

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**REGIOSSELETIVIDADE NA ABERTURA DO ANEL DO 1,3-
BENZODIOXOL SUBSTITUÍDO COM GRUPOS ELÉTRON-
RETIRADORES**

**TESE SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
CIÊNCIAS**

CLAUDEMIR MARCOS RADETSKI

FLORIANÓPOLIS

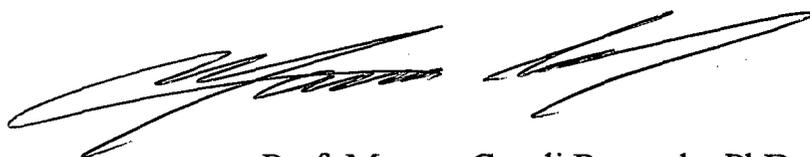
SANTA CATARINA - BRASIL

20/SETEMBRO - 1991

**REGIOSSELETIVIDADE NA ABERTURA DO ANEL DO 1,3-
BENZODIOXOL SUBSTITUÍDO COM GRUPOS ELÉTRON-
RETIRADORES**

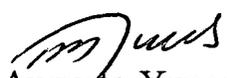
CLAUDEMIR MARCOS RADETSKI

**ESTA TESE FOI JULGADA E APROVADA EM SUA FORMA FINAL
PELO ORIENTADOR E MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA**



Prof. Marcos Caroli Rezende, PhD

ORIENTADOR



Prof. Rosendo Augusto Yunes, PhD
COORDENADOR

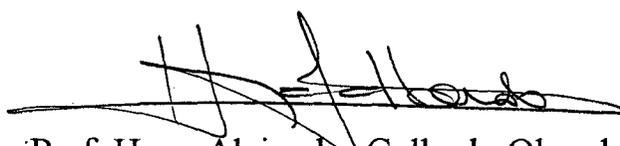
Banca Examinadora:



Prof. Marcos Caroli Rezende, PhD



Prof. César Zucco, PhD



Prof. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo, PhD

AGRADECIMENTOS

- Ao professor Marcos Caroli Rezende pela sua eficiência e dedicação;
- Ao professor Hugo Gallardo por haver cedido o seu laboratório para a realização do trabalho experimental;
- Ao Vanderlei Gageiro Machado;
- A UFSC e CNPq pelo suporte financeiro.

**Para os meus pais
e para Iane**

ÍNDICE GERAL

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

1.1 - Apresentação e Objetivos	1
1.2 - Geometria e comportamento químico do 1,3-benzodioxol	3
1.2.1 - A Geometria do 1,3-benzodioxol comparada com a do indano	4
1.2.2 - Comportamento químico do 1,3-benzodioxol	7
1.3 - Reações químicas de nucleófilos com o 1,3-benzodioxol substituído com grupos elétron-retiradores em solventes dipolares apróticos	10
1.4 - Dealquilações utilizando-se o sistema tiolato/solvente dipolar aprótico ou métodos afins	14
1.5 - Métodos de preparação de 2-tioalcoxifenóis	23
CAPÍTULO II - PARTE EXPERIMENTAL	25

CAPÍTULO III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - Resultados 38

3.2 - Discussão 40

CAPÍTULO IV - CONCLUSÕES 49

BIBLIOGRAFIA 50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Comparação geométrica dos compostos 1,3-benzodioxol e do indano. Comprimento de ligação (Å) e ângulo de ligação (°)	5
Figura 2 - Produtos de dealquilações	15
Figura 3 - Espectro de absorção no infravermelho do 3-hidroxi-4-propiltiobenzaldeído <u>17</u>	31
Figura 4 - Espectro de ressonância magnética nuclear (60 MHz) em CDCl ₃ do 3-hidroxi-4-propiltiobenzaldeído <u>17</u>	32
Figura 5 - Espectro de absorção no infravermelho do 4-hidroxi-3-propiltiometoxibenzamida <u>22</u>	36
Figura 6 - Espectro de ressonância magnética nuclear (60 MHz) em DMSO-d ₆ do 4-hidroxi-3-propiltiometoxibenzamida <u>22</u>	37

RESUMO

A regiosseletividade na abertura do anel de 1,3-benzodioxóis substituídos com grupos elétron-retiradores foi estudada na presença de propanotiolato em DMF.

Duas formas de ataque nucleofílico, conduzindo a dois produtos diferentes, foram observadas: um ataque ipso em um carbono do anel, segundo um mecanismo S_NAr , e um ataque no carbono metilênico, segundo um deslocamento S_N2 . O primeiro produto foi favorecido por grupos elétron-retiradores no anel com uma constante de Hammett σ_p^- maior que 1,0, enquanto que os deslocamentos nucleofílicos foram observados em substratos com grupos elétron-retiradores com valores de σ_p^- menor que 1,0.

ABSTRACT

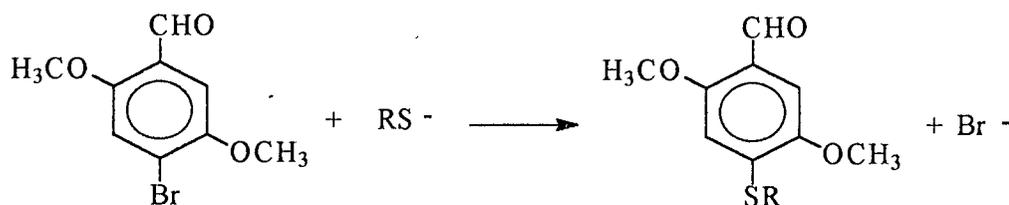
The regioselectivity of the ring opening of the 1,3-benzodioxole system, substituted with electron-withdrawing groups, was studied in the presence of propanethiolate in DMF.

Two forms of nucleophilic attack, leading to two different products, were observed: an ipso attack at a ring carbon, following a S_NAr mechanism, and an attack at the methylene carbon, following a S_N2 displacement. The first pathway was favoured by electron-withdrawing groups with a Hammett constant σ_p^- larger than 1.0, whereas the nucleophilic displacement was observed with substrates with electron-withdrawing groups with σ_p^- values smaller than 1.0.

I - INTRODUÇÃO

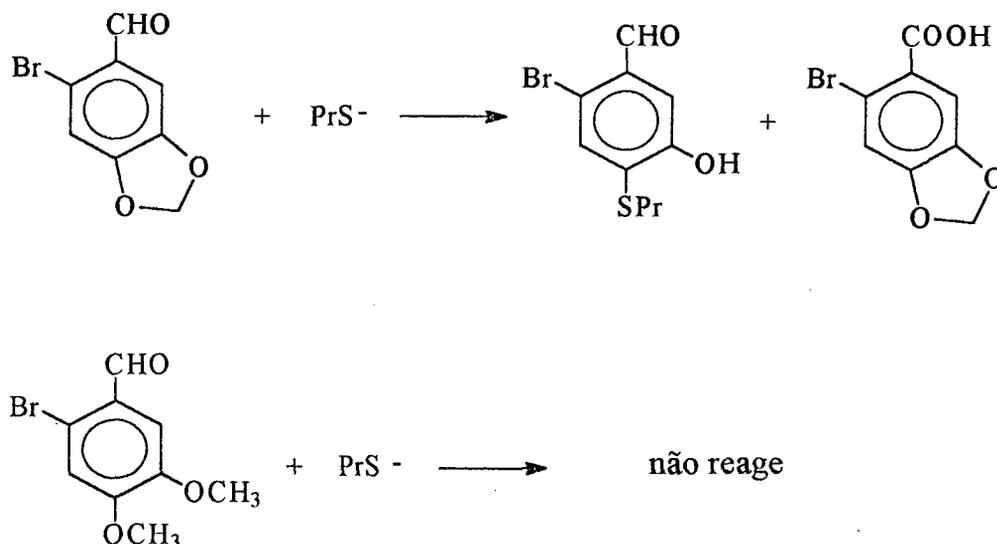
1.1 - Apresentação e Objetivos

Este trabalho se originou de estudos de substituição nucleofílica de um átomo de bromo em benzaldeídos substituídos por tioalcóxidos. A reação do 2,5-dimetoxi-4-bromobenzaldeído com tioalcóxidos em DMF, por exemplo, ocorre à temperatura ambiente, é rápida e limpa.¹



Quando tentou-se estender esse método para os compostos 1,3-benzodioxol-6-bromo-5-carboxaldeído e para o 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldeído, verificou-se que a substituição do átomo de bromo por um tioalcóxido não ocorria. Com uma pequena alteração no método, utilizando-se uma base mais forte, fez-se a reação destes compostos com o propanotiol (vide as equações abaixo). Os produtos isolados da primeira reação foram caracterizados como sendo o ácido derivado do composto de partida e o 2-

bromo-5-hidroxi-4-propiltiobenzaldeído; a segunda reação não apresentou resultados semelhantes.²



Um levantamento bibliográfico realizado mostrou que a utilização de tioalcóxidos na abertura do anel dioxólico do 1,3-benzodioxol substituído com grupos elétron-retiradores não tinha sido ainda estudada.

Assim, este trabalho passou a ter como objetivo o estudo da regioseletividade e aplicações sintéticas nas reações de tiolatos com 1,3-benzodioxóis substituídos com um grupo elétron-retirador.

Na introdução descreve-se, em primeiro lugar, a geometria e o comportamento químico do anel 1,3-benzodioxólico, presentes em todos os substratos estudados nesta dissertação (item 1.2)

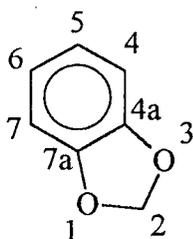
A seguir aborda-se a reatividade destes substratos com alguns nucleófilos (item 1.3). O emprego de tiolatos como agentes dealquilantes de

arilalquiléteres descritos na literatura é abordado a seguir, com alguns outros métodos de dealquilação relacionados (item 1.4).

Finalmente, como as reações descritas neste trabalho conduzem em muitos casos a novos 2-tioalcoxifenóis, reserva-se à guisa de comparação um tópico da introdução à descrição sumária de outros métodos mencionados na literatura para a obtenção desta classe de compostos (item 1.5).

1.2 - Geometria e comportamento químico do 1,3-benzodioxol

Um grande número de compostos heterocíclicos naturais contendo oxigênio é conhecido na química orgânica.³ Em muitos destes compostos, particularmente nos alcalóides, os átomos de oxigênio fazem parte de anéis de cinco membros fusionados com o anel benzênico, e.g., 1,3-benzodioxol substituído.



1.2.1 - A Geometria do 1,3-benzodioxol comparada com a do indano

Os resultados dos cálculos teóricos, ⁴ feitos pelo método MNDO estão reunidos na Figura 1.

A característica mais pronunciada na comparação dos dois compostos é a alternância nos comprimentos das ligações do anel benzênico na espécie contendo átomos de oxigênio. A alternância nos comprimentos das ligações leva o composto 1,3-benzodioxol a assemelhar-se à estrutura hipotética do ciclohexatrieno proposta por Kekulé ao benzeno. Essa alternância nos comprimentos das ligações é bem conhecida nos benzocicloalcenos ⁵ e recebe a denominação de efeito Mills-Nixon. ⁶

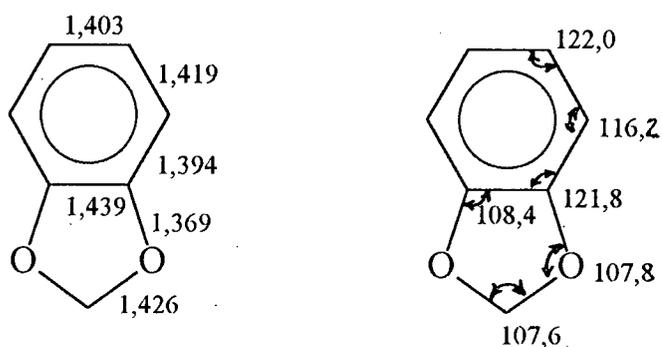
A ligação entre os carbonos que fazem junção de anéis no indano e no 1,3-benzodioxol é maior do que a ligação carbono-carbono no benzeno. É maior na espécie contendo oxigênio (1,439 Å) do que no benzocicloalcano (1,428 Å).

O valor médio do comprimento das três maiores ligações benzênicas do indano é 1,418 Å e 1,400 Å o das suas três ligações menores. No 1,3-benzodioxol, os valores correspondentes são 1,426 Å e 1,397 Å, respectivamente.

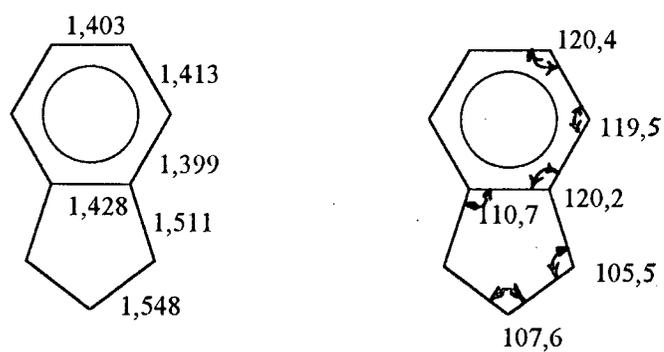
Na estrutura pura do ciclohexatrieno, proposta por Kekulé, as ligações simples mediriam 1,540 Å e as ligações duplas 1,330 Å; a diferença entre estes dois valores é de 16%, tomando-se o menor comprimento como referência. A diferença correspondente entre os valores médios do indano,

mencionada acima é de 1,3%, enquanto no 1,3-benzodioxol essa diferença é de 2,1%. Tomando-se a diferença de valor observada para a estrutura do ciclohexatrieno como referência, a alternância no indano é de 8% e de 13%

Figura 1 - Comparação geométrica dos compostos 1,3-benzodioxol e indano. Comprimento de ligação (Å) e ângulo de ligação (°)



1,3-benzodioxol



Indano

para o 1,3-benzodioxol. Isto significa que o 1,3-benzodioxol tende a assemelhar-se mais à estrutura do ciclohexatrieno que o indano. Esse efeito de Mills-Nixon é induzido pela tensão e é observado preponderantemente nas ligações dos carbonos de junção de anéis porque a ligação procura estender-se para aliviar parte desta tensão. Por exemplo, no indano as quatro ligações do anel externo ao benzeno têm um comprimento total de 6,12 Å. O comprimento correspondente no 1,3-benzodioxol é de 5,59 Å.

As ligações entre os carbonos aromáticos com os oxigênios e as ligações do carbono metilênico com os oxigênios são menores no 1,3-benzodioxol que as correspondentes no indano.

