



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

Redução química e eletroquímica de α -halo-ésteres e α -halo-cetonas e seus acoplamentos a compostos carbonílicos

Carlos André de Souza

Recife-PE, março de 2012.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Redução química e eletroquímica de α -halo-ésteres e α -halo-cetonas e seus acoplamentos a compostos carbonílicos

Carlos André de Souza*.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco UFPE como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Lothar Bieber (DQF/UFPE);

Co-orientadores: Prof. Dr. Marcelo Navarro (DQF/UFPE) e Prof^a. Dr^a. Madalena Areias (DQF/UFPE).

Área de Concentração: Química Orgânica e Eletroquímica

*Bolsista *CNPq*

Recife-PE, março de 2012.

Catálogo na fonte
Bibliotecária Joana D'Arc L. Salvador, CRB 4-572

Souza, Carlos André de Souza.

Redução química e eletroquímica de α -Halo-Ésteres e α -Halo-Cetonas e seus acoplamentos a compostos carbonílicos / Carlos André de Souza. – Recife: O Autor, 2012.

x, 207 f.: fig., tab.

Orientador: Lothar Wilhelm Bieber.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2012.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Eletroquímica orgânica. 2. Eletrólise. 3. Redução (Química). I. Bieber, Lothar Wilhelm (orientador).
II. Título.

547

(22. ed.)

FQ 2012-026

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:

Prof. Lothar Wilhelm Bieber (Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Flamarion Borges Diniz
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a Janáina Versiani dos Anjos
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. João Rufino de Freitas Filho
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Redução Química e Eletroquímica de α -halo-ésteres e α -halo-cetonas e seu acoplamento a compostos carbonílicos

Por

Carlos André de Souza

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
07 de março de 2012

Dedico esta Tese a minha mãe, **Marluce**, a irmã **Adriana**, a minha esposa **Talita** pelo apoio e incentivo. E em especial ao meu filho, **Tales**, que me deu forças para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Deus por iluminar o meu caminho em todas as horas.

Ao Prof. Lothar W. Bieber, pela orientação, dedicação e incentivo, no decorrer deste trabalho.

Ao Prof. Marcelo Navarro pelas contribuições em Eletroquímica.

À Prof^a Madalena de C. C. Areias pela colaboração e apoio na parte Eletroquímica.

Ao corpo docente do Departamento de Química Fundamental pela contribuição na minha formação.

Aos amigos Ronny, Robson e Renato pelas discussões e troca de idéias nos experimentos.

Aos amigos Elaine, Jadson, Márcio, Jéssica, Rogério do Laboratório de Eletrossíntese Orgânica.

Aos funcionários da Central Analítica pela convivência e colaboração.

Ao CNPq pelo suporte financeiro.

SUMÁRIO

Lista de Símbolos e Abreviaturas.....	II
Lista de Figuras.....	III
Lista de Tabelas.....	VI
Resumo.....	VIII
Abstract.....	X
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Compostos organometálicos.....	1
1.2 Reação de Reformatsky.....	2
1.3 Uso de metais e catalisadores em reações de Reformatsky.....	3
1.4 Descrições do mecanismo na formação de compostos β -hidróxi-carbônicos.....	5
1.5 Reações químicas de α -halo-cetonas.....	8
2. OBJETIVOS	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1 Rearranjo tipo Bayer-Villiger	14
3.2 Reações químicas de Reformatsky com formaldeído aquoso.....	29
4. INTRODUÇÃO (ELETROQUÍMICA)	35
4.1 A eletroquímica de compostos orgânicos	35
4.2 Métodos eletroquímicos	37
4.3 Eletrossíntese orgânica.....	37
5. OBJETIVOS	56
6. ELETROQUÍMICA DE HALOÉSTERES	57
6.1 Reações eletroquímicas de 2-bromopropionato de etila e aldeídos.....	57
6.2 Reações eletroquímicas com variação do halogênio	71
6.3 Reações eletroquímicas de 2-bromopropionato de etila (14b) com outros aldeídos	76
6.4 Reações eletroquímicas de bromoacetato (24b) e cloroacetato de etila (24a) com benzaldeído.....	89
6.5 Reações eletroquímicas de 2-bromoisobutirato de etila (9), aldeídos e cetonas.....	96
6.6 Eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila e acetofenona e seus derivados substituídos ..	116
6.7 Eletrólises com outros derivados carboxílicos halogenados	119
6.8 Discussão dos resultados e proposta do mecanismo.....	123
7. ELETROQUÍMICA DE HALOCETONAS	131
7.1 Reações eletroquímicas de 2-bromoisobutirofenona (1) e benzaldeído (10a).....	131
7.2 Reações eletroquímicas de 2-bromopropiofenona (6) e benzaldeído (10a)	132
7.3 Reações eletroquímicas de 3-cloro-2-butanona (44) e benzaldeído (10a)	133
7.4 Reações eletroquímicas de cloroacetona (47) e benzaldeído (10a)	143
7.5 Reações eletroquímicas entre cloro e bromopinacolona (50a,b) e benzaldeído (10a)	147
7.6 Reações eletroquímicas de outras halocetonas secundárias e benzaldeído	154
7.7 Discussão dos efeitos observados e do mecanismo	156
8. CONCLUSÕES	162
9. PERSPECTIVAS	164
10. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	165
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	178
12. ANEXOS	185
13. CRÉDITOS DO AUTOR	199

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

δ - Deslocamento químico

J - Constante de acoplamento

s - Singleto

d - Dubleto

t - Tripleto

q - Quarteto

m - Multipleteo

AIBN - 2,2'-Azobisisobutironitrila

(BzO)₂ - Peróxido de benzoíla

DBU - 1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DSS - Dodecilsulfato de sódio

DMF - Dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

CG/EM - Cromatógrafo a Gás acoplado a Espectrometria de Massas de Baixa Resolução

IE - Impacto de elétrons

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

Et₄NOTs - *p*-Toluenossulfonato de tetraetilamônio

TBABF₄ - Tetrafluorborato de tetrabutílamônio

THF - Tetraidrofurano

TMB - 1,3,5-trimetóxi-benzeno

TMS - Tetrametilsilano

TMSCI - Cloreto de trimetilsilila

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Espectro de massas de isobutirofenona (2).	15
Figura 2: Espectro de massas (IE, 70 eV) de 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (3).....	16
Figura 3: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto 5.....	32
Figura 4: Quantidade de publicações em diferentes áreas da eletroquímica de compostos orgânicos entre 2003 e 2005.....	36
Figura 5: Cella eletroquímica de cavidade.....	51
Figura 6: Voltamogramas de 2-bromopropionato de etila e benzaldeído.....	59
Figura 7: Voltamograma da mistura de 2-bromopropionato de etila e benzaldeído em presença de prata (3,4%).....	60
Figura 8: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) dos produtos 15 e 17.....	69
Figura 9: Ampliação do espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) na região dos grupos CHOH do produto de acoplamento (15 <i>syn</i> e <i>anti</i>) e dos isômeros do pinacol (17 <i>meso</i> e <i>dl</i>).	69
Figura 10: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 15.	70
Figura 11: Voltametria da mistura de 2-cloropropionato de etila e benzaldeído.	72
Figura 12: Voltametria de 2-iodopropionato de etila.	73
Figura 13: Voltametria de 2-iodopropionato de etila e benzaldeído.	74
Figura 14: Voltamogramas de 2-bromopropionato de etila (14b) e cinamaldeído (18a).	79
Figura 15: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 3-hidróxi-2-metil-5-fenil-4-pentenoato de etila (19).	82
Figura 16: Espectro de massas (IE, 70 eV) do 2-benzil-5-fenil-pent-2,4-dienal (20).....	84
Figura 17: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento (22).....	88
Figura 18: Voltamograma de cloroacetato de etila.	90
Figura 19: Voltamograma de cloroacetato de etila e benzaldeído.....	91
Figura 20: Voltamograma de bromoacetato de etila e benzaldeído.	92
Figura 21: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 3-hidróxi-3-fenilpropionato de etila (25).	95
Figura 22: Voltamograma de 2-bromoisobutirato de etila em grafita pura.	96
Figura 23: Voltamograma de 2-bromoisobutirato de etila e benzaldeído em grafita sem e com prata.	98
Figura 24: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto de acoplamento 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropionato de etila (11a).....	102
Figura 25: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropionato de etila (11a).....	102

Figura 26: Espectro de massas (IE, 70 eV) do dímero 2,2,3,3-tetrametilsuccinato de dietila (13).	104
Figura 27: Voltamograma de 2-bromoisobutirato de etila e cinamaldeído na ausência e na presença de prata.	106
Figura 28: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (26a).	109
Figura 29: Expansão do espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (26a).	110
Figura 30: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (26a).	111
Figura 31: Voltamograma de 3-metil-2-butenal (27).	112
Figura 32: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenilpentanoato de etila (29).	115
Figura 33: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 3-hidróxi-2,2,3-trimetilpropionato de etila (31a).	118
Figura 34: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento hidroxieéster com rearranjo alílico (40).	122
Figura 35: Rendimentos dos experimentos químicos e eletroquímicos da reação de Reformatsky.	129
Figura 36: Voltametria de 3-cloro-2-butanona em grafita pura.	134
Figura 37: Voltamograma da 3-cloro-2-butanona e benzaldeído em grafita pura e na presença de prata.	135
Figura 38: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 2-metil-1-fenilbutano-1,3-diona (45).	138
Figura 39: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 4-fenil-4-hidróxi-3-metilbutan-2-ona (46).	139
Figura 40: Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto de acoplamento 4-hidróxi-3-metil-4-fenilbutan-2-ona (46).	141
Figura 41: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de eliminação 4-fenilbut-3-en-2-ona (48).	145
Figura 42: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 4-hidróxi-4-fenilbutan-2-ona (49).	146
Figura 43: Voltamograma de 1-cloropinacolona e benzaldeído na ausência e na presença de prata.	147
Figura 44: Voltamograma de 1-bromopinacolona e benzaldeído na ausência e na presença de prata.	148
Figura 45: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 1-hidróxi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-ona (51).	151

Figura 46: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto de acoplamento 1-hidróxi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-ona (51).	152
Figura 47: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 4,4-dimetil-1-fenilpent-1-en-3-ona (52).	153
Figura 48: Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4,4-dimetil-1-fenilpent-1-en-3-ona (52).....	154
Figura 49: Montagem experimental para medidas de voltametrias e eletrólises.....	174
Figura 50: Fotografia da cela eletroquímica.....	175

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimento das reações de acoplamento entre α -halocetonas e aldeídos	9
Tabela 2: Reação de 2-bromoisobutirofenona (1) com zinco e variação de solvente, estequiometria, temperatura.	18
Tabela 3: Reação de 2-bromoisobutirofenona (1) com variação do aditivo metálico, quantidade de zinco e tempo reacional.	21
Tabela 4: Continuação da tabela 3 (variação do aditivo metálico, quantidade de zinco e tempo de reação).	23
Tabela 5: Reação de 2-bromoisobutirofenona (1): variação do metal.	25
Tabela 6: Reação de 2-bromoisobutirofenona (1): variação da quantidade de metal e tipo de solvente.	27
Tabela 7: Adição de 2-bromoisobutirofenona (1) a formaldeído: influência do metal, catalisador e solvente.	30
Tabela 8: Resultado das reações de acoplamento de 2-bromoisobutirofenona e formaldeído	31
Tabela 9: Tentativas de reações de acoplamento de 2-bromopropiofenona (6) com formaldeído	33
Tabela 10: Influência da presença de prata e TBABF ₄ na reação de acoplamento eletroquímico entre o 2-bromopropionato de etila (14b) e benzaldeído (10a).	62
Tabela 11: Influência da mistura de eletrólito na reação de acoplamento eletroquímico entre o 2-bromopropionato de etila e benzaldeído.....	64
Tabela 12: Influência do tipo de grafita em pó no acoplamento eletroquímico entre o 2-bromopropionato de etila e benzaldeído.	66
Tabela 13: Influência da estequiometria dos reagentes nas eletrólises de 2-bromopropionato de etila e benzaldeído (2/1 e 4/1).....	67
Tabela 14: Estudo comparativo da reatividade de 2-halopropionatos de etila com benzaldeído.	76
Tabela 15: Estudo comparativo da reatividade de diferentes aldeídos com 2-bromopropionato de etila.	77
Tabela 16: Eletrólises de 2-bromopropionato de etila (14b) e cinamaldeído (18a).	81
Tabela 17: Estudo comparativo da reatividade de diferentes aldeídos com 2-bromopropionato de etila.	85
Tabela 18: Eletrólises de 2-bromopropionato de etila e hidrocinaldeído	87
Tabela 19: Influência da presença de prata na reação de acoplamento eletroquímico entre bromoacetato de etila, cloroacetato de etila e benzaldeído.....	94
Tabela 20: Eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila (9) e aldeídos 10a-j.....	99

Tabela 21: Eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila e cinamaldeído.....	107
Tabela 22: Eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila e 3-metil-2-butenal	113
Tabela 23: Eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila e hidrocinaldeído.....	114
Tabela 24: Eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila, acetofenona e acetofenonas substituídas	117
Tabela 25: Efeitos observados nos experimentos e possíveis intermediários.....	128
Tabela 26: Eletrólises de 2-bromoisobutirofenona (1) e benzaldeído (10a)	132
Tabela 27: Eletrólises de 2-bromopropiofenona e benzaldeído.....	133
Tabela 28: Eletrólises de 3-cloro-2-butanona e benzaldeído.....	137
Tabela 29: Estudo reatividade química da 3-cloro-2-butanona e benzaldeído.....	143
Tabela 30: Efeito da quantidade de sulfato de prata nas reações eletroquímicas entre cloroacetona e benzaldeído.....	144
Tabela 31: Reações eletroquímicas entre 1-cloro e 1-bromopinacolona e benzaldeído.....	150
Tabela 32: Reações eletroquímicas de halocetonas e benzaldeído.....	155
Tabela 33: Efeitos observados nos experimentos e possíveis intermediários.....	159
Tabela 34: Marcas de zinco usadas em reações químicas	165
Tabela 35: Marcas de outros metais usadas em reações químicas	165
Tabela 36: Marcas da grafita usadas em reações eletroquímicas.....	166

RESUMO

Reagentes organometálicos estão envolvidos em diferentes tipos de reações orgânicas que podem formar novas ligações C-C e assim servem de base para a construção de estruturas químicas mais complexas. Geralmente os reagentes organometálicos são preparados a partir de compostos halogenados e metais reativos.

O presente trabalho descreve algumas reações de compostos carbonílicos α -halogenados promovidos por metais tais como zinco e magnésio e por redução eletroquímica, todas em meio aquoso.

Numa tentativa de reproduzir e explicar o surpreendente rearranjo de halocetonas para ésteres em meio aquoso catalisado por zinco metálico e peróxido de benzoíla, foram estudados parâmetros reacionais como co-solvente, metal reativo, catalisador, aditivos, temperatura e outros. Em nenhum caso foi possível observar o produto do rearranjo, descrito anteriormente, prevalecendo reações de desalogenação redutiva e substituição nucleofílica em variadas proporções.

Foram realizados experimentos estendendo a reação de Reformatsky, especificamente a adição de α -halocetonas, ao formaldeído em meio aquoso que tiveram sucesso no caso da 2-bromoisobutirofenona.

Outra linha de pesquisa envolveu a reação de Reformatsky realizada em meio aquoso através de métodos eletroquímicos que se destacam no aspecto de contribuir para a "química limpa" diminuindo a formação de resíduos químicos que seriam descartados no meio ambiente. No decorrer deste trabalho foram realizados experimentos eletroquímicos de voltametria e eletrólises visando o acoplamento entre α -haloésteres e aldeídos aromáticos e alifáticos.

Nas reações com 2-bromopropionato de etila foram investigadas, de maneira mais ampla, vários fatores experimentais. A natureza do átomo de halogênio, o potencial de redução, a superfície ativada de grafita e a estrutura do aldeído tiveram a maior influência na reação de acoplamento.

O fator mais importante nas reações de Reformatsky eletroquímica foi a estrutura dos α -haloésteres usados; os melhores rendimentos de acoplamento em todos os substratos carbonílicos foram observados com α -haloéster terciário, caindo sensivelmente com haletos secundários. Com haloésteres primários, só traços de acoplamento foram detectados com benzaldeído.

A investigação análoga de halocetonas revelou uma tendência contrária de reatividade quando comparada com os haloésteres. As halocetonas alifáticas primárias se revelaram eficientes no acoplamento, especialmente sob catálise com

prata que as secundárias, e halocetonas aromáticas secundárias e terciárias não acoplaram com benzaldeído em nenhum caso.

Uma análise comparativa das principais tendências nas reações eletroquímica e química possibilitou uma proposta mecanística onde há competição entre intermediários radicalares e carbaniónicos. Os radicais prevalecem com haloésteres terciários na ausência de prata, enquanto os ânions são envolvidos na reação de halocetonas primárias catalisadas por prata.

PALAVRAS-CHAVE: Eletroquímica Orgânica; Reação de Reformatsky; Redução Química.

ABSTRACT

Organometallic reagents are involved in different types of organic C-C bond forming reactions and constitute the basis for construction of more complex molecules. In general, organometallic reagents are prepared from halogenated compounds using reactive metals.

The present work describes the reactions of α -halogenated carbonyl compounds promoted by metals such as zinc, magnesium and by electrochemical reduction, all in aqueous medium.

Initially, the surprising rearrangement of haloketones to esters in aqueous medium catalyzed by metallic zinc and benzoyl peroxide was systematically reexamined varying reaction parameters such as co-solvent, metal, catalyst, additive, temperature and others. The previously described rearranged product could not be observed; the only products formed resulted from reductive dehalogenation and nucleophilic substitution in varying ratios.

The aqueous Reformatsky reaction was successfully extended to formaldehyde and 2-bromoisobutyrophenone.

An other area of interest was the electrochemical Reformatsky reaction in aqueous medium, a "green" variant of the classical reaction. The reaction of α -haloesters with aromatic and aliphatic aldehydes was studied by voltammetry and electrolysis.

In the case of ethyl 2-bromopropionate various experimental factors were investigated, in more detail, the nature of the halogen atom, reduction potential, catalysis with metallic silver, active surface of graphite and structure of the aldehyde. The deciding factor for efficient coupling was shown to be the structure of the haloester. Best results were obtained with a tertiary α -bromoester and all carbonyl substrates, declining substantially with secondary halides. Primary haloesters gave only trace amounts of coupling products.

A similar investigation of haloketones revealed an opposite trend of reactivity when compared with the haloesters. The primary aliphatic haloketones in the presence of silver were more reactive than secondary. Secondary and tertiary aromatic haloketones gave no coupling products at all with benzaldehyde.

A comparative analysis of trends in electrochemical and chemical reactions made possible a mechanistic proposal, which is characterized by a competition between radical and carbanion intermediates. Radicals predominate in the case of tertiary haloesters in the absence of silver, whereas carbanions are most important in the case of primary haloketones under silver catalysis.

Keywords: Organic Electrochemistry; Reformatsky reaction; Chemistry Reduction.

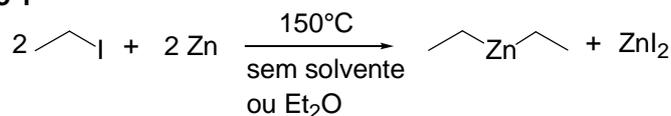
1. INTRODUÇÃO

1.1 Compostos organometálicos

Os compostos organometálicos são aqueles que possuem ligações diretas mais ou menos polares entre um metal e o átomo de carbono. São muito empregados na síntese de substâncias intermediárias que serão a base para a construção de moléculas orgânicas mais complexas. A química de compostos organometálicos teve início em 1760, quando L. C. Cadet, um químico francês, preparou substâncias que continham arsênio, por exemplo: $[\text{As}(\text{CH}_3)_2]_2$.^{1,2}

Em 1827, Zeise sintetizou o primeiro complexo organometálico de um elemento do bloco d, o sal de platina, $\text{K}[\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)]$.^{3,4,5} Compostos organometálicos mais simples e reativos foram obtidos em 1849, por Edward Frankland:⁶ compostos de dialquilzinco ZnR_2 (e haletos de alquilzinco, RZnX) estáveis só em atmosfera inerte, visto que são pirofóricos, isto é, pegam fogo em contato com o ar e explodem com água (equação 1).

Equação 1



Além dos reagentes organozinco, Frankland descobriu também os compostos $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$,⁷ $\text{Sn}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ ⁸ e $\text{B}(\text{CH}_3)_3$.⁹

¹ Cadet de Gassicourt, L. C. "Suite d'Expériences nouvelles sur l'Encre sympathique de M. Hellot qui peuvent servir à l'analyse du Cobolt; et Histoired'une liqueur fumante, tirée de l'Arsenic" *Memoires de Mathématique et de Physique. Présentés à l'Académie Royale des Sciences par diverse Savans et lûs dans ses Assemblées*. Tome Troisième, **MDCCLX (1760)**, 623. Estes resultados foram comunicados a Academia Real de Ciências em 1757, e finalmente publicados em 1760;

² Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, 20, 1488;

³ (a) Zeise, W. C., *Overs. K. Dan. Vidensk. Selsk. Forh.* **1825-26**, 13; (b) Zeise, W. C. *Poggendorf's Ann. Phys. Chem.*, **1827**, 9, 632;

⁴ Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, 20, 2;

⁵ Yamamoto, A. *Organotransition Metal Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1986**;

⁶ (a) Frankland, E. *Ann.* **1849**, 71, 171; (b) *J. Chem. Soc.* **1850**, 2, 263.

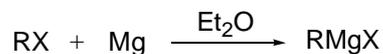
⁷ Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1863**, 16, 415;

⁸ Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1879**, 35, 130;

⁹ Frankland, E.; Duppa, B. F. *Ann.* **1860**, 115, 319;

O grande desenvolvimento da química de organometálicos começou, a partir de 1900, com os trabalhos de Victor Grignard¹⁰ sobre a reação entre magnésio metálico e haletos de alquila e arila, que levaram aos reagentes de Grignard, RMgX, muito úteis até hoje em síntese orgânica (Equação 2).

Equação 2



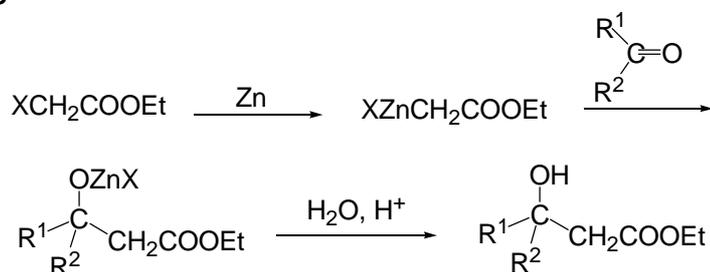
R = alquil, aril; X = Cl, Br, I.

A química de organometálicos, por sua vez continuou evoluindo com a utilização de metais como lítio, cobre, ferro, ródio, paládio, rutênio e outros em síntese e catálise.

1.2 Reação de Reformatsky

Essa reação tem sido realizada desde 1887, na qual um halo-éster reage com aldeídos ou cetonas e zinco metálico. Após hidrólise, um β-hidróxi-éster é obtido como produto final¹¹ (Equação 3).

Equação 3



X = Cl, Br; R₁ e R₂ = H, alquil, aril.

Em geral as reações de Reformatsky podem ser definidas como aquelas resultantes da inserção oxidativa de um metal ou sal metálico de baixa valência (também conhecida como reação de metalação oxidativa) entre ligações carbonohalogênio de compostos que possuem um grupo carbonila vizinho ao carbono que contém o halogênio, transformando-se num nucleófilo capaz de reagir com uma variedade de eletrófilos.¹²

¹⁰ Seyferth, D. *Organometallics* **2009**, 28, 1598;

¹¹ Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210;

¹² Ocampo, R., Dolbier, Jr, W. R. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 9325;

A reação de Reformatsky é conhecida como um método importante para a formação de ligação carbono-carbono, tornando-se uma ferramenta valiosa em síntese orgânica moderna¹² devido a sua vasta aplicação e versatilidade em um grande número de reações intermoleculares e intramoleculares.

1.3 Uso de metais e catalisadores em reações de Reformatsky

1.3.1 Zinco metálico

O zinco é um elemento metálico pertencente ao bloco d da tabela periódica (grupo 12), possui configuração eletrônica [Ar] 3d¹⁰ 4s² e estado de oxidação mais freqüente +2. É encontrado na crosta terrestre na forma de sulfeto, ZnS (blenda de zinco), carbonato ZnCO₃ (calamina) e óxido ZnO (zincita).

Vários parâmetros interferem nas reações de Reformatsky mas, em particular, a qualidade do zinco em pó pode modificar o desempenho da reação¹³.

Para melhorar o rendimento em reações de Reformatsky, também são usados tipos especiais de zinco ativado, na forma de ligas de zinco-cobre,¹⁴ zinco-prata¹⁵ ou zinco-prata/grafita,¹⁶ A redução de cloreto de zinco em solução por potássio metálico, conhecido como “zinco de Rieke”¹⁷ ou por lítio e ultrassom,¹⁸ produzindo nanopartículas de zinco altamente reativas, mostra bons resultados.

1.3.2 Outros metais e catalisadores

Existe uma grande quantidade de metais ou sais metálicos que substituem o zinco em procedimentos de Reformatsky. Em muitos trabalhos o cromo¹⁹, o diiodeto de samário conhecido como reagente de Kagan,^{20,21} o índio,²² bário²³ e manganês¹³

¹³ Sgreccia, L., Bandini, M., Morganti, S., Quintavilha, A., Umani-Ronchi, A., Cozzi, P. G.: *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 3191;

¹⁴ Santaniello, E., Manzocchi, A. *Synthesis* **1977**, 698;

¹⁵ Kuwajima, I., Nakamura, E., Hashimoto, K. *Org. Synth.* **1983**, 61, 122;

¹⁶ Csuk, R., Fürstner, A., Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 775;

¹⁷ Rieke, R. D., Li, P. T. J., Burns, T. P., Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4323;

¹⁸ Boudjouk, P., Thompson, D. P., Ohrbom, W. H., Han, B. H. *Organometallics* **1986**, 5, 1257;

¹⁹ Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991;

²⁰ Molander, G. A., Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307;

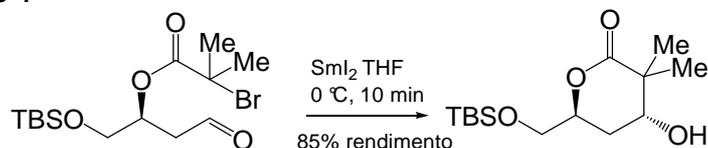
²¹ Krief, A., Laval, A. -M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745;

²² Schick, H., Ludwig, R., Schwarz, K-H., Kleiner, K., Kunath, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3161

²³ Yanagisawa, A., Takahashi, H., Arai, T. *Chem. Commun.* **2004**, 580;

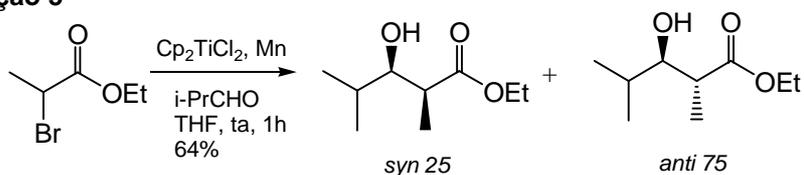
são usados. O diiodeto de samário, por exemplo, é muito estudado em reações de Reformatsky intramoleculares devido à sua estereosseletividade e reatividade²⁴ (Equação 4).

Equação 4



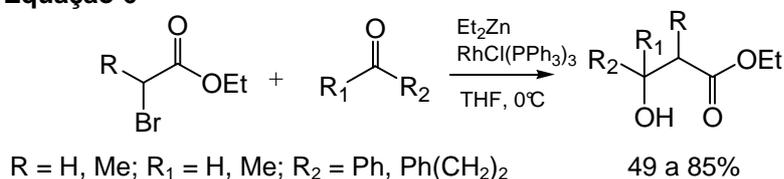
O efeito catalítico do cloreto de titanoceno Cp_2TiCl_2 é conhecido em reações de Reformatsky mediadas por zinco²⁵ e manganês²⁶ (Equação 5).

Equação 5



Sais de cério (III),^{27,28} tetraiodeto de titânio,^{29,30} cloreto de titânio (IV),³¹ cloreto de dietil alumínio,³² trietil boro³³ e complexos de ródio³⁴ (equação 6) são exemplos de aditivos nessas reações.

Equação 6



²⁴ Takemura, T., Nishii, Y., Takahashi, S., Kobayashi, J., Nakata, T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6359;

²⁵ Zhao, Z., Ding, Y., Zhao, G. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2089;

²⁶ Parrish, J. D., Shelton, D. R., Little, D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3615;

²⁷ Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571;

²⁸ Ocampo, R., Dolbier, Jr, W. R., Abboud, K. A., Zuluaga, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 72;

²⁹ Shimizu, M., Toyoda, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2891;

³⁰ Shimizu, M., Kobayashi, F., Hayakawa, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9591;

³¹ Hayashi, M., Sugiyama, M., Toba, T., Oguni, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 767;

³² Sánchez, M., Bermejo, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5057;

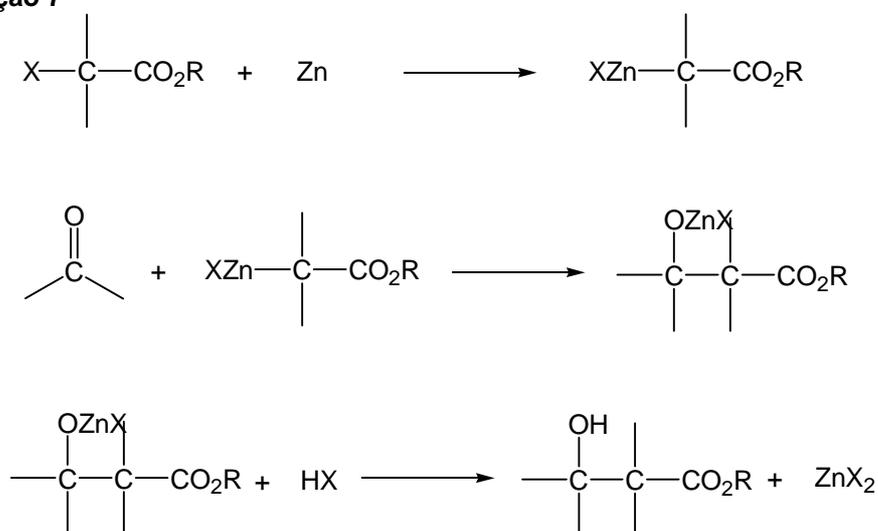
³³ Horiuchi, Y., Taniguchi, M., Oshima, K., Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5353;

³⁴ Kanai, K., Wakabayashi, H., Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2549;

1.4 Descrições do mecanismo na formação de compostos β -hidróxi-carbônicos

Em seu trabalho original, Reformatsky estudou as reações de α -haloésteres com aldeídos, cetonas e ésteres com a utilização de zinco metálico.¹¹ O mecanismo clássico da reação de Reformatsky foi proposto e publicado em 1896, por ele próprio e parece envolver algumas etapas até formar a ligação carbono-carbono:³⁵ primeiro a formação de um intermediário organozinco por inserção do zinco na ligação carbono-halogênio; em seguida a adição à carbonila do intermediário organozinco produzido na etapa anterior formando outro intermediário alcóxido de zinco. Por último a decomposição por ácido diluído leva a obtenção do produto final, o β -hidroxiéster³⁶ (Equação 7).

Equação 7



Muitas pesquisas foram desenvolvidas sobre essas reações desde que Reformatsky relatou seus primeiros resultados, mas os trabalhos sempre seguiam a linha originalmente proposta, ou seja, os experimentos eram feitos em meio anidro e solvente orgânico. Porém, tendo se passado mais de um século da descoberta da reação de Reformatsky, alguns pesquisadores começaram a modificar as condições reacionais usando água como solvente.

Em 1990, Chan *et al.*³⁷ trabalharam com a reação entre compostos α -halocarbônicos e aldeídos em meio aquoso usando zinco e estanho. O rendimento dessas reações variou entre 0 e 87%. A partir dos resultados observados, os autores

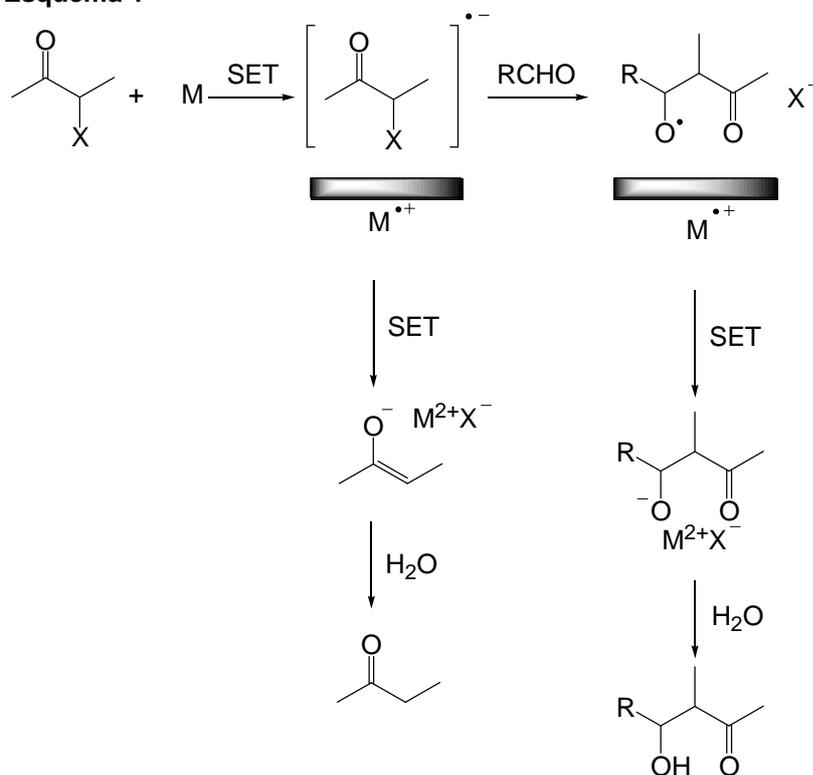
³⁵ Reformatsky, S. *J. prakt. Chem.* **1896**, 54, 469;

³⁶ Shriner, R. L. *Org. React.* **1942**, 1, 1;

³⁷ Chan, T. H., Li, C. J., Wei, Z. Y. *J. Chem. Soc. Commun.* **1990**, 505;

sugeriram que o mecanismo não passa pela formação do enolato metálico clássico, mas envolve o intermediário ânion radical formado a partir da simples transferência de elétron (SET) na superfície do metal, que em seguida reage com o aldeído produzindo um intermediário acoplado. A partir da transferência de um elétron num segundo SET e depois por hidrólise o produto de acoplamento é formado (Esquema 1).

Esquema 1



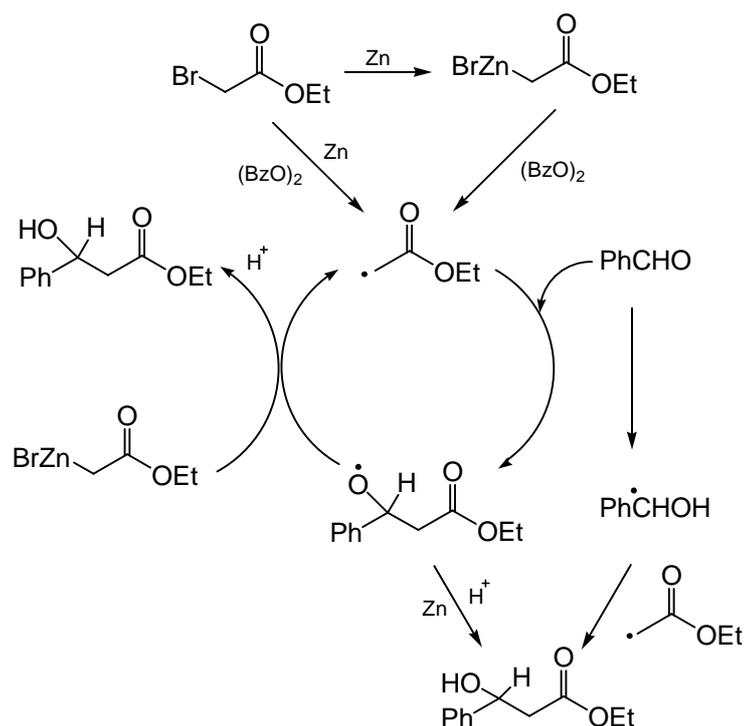
M = Zn, Sn; X = Br, Cl;

R = n-C₃H₇, i-C₃H₇, n-C₈H₁₇, c-C₆H₁₁, C₆H₅.

Bieber *et al.*³⁸, em 1997, realizaram a reação de Reformatsky de α-haloésteres terciários, secundários e primários com aldeídos alifáticos e aromáticos na presença de peróxido de benzoíla e zinco metálico em meio aquoso. Nessa reação o peróxido de benzoíla funcionou como catalisador do processo, que apresentou um melhor desempenho para os aldeídos aromáticos. Diante destes resultados os autores sugeriram um mecanismo radicalar (Esquema 2).

³⁸ Bieber, L. W., Malvestiti, I., Storch, E. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9061;

Esquema 2



Primeiro é formado o intermediário organozinco no meio reacional que, na presença de peróxido de benzoíla (iniciador radicalar), origina o radical propagador. Alternativamente, a transferência de um elétron (SET) do zinco metálico para o α -haloéster origina também o radical. A carbonila do benzaldeído sofre ataque pelo radical dando origem ao intermediário radicalar, que pode sofrer redução pelo metal levando ao produto de acoplamento. O intermediário radicalar, pode ainda reagir com o intermediário organozinco levando também ao produto de acoplamento e um novo radical que dá continuidade à cadeia.

Outra possibilidade seria a redução do benzaldeído, que se transformaria também em radical e, juntamente com o radical inicial, levaria a obtenção do produto de acoplamento.

1.5 Reações químicas de α -halo-cetonas

Continuando o trabalho com bromoésteres realizado por Bieber e colaboradores,³⁸ Silva,³⁹ em 2005, descreveu em sua Tese de Doutorado metodologias de síntese com o objetivo de formar ligação C–C a partir da reação entre cetonas halogenadas e aldeídos. A pesquisa teve a atenção voltada para o comportamento do sistema reacional em relação às condições de temperatura, solvente, catalisador, tipo de metal e co-solvente.

1.5.1 Reações de adição à carbonila

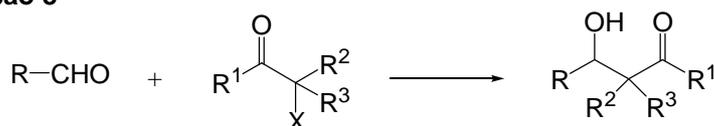
Como mostra a tabela 1, bons a excelentes rendimentos foram obtidos com cloro e bromo-cetonas secundárias de um lado e aldeídos aromáticos e heteroaromáticos do outro. Em todos estes casos numa solução aquosa saturada de cloreto de cálcio e cloreto de amônio o zinco foi o metal mais eficiente junto com peróxido de benzoíla como catalisador; só em alguns casos, acetato de chumbo (II) deu resultados comparáveis ou superiores. Por outro lado, aldeídos alifáticos reagiram melhor em água pura e sem necessidade de qualquer catalisador.

Halocetonas primárias, no entanto, não deram resultados satisfatórios com qualquer aldeído e sob quaisquer condições.

Os autores concluíram que a reação com as halocetonas ocorre através de um mecanismo semelhante aos descritos para bromo-ésteres,³⁸ ou seja, um mecanismo que envolve espécies radicalares (Esquema 2, pág. 7). Uma equação geral de todas as reações comentadas até o momento é mostrado abaixo (equação 8) juntamente com os melhores resultados (tabela 1).

Diante destes resultados obtidos por Silva³⁹ estudamos no presente trabalho uma extensão da metodologia que permite a inserção de um carbono à compostos carbonílicos halogenados usando o aldeído mais simples, formaldeído em solução aquosa.

Equação 8



³⁹ Silva, A. P. F. *Estudo Sistemático da Reação de Reformatsky com Halocetonas em Meio Aquoso mediada por Zn e Sn metálicos e um novo Rearranjo tipo Baeyer-Villiger*. Tese de Doutorado em Química, 2005, UFPE, Recife;

Tabela 1: Rendimento das reações de acoplamento entre α -halocetonas e aldeídos

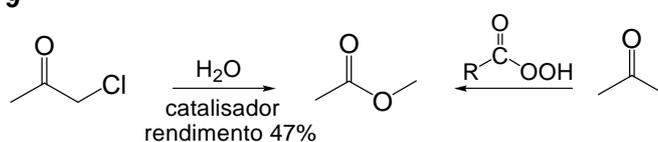
R	R ¹	R ²	R ³	X	Metal	Solvente	Catalisadores	Rendimentos %
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Zn	CaCl ₂ / NH ₄ Cl	(BzO) ₂	95
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	Br	Zn	CaCl ₂ / NH ₄ Cl	(BzO) ₂	64
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	H	Br	Zn	CaCl ₂ / NH ₄ Cl	(BzO) ₂	72
2-C ₄ H ₃ O	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Zn	CaCl ₂ / NH ₄ Cl	(BzO) ₂	95
2-MeO-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Zn	CaCl ₂ / NH ₄ Cl	Pb(OAc) ₂	95
3-MeO-C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Zn	CaCl ₂ / NH ₄ Cl	Pb(OAc) ₂	64
2-MeO-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	H	Br	Zn	CaCl ₂ / NH ₄ Cl	(BzO) ₂	72
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	Br	Sn	H ₂ O	(BzO) ₂	77
n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Sn	H ₂ O	—	32
n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Sn	H ₂ O	—	97
i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Sn	H ₂ O	—	84
n-C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₅	CH ₃	H	Br	Sn	H ₂ O	—	54

1.5.2 Rearranjo de halocetonas

Na tese citada,³⁹ durante a tentativa de acoplamento entre o benzaldeído e a cloroacetona em CaCl₂/NH₄Cl, na presença de peróxido de benzoíla e zinco, foi detectada a formação do acetato de metila e não a do produto de adição. Então, diante desse resultado inesperado os autores começaram a investigar as melhores condições que favorecem a obtenção do éster. Os autores testaram os metais zinco, índio e estanho, bem como os sais ZnCl₂ e SnCl₂ como aditivos.

As primeiras reações do rearranjo foram feitas com a cloroacetona e foi verificado que em água pura os rendimentos foram melhores. Quando a solução de K₂HPO₄ foi usada com peróxido de benzoíla e zinco metálico o rendimento diminuiu. Portanto, as reações em água foram estudadas mais intensamente e a maior reatividade foi observada quando na presença de Zn/ZnCl₂, água e peróxido de benzoíla.

Equação 9



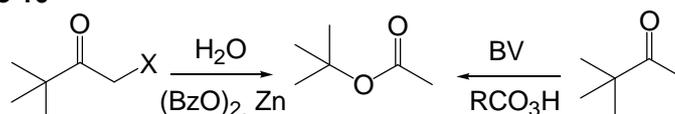
Como mostra a equação 9, o mesmo produto, acetato de metila, pode ser obtido a partir da oxidação de Baeyer-Villiger tradicional, na qual se utilizam perácidos orgânicos para transformar a cetona em éster.⁴⁰

Depois do experimento com a cloroacetona foram realizados estudos com cloropinacolona e bromopinacolona na tentativa de observar se o produto do rearranjo seria formado e se a preferência de migração de grupos ocorreria como na oxidação de Baeyer-Villiger tradicional (Equação 10).

Bromopinacolona apresentou melhor resultado que a cloropinacolona e o rendimento foi de 58% do produto rearranjado usando água pura, zinco e peróxido de benzoíla à temperatura ambiente.

Os autores constaram que a preferência de migração do grupo *t*-butila ao invés do grupo metila segue a tendência descrita para a reação de oxidação de Baeyer-Villiger tradicional, porque em geral migram preferencialmente grupos capazes de estabilizar ou distribuir uma carga parcial positiva originada durante a oxidação^{41,42} (Equação 10).

Equação 10

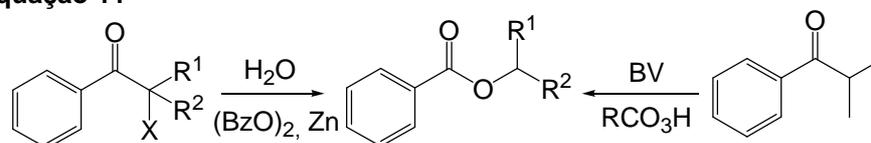


X = Cl, Br

2-Bromo- e 2-cloro-2-fenilacetofenona foram estudadas, mas apenas a 2-bromo-2-fenilacetofenona levou a formação do benzoato de benzila. Também neste caso a migração exclusiva do grupo benzila ocorre de acordo com a tendência de migração na reação de Baeyer-Villiger (Equação 11, R¹ = Ph).

Tendência semelhante foi constatada no rearranjo de 2-bromoisobutirofenona e 2-bromopropiofenona (Equação 11).

Equação 11



X = Cl, Br

R¹ = CH₃, Ph

R¹ = R² = CH₃

R² = H

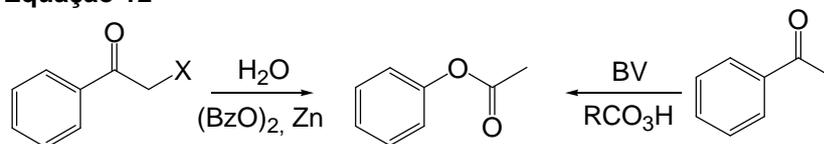
⁴⁰ Hassal, C. H. *Org. React.* **1957**, 9, 73;

⁴¹ Brink, G.-J. ten., Arends, I. W. C. E., Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4105;

⁴² Carlqvist, P., Eklund, R., Brinck, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1193;

Finalmente, foram testadas a 2-cloroacetofenona e a 2-bromoacetofenona que agora evidenciou migração do grupo fenila, novamente de acordo com as preferências da reação de Baeyer-Villiger (equação 12).

Equação 12

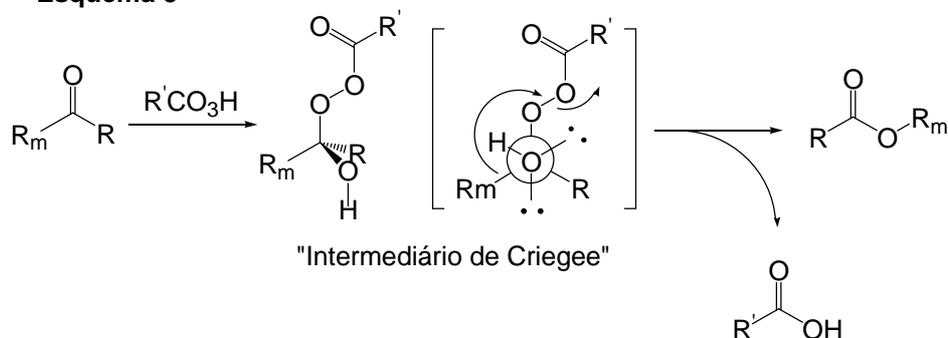


A reação de Baeyer-Villiger⁴³ é um método sintético de oxidação bastante utilizado para converter cetonas em ésteres por ação de perácidos orgânicos. Diversos compostos carbonílicos podem ser oxidados, por exemplo cetonas para ésteres, cetonas cíclicas para lactonas, benzaldeídos para fenóis ou ácidos carboxílicos e α -dicetonas para anidridos.⁴²

A primeira referência sobre essa metodologia de oxidação ocorreu em 1899, quando uma cetona cíclica, a mentona, foi transformada na respectiva lactona em ácido monoperoxisulfúrico numa pesquisa desenvolvida por Adolf Baeyer e Victor Villiger.⁴³ Esses pesquisadores sugeriram na época que a oxidação de cetonas acontecia através de um intermediário dioxirano.⁴⁴

O mecanismo da reação de Baeyer-Villiger tradicional foi elucidado posteriormente como ocorrendo em duas etapas, na primeira ocorre adição do peroxiácido a carbonila da cetona levando à formação do intermediário de Criegee, seguida por um rearranjo estrutural onde há migração preferencial de um dos substituintes.^{44,45} O grupo migratório está alinhado numa conformação antiperiplanar em relação à ligação O–O do peroxiácido e o que determina a sua migração são os efeitos conformacional e estereoeletrônico⁴² (Esquema 3).

Esquema 3



⁴³ Baeyer, A., Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625;

⁴⁴ Itoh, Y., Yamanaka, M., Mikami, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4803;

⁴⁵ Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 127;

Como mostrado anteriormente, o rearranjo de halocetonas catalisado por zinco e peróxido de benzoíla também fornece ésteres rearranjados, e segue a tendência de migração que corresponde aquela da reação de Baeyer-Villiger.

Infelizmente, todas as tentativas de reproduzir os principais resultados obtidos por Silva em 2005 até hoje foram infrutíferas³⁹.

Assim, para elucidar melhor o rearranjo, o presente trabalho se propõe a estudar alguns parâmetros como tipo de metal, catalisadores, iniciador radicalar, solventes e aditivos para o sucesso da reação.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo estudar a reatividade de α -halo-ésteres e α -halo-cetonas empregando metodologias sintéticas em meio aquoso.

2.2 Objetivos específicos

Estender a reação química de Reformatsky para a adição ao formaldeído em meio aquoso;

Reproduzir e explicar o rearranjo observado de halocetonas à ésteres, observado anteriormente;

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

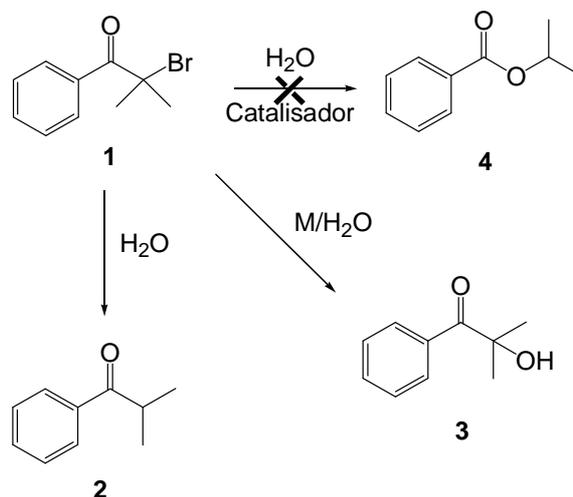
Na primeira fase deste trabalho, foi estudada a possibilidade de um rearranjo do tipo Baeyer-Villiger de α -halo-cetonas em meio aquoso usando zinco metálico na tentativa de reproduzir os resultados obtidos anteriormente por Silva³⁹ em sua Tese de Doutorado. Também foram investigadas as reações químicas de adição de α -halocetonas ao formaldeído em meio aquoso para produzir β -hidróxi-cetonas.

3.1 Rearranjo tipo Bayer-Villiger

Foi escolhido 2-bromo-isobutirofenona (**1**), como substrato para promover o rearranjo do tipo Baeyer-Villiger pelo rendimento elevado alcançado anteriormente.³⁹ Além disso, tanto o material de partida como o provável produto são substâncias pouco voláteis e fáceis de detectar por RMN ¹H e CG/EM.

Inicialmente, foram reproduzidas as condições usadas por Silva³⁹ (1 mmol da 2-bromo-isobutirofenona (**1**), 3 mL de H₂O, 0,2 mL DMSO, 15 mg de (BzO)₂ e 30 mg de Zn), mas o produto desejado, o benzoato de isopropila (**4**) (esquema 4) não foi detectado, sendo obtido apenas o produto de desalogenação, isobutirofenona (**2**), e o álcool terciário 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (**3**), resultado da substituição nucleofílica do bromo, juntamente com o material de partida **1** não reagido.

Esquema 4



M = Zn, Mg, Li, Sn, In, Al

3.1.1 Análise de cromatografia gasosa, espectrometria de massas e espectroscopia de RMN ^1H

As análises dos produtos foram realizadas principalmente por espectroscopia de RMN ^1H , espectrometria de massas, cromatografia gasosa e os dados são mostrados a seguir.

Isobutirofenona (**2**), o produto de desalogenação, possui dois sinais característicos no espectro de RMN ^1H , um dubleto (d, 6H) com deslocamento químico de 1,20 ppm e um multipletto (m, 1H) em 3,60 ppm (anexo 26, pág. 196). Estes valores de deslocamento químico obtidos experimentalmente estão de acordo com a literatura.⁴⁶ O resultado do espectro de massas é bastante semelhante ao da 2-bromoisobutirofenona (**1**), mas a presença do íon molecular representado por um pico $M = 148$ confirma a estrutura do produto de desalogenação por comparação com espectro da biblioteca WILEY com índice de similaridade de 93% (esquema 5) (figura 1).

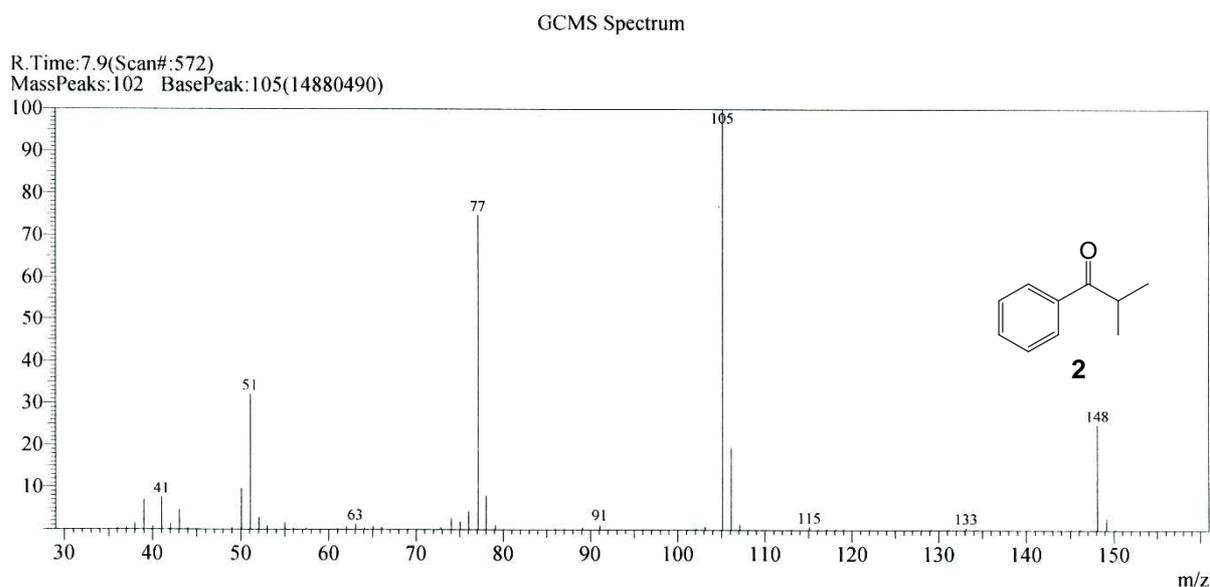
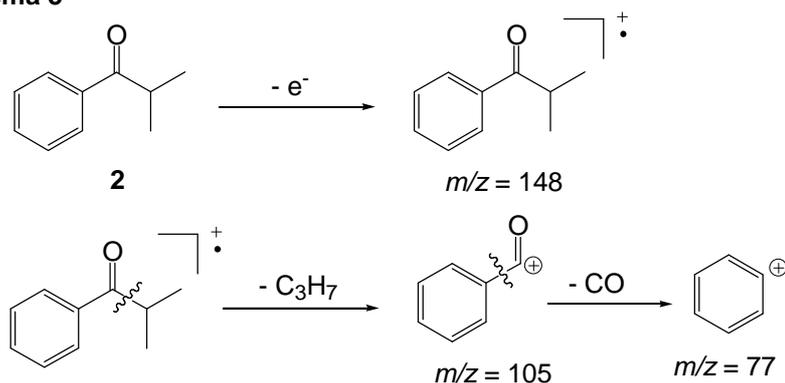


Figura 1: Espectro de massas (IE, 70 eV) de isobutirofenona (**2**).

⁴⁶ Jean, M., Renault, J., van de Weghe, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6546;

Esquema 5



O outro produto pode ser identificado como sendo 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (**3**) através de análise de RMN 1H (anexo 26, pág. 196), que apresentou um singleto em 1,60 ppm (s, 6H) concordando com dados da literatura⁴⁷. O cromatograma revelou um tempo de retenção de 9,2 minutos para o álcool terciário com rampa padrão, enquanto que a espectrometria de massa mostrou picos $m/z = 59$ (pico base), $m/z = 77$ (62,6%), $m/z = 105$ (70%), 106 (62%) e o íon molecular $M = 164$. O composto **3** foi confirmado por comparação com espectro da biblioteca WILEY com índice de similaridade de 83% (figura 2) (esquema 6).

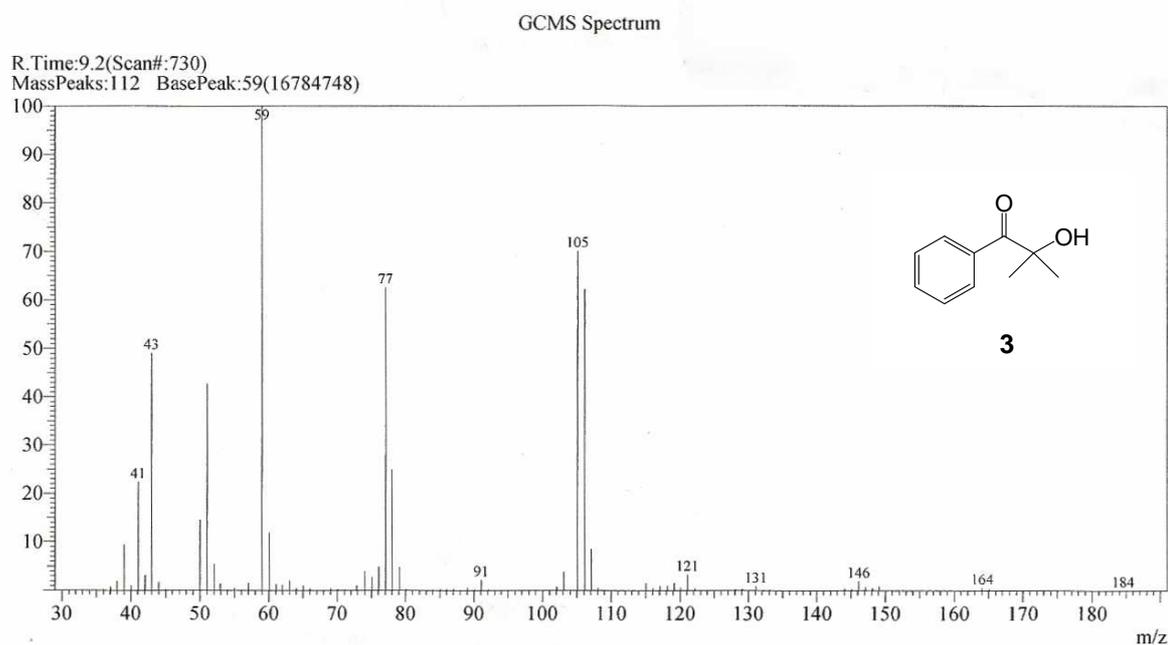
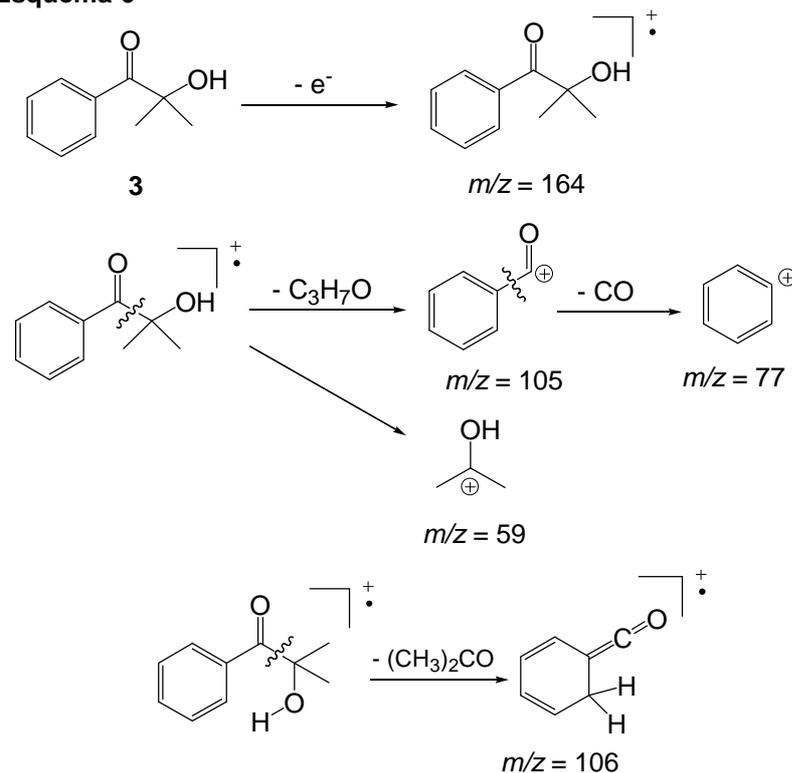


Figura 2: Espectro de massas (IE, 70 eV) de 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (**3**).

⁴⁷ Chuang, G. J., Wang, W., Lee, E., Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1760;

Esquema 6



Como mencionado anteriormente, Silva³⁹ tinha obtido o produto do rearranjo benzoato de isopropila. Este composto apresentava sinais em 1,20 ppm (3H, d), 3,60 ppm (1H, m), 7,40-7,60 ppm no espectro de RMN ¹H. A espectrometria de massas mostrava o pico do íon molecular $M = 164$ e os picos 105 (pico base), 106, 59, 77, 122, 123, não observados nos experimentos aqui descritos para **3**. Entretanto, a pesquisadora não havia detectado a presença do álcool terciário **3**.

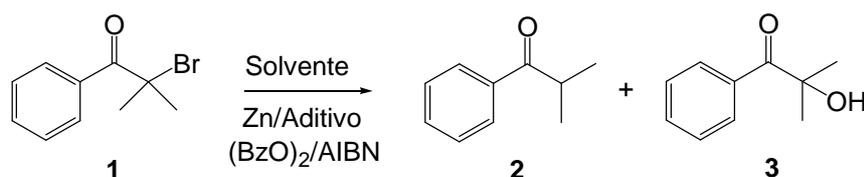
3.1.2 Influência de solvente, estequiometria e temperatura

A proporção dos solventes água e DMSO parece não ter muita influência na reação estudada, pois resultados semelhantes foram obtidos com proporção $H_2O/DMSO$ diferente, inclusive com tempo reduzido (tabela 2 experimentos 2.1, 2.3 e 2.6). O aumento da quantidade de zinco, mesmo com a diminuição do tempo reacional favorece a desalogenação, especialmente na presença de NH_4Cl sem peróxido de benzoíla (experimentos 2.2 e 2.4).

Água pura e um tempo reacional menor aumenta a porcentagem do produto de desalogenação, sobretudo a 50 °C; (experimentos 2.5 e 2.7). A 50 °C, adição de DMSO diminuiu bastante a desalogenação e aumentou a substituição nucleofílica (experimentos 2.5 e 2.6).

Comparando os resultados obtidos em reações a diferentes temperaturas, mas no mesmo solvente, observa-se que o aumento da temperatura favorece a desalogenação da halocetona, pois todo o material de partida foi consumido (experimentos 2.5 e 2.7). Quando o iniciador radicalar AIBN foi adicionado no lugar do peróxido de benzoíla, na mesma temperatura, a desalogenação da halocetona ocorreu em maior proporção (experimentos 2.8 e 2.9).

