



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**ESTUDO DA INFLUÊNCIA DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO  
INTRAMOLECULARES NO REARRANJO DE CLAISEN**

**Valquíria Barbosa Nantes Ferreira**

**FLORIANÓPOLIS**

**2008**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

## **ESTUDO DA INFLUÊNCIA DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO INTRAMOLECULARES NO REARRANJO DE CLAISEN**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química (área de concentração: Química Orgânica) da Universidade Federal de Santa Catarina, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Química.

Aluno: **Valquíria Barbosa Nantes Ferreira**

Orientador: **Faruk Nome**

**FLORIANÓPOLIS**

**2008**

Ferreira, Valquíria Barbosa Nantes

**Estudo da Influência das Ligações de Hidrogênio Intramoleculares no Rearranjo de Claisen** / Valquíria Barbosa Nantes Ferreira - Florianópolis, 2008.

106f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química.

Título em inglês: Study of the Influence of Intramolecular Hydrogens Bonds in Claisen Rearrangement.

1. ligações de hidrogênio intramoleculares. 2. rearranjo de Claisen. 3. *Corismato mutase*. 4. derivados do ácido salicílico.

Valquíria Barbosa Nantes Ferreira

**ESTUDO DA INFLUÊNCIA DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO NO REARRANJO  
DE CLAISEN**

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, 27 de Junho de 2004

---

Prof. Dr. Ademir Neves  
Coordenador do Programa

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Doutor Faruk Nome  
Orientador

---

Prof. Dr. Omar A. El Seoud  
(IQ-USP)

---

Prf. Dr. Lavinel G. Ionescu

---

Prof. Dr. Luiz Dias Probst  
(Depto. Química – UFSC)

---

Profa. Dra Inês Maria Costa Brighente  
(Depto. Química – UFSC)

---

Prof. Dr. Bruno Szpoganicz  
(Depto. Química – UFSC)

*Dedico este trabalho a meus pais, Valdir e Maria Helena, meus irmãos, César e Marcos, a todos meus tios, primos e amigos, que acreditaram e incentivaram a busca e conquista deste sonho.*

## AGRADECIMENTOS

À UFSC e ao Departamento de Química pela oportunidade de passar por esta experiência de vida.

Ao meu orientador, professor Faruk Nome pela paciência, por acreditar em mim e não desistir do meu trabalho.

À professora Haidi Fiedler pelo incentivo e dicas preciosas.

A todos os professores que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento desta pesquisa.

A todos os colegas de laboratório (203 e 210) que sempre prontamente se dispuseram em me auxiliar no manejo dos aparelhos, pelas dicas de síntese, cinética e pelas boas discussões sobre os mais variados assuntos, sentirei saudade.

Aos maravilhosos amigos que fiz durante esta caminhada, principalmente à Gizelle Bedendo (Gi), Tatiane Maranhão (Tati), Vânia Lima (Vani), Aloísio de Souza (Didio) e Marcia Fernandes. Por todo seu apoio emocional, intelectual e até mesmo financeiro, que nunca me abandonaram durante as crises e se divertiram comigo em nossas famosas roubadas. Fica na figura deles representados todos os outros amigos que conquistei durante este tempo.

Aos meus pais, que deixei por último por serem mais importantes. Eles, que sempre acreditaram ser essencial investir na minha educação e que muitas vezes deixaram de lado sua vontade em função da minha necessidade. Amo vocês.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b> .....	iv
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vi
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	vii
<b>RESUMO</b> .....	viii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 METABOLISMO .....	3
1.2 ENZIMAS.....	8
1.2.1 Mecanismo .....	9
1.2.2 Catálise.....	13
1.3 MODELOS ENZIMÁTICOS .....	16
1.4 REAÇÕES INTRAMOLECULARES .....	17
1.4.1 Catálise Intramolecular Por Transferência de Prótons .....	21
1.5 REARRANJO SIGMATRÓPICO E REARRANJO DE CLAISEN.....	23
1.5.1 Estrutura de Transição .....	27
1.5.2 Efeito do Solvente .....	29
1.5.3 Efeito do Substituinte.....	32
1.5.4 Efeito de Catalisadores .....	34
1.5.5 Efeito da Irradiação de Microondas.....	35
1.5.6 Outros Rearranjos .....	36
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	37
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	38
3.1 SÍNTESES.....	38
3.2 DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA.....	48
3.3 TITULAÇÕES POTENCIOMÉTRICAS.....	51
3.4 MEDIDAS CINÉTICAS .....	52
<b>4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	54
4.1 DETERMINAÇÃO DOS pK <sub>a</sub> s .....	54
4.2 DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES OBSERVADAS DE PRIMEIRA ORDEM ....	58
4.2.1 4-aliloxi-benzofuran-3-il-metóxi-metanol (4AlilBnzCarboMt) .....	61
4.2.2 Compostos derivados do Ácido Salicílico.....	66
4.2.3 O ácido 1-alilóxinaftaleno-2-carboxílico.....	67
4.3 AJUSTE DOS DADOS EXPERIMENTAIS .....	69
4.3.1 4-aliloxi-benzofuran-3-il-metóxi-metanol (4AlilBnzCarboMt) .....	70
4.3.2 Compostos derivados do Ácido Salicílico.....	72
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	76
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	77
<b>7 ANEXOS</b> .....	82

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Ciclo biossintético dos metabólitos secundários .....	4
FIGURA 2 - Origem biossintética dos aminoácidos aromáticos triptofano, tirosina e fenilalanina .....	5
FIGURA 3 - Sítio ativo da corismato mutase extraída da <i>E. coli</i> (Clardy) .....	7
FIGURA 4 - Ligações peptídicas .....	9
FIGURA 5 - Mecanismo de reação enzimática; .....	10
FIGURA 6 - Modelo chave-fechadura de Emil Fisher .....	12
FIGURA 7 - Modelo do encaixe induzido .....	12
FIGURA 8 - Modelos de reação enzimática, reação intramolecular e reação intermolecular. ....	18
FIGURA 9 - Geometria do estado de transição para o Rearranjo de Claisen.....	27
FIGURA 10 -Estados de transição sugeridos para o rearranjo de claisen .....	28
FIGURA 11 -Diagrama de More O'Ferral-Jencks para o estado de transição do rearranjo de Claisen em éteres alifáticos .....	29
FIGURA 12 -Efeito dos grupos substituintes CN, CF <sub>3</sub> e OCH <sub>3</sub> na velocidade de rearranjo em relação ao éter alil vinílico .....	33
FIGURA 13 -Diferentes estados de transição sugeridos para o rearranjo de Claisen.....	34
FIGURA 14 -Etapas seguidas pelas rotas sintéticas dos derivados do ácido salicílico. ....	39
FIGURA 15 -Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 4-aliloxi-benzofuran-3-il-metóxi-metanol em CD <sub>3</sub> CN a 300 MHz. ....	40
FIGURA 16 -Espectro de RMN <sup>1</sup> H (em CD <sub>3</sub> CN a 300 MHz) e de massas do composto ácido 2-alilóxi-benzóico .....	41
FIGURA 17 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> CN, 400 MHz) e de massas do ácido 2-alilóxi-5-clorobenzóico .....	43
FIGURA 18 -Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> CN, 400 MHz) e de massas do ácido 2-alilóxi-5-nitrobenzóico .....	44
FIGURA 19 -Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> CN, 400 MHz) e de massas do ácido 2-alilóxi-5-metoxibenzóico .....	46
FIGURA 20 -Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> CN, 400 MHz) e de massas do ácido 1-alilóxinaftaleno-2-carboxílico. ....	47
FIGURA 21- Curva de titulação potenciométrica, onde Ca-Cb é a diferença entre a concentração dos ácidos 2AlilBnz, 2Alil5ClBnz, A2Alil5MeOBnz, 2Alil5NitroBnz, AS e a concentração da base KOH .....	54
FIGURA 22- Gráficos de distribuição de espécies A2AlilBnz, A2Alil5ClBnz, A2Alil5MeOBnz e A2Alil5NitroBnz.....	55

FIGURA 23- Gráfico da relação de $pK_{aH} - pK_a$ versus $\sigma_m$ .....	57
FIGURA 24- Sistema de aquecimento da reação de rearranjo.....	59
FIGURA 25- Espectros de UV-Vis do ácido A2AlilBnz em pH 4,5.....	60
FIGURA 26- Espectro de UV-Vis da reação de rearranjo do composto 4ABMM em pH 4,5 no tempo de 28 h (1680 s) a 100°C.....	61
FIGURA 27- Espectro de UV-Vis da reação de rearranjo do composto 4ABMM.....	62
FIGURA 28- Espectro de RMN $^1H$ (300mhz, $CD_3Cl$ ) e espectro de massas do produto da reação no tempo de 72 horas em 0,01 M de NaOH, (m/z 232).....	63
FIGURA 29- Espectro de RMN $^1H$ (300mhz, $CD_3Cl$ ).....	64
FIGURA 30- Espectro de massas do produto da reação em meio ácido (m/z 218).....	65
FIGURA 31- Espectros no UV-Vis da reação do composto A1AlilNaf, tempo de reação de 45 min, 70°C e força iônica de 1,0 mol $dm^{-3}$ KCl.....	67
FIGURA 32- Constantes de velocidade observadas em função do pH para a reação do composto A1AlilNaft, a 70°C e força iônica 1,0 M (KCl).....	68
FIGURA 33- Perfil de pH para a reação de rearranjo do 4ABMM, á 70°C e força iônica de 1,0 mol. $dm^{-3}$ de KCl.....	71
FIGURA 34- Perfil de pH para o rearranjo de Claisen dos derivados do ácido salicílico A2AlilBnz, A2Alil5ClBnz, A2Alil5MeOBnz e A2Alil5NitroBnz, determinados a 100°C e força iônica 1,0 mol $dm^{-3}$ (KCl). ....	73
FIGURA 35- Gráfico de $\log k_{obs}$ versus $\sigma_p$ . ....	75

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Efeito do solvente na velocidade de reação do rearranjo de éteres p-X- fenil alílicos .....	30
TABELA 2 - Constantes de velocidade relativa para o rearranjo de claisen em um derivado solúvel de éteres Alil vinílicos em vários solventes.....	31
TABELA 3 - Constantes de velocidade para éteres p-x-fenil alílicos a 181°C .....	32
TABELA 4 - Efeito da irradiação de microondas no rearranjo de Claisen.....	35
TABELA 5 - Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento da estrutura A2Alil5ClBnz .....	49
TABELA 6 - Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento da estrutura A2Alil5NitroBnz.....	50
TABELA 7- Valores de pK <sub>a</sub> s determinados por titulação potenciométrica.....	56
TABELA 8- Valores de k <sub>obs</sub> e pH para a reação de rearranjo do 4ABMM .....	70
TABELA 9- Valores de k <sub>AH</sub> , k <sub>B</sub> , e pK <sub>a</sub> obtidos do ajuste da curva k <sub>obs</sub> em função do pH para a reação de 4ABMM .....	71
TABELA 10- Valores de k <sub>obs</sub> e pH para os perfis de pH do rearranjo de Claisen para os ácidos 2AlilBnz, 2Alil5ClBnz, A2Alil5MeOBnz e A2Alil5NitroBnz.....	72
TABELA 11- Valores de k <sub>AH</sub> , k <sub>B</sub> e pK <sub>a</sub> para os compostos ajustados na Figura 34.....	74
TABELA 12- Valores ajustados de pK <sub>a</sub> s, de $\sigma_m$ , $\sigma_p$ e logk <sub>AH</sub> pH 3,0 dos derivados do Ácido Salicílico .....	74

**LISTA DE ABREVIATURAS**

Acetil-Coa	Acetil-coenzima A
A1AlilNaft	Ácido 1-alilóxinaftóico
A2AlilBnz	Ácido 2-aliloxibenzóico
A2Alil5ClBnz	Ácido 2-alilóxi-5-clorobenzóico
A2Alil5MeOBnz	Ácido 2-alilóxi-5-metoxibenzóico
A2Alil5NitroBnz	Ácido 2-alilóxi-5-nitrobenzóico
4AlilBnzCarboMt	4-aliloxi-benzofuran-3-il-carboximetil ester
AS	Ácido salicílico
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DDT	1,1-bis(p-clorofenil)-2,2,2-tricloroetano
2,4-D	Ácido 2,4-diclorofenóxiacético
2,4,5-T	Ácido 2,4,5-triclorofenóxiacético
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ME	Molaridade Efetiva
MEMO	Metoxietoximetil
PF	Ponto de Fusão
QM/MM	Quantum Mechanical/Molecular Mechanical

## RESUMO

Com o aumento da produção de alimentos aumentou também o uso de pesticidas. As funções dos pesticidas na agricultura incluem o aumento da produção, a melhoria da qualidade dos produtos, a redução do trabalho e dos gastos com energia.

Na região sul, por exemplo, Santa Catarina e Rio Grande do Sul são os maiores produtores de arroz irrigado do Brasil. Esta cultura é caracterizada pelo uso intenso de diversos pesticidas, principalmente herbicidas, fungicidas e inseticidas, que são aplicados diretamente na lamina d'água, e dependendo das condições pluviométricas e de manejo podem ser carregados para fora da lavoura vindo a afetar o sistema aquático e o solo, gerando dano aos seres vivos e ao ambiente.

A enzima *corismato mutase* está ausente no metabolismo de mamíferos e, por esta razão, se torna um alvo na produção de inibidores com finalidade pesticida não nociva à saúde humana, justificando assim o interesse no estudo de seu mecanismo de ação. Além disso, a reação que esta enzima catalisa, conhecida como rearranjo de Claisen, é um raro exemplo de reações cíclicas em organismos vivos. Esta reação, apesar de sua grande utilização em síntese química, não tem seu mecanismo completamente desvendado.

Estudos preliminares realizados com o composto 4-aliloxi-benzofuran-3-il-carboximetil ester em meio ácido e básico mostraram que o composto se rearranja somente em meio ácido, sugerindo a possibilidade de a reação estar sendo catalisada por uma ligação de hidrogênio intramolecular. Com o intuito de compreender melhor a influência destas ligações na reação de rearranjo novos compostos derivados do ácido salicílico foram sintetizados. As determinações dos pKas e dos perfis de pH destes composto sugerem que a reação pode estar sendo catalisada por ligações de hidrogênio intramoleculares.

## ABSTRACT

As long the global population increase is necessary produce more food, consequently grow the pesticide use. This kind of substance improves the quality of agricultural products, reduce the work and energy expenses.

In the South area of Brazil, Santa Catarina and Rio Grande do Sul are the bigger rice producer. This type of farming is characterized by heavy use of pesticides, they are applied directly on the water layer and depending of rain conditions and management can be dragged out the crop. This fact might affect aquatic system and soil causing damage to living beings and the environment.

The enzyme Chorismate mutase is absent in mammals metabolism, and for that reason has become a promising target in the production of inhibitors with no purpose pesticide harmful to human health. The reaction catalysed by that enzyme, known as Claisen rearrangement, is a rare example of cyclical reactions in living organisms. Despite of the wide use of the Claisen rearrangement in organic synthesis its mechanism was not completely defined.

Preliminary studies conducted with 4-allyloxy-benzofuran-3-yl-carboximethyl ester, showed that rearrangement only happens in acidic conditions suggesting the possibility that an intramolecular hydrogen bond can be catalysing the reaction.

Compounds derived from salicylic acid were synthesized with the interest to investigate the behaviour of these hydrogen bonds in the rearrangement reaction.

## 1 INTRODUÇÃO

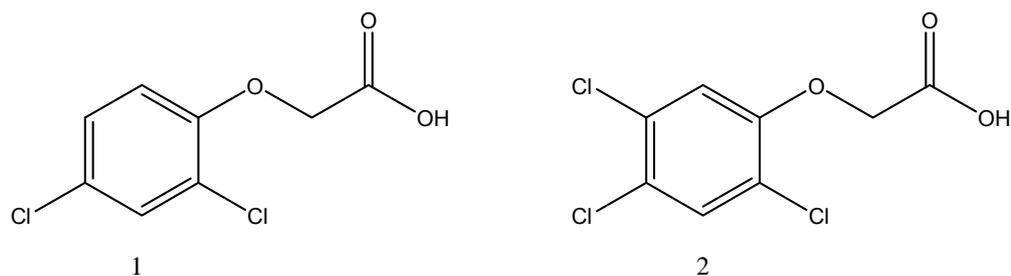
A *corismato mutase* é uma enzima que tem um fator catalítico de  $1,9 \times 10^6$ , a pH 7,5 e 37°C, na constante de velocidade para o rearranjo do corismato em preferato.<sup>1</sup> O fato desta enzima estar presente somente no metabolismo secundário de fungos, bactérias e plantas superiores desperta um grande interesse na pesquisa de seu mecanismo de reação.<sup>1-9</sup>

Desde 500 a.C. os seres humanos vêm utilizando pesticidas (agrotóxicos)<sup>i</sup> para garantir uma maior produção e qualidade agrícola. O primeiro pesticida de que se tem notícia foi o enxofre e por volta do século XV começou-se a fazer uso de substâncias tóxicas como arsênio e mercúrio. No século 20, foi utilizada nicotina (extraída das folhas do tabaco), o DDT (1,1-bis(p-clorofenil)-2,2,2-tricloroetano), desenvolvido para combater os mosquitos da malária e do tifo, o rotenone derivado de raízes de plantas tropicais e os piretróides (derivados do piretro, que é uma substância extraída do *Chrysanthemum cinerariaefolium*). Mas foi depois da segunda guerra mundial que os pesticidas começaram a ser usado em grande escala. Alguns como o composto **1**, conhecido como 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenóxiacético) e o composto **2**, conhecido como 2,4,5-T (ácido 2,4,5-triclorofenóxiacético) são herbicidas conhecidos (**Esquema 1**), que serviram como arma química durante as guerras da Coréia e do Vietnã (o conhecido “agente laranja”).

---

<sup>i</sup> O termo «pesticidas» é uma designação genérica que abrange todas as substâncias ou produtos que eliminam os organismos nocivos. Entre os pesticidas, é conveniente estabelecer a distinção entre<sup>10,11</sup>:

- Os produtos fitofarmacêuticos: Substâncias ativas e preparações que contêm uma ou diversas substâncias ativas utilizadas para proteger as plantas ou os produtos vegetais contra os organismos nocivos ou para prevenir a ação desses organismos. Os produtos fitofarmacêuticos são nomeadamente utilizados no sector agrícola.
- Os biocidas: Substâncias ativas e preparações que contêm uma ou diversas substâncias ativas utilizadas nos sectores não-agrícolas, por exemplo, em aplicações como a conservação da madeira, a desinfecção ou determinados usos domésticos.



**Esquema 1**

As funções dos pesticidas na agricultura incluem o aumento da produção, a melhoria da qualidade dos produtos, a redução do trabalho e dos gastos com energia. Apesar de estes objetivos terem sido alcançados nas últimas décadas, o uso indiscriminado e pouco criterioso dos agrotóxicos tem trazido problemas sérios para a saúde humana e para o ambiente. Mesmo assim, segundo o relatório de desenvolvimento sustentável do IBGE de agosto de 2004, o uso de agrotóxicos no país aumentou em 22% e o Brasil está entre os maiores consumidores destes produtos.<sup>10,11</sup> O seu consumo varia nas diferentes regiões do país. Na região sul, por exemplo, Santa Catarina e Rio Grande do Sul são os maiores produtores de arroz irrigado do Brasil, com 1,1 milhões de hectares cultivados. Esta cultura é caracterizada pelo uso intenso de diversos pesticidas, principalmente herbicidas, fungicidas e inseticidas, que são aplicados diretamente na lamina d'água, e dependendo das condições pluviométricas e de manejo podem ser carregados para fora da lavoura vindo a afetar o sistema aquático e o solo, gerando dano ao seres vivos e ao ambiente.<sup>12-14</sup>

Como a *corismato mutase* está ausente no metabolismo de mamíferos ela se torna um alvo na produção de inibidores com finalidade pesticida não nociva à saúde humana, justificando assim o interesse no estudo de seu mecanismo de ação. Além disso, a reação que esta enzima catalisa, conhecida como rearranjo de Claisen<sup>15,41</sup>, é um raro exemplo de reações cíclicas em organismos vivos que, apesar de sua grande utilização em síntese química, não tem seu mecanismo completamente desvendado.

Para um melhor entendimento deste trabalho segue-se uma explanação geral sobre alguns aspectos de enzimas, metabolismo, rearranjo de Claisen e reações intramoleculares, que são relevantes a este trabalho.

## 1.1 METABOLISMO

O metabolismo geral é encontrado na grande maioria dos organismos vivos, sendo o mesmo constituído de um conjunto de reações químicas responsáveis pela produção de compostos essenciais (metabólitos) para o crescimento e manutenção da vida.

Através da fotossíntese ou da ingestão de nutrientes o organismo obtém a glicose, e pela sua quebra todos os metabólitos são produzidos (**Figura 1**). Nas plantas superiores, fungos e bactérias, o metabolismo pode ser didaticamente dividido em: i) metabolismo primário, que é responsável pela produção de compostos primordiais para subsistência do organismo, tais como os lipídeos, proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos, que são comuns a todos os seres vivos; e ii) metabolismo secundário, que é necessário para a adaptação e inter-relação do organismo com o meio, propiciando sua resistência contra pestes e atração de agentes polinizadores, indispensáveis para sua sobrevivência no ecossistema.<sup>42,44</sup>

No metabolismo secundário a glicose é convertida em ácido pirúvico e este, por sua vez, pode seguir por duas vias principais. Em uma delas o piruvato é continuamente oxidado até formar a acetil-Coenzima A (acetil-CoA), que pode originar três outras vias: a do ácido cítrico, que irá formar os alcalóides pirrolidínicos, tropânicos, pirrolizidínicos, piperidínicos e quinolizidínicos; a via do mevalonato, que origina os terpenóides e os esteróis; e então a via da condensação do acetato, responsável pela formação das acetogeninas. A outra via principal é a do ácido chiquímico, onde são formados os metabólitos secundários aromáticos. Através da combinação do ácido chiquímico e da acetil-CoA, tem-se uma via alternativa onde são produzidas as antraquinonas, os flavonóides e os taninos condensados.<sup>44</sup>

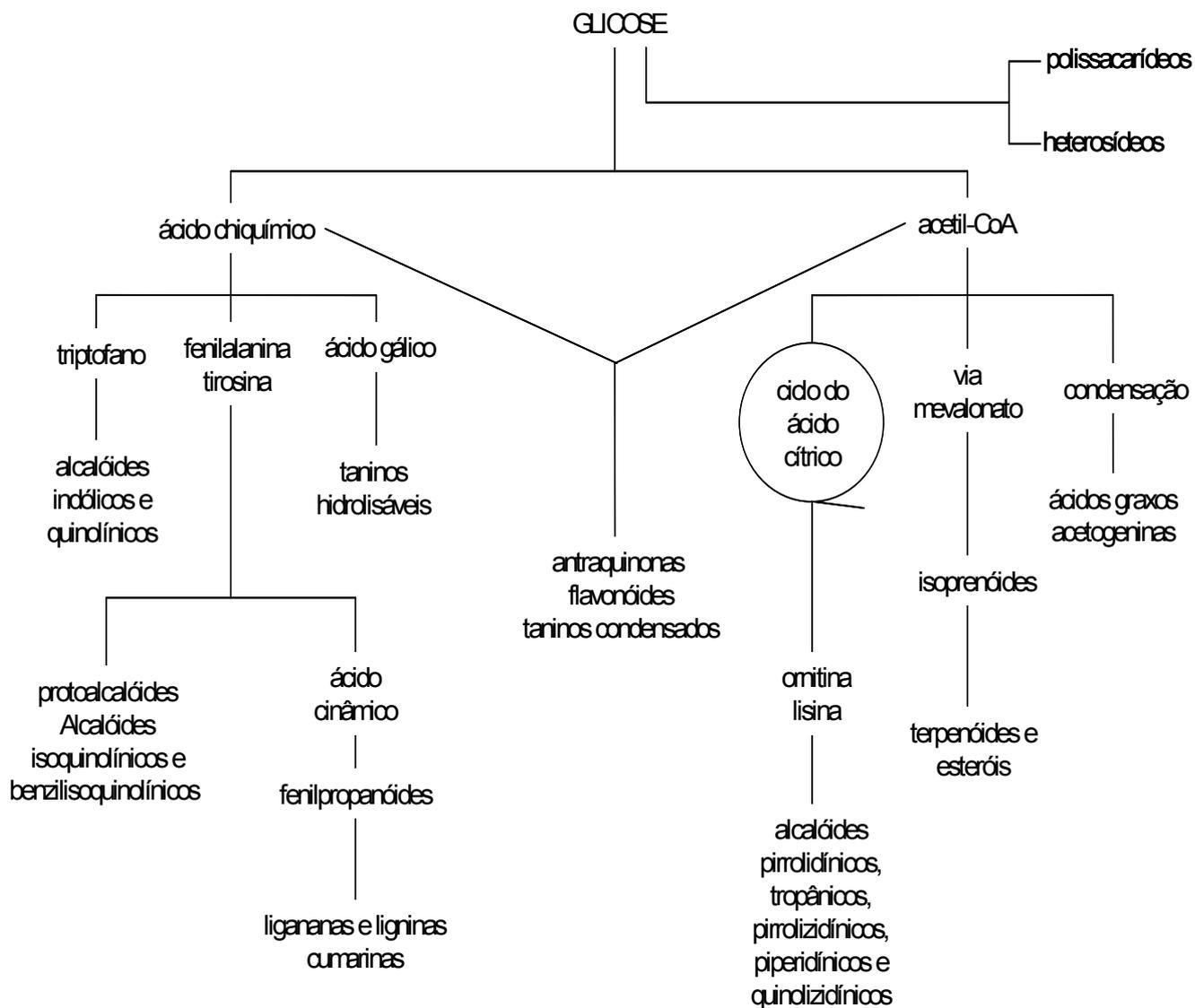
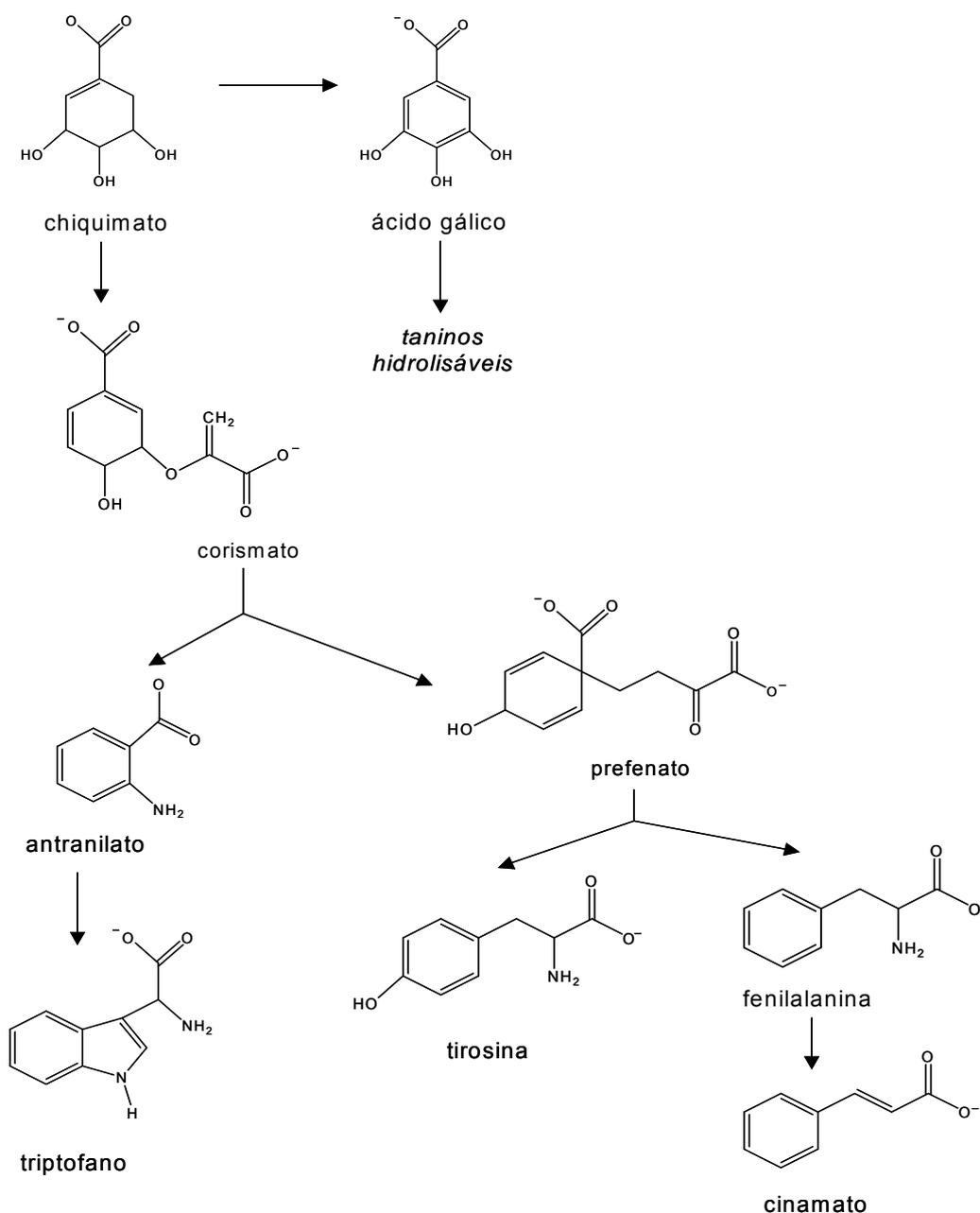