Este decréscimo no perímetro do anel fusionado no 1,3-benzodioxol aumenta a tensão na molécula. A ligação entre os carbonos benzênicos que fazem a junção de anel, para onde a maior parte da tensão é dirigida, deforma-se para aliviar essa tensão, causando a distorção que leva a molécula a tender para a estrutura do ciclohexatrieno (efeito Mills-Nixon).

Outra diferença entre as geometrias do indano e do 1,3-benzodioxol é notada nos ângulos internos do anel benzênico. Estes ângulos são próximos de 120° no indano, mas estão fortemente distorcidos no 1,3-benzodioxol, onde chegam a 116,2°.

A tensão induzida pelo anel fusionado no 1,3-benzodioxol desempenhará um papel importante na reatividade química e no comportamento espectroscópico porque alterará, de algum modo, a estrutura da molécula.

1.2.2 - Comportamento químico do 1,3-benzodioxol

No 1,3-benzodioxol, o anel dioximetilênico é coplanar com o anel benzênico. Assim, pelo fato dos átomos de oxigênio serem coplanares com os átomos do benzeno e pelo fato do anel dioximetilênico apresentar seis elétrons π , pode-se afirmar que o 1,3-benzodioxol é, parcialmente, um sistema heteroaromático.⁷

Quanto à ação elétron-doadora ou elétron-receptora dos átomos de oxigênio, não se chegou a uma conclusão definitiva sobre qual dos efeitos predomina. Nos estudos espectroscópicos e nos estudos das velocidades de reações de substituição,⁸⁻¹⁵ as conclusões a que se chegou são antagônicas.

Estudos espectroscópicos⁷ revelaram que os compostos 1,3-benzodioxol e 1,2-dimetoxibenzeno, apesar de serem semelhantes, apresentam diferenças significativas nos valores de absorção das bandas na região ultravioleta (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores de λ_{\max} e de ϵ dos compostos 1,3-benzodioxol e 1,2-dimetoxibenzeno

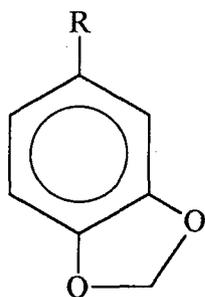
1,3-benzodioxol		1,2-dimetoxibenzeno	
λ_{\max} (nm)	ϵ	λ_{\max} (nm)	ϵ
289	2500	281	2300
283	3160	276	2800
233	4450	226	7600

O composto 1,2-dimetoxibenzeno deveria apresentar valores de absorção muito próximos aqueles do 1,3-benzodioxol, visto que, sob o ponto de vista químico, os dois grupos metoxi do 1,2-dimetoxibenzeno deveriam equivaler ao grupo dioximetilênico do 1,3-benzodioxol. Essa diferença no deslocamento batocrômico pode ser explicada pela rigidez do anel dioximetilênico que faz com que os orbitais p dos oxigênios fiquem mais coplanares com o orbital π do anel benzênico no 1,3-benzodioxol do que no 1,2-dimetoxibenzeno. Assim, os elétrons π dos oxigênios interagiriam mais com o anel benzênico, aumentando os deslocamentos batocrômicos das três absorções. Conclui-se, portanto, que o grupo dioximetilênico no 1,3-benzodioxol doa mais elétrons para o anel benzênico do que os grupos metóxi no 1,2-dimetoxibenzeno.

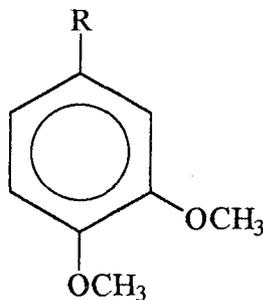
A uma conclusão contrária chegou-se, entretanto, quando se efetuaram estudos sobre as velocidades das reações de substituição nestes compostos (Tabela 2).

Observa-se que no caso da dedeuturação, a carga positiva que se forma é mais estável no composto A, indicando que o anel dioximetilênico doa mais elétrons para o anel benzênico que os grupos metóxi do composto B. A hidrólise alcalina indica que o composto A doa menos elétrons para o anel benzênico do que o composto B. No caso da bromação, a velocidade relativa observada indica que os grupos metóxi doam mais elétrons para o anel benzênico do que o grupo dioximetilênico do composto A.

Tabela 2 - Velocidades relativas das reações dos compostos A e B



composto A



composto B

Reação	Composto	
	A	B
Dedeuteração (R = D) ^(a)	1,00	0,64
Hidrólise alcalina (R = COOEt) ^(b)	1,00	0,83
Bromação (R = H) com brometo ^(c)	1,00	73,6

(a): em CF_3COOH a 25°C ;

(b): em 70% etanol a 25°C ;

(c): em CH_3COOH glacial a 20°C .

Assim, pelas velocidades relativas, conclui-se que o grupo dioximetilênico doa menos elétrons para o anel benzênico do que os grupos metóxi do composto B.

Essa discrepância de visões não parece ainda haver sido solucionada.⁷ De qualquer maneira, o sistema dioximetilênico confere ao anel 1,3-benzodioxólico propriedades espectroscópicas e químicas únicas, distintas do análogo 1,2-dimetoxilado. Portanto, a reatividade relativa do 1,3-benzodioxol é, em resumo, explicada por dois fatores: a tensão induzida pelo anel dioximetilênico na molécula e os efeitos eletrônicos patrocinados pelos oxigênios. Em vista disso, a forma de rompimento da ligação C-O no 1,3-benzodioxol é fundamentalmente diferente daquela observada na maioria dos outros éteres.¹⁶

1.3 - Reações químicas de nucleófilos com o 1,3-benzodioxol substituído com grupos elétron-retiradores em solventes dipolares apróticos

Reações do composto A com vários nucleófilos em diversos solventes estão registrados na literatura.^{17 - 22}

A forma de abertura do anel dioximetilênico neste composto, como citado nas referências acima, ocorre pelo ataque no carbono metilênico do anel fusionado ao benzeno.

Nas reações do composto A substituído com grupo elétron-retirador, em solventes que não sejam dipolares apróticos, a abertura do anel ocorre pelo ataque ao carbono na posição 7_a do anel.^{23 - 24}

A literatura registra poucos exemplos de competições regioseletivas na abertura do anel dioximetilênico do composto A substituído com grupos elétron-retiradores por nucleófilos em solventes dipolares apróticos.²⁵⁻²⁷

Na tabela 3 temos um quadro sinóptico destas reações. Pode-se notar nesta tabela que, quando se utiliza como nucleófilo o íon metóxido, os resultados das reações são compostos derivados do 3-hidroxibenzeno.

Ao se utilizar como nucleófilo o íon fenóxido, obtém-se como produtos compostos derivados do 4-hidroxibenzeno.

Por outro lado, quando se utiliza o íon benzilóxido como nucleófilo, tem-se como produtos da reação uma mistura dos compostos derivados do 3- e do 4-hidroxibenzenos.

Dois mecanismos podem ser propostos para explicar a origem dos compostos obtidos nestas reações:

a) abertura do anel dioximetilênico através de um ataque **ipso**:

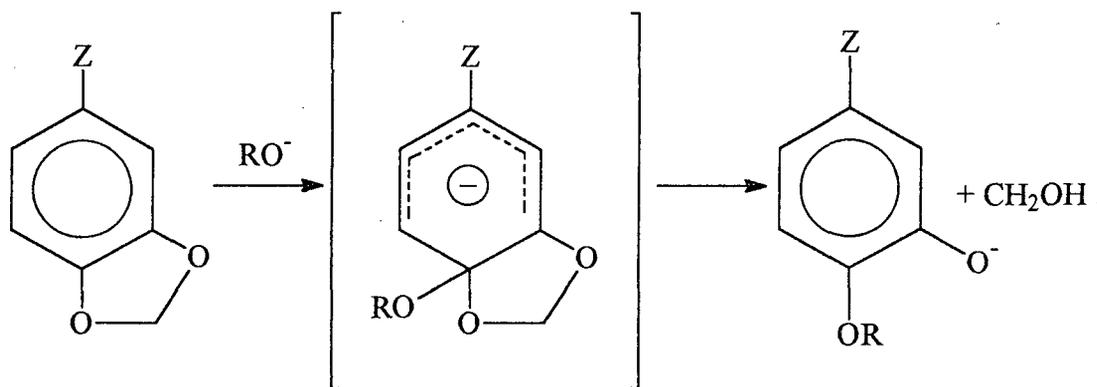
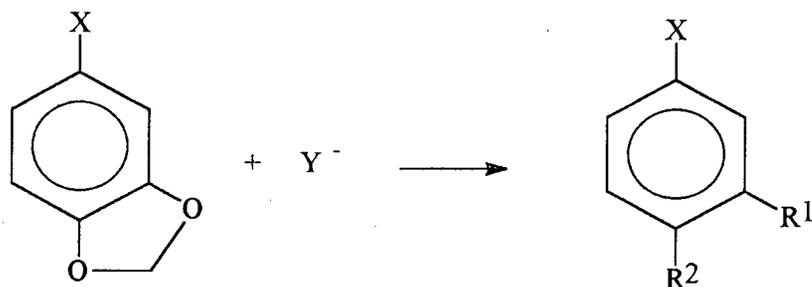


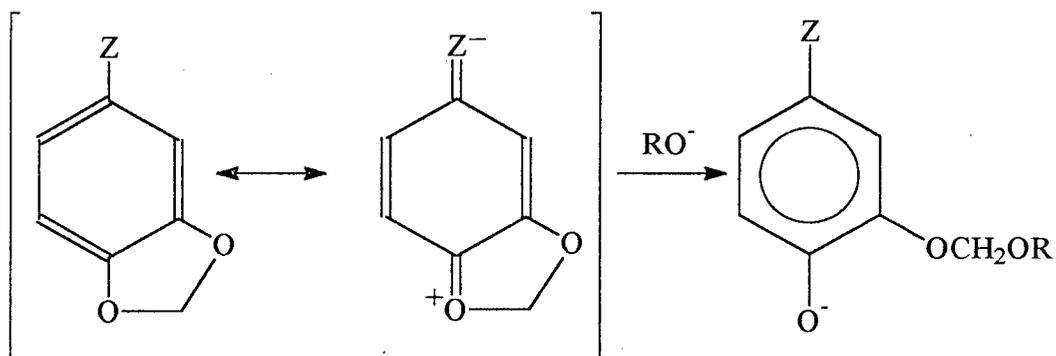
Tabela 3 - Produtos das reações de alcóxidos com o composto 1 substituído em DMSO (T = 100-190°C)



	X		
Y ⁻	CHO	-NO ₂	-COMe
	R ¹ = OH	R ¹ = OH	R ¹ = OH
MeO ⁻	R ² = OMe	R ² = OMe	R ² = OMe
PhO ⁻	R ¹ = PhOCH ₂ O	R ¹ = PhOCH ₂ O	R ¹ = PhOCH ₂ O
	R ² = OH	R ² = OH	R ² = OH
PhCH ₂ O ⁻	R ¹ = OH	R ¹ = OH	R ¹ = OH
	R ² = PhCH ₂ O	R ² = PhCH ₂ O	R ² = PhCH ₂ O ou R ¹ = PhCH ₂ OCH ₂ O R ² = OH

Este tipo de mecanismo, via S_NAr , explicaria a formação dos compostos derivados do 3-hidroxibenzeno.

b) abertura do anel com ataque no carbono do anel dioximetilênico:



A formação dos compostos derivados do 4-hidroxibenzeno seria explicada por este mecanismo, tipo S_N2 .

Assim, a regioseletividade na abertura do anel dioximetilênico de compostos aromáticos substituídos com grupos elétron-retiradores depende fundamentalmente da natureza do nucleófilo e do grupo funcional ligado ao anel aromático.

Tendo em vista a escassa literatura sobre o assunto, o presente trabalho de dissertação é justificado como parte de um esforço para compreender melhor o comportamento químico dos compostos 1,3-benzodioxólicos substituídos com grupos elétron-retiradores diante de novos nucleófilos.

1.4 - Dealquilações utilizando-se o sistema tiolato/solvente dipolar aprótico ou métodos afins

Para o posterior entendimento do trabalho desta dissertação, far-se-á uma breve revisão dos tipos de rompimentos da ligação C-O que ocorrem na presença de reagentes básicos, principalmente os promovidos pelos alcanotiolatos em solventes dipolares apróticos.

A dealquilação de alquil aril chalcogenetos (X e Y = O, S ou Se) contendo duas ou mais funções do mesmo tipo Ph (XR¹)XR² ou funções de tipos diferentes Ph (XR¹)YR², nos quais o grupo alquílico (R) pode ser igual ou diferente, apresenta muitos problemas de seletividade. Três espécies diferentes de compostos podem ser obtidas em ambos os casos; os dois produtos da monodealquilação e o produto da polidealquilação (Figura 2).

Trabalhando em solventes dipolares apróticos foram desenvolvidos recentemente três métodos de dealquilação seletivos²⁸ para os éteres, tioéteres e selenoéteres. Assim, com a escolha apropriada do reagente, é possível efetuar a remoção do grupo alquílico (R) desejado em moléculas contendo diferentes funções. Esses três métodos obviamente procedem por diferentes mecanismos. As reações de dealquilação podem proceder por i) substituição nucleofílica alifática, ocorrendo principalmente com grupo alquílico primário; ii) por eliminação, que ocorre em grupos alquílicos ramificados ou por iii) transferência de elétrons, a qual pode remover qualquer espécie de grupo alquílico. Além disso, éteres, tioéteres e selenoéteres reagem com diferentes velocidades nos três casos, permitindo assim efetuar a dealquilação seletiva nos compostos do tipo Ph (XR¹)YR².

