX + Y^-$	$\delta^-Y \cdots R \cdots X^{\delta^-}$	dispersão	pequena diminuição
$RX^+ + Y$	$\delta^+Y \cdots R \cdots X^{\delta^+}$	dispersão	pequena diminuição
$RX^+ + Y^-$	$\delta^-Y \cdots R \cdots X^{\delta^+}$	diminuição	grande diminuição

X = grupo de saída e Y = nucleófilo

As constantes de velocidade de ciclização intramolecular de 2-(3-bromopropiloxi)fenóxidos, determinadas por Cerichelli et alii,<sup>43-45</sup> Esquema 10, exemplificam o efeito do solvente, Tabela 9.



**Esquema 10**

**Tabela 9:** Efeito do solvente na ciclização de 2-(3-halopropiloxi)fenóis, a 25 °C.

Solvente <sup>a</sup>	$10^4 \times k_{\text{obs}}, \text{s}^{-1}$		$k_I/k_{\text{Br}}$
	X = Br	I	
DMSO <sup>b</sup>	37000,0		
acetonitrila	107,0	320,0	3,0
isopropanol	15,0	22,0	1,4
etanol	5,8	8,9	1,5
metanol	1,0	1,5	1,5
água	2,3	1,4	0,6

a) Adicionou-se 3% de uma solução aquosa de KOH 0,3 mol.L<sup>-1</sup>; b)  $k_{\text{intra}}$  em 99% de DMSO, referência 44.

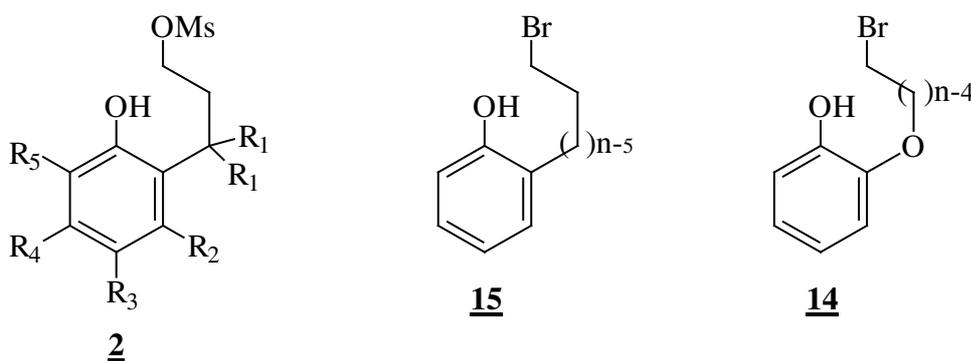
As constantes de velocidade aumentaram inversamente à polaridade do solvente, na ordem água < metanol < etanol < isopropanol. O efeito do solvente na velocidade é justificado considerando-se a maior solvatação do nucleófilo por solventes próticos. Nesses casos, o nucleófilo, para reagir, precisa “livrar-se” das moléculas do solvente. Em acetonitrila

e DMSO, solventes polares apróticos, o nucleófilo encontra-se livre para reagir, razão pela qual a reação ocorre mais rapidamente. O efeito inverso na água foi atribuído à solvatação do brometo causando uma estabilização do estado de transição.

### 1.3.3 Comparação com 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis

O estudo da ciclização intramolecular dos mesilatos de 3-(*o*-hidroxifenil)-1-propila,<sup>24</sup> **2**, aplicado à teoria do controle estereopopulacional, resultou em um pequeno aumento da velocidade de ciclização com a introdução de uma metila orto à cadeia alifática e, em um grande aumento, com a introdução de duas metilas na cadeia alifática.

O composto 2-(3-bromopropil)fenol, **15** ( $n=6$ ), difere do mesilato de 3-(*o*-hidroxifenil)-1-propila, **2** ( $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$ ), apenas pelo grupo de saída. Por sua vez, o composto 2-(2-bromoetoxi)fenol, **14** ( $n=6$ ), se diferencia de **15** ( $n=6$ ) por apresentar, em sua cadeia alquílica, um átomo de oxigênio. Isto possibilita a comparação entre os efeitos causados pela substituição do hidrogênio na posição orto à cadeia alifática por um grupo alquila, nos compostos **2** e **14** ( $n=6$ ), e sua relação com a teoria do controle estereopopulacional.



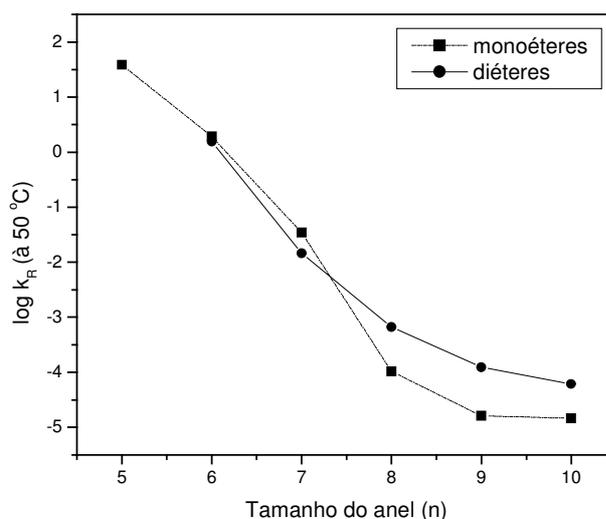
Illuminati et alii compararam as velocidades e os parâmetros de ativação dos compostos 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, **15**,<sup>41</sup> apresentados na Tabela 10, com a dos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14**, da Tabela 5 (p. 17).

**Tabela 10:** Dados cinéticos e parâmetros de ativação dos 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, **15**, em 75% etanol/água e NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>.

n <sup>a</sup>	T (°C)	k <sub>obs</sub> , s <sup>-1</sup>	k (50 °C), s <sup>-1</sup>	k <sub>rel</sub> (50 °C)	k <sub>n</sub> / k <sub>n+1</sub> (50 °C)	$\Delta H^\ddagger$ , kJ.mol <sup>-1e</sup>	$\Delta S^\ddagger$ , J.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1e</sup>
5 <sup>b</sup>	20,1	2,05					
	30,2	5,63	38,4	2,63 x10 <sup>6</sup>	20,0	75,4	+17,2
	39,8	14,6					
	50,1	39,8					
6 <sup>b</sup>	-10,0	1,13 x 10 <sup>-3</sup>					
	0,0	4,95 x 10 <sup>-3</sup>	1,92 <sup>d</sup>	1,32x10 <sup>5</sup>	55,7	85,1	+22,2
	10,0	2,01 x 10 <sup>-2</sup>					
	20,0	6,60 x 10 <sup>-2</sup>					
7 <sup>b</sup>	0,0	9,45 x 10 <sup>-5</sup>					
	10,0	3,51 x 10 <sup>-4</sup>	3,45x10 <sup>-2d</sup>	2,36x10 <sup>3</sup>	335	84,2	-13,4
	20,0	1,29 x 10 <sup>-3</sup>					
	30,0	4,08 x 10 <sup>-3</sup>					
8 <sup>c</sup>	40,0	3,17 x 10 <sup>-5</sup>					
	50,0	1,06 x 10 <sup>-4</sup>	1,03x10 <sup>-4</sup>	7,05	6,32	97,6	-20,11
	60,0	3,12 x 10 <sup>-4</sup>					
	70,0	8,83 x 10 <sup>-4</sup>					
9 <sup>c</sup>	60,0	3,81 x 10 <sup>-5</sup>					
	70,0	1,11 x 10 <sup>-4</sup>	1,63x10 <sup>-5d</sup>	1,12	1,12	97,6	-35,6
	80,0	2,99 x 10 <sup>-4</sup>					
	89,9	7,17 x 10 <sup>-4</sup>					
10 <sup>c</sup>	60,0	2,94 x 10 <sup>-5</sup>					
	70,0	8,16 x 10 <sup>-5</sup>	1,46x10 <sup>-5d</sup>	1,00		93,4	-49,0
	80,0	2,06 x 10 <sup>-4</sup>					
	90,0	4,99 x 10 <sup>-4</sup>					

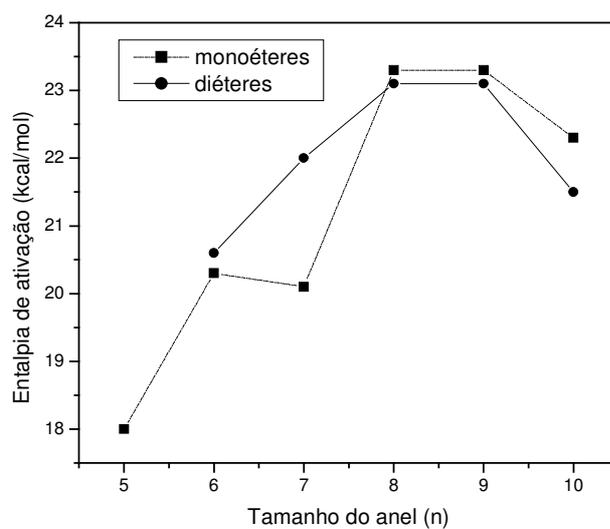
a) Número de membros no anel formado; b) Cinética obtida em solução de hidróxido de sódio 0,03 mol.L<sup>-1</sup>; c) Cinética obtida em solução de carbonato de potássio 0,01 mol.L<sup>-1</sup>; d) Extrapolado do gráfico de Arrhenius; e) 50 °C,  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  são corrigidos com  $\pm 1,3$  kJ.mol<sup>-1</sup> e  $\pm 4,2$  J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>, respectivamente.

Observa-se que as velocidades de ciclização dos 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, **15**, apresentados na Tabela 10, e dos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14**, Tabela 5 (p. 17), apresentam a mesma tendência de diminuição, com o aumento do tamanho do anel formado, conforme pode ser observado na Figura 4.

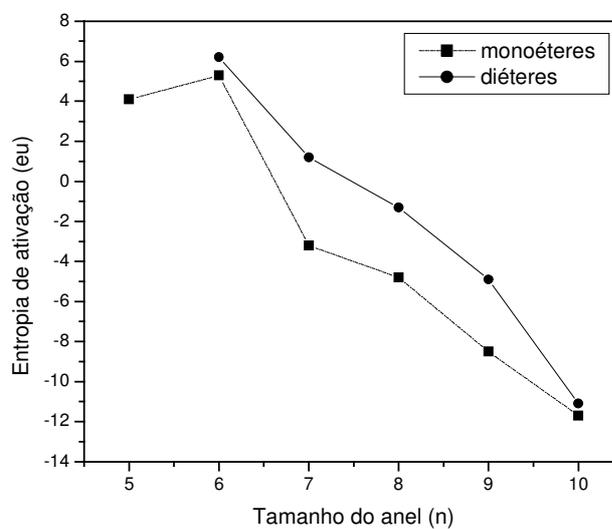


**Figura 4:** Gráfico do log da velocidade de ciclização contra tamanho do anel formado, resultado da ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14** (●) e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, **15** (■).

As entalpias de ativação apresentaram os maiores valores para a formação dos anéis de 8 e 9 membros, atribuídos a efeitos estruturais. As entropias de ativação apresentaram um decréscimo de aproximadamente  $16,8 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$  por grupo metilênico adicionado à cadeia lateral. As Figuras 5 e 6 apresentam os gráficos das entalpias e entropias de ativação contra tamanho do anel formado.



**Figura 5:** Gráfico das entalpias de ativação contra tamanho do anel formado, resultado da ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14** (●) e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, **15** (■).



**Figura 6:** Gráfico das entropias de ativação contra tamanho do anel formado, resultado da ciclização intramolecular de 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14** (●) e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, **15** (■).

A Tabela 11 apresenta a comparação das tendências de ciclização, em termos de molaridade efetiva, dos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14**, e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, **15**, calculadas utilizando a reação intermolecular do *o*-etilfenol com 1-bromobutano.<sup>41</sup>

**Tabela 11:** Comparação das tendências das reações de ciclização, em termos de molaridade efetiva, dos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis, **14** e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis, **15**.

Tamanho do anel (n)	Molaridade efetiva <sup>a</sup> , <i>M</i>		$k_{R(\text{diéter})}/k_{R(\text{monoéter})}$
	(diéteres)	(monoéteres)	
5		131000	
6	3880	6560	0,81
7	36,3	118	0,42
8	1,66	0,352	6,54
9	0,308	0,0557	7,55
10	0,152	0,0499	4,16

a) Constantes de velocidades a 50 °C.

As comparações entre os compostos 2-( $\omega$ -bromoalquiloxi)fenóis e 2-( $\omega$ -bromoalquil)fenóis e a constatação de que esses compostos apresentam as mesmas tendências de variação de velocidade e parâmetros de ativação, com a mudança do tamanho do anel, levam à análise das semelhanças entre as constantes de velocidade e parâmetros de ativação obtidos para os compostos **14** (n=6) e **15** (n=6) e permitem comparar o composto **14** (n=6) com o **2** (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H), já que **2** (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H) e **15** (n = 6) diferem apenas pelo grupo de saída. Assim se justifica a comparação dos resultados obtidos nesta tese com os presentes na literatura para o composto **2**.

## 2 Justificativa

O exato entendimento de como funcionam as enzimas é um desafio proposto pela natureza à ciência. A relevância desse entendimento está na magnitude das constantes de velocidade encontradas para as reações catalisadas por enzimas e na especificidade que estas têm de reconhecer os seus substratos.

A grande complexidade das enzimas torna seu estudo difícil. Sistemas mais simples são propostos para simular a reação enzimática como um todo, denominados modelos miméticos.<sup>1</sup>

Reações de ciclização intramoleculares têm sido apresentadas como modelos simples para explicar mecanisticamente a ação das enzimas. O entendimento mecanístico das reações de ciclizações intramoleculares e dos fatores que influenciam sua reatividade, tais como, orientação espacial, rigidez, assistência anquimérica, efeito estérico de grupos alquilas, efeito do solvente, proximidade dos grupos funcionais reagentes, entre outros, possibilita comparações com as reações catalisadas por enzimas e, por consequência, um melhor entendimento de como as enzimas funcionam.

Milstien e Cohen<sup>21</sup> propõem a teoria do Controle Estereopopulacional sugerindo que durante a formação do complexo enzima-substrato a enzima limita o substrato a uma única conformação, possivelmente, àquela mais favorável ao desempenho de sua função catalítica. Reações intramoleculares que possibilitam a quantificação do fator de aumento de velocidade devido à restrição conformacional suportam a teoria do Controle Estereopopulacional.

O estudo estereopopulacional, realizado com a ciclização intramolecular dos mesilatos de 3-(o-hidroxifenil)-1-propila,<sup>24</sup> que têm uma estrutura molecular semelhante à do 2-(2-bromoetoxi)fenol, leva à hipótese de ser aplicável a este o estudo estereopopulacional.

Convém lembrar que reações modelos, que permitem uma explicação mecanística para as reações enzimáticas e apresentam constantes de velocidade de mesma magnitude, são relevantes não só para o entendimento do processo catalítico enzimático, mas também, para a elaboração de novos catalisadores sintéticos, que podem ser projetados utilizando o conhecimento adquirido pelo estudo das enzimas. Desta forma, a importância primária do trabalho é aumentar nossos conhecimentos sobre as leis que governam a catálise, quer esta esteja ou não diretamente associada a um sistema enzimático.

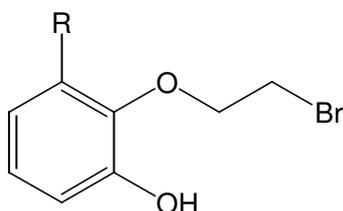
### 3 Objetivos

#### GERAIS:

- Contribuir para as linhas de pesquisa desenvolvidas pelo Núcleo de Catálise e Mecanismos de Reações Orgânicas.
- Aumentar o conhecimento na área de mecanismos de reações orgânicas e dos diferentes fatores que contribuem para a catálise enzimática, através de estudos de modelos miméticos.
- Identificar e desenvolver modelos teóricos que possam contribuir para a elucidação do mecanismo de ação enzimática.

#### ESPECÍFICOS:

- Sintetizar e caracterizar os compostos da série 2-(2-bromoetoxi)-3-alkilfenóis:



R = H, metil, isopropil, sec-butil, terc-butil

- Medir os valores das constantes de velocidade, em função de diferentes solventes e temperaturas, analisando os resultados, principalmente, sob a ótica estrutural (orientação espacial, rigidez e proximidade dos grupos funcionais reagentes e efeito estérico dos grupos alquilas).
- Verificar se há relação entre os resultados obtidos para o estudo estereopopulacional do composto mesilato de 3-(o-hidroxifenil)-1-propila<sup>24</sup> e os compostos propostos neste trabalho.
- Realizar cálculos computacionais, visando a modelagem molecular dos sistemas formados pelos compostos sintetizados.

## 4 Parte experimental

### 4.1 Reagentes

Todos os reagentes utilizados eram de pureza analítica. Os reagentes catecol 99%, 2-isopropilfenol 97%, 2-*sec*-butilfenol 98%, 2-*terc*-butilfenol 99%, clorometil etil éter 88% e o trimetil borato 99% foram adquiridos da Acros Organics e os reagentes 3-metilcatecol 99%, N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina 99% e o butil lítio 1,6 mol.L<sup>-1</sup>, solução em hexano, foram adquiridos da Aldrich. Os demais reagentes eram de procedência variada (Aldrich, Merck, Vetec, Nuclear e Grupo Química).

Os solventes etanol, metanol, acetonitrila e DMSO, utilizados para leituras espectroscópicas de UV/Vis e de fluxo detido, eram de pureza espectrocópica.

Para realizar as cromatografias de camada delgada foram utilizadas cromatofolhas de alumínio sílica gel 60 F<sub>254</sub>, da Merck.

O adsorvente utilizado para o método de cromatografia de coluna foi sílica-gel, 60 mesh, Merck.

### 4.2 Equipamentos

Os equipamentos utilizados nas preparações e purificações dos compostos foram os seguintes:

- aparelho de ponto de fusão Microquímica MQAPF-301;
- balança Sartorius B120S;
- banho termostaticado Microquímica MQBTZ99-20;

- bomba de vácuo Edwards 5 (dois estágios);
- rotavapor Büchi RE111/water bath Büchi 461;
- pHmetro Beckman  $\phi$ 71 (eletrodo Corning);

Para a determinação das estruturas dos compostos preparados foram realizadas as análises:

- Análise elementar, realizada em um analisador de C, H, N, S, Perkin-Elmer –2400;
- Espectroscopia de UV/Vis, obtida em um espectrofotômetro Hewlett-Packard modelo 8452 A, utilizando celas de quartzo de 3 mL de capacidade e 1 cm de caminho ótico;
- Espectroscopia de IV, realizada em um espectrofotômetro Bomem Hartmann & Braun – MB Séries, em pastilhas de KBr;
- Espectroscopia de RMN, realizada em um espectrômetro Brücker AW-200 MHz, com TMS como padrão interno e os solventes deuterados de acordo com a solubilidade dos compostos.
- Espectroscopia de massas, obtida em um espectrômetro Shimadzu CGMS – QP2000A.

Os estudos cinéticos de ciclização dos compostos sintetizados foram realizados em um espectrofotômetro de fluxo detido da Applied Photophysics, modelo SX.18MV. Utilizou-se 150  $\mu$ L a cada disparo e o caminho ótico foi de 1 cm, em comprimento de onda específico para cada substrato.

Os cálculos computacionais mecânico-moleculares e mecânico-quânticos foram realizados em um microcomputador Athlon XP 2000, utilizando como sistema operacional o

windows 2000. Todos os cálculos foram feitos utilizando-se as bases de cálculos do programa CS Chem3D Pro, versão 4.5, licença nº 497069.

### 4.3 Sínteses

#### 2-(benziloxi)fenol, **16**

Uma mistura de catecol (3,3 g, 30 mmol), brometo de benzila (4,3 mL, 306 mmol) e  $K_2CO_3$  (8,0 g, 58 mmol), em acetona (40 mL), foi refluxada em um balão de fundo redondo de 125 mL por 8 horas. A mistura reacional foi filtrada, o filtrado foi evaporado em rota evaporador e purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, eluída com hexano:clorofórmio, 1:1, os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, rendendo 5,1 g de **16** (85%), um líquido viscoso.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 77,98% H = 6,04%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 77,85% H = 6,17%

EM: m/z (%): 65(13), 91(100), 200(4).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3525, 3058, 2936, 2875, 1601, 1500, 1460, 1382, 1358, 1261, 1218, 1107, 1011, 744, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,47 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,06-6,94 (m, 3H, aromáticos), 5,90 (s, 1H), 5,14 (s, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 70,86, 112,20, 114,74, 119,99, 121,71, 127,64, 128,19, 128,54, 136,28, 145,77.

#### 2-(2-bromoetoxi)fenol, **17**

Em um balão de fundo redondo de 125 mL foi refluxado, por 24 h, a mistura de 2-(benziloxi)fenol, **16**, (2,00 g, 10 mmol), 1,2-dibromoetano (2,6 mL, 30 mmol) e  $K_2CO_3$  (4,1 g,

30 mmol) em acetona (20 mL). A solução foi filtrada e a fase orgânica evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi misturado com paládio sob carbono 10% (0,05 g) em metanol (20 mL) e hidrogenado a 60 psi. O final da reação foi acompanhado por CCD. A fase orgânica foi separada, evaporada em rota evaporador e purificada por coluna cromatográfica em sílica gel, com hexano:clorofórmio, 1:1. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para render 1,17 g (54%) de **17**, um líquido viscoso.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 44,27% H = 4,18%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 44,93% H = 4,23%.

EM: m/z (%) 53(28), 81(49), 107(58), 109(100), 216(28) e 218(28).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3504, 3051, 2967, 2932, 2870, 1601, 1501, 1461, 1420, 1386, 1358, 1263, 1218, 1109, 1066, 1012, 747  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  $\delta$  = 6,82-6,69 (m,4H, aromáticos), 5,89 (s,1H), 4,12 (t, 2H,  $J=5,6$  Hz), 3,45 (t, 2H,  $J=5,6$  Hz)

RMN <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 30,26, 69,39, 113,43, 115,73, 120,73, 123,04, 145,51, 146,58.

### **2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 18**

A uma solução de 2-(2-bromoetoxi)fenol, **17**, (0,12 g, 0,55 mmol), em etanol (100 mL), foi adicionado 5 mL de NaOH 1 mol.L<sup>-1</sup>. A mistura reacional resultante foi agitada, com agitador magnético, por 1 h. O etanol foi evaporado em rota evaporador e o produto extraído com clorofórmio. O clorofórmio foi evaporado sob pressão reduzida, rendendo 0,075 g (100%) de **18**, um líquido viscoso.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 70,57% H = 5,92%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 68,51% H = 5,82%

EM: m/z (%) 53(40), 80(77), 136(100).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3044, 2981, 2935, 2880, 1594, 1495, 1467, 1310, 1280, 1252, 1194, 1070, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,90–6,79 (m, 4H, aromáticos), 4,27 (s, 4H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 64,78, 115,70, 121,33, 144,04.

### **2-(2-bromoetoxi)-3-metilfenol, 19, e 2-(2-bromoetoxi)-6-metilfenol, 20**

A 3-metilcatecol (3,0 g, 24 mmol), em diclorometano (25 mL), e NaOH (0,96 g, 24 mmol), em água (25 mL), em um balão de uma boca de 125 mL e fundo redondo, foi adicionado cloreto de metiltrioctilamônio (0,45 mL, 1 mmol). O balão foi fechado com um septo de borracha e, sob vigorosa agitação magnética, foi adicionado, com uma seringa, clorometil etil éter (2,18 mL, 24 mmol). A agitação foi mantida por mais 1 hora. A fase orgânica foi separada com funil de separação e evaporada em rota evaporador. O resíduo resultante foi colunado em coluna cromatográfica de sílica gel e eluído com hexano:clorofórmio, 1:1, para remover o 3-metilcatecol não reagido. A solução resultante foi evaporada em rota evaporador e refluxada por 24 h com 1,2-dibromoetano (4,1 mL, 48 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,6 g, 48 mmol) em acetona (40 mL). A mistura reacional foi filtrada, evaporada em rota evaporador e refluxada em metanol (40 mL) e  $\text{HCl}$ ,  $6 \text{ mol.L}^{-1}$  (3 mL). A reação foi acompanhada por CCD. A fase orgânica foi separada com funil de separação e evaporada. O produto foi purificado por coluna cromatográfica com sílica gel, eluída com hexano:clorofórmio, 1:1 e evaporação do solvente sob pressão reduzida, rendendo 0,99 g (18%) de 19, um líquido viscoso.

$\text{CHN}_{\text{cal.}}$ : C = 46,78% H = 4,80%;  $\text{CHN}_{\text{obs.}}$ : C = 46,92% H = 4,75%

EM: m/z (%) 51(26), 66(30), 77(40), 95(22), 107(68), 109(69), 123(100), 230(33) e 232(33).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3417, 2959, 2929, 1580, 1472, 1277, 1214, 1177, 1072, 772, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,90–6,55 (m, 3H, aromáticos), 5,93 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 16,75, 32,23, 73,03, 114,24, 123,08, 125,81, 131,67, 144,26 e 149,74.

2-(2-bromoetoxi)-6-metilfenol, **20**, 0,38 g (7%), p.f. 71 °C.

$\text{CHN}_{\text{cal.}}$ : C = 46,78% H = 4,80%;  $\text{CHN}_{\text{obs.}}$ : C = 46,74% H = 4,82%.

EM: m/z (%) 51(14), 77(27), 95(17), 107(57), 109(60), 123(100), 230(25) e 232(24).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3399, 2969, 2925, 1625, 1597, 1492, 1454, 1269, 1214, 1095, 760, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,82–6,71 (m, 3H, aromáticos), 5,81 (s, 1H), 4,34 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 3,66 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 2,26 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 16,17, 30,37, 69,79, 111,09, 119,88, 124,97, 125,39, 145,08 e 145,25.

### **2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzodioxina, 21**

Em uma solução de 2-(2-bromoetoxi)-3-metilfenol, **19**, (0,11 g, 0,47 mmol), em etanol (100 mL), foi adicionado 5 mL de NaOH 1 mol.L $^{-1}$ . A mistura reacional resultante foi agitada por 1 h. O etanol foi evaporado e o produto extraído com clorofórmio. O clorofórmio foi evaporado sob pressão reduzida, rendendo 0,07 g (100%) de **21**. b.p. 74°C/1.4mmHg.

$\text{CHN}_{\text{cal.}}$ : C = 71,98% H = 6,71%;  $\text{CHN}_{\text{obs.}}$ : C = 71,58% H = 6,69%.