FIGURA 1

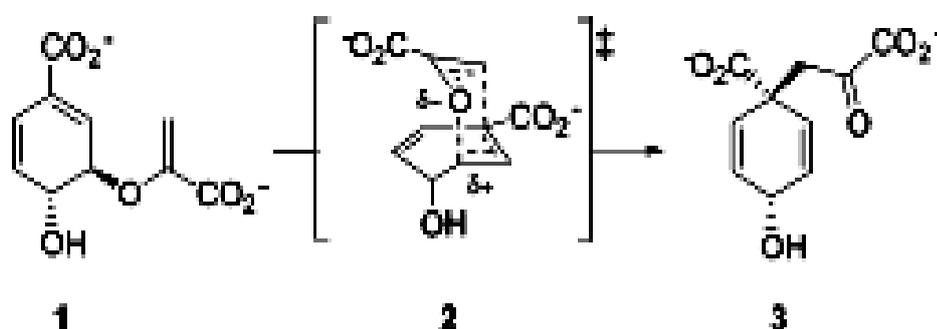
Ciclo biossintético dos metabólitos secundários

O ácido chiquímico é formado pela condensação aldólica de dois metabólitos da glicose: o fosfoenolpiruvato e a eritrose-4-fosfato. Uma vez formado, o ácido chiquímico participa de rotas fundamentais e pode ser transformado em ácido corísmico (corismato) e/ou ácido gálico. O corismato é, então, convertido em prefenato (pela enzima *corismato mutase*) o qual, por sua vez, origina os aminoácidos aromáticos tirosina e fenilalanina (**Figura 2**).<sup>42, 44</sup>



**FIGURA 2** Origem biossintética dos aminoácidos aromáticos triptofano, tirosina e fenilalanina.

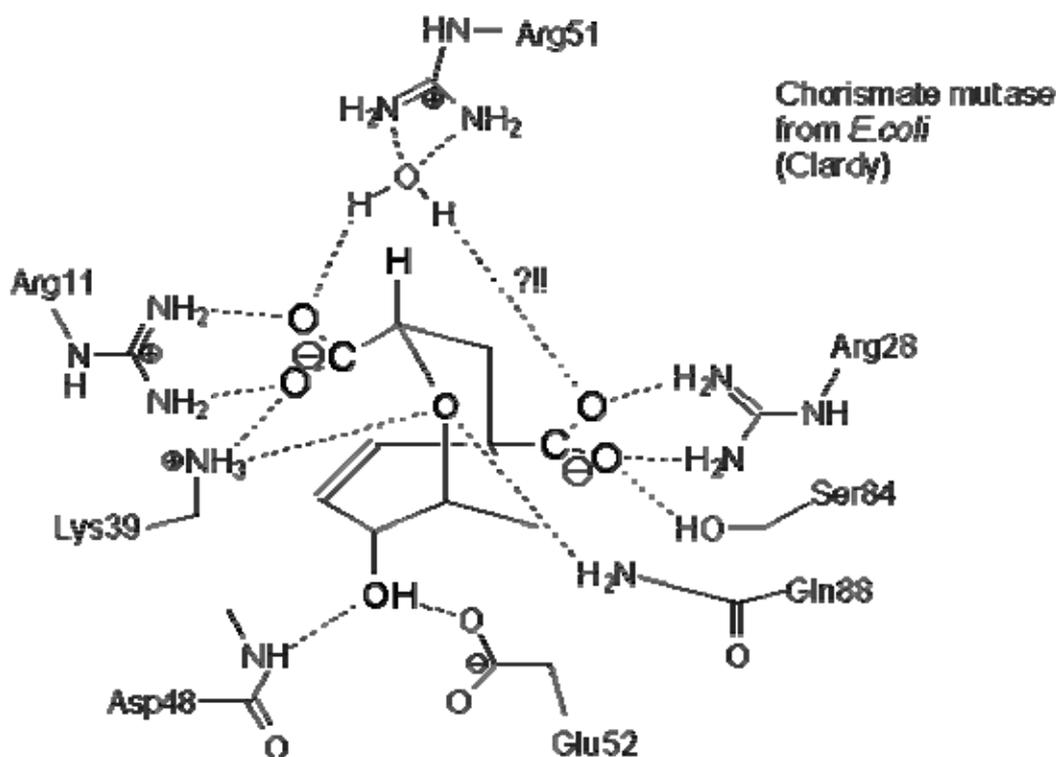
A transformação do corismato em pefenato passa por um estado de transição assimétrico, na conformação cadeira (**Esquema 2**), e corresponde formalmente ao conhecido rearranjo de Claisen.<sup>6,7</sup> Como o pH prevalente na planta torna os ácidos ionizados, esses metabólitos estão normalmente na forma de chiquimato, corismato, galato, e pefenato.



**Esquema 2**

Dados obtidos através de estudos cinéticos tanto do efeito isotópico, como dos grupos substituintes, em derivados do ácido corísmico, indicaram que a reação de rearranjo passa por um estado de transição cíclico, onde aparentemente a “quebra” da ligação C-O é maior que a formação da ligação C-C, sendo grandemente influenciada por solventes polares.<sup>3, 32-38</sup>

Nos últimos anos, com o desenvolvimento tecnológico, vários estudos teóricos computacionais foram publicados analisando o papel dos diferentes grupos funcionais na estabilização do estado de transição promovida no sítio ativo da *corismato mutase* (**Figura 3**).<sup>29, 32, 34, 35, 39</sup>



**FIGURA 3** Sítio ativo da Corismato mutase extraída da *E. coli* (Clardy).

Zhang e Bruice publicaram recentemente um artigo<sup>41</sup> que traz uma proposta de mecanismo para a *corismato mutase*. Este trabalho envolve estudos de mecânica molecular QM/MM (Quantum Mechanical/Molecular Mechanical) para identificar o estado de transição desta enzima em fase gasosa e em fase aquosa. O estudo teórico indica um estado de transição cíclico concertado, concordando com estudos anteriores, que propõem que o estado de transição é estabilizado pela capacidade da enzima de “acomodar” o substrato e não por sua habilidade de fazer ligações de hidrogênio com os resíduos da “vizinhança” no sítio ativo da *corismato mutase*.<sup>9</sup>

## 1.2 ENZIMAS

A realização das reações químicas com velocidade e especificidade compatível com a vida numa célula depende, em grande parte, da presença de proteínas especiais chamadas enzimas.

As enzimas são macromoléculas sólidas complexas, que por este motivo são difíceis de serem cristalizadas. A grande maioria é solúvel em água e álcool, sendo facilmente inativadas (desnaturadas)<sup>ii</sup> pelo calor. São especializadas na catálise de reações biológicas e estão entre as biomoléculas mais notáveis devido à sua extraordinária especificidade e poder catalítico. Praticamente todas as reações do metabolismo celular são catalisadas ou controladas por enzimas. Quimicamente são classificadas como proteínas, e cada molécula contém um centro ativo, sendo que algumas vezes pode conter íons metálicos ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ) ou uma parte não protéica denominada *coenzima*.

Proteínas são compostos de massa molecular elevada (de 5.000 a 1.000.000 ou mais unidades de massa atômica), que são formadas por encadeamento de  $\alpha$ -aminoácidos que estão unidos entre si por ligações peptídicas (**Figura 4**). São as moléculas orgânicas mais abundantes e importantes nas células, perfazendo um total de 50 a 80% de seu peso seco.

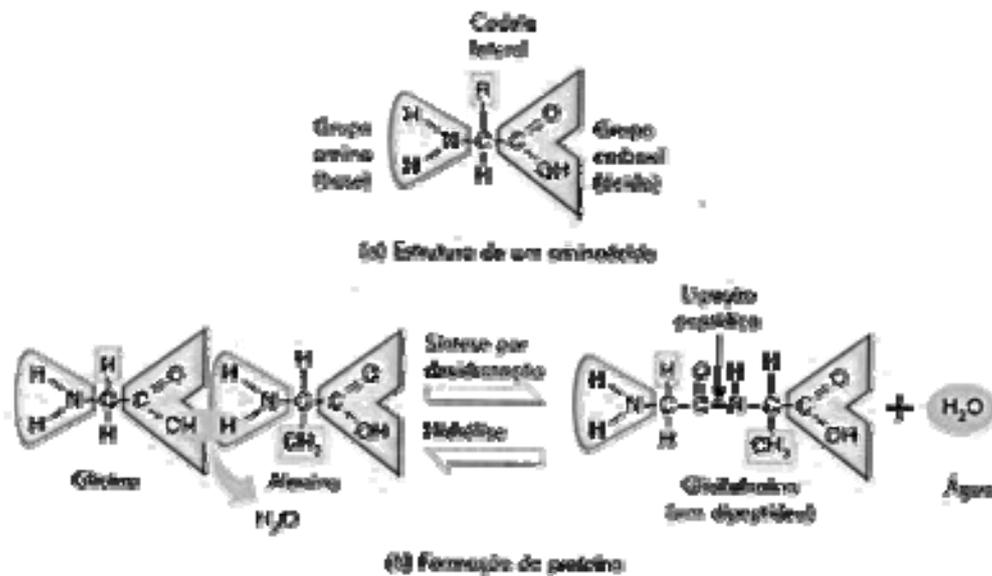
Os aminoácidos têm uma estrutura geral que contém em sua fórmula grupos funcionais ácido (-COOH) e amina (-NH<sub>2</sub>) e quando estes estão ligados ao mesmo carbono são chamados de  $\alpha$ -aminoácidos. Contêm também uma cadeia lateral variável (grupo R), que, conforme sua estrutura diferencia um aminoácido do outro (**Figura 4**).<sup>42-44</sup>

O metabolismo celular dos sistemas vivos depende do papel das enzimas, por isso a fonte primária destas são os tecidos animais (glândulas principalmente),

---

<sup>ii</sup> As proteínas podem perder sua estrutura em condições químicas adversas, como em valores de pH extremos, ambientes hidrofóbicos, altas concentrações de sais ou altas temperaturas. Este processo é denominado **desnaturação**. Uma proteína desnaturada não tem uma estrutura definida e tende a agregar-se em massas insolúveis, especialmente se estiver numa concentração relativamente elevada.

vegetais (sementes, frutas, exsudações<sup>iii</sup>) e cultura de microorganismos (bactérias, fungos e leveduras). Reações químicas podem acontecer sem enzimas, porém, no caso das células, essas reações seriam tão lentas, que certamente seria impossível a vida sem elas.



**FIGURA 4** Ligações peptídicas. A glicina se liga à alanina liberando água e formando a proteína.

### 1.2.1 Mecanismo

Para que uma reação aconteça, as moléculas do reagente têm que ter energia suficiente para cruzar a barreira de energia potencial, a chamada energia de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ). Quanto menor for esta barreira, mais reagentes terão energia suficiente e então, mais rápida será a reação. Todas as colisões entre moléculas

<sup>iii</sup> Secreções, suor, transpiração. / Humor, animal ou vegetal, que atravessa os poros e escorre pela superfície dos corpos.

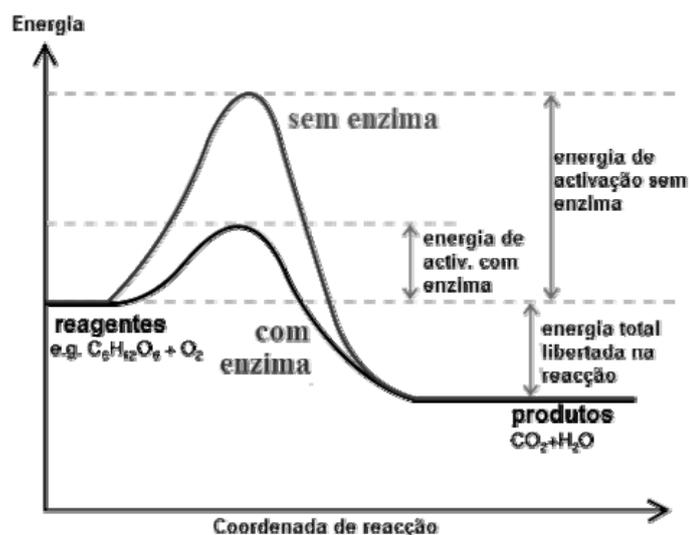
possuem uma quantidade variável de energia, mas somente uma pequena quantidade delas tem o suficiente para reagir.

Em uma população de moléculas existe certa distribuição de energia, já que moléculas individuais estão sujeitas a colisões, a vibrações atômicas e a fontes externas de energia (luz, calor). Muitas delas têm energia próxima da média, mas não o suficiente para “pular” por sobre a barreira energética.

Todos os catalisadores, inclusive as enzimas, funcionam formando um estado de transição de mais baixa energia de ativação com os reagentes do que aqueles que ocorrem nas reações não catalisadas. Mesmo pequenas diminuições da barreira de energia potencial podem produzir grandes aumentos na velocidade da reação.

As enzimas não afetam a variação da energia livre de Gibbs ( $\Delta G^0$ ) ou a constante de equilíbrio ( $K$ ) da reação. Somente aceleram a velocidade com a qual uma determinada reação alcança o equilíbrio, acelerando as reações em ambos os sentidos.

O mecanismo básico de catálise enzimática (**Figura 5**) começa pela ligação do substrato (S) ao sítio ativo da enzima (E), formando um complexo enzima-substrato (ES).<sup>42, 45-48</sup>



**FIGURA 5** Mecanismo de reação enzimática; E: enzima; S: substrato; P: produto.

Entre a formação deste complexo até o reaparecimento da enzima livre (E) e o produto (P), uma série de eventos complexos tem lugar. Assim, inicialmente é formado um complexo ES que corresponde a um mínimo de energia, logo o ES reage *via* um estado de transição ET, avançando para formar um complexo enzima-produto (EP), que finalmente se dissocia na enzima livre (E) e no produto (P).

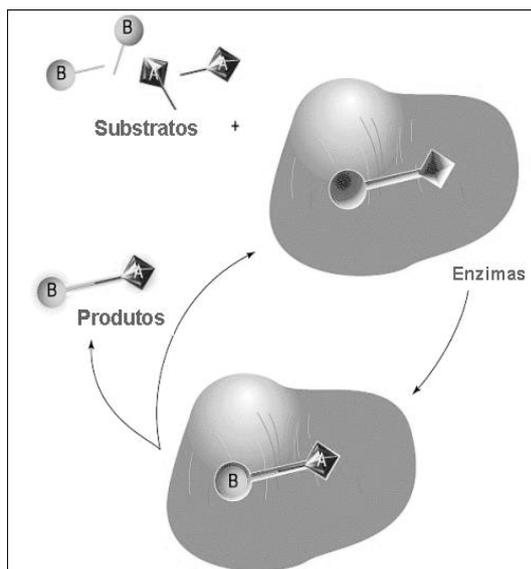
Além da grande capacidade catalítica, outra propriedade das enzimas é sua notável especificidade em relação à estrutura do substrato envolvido e à reação que catalisa. Muitas enzimas são bem maiores que o(s) substrato(s) com que irá reagir, e somente uma pequena porção dela está diretamente envolvida na catálise. Esta região, que contém os resíduos catalíticos, é onde o substrato se liga, sendo conhecida como sítio ativo. Elas também podem conter sítios onde se ligam cofatores<sup>iv</sup> e/ou pequenas moléculas, quase sempre derivados de vitaminas, as coenzimas, que atuam em conjunto com as enzimas.<sup>42-46</sup>

Uma das funções dos resíduos (grupos) catalíticos no sítio ativo das enzimas é induzir a mudança na densidade eletrônica do substrato, facilitando a quebra ou formação das ligações. Porém isto só acontece para aquelas reações que envolvem uma direção similar do fluxo de elétrons. Além disso, a especificidade também está relacionada com a forma e a característica hidrofóbica ou hidrofílica da enzima e do substrato.

Emil Fisher desenvolveu o modelo “chave-fechadura” (**Figura 6**) para explicar a especificidade das enzimas. O substrato específico funciona como uma chave e se encaixa perfeitamente no sítio ativo, como se este fosse uma fechadura.

---

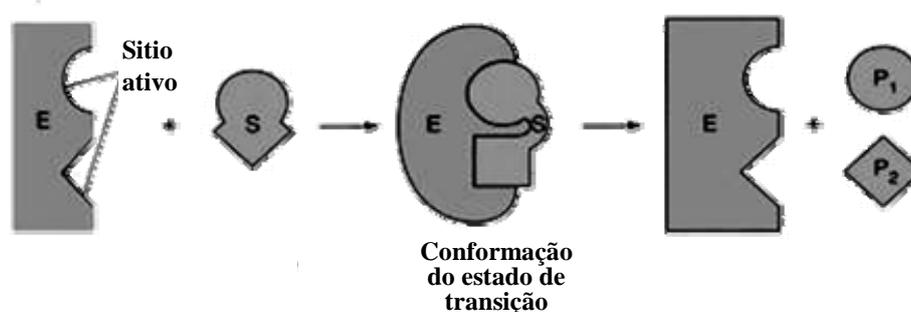
<sup>iv</sup> Cofatores são pequenas moléculas orgânicas ou inorgânicas que podem ser necessárias para a função de uma enzima. Estes cofatores não estão ligados permanentemente à molécula da enzima, mas na ausência deles, a enzima é inativa.



**FIGURA 6** Modelo chave-fechadura, o substrato funciona como a chave e o sítio ativo da enzima como fechadura.

Em 1958 Daniel Koshland Jr propôs uma modificação no modelo chave-fechadura, conhecido como o modelo do encaixe ou ajuste induzido (**Figura 7**), onde tanto a enzima quanto o substrato é distorcido para obter a conformação exata do estado de transição da reação.

Depois que o substrato se liga ao sítio ativo da enzima um ou mais mecanismos de catálise podem gerar vários complexos enzima-substrato e em seguida formar os produtos de reação.<sup>44-46</sup>

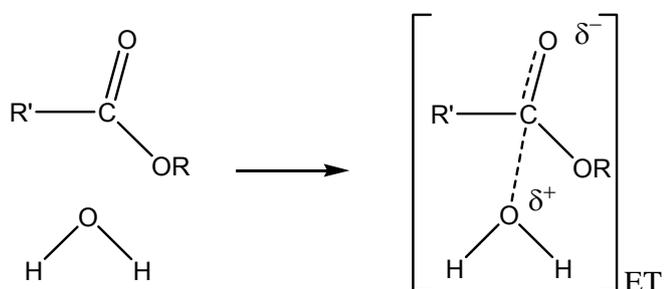


**FIGURA 7** Modelo do encaixe induzido proposto por Daniel Koshland Jr.

### 1.2.2 Catálise

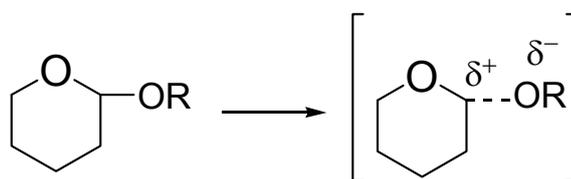
Talvez para melhor entender o mecanismo de catalise enzimática seja necessário primeiro entender porque uma reação não catalisada é tão lenta em solução.

Um bom exemplo é o ataque de uma molécula de água a um éster que leva a um estado de transição com formação de duas cargas contrárias, uma positiva na molécula de água atacante e uma negativa no oxigênio da carbonila (**Esquema 3**).



**Esquema 3**

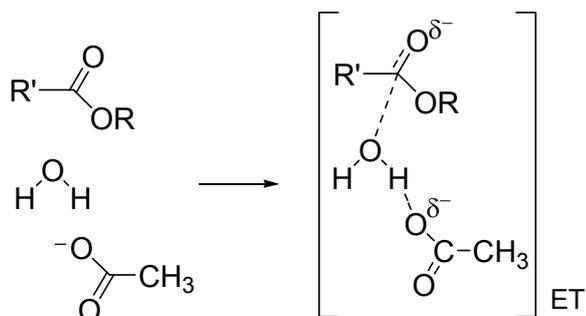
Na hidrolise de um acetal o estado de transição que se origina, é semelhante à estrutura de um íon oxocarbeniom e um íon alcóxido (**Esquema 4**).



**Esquema 4**

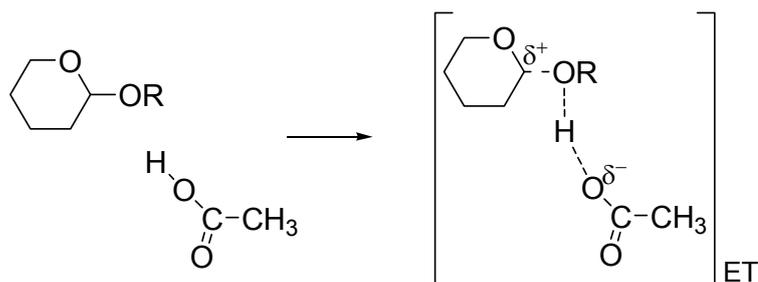
O estado de transição para ambos os casos acima são muito desfavoráveis por que desenvolve duas cargas, uma positiva e outra negativa. Estabilizando estas cargas a reação é então catalisada, abaixando a energia do estado de transição. A

carga positiva que se desenvolve na molécula de água atacante pode ser estabilizada pela transferência de um próton da base durante a reação (**Esquema 5**). Esta reação é conhecida como catálise básica-geral pelo íon acetato.



**Esquema 5**

Da mesma forma, a carga negativa em desenvolvimento no álcool que é expelido do grupo acetal, pode ser estabilizada pela transferência de um próton de um ácido. Esta reação é conhecida com uma catálise ácida-geral pelo ácido acético (**Esquema 6**).

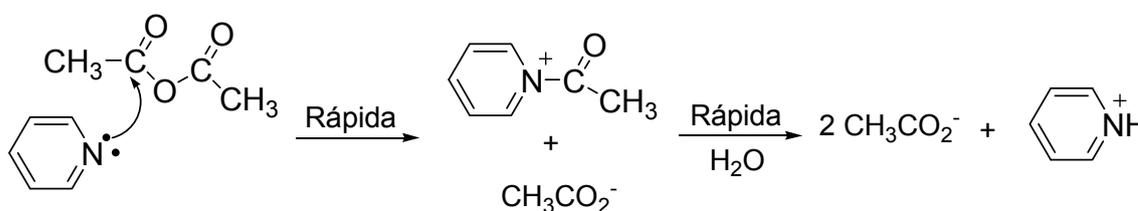


**Esquema 6**

A catálise ácido-básica ilustrada acima é chamada de geral para ser distinguida da catálise ácida ou base específica, onde o catalisador é somente o íon hidrônio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) ou a hidroxila ( $\text{OH}^-$ ).<sup>45-51</sup>

As cargas positivas e negativas podem também ser estabilizadas pela catálise eletrostática. A carga do íon positivo não pode ser estabilizada por catálise básica geral porque ele não se ioniza, mas pode ser estabilizada pela carga negativa do íon carboxilato. A carga negativa no oxiânion pode ser estabilizada pela carga positiva de um íon metálico, tais como  $Zn^{2+}$  e  $Mg^{2+}$ . A estabilização da carga negativa, ou seja, do elétron, é conhecida como catálise eletrofílica.

Os tipos de catálise citados acima funcionam estabilizando o estado de transição sem mudar o mecanismo da reação, porém a catálise também pode envolver diferentes etapas de reação. Um exemplo típico é a catálise nucleofílica de uma reação hidrolítica ou de transferência de grupo acil. A hidrólise do anidrido acético é aumentada significativamente pela piridina, pois ela rapidamente formando o íon acetilpiridínio, o qual é bastante reativo (**Esquema 7**). Para a catálise nucleofílica ser eficiente o nucleófilo que ataca tem que ser mais nucleofílico do que o grupo que será substituído e o intermediário formado tem que ser muito mais reativo do que o composto que o originou.<sup>45-51</sup>



**Esquema 7**

A catálise nucleofílica é um exemplo específico da catálise covalente: o substrato é transientemente modificado pela formação de uma ligação covalente com o catalisador para originar um intermediário mais reativo.

Existe um fator importante que faz com que as reações multimoleculares sem catalisador sejam lentas. Elas requerem que todas as moléculas participantes da reação sejam colocadas juntas num mesmo estado de transição. Este é por si só um evento desfavorável porque ele requer um número correto de moléculas com

orientação correta colidindo simultaneamente. O problema é aumentado por uma catálise ácido-base ou covalente, porque se aumenta mais o número de moléculas para colidir no estado de transição.<sup>45-51</sup>

### 1.3 MODELOS ENZIMÁTICOS

Modelos enzimáticos são geralmente moléculas orgânicas sintéticas que tentam imitar algum parâmetro chave da função enzimática em um nível bem mais simples. Estas moléculas sintéticas são menores e estruturalmente menos complexas que as enzimas.<sup>45-53</sup>

Examinar um fator particular responsável pela eficiência catalítica das enzimas dentro de um sistema biológico pode ser uma tarefa bastante complicada que requer o conhecimento de cada um dos parâmetros que podem contribuir para a catálise global. Porém, com modelos apropriados é possível estimar a importância relativa de cada deles na ausência daqueles que não estão sendo considerados no momento.

Uma grande vantagem no uso de “estruturas artificiais” para modelar reações enzimáticas é o fato de estes compostos poderem ser manipulados precisamente para o estudo de uma propriedade específica da enzima. Pode-se ainda, refinar um modelo combinando aquelas características que contribuem mais na catálise e então “desenhar” estruturas que se aproximem mais da eficiência enzimática.

Usando a síntese química torna-se possível construir uma enzima em “miniatura”, que apesar de não conter toda a estrutura peptídica, contém os grupos quimicamente reativos corretamente orientados em uma geometria semelhante àquela orientada pela enzima em seu sítio ativo. Este procedimento é chamado de aproximação química biomimética (do inglês *biomimetic chemical approach*)<sup>v</sup> para sistemas biológicos.

Entre os grupos funcionais encontrados nas cadeias polipeptídicas aqueles que geralmente estão envolvidos no processo catalítico são os anéis imidazólicos,

---

<sup>v</sup> A palavra biomimetic geralmente se refere a algum aspecto no qual um processo químico imita uma reação bioquímica.

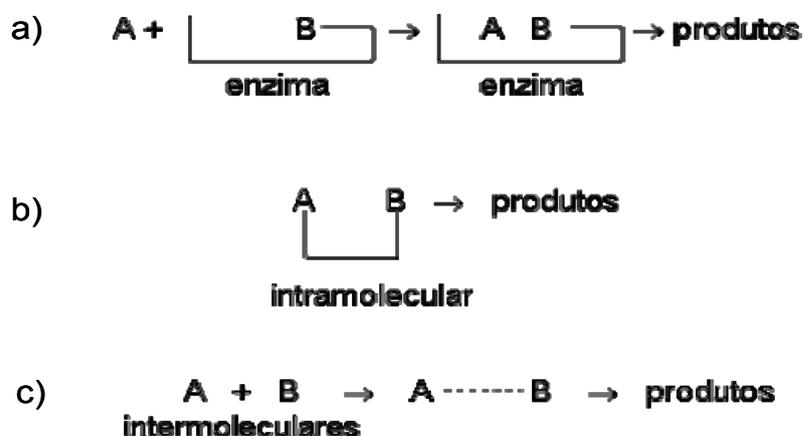
os grupos hidroxila aromáticos e alifáticos, carboxila, fosfato, sulfidril e amino. Uma das coisas que mais impressiona quando se estuda as enzimas é como um número tão limitado de grupos funcionais pode participar catalisando efetivamente uma grande variedade de reações.