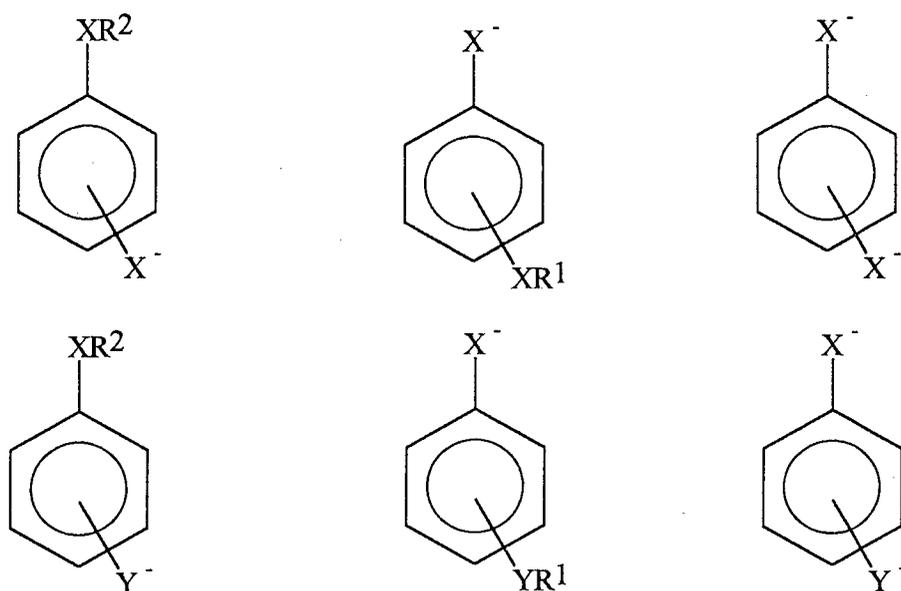
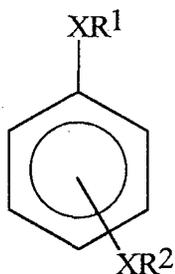


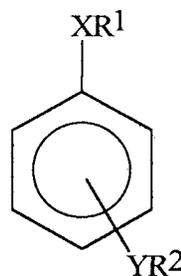
Figura 2 - Produtos de dealquilações

Mesmo sendo a maioria das reações relatadas para os derivados do benzeno, elas também funcionam para os derivados do naftaleno, tiofeno, piridina e quinolina; portanto, essas reações de dealquilação podem ser de aplicação geral.

Compostos do tipo $\text{Ph}(\text{XR}^1)\text{XR}^2$ e $\text{Ph}(\text{XR}^1)\text{YR}^2$ podem ser facilmente obtidos a partir de haletos aromáticos e heteroaromáticos disponíveis por reações de substituição nucleofílica aromática, usando os eficientes métodos relatados na literatura^{29 - 30}. Essas reações, as quais ocorrem em substratos que são considerados não reativos, foram possíveis pelo uso de solventes dipolares apróticos.



X = O, S, Se



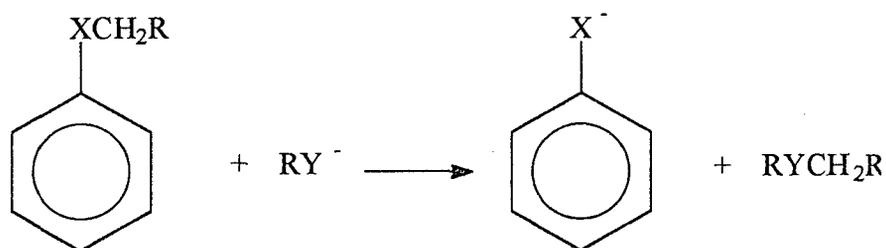
X, Y = O, S, Se

Em muitos casos, as reações de dealquilações originam soluções de ânions fenolatos, arenotiolatos ou arenosselenolatos que, ao serem tratados com ácidos, originam fenóis ou tiofenóis ou quando tratados com outro agente alquilante resultam numa reação de transalquilação. Esse último procedimento é usado largamente com objetivos sintéticos ou simplesmente para se isolar o produto da dealquilação ou ainda, para investigar a seletividade do método de dealquilação empregado.

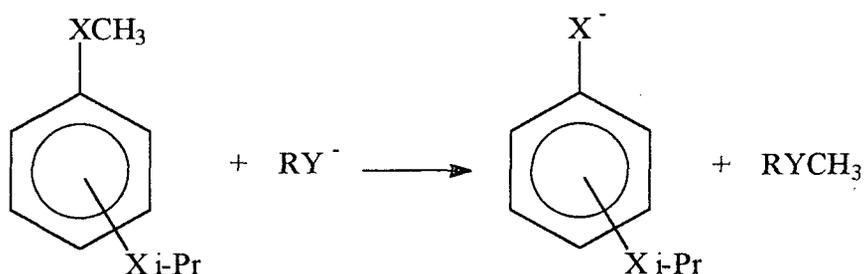
Os métodos de dealquilação de éteres, geralmente observados, são:

a) Reações de substituição

A dealquilação por substituição nucleofílica alifática procede através de um mecanismo S_N2 e pode ser efetuada usando o alcanotiolato (RS^-), alcanosselenolato (RSe^-) e em menor extensão o ânion alcóxido (RO^-) como reagentes nucleofílicos. Esta reação ocorre com alquil aril éteres, tioéteres e selenoéteres, mas somente nos casos em que o grupo alquil é primário. Assim, se dois grupos alquílicos diferentes estão presentes, a reação ocorre seletivamente na função primária: ^{29 - 33}



X, Y = O, S, Se



X = O, S, Se
Y = S, Se

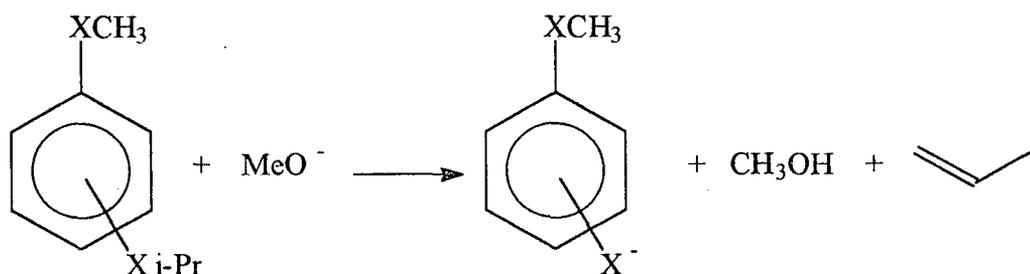
Com os compostos do tipo Ph (X Me) Y Me (X ou Y = O, S, Se), a reação com os ânions RS^- ou RSe^- ocorre seletivamente em uma das duas funções. Nas reações de competição intramolecular foi observado que a facilidade da dealquilação segue a ordem $\text{ArSeMe} > \text{ArOMe} > \text{ArSMe}$.^{29, 33}

³⁴ A interpretação desta seqüência de reatividade não é clara e pode ser atribuída, em parte, ao fato destas reações ocorrerem em solventes dipolares apróticos.³² Esta seqüência de reatividade obviamente não é respeitada nos casos em que os dois grupos alquílicos são diferentes, isto é, em compostos do tipo Ph (XR¹) YR². Os poucos exemplos disponíveis indicam que a reação sempre ocorre no grupo alquílico estericamente mais livre. Assim, por exemplo, a reação do p-(i-Pr Se) C₆H₄SMe com metanotiolato de sódio ou de lítio

produz o $p\text{-(i-PrSe)C}_6\text{H}_4\text{SH}$; ³³ similarmente, a reação do $m\text{-(n-BuSe)C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ com etanotiolato produz o $m\text{-(n-BuSe)C}_6\text{H}_4\text{OH}$. ³⁵

b) Reações de Eliminação

As reações de eliminação ocorrem somente com bases fortes, tal como o ânion alcóxido, e envolvem seletivamente o grupo alquílico mais ramificado. ^{29, 31 - 32} Assim, se um grupo metílico e um grupo isopropílico estão presentes, a reação ocorre no grupo isopropílico. Exemplos são mostrados a seguir:



$X = \text{O, S, Se}$

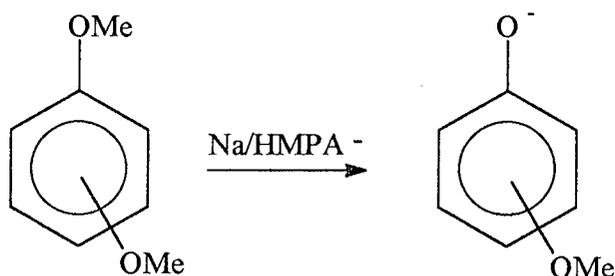
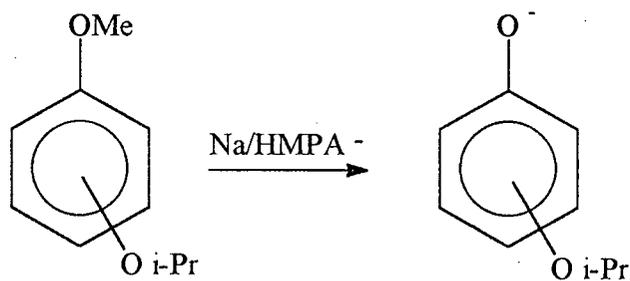
Observa-se que o ataque no átomo de hidrogênio do grupo isopropílico é um processo muito mais rápido que o ataque no átomo de carbono do grupo metílico; isto também foi confirmado pelos resultados das reações de competição intermoleculares. ³² Como foi observado nas reações de substituição, o ânion ArO^- é um grupo de saída melhor do que o ânion ArS^- ; assim, a reação do $\text{Ph (O i-Pr) SCHMe}_2$ com metóxido de sódio em HMPA ³¹ ou em terc-butóxido de potássio em DMF ²⁹ produz seletivamente $\text{Ph (O}^-\text{)SCHMe}_2$. Por outro lado, o ânion ArSe^- é também um grupo de saída melhor do que o

ânion ArS^- , assim a reação com $\text{Ph}(\text{S } i\text{-Pr})\text{Se } i\text{-Pr}$ produz $\text{Ph}(\text{S } i\text{-Pr})\text{Se}^-$.²⁸ A dealquilação de compostos do tipo $\text{Ph}(\text{O } i\text{-Pr})\text{Se } i\text{-Pr}$ não foi feita mas, à luz do paralelismo entre as reações de eliminação e substituição pode ser antecipado que a reação deve produzir $\text{Ph}(\text{O } i\text{-Pr})\text{Se}^-$. Embora exemplos específicos não estejam disponíveis, pode-se sugerir que esta seletividade é fortemente influenciada pela natureza dos grupos alquílicos, e os compostos do tipo $\text{Ph}(\text{XR}^1)\text{YR}^2$ podem produzir resultados diferentes daqueles observados com os do tipo $\text{Ph}(\text{XR})\text{YR}$.

c) Reações de transferência de elétrons

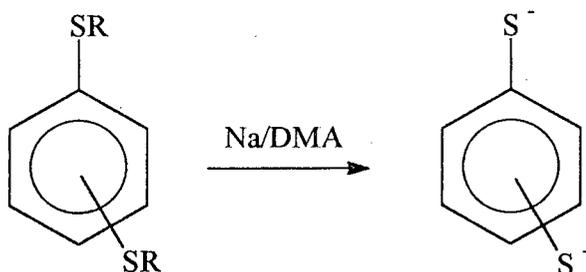
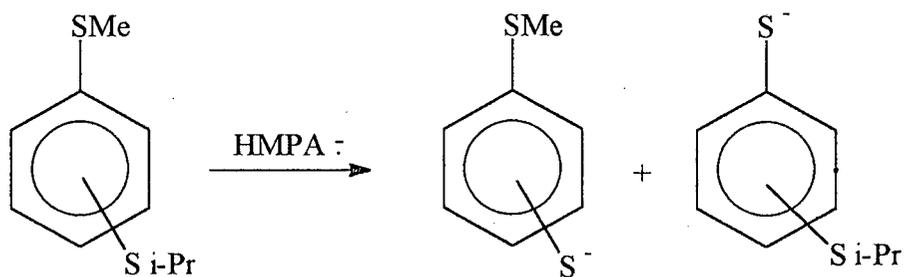
Estas reações podem ser feitas adicionando-se sódio a uma solução do substrato em HMPA^{33, 34, 36} ou em DMA,²⁷ ou adicionando-se uma solução de sódio em HMPA ou DMA. No último caso as condições são suaves e isto pode ser vantajoso em certas reações. Um outro procedimento suave consiste na adição de quantidades estequiométricas da solução de sódio em HMPA à solução do substrato em DMF.^{31, 33} Embora a natureza da espécie doadora de elétrons não seja conhecida, considera-se a solução de sódio em HMPA como se contivesse o ânion-radical do solvente ($\text{HMPA}^{\cdot-}$).

Os éteres diferem dos tioéteres e selenoéteres nas reações de transferência de elétrons, por dois motivos: a) mesmo com um excesso de sódio, a dealquilação de éteres envolve somente uma função OR, depois da qual a reação não continua; b) quando duas funções OR diferentes estão presentes, a reação envolve seletivamente o grupo alquílico primário.^{29 - 33}

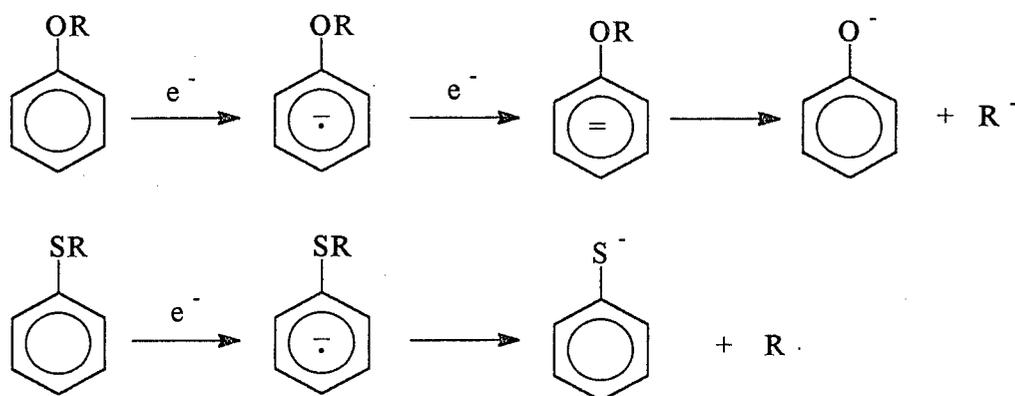


Em contraste, no caso dos tioéteres, a reação com HMPA⁻ não é seletiva e produz uma mistura de dois possíveis ânions arenotiolatos;³¹ se sódio em DMA é usado, a dealquilação completa de todas as funções SR presentes na molécula é observada.^{29, 31, 36}

Um comportamento similar foi observado para os alquil aril selenetos.³³ Experimentos de competição intramolecular feitos com bis(alquiltio)benzenos com HMPA⁻ mostraram que a facilidade de quebra da ligação S-R segue a ordem S i-Pr > S Et > S Me ; as diferenças nas velocidades relativas de quebra, entretanto são muito pequenas (1,5 - 1,05 - 1,0). Somente nos casos dos compostos contendo o grupo benzílico, Ph (SR) SCH₂Ph, a dealquilação ocorreu seletivamente para produzir Ph (SR) S⁻.³¹