Tabela 2: Reação de 2-bromoisobutirofenona (**1**) com zinco e variação de solvente, estequiometria, temperatura^a.



Exp.	Substrato	Tempe- ratura	Iniciador radicalar	Aditivo	Metal	Solvente	Tempo	Proporção ^b		
								1	2	3
2.1	0,5 mmol	—	(BzO) ₂ 0,05 mmol	—	Zn 0,25 mmol	H ₂ O 1,5 mL DMSO 0,5 mL	12 h	65	21	14
2.2	0,5 mmol	—	—	NH ₄ Cl 2 mmol	Zn 1 mmol	H ₂ O 1,5 mL DMSO 0,5 mL	12 h	9	75	16
2.3	0,5 mmol	—	(BzO) ₂ 0,08 mmol	—	Zn 0,25 mmol	H ₂ O 2 mL DMSO 0,2 mL	20 h	63	29	8
2.4	0,5 mmol	—	(BzO) ₂ 0,08 mmol	—	Zn 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	2 h	24	69	7
2.5	0,3 mmol	—	(BzO) ₂ 0,08 mmol	—	Zn 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL	1 h	26	67	7
2.6	0,3 mmol	—	(BzO) ₂ 0,08 mmol	—	Zn 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	1 h	66	22	12
2.7	0,3 mmol	50 °C	(BzO) ₂ 0,08 mmol	—	Zn 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL	1 h	—	97	3
2.8	0,3 mmol	50 °C	(BzO) ₂ 0,08 mmol	—	Zn 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	1 h	30	59	11
2.9	0,3 mmol	50 °C	AIBN 0,12 mmol	—	Zn 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	1 h	—	73	27
2.10	0,5 mmol	—	(BzO) ₂ 0,08 mmol	—	Zn 0,15 mmol	H ₂ O 1 gota	1 h	74	26	—
2.11	0,3 mmol Ultrassom	—	(BzO) ₂ 0,08 mmol	—	Zn 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL	20 min	31	69	—
2.12	0,3 mmol	—	—	—	Zn 0,5 mmol	MeOH 1 mL	20 h	31	50	19
2.13	0,3 mmol	—	—	DBU 0,5 mmol	Zn 0,5 mmol	MeOH 1 mL	20 h	4	37	59
2.14	0,3 mmol	—	—	DBU 0,5 mmol	—	MeOH 1 mL	20 h	4	—	96

^a Quantidade de 2-bromoisobutirofenona 0,3 mmol em todos experimentos. ^b Proporção determinada através de RMN ¹H.

A reação quase a seco, só com uma pequena quantidade de água, deixou a maior parte do material de partida sem reagir e não levou ao produto de substituição

nucleofílica, o álcool terciário **3** (experimento 2.10). O experimento realizado com ultrassom mostrou praticamente a mesma proporção do produto de desalogenação isobutirofenona (**2**), no entanto, não apresentou nenhum indício de formação do produto de substituição **3** (experimentos 2.5 e 2.11). A adição de uma base orgânica forte, DBU, favorece a reação de substituição, sobretudo na ausência de zinco (experimentos 2.12, 2.13 e 2.14).

Após estes experimentos pode-se concluir que o produto de redução **2** é favorecido por maior quantidade de zinco, temperatura alta e água pura, enquanto o produto de substituição **3** por solvente orgânico (DMSO, MeOH) e base.

3.1.3 Influência dos catalisadores

A possibilidade de impurezas catalíticas no zinco usado originalmente ter induzido o rearranjo, nos levou a estudar uma série de catalisadores metálicos. Este fator foi estudado em condições padrão: 0,3 mmol de **1**, 0,08 mmol de (BzO)₂ e entre 0,01 a 0,05 mmol de aditivo. O experimento 3.1 da tabela 3 sem aditivo consumiu totalmente o substrato **1** com formação preferencial de **2**, como esperado pelos experimentos anteriores. As reações com catalisadores iodeto e cloreto de cobre (I) mostraram que ambos levaram a desalogenação de **1**, sobretudo com excesso de zinco; a substituição foi diminuída ou suprimida quando comparada com experimento 3.1 (experimentos 3.2 e 3.3).

Comparando os resultados dos testes com cloreto de mercúrio (I) e (II) foi percebido que o estado de oxidação do mercúrio quase não influencia a proporção dos produtos **2** e **3** (experimentos 3.5 e 3.7). Zinco usado em excesso favorece a desalogenação da halocetona, mas também a formação do álcool terciário **3** mesmo com tempo menor (experimentos 3.5 e 3.7). Não foi observado, porém, a formação do álcool terciário **3** nos experimentos com cloreto de mercúrio (I) e (II) quando o zinco estava em menor proporção (experimentos 3.4 e 3.6).

Ao contrário dos resultados com cobre e mercúrio, o sulfato de prata catalisa a reação de substituição nucleofílica da halocetona formando maior proporção do álcool terciário **3** com menor quantidade de zinco, enquanto o excesso de zinco favoreceu a formação do produto de desalogenação **2**, mas ainda assim forneceu uma proporção de **3** maior que os outros metais (experimentos 3.8 e 3.9).

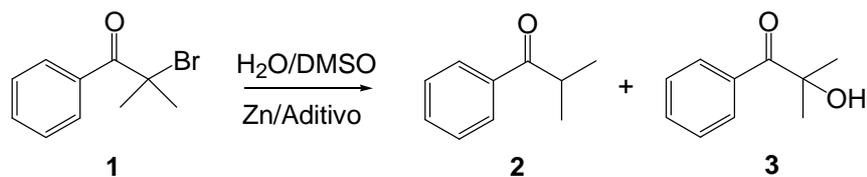
Nos experimentos com acetato de chumbo, quando o zinco está em menor quantidade o álcool terciário também foi produzido, mas a reação de desalogenação da halocetona ocorre bem menos do que no experimento anterior (experimento 3.10). A maior quantidade de zinco com acetato de chumbo promoveu o consumo completo

do reagente formando a cetona reduzida **2** e o álcool terciário **3** em maior quantidade (experimento 3.11). O mesmo experimento realizado com ultrassom e acetato de chumbo não exibiu a formação do álcool terciário **3** reproduzindo um resultado obtido sem esse catalisador no mesmo solvente (experimentos 3.12 e 2.11)

Os resultados com cloreto de cádmio e cloreto de manganês mostram a mesma tendência observada até agora, ou seja, de maneira geral a maior quantidade de zinco na reação faz sua velocidade aumentar, assim como o material de partida, a halocetona, é consumida completamente independente do tipo de catalisador utilizado (experimentos 3.13, 3.14, 3.15 e 3.16).

Entretanto, cloreto de níquel diminuiu a reatividade sendo detectada grande quantidade de material de partida sem reagir, mesmo com zinco em excesso. Possivelmente o níquel no estado de oxidação + 2 se reduz a níquel metálico na superfície do zinco, porque possui maior potencial de redução. A deposição do níquel “desativa” a superfície do zinco e por isso a reatividade diminuiu, mesmo com maior quantidade de zinco disponível (experimentos 3.17 e 3.18).

O uso de cloreto de cobalto com menor quantidade de zinco e proporção 1/0,2 mL de H₂O/DMSO levou a uma menor proporção do produto **2**, enquanto excesso de zinco e o uso de metade do volume de DMSO proporcionou um aumento de **2** e uma leve diminuição do produto **3** (experimentos 3.19 e 3.20), porém quando o experimento foi realizado em equipamento de ultrassom, água pura e excesso de zinco, o produto de substituição o álcool terciário **3** não foi observado, como nos resultados anteriores (experimentos 3.21, 3.12 e 2.11).

Tabela 3: Reação de 2-bromoisobutirofenona (**1**) com variação do aditivo metálico, quantidade de zinco e tempo reacional^a.

Exp.	Aditivo	Metal	Solvente H ₂ O/DMSO	Tempo	Proporção ^b		
					1	2	3
3.1	–	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	–	88	12
3.2	CuI	Zn 0,2 mmol	1 / 0,2 mL	20 h	60	40	–
3.3	CuCl	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	–	93	7
3.4	Hg ₂ Cl ₂	Zn 0,2 mmol	1 / 0,2 mL	20 h	76	24	–
3.5	Hg ₂ Cl ₂	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	–	86	14
3.6	HgCl ₂	Zn 0,2 mmol	1 / 0,2 mL	18 h	40	60	–
3.7	HgCl ₂	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	–	88	12
3.8	Ag ₂ SO ₄	Zn 0,2 mmol	1 / 0,2 mL	20 h	6	45	49
3.9	Ag ₂ SO ₄	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	–	77	23
3.10	Pb(OAc) ₂	Zn 0,2 mmol	1 / 0,2 mL	20 h	80	10	10
3.11	Pb(OAc) ₂	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	–	78	22
3.12 ^c	Pb(OAc) ₂	Zn 0,5 mmol	1 / 0 mL	20 min	19	81	–
3.13	CdCl ₂	Zn 0,2 mmol	1 / 0,2 mL	18 h	38	43	19
3.14	CdCl ₂	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	–	82	18
3.15	MnCl ₂	Zn 0,2 mmol	1 / 0,2 mL	18 h	57	31	12
3.16	MnCl ₂	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	–	83	17
3.17	NiCl ₂	Zn 0,2 mmol	1 / 0,2 mL	18 h	54	36	10
3.18	NiCl ₂	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	82	18	–
3.19	CoCl ₂	Zn 0,2 mmol	1 / 0,2 mL	18 h	19	62	19
3.20	CoCl ₂	Zn 0,5 mmol	1 / 0,1 mL	2 h	–	84	16
3.21 ^c	CoCl ₂	Zn 0,5 mmol	1 / 0 mL	20 min	15	85	–

^a Quantidade de 2-bromoisobutirofenona 0,3 mmol em todos experimentos. ^b Proporção determinada através de RMN ¹H. ^c Experimento realizado utilizando-se ultrassom.

O catalisador de ferro (II) também segue o comportamento da maioria dos outros catalisadores em que a reação é mais rápida e maior quantidade de produto **2** é produzida (experimentos 4.1 e 4.2).

Outros experimentos foram realizados com ferro, desta vez uma mistura de $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ conhecida como reagente de FENTON, no qual há formação de radicais $\bullet\text{OH}$. Nenhuma reação de **1** foi observada, tanto na ausência como na presença de Zn. Possivelmente, essa mistura é um oxidante tão forte que o zinco é rapidamente oxidado e não há tempo suficiente para reduzir 2-bromoisobutirofenona (**1**) (experimentos 4.3 e 4.4).

O cloreto de zinco produziu mais substituição que o sulfato de zinco e a quantidade deste último não influenciou na reatividade e na proporção dos produtos (experimentos 4.5, 4.6 e 4.7).

O experimento com cloreto de cromo usando o ultrassom em água pura mostra formação exclusiva do produto de desalogenação e inibição completa da reação de substituição, enquanto $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ levou a uma quantidade já observada de substituição (experimentos 4.8 e 4.9)

Brometo de índio (III), acetato de paládio e fluoreto de európio apresentaram desempenho semelhante e pôde ser notado que um aumento na proporção de DMSO favoreceu a formação do produto de substituição, o álcool terciário **3** (experimentos 4.10 a 4.15).

Entretanto, os catalisadores de platina e rutênio favoreceram a desalogenação completa da halocetona, sem produto de substituição, lembrando os experimentos anteriores em equipamento de ultrassom (experimentos 4.16, 4.18 e 4.9).

Resumindo, os experimentos com a maioria dos catalisadores metálicos não traz alterações significativas em comparação com a reação não catalisada. Em quase todos os casos, isobutirofenona (**2**) foi o produto principal ou o único, sobretudo quando um excesso de zinco foi usado. A exceção foi o cloreto de níquel que inibiu a reatividade do zinco, deixando a maior parte de 2-bromoisobutirofenona (**1**) sem reagir.

Outro catalisador que se destacou foi o sulfato de prata que foi o único a produzir mais produto de substituição **3** do que desalogenação **2** quando foi usada uma menor quantidade de zinco.

3.1.4 Influência do metal

Foram investigadas várias amostras de zinco e se observou que a mudança na granulação (zinco tipo A) diminuiu claramente a reatividade e favoreceu a obtenção do álcool terciário **3**, sobretudo na presença de DMSO (experimentos 5.1 e 5.2).

Como uma amostra de zinco em pó usado nos trabalhos de Silva³⁹ em 2005 não estava mais disponível foram testados vários tipos de zinco encontrados no DQF, provenientes de fornecedores e lotes diferentes (tabela 5).

Alguns lotes de zinco em pó foram testados em água pura com peróxido de benzoíla e em todos houve formação de produto de redução, mas com menor rendimento (experimentos 5.3 à 5.9). Em alguns experimentos foram detectadas a presença do produto de substituição (experimento 5.4, 5.8 e 5.9). As amostras de zinco em pó testadas foram: B, C, D, E, F, G e H. Estes dois últimos G e H marcas de zinco de elevada pureza. Em todos os testes, porém, não foi detectado indício do rearranjo de Baeyer-Villiger.

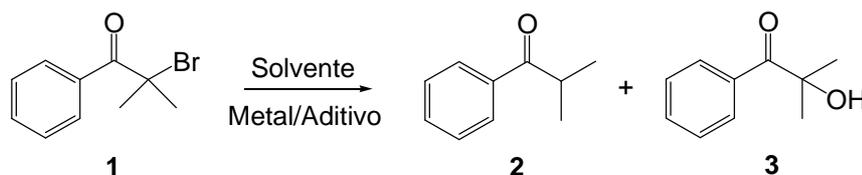
Devido às observações com prata catalítica, foram realizados experimentos com sulfato de prata sem a redução por zinco, com a prata metálica em quantidade quase estequiométrica e com excesso de zinco.

No experimento com sulfato de prata sem a redução por zinco o produto **2** não se formou e apenas **3** foi detectado em rendimento moderado (experimento 5.10). Na reação com prata metálica em quantidade quase estequiométrica (reagindo inicialmente Ag_2SO_4 com 1 equivalente de zinco), mas sem peróxido de benzoíla (experimento 5.11), a maior parte de **1** não reagiu e o único produto observado foi o álcool terciário **3**, sem vestígios de redução para isobutirofenona (**2**) repetindo o resultado sem a redução por zinco (experimento 5.10), o que sugere que a prata metálica ou íons de prata reagem de maneira semelhante formando brometo de prata levando ao produto de substituição.

Na presença de excesso de zinco foi observada a formação do composto **2** com rendimento acima de 50% e o aumento de **3** em aproximadamente duas vezes (experimento 5.12)

Índio em pó apresentou maior reatividade que estanho, mas a proporção entre **2** e **3** foi semelhante (experimentos 5.13 e 5.14).

Lítio metálico na presença de peróxido de benzoíla ou numa mistura com sulfato de prata não promoveu o produto de dealogenação ou formação do álcool terciário (experimentos 5.15 e 5.16). Entretanto, o experimento conduzido na ausência do iniciador radicalar e do sulfato de prata levou ao produto **3** com rendimento moderado (experimento 5.17).

Tabela 5: Reação de 2-bromoisobutirofenona (**1**): variação do metal^a.

Exp.	Iniciador radicalar	Aditivo	Metal	Solvente	Tempo	Proporção ^b		
						1	2	3
5.1	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Zn (A) 0,25 mmol	H ₂ O 2 mL	20 h	88	12	–
5.2	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Zn (A) 0,25 mmol	H ₂ O 2 mL DMSO 0,2 mL	20 h	65	12	23
5.3	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Zn (B) 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL	2 h	95	5	–
5.4	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Zn (C) 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL	2 h	56	34	10
5.5	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Zn (D) 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL	2 h	86	14	–
5.6	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Zn (E) 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL	2 h	80	20	–
5.7	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Zn (F) 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL	2 h	61	39	–
5.8	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Zn (G) 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL	2 h	57	35	7
5.9	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Zn (H) 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL	2 h	50	46	4
5.10	–	Ag ₂ SO ₄ 0,2 mmol	–	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	20 h	85	–	15
5.11	–	Ag ₂ SO ₄ 0,2 mmol	Zn 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	20 h	86	–	14
5.12	–	Ag ₂ SO ₄ 0,2 mmol	Zn 0,3 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	20 h	18	55	27
5.13	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	In 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	19 h	30	56	14
5.14	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Sn 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	19 h	10	64	26
5.15	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Li 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,1 mL	4 h	100	–	–
5.16	(BzO) ₂ 0,08 mmol	Ag ₂ SO ₄ 0,016 mmol	Li 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,1 mL	4 h	100	–	–
5.17	–	–	Li 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,1 mL	4 h	64	–	36

^a Quantidade de 2-bromoisobutirofenona 0,3 mmol em todos os experimentos. ^b Proporção determinada através de RMN ¹H.

Uma série de experimentos foi feita com quantidades diferentes de magnésio e foi percebido que os melhores resultados de substituição nucleofílica foram aqueles onde a quantidade do metal foi maior (experimentos 6.1 a 6.19). Retirando o DMSO, a substituição do haleto é menos eficiente (experimento 6.5). Os resultados com magnésio na ausência ou presença de peróxido de benzoíla são muito semelhantes (experimentos 6.2 e 6.4). A explicação pode ser que Mg^{2+} é um ácido de Lewis bastante forte e forma hidróxido de magnésio com água o que facilita a reação de substituição nucleofílica.

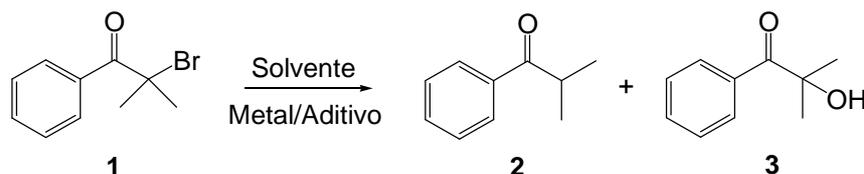
O teste com magnésio e o surfactante dodecilsulfato de sódio (DSS) em água pura mostrou um resultado diferente da tendência apresentada em outros experimentos com magnésio, pois houve mais reação de desalogenação da halocetona ao invés de substituição nucleofílica para formar o álcool terciário **3**. O surfactante é um catalisador de transferência de fase e forma micelas que podem ter facilitado o contato da halocetona e do metal diminuindo a substituição e aumentando a redução do halocomposto (experimento 6.6).

A reação com magnésio em solução aquosa de carbonato de amônio formou exclusivamente o produto de substituição nucleofílica, entretanto, quando se compara com o experimento na ausência de carbonato de amônio o resultado foi praticamente o mesmo, indicando que não é necessário adicionar um sal básico na mistura (experimentos 6.5 e 6.7).

O aumento da quantidade de magnésio provoca diminuição de rendimento do produto de substituição **3** (experimento 6.8).

A reação usando ultrassom em água pura não ocorreu, mesmo com quantidade maior de magnésio e presença de peróxido de benzoíla (experimento 6.9). O mesmo ensaio com adição de carbonato de amônio proporcionou um baixo rendimento do produto **3** (experimento 6.10).

Com $MgSO_4$ ou $Mg(ClO_4)_2$ em metanol, nenhuma reação aconteceu, porque esses sais são neutros e apenas íons magnésio em solução não foram capazes de promover dealogenação ou substituição (experimentos 6.12 e 6.13).

Tabela 6: Reação de 2-bromoisobutirofenona (**1**): variação da quantidade de metal e tipo de solvente^a.

Exp.	Iniciador radicalar	Aditivo	Metal	Solvente	Tempo	Proporção ^b		
						1	2	3
6.1	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Mg 0,2 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	19 h	22	14	64
6.2	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Mg 0,3 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	23 h	6	9	85
6.3	(BzO) ₂ 0,04 mmol	–	Mg 0,3 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	23 h	9	–	91
6.4	–	–	Mg 0,3 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	23 h	10	3	87
6.5	–	–	Mg 0,4 mmol	H ₂ O 1 mL	20 h	25	–	75
6.6	–	*DSS 0,017 mmol	Mg 0,4 mmol	H ₂ O 1 mL	20 h	13	77	10
6.7	–	(NH ₄) ₂ CO ₃ 0,5 mmol	Mg 0,4 mmol	H ₂ O 1 mL	20 h	30	–	70
6.8	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Mg 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL DMSO 0,2 mL	24 h	43	–	57
6.9 ^c	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Mg 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL	20 min	100	–	–
6.10 ^c	(BzO) ₂ 0,08 mmol	(NH ₄) ₂ CO ₃ 0,5 mmol	Mg 0,5 mmol	H ₂ O 1 mL	20 min	85	–	15
6.11	(BzO) ₂ 0,08 mmol	–	Mg 0,5 mmol	MeOH 1 mL	20 h	23	19	58
6.12	–	MgSO ₄ 0,4mmol	–	MeOH 1 mL	20 h	100	–	–
6.13	–	Mg(ClO ₄) ₂ 0,2 mmol	–	MeOH 1 mL	20 h	100	–	–
6.14	–	(NH ₄) ₂ CO ₃ 0,5 mmol	Mg 0,5 mmol	MeOH 1 mL	24 h	15	33	52
6.15	–	NH ₄ OH 3 gotas	Mg 0,5 mmol	MeOH 1 mL	24 h	3	41	56
6.16	(BzO) ₂ 0,08 mmol	NH ₄ OH 3 gotas	Mg 0,5 mmol	MeOH 1 mL	24 h	24	30	46
6.17	–	NH ₄ OH 3 gotas Mg(ClO ₄) ₂ 0,2mmol	–	MeOH 1 mL	24 h	33	–	67
6.18	–	–	Mg 0,5 mmol	MeOH 1 mL	20 h	18	18	64
6.19	–	–	Al 0,5 mmol	MeOH 1 mL	20 h	27	34	39
6.20	–	NH ₄ OH 3 gotas	Al 0,5 mmol	MeOH 1 mL	20 h	20	25	55

^a Quantidade de 2-bromoisobutirofenona 0,3 mmol em todos os experimentos. ^b Proporção determinada através de RMN ¹H. ^c Experimento realizados utilizando-se ultrassom.

O experimento conduzido na presença de carbonato de amônio, metanol e sem peróxido de benzoíla apresentou uma diminuição do rendimento do produto **3** (experimento 6.14) quando comparado ao experimento realizado em água pura (experimento 6.5).

Usando hidróxido de amônio sem peróxido de benzoíla obteve-se um resultado comparável ao ensaio com carbonato de amônio, mas quando a reação foi realizada na presença do peróxido uma leve queda no rendimento de **3** foi observada (experimentos 6.15 e 6.16).

A mistura de hidróxido de amônio com perclorato de magnésio na ausência de magnésio metálico e peróxido de benzoíla levou ao rendimento mais alto de **3** e nenhum traço do produto **2** (experimento 6.17). Este resultado foi o melhor dos testes realizados em metanol e indicou que a reação possui melhor rendimento quando não foi adicionado peróxido.

O experimento realizado sem a presença de peróxido de benzoíla e aditivo em metanol mostrou um rendimento do produto **3** bem próximo do experimento 6.17 mostrando que o peróxido não é importante para o desempenho da reação (experimento 6.18).

O alumínio em metanol possui uma reatividade menor comparada ao magnésio, talvez por ser menos eletropositivo que o magnésio (experimentos 6.19 e 6.20).

De maneira geral, foi constatado que lítio metálico com peróxido de benzoíla, íons magnésio e ultrassom não promovem as reações de substituição e redução. Ficou comprovado também a superioridade do meio básico nas reações de substituição nucleofílica.

A prata não conseguiu desalogenar a halocetona. Apenas o experimento do magnésio com o surfactante formou maior proporção do produto de desalogenação podendo ser comparado ao teste do zinco sem nenhum aditivo como discutido no item influência dos catalisadores (experimento 6.6) e (experimento 3.1). O resultado mais importante desta série é que em nenhum caso o rearranjo descrito anteriormente foi reproduzido. A explicação mais provável é a propriedade específica do zinco usado com granulação e/ou impurezas catalíticas não encontradas nas amostras testadas neste trabalho.

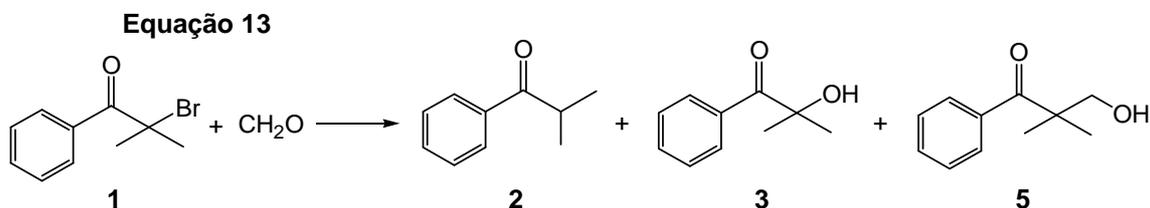
3.2 Reações químicas de Reformatsky com formaldeído aquoso

3.2.1 Reações de 2-bromoisobutirofenona com formaldeído

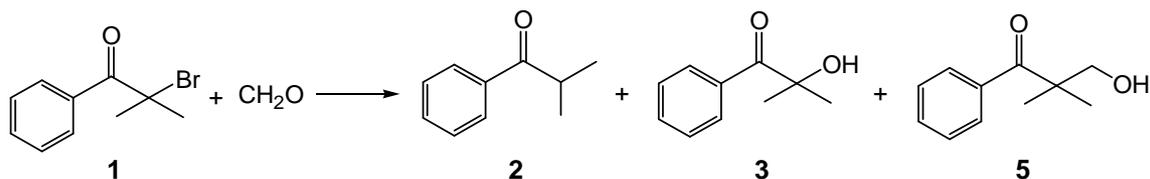
Depois de tentativas sem sucesso do rearranjo de 2-bromoisobutirofenona (**1**), esforços foram dirigidos para as reações de adição entre α -halo-cetonas e o formaldeído em meio aquoso promovido por zinco metálico. A primeira série de reações foi realizada entre 2-bromo-isobutirofenona (**1**) e o formaldeído que forneceu o produto de acoplamento 3-hidróxi-2,2-dimetil-1-fenilpropanona (**5**) e os subprodutos já conhecidos: isobutirofenona (**2**) e 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (**3**). Testes foram realizados com o objetivo de identificar algumas qualidades de zinco, o melhor solvente e aditivo.

a) Amostras de zinco

Nestes experimentos foram testadas algumas amostras de zinco em pó para verificar a reatividade como B, C, D, E e F. O melhor resultado de formação do produto de acoplamento **5** foi registrado para o zinco B em solução aquosa de cloreto de cálcio saturado com cloreto de amônio (tabela 7) (Equação 13).



Como nos experimentos descritos anteriormente (reação de 2-bromoisobutirofenona em água), também no caso presente houve grande variação na reatividade geral e na distribuição dos produtos **2**, **3** e **5**. Entretanto, no decorrer destas análises pode ser observada de maneira geral que há uma tendência na formação de uma maior quantidade do produto de desalogenação, a isobutirofenona (**2**) e do álcool terciário 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (**3**) em menor quantidade.

Tabela 7: Adição de 2-bromoisobutirofenona (**1**) ao formaldeído: influência do metal, catalisador e solvente^a.

Exp.	Catalisador	Tempo (h)	Zn	Solução	Proporção ^b			
					1	2	3	5
7.1	–	2	B	CaCl ₂ sat./NH ₄ Cl	14	41	3	42
7.2	–	2	C	CaCl ₂ sat./NH ₄ Cl	2	53	25	19
7.3	–	2	D	CaCl ₂ sat./NH ₄ Cl	17	52	19	12
7.4	(BzO) ₂	4	D	CaCl ₂ sat.	–	75	6	19
7.5	(BzO) ₂	4	D	CaCl ₂ sat./NH ₄ Cl	–	54	8	38
7.6	–	4	D	CaCl ₂ sat.	12	55	17	16
7.7	–	2	E	CaCl ₂ sat./NH ₄ Cl	–	48	25	27
7.8	–	2	F	CaCl ₂ sat./NH ₄ Cl	11	39	11	39
7.9	(BzO) ₂	2	F	H ₂ O	9	67	6	17
7.10	(BzO) ₂	2	F	H ₂ O/NH ₄ Cl	–	83	4	13
7.11	(BzO) ₂	2	D	CaCl ₂ sat./NH ₄ Cl	–	76	–	24
7.12	(BzO) ₂	2	D	H ₂ O/NH ₄ Cl	–	58	5	37

^a Condições: 0,5 mmol de 2-bromoisobutirofenona, 0,2 ml de formaldeído (37%) e temperatura de 25 °C em todos os experimentos; Aditivo NH₄Cl 50 mg em todos os experimentos. No experimento 7.10 NH₄Cl 500 mg. ^b Proporção determinada através de RMN ¹H.

b) Efeito do solvente e do aditivo

Após o estudo sobre a influência da qualidade do zinco, em que o zinco B apresentou o melhor desempenho foi investigado o efeito da natureza do solvente e do aditivo.

Para avaliar a influência do aditivo foram escolhidos três tipos: o cloreto de amônio, dihidrogenofosfato de sódio e o ácido acético. Numa primeira análise foi verificado que o cloreto de amônio e o dihidrogenofosfato de sódio não funcionam como aditivos, pois não foi observada a formação do produto de acoplamento **5** (experimentos 8.2, 8.3 e 8.4). Curiosamente quando se compara a reação na presença de cloreto de amônio em DMSO com a reação realizada em ácido acético no mesmo solvente se observa um resultado bastante diferente. O cloreto de amônio favorece a formação do álcool terciário **3**, enquanto que o ácido acético favorece a obtenção do produto de acoplamento **5** (experimentos 8.3 e 8.9).

Quando a 2-bromoisobutirofenona (**1**) foi misturada com o formaldeído na presença de água pura e ácido acético o resultado foi um rendimento baixo do produto de acoplamento 3-hidróxi-2,2-dimetil-1-fenilpropanona (**5**) e a formação de maior proporção do subproduto de desalogenação, a isobutirofenona (**2**), e traços do álcool terciário 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (**3**) foi detectado (experimento 8.5). Nas mesmas condições vistas anteriormente apenas substituindo a água pura por uma mistura de água/DMSO na proporção de (4:1) a proporção do produto de adição diminuiu bastante (experimento 8.6). Em outro experimento nas mesmas condições usando uma mistura de água/DMSO na proporção de (1:1) a quantidade do produto de adição começou a aumentar novamente (experimento 8.7). À medida que a quantidade de DMSO aumenta em relação à quantidade de água na proporção de (1:4) a proporção do produto foi aumentando (experimento 8.8). E finalmente, quando foi utilizado DMSO puro ficou constatado o melhor resultado na obtenção do produto de acoplamento **5** (experimento 8.9).

Tabela 8: Resultado das reações de acoplamento da 2-bromoisobutirofenona e o formaldeído^a

Exp.	Aditivo	Solvente H ₂ O/DMSO	Proporção ^b			
			1	2	3	5
8.1	NH ₄ Cl 50 mg	0,8 / 0,2 mL	41	12,5	37,5	9
8.2	NH ₄ Cl 50 mg	0,5 / 0,5 mL	50	—	50	—
8.3	NH ₄ Cl 50 mg	0 / 1 mL	5	—	95	—
8.4	NaH ₂ PO ₄ 50 mg	0 / 1 mL	27	65	8	—
8.5	AcOH 1mmol	1 / 0 mL	5	65	3	27
8.6	AcOH 1mmol	0,8 / 0,2 mL	55	24	11	9
8.7	AcOH 1mmol	0,5 / 0,5 mL	27,5	41	12,5	19
8.8	AcOH 1mmol	0,2 / 0,8 mL	5	42	—	53
8.9	AcOH 1mmol	0 / 1 mL	5	10	1	84

^a Condições: 0,25 mmol de 2-bromoisobutirofenona, 0,2 ml de formaldeído (37%), duração de 2 h, 0,5 mmol de zinco B e temperatura de 30 °C e em todos os experimentos; ^b Proporção determinada através de RMN ¹H.

c) Análise de espectroscopia de RMN ^1H

As análises de espectroscopia de RMN ^1H , foram realizadas para o produto de acoplamento e os dados são mostrados a seguir.

Os dados das análises para a 2-bromoisobutirofenona (**1**), a isobutirofenona (**2**) e o álcool terciário o 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (**3**) foram mencionados anteriormente no rearranjo de halocetonas, restando apenas a identificação do produto 3-hidróxi-2,2-dimetil-1-fenilpropanona (**5**) que apresentou no espectro de RMN ^1H um singlete com deslocamento químico de 3,70 ppm (s, 2H) devido aos hidrogênios do CH_2OH e outro singlete em 1,40 ppm (s, 6H) originado pelos dois grupos metila. Estes valores estão de acordo com resultados encontrados na literatura⁴⁸ (figura 3).

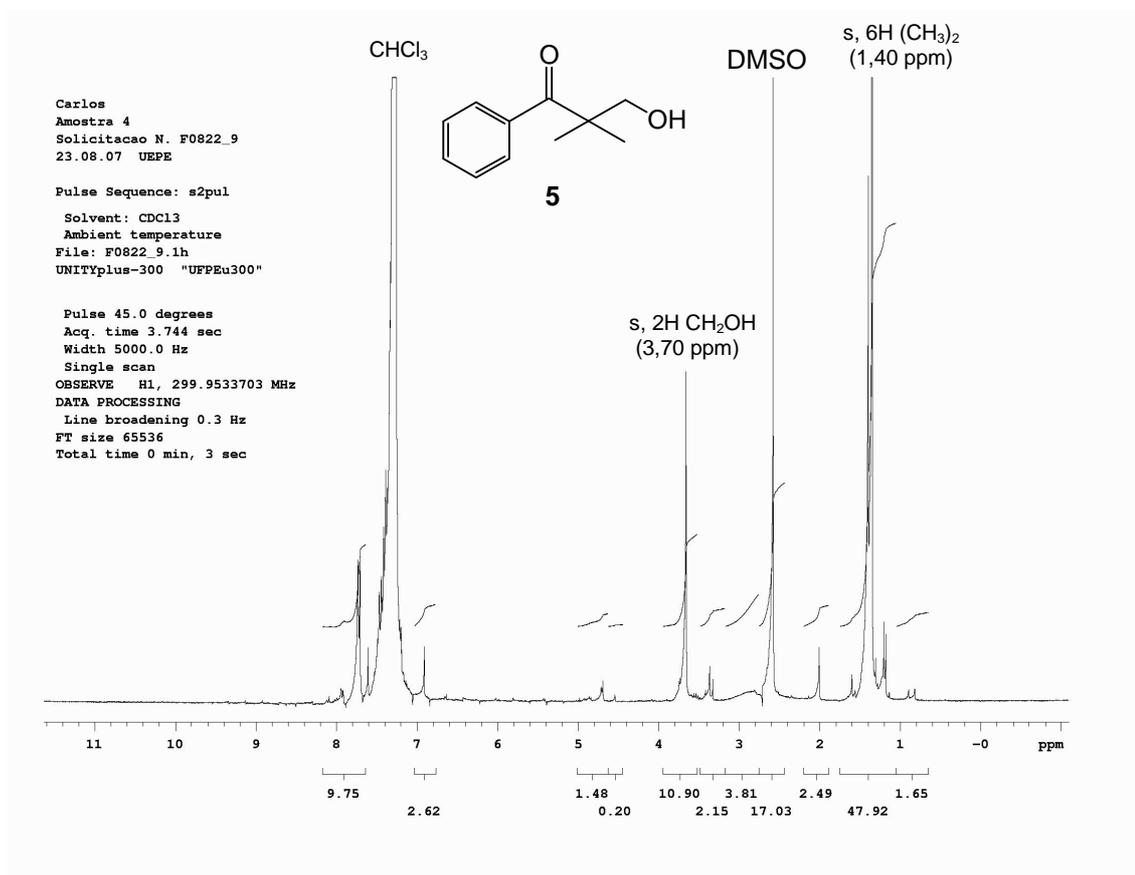


Figura 3: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **5**.

⁴⁸ Hogson, P. K. G., Warren, S. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 372;

3.2.2 Reações de 2-bromopropiofenona

Usando as condições otimizadas do experimento 8.9 (tabela 8), a adição de 2-bromopropiofenona (**6**) ao formaldeído em meio aquoso e DMSO não ocorreu, entretanto, houve a formação majoritária do produto de desalogenação, propiofenona (**8**) (Esquema 7). Dentre as diversas condições empregadas (tabela 9), em nenhum dos casos foi observada a formação do produto **7**.

Esquema 7

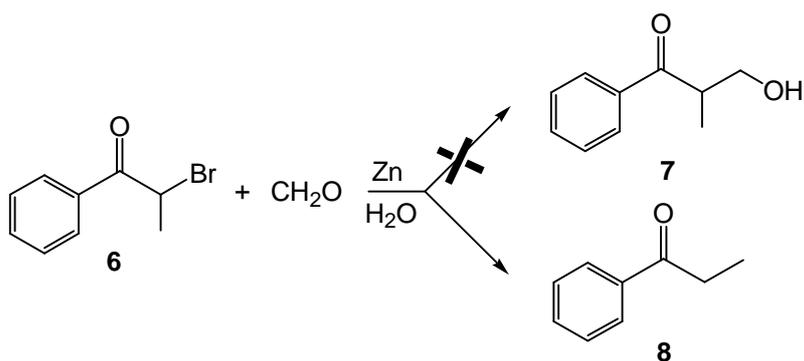


Tabela 9: Tentativas de reações de acoplamento da 2-bromopropiofenona (**6**) com o formaldeído^a

Exp.	Iniciador radicalar	Aditivo	Solvente	Proporção ^b	
				6	8
9.1	–	AcOH 1mmol	H ₂ O 1 mL	20	80
9.2	–	AcOH 1mmol	H ₂ O 0,8 mL DMSO 0,2 mL	15	85
9.3	–	AcOH 1mmol	H ₂ O 0,5 mL DMSO 0,5 mL	7	93
9.4	–	AcOH 1mmol	H ₂ O 0,2 mL DMSO 0,8 mL	9	91
9.5	–	AcOH 1mmol	DMSO 1 mL	–	100
9.6	(BzO) ₂	AcOH 1mmol	DMSO 1 mL	17	83
9.7	(BzO) ₂	CF ₃ COOH 1 mmol	DMSO 1 mL	–	100
9.8	(BzO) ₂	–	DMSO 1 mL	33	67

^a Condições: 0,25 mmol de 2-bromopropiofenona, 0,2 ml de formaldeído (37%), 0,5 mmol de Zn, duração de 2 h e temperatura de 30 °C em todos os experimentos; ^b Proporção determinada através de RMN ¹H.

O insucesso da tentativa de acoplamento de **(6)** e o sucesso no caso de **(1)**, podem indicar um mecanismo via radicalar e não via organozinco, já que um radical terciário, formado a partir de **(1)** seria mais estabilizado que um radical secundário derivado de **(6)**. Num possível mecanismo via organozinco, o intermediário formado com **(6)** levaria vantagem por ser menos básico e menos impedido estericamente.

4. INTRODUÇÃO (ELETROQUÍMICA)

4.1 A eletroquímica de compostos orgânicos

A eletroquímica começou a partir do século 19 com a invenção da pilha por Alessandro Volta.⁴⁹ Em sua pesquisa, Volta não realizou a síntese de nenhum composto orgânico, mas seu trabalho foi importante no desenvolvimento da eletrólise, que mais adiante contribuiu para os procedimentos de síntese em eletroquímica orgânica.

A primeira eletrossíntese orgânica foi a preparação do gás etano a partir da oxidação eletroquímica de solução aquosa de acetato descrita inicialmente, por Michael Faraday,⁵⁰ e mais tarde generalizada por Kolbe.⁵¹

Um trabalho sobre redução eletroquímica apresentado em 1845 foi o primeiro a tratar de desalogenação redutiva do ácido triclorometanossulfônico que levou ao ácido metanossulfônico em eletrodo de zinco.⁵¹

Em 1847, um método para preparar hidrocarbonetos através da oxidação eletroquímica de sais de ácidos carboxílicos, a síntese de Kolbe,⁵² tornou-se bastante utilizado.

Um trabalho clássico sobre redução eletroquímica de nitrocompostos foi publicado por Haber,⁵³ em 1898.

Em 1922, foi desenvolvida a primeira técnica eletroanalítica, a polarografia, inicialmente aplicada na investigação de substâncias inorgânicas.⁵⁴ Entretanto, alguns compostos orgânicos como frutose,⁵⁵ compostos halocarbonílicos,⁵⁶ acetilacetona⁵⁷ e cistina⁵⁸ começaram a ser analisados por polarografia a partir de 1930.

⁴⁹ Volta, A. G. A. *J. Nat. Phil. Chem. Arts* **1800**, 4, 179;

⁵⁰ Faraday, M. *Ann. Phys. (Leipzig)* **1834**, 47, 438;

⁵¹ Schoenbein, Ch. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1845**, 54, 164;

⁵² Kolbe, J. J. *Prakt. Chem.* **1847**, 41, 138;

⁵³ Haber, F. *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* **1898**, 5, 235;

⁵⁴ (a) Heyrovsky, J. *Chem. Listy*, **1922**, 16, 256; (b) Heyrovsky, J. *Philos. Mag.* **1923**, 45, 303;

⁵⁵ Heyrovsky, J., Smoler, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1932**, 4, 521;

⁵⁶ Winkel, A., Proske, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, **1936**, 69, 693, 1917;

⁵⁷ Semerano, G., Chisine, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1836**, 66, 504;

⁵⁸ Kolthoff, I. M., Miller, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2171;

Outros trabalhos publicados por Löb,⁵⁹ Brookmann⁶⁰ e Fichter,⁶¹ revelaram a evolução dos conceitos teóricos e práticos nos fenômenos associados com reações de compostos orgânicos na superfície de eletrodos.

Entre 1940 e 1960 houve uma aplicação intensa de métodos eletroanalíticos como polarografia e voltametria na análise de compostos orgânicos. Porém, essas técnicas eletroanalíticas foram empregadas no estudo de poucos casos de eletrólise a potencial controlado. Nessa mesma época muitas eletrólises começaram a ser realizadas em solventes apróticos.

Depois de 1960, a eletroquímica de compostos orgânicos teve uma rápida expansão devido ao surgimento de novas técnicas eletroanalíticas que possibilitaram medidas mais precisas e eficientes no estudo do mecanismo de reações na superfície de eletrodos.

Recentemente, muitas publicações disponíveis estão relacionadas com a eletroquímica de compostos orgânicos como, por exemplo, eletroquímica de polímeros, mecanismo de reações em eletrodos, eletroquímica de metais complexos e suas propriedades, síntese eletroquímica, estudo de sensores eletroquímicos, investigação eletroquímica de nanomateriais, modificação de eletrodos e análise eletroquímica⁶² (Figura 4).

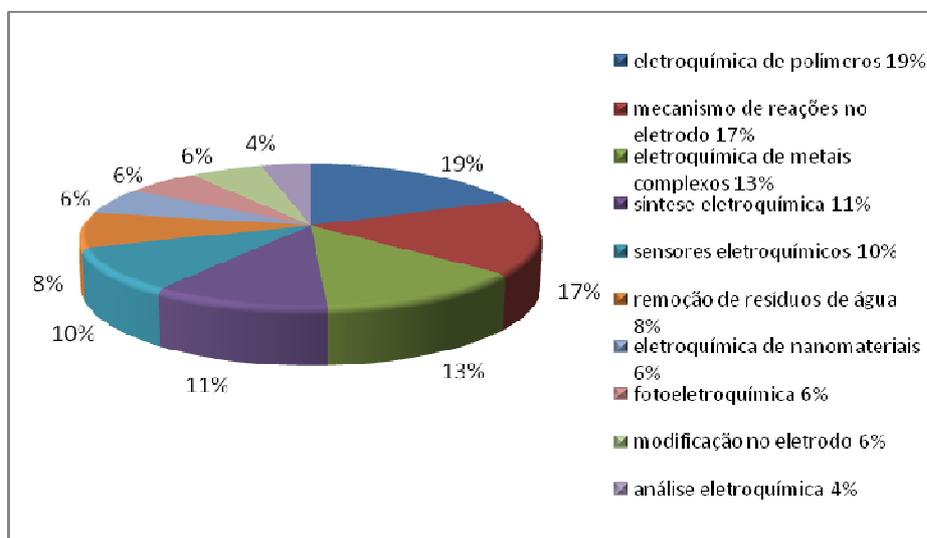


Figura 4: Quantidade de publicações em diferentes áreas da eletroquímica de compostos orgânicos entre 2003 e 2005.

⁵⁹ Löb, W. *Die Electrochemie der Organischen Verbindungen*, Hall Scalle: Knapp, **1905**;

⁶⁰ Brookmann, K. *Elektrokhimiya organicheskikh sordinenii* (Electrochemistry of Organic Substances), Khimteoret.: Leningrad, **1937**;

⁶¹ Fichter, P. *Organische Electrochemie*, Leipzig, **1947**;

⁶² Tomilov, A. P., Turygin, V. V., Kaabak, L. V. *Russian Journal of Electrochemistry*. **2007**, *43*, 1106;

4.2 Métodos eletroquímicos

Uma grande variedade de técnicas eletroquímicas pode ser usada para investigar mecanismos e cinética de reação de substâncias orgânicas na superfície de eletrodos, por exemplo, voltametria, cronocoulometria, cronoamperometria e cronopotenciometria.⁶³

4.3 Eletrossíntese orgânica

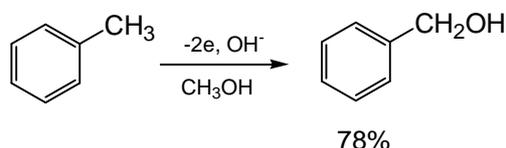
Nos processos eletroquímicos em geral ocorrem reações com transferência de elétrons na interface sólido-solução sendo, portanto, processos de natureza heterogênea.⁶⁴ A interface é formada por um eletrodo metálico ou por um material condutor não-metálico e a solução constituída por um sistema solvente/eletrólito de suporte.

A síntese de compostos de diferentes classes, através de métodos eletroquímicos, utiliza alguns procedimentos fundamentados no valor do sinal positivo ou negativo do potencial ou da corrente aplicados no eletrodo de trabalho. Desta maneira, em síntese anódica os produtos são formados por oxidação, na síntese catódica as substâncias finais são obtidas por redução e na síntese anódica/catódica (conhecida por síntese emparelhada) ocorrem simultaneamente oxidação e redução. A síntese com ânodo sacrificial se baseia na oxidação e desgaste do material anódico possibilitando assim uma redução catódica.

4.3.1 Síntese anódica

Entre os trabalhos mais recentes pode-se mencionar a oxidação do tolueno, em meio básico metanólico, para obter álcool benzílico⁶⁵ (Equação 14).

Equação 14



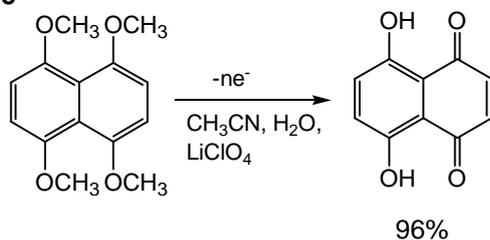
⁶³ Brett, C. M. A., Brett, A. M. O. *Electroquímica Princípios, Métodos e Aplicações*, Oxford University Press, New York, **1993**;

⁶⁴ Weinberg, N. L. *J. Chem. Educ.*, **1983**, 60, 268;

⁶⁵ Ma, H.-Zh., Wang, B., Liang, Y.-Q. *Catal. Commun.* **2004**, 5, 617;

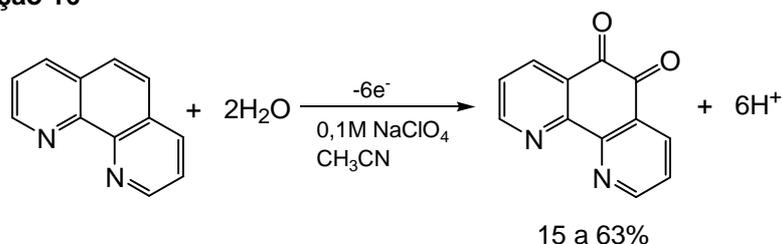
A síntese de dihidroxinaftoquinonas, a partir de tetrametóxinaftaleno e através da oxidação eletroquímica, também foi estudada⁶⁶ (Equação 15).

Equação 15



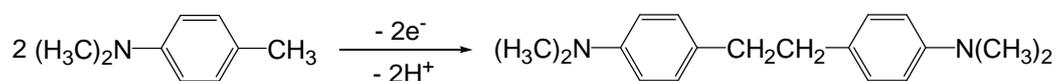
O composto 1,10-fenantrolina-5,6-diquinona⁶⁷ foi preparado por oxidação da 1,10-fenantrolina. Os autores deste trabalho investigaram a influência da quantidade do reagente inicial, da proporção em volume acetonitrila / água, do eletrólito de suporte e do potencial. (Equação 16).

Equação 16



A oxidação anódica também pode ser aproveitada para a formação de ligação carbono-carbono. Processos de oxidação no eletrodo são descritos na literatura; por exemplo, o acoplamento entre radicais benzila originados a partir de aminas aromáticas substituídas na posição 4 levou a obtenção do dímero,⁶⁸ correspondente (Equação 17).

Equação 17



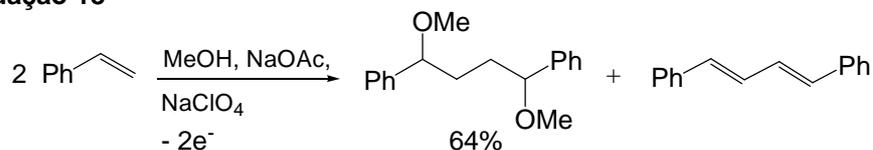
Alquenos que possuem grupos substituintes doadores de elétrons como alcóxila, acilamino, fenila ou vinila podem formar dímeros. Por exemplo, estireno pode

⁶⁶ Menegazzo, I., Sandona, G., Moro, S., Sheeba, V., Zagotto, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6631;

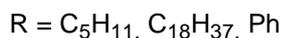
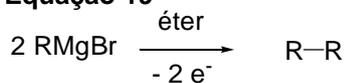
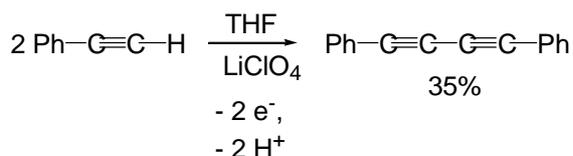
⁶⁷ Mirífico, M. V., Svartman, E. L., Caram, J. A., Vasini, E. J. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, 566, 7;

⁶⁸ Melicharek, M., Nelson, R. F. *J. Electroanal. Chem.* **1970**, 26, 201;

sofrer oxidação eletroquímica levando a 1,4-dimetoxi-1,4-difenilbutano ou a 1,4-difenilbutadieno⁶⁹ (Equação 18).

Equação 18

Reações envolvendo o acoplamento de radicais são a oxidação anódica de Grignard que forma alcanos⁷⁰ (Equação 19) ou de alquinos que podem produzir dialquinos⁷¹ (Equação 20).

Equação 19**Equação 20**

Pode ser mencionada também a reação de dimerização de Kolbe como exemplo de acoplamento via radicais⁵². A oxidação eletroquímica de ácidos carboxílicos alifáticos foi investigada em meio básico com eletrodo de diamante dopado com boro, numa versão moderna da síntese de Kolbe, na qual a formação dos dímeros ocorreu com rendimentos⁷² entre 15 e 45% (Equação 21).

Equação 21

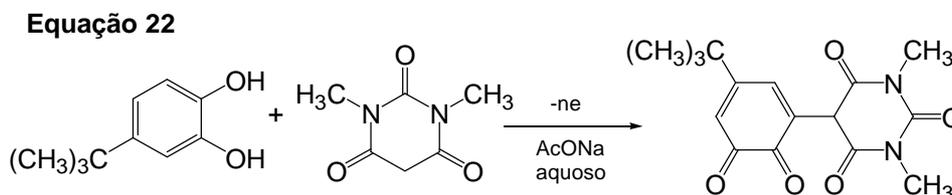
⁶⁹ Engels, R., Schäfer, H. J., Steckhan, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 204;

⁷⁰ Morgat, J. L., Pallaud, R. *C. R. Acad. Sci.* **1965**, 260, 5579;

⁷¹ Bauer, R., Wendt, H. *J. Electroanal. Chem.* **1977**, 80, 395;

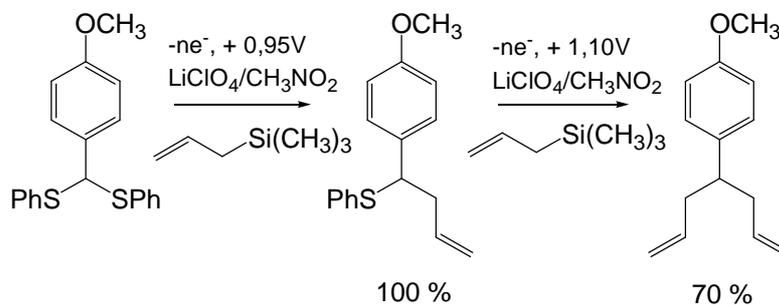
⁷² Wadhawan, J. D., Campo, F. J. D., Compton, R. G., Foord, J. S., Marken, F., Bull, S. D., Davies, S. G., Walton, D. J., Ryley, S. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 507, 135;

Os exemplos mostrados até agora se baseiam em acoplamentos de duas moléculas iguais. O estudo eletroquímico da condensação oxidativa de 4-*t*-butilcatecol com o ácido 1,3-dimetilbarbitúrico levou a formação de um derivado substituído da pirimidina e mostra que a oxidação anódica também pode acoplar seletivamente duas moléculas diferentes ⁷³ (Equação 22).



Outra reação eletroquímica de oxidação foi realizada introduzindo-se grupos alila no carbono benzílico de tioacetais ⁷⁴. Este tipo de reação é um exemplo de metodologia bastante interessante na formação de ligação carbono-carbono, porque a oxidação ocorre em condições suaves e a ligação C-S do tioacetal é quebrada seletivamente levando aos produtos desejados. Na primeira etapa da eletrólise o potencial aplicado foi + 0,95 V e na segunda etapa foi + 1,10 V (Equação 23).

Equação 23



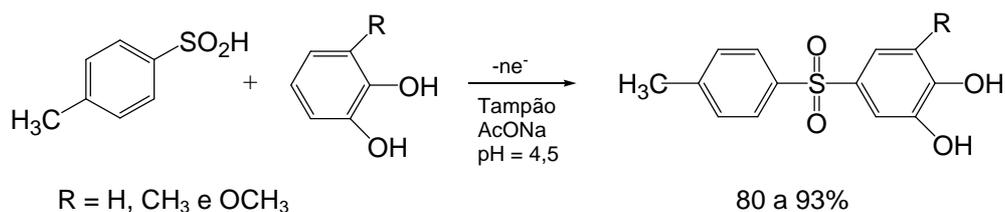
Existem na literatura muitos trabalhos em eletroquímica orgânica envolvendo reações de acoplamento com formação de ligações carbono-carbono, mas também de formação de ligações carbono-heteroátomo. Um exemplo de bons resultados foi obtido por Nematollahi e Rahchamani⁷⁵ em 2002, na síntese de diarilsulfona, a partir do ácido 4-toluenosulfínico e do pirocatecol com potencial controlado (Equação 24).

⁷³ Nematollahi, D., Goodarzi, H. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 517, 121;

⁷⁴ Chiba, K., Uchiyama, R., Kim, S., Kitano, Y., Tada, M.: *Org. Lett.* **2001**, 3, 1245;

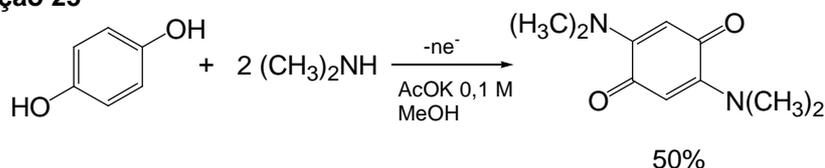
⁷⁵ Nematollahi, D., Rahchamani, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 147;

Equação 24



A preparação de 2,5-dialquilamino-benzoquinonas a partir da oxidação eletroquímica da hidroquinona, na presença de aminas como a dimetilamina, a piperidina e a morfolina, tem sido estudada intensivamente, porque as aminoquinonas são compostos que possuem atividade farmacológica contra a malária e ação antitumoral⁷⁶ (Equação 25).

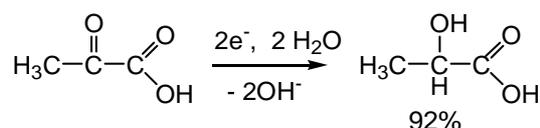
Equação 25



4.3.2 Síntese catódica

Martin *et al.*,⁷⁷ publicaram ótimos resultados sobre a síntese do ácido láctico por redução eletroquímica do ácido pirúvico em cátodo de chumbo e meio alcalino (Equação 26).

Equação 26



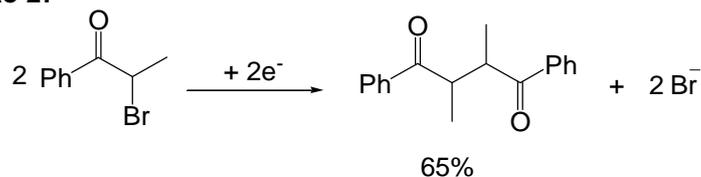
Alguns trabalhos sobre dimerização de compostos α -halocarbonílicos têm sido descritos. Por exemplo, a redução de α -bromopropiofenona⁷⁸ (equação 27) levou, aos produtos diméricos, usando DMF anidro como solvente e cátodo de mercúrio.

⁷⁶ Golabi, S. M., Nourmohammadi, F., Saadnia, A. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, 548, 41;

⁷⁷ Martin, C., Huser, H., Servat, K., Kokoh, K. B. *Electrochim. Acta.* **2005**, 51, 111;

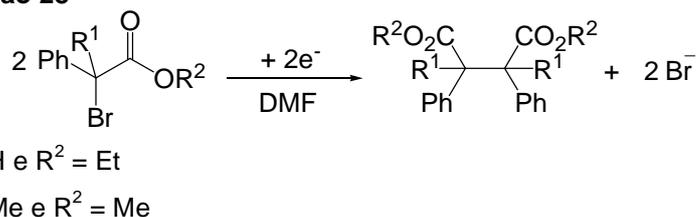
⁷⁸ Barba, F., Velasco, M. D., Guirado, A., Barba, I. *Electrochim. Acta.* **1985**, 30, 1119;

Equação 27



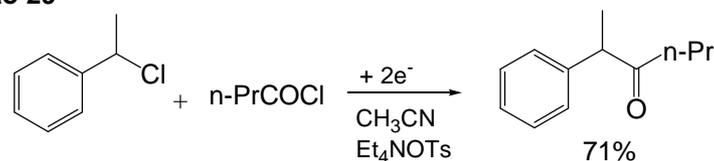
De maneira semelhante, a utilização do 2-bromo-2-fenilacetato de etila e 2-bromo-2-fenilpropionato de metila⁷⁹ em cátodo de carbono vítreo também conduziu aos produtos de acoplamento (Equação 28).

Equação 28



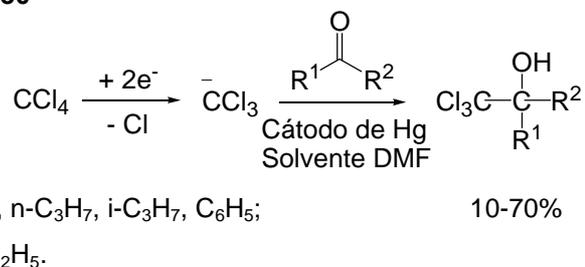
A preparação de alquilbenzilcetonas⁸⁰ pode ser realizada a partir do acoplamento redutivo de cloretos de acila e de benzila em solução de *p*-toluenossulfonato de tetraetilamônio, acetonitrila anidra, eletrodo de bastão de carbono e potencial de redução entre -2,1 V e -2,4 V. Neste exemplo, o produto de acoplamento foi obtido em um rendimento de 71% (Equação 29).

Equação 29



O ânion triclorometila pode ser gerado no cátodo e adicionado a compostos carbonílicos como aldeídos e cetonas para levar aos carbinóis⁸¹ correspondentes (Equação 30).

Equação 30



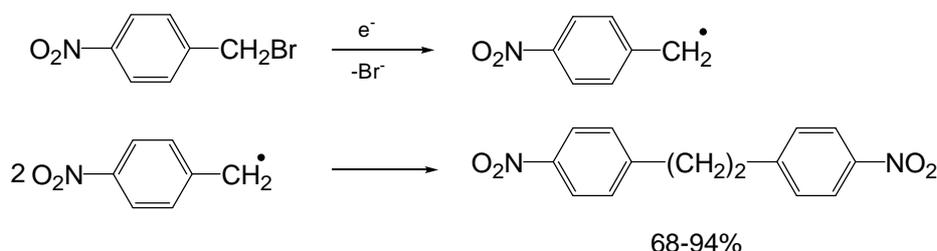
⁷⁹ De Luca, C., Inesi, A., Rampazzo, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1982**, 2, 1403;

⁸⁰ Shono, T., Nishiguchi, I., Ohmizu, H. *Chem. Lett.*, **1977**, 1021;

⁸¹ Karrenbrock, F., Schäfer, H. *J. Tetrahedron Lett.* **1978**, 17, 1521;

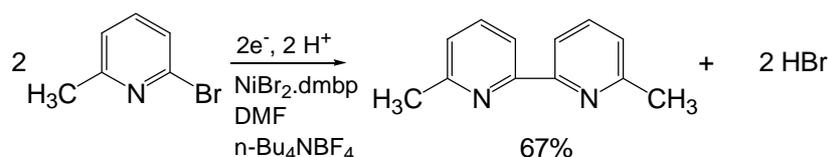
O brometo de 4-nitrobenzila sofreu redução eletroquímica em solução de *N,N*-dimetilformamida, usando cátodo de platina, para formar o produto final 1,2-bis-(4-nitrofenil)etano na presença ou na ausência de eletrólito de suporte. Excelentes rendimentos do dímero foram obtidos nesta eletrólise⁸² (Equação 31).

Equação 31



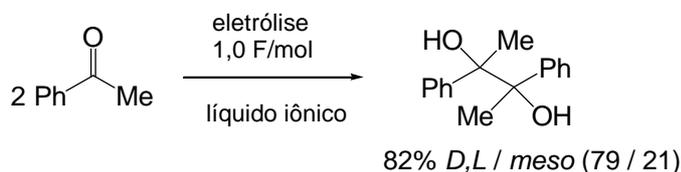
A dimerização da 6-bromopicolina através de uma reação eletrocatalítica na presença de brometo de níquel dimetilbipiridina ($\text{NiBr}_2 \cdot \text{dmbp}$) levou a formação do produto a 6,6'-dimetil-2,2'-bipiridina com bons resultados⁸³ (Equação 32).

Equação 32



Pinacóis podem ser obtidos numa reação de dimerização eletrorredutiva a partir da acetofenona⁸⁴ em líquidos iônicos e os resultados obtidos levaram os pesquisadores a concluir que os líquidos iônicos exercem forte influência sobre a estereosseletividade, devido a maior proporção do isômero *D,L* em relação ao *meso*, e sobre a cinética de reação que é mais rápida quando comparada com outros solventes (Equação 33).