Dentre os princípios que devem ser levados em conta estão: i) o efeito da aproximação; ii) uma orientação apropriada dos reagentes (controle estereoeletrônico); iii) visar atender a teoria de estabilização do estado de transição; iv) minimizar a energia de ligação; v) utilizar macromoléculas que imitam elementos estruturais da enzima.<sup>45-47</sup>

Para este trabalho buscou-se como princípio o efeito da aproximação, que pode ser imitado utilizando-se de reações intramoleculares como modelo, principalmente aquelas em que há a participação de ligações de hidrogênio. No próximo tópico tem-se uma breve explanação sobre estes tipos de reações.

#### 1.4 REAÇÕES INTRAMOLECULARES

A primeira etapa na catalise é a ligação do substrato à enzima. Este processo faz com que os grupos reagentes de ambos fiquem em proximidade. Uma forma de poder estimar a contribuição desta proximidade na catalise enzimática é utilizar reações intramoleculares como modelo. Nelas os grupos reagentes (da enzima e do substrato) estão ligados covalentemente na mesma estrutura e estas reações são bastante conhecidas por acontecerem muito mais rapidamente que suas respectivas reações intermoleculares. A **Figura 8** ilustra os efeitos esperados para este tipo de reações.<sup>45-50</sup>



**FIGURA 8** Modelos de: a) reação enzimática, b) reação intramolecular e c) reação intermolecular.

Neste tipo de reações intramoleculares, como qualquer outro modelo, tem vantagens e limitações, porém ele nos permite o estudo direto do mecanismo de apenas uma reação específica de interesse, sem necessitar de um substrato atípico para que a reação seja rápida o suficiente (na ausência da enzima) para poder ser acompanhada.

A eficiência de uma catálise intramolecular é definida em termos de molaridade efetiva (ME) do grupo catalítico, que é calculada pela razão entre as constantes de primeira-ordem da reação intramolecular e a constante de segunda-ordem do processo intermolecular correspondente.<sup>45-56</sup>

$$ME = k_{\text{intramolecular}} (s^{-1}) / k_{\text{intermolecular}} (molL^{-1}s^{-1}) \quad (1)$$

A ME é expressa em unidades de molaridade e equivale à concentração necessária de um dos reagentes para que a reação intermolecular tenha a mesma constante de velocidade da reação intramolecular.

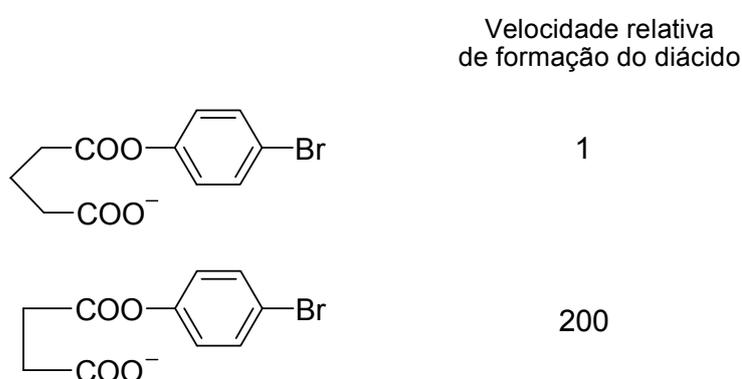
Esta concentração pode ser puramente nominal, mas sua interpretação é bastante simples: quanto maior for ME, mais eficiente será a reação intramolecular.

Para as reações de ciclização intramoleculares que formam anéis estáveis de 5 ou 6 membros, às quais geralmente envolvem reações nucleofílicas de substituição e adição, a ME é alta e está entre  $10^3$  e  $10^9$  M. Já para as reações intramoleculares que sofrem catálise ácido-base geral, onde está envolvida a transferência de prótons, a ME é geralmente menor do que 10 M.<sup>45,50,51</sup>

Existe muita discussão sobre a origem do efeito da proximidade, mas uma forma simples de entender esta contribuição é em termos da energia livre no processo de ciclização. Se a energia livre for bastante favorável e em grande parte disponível no estado de transição, então a ciclização será rápida. No sítio ativo da enzima, onde as ligações covalentes estão sendo formadas e onde os ângulos de ligação são irrestritos e bastante propícios, é bastante razoável que os grupos reativos possam ser colocados em contato de uma maneira que a formação das ligações seja termodinamicamente favorável, como no caso das reações de ciclização anteriores.

Colocar os grupos catalíticos em grande proximidade envolve uma mudança na entropia do sistema. Nas reações intermoleculares duas ou mais moléculas estão se unindo para formar uma, levando a um aumento na “ordem” e conseqüentemente na diminuição da entropia. Então o efeito catalítico das reações intramoleculares pode estar associado também à mudança entrópica do sistema. Outro fator que deve ser levado em conta é o da solvatação, visto que o estado inicial do nucleófilo intramolecular, devido à proximidade, está menos solvatado que o de uma reação intermolecular numa solução diluída.

T.C. Bruice, em 1960<sup>9</sup>, sugeriu que a eficiência da catálise intramolecular está relacionada com a perda dos graus de liberdade devido ao aumento da rigidez da molécula. Para provar estudou o deslocamento intramolecular em uma série de compostos derivados do *p*-bromofenol (que forma um anidrido intermediário), onde a perda de um grau de liberdade leva a um aumento por um fator de 200 na velocidade (**Esquema 8**).



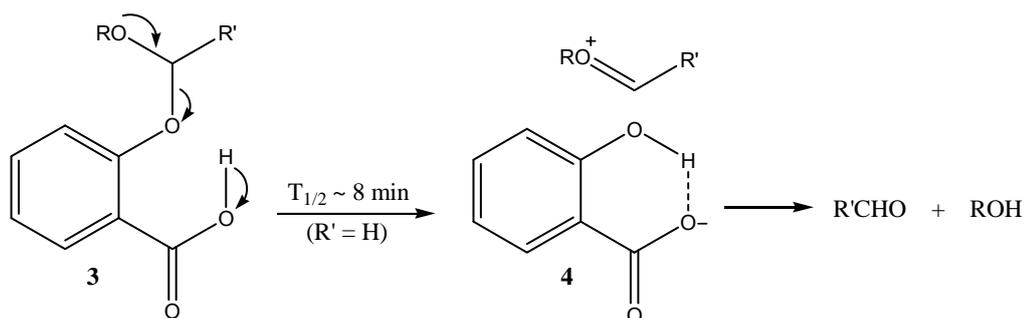
**Esquema 8**

Com a perda de graus de liberdade na molécula, os grupos reativos estão apropriadamente orientados e isto faz com que a velocidade da reação tenha um grande aumento, que é uma consequência do efeito da proximidade.

O conceito de “energia de ligação intrínseca” introduzido por W. P. Jencks diz que a catálise intramolecular está relacionada com a perda do grau de entropia rotacional e translacional. Isto resulta na formação de interações não-covalentes favoráveis da enzima com o substrato no sítio catalítico, sendo estes fatores a causa da especificidade e do aumento na velocidade da reação.<sup>47, 48</sup>

### 1.4.1 Catálise Intramolecular Por Transferência de Prótons

A reação de transferência de prótons (catálise ácido-básica geral) é parte importante dos mecanismos da maioria das enzimas, principalmente para as acil-transferases (**Esquema 9**), onde o grupo COOH, no sitio ativo, funciona como um ácido geral. A ME estimada para esta reação é da ordem de 1-10 M, o que não é muito eficiente se comparada com as reações de catálise nucleofílica intramolecular, MEs em torno de  $10^8 - 10^9$  M. Porém a catálise ácido geral intramolecular de reações de hidrólise de alguns compostos derivados do ácido salicílico (**3**) tem valores de ME maiores que  $10^4$  M (**Esquema 9**).<sup>45-46</sup>

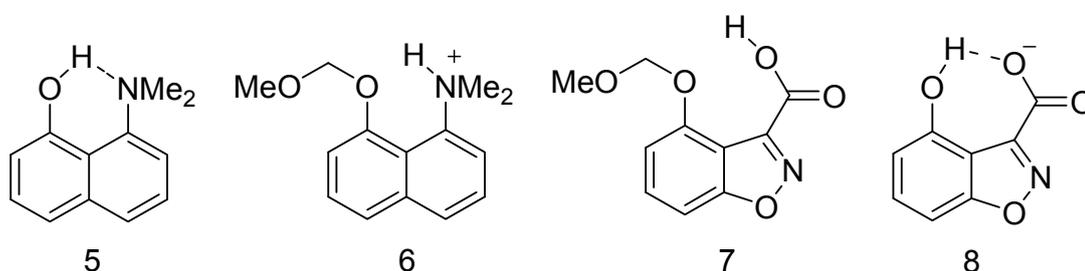


**Esquema 9**

A eficiência da reação acima pode estar relacionada com uma forte ligação de hidrogênio que se forma no ânion salicilato (**4**) que é produzido na hidrólise. Estas ligações produzem uma estabilização do monoânion da ordem de 4-5 kcal/mol, o que faz com que o  $pK_a$  do grupo OH do fenol aumente para 12,95 a 25°C. Entretanto outros fatores podem estar influenciando esta catalise, um deles é a conjugação direta entre o grupo catalítico e o grupo de saída, o que faz com que o salicilato seja uma possível exceção.

As contribuições de ligações de hidrogênio intramoleculares dificilmente são observadas em água, já que os grupos adjacentes envolvidos estão, geralmente,

muito melhor solvatados pelos hidrogênios do solvente do que um do outro. Um bom modelo para estudar as reações que envolvem a formação destes tipos de ligações são derivados de naftaleno como o composto **5**, que é baseado nas esponjas de prótons, que são moléculas que conseguem reter as ligações de hidrogênio mesmo quando em água. Este composto tem um valor de  $pK_a$  de 14,9 para o grupo OH e é originado na hidrólise do composto **6**, que sofre uma catálise intramolecular ácido-geral, com um aumento na velocidade da reação da ordem de  $10^6$  em pH 7,4 (**Esquema 10**).<sup>54</sup>

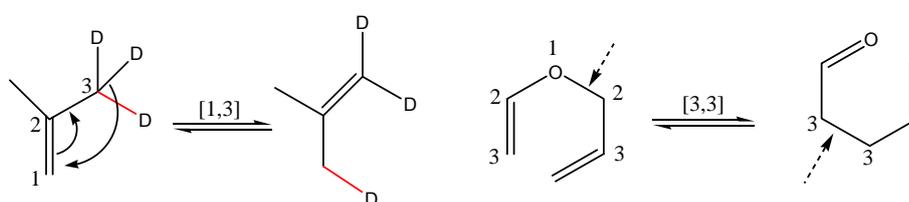


**Esquema 10**

Nos compostos modelo **5** e **6** citados acima, o grupo de saída e o grupo dimetilamônio são eletronicamente independentes, o que dá suporte à idéia da formação de uma forte ligação de hidrogênio no produto, fato que faz com que a catálise seja eficiente. Neles o grupo dimetilamônio funciona como um catalisador, já para o modelo **7** o grupo carboxila é quem faz este papel. Para este composto a reação tem tempo de meia vida de 31s a 39°C e o grupo ácido é bastante forte, com  $pK_a$  de 1,55. Também aqui ambos grupos reativos são eletronicamente independentes e o fator predominante é novamente o desenvolvimento de uma ligação de hidrogênio no ânion formado (composto **8**).

## 1.5 REARRANJO SIGMATRÓPICO E REARRANJO DE CLAISEN

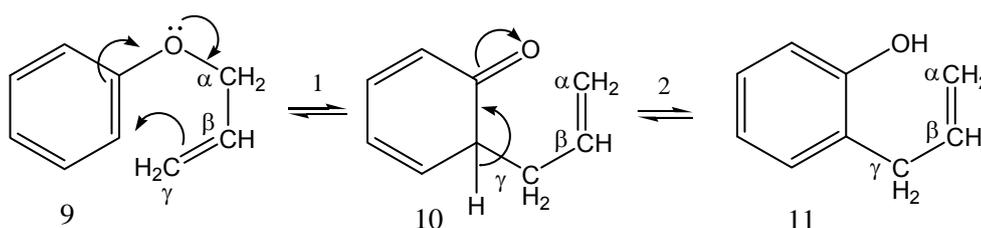
O rearranjo sigmatrópico consiste em uma reação intramolecular caracterizada pela migração de uma ligação  $\sigma$ , que acontece simultaneamente com uma reorganização do sistema de ligações  $\pi$  adjacente, que migram para uma nova posição na molécula (**Esquema 11**).<sup>32,39,49-51</sup>



**Esquema 11**

A denominação do tipo de reação representada por [1,3] e [3,3] no esquema acima, é expressa por dois números determinados pela contagem dos átomos partindo de onde se encontrava a antiga ligação  $\sigma$  e terminando na nova ligação.

O rearranjo de Claisen é um rearranjo do tipo sigmatrópico e foi descrito pela primeira vez por Ludwig Claisen<sup>15</sup> em 1912, em seu estudo de isomerização térmica de éteres fenílicos derivados do ácido cinâmico. Claisen observou que esses éteres (**9**) sob aquecimento ( $\approx 200^\circ\text{C}$ ) se rearranjavam para formar os *o*-alilfenóis (**11**) correspondentes (**Esquema 12**).



**Esquema 12**

Estudos subseqüentes levaram à conclusão de que o rearranjo é uma reação de adição  $S_N2$  intramolecular,<sup>16-41</sup> onde o aquecimento leva à quebra da ligação entre o carbono do grupo alil e o oxigênio ligado ao anel aromático (etapa lenta – etapa 1 no **Esquema 12**), passando por uma dienona intermediária, **10**, que imediatamente forma o produto mais estável, ou seja *o*-alilfenol, **11**. O grupo alil migra para a posição *orto* preferencialmente e para a posição *para* quando a posição *orto* está impedida; não ocorre migração para a posição *meta*.<sup>16-32,38</sup>

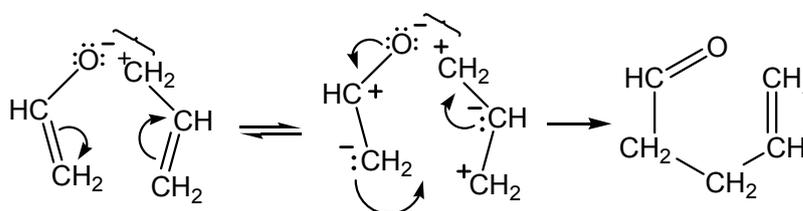
Após tais descobertas foram propostos alguns mecanismos para a reação do rearranjo: i) o de van Alphen, que envolvia a formação de um intermediário oxônio para explicar o efeito catalítico do ácido clorídrico na reação de éteres fenil benzílicos; o de Kursanov, que consistia na hidrólise do éter para formar fenol e haleto de alquila, que em seguida se recombinavam para originar o fenol;<sup>15-21</sup> e o de Nierdel e Natelson, autores que sugeriram um mecanismo para o rearranjo de éteres saturados em seus fenóis substituídos, passando pela formação do intermediário oxônio proposto por Van Alphen.<sup>16-19</sup>

Em 1939, Hurd e Pollack,<sup>19, 21</sup> com base na idéia de que a parte dos éteres alil arílicos que efetivamente participava da reação continha o “esqueleto” C=C-O-C=C (parte em destaque no **Esquema 13**), sintetizaram vários éteres alil vinílicos que eram mais simples e facilitavam o estudo das reações de rearranjo. Esses éteres, quando submetidos a aquecimento (250 °C), também se rearranjavam, formando os respectivos acetaldeídos.

### Esquema 13

Para Hurd e Pollack o mecanismo de Claisen não explicava a inversão do grupo alil no produto formado pelo rearranjo. Então com base num trabalho feito anteriormente em conjunto com Cohen<sup>17</sup>, deduziram que, se a formação dos radicais

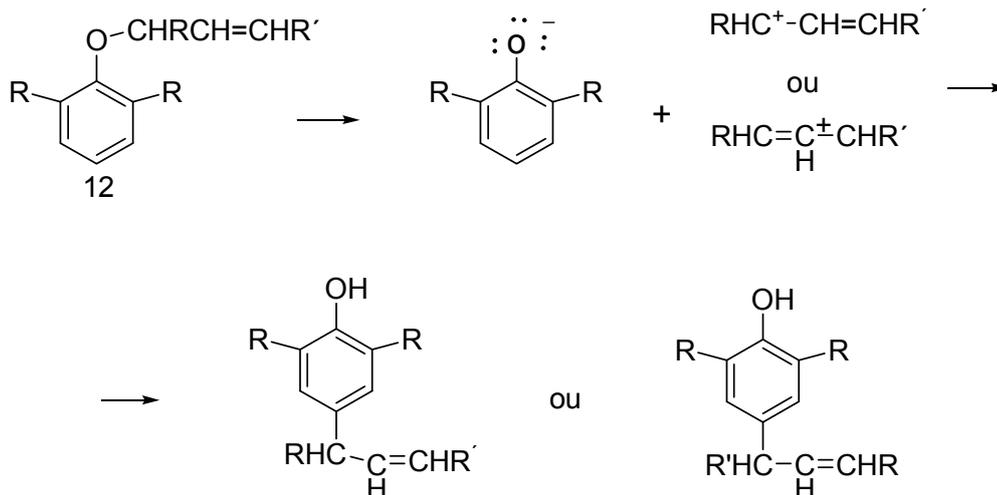
era a primeira etapa, a inversão podia ser explicada assumindo-se que a ressonância acontecia em ambos radicais fenóxido e alil, seguida da recombinação dos dois novos radicais. O efeito inicial da temperatura no sistema  $C=C-O-C=C$  alteraria a posição do par de elétrons da ligação entre o grupo alil e o oxigênio, ocorrendo uma “semi-ionização”, que promoveria uma desorganização nos elétrons das duplas ligações. Esse efeito, combinado com a proximidade espacial das duas outras extremidades do sistema, causaria um fechamento temporário do anel e uma redistribuição dos elétrons<sup>19</sup>, como é mostrado no **Esquema 14**.



**Esquema 14**

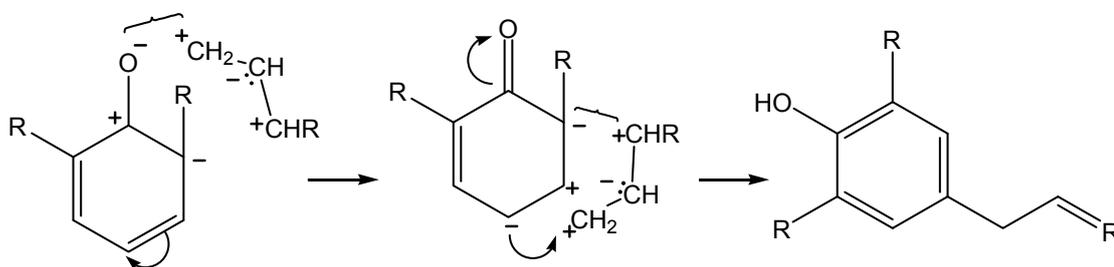
Tal mecanismo fornecia uma explicação para a natureza intramolecular da reação e para a inversão do radical migrante.

Na reação de rearranjo ocorre a formação de produtos substituídos somente na posição *orto* e, quando esta está impedida, na posição *para*. Como o mecanismo de Claisen só explica o rearranjo para a posição *orto*, então Hurd e Pollack sugeriram dois mecanismos possíveis para explicar o rearranjo na posição *para*. Em uma possibilidade ocorria a ionização completa do éter (composto **12** no **Esquema 15**), em que, aparentemente, a inversão do grupo migrante podia ou não ocorrer.



Esquema 15

A outra possibilidade implicava na formação de “pares iônicos”, em cuja primeira etapa ocorria o rearranjo para a posição *orto* seguida de uma ciclização para a posição *para*; na etapa final ocorria a enolização (**Esquema 16**). A dupla inversão solicitada para este mecanismo justificava o efeito da não-inversão observada para este tipo de reação.<sup>19</sup>

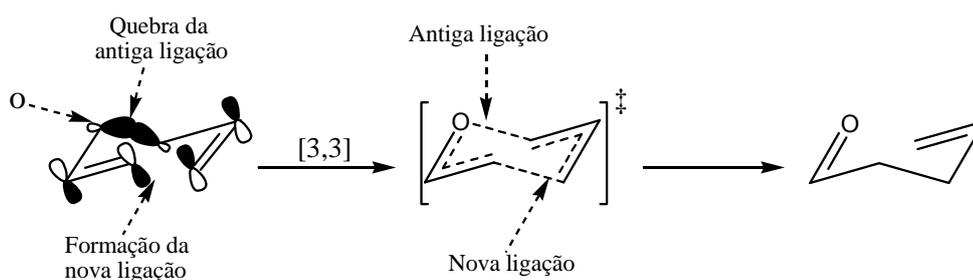


Esquema 16

Em 1950, Schuler e Murphy<sup>22</sup> fizeram estudos cinéticos do rearranjo de éteres alil vinílicos e determinaram a entropia de ativação,  $\Delta S^\ddagger = -7,7 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ . Este valor negativo era consistente com o mecanismo cíclico sugerido anteriormente por Claisen, visto que três graus de liberdade rotacional interno no estado inicial poderiam se tornar graus de liberdade vibracional no complexo ativado, no qual a mudança seria acompanhada por um decréscimo na entropia, associada com uma grande restrição de movimento rotacional. Esse dado era consistente com os dados obtidos por Kincaid e Tarbell<sup>23</sup> em 1939, que determinaram o valor da entropia de ativação ( $\Delta S^\ddagger = -8,1 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ) para a reação de rearranjo de éteres alil *p*-toluílicos, sugerindo que o complexo ativado teria uma estrutura cíclica, com a quebra da ligação entre o carbono e o oxigênio simultânea à da formação da ligação entre o carbono  $\gamma$  do grupo alil e o carbono *orto* do anel.

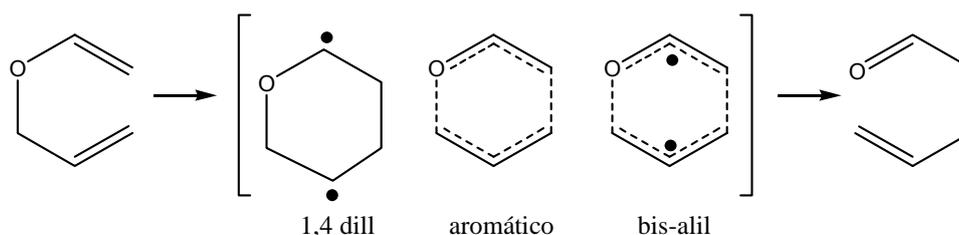
### 1.5.1 Estrutura de Transição

A estereosseletividade observada para a reação de rearranjo revelou que havia uma transferência de assimetria das duplas ligações para a nova ligação  $\sigma$  formada, fato que não somente sugere um estado de transição com deslocalização cíclica de seis elétrons da ligação  $\pi$ , como também uma geometria tridimensional semelhante à estrutura de cadeira (**Figura 9**), estando em conformidade com a regra de conservação de simetria de orbitais de Woodward e Hoffmann.<sup>38, 49-51</sup>



**FIGURA 9** Geometria do estado de transição para o rearranjo de Claisen.

O caráter cíclico intramolecular para a reação de rearranjo é geralmente aceito. Entretanto, a extensão em que as ligações estão se “quebrando” ou se formando no estado de transição é controversa e vários estados de transição com diferentes graus de quebra/formação de ligações tem sido propostos (**Figura 10**).<sup>29,38</sup>

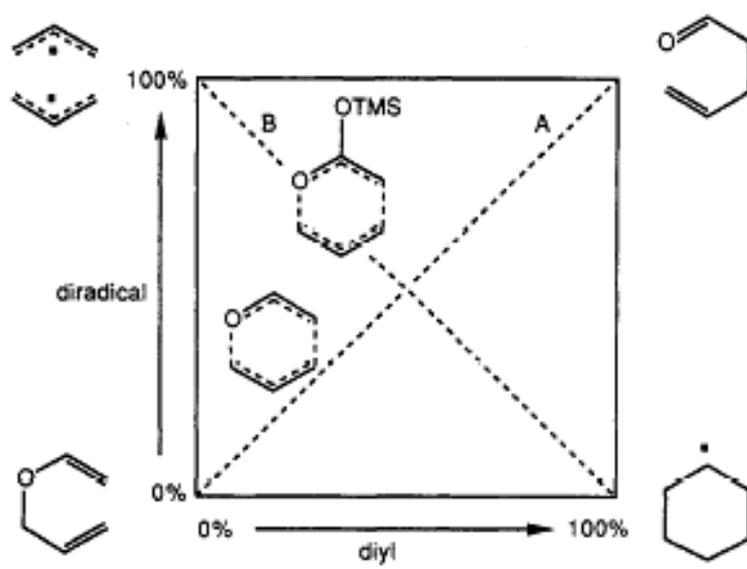


**FIGURA 10** Estados de transição sugeridos para o rearranjo de claisen.

O rearranjo pode ocorrer via um di-radical 1,4-diil (ou por uma espécie zwitteriônica), originado pela formação da ligação C-C antes da “quebra” da ligação C-O, ou via um par iônico (bis-alil), com “quebra” total da ligação C-O (**Figura 10**).

Intermediários ou estados de transição carregados são improváveis para reações em fase gasosa ou em solventes apolares, mas podem estar envolvidos em meios polares. A formação de pares iônicos ou do radical diil está em extremo oposto em relação à proposta de um estado de transição deslocalizado.<sup>24</sup> Contudo, o efeito isotópico secundário para o rearranjo de Cope (uma variante do rearranjo de Claisen) mostrou ser consistente com um estado de transição de natureza aromática (**Figura 10**).<sup>38</sup>

Vance e Rondan (1988)<sup>31</sup> realizaram cálculos de mecânica quântica para determinar a geometria e as características eletrônicas das formas estereoquímicas de cadeira e de bote para o estado de transição no rearranjo de Claisen. Os resultados indicaram que a estrutura de cadeira é 6,6 kcal/mol mais estável que a estrutura de bote e que a ligação C-O está 33% mais estendida no estado de transição do que no reagente, o que leva a um favorecimento na quebra da ligação.



**Figura 11** Diagrama de More O'Ferral-Jencks para o estado de transição do rearranjo de Claisen em éteres alifáticos

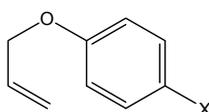
Estudos do efeito isotópico secundário no rearranjo de éteres vinil alílicos feitos por Gajewski<sup>30, 33</sup> indicam valores de 37% de quebra da ligação C-O e 20% para a formação da ligação C-C. A soma desses valores em porcentagem é menor do que 100, o que sugere um estado de transição que se assemelha mais ao reagente do que ao produto. De acordo com o postulado de Hammond, isso implica em um “estado de transição antecipado”. Esses dados sugerem, segundo Gajewski, que o rearranjo via par iônico é provável, pois este se assemelha mais à estrutura de transição do que o radical diil.

### 1.5.2 Efeito do Solvente

A influência do efeito do solvente na velocidade da reação foi observada pela primeira vez no rearranjo de éteres *p*-X-fenil alílicos<sup>23</sup> (onde X= NO<sub>2</sub>, Br, CH<sub>3</sub> e

OCH<sub>3</sub>) variando a velocidade em função da natureza do substituinte e da polaridade do Solvente. A reação é mais rápida com substituintes doadores de elétrons e solventes polares, aumentando significativamente do menos polar (tetradecano) para o mais polar dos solventes (etanol/água), **Tabela 1**.<sup>27,28</sup>

**TABELA 1** Efeito do solvente na velocidade de reação do rearranjo de éteres p-X-fenil alílicos

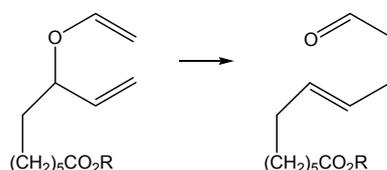


SOLVENTE	$k \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ (T= 181°C)			
	NO <sub>2</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Tetradecano	2,34	5,98	7,94	28,3
Carbitol	10,3	27,7	44,2	91,6
EtOH/H <sub>2</sub> O (28,5%)	90,9	134	233	621

O efeito eletrônico dos substituintes é um pouco maior nos solventes de menor polaridade o que indica que há provavelmente uma maior polaridade no estado de transição.