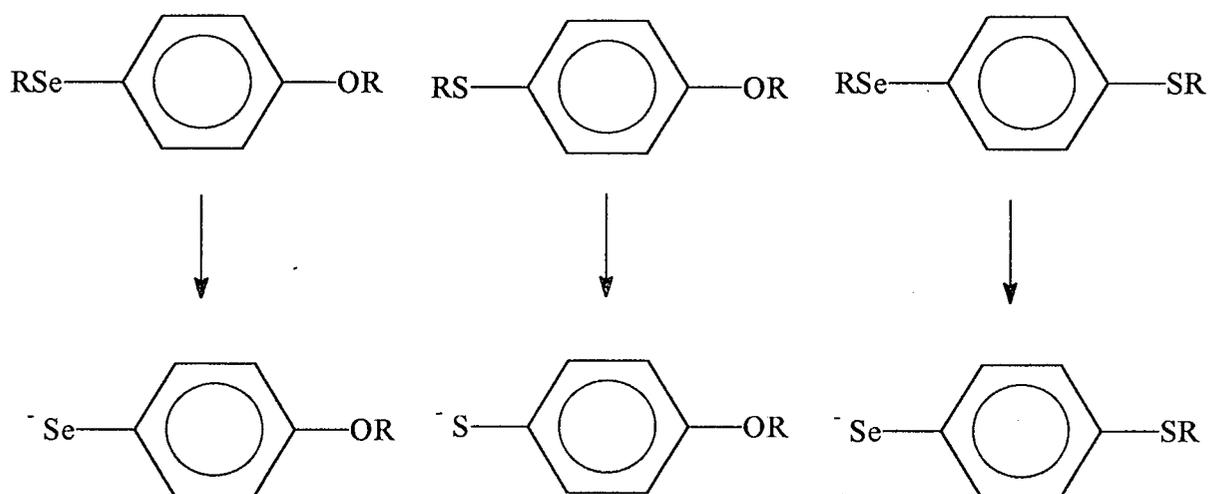
Na tentativa de interpretar as diferenças observadas no comportamento das reações de transferência de elétrons, sugeriu-se que no caso dos éteres a quebra ocorre no estágio de diânions, enquanto no caso dos tioéteres e selenoéteres a quebra ocorre no estágio do ânion-radical.³⁹ Assim, no primeiro caso, o grupo alquílico é perdido como um ânion; isto explicaria a preferência da eliminação do carbânion metílico em vez do isopropílico. No caso dos tioéteres e dos selenoéteres, os grupos alquílicos são perdidos como



radicais e isto é compatível com a suposição de que estas dealquilações não sejam seletivas.³¹

Nota-se que poli (alquiltio) arenos e poli (alquilseleno) arenos podem ser completamente dealquilados aos correspondentes poli (mercapto) arenos³⁶ e poli (hidroxiseleno) arenos.³³

Dealquilação seletiva por transferência de elétrons foi observada também no caso de compostos do tipo Ph (XR) YR, independentemente da natureza do grupo alquílico R.



A partir destes experimentos de competição intramolecular, pode ser visto que a facilidade de fragmentação segue a ordem $\text{PhSeR} > \text{PhSR} > \text{PhOR}$. Neste caso, as diferentes reatividades são grandes e a mesma seqüência é observada em muitos casos, isto é, compostos do tipo $\text{Ph (XR}^1\text{) YR}^2$ produzem resultados idênticos aos daqueles observados com os do tipo Ph (XR) YR .³³

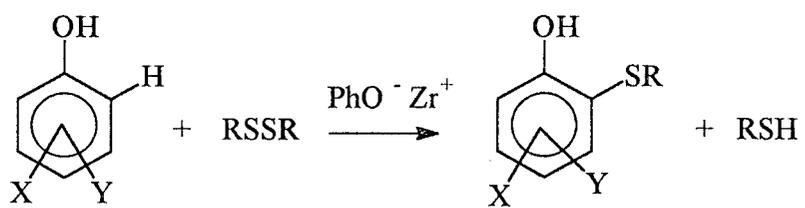
A seqüência de reatividade acima descrita é diferente daquela observada nos casos das reações de substituição e eliminação, e isto pode ser vantajosamente usado na dealquilação seletiva das funções desejadas. Em muitos casos, se átomos de halogênios estão presentes na molécula, uma dehalogenação redutiva ocorre preferencialmente; ^{36 - 38} esta propriedade também pode encontrar uso em aplicações sintéticas.

1.5 - Métodos de preparação de 2-tioalcoxfenóis

Alquiltiofenóis são compostos muito utilizados como intermediários na fabricação de pesticidas, produtos farmacêuticos e também como antioxidantes. ⁴⁰

A preparação de 2-alquiltiofenóis pode ser feita por vários métodos: reações de benzoxatióis com iodeto de metilmagnésio; ⁴¹ S-alquilação do ânion orto-hidroxibenzenotiolato; ⁴² diazotação de 2-aminoaril alquil sulfetos; ⁴³ alquilação de tiocianofenóis ⁴⁴ e também através da substituição eletrofílica de fenóis com dialquil dissulfetos ⁴⁵ e com catalisadores. ⁴⁶ O método de substituição eletrofílica de fenóis por dissulfetos dialquílicos ⁴⁵ é sinteticamente muito usado devido à disponibilidade de dissulfetos e de fenóis substituídos (vide exemplo abaixo).

A reação é feita a 100-300°C, sob pressão atmosférica e sob contínua extração do subproduto mercaptano.



X, Y = H, OH, C₁-C₆ alkyl, OR₁, SR₁, Cl, F, I, Br

II - PARTE EXPERIMENTAL

Os compostos preparados foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho (Perkin Elmer, Modelo 781), por análise elementar (Perkin Elmer, Modelo 2400 CHN) e por ressonância magnética nuclear protônica (Varian, Modelo EM 360, 60 MHz). Todos os deslocamentos químicos nas análises de RMN são dados em partes por milhão (ppm) relativos ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho de chapa quente tipo Koffler e não foram corrigidos.

No acompanhamento das reações foi empregada a técnica de cromatografia em camada fina (TLC) tendo como suporte sílica gel tipo HF 254 fluorescente (Merck). Esta mesma técnica foi empregada para avaliar o grau de pureza dos produtos isolados, empregando-se como eluentes, dependendo do produto, éter etílico, hexano, clorofórmio e misturas destes eluentes. Na purificação dos produtos foi empregada a técnica da cromatografia rápida ("flash chromatography"), utilizando-se como suporte sílica gel 60 H (Merck).

Os seguintes reagentes foram adquiridos comercialmente e utilizados sem qualquer purificação adicional: 1,2-dihidroxibenzeno (Vetec); 3,4-dimetoxiacetofenona (Aldrich); 1,3-benzodioxol-5-carboxaldeído (Aldrich); hidreto de sódio 80% (Merck); propanotiol (Merck).

Os solventes éter etílico (Quimidrol), hexano (Merck), clorofórmio (Merck) e DMF (Merck) foram secos pelos métodos descritos na literatura.⁴⁷

Os seguintes compostos foram preparados segundo a literatura:

Diodometano, ^{48 h} rendimento de 90%, p.e. 181°C, p.e. lit. ^{48 h} 182°C;

1,3-Benzodioxol **1**, ⁴⁹ rendimento de 80%, p.e. 172°C, p.e. lit. ⁵⁰ 172-173°C;

Ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico **12**, ⁵¹ rendimento de 90%, p.f. 226°C, p.f. lit. ⁵¹ 224-225°C;

Oxima do 1,3-benzodioxol-5-carboxaldeído **18**, ^{47 c} rendimento de 96%, p.f. 111°C, p.f. lit. ^{48 c} 112°C;

1,3-Benzodioxol-5-carbonitrila **19**, ^{47 d} rendimento de 90%, p.f. 93°C, p.f. lit. ^{48 f} 94-95°C;

1,3-Benzodioxol-5-carboxamida **21**, ^{45 b} rendimento de 80%, p.f. 169°C, p.f. lit. ^{48 d} 169°C;

1,3-Benzodioxol-6-bromo-5-carboxaldeído **23**, ⁵³ rendimento de 50%, p.f. 129°C, p.f. lit. ⁵³ 129°C;

5-Nitro-1,3-benzodioxol **5**, ^{48 c} rendimento de 100%, p.f. 147°C, p.f. lit. ⁵⁰ 147-149°C.

Os seguintes compostos foram preparados segundo métodos adaptados da literatura:

3,4-Dihidroxiacetofenona **8** ^{14 b} - Folhas de alumínio foram recortadas em pequenos pedaços (1,9 g; 70 mmol), lavadas com éter etílico, secadas e refluxadas com iodo (14 g; 110 mmol) em dissulfeto de carbono (140 ml) durante 3 horas. A solução foi resfriada a temperatura ambiente e foi adicionado, sob agitação e gota a gota, 3,4-dimetoxiacetofenona (2,3 g; 12,7

mmol) dissolvida em dissulfeto de carbono (18 ml). A mistura foi refluxada por mais 24 horas. A solução foi decantada e a fase superior foi separada. Em um rotavapor foi evaporado o restante do dissulfeto de carbono e o sólido obtido foi dissolvido, sob intensa agitação, em uma pequena quantidade de água. A solução foi acidificada com ácido clorídrico concentrado, filtrada com algodão e extraída com éter etílico (4 x 30 ml). O óleo vermelho-escuro obtido da evaporação do éter etílico foi purificado por cromatografia rápida, tendo como eluente uma mistura de hexano-éter etílico (4:1), resultando em um produto branco (1,5 g; 80%), recristalizado em água, p.f. 115°C, p.f. lit. ^{48 a} 115-116°C.

5-Acetil-1,3-benzodioxol **9** ⁵⁴ - Em um balão contendo 3,4-dihidroxiacetofenona (1,5 g; 9,8 mmol) em DMSO (10 ml), foram adicionados diiodometano (7 g; 26 mmol) e carbonato de potássio anidro (3,6 g; 26 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C por 3 horas sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi resfriada a temperatura ambiente e depois diluída em água. Foram feitas extrações com éter etílico (3 x 20 ml) e a seguir o solvente foi evaporado em um rotavapor. O sólido vermelho-escuro obtido foi submetido à cromatografia rápida tendo como eluente uma mistura de hexano-éter (3:1), resultando em um produto sólido de coloração vermelho-clara (1,1 g; 50%), recristalizado em água, p.f. 87°C, p.f. lit. ^{48 b} 87- 89°C.

Éster metílico do ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico **13** ^{48 a} - Em um balão foram misturados ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico (2,0 g; 12 mmol), metanol (20 ml) e algumas gotas de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi refluxada por 16 horas. O excesso de metanol foi evaporado em rotavapor e a mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi jogada

em água, extraída com éter etílico (3 x 15 ml), lavada com uma solução diluída de bicarbonato de sódio, secada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Obteve-se um sólido branco (1,95 g; 90%), recristalizado em éter de petróleo, p.f. 52°C, p.f. lit. ⁴⁸ g 53°C.

Éster fenílico do ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico 15 - Em um balão foram refluxados ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico (2,0 g; 12 mmol) e cloreto de tionila (10 ml) por 3 horas. O excesso de cloreto de tionila foi evaporado em rotavapor e ao sólido obtido foi adicionada uma solução de fenol (1,5 g; 16 mmol) e hidróxido de sódio (0,8 g; 20 mmol) em 20 ml de água. A mistura foi agitada manualmente durante 1 hora e a seguir filtrada em Büchner. O sólido branco foi lavado com água gelada e secado em estufa. Obteve-se 2,3 g (70%) do composto **15**, recristalizado em hexano, p.f. 66 °C, (C 69,77; H 4,22; C₁₄ H₁₀ O₄ requer C 69,42; H 4,13%). ν_{\max} (KBr) 1730 (C=O). δ (CCl₄) 6,2 (2H, s, OCH₂); 7,1 (1H, d, J = 8,0 Hz, ArH); 7,4-7,6 (5H, m, ArH); 7,9 (1H, d, J = 1 Hz, ArH); 8,1 (1H, dd, J = 8 Hz, J' = 1 Hz, ArH).

As reações dos precursores com o propanotiol foram feitas por dois métodos:

Método A: em um balão equipado com um tubo contendo cloreto de cálcio, foi adicionado DMF seco. A seguir, sob agitação e à temperatura ambiente, foi adicionado hidreto de sódio (13 mmol). Após 10 minutos, foi adicionado propanotiol (10 mmol). Depois de haver cessado o desprendimento de gás (H₂), esperou-se 10 minutos fazendo-se então a adição lenta do precursor dioxólico (5 mmol). Sob agitação e na ausência de umidade, a

reação foi acompanhada por cromatografia de camada fina até o desaparecimento do reagente ou a constatação da não evolução da reação. Ao término da reação, a solução foi vertida em um béquer contendo água-gelo picado, acidificada com ácido clorídrico diluído e extraída com éter etílico (3 vezes). Após a evaporação do solvente em rotavapor, o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia rápida.

Método B: similar ao Método A, mas com a reação ocorrendo na temperatura de 80°C e com um condensador de refluxo intercalado entre o tubo dessecante e o balão.

As seguintes reações foram feitas pelos Métodos A e B:

2-Propiltio-5-nitrofenol 6 - Preparado pelo Método A, o precursor foi o 5-nitro-1,3-benzodioxol; na purificação por cromatografia rápida foi usado como eluente uma mistura hexano-éter etílico (4 : 1), obtendo-se 1,1 g (98%) do composto 6, recristalizado em heptano, p.f. 48°C (C 50,92; H 5,37; N 6,37%, C₉H₁₁NO₃ S requer C 50,70; H 5,16; N 6,57%). ν_{\max} (KBr) 3350 (OH), 1600-1500 (Ar), 1500 e 1325 (NO₂) cm⁻¹. δ (CDCl₃) 1,0 (3H, t, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂); 1,6 (2H, sext, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂CH₂); 2,8 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH₂S); 6,8 (1H, s, OH); 7,6-7,9 (3H, m, H-Ar).