Equação 33



⁸² He, P., Watts, P., Marken, F., Haswell, S. J. *Electrochem. Commun.* **2005**, 7, 918;

⁸³ Cassol, T. M., Demnitz, F. W. J., Navarro, M., Neves, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8203;

⁸⁴ Lagrost, C., Hapiot, P., Vaultier, M. *Green Chem.* **2005**, 7, 468;

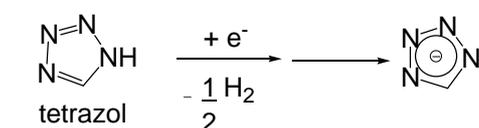
4.3.3 Síntese anódica e catódica (emparelhada)

Freqüentemente, a eletrólise de substâncias ocorre em apenas um dos eletrodos. Entretanto, existe uma grande quantidade de trabalhos⁸⁵ em que os produtos de interesse são aqueles originados simultaneamente pelos dois métodos: oxidação anódica e redução catódica.

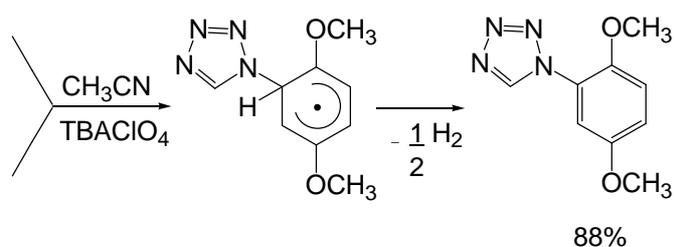
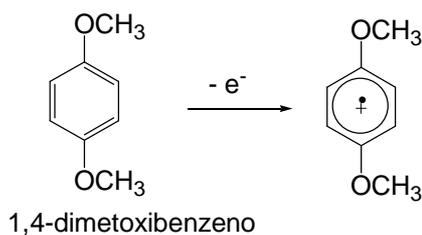
A preparação de derivados aromáticos do tetrazol através da eletrossíntese emparelhada pode ser mencionada: os pesquisadores oxidaram 1,4-dimetoxibenzeno que se transformou num cátion radical e sofreu substituição nucleofílica por um ânion tetrazol gerado no cátodo⁸⁶ (Esquema 8).

Esquema 8

Cátodo:



Ânodo:



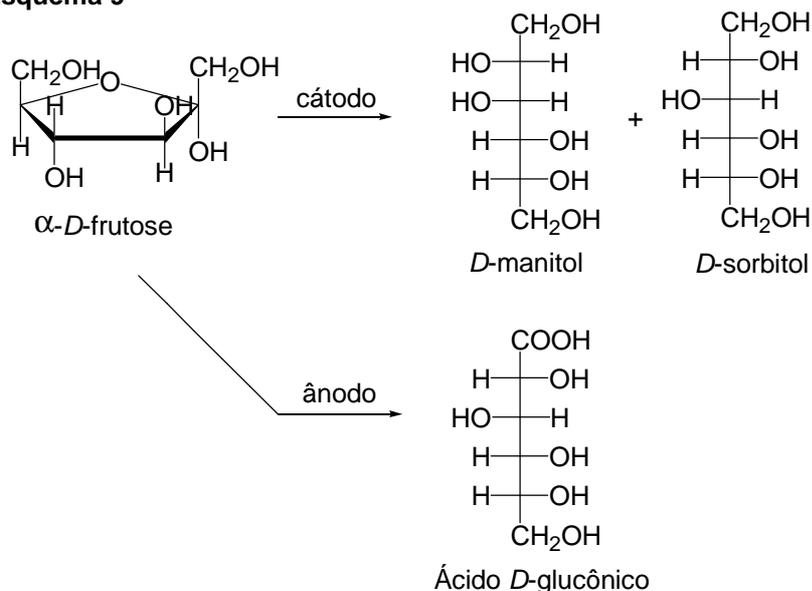
Outro trabalho utilizando síntese emparelhada foi descrito em 2000 por Owobi-Andely *et al.*⁸⁷ onde o reagente inicial, a frutose sofreu oxidação para produzir ácido glucônico, sendo ao mesmo tempo, reduzida a manitol e sorbitol (Esquema 9).

⁸⁵ Paddon, C. A., Atobe, M., Fuchigami, T., He, P., Watts, P., Haswell, S. J., Pritchard, G. J., Bull, S. D., Marken, F. J. *Appl. Electrochem.* **2006**, 36, 617;

⁸⁶ Hu, K., Niyazymbetov, M. E., Evans, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7027;

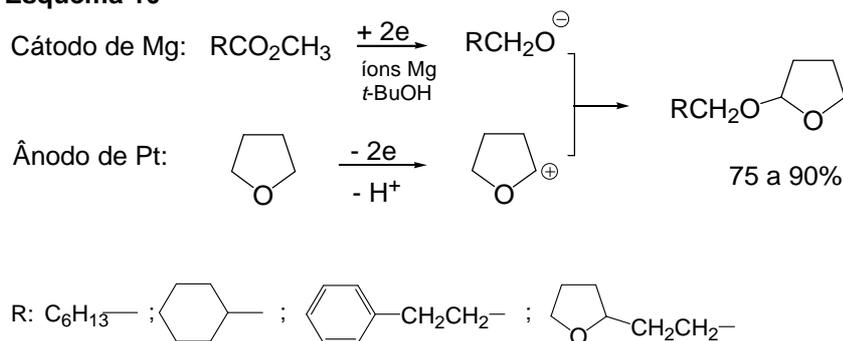
⁸⁷ Owobi-Andely, Y., Fiatty, K., Laurent, P., Bardot, C. *Catalysis Today* **2000**, 56, 173;

Esquema 9



Um trabalho sobre eletrossíntese emparelhada, desenvolvido por Kashimura *et al.*⁸⁸ (do Japão em 2002) mostrou que a redução catódica de ésteres alifáticos e oxidação anódica do solvente THF levou a formação dos derivados 2-alcóxi-tetrahydrofurano. A obtenção do produto desejado pode ser explicada pela reação entre o íon alcóxido formado pela eletroredução no cátodo de magnésio e o cátion THF produzido pela oxidação no ânodo de platina. Também foi estudado o efeito da clorofila como complexo do sistema magnésio-porfirina, onde os íons magnésio provenientes da porfirina atuaram melhor na redução do éster que outros complexos estudados (Esquema 10).

Esquema 10

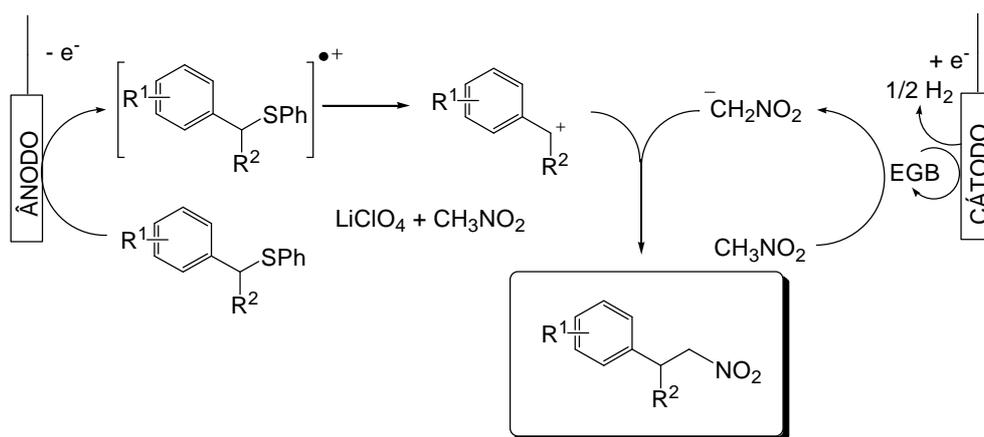


Um eficiente método desenvolvido para nitroalquilação de sulfetos benzílicos foi conduzido num sistema de eletrólise emparelhada, onde o carbono eletrofílico e

⁸⁸ Kashimura, S., Yamashita, H., Murai, Y., Kera, Y., Yamashita, N., Murase, H., Ishifune, M. *Electrochim. Acta.* **2002**, 48, 7;

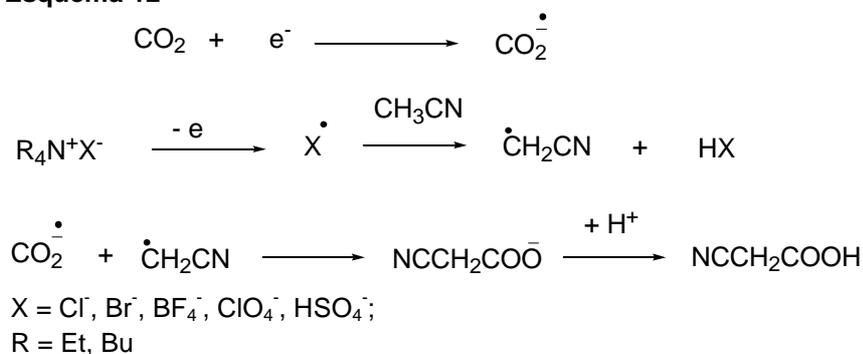
nucleofílico são gerados respectivamente no ânodo e no cátodo simultaneamente para formação de ligação carbono-carbono entre os intermediários produzindo os produtos desejados. O cátion benzila foi formado por clivagem oxidativa da ligação carbono-enxofre na presença de perclorato de lítio, que atuou como um ácido de Lewis ajudando na quebra desta ligação. O ânion obtido diretamente no cátodo ou por bases eletrogeradas (EGB) atacou o cátion benzila para formar o produto final⁸⁹ (Esquema 11).

Esquema 11



A preparação de um ácido carboxílico a partir da redução de CO_2 e oxidação de sais de tetralquilamônio em meio de acetonitrila foram também descritas. A espécie radicalar $\cdot\text{CH}_2\text{CN}$ é gerada no ânodo, formada pela oxidação de ânions do eletrólito e posterior reação com moléculas do solvente (acetonitrila). O radical formado no ânodo reage com espécies reduzidas de CO_2 levando ao produto final, o ácido cianoacético⁹⁰ (Esquema 12).

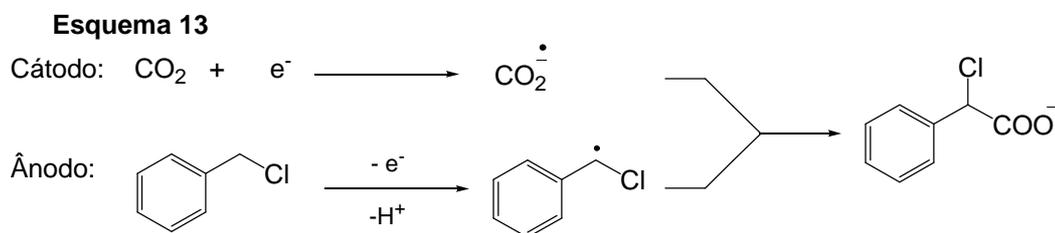
Esquema 12



⁸⁹ Kim, S., Uchiyama, R., Kitano, Y., Tada, M., Chiba, K. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 507, 152;

⁹⁰ Batanero, B., Barba, F., Sanchez-Sanchez, C. M., Aldaz, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2423;

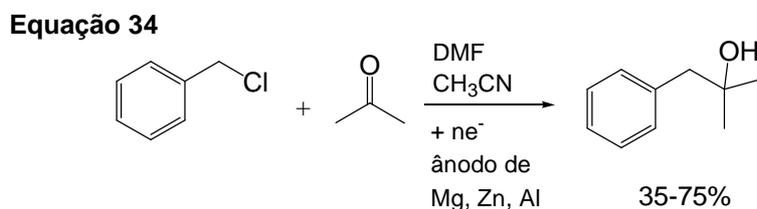
Recentemente foi investigado outro exemplo semelhante, onde um ácido carboxílico foi obtido como produto principal e em rendimento de 36% a partir da oxidação de cloreto de benzila em ânodo de platina e da redução do dióxido de carbono simultaneamente⁹¹ (Esquema 13).



4.3.4 Síntese com ânodo de sacrifício

Neste tópico, serão apresentadas algumas pesquisas envolvendo o uso de ânodo de sacrifício em reações orgânicas.

A redução de haletos benzílicos ou alílicos na presença de aldeídos e cetonas levou a formação dos alcoóis correspondentes com rendimentos variando entre 35 e 75%. Os experimentos foram realizados a uma temperatura variando de 0 a 30 °C em eletrólito de suporte Bu_4NBF_4 , ânodo de sacrifício de Mg, Zn ou Al e corrente constante⁹² (Equação 34).



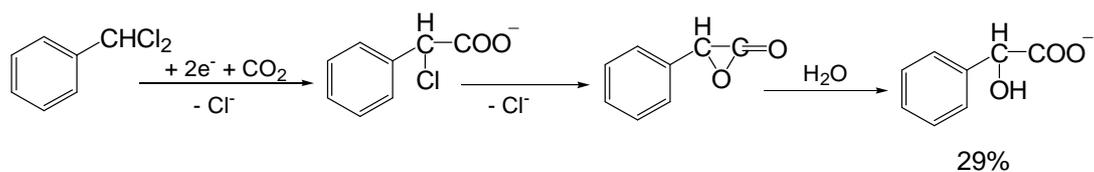
Outro trabalho envolvendo ânodo de sacrifício de alumínio e também de zinco sobre carboxilação induzida no cátodo pode ser encontrado na literatura⁹³ (Equação 35).

⁹¹ Otero, D. M., Batanero, B., Barba, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2171;

⁹² Sibille, S., D'Incan, E., Lepout, L., Perichon, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3129;

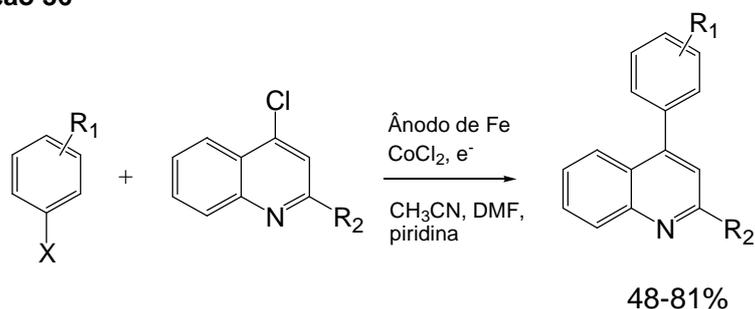
⁹³ Silvestri, G., Gambino, S., Filardo, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4307;

Equação 35



Le Gall *et al.* trabalharam no acoplamento de haletos de fenila com derivados de 4-cloroquinolina através da eletrólise com ânodo de sacrifício de ferro catalisada por cobalto, para obter vários derivados da 4-fenilquinolina com resultados satisfatórios⁹⁴ (Equação 36).

Equação 36



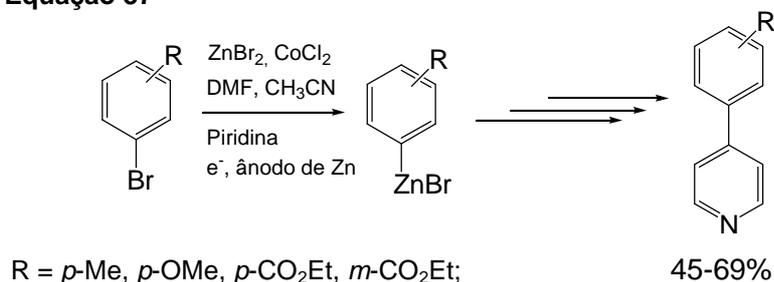
X = Br, I;

R₁ = *p*-Me, *p*-OMe, *p*-CO₂Et, *m*-CO₂Et;

R₂ = H, Me, Ph

Em outra pesquisa do mesmo grupo, um intermediário organozinco foi gerado eletroquimicamente usando eletrodo de sacrifício de zinco; esta espécie organometálica sofreu outras reações químicas até chegar ao produto final 4-fenilpiridina⁹⁵ (Equação 37).

Equação 37



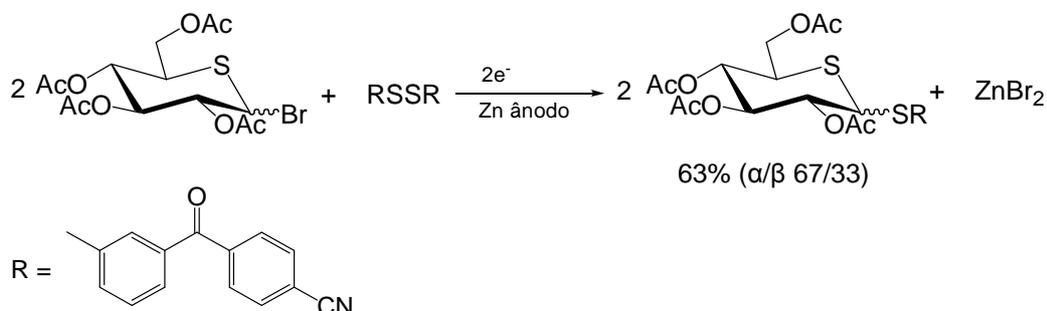
R = *p*-Me, *p*-OMe, *p*-CO₂Et, *m*-CO₂Et;

⁹⁴ Le Gall, E., Gosmini, C., Nédélec, J-Y., Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 267;

⁹⁵ Le Gall, E., Gosmini, C., Nédélec, J-Y., Périchon, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1923;

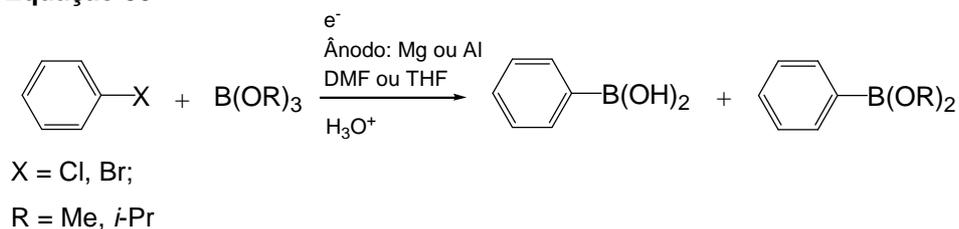
O estudo sobre redução de dissulfetos na presença de um carboidrato bromado usando ânodo de sacrifício de zinco mostrou resultados interessantes como a alta seletividade do anômero alfa do produto final⁹⁶ (Equação 38).

Equação 38



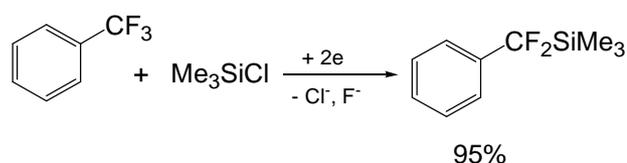
Laza e Duñach⁹⁷ descreveram um acoplamento eletroquímico entre haletos aromáticos e trialquilboratos para formar ácidos e ésteres arilborônicos usando ânodo de sacrifício de alumínio ou de magnésio onde rendimentos de até 89% foram atingidos (Equação 39).

Equação 39



Uma técnica de silição redutiva com compostos trifluorometil aromáticos utilizando ânodo de sacrifício de alumínio em meio de TMSiCl e mistura de THF/co-solvente formou o trimetilsilildifluorometilbenzeno⁹⁸ em bom rendimento (Equação 40).

Equação 40



⁹⁶ Brevet, D., Mugnier, Y., Samreth, S., Dellis, P. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1543;

⁹⁷ Laza, C., Duñach, E. *C. R. Chimie*, **2003**, 6, 185;

⁹⁸ Clavel, P., Lessene, G., Biran, C., Bordeau, M., Roques, N., Trévin, S., de Montauzon, D. *J. Fluor. Chem.* **2001**, 107, 301;

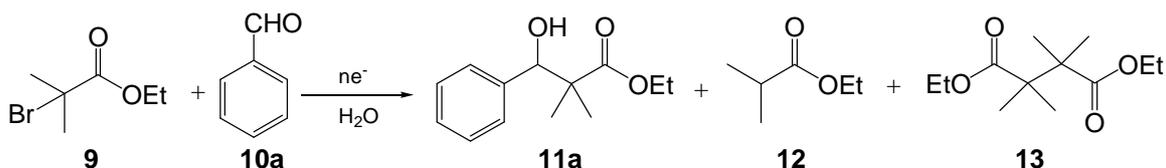
4.3.5 Reação eletroquímica de Reformatsky

Todos os exemplos de eletrossíntese orgânica mencionados até agora trabalharam em solução homogênea diluída ou em suspensão acarretando assim problemas importantes de transporte de substratos e cargas que exigem o uso de altas concentrações de eletrólitos de suporte, na maioria das vezes sais quaternários de amônio, e agitação eficiente. A solução do problema poderia ser a deposição do substrato diretamente no eletrodo e utilização de um solvente aquoso incapaz de solubilizar o substrato orgânico, garantindo a liberação ou retirada dos elétrons das moléculas-alvo e minimizando problemas de transporte de massa, reações secundárias e carga desnecessária. Estas medidas, porém, isolariam eletricamente os eletrodos convencionais de superfície bidimensional (metais e grafita) do eletrólito, impedindo assim qualquer corrente e, com isso, qualquer reação.

Uma saída deste dilema foi proposta pelo uso de um eletrodo de grafita tridimensional com elevada superfície ativa, impregnado com os substratos, sem interromper a corrente necessária à reação.

O primeiro trabalho sobre um sistema deste tipo descreveu a reação eletroquímica de Reformatsky em meio aquoso e na ausência de um metal, publicada por Areias *et al*⁹⁹ em 2003. Os reagentes, 2-bromoisobutirato de etila (**9**) e benzaldeído (**10a**), depositados no cátodo de fibra de carbono, sofreram eletrólise numa cela dividida a um potencial controlado e com ânodo de platina e eletrodo de referência de Ag/AgCl levando ao produto de acoplamento típico da reação de Reformatsky sem participação de nenhum metal. Os melhores resultados foram atingidos quando o potencial aplicado foi de -1,2 V usando como eletrólito de suporte solução aquosa de KBr. O produto de acoplamento, 2,2-dimetil-3-hidroxi-3-fenil-propionato de etila (**11a**), foi obtido com rendimentos de até 46%. Como subprodutos foram detectados o isobutirato de etila (**12**) e o dímero 2,2,3,3-tetrametilsuccinato de etila (**13**) (Equação 41).

Equação 41



⁹⁹ Areias, M. C. C., Bieber, L. W., Navarro, M., Diniz, F. B. J. *Electroanal. Chem.* **2003**, 558, 125;

4.3.6 Reação eletroquímica de Reformatsky e a cela de cavidade

Em 2008 foi publicado um aperfeiçoamento da mesma reação empregando uma nova cela que possui uma cavidade na qual o eletrodo de trabalho, o cátodo de grafita em pó é impregnado com os reagentes¹⁰⁰. Este eletrodo possui área superficial muito grande comparada a uma cela eletroquímica convencional possibilitando uma camada quase monomolecular dos reagentes no material do eletrodo.

Todos os experimentos de eletrólises e voltametrias dos reagentes foram realizados numa cela eletroquímica constituída de duas partes: uma cela eletroquímica de vidro convencional com três entradas (figura 5A) e a outra parte acoplada confeccionada em teflon onde se encontram o bastão de grafite e uma cavidade interna preenchida com pó de grafita e os reagentes adsorvidos (eletrodo de trabalho) (figura 5B).

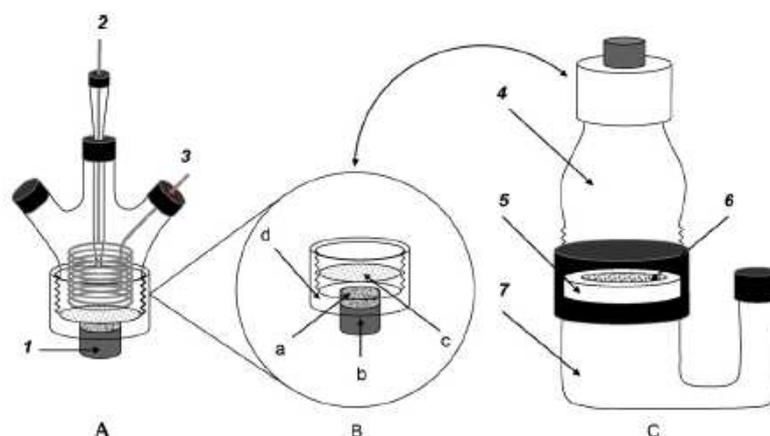


Figura 5: (A) Cela eletroquímica: eletrodo de trabalho (1), eletrodo de referência Ag/AgCl (2) e contra-eletrodo de Pt (3); (B) Detalhes do eletrodo de trabalho: cavidade onde o grafite em pó está compactado junto com os reagentes (a), bastão de grafite (b), disco de papel de filtro (c) e material de Teflon (d); (C) Sistema de extração: recipiente de extração (4), junta (5), disco de vidro poroso (6) e compartimento para recolher o filtrado (7).

Na cela de vidro superior foi colocado o eletrólito de suporte aquoso e introduzido o eletrodo de referência de prata/cloreto de prata (2) (Ag/AgCl vs solução saturada de KCl) e o contra-eletrodo (ânodo) (3) de material inerte (fio de platina ou um bastão de grafita) (figura 5A). O cátodo construído pela junção de um bastão de grafita (1) ao dispositivo de teflon permitiu a formação da cavidade interna onde a grafita em pó era compactada com um peso de 3 Kg por 10 minutos (figura 5B). Após

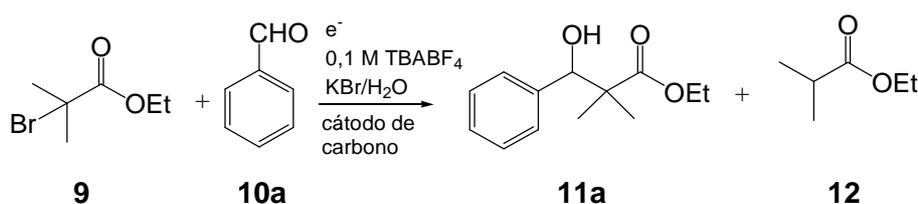
¹⁰⁰ Areias, M. C. C., Navarro, M., Bieber, L. W., Diniz, F. B., Leonel, E., Cachet-Vivier, C., Nedelec, J-Y. *Electrochim. Acta* **2008**, 53, 6477;

os experimentos de eletrólise foi utilizado o dispositivo (figura 5C) para extração dos produtos da grafita. Este conceito de cela de cavidade proporcionou a formação de um sistema trifásico heterogêneo composto de eletrólito aquoso, fase orgânica líquida dos reagentes e cátodo sólido de pó de grafita.

A mistura do 2-bromoisobutirato de etila com os aldeídos aromáticos e uma pequena quantidade de metanol e TBABF₄ foi adicionada na cavidade catódica, na qual a grafita foi compactada. A cavidade catódica foi conectada a uma cela de vidro e preenchida com eletrólito de suporte de KBr/H₂O. As eletrólises foram realizadas em potencial controlado de -0,98V e os rendimentos do produto de acoplamento **11a** foram obtidos com rendimentos entre 62 e 86%. O único subproduto observado foi o isobutirato de etila (**12**). Entre os parâmetros avaliados naquele trabalho estava a influência dos grupos substituintes e os melhores resultados foram obtidos para os experimentos com benzaldeído e *o*-fluorbenzaldeído. Foi investigada também a influência da natureza dos bromoésteres: entre bromoacetato de etila, 2-bromopropionato de etila e 2-bromoisobutirato de etila, este último apresentou melhor desempenho e o primeiro não acoplou.

Depois foi avaliada a proporção dos reagentes 2-bromoisobutirato de etila e benzaldeído, sendo a melhor proporção de 0,4 mmol para 0,2 mmol, respectivamente. Entre os materiais do cátodo, a grafita em pó de estrutura cristalina tipo Timrex KS 44 (Timcal Group) com a menor área superficial por grama de material se mostrou mais eficiente nas reações de acoplamento (Equação 42).

Equação 42



4.3.7 Reação eletroquímica de haletos alílicos e benzílicos

As reações de alilação de aldeídos e cetonas são importantes em síntese orgânica, porque promovem a inserção simultânea de um grupo hidroxila e a formação de uma ligação C=C em uma molécula, assim como as reações de Reformatsky. As

alilações podem ser realizadas por reações do tipo Barbier em meio aquoso^{101,102} envolvendo haleto de alila, um composto carbonílico e um metal.

Metodologias eletroquímicas também são amplamente empregadas no estudo de reações de alilação, bem como o acoplamento de haletos de benzila com aldeídos.

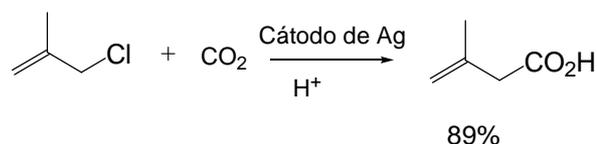
Huang e Ren¹⁰³ desenvolveram uma metodologia eletroquímica de alilação para preparação de alcoóis homoalílicos, com rendimentos elevados, a partir de brometos alílicos e aldeídos em meio parcialmente aquoso catalisado por zinco metálico utilizando ânodo de platina, cátodo de zinco, corrente constante e em cela dividida por membrana trocadora de cátions. Os autores deste trabalho investigaram a influência da composição do eletrólito de suporte, tipo de metal (cátodo) e estrutura do eletrófilo (Equação 43).

Equação 43



Reações de carboxilação eletrocatalítica de haletos alifáticos e alílicos¹⁰⁴ em cátodo de prata têm sido publicadas como método importante na formação de ácidos carboxílicos. Neste trabalho, além da prata outros materiais do cátodo foram testados como Cu, Ni e Ti, mas com desempenho inferior. O uso de acetonitrila na composição do eletrólito de suporte, bem como o uso de líquidos iônicos torna a metodologia mais complicada visto que numa reação eletroquímica o líquido iônico não pode ser reutilizado sem purificação prévia (Equação 44).

Equação 44



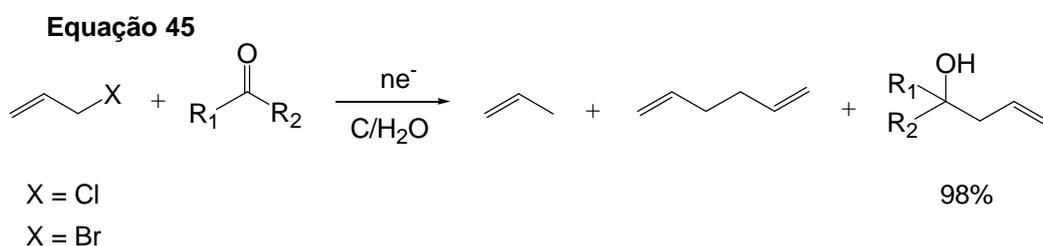
¹⁰¹ Killinger, T. A., Boughton, N. A., Runge, T. A., Wolinsky, J. J. *Organomet. Chem.* **1977**, 124, 131.

¹⁰² Nokami, J., Otera, J., Sudo, T., Okawara, R. *Organometallics* **1983**, 2, 191.

¹⁰³ Huang, J-M., Ren, H-R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2286.

¹⁰⁴ Niu, D-F., Xiao, L-P., Zhang, A-J., Zhang, G-R., Tan, Q-Y., Lu, J-X. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10517

Em um trabalho recente do nosso grupo sobre alilação de compostos carbonílicos¹⁰⁵ em uma cela de cavidade com cátodo de grafita em pó foram utilizados dois métodos: no método A, o material catódico (grafita em pó) foi compactado com uma quantidade catalítica de prata (2% da massa utilizada de grafita) e o no método B foi usado tetrafluorborato de tetrabutilamônio (3% em massa utilizada de grafita) substituindo a prata. Foi constatado que o método B levou aos melhores resultados em todos potenciais estudados. Também foi observado que o cloreto de alila é mais eficiente que o brometo e entre os compostos carbonílicos apresentaram maior reatividade os aldeídos aromáticos substituídos pelo átomo de flúor. O eletrófilo menos reativo foi a acetofenona (Equação 45).



Um estudo sobre redução eletroquímica de haletos de benzila¹⁰⁶, em eletrodo de prata, demonstrou seu efeito de deslocar o potencial de redução para valores menos negativos quando comparado ao eletrodo de carbono vítreo. Também foi constatado que o processo eletrocatalítico da prata depende de alguns fatores como a estrutura do substrato, tipo do halogênio, morfologia da superfície do eletrodo, adsorção dos reagentes e produtos e influência do solvente.

Outro trabalho desenvolvido por nosso grupo sobre reações eletroquímicas de homoacoplamento e heteroacoplamento envolvendo haletos de benzila e benzaldeído¹⁰⁷, utilizando cela eletroquímica de cavidade, também revelou as propriedades catalíticas da prata metálica quando misturada à grafita em pó.

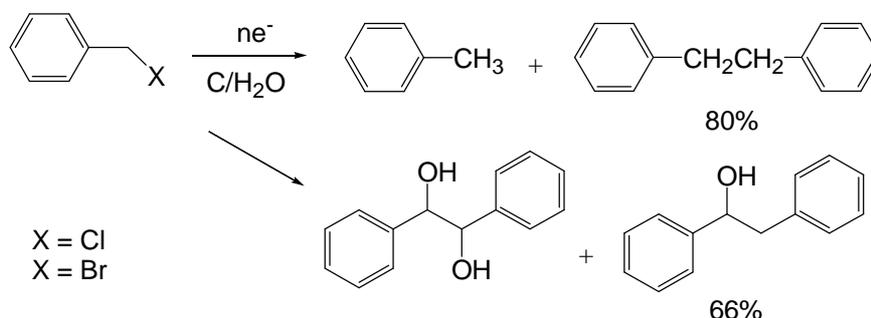
O sistema heterogêneo, formado por reagentes puros, grafita em pó, prata e o eletrólito de suporte aquoso facilitam o isolamento dos produtos porque os reagentes (sem adição de solventes) não são solúveis em água e ficam impregnados na cavidade. Desta maneira, problema como transporte de massa em solução homogênea e reações com eletrólito de suporte são eliminados. Este trabalho também permitiu direcionar a reação alternativamente a dimerização redutiva de PhCH₂X ou a

¹⁰⁵ Souza, R. F. M., Areias, M. C. C., Bieber, L. W., Navarro, M. *Green Chem.* **2011**, 13, 1118;

¹⁰⁶ Isse, A. A., Bersi, G., Falciola, L., Rossi, M., Mussini, P. R., Gennaro, A. *J. Appl. Electrochem.* **2009**, 39, 2217;

¹⁰⁷ Souza, R. F. M., Souza, C. A., Areias, M. C. C., Cachet-Vivier, C., Laurant, M., Barhdadi, R., Léonel, E., Navarro, M., Bieber, L. W. *Electrochim. Acta* **2010**, 56, 575;

sua adição ao benzaldeído e levou a uma proposta sobre os possíveis mecanismos que governam a formação dos produtos majoritários (Equação 46).

Equação 46

A eletrossíntese em meio aquoso se insere atualmente em nosso laboratório como uma das linhas de pesquisa que possuem o foco principal no desenvolvimento de metodologias de síntese que sejam menos poluentes. Por exemplo, a substituição de solventes orgânicos pela água pode contribuir para evitar a poluição ambiental. Métodos eletroquímicos na obtenção de substâncias orgânicas podem evitar o uso de reagentes químicos de oxidação e redução, pois o elétron é considerado um reagente barato que não gera resíduo.

Portanto, ao seguir essa linha de pesquisa, além de contribuir para minimizar um problema ambiental pode-se verificar se outras reações, que funcionam bem quimicamente, também apresentam o mesmo comportamento quando realizadas eletroquimicamente. Além disso, através da comparação de síntese e eletrossíntese, mecanismos e intermediários podem ser mais bem compreendidos.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo estudar a reatividade de α -halo-ésteres e α -halo-cetonas empregando a metodologia eletrossintética em cátodo de pó de grafita e meio aquoso.

5.2 Objetivos específicos

Ampliar a reação eletroquímica de Reformatsky para outros haloésteres, halocetonas e compostos carbonílicos;

Otimizar as condições experimentais para as eletrólises, tais como potencial, corrente, concentração dos reagentes, tipo de eletrólito, catalisadores e outros.

Propor mecanismos de reação que expliquem os resultados obtidos.

6. ELETROQUÍMICA DE HALOÉSTERES

A motivação para desenvolver este trabalho sobre o acoplamento eletroquímico de ésteres halogenados e aldeídos se deve aos resultados insatisfatórios envolvendo haloésteres primários e secundários encontrado no trabalho inicial. Areias e colaboradores¹⁰⁰ verificaram que a reação eletroquímica de Reformatsky de 2-bromopropionato de etila com benzaldeído em uma cela de cavidade de cátodo de pó de grafita teve um rendimento de aproximadamente 50% e que 2-bromoacetato de etila não acoplou com benzaldeído, enquanto que o haleto terciário 2-bromoisobutirato de etila reagiu eletroquimicamente com benzaldeído fornecendo rendimentos quase quantitativos do produto de acoplamento.

6.1 Reações eletroquímicas de 2-bromopropionato de etila e aldeídos

Inicialmente foram investigadas as reações eletroquímicas com 2-bromopropionato de etila, porque poderia-se detectar mais facilmente o aumento da eficiência do acoplamento e, conseqüentemente, do rendimento do produto desejado. Para isso, foram estudados vários parâmetros experimentais: potencial, catalisador, eletrólito de suporte, tipo da grafita, estequiometria dos reagentes, outros átomos de halogênio (Cl e I) na estrutura do haloéster e outros aldeídos e cetonas com estrutura diferente.

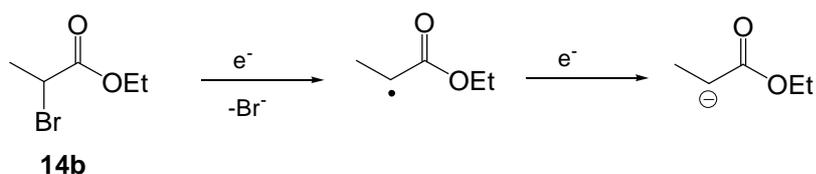
6.1.1 Voltametrias do 2-bromopropionato de etila e benzaldeído.

Foram realizadas voltametrias de varredura linear do 2-bromopropionato de etila e benzaldeído, separadamente e em mistura com o intuito de avaliar suas características eletroquímicas.

a) Redução do 2-bromo-propionato de etila

O voltamograma de 0,2 mmol 2-bromopropionato de etila (**14b**), registrado na própria cela de cavidade, mostrou uma onda de redução com potencial máximo em -0,96 V e corrente de pico de -9,9 mA (figura 6). Este valor é 50 mV mais catódico do que aquele obtido por Areias *et al.*¹⁰⁰ em 2008 (-0,91 V) em condições experimentais semelhantes. A carga experimental obtida a partir da integração da área do pico foi de 31,1 C, próxima da esperada para a transferência de dois elétrons (carga teórica 38,6 C), de acordo com a equação 47:

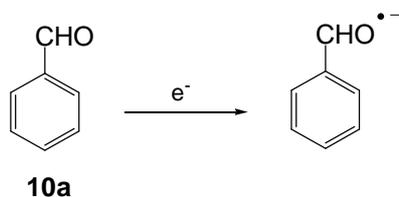
Equação 47



b) Redução do benzaldeído

O voltamograma de 0,2 mmol do benzaldeído (**10a**) (figura 6) apresentou uma onda de redução com máximo em -1,31 V e corrente de pico de -7,8 mA, concordando com o valor obtido por Areias *et al.*,¹⁰⁰ em 2008. A carga experimental obtida foi de 21 C compatível com a transferência de 1 elétron (carga teórica 19,3 C), de acordo com a equação 48:

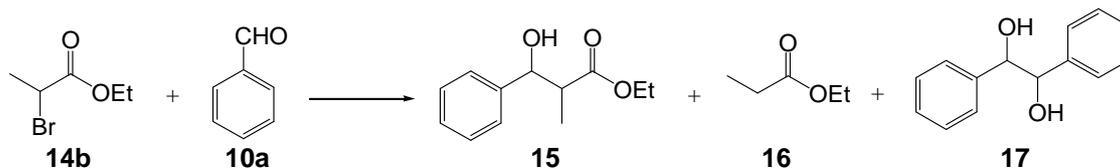
Equação 48



c) Redução da mistura 2-bromo-propionato de etila e benzaldeído

O voltamograma da mistura de 0,2 mmol de 2-bromopropionato de etila (**14b**) e 0,2 mmol do benzaldeído (**10a**) (figura 6) revelou duas ondas de redução, com máximos em -0,90 V e -1,32 V apresentando correntes de pico -6,1 mA e -6,8 mA, respectivamente. A primeira onda ($E_p = -0,90$ V) foi atribuída a redução de 2-bromopropionato de etila (**14b**) em boa concordância com os dados obtidos para o composto puro. A segunda onda ($E_p = -1,32$ V) foi atribuída a redução do benzaldeído (**10a**). Observou-se também uma diminuição na corrente de ambos os picos sobretudo do 2-bromopropionato de etila (**14b**) (quase 40 %) (Equação 49).

Equação 49



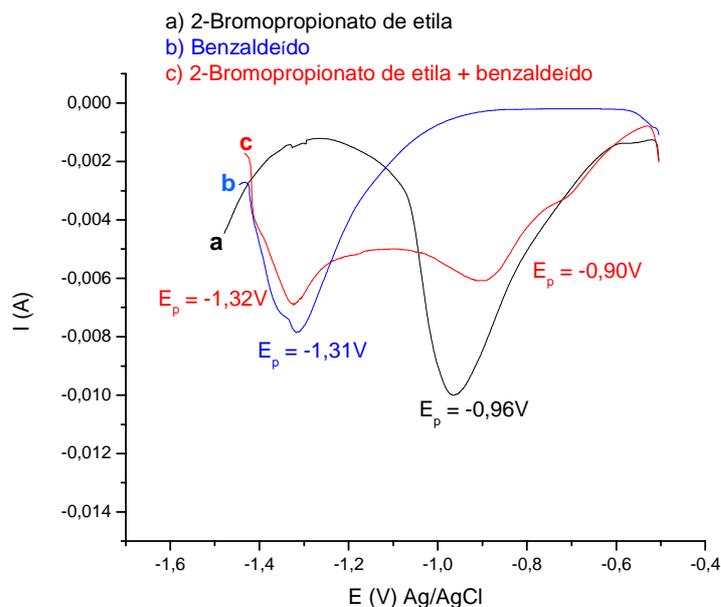


Figura 6: Voltamograma obtido com velocidade de varredura de 0,1 mV/s: a) 0,2 mmol de 2-bromopropionato de etila; b) 0,2 mmol de benzaldeído; c) mistura de 0,2 mmol 2-bromopropionato de etila e 0,2 mmol de benzaldeído todos adsorvidos em 150 mg de grafita.

d) Voltametrias 2-bromopropionato de etila e benzaldeído na presença de prata

A voltametria do 2-bromopropionato de etila na presença de benzaldeído foi repetida usando como material catódico 150 mg de grafita contendo 3,4% de prata metálica e apresentou duas ondas de redução em -0,57 V e -1,27 V com correntes de pico de -8,2 mA e -9,2 mA, respectivamente (figura 7). O efeito da prata foi de deslocar o potencial do 2-bromopropionato de etila de -0,90 V para -0,57 V. Efeito semelhante já foi relatado em trabalhos sobre dimerização eletroreduziva de haletos de benzila^{108,109,110} e desalogenação de haletos de alquila¹¹¹ em eletrodo de prata. Foi observado também que a prata aumenta a corrente de pico tanto do bromoéster quanto do benzaldeído, indicando que o processo de transferência de elétrons na redução eletroquímica foi facilitado. Efeitos semelhantes já haviam sido observados na mesma cela de cavidade com haletos benzílicos¹⁰⁷ e alílicos¹⁰⁵.

¹⁰⁸ Isse, A. A., Ferlin, Gennaro, A. *J. Electroanal. Chem.* **2005**, *581*, 38;

¹⁰⁹ Isse, A. A., De Giusti, A., Gennaro, A. Falciola, L., Mussini, P. R. *Electrochim. Acta* **2006**, *51*, 4956;

¹¹⁰ Isse, A. A., De Giusti, A., Gennaro, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7735;

¹¹¹ Durante, C., Isse, A. A., Sandonà, G., Gennaro, A. *Appl. Cat. B: Environ.* **2009**, *88*, 479;

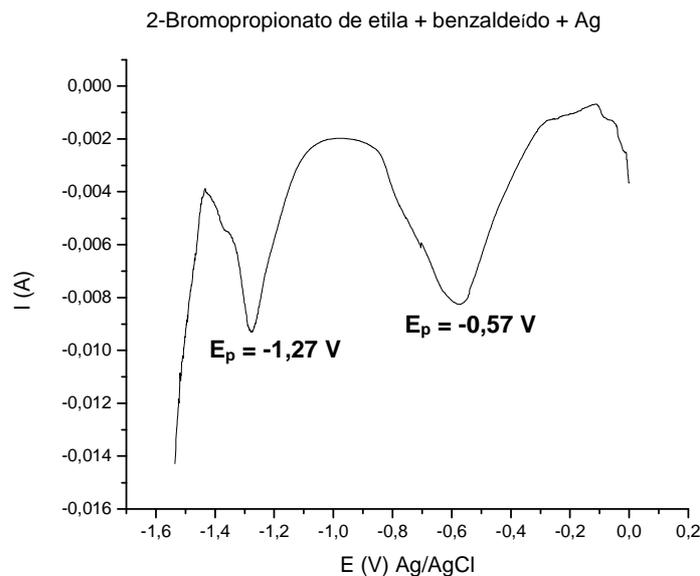


Figura 7: Voltamograma da mistura de 0,2 mmol de 2-bromopropionato de etila e 0,2 mmol de benzaldeído em presença de prata (3,4%).

6.1.2 Influência do potencial na eletrólise sem e com catalisadores

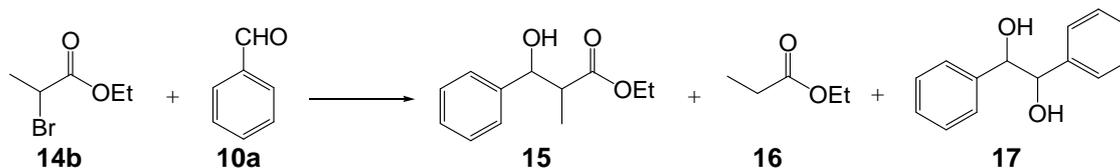
Após análise dos voltamogramas da mistura dos reagentes na presença e ausência de prata decidiu-se iniciar as eletrólises em potencial controlado numa faixa de potenciais entre -0,60 V e -1,40 V. Nesta fase da pesquisa, todas as proporções dos diferentes produtos foram calculadas relativas ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB) usado na extração, sem nenhuma correção devida a estequiometria e resposta no cromatógrafo gasoso. Nos experimentos de melhores resultados, os rendimentos foram determinados por integração dos sinais de RMN de ^1H ou, alternativamente, por CG corrigido pelo número de carbonos; em ambos os casos o padrão quantitativo também foi TMB (0,05 mmol), adicionado ao solvente de extração. Os resultados das eletrólises no potencial menos negativo -0,60 V revelaram que pouco produto de acoplamento **15** se forma tanto no experimento com prata como na ausência de prata. Mas com prata duplica o rendimento de **15** e **16**, triplica a carga e há consumo completo de **14b**, confirmando assim os efeitos observados na voltametria (experimentos 10.1 e 10.2, tabela 10).

Sem Ag, em -0,80 V, foi observado um aumento considerável do produto de acoplamento **15** correspondendo a um rendimento, determinado por RMN ^1H , de 38,1% (experimento 10.3); (paralelamente a quantidade de aldeído **10a** não consumido diminuiu). No entanto, a presença de prata neste potencial (experimento 10.4) diminuiu levemente o rendimento de **15** quando comparado com experimento 10.2, correspondendo só a um quarto do observado no experimento 10.3.

A partir de -1,0 V e -1,20 V, o rendimento de **15** diminuiu levemente nos experimentos sem prata (10.5 e 10.7) para sofrer uma queda mais acentuada a -1,30 V e -1,40 V (experimentos 10.12 e 10.14). Nestes dois últimos potenciais também deixou de se manifestar a influência da prata (experimentos 10.13 e 10.15) e o pinacol (**17**) foi obtido como produto principal em todos os experimentos, catalisados ou não. É necessário explicar que a detecção deste último produto por CG foi difícil devido à baixa sensibilidade da coluna cromatográfica, de maneira que a presença de **17** só pôde ser quantificada por RMN de ^1H . Ao aumento relativo de **17** corresponde uma diminuição drástica do aldeído **10a**, não consumido. Como mostraram as voltametrias e agora os tempos de eletrólise, um dos efeitos da prata é um aumento da corrente. Para examinar a relevância deste efeito sobre os rendimentos, foram feitos mais três eletrólises a -1,0 V onde quantidades crescentes de tetrafluorborato de tetrabutílamônio TBABF_4 foram misturadas à grafita (sem prata), na esperança de aumentar a corrente e provocar um efeito semelhante a prata. De fato, o tempo necessário das eletrólises diminuiu para uma carga semelhante (experimentos 10.7 e 10.8) quando comparado com experimento 10.5, mas o rendimento de **15** melhorou ligeiramente, demonstrando que o efeito prejudicial da prata não é devido ao aumento da corrente, mas provavelmente à alteração do potencial de pico de **14b** que não é influenciado em nada pelo TBABF_4 .

Este efeito da prata é favorável à reação de acoplamento ao potencial menos negativo (experimentos 10.1 e 10.2), mas se torna contraprodutivo a partir de -0,80 V até perder importância a -1,30 e -1,40 V.

A experiência com a mistura de 5, 10 e 20 mg de TBABF_4 à grafita em -1,0 V melhorou a condutividade elétrica na cavidade, mas não aumentou significativamente o rendimento do produto principal **15** em relação ao método sem TBABF_4 . Apenas um discreto aumento do produto principal foi percebido na eletrólise com 10 mg do TBABF_4 . Foi observado que a presença de TBABF_4 diminuiu o tempo de eletrólise em cerca de uma a duas horas (tabela 10).

Tabela 10: Influência da presença de prata e TBABF₄ na reação de acoplamento eletroquímico entre o 2-bromopropionato de etila (**14b**) e benzaldeído (**10a**)^a.

Exp.	Condições	Tempo(s)	Catalisador	Proporção ^b				
				14b	10a	15	16	17
10.1	-0.60 V, 19,0 C	19070	–	3,1	3,7	0,24	0,6	–
10.2	-0.60 V, 53,5 C	20230	Ag	–	3,0	0,52	1,2	–
10.3	-0.80 V, 46,3 C	16960	–	–	2,4	1,5	1,1	–
10.4	-0.80 V, 59,5 C	19410	Ag	–	2,1	0,4 (8,5)^c	0,5	–
10.5	-1.00 V, 74,1 C	21610	–	–	1,9	1,4	0,5	–
10.6	-1.00 V, 75,0 C	12040	Ag	–	2,9	0,9	0,9	–
10.7	-1.00 V, 75,6 C	14260	TBABF ₄ 5 mg	–	1,4	1,5	0,5	–
10.8	-1.00 V, 71,2 C	15960	TBABF ₄ 10 mg	–	1,7	1,7	0,35	–
10.9	-1.00 V, 68,6 C	16700	TBABF ₄ 20 mg	–	1,6	1,5	0,42	–
10.10	-1.20 V, 80,1 C	15080	–	–	1,7	(38,8)^c	0,15	–
10.11	-1.20 V, 86,4 C	14260	Ag	–	2,2	1,35	0,15	–
10.12	-1.30 V, 80,3 C	18620	–	–	0,16	0,9	1,15	–
10.13	-1.30 V, 98,4 C	6860	Ag	–	0,12	(28,8)^c	–	0,47
10.14	-1.40 V, 86,1 C	14800	–	–	0,07	(42,8)^c	0,2	(70,0) ^c
10.15	-1.40 V, 97,0 C	7240	Ag	–	0,06	(25,2)^c	–	(78,5) ^c
						1,0		0,12
						0,44		0,35
						0,46		0,22

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **14b** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Composto **15** soma dos diastereoisômeros *syn* e *anti*. ^d Composto **17** soma isômeros *dl* e *meso*. ^e Rendimento determinado por RMN ¹H.

6.1.3 Influência do eletrólito de suporte adicionado ao compartimento anódico

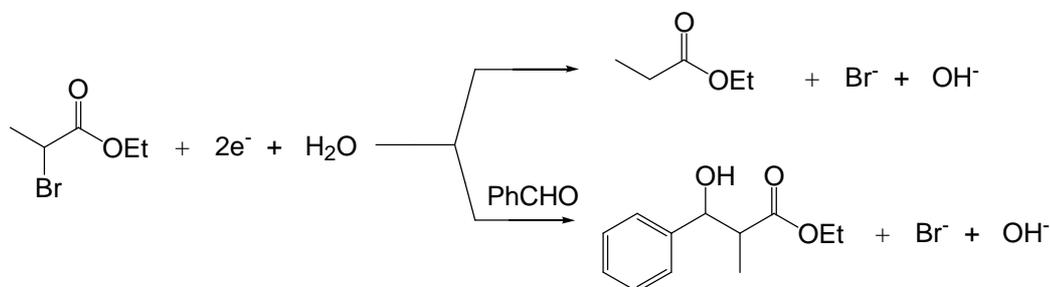
Depois de estudar o melhor potencial para favorecer o produto de acoplamento **15** a partir de **14b** e **10a** com e sem prata, foi estudado a influência da composição do eletrólito e do pH sobre o rendimento do produto de interesse. Pode-se esperar que a proporção das espécies básicas e ácidas geradas no cátodo e no ânodo sejam diferentes para cada reação (esquema 14). No cátodo, em todas as possíveis reações de **14b**, 2 elétrons fornecidos liberam 1 íon OH⁻ e no ânodo 2 elétrons consumidos produzem 2 íons H⁺, resultando numa acidificação crescente a partir do compartimento anódico confirmado pelo pH mais baixo após todas as eletrólises. O excesso de íons H⁺ formados no ambiente anódico poderia penetrar na cavidade catódica contribuindo para redução do haloéster **14b** aumentando o produto de redução **16** e diminuindo a formação de **15**. Então foi investigada se a mistura de aditivos ao eletrólito de KBr contribuiria para melhorar o desempenho da reação

eletroquímica. Nestes experimentos foram escolhidos dois valores de potenciais: -1,00 V, um dos melhores resultados nos experimentos anteriores (11.1), e -1,40 V (11.18) em que o rendimento do produto não foi bom ou então houve formação de subprodutos. Para comparação fizemos alguns testes com solução aquosa dos aditivos puros (sem KBr): K_2CO_3 , KOH, AcONa e Na_2HPO_4 (tabela 11).

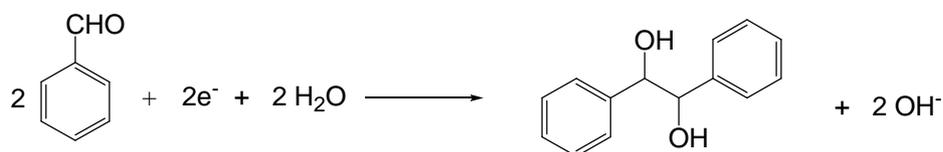
Nos experimentos realizados em -1,00 V foi observado que ácido acético e aditivos fracamente básicos como AcONa, Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 (experimentos 11.2, 11.8, 11.10, 11.12) baixaram o rendimento e os aditivos básicos K_2CO_3 , KOH, K_3PO_4 (experimentos 11.3, 11.5, 11.6, 11.13) produziram resultados semelhantes ao experimento 11.1.

Esquema 14

Cátodo:

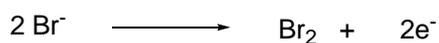


2 e⁻ fornecidos liberam 1 OH⁻

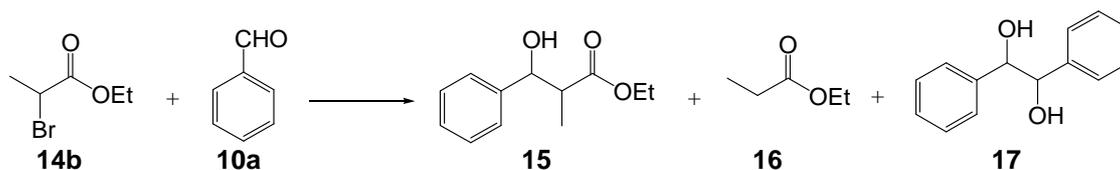


2 e⁻ fornecidos liberam 2 OH⁻

Ânodo:



2 e⁻ abstraídos liberam 2 H⁺

Tabela 11: Influência da mistura de eletrólito na reação de acoplamento eletroquímico entre o 2-bromopropionato de etila e benzaldeído^a.

Exp.	Condições	Eletrólito	Tempo (s)	Proporção ^b			pH		
				10a	15	16	17	Antes	Depois
11.1 ^c	-1.00 V, 74,1 C	KBr 0,1 M	21610	1,90	1,40	0,50	—	5,77	4,2
11.2	-1.00 V, 44,7 C	KBr 0,05 M e AcOH 0,05 M	3600	1,90	1,10	0,70	—	3,30	3,0
11.3	-1.00 V, 66,6 C	KBr 0,05 M e K ₂ CO ₃ 0,05 M	18610	2,10	1,50	0,40	—	10,9	6,7
11.4	-1.00 V, 63,7 C	KBr 0,05 M e K ₂ CO ₃ 0,1 M	18690	2,50	1,20	0,20	—	11,6	10,1
11.5	-1.00 V, 73,3 C	KBr 0,1 M e K ₂ CO ₃ 0,2 M	15460	2,00	1,40	0,30	—	11,6	10,3
11.6	-1.00 V, 68,2 C	KBr 0,05 M e KOH 0,05 M	19590	2,00	1,40	0,50	—	12,7	4,5
11.7	-1.00 V, 60,3 C	KBr 0,05 M e AcONa 0,05 M	21480	1,70	1,10	0,50	—	7,30	4,8
11.8	-1.00 V, 21,6 C	KBr 0,05 M e AcONa 0,1 M	14400	0,13	0,33	—	—	8,20	5,3
11.9	-1.00 V, 69,0 C	KBr 0,1 M e AcONa 0,2 M	28210	0,80	1,13	0,04	—	8,04	5,7
11.10	-1.00 V, 55,6 C	KBr 0,05 M e Na ₂ HPO ₄ 0,1 M	23660	1,90	0,90	0,80	—	9,25	7,0
11.11	-1.00 V, 71,9 C	KBr 0,1 M e Na ₂ HPO ₄ 0,2 M	23730	1,60	1,30	0,14	—	9,30	7,15
11.12	-1.00 V, 69,3 C	KBr 0,1 M e K ₂ HPO ₄ 0,2 M	16120	1,70	1,20	0,50	—	9,20	7,3
11.13	-1.00 V, 73,1 C	KBr 0,1 M e K ₃ PO ₄ 0,2 M	15010	2,00	1,40	0,60	—	11,40	7,8
11.14	-1.00 V, 53,5 C	K ₂ CO ₃ 0,1 M	22060	1,40	1,22	0,35	—	11,70	9,8
11.15	-1.00 V, 69,2 C	KOH 0,1 M	23610	2,00	1,04	0,15	—	12,95	9,4
11.16	-1.00 V, 25,4 C	AcONa 0,1 M	22680	2,50	0,17	0,35	—	7,80	5,06
11.17	-1.00 V, 67,3 C	Na ₂ HPO ₄ 0,1 M	21670	2,02	1,32	0,50	—	9,40	6,6
11.18 ^c	-1.40 V, 86,05 C	KBr 0,1 M	14800	0,07	0,44	—	0,35	—	4,1
11.19	-1.40 V, 91,0 C	KBr 0,05 M e K ₂ CO ₃ 0,1 M	18800	0,06	0,13	—	0,80	10,80	7,2
11.20	-1.40 V, 84,4 C	KBr 0,05 M e KOH 0,05 M	15500	0,07	0,20	—	0,60	12,70	5,1
11.21	-1.40 V, 83,4 C	KBr 0,05 M e AcONa 0,05 M	21730	0,04	0,03	—	0,40	7,30	4,3
11.22	-1.40 V, 88,6 C	KBr 0,05 M e Na ₂ HPO ₄ 0,1 M	18120	0,03	0,08	—	0,39	9,25	6,6

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **14b** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Composto **15** soma dos diastereoisômeros *syn* e *anti*. ^b Composto **17** soma isômeros *dl* e *meso*. ^c Correspondendo aos experimentos 10.5 e 10.14 da tabela 10.

Na eletrólise com a participação do íon carbonato em mistura de KBr, foi percebido que a solução do anólito, no início do experimento, permaneceu incolor e a liberação de gás ocorreu no ânodo, provavelmente gás carbônico (experimento 11.3). Apenas depois de certo tempo foi observado a oxidação dos íons brometo a moléculas de bromo com modificação na coloração da solução para marrom.

Os resultados das eletrólises em -1,40 V com a mistura carbonato de potássio e brometo de potássio, comparado com KBr puro, mostraram que a composição do anólito prejudicou a formação de **15** (experimentos 11.18 e 11.17). A

mistura de KBr com KOH ou AcONa ou Na₂HPO₄ também diminuiu a obtenção de **15** (experimentos 11.20, 11.21 e 11.22). Quando soluções puras de K₂CO₃, KOH, AcONa e Na₂HPO₄ foram testadas, em -1,0 V, a formação do produto **15** também diminuiu (experimentos 11.14 a 11.17). O pior resultado foi observado para AcONa cujo pH final de aproximadamente 5 pode ter interferido na formação do produto.

O potencial de -1,0 V mostra que todos os aditivos pioram o desempenho da reação eletroquímica, exceto os aditivos básicos K₂CO₃, KOH, K₃PO₄. Quando -1,40 V foi testado, todos aditivos ácidos e básicos pioram, mesmo quando o pH fica neutro no final das eletrólises.

Fazendo uma análise dos processos nos eletrodos quando foi utilizado KBr puro, pode-se constatar que o ambiente catódico tende a ficar básico durante a eletrólise devido, provavelmente, à formação de carbânions derivados de **14b**. Por isso, com o uso dos aditivos não importa muito se o pH inicial do eletrólito é neutro ou alcalino, mas um pH ácido inicial pode prejudicar a formação de intermediários ou produtos básicos. O ânodo tende a liberar prótons em quantidade superior aos consumidos no cátodo. Por isso o pH do eletrólito no fim é ácido quando não houver base suficiente para neutralização.

A utilização de aditivo ácido (experimento 11.2) confirmou a diminuição do rendimento do produto de acoplamento de acordo com a análise preliminar. Aditivos básicos influenciam pouco e ácidos prejudicam a formação do produto.

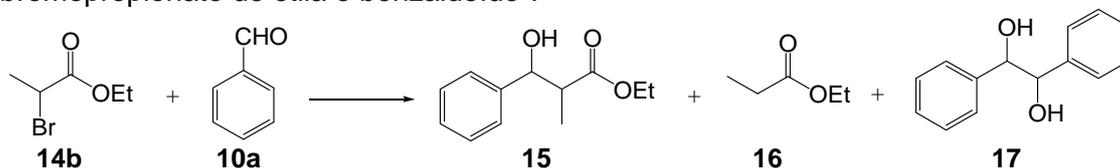
6.1.4 Influência do tipo de grafita

Foram investigados diferentes tipos de grafita nas reações eletroquímicas de Reformatsky com o objetivo de verificar se o tamanho dos grãos seria importante para a eficiência da reação. As marcas utilizadas foram: A, B, C e uma amostra comercial de grafite sem referência D (tabela 12). A amostra de grafite da marca A (experimento 12.1) possui maior tamanho de grão (< 100 μm), porém o rendimento do produto desejado foi o menor de todos. A grafita da marca C (experimento 12.3), que apresenta menor tamanho de partícula (< 20 μm), teve o melhor desempenho nas eletrólises. Porém, em todos os nossos experimentos utilizamos grafita da marca B (40 μm) (experimento 12.2), porque demonstrou resultado bem próximo ao material da C e tinha sido usado desde o início dos trabalhos.