Um efeito semelhante é observado em éteres alil vinílicos, para estes compostos quando se muda de um solvente de mais baixa polaridade (cicloexano) para um de maior polaridade, como a água (**Tabela 2**), a diferença na velocidade da reação é de um fator de 214.<sup>23,26</sup>

**TABELA 2** Constantes de velocidade relativa para o rearranjo de claisen em um derivado solúvel de éteres Alil vinílicos em vários solventes

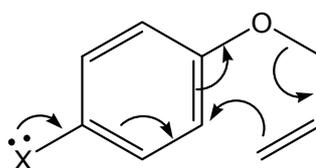


SOLVENTE	$K_{rel}$ (R=Na)	$K_{rel}$ (R= CH <sub>3</sub> )
Água	214	
2,2,2 trifluóretanol	31	56
Metanol	9,4	8,6
Etanol		6,1
Álcool isopropílico		5,0
Dimetil sulfóxido		3,2
Acetonitrila		3,1
Acetona		2,1
Benzeno		2,0
Ciclohexano		1,0

As reatividades dos dois substratos estudados são semelhantes nos solventes que permitem estudar os dois compostos simultaneamente, um resultado que é esperado já que há cinco grupos CH<sub>2</sub> entre o grupo carboxilato e o centro reativo. Entretanto, os efeitos provocados pela mudança de polaridade de solvente são significativos e, de acordo com os autores, são provocados pela elevada capacidade que a água tem de formar ligações de hidrogênio e sua habilidade hidrofóbica, que desestabiliza mais o reagente em relação ao estado de transição, que deve mostrar uma polaridade superior que aquela dos reagentes.<sup>24</sup>

### 1.5.3 Efeito dos Substituintes

O efeito de substituintes na posição *para* em éteres aromáticos na constante de velocidade da reação para compostos semelhantes aos do **Esquema 17** podem ser observados na **Tabela 3**.<sup>23,24,29</sup>



**Esquema 17**

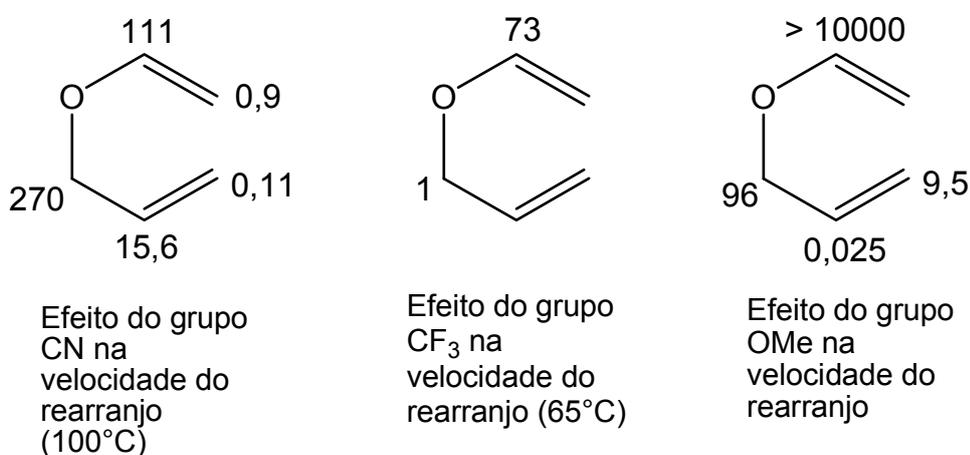
**TABELA 3** Constantes de velocidade para éteres p-x-fenil alílicos a 181°C

SUBSTITUINTES	$K_1 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$
NO <sub>2</sub>	1,03
CN	1,13
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	1,34
CH <sub>3</sub> CO	1,58
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	1,60
H	2,56
Cl	2,63
Br	2,77
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,68
CH <sub>3</sub>	4,42
NHCOCH <sub>3</sub>	5,79
CH <sub>3</sub> O	9,16
NH <sub>2</sub>	21,3

O aumento na velocidade da reação (**Tabela 3**) é maior para grupos doadores de elétrons do que para grupos que retiram elétrons, visto que aqueles

contribuem para a quebra da ligação C-O, pois estabilizam por ressonância o estado de transição. Em função disto, White<sup>28</sup> propôs que durante o rearranjo o fluxo de elétrons terá a direção indicada no **Esquema 17**.<sup>23-26</sup>

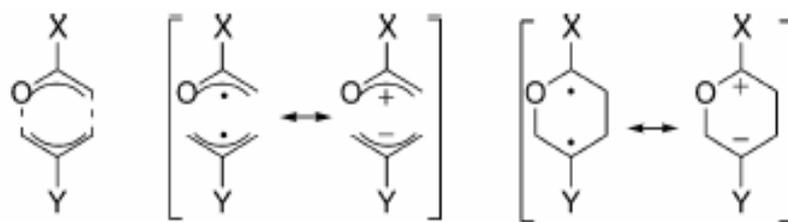
Em éteres alil vinílicos este tipo de efeito tem maior influência na constante de velocidade da reação, isto porque os grupos estão diretamente ligados os centro de reação. Na **Figura 12** pode ser sumarizados a influência de grupos que doam elétrons (OCH<sub>3</sub>), que retiram elétrons (CN) e que tem a habilidade de estabilizar radicais (CF<sub>3</sub>).



**FIGURA 12** Efeito dos grupos substituintes CN, CF<sub>3</sub> e OCH<sub>3</sub> na velocidade de rearranjo em relação ao éter alil vinílico

Com base em estudos teóricos e com relação ao efeito isotópico, Gajewski<sup>30,32</sup> sugeriu que, para os substituintes indicados na figura acima, a estrutura do estado de transição terá um caráter associativo ou dissociativo de acordo com a habilidade destes grupos em estabilizar um ou outro caráter (ver diagrama de More O'Ferral-Jencks na **Figura 11** da página 22). Para grupos que tem a capacidade de estabilizar radicais (como o CF<sub>3</sub>), a estrutura de transição terá característica do radical diil; para os doadores de elétrons assumirá a característica do estado fragmentado (**Figura 13**).

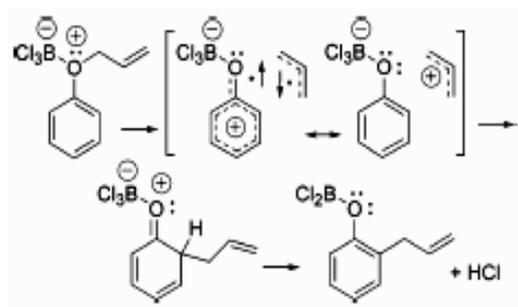
O grupo ciano tem um efeito ambíguo pois funciona tanto como retirador de elétrons e como estabilizador de radicais



**FIGURA 13** - Diferentes estados de transição sugeridos para o rearranjo de Claisen

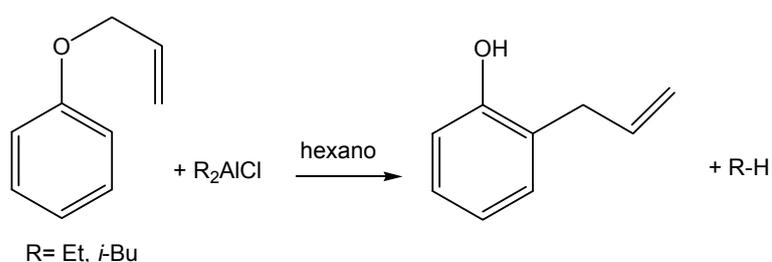
#### 1.5.4 Efeito de Catalisadores

A maioria dos rearranjos sigmatrópicos [3,3] ocorre na ausência de catalisadores, entretanto trifluoreto de boro ( $\text{BCl}_3$ ) e cloreto de alumínio ( $\text{AlCl}_3$ ) são usados em alguns casos. A carga induzida no sítio reacional aumenta cerca de  $10^{10}$  vezes a velocidade da reação em relação ao rearranjo térmico normal. O cloreto de boro, apesar de ser um bom catalisador, origina produtos secundários indesejados, resultantes de rearranjos [1,2] e [3,4]. O mecanismo proposto para explicar a catálise pelo tricloreto de boro implica em um estado de transição fragmentado (**Esquema 18**).<sup>38</sup>



**Esquema 18**

O tratamento de éteres alil fenílicos com um excesso de cloreto de dietilalumínio em hexano à temperatura ambiente produz O-alilfenóis com rendimento de 93% (**Esquema 19**). Este catalisador não origina produtos de reações secundárias, sendo em alguns casos mais eficiente que o tricloreto de boro.<sup>1-5</sup>



**Esquema 19**

#### 1.5.5 Efeito da Irradiação de Microondas

Pesquisas com reações de Claisen aquecidas utilizando irradiações de microondas<sup>5</sup> mostraram que as reações de rearranjo sob tais condições diminuem consideravelmente o tempo de reação (**Tabela 4**).<sup>38</sup>

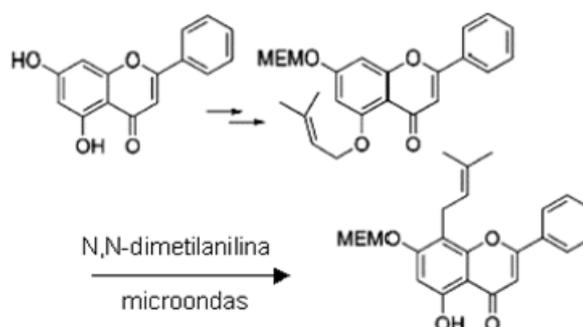
**TABELA 4** Efeito da irradiação de microondas no rearranjo de Claisen.

REAÇÕES	IRRADIAÇÃO	TEMPO	TEMP. (°C)	SOLVENTE	RENDIMENTO (%)
1	normal	6 h	220	Nenhum	85
2	Microondas	10 min	325-361	Nenhum	21
3	microondas	6 min	300-315	DMF <sup>(a)</sup>	92

(a) – dimetil formamida.

A diminuição do tempo de reação utilizando aquecimento com irradiações de microondas possibilitou o aprimoramento da síntese de compostos como flavonóides

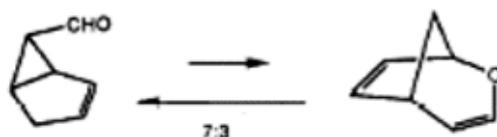
(Esquema 20, onde MEMO= metoxietoximetil), que normalmente tendem a se decompor em reações térmicas muito longas.<sup>33</sup>



Esquema 20

### 1.5.6 Outros Rearranjos

Com a consolidação do conhecimento do rearranjo de Claisen, surgiu uma série de trabalhos na literatura<sup>1-5</sup> descrevendo novos tipos de rearranjos sigmatrópicos. Alguns como o de Eschenmoser, que é aplicado à síntese de alcalóides; o de Johnson, que descreveu uma variante do rearranjo de Claisen que se mostrou altamente estereosseletivo na síntese de alcenos *trans*-substituídos; o de Ireland-claisen utilizado na produção de ácidos carboxílicos; o retro-Claisen, que descreve um exemplo de reversibilidade na reação do rearranjo de Claisen para compostos de estrutura bastante específica, com grupos substituintes ligados ao carbono na posição “cabeça de ponte” (Esquema 21).<sup>32,38</sup>



Esquema 21

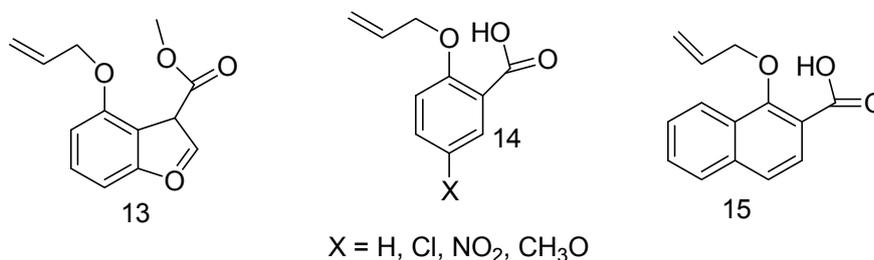
## 2 OBJETIVOS

Em um trabalho de investigação do rearranjo de Cope enzimático e não enzimático em compostos análogos do corismato e do pefenato, os dados obtidos levaram à conclusão que o composto dimetil 4-*epi*-corismato é estabilizado por uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo hidroxila do fenol e o oxigênio do grupo éter, levando a um rápido rearranjo deste isômero.<sup>2,8</sup> Porém nenhum estudo mais completo foi levado em conta.

O presente trabalho tem então como objetivo geral investigar a influência destas ligações de hidrogênio intramoleculares como um modelo não mimético da enzima *Corismato mutase*.

Para alcançar o objetivo geral têm-se os seguintes objetivos específicos:

- Sintetizar, identificar e purificar um conjunto de compostos aromáticos contendo um grupo ácido vizinho ao grupo éter. Foram selecionados o composto **13** e os derivados do ácido salicílico **14** e **15** no **Esquema 22**;
- Determinar as constantes de velocidade para a reação de rearranjo nos compostos citados em diferentes pHs;
- Determinar o pKa dos compostos sintetizados;
- Avaliar os efeitos dos grupos substituintes na velocidade da reação;
- Determinar as estruturas cristalinas dos compostos obtidos.



**Esquema 22**

### 3 METODOLOGIA

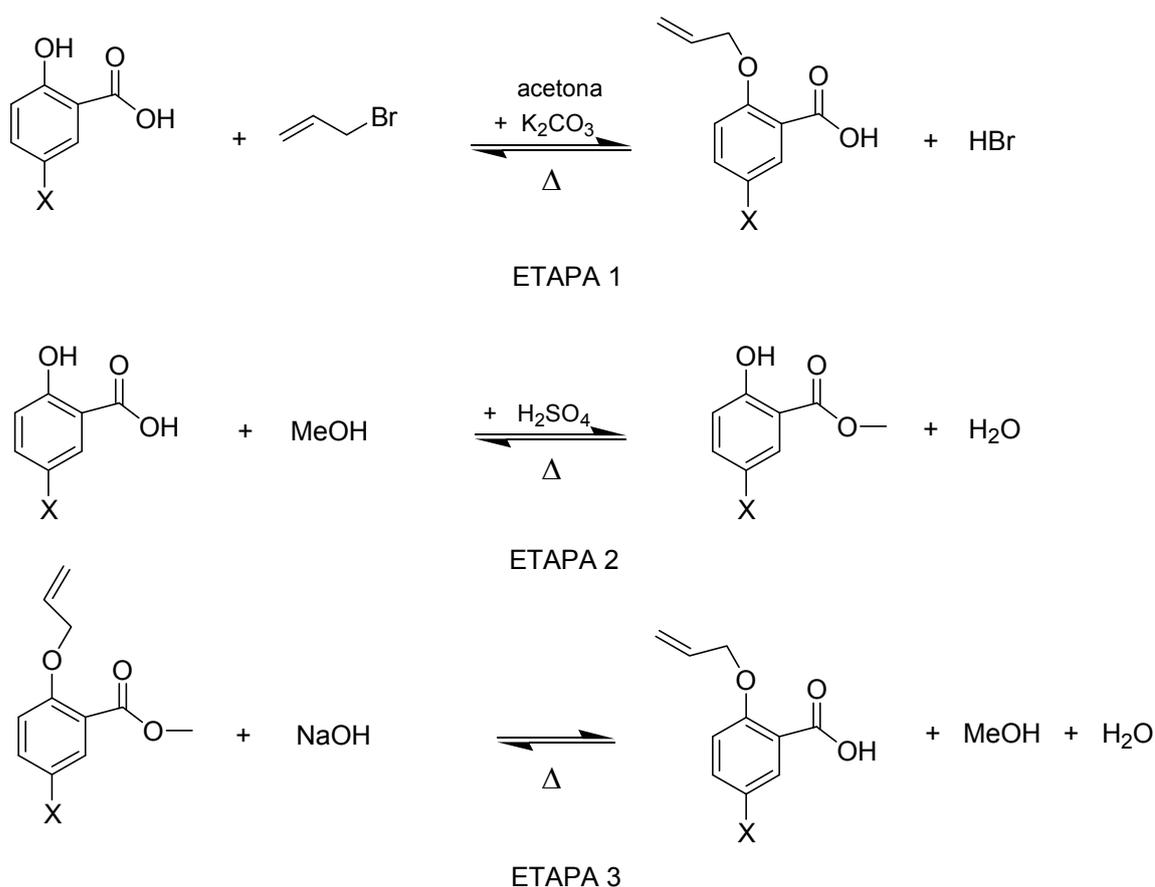
#### 3.1 SÍNTESES

O reagente brometo de alila e o solvente acetona (Merck – grau analítico) foram previamente destilados em uma coluna capilar ACE Glass com 62 pratos teóricos e mantidos em frascos tampados, na presença de peneira molecular. Os reagentes secos de grau PA, carbonato de potássio e os derivados do ácido salicílico (FLUKA), foram secos usando o aparelho CHEM-DRY<sup>®</sup> (Laboratory Devices Inc. USA) à temperatura de 160° e 120° C respectivamente, sob pressão reduzida na presença de agente secante cloreto de cálcio.

Os métodos sintéticos seguiram as seguintes rotas:

- a) **Rota 1:** o derivado do ácido salicílico (0,05 mol) foi misturado com  $K_2CO_3$  (0,06 mol) em solvente acetona (30 mL) num balão de fundo redondo e mantido sob refluxo e agitação por 40 min, após resfriamento à temperatura ambiente o brometo de alila (0,05 mol) foi adicionado ao meio gota a gota. A reação foi mantida sob refluxo por 8 horas e acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Depois de a reação estar completa, foi filtrada e a acetona foi removida sob vácuo. O resíduo foi purificado por recristalização em acetona/água;
- b) **Rota 2:** o procedimento é semelhante à síntese da **Rota 1**, porém ao término da reação foi adicionado 300 mL de água destilada resfriada, em seguida a mistura foi extraída 3 vezes com éter de petróleo e a fase aquosa foi acidificada com ácido acético e deixada em repouso para precipitação dos cristais.
- c) **Rota 3:** seguiu tres etapas. Na primeira foi feita a proteção da carboxila por meio da síntese do éster derivado utilizando o

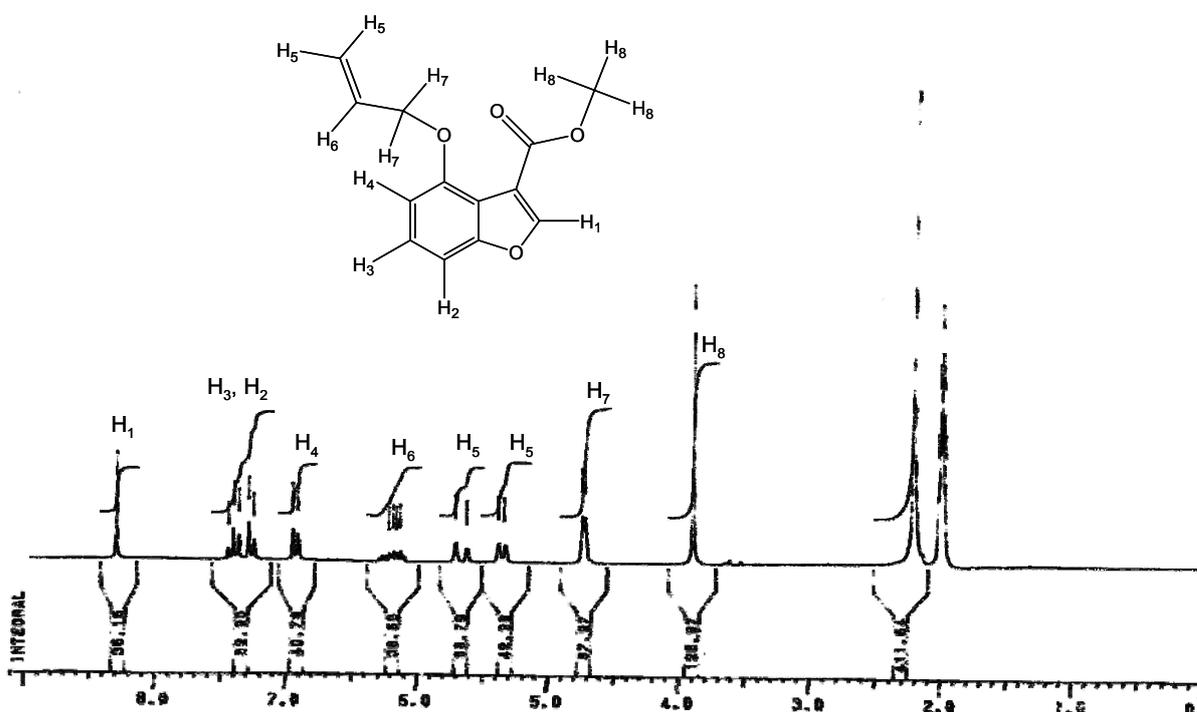
método para síntese do salicilato de metila (VOGEL). Depois de isolado e purificado por recristalização de acetona/água o precipitado foi submetido, numa segunda etapa, à síntese descrita na rota 1 e purificado por cristalização de acetona/água. Na terceira etapa, o composto foi solubilizado em metanol e submetido à hidrólise do éster com NaOH 30 % (metanol) sob refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e a solução foi acidificada com ácido acético concentrado para precipitação do composto.



**FIGURA 14** Etapas seguidas nas rotas sintéticas dos derivados do ácido salicílico.

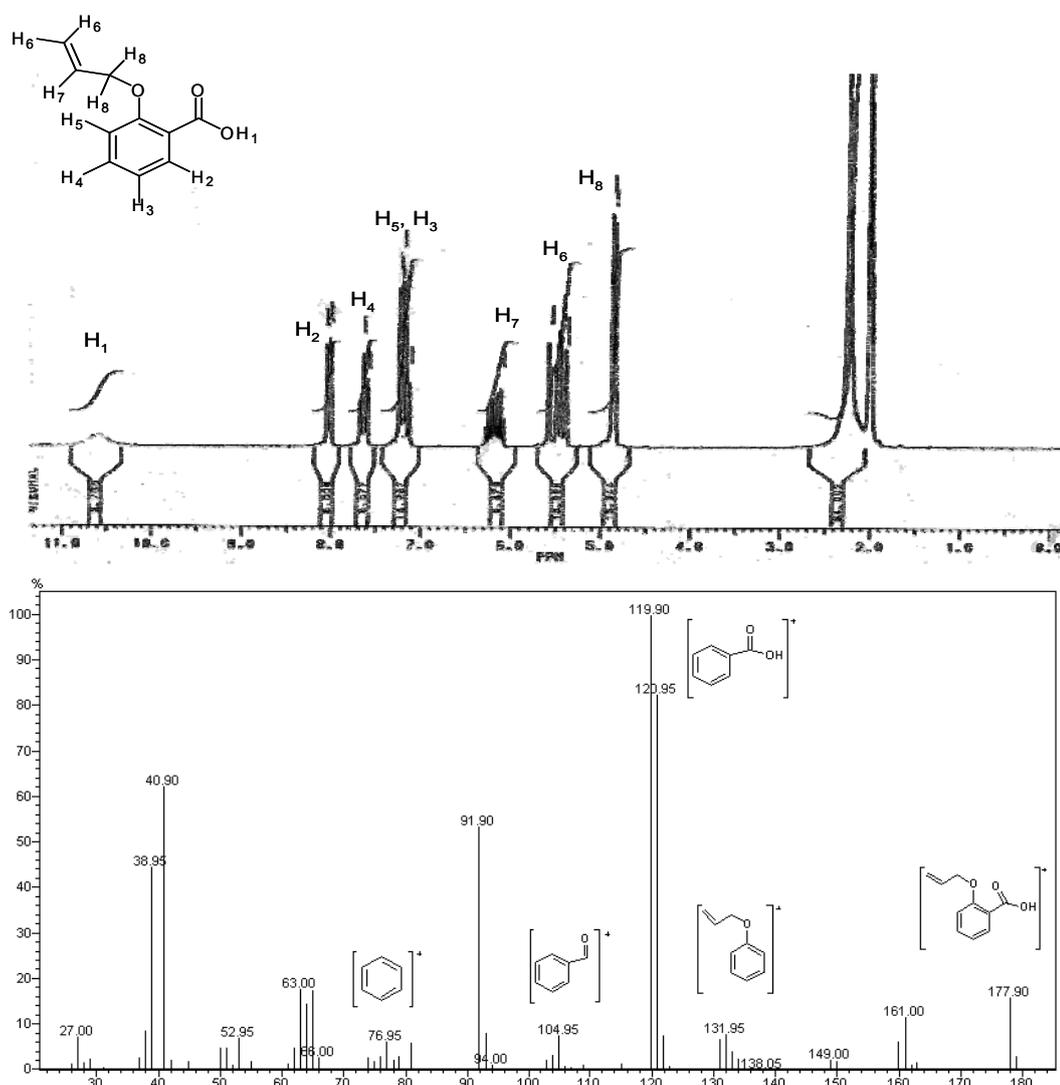
A identificação dos compostos foi realizada por meio de técnicas espectroscópicas de RMN e de massas. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos em solvente  $\text{CD}_3\text{CN}$  sob resolução de 300 ou 400 MHz foram registrados em um aparelho Bruker Avance AM 250 e 300 K, tendo como referência interna tetrametilsilano. Os espectros de massas foram registrados por meio de ionização por spray de elétrons ESI-MS (ESI+) em um espectrofotômetro da marca Fisions Instrument VG Plataforma II. Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho de chapa quente tipo Fisher-Johns, modelo APF 301 da Microquímica.

- O composto 4-(aliloxi)benzofuran-3-il)(metóxi)metanol (4ABMM) foi doado pelo professor Anthony J. Kirby da Cambridge University, Inglaterra, apresenta-se na forma de um composto sólido de coloração amarela, insolúvel em água e sem odor.



**FIGURA 15** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4-(aliloxi)benzofuran-3-il)carboximetil ester em  $\text{CD}_3\text{CN}$  a 300 MHz.

- O ácido 2-(alilóxi)benzóico (2AB) foi obtido a partir do ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzóico – FLUKA > 98% pureza) através da síntese direta 2 (b). Quando a fase aquosa foi acidificada seguiu-se rapidamente a formação de um precipitado de cor branca com forma de finas lâminas, com rendimento de 70 %, que apresentou ponto de fusão entre 61,0° – 63,3 °C, sendo semelhante ao da literatura (65°C). Dados RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, acetonitrila deuterada, **Figura 16**), apresentaram deslocamento de hidrogênio de ácidos carboxílicos em 10,6 ppm ( $\text{H}_1$ ), dos hidrogênios do anel em 8,1 (d, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7,6 (d, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7,2 (d, t, 2H,  $\text{H}_5$  e  $\text{H}_3$ ) ppm, de olefinas em 6,1 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ) em 5,5 (dd, 2H,  $\text{H}_6$ ) ppm, e de  $\text{CH}_2$  em 4,8 (s, 2H,  $\text{H}_8$ ) ppm. Na **Figura 16** encontra-se também o espectro de massas deste composto.



**FIGURA 16** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (em  $\text{CD}_3\text{CN}$  a 300 MHz) e de massas do composto ácido 2-(alilóxi)benzóico.