3-Hidroxi-4-propiltiobenzaldeído 17 - Preparado pelo Método A, o precursor foi o 1,3-benzodioxol-5-carboxaldeído; na cromatografia rápida foi usado como eluente uma mistura hexano-éter (4:1); eluição do material de Rf

0,1 deu o composto **12** (ácido piperonílico) (0,75 g; 70%), p.f. 225°C, p.f. lit.⁵¹ 224-225°C; eluição do material de Rf 0,3 deu o composto **17** (0,20 g; 20%), p.f. 84°C, (C 61,38; H 6,32%, C₁₀ H₁₂ O₂ S requer C 61,22; H 6,12%). ν_{\max} (KBr) 3400 (OH), 1660 (C=O), 1600-1500 (Ar) cm⁻¹ (vide Figura 3). δ (CDCl₃) 1,0 (3H, t, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂); 1,6 (2H, sext, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂CH₂); 2,8 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH₂S); 6,9 (1H, s, OH); 7,3-7,6 (3H, m, ArH); 9,9 (1H, s, CHO) (vide figura 4). Além dos produtos **12** e **17** formou-se uma mistura intratável de compostos (0,4 g), retida na coluna cromatográfica.

2-Bromo-4-propiltio-5-hidroxibenzaldeído **24** - Preparado pelo Método A, o precursor foi o 1,3-benzodioxol-6-bromo-5-carboxaldeído; na cromatografia rápida foi usado como eluente uma mistura hexano-éter (3:1); eluição do material de Rf 0,1 deu o ácido 2-bromo-4,5-(metilenodioxi)benzóico **27** (0,6 g; 30%), p.f. 202-203°C, p.f. lit.⁵² 204-205°C; eluição do material de Rf 0,4 deu o composto **24** (0,34 g; 25%), p.f. 137°C, (C 43,92; H 4,09%, C₁₀ H₁₁ BrO₂S requer C 43,64; H 4,04%). ν_{\max} (KBr) 3400 (OH), 1660 (C=O), 1600-1500 (Ar) cm⁻¹. δ (CDCl₃) 1,0 (3H, t, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂); 1,6 (2 H, sext, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂CH₂); 2,8 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH₂S); 6,6 (1H, s, OH); 7,4 (1H, s, ArH); 7,6 (1H, s, ArH); 10,2 (1H, s, CHO); ficou retido na coluna 1,0 g de uma mistura intratável.

4-Hidroxi-3-propiltiometoibenzoato de metila **14** - Preparado pelo Método A, o precursor foi o éster metílico do ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico; na purificação por cromatografia rápida foi usado como eluente uma

Figura 3 - Espectro de absorção no infravermelho do 3-hidroxi-4-propiltiobenzaldeído 17

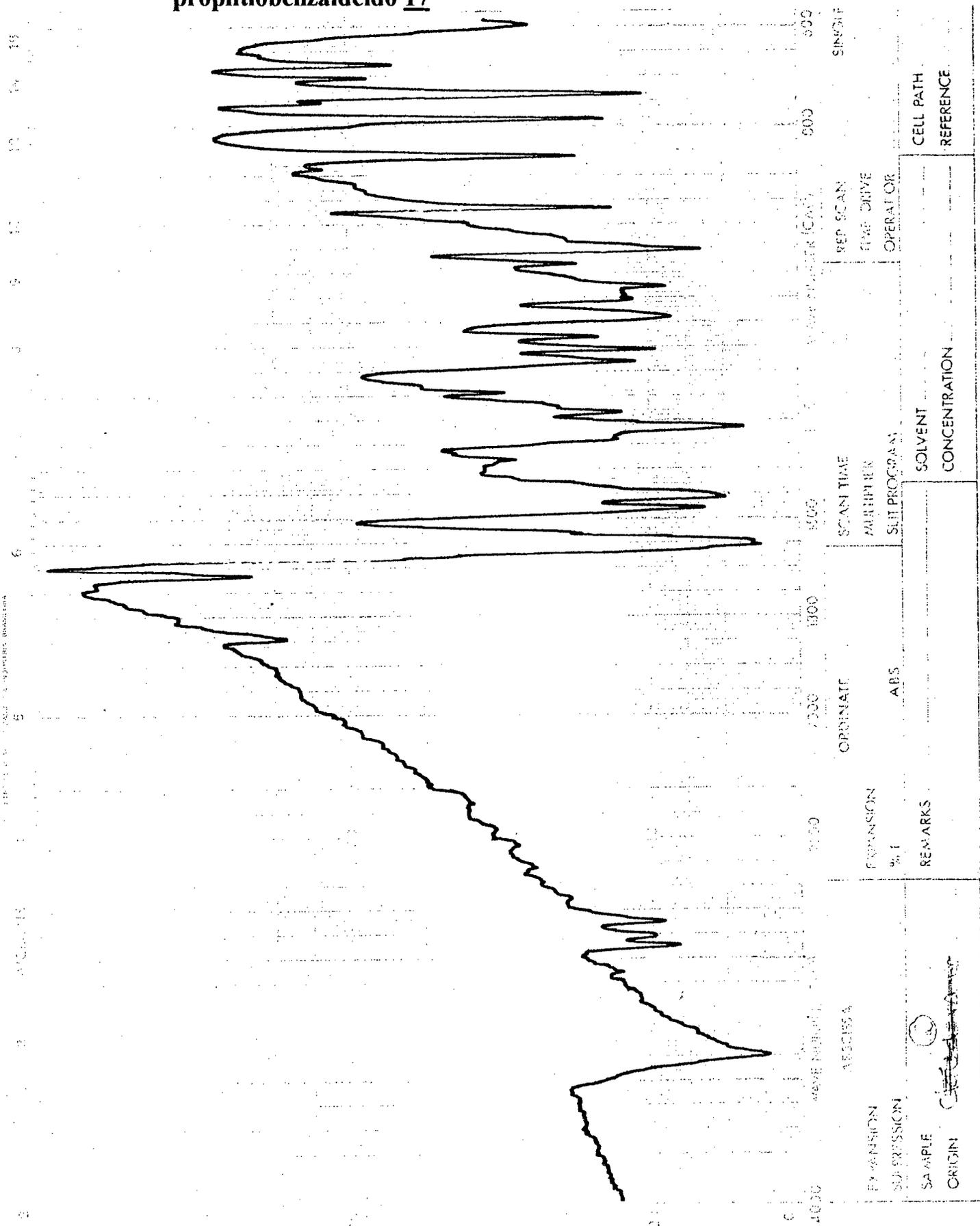
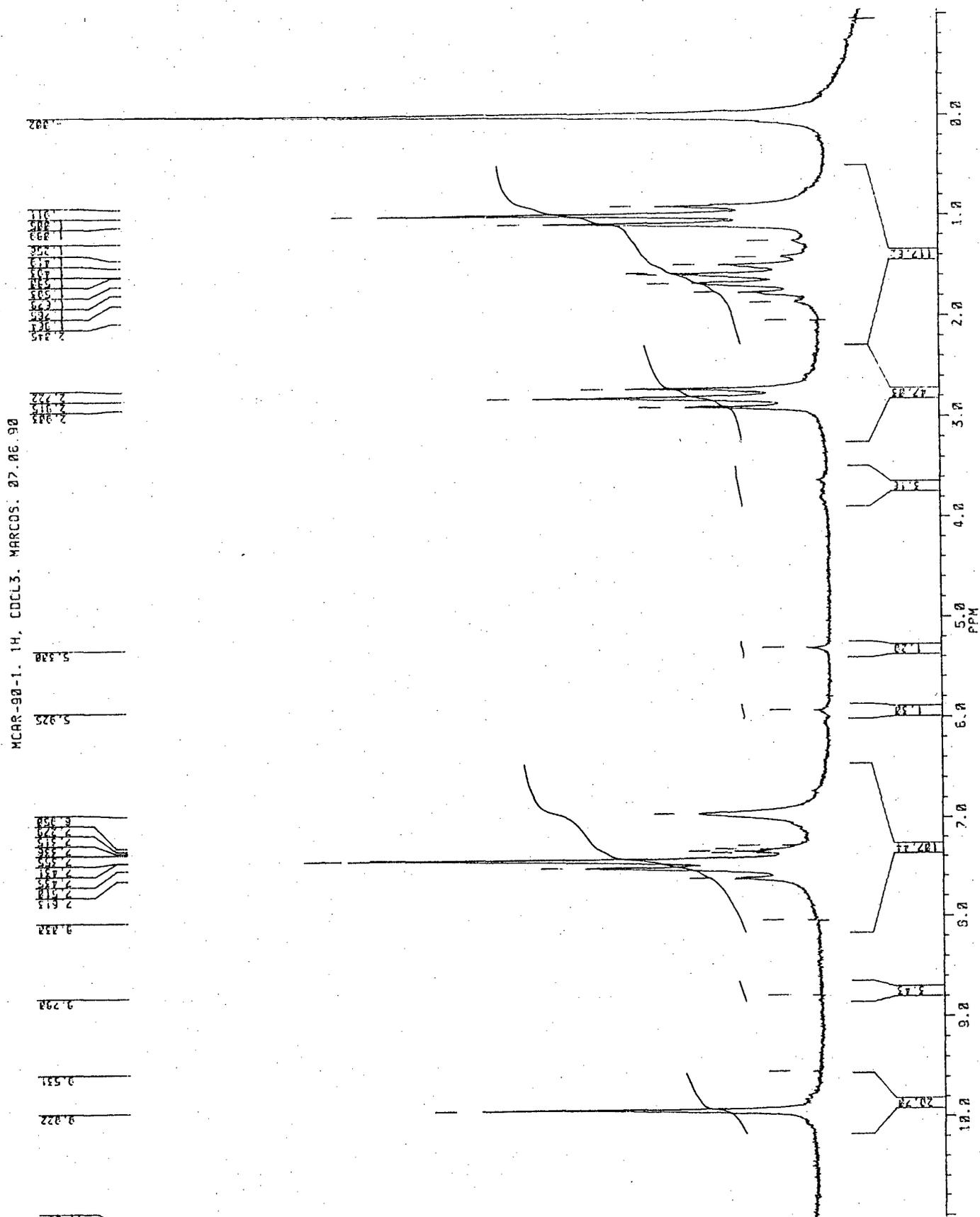


Figura 4 - Espectro de ressonância magnética nuclear (60 MHz) em CDCl_3 do 3-hidroxi-4-propiltiobenzaldeído 17



mistura hexano-éter (2 : 1); eluição do material de Rf 0,1 deu o ácido piperonílico **12** (0,75 g; 90%), p.f. 225°C, p.f. lit. ⁵¹ 224-225°C; eluição do material de Rf 0,25 deu o composto **14** (0,13 g; 10%), p.f. 78-80°C. ν_{\max} (KBr) 3350 (OH), 1675 (C=O), 1600-1500 (Ar) cm^{-1} . δ (CCl_4) 1,0-1,6 (5H, m, CH_3CH_2); 2,9 (2H, m, CH_2S); 4,1 (3H, s, OCH_3); 5,5 (2H, s, OCH_2S); 6,4 (1H, s, OH); 7,6-7,9 (3H, m, ArH).

Éster S-propil-1,3-benzodioxol-5-carbotiólico 16 - Preparado pelo Método A, o precursor foi o éster fenílico do ácido 1,3-benzodioxol-5-carboxílico; na purificação por cromatografia rápida foi usada como eluente uma mistura hexano-éter etílico (2:1); eluição do material de Rf 0,1 deu o ácido piperonílico (0,12 g; 15%), p.f. 224°C, p.f. lit. ⁵¹ 224-225°C; o material de Rf 0,45 foi identificado como o fenol através de cromatografia de camada fina por comparação com a amostra comercial; eluição do material de Rf 0,6 deu o composto **16** (0,9 g; 80%). ν_{\max} (puro) 2780 (OCH_2O), 1650 (C=O) cm^{-1} . δ (CCl_4) 0,9-1,1 (3H, m, CH_3CH_2); 1,5 (2H, m, $J = 8,0$ Hz, CH_3CH_2); 2,8 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_2S); 6,0 (2H, s, OCH_2O); 6,7 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, ArH); 7,3 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, ArH); 7,5 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, ArH).

4-Hidroxi-3-propiltiomtoxibenzamida 22 - Preparado pelo Método B, o precursor foi o 1,3-benzodioxol-5-carboxamida; na purificação por cromatografia rápida foi usado como eluente uma mistura hexano-éter (4 : 1); eluição do material de Rf 0,4 deu a amida de partida (0,25 g; 30%), p.f. 169°C, p.f. lit. ^{48 d} 169°C; eluição do material de Rf 0,55 deu o composto **22** (0,84 g; 70%), p.f. 144°C, (C 54,89; H 6,44; N 5,72%, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ S requer C 54,77; H

6,22; N 5,81%). ν_{\max} (KBr) 3340 (OH), 3170 (NH₂), 1630 (C=O) cm⁻¹ (vide Figura 5). δ (DMSO-d₆) 1,0 (3H, t, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃); 1,6 (2H, sext, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃); 2,5-2,9 (2H, m, SCH₂); 5,5 (2H, s, OCH₂S); 6,9 (1H, m, J = 8,0 Hz, ArH); 7,6 (2H, m, ArH); 9,8 (1H, s, ArOH) (vide Figura 6).

4-Hidroxi-3-propiltiometoxiacetofenona 10 - Preparado pelo Método B, o precursor foi o 5-acetil-1,3-benzodioxol; na purificação por cromatografia rápida foi usado como eluente uma mistura hexano-éter (4 : 1); eluição do material de Rf 0,4 deu o composto de partida (0,53 g; 65%), p.f. 88°C, p.f. lit. ^{48 b} 87-89°C; eluição do material de Rf 0,6 deu o composto 10 (0,40 g; 33%), p.f. 40-42°C (C 59,72; H 6,58%, C₁₂H₁₆O₃S requer C 60,00; H 6,67%). ν_{\max} (NaCl) 3300 (OH), 1660 (C=O), 1600-1500 (Ar) cm⁻¹. δ (CCl₄) 1,0 (3H, t, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂); 1,6 (2H, sext, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂CH₂); 2,8 (2H, t, J = 7,0 Hz, CH₂S); 5,5 (2H, s, OCH₂S); 7,2 (1H, m, J = 8,0 Hz, ArH); 7,4-7,8 (2H, m, ArH).