A grafita da marca D (experimento 12.4), apesar de sem especificação e de ter uma aparência de partículas com tamanho muito grande (mas sem especificação do tamanho das partículas que apresentavam brilho e era difícil fazer a compactação) mostrou um resultado superior a grafita A.

A granulação mais fina e, com isso, superfície ativa maior favorece o acoplamento. Entre 20 e 40 μm há pouca diferença nos resultados, enquanto com 100 μm o rendimento do produto **15** diminui drasticamente.

Tabela 12: Influência do tipo de grafita em pó no acoplamento eletroquímico entre o 2-bromopropionato de etila e benzaldeído^a.

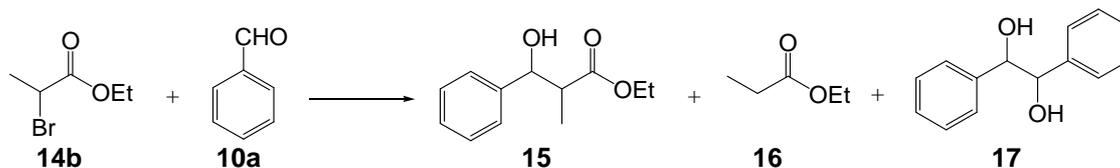


Exp.	Condições	Grafita	Tipo	Tamanho partícula	Tempo(s)	Proporção ^b		
						10a	15	16
12.1	-1.00 V, 48,3 C	Fluka	A	< 100 μm	20450	2,90	0,55	0,63
12.2 ^c	-1,00 V, 74,1 C	Timrex	B	40 μm	21610	1,84	1,42	0,54
12.3	-1.00 V, 84,7 C	Aldrich	C	<20 μm	19680	1,80	1,62	0,25
12.4	-1,00 V, 86,7 C	Só Bronze	D	—	17550	2,16	0,75	0,40

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **14b** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Composto **15** soma dos diastereoisômeros *syn* e *anti*. ^c Correspondendo ao experimento 10.5 da tabela 10.

6.1.5 Influência da estequiometria

Diminuindo a quantidade de benzaldeído para 0,1 mmol e modificando assim a estequiometria da reação entre **14b** e **10a** de 2:1 para 4:1, foi observada uma ligeira melhora no rendimento do produto de interesse **15** (tabela 13) (experimentos 13.1 e 13.2). O mesmo efeito foi observado nos potenciais mais negativos (experimentos 13.7 e 13.8), mas o resultado de 13.2 não foi superado. Também foi comprovado que a dimerização eletrorredutiva do benzaldeído não ocorreu nesta estequiometria nem a -1,30 e -1,40 V, evitando a formação do 1,2-difeniletano-1,2-diol (**17**). No potencial mais negativo, -1,40 V, o aumento de **15** relativo a estequiometria anterior, foi mais pronunciado, porém a queda de rendimento causada pelo potencial não foi compensada. Em resumo, o aumento do excesso de 2-bromopropionato de etila melhorou o rendimento do produto principal, e evitou a dimerização redutiva do benzaldeído em qualquer potencial estudado.

Tabela 13: Influência da estequiometria dos reagentes nas eletrólises do 2-bromopropionato de etila e benzaldeído (2/1 e 4/1)^a.

Exp.	Estequiometria	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b			
				10a	15	16	17
13.1 ^c	2/1	-1.00 V, 74,1 C	21610	1,90	1,40	0,50	–
13.2	4/1	-1.00 V, 63,5 C	14030	1,98	1,72	0,99	–
13.3 ^c	2/1	-1.20 V, 80,1 C	15080	1,70	1,35	0,15	–
13.4	4/1	-1.20 V, 76,2 C	13860	0,80	1,64	0,27	–
13.5 ^c	2/1	-1.30 V, 80,3 C	18620	0,16	1,00	–	0,47
13.6	4/1	-1.30 V, 84,3 C	11400	1,00	1,70	0,29	–
13.7 ^c	2/1	-1.40 V, 86,1 C	14800	0,07	0,44	–	0,35
13.8	4/1	-1.40 V, 83,2 C	19030	–	0,70	0,03	–

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **14b** e 0,2 mmol de **10a** (2/1), 0,4 mmol de **14b** e 0,1 mmol de **10a** (4/1). ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Composto **15** soma dos diastereoisômeros *syn* e *anti*. ^b Composto **17** soma isômeros *dl* e *meso*. Resultados com estequiometria (4/1) foram multiplicados pelo fator 2 devido a menor proporção de **10a** em relação ao (TMB). ^c Correspondendo aos experimentos 10.5, 10.10, 10.12 e 10.14 da tabela 10.

6.1.6 Análises de espectroscopia de RMN ¹H, espectrometria de massas e cromatografia gasosa

As análises de espectroscopia de RMN ¹H, espectrometria de massas e cromatografia gasosa foram realizadas para as amostras após cada eletrólise. Os reagentes 2-bromopropionato de etila (**14b**) e benzaldeído (**10a**), o produto 3-hidróxi-2-metil-3-fenilpropionato de etila (**15**) e subprodutos propionato de etila (**16**) e 1,2-difenil-1,2-etanodiol (**17**) foram identificados através dos dados mostrados a seguir.

A análise de cromatografia gasosa mostrou um tempo de retenção de 3,95 minutos para 2-bromopropionato de etila (**14b**) e a espectrometria de massas revelou picos em $m/z = 107$ e 109 originados pela fragmentação da ligação alfa à carbonila e os íons moleculares $M = 180$ e $M + 2 = 182$. O espectro de RMN ¹H do 2-bromopropionato de etila mostrou um quarteto em 4,19 ppm (q, 2H) originados do CH₂ do grupo etila, um tripleto em 1,27 ppm (t, 3H) do CH₃ do grupo etila, um dubleto em 1,78 ppm (d, 3H) originado do CH₃ do grupo CH₃CHBr e um quarteto em 4,30 ppm (q, 1H) do grupo CH₃CHBr (anexo 27, pág. 197).

O benzaldeído (**10a**) teve um tempo de retenção de 4,4 minutos na cromatografia gasosa, enquanto que na espectrometria de massas os picos $m/z = 105$

e 106 bastante intensos servem para sua identificação, além do pico base $m/z = 77$ característico de um grupo fenila.

O espectro de RMN ^1H do produto de acoplamento **15** apresenta sinais característicos com deslocamento químico δ em 4,91 ppm (d, $J = 4,3$ Hz, 1H diastereoisômero *syn*) e 4,58 ppm (d, $J = 8,6$ Hz, 1H diastereoisômero *anti*) e está de acordo com a literatura¹¹² (figuras 8 e 9). O produto de acoplamento **15** possui tempo de retenção de 12,64 minutos em análise de cromatografia gasosa. O resultado de espectrometria de massas do produto **15** revelou picos importantes devido aos fragmentos em $m/z = 102$ (pico base) e 107 (54%) formados pela quebra da ligação alfa ao grupo hidroxila. O fragmento $m/z = 107$ após perda de CO originou o fragmento $m/z = 79$ que elimina uma molécula de hidrogênio levando ao fragmento $m/z = 77$ (esquema 15). O espectro mostrou o pico do íon molecular $M = 208$ com intensidade muito baixa (figura 10). Há boa concordância dos picos observados com dados encontrados na literatura¹¹² do mesmo produto obtido via reação química promovida por índio metálico em pó, em atmosfera de nitrogênio e na ausência de solvente.

1,2-difenil-1,2-etanodiol¹¹³ (**17**) foi identificado através de dois picos bem característicos no espectro de RMN ^1H , um singlete em 4,68 ppm (s, H isômero *dl*) e outro singlete em 4,52 ppm (s, H isômero *meso*) (figuras 8 e 9). O tempo de retenção na cromatografia gasosa foi de 17,0 minutos em rampa padrão. Os dados de espectrometria de massas do composto **17** mostram picos em $m/z = 107$ originado pela fragmentação da ligação alfa ao grupo hidroxila, pico $m/z = 79$ (pico base) e o íon molecular $M = 214$.

¹¹² Chen, X., Zhang, C., Wu, H., Yu, X., Su, W., Cheng, J. *Synthesis*. **2007**, *20*, 3233;

¹¹³ Halterman, R. L., Porterfield, J. P., Mekala, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7172;

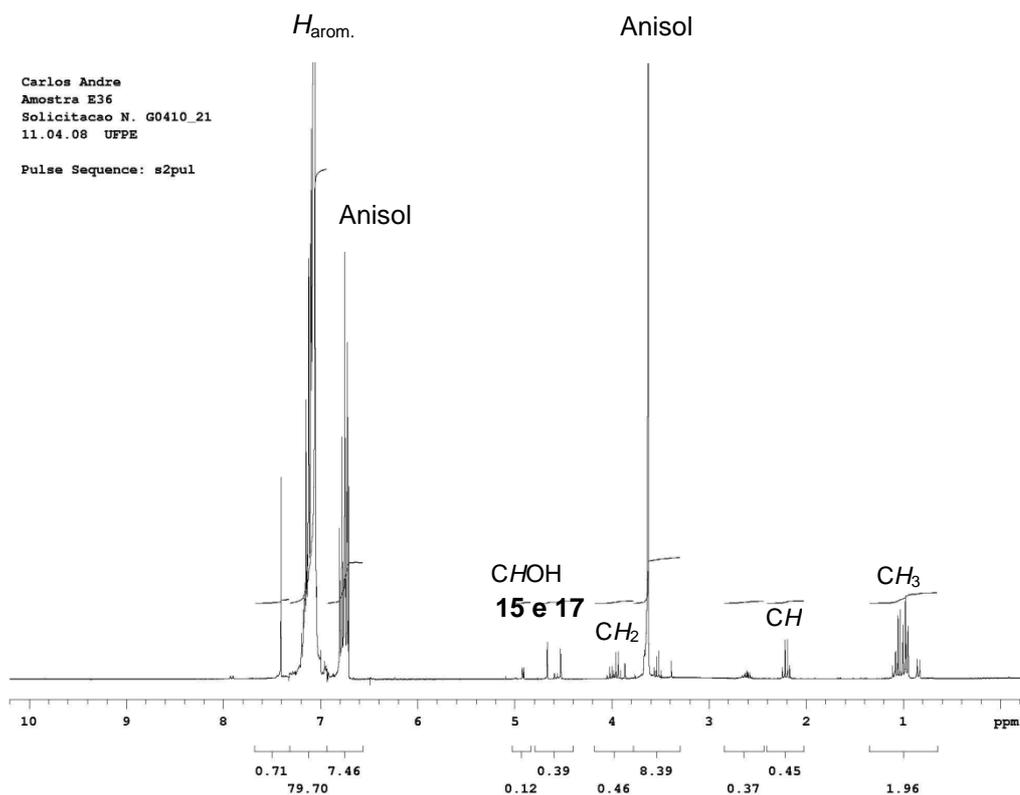


Figura 8: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos produtos 15 e 17.

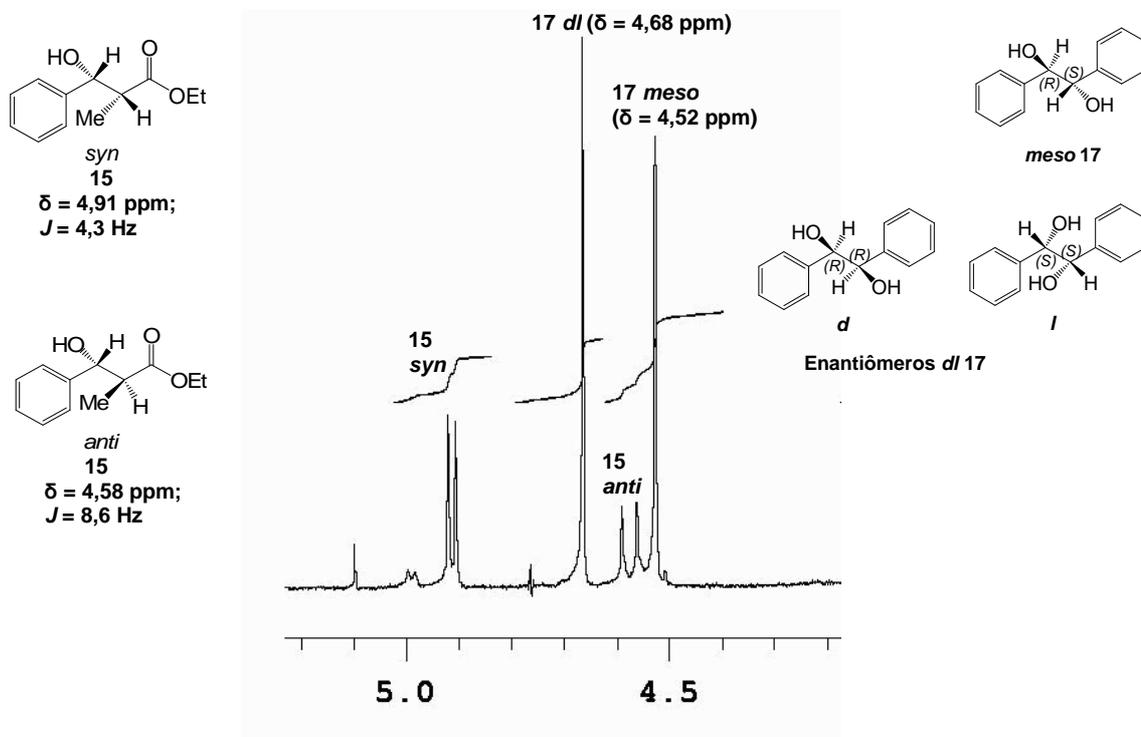


Figura 9: Ampliação do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) na região dos grupos CHOH do produto de acoplamento (15 *syn* e *anti*) e dos isômeros do pinacol (17 *meso* e *dl*).

GCMS Spectrum

R. Time: 12.6 (Scan#: 1145)

MassPeaks: 139 BasePeak: 102(7380651)

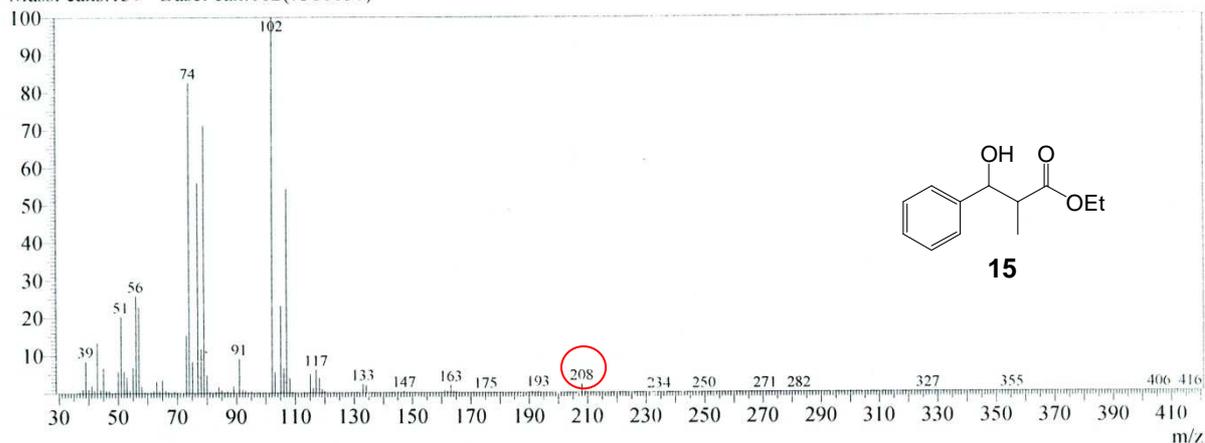
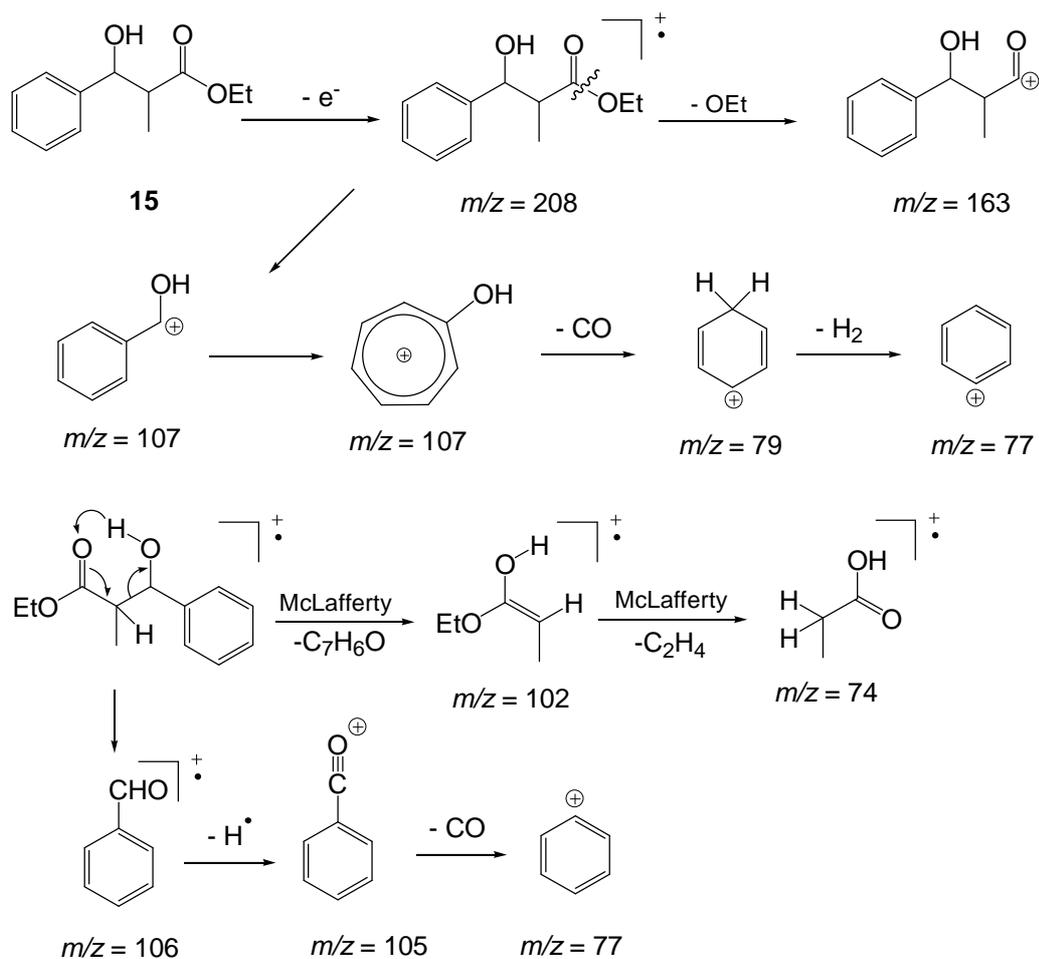


Figura 10: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 15.

Esquema 15



6.2 Reações eletroquímicas com variação do halogênio

6.2.1 Voltametrias de 2-(Cl) e 2-(I)propionato de etila (14a e 14c)

Nos experimentos até aqui descritos foi usado 2-bromopropionato de etila, o reagente halogenado mais facilmente disponível. Com objetivo de estudar a influência do halogênio – o grupo retirante – sobre a reação de acoplamento, foram testados também 2-cloropropionato de etila e 2-iodopropionato de etila na reação com benzaldeído.

a) Voltametrias de 2-cloropropionato de etila (14a)

Os voltamogramas obtidos para 2-cloropropionato de etila (**14a**) não mostraram ondas de redução numa região próxima ao 2-bromopropionato de etila (**14b**), em alguns casos foram observados picos entre -0,23 e -0,34 V (corrente de -4 a -5 mA), ou seja, fora do potencial de redução encontrado até agora. Uma possível explicação é que o composto **14a** não se reduziu porque é mais volátil. Entretanto, de acordo com a literatura¹⁰⁹ os potenciais de redução ficam mais negativos de R-I para R-Br e R-Cl.

b) Voltametrias da mistura do 2-cloropropionato de etila (14a) e benzaldeído (10a)

O voltamograma da mistura do 2-cloropropionato de etila (**14a**) e benzaldeído (**10a**) é apresentado na figura 11 e pode-se identificar a presença de dois picos: o primeiro em -0,90 V e corrente de pico -0,9 mA corresponde provavelmente à redução de **14a** e é muito menos intenso que aquele observado para **14b** (figura 6, pág. 59); o segundo pico em -1,35 V e corrente de pico -11,6 mA é atribuído à redução de **10a**. A carga experimental calculada a partir do voltamograma foi de 23,43 C um valor insuficiente para a redução dos dois substratos.

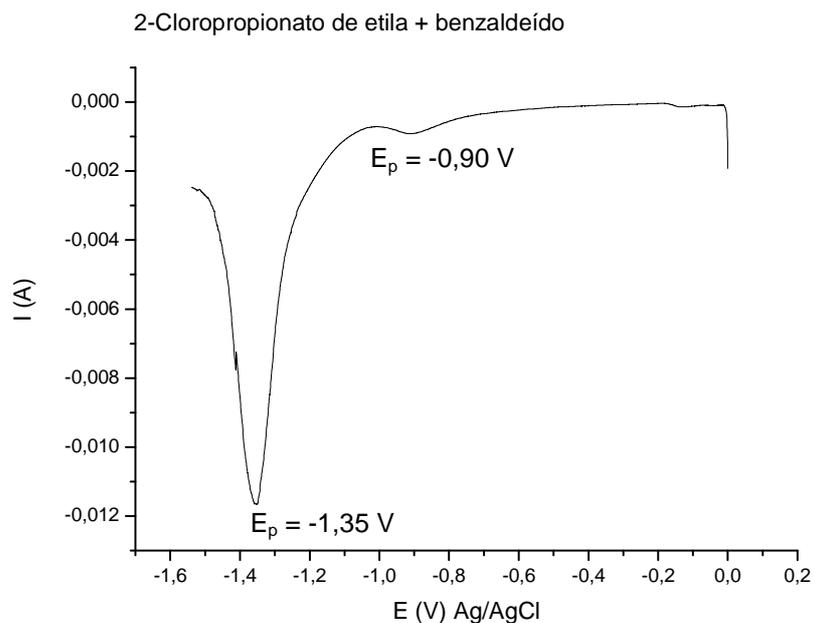


Figura 11: Voltametria de varredura linear da mistura de 0,2 mmol de 2-cloropropionato de etila e 0,2 mmol de benzaldeído em KBr aquoso e 0,1 mV/s.

c) Voltametria de 2-iodopropionato de etila (14c)

O voltamograma do 2-iodopropionato de etila (**14c**) mostrou um pico de redução bem definido em potencial de -0,86 V e corrente de pico de -16 mA, muito mais intenso que o observado para o bromoéster **14b**. Também foi registrada a carga experimental de 33,21 C cujo valor é próximo da carga teórica (38,6 C) quando dois elétrons são transferidos para o halopropionato (figura 12).

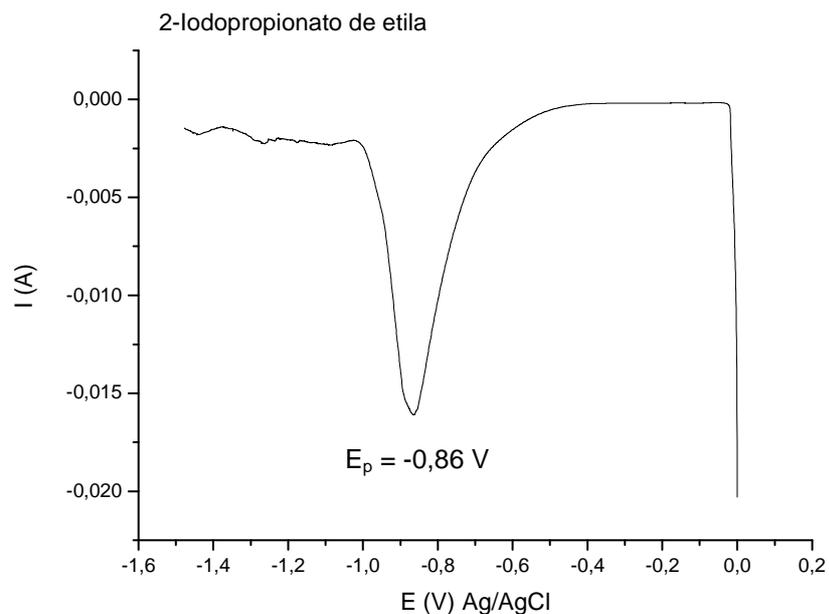


Figura 12: Voltametria de varredura linear de 0,2 mmol de 2-iodopropionato de etila em KCl aquoso e velocidade de varredura 0,1 mV/s.

A partir dos resultados das voltametrias foi registrado que a ordem de facilidade de redução eletroquímica dos propionatos de etila substituídos com diferentes átomos de halogênio é $I > Br > Cl$, baseando-se tanto no potencial como na corrente observados.

d) Voltametria da mistura de 2-iodopropionato de etila (14c) e benzaldeído (10a)

A voltametria da mistura de **14c** e **10a** apresentou uma onda de redução com potencial -0,86 V e corrente de pico de -10,3 mA atribuída a **14c**. Este potencial de redução é igual ao encontrado para o reagente puro só com formato um pouco mais alargado. O outro pico em -1,32 V e corrente de pico -11,3 mA corresponde à redução eletroquímica do benzaldeído. A partir do voltamograma obteve-se a carga experimental de 40,10 C para mistura dos reagentes (figura 13), valor inferior a soma da carga teórica necessária para os reagentes isolados (38 + 19 C).

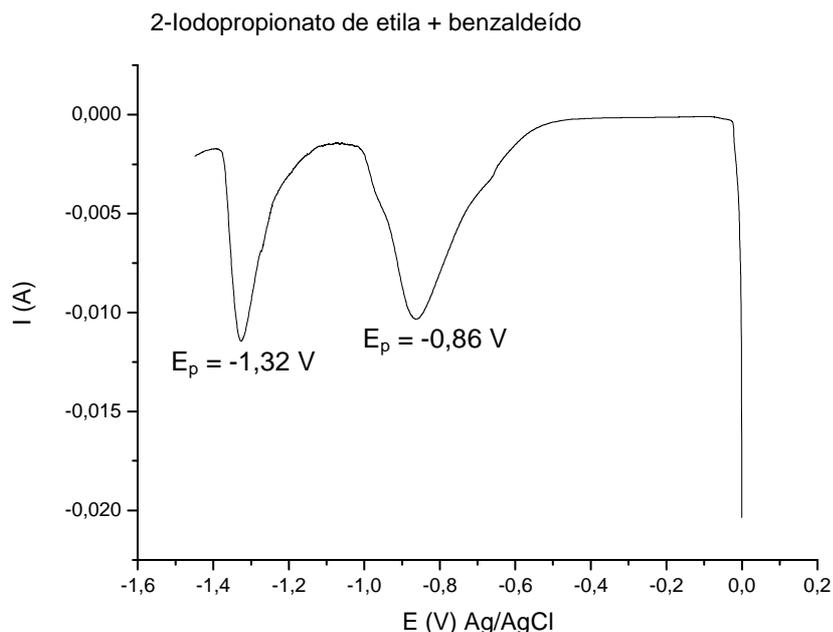


Figura 13: Voltametria de varredura linear da mistura de 0,2 mmol de 2-iodopropionato de etila e 0,2 mmol de benzaldeído em KBr aquoso e 0,1 mV/s.

6.2.2 Eletrólises de 2-cloro, 2-bromo e 2-iodopropionato de etila (14a,b,c) e benzaldeído (10a)

Os resultados dos experimentos de eletrólise com 2-cloropropionato de etila e benzaldeído revelaram que o haloéster substituído com cloro, em geral, é menos reativo (tabela 14). No potencial menos negativo, - 0,80 V (experimento 14.1), nenhum produto de acoplamento **15** ou de redução **16** se formou. Este resultado está de acordo com o experimento de voltametria da mistura destes dois reagentes, uma vez que o voltamograma com pico de redução em -0,90 V exibiu uma corrente de pico muito baixa (-0,9 mA), isto significa que 2-cloropropionato de etila sofreu redução eletroquímica com muita dificuldade em potenciais menos negativos (figura 11). Teoricamente, esta dificuldade de redução eletroquímica pode ser atribuída à menor disponibilidade dos orbitais livres do cloro para receber o elétron. Foi verificado também, neste experimento, que a carga consumida (10,9 C) está abaixo do necessário e o tempo de eletrólise nas reações eletroquímicas foi maior. A recuperação do 2-cloropropionato de etila ao final do experimento reforça a sua baixa reatividade.

Depois dos experimentos com 2-cloropropionato no potencial de -0,80 V foram estudadas as reações do éster substituído com iodo. Embora a ordem de facilidade de redução a partir dos resultados voltamétricos sugira o contrário, o rendimento de **15** a partir de **14c** ficou abaixo do resultado com **14b**.

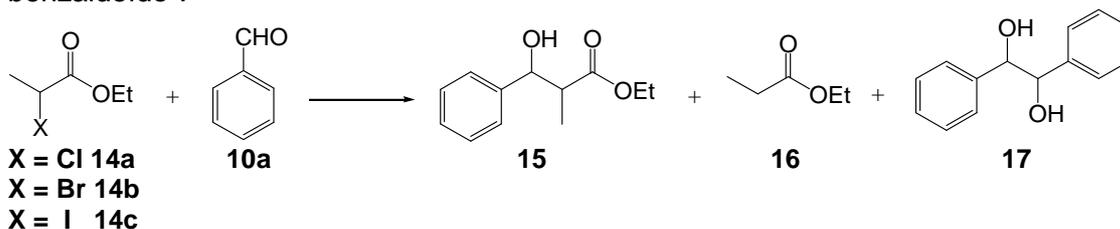
No potencial de -1,0 V na reação de **14a** e **10a**, o rendimento do produto de acoplamento **15** foi cerca de cinco vezes menor (experimento 14.4) quando comparado com (**14b**) (14.5). Foi observado que a carga consumida durante a eletrólise foi pequena (17,1 C) evidenciado também pela recuperação da maior parte de **14a** e **10a**.

O potencial de -1,30 V foi investigado, e novamente o bromoéster **14b** possui maior reatividade que **14a** e **14c**. Entretanto, na eletrólise de **14a** em -1,30 V foi detectada maior quantidade de **17** do que com os outros haloésteres testados (experimentos 14.6, 14.7 e 14.8). A baixa corrente verificada para **14a** no voltamograma neste potencial facilita a obtenção do pinacol **17**. Apesar de **14c** com **10a** (experimento 14.8) só produzir traços de **17** a -1,30 V, o rendimento do produto de acoplamento também foi menos da metade do obtido com **14b** (experimento 14.7) e só levemente superior a **14a** (experimento 14.6). Os experimentos em potencial mais catódico, -1,40 V, mostraram novamente o substituinte cloro menos reativo que o bromo nos haloésteres. Embora, a reatividade dos halogênios apresenta tendência semelhante na maioria dos potenciais estudados, foi verificado que, em regiões mais negativas de potencial, a formação do produto de acoplamento diminui bastante.

Em linhas gerais, podem-se destacar alguns pontos importantes a partir desses experimentos: primeiro a ordem de reatividade no acoplamento com **10a** dos haloésteres verificada nos experimentos de eletrólises é $\text{Br} > \text{I} > \text{Cl}$; 2-cloropropionato de etila (**14a**) não reage em potencial menos negativo (-0,80 V); a obtenção do produto de acoplamento é mais sensível a natureza do átomo do halogênio retirante do que à mudança de potencial.

O 2-iodopropionato de etila (**14c**) em -0,80 V apresenta um resultado inferior ao éster substituído pelo bromo. Em -1,30 V foi verificado que **14c** é um pouco melhor que **14a**, mas muito inferior a **14b**. O experimento do éster substituído com iodo foi pouco explorado, porque o reagente não é disponível comercialmente e, preparado a partir de **14b**, se degrada em poucos dias.

A conclusão sobre a influência dos substituintes halogênios mostra bromo como melhor grupo retirante no acoplamento dos três halopropionatos de etila **14a,b,c** com benzaldeído (**10a**).

Tabela 14: Estudo comparativo da reatividade do 2-halopropionato de etila com benzaldeído^a.

Exp.	X	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b				
				14a-c	10a	15	16	17
14.1	Cl	-0.80 V, 10,9 C	29530	4,36	3,36	–	–	–
14.2 ^c	Br	-0.80 V, 46,3 C	16960	–	2,40	1,50	1,10	–
14.3	I	-0.80 V, 58,5 C	25220	–	2,20	1,30	0,70	–
14.4	Cl	-1.00 V, 17,1 C	27770	2,90	2,80	0,30	0,40	–
14.5 ^c	Br	-1.00 V, 74,1 C	21610	–	1,90	1,40	0,50	–
14.6	Cl	-1.30 V, 55,3 C	26170	–	0,06	0,33	0,10	1,38
14.7 ^c	Br	-1.30 V, 80,3 C	18620	–	0,16	1,00	–	0,47
14.8	I	-1.30 V, 64,7 C	17980	–	0,05	0,45	–	0,02
14.9	Cl	-1.40 V, 57,8 C	21950	0,27	0,26	0,18	0,35	0,04
14.10 ^c	Br	-1.40 V, 86,1 C	14800	–	0,07	0,44	–	0,35

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **14b** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Composto **15** soma dos diastereoisômeros *syn* e *anti*. ^d Composto **17** soma isômeros *dl* e *meso*. ^e Correspondendo aos experimentos 10.3, 10.5, 10.12 e 10.14 da tabela 10.

6.3 Reações eletroquímicas de 2-bromopropionato de etila (**14b**) com outros aldeídos

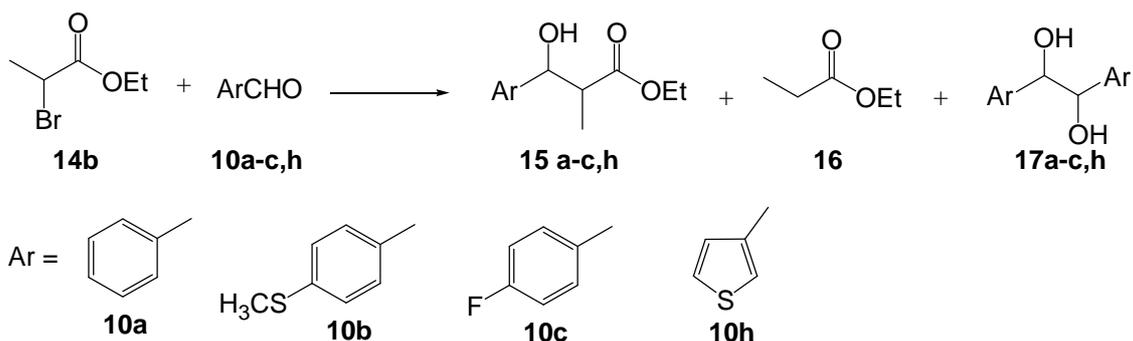
Depois da análise da reatividade dos diferentes halopropionatos, foram realizados alguns experimentos de eletrólise envolvendo 2-bromopropionato de etila (**14b**), benzaldeídos substituídos e heteroaromáticos para verificar a influência de substituintes doadores e retiradores de elétrons.

6.3.1 Eletrólises de benzaldeídos substituídos e heteroaromáticos

As reações eletroquímicas de **14b** e benzaldeídos substituídos foram feitas em potencial controlado de -1,30 V, porque apresentaram melhor resultado nesse potencial e por isso foram comparados com benzaldeído neste mesmo potencial (experimento 15.1). A partir dos resultados obtidos (tabela 15) ficou comprovado que 4-fluorobenzaldeído e 4-metilbenzaldeído mostraram rendimentos ligeiramente superiores quando comparado com benzaldeído por RMN ¹H e não mostraram tendência para formação de pinacóis **17b,c,h**.

Foi observado que benzaldeídos substituídos com grupo doador (CH₃S-) **10b** (experimento 15.2) ou retirador de elétrons (F-) **10c** (experimento 15.3) possuem reatividade comparável ao benzaldeído revelando que a eletrofilia do substrato **10b** ou **10c** tem pouca importância no processo. O único aldeído heteroaromático, **10h**, (experimento 15.4) se mostrou sensivelmente menos reativo que os benzaldeídos.

Tabela 15: Estudo comparativo da reatividade de diferentes aldeídos com 2-bromopropionato de etila^a.



Exp.	Condições	Aldeído	Tempo (s)	Proporção ^b			
				10a-c,h	15a-c,h	16	17a-c,h
15.1 ^d	-1.30 V, 80,3 C	Benzaldeído 10a	18620	0,16	1,0 (28,8)^c	–	0,47 (70,0)^b
15.2	-1.30 V, 75,0 C	4-Metiltiobenzaldeído 10b	24670	0,53	0,94 (42,6)^c	0,025	–
15.3	-1.30 V, 78,5 C	4-Fluorobenzaldeído 10c	16740	0,11	1,1 (47,9)^c	–	–
15.4	-1.30 V, 89,9 C	3-Tiofenocarboxaldeído 10h	19950	0,02	0,31	0,02	–

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **14b** e 0,2 mmol de **10a,b,c,h**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Composto **15a-c,h** soma dos diastereoisômeros *syn* e *anti*. ^d Composto **17** soma isômeros *dl* e *meso*. ^e Rendimento determinado por RMN ¹H. ^d Correspondendo ao experimento 10.12 da tabela 10.

6.3.2 Reações eletroquímicas de 2-bromopropionato de etila (**14b**) e cinamaldeídos **18a,b,c**

6.3.2.1 Voltametria dos reagentes

a) Redução do 2-bromopropionato de etila (**14b**)

A voltametria de varredura linear do 2-bromopropionato de etila puro mencionada anteriormente na discussão dos resultados da reação eletroquímica entre o bromo-éster e benzaldeído mostrou potencial de redução de -0,96 V e corrente de pico de -9,9 mA (figura 14).

b) Voltametria do cinamaldeído (18a)

O voltamograma de 0,2 mmol de cinamaldeído registrado em velocidade de varredura de 0,1 mV/s está representado na figura 14 e uma onda de redução bem definida com potencial máximo de -1,10 V foi observada com corrente de pico -10,3 mA. A carga experimental registrada foi de 17,00 C o que representa 88% da carga teórica (19,3 C) referente à transferência de um elétron para o cinamaldeído.

c) Voltametria da mistura 2-bromopropionato de etila (14b) e cinamaldeído (18a)

O resultado da voltametria da mistura de 0,2 mmol de **14b** e 0,2 mmol **18a** mostrou duas ondas de redução, uma em -0,98 V provavelmente do bromo-éster com corrente de pico -8,7 mA, outra onda em -1,16 V e corrente de pico -11,05 mA formada pela redução do cinamaldeído (figura 14).

Comparando os resultados deste voltamograma com os dados obtidos através da voltametria da mistura de **14b** e benzaldeído (figura 6, pág. 59) pode-se observar que o potencial de redução de **14b** quando misturado com **18a** apresenta um valor quase idêntico (-0,98 V) (figura 14). Cinamaldeído (**18a**) apresenta pico de redução em potencial menos catódico (-1,16 V) que o potencial de redução observado para o benzaldeído (-1,32 V). O formato dos picos é bastante diferente para as duas misturas: enquanto na mistura de **14b** e **18a** os picos são bem definidos e tem potencial de redução próximo, os picos da mistura de **14b** e **10a** são bem alargados e possuem picos de potencial afastados. Em relação às eletrólises, pode-se esperar que no caso de **18a** a formação do produto de acoplamento seja menos sensível ao potencial, já que os dois picos estão bastante próximos.

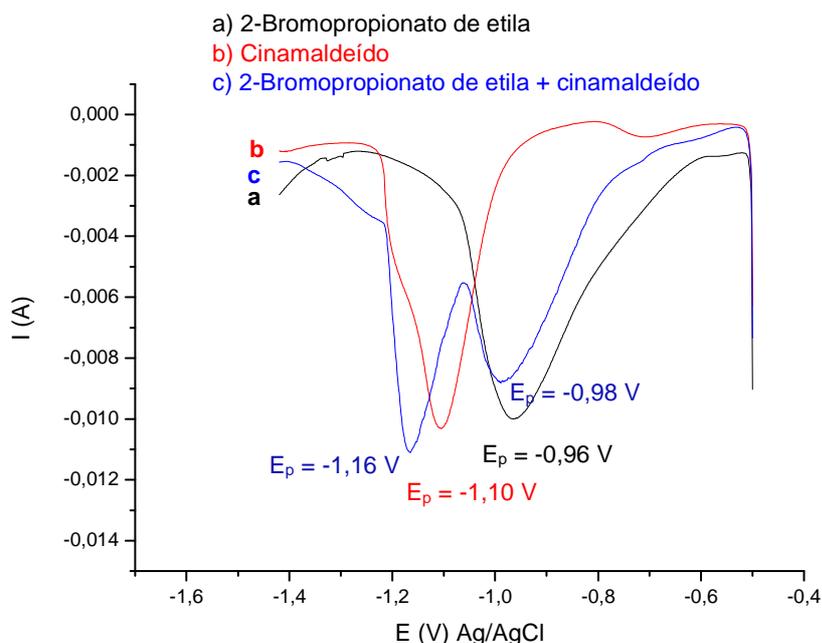


Figura 14: Voltamogramas com velocidade de varredura de 0,1 mV/s: a) 2-bromopropionato de etila (**14b**) (preto); b) cinamaldeído (**18a**) (vermelho); c) mistura de 0,2 mmol de 2-bromopropionato de etila e 0,2 mmol de cinamaldeído (azul).

d) Eletrólises a potencial controlado

As primeiras eletrólises foram realizadas em um intervalo entre -0,90 V e -1,30 V, onde foram observados os picos das voltametrias dos compostos.

Como antecipado no parágrafo anterior e em contraste com os resultados obtidos com benzaldeído, a formação do produto de acoplamento **19** (tabela 16) com cinamaldeído não variou muito com o potencial aplicado. Na ausência de prata, a melhor proporção foi observada a -1,00 V (experimento 16.3), um potencial mais próximo do pico de **14b** (figura 14). Quando o excesso de **14b** foi quatro vezes maior que o cinamaldeído, no potencial de -1,00V, a proporção do produto desejado **19** aumenta 50% (experimento 16.5).

Ao potencial mais negativo, entre -1,10 e -1,30 V (experimentos 16.6 a 16.11), a proporção de **19** declina ligeiramente, mas de maneira muito menos acentuada que no caso do benzaldeído.

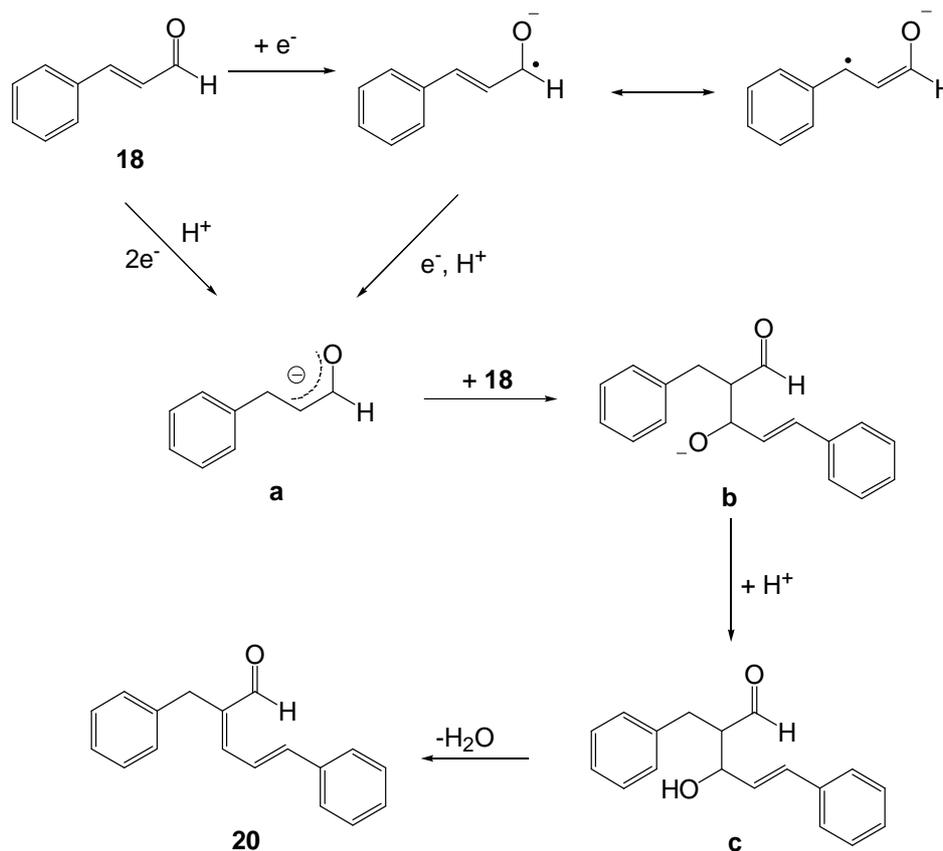
Um produto de tempo de retenção maior (esquema 16), ao qual foi atribuída a estrutura **20**,^{114,115} resultado de uma condensação aldólica redutiva, ganhou importância crescente a -1,10 V (experimento 16.6) com o potencial mais negativo até ficar duas vezes mais importante que **19** nos potenciais de -1,20 e -1,30 V

¹¹⁴ Barrault, J., Derouault, A., Courtois, G., Maissant, J. M., Dupin, J. C., Guimon, C., Martinez, H., Dumitriu, E. *Appl. Cat. A: General*. **2004**, 262, 43;

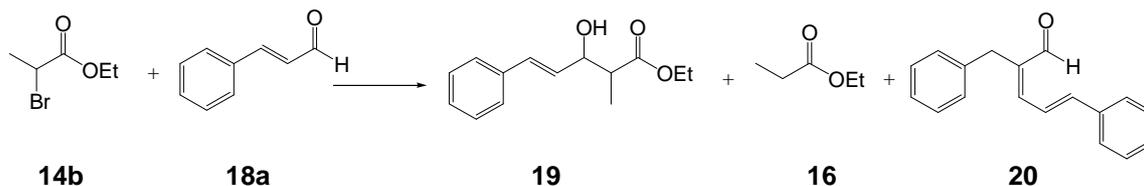
¹¹⁵ Moiseev, D., James, B. R., Hu, T. Q. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 4704;

(experimentos 16.8 e 16.10). A presença da prata reduziu a proporção de **19** de 30 a 40% em todos os experimentos, mas duplicou o rendimento do produto **20** no potencial de -0,90 V e triplicou-o a -1,00 V (experimento 16.4). Nos potenciais ainda mais negativos, este efeito se tornou menos pronunciado até quase desaparecer a -1,30 V (experimento 16.11).

Esquema 16



O esquema 16, representado acima, mostra um possível mecanismo de formação do produto **20**. Inicialmente, com a transferência do primeiro elétron, cinnamaldeído (**18a**) se transforma num ânion-radical estabilizado por ressonância. Essa espécie recebe outro elétron e um próton, ou então, recebe 2 elétrons de uma vez e um próton se transformando no enolato **a** que reage, num tipo de adição aldólica, com outra molécula de cinnamaldeído (**18a**) formando um intermediário **b** que ao receber outro próton se transforma no composto intermediário **c**. Este último intermediário pode sofrer desidratação e o composto final **20** é obtido.

Tabela 16: Eletrólises 2-bromopropionato de etila (**14b**) e cinamaldeído (**18a**) a potencial constante^a.

Exp.	Catalisador	Condições	Eletrólito	Tempo (s)	Proporção ^b			
					18a	19	16	20
16.1	—	-0,90 V, 63,8 C	KBr 0,1 M	26310	2,10	0,99	0,50	0,14
16.2	Ag	-0,90 V, 70,0 C	KBr 0,1 M	13640	3,10	0,62	0,64	0,30
16.3	—	-1,00 V, 74,0 C	KBr 0,1 M	23340	1,50	1,10	0,07	0,50
16.4	Ag	-1,00 V, 82,3 C	KBr 0,1 M	19880	1,00	0,55	0,10	1,50
16.5 ^c	—	-1,00 V, 70,2 C	KBr 0,1 M	14520	0,92	1,66	0,44	0,72
16.6	—	-1,10 V, 80,4 C	KBr 0,1 M	12620	0,22	1,03	0,03	1,70
16.7	Ag	-1,10 V, 82,3 C	KBr 0,1 M	7200	0,17	0,64	0,16	2,45
16.8	—	-1,20 V, 80,5 C	KBr 0,1 M	19480	0,17	0,93	—	1,93
16.9	Ag	-1,20 V, 89,1 C	KBr 0,1 M	10210	0,15	0,68	0,19	2,70
16.10	—	-1,30 V, 88,0 C	KBr 0,1 M	14980	0,16	0,97	—	2,20
16.11	Ag	-1,30 V, 89,2 C	KBr 0,1 M	6570	0,17	0,67	0,13	2,30
16.12 ^c	—	-1,00 V, 61,8 C	KBr 0,05M e KOH 0,05M	19000	1,26	1,32	0,88	0,40
16.13 ^d	—	-1,10 V, 75,1 C	KBr 0,05 M e KOH 0,1M	14200	0,28	0,97	—	1,80
16.14 ^e	—	-1,30 V, 75,1 C	KBr 0,05M e KOH 0,1M	12660	0,18	0,93	—	1,95
16.15	—	-1,10 V, 87,7 C	KBr 0,05 M e HOAc 0,05 M	19820	0,25	1,16	0,04	2,16

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **14b** e 0,2 mmol de **18a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Composto **19** soma dos diastereoisômeros *syn* e *anti*. ^d Estequiometria (4/1). ^e E178 pH inicial = 13,2 e pH final = 12,1. ^e E179 pH inicial = 13,1 e pH final = 11,2.

e) Eletrólises a potencial controlado: composição do eletrólito de suporte.

Procurando melhorar a eficiência no acoplamento entre o 2-bromopropionato de etila e cinamaldeído, foram novamente investigadas modificações na proporção dos componentes do eletrólito de suporte. A adição de hidróxido de potássio à solução aquosa KBr (experimentos 16.12 e 16.13) reduziu levemente os rendimentos do produto desejado em comparação aos experimentos conduzidos sem a presença de KOH no eletrólito (experimentos 16.3 e 16.5). A adição de ácido ao eletrólito de suporte aumentou muito pouco a formação do produto de acoplamento **19**, e também a do produto aldol **20** (experimento 16.15). Como em geral condensações aldólicas ocorrem em meio básico ou ácido foram estudados a influência da adição de um ácido ou base à solução do eletrólito na formação do produto de condensação (dimerização

do cinamaldeído). Analisando estes experimentos em conjunto, a composição do eletrólito influencia pouco o produto de acoplamento **19**.

f) Análises de espectrometria de massas e cromatografia gasosa.

O espectro de massas do produto de acoplamento (figura 15) está de acordo com a estrutura do 3-hidróxi-2-metil-5-fenil-4-pentenoato de etila (**19**) e com os dados descritos na literatura^{116,117}. Por exemplo, o pico $m/z = 133$ (pico base) é obtido após clivagem α ao grupo hidroxila, o pico $m/z = 102$ é originado por um rearranjo de McLafferty e $m/z = 74$ formado através de outro rearranjo de McLafferty (esquema 17). O pico $m/z = 216$ ($M - H_2O$) corresponde a perda de água deste com formação posterior de outros dois fragmentos importantes $m/z = 143$ e $m/z = 115$. O íon molecular do composto foi encontrado em $m/z = 234$.

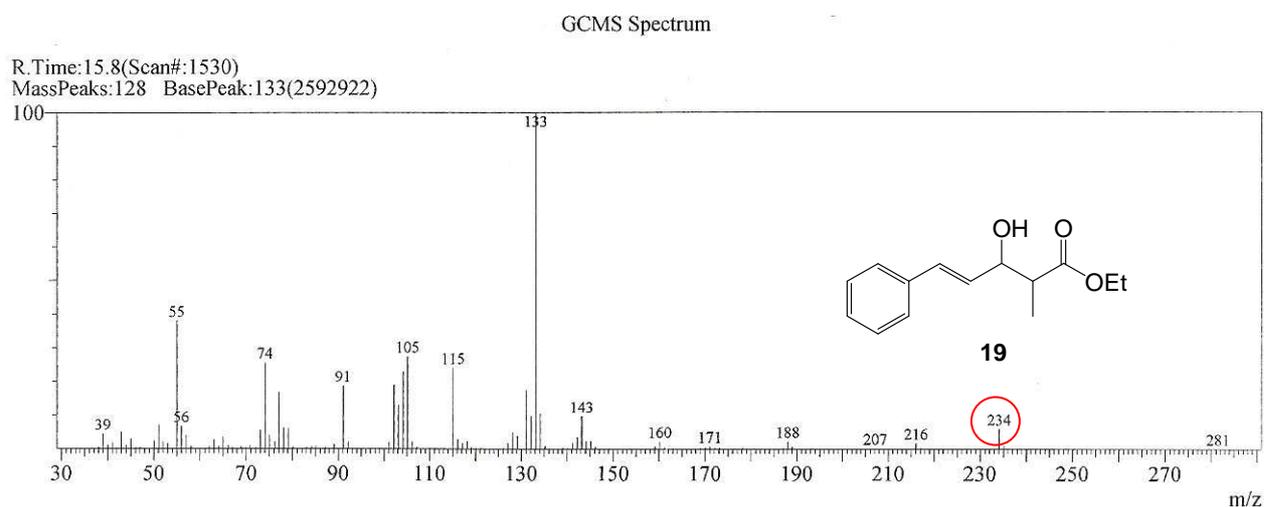
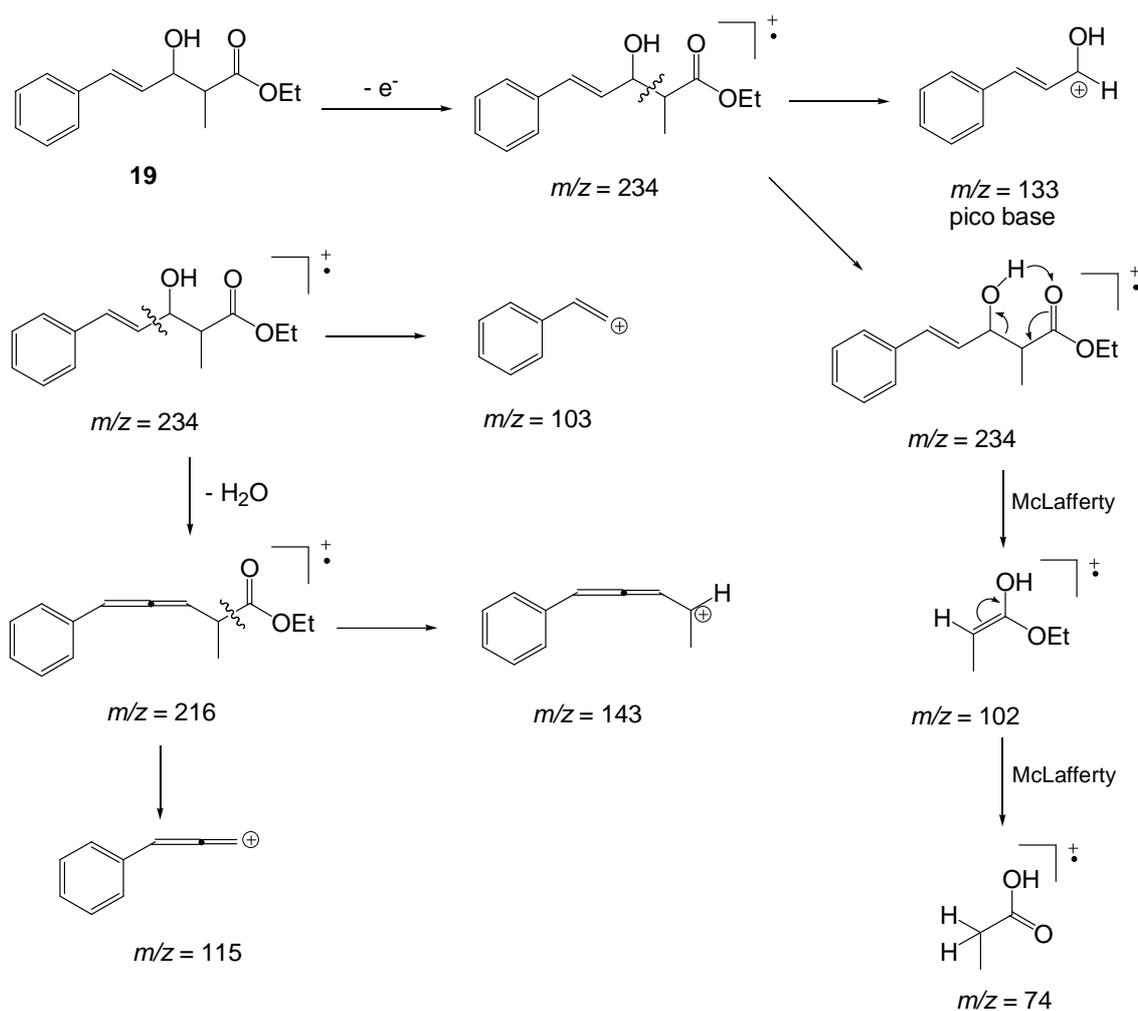


Figura 15: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 3-hidróxi-2-metil-5-fenil-4-pentenoato de etila (**19**).

¹¹⁶ Lozada-Osorio, A., Olivo, H. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 617;

¹¹⁷ Taylor, S. J., Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12202;

Esquema 17



Os dados do espectro de massas do 2-benzil-5-fenil-pent-2,4-dienal (**20**) publicado na literatura,^{114,115} correspondem aos observados para o subproduto **20** dos experimentos descritos aqui. O pico do íon molecular $M = 248$ é, bastante intenso (figura 16, esquema 18). Um pico devido a perda de CHO com m/z 219. O pico base m/z 157 originado a partir da clivagem α à carbonila é muito estabilizado por ressonância e comprova a estrutura do composto. Um fragmento intenso de m/z 91 é o íon tropílio que também foi formado pela quebra na posição α à carbonila.

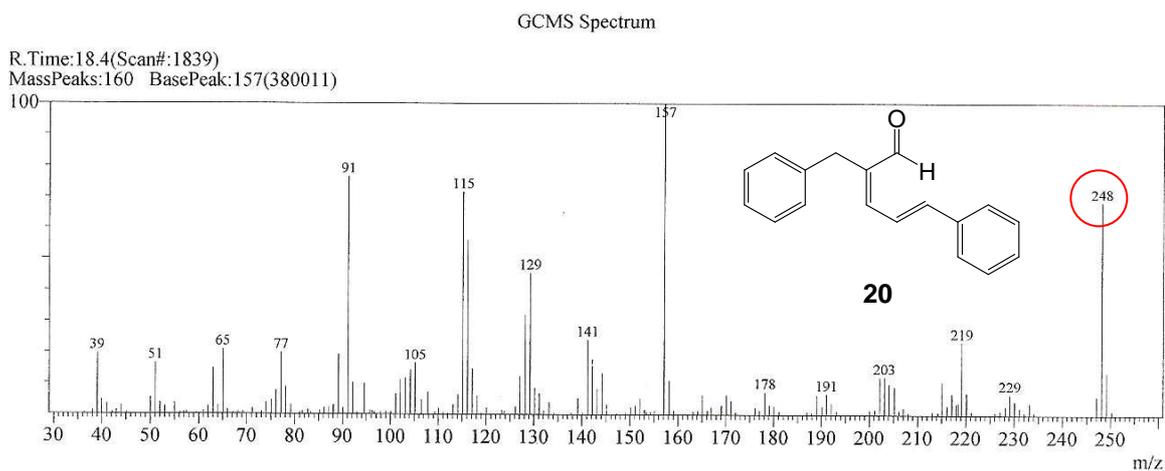
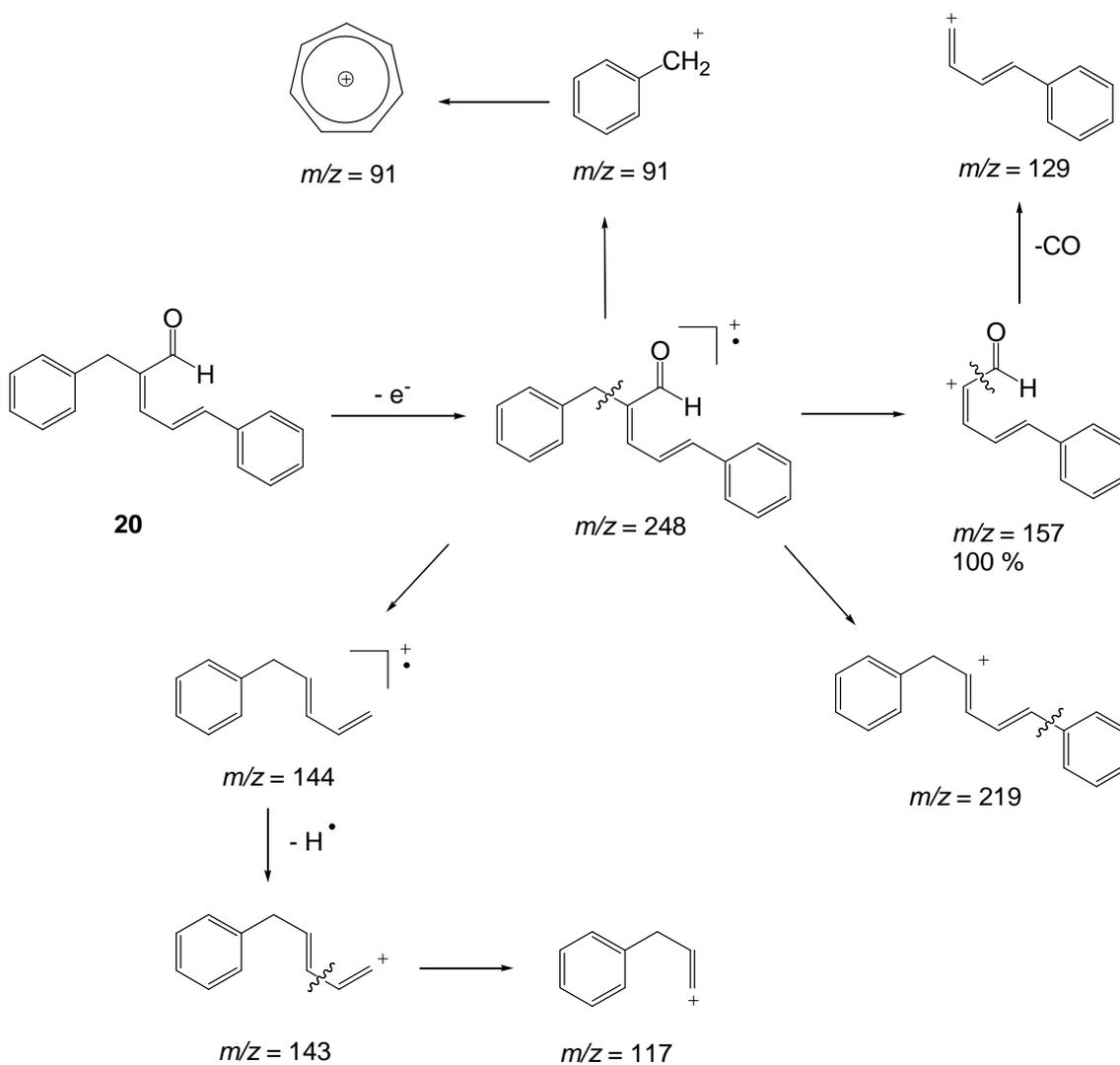


Figura 16: Espectro de massas (IE, 70 eV) do 2-benzil-5-fenil-pent-2,4-dienal (**20**).