EM: m/z (%) 51(13), 66(70), 77(10), 94(85), 135(14), 150(100).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3038, 2978, 2925, 2877, 1606, 1482, 1380, 1280, 1201, 1101, 950, 889, 769, 724  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,64–6,65 (m, 3H, aromáticos), 4,19 (m, 4H), 2,12 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 16,07, 64,83, 64,98, 115,51, 121,06, 123,38, 127,39, 142,42 e 143,94.

**1-(etoximetoxi)-2-isopropilbenzeno, 22**

Ao 2-isopropilfenol (2,7 mL, 20 mmol) em diclorometano (25 mL) e NaOH (0,8 g, 20 mmol) em água (25 mL), em um balão de uma boca de 125 mL e fundo redondo, foi adicionado cloreto de metiltriocetilamônio (0,45 mL, 1 mmol). O balão foi fechado com um septo de borracha e, sob vigorosa agitação magnética, foi adicionado, lentamente, por meio de seringa, clorometil etil éter (1,82 mL, 20 mmol). A agitação foi mantida por mais 1 h. A fase orgânica foi separada com funil de separação e evaporada em rota evaporador. O produto foi colunado com sílica gel, eluído com hexano. O hexano foi evaporado sob pressão reduzida, rendendo 2,33 g (61%) de 22, p.e. 232 °C, determinado pela técnica do tubo de Thiele.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 74,19% H = 9,34%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 74,35% H = 9,61%.

EM: m/z (%) 59(100), 77(13), 91(18), 121(26), 149(12), 194(11).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3034, 2965, 1593, 1489, 1450, 1388, 1285, 1227, 1190, 1153, 1107, 1081, 1003, 751  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,00–7,30 (m, 4H, aromáticos), 5,30 (s, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,41 (m, 1H), 1,28 (m, 9H).

RMN <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 15,17, 22,82, 26,90, 64,23, 93,30, 114,05, 121,73, 126,14, 126,61, 137,54 e 154,63.

**1-sec-butil-2-(etoximetoxi)benzeno, 23**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de 22, a 2-sec-butilfenol (3,1 mL, 20 mmol) em diclorometano (25 mL) e NaOH (0,8 g, 20 mmol) em água (25 mL), sob agitação, foi adicionado cloreto de metiltriocetilamônio (0,45 mL, 1 mmol), seguido de clorometil etil éter (1,82 mL, 20 mmol), rendendo 2,7 g (65%) de 23, p.e. 251 °C, determinado pela técnica do tubo de Thiele.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 74,96% H = 9,68%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 74,48% H = 9,31%.

EM: m/z (%) 59(100), 77(14), 91(19), 121(25), 149(13), 208(9).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3032, 2964, 2929, 2874, 1593, 1489, 1453, 1386, 1225, 1153, 1083, 1004, 751  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,26–6,95 (m, 4H, aromáticos), 5,30 (s, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,19 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 0,91 (t, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 12,87, 15,78, 21,32, 30,58, 34,29, 64,83, 93,96, 114,78, 122,33, 127,13, 127,48, 137,10 e 155,57.

#### **1-*terc*-butil-2-(etoximetoxi)benzeno, 24**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de 22, a 2-*terc*-butilfenol (3,1 mL, 20 mmol) em diclorometano (25 mL) e NaOH (0,8 g, 20 mmol) em água (25 mL), sob agitação, foi adicionado cloreto de metiltriocilamônio (0,45 mL, 1 mmol), seguido de clorometil etil éter (1,82 mL, 20 mmol). O rendimento foi 2,54 g (61%) de 24, p.e. 247 °C, determinado pela técnica do tubo de Thiele.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 74,96% H = 9,68%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 74,42% H = 9,59%.

EM: m/z (%) 59(100), 77(7), 91(18), 107(12), 135(9), 163(9), 208(7).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3059, 2957, 2909, 1597, 1488, 1444, 1391, 1219, 1154, 1108, 1079, 1003, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,23–6,80 (m, 4H, aromáticos), 5,20 (s, 2H), 3,67 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 1,31 (s, 9H), 1,17 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 15,86, 30,58, 35,61, 64,97, 93,56, 115,15, 121,93, 127,34, 127,83, 138,94 e 157,13.

**2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, 25**

A 1-(etoximetoxi)-2-isopropilbenzeno, 22, (2,0 g, 10 mmol), em um balão de 3 bocas e fundo redondo, equipado com um tubo de passagem de nitrogênio, foi adicionado THF seco (20 mL) por um septo de borracha. O balão foi resfriado a 0°C em um banho de gelo e a solução foi vigorosamente agitada com agitador magnético. Com uma seringa, pelo septo, foi adicionado uma solução, a 0 °C, de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (1,66 mL, 11 mmol) e butil lítio, 1,6 mol.L<sup>-1</sup> em hexano (6,87 mL, 11 mmol), em THF seco (20 mL). Após agitar por 1 h, trimetil borato (1,14 mL, 10 mmol) foi adicionado lentamente através do septo. A solução foi agitada por mais 1 hora. O banho de gelo foi removido e uma solução de peróxido de hidrogênio 30% (3 mL) foi adicionada. A agitação foi mantida por mais 30 min. A fase orgânica foi separada com funil de separação, evaporada em rota evaporador e o produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (hexano:clorofórmio, 1:1). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, rendendo 1,56 g (72%) de 25, um líquido viscoso.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 68,54% H = 8,63%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 68,38% H = 8,59%.

EM: m/z (%) 59(100), 77(12), 91(12), 137(19), 210(10).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3334, 3045, 2966, 2894, 1590, 1465, 1390, 1323, 1287, 1225, 1195, 1157, 1104, 1054, 985, 790, 748 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,68 (s, 1H), 7,06–6,77 (m, 3H, aromáticos), 5,08 (s, 2H), 3,91 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 3,25 (sep, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 1,36 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 1,23 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz).

RMN <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 14,96, 23,23, 27,05, 65,73, 98,61, 114,41, 117,15, 125,26, 141,87, 143,74 e 148,81.

**3-*sec*-butil-2-(etoximetoxi)fenol, 26**

Preparado de acordo com o procedimento para a síntese de 25, a 1-*sec*-butil-2-(etoximetoxi)benzeno, 23, (2,08 g, 10 mmol), em THF seco (20 mL), foi adicionada um solução resfriada (0 °C) de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (1,66 mL, 11 mmol) e butil lítio, 1,6 mol.L<sup>-1</sup> em solução de hexano, (6,87 mL, 11 mmol), em THF seco (20 mL). Após 1 hora foi adicionado trimetil borato (1,14 mL, 10 mmol). A solução foi agitada por mais 1 hora. O banho de gelo foi removido e uma solução de peróxido de hidrogênio 30% (3 mL) foi adicionada, para render 1,68 g (75%) de 26, um líquido viscoso.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 69,61% H = 8,99%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 69,31% H = 9,09%.

EM: m/z (%) 59(100), 77(7), 91(9), 123(5), 137(13), 224(9).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3337, 3043, 2964, 2930, 2876, 1589, 1463, 1387, 1333, 1288, 1194, 1156, 1056, 984, 788, 749 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,62 (s, 1H), 7,02–6,67 (m, 3H, aromáticos), 5,03 (s, 2H), 3,87 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 2,98 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,35 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,18 (d, 3H), 0,87 (t, 3H).

RMN <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 12,68, 15,64, 21,52, 30,65, 34,35, 66,19, 99,13, 114,93, 117,69, 125,77, 142,42, 144,29, 149,36.

**3-*terc*-butil-2-(etoximetoxi)fenol, 27**

Preparado de acordo com o procedimento para a síntese de 25, a 1-*terc*-butil-2-(etoximetoxi)benzeno, 24, (2,08 g, 10 mmol), em THF seco (20 mL), foi adicionada um solução resfriada (0°C) de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (1,66 mL, 11 mmol) e butil lítio, 1,6 mol.L<sup>-1</sup> solução em hexano, (6,87 mL, 11 mmol), em THF seco (20 mL). Após 1 hora foi adicionado trimetil borato (1,14 mL, 10 mmol). A solução foi agitada por mais

1 hora. O banho de gelo foi removido e uma solução de peróxido de hidrogênio 30% (3 mL) foi adicionada, para render 1,75 g (78%) de **27**, um líquido viscoso.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 69,61% H = 8,99%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 69,98% H = 8,68%.

EM: m/z (%) 59(100), 77(11), 123(10), 151(8), 224(7).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3338, 2960, 1587, 1451, 1283, 1227, 1058, 984, 786, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,27 (s, 1H), 6,97–6,78 (m, 3H, aromáticos), 5,07 (s, 2H), 3,94 (q, 2H), 1,36 (m, 12H).

RMN <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 15,51, 31,14, 35,31, 66,34, 99,21, 116,41, 118,09, 125,13, 143,63, 146,60 e 150,19.

### **2-(benziloxi)-6-isopropilfenol, 28**

Uma mistura de 2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, **25**, (3,57 g, 17 mmol), brometo de benzila (8,1 mL, 68 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,7 g, 34 mmol), em acetona (40 mL), foi refluxada em um balão de fundo redondo de 125 mL até completa reação, acompanhada por CCD. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi evaporado em rota evaporador. A solução resultante foi refluxada em metanol (40 mL) e HCl, 3 mol.L<sup>-1</sup> (3 mL) para remoção do grupo protetor éter, acompanhada por CCD. A fase orgânica foi separada com funil de separação, evaporada em rota evaporador e purificada por coluna cromatográfica em sílica gel, eluída com hexano:clorofórmio, 1:1. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, para render 3,91 g de **28** (95%), um líquido viscoso que se decompõe a 250 °C, determinado pela técnica do tubo de Thiele.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 79,31% H = 7,49%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 79,29% H = 7,46%.

EM: m/z (%) 65(13), 77(5), 91(100), 123(2), 150(2), 242(4).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3534, 3035, 2960, 2871, 1611, 1469, 1271, 1211, 1043, 776, 735, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,49–7,43 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,95–6,85 (m, 3H, aromáticos), 5,90 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,42 (sep, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 1,33 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 22,46, 27,05, 71,12, 109,42, 118,91, 119,31, 127,75, 128,27, 128,65, 134,56, 136,54, 143,00 e 145,44.

### **2-(benziloxi)-6-*sec*-butilfenol, 29**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de **28**, adicionando 3-*sec*-butil-2-(etoximetoxi)fenol, **26**, (3,36 g, 15 mmol), brometo de benzila (7,1 mL, 60 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,1 g, 30 mmol), em acetona (40 mL). A solução resultante foi refluxada em metanol (40 mL) e 3 mol.L $^{-1}$  HCl (3 mL) para render 3,46 g de **29** (90%), um líquido viscoso que se decompõe a 250 °C, determinado pela técnica do tubo de Thiele.

$\text{CHN}_{\text{cal.}}$ : C = 79,65% H = 7,86%;  $\text{CHN}_{\text{obs.}}$ : C = 79,35% H = 7,68%.

EM: m/z (%) 65(10), 91(100), 123(2), 164(2), 256(4).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3535, 3035, 2961, 2928, 2871, 1592, 1469, 1269, 1212, 1049, 777, 736, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,38–7,34 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,81–6,75 (m, 3H, aromáticos), 5,75 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 12,86, 21,02, 30,33, 34,66, 71,85, 110,00, 119,93, 120,37, 128,46, 128,97, 129,34, 134,14, 137,25, 144,08 e 146,17.

### **2-(benziloxi)-6-*terc*-butilfenol, 30**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de **28**, adicionando 3-*terc*-butil-2-(etoximetoxi)fenol, **27**, brometo de benzila (4,8 mL, 40 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,8 g, 20 mmol), em acetona (40 mL). A solução resultante foi refluxada em metanol (40 mL) e 3

mol.L<sup>-1</sup> HCl (3 mL) para render 2,28 g de **30** (89%), um líquido viscoso que se decompõe a 250 °C, determinado pela técnica do tubo de Thiele.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 79,65% H = 7,86%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 79,43% H = 7,80%.

EM: m/z (%) 65(10), 91(100), 107(2), 123(2), 200(2), 256(2).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3534, 3035, 2961, 2928, 2872, 1592, 1469, 1271, 1211, 1049, 776, 735, 699 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,32–7,25 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,84–6,65 (m, 3H, aromáticos), 5,96 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).

RMN <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 30,06, 35,35, 71,99, 110,52, 119,34, 120,04, 128,46, 128,97, 129,34, 136,47, 137,18, 145,18 e 146,62.

### **2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, 31**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de **17**, uma solução de 2-(benziloxi)-6-isopropilfenol, **28**, (2,42 g, 10 mmol), 1,2-dibromoetano (2,6 mL, 30 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,1 g, 30 mmol) em acetona (20 mL) foi refluxada por 48 h. O resíduo foi misturado com paládio sob carbono 10% (0,05 g) em metanol (20 mL) e hidrogenado a 60 psi para render 0,73 g (27%) de **31**, um líquido viscoso.

CHN<sub>cal.</sub>: C = 50,98% H = 5,83%; CHN<sub>obs.</sub>: C = 51,22% H = 5,71%.

EM: m/z (%) 51(29), 66(24), 77(47), 91(27), 107(100), 109(83), 123(57), 137(22), 151(63), 163(29), 216(8), 218(8), 243(30), 245(30), 258(43) e 260(45).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3481, 2962, 2922, 2863, 1585, 1464, 1279, 1183, 1065, 997, 779, 742 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  $\delta$  = 6,94 – 6,70 (m, 3H, aromáticos), 5,90 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,18 (sep, 1H,  $J$  = 6,9 Hz), 1,16 (d, 6H,  $J$  = 6,9 Hz).

RMN <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 24,48, 27,32, 32,22, 74,13, 113,98, 118,49, 126,28, 142,82, 143,00 e 149,64.

**2-(2-bromoetoxi)-3-*sec*-butilfenol, 32**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de **17**, uma solução de 2-(benziloxi)-6-*sec*-butilfenol, **29**, (2,82 g, 11 mmol), 1,2-dibromoetano (2,6 mL, 30 mmol) e  $K_2CO_3$  (4,1 g, 30 mmol) em acetona (20 mL) foi refluxada por 48 h. O resíduo foi misturado com paládio sob carbono 10% (0,05 g) em metanol (20 mL) e hidrogenado a 60 psi para render 0,57 g (19%) de **32**, um líquido viscoso.

$CHN_{cal.}$ : C = 52,76% H = 6,27%;  $CHN_{obs.}$ : C = 53,67% H = 6,02%.

EM: m/z (%) 51(58), 77(49), 91(44), 107(96), 109(84), 123(69), 136(50), 163(46), 215(10), 217(10), 243(99), 245(100), 272(53) e 274(52).

IV (KBr),  $\nu_{m\acute{a}x}$ : 3481, 2960, 2922, 2863, 1579, 1465, 1277, 1177, 1067, 997, 779, 742  $cm^{-1}$ .

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  $\delta$  = 7,07–6,70 (m, 3H, aromáticos), 5,98 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,84 (t, 3H).

RMN  $^{13}C$ - $\{^1H\}$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 13,05, 22,46, 31,42, 32,26, 34,24, 74,13, 113,82, 118,73, 126,25, 141,72, 143,56 e 149,57.

**2-(2-bromoetoxi)-3-*terc*-butilfenol, 33**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de **17**, uma solução de 2-(benziloxi)-6-*terc*-butilfenol, **30**, (1,50 g, 5,8 mmol), 1,2-dibromoetano (1,3 mL, 15 mmol) e  $K_2CO_3$  (2,0 g, 15 mmol) em acetona (15 mL) foi refluxado por 72 h. O resíduo foi misturado com paládio sob carbono 10% (0,05 g) em metanol (20 mL) e hidrogenado a 60 psi para render 0,19 g (12%) de **33**, um líquido viscoso.

$CHN_{cal.}$ : C = 52,76% H = 6,27%;  $CHN_{obs.}$ : C = 53,08% H = 6,07%.

EM: m/z (%) 55(60), 65(35), 80(99), 82(100), 91(41), 107(81), 109(60), 123(22), 137(27), 149(48), 177(95), 192(38), 257(58), 259(54), 272(18) e 274(14).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3448, 2957, 2922, 2863, 1584, 1445, 1276, 1220, 1159, 1078, 1000, 934, 779, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,90–6,75 (m, 3H, aromáticos), 5,60 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 31,84, 32,20, 72,65, 115,44, 119,63, 125,25, 144,18, 145,28 e 150,24.

### **2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, 34**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de 18, 2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, 31, (0,13 g, 0,5 mmol), em etanol (100 mL), e 5 mL de NaOH 1 mol.L $^{-1}$  foram agitados por 1 h para render 0,09 g (100%) de 34, um líquido viscoso.

CHN $_{\text{cal}}$ : C = 74,13% H = 7,92%; CHN $_{\text{obs}}$ : C = 73,89% H = 7,97%.

EM: m/z (%) 51(10), 65(8), 77(14), 83(20), 91(20), 107(8), 119(4), 135(2), 149(3), 163(100), 178(33).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3042, 2965, 2875, 1602, 1472, 1300, 1280, 1259, 1194, 1084, 963, 781, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,71–6,66 (m, 3H, aromáticos), 4,14 (m, 4H), 3,16 (sep, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 1,12 (d, 6H,  $J = 6,9$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 23,37, 27,27, 64,88, 115,44, 118,82, 121,46, 138,13, 141,54, 144,04.

### **5-sec-butil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 35**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de 18, 2-(2-bromoetoxi)-3-sec-butilfenol, 32, (0,13 g, 0,48 mmol), em etanol (100 mL), e 5 mL de NaOH 1 mol.L $^{-1}$  foram agitados por 1 h para render 0,092 g (100%) de 35, um líquido viscoso.

CHN $_{\text{cal}}$ : C = 74,97% H = 8,39%; CHN $_{\text{obs}}$ : C = 74,54% H = 8,33%.

EM: m/z (%) 51(10), 65(10), 77(16), 91(21), 107(7), 119(3), 135(2), 149(9), 163(100), 177(2), 192(24).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 3039, 2963, 2928, 2873, 1597, 1467, 1300, 1280, 1257, 1193, 1087, 947, 776, 734  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,79–6,71 (m, 3H, aromáticos), 4,24 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,18 (d, 3H), 0,85 (t, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 12,85, 21,06, 30,50, 33,98, 64,83, 115,23, 119,49, 121,36, 137,07, 141,81, 143,97.

### **5-*terc*-butil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, 36**

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de **18**, 2-(2-bromoetoxi)-3-*terc*-butilfenol, **33**, (0,14 g, 0,52 mmol), em etanol (100 mL), e 5 mL de NaOH 1 mol.L $^{-1}$  foram agitados por 1 h para render 0,10 g (100 %) de **36**, um líquido viscoso.

$\text{CHN}_{\text{cal.}}$ : C = 74,97% H = 8,39%;  $\text{CHN}_{\text{obs.}}$ : C = 74,68% H = 8,41%.

EM: m/z (%) 51(13), 65(10), 77(18), 91(15), 105(9), 149(45), 163(1), 177(100), 192(37).

IV (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$ : 2957, 2926, 2874, 1590, 1468, 1443, 1379, 1300, 1282, 1241, 1094, 953, 782, 734  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,85–6,73 (m, 3H, aromáticos), 4,23 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 30,35, 35,54, 64,13, 64,72, 116,17, 119,30, 121,01, 130,28, 139,59, 144,55.

### **2-isopropil-1-(tetrahidropirani)benzeno, 37**

A 2-isopropilfenol (2,7 mL, 20 mmol) e 3,4-dihidro-2H-pirano (11,0 mL, 120 mmol), em um balão de fundo redondo de 125 mL, foi adicionado 2 gotas de ácido clorídrico concentrado, sob vigorosa agitação. O final da reação foi acompanhado por CCD. A fase

orgânica foi separada e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi colunado com sílica gel, eluído com hexano, rendendo 3,77 g (86%) de **37**.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,29–6,96 (m, 4H, aromáticos), 5,48 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,42 (sep, 1H), 1,91 (m, 3H) 1,70 (m, 3H), 1,32 (m, 6H).

### **3-isopropil-2-(tetrahidropiraniloxi)fenol, **38****

Preparado de acordo com o procedimento para síntese de **25**, a 2-isopropil-1-(tetrahidropiraniloxi)benzeno, **37**, (2,08 g, 10 mmol), em THF seco (20 mL), foi adicionada um solução resfriada (0°C) de N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (1,66 mL, 11 mmol) e butil lítio, 1,6 mol.L $^{-1}$  solução em hexano, (6,87 mL, 11 mmol), em THF seco (20 mL). Após 1 hora foi adicionado trimetil borato (1,14 mL, 10 mmol). A solução foi agitada por mais 1 hora. O banho de gelo foi removido e uma solução de peróxido de hidrogênio 30% (3 mL) foi adicionada, para render 1,91 g (81%) de **38**.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,07 (s, 1H), 7,02–6,72 (m, 3H, aromáticos), 4,69 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,22 (sep, 1H), 2,00 (m, 3H) 1,59 (m, 3H), 1,19 (m, 6H).

RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm): 21,75, 23,98, 24,03, 25,29, 27,46, 31,94, 66,74, 105,38, 115,30, 117,50, 126,03, 142,71, 143,75 e 150,06.

## **4.4 Estudos cinéticos**

As cinéticas das reações de ciclização intramolecular dos 2-(2-bromoetoxi)fenóis, **17**, **19** e **31-33**, foram efetuadas sob condições de primeira ordem. Acompanhou-se a ciclização do substrato no comprimento de onda de 293 nm, exceto para o solvente DMSO que foi em 314 nm, em um espectrofotômetro de fluxo detido SX.18MV da Applied Photophysics,

ajustado para um caminho óptico 1 cm e equipado com um banho termostatizado, Julabo PC, modelo D-77960.

Os substratos foram preparados em soluções estoques de etanol, numa concentração aproximada de  $10^{-2}$  mol.L<sup>-1</sup>.

Todas as cinéticas foram acompanhadas por, no mínimo, 4 a 5 tempos de meia vida, na cela termostatizada ( $\pm 0,1$  °C). Para cada corrida cinética, 4000 leituras de absorbância, em média, foram efetuadas sendo processadas pelo programa !SX.18MV, que gerencia o aparelho de fluxo-detido. O valor das constantes de velocidade de cada corrida cinética foi calculado por um algoritmo não linear dos mínimos quadrados,<sup>46,47</sup> sendo que os valores incluídos nas tabelas (27, 30 e 31) representam as médias ( $k_{ponderado}$ ) de pelo menos três corridas cinéticas ( $k_1, k_2, k_3, \dots$ ), ponderadas pelos seus respectivos erros experimentais ( $e_1, e_2, e_3, \dots$ ), Equação 1. O erro (desvio padrão) associado a cada média ponderada é o desvio padrão de suas constantes de velocidade, ( $k_1, k_2, k_3, \dots$ ), que é, a raiz quadrada da média aritmética dos quadrados dos desvios, Equação 2.

$$k_{ponderado} = \frac{\frac{k_1}{e_1} + \frac{k_2}{e_2} + \frac{k_3}{e_3} \dots + \frac{k_n}{e_n}}{\frac{1}{e_1} + \frac{1}{e_2} + \frac{1}{e_3} \dots + \frac{1}{e_n}} \quad \text{Equação 1}$$

$$\text{erro(desvio-padrão)} = \sqrt{\frac{(k_1 - k_{pond.})^2 + (k_2 - k_{pond.})^2 + (k_3 - k_{pond.})^2 \dots + (k_n - k_{pond.})^2}{n - 1}} \quad \text{Equação 2.}$$

Para determinar as constantes de velocidade ( $k_{obs}$ ), foram preparadas várias soluções que misturadas resultaram nas seguintes misturas reacionais:

- 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>;
- solução de NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>;
- DMSO 99,9% , KOH<sub>(aquoso)</sub> 0,03 mol.L<sup>-1</sup>;
- acetonitrila 99,9%, KOH<sub>(aquoso)</sub> 0,03 mol.L<sup>-1</sup>;
- isopropanol 97%, KOH<sub>(aquoso)</sub> 0,03 mol.L<sup>-1</sup>;
- etanol 97%, KOH<sub>(aquoso)</sub> 0,03 mol.L<sup>-1</sup>;
- metanol 97%, KOH<sub>(aquoso)</sub> 0,03 mol.L<sup>-1</sup>;

A concentração do substrato na mistura reacional foi de aproximadamente 10<sup>-4</sup> mol.L<sup>-1</sup>.

Para realizar a cinética alterando a fração molar de DMSO em água, foram preparadas 9 soluções com diferentes frações molares, apresentadas abaixo, calculadas de acordo com a Equação 3.

$$X_{\text{DMSO}} = \frac{n_{\text{DMSO}}}{n_{\text{DMSO}} + n_{\text{H}_2\text{O}}} \quad \text{Equação 3}$$

Fração molar de DMSO em H <sub>2</sub> O	DMSO (g)	H <sub>2</sub> O (g)
0,0998	9,1523	19,0276
0,2021	13,7663	12,5340
0,3003	27,5028	14,7798
0,3998	27,5422	9,5356
0,4998	27,4825	6,3418
0,5963	27,5066	4,2945
0,6970	27,6183	2,7680
0,8013	27,5408	1,5747
0,8964	30,1902	0,8045

#### 4.5 Cálculos computacionais

Os cálculos computacionais realizados neste trabalho envolveram tanto cálculos mecânico-moleculares, quanto mecânico-quânticos. O programa utilizado foi o CS Chem3D Pro para windows, versão 4,5, licença nº 497069 e o programa MOPAC 97, desenvolvido e implementado pela Fujitsu.<sup>48</sup> As matrizes de entrada para o cálculos semi-empíricos foram geradas a partir da minimização inicial das estruturas de interesse, usando-se o campo de força MM2.

De posse das coordenadas internas, a otimização da geometria para os compostos estudados seguiu rotinas padrões para as quais os métodos AM1 e PM3 foram utilizados. O critério de precisão para o término dos cálculos foi incrementado pela palavra PRECISE, e as minimizações foram obtidas sem imposição de restrições ao sistema, pela rotina do EF<sup>49</sup> (Eigenvector Following), incorporadas no MOPAC 97.