3-Hidroxi-4-propiltiobenzonitrila 20 e 4-hidroxi-3-propiltiometoxi-benzonitrila 25 - Preparados pelo Método B, o precursor foi o 1,3-benzodioxol-5-carbonitrila; na purificação por cromatografia rápida foi usado como eluente uma mistura hexano-clorofórmio (3 : 2), obtendo-se um óleo amarelo-escuro (1,35 g; 90%). A cromatografia de camada fina revelou tratar-se de uma mistura com Rfs muito próximos. Assim, este óleo foi dissolvido em uma solução de ácido clorídrico-metanol (1 : 6) e deixada em repouso por quatro dias. Filtrou-se a mistura obtendo-se o composto 20 sob a forma de um sólido amarelo-pálido (0,32 g; 33%) p.f. 76-78°C, (C 62,50; H 5,69; N 7,30%,

$C_{10}H_{11}NOS$ requer C 62,18; H 5,70; N 7,25%). ν_{\max} (puro) 3350 (OH), 2200 (CN), 1600-1500 (Ar) cm^{-1} . δ (CCl_4) 1,0 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_3CH_2); 1,6 (2H, sext, $J = 7,0$ Hz, $CH_3CH_2CH_2$); 2,8 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_2S); 6,8 (1H, s, OH); 7,2 (1H, m, ArH); 7,6 (2H, m, ArH). O filtrado foi extraído com éter etílico (3 x 10 ml) e após a evaporação do solvente em rotavapor, obteve-se a benzonitrila como um sólido amarronado **25** (0,85 g; 33%), recristalizado em água, p.f. $153^\circ C$, p.f. lit. ⁴⁸ f $152^\circ C$.

Figura 5 - Espectro de absorção no infravermelho do 4-hidroxi-3-propiltiometoxibenzamida 22

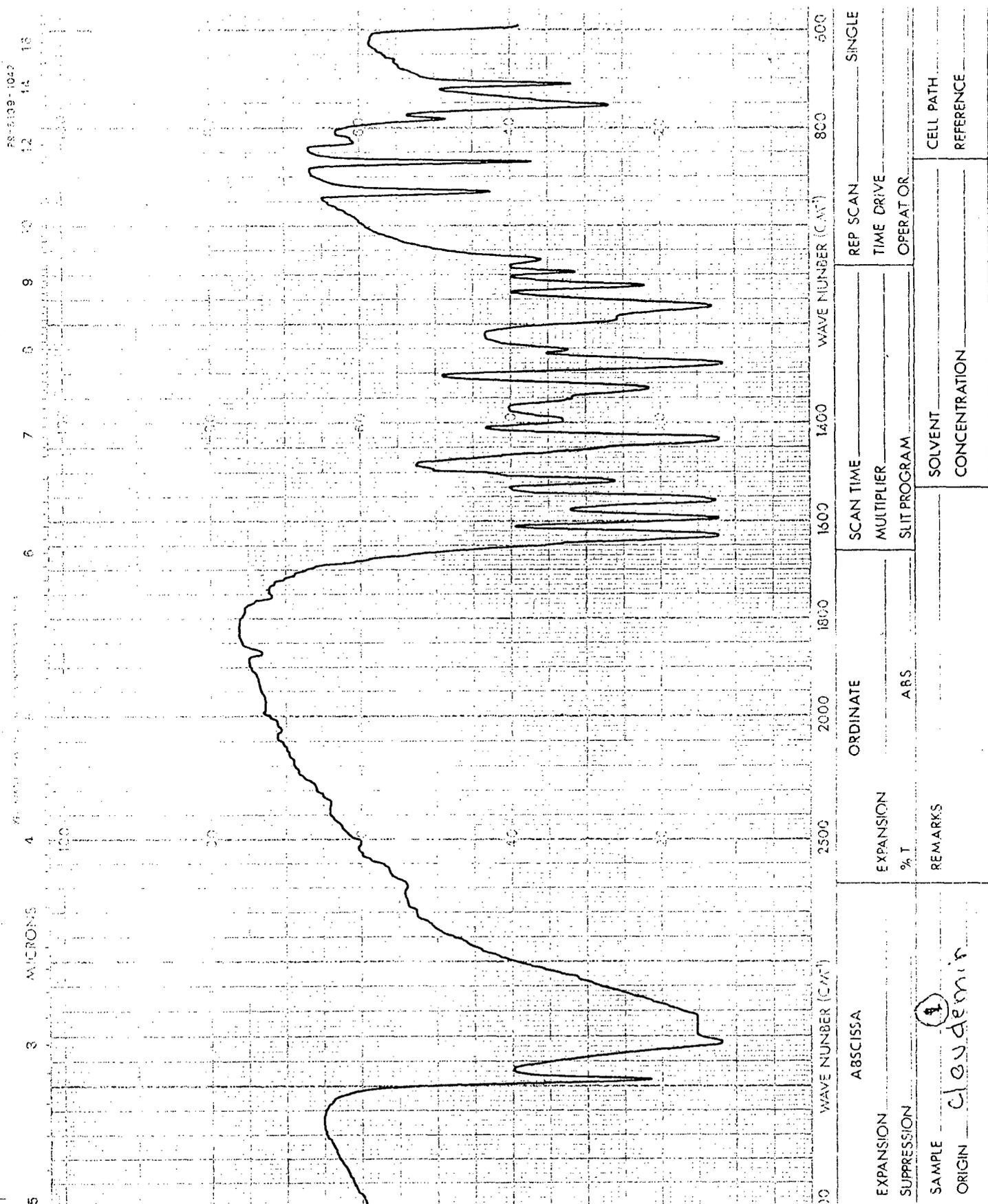
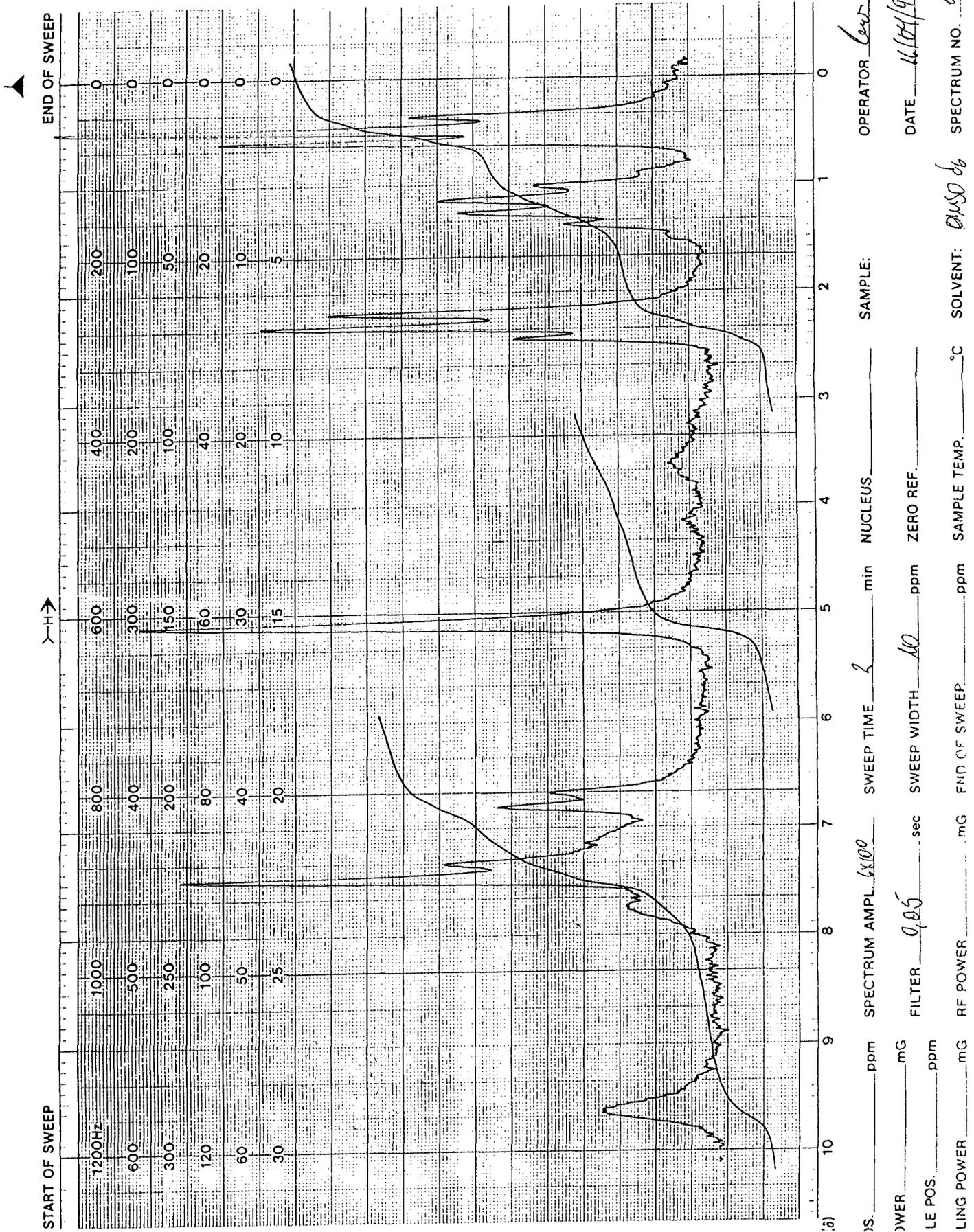


Figura 6 - Espectro de ressonância magnética nuclear (60 MHz) em DMSO-d₆ do 4-hidroxi-3-propiltiomoxibenzamida 22

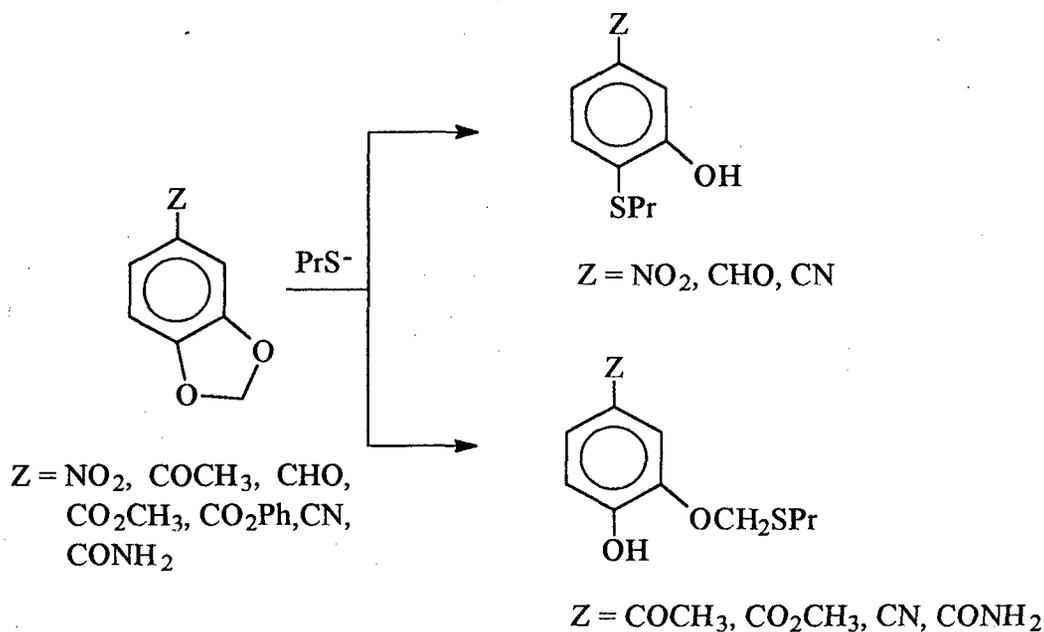


III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 - RESULTADOS

Tendo-se por objetivo o estudo da regioselectividade na abertura do anel dioximetilênico do composto 1,3-benzodioxol substituído com grupos elétron-retiradores, foram feitas várias reações onde eram variados os grupos elétron-retiradores e, em alguns casos, foram variados também os nucleófilos, responsáveis de algum modo pela abertura do referido anel.

Genericamente estas reações podem ser representadas por:



Os resultados obtidos conduziram a uma nova forma de preparação de 2-tioalcoxifenóis. Na tabela 4, estão registrados os resultados obtidos neste trabalho.

Tabela 4 - Produtos da reação do composto 1 substituído com o propanotiolato

Precursor	Produtos das		Precursor dioxólico recuperado (%)
	substituições (%) S _N Ar	S _N 2	
Z = -NO ₂	100	-	-
-COCH ₃	-	33	66
-CHO ^(a)	20	-	-
-CO ₂ CH ₃ ^(b)	-	10	-
-CO ₂ Ph ^(c)	-	-	-
-CN	44	56	-
-CONH ₂	-	70	30

(a): Obteve-se o composto 12 (40%) como produto;

(b): Obteve-se o composto 12 (90%) como produto;

(c): Obteve-se o éster S-propil-1,3-benzodioxol-5-carbotiólico (90%) como produto.

Quando da variação dos nucleófilos, foram utilizados como grupos elétron-retiradores o carboxaldeído (-CHO) e o nitro (-NO₂). Os nucleófilos utilizados foram o iodeto (I⁻), xantato de etila (EtOCS₂⁻), p-clorotiofenóxido (Cl-C₆H₄S⁻) e o p-metiltiofenóxido (CH₃C₆H₄S⁻). Estas reações foram feitas nas condições do Método A (vide Parte Experimental) e após 24 horas de reação os produtos foram isolados. Pelas análises efetuadas nos compostos obtidos, verificou-se que eram os precursores dioxólicos e que as reações não haviam ocorrido.

3.2 - DISCUSSÃO

O poder nucleofílico dos tioalcóxidos é muito maior em solventes dipolares apróticos, razão porque utilizou-se neste trabalho o solvente N,N-dimetilformamida (DMF). Este solvente apresenta momento dipolar elevado, constante dielétrica relativamente elevada e não contém hidrogênio ácido. Assim, sem hidrogênio ácido, ele não pode formar ligações de hidrogênio com os ânions porque o polo positivo está no meio da molécula e apresenta impedimento estérico. Por outro lado o polo negativo, que é o átomo de oxigênio, está bem saliente na molécula podendo desta maneira solvatar muito bem os cátions.

Comparando-se as condições dos trabalhos similares registrados na literatura,²⁰⁻²⁷ onde foram usados alcóxidos como nucleófilos e temperaturas relativamente altas (100 - 190°C), nota-se que as condições utilizadas no presente

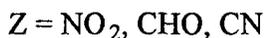
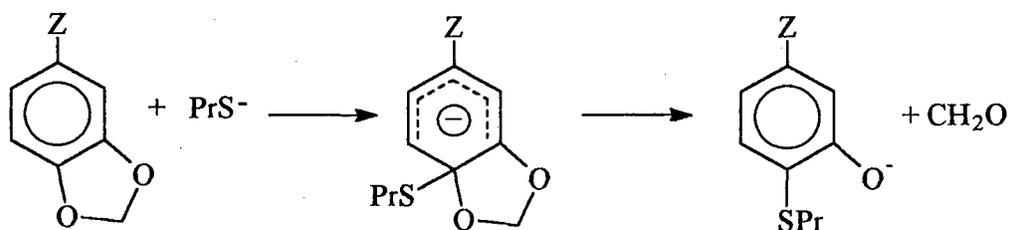
trabalho são muito mais brandas, o que está de acordo com o poder dos nucleófilos utilizados. Mesmo nas condições do Método B, a temperatura exigida para que ocorressem as reações pode ser considerada bem mais suave.