- O ácido 2-alilóxi-5-clorobenzóico (A2A5CB) foi obtido a partir do ácido 5-cloro-2-hidroxibenzóico (FLUKA – > 98 % pureza) por meio da síntese direta 2 (b), depois da reação terminada e extraída com éter a solução aquosa foi acidificada originando um óleo. Este óleo foi dissolvido em acetona com o objetivo de cristalizar com adição de água, porém as técnicas de cristalização não surtiram efeito. Foi então feita uma nova síntese seguindo a rota 1, porém novamente um óleo foi formado, sendo novamente dissolvido em acetona seguida da adição de água (sob aquecimento), a solução então foi deixada em repouso sob resfriamento (geladeira) e após três meses ocorreu a precipitação de cristais incolores bem formados com PF de 60,0°C. Não foi encontrada nenhuma referência a esse composto na literatura. O espectro de RMN <sup>1</sup>H apresentou deslocamento dos hidrogênios do anel em 7,8 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 7,6 (d, 1H, H<sub>3</sub>) e 7,2 (d, 1H, H<sub>4</sub>) ppm, das olefinas em 6,1 (m, 1H, H<sub>6</sub>) 5,5 (d, 1H, H<sub>5</sub>) e 5,3 (d, 1H, H<sub>5</sub>) ppm, e do grupo CH<sub>2</sub> em 4,8 (s, 2H, H<sub>7</sub>) ppm. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e de massas encontram-se na **Figura 17**. A purificação do composto originou cristais de boa formação que foram submetidos à análise de Raios-X para a resolução da sua estrutura cristalina. Como este composto é inédito e a resolução da estrutura também, estes dados resultaram na publicação de um artigo na revista *Cristalográfica E*, que se encontra nos anexos.
- Ácido 2-alilóxi-5-nitrobenzóico (A2A5NB) foi produzido a partir do ácido 5-nitro-2- hidroxibenzóico (FLUKA - > 98% pureza), seguindo-se a rota um. O produto apresentou-se na forma de óleo de cor castanha de baixo rendimento e difícil cristalização. Procedeu-se uma nova síntese por meio da rota três, obtendo-se um precipitado amorfo com maior rendimento que foi submetido ao processo de cristalização com acetona/água, sendo a solução mantida em repouso por aproximadamente 20 dias à temperatura ambiente, o que gerou cristais de boa formação de coloração castanha e PF 120°C, insolúvel em água e bastante solúvel em acetona e acetonitrila. O espectro de RMN <sup>1</sup>H deste composto apresentou deslocamento dos hidrogênios do anel em 8,6 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8,4 (d, 1H, H<sub>3</sub>), 7,2 (d, 1H, H<sub>4</sub>), da olefina em 6,1 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 5,5 e 5,3 (d, 2H, H<sub>5</sub>) e do CH<sub>2</sub> em 4,8 ppm (s, 2H, H<sub>7</sub>). Na **Figura 18** encontram-se este espectro e o de massas. Apesar de encontrarem-se referências a este composto na literatura a sua estrutura cristalina é inédita.

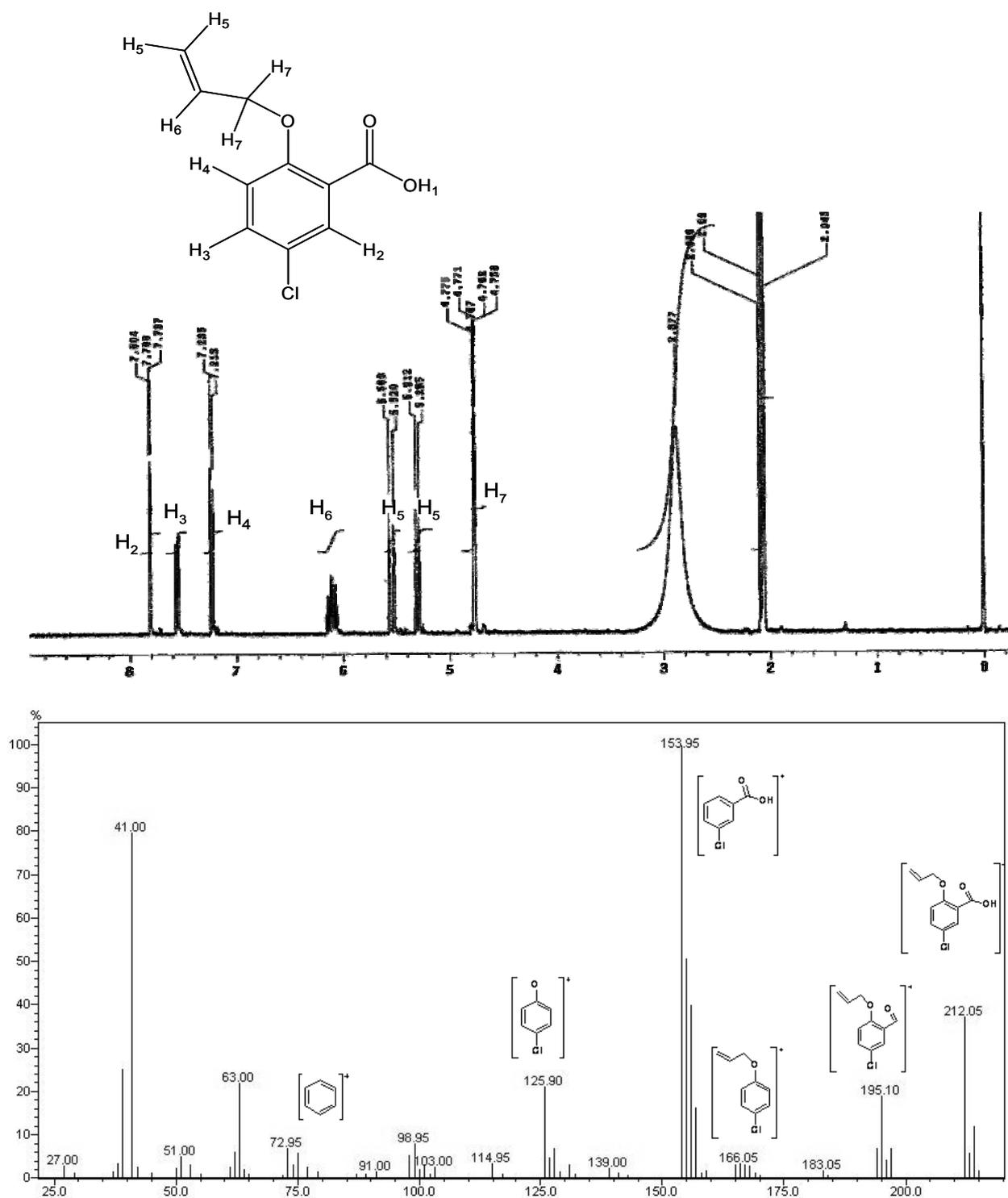
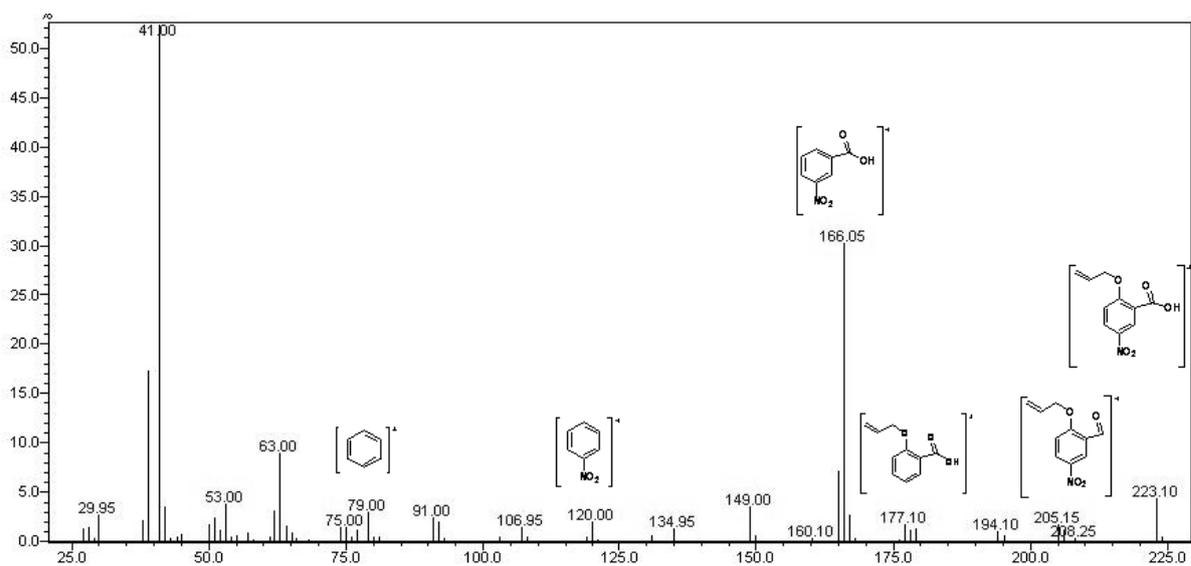
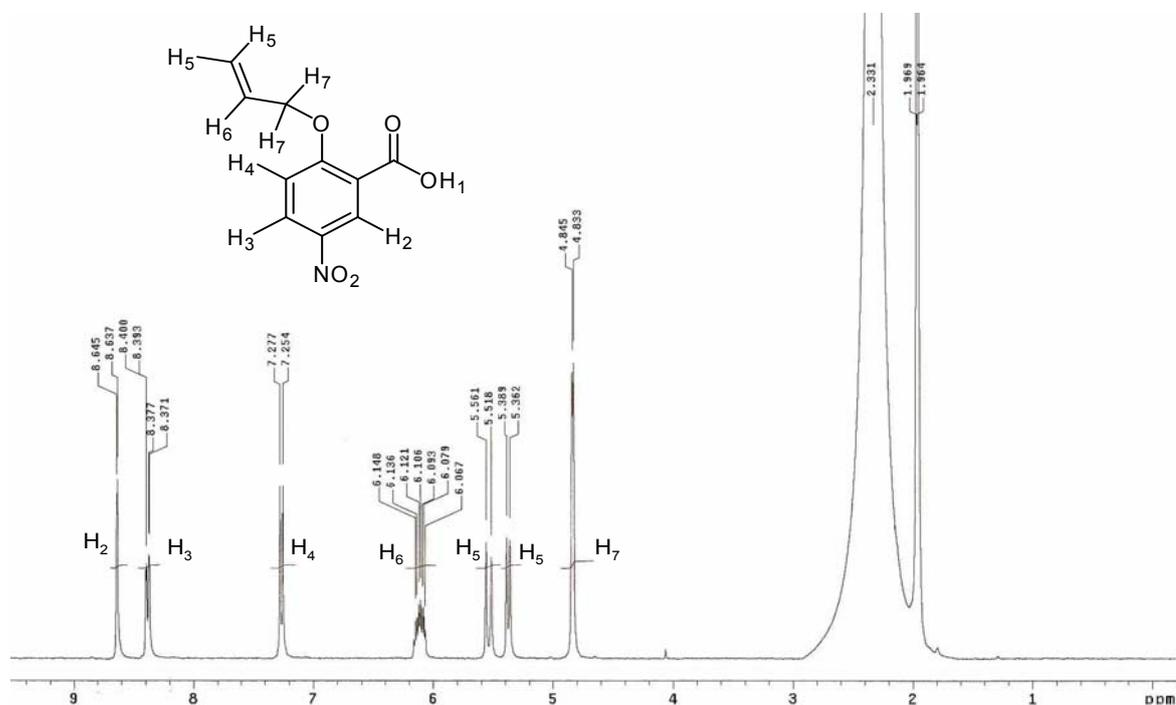


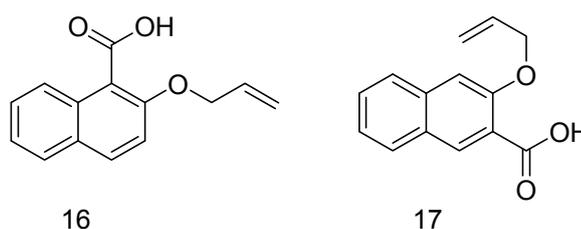
FIGURA 17

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz) e de massas do ácido 2-alióxi-5-clorobenzoico.



**FIGURA 18** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz) e de massas do ácido 2-alióxi-5-nitrobenzóico.

- O ácido 2-alilóxi-5-metóxi-benzóico (A2A5MB) produzido a partir do ácido 5-metóxi-2-hidroxibenzóico (Aldrich – 99% pureza), através da rota 3, originando ao final um óleo transparente de difícil cristalização. Esta síntese foi repetida por mais duas vezes, originando sempre um óleo, que depois de submetido às várias técnicas de cristalização infrutíferas, foi dissolvido em acetona e mantido sob resfriamento abaixo de zero grau (freezer) por aproximadamente 45 dias, após o qual originou cristais bastante finos e pequenos de cor branca e PF 57-58°C, insolúvel em água e bastante solúvel em acetona e acetonitrila. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e de massas encontram-se na **Figura 19**. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou deslocamento dos hidrogênios do anel em 7,5 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7,1 ppm (d, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), da olefina em 6,1 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 5,5 e 5,3 ppm (d, 1H, H<sub>5</sub>), do CH<sub>2</sub> em 4,7 ppm (s, 2H, H<sub>7</sub>) e do CH<sub>3</sub> do grupo metóxi em 3,8 ppm (s, 3H, H<sub>8</sub>). Não foi encontrada nenhuma referência a este composto na literatura.
- O ácido 1-alilóxi-naftaleno-2-carboxílico (1AN2C) foi obtido a partir do ácido 1-hidroxi-naftóico (Aldrich – 98% de pureza) seguindo a rota três, originando ao final um composto de cor amarelo opaco, em forma de finas lâminas que apresentou ponto de fusão entre 98 e 99° C. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou deslocamento dos hidrogênios do anel naftalênico em 8,2 (d, 1H, H<sub>2</sub>), 7,9 (d, 1H, H<sub>7</sub>), 7,7 (d, 1H, H<sub>3</sub>), 7,67 (d, 1H, H<sub>4</sub>), 7,65 (m, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>6</sub>) ppm, das olefinas em 6,2 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 5,5 (dd, 1H, H<sub>8</sub>) e 5,3 (dd, 1H, H<sub>8</sub>) ppm e do CH<sub>2</sub> em 4,7 (s, 2H, H<sub>10</sub>). Este espectro e o de massas encontram-se na **Figura 20**. Não foi encontrada nenhuma referência deste composto na literatura, somente do ácido 2-alilóxi-naftaleno-1-carboxílico e ácido 3-alilóxi-naftaleno-2-carboxílico (**16** e **17** no **Esquema 23**). Os pontos de fusão de ambos compostos estão em torno de 99°C.



**Esquema 23**

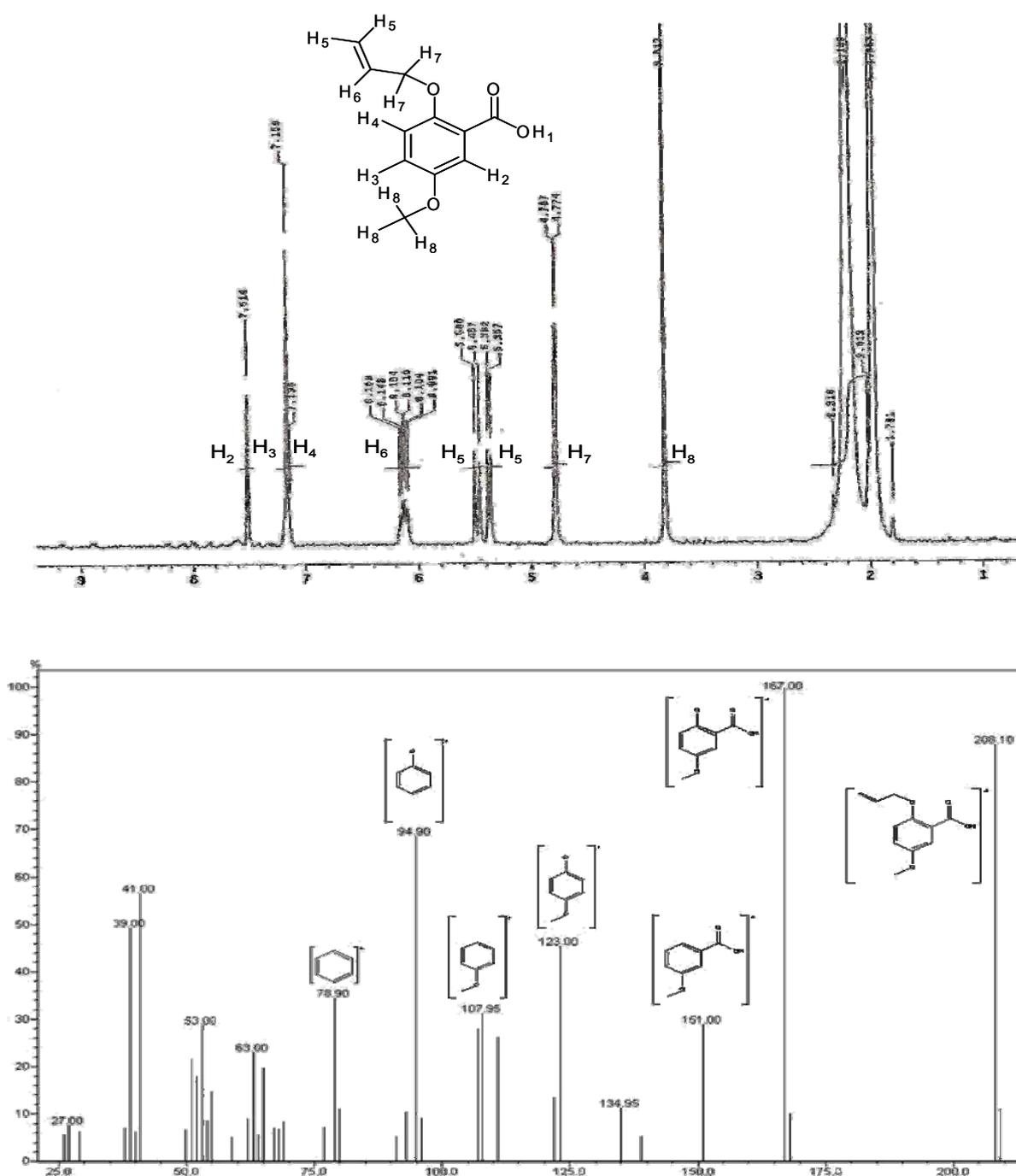


FIGURA 19

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz) e de massas do ácido 2-alióxi-5-metoxibenzóico.

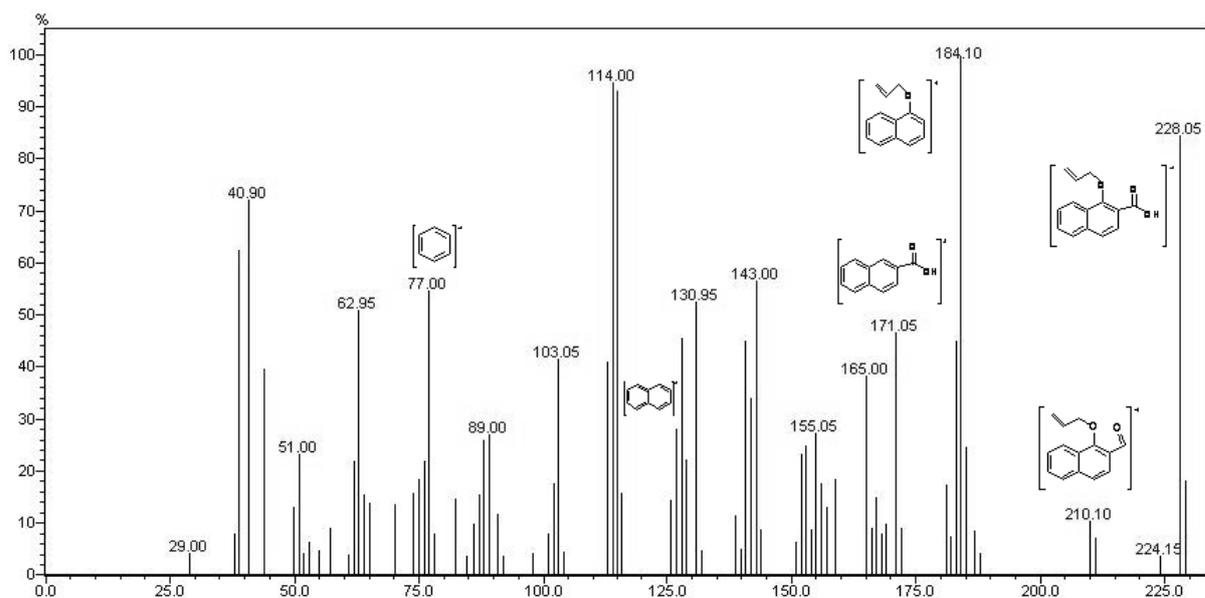
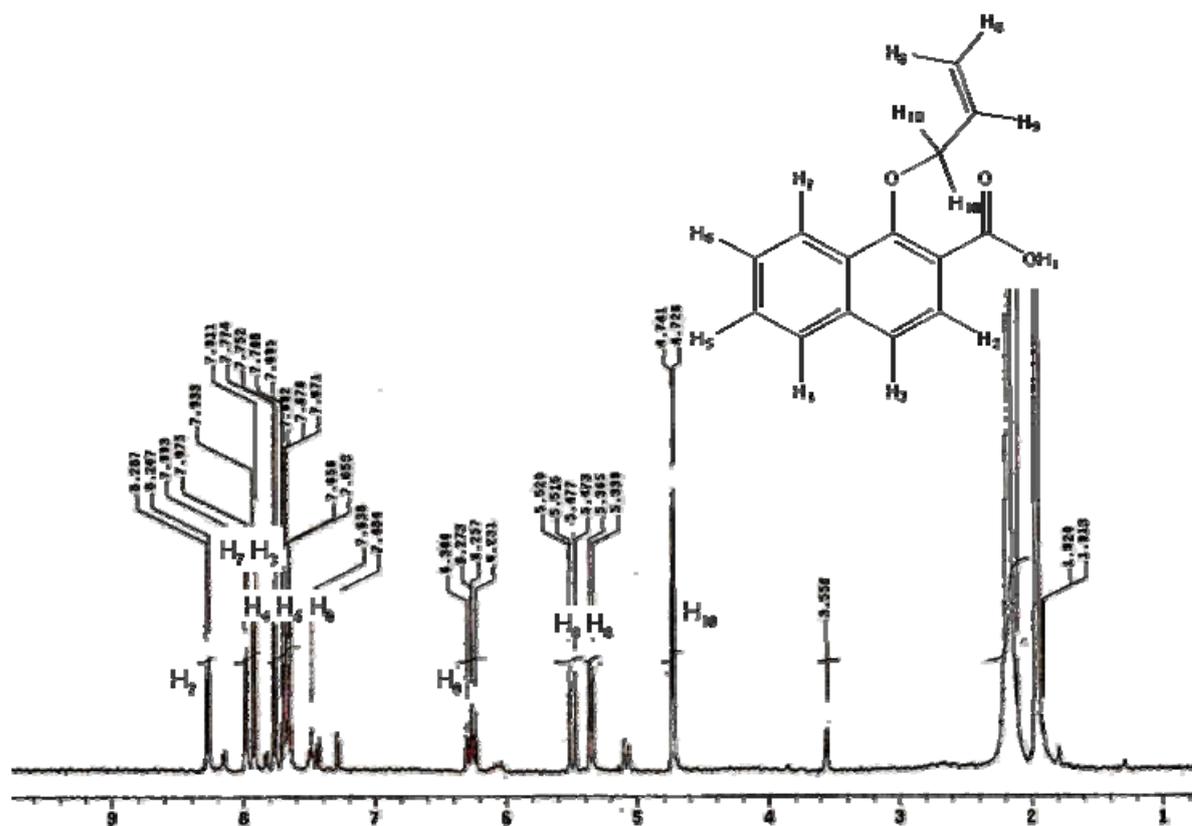


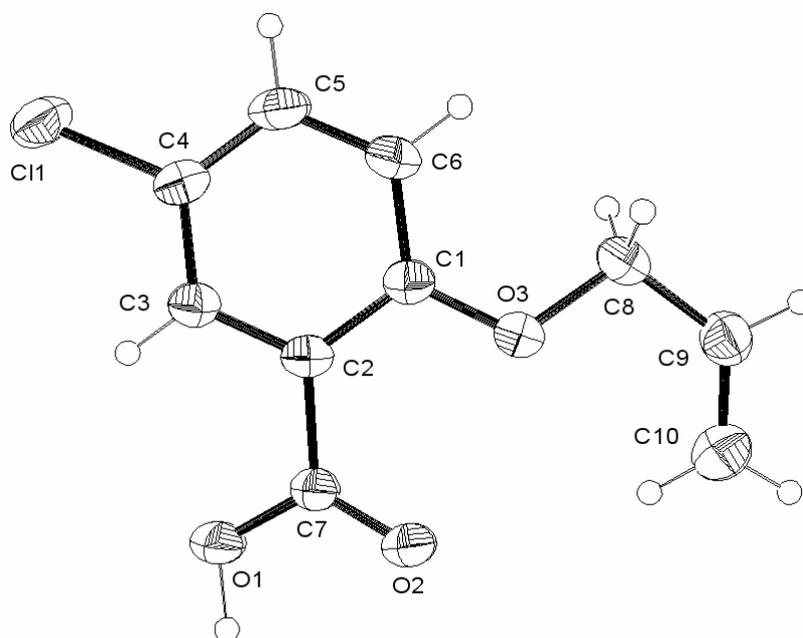
FIGURA 20

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz) e de massas do ácido O ácido 1-alióxinaftaleno-2-carboxílico.

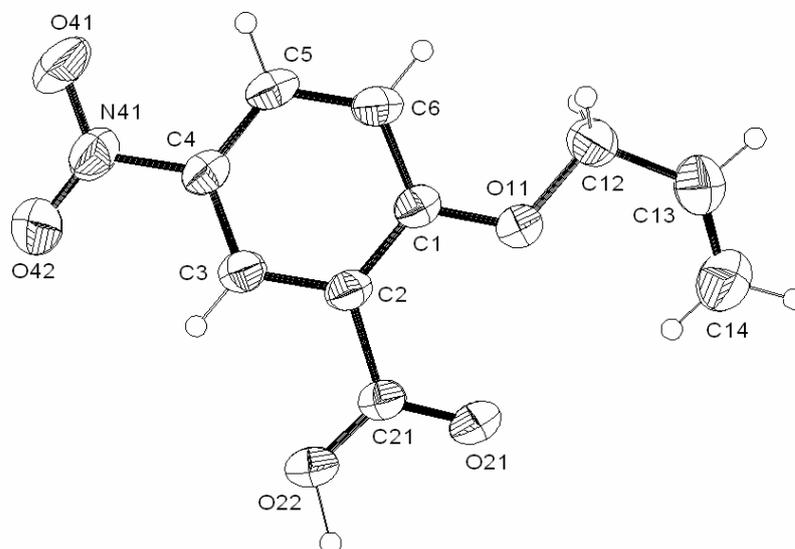
### 3.2 DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA

A estrutura cristalina foi obtida utilizando um difratômetro automático de raios-X para monocristais ENRAF-NONIUS modelo CAD-4. Para a resolução e refinamento foram empregados os programas SIR97<sup>57</sup> e SHELXL97<sup>58</sup>, respectivamente. A estrutura molecular foi construída usando o programa ORTEP3.<sup>55</sup> A determinação da estrutura foi realizada por Adailton J. Bortoluzzi da Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

A estrutura cristalina foi obtida à temperatura ambiente (293 K), por meio de um monocromador de grafite com radiação  $K_{\alpha}$  do Mo ( $\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$  para o A2A5CB e  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$  para o A2A5NB). Os parâmetros da cela unitária foram determinados por 25 medidas com reflexões centradas na região de  $2,34^{\circ}$  a  $25,06^{\circ}$  para o A2A5CB e  $1,41^{\circ}$  a  $25,97^{\circ}$  para o A2A5NB. A técnica de varredura  $\omega$ - $2\theta$  para sistemas ortorrômbicos foi utilizada na coleta de 1848 reflexões para o A2A5CB e 2036 reflexões para o A2A5NB contidas em 1/8 da esfera de Ewald. O controle da intensidade foi realizado utilizando três reflexões padrões, as quais foram medidas a intervalos regulares, possibilitando assegurar que não houve perda significativa de intensidade durante a coleta dos dados. As intensidades foram corrigidas para os efeitos de Lorentz, de polarização, de absorção.<sup>59</sup> A estrutura foi resolvida por métodos diretos<sup>57</sup> e foi refinada pelo método de mínimo-quadrados.<sup>60</sup> Os átomos de hidrogênio foram adicionados à estrutura em posições idealizadas de acordo com as distâncias e  $U_{iso}$  fixados pelo programa de refinamento. Os demais átomos foram refinados com parâmetros de deslocamento anisotrópicos. Outras informações relevantes foram dadas na seção de equipamentos ou são contidas na **Tabela 5** para o A2A5CB e **Tabela 6** para o A2A5NB.