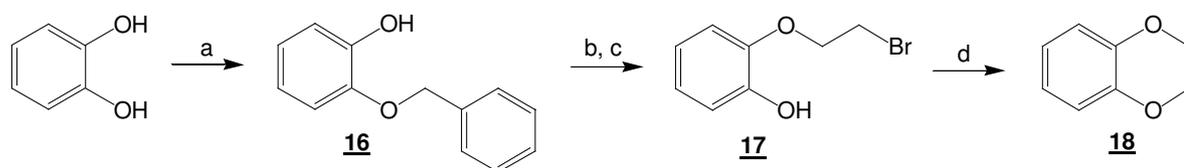
Os estados de transição foram, primeiramente, localizados calculando-se a variação do calor de formação com a variação da distância entre os átomos (O...C) dos grupos reativos, que formariam a ligação nos estados de transição. Essas estruturas foram, então, refinadas pela minimização da norma do gradiente pela rotina de minimização TS.<sup>50</sup> Para assegurar a precisão dos resultados, foram empregadas as palavras chaves PRECISE e GNORM=0,01. Finalmente, a natureza de cada ponto estacionário foi estabelecida pelo cálculo da matriz das constantes de força e determinado o número de frequências imaginárias: nenhuma para os mínimos locais e uma para os estados de transição. A existência de uma única frequência de vibração negativa é um indicativo de tratar-se de um ponto de sela. Em seguida, utilizou-se as geometrias otimizadas dos estados de transição para os cálculos da coordenada de reação intrínseca, com a palavra chave IRC.<sup>51</sup>

## 5 Resultados e discussão

### 5.1 Sínteses e caracterizações

#### 5.1.1 Síntese do 2-(2-bromoetoxi)fenol, **17**

A síntese do composto 2-(2-bromoetoxi)fenol, **17**, teve como reagente de partida o catecol que reagindo com brometo de benzila resultou no catecol monoprottegido,<sup>52</sup> 2-(benziloxi)fenol, **16**, que por alquilação com 1,2-dibromoetano e hidrogenação catalítica para a remoção do grupo benzil,<sup>53</sup> resultou em **17**, imediatamente ciclizado para 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, **18**, pela adição de uma solução alcalina, Esquema 11. A literatura reporta o uso de tetrahidropirano como grupo protetor,<sup>38,54</sup> porém, a substituição pelo grupo benzil não provocou diferença na reatividade.



a. BnBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo; b. BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo; c. Pd-C [H<sub>2</sub>];  
d. NaOH 1 mol.L<sup>-1</sup>/Etanol.

#### Esquema 11

Os compostos **16** e **17** foram obtidos na forma de líquidos viscosos. Os rendimentos, a análise elementar e os dados espectroscópicos dos compostos **16-18**, são apresentados nas tabelas 12 e 13.

**Tabela 12:** Rendimentos e análise elementar dos compostos **16-18**.

Composto	Rendimento (%)	Análise elementar (%)			
		Calculado		Observado	
		C	H	C	H
<b>16</b>	85	77,98	6,04	77,85	6,17
<b>17</b>	54	44,27	4,18	44,40	4,20
<b>18</b>	100	70,57	5,92	70,39	5,89

**Tabela 13:** Dados espectroscópicos de IV e de RNM de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  dos compostos **16-18**.

Compostos	IV <sup>a</sup> (cm <sup>-1</sup> )	RMN $^1\text{H}^b$	RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}^b$
<b>16</b>	3525, 3058, 2936, 2875, 1601,	7,47 (s, 5H)	70,86, 112,20, 114,74,
	1500, 1460, 1382, 1358, 1261,	7,06–6,94 (m,4H)	119,99, 121,71, 127,64,
	1218, 1107, 1011, 744, 698	5,90 (s,1H)	128,19, 128,54, 136,28,
		5,14 (s,2H)	145,77
<b>17</b>	3504, 3051, 2967, 2932, 2870,	6,82-6,69 (m,4H)	30,26, 69,39, 113,43,
	1601, 1501, 1461, 1420, 1386,	5,89 (s,1H)	115,73, 120,73, 123,04,
	1358, 1263, 1218, 1109, 1066,	4,12 (t, 2H, $J=5,6$ Hz)	145,51, 146,58
	1012, 747	3,45 (t, 2H, $J=5,6$ Hz)	
<b>18</b>	3044, 2981, 2935, 2880, 1594,	6,90–6,79 (m, 4H)	64,78, 115,70, 121,33,
	1495, 1467, 1310, 1280, 1252,	4,27 (s, 4H)	144,04
	1194, 1070, 750		

a) espectros realizados em pastilhas de KBr; b) 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Os espectros de IV dos compostos **16-18** apresentam absorções que identificam os principais grupos funcionais presentes nas moléculas.<sup>55</sup> A banda de absorção de anéis aromáticos *o*-substituídos, na região de  $744\text{ cm}^{-1}$  está presente nos três compostos, enquanto que a de monosubstituídos, referente ao grupo benzil, na região de  $698\text{ cm}^{-1}$  aparece somente para o composto **16**. Os espectros de IV dos compostos **16** e **17** apresentaram banda de absorção referente ao grupo OH em  $\nu_{(\text{O-H})} = 3525\text{ cm}^{-1}$ . As demais bandas de interesse foram

interpretadas da seguinte forma:  $\nu_{(\text{C-H, Ar})} = 3058$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 2936$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{CH}_2)} = 2875$ ,  $\nu_{(\text{C=C, Ar})} = 1601$ ,  $\delta_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 1460$ ,  $\delta_{\text{s}(\text{CH}_2)} = 1382$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{C-O-C})} = 1261$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{C-O-C})} = 1070$ ,  $\nu_{(\text{C-H, Ar})} = 744$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  confirmaram as estruturas propostas, apresentando sinais em 6,5-7,5 ppm, referentes ao hidrogênios ligados aos anéis aromáticos; em 5,90 ppm, referente aos hidrogênios das hidroxilas; nos compostos **16** e **17**, em 5,14 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos de **16** e, em 4,27 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos de **18**. No composto **17**, os sinais referentes aos hidrogênios do metileno ligado ao oxigênio apareceram em 4,12 ppm e os sinais referentes aos hidrogênios do metileno ligado ao bromo, apareceram em 3,45 ppm, ambos sob a forma de tripleto, com uma constante de acoplamento de 5,6 Hz.

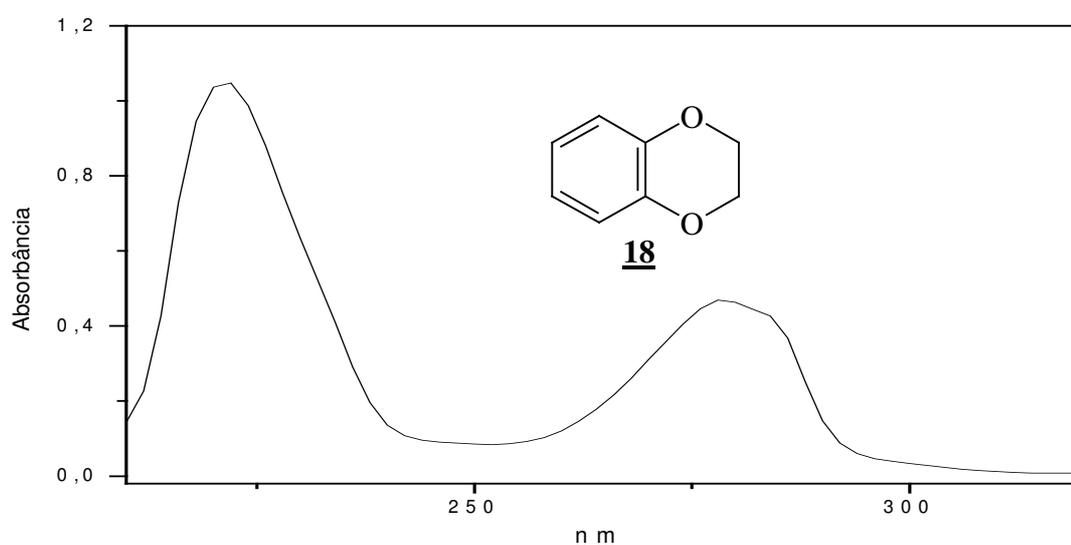
Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  apresentaram sinais acima de 113 ppm, referentes aos carbonos dos anéis aromáticos; próximos de 70 ppm, os carbonos ligados aos oxigênios; e para o composto **17** apareceu sinal em 30 ppm, referente ao carbono ligado ao bromo.

Os espectros de massa confirmaram os pesos moleculares dos compostos **16**, **17** e **18**, com os sinais de íons moleculares  $m/z=200$ , 216 e 136, respectivamente. O fragmento  $m/z=91$  (íon tropílio) foi o sinal base no espectro de massas do composto **16**. O espectro de massa do composto **17** apresentou o sinal do íon molecular duplicado  $m/z^{+2}=218$ , que indica a presença de bromo, e a fragmentação resultante da perda da cadeia alifática, quebra da ligação O-C,  $m/z=109$ , foi o sinal base do espectro. O sinal do íon molecular  $m/z=136$  no espectro do composto **18** é o sinal base. Os resultados dos espectros de massa são apresentados na Tabela 14.

A Figura 7 mostra o espectro de UV-Vis do composto **18**. Nele podem ser observados duas bandas com máximos em 222 e 278 nm.

**Tabela 14:** Espectroscopia de massa dos compostos **16-18**.

composto	Massa m/z(%)
<b>16</b>	65(13), 91(100), 200(4)
<b>17</b>	53(28), 81(49), 107(58), 109(100), 216(28) e 218(28)
<b>18</b>	53(40), 80(77), 136(100)

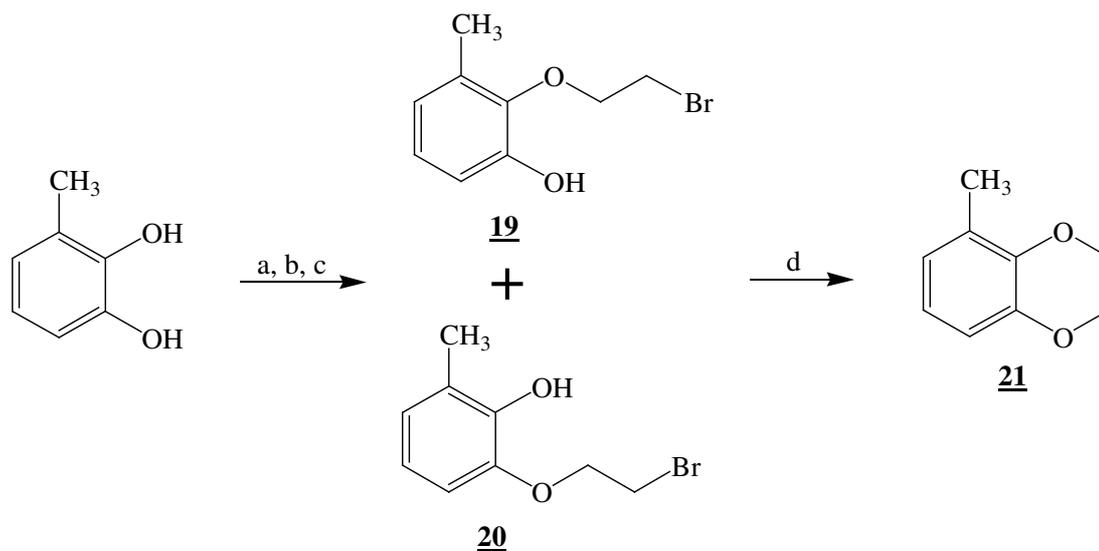
**Figura 7:** Espectro de UV-Vis do composto 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, **18**, em 75% etanol:água e KOH 0,01 mol.L<sup>-1</sup>.

### 5.1.2 – Síntese do 2-(2-bromoetoxi)-3-metilfenol, **19**

O composto 2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzodioxina, **21**, foi obtido pela reação de 3-metilcatecol com clorometil etil éter,<sup>56,57</sup> em quantidades equimolares, formando a mistura de 2-(etoximetoxi)-3-metilfenol, 2-(etoximetoxi)-6-metilfenol e 3-metilcatecol que não reagiu, sendo removido por coluna cromatográfica. O composto 2-(etoximetoxi)-3-metilfenol é formado preferencialmente ao 2-(etoximetoxi)-6-metilfenol em uma proporção de 3:1, observada no espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Atribui-se a formação preferencial do composto 2-(etoximetoxi)-3-metilfenol a hidroxila da extremidade do reagente 3-metilcatecol estar mais disponível estericamente para a reação. A mistura de 2-(etoximetoxi)-3-metilfenol e 2-(etoximetoxi)-6-metilfenol foi tratada com 1,2-dibromoetano, sendo o grupo protetor removido por catálise ácida.<sup>58</sup> Os compostos 2-(2-bromoetoxi)-3-metilfenol, **19**, e 2-(2-bromoetoxi)-6-metilfenol, **20**, inéditos, foram isolados por coluna cromatográfica. Os dois isômeros foram identificados pelo espectro de NOESY, que apresenta uma interação entre os hidrogênios do grupo metil com os hidrogênios do grupo metilênico ligado ao oxigênio somente para o composto **19**. Os compostos **19** e **20** são convertidos ao ciclo **21** em meio alcalino, Esquema 12.

O uso de clorometil etil éter em quantidade equimolar, na etapa de monoproteção do 3-metilcatecol, foi adotado para evitar a formação do produto diprotetido e o desperdício de clorometil etil éter, uma vez que esse reagente é de difícil aquisição.

O composto **20** é um sólido com ponto de fusão 71 °C. Os compostos **19** e **21** foram obtidos na forma de líquidos viscosos. Os rendimentos, a análise elementar e os dados espectroscópicos dos compostos **19-21**, são apresentados nas tabelas 15 e 16.



a.  $\text{ClCH}_2\text{OEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NaOH-H}_2\text{O}$ , cloreto de trimetiloctilamônio; b.  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona, refluxo; c.  $\text{MeOH/HCl}$ ; d.  $\text{NaOH } 1 \text{ mol.L}^{-1}/\text{Etanol}$ .

### Esquema 12

**Tabela 15:** Rendimentos e análise elementar dos compostos **19-21**.

Composto	Rendimento (%)	Análise elementar (%)			
		Calculado		Observado	
		C	H	C	H
<b>19</b>	18	46,78	4,80	46,92	4,75
<b>20</b>	7	46,78	4,80	46,74	4,82
<b>21</b>	100	71,98	6,71	71,58	6,69

**Tabela 16:** Dados espectroscópicos dos compostos **19-21**.

Composto	IV <sup>a</sup>	RMN <sup>1</sup> H <sup>b</sup>	RMN <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H <sup>b</sup>
<b>19</b>	3417, 2959, 2929, 1580,	6,90–6,55 (m, 3H)	16,75, 32,23, 73,03,
	1472, 1277, 1214, 1177,	5,93 (s, 1H), 4,11 (m, 2H)	114,24, 123,08, 125,81,
	1072, 772, 742	3,61 (m, 2H), 2,22 (s, 3H)	131,67, 144,26, 149,74
<b>20</b>	3399, 2969, 2925, 1625,	6,82–6,71 (m, 3H)	16,17, 30,37, 69,79,
	1597, 1492, 1454, 1269,	5,81 (s, 1H)	111,09, 119,88, 124,97,
	1214, 1095, 760, 733	4,34 (t, 2H, <i>J</i> = 5,7 Hz)	125,39, 145,08, 145,25.
		3,66 (t, 2H, <i>J</i> = 5,7 Hz)	
		2,26 (s, 3H)	
<b>21</b>	3038, 2978, 2925, 2877,	6,64–6,65 (m, 3H)	16,07, 64,83, 64,98,
	1606, 1482, 1380, 1280,	4,19 (m, 4H)	115,51, 121,06, 123,38,
	1201, 1101, 950, 889,	2,12 (s, 3H)	127,39, 142,42, 143,94
	769, 724		

a) espectros realizados em pastilhas de KBr; b) 200 MHz em CDCl<sub>3</sub>.

Os espectros de IV dos compostos **19-21** apresentaram absorções que identificam os principais grupos funcionais presentes nas moléculas.<sup>59</sup> As bandas de absorção de anéis aromáticos 1,2,3-tri-substituídos, nas regiões de 742 e 772 cm<sup>-1</sup>, estão presentes nos espectros dos três compostos. Os espectros de IV dos compostos **19** e **20** apresentaram banda de absorção referente ao grupo OH em  $\nu_{(O-H)} = 3417$  cm<sup>-1</sup>. Outras bandas de interesse foram interpretadas da seguinte forma:  $\nu_{(C-H, Ar)} = 3038$ ,  $\nu_{as(CH_2)} = 2959$ ,  $\nu_{s(CH_2)} = 2929$ ,  $\nu_{(C=C, Ar)} = 1580$ ,  $\delta_{as(CH_2)} = 1472$ ,  $\delta_{s(CH_2)} = 1380$ ,  $\nu_{as(C-O-C)} = 1277$ ,  $\nu_{s(C-O-C)} = 1072$ .

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H confirmaram as estruturas propostas, apresentando sinais em 6,5-6,9 ppm, referentes aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, em 5,93 e 5,81 ppm, referente aos hidrogênios da hidroxila, nos compostos **19** e **20**, respectivamente; em 4,19 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos de **21** e em 2,2 ppm, referente aos hidrogênios das metilas dos três compostos. Os sinais referentes aos hidrogênios do metileno ligado ao

oxigênio dos compostos **19** e **20** apareceram em 4,11 e 4,34 ppm, respectivamente, e os sinais referentes aos hidrogênios do metileno ligado ao bromo desses compostos apareceram em 3,6 ppm.

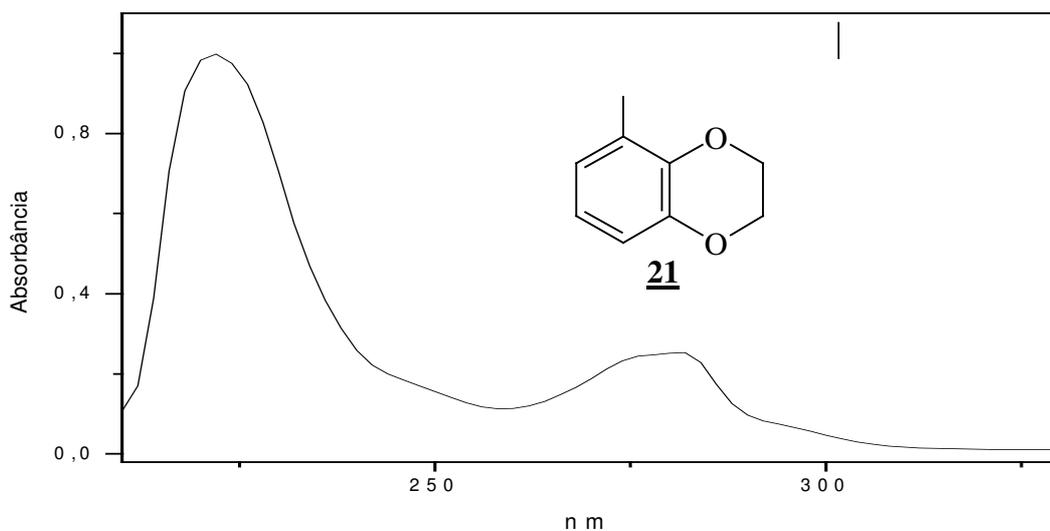
Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  apresentaram seis sinais acima de 111 ppm referentes aos carbonos do anel aromático; próximos de 70 ppm sinais referentes aos carbonos ligados aos oxigênios; em 16 ppm sinais referentes aos carbonos das metilas e nos espectros dos compostos **19** e **20** apareceu sinal próximo de 30 ppm referente ao carbono ligado ao bromo.

Os espectros de massa confirmaram os pesos moleculares dos compostos **19**, **20** e **21**, com os sinais de íons moleculares  $m/z=232$ , 232 e 150, respectivamente. Os espectros de massa dos compostos **19** e **20** apresentaram o sinal do íon molecular duplicado  $m/z^{+2}=232$ , que indica a presença de bromo, e a fragmentação resultante da perda da cadeia alifática, quebra da ligação O-C,  $m/z=123$ , foi o sinal base desses espectros. O sinal do íon molecular  $m/z=150$  no espectro do composto **21** é o sinal base. A Tabela 17 apresenta os resultados dos espectros de massa dos compostos **19-21**.

**Tabela 17:** Espectroscopia de massa dos compostos **19-21**.

composto	Massa $m/z$ (%)
<b>19</b>	51(26), 66(30), 77(40), 95(22), 107(68), 109(69), 123(100), 230(33) e 232(33)
<b>20</b>	51(14), 77(27), 95(17), 107(57), 109(60), 123(100), 230(25) e 232(24)
<b>21</b>	51(13), 66(70), 77(10), 94(85), 135(14), 150(100)

A Figura 8 mostra o espectro de UV-Vis do composto **21**, onde podem ser observadas duas bandas com máximos em 222 e 282 nm.

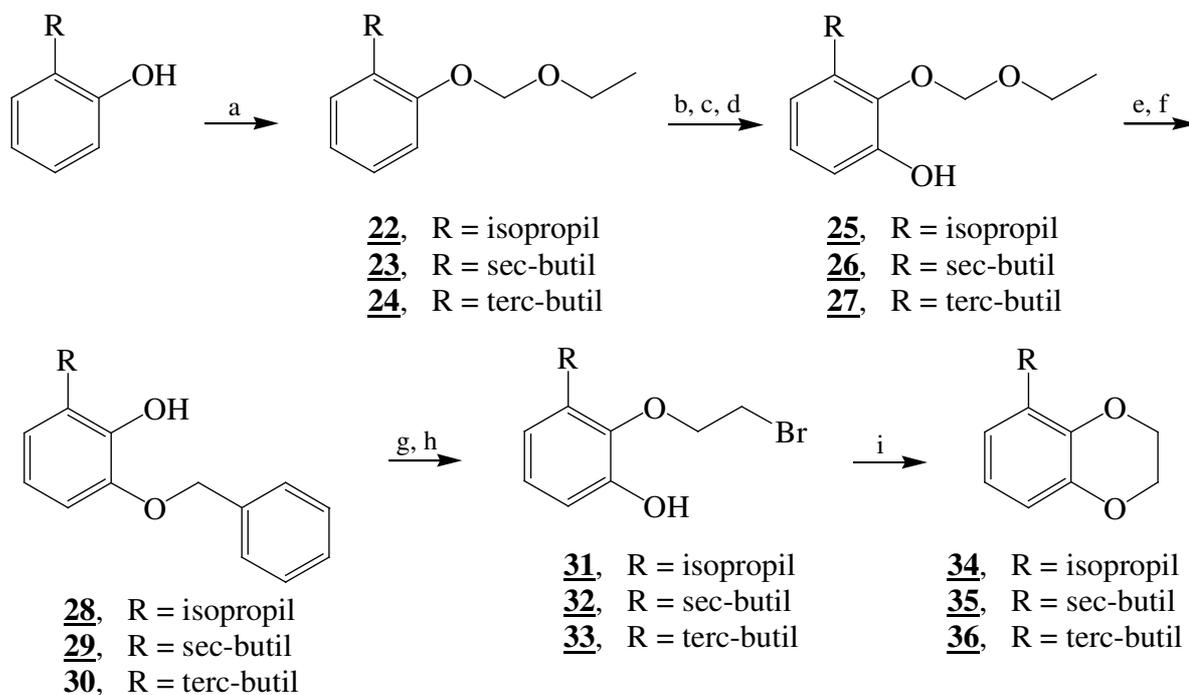


**Figura 8:** Espectro de UV-Vis do composto 2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzodioxina, **21**, em 75% etanol:água e 0,01 mol.L<sup>-1</sup> de KOH.

### 5.1.3 – Rota sintética para 5-alkil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, **34-36**

A rota sintética para a obtenção dos compostos 5-alkil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, **34-36**, foi escolhida de modo que fosse possível a variação do substituinte 5-alkil no anel aromático. O esqueleto básico foi o 3-alkilcatecol, obtido a partir de 2-alkilfenóis apropriados, por estratégias de transformação da hidroxila em um poderoso grupo orto diretor de metalações<sup>60-64</sup> e orto-litiação, seguida de boração e oxidação.<sup>65-67</sup> Assim, 2-alkilfenóis foram reagidos com clorometil etil éter dando os correspondentes 1-alkil-2-(etoximetoxi)benzenos, **22-24**, que por orto-litiação (butil lítio e N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (TMEDA)) e tratamento com trimetil borato e peróxido de hidrogênio resultou nos compostos 3-alkil-2-(etoximetoxi)fenóis, **25-27**. A reação de **25-27** com brometo de benzila e posterior catálise ácida para remoção do grupo protetor etoximetoxi

resultou em **28-30**, que pela alquilação com 1,2-dibromoetano e hidrogenação catalítica para a remoção do grupo benzil, resultou em **31-33**, imediatamente ciclizado para **34-36** pela adição de uma solução alcalina, Esquema 13. Os compostos **25-33**, **35** e **36**, obtidos neste trabalho de tese, são inéditos.



a.  $\text{ClCH}_2\text{OEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NaOH-H}_2\text{O}$ , cloreto de trimetiloctilamônio; b.  $n\text{-BuLi}$ , TMEDA, THF,  $0^\circ\text{C}$ ; c.  $\text{B(OMe)}_3$ ; d.  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; e.  $\text{BnBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona, refluxo; f.  $\text{MeOH/HCl}$ ; g.  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona, refluxo; h.  $\text{Pd-C [H}_2]$ ; i.  $\text{NaOH } 1 \text{ mol.L}^{-1}/\text{Etanol}$ .

### Esquema 13

#### 5.1.3.1 Síntese de 2-alkil-(etoximetoxi)benzenos, **22-24**

Os compostos **22-24** foram obtidos a partir de 2-alkilfenóis, alquilados com clorometil etil éter em quantidade equimolar.

Os compostos **22**, **23** e **24** foram purificados por coluna cromatográfica e obtidos na forma de líquidos viscosos, com pontos de ebulição  $232$ ,  $251$  e  $247^\circ\text{C}$ , respectivamente. Os

rendimentos, a análise elementar e os dados espectroscópicos dos compostos **22-24**, são apresentados nas tabelas 18 e 19. Os rendimentos poderiam ter sido maiores se fosse utilizado um excesso de clorometil etil éter.<sup>56</sup> Não o foi devido à dificuldade de se obter comercialmente este éter.

**Tabela 18:** Rendimentos e análise elementar dos compostos **22-24**.

Composto	Rendimento (%)	Análise elementar (%)			
		Calculado		Observado	
		C	H	C	H
<b>22</b>	61	74,19	9,34	74,35	9,61
<b>23</b>	65	74,96	9,68	74,48	9,31
<b>24</b>	61	74,96	9,68	74,42	9,59

**Tabela 19:** Dados espectroscópicos de IV e de RNM de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  dos compostos **22-24**.