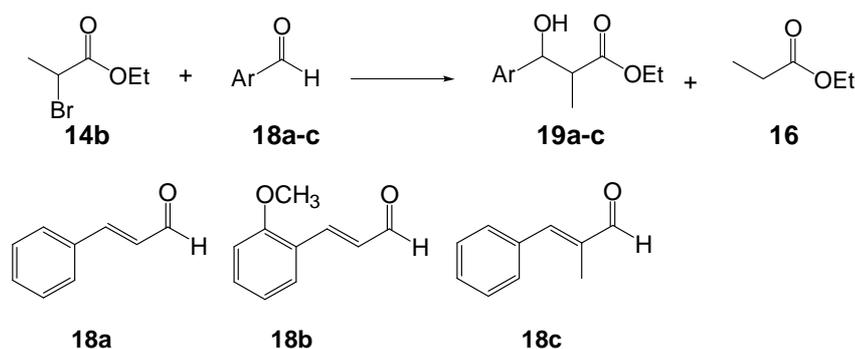
Esquema 18



g) Eletrólises com cinamaldeídos substituídos

A série de experimentos envolvendo 2-bromopropionato de etila (**14b**) e cinamaldeídos substituídos **18b** e **18c** foi realizada em potencial de -1,0 V na proporção de (4:1) e os resultados encontram-se descritos na tabela 17. Os resultados destas eletrólises indicaram que o cinamaldeído não substituído **18a** reagiu melhor que seus análogos com grupos doadores metila e metoxila. Ambos os experimentos (17.2 e 17.3) tiveram menos da metade do rendimento observado para **18a**. Entretanto, o produto observado nas reações formado numa reação do tipo aldol entre duas moléculas de cinamaldeído, não se formou no caso dos aldeídos substituídos **18b,c**. O grupo metila adicional na dupla ligação teve o mesmo efeito desativador (experimento 17.3). α -Metilcinamaldeído (**18c**) apresenta o grupo metila ligado à dupla ligação do carbono α à carbonila do aldeído, que impede a reação aldol com outra molécula bloqueando a região da dupla ligação C-C. O aumento na densidade eletrônica no carbono α provocado pela presença da metila pode diminuir a estabilização por ressonância eliminando a reação aldol do α -metilcinamaldeído. A mesma explicação sobre aumento na densidade eletrônica serviria para 2-metoxicinamaldeído (**18b**), visto que o grupo metoxila também é doador de elétrons. Não foi observada reação eletroquímica dos bromoésteres com 4-nitrocinamaldeído, por causa de sua insolubilidade.

Tabela 17: Estudo comparativo da reatividade de diferentes aldeídos com 2-bromopropionato de etila^a.



Exp.	Condições	Aldeído	Tempo(s)	Proporção ^b		
				18a-c	19a-c	16
17.1 ^c	-1.00 V, 70,2 C	18a	14520	0,92	1,66	0,44
17.2	-1.00 V, 72,4 C	18b	21610	1,20	0,60	0,06
17.3	-1.00 V, 63,8 C	18c	18940	4,20	0,80	0,92

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **14b** e 0,1 mmol de **18a,b,c**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Compostos **19a,b,c** soma dos diastereoisômeros *syn* e *anti*. Todos os experimentos foram realizados com estequiometria 4/1. ^c Correspondendo ao experimento 16.5 da tabela 16.

6.3.3 Reações eletroquímicas do 2-bromopropionato de etila (14b) e hidrocinalaldeído (21)

a) Voltametria dos reagentes

A voltametria de varredura linear de 0,2 mmol de hidrocinalaldeído (**21**) a uma velocidade de 0,1 mV/s não mostra nenhuma onda ou pico de redução característico, ou seja, o aldeído não se reduz nessa faixa de potencial aplicado no experimento de varredura linear porque, diferente do cinamaldeído (**18a**), o hidrocinalaldeído (**21**) não possui um sistema de elétrons π conjugados com orbitais vazios aptos a receber o elétron.

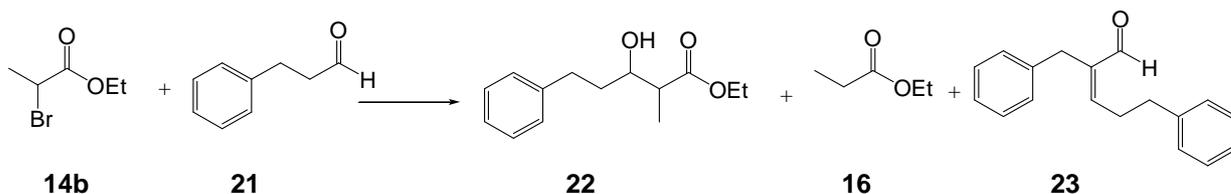
b) Eletrólises a potencial controlado

Os resultados dos experimentos de eletrólise no potencial entre -1,10 V e -1,40 V realizados para a mistura do 2-bromopropionato de etila e hidrocinalaldeído indicam a formação do produto de acoplamento **22** em proporção muito baixa (tabela 18).

No potencial de -1,10 V o produto principal foi identificado como (*E*)-2-benzil-5-fenilpent-2-enal^{118,119} (**23**), aparentemente resultado de uma condensação aldólica não-eletroquímica já descrita na literatura. O produto desejado **22** representa menos da metade de **23** na cromatografia gasosa. A -1,20 V (experimento 18.2) a proporção de **22** baixou levemente, mas novamente a quantidade de **23** foi duas vezes maior. A presença de prata neste potencial influenciou pouco a proporção de **22** (experimento 18.3), mas aumentou em mais de 10 vezes a condensação aldólica, resultado que se repetiu a -1,30 V. Neste mesmo potencial, mas sem prata (experimento 18.4), a proporção de **22** foi excepcionalmente baixa, provavelmente causada por falhas experimentais, e não deve ser levado em consideração. Finalmente, a -1,40 V sem prata (experimento 18.6) foi detectado o melhor resultado para **22** (correspondendo a um rendimento de 10% estimado com base na cromatografia gasosa), mas que representava menos de um décimo do produto de condensação aldólica. Esta preferência foi ainda mais acentuada na presença de prata (experimento 18.7).

¹¹⁸ Erkkilä, A., Pihko, P. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4205;

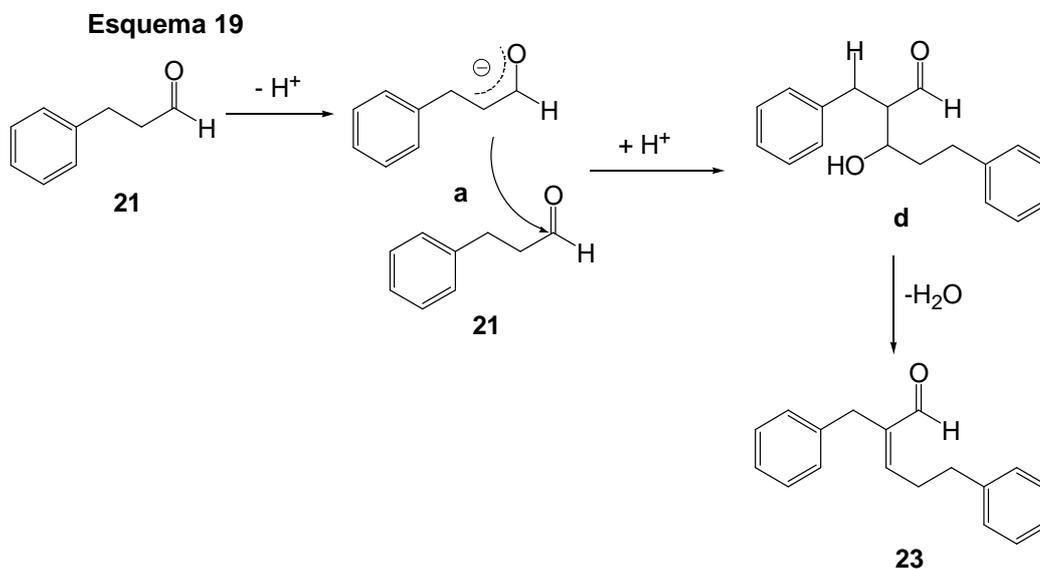
¹¹⁹ Jo, E-A., Jun, C-H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3338;

Tabela 18: Eletrólises 2-bromo-propionato de etila e hidrocinaldeído a potencial constante proporção da área de integração do cromatógrafo^a

Exp.	Catalisador	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b		
				21	22	23
18.1	–	-1.10 V, 74,6 C	25200	3,5	0,22	0,58
18.2	–	-1.20 V, 73,0 C	16200	2,2	0,14	0,30
18.3	Ag	-1.20 V, 63,5 C	12450	1,9	0,13	3,71
18.4	–	-1,30 V, 64,0 C	23410	1,9	0,02	0,21
18.5	Ag	-1,30 V, 85,3 C	13850	1,5	0,13	3,85
18.6	–	-1,40 V, 82,6 C	12220	4,0	0,60	6,85
18.7	Ag	-1,40 V, 84,8 C	8930	5,1	0,30	8,30

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **14b** e 0,2 mmol de **21**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). Composto **22** soma dos diastereoisômeros *syn* e *anti*.

O composto (*E*)-2-benzil-5-fenilpent-2-enal^{118,119} (**23**) formado a partir de duas moléculas de hidrocinaldeído numa reação aldol, semelhante ao produto obtido a partir do cinamaldeído, foi detectado em todos os experimentos de eletrólise e a sua formação provavelmente envolve etapas de reação puramente química (esquema 19) onde uma molécula de hidrocinaldeído (**21**) sofre desprotonação originando o enolato **a** também formado a partir de **18a** (esquema 16), este em seguida ataca a carbonila de outra molécula de **21** levando ao intermediário **d**. A eliminação de água do intermediário **d** produz o produto aldol **23** com dois hidrogênios a mais que **20**.



c) Análises de espectrometria de massas e cromatografia gasosa

O produto de acoplamento **22** foi identificado por espectrometria de massas (figura 17 e esquema 20). Os fragmentos estão de acordo com a provável estrutura do produto; por exemplo, o íon molecular do composto foi identificado como $m/z = 236$ e o pico $m/z = 218$ ($M - H_2O$) este corresponde a perda de água. Os picos $m/z = 91$ (bastante intenso), característico de um cátion tropílio, o pico $m/z = 102$ originado a partir do rearranjo de McLafferty, picos $m/z = 117$, $m/z = 144$ também foram detectados.

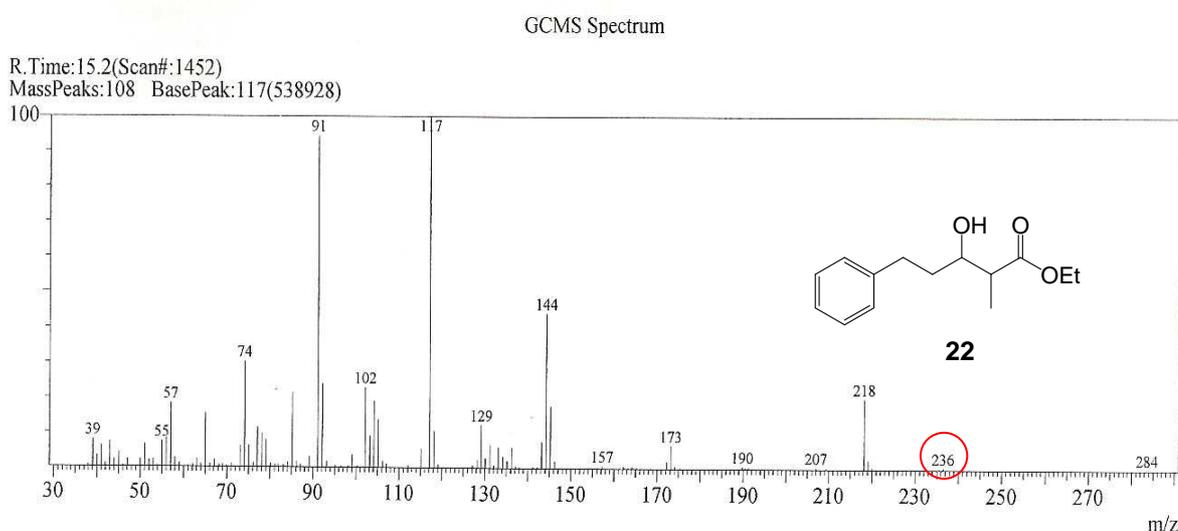
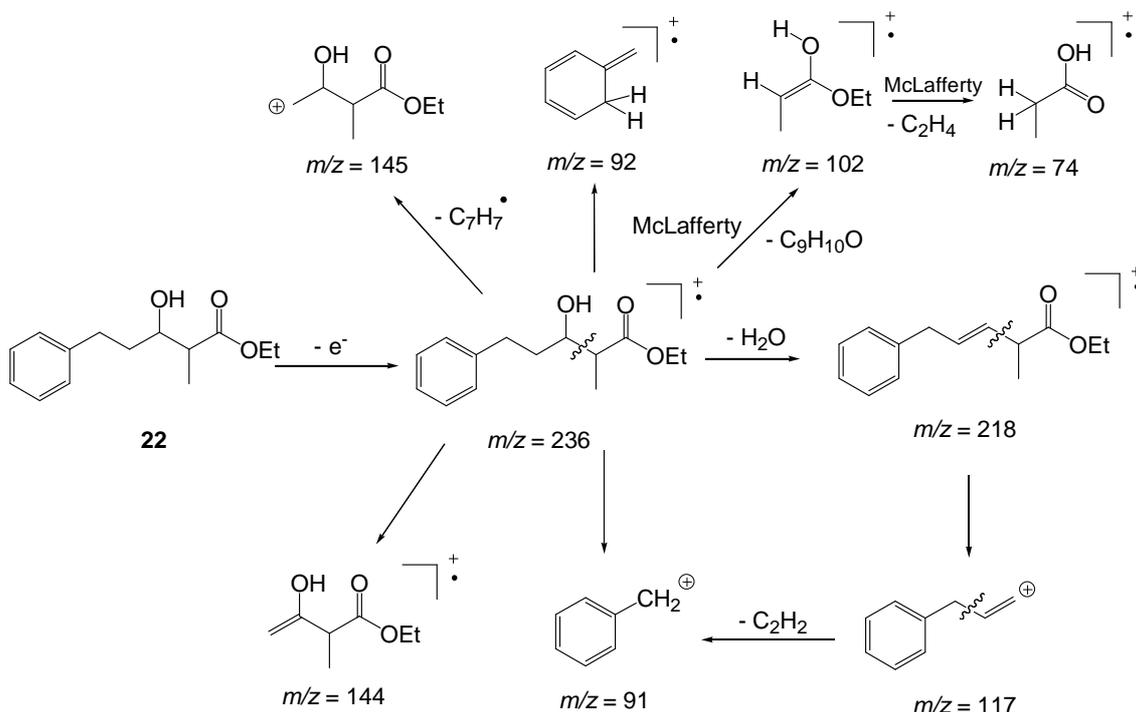


Figura 17: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento (**22**).

O espectro de RMN 1H do produto de acoplamento **22** foi impossível de interpretar devido à sobreposição de sinais dos prótons alifáticos do hidrocinaldeído que sobrou durante o processo de eletrólise e à quantidade muito pequena do produto de acoplamento **22** presente em todos os experimentos.

Esquema 20



6.4 Reações eletroquímicas de bromoacetato (**24b**) e cloroacetato de etila (**24a**) com benzaldeído

O trabalho anterior¹⁰⁰ sobre reações eletroquímicas de Reformatsky do bromoacetato de etila (**24b**) com benzaldeído não teve êxito na formação do produto de acoplamento. Em contraste, as reações químicas de Reformatsky do bromoacetato de etila,³⁸ tiveram rendimentos bastante altos, quando realizadas na presença de peróxido de benzoíla e zinco metálico em meio aquoso, enquanto o cloroacetato de etila (**24a**) não acoplou com o benzaldeído. Também Chen *et al.*¹¹² obtiveram rendimentos elevados nas reações do bromoacetato de etila e benzaldeído sem solvente utilizando índio metálico. Diante deste comportamento, resolvemos investigar as reações eletroquímicas destes reagentes através de voltametria e eletrólises para comparar sua reatividade com bromopropionato e bromoisobutirato.

6.4.1 Voltametrias de cloroacetato de etila (24a) e benzaldeído (10a) na ausência e presença de prata

A voltametria de varredura linear de 0,2 mmol de **24a** realizada na ausência de prata mostrou onda de redução fraca de -1,11 V, corrente de pico de -4,7 mA e sua carga experimental foi de 10,40 C. Quando o experimento foi conduzido na presença de prata metálica o potencial de pico foi de -0,88 V, a corrente de aproximadamente -13,7 mA e a carga ao final da voltametria foi de 19,60 C (figura 18). Este resultado mostra dois efeitos da prata: o primeiro de deslocar o potencial de **24a** para valores menos catódicos e o segundo de aumentar a corrente de pico.

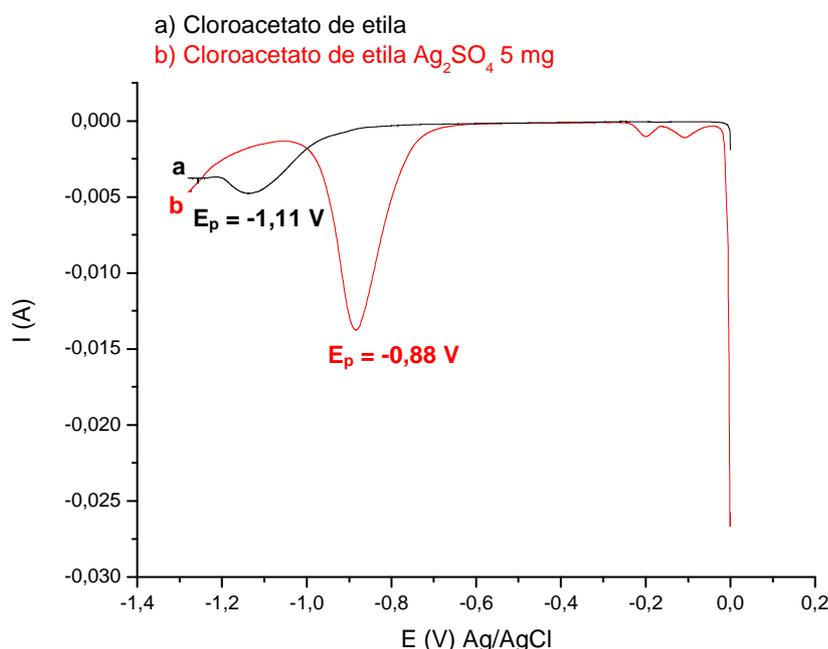


Figura 18: Voltamograma obtido com velocidade de varredura de 0,1 mV/s de 0,2 mmol de cloroacetato de etila em eletrodo de grafita pura (preto a) e grafita dopada com prata (vermelho b).

O experimento de voltametria de varredura linear da mistura de 0,2 mmol de cloroacetato de etila e 0,2 mmol de benzaldeído na ausência de prata não teve sucesso mesmo após várias tentativas. Em uma das tentativas apareceu um pico em -0,84 V com corrente muito baixa (-0,90 mA) e nenhuma onda referente ao benzaldeído. Por outro lado, a voltametria de varredura linear da mesma mistura na presença de prata mostrou uma onda de redução a -1,0 V e corrente de pico -7,0 mA, e outra com potencial de -1,38 V e corrente de pico -8,9 mA (figura 19). A carga experimental para essa mistura foi de 38,13 C.

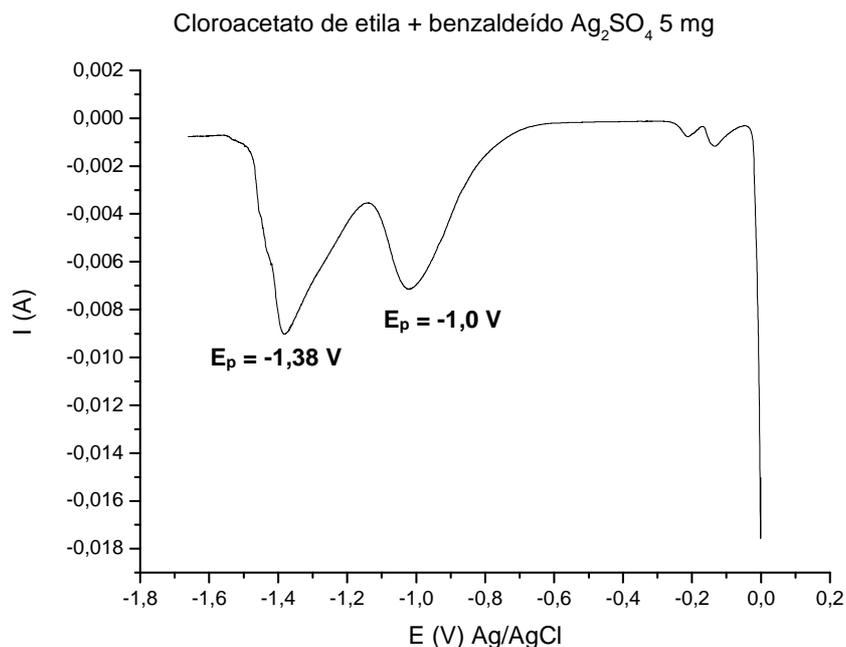


Figura 19: Voltamograma obtido com velocidade de varredura de 0,1 mV/s de 0,2 mmol de cloroacetato de etila, 0,2 mmol de benzaldeído em grafita com prata.

6.4.2 Voltametria de bromoacetato de etila (**24b**) e benzaldeído (**10a**) na ausência e presença de prata

O experimento de voltametria de varredura linear da mistura de 0,2 mmol de bromoacetato de etila (**24b**) e 0,2 mmol de benzaldeído (**10a**), na ausência de prata, revelou duas ondas de redução: a primeira em -0,98 V e corrente de pico de -4,2 mA que corresponde a **24b**; a segunda onda pertence a **10a** e aparece em -1,44 V e corrente de pico de -6,7 mA (figura 20). A carga experimental durante a voltametria para essa mistura foi de 35,10 C. O formato dos picos dos dois reagentes são alargados e apresentam potenciais de redução mais afastados quando comparados ao 2-bromopropionato de etila e benzaldeído. Foram realizadas voltametrias com **24b** isoladamente, e apenas registros de muito ruído ou presença de um pico bastante estreito apareceram nos voltamogramas, de forma que não observamos uma onda de redução bem definida como no caso de 2-bromopropionato ou 2-bromoisobutirato de etila.

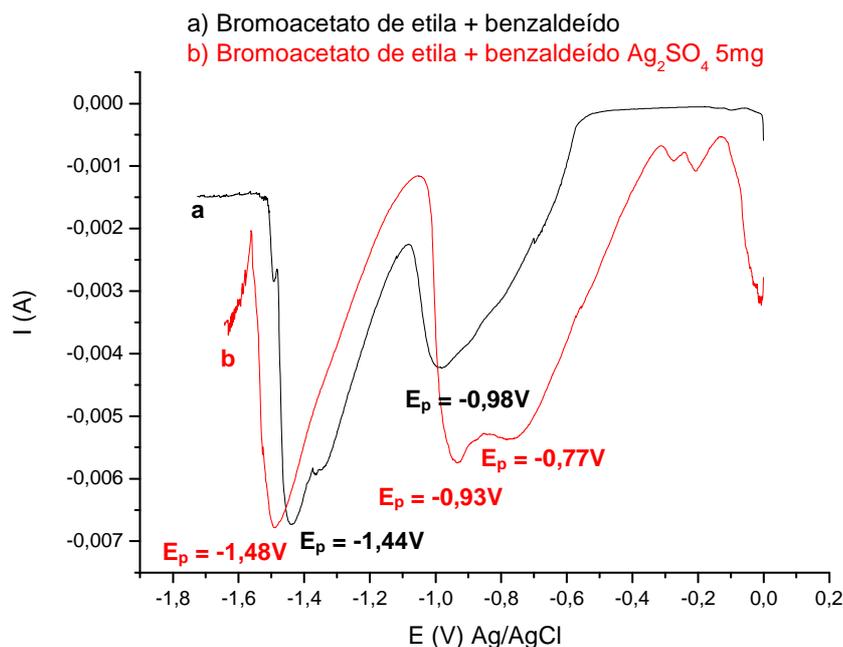


Figura 20: Voltamograma obtido com velocidade de varredura de 0,1 mV/s de 0,2 mmol de bromoacetato de etila e 0,2 mmol de benzaldeído na ausência de prata (contorno preto a) e presença de prata (contorno vermelho b).

Na presença de prata (figura 20) apareceram três picos de redução: o primeiro em -0,77 V e corrente de pico de -5,4 mA que corresponde, provavelmente, à redução do bromoacetato de etila catalisada por Ag; o pico seguinte em -0,93 V e corrente de pico de -5,7 mA pode corresponder a redução não catalisada; o terceiro pico pertence ao benzaldeído e aparece em -1,48 V e corrente de pico de -6,7 mA. A carga experimental obtida foi de 46,95 C.

Em resumo o catalisador prata afeta principalmente o haleto **24b**, tanto no potencial de pico como na corrente máxima, enquanto o comportamento de **10a** ficou quase inalterado.

6.4.3 Eletrólises de bromoacetato de etila (**24b**) e cloroacetato de etila (**24a**) com benzaldeído (**10a**)

a) Estudo do potencial

Nossos experimentos eletroquímicos iniciaram com as eletrólises a potencial controlado da mistura do bromoacetato de etila (**24b**) e benzaldeído (**10a**) adsorvidos à grafita (tabela 19). A proporção do produto de acoplamento **25** a partir da reação entre **24b** e **10a** é muito menor do que no caso do 2-bromopropionato de etila (**14b**), mas o produto **25** foi identificado com segurança através das análises CG/EM.

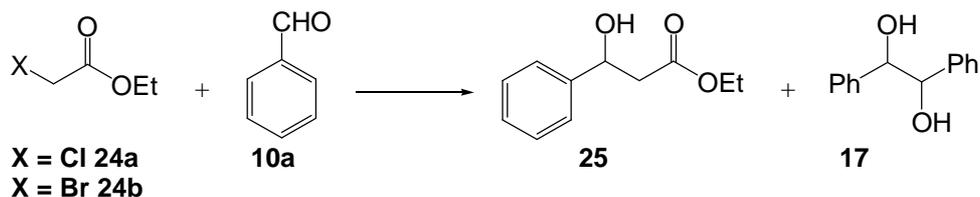
A eletrólise do cloroacetato de etila (**24a**) e **10a**, a um potencial constante de -1,0 V (experimento 19.1) tiveram correntes e carga extremamente baixas e, conseqüentemente, nenhum produto foi observado e **24a** e **10a** foram recuperados quase completamente.

A -1,30, **24a** foi consumido completamente junto com boa parte de **10a** (experimento 19.2) e o produto desejado **25** foi observado em baixa proporção; o produto principal nestas condições foi o pinacol **17** (experimento 19.2). Com a grafita dopada com prata, o produto de acoplamento **25** já foi obtido num potencial de -0,80 V com uma proporção duplicada em relação ao experimento 19.2. A proporção de **25** foi reduzida, mas ainda ficou acima da proporção de 19.2, quando -1,00 V foi aplicado (experimento 19.4) e desapareceu completamente a -1,30 V (experimento 19.5).

Bromoacetato de etila (**24b**) em grafita pura levou ao melhor resultado de **25** a -1,00 V (experimento 19.6), mas mesmo assim claramente inferior a todos os resultados alcançados com **24a**. Ao contrário do comportamento de **24a**, a presença de prata baixou muito o rendimento de **25** a -1,00 V e suprimiu sua formação completamente a -1,30 V (experimentos 19.8 e 19.9).

Comparando estes resultados com os relatados nos capítulos anteriores, pode-se constatar que **24a,b** produzem acoplamento, nos melhores casos, em rendimentos baixíssimos, sem qualquer perspectiva de aplicação preparativa. Mas, contrariando os resultados anteriores, **24a** foi o único cloroéster, testado até agora, que forneceu resultados claramente superiores nos experimentos com catálise de prata a -0,80 e -1,00 V. Um segundo resultado inesperado foi o rendimento superior do cloroéster **24a** em relação ao bromoéster **24b**. Vale lembrar que, com halopropionatos, foi observado o efeito contrário.

Estas duas observações, a primeira vista surpreendentes, serão interpretadas mais adiante quanto às suas possíveis explicações mecanísticas.

Tabela 19: Influência da presença ou não de prata na reação de acoplamento eletroquímico entre o bromoacetato de etila, cloroacetato de etila e benzaldeído^a.

Exp.	Catalisador	X	Condições	Tempo(s)	Proporção ^b			
					24a-b	10a	25	17
19.1	–	Cl	-1,00 V, 8,7 C	14490	0,92	1,76	–	–
19.2	–	Cl	-1,30 V, 54,3 C	16630	–	0,42	0,13	0,36
19.3	Ag	Cl	-0,80 V, 45,7 C	26590	–	2,55	0,26	–
19.4	Ag	Cl	-1,00 V, 43,5 C	3600	0,09	2,45	0,18	–
19.5	Ag	Cl	-1,30 V, 104 C	14300	–	0,06	–	–
19.6	–	Br	-1,00 V, 42,5 C	29090	–	1,90	0,10	–
19.7	–	Br	-1,30 V, 50,0 C	22090	0,40	2,40	0,015	–
19.8	Ag	Br	-1,00 V, 57,2 C	11340	–	2,70	0,02	–
19.9	Ag	Br	-1,30 V, 85,2 C	4890	–	0,13	–	1,00

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **24a,b** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). Composto **17** soma isômeros *dl* e *meso*.

6.4.5 Análises de espectrometria de massas e cromatografia gasosa.

A espectrometria de massas do composto 3-hidróxi-3-fenilpropionato de etila (**25**) (figura 21) apresenta fragmentação que está de acordo com sua estrutura e também com dados de espectrometria de massas disponíveis na literatura¹¹² (esquema 21). O pico do íon molecular foi detectado em $m/z = 194$. A clivagem α adjacente ao grupo OH leva a formação do fragmento $m/z = 107$ que rearranja se transformando no íon hidroxitropílio que também possui $m/z = 107$. A perda de monóxido de carbono deste conduz ao pico base, o cátion cicloexadienila estabilizado por ressonância $m/z = 79$. A análise de cromatografia gasosa revelou que o produto possui tempo de retenção de 11,3 minutos usando a rampa padrão 1.

Peak#:3 R.Time:11.7(Scan#:1050)
MassPeaks:90 BasePeak:79(328421)

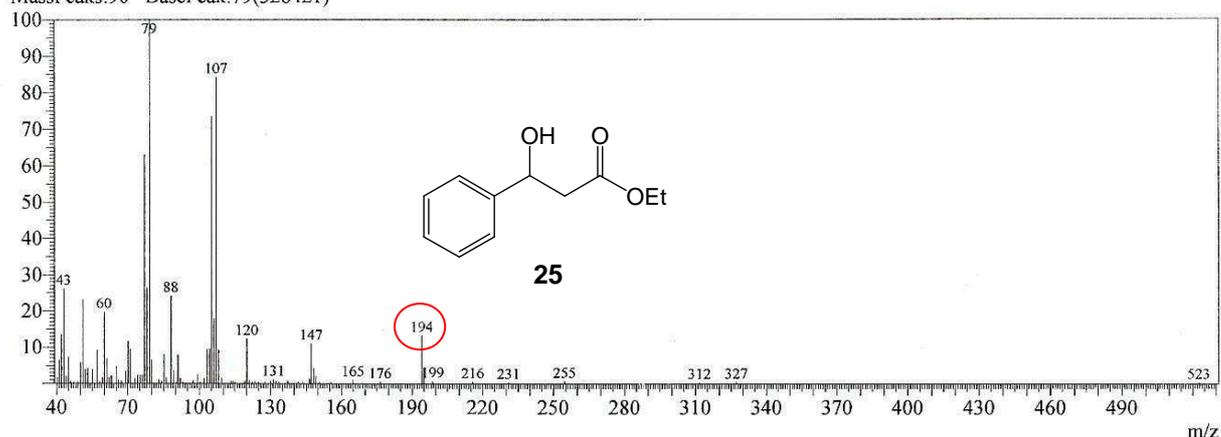
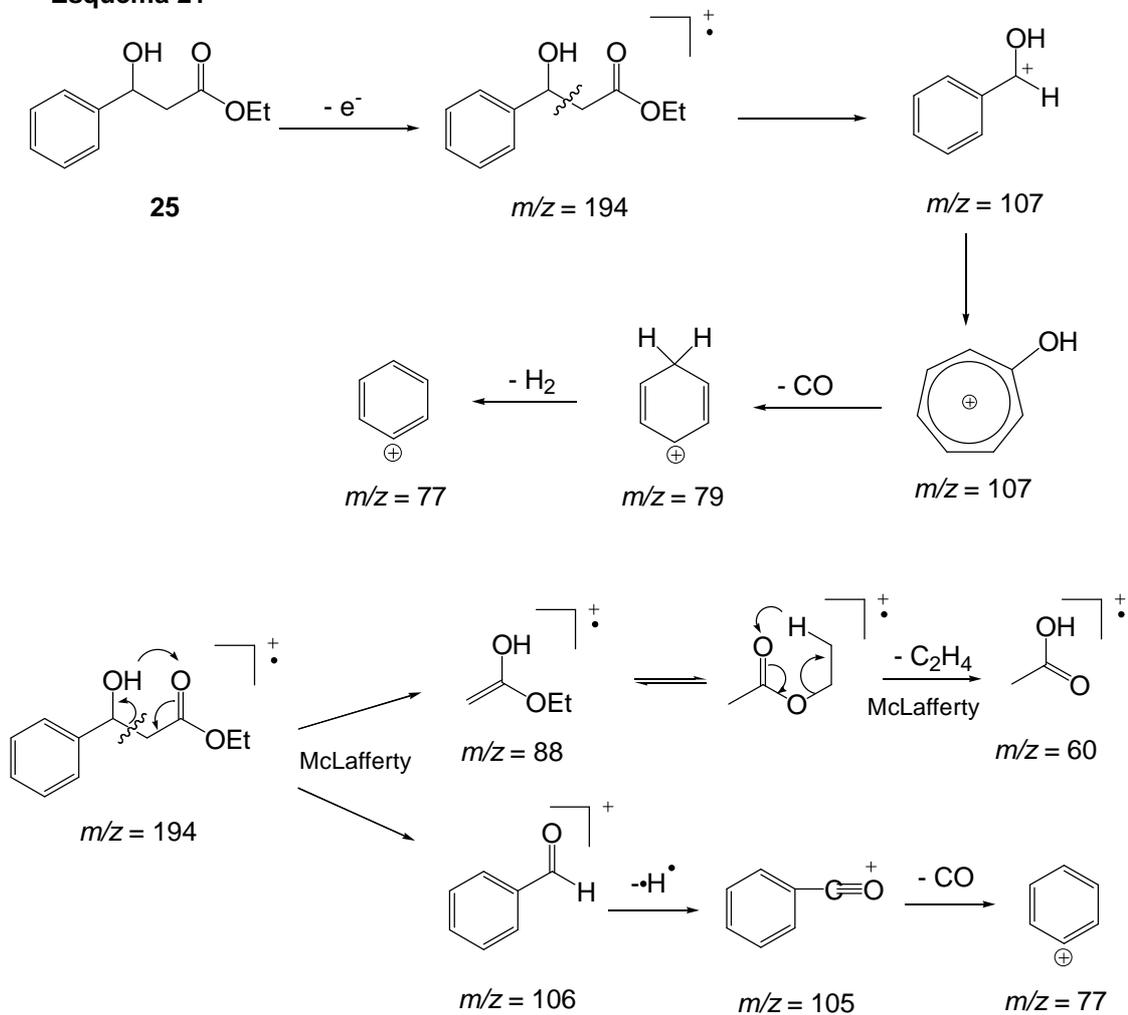


Figura 21: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 3-hidróxi-3-fenilpropionato de etila (**25**).

Esquema 21



6.5 Reações eletroquímicas de 2-bromoisobutirato de etila (9), aldeídos e cetonas

6.5.1 Voltametrias de 2-bromoisobutirato de etila (9) e benzaldeído (10a)

a) Puros e separados

O voltamograma de 0,2 mmol de 2-bromoisobutirato de etila em grafita pura foi obtido em velocidade de varredura de 0,1 mV/s e apresentou uma onda de redução com potencial de -1,06 V e uma corrente de pico de -11 mA (figura 22). A carga experimental registrada nesta voltametria foi de 34,8 C, bem próxima da carga teórica (38,6 C) necessária para transferência de dois elétrons. O voltamograma de 0,2 mmol do benzaldeído apresentou corrente de pico de -7,8 mA e uma onda de redução com máximo em -1,31 V, concordando satisfatoriamente com resultados publicados anteriormente.¹⁰⁰

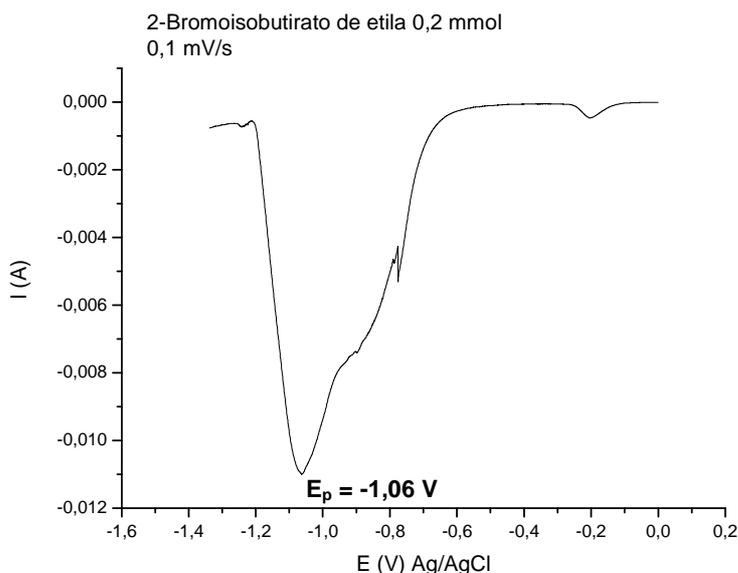


Figura 22: Voltamograma de 0,2 mmol de 2-bromoisobutirato de etila em grafita pura.

b) Em mistura e sem a presença de prata

O voltamograma da mistura de 0,2 mmol de 2-bromoisobutirato de etila (9) e 0,2 mmol de benzaldeído (10a) sem a presença de prata foi registrado com velocidade de varredura de 0,1 mV/s e duas ondas de redução bem características foram observadas: a primeira $E_p = -0,91$ V e corrente de pico -11,3 mA originada de 9 e a

segunda $E_p = -1,26$ V e corrente de pico $-6,9$ mA atribuída a **10a** (figura 23). A carga de 45 C foi registrada após o experimento para esta mistura.

c) Em mistura e com a presença de prata

A voltametria da mistura de 0,2 mmol de 2-bromoisobutirato de etila (**9**) e 0,2 mmol de benzaldeído (**10a**) também foi realizada com velocidade de varredura de 0,1 mV/s em presença de prata metálica eletrodepositada na grafita. Duas ondas de redução foram detectadas: a primeira $E_p = -0,57$ V, corrente de pico $-7,4$ mA referente ao 2-bromoisobutirato de etila. Portanto, observamos que o bromoéster **9** sofreu um deslocamento de 340 mV ficando em uma região menos catódica e a corrente de pico diminuiu comparada à voltametria sem prata (figura 23). A carga experimental foi de 41 C, um pouco menor do que o experimento em grafita pura.

Entretanto, o potencial do benzaldeído permaneceu praticamente inalterado, $E_p = -1,29$ V, mas a corrente de pico aumentou de $-6,9$ mA para $-8,7$ mA. O aumento da corrente provocado pela prata na redução de **10a** também foi registrado em trabalho publicado recentemente sobre reações de acoplamento eletroquímico de haletos de benzila.¹⁰⁷ Nessa mesma publicação os autores constataram que a prata provocou um deslocamento de potencial para valores mais catódicos na voltametria do benzaldeído, o mesmo efeito foi observado em nossos experimentos, mas menos pronunciado. O efeito da prata de deslocar potenciais de compostos halogenados para valores menos negativos é bem conhecido.^{105,106,107}

Foi constatado que a prata torna o potencial de pico correspondente a **9** menos negativo, mas ao mesmo tempo, parece dificultar a redução do 2-bromoisobutirato de etila, porque registrou-se queda de corrente, e facilitar a redução do benzaldeído (aumento da corrente). Este é o primeiro caso de uma diminuição da corrente causada por prata, todos os haletos investigados até agora neste trabalho, e em publicações recentes (alila¹⁰⁵ e benzila¹⁰⁷) sempre mostravam aumento de corrente junto com deslocamento do potencial para valores menos negativos. Também vale salientar que, no experimento sem prata, o pico atribuído a **9** apresenta quase o dobro da corrente de **10a**; nos voltamogramas dos haletos descritos nas páginas anteriores, nunca houve uma diferença tão acentuada entre os dois picos de corrente.

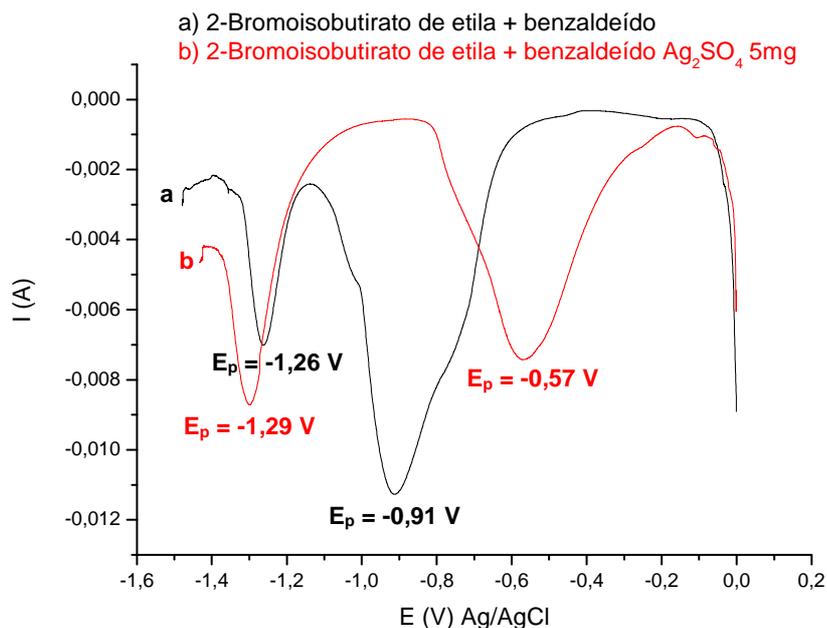


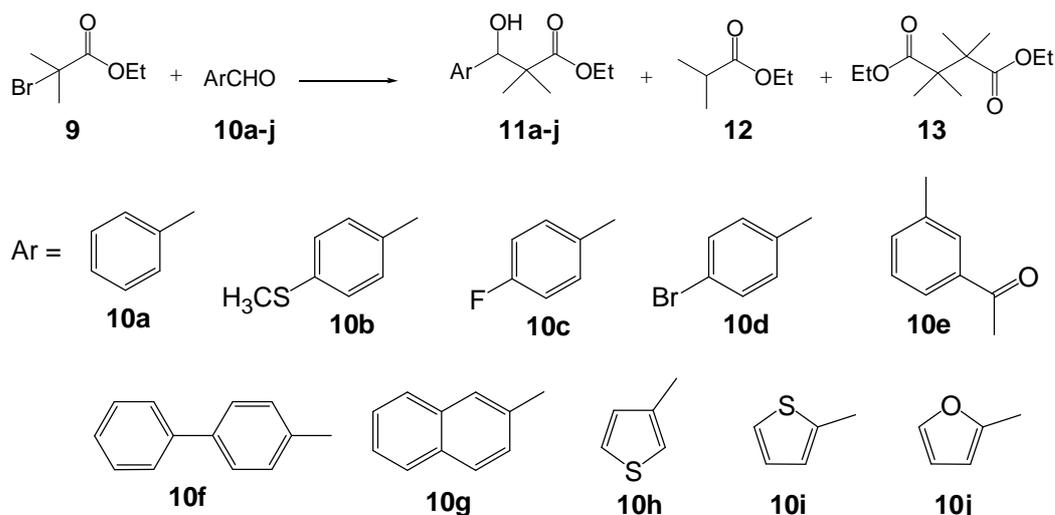
Figura 23: Voltamograma da mistura de 0,2 mmol de 2-bromoisobutirato de etila e 0,2 mmol de benzaldeído em grafita sem (preto a) e com prata (vermelho b).

6.5.2 Eletrólises do 2-bromoisobutirato de etila e benzaldeído

Os primeiros experimentos de voltametria e eletrólise do 2-bromoisobutirato de etila e benzaldeído foram realizados para confirmar dados obtidos anteriormente.¹⁰⁰

O experimento a -1,00 V, sem Ag (20.1) (tabela 20), reproduziu resultados positivos anteriores, porém, utilizando a grafita com prata (experimento 20.3) o rendimento do produto de acoplamento **11a** caiu para a metade e quantidades pequenas do éster dímero **13**, foram detectadas pela primeira vez neste trabalho.

Foi realizada também eletrólise de **9** na presença de **10a** utilizando a grafita da marca ALDRICH (experimento 20.2) que mostrou um discreto aumento do produto de acoplamento **11a**, assim como verificado nos experimentos com 2-bromopropionato de etila (**14b**). Mesmo assim, para poder ter dados comparáveis foi necessário continuar usando a grafita da marca TIMREX também nos experimentos seguintes.

Tabela 20: Eletrólises 2-bromoisobutirato de etila (**9**) e aldeídos **10a-j** a potencial constante^a

Exp.	Aldeído	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b				
				9	10a-j	11a-j	12	13
20.1	Benzaldeído 10a	-1,00 V, 59,5C	26410	0,30	0,90	3,70 (70,1)^c	1,30	–
20.2 ^f	Benzaldeído 10a	-1,00 V, 70,1C	9350	–	0,80	4,16	1,65	–
20.3 ^e	Benzaldeído 10a	-1,00 V, 55,6C	15430	–	2,90	1,80	2,00	0,90
20.4	4-Metiltiobenzaldeído 10b	-1,00 V, 46,8C	19920	–	2,47	2,90 (65,8)^c	1,30	–
20.5	4-Fluorobenzaldeído 10c	-1,00 V, 77,4C	18380	–	0,86	8,00 (96,3)^c	2,40	–
20.6 ^d	4-Bromobenzaldeído 10d	-1,00 V, 71,0C	22190	–	0,10	4,92	1,63	–
20.7 ^d	3-Acetilbenzalaldeído 10e	-1,00 V, 66,5C	24850	–	0,17	1,22 (61,5)^c	1,80	–
20.8 ^d	4-Fenilbenzalaldeído 10f	-1,00 V, 68,9C	17110	–	0,94	4,20 (80,0)^c	1,64	–
20.9 ^d	2-Naftaldeído 10g	-1,00 V, 67,1C	17420	–	0,64	5,40	2,00	–
20.10	3-Tiofenocarboxaldeído 10h	-1,00 V, 61,8C	14350	–	0,31	2,66	1,50	–
20.11	2-Tiofenocarboxaldeído 10i	-1,00 V, 73,4C	18130	–	0,53	3,40	1,95	–
20.12	2-Furaldeído 10j	-1,00 V, 73,3C	10610	–	0,08	2,90 (65,1)^c	2,33	–

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **9** e 0,2 mmol de **10a-j**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Rendimento determinado por RMN ¹H. ^d Estequiometria (4/1). ^e Experimento catalisado por prata. ^f Grafita da marca ALDRICH.

6.5.3 Eletrólises 2-bromoisobutirato de etila com benzaldeídos substituídos e heteroaromáticos

Por conta do efeito negativo da prata na eletrólise com benzaldeído não substituído **10a**, os experimentos com outros substratos foram todos realizados em grafita pura num potencial de -1,00 V (tabela 20).

O estudo das reações eletroquímicas do 2-bromoisobutirato de etila e aldeídos diferentes permitiu mostrar a influência dos grupos substituintes na reatividade dos aldeídos. Quatro classes de aldeídos foram testadas: a primeira de benzaldeídos substituídos, a segunda de outros aldeídos aromáticos e heteroaromáticos, a terceira de aldeídos α,β -insaturados e a quarta de aldeídos alifáticos.

Os benzaldeídos substituídos formam a classe de aldeídos, que foram mais amplamente estudados por ter maior disponibilidade com substituintes diferentes e porque a maioria dos experimentos eletroquímicos já relatados sobre a reação de Reformatsky envolveu o benzaldeído.

Quando o 2-hidróxibenzaldeído e 2-bromoisobutirato de etila (**9**) foram submetidos a eletrólise em -1,00 V nenhum produto de acoplamento eletroquímico se formou. Provavelmente, a presença de um grupo hidroxila no anel aromático em *orto* causa um efeito eletrônico ou estérico que impossibilita o acoplamento.

A reação de **9** com 4-clorobenzaldeído e 4-nitrobenzaldeído não foi possível, devido à baixa solubilidade destes reagentes.

O resultado obtido com 4-metilbenzaldeído (**10b**) mostrou uma leve diminuição no rendimento do produto de acoplamento **11b** em comparação ao benzaldeído, sugerindo que a presença de grupo doador de elétrons no anel benzênico pode diminuir a reatividade do aldeído e prejudicar o acoplamento (experimento 20.4).

Os benzaldeídos substituídos com halogênios demonstraram comportamento bastante variado nas eletrólises com **9**; por exemplo, 4-fluorobenzaldeído (**10c**) (experimento 20.5) apresentou um rendimento muito elevado do produto de acoplamento **11c** revelando que o efeito retirador de elétrons do flúor no anel benzênico aumentou a reatividade. O 4-bromobenzaldeído (**10d**) reagiu com **9** (experimento 20.6) e forneceu uma proporção menor do produto desejado **11d** do que o observado no experimento com flúor, mas superior ao resultado com benzaldeído (**10a**).

O experimento de eletrólise envolvendo 3-acetilbenzaldeído (**10e**) mostrou que apenas a carbonila do aldeído reage para formar o produto de acoplamento **11e**

(experimento 20.7). A carbonila da cetona também não é reduzida a álcool no potencial estudado. Veremos em resultados apresentados mais adiante que as cetonas aromáticas são muito menos reativas que os aldeídos aromáticos. Entretanto, a reatividade do grupo aldeído **10e** diminuiu talvez devido ao efeito estérico provocado pelo grupo acetila na estrutura do aldeído.

A eletrólise de **9** e 4-fenilbenzaldeído (**10f**) (experimento 20.8) formou maior quantidade de produto de acoplamento **11f** quando comparado à reação com benzaldeído (**10a**) (experimento 20.1). Neste caso, o grupo fenila demonstrou o mesmo efeito ativador observado no caso dos halogênios (F e Br) proporcionando aumento da reatividade.

O resultado da eletrólise de **9** com 2-naftaldeído (**10g**) (experimento 20.9) foi um pouco melhor do que o apresentado por **10f** e **10a** nas mesmas condições.

Foram investigados os aldeídos heteroaromáticos como 3-tiofenocarboxaldeído (**10h**), 2-tiofenocarboxaldeído (**10i**) e 2-furaldeído (**10j**) (experimentos 20.10, 20.11 e 20.12) e foi constatado, de maneira geral, uma diminuição da proporção de produto **11h,i,j** em relação ao benzaldeído. Talvez alguma interação entre os orbitais do heteroátomo e a grafita possa ocorrer, de modo que a reatividade dos aldeídos heteroaromáticos diminui.

6.5.4 Análises de RMN ¹H, espectrometria de massas e cromatografia gasosa dos produtos da reação entre 2-bromoisobutirato de etila (**9**) e benzaldeído (**10a**)

O espectro de RMN ¹H do produto de acoplamento 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropionato de etila (**11a**) (figura 24) está de acordo com dados da literatura¹²⁰. Apresenta dois singletos em 1,09 e 1,11 ppm referentes aos três hidrogênios de cada grupo metila. O tripleto em 1,27 ppm originado pelo acoplamento dos prótons CH₃ do grupo (OEt) e quarteto em 4,18 ppm formado a partir do acoplamento do CH₂ do grupo (OEt). O singlete com deslocamento químico 4,88 ppm é referente ao próton ligado ao átomo de carbono que contém o grupo hidroxila. O sinal dos 5 prótons aromáticos foi detectado em 7,30 ppm

O espectro de massas do produto de acoplamento **11a** mostra a presença do íon molecular M = 222 (figura 25 e esquema 22). Um fragmento importante m/z = 116, o pico base, foi originado a partir do rearranjo de McLafferty. Outro fragmento intenso

¹²⁰ Ohkuma, T., Sandoval, C. A., Srinivasan, R., Lin, Q., Wei, Y., Muñiz, K., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288;

é $m/z = 88$, formado a partir de um segundo rearranjo de McLafferty do fragmento $m/z = 116$. A perda de água do íon $m/z = 88$ leva ao pico $m/z = 70$.

A análise de cromatografia gasosa realizada com rampa padrão 1 mostra tempo de retenção de 12,56 minutos para o produto de acoplamento, 9,5 minutos para o dímero **13** do 2-bromoisobutirato de etila e 2,17 minutos para o éster reduzido **12**, isobutirato de etila.

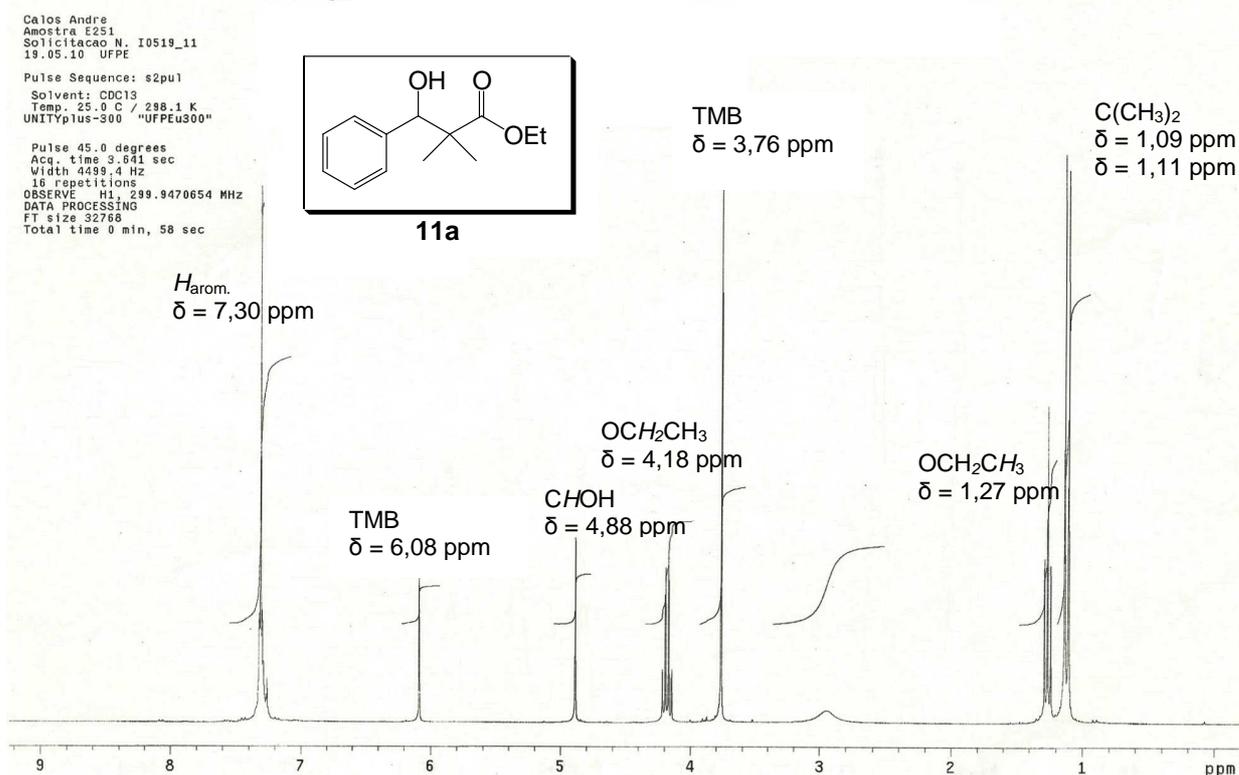


Figura 24: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto de acoplamento 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropionato de etila (**11a**).

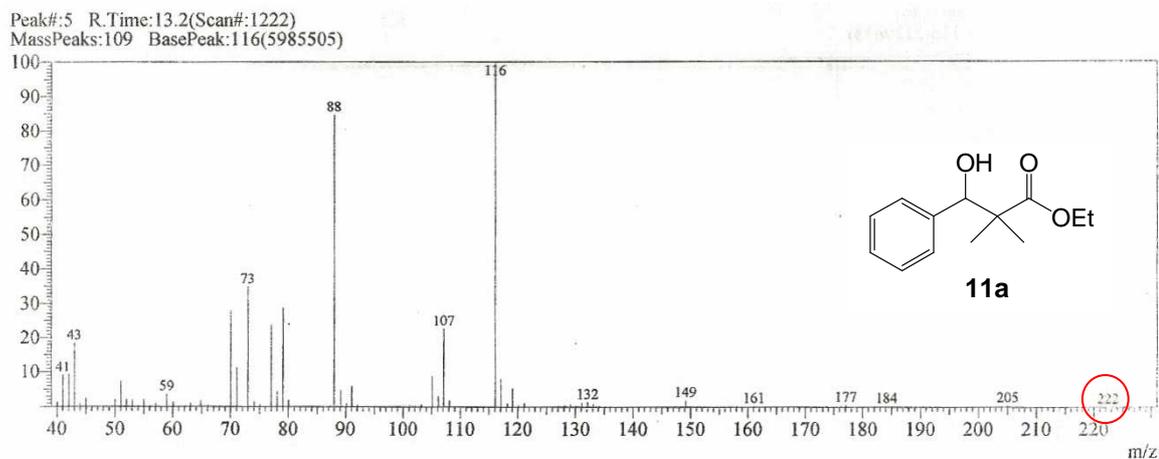
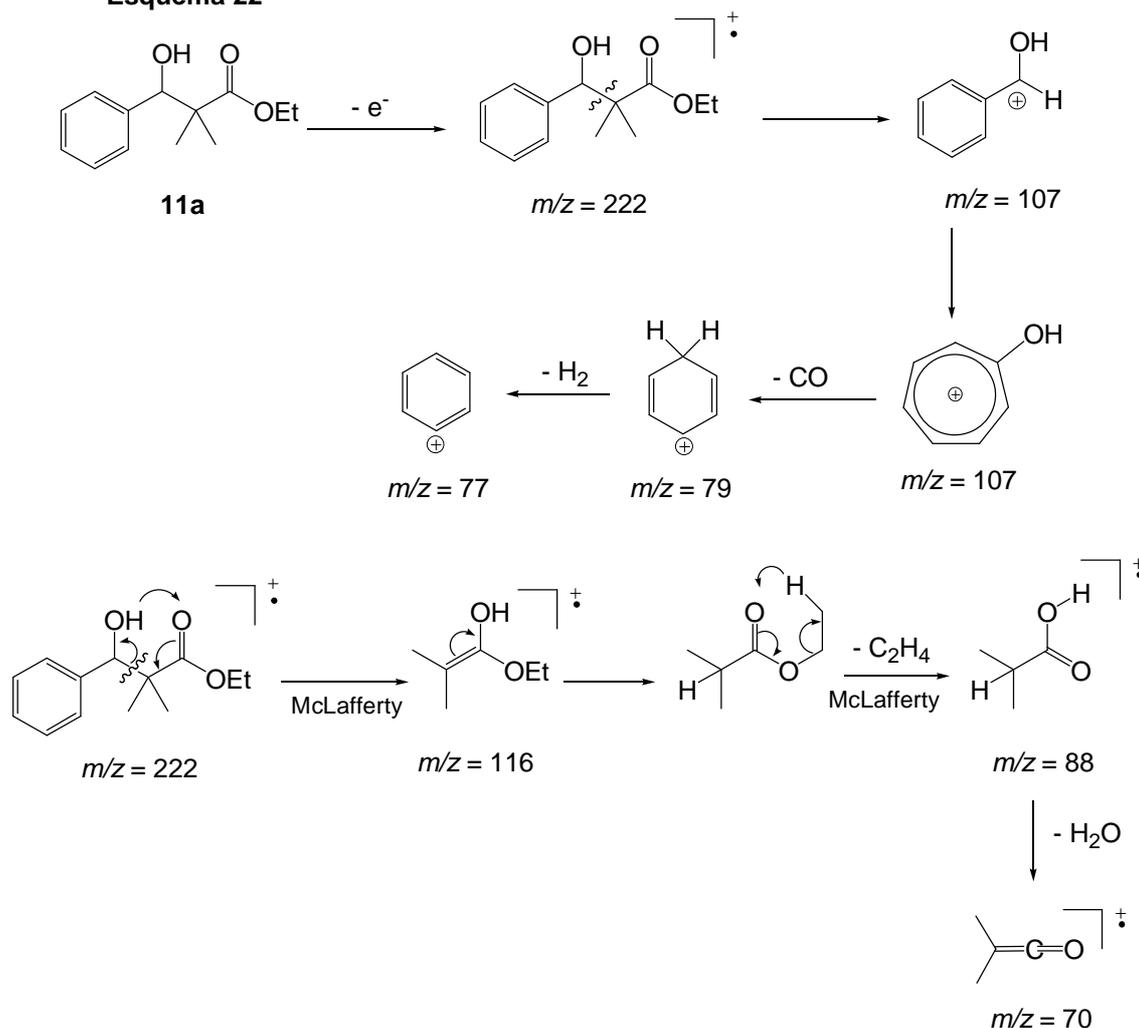


Figura 25: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropionato de etila (**11a**).

Esquema 22



No espectro de massa do dímero **13** o pico do íon molecular é ausente (figura 26 e esquema 23). O fragmento $m/z = 185$ foi obtido a partir da perda de grupo (OEt) e o outro pico $m/z = 157$ originado pela eliminação do grupo (CO) a partir de $m/z = 185$. O fragmento mais intenso $m/z = 116$, o pico base, foi originado a partir do rearranjo de McLafferty. Outro fragmento intenso é $m/z = 88$, formado a partir de um segundo rearranjo de McLafferty do fragmento $m/z = 116$. A perda de água do íon $m/z = 88$ leva ao pico $m/z = 70$. Outro rearranjo de McLafferty pode ocorrer a partir do cátion $m/z = 115$ levando ao fragmento $m/z = 87$ pela perda de C_2H_4 .