Na ausência do grupo Z elétron-retirador, a reação com os nucleófilos de enxofre ocorre com o ataque exclusivo na posição 2 do composto 1.⁵⁵ Deste modo, os nucleófilos RS^- são utilizados como agentes eficazes para demetilar ou demetilenar aril alquil éteres.²⁸

Quando, entretanto, o composto 1,3-benzodioxol 1 é ativado pela presença de um grupo Z elétron-retirador no anel aromático, o ataque nucleofílico na posição 7_a do composto (S_NAr) passa a ser importante.

Dois mecanismos foram propostos^{18, 23} para explicar a abertura do anel dioximetilênico do composto 1,3-benzodioxol 1:

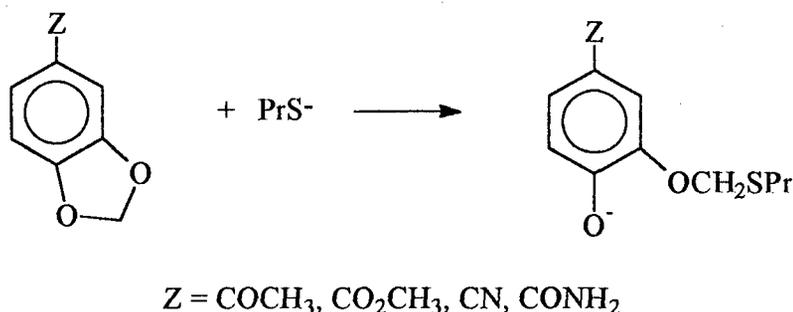
Mecanismo A - Abertura do anel através de um ataque **ipso**:



Este mecanismo é favorecido por grupos Z substituintes com fortes efeitos $-I$ (Indutivo) e $-R$ (Ressonância), ou seja, por grupos fortemente retiradores de elétrons do anel aromático. Esses grupos ($-NO_2$, $-CHO$ e $-CN$) estabilizam o estado de transição destas reações pela dispersão da carga negativa sobre os seus átomos; quando o carbânion intermediário é formado (complexo

de Meisenheimer), ele é estabilizado pelo mesmo efeito de dispersão de carga. O produto é formado pela eliminação de um mol de formaldeído e do ânion fenolato como um bom grupo de saída.

Mecanismo B - Abertura do anel através de um ataque S_N2 :

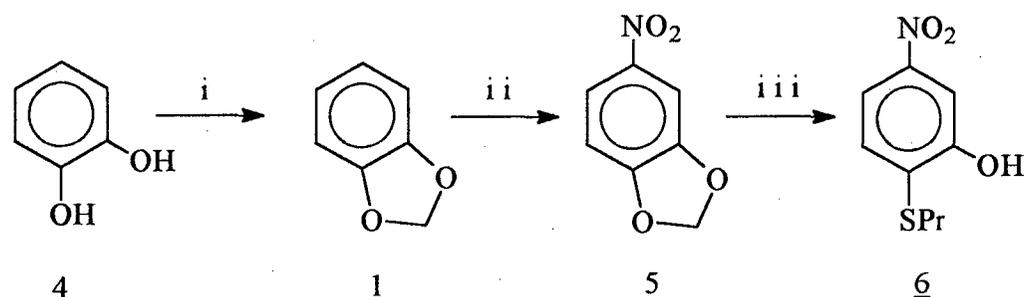


Neste mecanismo, o carbono metilênico do anel dioxólico é o centro eletrofílico favorecido por estar situado entre dois átomos de oxigênio mais eletronegativos e principalmente porque o grupo Z não possui força elétron-retiradora suficiente para tornar a posição 7_a tão eletrofílica quanto o carbono metilênico do anel dioxólico na posição 2. Assim, o produto - um ânion em posição 4 referente ao grupo Z - é estabilizado pelos efeitos $-I$ e $-R$ do substituinte; o ânion fenolato faz o papel de nucleófilo neste mecanismo.

Nos dois mecanismos acima propostos, um outro fator que favorece a abertura do anel é a tensão a que está submetida a molécula por causa do pequeno perímetro do anel fusionado ao benzeno.

No esquema 1 está representada a rota de preparação do composto 6.

O composto 5 possui apenas dois centros eletrofílicos: a posição 2 e a posição 7_a do anel. Na reação do precursor dioxólico 5 com o

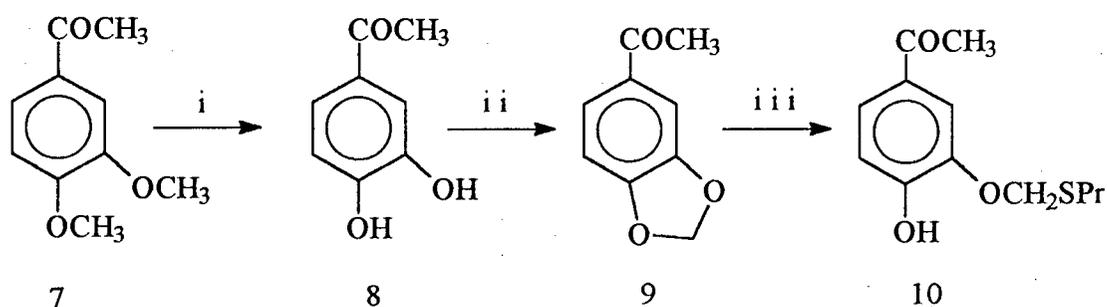


i) KF , CH_2I_2 , DMF ii) AcOH , HNO_3 iii) NaH , PrSH , DMF

Esquema 1

tioalcóxido, formou-se somente o composto 6. Isto nos mostra que o fator determinante na regioselectividade do composto 5 é a estabilidade proporcionada pelo grupo $-\text{NO}_2$ em relação ao estado de transição e em relação ao carbânion formado no estado intermediário.

No esquema 2 está representada a rota de preparação do composto 10.



i) Al , I_2 , CS_2 ii) CH_2I_2 , K_2CO_3 , DMSO iii) NaH , PrSH , DMF

Esquema 2

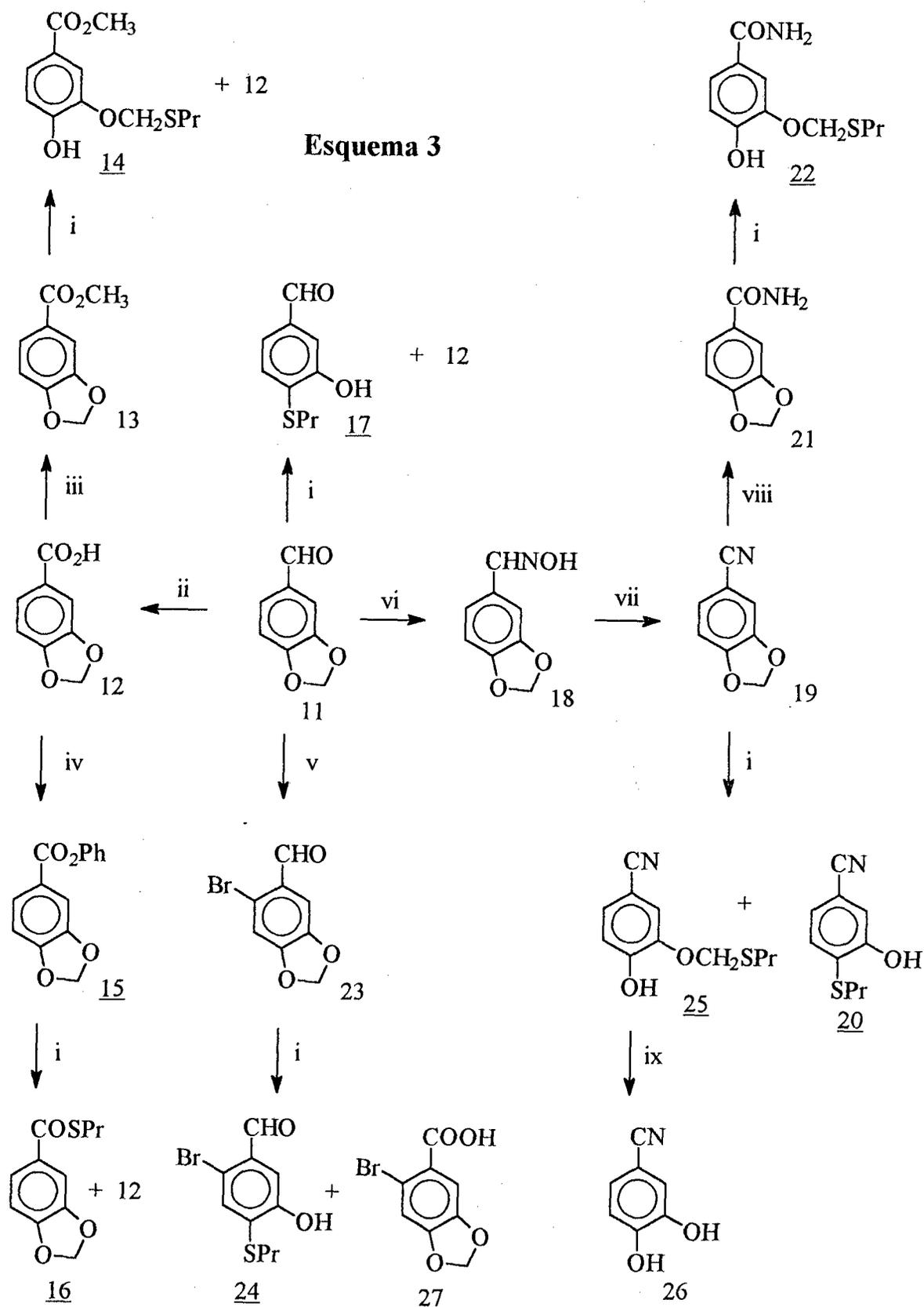
O composto **9** possui três centros eletrofílicos: a posição 2, a posição 7_a e a própria carbonila do grupo acetila. Na reação do precursor dioxólico **9** com o tioalcóxido obteve-se somente o composto **10** como produto e recuperou-se o precursor dioxólico em grande quantidade. Isto nos mostra que o centro de maior eletrofílicidade no composto **9** é o carbono do anel dioximetilênico na posição 2. A posição 7_a do composto **9** não é favorecida porque, possivelmente, o grupo acetila não apresenta fortes efeitos eletrônicos π e π^* para sobrepujar a eletrofílicidade do carbono metilênico.

No esquema 3 estão representadas as rotas de preparação dos compostos **17**, **24**, **14**, **16**, **22**, **20** e **25**.

O composto **11** possui três centros eletrofílicos: a posição 2, a posição 7_a e a própria carbonila. Na reação do composto **11** com o tioalcóxido obteve-se o composto **17** com baixo rendimento e como subproduto caracterizado o composto **12** (ácido piperonílico), além de uma mistura intratável. O centro eletrofílico preferido foi a posição 7_a. Isto sugere que o fator de estabilização do estado de transição e do complexo de Meisenheimer sobrepuja os demais efeitos atuantes nos outros centros eletrofílicos. A obtenção do ácido piperonílico **12** pode ser explicada pela reação concorrente de Cannizzaro.

A mesma explicação é válida para a preparação do composto **24**, acrescentando-se que o carbono do anel aromático no qual o bromo está ligado no composto **23** também poderia ser considerado como um centro eletrofílico.

Nessas duas reações não foi possível caracterizar a totalidade dos produtos obtidos pelo fato da técnica utilizada na separação dos produtos ser limitada.



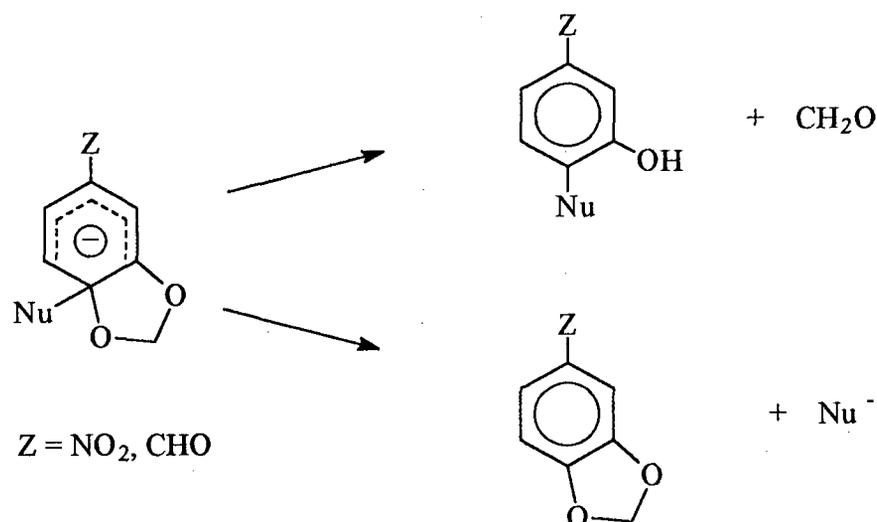
- i) NaH, PrSH, DMF; ii) KMnO_4 , H_2O ; iii) MeOH, H_2SO_4 , C_6H_6 ;
 iv) SOCl_2 , NaOH, PhOH, H_2O ; v) Br_2 , AcOH; vi) HCl, NH_2OH , EtOH, $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}$;
 vii) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; viii) EtOH, NaOH, H_2O_2 ; ix) EtOH, HCl

O composto **13** possui quatro centros eletrofilicos: dois no grupo carboximetil e os dois nas posições 2 e 7_a. Como o solvente utilizado foi bem seco, através de sucessivas secagens com peneiras moleculares, a grande quantidade do composto **12** (ácido piperonílico) não poderia advir somente da reação concorrente de hidrólise alcalina. A literatura registra casos em que os tioalcóxidos são usados como agentes dealquilantes de ésteres,^{56 - 57} o que explicaria o baixo rendimento do composto **14**. Para testar se este era o presente caso, decidiu-se substituir o grupo metila pelo grupo fenila. Assim, o composto **15** passou a ter três centros eletrofilicos: os das posições 2 e 7_a e a própria carboxila. O centro de maior eletrofilicidade foi a própria carboxila, resultando o composto **16** quando do ataque do tioalcóxido. Com este resultado, certificou-se de que a grande quantidade de ácido piperonílico obtido na reação do éster metílico foi proveniente do ataque nucleofílico no carbono metílico do éster e não da hidrólise alcalina.