Composto	IV <sup>a</sup> (cm <sup>-1</sup> )	RNM $^1\text{H}^b$	RNM $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}^b$
<b>22</b>	3034, 2965, 1593, 1489, 1450, 1388, 1285, 1227, 1190, 1153, 1107, 1081, 1003, 751	7,30–7,00 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,41 (m, 1H), 1,28 (m, 9H)	15,17, 22,82, 26,90, 64,23, 93,30, 114,05, 121,73, 126,14, 126,61, 137,54, 154,63
<b>23</b>	3032, 2964, 2929, 2874, 1593, 1489, 1453, 1386, 1225, 1153, 1083, 1004, 751	7,26–6,95 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,19 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 0,91 (t, 3H)	12,87, 15,78, 21,32, 30,58, 34,29, 64,83, 93,96, 114,78, 122,33, 127,13, 127,48, 137,10, 155,57
<b>24</b>	3059, 2957, 2909, 1597, 1488, 1444, 1391, 1219, 1154, 1108, 1079, 1003, 752	7,23–6,80 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 3,67 (q, 2H, $J=7,0$ Hz), 1,31 (s, 9H), 1,17 (t, 3H, $J=7,0$ Hz)	15,86, 30,58, 35,61, 64,97, 93,56, 115,15, 121,93, 127,34, 127,83, 138,94, 157,13

a) espectros realizados em pastilhas de KBr; b) 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Os espectros de IV dos compostos **22-24** apresentaram absorções que identificam os principais grupos funcionais presentes nas moléculas. As bandas de absorção de anéis aromáticos *o*-substituídos, na região de  $751\text{ cm}^{-1}$ , estão presentes nos espectros dos três compostos. As demais bandas de interesse foram interpretadas da seguinte forma:  $\nu_{(\text{C-H, Ar})} = 3034$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)} = 2965$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 2929$ ,  $\nu_{(\text{C=C, Ar})} = 1593$ ,  $\delta_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 1450$ ,  $\delta_{\text{s}(\text{CH}_2)} = 1388$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{Ar-O-C})} = 1227$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{C-O-C})} = 1153$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{C-O-C})} = 1081$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  confirmaram as estruturas propostas, apresentando sinais em 6,8-7,3 ppm, referentes aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, em aproximadamente 5,20 ppm, singlete referente aos hidrogênios do metileno entre oxigênios. Os demais sinais e suas integrais são compatíveis com os hidrogênios dos grupos alquílicos dos compostos.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  apresentaram seis sinais acima de 114 ppm referentes aos carbonos do anel aromático; próximos de 93 e 64 ppm, sinais referentes aos carbonos ligados aos oxigênios e entre 12-35 ppm, sinais dos demais carbonos.

A espectrometria de massa confirmou o peso molecular dos compostos **22-24**, com os sinais dos íons moleculares  $m/z=194$ , 208 e 208 para os compostos **22**, **23** e **24**, respectivamente. O fragmento  $m/z=59$ , metil etil éter ( $\bullet\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), foi o sinal base nos espectros. A Tabela 20 apresenta os resultados da espectroscopia de massa dos compostos **22-24**.

**Tabela 20:** Espectroscopia de massa dos compostos **22-24**.

composto	Massa $m/z$ (%)
<b>22</b>	59(100), 77(13), 91(18), 121(26), 149(12), 194(11)
<b>23</b>	59(100), 77(14), 91(19), 121(25), 149(13), 208(9)
<b>24</b>	59(100), 77(7), 91(18), 107(12), 135(9), 163(9), 208(7)

### 5.1.3.2 – Síntese de 3-alkil-2-(etoximetoxi)fenóis, 25-27

Os compostos 25-27 foram obtidos a partir de 1-alkil-2-(etoximetoxi)benzenos, 22-24, por uma orto-litiação (butil lítio e TMEDA) e tratamento com trimetil borato e peróxido de hidrogênio.

Os compostos 25-27 foram purificados por coluna cromatográfica e obtidos na forma de líquidos viscosos. Os rendimentos, a análise elementar e os dados espectroscópicos dos compostos 25-27 são apresentados nas tabelas 21 e 22.

**Tabela 21:** Rendimentos e análise elementar dos compostos 25-27.

Composto	Rendimento (%)	Análise elementar (%)			
		Calculado		Observado	
		C	H	C	H
<u>25</u>	72	68,54	8,63	68,38	8,59
<u>26</u>	75	69,61	8,99	69,31	9,09
<u>27</u>	78	69,61	8,99	69,98	8,68

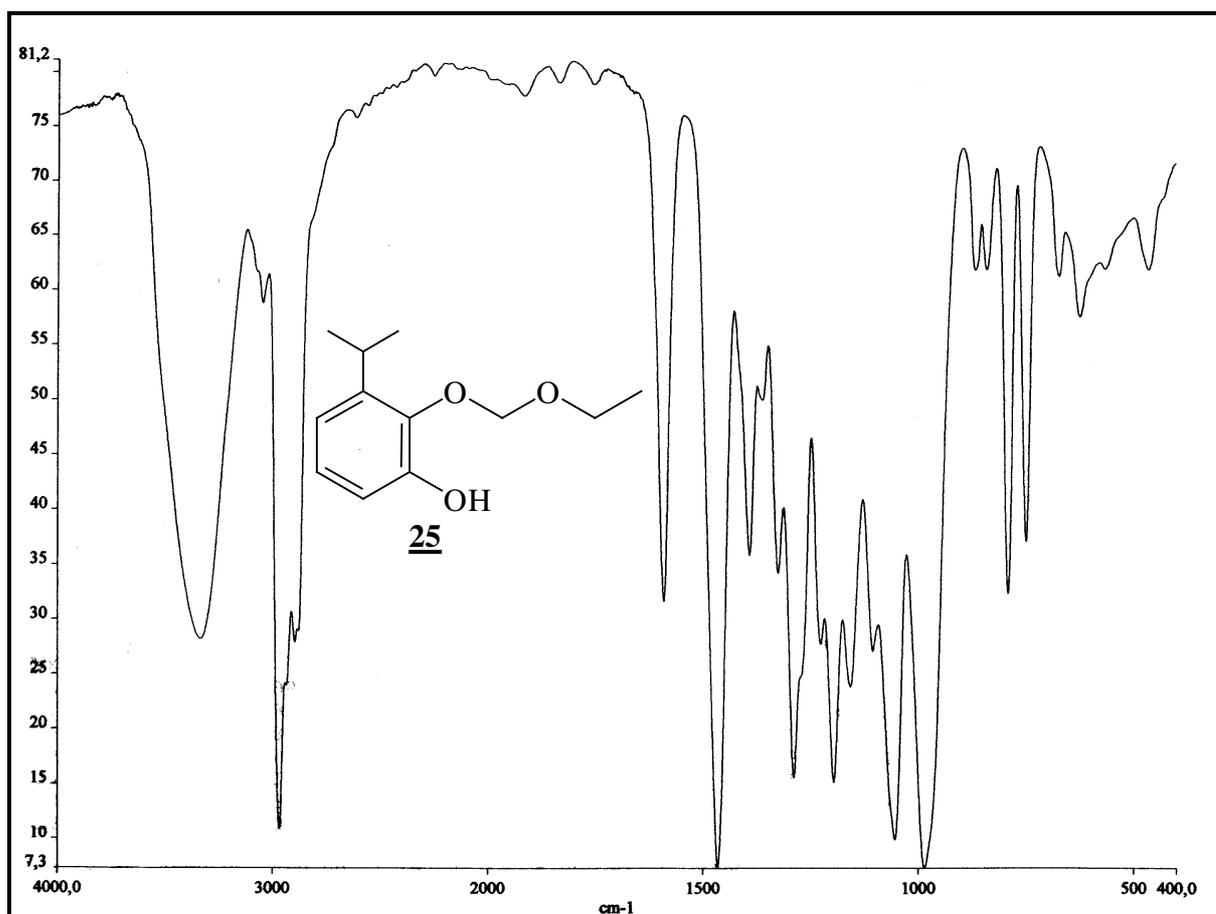
**Tabela 22:** Dados espectroscópicos de IV e de RNM de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  dos compostos **25-27**.

Composto	IV	RMN $^1\text{H}$	RMN $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$
<b>25</b>	3334, 3045, 2966, 2894,	7,68 (s, 1H),	14,96, 23,23, 27,05,
	1590, 1465, 1390, 1323,	7,06–6,77 (m, 3H),	65,73, 98,61, 114,41,
	1287, 1225, 1195, 1157,	5,08 (s, 2H),	117,15, 125,26, 141,87,
	1104, 1054, 985, 790,	3,91 (q, 2H, $J=7,0$ Hz),	143,74, 148,81
	748	3,25 (sep, 1H, $J=6,9$ Hz), 1,36 (t, 3H, $J=7,0$ Hz), 1,23 (d, 6H, $J=6,9$ Hz)	
<b>26</b>	3337, 3043, 2964, 2930,	7,62 (s, 1H),	12,68, 15,64, 21,52,
	2876, 1589, 1463, 1387,	7,02–6,67 (m, 3H),	30,65, 34,35, 66,19,
	1333, 1288, 1194, 1156,	5,03 (s, 2H),	99,13, 114,93, 117,69,
	1056, 984, 788, 749	3,87 (q, 2H, $J=7,1$ Hz),	125,77, 142,42, 144,29,
		2,98 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, $J=7,1$ Hz), 1,18 (d, 3H), 0,87 (t, 3H)	149,36
<b>27</b>	3338, 2960, 1587, 1451,	8,27 (s, 1H),	15,51, 31,14, 35,31,
	1283, 1227, 1058, 984,	6,97–6,78 (m, 3H),	66,34, 99,21, 116,41,
	786, 745	5,07 (s, 2H), 3,94 (q, 2H), 1,36 (m, 12H)	118,09, 125,13, 143,63, 146,60, 150,19

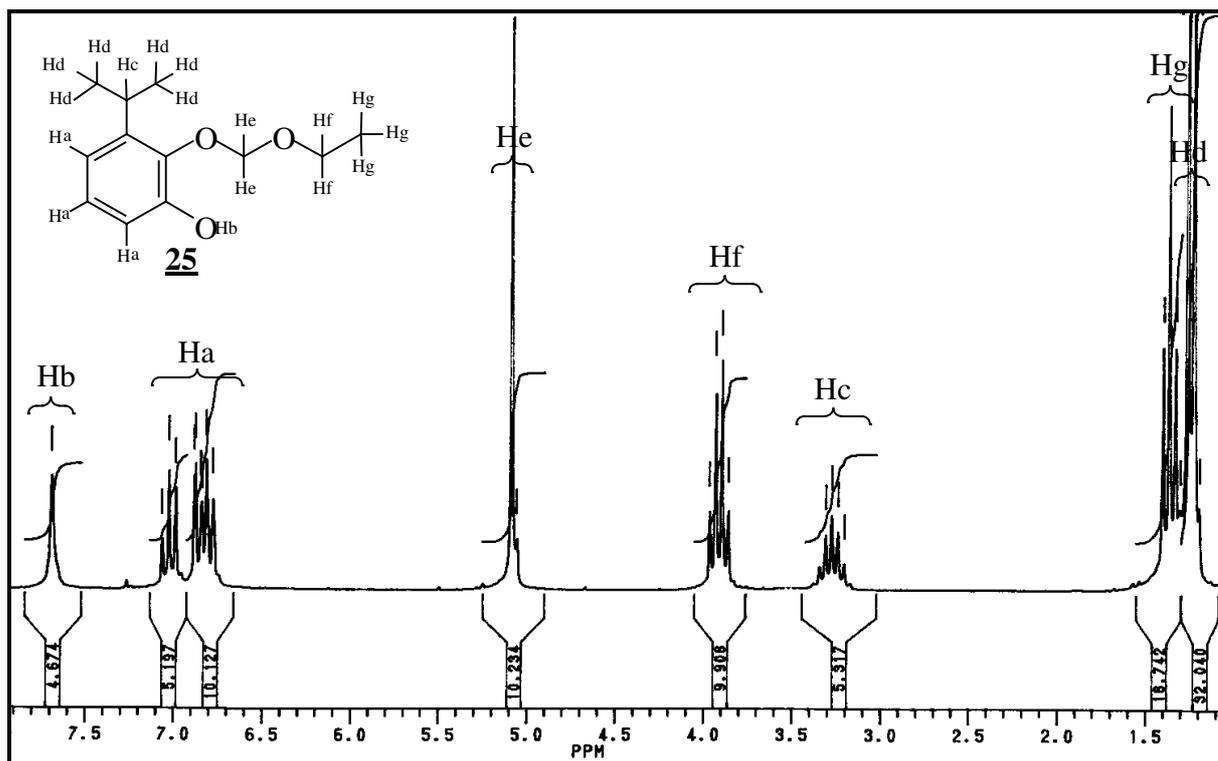
Os espectros de IV dos compostos **25-27** apresentaram absorções que identificaram os principais grupos funcionais presentes nas moléculas. A Figura 9 mostra o espectro de IV do composto **25**, semelhante aos obtidos para **26** e **27**. As bandas de absorção de anéis aromáticos 1,2,3-tri-substituídos, nas regiões de 748 e 790  $\text{cm}^{-1}$  e a banda referente ao grupo OH em  $\nu_{(\text{O-H})} = 3334 \text{ cm}^{-1}$ , estão presentes nos espectros dos três compostos. As demais bandas de interesse foram interpretadas da seguinte forma:  $\nu_{(\text{C-H, Ar})} = 3045$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)} = 2966$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{CH}_3)} = 2894$ ,  $\nu_{(\text{C=C, Ar})} = 1590$ ,  $\delta_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 1465$ ,  $\delta_{\text{s}(\text{CH}_2)} = 1382$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{C-O-C})} = 1287$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{C-O-C})} = 1054$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  confirmaram as estruturas propostas, apresentando sinais em 6,6-7,0 ppm, referentes ao hidrogênios ligados aos anéis aromáticos; em 7,6 e 8,27 ppm, referente aos hidrogênios da hidroxila, nos compostos 25-26 e 27, respectivamente; em 5,0 ppm, singlete, referente aos hidrogênios do metileno entre oxigênios. Os demais sinais e suas integrais são compatíveis com os hidrogênios dos grupos alquílicos dos compostos. A Figura 10 mostra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 25.

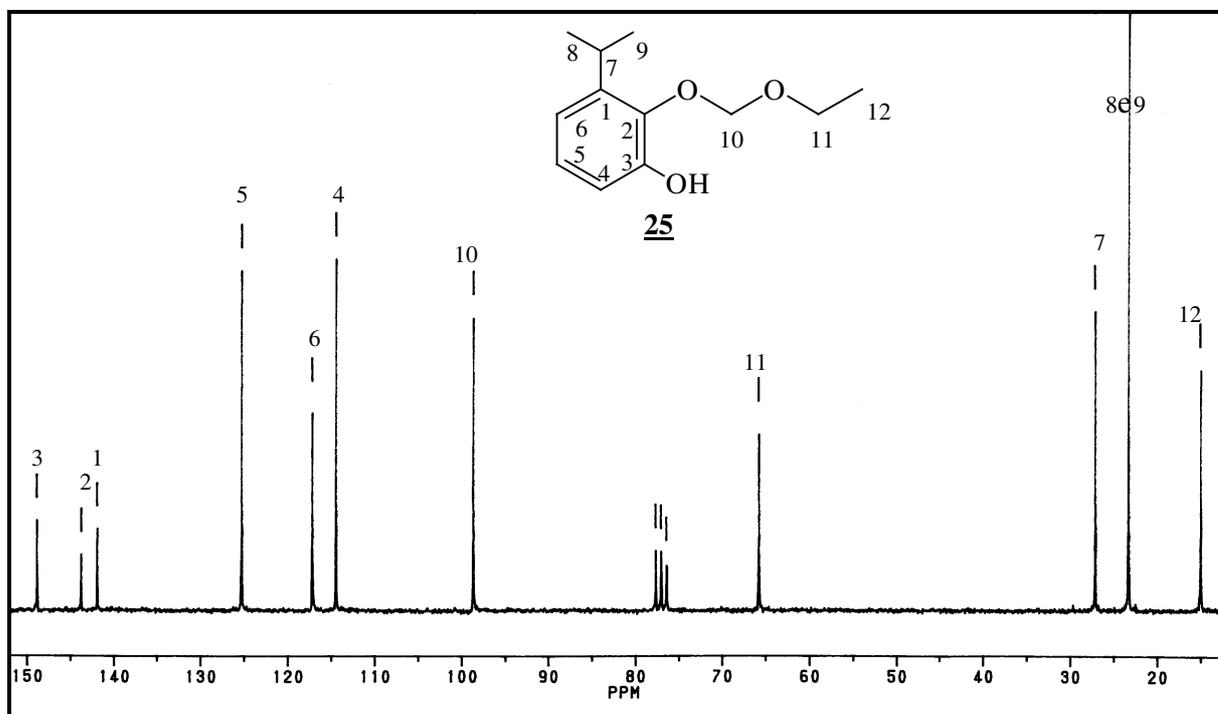
Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  apresentaram seis sinais acima de 114 ppm referentes aos carbonos do anel aromático; próximos de 98 e 65 ppm, sinais referentes aos carbonos ligados aos oxigênios e entre 12-35 ppm, sinais dos demais carbonos dos compostos. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  do composto 25 é apresentado na Figura 11.



**Figura 9:** Espectro de IV do 2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, 25, em pastilha de KBr.



**Figura 10:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, **25**, em CDCl<sub>3</sub>.

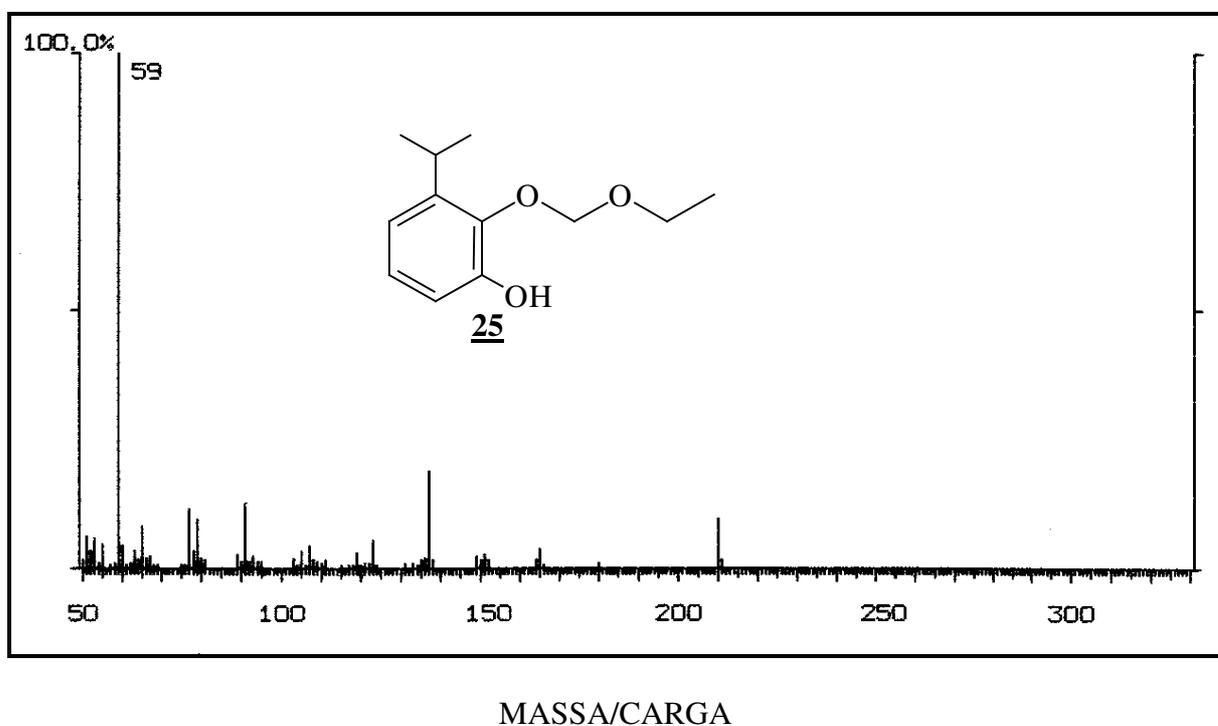


**Figura 11:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} do composto 2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, **25**, em CDCl<sub>3</sub>.

A espectrometria de massa confirmou o peso molecular dos compostos 25-27, com os sinais dos íons moleculares  $m/z=210$ ,  $224$  e  $224$  para 25, 26 e 27, respectivamente, conforme observado na Tabela 23. O fragmento  $m/z=59$ , metil etil éter ( $\bullet\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), foi o sinal base nos espectros. A Figura 12 mostra o espectro de massa do composto 25.

**Tabela 23:** Espectroscopia de massa dos compostos 25-27.

composto	Massa $m/z$ (%)
<u>25</u>	59(100), 77(12), 91(12), 137(19), 210(10)
<u>26</u>	59(100), 77(7), 91(9), 123(5), 137(13), 224(9)
<u>27</u>	59(100), 77(11), 123(10), 151(8), 224(7)



**Figura 12:** Espectro de massa do composto 2-(etoximetoxi)-3-isopropilfenol, 25.

### 5.1.3.3 Síntese de 6-alkil-2-(benziloxi)fenóis, **28-30**

Os compostos **28-30** foram obtidos a partir dos compostos **25-27**, por reações consecutivas de proteção e desproteção da hidroxila conveniente.<sup>52,58</sup> Os compostos **28-30** foram purificados por coluna cromatográfica e obtidos na forma de líquidos viscosos, que se decompõem em 250 °C. Os rendimentos, a análise elementar e os dados espectroscópicos dos compostos **28-30**, são apresentados nas tabelas 24 e 25.

**Tabela 24:** Rendimentos e análise elementar dos compostos **28-30**.

Composto	Rendimento (%)	Análise elementar (%)			
		Calculado		Observado	
		C	H	C	H
<b>28</b>	95	79,31	7,49	79,29	7,46
<b>29</b>	90	79,65	7,86	79,35	7,68
<b>30</b>	89	79,65	7,86	79,43	7,80

**Tabela 25:** Dados espectroscópicos de IV e de RNM de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **28-30**.

Composto	IV ( $\text{cm}^{-1}$ )	RNM $^1\text{H}$	RNM $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$
<b>28</b>	3534, 3035, 2960, 2871, 1611, 1469, 1271, 1211, 1043, 776, 735, 699	7,49–7,43 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,95–6,85 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,42 (sep, 1H, $J=6,9$ Hz), 1,33 (d, 6H, $J=6,9$ Hz)	22,46, 27,05, 71,12, 109,42, 118,91, 119,31, 127,75, 128,27, 128,65, 134,56, 136,54, 143,00, 145,44
<b>29</b>	3535, 3035, 2961, 2928, 2871, 1592, 1469, 1269, 1212, 1049, 777, 736, 699	7,38–7,34 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,81–6,75 (m, 3H), 5,75 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,85 (t, 3H)	12,86, 21,02, 30,33, 34,66, 71,85, 110,00, 119,93, 120,37, 128,46, 128,97, 129,34, 134,14, 137,25, 144,08, 146,17
<b>30</b>	3534, 3035, 2961, 2928, 2872, 1592, 1469, 1271, 1211, 1049, 776, 735, 699	7,32–7,25 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,84–6,65 (m, 3H), 5,96 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 1,32 (s, 9H)	30,06, 35,35, 71,99, 110,52, 119,34, 120,04, 128,46, 128,97, 129,34, 136,47, 137,18, 145,18, 146,62

Os espectros de IV dos compostos **28-30** apresentaram absorções que identificaram os principais grupos funcionais presentes nas moléculas. As bandas de absorção de anéis aromáticos 1,2,3-tri-substituídos, nas regiões de 735 e 776  $\text{cm}^{-1}$ , de anéis monosubstituídos, referente a presença do grupo benzil, na região de 699  $\text{cm}^{-1}$  e a banda referente ao grupo OH em  $\nu_{(\text{O-H})} = 3534 \text{ cm}^{-1}$ , estão presente nos espectros dos três compostos. As demais bandas de interesse foram interpretadas da seguinte forma:  $\nu_{(\text{C-H, Ar})} = 3035$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)} = 2960$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{CH}_3)} = 2871$ ,  $\nu_{(\text{C=C, Ar})} = 1611$ ,  $\delta_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 1469$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{C-O-C})} = 1271$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{C-O-C})} = 1043$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  confirmaram as estruturas propostas, apresentando sinais em 7,2-7,4 ppm, referentes aos hidrogênios do anéis benzílicos; em 6,6-6,9 ppm, referentes aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos; próximos de 5,9 e 5,0, singletos, referentes aos hidrogênios das hidroxilas e do metileno do grupo benzílico, respectivamente. Os demais sinais e suas integrais são compatíveis com os hidrogênios dos grupos alquílicos.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  apresentaram sinais acima de 109 ppm, referentes aos carbonos dos anéis aromáticos; em 71 ppm, sinal referente ao carbono ligado ao oxigênio e entre 12-35 ppm, sinais dos carbonos dos grupos alquílicos.

A espectrometria de massa confirmou o peso molecular dos compostos **28-30**, com os sinais dos íons moleculares  $m/z=242$ , 256 e 256 para os compostos **28**, **29** e **30**, respectivamente. O fragmento  $m/z=91$  (íon tropílio) foi o sinal base nos espectros, conforme apresentado na Tabela 26.

**Tabela 26:** Espectroscopia de massa dos compostos **28-30**.

composto	Massa $m/z$ (%)
<b>28</b>	65(13), 77(5), 91(100), 123(2), 150(2), 242(4)
<b>29</b>	65(10), 91(100), 123(2), 164(2), 256(4)
<b>30</b>	65(10), 91(100), 107(2), 123(2), 200(2), 256(2)

#### 5.1.3.4 Síntese de 2-(2-bromoetoxi)-3-alkuilfenóis, 31-33

Os compostos 31-33 foram obtidos a partir dos compostos 28-30. Os compostos 28-30 foram alquilados com 1,2-dibromoetano e, posteriormente, tiveram removido o grupo benzil por hidrogenação catalítica com Pd-C.<sup>53</sup> Os compostos 31-33 foram purificados por coluna cromatográfica e obtidos na forma de líquidos viscosos. Os rendimentos, a análise elementar e os dados espectroscópicos dos compostos 31-33, são apresentados nas tabelas 27 e 28. Os baixos rendimentos se devem, provavelmente, ao impedimento estérico a que está submetido o grupo hidroxila, dificultando o ataque ao carbono do haleto.

**Tabela 27:** Rendimentos e análise elementar dos compostos 31-33.

Composto	Rendimento (%)	Análise elementar (%)			
		Calculado		Observado	
		C	H	C	H
<u>31</u>	27	50,98	5,83	51,22	5,71
<u>32</u>	19	52,76	6,27	53,67	6,02
<u>33</u>	12	52,76	6,27	53,08	6,07

**Tabela 28:** Dados espectroscópicos de IV e de RNM de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  dos compostos **31-33**.