Peak#: 3 R.Time:9.7(Scan#:803)
 Max:Peaks:93 BasePeak:116(4199013)

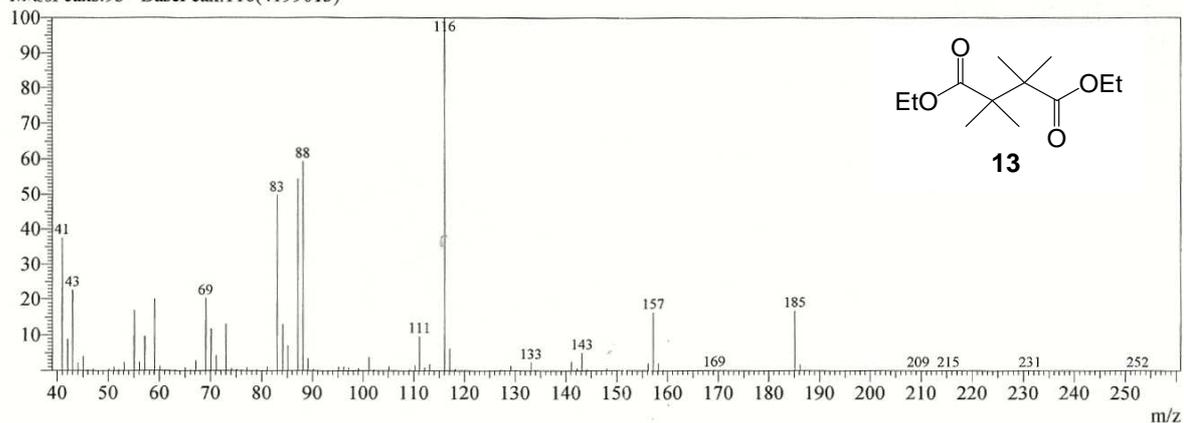
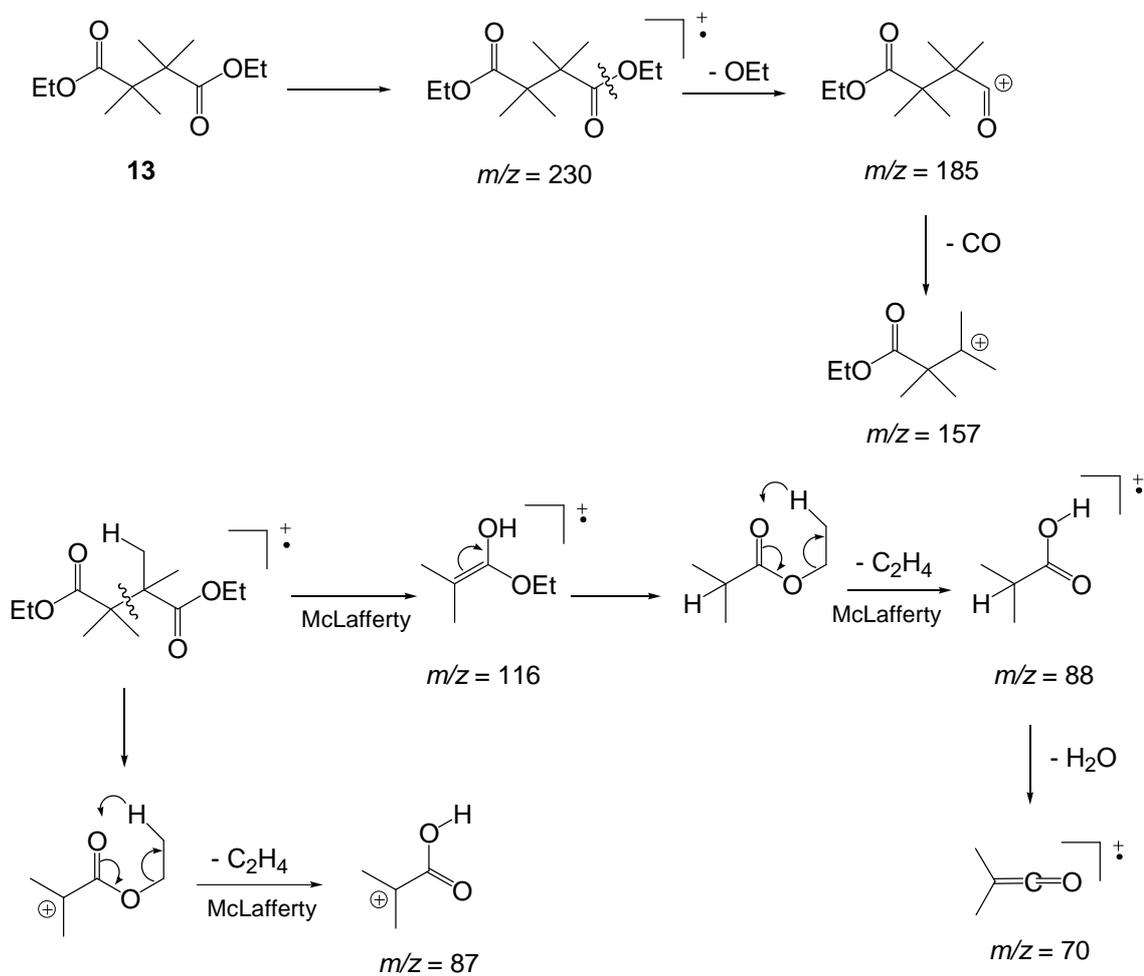


Figura 26: Espectro de massas (IE, 70 eV) do dímero 2,2,3,3-tetrametilsuccinato de dietila (13).

Esquema 23



6.5.5 Voltametrias do 2-bromoisobutirato de etila (**9**) e cinamaldeído (**18a**).

a) Voltametria do cinamaldeído

O voltamograma do cinamaldeído foi discutido nas reações com 2-bromopropionato de etila (figura 14, pág. 79).

b) Mistura de 2-bromoisobutirato de etila (**9**) e cinamaldeído (**18a**) na ausência de prata

A voltametria da mistura de 0,2 mmol de 2-bromoisobutirato de etila e 0,2 mmol de cinamaldeído revela dois picos e um ombro de redução com potenciais bastante próximos. O primeiro pico se situa a $E_p = -1,07$ V com corrente de pico -7,3 mA referente à redução do bromoéster **9**, o segundo em $E_p = -1,23$ V e corrente de pico -8,3 mA atribuída à eletrorredução de **18a** com um ombro perto de -1,40 V de atribuição desconhecida (figura 27). O potencial de redução de **9** na mistura com **18a** não foi deslocado em relação ao voltamograma registrado somente na presença de **9** (figura 22, pág. 96). No entanto, **18a** na mistura teve um pequeno deslocamento de 130 mV para potencial mais negativo (figura 27) comparado ao voltamograma obtido com **18a** puro (figura 14, pág. 79).

c) Mistura de 2-bromoisobutirato de etila e cinamaldeído com prata

O voltamograma da mistura de 0,2 mmol de 2-bromoisobutirato de etila (**9**) e 0,2 mmol de cinamaldeído (**18a**) na presença de prata eletrodepositada na grafita (figura 27) mostrou um grande deslocamento de potencial cerca de 440 mV para um valor menos catódico no caso de **9** $E_p = -0,63$ V e corrente de pico de -7,1 mA. O pico do cinamaldeído, sob influência da prata, mostrou $E_p = -1,17$ V, ou seja, quase no mesmo lugar do experimento anterior e corrente de pico -10,7 mA. O experimento de voltametria na presença de prata eletrodepositada também exibiu um terceiro pico de baixa intensidade (corrente de pico -2,2 mA) com potencial de -1,41 V e bem mais definido cuja atribuição é indeterminada.

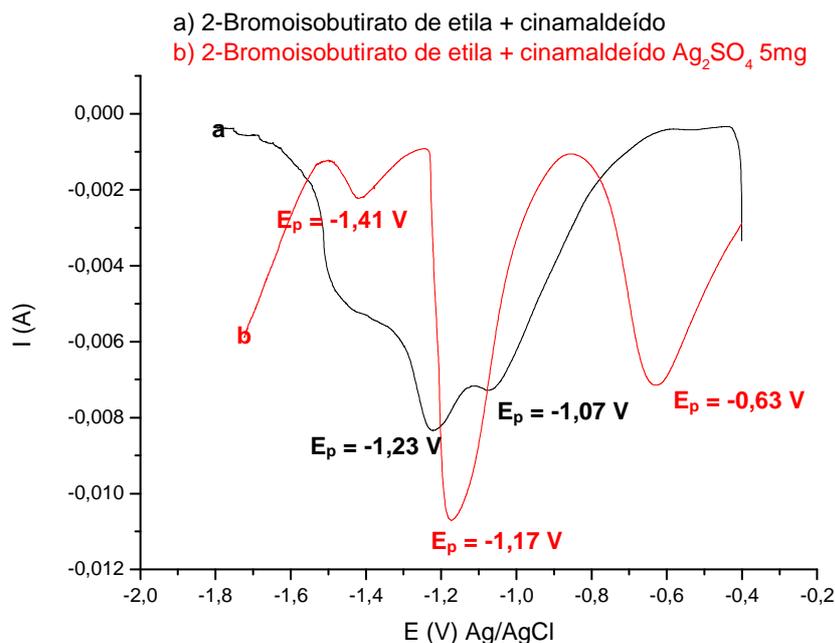


Figura 27: Voltamograma da mistura de 0,2 mmol de 2-bromoisobutirato de etila e 0,2 mmol de cinamaldeído na ausência de prata (preto a) na presença de prata (vermelho b).

6.5.6 Eletrólises 2-bromoisobutirato de etila (9), cinamaldeído e cinamaldeído substituído (18a,b,c)

A eletrólise de 2-bromoisobutirato de etila e cinamaldeído foi estudada com objetivo de investigar a influência da prata e da estrutura do aldeído que possui um sistema de elétrons pi conjugado. O potencial aplicado em todas as eletrólises foi de -1,0 V, um valor próximo do primeiro pico da mistura.

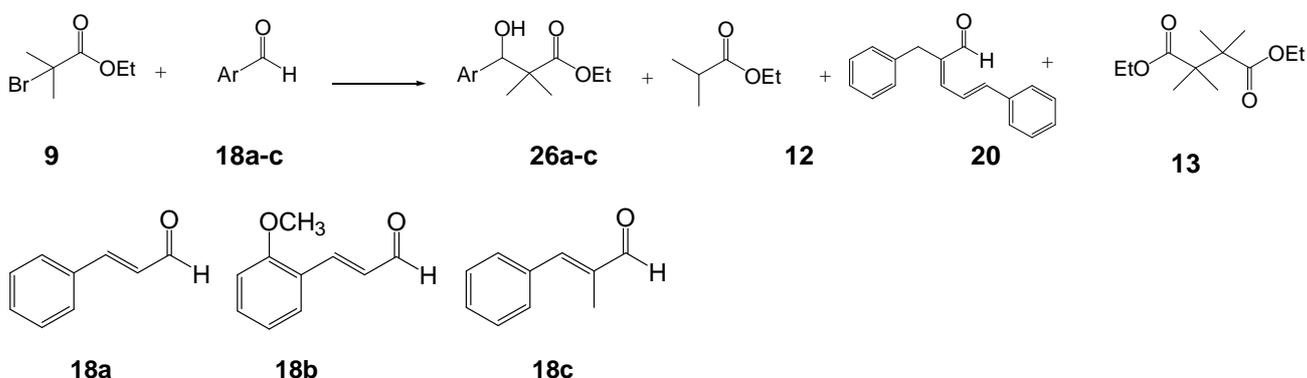
O produto de acoplamento **26a** formado a partir da redução eletroquímica de **9** e cinamaldeído (**18a**) na ausência de prata teve a mais alta proporção (experimento 21.1) (tabela 21) correspondendo a um rendimento de 83% comparável aos melhores resultados obtidos com benzaldeídos substituídos (tabela 20). Além do produto desejado outros compostos foram novamente detectados como isobutirato de etila (**12**) e 2,2,3,3-tetrametilsuccinato de dietila (**13**) (dímero de 2-bromoisobutirato de etila). Entretanto, foi percebido a presença de um sub-produto na eletrólise sem prata, o composto 2-benzil-5-fenil-pent-2,4-dienal (**20**)^{114,115} resultado de dimerização eletrorredutiva do cinamaldeído, detectado anteriormente na reação eletroquímica de 2-bromopropionato de etila (**14b**) e **18a** (item 6.3.2, pág. 77).

O experimento de **9** e **18a** na presença de prata metálica mostra a tendência observada nas reações eletroquímicas anteriores, porque a proporção do produto de acoplamento **26a** (experimento 21.2) diminuiu quase 50% em comparação a eletrólise realizada em grafita pura (experimento 21.1).

A prata diminui o rendimento do produto **26a**, mas aumenta cerca de cinco vezes a proporção do produto **20** e aumenta quase nove vezes a quantidade do dímero **13** (experimento 21.2).

Na tentativa de aumentar a formação do produto principal **26a**, foi modificada a estequiometria entre os reagentes estabelecendo a proporção de 0,4 mmol do 2-bromoisobutirato de etila para 0,1 mmol de cinamaldeído. De fato, o rendimento do produto de acoplamento determinado por RMN aumentou de 83 para 92 % (experimento 21.3) com consumo quase completo de **18a**. Paralelamente, os produtos secundários **20** e **13** foram suprimidos completamente.

Tabela 21: Resultado das eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila e cinamaldeído^a.



Experimento	Aldeído	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b				
				18a-c	26a-c	12	20	13
21.1	18a	-1,00 V, 72,0 C	21720	1,70	4,60 (83,0)^c	1,70	0,10	0,09
21.2 ^d	18a	-1,00 V, 75,2 C	17660	1,40	2,70	1,80	0,50	0,80
21.3 ^e	18a	-1,00 V, 70,8 C	24050	0,40	6,00	2,00	–	–
21.4 ^e	18b	-1,00 V, 70,6 C	18850	0,66	1,73	1,83	–	–
21.5	18c	-1,00 V, 68,7 C	20500	4,3 (43,0)^c	1,94 (47,0)^c	2,60	–	–

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **9** e 0,2 mmol de **18a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Rendimento determinado por RMN ¹H. ^d Experimento catalisado por prata. ^e Estequiometria (4/1).

Nas eletrólises de **9** na presença de cinamaldeído substituído, com um grupo doador de elétrons (metóxi) no anel aromático **18b** (experimento 21.4) verificou-se que o rendimento da reação foi bem menor do que com **18a**.

A proporção 4/1 dos reagentes 2-bromoisobutirato de etila e aldeído no experimento (21.4) foi usada, porque sendo o 2-metóxicinamaldeído (**18b**) sólido à temperatura ambiente existia uma dificuldade de misturar os reagentes na proporção

2/1. Por isso, para superar esta limitação experimental a quantidade relativa de **18b** foi reduzida a metade resultando numa mistura viscosa.

Outro cinamaldeído substituído, 2-metil-3-fenilpropenal (**18c**) (experimento 21.5), desta vez com um grupo metil ligado na posição α ao grupo carbonila, forneceu o produto de acoplamento **26c** em menor proporção quando comparado ao experimento com cinamaldeído (**18a**). Neste caso, pode ocorrer um efeito estérico do grupo metila na posição α , que impede tanto o acoplamento para **26c** como, a dimerização eletrorredutiva do próprio aldeído para **20**.

O experimento do 2-bromoisobutirato de etila na presença de outro aldeído substituído, 4-nitrocinaldeído, não pode ser realizado, devido à insolubilidade do mesmo.

6.5.7 Análises de RMN ^1H , espectrometria de massas e cromatografia gasosa dos produtos de reação do 2-bromoisobutirato de etila e cinamaldeído

O espectro de RMN do produto de acoplamento **26a** pode ser visto na (figuras 28 e 29). O próton ligado ao carbono que possui o grupo OH apresenta um sinal em 4,34 ppm (d, 1H, $J = 7,8$ Hz). O próton olefínico H_a origina um sinal em 6,22 ppm (dd, 1H, $J_1 = 6,9$ Hz e $J_2 = 7,2$ Hz) e o sinal em 6,64 ppm aparece devido ao próton H_b (d, 1H, $J_{\text{trans}} = 15,9$ Hz).

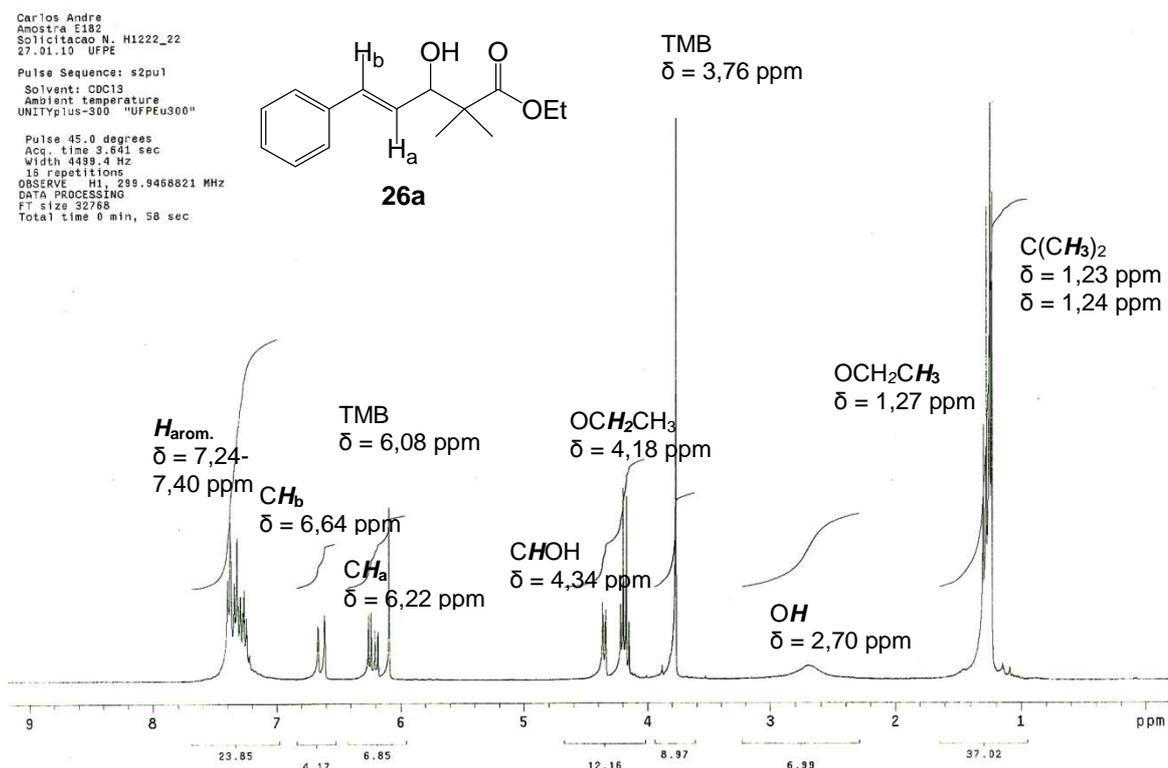


Figura 28: Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do produto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (**26a**).

O grupo CH_2 do (-OEt) mostra um sinal com deslocamento químico 4,18 ppm (quarteto, q, 2H). Os prótons das duas metilas diastereotópicas possuem sinais em 1,23 e 1,24 ppm, enquanto, os prótons da metila ligada ao grupo (-OEt) apresentam triplete a 1,27 ppm. O próton do grupo (-OH) aparece no espectro em 2,70 ppm. Os cinco prótons do anel aromático apresentam multipletto entre 7,24 e 7,40 ppm.

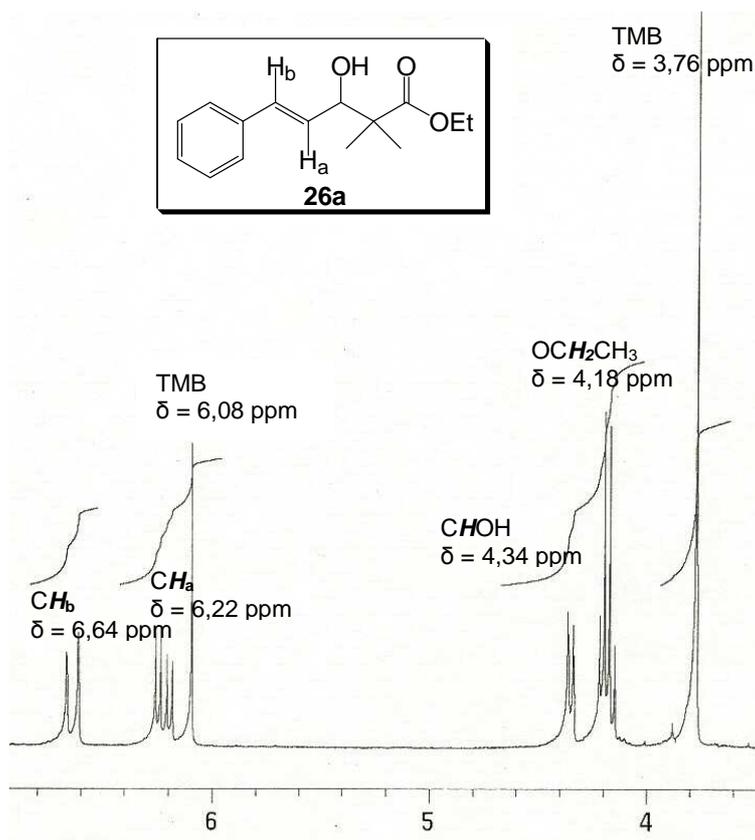


Figura 29: Expansão do espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (**26a**).

O produto de acoplamento 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (**26a**) teve sua estrutura confirmada através de fragmentos importantes na espectrometria de massas. O pico do íon molecular com intensidade bastante fraca foi detectado em $m/z = 248$ (figura 30 e esquema 24). O pico base $m/z = 133$ resultou da clivagem α ao carbono do grupo OH. Outro fragmento bastante intenso, $m/z = 116$, foi formado a partir do rearranjo de McLafferty e o pico $m/z = 88$ foi originado do fragmento $m/z = 116$ a partir de outro rearranjo de McLafferty subsequente. A perda de H₂O do fragmento $m/z = 88$ levou ao pico $m/z = 70$.

A análise de cromatografia gasosa realizada com rampa padrão 1 mostra tempo de retenção de 15,5 minutos para o produto de acoplamento **26a**.

GCMS Spectrum

R. Time: 16.2 (Scan#: 1572)

Mass Peaks: 180 Base Peak: 133 (13581488)

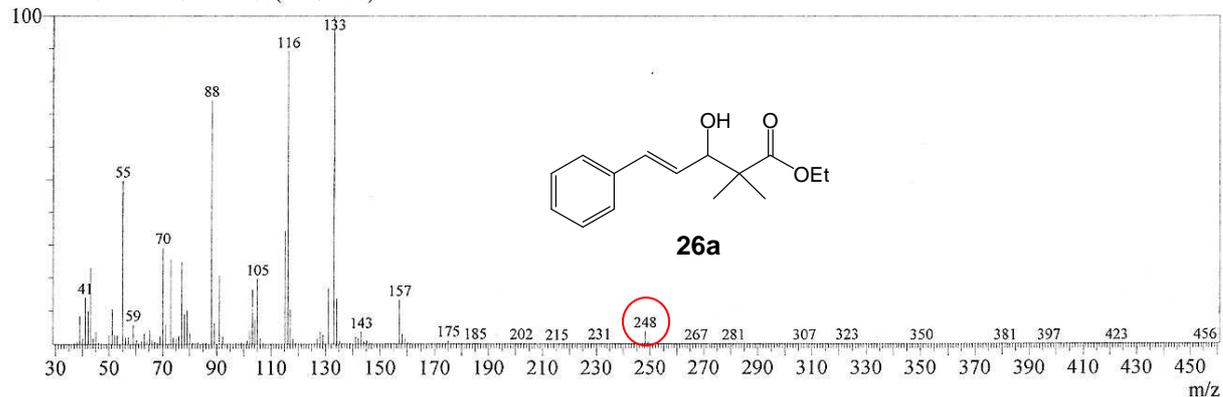
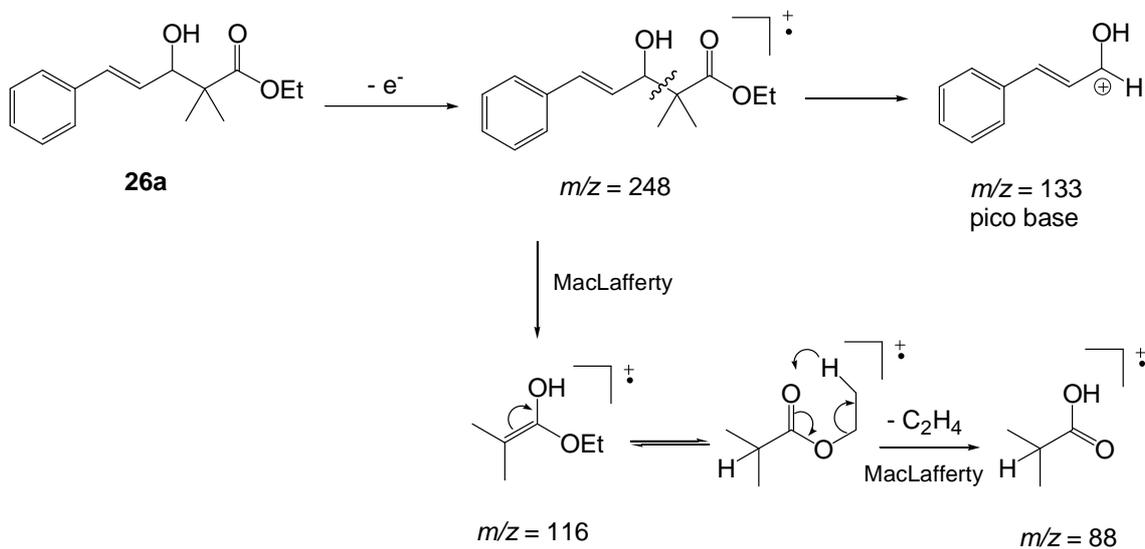


Figura 30: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (**26a**).

Esquema 24



6.5.8 Voltametria do 3-metil-2-butenal (27)

Com o intuito de testar um aldeído α,β -insaturado, mas não aromático, foi escolhido o 3-metil-2-butenal (**27**) como substrato. O voltamograma exibido por 0,2 mmol de **27** em grafita pura registrado com velocidade de varredura de 0,1 mV/s revelou uma onda de redução em potencial máximo de -1,41 V e corrente de pico -2,1 mA (figura 31).

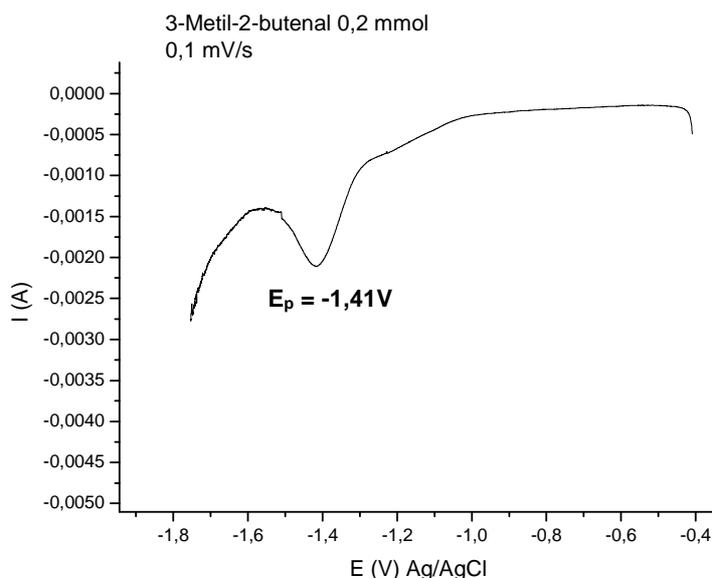


Figura 31: Voltamograma de 0,2 mmol de 3-metil-2-butenal (**27**).

6.5.9 Eletrólises 2-bromoisobutirato de etila (9) e 3-metil-2-butenal (27)

A investigação dos processos eletroquímicos envolvendo 2-bromoisobutirato de etila e **27**, na ausência e presença de prata metálica evidenciou a formação do produto de acoplamento **28**, mas em rendimento menor ao alcançado com aldeídos aromáticos ou cinamaldeído. Como em reações anteriores de aldeídos aromáticos o éster dímero **13** só foi observado nos experimentos com prata.

A partir dos resultados de voltametria foram escolhidos dois potenciais: o primeiro em -1,00 V próximo do bromoéster e -1,40 V perto do aldeído α,β -insaturado.

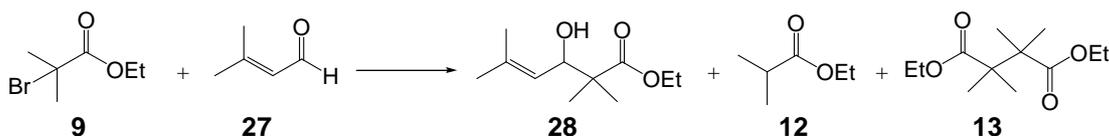
Em potencial menos catódico -1,00 V (experimento 22.1) (tabela 22) o rendimento de acoplamento **28** foi bem menor quando comparamos com resultados de reações usando benzaldeído ou cinamaldeído. O efeito catalítico da prata ainda reduziu este rendimento à metade (experimento 22.2).

Quando o potencial mais negativo -1,40 V (experimento 22.3) foi aplicado, a reação eletroquímica teve o rendimento do produto de acoplamento **28** duplicado. Com prata, novamente observamos queda acentuada (experimento 22.4).

Provavelmente, 3-metil-2-butenal, por ter apenas uma ligação dupla conjugada à carbonila, mostra reatividade reduzida; benzaldeído possui o anel benzênico conjugado à carbonila e cinamaldeído possui um sistema altamente conjugado (grupo fenila e ligação dupla) resultando numa ressonância maior. Portanto, nestes dois casos a densidade eletrônica ao redor da carbonila diminui bastante, porque os elétrons estão mais bem distribuídos em outros pontos da molécula, sendo mais acentuada para o cinamaldeído. Por esta razão, os compostos aromáticos reagem com mais facilidade e em potências menos negativos.

Nos resultados com **27** foi observado pela primeira vez que, a reação apresenta melhor desempenho em potencial mais negativo -1,40 V, um resultado oposto ao obtido com os aldeídos estudados nas reações anteriores.

Tabela 22: Resultado das eletrólises do 2-bromoisobutirato de etila e 3-metil-2-butenal^a

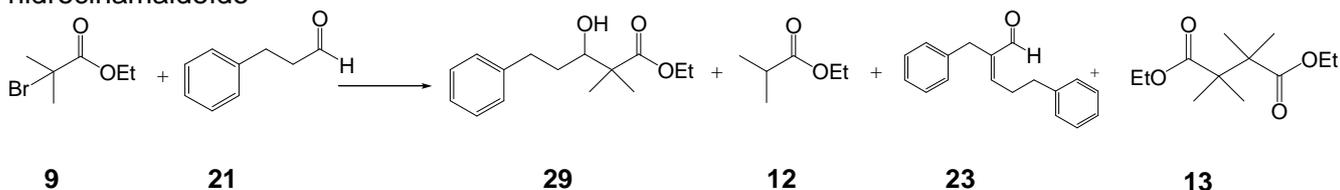


Experimento	Catalisador	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b		
				28	12	13
22.1	–	-1.00 V, 67,4 C	25350	0,60	1,90	–
22.2	Ag	-1.00 V, 59,3 C	13260	0,30	2,10	0,90
22.3	–	-1.40 V, 82,4 C	7410	1,24 (29,6)^c	2,10	–
22.4	Ag	-1.40 V, 62,8 C	4470	0,40 (9,2)^c	2,34	0,70

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **9** e 0,2 mmol de **27**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Rendimento determinado por RMN ¹H.

6.5.10 Eletrólises 2-bromoisobutirato de etila (**9**) e hidrocinaaldeído (**21**)

Foi estudada uma série de reações eletroquímicas envolvendo **9** e hidrocinaaldeído (**21**) (tabela 23) para verificar a influência da estrutura do aldeído na ausência de um sistema conjugado de elétrons pi. As voltametrias registradas do hidrocinaaldeído não apresentaram nenhuma onda de redução na janela de potencial acessível em água. Este comportamento sugere que **21** é mais difícil de reduzir que os aldeídos estudados até agora.

Tabela 23: Resultado das eletrólises do 2-bromoisobutirato de etila e hidrocinamaldeído

Experimento	Condições	Tempo(s)	Proporção ^b					
			9	21	29	12	23	13
23.1	-1,00 V, 59,3 C	28070	0,16	4,40	0,70	2,70	0,34	—
23.2 ^c	-1,00 V, 35,9 C	28370	2,40	4,37	0,05	1,20	0,35	0,75
23.3 ^d	-1,00 V, 39,5 C	22630	2,70	4,80	0,45	2,00	0,23	—
23.4	-1,30 V, 77,9 C	26430	—	3,90	0,60	2,40	0,36	0,015
23.5 ^c	-1,30 V, 75,4 C	15210	—	4,70	0,60	2,90	0,62	0,33

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **9** e 0,2 mmol de **21**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Experimento na presença de prata. ^d Adição de ácido acético ao eletrólito de suporte.

A formação do produto de acoplamento **29** em potencial de -1,00 V é bem menor do que na reação com cinamaldeído no mesmo potencial (experimento 23.1). Este comportamento comprovou a pouca reatividade do hidrocinamaldeído nessas eletrólises. O composto tipo aldol derivado do hidrocinamaldeído, 2-benzil-5-fenil-2-pentenal (**23**), foi identificado na mesma proporção em quase todos os experimentos independentemente do potencial aplicado o que confirma o caráter essencialmente químico da sua formação.

Foi observado nas eletrólises em -1,00 V que a carga consumida foi muito baixa e que pode estar relacionada com a dificuldade de redução do hidrocinamaldeído.

No experimento com prata a -1,00 V (experimento 23.2) o valor da carga diminuiu cerca de 40% e a formação do produto principal **29** teve uma queda bastante acentuada. Entretanto, nesta eletrólise uma proporção menor de éster reduzido **12** foi detectada do que em outras eletrólises, enquanto a quantidade de dímero **13** foi a maior registrada nesta série.

A reação eletroquímica conduzida em meio fracamente ácido utilizando ácido acético no eletrólito de suporte reduziu tanto a proporção do produto de acoplamento, como o produto aldol **23** (experimento 23.3).

Em potencial mais negativo, -1,30 V, o rendimento de **29** diminuiu levemente (experimento 23.4) quando comparado ao experimento conduzido em -1,00 V (23.1), a formação de **23** é semelhante, enquanto traços do dímero, **13** foram detectados.

O uso da prata em -1,30 V, não provocou nenhuma diferença nos rendimentos de **29**, mas aumentou a formação de **23** e **13** (experimento 23.5) quando comparado ao experimento sem prata (experimento 23.4).

6.5.11 Análises de espectrometria de massas e cromatografia gasosa do produto de acoplamento **29**

A espectrometria de massas (figura 32 e esquema 25) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenilpentanoato de etila (**29**) mostra o pico do íon molecular $m/z = 250$. O fragmento $m/z = 232$ corresponde à eliminação de uma molécula de água ($M - 18$). Este fragmento dá origem ao pico base que possui $m/z = 117$, já conhecido do produto análogo obtido com 2-bromopropionato de etila. O íon molecular se fragmenta levando aos picos: $m/z = 91$ (intenso) que representa o cátion tropílio e $m/z = 159$ de intensidade moderada.

O íon molecular também sofre o primeiro rearranjo de McLafferty e forma o pico $m/z = 116$. Este último, sofre novo rearranjo de McLafferty originando o pico $m/z = 88$. O fragmento $m/z = 88$ pode perder uma molécula de água e formar a espécie $m/z = 70$.

O tempo de retenção de 14,7 minutos foi registrado para **29** na análise de cromatografia gasosa realizada com rampa padrão 1.

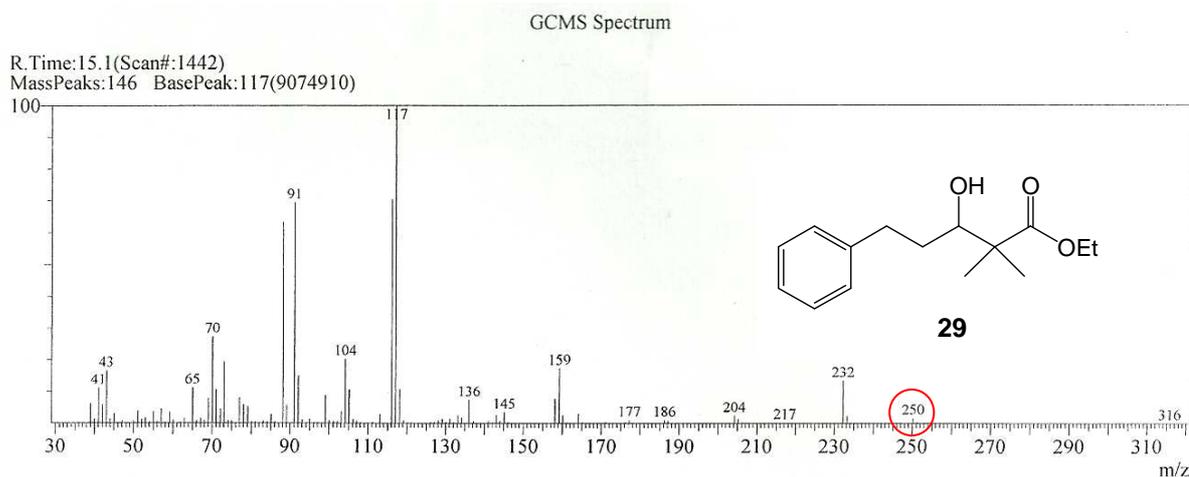
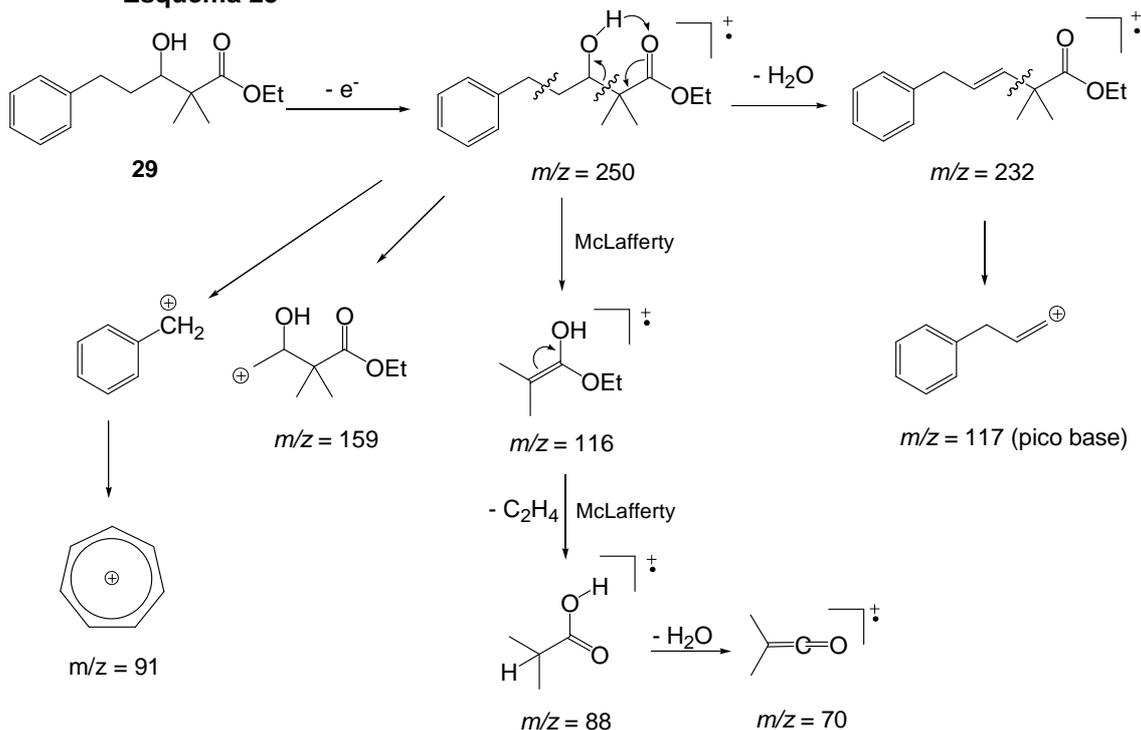


Figura 32: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenilpentanoato de etila (**29**).

Esquema 25



6.6 Eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila e acetofenona e seus derivados substituídos

6.6.1 Eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila (9) e acetofenona (30a)

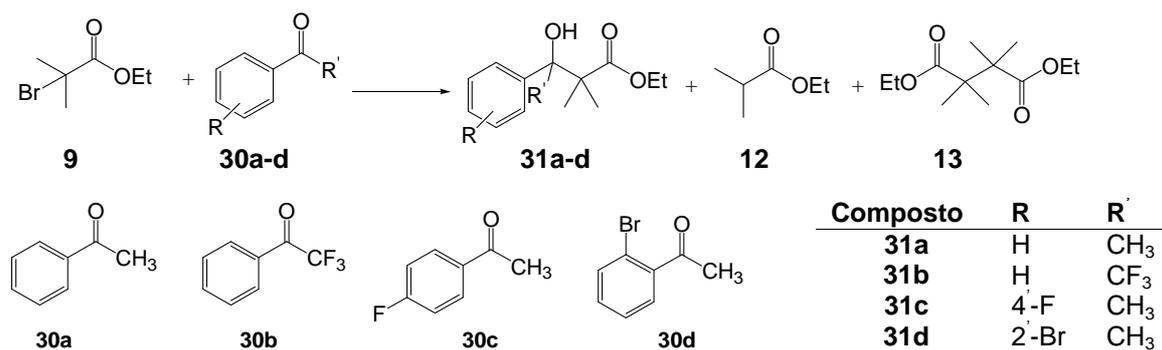
Após realizar os experimentos eletroquímicos da reação de Reformatsky entre o 2-bromoisobutirato de etila e vários aldeídos, na presença e ausência de prata foram investigadas as reações com acetofenona (**30a**) porque esta possui uma estrutura conjugada bem próxima à estrutura do benzaldeído, porém com reatividade de cetona.

Os resultados apresentados na tabela 24 mostram que ocorre a formação do produto de acoplamento, porém em quantidade muito baixa, tanto a $-1,00$ V (experimento 24.1) como a $-1,30$ V (experimento 24.3). Foi comprovado novamente que a prata é prejudicial na obtenção do produto de acoplamento **31a** (experimento 24.2) e favorece a formação do éster dímero **13**. Foi observado que uma grande proporção de acetofenona é recuperada após eletrólise indicando que tem menor reatividade frente a ataques nucleofílicos quando comparada com aldeídos. Conseqüentemente, o isobutirato de etila (**12**), é o produto majoritário obtido nesta série de eletrólises. Em comparação com o benzaldeído, a acetofenona foi obtida com um rendimento quase 50 vezes menor com base na cromatografia gasosa.

6.6.2 Eletrólises de 2-bromoisobutirato de etila e acetofenonas substituídas

Nesta série de experimentos foi investigado se os substituintes de algumas acetofenonas podem alterar o desempenho das eletrólises com **9**. Portanto, os trabalhos foram iniciados utilizando acetofenonas substituídas com átomos de halogênio ligados ao anel aromático e ao grupo metila.

Tabela 24: Eletrólises 2-bromoisobutirato de etila, acetofenona e acetofenonas substituídas^a



Experimento	Cetona	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b			
				30a-d	31a-d	12	13
24.1	30a	-1.00 V, 65,6 C	17190	3,90	0,08	3,05	—
24.2 ^c	30a	-1.00 V, 63,4 C	16500	5,80	0,06	3,80	0,50
24.3	30a	-1.30 V, 68,7 C	17370	3,80	0,09	2,70	—
24.4	30b	-1.00 V, 85,2 C	14880	0,67	0,10	4,16	—
24.5	30c	-1.00 V, 79,2 C	8710	5,30	0,18	4,82	—
24.6	30d	-1.00 V, 61,0 C	24760	5,14	—	2,66	—

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **9** e 0,2 mmol de **30a,b,c,d**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Experimento na presença de prata.

Em todas as reações o produto de redução eletroquímica isobutirato de etila (**12**) foi majoritário e o produto de acoplamento **31b-d** se forma em baixa proporção.

A presença de três átomos de flúor na posição α à carbonila da trifluoroacetofenona (**30b**) exerce um efeito retirador de elétrons contribuindo para tornar a carbonila da cetona mais eletrofílica mas, mesmo assim, **30b** apresenta reatividade só um pouco maior que a acetofenona (experimento 24.4). No entanto, a pequena quantidade de **30b** recuperada pode indicar uma instabilidade eletroquímica, provavelmente no sentido de uma desalogenação.

4'-fluoroacetofenona (**30c**), que possui um átomo de flúor ligado ao anel, teve o melhor desempenho da série; mesmo assim, o rendimento de **31c** foi muito baixo quando comparado com o resultado de 4-fluorobenzaldeído (**10c**), o qual apresentou a mais alta proporção do produto de acoplamento **11c** (tabela 20, 20.5, pág. 99). O flúor

é um átomo pequeno, eletronegativo e, quando ligado ao anel aromático da acetofenona, exerce um efeito retirador de elétrons. A eletrólise de **9** com 2'-bromoacetofenona (**30d**) não levou ao produto esperado **31d**. O bromo na posição 2 provavelmente impediu a reação pelo seu tamanho (experimento 24.6).

6.6.3 Análises de espectrometria de massas e cromatografia gasosa do produto de acoplamento (**31a**)

A espectrometria de massas do produto de acoplamento 3-hidróxi-2,2-dimetilpropionato de etila (**31a**) apresenta um padrão de fragmentação semelhante ao espectro de massas obtido para produto de reação **11a** com benzaldeído (figura 33 e esquema 26), exceto por três picos. O íon molecular $m/z = 236$, o pico base $m/z = 43$ característico de um íon acílio originado a partir da acetofenona e outro pico com $m/z = 121$ formado pela clivagem α à carbonila. Os fragmentos $m/z = 116$ e $m/z = 88$ são, como mencionamos, pertencentes a parte da molécula proveniente do bromoéster.

A análise de cromatografia gasosa realizada com rampa padrão 1 mostra tempo de retenção de 12,9 minutos para o produto de acoplamento **31a**.

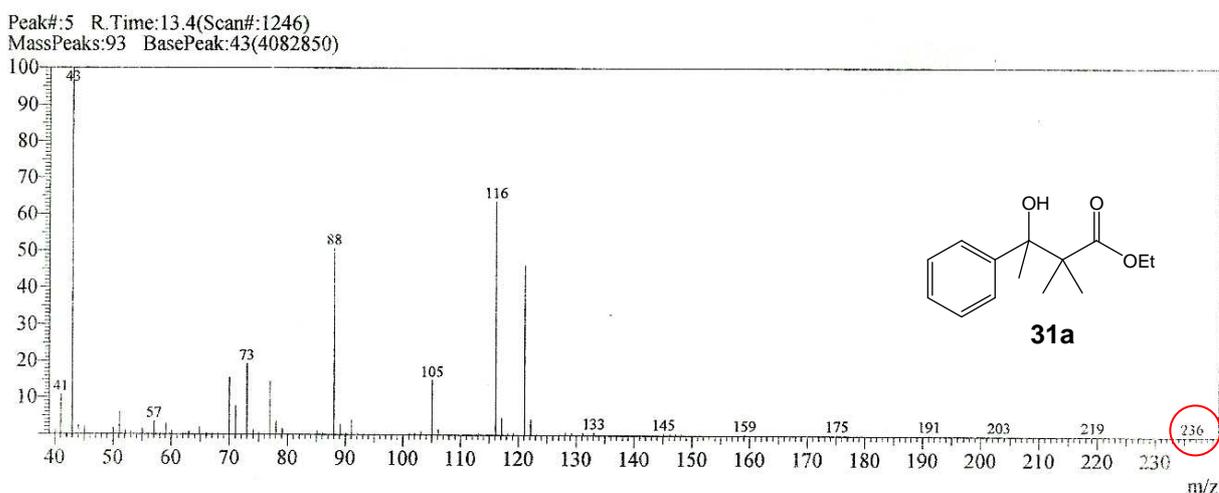
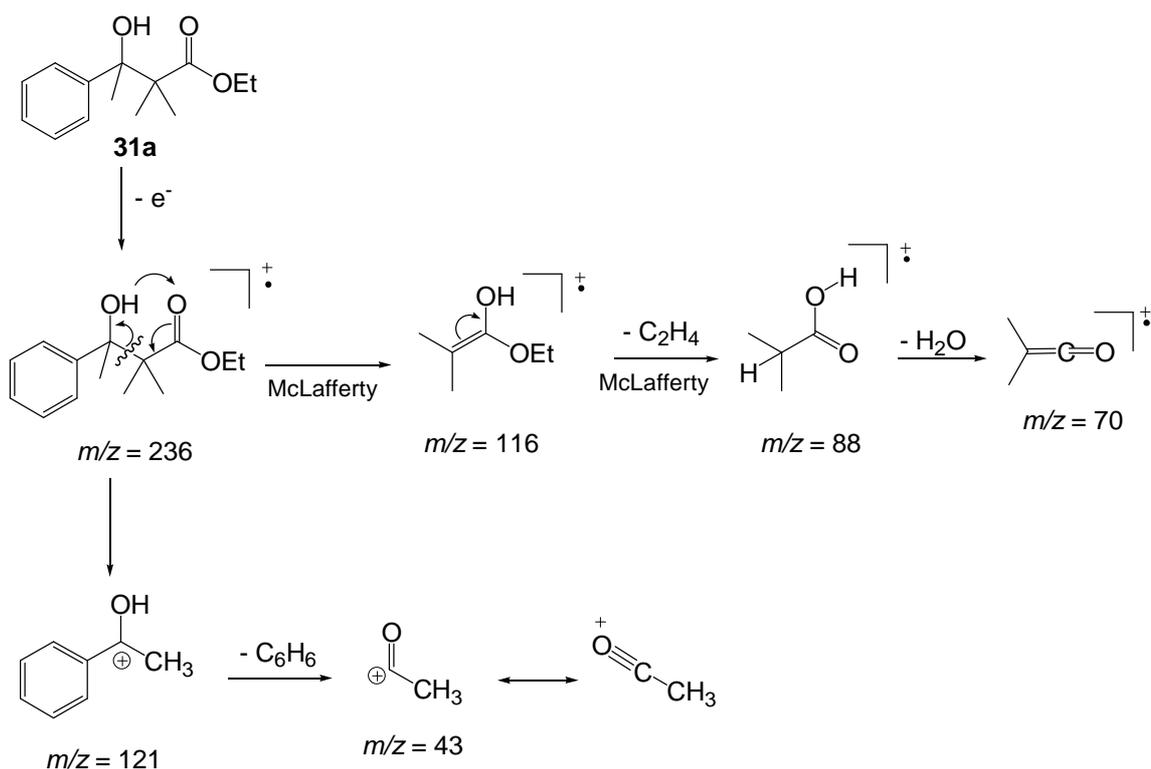


Figura 33: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 3-hidróxi-2,2,3-trimetilpropionato de etila (**31a**).

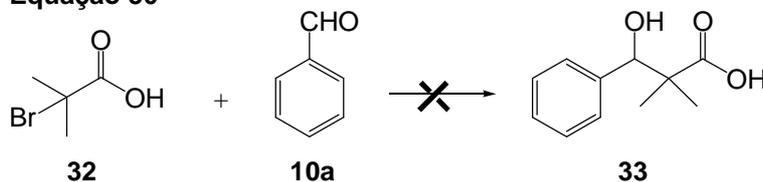
Esquema 26



6.7 Eletrólises com outros derivados carboxílicos halogenados

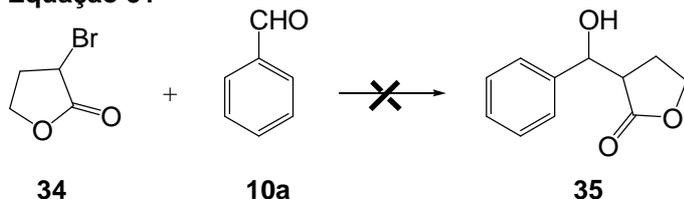
Após estudar o comportamento eletroquímico dos haloésteres alifáticos decidiu-se testar compostos halogenados com estrutura um pouco diferente. O primeiro experimento de eletrólise foi realizado para o ácido 2-bromo-isobutírico (**32**) juntamente com benzaldeído no potencial de -1,0 V, mas não detectamos a formação do produto de acoplamento esperado **33** (Equação 50).

Equação 50

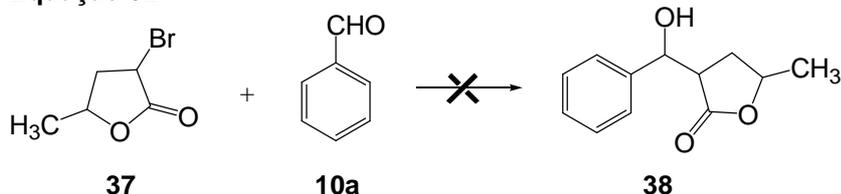


Os experimentos eletroquímicos envolvendo halolactonas como 2-bromo- γ -butirolactona (**34**) e 2-bromo- γ -valerolactona (**37**) com benzaldeído em potencial de -1,30 V também não conduziram aos produtos de acoplamento **35** e **38** (Equações 51 e 52).

Equação 51



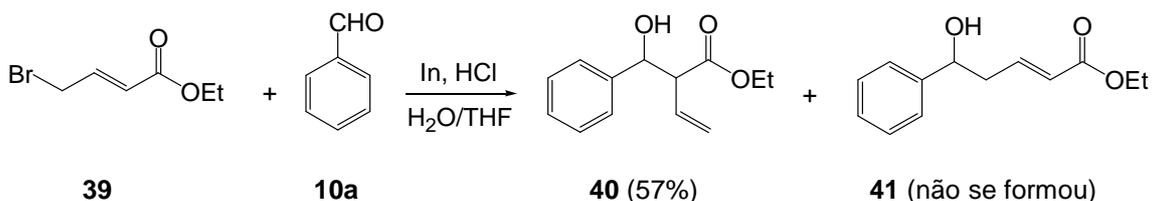
Equação 52



Na literatura, o trabalho sobre a reação química de Reformatsky¹²¹ revela que apenas traços do produto de acoplamento **35**, foram detectados confirmando em geral uma reatividade muito baixa de **34**.

Os ésteres halogenados α,β -insaturados apresentam duas posições reativas: a posição α e a outra γ . Alguns exemplos destas reações na literatura indicam a formação dos dois produtos **40** e **41**, (equação 53), dependendo das condições reacionais como a polaridade do solvente e a preparação da superfície do metal, um regioisômero pode ser formado preferencialmente, como no exemplo a seguir numa reação química 4-bromocrotonato de etila (**39**) reage com **10a** em meio ácido utilizando índio metálico¹²² e uma mistura solvente de água/tetraidrofurano levando apenas ao produto α **40** com bom rendimento.

Equação 53



¹²¹ Torabe, H., Evans, R. L., Stavoly, H. E. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3792;

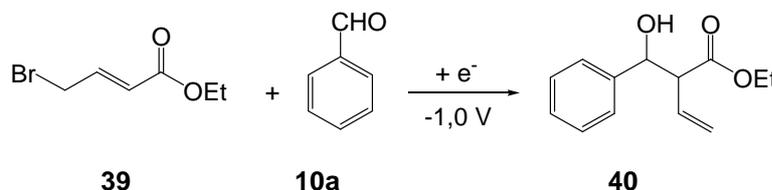
¹²² Cha, J. H., Pae, A. N., Choi, K., Cho, Y. S., Koh, H. Y., Lee, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, *1*, 2079;

O produto **40** também é favorecido ou obtido exclusivamente quando metal como cério¹²³, ou adição de cloreto de dietilalumínio em zinco¹²⁴ em THF são utilizados.

Em outro trabalho, Rice e *col.*¹²⁵ em 1984, pesquisaram esta mesma reação de **39** com benzaldeído e concluíram que o uso de ácido acético ativou a superfície da liga metálica Zn-Cu e em éter anidro como solvente favoreceu a obtenção de **40**, enquanto que a mistura de zinco em pó sem ativação com ácido e em THF anidro proporcionou rendimento de 100% de **41**.

Numa primeira eletrólise exploratória entre 4-bromocrotonato de etila (**39**) e benzaldeído (**10a**) a -1,0 V foi detectado somente o hidroxiéster com rearranjo alílico **40** através da espectrometria de massas (figura 34) com rendimento estimado por CG de 19,2% (equação 54).

Equação 54



6.7.1 Análises de espectrometria de massas e cromatografia gasosa 4-bromocrotonato de etila e benzaldeído

A espectrometria de massas do hidroxiéster com rearranjo alílico **40** (figura 34 e esquema 27) não mostra o pico do íon molecular $m/z = 220$, entretanto, um fragmento importante (pico base) é formado a partir do rearranjo de McLafferty originando o pico $m/z = 114$, que comprova a estrutura do produto, em seguida sofre um novo rearranjo de McLafferty produzindo o pico $m/z = 86$. Este último após perda de uma molécula de H₂O forma o pico $m/z = 68$.

Outras fragmentações observadas foram o sinal $m/z = 107$, obtido de clivagem α ao carbono da hidroxila, este fragmento se rearranja originando o cátion hidroxitropílio. Este cátion perde CO levando à espécie $m/z = 79$ e por último a eliminação de uma molécula de H₂ produz o pico $m/z = 77$.

¹²³ Imamoto, T., Kusumoto, T., Tawarayama, Y., Sugiura, Y., Mita, T., Hatanaka, Y., Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904;

¹²⁴ Maruoka, K., Hashimoto, S., Kitagawa, Y., Yamamoto, H., Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7705;

¹²⁵ Rice, L. E., Boston, M. C., Finklea, H. O., Suder, B. J., Frazier, J. O., Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1845;

Peak#:6 R.Time:13.5(Scan#:1264)
 MassPeaks:143 BasePeak:114(1107124)

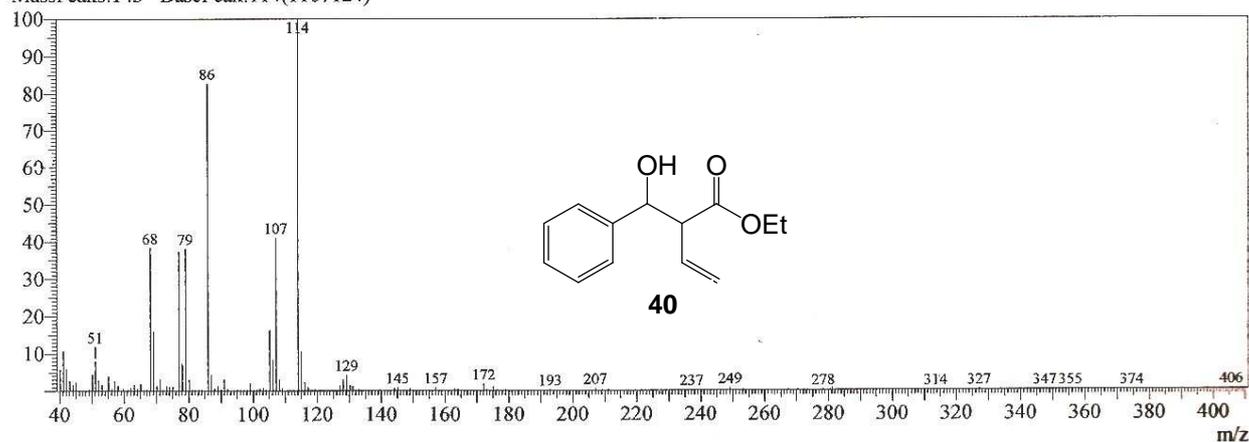
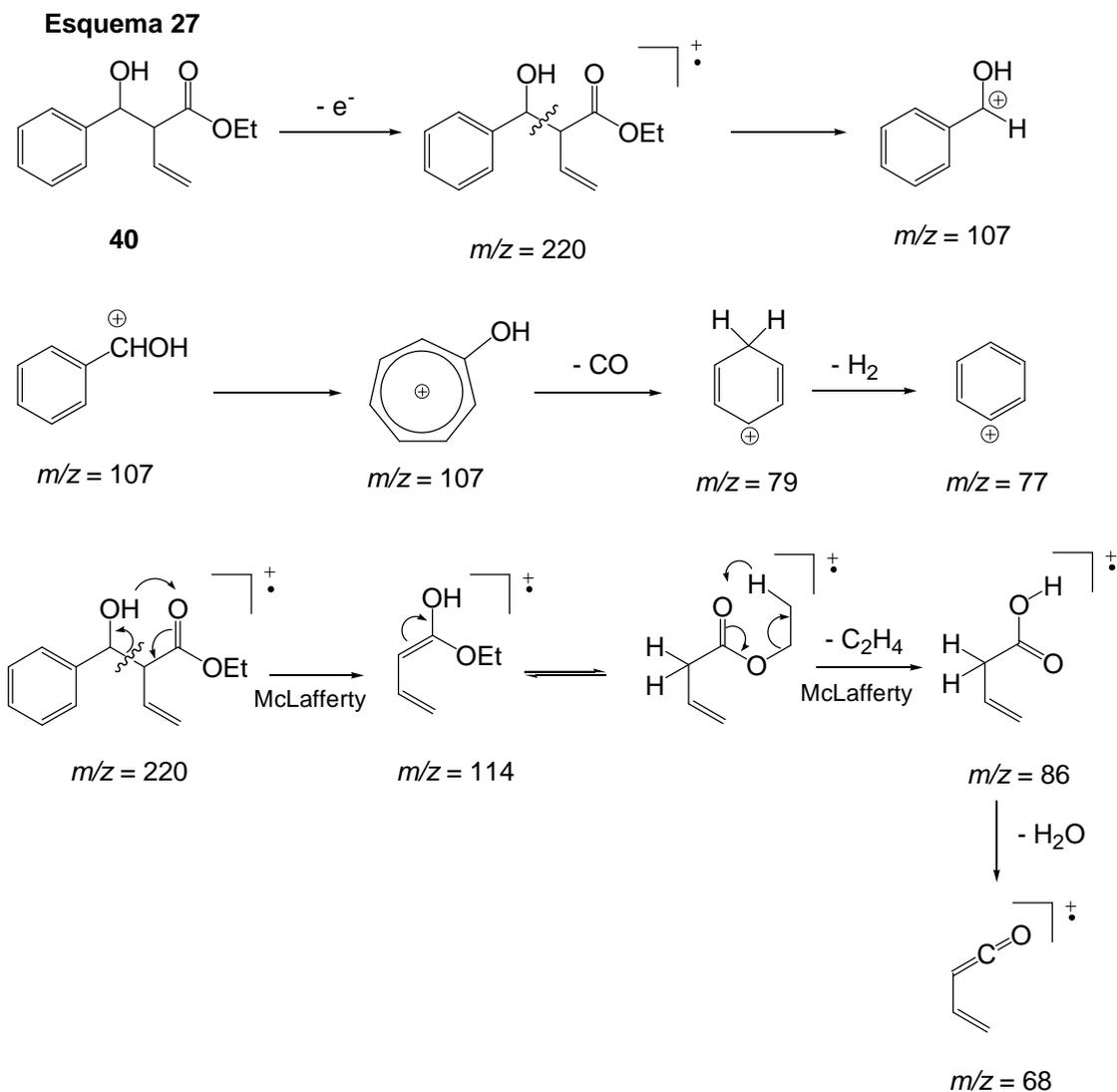


Figura 34: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento hidroxiéster com rearranjo alílico (**40**).