**TABELA 5** Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento da estrutura A2A5CB

Fórmula empírica	C10 H9 Cl O3	
Peso molecular	212.62	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0.71069 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/c	
Dimensões da cela unitária	a = 8.8005(6) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 15.201(2) Å	$\beta = 98.469(3)^\circ$ .
	c = 7.3725(14) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	975.5(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidade (calculada)	1.448 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorção	0.367 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	440	
Tamanho do cristal	0.50 x 0.36 x 0.16 mm <sup>3</sup>	
Intervalo de $\theta$	2.34 to 25.06°.	
Intervalo dos índices	-10 ≤ h ≤ 0, 0 ≤ k ≤ 18, -8 ≤ l ≤ 8	
Reflexões coletadas	1848	
Reflexões independentes	1732 [R(int) = 0.0175]	
Correção da absorção	Nenhuma	
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F <sup>2</sup>	
Dados/restrições/parâmetros	1732 / 0 / 127	
GOOF em F <sup>2</sup>	1.064	
Índice final de R[ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0441, wR2 = 0.1164	
Índice R (todos os dados)	R1 = 0.0585, wR2 = 0.1246	
Densidade eletrônica residual	0.395 e -0.287 e.Å <sup>-3</sup>	

**TABELA 6** Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento da estrutura A2A5NB

Fórmula empírica	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N O <sub>5</sub>	
Peso molecular	223.18	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/n	
Dimensões da cela unitária	a = 3.9438(6) Å b = 9.0409(7) Å c = 28.804(4) Å	α = 90° β = 92.227(11)° γ = 90°
Volume	1026.2(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidade (calculada)	1.445 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorção	0.118 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	464	
Tamanho do cristal	0.50 x 0.40 x 0.26 mm <sup>3</sup>	
Intervalo de θ	1.41 to 25.97°	
Intervalo dos índices	-4 ≤ h ≤ 4, -11 ≤ k ≤ 0, -35 ≤ l ≤ 0	
Reflexões coletadas	2036	
Reflexões independentes	2000 [R(int) = 0.0225]	
Correção da absorção	Nenhuma	
Método de refinamento	Mínimos quadrados de matriz completa em F <sup>2</sup>	
Dados/restrições/parâmetros	2000 / 0 / 145	
GOOF em F <sup>2</sup>	1.062	
Índice final de R[ >2σ(I)]	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1284	
Índice R (todos os dados)	R1 = 0.0818, wR2 = 0.1537	
Densidade eletrônica residual	0.277 e -0.187 e.Å <sup>-3</sup>	

### 3.3 TITULAÇÕES POTENCIOMÉTRICAS

As titulações foram realizadas em um sistema composto por um pHmetro Metrohm 713 e um dosador automático Dosimat 765 (Metrohm) acoplados à um computador. As amostras (25 ml) preparadas com água deionizada e fervida foram tituladas em uma célula com fluxo de nitrogênio constante, com a temperatura estabilizada em  $25,0 \pm 0,1$  °C, à qual foi adicionado 1 mL de uma solução 0,09767 mol/L de HCl. A concentração inicial dos analitos ficaram entre 6,0 e 1,0 mM e a força iônica foi mantida constante em 0,1 com solução 0,1 mol/L de KCl. As soluções foram tituladas com pequenos incrementos de 0,1008 M KOH livre de carbonatos e CO<sub>2</sub>, com agitação constante, com medidas diretas dos pHs. No tratamento teórico o valor de  $pK_w$  utilizado foi de 13,78.

O procedimento de ajuste é feito partir da curva de titulação na forma de concentração analítica de H<sup>+</sup> versus pH. A concentração analítica é calculada pela relação abaixo.

$$T_{H^+} = Ca - Cb = \frac{C'a x Va - C'b x Vb}{Vo} \quad (2)$$

Onde Ca e Cb são as concentrações de ácido e base adicionadas à célula titulométrica, C'a e C'b são as concentrações dos padrões adicionados, Va e Vb são os volumes das alíquotas de ácido e base adicionadas e Vo é o volume inicial do sistema. Para os cálculos foi adicionando o efeito de diluição sobre Vo.

As titulações potenciométricas foram realizadas em cela de vidro acoplada a um banho termostático da Microquímica. O sistema foi mantido livre de CO<sub>2</sub> mediante o fluxo contínuo de nitrogênio. A base utilizada foi bombeada para a célula de vidro através de uma bomba Dosimat 765 e o pH foi medido com um eletrodo de vidro combinado através de um potenciômetro digital Metrohm 713. O tratamento dos resultados experimentais foi feito com o programa BEST7.<sup>57</sup>

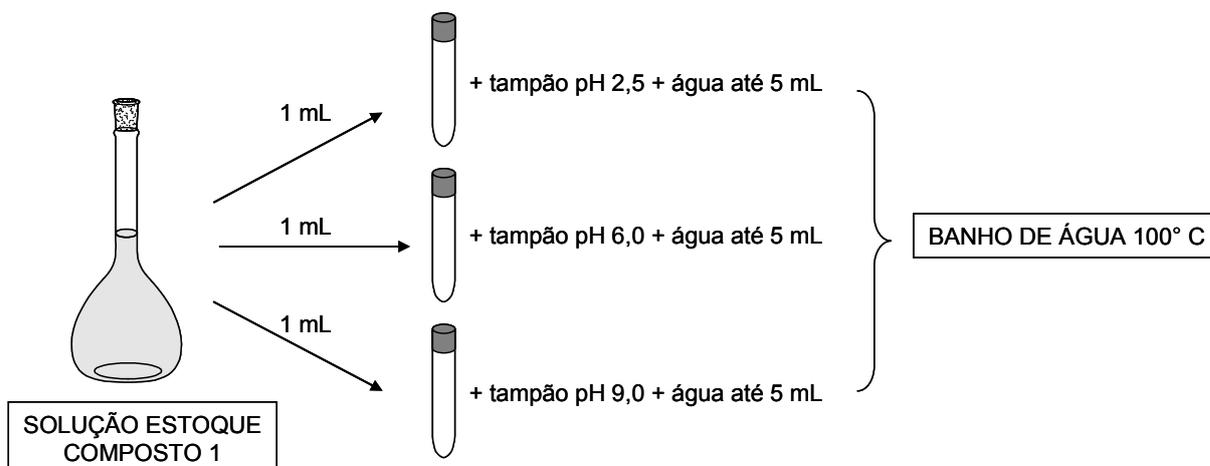
Todos os valores de pH para as soluções cinéticas foram medidos utilizando um pHmetro de bancada de marca HANNA Instruments® modelo pH 200 com sensor de temperatura e mantendo-se a temperatura constante com a ajuda de um banho termostatizado conectado ao sistema.

### 3.4 MEDIDAS CINÉTICAS

Os espectros de UV/Vis e os dados cinéticos foram obtidos em um espectrofotômetro Hewlet-Packard 8453 de diodo-array, ou em um espectrofotômetro Varian Caray 50, ambos utilizando celas de quartzo de 3 ml de capacidade de 1 cm de caminho ótico, sendo termostatizadas com um banho de fluxo contínuo da Microquímica modelo MQBTC 99-20.

Primeiramente foram feitas cinéticas usando celas de quartzo com tampa de teflon na temperatura de 80°C para uma análise preliminar do comportamento das reações. Para alguns dos compostos foi possível seguir esta metodologia, porém para outros as cinéticas foram muito lentas durando mais de três dias, desta forma ocasionando problemas de vazamento das soluções e desgaste nos aparelhos, não tornando assim os dados confiáveis.

Para se fazer novas medidas foram preparadas soluções aquosas estoque 0,01 M dos compostos (20% acetonitrila/água). Alíquotas de 1 ml destas soluções foram colocadas em tubos de ensaio (com capacidade de 10 mL) de vidro temperado com tampa com vedação de teflon. Os pHs destas alíquotas foram ajustados para uma faixa entre 1,5 e 9,0 mantidos com os seguintes tampões (0,01 M em todos os casos): HCl (pH < 2), CH<sub>2</sub>ClCOOH (pH 2-3), HCOOH (pH 3-4,5), CH<sub>3</sub>COOH (pH 4-5,5), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 5,5-7,5) e H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> (pH 7,5-9,0), todos foram ajustados à temperatura de 80°C por meio de um banho termostatizado. A força iônica foi mantida em 1,0 M (KCl). Após os ajustes o volume foi acertado com água destilada para 5 mL (**Esquema 24**). Os tubos foram mantidos sob aquecimento a 100° C em banho de água, a intervalos de tempo determinados os tubos foram retirados do banho e resfriados à temperatura ambiente. Alíquotas de 500 µL foram coletadas e basificadas para o acompanhamento da reação no UV, todas as leituras foram feitas em triplicata e o experimento foi repetido ao menos duas vezes para cada composto.



**Esquema 24**

Para o cálculo das constantes observadas de primeira ordem ( $k_{obs}$ ) utilizou-se a expressão abaixo:

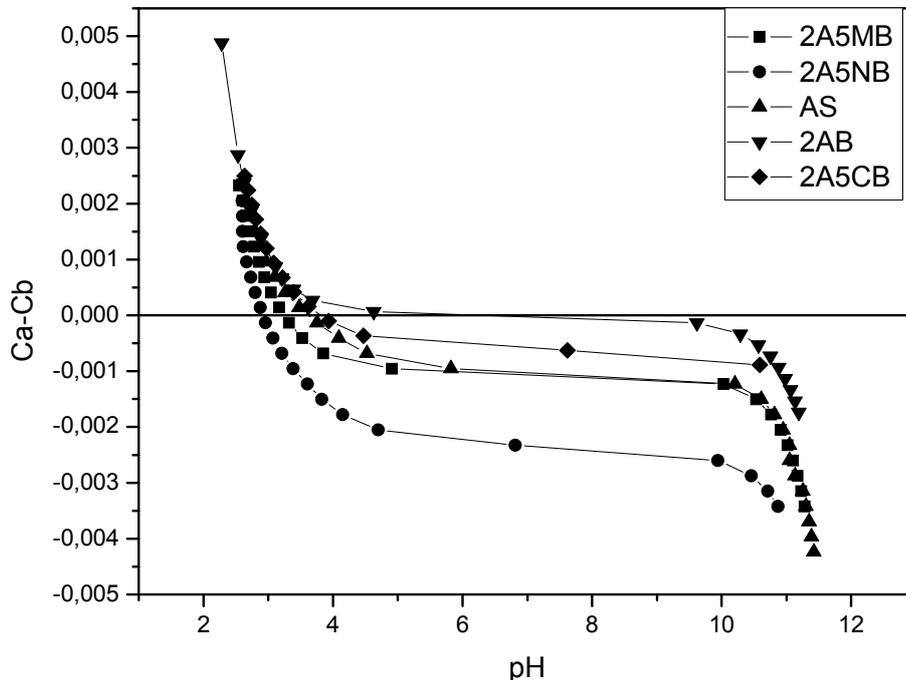
$$\ln\left(\frac{A_{\infty} - A_0}{A_{\infty} - A_t}\right) = k_{obs} t \quad (3)$$

Onde  $A_{\infty}$ ,  $A_0$  e  $A_t$  correspondem às absorvâncias no infinito, no tempo zero e no tempo  $t$  e  $k_{obs}$  à constante de velocidade de primeira ordem. Fazendo o ajuste linear de  $\ln(A_{\infty} - A_t)$  versus o tempo tem-se o valor da constante de velocidade  $k_{obs}$ . Os coeficientes de correlação ( $R$ ) ficaram em torno de 0,87 e 0,98.

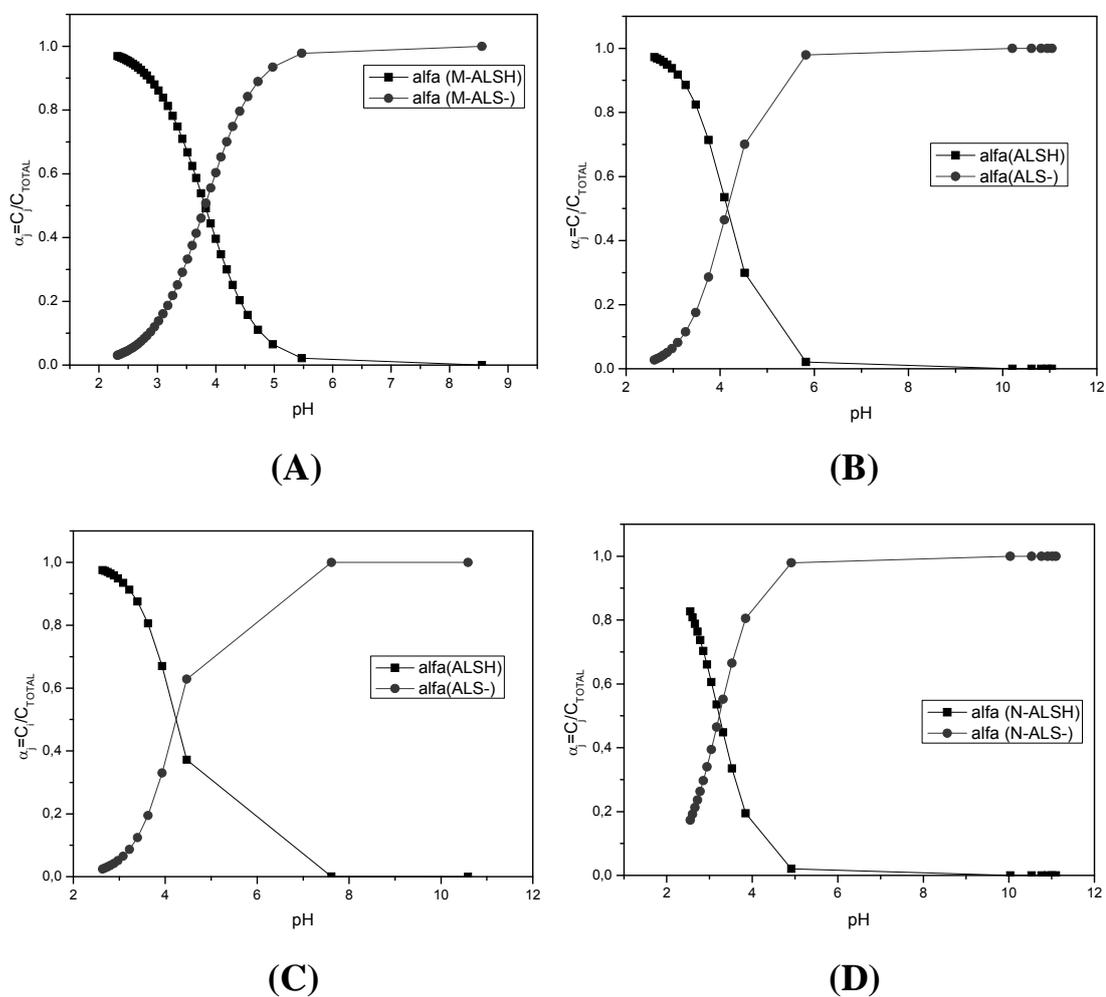
## 4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

### 4.2 DETERMINAÇÃO DOS pKas

Como as formas ácidas dos compostos sintetizados são pouco solúveis em água, a determinação dos pKas foi feita para os compostos 2AB, 2A5CB, 2A5MB e 2A5NB, utilizando soluções preparadas em 5% de etanol/água (25 mL, 0,001M), utilizando um banho de ultrassom para facilitar a solubilização. Na **Figura 21** encontram-se as curvas de titulação dos compostos acima citados e também do ácido salicílico (AS) somente a título de comparação. Na **Figura 22** encontram-se os gráficos de distribuição de espécies para as curvas de titulação determinadas.



**FIGURA 21** Curva de titulação potenciométrica, onde Ca-Cb é a diferença entre a concentração dos ácidos 2AB, 2A5CB, 2A5MB, 2A5NB, AS e a concentração da base KOH.



**FIGURA 22** Gráficos de distribuição de espécies (A) 2AB, (B) 2A5CB, (C) 2A5MB e (D) 2A5NB.

Aproveitando os dados de  $pK_a$  determinados podemos estimar a influência dos grupos substituintes na acidez dos compostos estudados comparando os parâmetros para uma série de derivados substituídos do ácido benzóico, por meio da expressão de Hammett.<sup>63,64</sup>

$$\Delta G^0 = \Delta G_H^0 - p2,303RT \sum_j \sigma_j \quad (4)$$

Onde  $j$  representa os substituintes,  $\rho$  o fator de suscetibilidade e  $\sigma$  o valor determinado por Hammett para os substituintes na posição *meta* ( $\sigma_m$ ) ou *para* ( $\sigma_p$ ).

Levando em consideração a relação da energia livre  $\Delta G^0$  com a constante de equilíbrio a expressão acima pode ser escrita em termos da constante de acidez:

$$\log K_a = \log K_{aH} + \rho \sum_j \sigma_j \quad (5)$$

ou

$$pK_a = pK_{aH} - \rho \sum_j \sigma_j \quad (6)$$

Expressando  $pK_{aH} - pK_a$  versus os valores de  $\sigma$  tem-se uma reta cujo valor de coeficiente angular corresponde ao valor de  $\rho$ . Para os ácidos estudados foram utilizados os valores de  $\sigma_m$  (**Tabela 7**), visto que os substituintes no anel ficam na posição *meta* em relação ao grupo ácido e *para* em relação ao grupo de saída.<sup>63,64</sup>

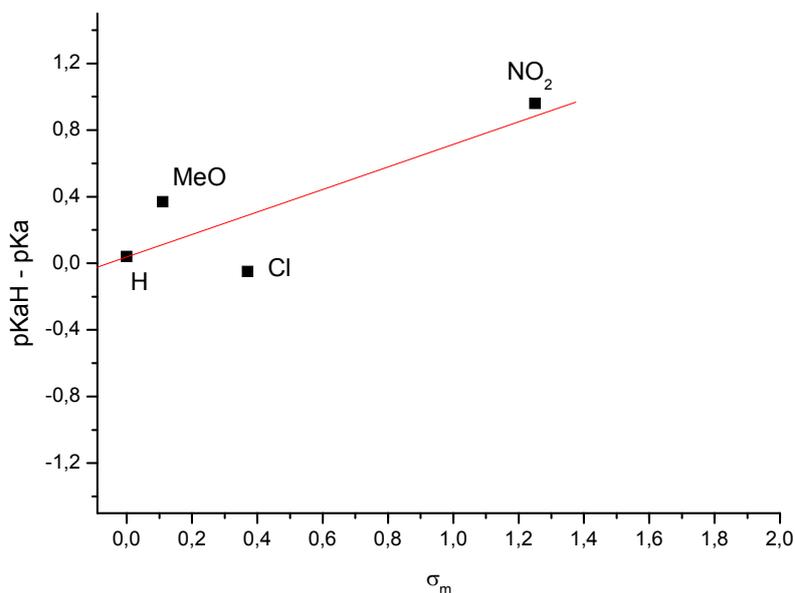
**TABELA 7** Valores de pKas determinados por titulação potenciométrica.

ÁCIDOS	pKa	substituintes	$\sigma_m$
2AB	4,15	H	0
2A5CB	4,24	Cl	0,37
2A5MB	3,82	MeO	0,11
2A5NB	3,23	NO <sub>2</sub>	0,73
AS*	2,97		
AB*	4,19		

Os valores para os ácidos benzóico e salicílico foram retirados da literatura

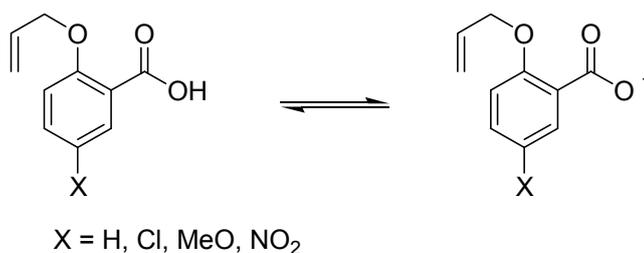
Utilizando os valores da **Tabela 7** determinou-se o valor da constante  $\rho = 0,68$  (**Figura 23**), sendo que este valor indica quão suscetível é a reação de dissociação ácida em relação à variação do substituinte. Comparando com o valor de  $\rho$  para derivados do ácido benzóico, que é o padrão de Hammet ( $\rho = 1,0$ ), conclui-se que a influência do substituinte nos pK<sub>a</sub>s dos ácidos alilóxicbenzóicos é

substancialmente menor do que observado normalmente. Talvez seja a contribuição do grupo vizinho, que deve formar pontes de hidrogênio com o grupo OH ácido, que diminui o efeito do substituinte nestes compostos.



**FIGURA 23** Gráfico da relação de  $pK_{aH} - pK_a$  versus  $\sigma_m$ , a reta representa o ajuste linear ( $R = 0,83$ ).

O coeficiente de correlação do gráfico de Hammett é muito baixo, provavelmente devido à presença de um segundo substituinte no anel aromático, que estando em posição orto dificulta o tratamento dos dados. Isto é especialmente verdadeiro no equilíbrio descrito no **Esquema 24**, onde os efeitos do grupo aliloxi devem alterar de forma totalmente oposta a estabilidade da forma ácido carboxílico e a forma carboxilato.



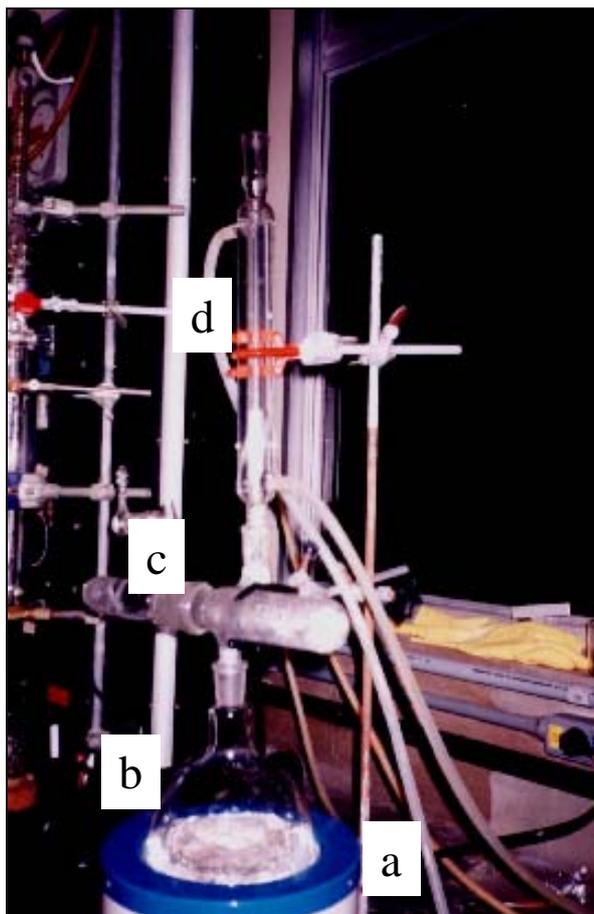
**Esquema 25**

Os grupos retiradores acomodam a carga da base conjugada estabilizando-a tornando o próton mais ácido e o grupo alila forma um ponte de H que dificulta a dissociação. Entretanto, a forma dissociada (carboxilato) é desestabilizada na presença do grupo alila vizinho. Este tipo de análise pode ser estendido para os outros substituintes, entretanto há poucos dados experimentais que permitam realizar uma análise adequada, que deveria envolver a equação de Jaffé já que podemos ter interação cruzada no centro onde ocorre a dissociação ácida (**Esquema 25**).

#### 4.2 DETERMINAÇÃO DAS CONSTANTES OBSERVADAS DE PRIMEIRA ORDEM

As medidas cinéticas foram bastante laboriosas, encontrando-se uma série de dificuldades para encontrar uma forma ideal de manter a temperatura constante durante o procedimento da reação. As dificuldades surgem devido a que os rearranjos acontecem em temperaturas na faixa de 120° a 200°C e os banhos termostatizados disponíveis, com precisão de  $\pm 0,1$  °C, só podem ser usados no máximo até 90°C. Um segundo problema aparece para acompanhar a reação, visto que para a maioria dos compostos a reação medida no UV, em cinéticas preliminares a 80°C, por serem muito lentas dificultam o uso desta técnica. Ainda, é necessário encontrar um recipiente reacional que fosse capaz de suportar a temperatura da reação (100°C) e, além disso, sem vazamentos significativos.

Para resolver o problema de manter a temperatura constante durante a reação utilizou-se de um antigo sistema de secagem de amostra, conhecido como Abderhaldem, que permite utilizar diferentes solventes para manter a temperatura na câmara de reação (**Figura 24**).



**FIGURA 24** Sistema de aquecimento da reação onde **a**: manta de aquecimento; **b**: balão de fundo redondo; **c**: camisa; **d**: condensador de refluxo.

O sistema utilizado consiste de um balão de fundo redondo de capacidade de 1L com água até aproximadamente a metade e cacos de porcelana, que foi aquecida até a temperatura de ebulição por uma manta. O vapor gerado pela ebulição da água permite manter a temperatura constante a região onde estão inseridos os tubos contendo as amostras. Este sistema foi utilizado no passado para manter temperatura constante, em sistemas onde não há disponibilidade de banhos termostatizados.

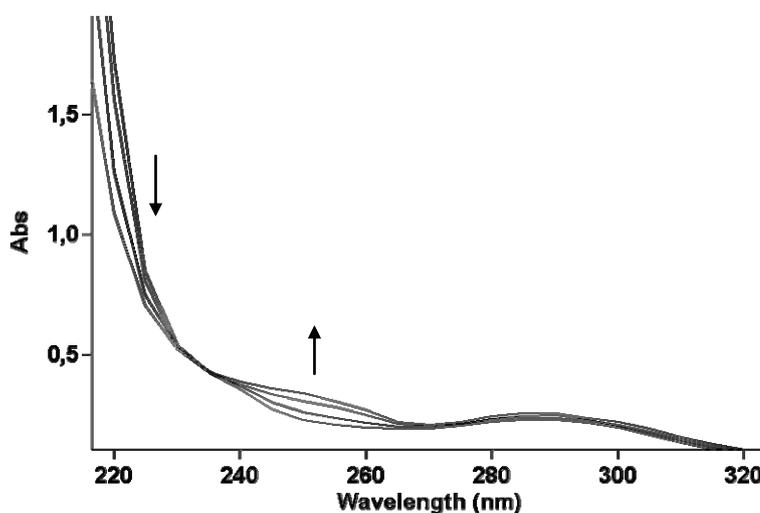
Com o objetivo de encontrar um melhor recipiente reacional foram utilizadas, primeiramente, ampolas contendo as soluções e lacradas. Porém sempre ocorriam vazamentos durante a reação quando ocorria a quebra do lacre. A melhor solução mostrou-se na utilização de tubos de ensaio resistente ao calor e fechados com tampas vedantes de teflon. Porém na camisa só cabem quatro destes tubos por

vez o que fez com que o procedimento fosse duas vezes mais demorado que no procedimento com as ampolas.

Para realizar as análises foram tentados vários métodos. Tentou-se utilizar cromatografia tipo HPLC, porém para este método não foi possível encontrar uma boa mistura de eluentes que desse uma ótima separação das espécies reativas, não podendo ser obtida uma curva padrão confiável.

Análise direta das amostras por meio de espectrometria de CG-MS não foi possível porque os compostos retinham-se na coluna, não tendo uma boa separação e conseqüente identificação. Uma solução encontrada foi silanizar as amostras tornando-as mais apolares e menos retidas na coluna, mas esta não é uma prática ideal para experimentos cinéticos. Além de se fazer extração de cada alíquota, é preciso evaporar e silanizar e, nestes processos, é normal que ocorram perdas, o que prejudica análises cinéticas das amostras. Entretanto, as análises estruturais de reagentes e produtos no início e final da reação foram ideais, desta forma pôde-se identificar o produto final da reação.

Por fim a espectrometria de UV-Vis tornou-se a melhor técnica de análise disponível, onde se encontrando melhores intervalos de tempo de coleta das amostras pode-se obter uma boa correlação dos espectros. A Figura 25 mostra um deslocamento espectral típico das cinéticas estudadas com o ácido 2-aliloxibenzoico, em pH 4,5 e pode ser observado que na região de 240-260 nm há uma mudança de absorvância significativa.



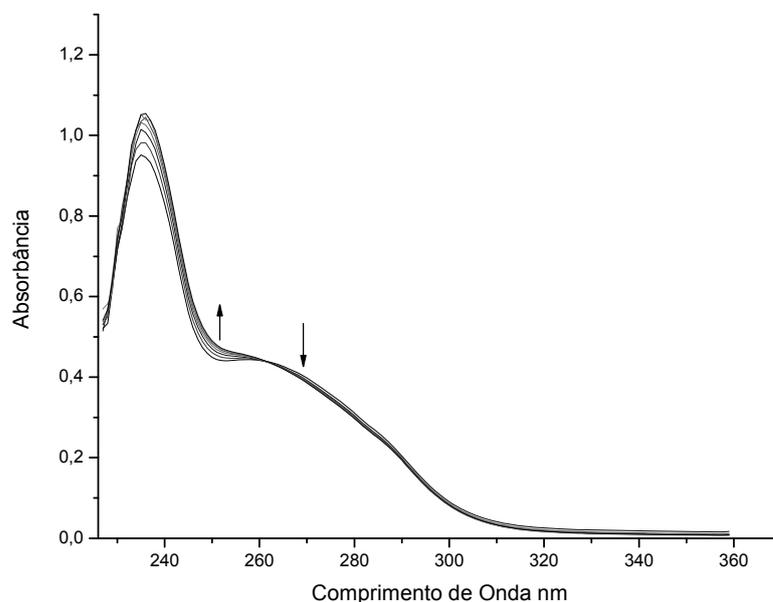
**FIGURA 25**

Espectros de UV-Vis do ácido 2AB em pH 4,5; As setas indicam o sentido de deslocamento das bandas com o tempo.