Composto	IV <sup>a</sup> (cm <sup>-1</sup> )	RMN $^1\text{H}$ <sup>b</sup>	RMN $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ <sup>b</sup>
<b>31</b>	3481, 2962, 2922, 2863, 1585, 1464, 1279, 1183, 1065, 997, 779, 742	6,94 – 6,70 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,18 (sep, 1H, $J=6,9$ Hz), 1,16 (d, 6H, $J=6,9$ Hz)	24,48, 27,32, 32,22, 74,13, 113,98, 118,49, 126,28, 142,82, 143,00, 149,64
<b>32</b>	3481, 2960, 2922, 2863, 1579, 1465, 1277, 1177, 1067, 997, 779, 742	7,07–6,70 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,84 (t, 3H)	13,05, 22,46, 31,42, 32,26, 34,24, 74,13, 113,82, 118,73, 126,25, 141,72, 143,56, 149,57
<b>33</b>	3448, 2957, 2922, 2863, 1584, 1445, 1276, 1220, 1159, 1078, 1000, 934, 779, 743	6,90–6,75 (m, 3H), 5,60 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 1,32 (s, 9H)	31,84, 32,20, 72,65, 115,44, 119,63, 125,25, 144,18, 145,28, 150,24

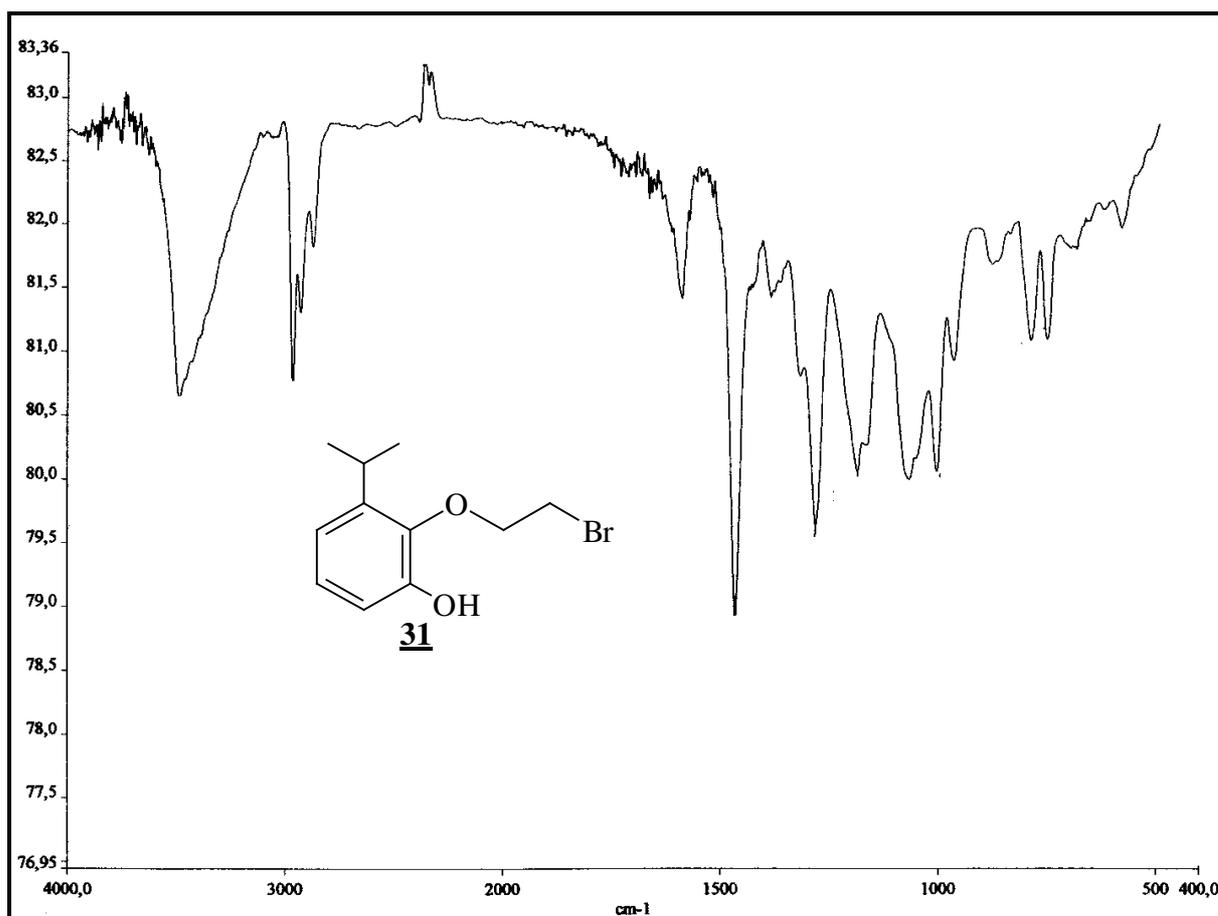
a) espectros realizados em pastilhas de KBr; b) 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Os espectros de IV dos compostos **31-33** apresentaram absorções que identificaram os principais grupos funcionais presentes nas moléculas. A Figura 13 mostra o espectro de IV do composto **31**, semelhante aos obtidos para **32** e **33**. As bandas de absorção, de anéis aromáticos 1,2,3-tri-substituídos, nas regiões de 742 e 779  $\text{cm}^{-1}$  e referente ao grupo OH, em  $\nu_{(\text{O-H})} = 3481 \text{ cm}^{-1}$ , estão presentes nos espectros dos três compostos. As demais bandas de interesse foram interpretadas da seguinte forma:  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)} = 2962$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 2922$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{CH}_3)} = 2863$ ,  $\nu_{(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})} = 1585$ ,  $\delta_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 1464$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{C-O-C})} = 1279$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{C-O-C})} = 1065$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  confirmaram as estruturas propostas, apresentando sinais em 6,7-7,0 ppm, referentes aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos; em 5,6 e 5,9 ppm, referentes aos hidrogênios da hidroxila, nos compostos **31-32** e **33**, respectivamente; em 4,1

ppm, referente aos hidrogênios do metileno ligado ao oxigênio e os sinais referentes aos hidrogênios do metileno ligados ao bromo apareceram em aproximadamente 3,6 ppm. Os demais sinais e suas integrais conferiram com os hidrogênios dos grupos alquílicos. A Figura 14 mostra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **31**.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  apresentaram seis sinais acima de 113 ppm, referentes aos carbonos do anel aromático; próximos de 74 ppm, sinal referente ao carbono ligado ao oxigênio; e entre 13-34 ppm, sinais dos demais carbonos. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  do composto **31** é apresentado na Figura 15.



**Figura 13:** Espectro de IV do 2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, **31**, em pastilha de KBr.

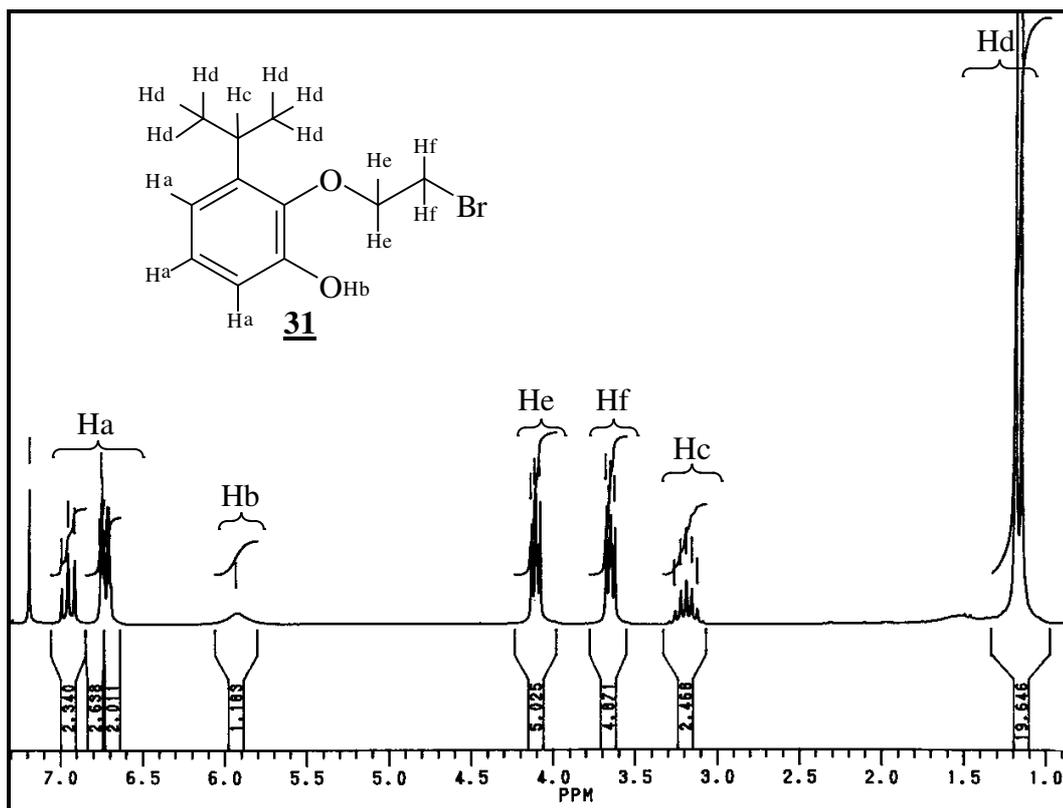


Figura 14: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, **31**, em CDCl<sub>3</sub>.

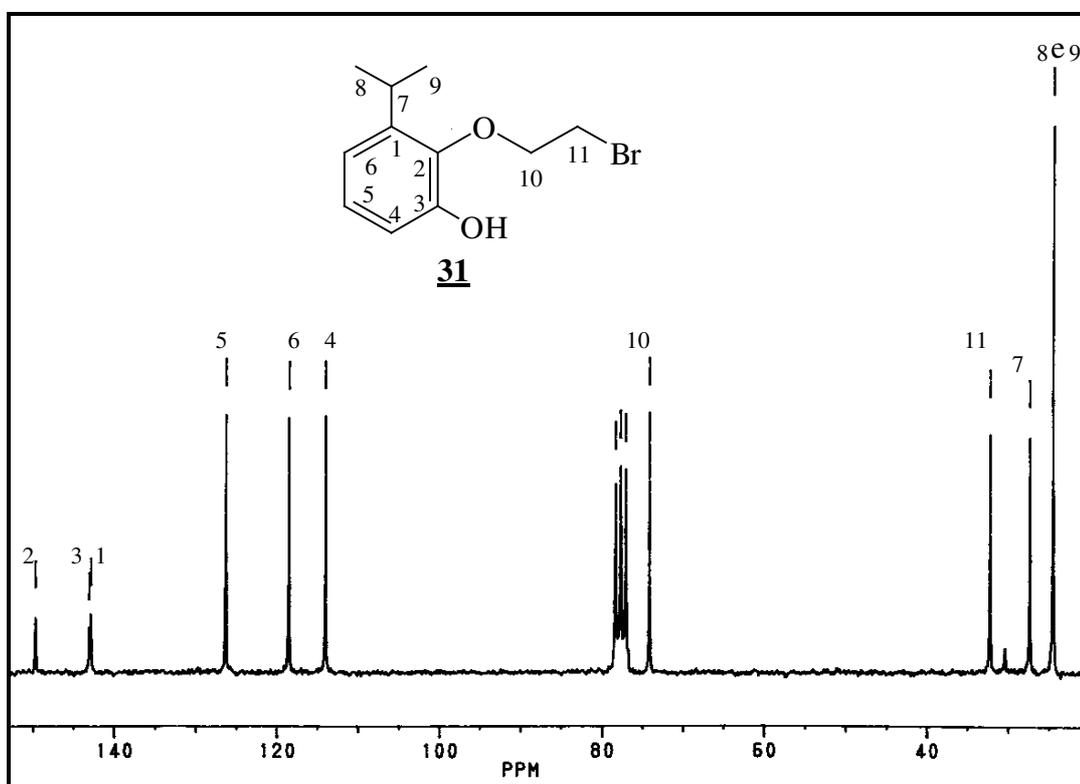
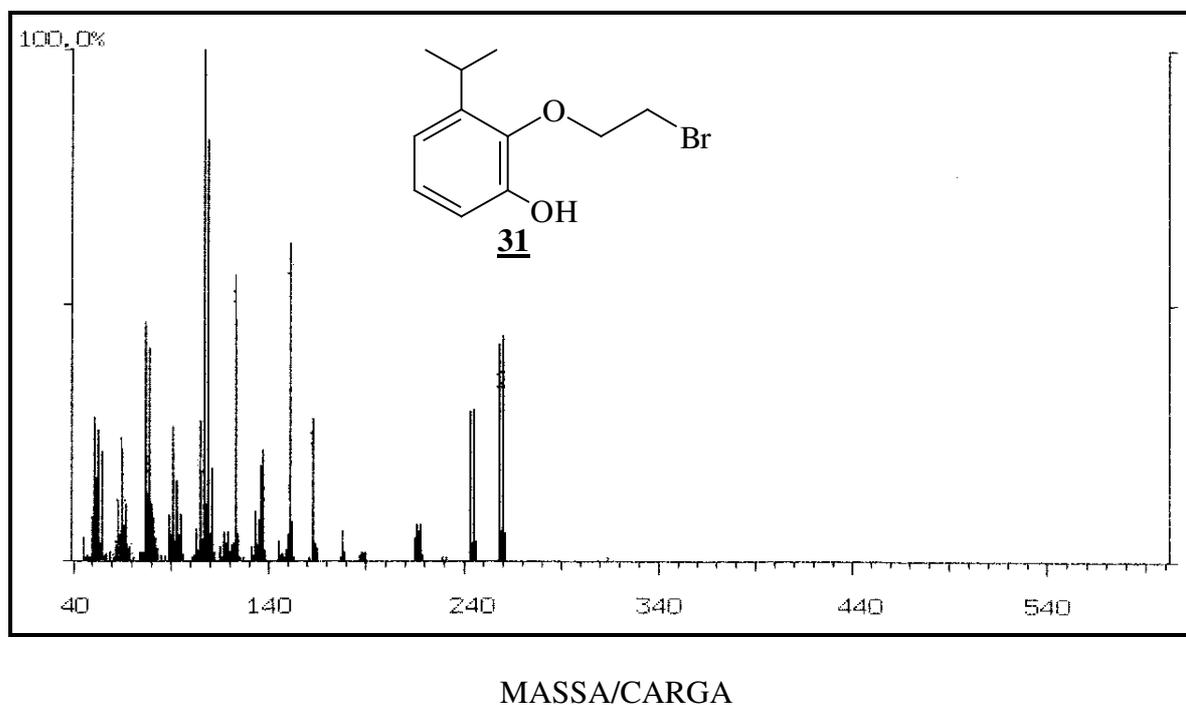


Figura 15: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  do composto 2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, **31**, em CDCl<sub>3</sub>.

A espectrometria de massa confirmou o peso molecular dos compostos **31-33**, com os sinais dos íons moleculares  $m/z=258$ ,  $272$  e  $272$  para os compostos **31**, **32** e **33**, respectivamente. Todos os espectros apresentaram íons moleculares duplicados  $m/z^{+2}$ , de igual intensidade, confirmando a presença do bromo. Os resultados dos espectros de massa dos compostos **31-33** são apresentados na Tabela 29, e a Figura 16 mostra o espectro de massa do composto **31**.

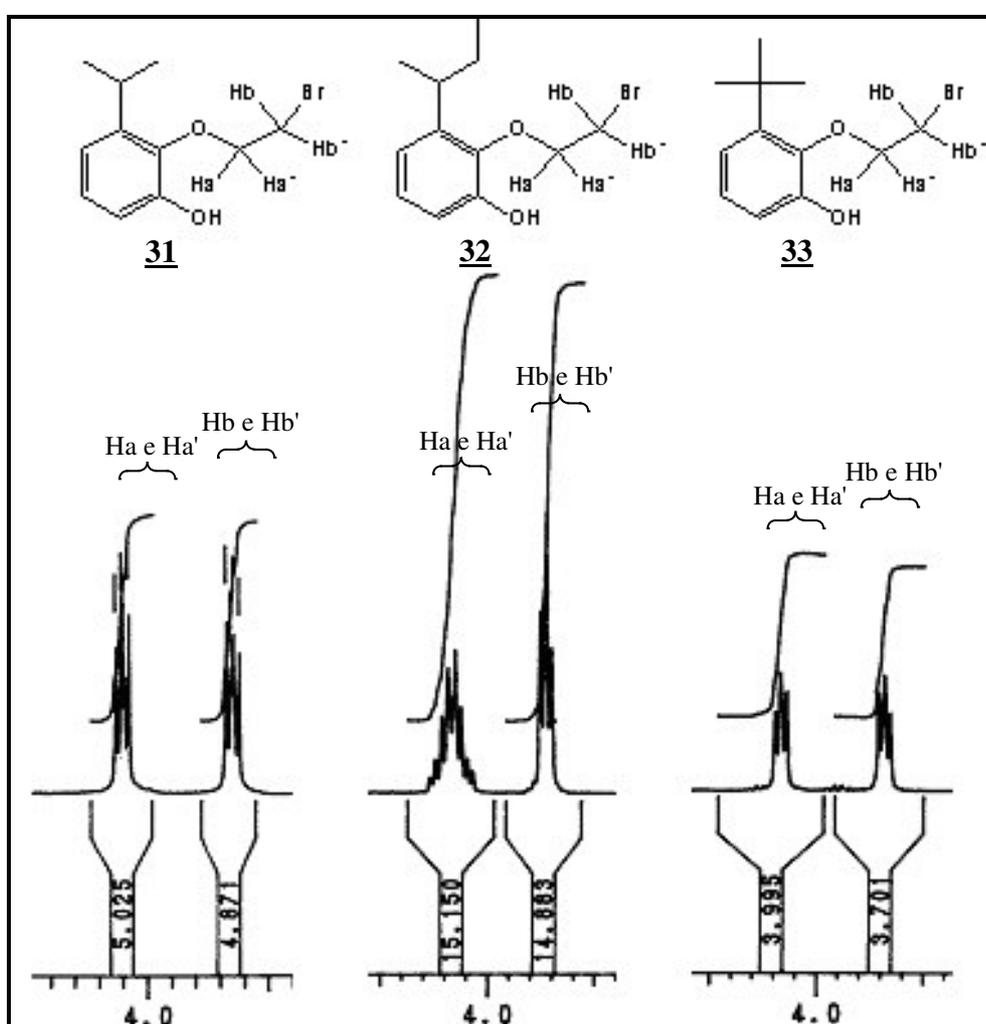
**Tabela 29:** Espectroscopia de massa dos compostos **31-33**.

Composto	Massa $m/z$ (%)
<b>31</b>	51(29), 66(24), 77(47), 91(27), 107(100), 109(83), 123(57), 137(22), 151(63), 163(29), 216(8), 218(8), 243(30), 245(30), 258(43) e 260(45)
<b>32</b>	51(58), 77(49), 91(44), 107(96), 109(84), 123(69), 136(50), 163(46), 215(10), 217(10), 243(99), 245(100), 272(53) e 274(52)
<b>33</b>	55(60), 65(35), 80(99), 82(100), 91(41), 107(81), 109(60), 123(22), 137(27), 149(48), 177(95), 192(38), 257(58), 259(54), 272(18) e 274(14)



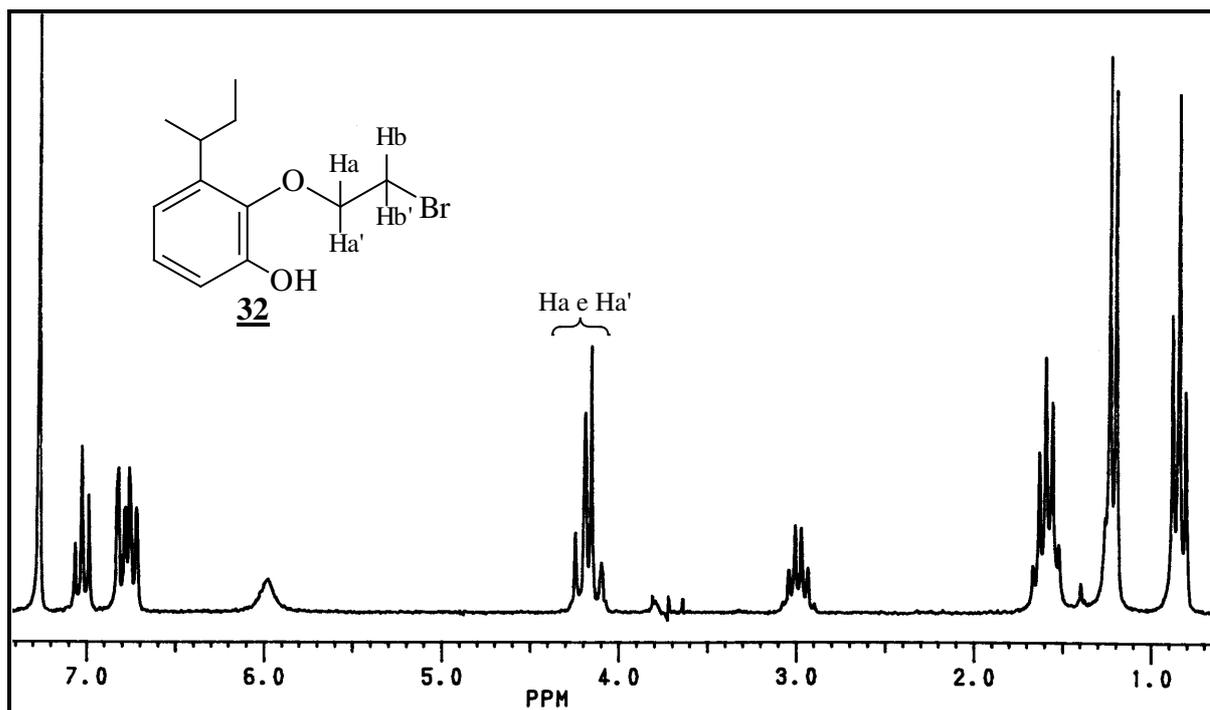
**Figura 16:** Espectro de massa do composto 2-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenol, **31**.

Os sinais dos hidrogênios dos metilenos, ligados ao oxigênio e ao bromo, nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **31-33**, são multipletos, conforme ocorreu no composto **19**. Os multipletos indicaram que os hidrogênios estão em ambientes químicos diferentes e evidenciaram um efeito estéreo causado pela introdução dos grupos alquílicos na mobilidade da cadeia lateral. A Figura 17 apresenta os multipletos, referentes aos hidrogênios dos metilenos ligados ao oxigênio e ao bromo, nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **31-33**.



**Figura 17:** Sinais referentes aos hidrogênios dos metilenos ligados ao oxigênio e ao bromo, nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **31-33**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , irradiando-se a 3,725 ppm, apresentado na Figura 18, foi obtido para o composto **32** e o resultado foi um duplete dobrado, como sinal dos hidrogênios do metileno ligado ao oxigênio. Esse resultado comprovou que os 4 hidrogênios da cadeia alifática estão em ambientes químicos diferentes.



**Figura 18:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-(2-bromoetoxi)-3-sec-butilfenol, **32**, em  $\text{CDCl}_3$ , irradiando-se a 3,725 ppm ( $\text{H}_b$  e  $\text{H}_b'$ ).

#### 5.1.3.5 Síntese de 5-alkil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxinas, **34-36**

A adição de uma solução alcalina aos compostos **31-33** deprotonou as hidroxilas, formando os respectivos fenóxidos, que imediatamente atacaram intramolecularmente o carbono ligado ao bromo ciclizando para **34-36**, líquidos viscosos. A reação é extremamente

rápida e o rendimento é quantitativo. A análise elementar e os dados espectroscópicos dos compostos **34-36** são apresentados nas tabelas 30 e 31.

**Tabela 30:** Rendimentos e análise elementar dos compostos **34-36**.

Composto	Rendimento (%)	Análise elementar (%)			
		Calculado		Observado	
		C	H	C	H
<b>34</b>	100	74,13	7,92	73,89	7,97
<b>35</b>	100	74,97	8,39	74,54	8,33
<b>36</b>	100	74,97	8,39	74,68	8,41

**Tabela 31:** Dados espectroscópicos de IV e de RNM de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  dos compostos **34-36**.

Composto	IV <sup>a</sup> (cm <sup>-1</sup> )	RMN $^1\text{H}$ <sup>b</sup>	RMN $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ <sup>b</sup>
<b>34</b>	3042, 2965, 2875, 1602, 1472, 1300, 1280, 1259, 1194, 1084, 963, 781, 733	6,71–6,66 (m, 3H), 4,14 (m, 4H), 3,16 (sep, 1H, $J=6,9$ Hz), 1,12 (d, 6H, $J=6,9$ Hz)	23,37, 27,27, 64,88, 115,44, 118,82, 121,46, 138,13, 141,54, 144,04
<b>35</b>	3039, 2963, 2928, 2873, 1597, 1467, 1300, 1280, 1257, 1193, 1087, 947, 776, 734	6,79–6,71 (m, 3H), 4,24 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,18 (d, 3H), 0,85 (t, 3H)	12,85, 21,06, 30,50, 33,98, 64,83, 115,23, 119,49, 121,36, 137,07, 141,81, 143,97
<b>36</b>	2957, 2926, 2874, 1590, 1468, 1443, 1379, 1300, 1282, 1241, 1094, 953, 782, 734	6,85–6,73 (m, 3H), 4,23 (m, 4H), 1,36 (s, 9H)	30,35, 35,54, 64,13, 64,72, 116,17, 119,30, 121,01, 130,28, 139,59, 144,55

a) espectros realizados em pastilhas de KBr; b) 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Os espectros de IV dos compostos **34-36** apresentaram absorções que identificaram os principais grupos funcionais presentes nas moléculas. A Figura 19 mostra o espectro de IV do composto **34**, semelhante aos obtidos para **35-36**. As bandas de absorção de anéis aromáticos 1,2,3-tri-substituídos, nas regiões de 733 e 781 $\text{cm}^{-1}$ , estão presentes nos espectros dos três compostos. As demais bandas de interesse foram interpretadas da seguinte forma:  $\nu_{(\text{C-H, Ar})} = 3042$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)} = 2965$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 2928$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{CH}_3)} = 2875$ ,  $\nu_{(\text{C=C, Ar})} = 1602$ ,  $\delta_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 1472$ ,  $\nu_{\text{as}(\text{C-O-C})} = 1259$ ,  $\nu_{\text{s}(\text{C-O-C})} = 1084$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  confirmaram as estruturas propostas,<sup>68</sup> apresentando sinais em 6,6-6,8 ppm, referentes aos hidrogênios aromáticos e próximos de 4,1 ppm, referente aos hidrogênios dos metilenos ligados aos oxigênios. Os demais sinais e suas integrais são compatíveis com os hidrogênios dos grupos alquílicos. A Figura 20 mostra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **34**.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  apresentaram seis sinais acima de 115 ppm, referentes aos carbonos do anel aromático; em 64 ppm, sinais referentes aos carbonos ligados aos oxigênios; e entre 12-35 ppm, sinais dos carbonos dos grupos alquílicos. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  do composto **34** é apresentado na Figura 21.