Os centros eletrofilicos presentes no composto **19** são essencialmente aqueles nas posições 2 e 7_a. Não foi possível separar os componentes da mistura obtida nesta reação por cromatografia rápida. A demetilação efetuada permitiu obter o composto **20** e posteriormente a 3,4-dihidroxibenzonitrila, originada da quebra da ligação O-CH₂SR do composto **25**.

Quando da utilização de outros nucleófilos (Nu⁻ = I, EtOCS₂, p-ClC₆H₄S e p-CH₃C₆H₄S) para abrir o anel dioxólico, causou-nos surpresa a constatação de que a abertura não tinha sido efetivada, principalmente no caso dos dois tioenóxidos. Como todos estes nucleófilos são relativamente poderosos, pode-se supor que o ataque *ipso* tenha ocorrido, pois os precursores dioxólicos possuíam fortes grupos elétron-retiradores (Z = -NO₂, -CHO). A

provável explicação para o fracasso da abertura do anel dioxólico com estes nucleófilos pode ser buscada no esquema abaixo:



Após a formação do complexo de Meisenheimer, a reação pode seguir por dois caminhos: a abertura do anel dioximetilênico liberando formaldeído e tendo como nucleófugo o ânion fenolato ou o caminho em que o nucleófugo é o próprio nucleófilo que atacou o anel benzênico. Como não ocorreu a abertura do anel dioximetilênico, presume-se que o segundo caminho é o favorecido. Isso é compatível com o fato de que o grupo ArS^- é um melhor grupo de saída que o grupo ArO^- .

Na tabela 5 podemos ver os valores das constantes dos substituintes de alguns grupos retiradores de elétrons - em relação à posição 4 do substituinte (σ_p^-)⁵⁸ - e a relação entre os produtos obtidos.

Analisando os valores de σ_p^- com os resultados obtidos, precisamente a relação entre os produtos obtidos, podemos concluir que existe

uma correlação entre a regioseletividade dos compostos substituídos com grupos elétron-retiradores e os valores de σ_p^- . Os dois grupos mais elétron-

Tabela 5 - Valores de σ_p^- e a relação dos produtos obtidos

Z	σ_p^-	S _N Ar : S _N 2
NO ₂	1,27	100 : 0
CHO	1,13	100 : 0
CN	1,00	44 : 56
COCH ₃	0,87	0 : 100
CO ₂ Et	0,68	-
CONH ₂	0,63	0 : 100

retiradores ($\sigma_p^- > 1,00$) apresentam como produtos da abertura do anel exclusivamente os compostos formados via S_NAr. O grupo ciano fica numa posição intermediária, favorecendo a formação dos produtos dos ataques via S_N2 e via S_NAr em igual proporção. Os grupos com valores menores ($\sigma_p^- < 1,00$) favorecem a formação dos compostos via S_N2.

IV - CONCLUSÕES

- As condições para que os tioalcóxidos reajam com os derivados do 1,3 benzodioxol 1 são mais suaves do que aquelas exigidas para as reações com os alcóxidos; isto comprova que nas condições em que as reações foram feitas, os tioalcóxidos são nucleófilos de maior poder que os alcóxidos;

- A regioselectividade na abertura do anel dioximetilênico no 1,3-benzodioxol substituído 1 depende da natureza do grupo elétron-retirador, podendo existir concorrência entre os centros eletrofilicos;

- A natureza do nucleófilo tem influência sobre a forma de abertura do referido anel; nas condições do presente trabalho, os nucleófilos iodeto, xantato, p-clorotiofenóxido e p-metiltiofenóxido não abriram o referido anel;

- A maior incidência de produtos de ataque *ipso* na posição 4 referente ao substituinte correlaciona com o valor de σ_p^- do substituinte elétron-retirador;

- Um novo método de obter 2-tioalcoxifenóis é descrito neste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - CASSELS, B. K., SEPULVEDA-BOZA, S., TORRES AILLON, M.D. REZENDE, M. C., Síntesis de 1-(4-Aquiltio-2,5- dimetoxifenil)- 2-amino-propanos, 19º Congreso Latinoamericano de Química, Buenos Aires, 1990.
- 2 - ROSA, S. M. C., Relatório de Iniciação Científica, 1990.
- 3 - DEAN, F. M. Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds London: Butterworths, 1963.
- 4 - VIDAL, B., CONAN, J. Y., LAMATY, G., VARDIN, J. Geometry of Some Strained Oxygen Ring Compounds, Aust. J. Chem., v. 41, p.1107-16, 1988.
- 5 - SANTIAGO, C., GANDOUR, R. W. , HAUKE, K. N., NUTAKUL, W., CRAVEY, W.E., THUMMEL, R.P. J. Am. Chem. Soc., v. 100, p.3730, 1978. apud ref. 4.
- 6 - MILLS, W. H., NIXON, I.G., J. Chem. Soc., v. 132, p. 2510, 1930. apud ref. 4.

- 7 - DAUKSAS, V.K. et alii. Relative Reactivity of the Aromatic Ring in Benzo-1,3-Dioxole, Its Cyclohomologues and Veratrole, Heterocycles, v. 15, p. 1201, 1981.
- 8 - ELTSOV, A.V., Zh. Org. Khim., v. 1, p. 1112, 1965. apud ref. 7
- 9 - ELTSOV, A.V., Zh. Obshch. Khim., v. 34, p. 2739, 1964. apud ref. 7.
- 10 - ELTSOV, A.V., MINKIN, V.I., TSERETELI, I.J., Zh. Org. Khim., v. 2, p. 620, 1966, apud ref. 7.
- 11 - SEREBRYANSKAJA, A.I., ELTSOV, A.V., SHATENSHTEIN, A. I., Zh. Org. Khim., v. 3, p. 358, 1967. apud ref. 5.
- 12 - CZERNOHOROSKY, J.H., RICHARDS, K.E., WRIGHT, G.J., Aust. J. Chem., v. 25, p. 1459, 1972. apud ref. 7.
- 13 - BADDELEY, G., SMITH, N.H.P., J. Chem. Soc., p. 2516, 1961. apud ref. 7.
- 14 - SPRINGALL, H. D., HAMPSON, G. C., MAY, C. G., SPEDDING, H., J. Chem. Soc., p. 1524, 1949. apud ref. 7.
- 15 - BYRNE, M.M., SMITH, N.H.P., J. Chem. Soc. (B), p. 809, 1968. apud ref. 5.
- 16 - a) BHATT, M.V., KULKARNI, S.U., Cleavage of Ethers, Synthesis, v. 4, p.

262, 1983.

b) BHATT, M.V., KULKARNI, S.U., Cleavage of Ethers, Synthesis, v. 4, p. 254, 1983.

17 - CIAMICIAN, G., SILBER, P., Ber. Dt. Chem. Ges., v. 25, p. 1470, 1892. apud ref. 55.

18 - BRUCKNER, V., FODOR, G. von, Ber. Dt. Chem. Ges., v. 76, p.466, 1943. apud ref. 55.

19 - MANN, F. G., PRAGNELL, M. J., J. Chem. Soc., p. 4120, 1965. apud ref. 55.

20 - a) HIRAIZUMI, S., Nippon Kagaku Zasshi, v. 55, p. 601, 1934. apud ref. 25.

b), Kogyo Kagaku Zasshi, v. 34, p. 584, 1931. apud ref. 25.

c) NAGAI, S., ibid., v. 27, p. 631, 1924. apud ref. 25.

d) KUVATA, T., ibid., v. 34, p. 590, 1931. apud ref. 25.

21 - ONO, K., IMOTO, M., Nippon Kagaku Zasshi, v. 59, p. 359, 1938. apud ref. 25.

22 - HODGEMAN, D.K.C., PRAGER, R.H., Aust. J. Chem., v. 25, p. 1751-61, 1972. apud ref. 25.

- 23 - ROBINSON, G.M., ROBINSON, R., J. Chem. Soc., v. 111, p. 929, 1917.
apud ref. 25.
- 24 - CROW, W. D., PRICE, J.R., Aust. J. Scient. Res. (A), v. 2, p. 255, 1949.
apud ref. 55.
- 25 - KOBAYASHI, S., KIHARA, M., YAMAHARA, Y. Cleavage of the
Methylenedioxy Group with Sodium Methoxide in Dimethyl
Sulfoxide. Chem. Pharm. Bull., v. 26, n. 10, p. 3113-3116, 1978.
- 26 - KOBAYASHI, S., IMAKURA, Y., HORIKAWA, R. Cleavage of the
Methylenedioxy Ring II. Cleavage with Sodium Phenoxide and
Methoxide in DMSO, *ibid.*, v. 28, n. 4, p. 1287-1293, 1980.
- 27 - KOBAYASHI, S., OKIMOTO, K., IMAKURA, Y. Cleavage of the
Methylenedioxy Ring III. Cleavage with Sodium Benzyloxide in
DMSO, *ibid.*, v. 30, n. 5, p. 1567-1573, 1982.
- 28 - TIECCO, M. Selective Dealkylations of Aryl Alkyl Ethers, Thioethers and
Selenoethers, Synthesis, v. 10, p. 749, 1988.
- 29 - TESTAFERRI, L., TIECCO, M., CHIANELLI, D., MONTANUCCI, M.,
TINGOLI, M. Synthesis, p. 751, 1983. apud ref. 28.
- 30 - TESTAFERRI, L., TIECCO, M., TINGOLI, M., BARTOLI, D.,
MASSOLI, A., Tetrahedron, v. 41, p. 1373, 1985. apud ref. 28.

- 31 - TESTAFERRI, L., TIECCO, M., TINGOLI, M., CHIANELLI, D.,
MONTANUCCI, M., Tetrahedron, v. 38, p. 3687, 1982. apud ref. 28.
- 32 - TIECCO, M., TINGOLI, M., TESTAFERRI, L., CHIANELLI, D.,
MAIOLO, F., Synthesis, p. 478, 1982. apud ref. 28.
- 33 - MONTANUCCI, M., TESTAFERRI, L., TINGOLI, M., CHIANELLI, D.,
TIECCO, M., J. Org. Chem., v. 48, p. 4289, 1983. apud ref. 28.
- 34 - TESTAFERRI, L., TIECCO, M., TINGOLI, M., CHIANELLI, D.,
MAIOLO, F., Tetrahedron, v. 38, p. 2721, 1982. apud ref. 28.
- 35 - EVERS, M., CHRISTIAENS, L., Tetr. Lett., v. 24, p. 377, 1983. apud
ref. 28.
- 36 - MAIOLO, F., TESTAFERRI, L., TIECCO, M., TINGOLI, M., J. Org.
Chem., v. 46, p. 3070, 1981. apud ref. 26.
- 37 - TESTAFERRI, L., TINGOLI, M., TIECCO, M., J. Org. Chem., v. 45, p.
4376, 1980. apud ref. 28.
- 38 - TESTAFERRI, L., TIECCO, M., TINGOLI, M., CHIANELLI, D.,
MONTANUCCI, M., Tetrahedron, v. 39, p. 193, 1983. apud ref. 28.
- 39 - MAERCKER, A., Angew. Chem., v. 99, p. 1002, 1987. apud ref. 28.

- 40 - FRANKEN, P. F., MCKINNIE, B. G., Alkylthiolation of Phenols, Synthesis, p. 117-119, 1984.
- 41 - CABIDDU, S., MACCIONI, A., SECCI, M. Gazz. Chim. Ital., v. 99, p. 1095, 1969. apud ref. 40.
- 42 - PEDERSEN, A.O. et alii., Tetrahedron, v. 26, p. 4449, 1970. apud ref. 40.
- 43 - HOLT, H.S., REID, E.E., J.Am.Chem.Soc., v. 46, p. 2333, 1924. apud ref. 40.
- 44 - REIFSCHNEIDER, W., KELYMAN, J. S., U. S. Patent 3274257.
Dow Chemical. 1966. apud ref. 40.
- 45 - a) FARAH, B. S., GILBERT, E. E., J. Org. Chem., v. 28, p. 2807, 1963.
apud ref. 40.
- b) DELFS, D., WEDEMYER, K., U.S. Patent 2923743. Farbenfabriken
Bayer A.G., 1960. apud ref. 40.
- 46 - WOJTKOWSKI, P.W. Process for Preparing Ortho-(Alkylthio)Phenols.
U.S.Patent 4599451. E.I. Du Pont de Nemours.
- 47 - VOGEL, A., Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, New
York:Longman, 1978.
- a) VOGEL, A., *ibid.*, 841.
- b) VOGEL, A., *ibid.*, 844.
- c) VOGEL, A., *ibid.*, 1113.

d) VOGEL, A., *ibid.*, 848.

48 - Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl. Berlin: Springer, 1918-1957.

a) 8, 272, 1926.

b) 19, 128.

c) 19, 123.

d) 19, 270.

e) 19, 20.

f) 12, 398.

g) 19, 269.

h) 1, 96.

49 - CLARK, J.H., HOLLAND, H.L., MILLER, J.M. Hydrogen Bonding in Organic Synthesis IV: A Simple High-Yield Method for the Methylenation of Catechols. Tetr. Lett., v. 38, p. 3361, 1976.

50 - POUCHERT, C.J., The Aldrich Library of Infrared Spectra, 3.ed., Milwaukee: Aldrich Chemical, 1981.

51 - SHRINNER, R.L., KLEIDERER, E.C. Organic Synthesis, v. 2, p. 538, New York: John Wiley, 1943.

52 - Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie 19, 272, 1934.

- 53 - PARYS, A.H. The Replacement of the Aldehyde Group in Piperonal and Its Derivatives. Rec. Trav. Chim., v. 49, p. 17, 1930.
- 54 - Mc'KITTRICK, B.A., STEVENSON, L. Synthesis of the Yeast Antioxidant Benzofuran and Analogs. J. Chem. Trans. I, p. 711, 1984.
- 55 - FEUTRILL, G.I., MIRRINGTON, R.N., Reactions with Thioethoxides Ions in DMF. Aust. J. Chem., v. 25, p. 1731, 1972.
- 56 - BARTLETT, P.A., JOHNSON, W.S., Tetr. Lett., p. 4459, 1970. apud ref. 55.
- 57 - VAUGHAN, W. R., BAUMANN, J. B., J. Org. Chem., v. 27, p. 739, 1962. apud ref. 55.
- 58 - MARCH, J., Advanced Organic Chemistry, 2. ed., New York:McGraw-Hill, 1977.