#### 4.2.1 4-(aliloxi)benzofuran-3-il)carboximetil ester (4ABMM)

Este composto foi produzido com o intuito de estudar o rearranjo de Claisen, que ocorre por meio de uma reação intramolecular, ele é derivado de uma série de outros estudados pelo grupo do professor A. J. Kirby, que apresentaram bons resultados em estudos com relação à catálise intramolecular.

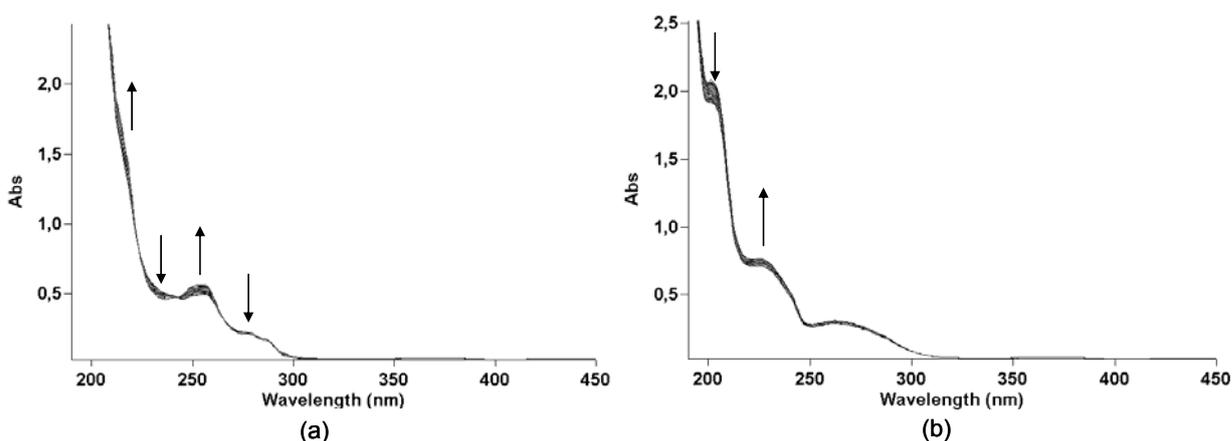
As reações de rearranjo para este composto foram monitoradas acompanhando os espectros de absorbância em função do tempo na faixa de pH entre 2,0 a 8,0. A **Figura 26** mostra a variação espectral desta reação em pH 4,5, onde a seqüência de espectros nos permite visualizar um ponto isosbético em 261 nm, indicando a ausência de reações secundárias. Na região anterior a este ponto ocorre um aumento na absorbância e na região posterior diminuição. A reação de rearranjo é uma reação de primeira ordem, já que envolve somente uma molécula de reagente na etapa limitante da velocidade, em função disto para calcular os valores de  $k_{1obs}$  utilizou-se da variação da absorbância na região 251 nm.



**FIGURA 26**

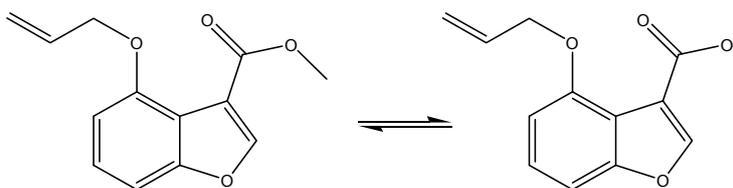
Espectro de UV-Vis da reação de rearranjo do composto 4ABMM em pH 4,5 no tempo de 28 h (1680 s) a 100°C.

Em estudos iniciais da reação em meio ácido e básico, a mesma foi acompanhada em espectrofotômetro ultravioleta à temperatura de 70° C por 72 h. Em meio básico observou-se uma rápida modificação no espectro nos primeiros 5 minutos, **Figura 27**. Para a solução ácida ocorre uma modificação bastante lenta resultando em um espectro final diferente do obtido em meio básico.

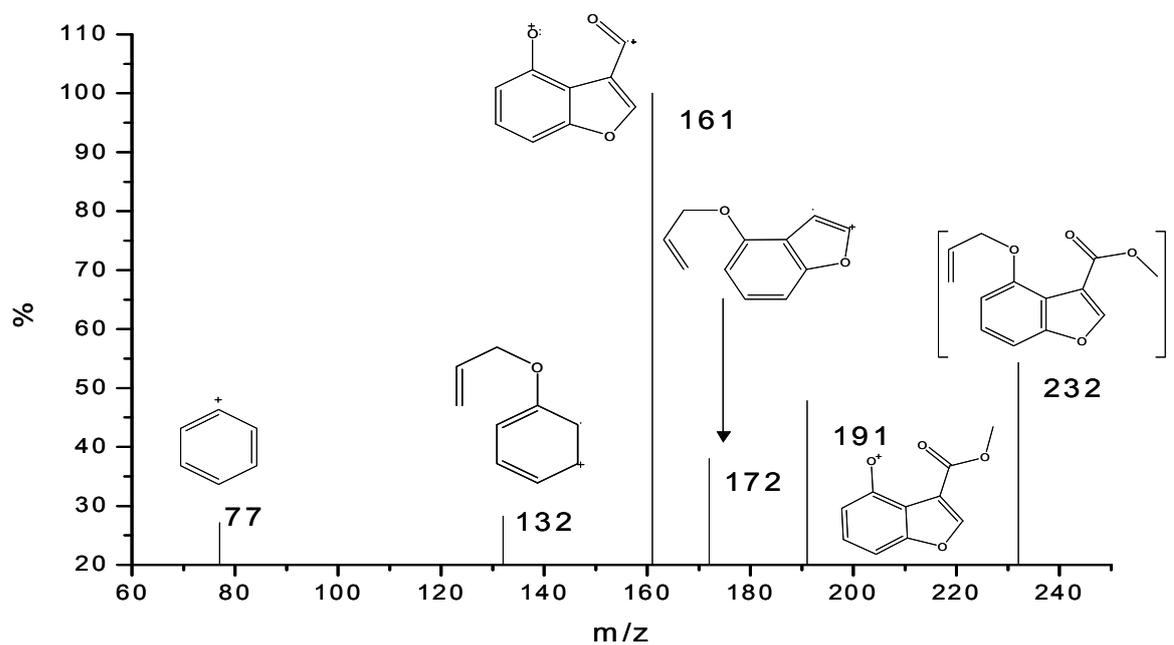
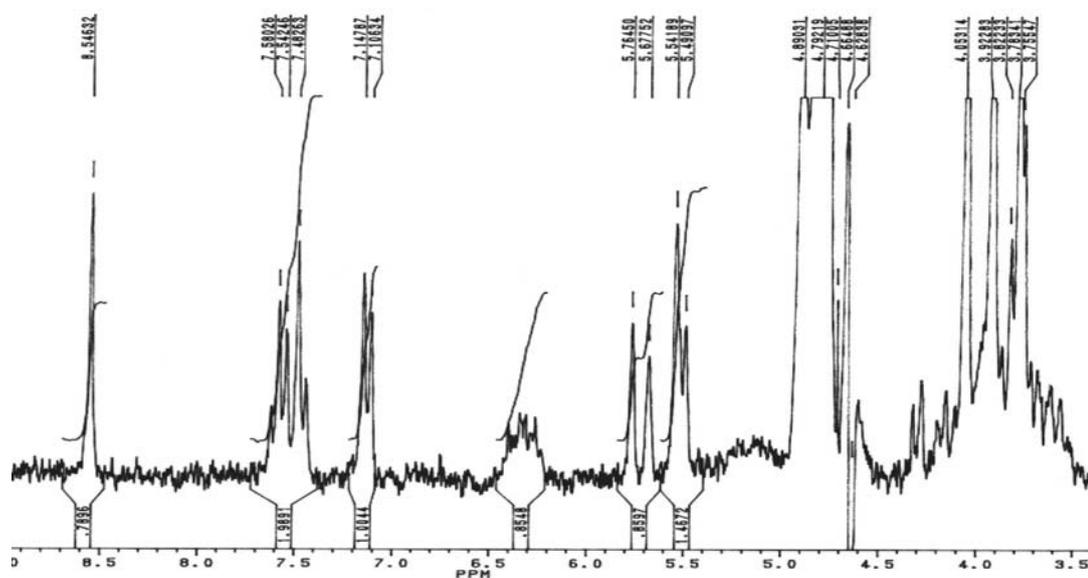


**FIGURA 27** Espectro de UV-Vis da reação de rearranjo do composto 4ABMM: (a) em 0,01 M de NaOH e (b) 0,01M HCl. Reação à 70°C e tempo de 72 horas.

Uma nova reação foi realizada à temperatura de 100°C, e após a leitura no espectrofotômetro UV/Visível os espectros mostraram ser iguais ao do experimento anterior. Os produtos foram então extraídos e enviados para análise de RMN <sup>1</sup>H e de CG/MS. Na **Figura 28** encontram-se os espectros referentes ao produto da reação em meio básico (0,01 M NaOH), os deslocamentos no espectro RMN <sup>1</sup>H são bastante semelhantes ao do reagente (**Figura 15** e **Figura 29** (b)), e analisando o espectro de massas observa-se que o rearranjo não ocorre neste meio, pois apresentou pico de massa molecular de 232, que é o valor correspondente ao do reagente. Isto levantou a hipótese que a variação no espectro de UV-Vis em presença de base (**Figura 27**) seja referente ao equilíbrio da reação de hidrólise do éster (**Esquema 26**).



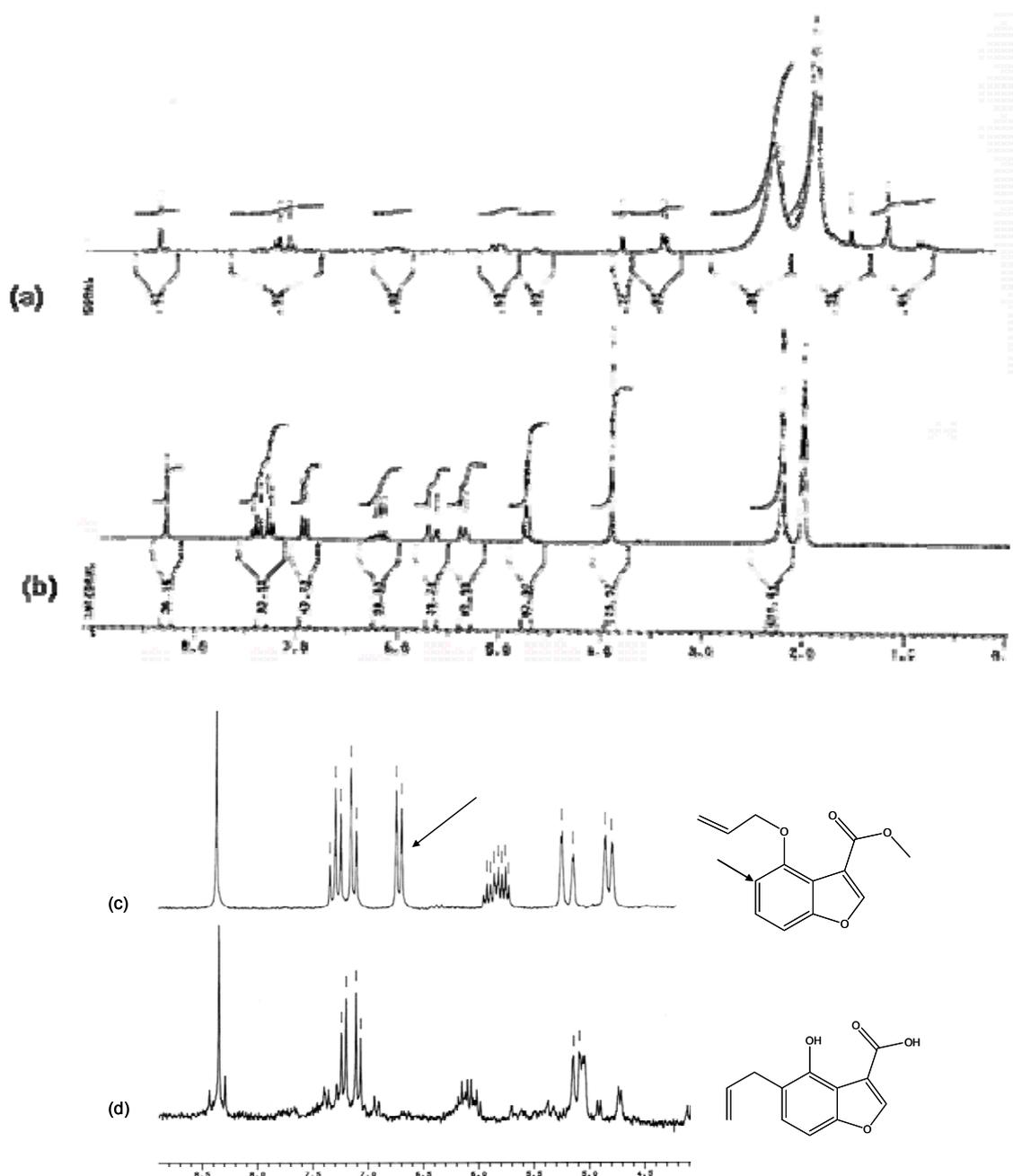
**Esquema 26**



**FIGURA 28**

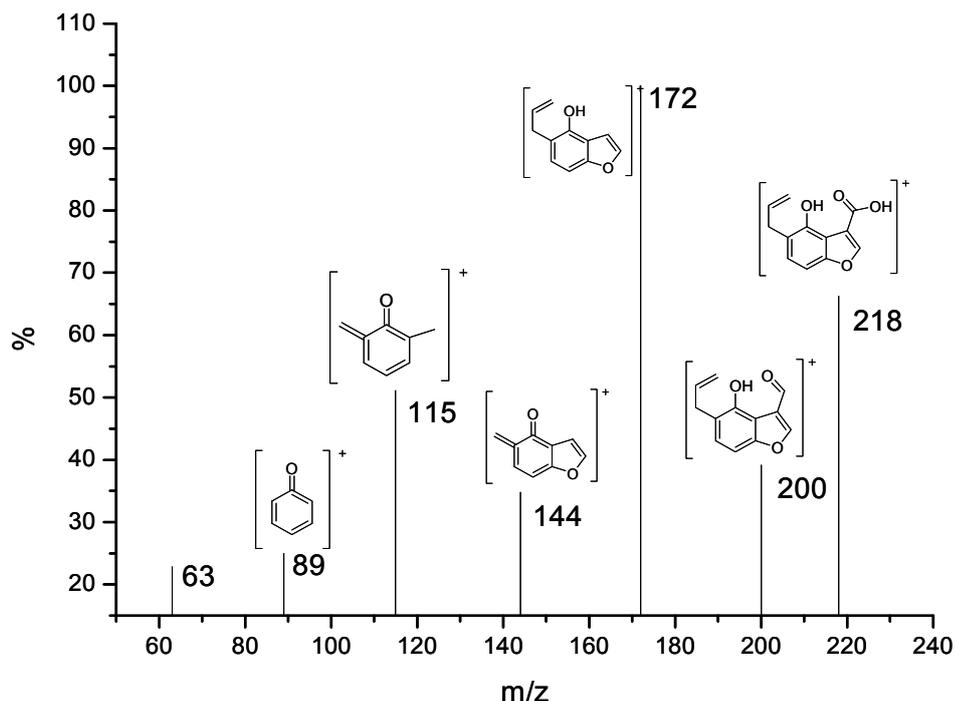
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300mhz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) e espectro de massas do produto da reação no tempo de 72 horas em 0,01 M de NaOH, (m/z 232).

No rearranjo, o carbono na posição *orto* ao grupo éter perde um átomo de hidrogênio com a migração do grupo alila para esta posição. De fato quando se compara o espectro do produto em meio ácido com o do reagente (**Figura 29**, (a) e (b) respectivamente) nota-se a perda de um sinal em 6,9 ppm correspondente a este hidrogênio.



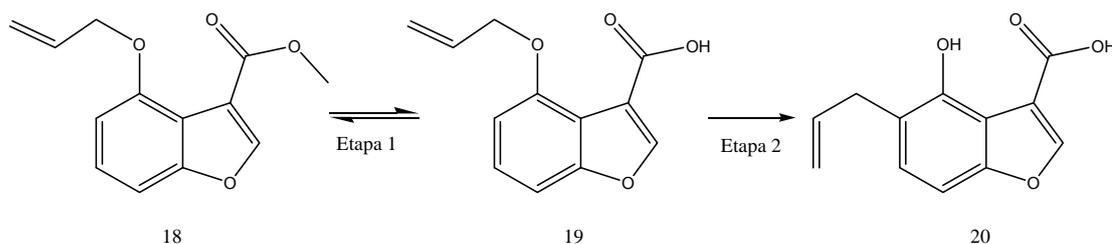
**FIGURA 29** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300mhz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ): (a) do reagente 4-(aliloxi)benzofuran-3-il)(metóxi)metanol; (b) 5-alil-4-hidróxibenzofurano-3-carboxílico (produto da reação em meio ácido); (c) ampliação do espectro (a) e (d) ampliação do espectro (b).

A mesma amostra também foi submetida à análise em CG/MS (coluna SBP 5, clorofórmio), e pelo espectro de massas pode-se concluir que em meio ácido acontece a hidrólise seguida do rearranjo, visto que o peso molecular do produto é de  $M = 218$  (**Figura 30**), correspondendo ao ácido originado pela perda de  $\text{CH}_3$  do reagente ( $M = 232$ , **Figura 28**).



**FIGURA 30** Espectro de massas do produto da reação em meio ácido ( $m/z$  218).

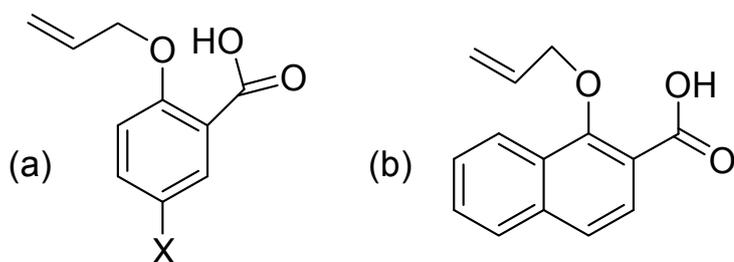
Estes fatos levaram a conclusão que em meio básico ocorre apenas a hidrólise do composto e em meio ácido ocorre a hidrólise (etapa rápida) e em seguida o rearranjo (etapa lenta) formando o ácido 5-alil-4-hidróxibenzofurano-3-carboxílico, (**Esquema 27**).



**Esquema 27**

#### 4.2.2 Compostos derivados do Ácido Salicílico

Os estudos com o composto 4ABMM demonstraram que o rearranjo acontece em meio ácido, o que suscitou a possibilidade de que uma ligação de hidrogênio intramolecular poderia catalisar a reação. Com intuito de estudar este efeito foram sintetizados os compostos 2AB, 2A5CB, 2A5MB, 2A5NB, e 1AN2C ((a) e (b) **Esquema 29**, respectivamente). Para o acompanhamento cinético dos quatro primeiros compostos foi utilizada a metodologia dos tubos de ensaio (seção 3.4, **Esquema 24** e **Figura 24**). O composto 1AN2C será discutido na próxima seção.

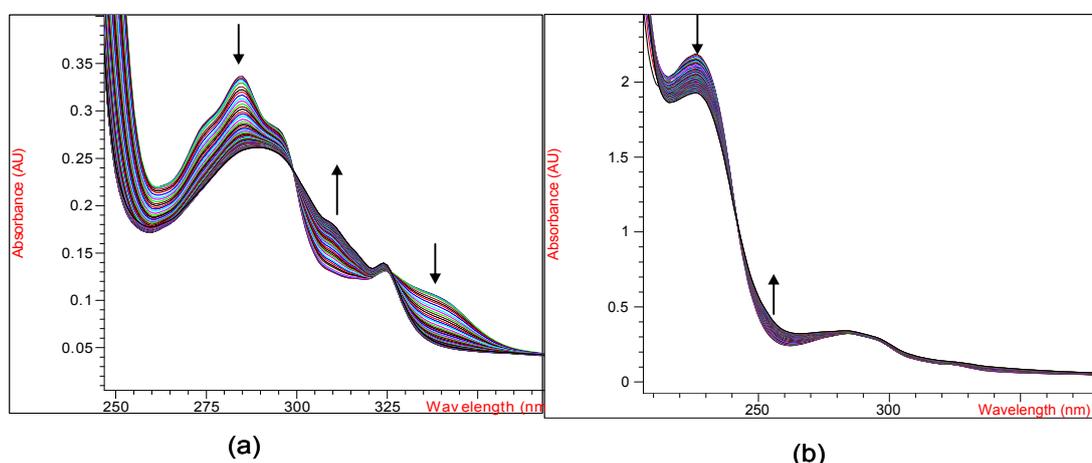


- (a) X = H (2AB), Cl (2A5CB), NO<sub>2</sub> (2A5NB), CH<sub>3</sub>O (2A5MB)  
(b) 1AN2C

**Esquema 29**

#### 4.2.3 O ácido 1-alilóxinaftaleno-2-carboxílico (1AN2C)

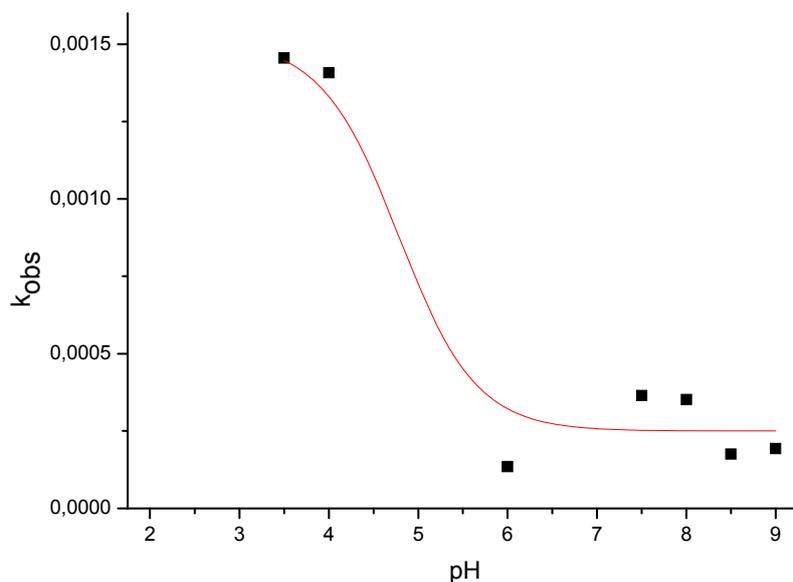
Este foi o último composto a ser sintetizado, na literatura encontram-se referências ao rearranjo do ácido 3-alilóxinaftaleno-2-carboxílico (composto **17**, **Esquema 23**). O composto 1-alilóxinaftaleno-2-carboxílico tem uma reação rápida (45 minutos) a 70°C, apresentando uma rápida variação dos espectros no UV-Vis tanto em meio ácido quanto em meio básico (**Figura 33**).



**FIGURA 31** Espectros no UV-Vis da reação do composto 1AN2C: (a) em meio ácido (pH 3,5) e (b) em meio básico (pH 8,0), tempo de reação de 45 min, 70°C e força iônica de 1,0 mol dm<sup>-3</sup> KCl.

Em meio ácido a seqüência de espectros permite visualizar dois pontos isobésticos bem definidos em 299 nm e 236 nm e em meio básico um ponto isobéstico. As cinéticas para esta reação foram acompanhadas por espectrofotometria ultravioleta-visível na faixa de pH de 2,0 a 9,0, e os valores de  $k_{1obs}$  para esta reação foram calculados usando a variação em 310 nm.

Observando o perfil de pH na Figura 32, nota-se uma catálise ácida na região de pH 2,0 a 4,0, seguida de uma queda brusca na velocidade da reação em pH 5,0 e uma faixa de catálise básica entre pH 7,5 e 9,0.



**FIGURA 32** Constantes de velocidade observadas em função do pH para a reação do composto 1AN2C, a 70°C e força iônica 1,0 M (KCl)

Os dados experimentais mostraram, aparentemente, uma catálise na região ácida com uma constante de velocidade de aproximadamente  $1,5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ , e na região básica é bastante menor,  $2,5 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ , e o valor de pKa é consistente com o pKa esperado para um ácido naftóico substituído (pKa na faixa entre 4,5 e 5,0).

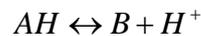
Para confirmar se a reação corresponde ao rearranjo do composto foram feitas análises em espectrômetro de massas, entretanto, aparentemente este composto é instável e sofre outras reações, inclusive descarboxilação, razão pela qual não foi necessário que seja estudada em maior detalhe. O próprio reagente se degrada num período de 21 dias, mesmo sendo guardado em dessecador, sob vácuo, em frasco âmbar com tampa e vedação de parafilme.

### 4.3 AJUSTE DOS DADOS EXPERIMENTAIS

Para obter uma melhor compreensão das diferenças de reatividade em função dos perfis de pH, os dados experimentais foram ajustados utilizando a equação 7, que trata de forma separada as reações das diferentes espécies presentes em solução:

$$k_{obs} = k_{AH} \chi_{AH} + k_B \chi_B \quad (7)$$

Nesta equação,  $k_{AH}$  e  $k_B$  são as constantes de velocidade de primeira ordem das formas ácida e básica, respectivamente, e  $\chi_{AH}$  e  $\chi_B$  correspondem as respectivas frações molares. Considerando o equilíbrio ácido-base para a reação de dissociação ácida dos ácidos estudados:



$$K_a = \frac{[B][H^+]}{[AH]}$$

Onde  $K_a$  é a constante de dissociação do ácido AH e B corresponde a base conjugada. Considerando que as frações molares de AH e B podem ser obtidas pelas fórmulas:

$$X_{AH} = \frac{[AH]}{[AH] + [B]} \quad \text{e} \quad X_B = 1 - X_{AH}$$

Substituindo as frações molares em função das expressões analíticas de equilíbrio na equação que descreve a constante de velocidade experimental,  $k_{obs}$ , obtemos a equação 8 que permite realizar o tratamento teórico dos dados experimentais e determinar os valores de  $k_{AH}$ ,  $k_B$  e  $pK_a$  que são consistentes com os resultados cinéticos.

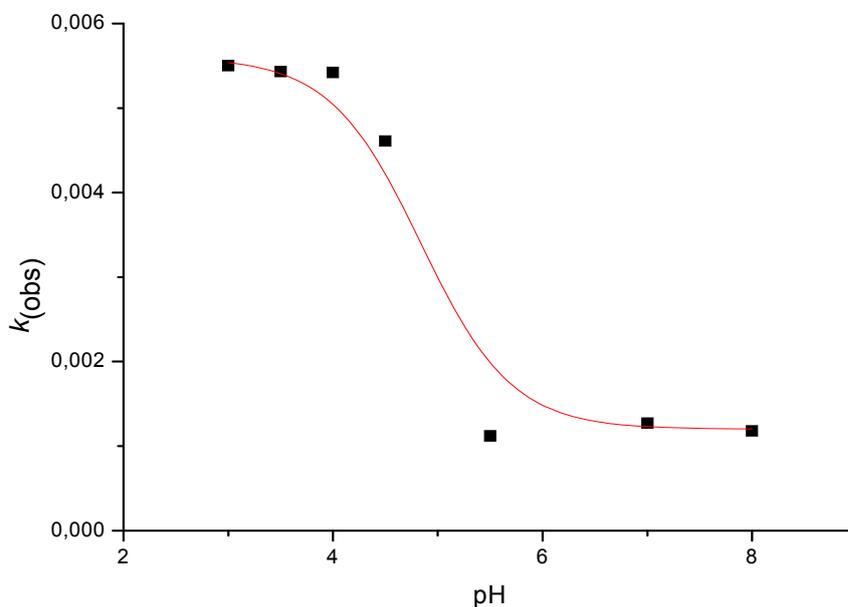
$$k_{obs} = k_{AH} \frac{[H^+]}{K_a + [H^+]} + k_B \frac{K_a}{K_a + [H^+]} \quad (8)$$

#### 4.3.1 Composto 4-(aliloxi)benzofuran-3-il)carboximetil ester (4ABMM)

Os valores de  $k_{obs}$  versus pH para a reação do 4-(aliloxi)benzofuran-3-il)carboximetil ester (4ABMM) (**Tabela 8**) mostram que a constante de velocidade diminui com o aumento do pH e o ajuste dos dados experimentais com o modelo teórico (equação 8) para a reação deste composto está apresentado na **Figura 31**. Todas as cinéticas foram medidas a 70°C e força iônica 1,0 M (KCl).