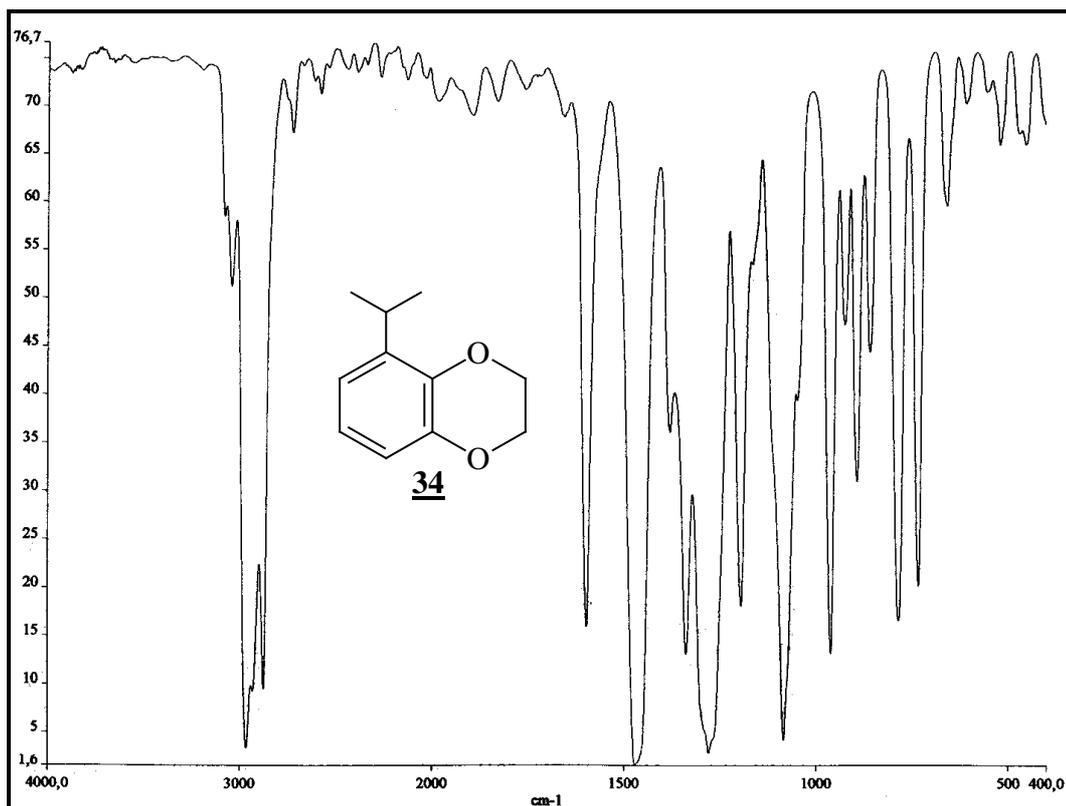


Figura 19: Espectro de IV do 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, **34**, em pastilha de KBr.

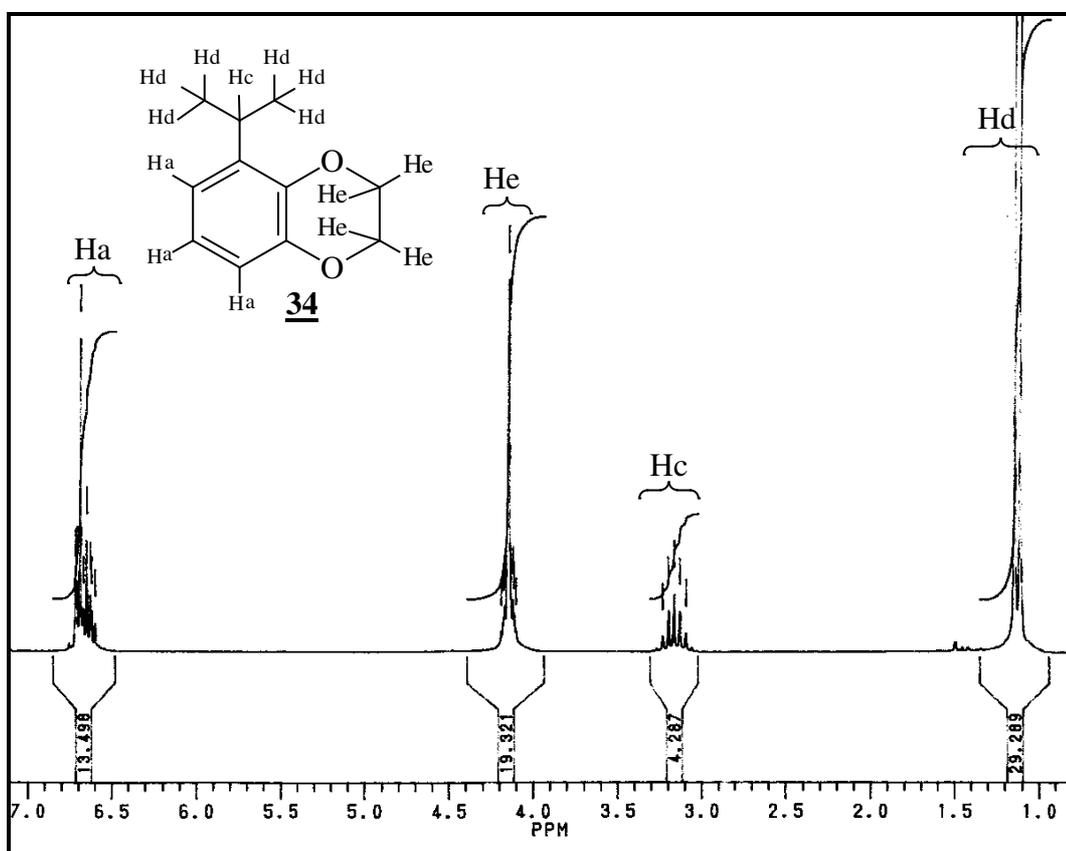
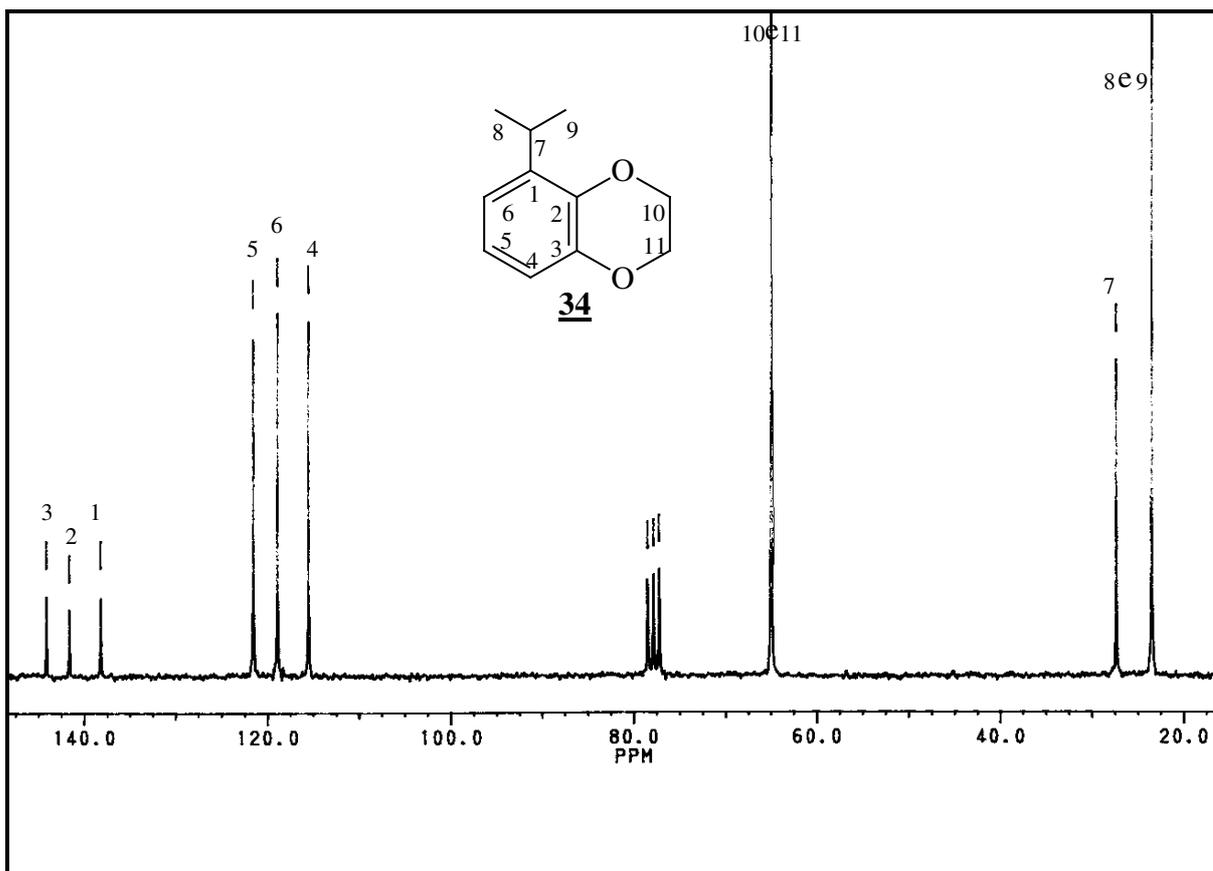


Figura 20: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, **34**, em CDCl<sub>3</sub>.

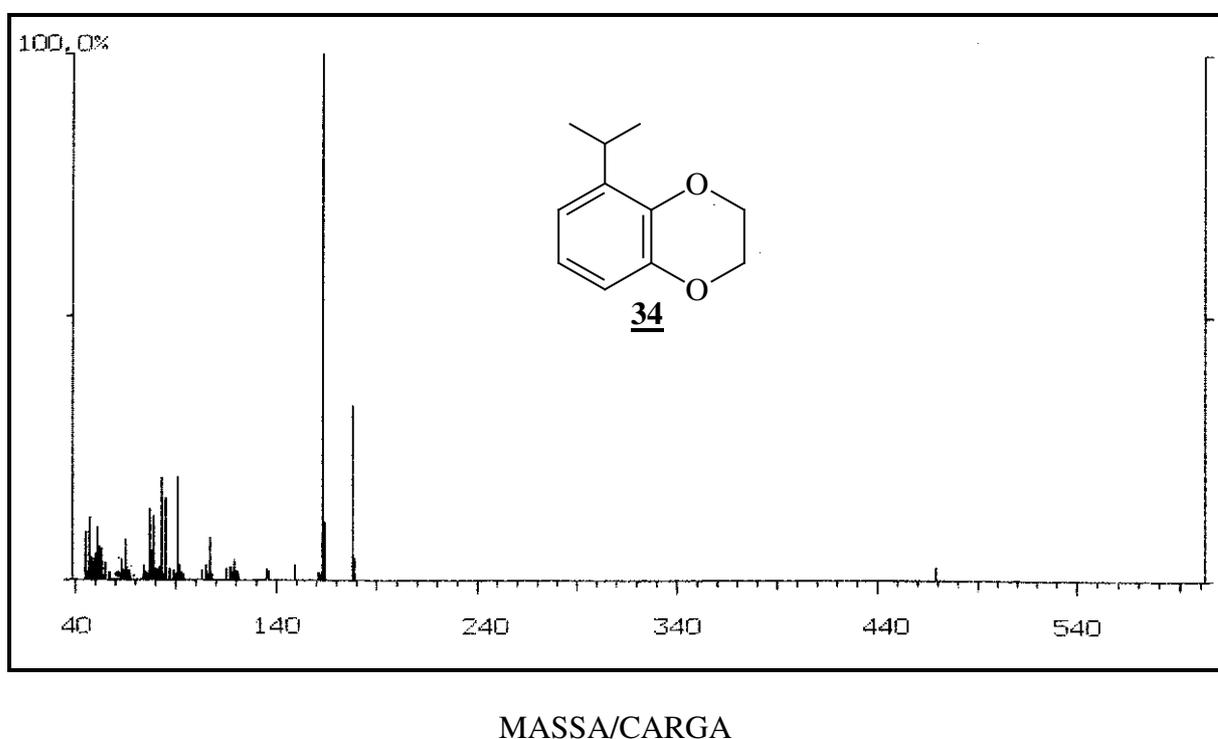


**Figura 21:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  do 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, **34**, em  $\text{CDCl}_3$ .

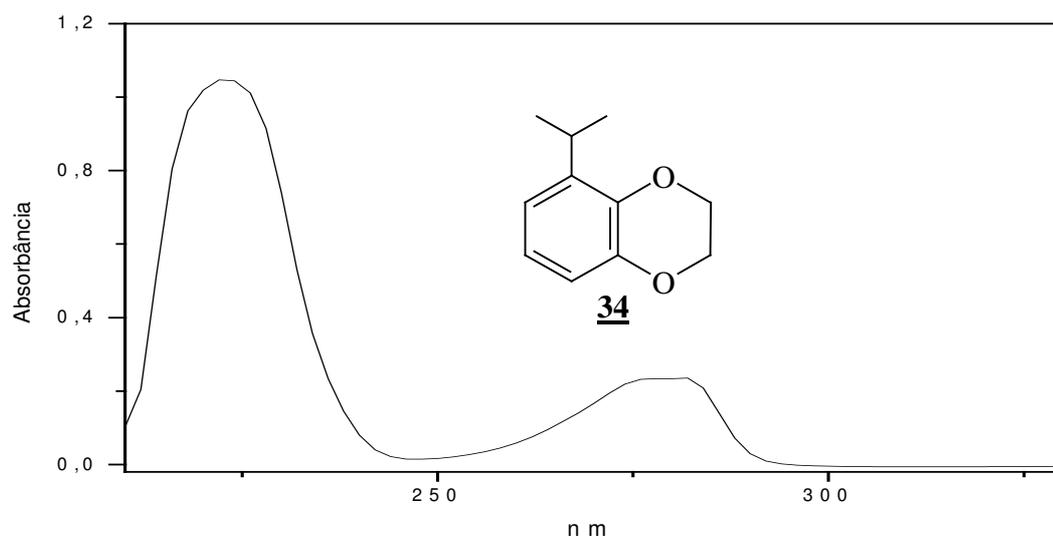
A espectrometria de massa confirmou o peso molecular dos compostos **34-36**, com os sinais dos íons moleculares  $m/z=178$ ,  $192$  e  $192$  para os compostos **34**, **35** e **36**, respectivamente. Os sinais base nos espectros dos compostos **34** e **36**,  $m/z=163$  e  $177$ , representaram os fragmentos resultantes da perda de uma metila dos grupos isopropil e terc-butil, respectivamente. O fragmento da perda de uma etila do grupo sec-butil é o sinal base do espectro de **35**. Os resultados dos espectros de massa dos compostos **34-36** são apresentados na Tabela 32, e a Figura 22 mostra o espectro de massa do composto **34**.

**Tabela 32:** Espectroscopia de massa dos compostos **34-36**.

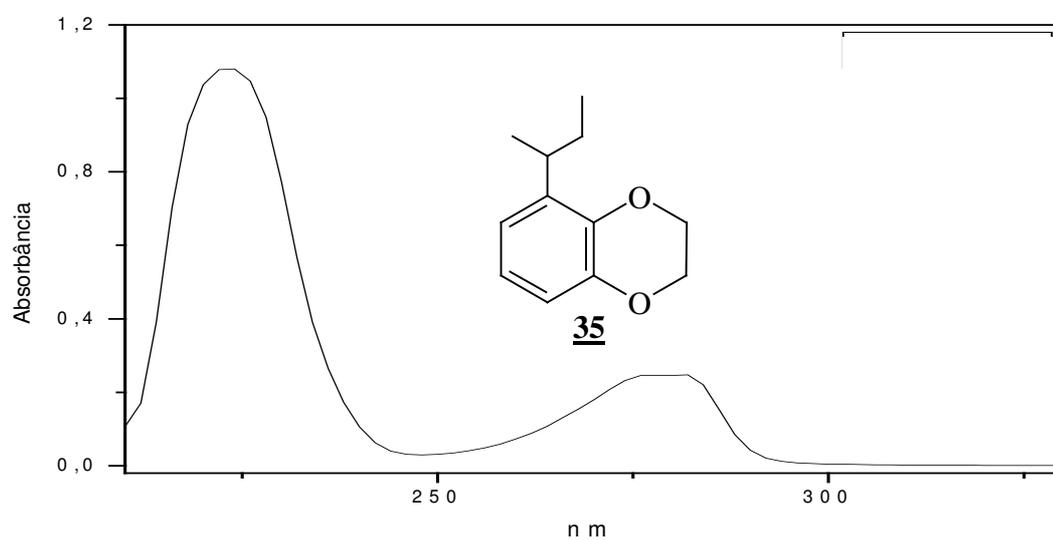
composto	Massa m/z(%)
<b>34</b>	51(10), 65(8), 77(14), 83(20), 91(20), 107(8), 119(4), 135(2), 149(3), 163(100), 178(33)
<b>35</b>	51(10), 65(10), 77(16), 91(21), 107(7), 119(3), 135(2), 149(9), 163(100), 177(2), 192(24)
<b>36</b>	51(13), 65(10), 77(18), 91(15), 105(9), 149(45), 163(1), 177(100), 192(37)

**Figura 22:** Espectro de massa do 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, **34**.

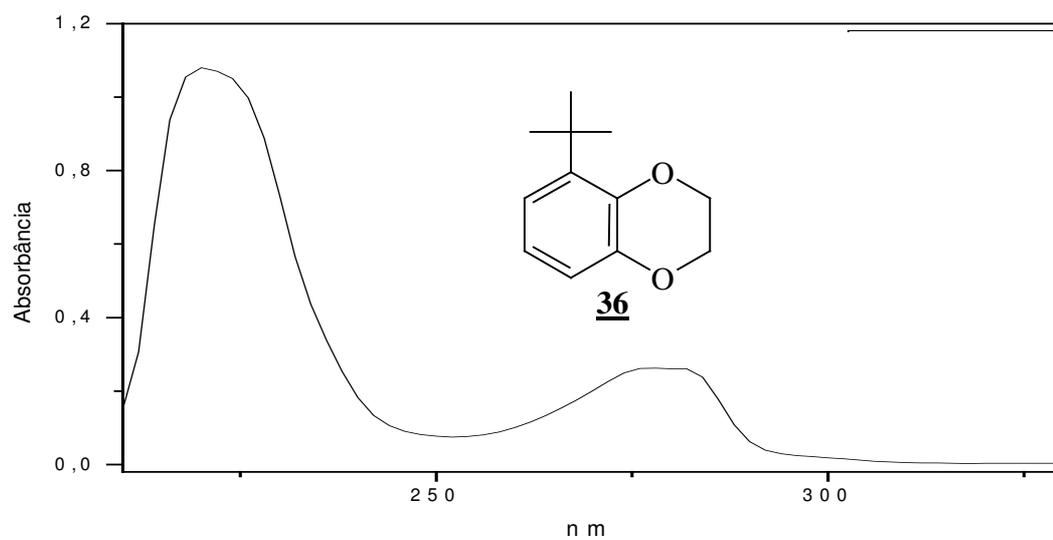
As Figuras 23-25 mostram os espectros de UV-Vis dos compostos **34-36**, nos quais se observa duas bandas. Os máximos para o compostos **34** foram em 222 e 282 nm; para o composto **35**, em 224 e 282 nm; e para o composto **36**, em 220 e 282 nm.



**Figura 23:** Espectro de UV-Vis do composto 2,3-dihidro-5-isopropil-1,4-benzodioxina, **34**, em 75% etanol:água e KOH 0,01 mol.L<sup>-1</sup>.



**Figura 24:** Espectro de UV-Vis do composto 5-sec-butil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, **35**, em 75% etanol:água e KOH 0,01 mol.L<sup>-1</sup>.

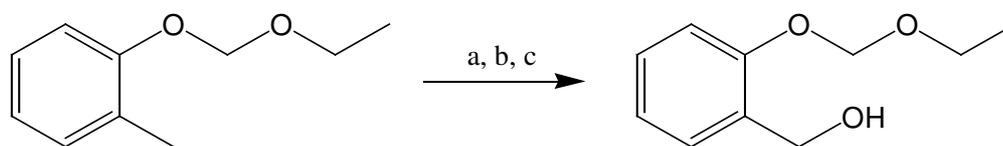


**Figura 25:** Espectro de UV-Vis do composto 5-*tert*-butil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, **36**, em 75% etanol:água e KOH 0,01 mol.L<sup>-1</sup>.

## 5.1.4 Considerações sobre as sínteses

### 5.1.4.1 Rotas sintéticas

A rota sintética adotada para a síntese de **19** não pôde ser utilizada para a síntese de **31-33**, porque não foi possível conseguir comercialmente os precursores 3-isopropilcatecol, 3-*sec*-butilcatecol e 3-*terc*-butilcatecol. Por sua vez, a rota sintética utilizada para a síntese de **31-33** não é apropriada para a síntese de **19**. A restrição sintética se deve ao fato dos compostos com grupo metil orto ao grupo orto diretor, terem sua metila preferencialmente litiada, ao invés do anel benzênico, formando o álcool benzílico e não o fenol desejado,<sup>60,69,70</sup> conforme Esquema 14.



a. n-BuLi, TMEDA, THF, 0°C; b. B(OMe)<sub>3</sub>; c. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Esquema 14**



**Tabela 33:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  dos compostos **37** e **38**.

Composto	RMN $^1\text{H}^b$	RMN $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}^b$
<b>37</b>	7,29–6,96 (m, 4H), 5,48 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,42 (sep, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,70 (m, 3H), 1,32 (m, 6H).	---
<b>38</b>	8,07 (s, 1H), 7,02–6,72 (m, 3H), 4,69 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,22 (sep, 1H), 2,00 (m, 3H) 1,59 (m, 3H), 1,19 (m, 6H).	21,75, 23,98, 24,03, 25,29, 27,46, 31,94, 66,74, 105,38, 115,30, 117,50, 126,03, 142,71, 143,75, 150,06

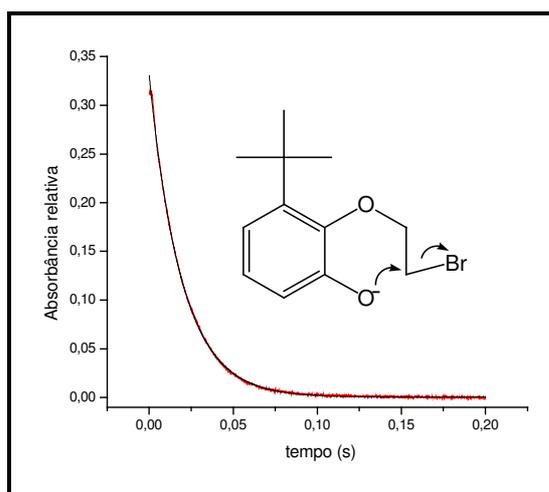
b) 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  confirmaram as estruturas propostas, apresentando sinais em 6,7-7,2 ppm, referentes aos hidrogênios aromáticos; em 8,07 ppm, referente ao hidrogênio da hidroxila do composto **38**; em 4,69 e 5,48 ppm, multipletos referentes aos hidrogênios do metileno entre oxigênios nos compostos **37** e **38**, respectivamente. Os demais sinais e suas integrais são compatíveis com os hidrogênios dos grupos tetrahidropirano e isopropil.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  do composto **38** apresentou seis sinais acima de 115 ppm referentes aos carbonos do anel aromático; em 66 e 105 ppm sinais referentes aos carbonos ligados aos oxigênios e entre 21-31 ppm sinais dos demais carbonos do composto.

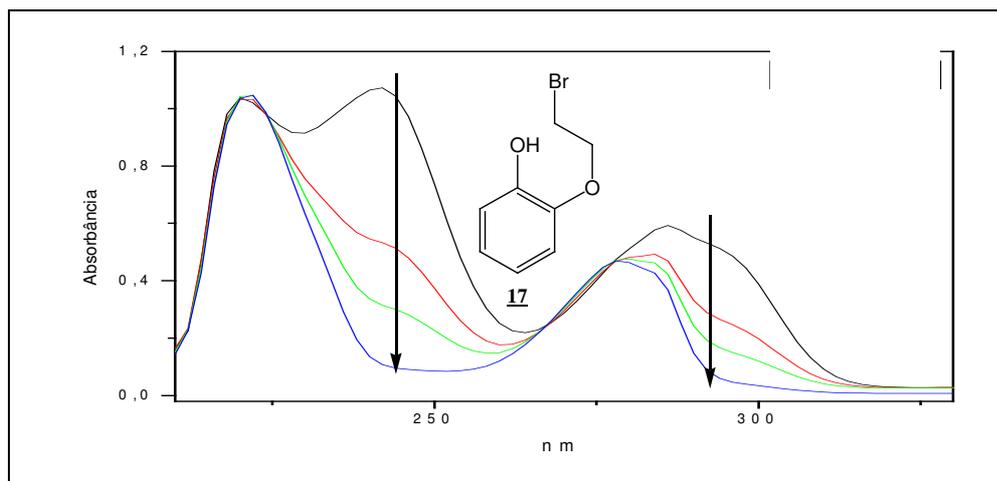
## 5.2 Cinética das reações de ciclização intramolecular

A cinética das reações de ciclização intramolecular dos 2-(2-bromoetoxi)fenóis, **17**, **19** e **31-33**, foi estudada em um espectrômetro de fluxo detido SX.18MV da Applied Photophysics. Seguiu-se o desaparecimento do reagente a 293 ou 314 nm, conforme as condições reacionais. A Figura 26 mostra o gráfico de uma corrida cinética a 293 nm, 50 °C, da ciclização de **33**. As demais corridas têm um aspecto semelhante, inclusive para os compostos **17**, **19** e **31-32**.



**Figura 26:** Corrida cinética, em 293nm, da ciclização intramolecular do composto **33**, em 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>, a 50 °C.

Os espectros finais de UV-Vis das reações de ciclização de **17**, **19** e **31-33** são iguais àqueles reportados para os compostos **18**, **21** e **34-36** (p. 53, 58, 81 e 82). A Figura 27 apresenta a variação espectral da ciclização intramolecular de **17**, em 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>, a 50 °C.