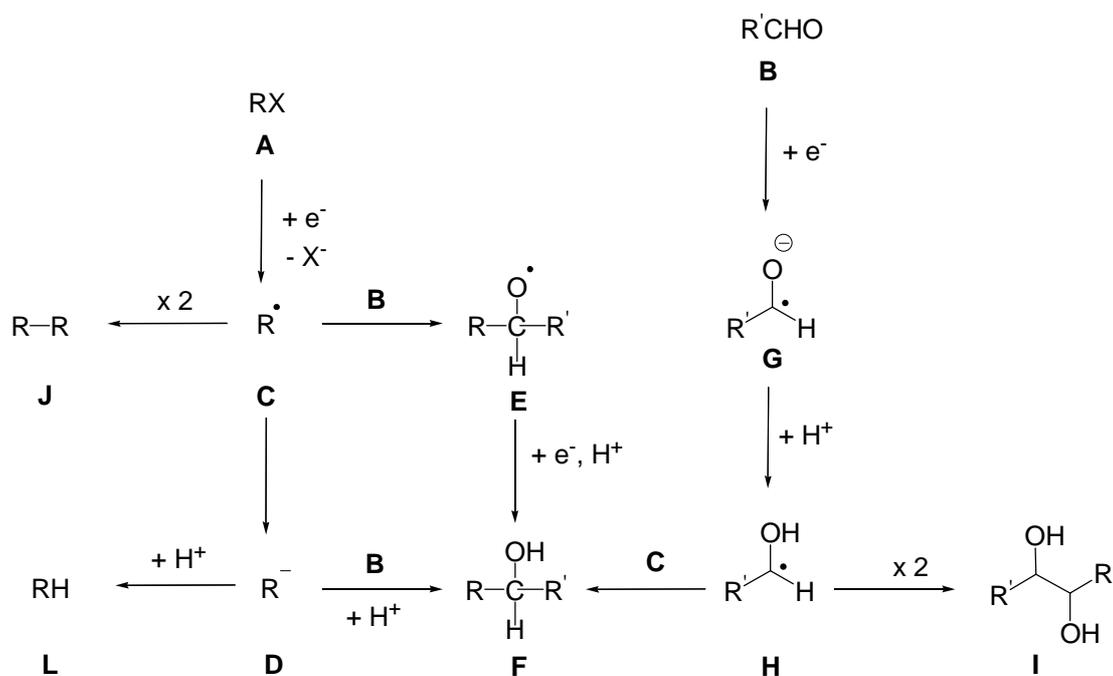


6.8 Discussão dos resultados e proposta do mecanismo

6.8.1 Esquema geral: mecanismos possíveis

A partir dos dados experimentais obtidos das reações eletroquímicas do tipo Reformatsky entre α -haloésteres e aldeídos realizados em cela de cavidade na presença ou ausência de prata e análise comparativa dos resultados de experimentos eletroquímicos anteriores do nosso grupo de pesquisa envolvendo redução de α -haloésteres¹⁰⁰ e haletos de benzila¹⁰⁷ e alila¹⁰⁵ na presença de aldeídos foram propostas as seguintes possibilidades para reações catódicas entre um haleto orgânico A e um aldeído B (esquema 28).

Esquema 28



6.8.2 Intermediários reativos e as etapas do mecanismo

Segundo dados da literatura, a redução eletroquímica de haletos de alquila **A** segue um mecanismo concertado^{110,126}, isto é, a etapa de transferência de elétrons acontece simultaneamente à quebra da ligação carbono-halogênio produzindo o radical **C** e a transferência de um segundo elétron produziria o carbânion **D**.

A espécie **D** deve como ocorre geralmente com reagentes carbaniónicos, atacar nucleofílicamente o aldeído **B** formando sob protonação, o produto de adição **F**. Alternativamente, o radical **C** poderia reagir com **B** resultando no radical intermediário **E** que, após transferência de um segundo elétron e protonação, daria o mesmo produto final **F**. Para o caso que a primeira transferência eletrônica ocorra para o aldeído **B**, seria formado inicialmente o radical-ânion **G** e, após protonação pela água, o radical **H**. Este, por sua vez, poderia combinar-se com um radical **C**, gerado a partir do haleto **A**, e produzir também o produto final **F**. Resumindo, **F** pode ser formado por três vias e intermediários diferentes: **D**, **E** e **H**. Por outro lado, os subprodutos **J**, **L** e **I** observados em muitos experimentos só podem ser explicados pelos intermediários **C**, **D** e **H**. A análise cuidadosa da importância destes suprodutos em função das condições experimentais deve permitir uma conclusão também sobre o mecanismo de formação do produto de acoplamento principal **F**.

¹²⁶ Andrieux, C. P., Gorande, A. L., Savéant, J-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6892;

6.8.3 Discussão dos efeitos observados e do mecanismo

1. A primeira e mais clara diferença no comportamento dos haloésteres testados é a queda no rendimento do produto de acoplamento do terciário **9** para o secundário **14a-b-c** e mais ainda para o primário **24a-b** frente a todos os aldeídos. Esta ordem de reatividade corresponde exatamente à estabilidade dos radicais do tipo **C** terciários, secundários e primários (esquema 28). No caso de carbânions **D**, sua basicidade deveria diminuir nesta ordem e, com isso, sua estabilidade crescente em meio aquoso aumentaria a chance de uma adição nucleofílica a carbonila. É conhecido que radicais são intermediários viáveis em meio aquoso. Para um mecanismo via radical **H**, derivado do aldeído **B**, a estabilidade do radical **C** também poderia ser decisiva. Com isso, este critério pesa claramente em favor do mecanismo via radicais **C** e **E** ou **C** e **H** e contra o carbânion **D** (tabela 25, item 1).

2. Outra tendência indiscutível é o favorecimento do acoplamento por potenciais menos negativos, mais próximos do potencial de pico registrado nos voltamogramas para o haleto **A**. Esta observação suporta também mais o intermediário radicalar **C**, já que pode ser considerado mais fácil transferir um só elétron a potenciais menos negativos. Para um intermediário do tipo **D** seria esperado um melhor rendimento a potenciais mais negativos que favoreceriam a transferência de dois elétrons. O mesmo seria previsto para o mecanismo via **G** e **H**, já que os potenciais de todos os aldeídos estudados foram mais catódicos que os dos haletos. Conseqüentemente, os experimentos com variação do potencial favorecem os intermediários **C** e **E** em detrimento de **D** e **G/H** (tabela 25, item 2).

3. A presença de prata catalítica no cátodo torna o potencial de haletos orgânicos menos negativos e aumenta a corrente. Ambos os efeitos trabalham no sentido de dificultar a transferência de um só elétron e de favorecer o carbânion **D**. Conseqüentemente, um mecanismo carbaniónico seria beneficiado como no caso dos haletos benzílicos¹⁰⁷ e alílicos¹⁰⁵, recentemente descritos. No entanto, com 2-bromopropionato de etila (**14b**) e 2-bromoisobutirato de etila (**9**) foi observado um efeito claramente prejudicial ao acoplamento o que torna **D** menos compatível do que **C/E**. Como a prata não provoca nenhum efeito pronunciado nos voltamogramas dos aldeídos, os intermediários **G/H** também devem ser desconsiderados (tabela 25, item 3).

4. O efeito ligeiramente positivo do sal quaternário de amônio adicionado à grafita deve se basear num aumento da corrente e da velocidade de eletrólise, beneficiando assim qualquer intermediário de vida curta, tanto **C** como **G** o que não contribue a favor de nenhum dos mecanismos (tabela 25, item 4).

5. Os experimentos com aditivos ácidos e básicos no eletrólito mostraram efeitos pouco pronunciados. Um pH ácido inicial deveria prejudicar fortemente intermediários extremamente básicos como **D**. Mesmo com a adição de ácido acético o rendimento do produto de acoplamento caiu pouco, tornando improvável a formação do carbânion **D**. No caso dos intermediários **G/H**, a maior acidez poderia até favorecer a transferência do elétron via protonação do aldeído, o que não foi observado (tabela 25, item 5).

6. Um excesso maior do haleto provocou um nítido aumento no rendimento, porém este efeito é esperado pela lei de ação das massas para qualquer intermediário reacional derivado de **A** que participa da etapa limitante da reação, independente de seu caráter radicalar ou aniônico (tabela 25, item 6).

7. Tal como a adição de tetrafluorborato de tetrabutilamônio (TBABF₄), o aumento da superfície ativa da grafita deve beneficiar qualquer transferência eletrônica e assim o efeito observado não apóia nenhum dos mecanismos propostos (tabela 25, item 7).

8. A superioridade pronunciada do 2-bromopropionato sobre o seu análogo clorado em todos os ensaios pode ser explicada pela maior redutibilidade dos brometos¹⁰⁶ e beneficiaria tanto **C** como **D**. Por outro lado, não se conhece nenhuma transferência monoelétrica para cloretos na literatura, enquanto brometos e iodetos podem apresentar, em casos propícios, dois picos separados na voltametria¹⁰⁹. Com base nos argumentos anteriores, seriam esperados resultados ainda melhores para o 2-iodopropionato. Na prática, os rendimentos com este reagente foram sempre levemente inferiores àqueles do brometo e não há no presente momento, uma explicação convincente para este fato. Mesmo assim, a ordem de reatividade observada é totalmente contrária ao mecanismo via **G/H** onde não há participação do grupo retirante de **A** (tabela 25, item 8).

9. Todas as adições nucleofílicas no grupo carbonila de benzaldeídos são fortemente influenciadas por grupos substituintes no anel aromático, especialmente nas posições *orto* e *para* devido aos efeitos indutivos e de ressonância que aumentam (doadores) ou diminuem (retiradores) a densidade eletrônica na carbonila. Em reações químicas com nucleófilos carbaniônicos e organometálicos este efeito foi amplamente documentado¹²⁷. No caso do acoplamento eletroquímico de 2-bromopropionato (**14b**) e 2-bromoisobutirato (**9**), nenhuma diferença significativa foi observada entre o benzaldeído e seus derivados substituídos com F, Br ou CH₃S que todos levaram a

¹²⁷ Carey, F. A., Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, 5th Edition, Springer Science Business Media, New York, 2007;

resultados semelhantes tornando assim menos provável um nucleófilo **D** como intermediário. Por outro lado, intermediários radicalares são estabilizados pelo anel aromático e o caráter doador ou retirador de elétrons tem pouco efeito e, com isso, os resultados apóiam mais os mecanismos que envolvem **C/E** ou **G/H** (tabela 25, item 9).

10. O decréscimo da reatividade dos substratos eletrofilicos estudados seguiu a ordem: aldeído aromático > cinamaldeído > insaturado > saturado > cetona e é compatível com os três mecanismos, de maneira que não contribui para uma decisão entre eles (tabela 25, item 10).

11. A dimerização dos haletos **A** para **J** só foi observada na presença de prata no caso do 2-bromoisobutirato de etila (**9**). Catálise deste tipo já foi observada em outros haletos terciários e pode ser atribuída a um efeito de superfície causado pela prata metálica¹²⁸. Assim, os resultados não apóiam claramente nenhum intermediário derivado de **A**, mas são incompatíveis com o mecanismo via **G/H** (tabela 25, item 11).

12. No caso dos Cl e Br-acetatos **24a,b** foi observada, ao contrário dos exemplos anteriores, uma clara superioridade do cloreto que pode ser interpretada a favor do carbânion (**D**), já que cloretos tendem mais a uma transferência simultânea de dois elétrons¹⁰⁶ (tabela 25, item 12).

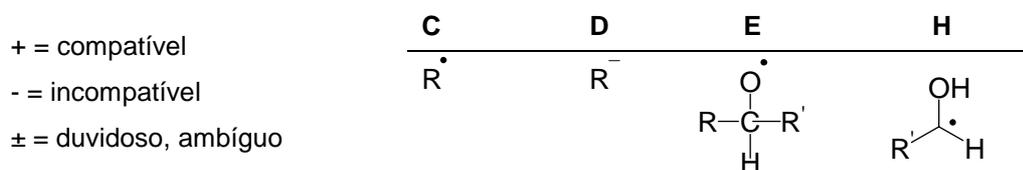
13. Na mesma direção aponta a influência do catalisador prata, agora claramente favorável ao acoplamento de **24a**, que facilitou a transferência de dois elétrons pelo potencial menos negativo e pela corrente aumentada (tabela 25, item 13).

14. A diminuição dos rendimentos na reação do bromoacetato **24b** sob influência da prata é algo inesperado e difícil de interpretar. Possivelmente há a interferência de reações secundárias, como dimerização, como já observado no caso de brometos benzílicos¹⁰⁷ e alílicos¹⁰⁵. Mesmo assim, as duas últimas observações não apóiam qualquer mecanismo baseado nos radicais **G/H**, derivados do aldeído **B** (tabela 25, item 14).

¹²⁸ Sá, A. C. P. F., Pontes, G. M. A., Anjos, J. A. L., Bieber, L. W., Malvestiti, I. J. *Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 429;

Tabela 25: Efeitos observados nos experimentos e possíveis intermediários.

Efeitos observados Item	Intermediários		
	C + E	D	C + H
1. Reatividade Br-isobutirato > prop. > acetato	+	-	+
2. Potencial menos negativo favorece acoplamento	+	-	-
3. Ag reduz acoplamento com isobutirato e propionato	+	-	-
4. TBABF ₄ favorece acoplamento	+	+	+
5. pH inicial influencia pouco	+	-	-
6. Excesso do haleto aumenta acoplamento	+	+	+
7. Superfície ativa	+	+	+
8. R – Cl e R – I inferiores a R – Br	±	±	-
9. Substituintes no aldeído influenciam pouco	+	±	+
10. Reatividade da carbonila	+	+	+
11. Ag favorece dímero de isobutirato	±	±	-
12. Cl-acetato > Br-acetato	-	+	-
13. Cl-acetato melhora com prata	-	+	-
14. Br-acetato piora com prata	±	±	-



Resumindo, pode-se constatar que 9 das 11 primeiras observações são claramente favoráveis ao intermediário **C** a partir do 2-halopropionato **14a,b** e 2-bromoisobutirato **9**. Os itens **8** e **11** são ambíguos, mas não contrários. Em contrapartida, só quatro das observações podem também ser conciliadas com **D**, mas sempre sem entrar em conflito com **C**. Quatro outros critérios são claramente incompatíveis com **D**, e três outros ambíguos. Com o mecanismo via radicais **C/H** podem ser conciliadas 6 observações, mas outras 5 são incompatíveis. O quadro se inverte completamente para as observações **12-14**, referentes às reações com Cl e Br-acetatos **24a,b**. Aqui, dois dos três critérios são claramente favoráveis a um intermediário aniônico **D**, enquanto um é ambíguo. Neste último caso, vale a pena lembrar os paralelos com os haletos alílicos e benzílicos na reação de acoplamento eletroquímico com benzaldeído: ambos revelaram os mesmos efeitos do catalisador na comparação entre cloreto e brometo. Não por acaso, cloroacetato, cloreto de alila e cloreto de benzila são todos haletos primários que podem formar carbânions estabilizados por ressonância que são muito menos básicos que seus análogos

secundários e terciários. O mecanismo radicalar para 2-bromopropionato e 2-bromoisobutirato pode ser corroborado mais ainda comparando os resultados eletroquímicos com os da reação de Reformatsky aquosa descritos anteriormente.³⁸

6.8.4 Comparação entre os resultados dos experimentos químicos e eletroquímicos da reação de Reformatsky

A partir dos rendimentos mostrados no gráfico dos três haloésteres na reação de Reformatsky química e eletroquímica podem-se fazer algumas considerações (figura 35).

Primeiro, o haloéster terciário 2-bromoisobutirato de etila (**9**), parece claramente reagir pelo mesmo mecanismo, provavelmente via radicalar, independentemente do método, porque na presença ou ausência de peróxido de benzoíla e na reação eletroquímica os rendimentos são semelhantes.

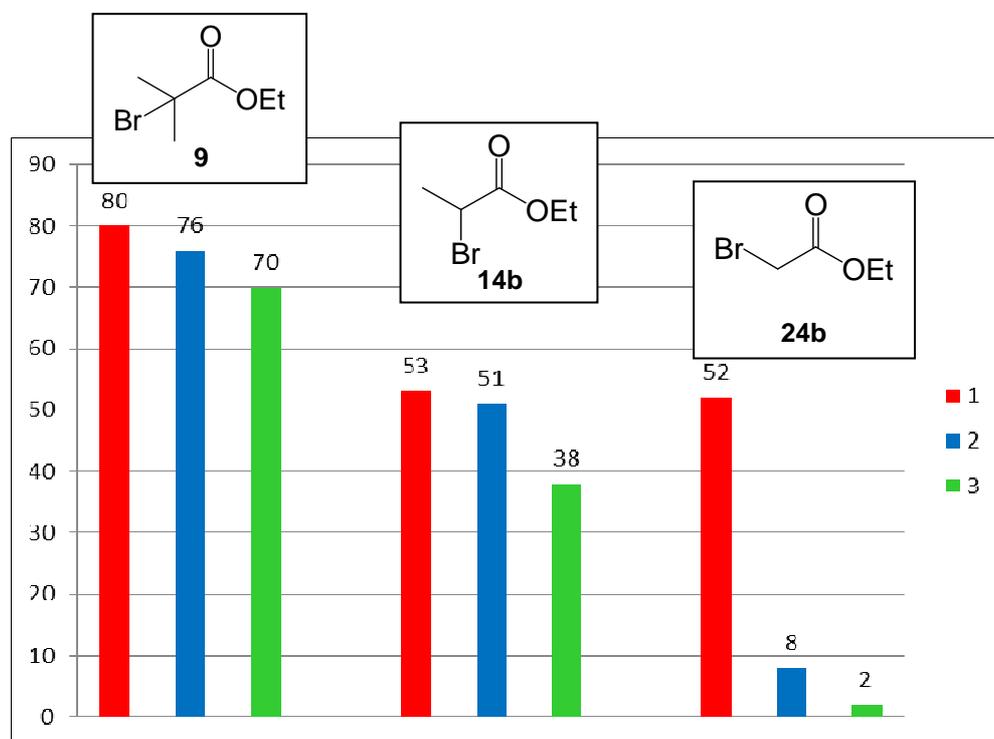


Figura 35: Rendimentos em porcentagem dos experimentos químicos e eletroquímicos da reação de Reformatsky: 1. Reação química com benzaldeído na presença de peróxido; 2. Reação química com benzaldeído sem peróxido; 3. Reação eletroquímica com benzaldeído (-1,0 V, em grafita pura).

O haleto secundário **14b** apresenta rendimento químico inferior quando comparado ao terciário, isto é causado possivelmente pela menor estabilidade do radical secundário. Entretanto, a reatividade com ou sem peróxido é semelhante na reação química e o rendimento eletroquímico é inferior, mas na mesma ordem de

grandeza da reação química. Também aqui, parece prevalecer em todos os casos um processo radicalar, mas não em cadeia.

O haleto primário **24a,b** apresenta algumas evidências de mecanismo tanto iônico como radicalar. Os rendimentos da reação química catalisada por peróxido de benzoíla registram uma queda bastante acentuada de 52 para 8%, na ausência deste catalisador; este comportamento indica que a adição de um iniciador radicalar é necessária para promover a geração de radicais modificando o mecanismo (esquema 2 pág. 7). Na ausência do peróxido de benzoíla, o mecanismo carbaniônico deve prevalecer resultando principalmente na redução do haleto e só numa pequena proporção de adição. Resultado semelhante é obtido através do processo eletroquímico com rendimento inferior a 2%, já que as limitações de corrente não permitem uma reação em cadeia.

7. ELETROQUÍMICA DE HALOCETONAS

Motivados pelos resultados promissores obtidos com as reações eletroquímicas entre ésteres halogenados e diversos aldeídos e pelos resultados alcançados na reação química no início deste trabalho, esforços foram realizados na investigação da reação eletroquímica de halocetonas e benzaldeído. Nesta etapa da pesquisa, além de fazer uma comparação da reatividade com a dos haloésteres, também será examinado se a proposta do mecanismo segue a mesma tendência observada para os haloésteres.

A reação química do tipo Reformatsky de halocetonas com aldeídos é bem descrita na literatura, e em geral o rendimento do produto de acoplamento é bastante elevado^{37,39}, mas experimentos eletroquímicos da reação de Reformatsky de halocetonas são pouco explorados. Por isso o nosso interesse em estudar o comportamento das halocetonas na cela de cavidade e na ausência e presença de prata.

7.1 Reações eletroquímicas de 2-bromoisobutirofenona (**1**) e benzaldeído (**10a**)

As reações eletroquímicas foram iniciadas com uma halocetona terciária, porque haloésteres terciários levaram aos melhores resultados nas reações eletroquímicas descritas no capítulo anterior. Além disso, o trabalho já mencionado³⁹ revelou que o produto de acoplamento **42** foi obtido com rendimento de 77% a partir da reação química entre a 2-bromoisobutirofenona (**1**) e o benzaldeído (**10a**) utilizando-se a metodologia em meio aquoso e estanho metálico.

O resultado da eletrólise de **1** em -1,00 V sem prata mostrou uma carga insuficiente e apenas traços de isobutirofenona (**2**) e 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (**3**), ambos já conhecidos da parte inicial deste trabalho (experimento 26.1, tabela 26). O mesmo experimento, quando conduzido na presença de prata, apresentou uma carga maior, mas sobrou muito aldeído, enquanto a proporção de **2** e **3** é aproximadamente de 2:1. A prata também reduz o tempo de eletrólise pela metade (experimento 26.2).

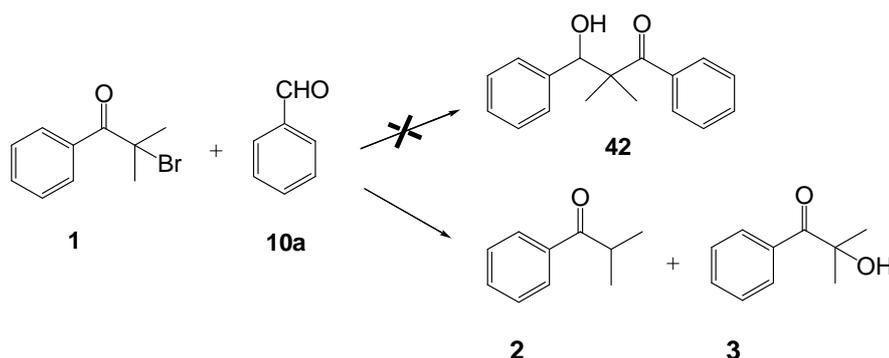
O produto de acoplamento esperado **42**, não foi observado neste experimento nem nos seguintes.

Eletrólise em -1,30 V sem prata apresentou uma carga mais alta que os experimentos anteriores e a proporção de **2** e **3** foi de 3:1 (experimento 26.3). Este foi o único experimento da série em que quantidades importantes de pinacol **17** foram detectadas.

Neste mesmo potencial na presença de prata, a reação foi mais rápida que a eletrólise sem prata e a proporção entre os produtos formados ficou próxima daquela do experimento 26.2. Nos dois experimentos com prata (26.2 e 26.4), muito benzaldeído ficou sem reagir.

Após analisar os resultados destes experimentos concluiu-se que em todos os casos a redução é a reação mais importante e o aldeído praticamente não é consumido em alguns experimentos.

Tabela 26: Eletrólises da mistura de 2-bromoisobutirofenona (**1**) e benzaldeído^a (**10a**)



Exp.	Catalisador	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b			
				10a	2	3	17
26.1	–	-1.00 V, 11,4 C	13620	0,25	0,09	0,04	–
26.2	Ag	-1.00 V, 57,9 C	7320	3,74	8,40	4,17	–
26.3	–	-1.30 V, 84,4 C	23500	0,60	9,90	3,30	0,25
26.4	Ag	-1.30 V, 72,9 C	12820	3,30	6,80	3,70	–

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **1** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB).

7.2 Reações eletroquímicas de 2-bromopropiofenona (**6**) e benzaldeído (**10a**)

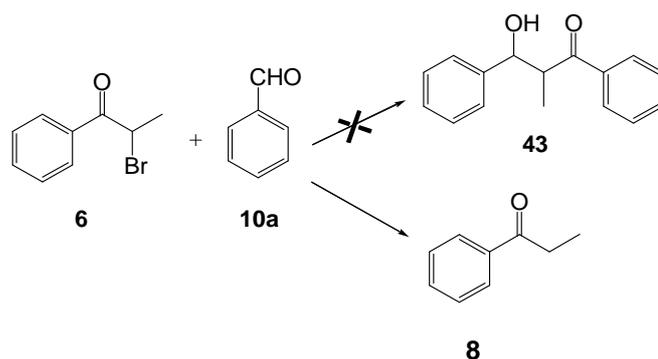
As reações eletroquímicas da 2-bromopropiofenona (**6**) e o benzaldeído foram realizadas em potenciais de -1,00 V e -1,20 V. Novamente, não foi detectado o produto desejado, ou seja, produto de acoplamento **43**, mas foram identificados outros compostos.

O experimento em -1,00 V levou a obtenção do produto de redução, propiofenona (**8**), em grande quantidade só quando realizado na presença de prata (tabela 27, experimento 27.1).

Resultados semelhantes foram obtidos num potencial de -1,20 V, com e sem prata (experimentos 27.2 e 27.3). Embora, o produto de acoplamento **43** não se formou nos experimentos desta série algumas referências disponíveis na literatura de

reações químicas indicavam a boa reatividade dos reagentes com redutores químicos. Um exemplo foi a reação da 2-bromopropiofenona com benzaldeído em THF e tricloreto de cério-iodeto de sódio¹²⁹ formando o produto de acoplamento **43** com 97% de rendimento. Outro trabalho mostrou um rendimento de 84% de **43** usando um sal de cobalto de baixa valência em THF¹³⁰. Isto pode indicar incompatibilidade da reação com água ou mecanismos diferentes para a reação química e eletroquímica.

Tabela 27: Eletrólises de 2-bromopropiofenona e benzaldeído^a



Exp.	Catalisador	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b	
				10a	8
27.1	Ag	-1.00 V, 66,7 C	15300	2,55	6,73
27.2	—	-1.20 V, 80,9 C	22860	3,35	7,94
27.3	Ag	-1.20 V, 74,3 C	15520	2,95	8,30

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **6** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB).

7.3 Reações eletroquímicas de 3-cloro-2-butanona (**44**) e benzaldeído (**10a**)

Após estas tentativas infrutíferas de reações eletroquímicas com halocetonas terciárias e secundárias com substituinte aromático foram estudadas as halocetonas alifáticas.

3-cloro-2-butanona (**44**) foi escolhida por apresentar uma boa reatividade em reações químicas³⁹ de Reformatsky em meio aquoso chegando a 95% de rendimento do produto quando o benzaldeído era usado como eletrófilo e peróxido de benzoíla como aditivo.

¹²⁹ Fukuzawa, S-I., Tsuruta, T., Fujinami, T., Sakai, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 1473;

¹³⁰ Orsini, F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1159;

7.3.1 Voltametrias de 3-cloro-2-butanona (44)

A análise voltamétrica de **44** mostrou um pico de redução em -1,02 V e corrente de pico de -4,2 mA. O valor da carga experimental obtido a partir da integração da área do pico neste voltamograma foi de 12,2 C valor inferior ao esperado para a transferência de um elétron (carga teórica 19,3 C) (figura 36).

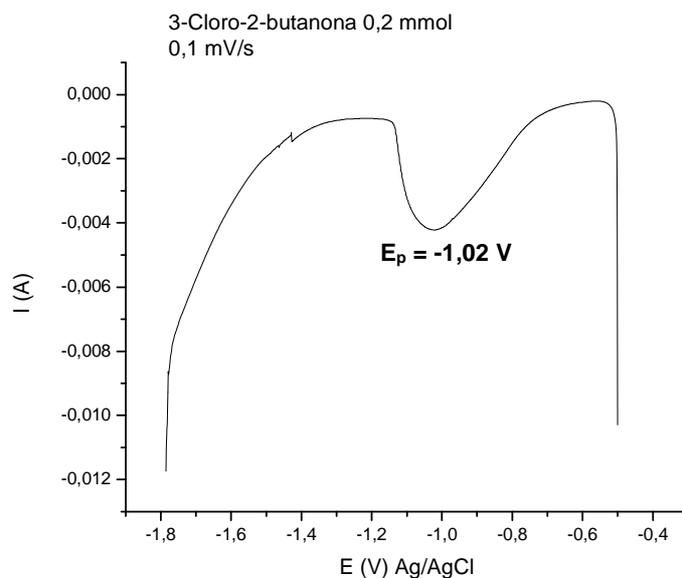


Figura 36: Voltametria da 3-cloro-2-butanona em grafita pura.

7.3.2 Voltametria da mistura 3-cloro-2-butanona (44) e benzaldeído (10a).

O voltamograma da mistura de 3-cloro-2-butanona e benzaldeído na ausência de prata revelou uma onda de redução -1,07 V e corrente de pico -5,4 mA atribuído à redução de **44** e outra referente a **10a** em -1,41 V e corrente de pico -7,7 mA (figura 37). A carga experimental calculada para a mistura sem prata foi de 37,13 C um valor bem inferior ao esperado para a soma da carga teórica dos dois substratos (57 C).

A voltametria da mistura de **44** e **10a** na presença de prata metálica mostrou um pico de redução deslocado para -0,80 V e corrente de pico reduzida para -3,2 mA (figura 37). O outro pico de redução a -1,46 V e corrente de pico -7,9 mA quase não sofreu alteração pela presença de prata. A carga experimental obtida para a mistura de reagentes na presença de prata foi de 32,94 C inferior a soma da carga teórica dos dois substratos (57 C) e bem menor que o experimento sem prata (37,13 C).

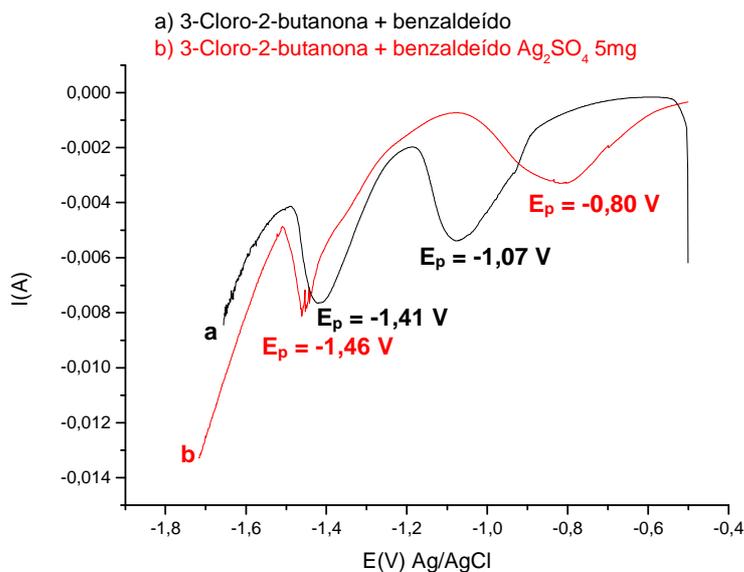
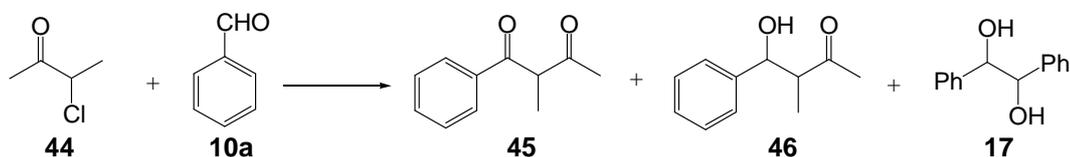


Figura 37: Voltamograma obtido com velocidade de 0,1 mV/s da mistura da 3-cloro-2-butanona e benzaldeído sem prata (preto a) na presença de 5 mg de sulfato de prata (vermelho b).

7.3.3 Eletrólises de 3-cloro-2-butanona (**44**) e benzaldeído (**10a**).

As eletrólises foram realizadas com potencial constante começando em -0,80 V que corresponde ao pico menos negativo da figura 37 (tabela 28, pág. 137). Neste potencial, na ausência de prata (experimento 28.1) a carga consumida foi baixíssima, grande parte dos materiais de partida **44** e **10a** ficaram sem reagir e só traços de dois produtos novos foram detectados por CG/EM. O produto mais abundante foi identificado, por comparação com espectros do produto obtido na reação química³⁹, como sendo a hidroxiketona **46**. Ao segundo produto com tempo de retenção ligeiramente menor e íon molecular mais baixo em 2 unidades, atribuímos a estrutura da dicetona **45** (análise detalhada na seção seguinte) (equação 55).

Equação 55

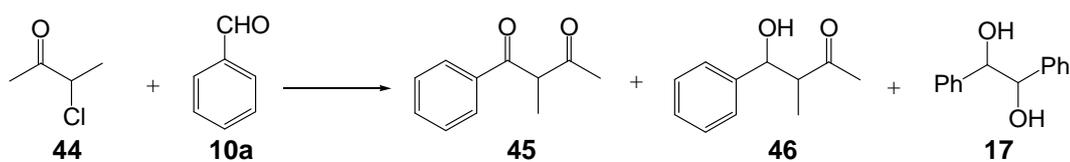


Como era de se esperar com base na voltametria na presença de prata, o potencial de -0,80 V foi suficiente para consumir todo o haleto **44** e aumentar a quantidade do produto **45** 20 vezes, ficando 3 vezes mais intenso que a hidroxiketona **46** (experimento 28.2).

Já a -0,90 V, também a reação não catalisada fica mais completa, mas ainda com menos da metade dos rendimentos de **45** e **46** encontrados na presença de prata (experimentos 28.3 e 28.4). Neste último caso, o rendimento pode ser estimado, baseado no cromatograma gasoso, em 13,5% para **45** e 5,1% para **46**.

A -1,00 V, sem prata (E126), o rendimento relativo de **45** e **46** aumentou ligeiramente em comparação ao experimento 28.3, enquanto a reação catalisada por prata trouxe um aumento de **46** relativo ao experimento 28.4, mas uma diminuição de **45**. A partir de -1,10 V (experimentos 28.7 e 28.8), todos os rendimentos, **45** e **46**, começaram a diminuir e as diferenças entre as reações catalisadas ou não quase desapareceram a -1,30 V (experimentos 28.11 e 28.12). Em potencial de -1,20 V (experimentos 28.9 e 28.10), o pinacol **17** foi detectado e se tornou o produto principal a -1,30 V (experimentos 28.11 e 28.12). Numa tentativa de melhorar o rendimento do acoplamento, foi reduzida gradativamente a quantidade de benzaldeído (**10a**) na mistura, correspondendo a um aumento do excesso de **44** de, inicialmente, 2:1 para 4:1 e 8:1. Todos estes experimentos foram realizados a um potencial de -1,00 V, na ausência e presença de prata.

A proporção de 3-cloro-2-butanona e benzaldeído de 4:1, sem prata, reduziu levemente os rendimentos de ambos os produtos **45** e **46** (experimento 28.13). O experimento com prata (28.14), porém, teve o rendimento mais alto de **45** observado até agora, estimado em 16%; em contrapartida, **46** diminuiu levemente, quando comparado com experimento 28.6. A proporção de 8:1, com e sem prata, não trouxe outro aumento absoluto de **45**, mas suprimiu completamente a formação de **46** (experimentos 28.16 e 28.15). Como contra-prova foi realizado um experimento com excesso de **10a** (proporção 1:2, 28.17) na presença de prata, e quantidades quase iguais de **45** e **46** foram formados. Isso mostra claramente que um excesso de clorocetona **44** beneficia sobretudo a dicetona **45** e pode até suprimir a hidroxiketona **46**. Por outro lado, excesso de benzaldeído prejudica muito mais a formação de **45** do que a de **46**.

Tabela 28: Eletrólises de 3-cloro-2-butanona e benzaldeído^a

Exp.	Catalisador	Proporção 44/10a (mmol)	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b				
					44	10a	45	46	17
28.1	–	0,4/0,2	-0.80 V, 6,4 C	19310	1,10	2,74	0,03	0,05	–
28.2	Ag	0,4/0,2	-0.80 V, 42,8 C	22660	–	1,60	0,60	0,20	–
28.3	–	0,4/0,2	-0.90 V, 33,6 C	23340	–	0,60	0,30	0,12	–
28.4	Ag	0,4/0,2	-0.90 V, 49,6 C	23390	–	2,15	0,65	0,25	–
							(13,5)^c	(5,1)^c	
28.5	–	0,4/0,2	-1.00 V, 43,1 C	24050	–	0,53	0,40	0,22	–
28.6	Ag	0,4/0,2	-1.00 V, 47,0 C	23180	–	0,50	0,50	0,30	–
28.7	–	0,4/0,2	-1.10 V, 44,4 C	24730	0,43	1,40	0,40	0,17	–
28.8	Ag	0,4/0,2	-1.10 V, 46,3 C	23960	–	1,44	0,45	0,23	–
28.9	–	0,4/0,2	-1.20 V, 44,8 C	23410	–	0,66	0,27	0,04	0,04
28.10	Ag	0,4/0,2	-1.20 V, 57,8 C	20330	0,07	0,90	0,35	0,09	traço
28.11	–	0,4/0,2	-1.30 V, 73,6 C	23040	–	0,11	0,16	0,02	0,52
28.12	Ag	0,4/0,2	-1.30 V, 57,0 C	18030	–	0,16	0,13	0,03	0,33
28.13	–	0,4/0,1	-1.00 V, 34,6 C	19530	–	0,30	0,36	0,10	–
28.14	Ag	0,4/0,1	-1.00 V, 42,8 C	21820	0,06	1,40	0,80	0,26	–
							(16)^c	(5,3)^c	
28.15	–	0,4/0,05	-1.00 V, 37,3 C	17400	–	0,36	0,32	–	–
28.16	Ag	0,4/0,05	-1.00 V, 38,3 C	12600	–	0,40	0,64	–	–
							(13,2)^c		
28.17	Ag	0,2/0,4	-1.00 V, 27,1 C	21670	–	0,92	0,25	0,22	–

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **44** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Rendimento em porcentagem estimado por CG relativo ao (TMB).

7.3.4 Análise de espectrometria de massas e cromatografia gasosa do produto **45**

O espectro de massas do produto inesperado **45** mostra o pico do íon molecular $M = 176$ com uma intensidade moderada (figura 38). O fragmento mais intenso $m/z = 43$, o pico base, foi atribuído ao íon acílio. Outro fragmento importante é $m/z = 133$ ($M - 43$) (esquema 29). O pico $m/z = 105$, correspondente ao cátion benzoíla, se formou com intensidade média. O cátion fenila $m/z = 77$ também foi detectado.

Todos os picos mostram boa concordância com os dados publicados na literatura para 2-metil-1-fenilbutano-1,3-diona,^{131,132} com exceção do grupo de íons 89, 90, 91 que atribuímos a um possível contaminante benzílico desconhecido.

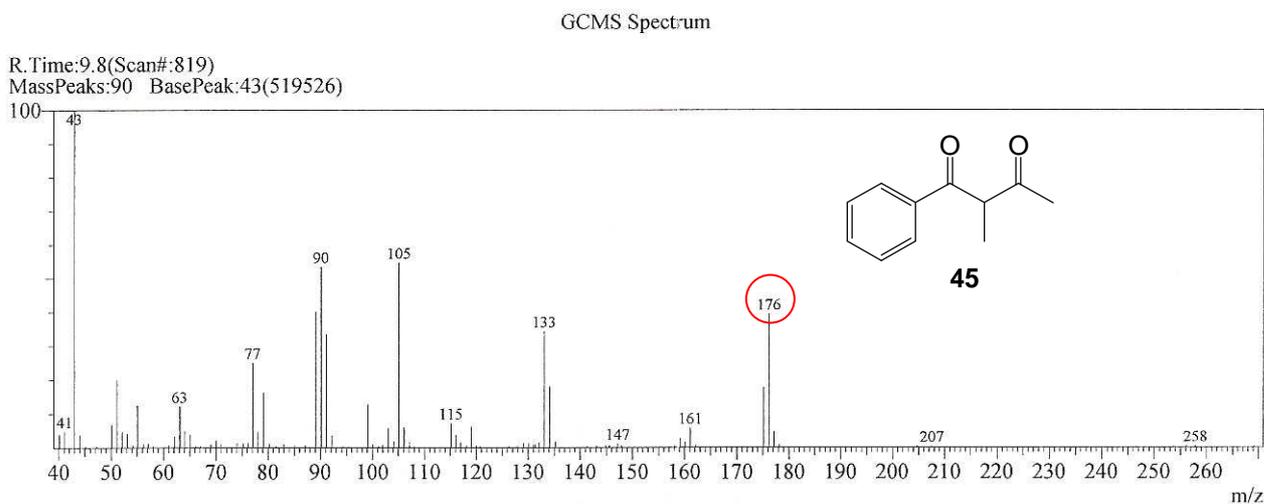
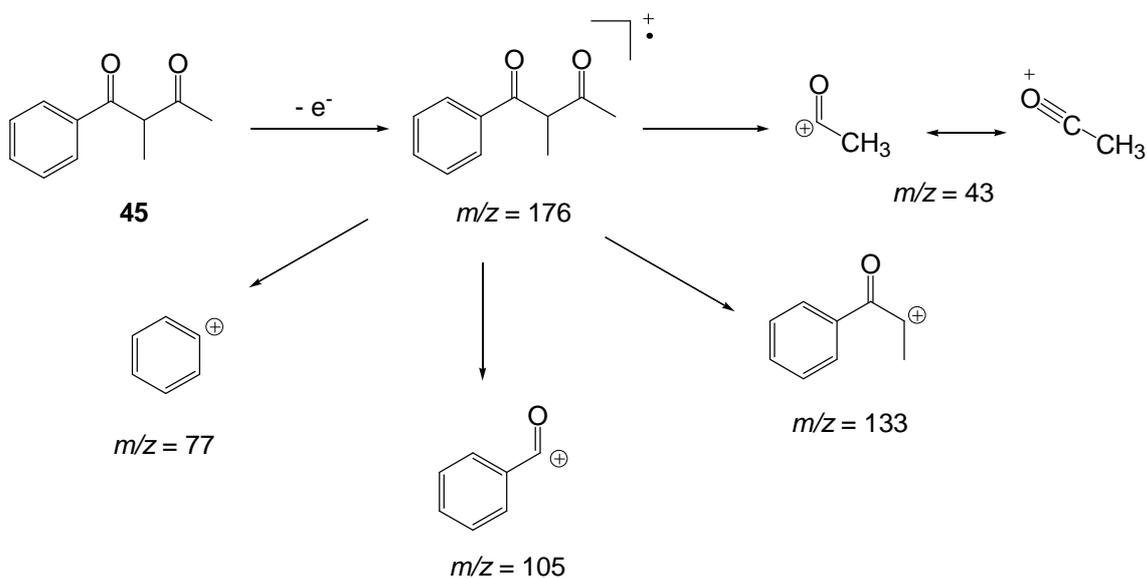


Figura 38: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 2-metil-1-fenilbutano-1,3-diona (**45**).

Esquema 29



¹³¹ Taber, D. F., Gleave, D. M., Herr, R. J., Moody, K., Hennessy, M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2283;

¹³² Sato, K., Yamazoe, S., Yamamoto, R., Ohata, S., Tarui, A., Omote, M., Kumadaki, I., and Ando, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2405;

7.3.4 Análises de espectrometria de massas, RMN ^1H e cromatografia gasosa do composto 4-fenil-4-hidróxi-3-metil-butan-2-ona (**46**)

A espectrometria de massas do composto **46** mostra o pico do íon molecular $m/z = 178$ com baixa intensidade (figura 39). A perda de água a partir do íon molecular produz o íon $m/z = 160$. Foi registrada a presença do fragmento mais intenso $m/z = 43$, o pico base, correspondente ao íon acílio (esquema 30). O pico $m/z = 72$ apresenta intensidade alta e formou-se através do rearranjo de McLafferty. Posteriormente, este fragmento elimina um grupo metila originando o pico $m/z = 57$. O rearranjo de McLafferty também pode originar o fragmento $m/z = 106$. Este último possivelmente perde um átomo de hidrogênio e forma o pico $m/z = 105$.

O cátion $m/z = 107$ foi identificado e este após um rearranjo pode eliminar uma molécula de CO formando o cátion $m/z = 79$ bastante intenso. Após perda de uma molécula neutra de hidrogênio, o cátion $m/z = 79$ dá origem ao cátion fenila $m/z = 77$. Todos os picos coincidem com os dados publicados anteriormente.^{39,128,133}

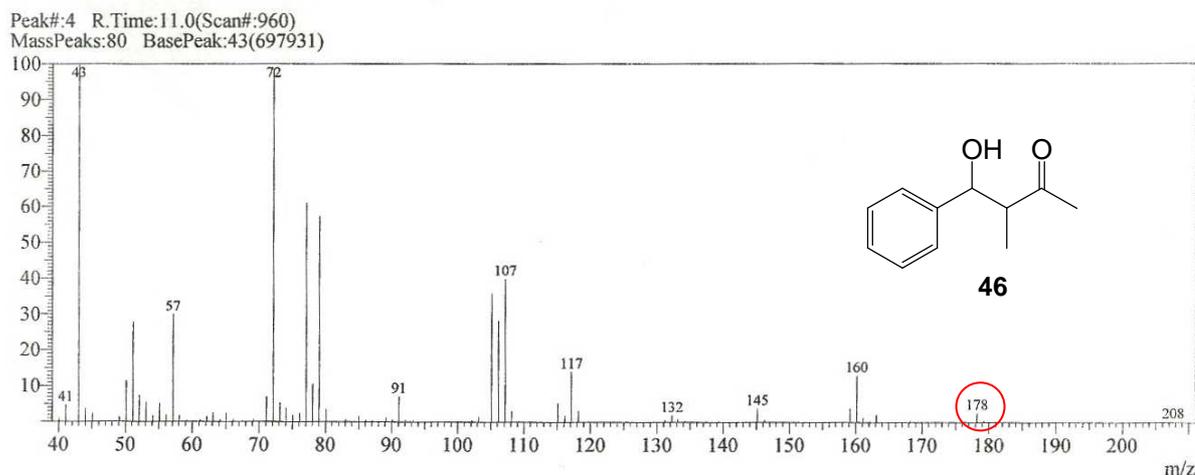
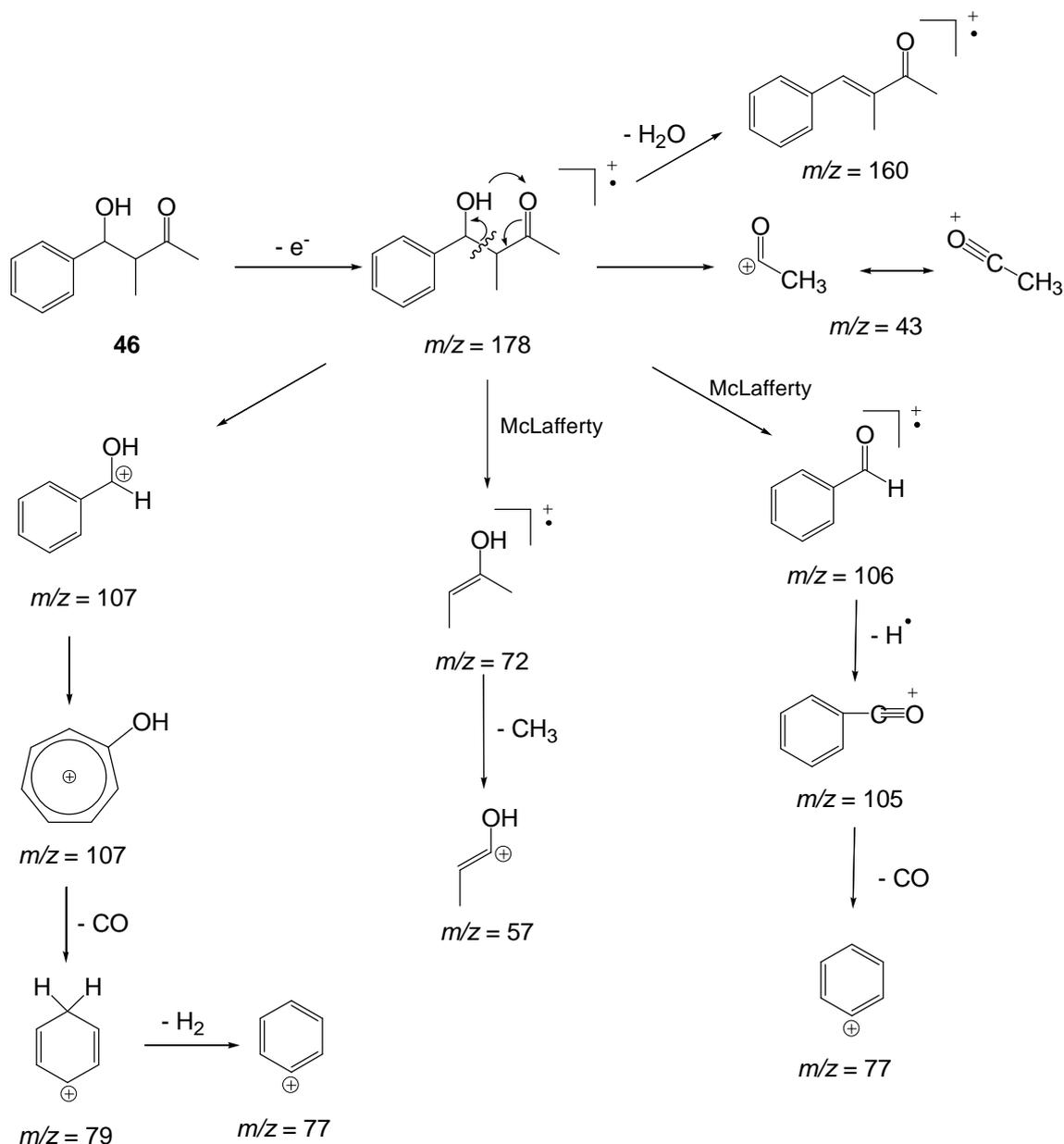


Figura 39: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 4-fenil-4-hidróxi-3-metil-butan-2-ona (**46**).

¹³³ Shibata, I., Suwa, T., Sakakibara, H., Baba, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 301;

Esquema 30



O espectro de RMN 1H do experimento 28.4 só pôde ser registrado 3 meses após a extração. Surpreendentemente, no espectro representado na figura 40 foram identificados só os sinais da hidroxiketona **46** e em boa pureza. Todos os sinais estão de acordo com dados da literatura¹³⁰. Aparentemente, a maior parte do padrão interno TMB evaporou neste tempo. Além disso, nenhum sinal correspondendo a **10a** e **45** foi encontrado, sugerindo também evaporação ou degradação.

O próton H_a ligado ao carbono que possui o grupo OH apresenta um sinal em 5,13 ppm (d, $J = 3,9$ Hz), enquanto o próton H_b apresenta um sinal em 4,76 ppm (d, $J = 8,4$ Hz).

Os prótons do grupo metila CH_bCH_3 acoplam com H_b originando um dubleto em 1,08 ppm (d, $J = 4,8$ Hz) e outro dubleto em 0,94 ppm (d, $J = 9,0$ Hz).

O próton H_b em CH_bCH_3 acopla com os três prótons da metila originando o quarteto em 2,92 ppm.

O grupo metila em COCH_3 apresenta um singlete com sinal em 2,17 ppm e outro em 2,23 ppm referente aos diastereoisômeros

O sinal dos prótons aromáticos estão situados numa faixa entre 7,30-7,35 ppm.

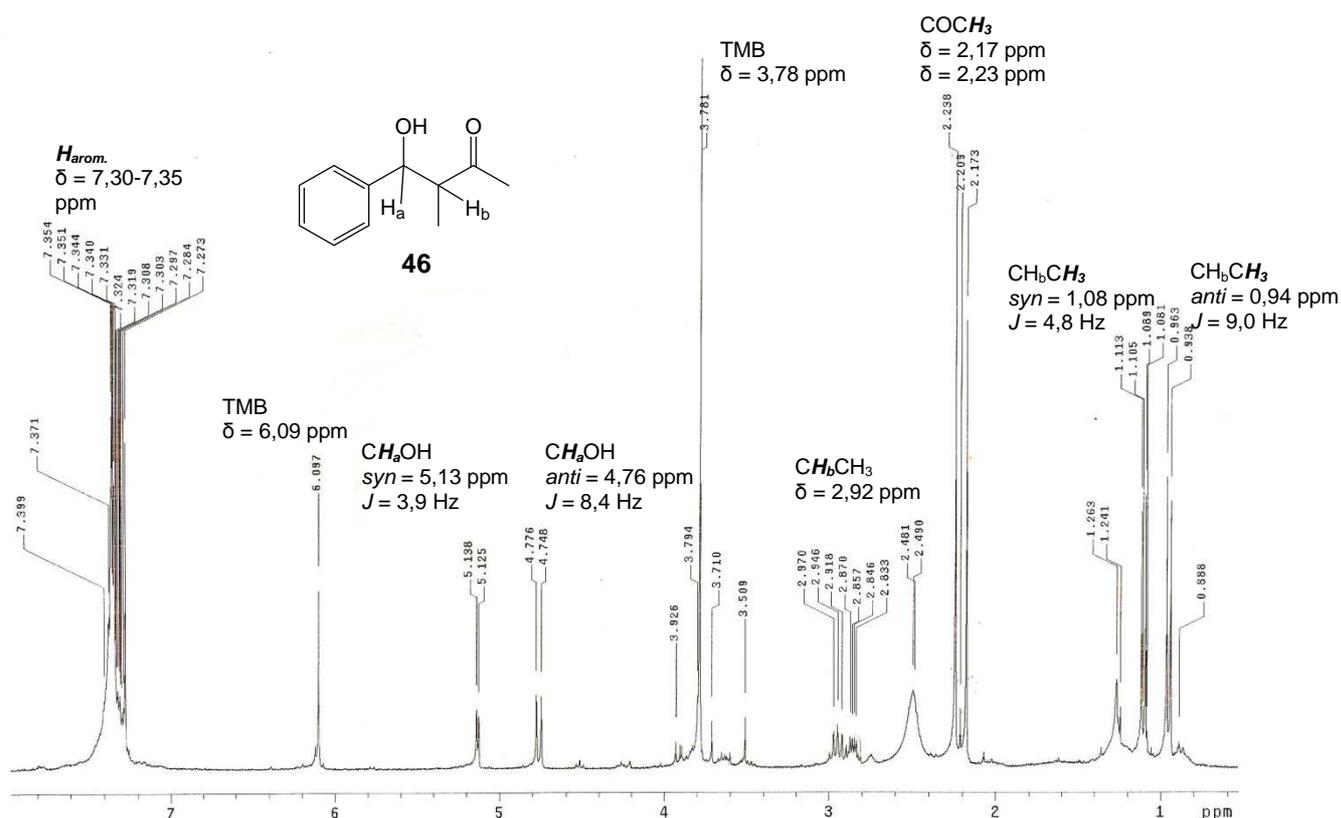


Figura 40: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto de acoplamento 4-hidróxi-3-metil-4-fenilbutan-2-ona (**46**).

7.3.5 Reações químicas 3-cloro-2-butanona (**44**) e benzaldeído (**10a**).

Foram realizados alguns experimentos químicos em condições semelhantes à eletrólise e em condições descritas na literatura³⁹ para verificar se o composto **45** obtido nos ensaios eletroquímicos, também seria observado.

Para testar condições semelhantes aos métodos eletroquímicos foi usada uma solução aquosa de KBr. A adição de zinco metálico em pó segue o método químico.

Quando o experimento, utilizando um volume de 4 mL de solução de brometo de potássio, foi conduzido com excesso de zinco só foi identificado o produto 4-fenil-4-hidróxi-3-metilbutano-2-ona (**46**) (experimento 29.1, tabela 29), enquanto que, com quantidade sub-estequiométrica de zinco, 2-metil-1-fenilbutano-1,3-diona (β -dicetona) (**45**) (experimento 29.2), observada anteriormente por eletrólise, agora foi identificada na reação química como subproduto, mas em quantidade muito mais baixa.

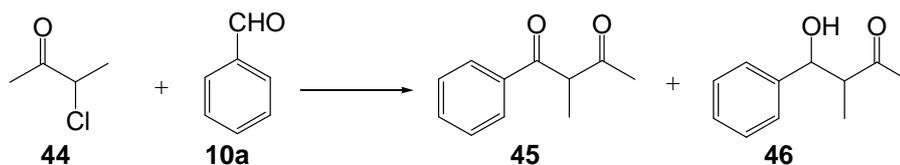
Os experimentos feitos com zinco, em excesso ou não, utilizando um volume de solução menor (1 mL) e em menor tempo, conduziram a formação de **46** como único produto. O excesso de zinco nesta reação aumenta cerca de 4 vezes a proporção do produto principal **46** (experimentos 29.3 e 29.4).

Adição de 10% de DMSO nas condições restantes iguais ao experimento 29.4, levou a obtenção de **45** e **46** numa proporção de 1:6 (experimento 29.5).

Por comparação foi repetida a reação química utilizando a metodologia desenvolvida por Silva³⁹ (experimento 29.6) e foi obtido apenas **46** numa proporção quase 10 vezes superior ao experimento 29.3.

Foi realizada uma tentativa adicionando 150 mg de grafita em pó à solução aquosa misturado com zinco metálico numa quantidade mínima, entretanto nenhum indício de produto foi detectado neste experimento (29.7). A reação também foi conduzida sem o uso de solvente, adicionando os reagentes diretamente à grafita com zinco metálico, e foi detectada a presença do produto de acoplamento **46** (29.8) numa proporção igual ao experimento 29.3.

Destes ensaios pode-se concluir que o produto principal dos experimentos eletroquímicos **45**, só é formado em quantidade diminuta na reação química em condições muito específicas com quantidades sub-estequiométricas de zinco.

Tabela 29: Estudo reatividade química da 3-cloro-2-butanona e benzaldeído^a.

Exp.	Condições	Tempo	Proporção ^b			
			44	10a	45	46
29.1	4 mL KBr 0,1M, Zn 0,6 mmol	4 h	0,74	1,10	–	0,13
29.2	4 mL KBr 0,1M, Zn 0,1 mmol	4 h	2,20	4,00	0,04	0,06
29.3	1 mL KBr 0,1M, Zn 0,6 mmol	3 h	–	0,80	–	0,56
29.4	1 mL KBr 0,1M, Zn 0,1 mmol	3 h	–	0,50	–	0,16
29.5	1 mL KBr 0,1M, Zn 0,1 mmol, DMSO 0,1 mL	3 h	–	0,18	0,02	0,12
29.6	CaCl ₂ /NH ₄ Cl, Zn 2 mmol, (BzO) ₂ 15 mg	3 h	–	4,56	–	4,60 (19) ^c
29.7	2 mL KBr 0,1M, Zn 0,03 mmol, 150 mg de grafita em pó	3 h	–	–	–	–
29.8	Sem solvente, Zn 0,03 mmol	10 min	–	–	–	0,56

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **44** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Rendimento em porcentagem estimado por CG relativo ao (TMB).

7.4 Reações eletroquímicas de cloroacetona (**47**) e benzaldeído (**10a**)

7.4.1 Eletrólises

Depois de estudar a reatividade das halocetonas terciárias e secundárias, foi completamentada a série de experimentos com cetonas halogenadas primárias. Até agora, foi observado que a estrutura do substrato desempenha um papel importante na reação eletroquímica, porque as reações com halocetonas terciárias não ocorreram e com as halocetonas secundárias começaram a funcionar com rendimentos baixos. A cloroacetona (**47**) foi escolhida por ser um reagente facilmente disponível e por apresentar uma estrutura simples.

As eletrólises de **47** foram feitas na presença de benzaldeído (**10a**) e em potencial de -1,00 V. Nos espectros de massas dos extratos observou-se a presença de 4-fenilbut-3-en-2-ona (**48**), formada pela perda de água do produto de acoplamento 4-hidróxi-4-fenilbutan-2-ona (**49**). Apenas traços deste último foram detectados em experimentos realizados com e sem prata (tabela 30, experimentos 30.1 e 30.2).

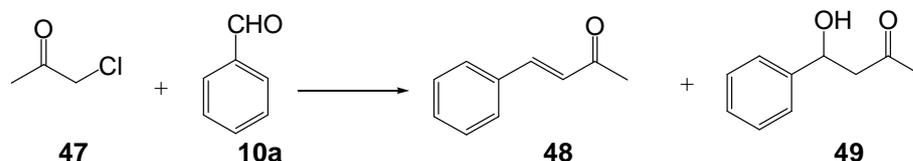
A eletrólise na ausência de prata (experimento 30.1) revelou que a obtenção do produto α,β -insaturado, 4-fenilbut-3-en-2-ona (**48**) foi bem maior em proporção do que no caso da reação eletroquímica da 3-cloro-2-butanona com benzaldeído para formar o produto de acoplamento (tabela 28, pág. 137, experimento 28.5).

O experimento na presença de sulfato de prata (5 mg) (30.2) mostrou um aumento de 20% na proporção de **48** e também da carga consumida durante a eletrólise, tendo como comparação o experimento sem prata (30.1).

A partir dos resultados positivos apresentados pela prata nestas reações decidimos investigar o efeito quando uma maior quantidade de sulfato de prata fosse adicionada à grafita. Então, a eletrólise seguinte foi conduzida com o dobro da quantidade de catalisador (10 mg) e o resultado mostrou que a formação do produto subiu mais 22%, sendo este o melhor desempenho da reação (experimento 30.3). O tempo de eletrólise neste experimento caiu praticamente pela metade com a mesma carga consumida.

Aumentando ainda mais a quantidade de sulfato de prata (15 mg), houve uma leve diminuição na formação do produto **48** quase ao nível do experimento 30.2.

Tabela 30: Efeito da quantidade de sulfato de prata nas reações eletroquímicas entre cloroacetona e benzaldeído^a.



Exp.	Catalisador	Condições	Tempo (s)	Proporção ^b		
				10a	48	49
30.1	–	-1.00 V, 41,5 C	29580	0,52	0,93 (21,4) ^c (12,1) ^d	traço
30.2	Ag ₂ SO ₄ 5 mg	-1.00 V, 57,6 C	31030	0,42	1,17 (27,1) ^c (19,7) ^d	traço
30.3	Ag ₂ SO ₄ 10 mg	-1.00 V, 59,1 C	17650	0,44	1,43 (33,3) ^c	–
30.4	Ag ₂ SO ₄ 15 mg	-1.00 V, 66,8 C	14990	0,41	1,25 (28,8) ^c	–

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **47** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Rendimento em porcentagem estimado por CG relativo ao (TMB). ^d Rendimento em porcentagem estimado por RMN ¹H relativo ao (TMB).

7.4.2 Análises de espectrometria de massas e cromatografia gasosa dos produtos **48** e **49**

A espectrometria de massas de **48** revelou o pico do íon molecular $m/z = 146$, bastante intenso (58%) (figura 41 e esquema 32). Este perde o grupo metila

levando a uma espécie carregada com $m/z = 131$ sendo o pico com intensidade máxima (pico base). A eliminação de uma molécula neutra de CO pelo íon $m/z = 131$ provoca a formação do fragmento $m/z = 103$ com intensidade de 95% que é bastante estabilizado por ressonância. O grupo fenila é identificado através do pico $m/z = 77$ com intensidade moderada. O composto **48** foi confirmado por comparação com o espectro da biblioteca WILEY com índice de similaridade de 89%.