**TABELA 8** Valores de  $k_{obs}$  e pH para a reação de rearranjo do 4ABMM

pH	$k_{obs}$
3	0,0055
3,5	0,00543
4	0,00542
4,5	0,00461
5,5	0,00112
7	0,00127
8	0,00118



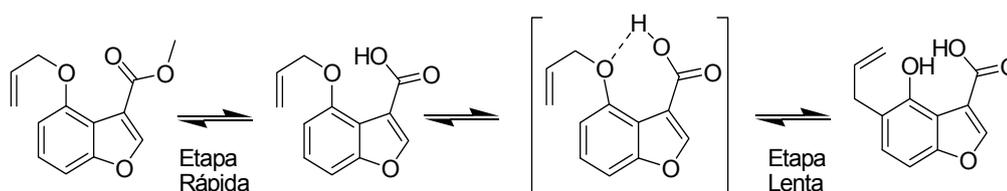
**FIGURA 33** Perfil de pH para a reação de rearranjo do 4ABMM, á 70°C e força iônica de 1,0 mol.dm<sup>-3</sup> de KCl ajustados segundo equação 8.

Na figura acima observa-se um patamar na região ácida (pH < 4), que corresponde a região onde o grupo carboxílico está protonado e, portanto, pode participar numa catálise ácida geral da reação. Na região do pKa do 4ABMM há uma diminuição da constante de velocidade observada e a mesma permanece relativamente constante na região de pH 5,0 até pH 8,0. Os valores das constantes catalíticas e do pKa utilizado para ajuste dos dados na Figura 32, estão na Tabela 9.

**TABELA 9** Valores de  $k_{AH}$ ,  $k_B$ , e  $pK_a$  obtidos do ajuste da curva  $k_{obs}$  em função do pH para a reação de 4ABMM

$k_{AH}$	$k_B$	$pK_a$
0,0056	0,0012	4,84

Os dados experimentais permitem propor que a hidrólise do grupo éster acontece numa etapa prévia e que a forma ácida reage significativamente mais rápida que a forma aniônica, ou seja, se a hidrólise ocorre antes do rearranjo, e a reação pode estar sendo catalisada por uma ligação de hidrogênio intramolecular, **Esquema 28**.



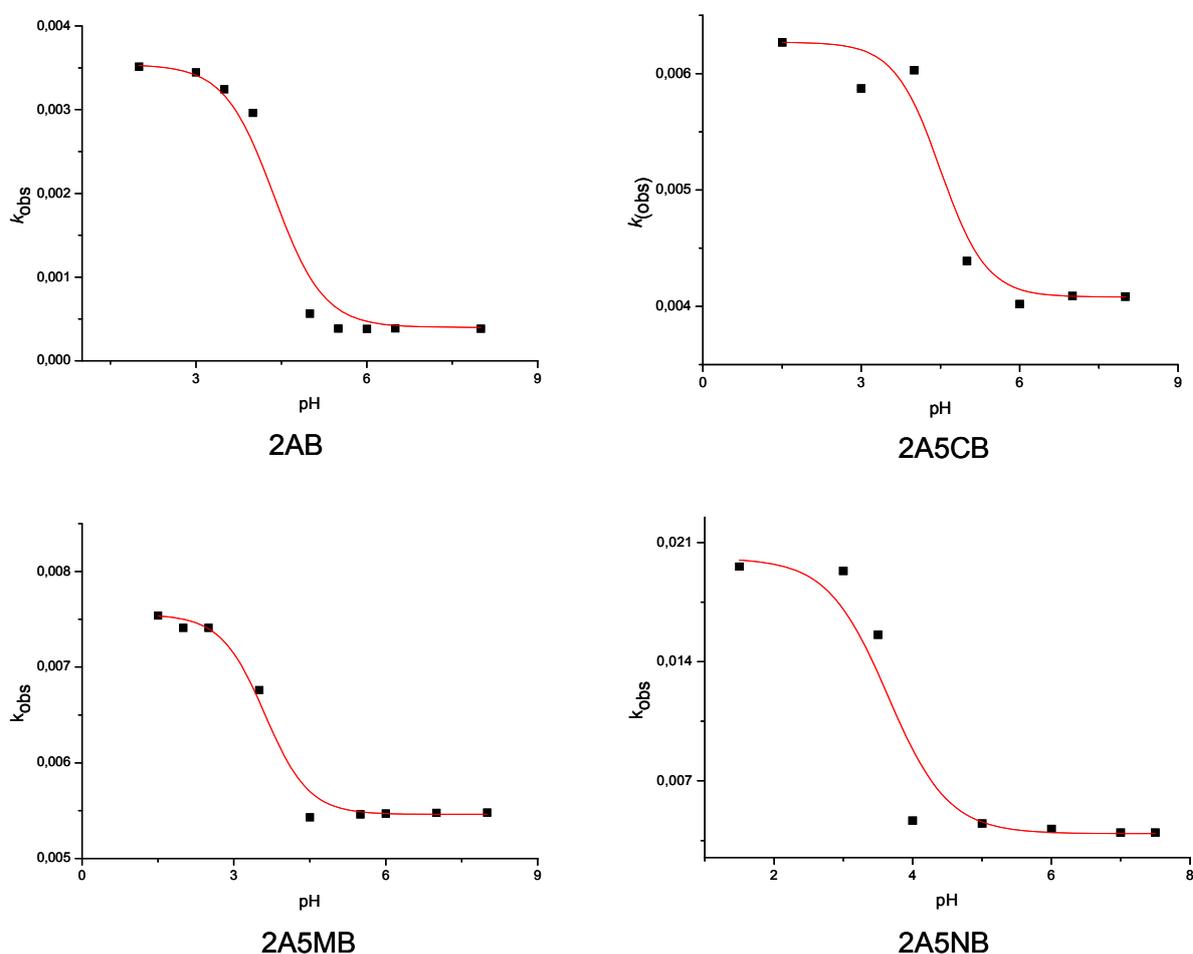
**Esquema 28**

#### 4.3.2 Compostos derivados do Ácido Salicílico

Os valores de  $k_{\text{obs}}$  versus pH para as reações de Claisen dos diferentes derivados do ácido salicílico (**Tabela 10**) mostram que, em todos os casos, a constante de velocidade diminui com o aumento do pH e os ajustes dos dados experimentais com o modelo teórico (equação 8) para as reações dos diferentes derivados estudados estão apresentadas na **Figura 33**. Todas as cinéticas foram medidas a 100°C e força iônica 1,0 M (KCl).

**TABELA 10** Valores de  $k_{\text{obs}}$  e pH para os perfis de pH do rearranjo de Claisen para os ácidos 2AB, 2A5CB, 2A5MB E 2A5NB,

pH	$K_{\text{obs}2\text{AB}}$	$K_{\text{obs}2\text{A5CB}}$	$K_{\text{obs}2\text{A5MB}}$	$K_{\text{obs}2\text{A5NB}}$
2,0	0,00351	0,0058	0,00741	0,01646
2,5			0,00741	0,0149
3,0	0,00345	0,00587	0,00792	0,01934
3,5	0,00325		0,00676	0,01558
4,0	0,00296	0,00603	0,00538	0,00467
4,5	5,46E-4		0,00543	
5,0	5,65E-4	0,00439	0,00546	0,0045
5,5	3,86E-4		0,00547	
6,0	3,81E-4	0,00402	0,00741	0,00419
6,5	3,89E-4			
7,0		0,00409	0,00548	0,00397
7,5				0,00396
8,0	3,85E-4	0,00409	0,00548	



**FIGURA 34** Perfil de pH para o rearranjo de Claisen dos derivados do ácido salicílico 2AB, 2A5CB, 2A5MB e 2A5NB, determinados a 100°C e força iônica 1,0 mol dm<sup>-3</sup> (KCl), ajustados segundo equação 8.

De forma semelhante ao efeito observado com o 4ABMM, em todos os casos estudados na figura acima observa-se um patamar na região ácida (pH < 3). Comparando os diferentes perfis de pH com os gráficos de distribuição das espécies na **Figura 22**, observa-se que a espécie presente na região do patamar corresponde ao ácido e, são consistentes com uma maior constante de velocidade para a reação da forma ácida, a qual pode participar numa catálise ácida geral da reação. Nas regiões correspondentes aos valores de pKa dos derivados do ácido salicílico há uma diminuição da constante de velocidade observada e a mesma permanece relativamente constante na região de pH > 5,0. Os valores das constantes catalíticas e dos pKa utilizado para ajuste dos dados na **Figura 34**, estão na **Tabela 11**.

**TABELA 11** Valores de  $k_{AH}$ ,  $k_B$  e  $pK_a$  para os compostos ajustados na Figura 34

COMPOSTOS	$k_{AH}$	$k_B$	$pK_a$
2AB	0,00354	0,0004	4,37
2A5CB	0,00627	0,00408	4,49
2A5MB	0,00755	0,00546	3,61
2A5NB	0,02009	0,0039	3,64

Os valores ajustados das constantes de velocidade, dos  $pK_a$ s e das constantes de substituintes na **Tabela 11**, vem fortalecer a hipótese de que uma ligação de hidrogênio intramolecular catalisa a reação, visto que nesta região, ou seja  $pH < pK_a$ , a espécie que predomina é a forma ácida.

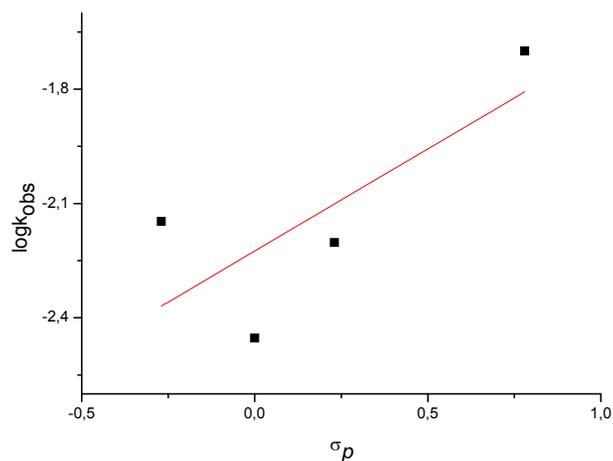
A **tabela 12** mostra os valores de constantes de substituintes de Hammett e os logaritmos das constantes de velocidade para as diferentes reações estudadas, os quais mudam significativamente para os diferentes compostos estudados.

**TABELA 12** Valores ajustados de  $pK_a$ s, de  $\sigma_m$ ,  $\sigma_p$  e  $\log k_{AH}$  pH 3,0 dos derivados do Ácido Salicílico.

Compostos	$pK_a$	substituintes	$\sigma_m$	$\sigma_p$	$\log k_{AH}$
2AB	4,37	H	0	0	-2,451
2A5CB	4,49	Cl	0,37	0,23	-2,202
2A5MB	3,61	MeO	0,11	-0,27	-2,122
2A5NB	3,64	NO <sub>2</sub>	0,73	0,78	-1,697

A **Figura 35** mostra o gráfico de Hammett para estas reações de Claisen e foram obtidos fazendo  $\log k_A$ , em pH 3,0, versus os valores de  $\sigma_p$ , onde, através do ajuste linear da curva, obteve-se os valores de  $\rho$  para a posição *para* (0,54). Valores positivos de  $\rho$  estão relacionados com o desenvolvimento de uma carga negativa no estado de transição. A magnitude de  $\rho$  diz o quão suscetível a reação é em relação aos substituintes. Usando como comparação o valor de  $\rho$  (1,0) para a reação com o ácido benzóico verifica-se que a influencia dos substituintes na velocidade da reação de rearranjo dos derivados do ácido salicílico estudados é de cerca de 50%. Entretanto, o baixo valor de  $\rho$  pode ser causado pelo fato que o grupo metóxido

esteja catalisando a reação de forma diferente dos outros substituintes. De fato, se este ponto não é considerado, o valor de  $\rho$  aumenta significativamente (0,96), é o efeito observado correlaciona perfeitamente com a mudança de acidez dos ácidos salicílicos.



**FIGURA 35** Gráfico de  $\log k_{\text{obs}}$  versus  $\sigma_p$ , a linha sólida corresponde ao ajuste linear, da inclinação da reta obtem-se o valor de  $\rho$  (0,54)

O fato de uma carga negativa estar sendo desenvolvida no estado de transição da reação fortalece o indício de que uma ligação de hidrogênio intramolecular pode estar ajudando a “acomodar” esta carga estabilizando-a e facilitando a formação do produto, acelerando, desta forma, a velocidade da reação. Isto pode ser confirmado pelo fato de a maior velocidade da reação ser para o ácido que contém o grupo nitro, que ajuda fortemente a deslocalizar a carga no estado de transição estabilizando-o.

## 5 CONCLUSÕES

- O composto 4-(alilóxi)benzofuran-3-il)carboximetil éster (4ABMM) se rearranja para o ácido 5-alilóxi-4-hidroxibenzofurano-3-carboxílico, e uma catálise ácida, constatada pelo perfil de pH conduzem à conclusão que uma ligação de hidrogênio intramolecular catalisa a reação;
- Os  $pK_a$ s para os ácidos 2AB, 2A5CB, 2A5MB e 2A5NB foram determinados por titulação potenciométrica, cujos valores são, respectivamente: 4,15, 4,24, 3,82, 3,23. Destes composto os ácidos 2A5CB e 2A5MB são inéditos na literatura;
- Os derivados do ácido salicílico (ácidos 2AB, 2A5CB, 2A5MB e 2A5NB) se rearranjam de forma semelhante ao ácido 5-alilóxi-4-hidroxibenzofurano-3-carboxílico, e em todos os casos catálise ácida geral foi constatada pelo perfil de pH, o que conduz à conclusão que uma ligação de hidrogênio intramolecular catalisa a reação;
- As estruturas cristalinas dos ácidos 2A5CB e 2A5NB foram determinadas sendo inéditas, a primeiro foi publicada na revista *Acta Crystallographica E*, a estrutura do segundo composto está em vias de publicação;
- A relação de Hammett indica um  $\rho$  positivo, este parâmetro indica que uma carga negativa está se formando no estado de transição da reação de rearranjo. Esta carga negativa pode estar sendo estabilizada tanto pelos substituintes quanto pela ligação de hidrogênio intramolecular. O grupo  $CH_3O$ - parece ter uma ação diferenciada e pode estar favorecendo a reação via aumento da densidade eletrônica no anel aromático;
- O fato das reações serem catalisadas por uma ligação de hidrogênio intramolecular podem sugerir que no prefenato (substrato da enzima *Corismato mutase*) esta catálise também possa acontecer e que ligações de hidrogênio no sítio ativo da enzima podem contribuir com o aumento da velocidade do rearranjo.

Estudos posteriores devem ser feitos para compostos derivados de ácidos alilóxi-naftaleno carboxílicos, os quais podem ajudar a elucidar se a ligação de hidrogênio intramolecular existe e se catalisa a reação.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ANDREWS, P. R.; SMITH, G. D; YOUNG, I. G. Transition-State Stabilization and Enzymic Catalysis. Kinetic and Molecular orbital Studies of the Rearrangement of Chorismate to Prephenate. **Biochem.**, v. 12, n°. 18, p. 3493, 1973;
- 2 HOARE, J. H.; POLICASTRO, P. P.; BERCHTOLD, G. A. Improved Synthesis of Racemic Chorismic Acid. Claisen Rearrangement of 4-*epi*-Chorismate. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 105, p. 6264, 1983;
- 3 BARTLET, P. A.; JOHNSON, C. R. An Inhibitor of Chorismate Mutase Resembling the Transition-State Conformation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 107, p. 7792, 1985;
- 4 GAJEWSKI, J. J.; JURAYJ, J.; KIMBROUGH, D. R.; GANDE, M. E.; GANEM, B.; CARPENTER, B. K. On the Mechanism of Rearrangement of Chorismic Acid and Related Compounds. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 109, p. 1170, 1987;
- 5 JACKSON, D. Y.; JACOBS, J. W.; SUGASAWARA, R.; REICH, S. H.; BARTLETT, P. A.; SCHULTZ, P. G. An Antibody-Catalyzed Claisen Rearrangement. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 110, p. 4841, 1988;
- 6 JUSTO, G. Z. Anticorpos Catalíticos Expandindo o Alcance da Catálise Enzimática. **Química Nova**, v. 21(1), p. 86, 1998;
- 7 AEMISSEGGER, A.; BERNHARD, J.; HILVERT, D. Investigation of the Enzymatic Cope Rearrangement of Carbaprephenate to Carbacorismate. **J. Org. Chem.**, v. 67, p. 6725, 2002;
- 8 MARTI, S.; ANDRÉS, J., MOLINER, V.; SILLA, E.; TUÑÓN, I.; BERTAN, J. A Comparative Study of Claisen and Cope Rearrangements Catalyzed by Chorismate mutase. An Insight into Enzymatic Efficiency: Transition State Stabilization or Substrate Preorganization? **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, p. 311, 2004;
- 9 ZHANG, X.; ZHANG X.; BRUCE, T. A Definitive Mechanism for *chorismate mutase*. **Biochem.**, v 44, n° 31, p. 10443, 2005;
- 10 <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/04112004ids.shtm>;
- 11 <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/04112004ids.shtm>;
- 12 RESGALLA JUNIOR, C.; NOLDIN, J.; DOS SANTOS, A.; SATO, G.; EBERHARDT, D.. TOXICIDADE AGUDA DE HERBICIDAS E INSETICIDA UTILIZADOS NA CULTURA DO ARROZ IRRIGADO SOBRE JUVENIS DE CARPA (*Cyprinus carpio*). **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente, América do Sul**, 12 10 03 2005;

- 13 COUTINHO, C.; TANIMOTO, S.; GALLI, A.; GARBELLINI, G.; TAKAYAMA, M.; DO AMARAL, R.; MAZO, L.; AVACA, L.; MACHADO, S.. PESTICIDAS: MECANISMO DE AÇÃO, DEGRADAÇÃO E TOXIDEZ. *Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente, América do Sul*, 15 10 02 2006.
- 14 <http://europa.eu/scadplus/leg/pt/lvb/l21288.htm>;
- 15 CLAISEN, L. Über Umlagerung von Phenol-allyl-äthern in C-Allyl-phenole. *Chem. Ber.*, v. 45, p. 3157-3165. 1912;
- 16 HURD, C. D; COHEN, F. L. Crotyl Ethers of Phenol. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 53, p. 1917, 1931;
- 17 NIEDERL, J. B.; NATELSON, S. The Rearrangemet of Saturated Alky Phenyl Ethers. Synthesis of Isopropil Phenol and Cresols. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 53(5), p. 1928, 1931;
- 18 HURD, C. D; SCHMERLING, L. Observations on the Rearrangement of Allyl Aryl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.*, v.59, p. 107, 1937;
- 19 HURD, C. D; POLLACK, M. A. The Rearrangement of Vinyl Allyl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 60, p. 1905, 1938;
- 20 KINCAID, J. F.; TARBELL, D. S. The Claisen Rearrangement I. A Kinetic Study of the Rearrangment of Allyl *p*-Tolyl Ether in Diphenil Ether Solution. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 61(11), p. 3085, 1939;
- 21 HURD, C. D; POLLACK, M., A. Mechanisms for the Rearrangement of Ether:  $\gamma$ -Ethylallyl Phenyl Ethers and  $\gamma$ -Ethylallyl Vinyl Ethers. *J. Org. Chem.*, v. 3, p. 550. 1939;
- 22 SCHULER, F. W.; MURPHY, G. W. The Kinetics of the Rearrangement of Vinyl Allyl Ether. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 72(7), 3155, 1950;
- 23 WHITE, W. N.; GWYNN, D.; SHLITT, R.; GIRARD, C.; FIFE, W. The *ortho*-Claisen Rearrangement. I. The Effect of Substituents on the Rearrangement of Allyl *p*-X-Phenyl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 80, p. 3271, 1958;
- 24 WHITE, W. N.; SLATER, C. D. The *ortho*-Claise Rearrangement, VI. The Rates of Rearrangement of Allyl *m*-Xphenyl Ethers to 2-Allyl-5-X-phenols. *J. Org. Chem.*,v. 27, p. 2908, 1961;
- 25 WHITE, W. N.; WOLFART, E. F. The *ortho*-Claisen Rearrangement. VIII. Solvent Effects. *J. Org. Chem.*, v. 35, p. 2196, 1970;
- 26 WHITE, W. N.; WOLFARTH, E. F. The *ortho* Claisen Rearrangement. IX. The Effect of Solvent on the Substituent Effect. *J. Org. Chem.*,v. 35, n. 10, p. 3585, 1970;

- 27 JOHNSON, W. S., et al. A Simple Stereoselective Version of the Claisen Rearrangement leading to *trans*-Trisubstituted Olefinic Bonds. Synthesis of Squalene. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 92:3, p. 741, 1970;
- 28 IRELAND, R. E.; MUELLER, R. H. The Claisen Rearrangement of Allyl Esters. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94:16, p. 5897, 1972;
- 29 ZIEGLER, F. E. Stereo- and Regiochemistry of the Claisen Rearrangement: Applications to Natural Products Synthesis. **Acc. Chem. Res.**, v. 10, p. 227, 1977;
- 30 GAJEWSKI, J. J.; CONRAD, N. D. Aliphatic Claisen Rearrangement Transition State Structure from Secondary  $\alpha$ -Deuterium Isotope Effects. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 101:10, p. 2747, 1979;
- 31 VANCE, R. L.; RONDAN, N. G. Transition Structures for the Claisen Rearrangement. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 110, p. 2134, 1988;
- 32 ZIEGLER, F. E. Claisen Rearrangement in Vinyl Allyl Ethers. **Chem. Rev.**, v. 88:8, p. 1423, 1988;
- 33 GAJEWSKI, J. J. The Claisen Rearrangement Response to Solvents and Substituents: The Case for Both Hydrophobic and Hydrogen Bond Acceleration in Water and for a Variable Transition State. **Acc. Chem. Res.**, v. 30, p. 219, 1997;
- 34 NOWICKI, J. Claisen, Cope and Related Rearrangements in the Synthesis of Flavour and Fragrance Compounds. **Molecules**, v. 5, p. 1033, 2000.
- 35 GUO, H.; CUI, Q.; LIPSCOMB, W. N.; KARPLUS, M. Substrate Conformational Transitions in the Active Site of Chorismate mutase: Their Role in the Catalytic Mechanism. **PNAS**, v. 98, n° 16, p. 9032, 2001;
- 36 GÓMEZ, B.; CHATTARAJ, P. K.; CHAMORRO, E.; CONTRERAS, R.; FUENTEALBA, P. A Density Functional Study of the Claisen Rearrangement of Allyl Aryl Ether, Allyl Arylamine, Allyl Aryl Thio Ether, and a Series of Meta-Substituted Molecules through Reactivity and Selectivity Profiles. **J. Phys. Chem.**, v. 106, p. 11227, 2002;
- 37 GRADL, S. N.; KENNEDY-SMITH, J. J.; KIM, J.; TRAUNER, D. A Practical Variant of the Claisen-Eschenmoser Rearrangement: Synthesis of Unsaturated Morpholine Amides. **Synlett.**, n° X, p. 1-4, 2002;
- 38 GOZZO, F. C.; FERNANDES, S. A.; RODRIGUES, D. C.; EBERLIN, M. N.; MARSAIOLI, A. J. Regioselectivity in Aromatic Claisen Rearrangements. **J. Org. Chem.**, v. 68, p. 5493, 2003;
- 39 CASTRO, A. M. M. Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. **Chem. Rev.**, v. 104, p. 2939-3002. 2004;

- 40 GALLOS, J. K.; STATHAKIS, C.I.; KOTOULAS, S., S.; KOUMBIS, A. E. Na Improved Approach to Chiral Cyclopentenone Building Blocks. Total Synthesis of pentenomycin I and Neplanocin A. **J. Org. Chem.**, v. 70, p. 6884, 2005;
- 41 KONTOGIORGIS, C. A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. J. Sinthesis and Antiinflammatory Activity of Coumarin Derivatives. **J. Med. Chem.**, page est: 8.9. 2005;
- 42 LEHNINGER, A. L. **Bioquímica**. São Paulo: E. Blucher, 1977;
- 43 SIMÕES, C. M. O., et al. **FARMACOGNOSIA da planta ao medicamento**. 1<sup>a</sup> ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. Universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 1999;
- 44 VERPOORTE, R. e AFERMANN, A. W. **Metabolic engineering of plant secondary metabolism**. Kluwer:Academic Publishers, 2000;
- 45 PAGE, M. I., & WILLIAMS, A. **Enzyme Mechanisms**. London:Royal Society of Chemistry, 1987;
- 46 DUGAS, H. **Bioorganic Chemistry**. 3<sup>rd</sup> Ed. New York:Springer, 1996;
- 47 JENCKS, W. P. **Catalysis in Chemistry and Enzymology**. New York:Dover, 1969;
- 48 FERSHT, A., **Structure and Mechanism in Protein Science: a guide to enzyme catalysis and protein folding**. New York:W.H. Freeman and Company, 1999;
- 49 CAREY, F. A. **Advanced Organic Chemistry**. 3rd Ed. New York: Plenum, v. 1 and 2, 1993;
- 50 MARCH, J.; SMITH, M. B. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions Mecanismos and Structure**. 5<sup>a</sup> Ed. New York: John Wiley & Sons Inc., 2001;
- 51 MORRISON, R.T.; BOYD, R. N. **Química Orgânica**. 13<sup>a</sup> Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996;
- 52 HAMILTON, A. D. & KIRBY, A. J., Model Systems: Artificial Models of Protein Function. **Current Opinion in Chemical Biology**, V. 5, p. 623, 2001;
- 53 KIRBY, J. A., Efficient Intramolecular General Acid Catalysis of Enol Ether Hydrolysis. Hydrogen-bonding Stabilisation of the Transition State for Proton Transfer to Carbon. **Chem. Soc. Perkin Trans.**, V. 2, 1994;
- 54 KIRBY, A. J. Efficiency of Proton Transfer Catalysis in Models and Enzymes. **Acc. Chem. Res.**, V.30, p. 290, 1997;

- 55 BROWN, C. J., KIRBY, A. J., Efficiency of Proton Transfer Catalysis of the Hydrolysis of Dialkyls Acetals of Benzaldehyde. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, V. 2, p. 1081, 1997;
- 56 KIRBY, A. J. Effective molarities for intramolecular reactions. *Advances in Physical Organic Chemistry*, v.17, p.183-278, 1980;
- 56 Lima, M. F. **Estudo do efeito da catálise ácida geral intramolecular na degradação de diésteres.** Florianópolis, 2006. Tese Doutorado em Química – Departamento de Química, UFSC, 2006;
- 57 MARTELL, A. E.; SMITH, Z. M.; MOTEKAITIS, R. J., ***NIST Critical Stability Constants of Metal Complexes Database: NIST Standard Reference Database 46.*** Gaithersburg: NIST, 1993.
- 59 ALTOMARE, A.; BURLA, M. C.; CAMALLI, M.; CASCARANO, G.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; MOLITERNI, A. G. G.; POLIDORI, G.; SPAGNA, R. SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement. *Journal of Applied Crystallography*, v.32, p.115-119, 1999.
- 60 SHELDRIK, G. M., ***SHELXL97: Program for the refinement of crystal structures.*** Germany: University of Göttingen, 1997
- 61 FARRUGIA, L. J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography*, v.30, p.565, 1997.
- 63 HAMMETT, P. L. ***Physical Organic Chemistry.*** New York:MacGraw-Hill, 1970;
- 64 SCHWARZENBACH, P. R. et al, ***Enviromental Organic Chemistry.*** 2<sup>nd</sup> Ed, New York:Wiley-intercience, p. 256, 2003;

## ANEXOS





