**Figura 27:** Variação espectral da ciclização intramolecular do composto **17**, em 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>, a 50 °C.

As constantes de velocidade observadas nas reações de ciclização intramolecular dos compostos estudados, em 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>, em diferentes temperaturas, foram calculadas com um algoritmo geral de regressão não-linear, provido com o equipamento de fluxo detido, sendo apresentadas na Tabela 34. A concentração de NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup> não resultou no produto de substituição do haleto por hidroxila, estando de acordo com os experimentos de Illuminati et alii,<sup>38</sup> que não observou produto de substituição variando a concentração de NaOH entre 0,008-0,16 mol.L<sup>-1</sup>.

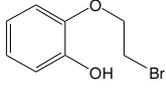
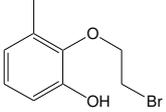
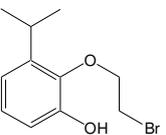
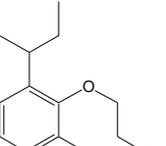
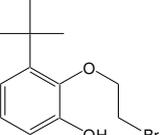
**Tabela 34:** Constantes de velocidade da reação de ciclização dos compostos **17**, **19** e **31-33**, em 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>, em diferentes temperaturas.

T(°C)	$k_{obs}, s^{-1}$				
	Composto				
	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>
10	$0,0133 \pm 6,7 \times 10^{-5}$	$0,0450 \pm 1,8 \times 10^{-4}$	$0,0617 \pm 1,2 \times 10^{-3}$	$0,0613 \pm 1,0 \times 10^{-3}$	$0,7082 \pm 4,3 \times 10^{-3}$
15	--	--	--	--	$1,294 \pm 7,1 \times 10^{-5}$
20	$0,0471 \pm 8,0 \times 10^{-4}$	$0,1433 \pm 6,0 \times 10^{-4}$	$0,2090 \pm 5,7 \times 10^{-5}$	$0,2011 \pm 2,5 \times 10^{-4}$	$2,36 \pm 1,5 \times 10^{-2}$
25	$0,0786 \pm 6,2 \times 10^{-4}$	$0,265 \pm 1,6 \times 10^{-3}$	$0,380 \pm 1,0 \times 10^{-2}$	$0,374 \pm 9,0 \times 10^{-4}$	$4,12 \pm 2,7 \times 10^{-2}$
30	$0,1430 \pm 3,5 \times 10^{-4}$	$0,4653 \pm 2,4 \times 10^{-3}$	$0,682 \pm 4,5 \times 10^{-3}$	$0,661 \pm 2,3 \times 10^{-3}$	$7,21 \pm 7,5 \times 10^{-2}$
35	$0,2533 \pm 5,8 \times 10^{-4}$	$0,8358 \pm 9,4 \times 10^{-3}$	$1,175 \pm 9,1 \times 10^{-3}$	$1,137 \pm 9,7 \times 10^{-3}$	$12,07 \pm 6,2 \times 10^{-2}$
50	$1,22 \pm 0,03$	$4,03 \pm 0,06$	$5,85 \pm 2,9 \times 10^{-2}$	$5,80 \pm 0,04$	$52,11 \pm 9,7 \times 10^{-2}$

Os resultados cinéticos mostraram um incremento nas constantes de velocidade de acordo com o aumento do grupo alquílico vizinho à cadeia alifática (hidrogênio < metil < isopropil e sec-butil < terc-butil), provavelmente, devido ao efeito estéreo, gerado por esses grupos sobre a cadeia alquílica, causando um favorecimento da ciclização.

A molaridade efetiva e os fatores de incremento de velocidade causados pela restrição conformacional na série dos 2-(2-bromoetoxi)-3-alkilfenóis são apresentados na Tabela 35.

**Tabela 35:** Molaridade efetiva dos compostos **17**, **19** e **31-33** e efeito da restrição conformacional nas velocidades relativas de ciclização, a 50 °C.

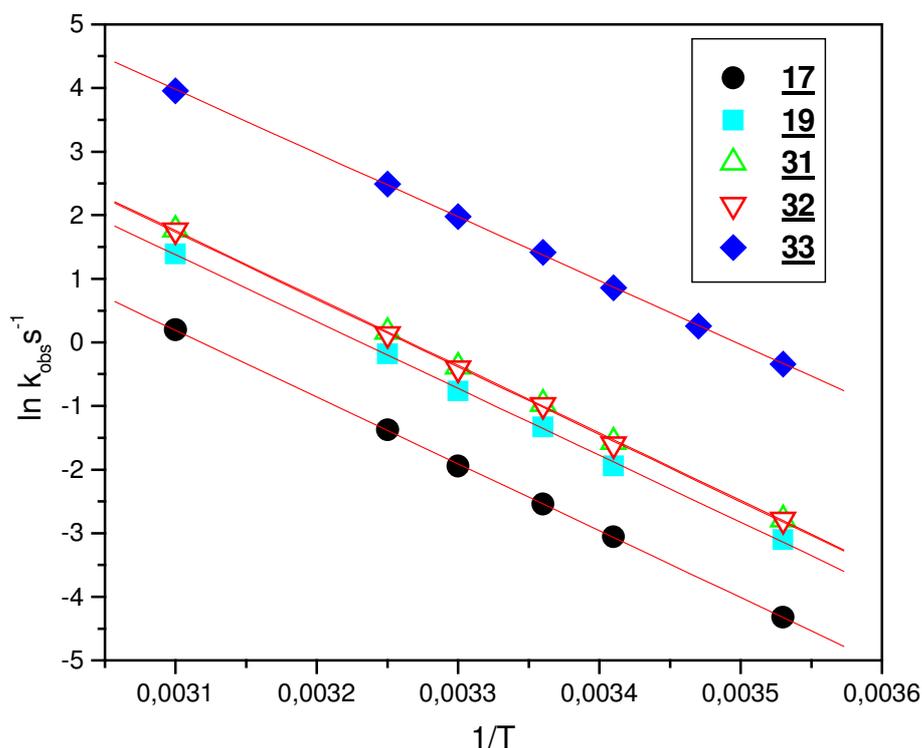
	guaiacol + bromobutano <sup>a</sup>					
	1	$3,05 \times 10^3 M$	$1,01 \times 10^4 M$	$1,46 \times 10^4 M$	$1,45 \times 10^4 M$	$1,04 \times 10^5 M$
$k_{(rel)}$ {		1	3,30	4,79	4,75	42,64
			1	1,45	1,44	12,9

a) Referência 41.

O incremento de velocidade com a substituição do hidrogênio vizinho à cadeia alifática por grupos alquílicos foi maior para o grupo terc-butila, 42,6 vezes. Este resultado foi coerente com o esperado, pois o grupo terc-butila é o mais volumoso e conseqüentemente produz maior restrição conformacional, favorecendo a ciclização e aumentando a molaridade efetiva.

A variação do grupo metila para iso-propila e sec-butila resultou em um incremento de velocidade de 1,4 vezes e a variação para o grupo terc-butila resultou em um aumento de velocidade de 12,9 vezes, indicando que, para incrementar a velocidade, devido à restrição conformacional nesta posição da molécula, é necessário, no mínimo, um grupo terc-butila.

Os valores das constantes cinéticas, obtidas em 75% etanol-água, NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>, em diferentes temperaturas, Tabela 34, foram utilizados para construir um gráfico de ln  $k_{obs}$  versus 1/T, Figura 28, para obter os parâmetros de ativação para os diferentes compostos, **17**, **19** e **31-33**, apresentados na Tabela 36.



**Figura 28:** Gráfico de  $\ln k_{\text{obs}}$  versus  $1/T$  da reação de ciclização dos compostos **17** (●), **19** (■), **31** (▲), **32** (▼) e **33** (◆).

**Tabela 36:** Parâmetros de ativação da reação de ciclização dos compostos **17**, **19** e **31-33** a 50 °C.

Composto	$k_{\text{obs},\text{s}^{-1}}$	$E_a,$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta H^\ddagger,$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta S^\ddagger,$ $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\Delta G^\ddagger,$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
<b>17</b>	1,22	$85,85 \pm 0,78$	$83,17 \pm 0,78$	$12,36 \pm 2,61$	$79,15 \pm 1,62$
<b>19</b>	4,03	$85,93 \pm 0,91$	$83,25 \pm 0,91$	$22,58 \pm 3,02$	$75,96 \pm 1,88$
<b>31</b>	5,85	$86,64 \pm 0,47$	$83,97 \pm 0,47$	$27,95 \pm 1,57$	$74,92 \pm 0,98$
<b>32</b>	5,80	$86,64 \pm 0,81$	$83,97 \pm 0,81$	$27,86 \pm 2,71$	$74,96 \pm 1,69$
<b>33</b>	52,11	$81,87 \pm 0,29$	$79,19 \pm 0,29$	$31,42 \pm 0,98$	$69,05 \pm 0,61$

A energia de ativação foi obtida pela equação de Arrhenius ( $\ln k_{\text{obs}} = \ln A - E_a/RT$ ).

Com a energia de ativação calculou-se a entalpia de ativação, pela equação  $\Delta H^\ddagger = E_a - RT$ .

Os erros de  $E_a$  e  $\Delta H^\ddagger$  foram calculados a partir do erro do coeficiente angular da reta<sup>75</sup> do gráfico de  $\ln k_{\text{obs}}$  versus  $1/T$ . A Equação 4 foi utilizada para calcular entropia de ativação.<sup>76</sup>

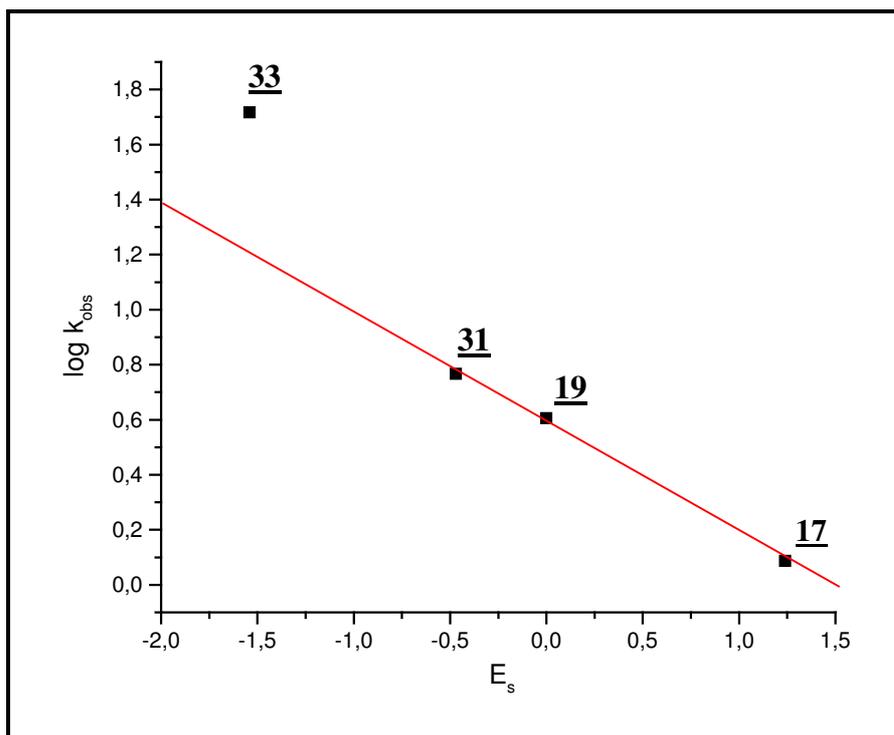
$$\Delta S^\ddagger = \frac{\Delta H^\ddagger}{T} + 4,58 \log \frac{k_r}{T} - 47,4 \quad \text{Equação 4}$$

O erro de  $\Delta S^\ddagger$  foi obtido a partir do erro do coeficiente linear da reta<sup>75</sup> do gráfico de  $\ln k_{\text{obs}}$  versus  $1/T$ . Após o calculado  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$ , pôde-se obter a energia livre de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ), pela equação  $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - \Delta S^\ddagger T$ .

O valor da entalpia de ativação, calculado para o composto **17**,  $\Delta H^\ddagger = 83,17 \text{ kJ.mol}^{-1}$ , é semelhante ao descrito por Illuminati et alii,<sup>38</sup>  $\Delta H^\ddagger = 86,3 \text{ kJ.mol}^{-1}$ . Porém, o valor obtido para a entropia de ativação desse composto,  $\Delta S^\ddagger = 12,36 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ , é diferente do descrito ( $\Delta S^\ddagger = 26,0 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ).

Os valores de entalpia e entropia de ativação das reações de ciclização dos compostos indicam que a substituição do hidrogênio vizinho à cadeia alifática por grupos alquílicos volumosos não causa efeito pronunciado na mobilidade da cadeia alifática, nem na orientação dos átomos reativos.

O efeito estérico causado pelos diferentes grupos alquílicos substituíntes pode ser utilizado para traçar uma coorelação linear de energia livre com os valores indicados para a constante do substituinte por Taft ( $E_s$ )<sup>77</sup>, conforme Figura 29.



**Figura 29:** Gráfico de  $\log k_{\text{obs}}$  versus  $E_s$  da reação de ciclização dos compostos **17**, **19**, **31** e **33**.

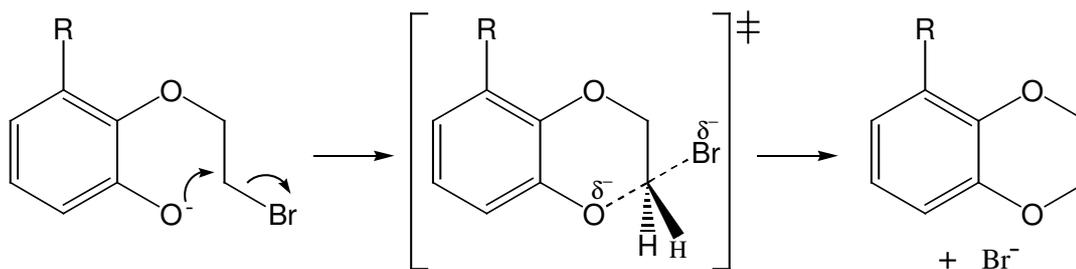
Observa-se uma boa correlação linear de energia livre para o efeito do substituinte causado pelos grupos substituintes hidrogênio, metil e isopropil, com um coeficiente de correlação da reta de 0,9992 e um coeficiente angular indicando um  $\rho = -0,40228$ , para a série de compostos. A relação linear de energia livre foi obtida devido ao  $\Delta H^\ddagger$  ser constante nos compostos **17**, **19** e **31** (aproximadamente  $83 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e indica que o efeito estérico do substituinte para os compostos **17**, **19** e **31** tem relação com os valores das constantes  $E_s$  de Taft<sup>77</sup>. O ponto referente ao composto **33** ficou fora da reta, pois o valor de  $\Delta H^\ddagger$  não permaneceu constante ( $79,19 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), isto indica que o grupo *terc*-butil no composto **33** causa um efeito estérico diferente do obtido para os outros compostos. Porém, os resultados não permitem uma maior especulação da participação do grupo *terc*-butil no sistema.

O efeito do solvente na ciclização intramolecular dos compostos **17**, **19** e **31-33** foi avaliado obtendo-se constantes de velocidade em diversos solventes. Os resultados são apresentados na Tabela 37.

**Tabela 37:** Constantes de velocidade de reação para a ciclização dos compostos **17**, **19** e **31-33** em água, metanol, etanol, acetonitrila e DMSO a 25 °C.

Solvente	$k_{obs}, s^{-1}$				
	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>
água	$0,0075 \pm 2,1 \times 10^{-5}$	$0,031 \pm 2,5 \times 10^{-4}$	$0,0408 \pm 5,3 \times 10^{-4}$	$0,0418 \pm 4,2 \times 10^{-4}$	$0,6109 \pm 1,5 \times 10^{-3}$
metanol	$0,016 \pm 1,2 \times 10^{-4}$	$0,061 \pm 1,0 \times 10^{-3}$	$0,0774 \pm 2,5 \times 10^{-4}$	$0,0765 \pm 1,6 \times 10^{-4}$	$0,6320 \pm 3,6 \times 10^{-3}$
etanol	$0,082 \pm 1,0 \times 10^{-4}$	$0,247 \pm 6,6 \times 10^{-4}$	$0,496 \pm 3,7 \times 10^{-4}$	$0,486 \pm 1,0 \times 10^{-4}$	$4,136 \pm 7,5 \times 10^{-2}$
isopropanol	$0,166 \pm 2,0 \times 10^{-4}$	$0,612 \pm 4,9 \times 10^{-3}$	$1,355 \pm 3,0 \times 10^{-3}$	$1,396 \pm 2,0 \times 10^{-3}$	$14,44 \pm 0,25$
acetonitrila	$2,255 \pm 4,2 \times 10^{-2}$	$6,604 \pm 5,4 \times 10^{-2}$	$8,114 \pm 8,7 \times 10^{-2}$	–	$43,77 \pm 0,39$
DMSO	$722,8 \pm 3,6$	$869,4 \pm 7,5$	$1414,2 \pm 15,3$	$1414,5 \pm 11,6$	–

As maiores velocidades foram obtidas em DMSO e acetonitrila, solventes não próticos. Para os solventes próticos, a velocidade da reação foi muito menor e decresceu com o aumento da polaridade dos álcoois. Tal comportamento é compatível com o mecanismo de  $S_N2$ , apresentado no Esquema 16. Nele o reagente apresenta carga negativa sobre o oxigênio, que é estabilizada pela formação de ligações de hidrogênio com solventes próticos, diminuindo a energia do reagente.



Esquema 16

Os valores das constantes cinéticas obtidas em DMSO indicaram que o tempo de meia vida para a ciclização intramolecular dos compostos estudados foi menor que 0,7 ms, tempo de meia vida da reação de ciclização do composto **17**, em DMSO, descrita por Illuminati et alii.<sup>44</sup> O espectrômetro de fluxo detido, utilizado para obter as constantes cinéticas, tem um tempo morto de leitura de 1,5 ms. Desta forma, as corridas cinéticas realizadas em DMSO foram acompanhadas a partir do terceiro ou quarto tempo de meia vida.

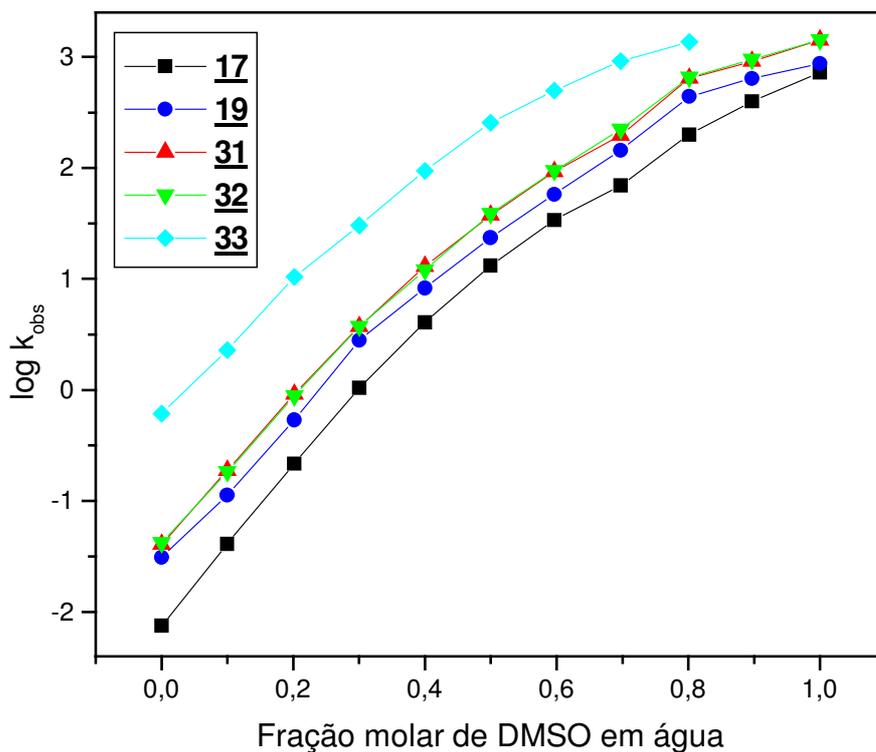
A dificuldade em se obter as constantes cinéticas dos compostos em DMSO levou à realização de experimentos das reações de ciclização dos compostos em diferentes misturas de DMSO e água.

O efeito da mistura DMSO e água sobre a ciclização intramolecular dos compostos **17**, **19** e **31-33** foi medido através de misturas com diferentes frações molares dos solventes. Os resultados são apresentados na Tabela 38.

**Tabela 38:** Constantes de velocidade da reação de ciclização dos compostos **17**, **19** e **31-33**, em frações molares de DMSO em água, NaOH 0,03 mol.L<sup>-1</sup>, a 25 °C.

Fração molar de DMSO em água	$k_{obs}, s^{-1}$				
	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>
0,099	$0,041 \pm 3,3 \times 10^{-4}$	$0,113 \pm 5,5 \times 10^{-4}$	$0,188 \pm 2,0 \times 10^{-4}$	$0,183 \pm 2,6 \times 10^{-4}$	$2,289 \pm 2,0 \times 10^{-2}$
0,202	$0,216 \pm 5,7 \times 10^{-5}$	$0,535 \pm 5,6 \times 10^{-2}$	$0,918 \pm 2,5 \times 10^{-3}$	$0,880 \pm 5,1 \times 10^{-4}$	$10,43 \pm 0,20$
0,300	$1,043 \pm 1,1 \times 10^{-3}$	$2,790 \pm 3,4 \times 10^{-2}$	$3,734 \pm 5,1 \times 10^{-2}$	$3,716 \pm 2,1 \times 10^{-3}$	$30,42 \pm 4,21$
0,399	$4,049 \pm 2,1 \times 10^{-2}$	$8,278 \pm 0,18$	$12,91 \pm 5,7 \times 10^{-3}$	$12,00 \pm 0,17$	$93,87 \pm 2,31$
0,499	$13,17 \pm 5,5 \times 10^{-2}$	$23,54 \pm 0,74$	$37,52 \pm 7,0 \times 10^{-2}$	$38,57 \pm 1,00$	$256,5 \pm 35,3$
0,596	$33,97 \pm 0,11$	$57,69 \pm 0,23$	$92,91 \pm 0,46$	$94,31 \pm 0,37$	$496,8 \pm 42,3$
0,697	$69,55 \pm 0,39$	$144,6 \pm 0,61$	$196,5 \pm 1,25$	$222,8 \pm 3,20$	$917,0 \pm 17,1$
0,801	$199,7 \pm 1,22$	$440,0 \pm 1,55$	$644,9 \pm 5,60$	$651,5 \pm 3,84$	$1366 \pm 15,3$
0,896	$398,2 \pm 2,40$	$635,37 \pm 2,33$	$911,7 \pm 17,41$	$945,4 \pm 4,6$	—

Pode-se observar uma pequena tendência de desaceleração no incremento das constantes cinéticas com o aumento da fração molar de DMSO. Tal fato mostra-se mais evidente para o composto **33**. A desaceleração do incremento das constantes de velocidade está de acordo com o mecanismo proposto para a ciclização dos 2-(2-bromoetoxi)fenóis. A tendência pode ser atribuída ao fato da solvatação do reagente por moléculas de água, via ligações de hidrogênio, diminuir com o aumento da concentração de DMSO. O gráfico do  $\log k_{obs}$  contra fração molar de DMSO em água, da reação de ciclização dos compostos **17**, **19** e **31-33** é apresentado na Figura 30.



**Figura 30:** Gráfico do  $\log k_{\text{obs}}$  contra fração molar de DMSO em água, da reação de ciclização dos compostos **17** (■), **19** (●), **31** (▲), **32** (▼) e **33** (◆).

Para melhorar a compreensão dos parâmetros de ativação, obtidos na ciclização intramolecular dos compostos **17**, **19** e **31-33**, iniciar-se-á a próxima sessão com os resultados de modelagem molecular.

### 5.3 Modelagem molecular

As geometrias das espécies intermediárias e transientes, devido a limitações técnicas, não são acessíveis aos atuais métodos experimentais. Por esta razão, os cálculos teóricos são a única ferramenta disponível para este tipo de caracterização. Para os sistemas propostos neste estudo, estão disponíveis alguns parâmetros energéticos experimentais, como a variação de entalpia da reação.

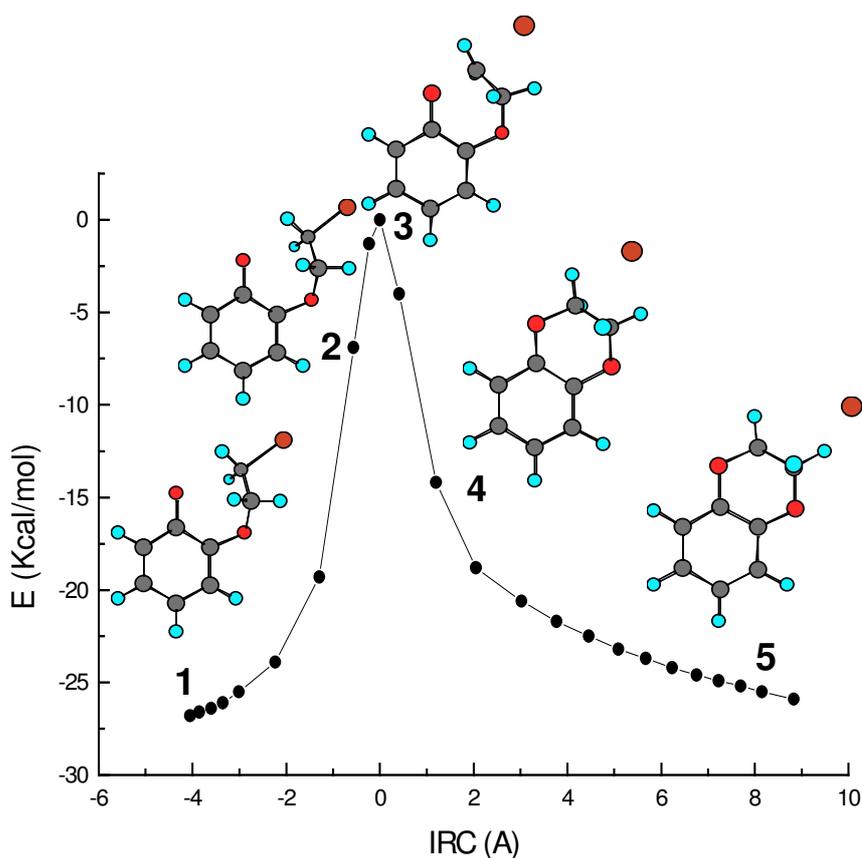
Para a obtenção dos resultados desejados na caracterização da coordenada de reação a seleção da metodologia está condicionada tanto pela natureza do sistema estudado quanto pelas limitações computacionais. O excessivo tempo computacional envolvido nos procedimentos de cálculos *ab initio* impossibilita sua aplicação em sistemas maiores e mais usuais da Química. Logo, a aplicação de métodos semi-empíricos é uma alternativa para esse tipo de estudo.

A possibilidade de minimizar energeticamente estruturas por cálculos mecânicos moleculares oferecida pelo programa CS Chem3D Pro para windows, versão 4,5, que inclui o programa MOPAC 97, desenvolvido pela Fujitsu, foi utilizada, diminuindo o tempo computacional do cálculo realizado pelo MOPAC 97, que se utiliza de cálculos mecânicos quânticos do tipo semi-empíricos para tal fim.

Por meio de cálculos computacionais alcançou-se mais evidências para esclarecer os resultados cinéticos obtidos, bem como, maior sustentação para o mecanismo proposto e efeitos estéreos observados na ciclização intramolecular dos compostos **17**, **19** e **31-33**.

Os cálculos computacionais foram realizados a fim de se obter as coordenadas de reação para as ciclizações estudadas. A título demonstrativo, a Figura 31 mostra o perfil de energia potencial pela coordenada de reação intrínseca (IRC)<sup>45-47</sup> do composto **17**, relativo ao

estado de transição proposto pelos cálculos, e apresenta estruturas geométricas extraídas da coordenada de reação. O composto **17**, em sua forma desprotonada, tem seu menor calor de formação observado para a estrutura 1. À medida que o oxigênio vai se aproximando do carbono ligado ao bromo, estrutura 2, o calor de formação aumenta, e observa-se que o carbono vai adquirindo uma conformação  $sp^2$ , típica de reações de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ). A estrutura 3, de maior calor de formação, corresponde ao estado de transição, sendo coerente com a estrutura proposta pelos estudos cinéticos. Na estrutura 4, o calor de formação diminui de acordo com a saída do bromo, chegando à estrutura 5, na qual o carbono centro da reação volta a adquirir uma conformação  $sp^3$ .



**Figura 31:** Perfil da energia potencial ao longo da coordenada de reação do composto **17**, usando as energias e distâncias calculadas.

O gráfico indica um estado de transição tardio, no qual, a geometria é parecida com a dos produtos ciclizados.

Os cálculos fornecem valores de energias de ativação para as reações de ciclização dos compostos **17**, **19** e **31-33**, 2-(2-cloroetoxi)fenol e 2-(2-cloroetoxi)-3-metilfenol, que estão apresentadas na Tabela 39.

**Tabela 39:** Energia de ativação da reação de ciclização dos compostos **17**, **19** e **31-33** e 2-(2-cloroetoxi)fenol e 2-(2-cloroetoxi)-3-metilfenol, calculada pelo MOPAC 97.

Reagente <sup>a</sup>	Ea (kJ.mol <sup>-1</sup> )	
	Resultado Exerimental	Resultado do MOPAC 97 <sup>b</sup> (AM1)
<b>17</b>	85,85	112,25
2-(2-cloroetoxi)fenol		99,22
<b>19</b>	85,93	111,12
2-(2-cloroetoxi)-3-metilfenol		98,97
<b>31</b>	86,64	111,66
<b>32</b>	86,64	111,49
<b>33</b>	81,87	110,62

a) Forma desprotonada; b) Fator de correção do programa  $\pm 6,3$  kJ.mol<sup>-1</sup>.

As energias de ativação resultantes dos cálculos computacionais estão longe de serem comparáveis às obtidas experimentalmente. Os cálculos foram realizados considerando as moléculas no vácuo. Porém, a tendência de pouca variação para essas energias de ativação experimentais é confirmada também pelos cálculos, principalmente para o Hamiltoniano AM1.

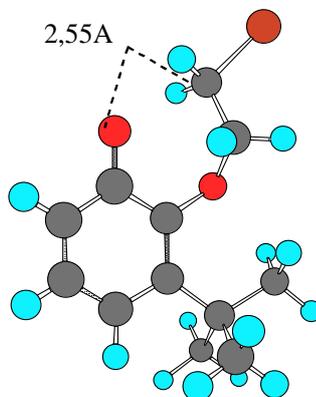
O efeito estéreo que poderia ser relevante para um estudo da molécula como modelo mimético não ficou evidenciado com a mudança do grupo na posição *orto* à cadeia alifática de hidrogênio para metil, isopropil, sec-butil e terc-butil, confirmando os resultados experimentais.

Os cálculos computacionais realizados para os compostos 2-(2-cloroetoxi)fenol e 2-(2-cloroetoxi)-3-metilfenol, demonstraram melhor aproximação entre os valores de energia de ativação, mostrando que, o átomo de bromo faz grande diferença no método AM1.

De acordo com a teoria do controle estereopopulacional,<sup>17</sup> o composto **2** tem um aumento da velocidade de 1,6 vezes quando possui um grupo metila na posição *orto* à cadeia alifática. Fazendo-se a mesma comparação com os compostos **17** e **19** encontrou-se um aumento de velocidade de 3,3 vezes. Os resultados cinéticos obtidos estão de acordo com a teoria do controle estereopopulacional e confirmam um pequeno aumento na velocidade, com a introdução de um grupo metila *orto* à cadeia alifática, confirmando a pequena contribuição devida à restrição conformacional. A variação do grupo metila para os grupos isopropil, sec-butil e terc-butil não causou efeito pronunciado sobre a velocidade de ciclização.

A teoria do direcionamento de orbitais pode ser questionada pelas ciclizações apresentadas, devido ao aumento de velocidade da ciclização com a temperatura; esta teoria tem melhor justificativa nas comparações com reações intermoleculares.

Analisando os resultados, em termos de teoria espaço-temporal, registrou-se para o composto **33**, em sua forma desprotonada, menor calor de formação para a Estrutura 6, que indica uma distância de 2,55Å entre o oxigênio e o carbono, ou seja, uma distância menor que a soma dos raios de van der Waals (3,22Å) dos grupos que participam da reação. Não se observou, porém, constantes cinéticas com valores elevados; embora, conforme Menger,<sup>19-21</sup> a estrutura mais estável tenha uma distância crítica, sugere-se que a possibilidade de livre rotação da cadeia alifática diminua a quantidade deste confômero.



**Estrutura 6**

## 6 Conclusões

Foram sintetizados os compostos **16-38**, sendo que os compostos **19**, **31-33** e seus intermediários sintéticos **25-30**, bem como os compostos cíclicos **35** e **36** são inéditos. Os compostos da série 2-(2-bromoetoxi)fenóis **17**, **19** e **31-33** foram preparados a partir do catecol, 3-metilcatecol e 2-alquilfenóis, hidroxilados via técnica de orto-litiação, respectivamente, através da alquilação com 1,2-dibromoetano e sucessivas proteções e desproteções das hidroxilas, sendo caracterizados por espectroscopia de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  e massa.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **19** e **31-33** apresentam multipletos para os hidrogênios dos metilenos ligados ao oxigênio e ao bromo. Isto indica que os hidrogênios estão em ambientes químicos diferentes e evidencia um efeito estéreo causado pela introdução dos grupos alquílicos na mobilidade da cadeia lateral.

A ciclização intramolecular foi favorecida pela presença dos grupos alquílicos, sendo tanto mais rápida quanto maior o volume do grupo alquílico. A constante de velocidade de ciclização do composto **33** teve um incremento de 42,6 vezes comparada à do composto **17**. O aumento das constantes cinéticas devido ao efeito estéreo causado pelos grupos alquílicos proporciona maiores molaridades efetivas para as reações de ciclização.

O incremento de 42,6 vezes com a introdução de um grupo terc-butil na posição vizinha à cadeia alifática é insignificante se comparado ao incremento de  $2,1 \times 10^6$  vezes causado pela introdução de grupos metilas na cadeia alifática do composto mesilato de 3-(o-hidroxifenil)-1-propila, **2**. O efeito estéreo causado pelo grupo terc-butil no composto **33** não é eficiente para produzir um congelamento conformacional da cadeia lateral no rotâmero mais produtivo para a reação.

Os parâmetros de ativação obtidos para a reação de ciclização dos compostos **18**, **21** e **34-36** mostram pequena variação no  $\Delta H^\ddagger$  (79,19 para 83,97 kJ.mol<sup>-1</sup>) e, o aumento de velocidade deve-se principalmente ao termo  $\Delta S^\ddagger$ , resultado oposto ao observado na ciclização dos mesilato de 3-(o-hidroxifenil)-1-propila, reportados por Cohen e Borchardt, em que o termo principal foi o  $\Delta H^\ddagger$ . A entropia de ativação aumentou com o aumento do tamanho do grupo alquílico, sendo +12,36 J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> para **17** e +31,42 J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> para **33**.

A ciclização apresentou melhores resultados em DMSO, sendo desfavorecida em solventes polares próticos, resultado esperado para o efeito do solvente, pois aponta reagentes com carga e a formação de um estado de transição com dispersão da carga do reagente.

Os resultados cinéticos e os estudos de modelagem molecular sugerem um estado de transição típico de uma substituição nucleofílica intramolecular e uma tendência de pouca variação nas energias de ativação, com a mudança do hidrogênio orto à cadeia alifática por grupos alquílicos.

## 7 Referências bibliográficas

1. KIRBY, A. J., Enzyme Mechanisms, Models, and Mimics. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, n. 35, p. 707-724, 1996.
2. SOARES, T. A.; LINS, R. D.; Ribozimas: Nem Toda Enzima é uma Proteína. *Química Nova*. v. 18, n. 4, p. 375-378, 1995.
3. BRUICE, T. C.; A View at the Millennium: the Efficiency of Enzymatic Catalysis. *Acc. Chem. Res.* v. 35, n. 3, p. 139-147, 2002.
4. BRUICE, T. C.; BENKOVIC, S. J.; Chemical Basis for Enzyme Catalysis. *Biochemistry*. v. 39, n. 21, p. 6267-6274, 2000.
5. SORIANO, A.; SILLA, E.; TUÑÓN, I.; Internal Rotation of 1,2-Dichloroethane in Haloalkane Desalogenase. A Test Case for Analyzing Electrostatic Effects in Enzymes. *J. Phys. Chem. B*. v. 107, n. 25, p. 6234-6238, 2003.
6. VERSCHUEREN, K. H. G.; FRANKEN, S. M.; ROZEBOOM, H. J.; KALK, K. H.; DIJKSTRA, B. W.; Refined X-ray Structures of Haloalkane Dehalogenase at pH 6,2 and pH 8,2 and Implications for the Reaction Mechanism. *J. Mol. Biol.* v. 232, p. 856-872, 1993.
7. PAULING, L.; Nature of Forces Between Large Molecules of Biological Interest. *Nature*. v. 161, n. 4097, p. 707-709, 1948.
8. HOUK, K. N.; TUCKER, J. A.; DORIGO, A. E.; Quantitative Modeling of Proximity Effects on Organic Reactivity. *Acc. Chem. Rev.* v. 23, p. 107-113, 1990.
9. DeCONTI, R.; RODRIGUES, J. A. R.; MORAN, P. J. S.; Biocatálise: Avanços Recentes. *Química Nova*. v. 24, n. 5, p. 672-675, 2001.

10. FRANKEN, S. M.; ROZEBOOM, H. J.; KALK, K.H.; DIJKSTRA, B. W.; Crystal Structure of Haloalkane Dehalogenase: An Enzyme to Detoxify Halogenated Alkanes. *EMBO J.* v. 10, n. 6, p. 1297-1302, 1991.
11. BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSIG, H.; SHINDYALOV, I. N.; BOURNE, P. E., The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, v. 28, p. 235-242, 2000.
12. VERSCHUEREN, K. H. G.; SELJÉE, F.; ROZEBOOM, H. J.; KALK, K. H.; DIJKSTRA, B. W.; Crystallographic Analysis Of The Catalytic Mechanism Of Haloalkane Dehalogenase. *Nature*. v. 363, p. 693-698, 1993.
13. GANDOUR, R. D.; *Transition States of Biochemical Processes*, New York: Plenum Press, p. 529-552, 1978.
14. MENGER, F. M.; On the Source of Intramolecular and Enzymatic Reactivity. *Acc. Chem. Res.* v. 18, p. 128-134, 1985.
15. KIRBY, A. J.; Effective Molarities for Intramolecular Reactions. *Adv. Phys. Org. Chem.*, n. 17, p. 183-278, 1980.
16. STORM, D. R.; KOSHLAND Jr, D. E.; An Indication of the Magnitude of Orientation Factors in Esterification. *J. Am. Chem. Soc.* v. 94, n. 16, p. 5805-5814, 1972.
17. STORM, D. R.; KOSHLAND Jr, D. E.; Effect of Small Changes in Orientation on Reaction Rate. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, n. 16, p. 5815-5825, 1972.
18. DAFFORN, A.; KOSHLAND Jr., D. E., Theoretical Aspects of Orbital Steering. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 68, n. 10, p. 2463-2467, 1971.
19. BRUICE, T. C.; BROWN, A.; HARRIS, D.O., On the Concept of Orbital Steering in Catalytic Reactions. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 68, n. 3, p. 658-661, 1971.

20. GESSER, J. C., *Reação de Hidrólise Intramolecular de Ácidos N,N-dialquilnaftalâmicos: Um Modelo não Mimético de Catálise Enzimática*, Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, 1997.
21. MILSTIEN, S.; COHEN, L. A., Stereopopulation Control. I. Rate Enhancement in the Lactonizations of o-Hydroxyhydrocinnamic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* v. 94, n. 26, p. 9158-9165, 1972.
22. DANFORTH, C.; NICHOLSON, A. W.; JAMES, J. C.; LOUDON, G. M., Steric Acceleration of Lactonization Reactions: An Analysis of "Stereopopulation Control". *J. Am. Chem. Soc.* v. 98, n. 14, p. 4275-4281, 1976.
23. WINANS, R. E.; WILCOX Jr, C. F., Comparison of Stereopopulation Control with Conventional Steric Effects in Lactonization of Hydrocoumarinic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* v. 98, n. 14, p. 4281-4285, 1976.
24. BORCHARDT, R. T.; COHEN, L. A., Stereopopulation Control. II. Rate Enhancement in Intramolecular Nucleophilic Displacement. *J. Am. Chem. Soc.* v. 94, n. 26, p. 9166-9174, 1972.
25. HILLERY, P. S.; COHEN, L. A., Stereopopulation Control. 8. Rate and Equilibrium Enhancement in the Formation of Homophthalic Anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.* v.105, n.9, p. 2760-2770, 1983.
26. MENGER, F. M.; VENKATARAM, U. V., Proximity as a Component of Organic Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* v. 107, n. 16, p. 4706-4709, 1985.
27. MENGER, F. M. *Tetrahedron*. v. 39, p. 1013, 1983.
28. SHERROD, M. J.; MENGER, F. M., "Delivery-control" in Organic Reactivity. *Tetrahedron Letters*, v. 31, n. 4, p. 459-462, 1990.

29. MARTENDAL, A., *Ciclização Intramolecular de 2-( $\omega$ -Bromoalquilo)anilinas*, Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, 1999.
30. LIGHTSTONE, F. C.; BRUICE, T. C., Separation of Ground State and Transition State Effects in Intramolecular and Enzymatic Reactions. 2. A Theoretical Study of the Formation of Transition State in Cyclic Anhydride Formation. *J. Am. Chem. Soc.* v. 119, n. 39, p. 9103-9113, 1997.
31. LIGHTSTONE, F. C.; BRUICE, T. C., Ground State Conformations and Entropic and Enthalpic Factors in the Efficiency of Intramolecular and Enzymatic Reactions. 1. Cyclic Anhydride Formation by Substituted Glutarates, Succinate, and 3,6-Endoxo- $\Delta^4$ -tetrahydrophthalate Monophenyl Esters. *J. Am. Chem. Soc.* v. 118, n. 11, p. 2595-2605, 1996.
32. SAUNDERS, M., Stochastic Exploration of Molecular Mechanics Energy Surfaces. Hunting for the Global Minimum. *J. Am. Chem. Soc.* v. 109, n. 10, p. 3150-3152, 1987.
33. SAUNDERS, M., Stochastic Search for the Conformations of Bicyclic Hydrocarbons. *J. Comput. Chem.* v. 10, p. 203-208, 1989.
34. BRUICE, T. C.; LIGHTSTONE, F. C. Ground State and Transition State Contributions to the Rates of Intramolecular and Enzymatic Reactions. *Acc. Chem. Res.*, v. 32, n. 2, p. 127-136, 1999.
35. ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L., Ring Closure Reactions of Bifunctional Chain Molecules. *Acc. Chem. Res.*, v. 14, p. 95-102, 1981.
36. LIGHTSTONE, F. C.; BRUICE, T. C., Enthalpy and Entropy in Ring Closure Reactions. *Bioorg. Chem.* v. 26, p. 193-199, 1998.

37. CAPON, B.; MCMANUS, S. P., *Neighboring Group Participaion*, v.1, Plenum Press, New York, p. 43, 1976.
38. ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-Closure Reactions. II.<sup>1</sup> Kinetics of Six- to Ten-Membered Ring Formation from o- $\omega$ -Bromoalkoxyphenoxides. *J. Am. Chem. Soc.* v. 96, n. 5, p. 1422-1427, 1974.
39. ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-Closure Reactions. 9.<sup>1</sup> Kinetics of Ring Formation from o- $\omega$ -Bromoalkyl Phenoxides in the Range of 11- to 24-Membered Rings. A Comparison with Related Cyclization Series<sup>2</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* v. 99, n. 19, p. 6308-6312, 1977.
40. CORT, A. D.; MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-Closure Reactions. 21.<sup>1</sup> Intramolecular  $\beta$ -Elimination Competing with Ring Formation from o-( $\omega$ -Bromoalkoxy)phenoxides over a Wide Range of Ring Sizes. *J. Org. Chem.* v. 48, n. 22, p. 3979-3982, 1983.
41. ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-Closure Reactions. V.<sup>1</sup> Kinetics of Five- to Ten-Membered Ring Formation from o- $\omega$ -Bromoalkylphenoxides. The Influence of the O-Heteroatom. *J. Am. Chem. Soc.* v. 97, n. 17, p. 4960-4966, 1975.
42. MARCH, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, New York, p. 358, 1992.
43. CERICHELLI, G.; SAVELLI, G.; BUNTON, C. A. et al, Solvent and Micellar Effects upon the Cyclisation of o-3-Halopropyloxyphenoxide Ions. *J. Chem. Soc., Perkin II*, v. 8, p. 1081-1085, 1989.
44. CORT, A. D.; ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-Closure Reactions. Part 15.<sup>1</sup> Solvent Effects on Cyclic Aralkyl Ether Formation by intramolecular Williamson Synthesis. *J. Chem. Soc., Perkin II*, v. 12, p. 1774-1777, 1980.

45. CERICHELLI, G.; LUCHETTI, L.; BUNTON, C. A. et al, Catalyzed Cyclization of 2-((3-Halopropyl)oxy)phenoxide Ions in Zwitterionic and Nonionic Micelles. *Langmuir*, v. 12, n. 10, p. 2348-2352, 1996.
46. MAEDER, M.; ZUBERBÜHLER, A. D., Nonlinear Least-Squares Fitting of Multivariate Absorption Data. *Anal Chem*. v. 32, n. 20, p. 2220-2224, 1990.
47. HENRY, E. R.; HOFRICHTER, J., Singular Value Decomposition: Application to Analysis of Experimental Data. *Method Enzymol*. v. 210, p. 129-192, 1992.
48. STEWART, J. J. P., Optimization of Parameters for Semiempirical Methods I. Method. *J. Comp. Chem*. v. 10, p. 209-220, 1987.
49. BAKER, J., An Algorithm for the Location of Transition-State. *J. Comp. Chem*. v. 7, n. 4, p. 385-395, 1986.
50. WEINER, P. K., Ph. D. Dissertation, The University of Texas at Austin, Austin, Texas, 1975.
51. YUNES, S. F., *Hidrólise de Monoalquil Ésteres do Ácido 1,8-Naftálico. Estudo do Mecanismo de Reação por Métodos Experimentais e Métodos Teóricos com Cálculos Semi-empíricos*, Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, 1997.
52. SCHMIDHAMMER, H.; BROSSI, A., Synthesis of (-)-1-hydroxy-n-methylmorphinan-6-one and its o-methyl ether from (-)-4-hydroxy-n-formylmorphinan-6-one. *J. Org. Chem*. v. 48, n. 9, p. 1469-1471, 1983.
53. BÜCHI, G.; WEINREB, S. M., Total syntheses of aflatoxins-M1 and G1 and an improved synthesis of aflatoxin-B1. *J. Am. Chem. Soc*. v. 93, n. 3, p. 746-&, 1971.

54. MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-Closure Reactions. 8.<sup>1</sup> Synthesis and Ultraviolet Spectra of Macrocyclic Aromatic Ethers. *J. Org. Chem.* v. 42, n. 17, p. 2840-2843, 1977.
55. CHOO, J.; YOO, S.; MOON, S.; KWON, Y.; CHUNG, H., Vibrational Spectroscopy and Conformational Studies of 1,4-Benzodioxan: ab initio and Density Functional Calculations. *Vibrational Spectroscopy.* v. 17, p. 173-182, 1998.
56. VAN HEERDEN, F. R.; VAN ZYL, J. J.; RALL, G. J. H.; BRANDT, E. V.; ROUX, D. G., Phase-Transfer Catalysis: A General Method of Methoxymethylation of the Hydroxyl Function. *Tetrahedron Lett.* v. 7, p. 661-662, 1978.
57. KELLY, T. R.; JAGOE, C. T.; LI, Q., Synthesis of (+/-)-Cervinomycin-A1 and (+/-)-Cervinomycin-A2. *J. Am. Chem. Soc.* v. 111, n. 12, p. 4522-4524, 1989.
58. YARDLEY, J. P.; FLETCHER 3<sup>rd</sup>, H., Introduction of the Methoxymethyl Ether Protecting Group. *Synthesis-Stuttgart.* v. 4, p. 244-244, 1976.
59. ARCHER, A. W.; CLARET, P. A.; HAYMAN, D. F., Conformations of 3,4-Dihydro-2H-1,5-Benzodioxepin, and its Derivatives as Determined From Their Ultraviolet Absorption Spectra. *J. Chem. Soc. B.* v. 6, p. 1231-&, 1971.
60. SNIECKUS, V., Directed Ortho Metalation. Tertiary Amide and O-Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics. *Chem. Rev.* v. 90, n. 6, p. 879-933, 1990.
61. SNIECKUS, V., Combined Directed ortho Metalation-Cross Coupling Strategies. Design for Natural Product Synthesis. *Pure & Appl. Chem.* v. 66, n. 10/11, p. 2155-2158, 1994.
62. GUILLAUMET, G.; HRETANI, M.; COUDERT, G., Lithiation of 6-Methoxy 1,4-Benzodioxan: Functionalization at the 5-Position. *Tetrahedron Lett.* v. 29, n. 4, p. 475-476, 1988.

63. SIBI, M. P.; SNIIECKUS, V., The Directed Ortho Lithiation of *O*-Aryl Carbamates. An Anionic Equivalent of the Fries Rearrangement. *J. Org. Chem.* v. 48, n. 11, p. 1935-1937, 1983.
64. POSNER, G. H.; CANELLA, K. A., Phenoxide-Directed Ortho Lithiation. *J. Am. Chem. Soc.* v. 107, n. 8, p. 2571-2573, 1985.
65. NERDINGER, S.; KENDALL, C.; MARCHHART, R. et al, Directed *ortho* Metalation and Suzuki-Miyaura cross-coupling connections: regiospecific synthesis of all isomeric chlorodihydroxybiphenyls for microbial degradation studies of PCBs. *Chem. Commun.* p. 2259-2260, 1999.
66. AINLEY, A. D.; CHALLENGER, F., Studies of the Boron-Carbon Linkage. Part I. The Oxidation and Nitration of Phenylboric Acid. *J. Chem. Soc.* p. 2171-2180, 1930.
67. PARKER, K. A.; KOZISKI, K. A., Directed Hydroxylation of Aromatics. *J. Org. Chem.* v. 52, n. 4, p. 674-676, 1987.
68. HARUTA, A. M.; SATOH, J. Y., The Reaction of Alkylcyclohexanones with Copper (II) Bromide and 1,2-Glycols. *Chemistry Letters*, p. 473-476, 1980.
69. NARASIMHAN, N. S.; MALI, R. S., Syntheses of Heterocyclic-Compounds Involving Aromatic Lithiation Reactions in the Key Step. *Synthesis-Stuttgart*, v. 12, p. 957-986, 1983.
70. MILLS, R. J.; TAYLOR, N. J.; SNIIECKUS, V., Directed Ortho Metalation of *N,N*-Diethylbenzamides. Silicon Protection of Ortho Site and the *o*-Methyl Group. *J. Org. Chem.* v. 54, n.18, p. 4372-4385, 1989.
71. MAYRARGUE, J.; ESSAMKAOUI, M.; MOSKOWITZ, H., An Unexpected Difficulty in the use of MEM as a Protective Group for Phenolic Hydroxyl. *Tetrahedron Lett.*, v. 30, n. 49, p. 6867-6868, 1989.

72. RALL, G. J. H.; OBERHOLZER, M. E.; FERREIRA, D.; ROUX, D. G., Crown ethers – application in synthesis of chalcones. *Tetrahedron Lett.* v. 13, p. 1033-1036, 1976.
73. STEFINOVIC, M.; SNIECKUS, V., Connecting Directed Ortho Metalation and Olefin Metathesis Strategies. Benzene-Fused Multiring-Sized Oxygen Heterocycles. First Syntheses of Radulanin A and Helianane. *J. Org. Chem.* v. 63, n. 9, p. 2808-2809, 1998.
74. GRANT, H. N.; PRELOG, V.; SNEEDEN, R. P. A., Synthese eines 1-oxa-phenalen-derivates mit dem chromophoren system des biflorins. *Helv. Chim. Acta.* v. 46, n. 1, p. 415-&, 1963.
75. ALBUQUERQUE, L.; GONÇALVES, R., *Cinética Química*, Escolar Editora, Lisboa, p. 35-37, 1986.
76. CAREY, F. A.; SUNDBER, R. J., *Advanced Organic Chemistry: Structure and Mechanisms*, 2<sup>nd</sup> ed., Plenum Press, New York, p. 177, 1984.
77. HINE, J., *Physical Organic Chemistry: International Student Edition*, 2<sup>nd</sup> ed., McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, p. 286-287, 1962.