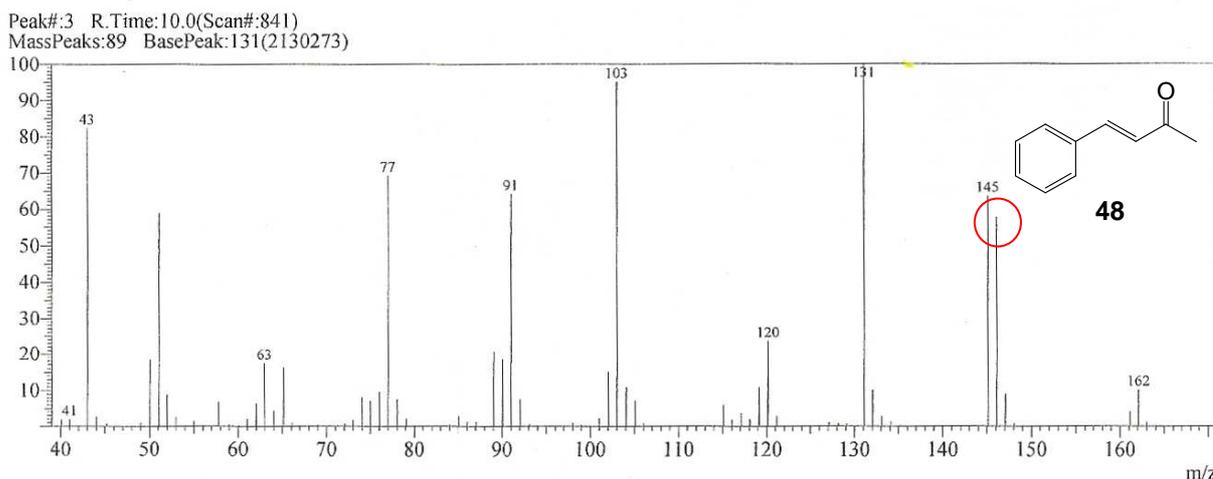
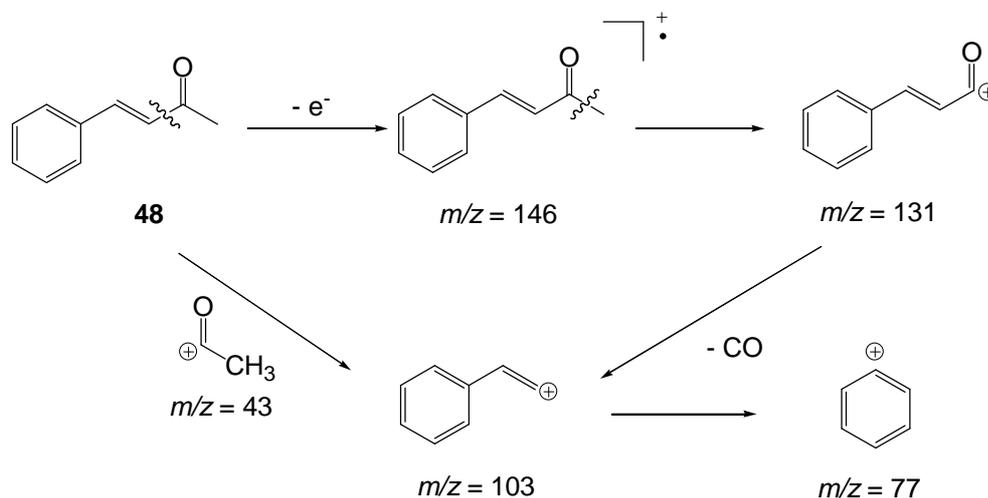


Figura 41: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de eliminação 4-fenilbut-3-en-2-ona (**48**).

Esquema 31



O espectro de massas do produto **49** mostrou o pico do íon molecular $m/z = 164$ com intensidade moderada (21%) (figura 42 e esquema 32). O pico $m/z = 146$ foi originado pela perda de água do íon molecular. O fragmento $m/z = 146$ elimina um grupo metila e forma o íon $m/z = 131$. Este perde CO levando ao fragmento $m/z = 103$. Através do rearranjo de McLafferty o fragmento $m/z = 58$ é obtido que pode perder um

grupo metila e originar o pico $m/z = 43$. Outro fragmento $m/z = 106$ também pode ser originado pelo rearranjo de McLafferty seguido por eliminação de hidrogênio leva ao pico $m/z = 105$.

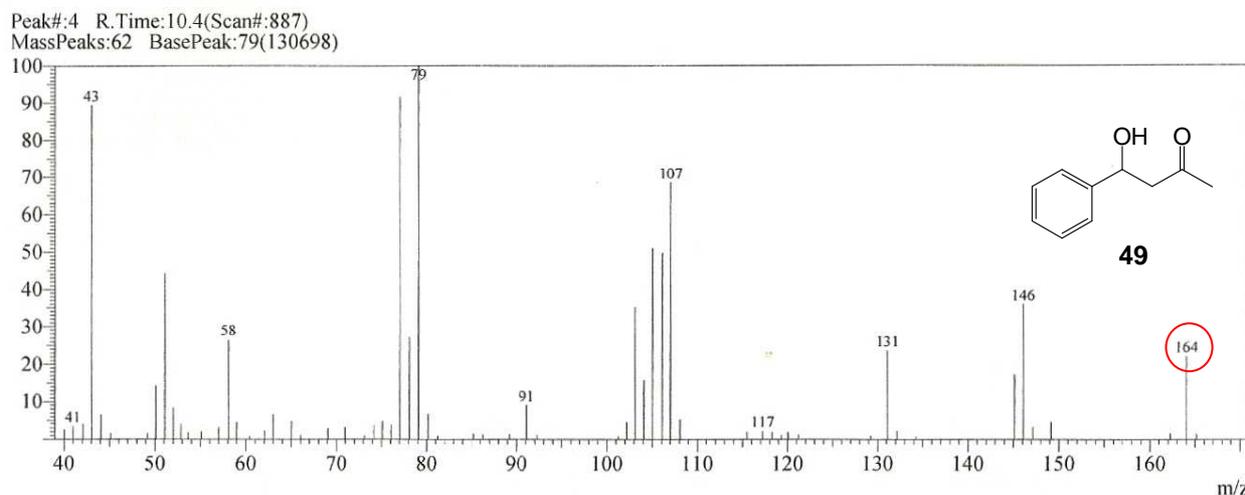
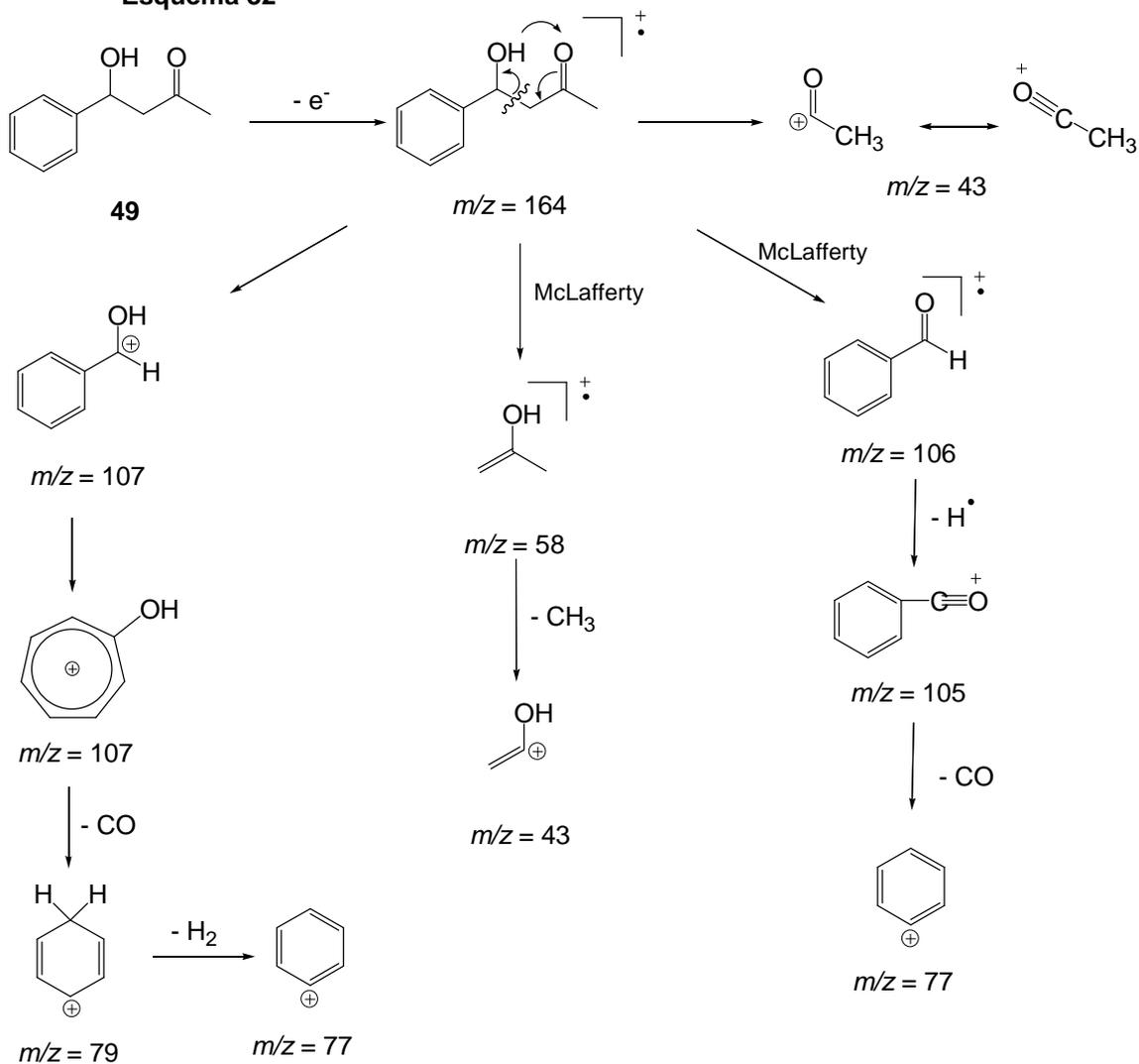


Figura 42: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 4-hidróxi-4-fenil-butan-2-ona (**49**).

Esquema 32



7.5 Reações eletroquímicas entre cloro e bromopinacolona (50a,b) e benzaldeído (10a)

7.5.1 Voltametrias da 1-cloropinacolona (50a) e benzaldeído (10a)

O voltamograma registrado da mistura de 1-cloropinacolona (**50a**) e benzaldeído na ausência de sulfato de prata (figura 43, contorno preto) mostrou uma onda de redução a -1,07 V com corrente de pico -8,5 mA atribuída a **50a** e o pico de redução do benzaldeído em -1,27 V com corrente de pico -7,02 mA. O valor da carga experimental calculada para a mistura dos reagentes foi 31,22 C.

A voltametria da mistura na presença de prata (figura 43, contorno vermelho) mostrou uma onda de redução -0,94 V com corrente de pico -11,5 mA relativo a halocetona e o pico de redução do benzaldeído em -1,31 V e corrente de pico -5,7 mA. O valor da carga experimental da mistura dos reagentes foi 39,11 C correspondendo quase perfeitamente à carga teórica. A prata neste experimento deslocou em 130 mV o potencial de redução de **50a** e provocou um aumento de corrente, ficando acima de 11 mA. Benzaldeído apresentou comportamento diferente: o potencial praticamente não foi afetado, mas a corrente diminuiu cerca de 2 mA.

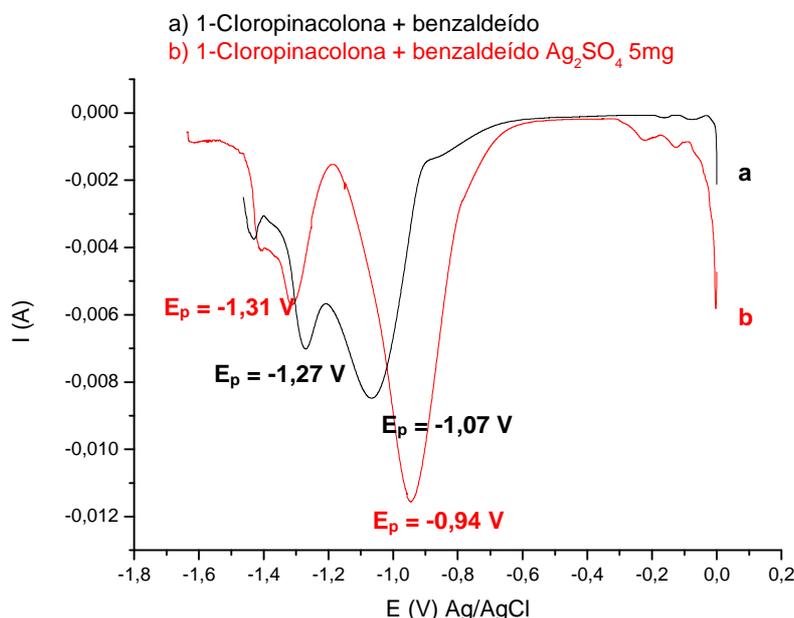


Figura 43: Voltamograma da mistura de 1-cloropinacolona e benzaldeído na ausência (preto a) e na presença (vermelho b) de sulfato de prata (5 mg).

7.5.2 Voltametrias da 1-bromopinacolona (**50b**) e benzaldeído (**10a**)

O resultado obtido na voltametria da mistura de **50b** e **10a** sem o uso da prata (figura 44) revelou uma onda de redução -0,98 V com corrente de pico -5,9 mA referente a **50b** e o pico de redução de **10a** em -1,38 V com corrente de pico -8,9 mA. A mistura apresentou carga experimental igual a 41,38 C, ligeiramente acima da carga teórica.

O uso da prata deslocou a onda de redução de **50b** fortemente para -0,55 V e aumentou a corrente de pico a -6,46 mA; no entanto, o pico de redução do benzaldeído e a corrente de pico sofreram pouca alteração. A mistura apresentou carga experimental igual a 37,23 C. A partir da sobreposição dos gráficos ficou mais evidente o importante efeito sobre o potencial de **50b** (diferença de 430 mV) provocado pela prata, porém, em contraste com **50a**, a corrente aumenta muito pouco. Comparando **50a** e **50b** (figuras 43 e 44), foi observado que a corrente do pico de redução do haleto sempre ficou mais baixa que aquela de **10a** para o brometo, porém mais alta para o cloreto, sobretudo na presença de prata.

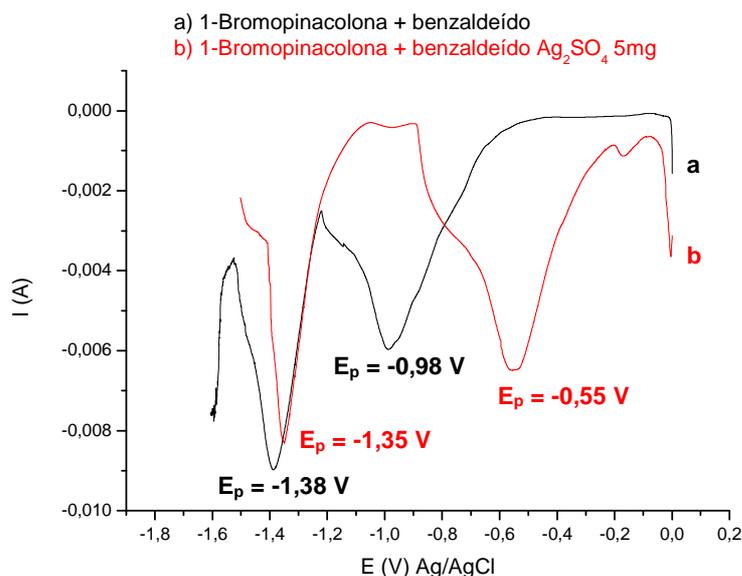
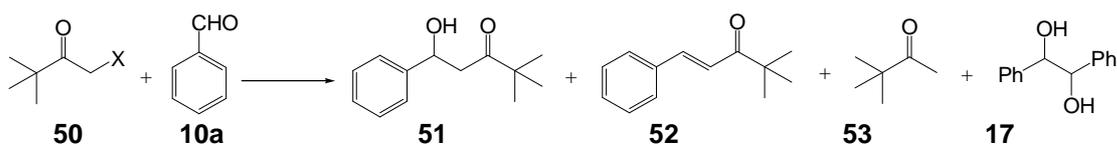


Figura 44: Voltamograma da mistura de 1-bromopinacolona e benzaldeído na ausência (preto a) e presença (vermelho b) de sulfato de prata (5 mg).

7.5.3 Eletrólises de 1-cloropinacolona (**50a**) e 1-bromopinacolona (**50b**) com benzaldeído (**10a**)

As primeiras eletrólises foram realizadas com **50a** e **50b** com benzaldeído (**10a**) conduziram a 1-hidróxi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-ona¹³⁴ (**51**) e ao seu produto de eliminação de água 4,4-dimetil-1-fenilpent-1-en-3-ona (**52**). Além dos produtos mencionados foram observados os produtos de redução 2,2-dimetil-3-pentanona (**53**) e 1,2-difenil-etanodiol (**17**) (equação 56).

Equação 56



X = Cl **50a**

X = Br **50b**

No potencial de -1,00 V sem a presença de prata, **50a** levou a **51** em um rendimento quase 3 vezes maior que **50b**, apesar da carga relativamente baixa (experimentos 31.1 e 31.3, tabela 31). Neste mesmo potencial a prata duplica ainda o rendimento de **51** no caso da cloro-cetona (experimentos 31.1 e 31.2), mas o reduz no caso da bromo-cetona (experimentos 31.3 e 31.4).

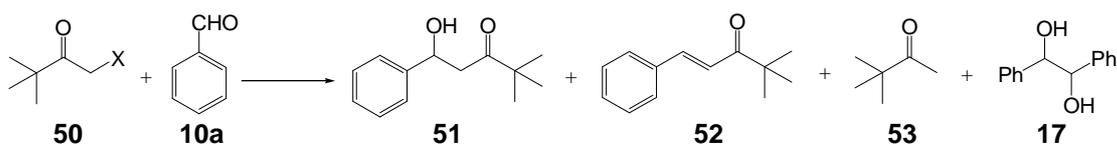
O experimento realizado em -1,20 V mostrou que a prata já exerce pouco efeito na reação de **50a** (experimentos 31.5 e 31.6). No mesmo potencial, sem prata, **50b** levou a um resultado melhor que no potencial anterior (experimentos 31.7 e 31.3), mas muito inferior a **50a**. O pinacol **17** só foi obtido em -1,20 V nas reações com bromo-pinacolona na ausência de prata (experimento 31.7).

No potencial mais negativo, -1,40 V e sem prata, o rendimento de **51** começou a baixar para a clorocetona **50a**, mas aumenta mais um pouco para a bromocetona **50b** (experimentos 31.8 e 31.9) e praticamente não altera com a prata (experimento 31.10).

A prata na reação eletroquímica da bromopinacolona promoveu um decréscimo no rendimento para todos os potenciais.

Com exceção do potencial menos negativo (experimento 31.1), deve ser salientada a tendência da bromocetona **50b** de sempre formar mais do produto desidratado **52** que o análogo clorado, sobretudo na presença de prata.

¹³⁴ Sparling, B. A., Moslin, R. M., Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1291;

Tabela 31: Reações eletroquímicas entre 1-cloro e 1-bromopinacolona e benzaldeído^a.

X = Cl 50a

X = Br 50b

Exp.	Halogênio/ Catalisador		Condições	Tempo (s)	Proporção ^b				
					10a	51	52	53	17
31.1	Cl	—	-1.00 V, 28,8 C	13200	1,50	2,00	0,41	0,46	—
31.2	Cl	Ag	-1.00 V, 61,2 C	11940	1,60	3,90 (73,8)^c	0,26	0,36	—
31.3	Br	—	-1.00 V, 52,5 C	16680	2,40	0,74	0,13	0,80	—
31.4	Br	Ag	-1.00 V, 59,4 C	13040	3,05	0,45	0,22	0,80	—
31.5	Cl	—	-1.20 V, 53,4 C	19440	1,30	3,35 (77,6)^c	0,32 (22,0)^c	0,80	—
31.6	Cl	Ag	-1.20 V, 69,6 C	16140	1,10	3,42 (66,6)^c	0,28(22,0)^c	0,25	—
31.7	Br	—	-1.20 V, 70,3 C	23400	0,70	1,00	0,15	0,30	0,40
31.8	Cl	—	-1.40 V, 60,1 C	18040	0,90	2,70	0,12	0,65	—
31.9	Br	—	-1.40 V, 85,6 C	14390	0,40	1,24	0,38	0,45	0,56
31.10	Br	Ag	-1.40 V, 91,6 C	20210	0,12	0,40	0,19	0,55	0,90

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **50a,b** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB). ^c Rendimento em porcentagem estimado por RMN ¹H relativo ao (TMB).

7.5.4 Análises de espectrometria de massas, RMN ¹H, cromatografia gasosa dos compostos 1-hidróxi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-ona (51)

O espectro de massas do produto de acoplamento 1-hidróxi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-ona (**51**) (figura 45) mostrou o pico do íon molecular a $m/z = 206$. O pico observado com $m/z = 204$ pode ser originado, provavelmente, por perda de H₂. Clivagem α a carbonila do íon molecular leva ao cátion *t*-butila $m/z = 57$ (pico base) ou a outro cátion com $m/z = 149$ de intensidade mais fraca (esquema 33).

Outro fragmento importante apresentou um pico com $m/z = 107$ e intensidade de aproximadamente 70% do pico base. Este fragmento sofre um rearranjo se transformando no cátion hidroxitropílio que perde CO e forma o cátion $m/z = 79$. A eliminação de uma molécula neutra de hidrogênio deste último cátion resulta no cátion fenila com $m/z = 77$

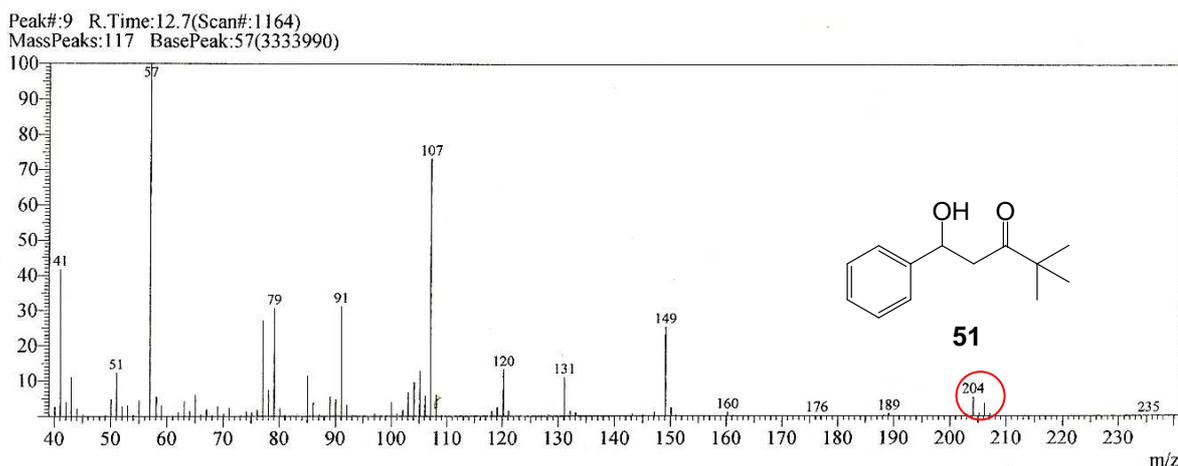
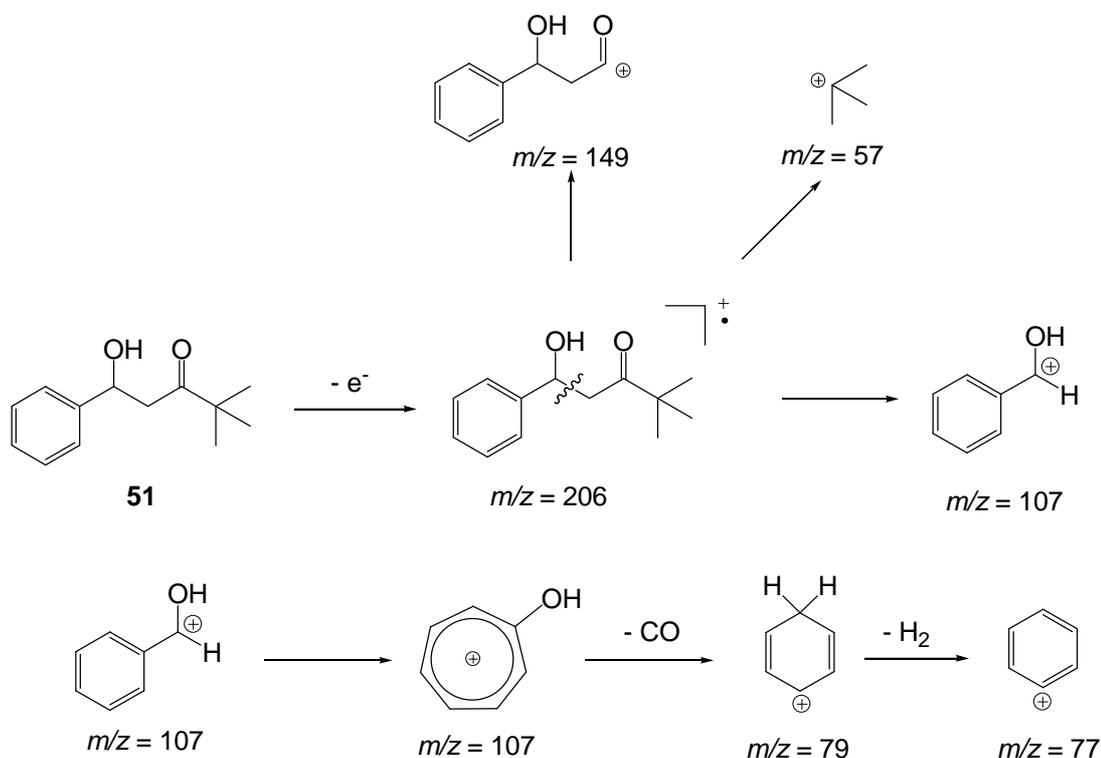


Figura 45: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto de acoplamento 1-hidróxi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-ona (**51**).

Esquema 33



O resultado do espectro de RMN ^1H do produto de acoplamento 1-hidróxi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-ona¹³³ (**51**) (figura 46) apresentou um singletto com deslocamento químico de 1,13 ppm relativo aos nove prótons do grupo *t*-butila.

Os dois prótons do grupo CH_2 acoplam com o próton do CHOH originando o dubleto com $\delta = 2,88$ ppm e constante de acoplamento $J = 6,3$ Hz. O sinal do próton grupo OH aparece em 3,8 ppm.

A presença do próton do CHOH e seu acoplamento com os dois prótons do CH₂ resultou sinal triplete em 5,13 ppm.

Os prótons aromáticos absorvem numa faixa com deslocamento químico entre 7,26 e 7,38 ppm.

Tanto os dados de RMN ¹H como os fragmentos do EM mostram perfeita concordância com os valores referidos na literatura¹²⁹.

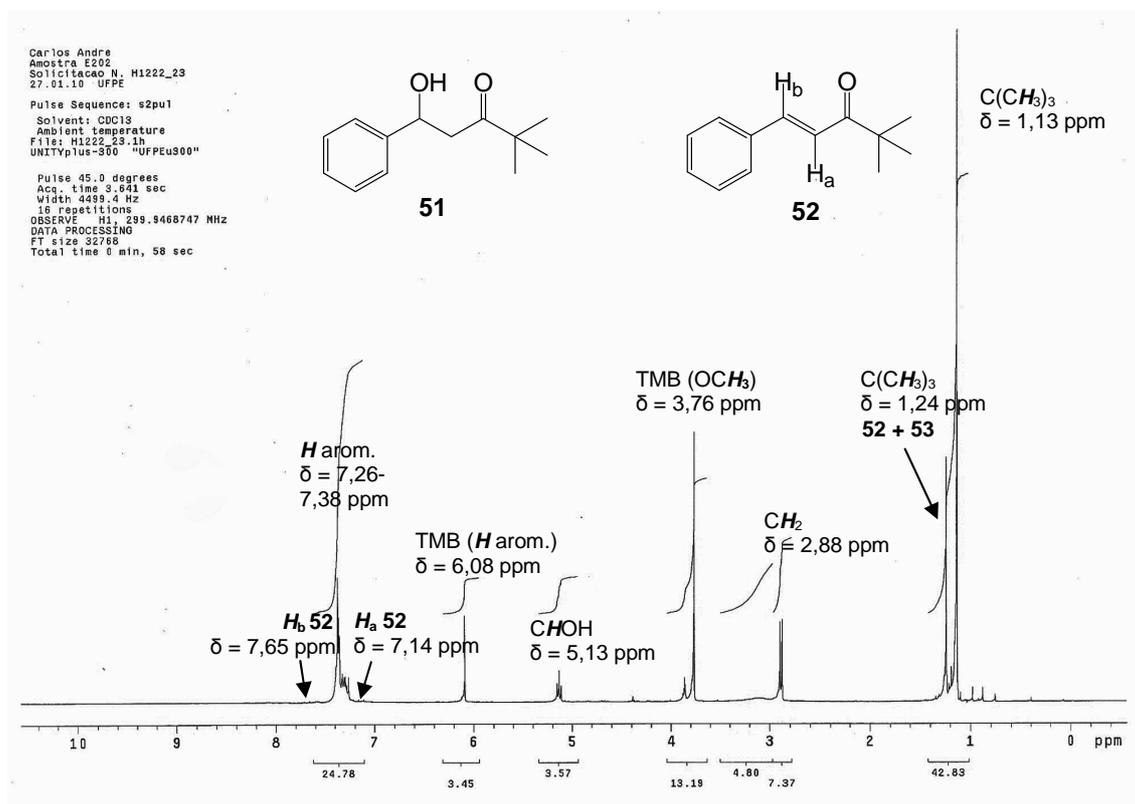


Figura 46: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto de acoplamento 1-hidróxi-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-ona (**51**).

7.5.5 Análises de espectrometria de massas, RMN ¹H e cromatografia gasosa do composto 4,4-dimetil-1-fenilpent-1-en-3-ona (**52**)

A espectrometria de massas do produto de eliminação 4,4-dimetil-1-fenilpent-1-en-3-ona (**52**) (figura 47, esquema 34) mostra o pico do íon molecular $m/z = 188$ de baixíssima intensidade. O pico base, $m/z = 131$, é formado a partir do íon molecular pela clivagem α ao grupo carbonila. Este cátion pode perder CO e originar o fragmento $m/z = 103$ que apresenta intensidade moderada de aproximadamente 30%.

A fragmentação do íon molecular também pode dar origem ao cátion fenila $m/z = 77$ de intensidade moderada e o cátion *t*-butila representado no espectro por um pico $m/z = 57$.

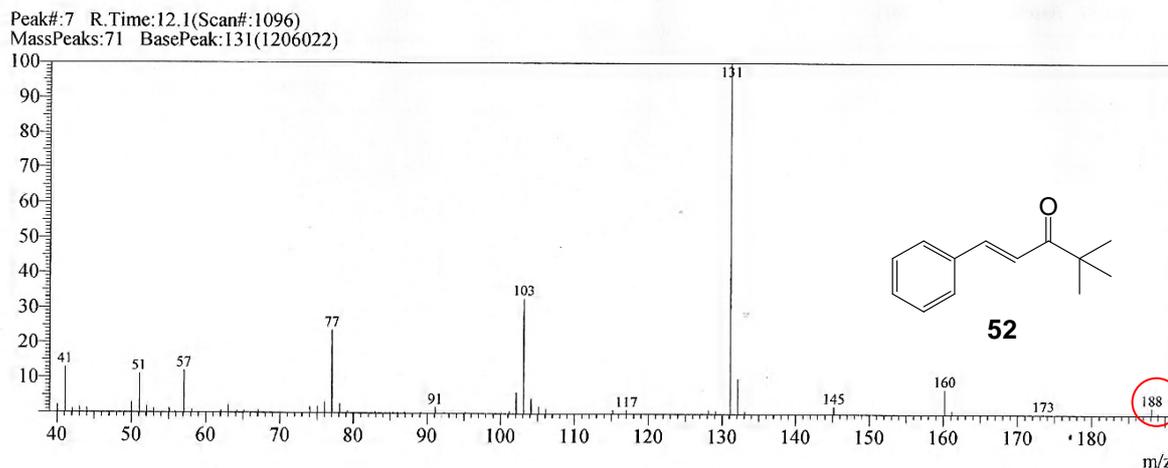
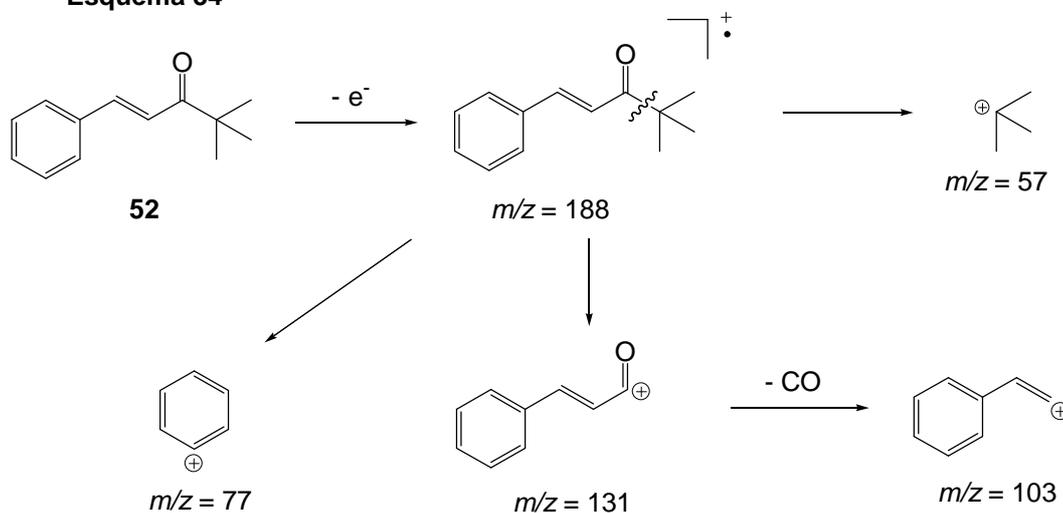


Figura 47: Espectro de massas (IE, 70 eV) do produto 4,4-dimetil-1-fenilpent-1-en-3-ona (**52**).

Esquema 34



Os sinais observados no espectro de RMN ^1H do produto de eliminação **52** estão de acordo com dados encontrados na literatura¹³³. Os nove prótons do grupo *t*-butila apresentaram um singlete com deslocamento químico de 1,24 ppm (figura 46). Este mesmo pico também é atribuído aos nove prótons do grupo *t*-butila de **53**.

O próton H_a de **52** apresenta um dubleto com deslocamento químico 7,14 ppm e o outro próton H_b apresenta dubleto em 7,65 ppm (figura 48). Apesar da intensidade baixa, estes sinais foram observados na expansão de outros espectros de RMN ^1H obtidos experimentalmente e concordam com resultados da literatura.

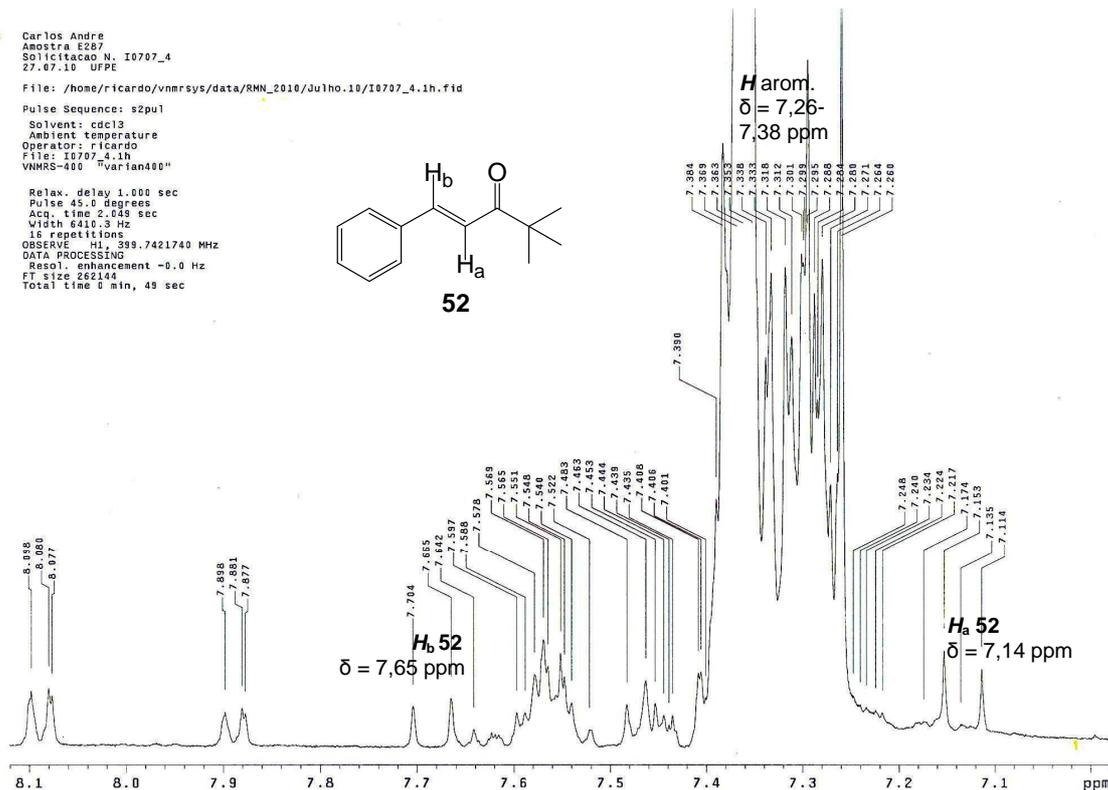


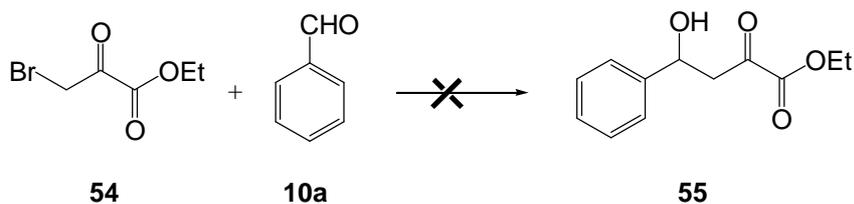
Figura 48: Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4,4-dimetil-1-fenilpent-1-en-3-ona (**52**)

7.6 Reações eletroquímicas de outras halocetonas secundárias e benzaldeído

As reações eletroquímicas de outras halocetonas primárias e secundárias foram investigadas com benzaldeído.

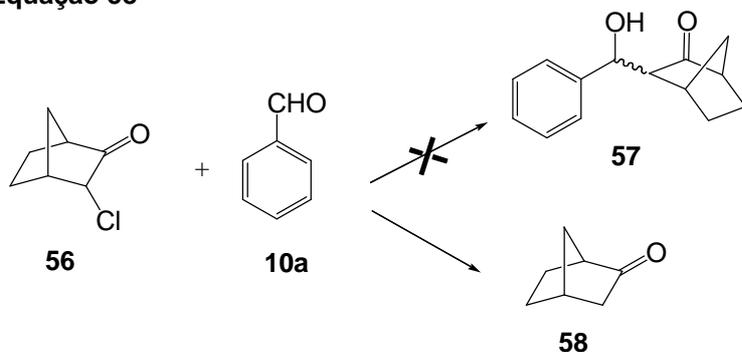
A eletrólise do bromopiruvato de etila (**54**) e benzaldeído (**10a**) utilizando potencial de redução de -1,20 V, não formou o produto de acoplamento esperado **55** (equação 57), mesmo com a carga consumida de 95,4 C (tabela 32, experimento 32.1). Nenhum outro produto de redução do substrato halogenado ou dimerização do benzaldeído foram observados. Nesse experimento apenas constatou-se por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas a presença de traços de bromopiruvato de etila e quantidades maiores de benzaldeído.

Equação 57



A reação eletroquímica de 3-cloro-2-norbornanona (**56**) e benzaldeído (**10a**) (experimento 32.2) em potencial de -1,00 V também não conduziu ao produto de acoplamento **57**, mas foi observado o produto de redução, norbornanona (**58**), além de boa quantidade dos reagentes iniciais **56** e **10a** (equação 58). A carga registrada de 50 C foi menor do que na eletrólise anterior.

Equação 58



A reação eletroquímica da 2-clorociclopentanona (**59**) e **10a** em potencial (experimento 32.3) de -1,00 V também não levou ao produto de acoplamento (**60**) e a carga experimental foi a mais baixa.

Equação 59

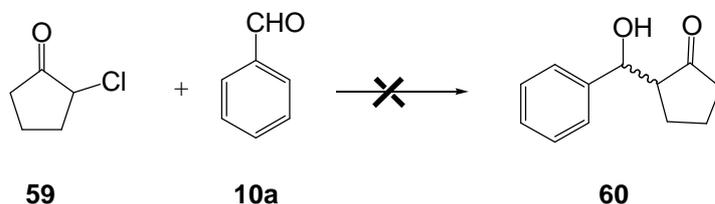
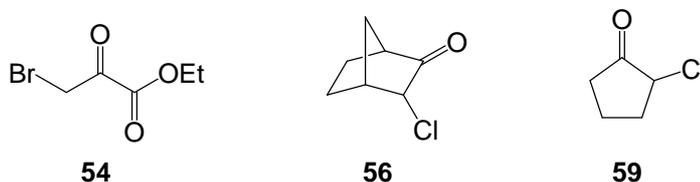


Tabela 32: Resultado de reações eletroquímicas de halocetonas e benzaldeído^a.



Exp.	Condições	Halocetona	Tempo (s)	Proporção ^b		
				RX	10a	RH
32.1	-1.20 V, 95,4 C	Bromopiruvato de etila (54)	27130	traço	1,43	–
32.2	-1.00 V, 50,0 C	3-Cloro-2-norbornanona (56)	21070	1,70	2,40	3,20
32.3	-1.00 V, 40,3 C	2-Clorociclopentanona (59)	9150	–	1,80	–

^a Condições gerais: 0,4 mmol de **54**, **56**, **59** e 0,2 mmol de **10a**. ^b Obtida por cromatografia gasosa relativa ao padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno (TMB).

7.7 Discussão dos efeitos observados e do mecanismo

7.7.1 Esquema geral e mecanismo proposto

Após a realização dos experimentos eletroquímicos das halocetonas terciárias, secundárias, primárias com o benzaldeído na cela de cavidade na presença ou ausência de prata catalítica podem ser destacados alguns efeitos importantes nestas reações que conduziram a uma proposta do mecanismo. Também foi feita uma correlação entre os resultados obtidos por via eletroquímica e química para tentar esclarecer algumas tendências e confrontar com dados disponíveis na literatura. Os principais mecanismos e intermediários apresentados já no esquema 28 (pág. 123), também devem ser considerados no caso das halocetonas. A seguir, serão analisados como as observações experimentais apóiam ou contradizem cada um deles (tabela 33).

1. A primeira observação importante é a falta de reatividade de 2-bromoisobutirofenona (**1**) e 2-bromopropiofenona (**6**) e o aumento do produto de acoplamento a partir da halocetona secundária 3-cloro-2-butanona (**44**) e mais ainda com as halocetonas primárias cloroacetona (**47**), 1-cloropinacolona (**50a**) e 1-bromopinacolona (**50b**). Esta ordem de reatividade é esperada para espécies que apresentam caráter básico como carbânions do tipo **D** (esquema 28, pág. 123) e é exatamente oposta a apresentada pelos haloésteres que possuem tendência a formar radicais. Os intermediários **C** e **H** também não correspondem a ordem de reatividade observada.

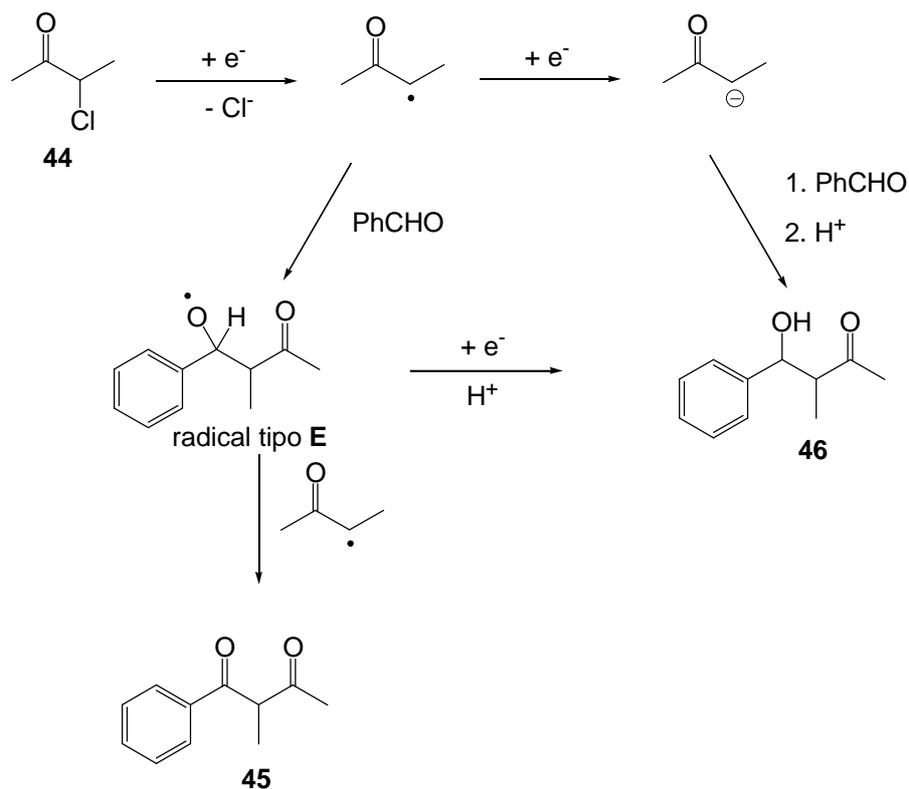
2. Pode-se destacar que o rendimento do produto de acoplamento foi influenciado relativamente pouco pelo potencial aplicado. Este comportamento, tanto com cloro quanto com bromo, pode ser explicado por transferência simultânea de dois elétrons numa única etapa eletroquímica e indicar a formação de intermediário carbaniônico **D**. Qualquer formação de radicais do tipo **C** ou **H** deveria ser mais sensível à variação de potencial.

3. A mistura de sulfato de prata ao material do cátodo desloca o potencial das halocetonas para valores menos negativos, em todos os casos. Também a corrente aumentou para **50a** e **50b**, mas diminuiu para 3-cloro-2-butanona (**44**). Este efeito provavelmente facilita a transferência simultânea de dois elétrons levando ao carbânion **D** resultando num aumento do produto de acoplamento num comportamento exatamente oposto ao apresentado pelos haloésteres em condições semelhantes. Tendência similar já foi observada antes com haletos benzílicos¹⁰⁸ e alílicos¹⁰⁶.

4. No caso da 3-cloro-2-butanona foi detectada a presença de um produto principal inesperado a β -dicetona **45** e seu rendimento aumentou com o excesso do haleto, e também com o potencial menos negativo indicando que uma transferência monoelétrica pode ser responsável pela formação do radical **C** (esquema 35).

Por outro lado, é difícil explicar a formação de **45** diretamente a partir de **44** e **10a**. Mais provavelmente, **45** deve ser resultado de uma reação secundária após o acoplamento, pela abstração de um ou dois átomos de hidrogênio, a partir do intermediário radicalar (tipo E) ou de **46**. Tais, abstrações de $H\bullet$ são reações de oxidação e, por isso, dificilmente imagináveis num processo catódico, a não ser por radicais do tipo **C** que se transformariam em butanona. Este mecanismo também explicaria o favorecimento de **45** com um maior excesso de haleto **44** o que resultaria numa concentração maior de radicais **C**. No caso de **44**, **C** seria um radical secundário de estabilidade intermediária, possibilitando tanto o processo de acoplamento com benzaldeído (**10a**) como a abstração de hidrogênio. Também a formação de traços de **45** na reação química, só quando há falta relativa de zinco, se explica já que um excesso de zinco levaria a redução de **44** logo até o carbânion do tipo **D**. Produtos análogos de **45** não foram encontrados nem com 2-bromoisobutirofenona (**1**), nem com as halopinacolonas **50a** e **50b**. No primeiro caso, um radical do tipo **C** seria mais estabilizado, mas, aparentemente, pouco reativo para acoplamento. No caso de **50a** e **50b**, um radical primário do tipo **C** seria altamente instável e não teria chance de promover qualquer reação antes de receber outro elétron. Resumindo todos os aspectos dessa questão, podemos concluir que a formação de **45** é mais compatível com o intermediário **C**, mas pode ser conciliada também com os intermediários **D** e **H**, sobretudo para um haleto secundário ou com um mecanismo via carbânion **D** seguido de desidrogenação por radicais **C**.

Esquema 35



5. A reatividade maior de 1-cloropinacolona (**50a**) em comparação a 1-bromopinacolona (**50b**) num mesmo potencial pode significar que o substrato clorado possui maior tendência de receber dois elétrons simultaneamente se transformando no intermediário **D**. Este comportamento também foi observado para os cloroésteres primários, assim como haletos benzílicos e alílicos. Um processo baseado no radical **H** não explicaria satisfatoriamente a superioridade do cloro sobre o bromo como grupo retirante.

6. Halocetonas aromáticas terciárias e secundárias, cíclicas secundárias e bromopiruvato de etila não reagiram eletroquimicamente com benzaldeído, com ou sem presença de prata, num comportamento um pouco difícil de explicar. Dados disponíveis na literatura^{37,39} sobre reações químicas com estes substratos em meio anidro relatam bons rendimentos do produto de acoplamento. Assim, uma possível explicação pode ser a grande basicidade dos enolatos **D** derivados destes substratos que são protonados imediatamente na presença de água.

A observação 6 também não pode ser explicada por intermediários radiculares do tipo **C** e **H**, mas não é incompatível com o mecanismo carbaniónico via intermediário **D**.

A partir destas observações podem-se fazer as seguintes considerações a respeito do mecanismo (tabela 33): De todas as observações quatro apontam favoravelmente para o intermediário do tipo **D**. Só o item 4 mostra tendência que apóia mais os intermediários radicalares **C** e **E**, mas é compatível com uma competição entre um processo carbaniónico e outro radicalar pelo menos no caso da 3-cloro-2-butanona (**44**).

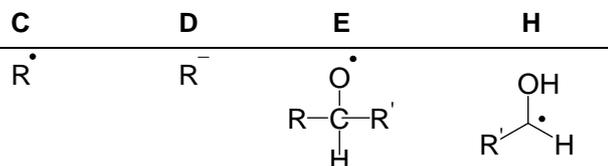
Tabela 33: Efeitos observados nos experimentos e possíveis intermediários.

Efeitos observados	Intermediários		
	C + E	D	C + H
1. Reatividade halocetona: prim. > sec.	-	+	-
2. Potencial tem pouca influência	-	+	-
3. Ag aumenta acoplamento	-	+	-
4. Produto inesperado 45 a partir da 3-cloro-2-butanona	+	±	±
5. Cl mais reativo que Br	-	+	-
6. Halocetonas aromáticas terc./sec. e cíclicas sec. não reagiram	-	±	-

+ = compatível

- = incompatível

± = duvidoso, ambíguo



Com isso fica evidenciado que a reação eletroquímica de Reformatsky pode ocorrer por, pelo menos, dois mecanismos diferentes. No caso dos haloésteres terciários e secundários, o processo radicalar prevalece, provavelmente por conta da boa estabilização dos intermediários do tipo **C** e **E**.

Já nos haloésteres primários, os possíveis radicais são pouco estabilizados, de maneira que o processo carbaniónico é a única alternativa, mesmo assim de pouca eficiência, provavelmente por conta da alta basicidade dos enolatos primários derivados de ésteres. Enolatos derivados de cetonas são menos básicos e assim possibilitam rendimentos satisfatórios para halocetonas primárias e baixos para as secundárias. O processo radicalar pode ter alguma importância no caso de 3-cloro-2-butanona, mas aparentemente é inviável para haletos terciários, ou por estabilização eletrônica insuficiente ou por razões de impedimento estérico.

7.7.2 Comparação entre os resultados das reações químicas e eletroquímicas das halocetonas

Depois de analisar os resultados obtidos nas reações eletroquímicas e químicas^{37,39} de halocetonas, podem-se destacar alguns pontos mais importantes sobre a proposta do mecanismo.

A halocetona terciária aromática bromoisobutirofenona (**1**) adiciona muito bem quimicamente quando na presença de peróxido de benzoíla, mas não reage eletroquimicamente indicando que um processo radicalar em cadeia, impossível numa redução catódica, ocorre na reação química. Por isso, nenhum traço de produto de acoplamento foi obtido nas eletrólises.

A halocetona secundária alifática 3-cloro-2-butanona (**44**) dá um rendimento quase quantitativo na reação química em presença de peróxido de benzoíla. Entretanto, o rendimento diminui um pouco quando se trabalha na ausência de peróxido indicando um mecanismo não totalmente radicalar em cadeia. Na reação eletroquímica, **44** mostra ainda menos tendência ao acoplamento, mas o catalisador prata favorece claramente o acoplamento, tornando provável um processo carbaniônico.

A mesma tendência é observada de maneira mais acentuada nas halocetonas primárias cloroacetona (**47**), 1-cloropinacolona (**50a**) e 1-bromopinacolona (**50b**) que apresentam rendimentos altos só no processo eletroquímico, especialmente na presença de prata, mas tinham se revelado completamente ineficientes na reação química.

Com base nestes resultados pode-se sugerir que halocetonas têm tendência predominante para a transferência de dois elétrons no processo eletroquímico formando os carbânions do tipo **D** (esquema 28, pág. 123). Tais enolatos terciários e secundários são muito básicos e abstraem imediatamente um próton da água, sem chance de reagir com benzaldeído. Só no caso dos carbânions primários, menos básicos, uma competição da adição nucleofílica parece possível, levando a rendimentos consideráveis dos produtos de acoplamento. Radicais terciários e secundários do tipo **C**, aparentemente, não são formados no processo eletroquímico, mas só na reação química em cadeia iniciada por peróxido de benzoíla. O insucesso total da reação química das halocetonas primárias pode ser atribuído a baixa estabilidade de radicais primários.

Em resumo, no caso das halocetonas, os processos químicos e eletroquímicos parecem seguir mecanismos distintos e quase exclusivos: radicalar em cadeia no primeiro e carbaniônico no segundo. Esta tendência é contrária aquela

observada para haloésteres, onde os dois processos mostram resultados muito semelhantes. A razão deste comportamento diferente para halocompostos formalmente muito parecidos pode ser encontrada na maior basicidade de enolatos derivados de ésteres deixando como única alternativa o processo radicalar. Adicional ou alternativamente, a impossibilidade de transferência de um único elétron no caso das halocetonas pode impedir o processo radicalar e permitir a adição nucleofílica só para enolatos primários, os menos básicos de todos os intermediários discutidos aqui.

8. CONCLUSÕES

Diante dos resultados apresentados na discussão deste trabalho podemos tirar as seguintes conclusões:

- ✓ Não foi possível reproduzir o rearranjo do tipo Baeyer-Villiger a partir de halocetonas, provavelmente devido à qualidade do zinco metálico usado no trabalho original;
- ✓ A reação de Reformatsky química foi estendida com sucesso a 2-bromoisobutirofenona e formaldeído em DMSO/água na presença de ácido acético; a reação análoga com 2-bromopropiofenona não teve sucesso;
- ✓ A reação de Reformatsky eletroquímica se mostrou muito eficiente com potencial preparativo no caso de 2-bromoisobutirato de etila com aldeídos aromáticos, heteroaromáticos e cinamaldeído. Aldeídos como 3-metil-2-butenal, e hidrocinaldeído assim como acetofenona apresentaram reatividade muito inferior.
- ✓ 2-Bromopropionato de etila só reagiu satisfatoriamente com benzaldeídos substituídos enquanto os melhores resultados com bromo e cloroacetato de etila e benzaldeído ficaram abaixo de 2%.
- ✓ Em contrapartida, os melhores resultados de adição de halocetonas ao benzaldeído foram obtidos com a 1-cloropinacolona e cloroacetona, ambos haletos primários. O haleto secundário, 3-cloro-2-butanona ainda levou a rendimentos baixos, mas o haleto terciário, 2-bromoisobutirofenona, não mostrou nenhuma tendência para a adição eletroquímica.
- ✓ Estudos sistemáticos da influência de potencial, catalisador, eletrólito, estequiometria e outros fatores permitiram estabelecer dois prováveis mecanismos principais:

O primeiro é iniciado por transferência monoelétrica ao haleto que dissocia formando um radical que se adiciona ao aldeído; a protonação e transferência do segundo elétron levam ao produto final. Este mecanismo deve prevalecer com haloésteres terciários e secundários, capazes de formar radicais relativamente estáveis.

O segundo mecanismo se inicia com a transferência de dois elétrons formando um carbânion que se adiciona diretamente ao aldeído seguido de protonação. Este processo, que corresponde à conhecida adição nucleofílica, é

responsável pelos resultados positivos com 1-cloropinacolona e cloroacetona, capazes de gerar enolatos primários menos básicos que seus análogos secundários e terciários. Também os traços de adição observados com cloroacetato de etila devem ser devidos a este processo.

Comparando os resultados eletroquímicos com os da reação química em água, constata-se perfeita concordância nos rendimentos e, com isso, nos mecanismos envolvidos para os bromo-ésteres. Apenas nas reações químicas catalisadas por peróxidos, um mecanismo inicialmente carbaniónico e ineficiente pode ser superado por um processo radicalar em cadeia, permitindo rendimentos aceitáveis no caso de haletos primários e, eventualmente, secundários.

As reações químicas e eletroquímicas no caso das halocetonas têm tendências opostas, visto que haletos terciários e secundários mostram altos rendimentos de acoplamento via química e haletos primários só reagem no processo eletroquímico.

9. PERSPECTIVAS

- ✓ Examinar mais detalhadamente os parâmetros nas eletrólises das halocetonas, como eletrólito de suporte, solvente, co-solvente, proporção dos reagentes e estrutura dos substratos (benzaldeídos substituídos, cinamaldeído, hidrocinalaldeído e outros aldeídos);
- ✓ Realizar um estudo mais aprofundado sobre o comportamento eletroquímico na cela de cavidade de halolactonas, halocetonas cíclicas, haloésteres insaturados e halonitrilas;
- ✓ Caracterizar o material catódico (grafita) através de microscopia eletrônica de varredura, análise termogravimétrica e porosimetria para identificar influências na reatividade dos reagentes durante as eletrólises na cela de cavidade;
- ✓ Realizar eletrólises em escala preparativa numa cela com dimensões maiores.

10. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

10.1 Reagentes, solventes e materiais

Foram utilizados nos experimentos reagentes e solventes das marcas MERCK, ALDRICH, VETEC e QUIMEX, tendo grau P.A. Água destilada foi usada em todos os experimentos. Os metais usados nos experimentos químicos com as respectivas marcas, granulação e validade estão registrados nas tabelas 34 e 35.

Tabela 34: Marcas de zinco usadas em reações químicas.

Zinco tipo	Granulação	Marca de Zinco	Procedência	Validade
A	granulado	Acrôs Organics 99,7% (20 mesh)	Laboratório de Produtos Naturais	—
B	pó	Nuclear (325 mesh)	Laboratório de Química do Estado Sólido	Agosto 1994- 1996
C	pó	Vetec (40 mesh)	Laboratório de Química do Estado Sólido	Julho 1999- 2004
D	pó	Nuclear Lapec (40 mesh)	Laboratório de Produtos Naturais	2001
E	pó	Vetec (325 mesh)	Laboratório de Química do Estado Sólido	Fevereiro 2002-2007
F	pó	Sem identificação	Laboratório de Produtos Naturais	—
G	pó	Aldrich 98% ($< 10 \mu\text{m}$)	Laboratoire Electrochimie et Synthèse Organique (LECSO)	2002
H	pó	Acrôs Organics 99,999% (40 mesh)	Laboratório de Produtos Naturais	Junho 2007- março 2017

Tabela 35: Marcas de outros metais usadas em reações químicas.

Metal tipo	Granulação	Metal	Marca
I	pó	In	ALDRICH 99,99% (100 mesh)
J	pó	Sn	ALDRICH 99,8% ($< 150 \mu\text{m}$)
K	pedaços	Li	ALDRICH
L	pó	Mg	ALDRICH 99,0% (50 mesh)
M	pó	Al	VETEC 99,5% ($< 75 \mu\text{m}$)

Procedência: Laboratório de Produtos Naturais.

A purificação de benzaldeído (25 mL) foi realizada com coluna de destilação à pressão reduzida. A purificação de 2-bromoisobutirato de etila (20 mL) foi feita por uma lavagem com solução de bicarbonato de sódio a 10% e em seguida a fase

orgânica foi seca com adição de 5 gramas de sulfato de sódio anidro. Também foi feita destilação sob vácuo de 2-bromoisobutirato de etila (20 mL).

Nas eletrólises e voltametrias os materiais do cátodo foram: grafita FLUKA (<100 μm), grafita TIMREX (40 μm), grafita ALDRICH (<20 μm) e grafita SÓBRONZE (comercial sem especificações) (tabela 36).

Tabela 36: Marcas da grafita usadas em reações eletroquímicas.

Grafita tipo	Tamanho partícula	Marca	Especificações	Validade
A	< 100 μm	Fluka	Lote: 1267633	Maior de 2013
B	40 μm	Timrex	–	–
C	< 20 μm	Aldrich	Lote: 08017EH	Janeiro de 2014
D	–	SóBronze	Sem especificações	–

10.2 Equipamentos

As soluções orgânicas foram concentradas num evaporador rotativo, conectado a uma bomba de vácuo.

As eletrólises para obtenção dos produtos e análises voltamétricas foram realizadas usando um Potenciostato/Galvanostato AUTOLAB/PGSTAT 30 conectado a um computador PC através da interface externa USB, utilizando o programa Autolab the Software versão 4.9. Também foi usado eletrodo de referência de Ag/AgCl.

As reações químicas foram realizadas em tubos de ensaio de fundo chato de 25 mL, com o auxílio de barras magnéticas e agitadores magnéticos.

A análise de cromatografia gasosa foi realizada em um cromatógrafo Finnigan FOCUS GC, com coluna Valco Bond VB-5 de 30 m x 0,32 mm x 0,50 μm e em outro marca Varian CP-3380, com coluna DB-1 de 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm , utilizando rampa padrão 1 com temperatura do injetor 60 $^{\circ}\text{C}$ e detector 220 $^{\circ}\text{C}$ a razão de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ durante 26 min.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H foram adquiridos em um equipamento Varian Unity Plus 300 numa frequência de 300 MHz e em outro equipamento Varian VNMRS 400 numa frequência de 400 MHz. Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm em relação ao pico residual de CHCl_3 (7,258 ppm).

Os espectros de massas de baixa resolução e os cromatogramas foram obtidos em um aparelho GCMS Shimadzu QP-5050A, operando com energia de ionização de 70 eV, hélio 4.5 como gás de arraste e uma coluna DB-5 de 30 m X 0,25 mm x 0,25 μm . A rampa padrão 2 utilizada no GCMS Shimadzu QP-5050A possui

temperatura do injetor 60 °C e detector 280 °C a razão de 10 °C/min durante 52 min. Algumas reações químicas foram realizadas com banho de limpeza por ultrassom.

10.3 Procedimento experimental para o rearranjo do tipo Baeyer-Villiger

10.3.1 Procedimentos gerais

a) Reações de adição de 2-bromoisobutirofenona ao benzaldeído com zinco

Os procedimentos gerais foram realizados pela mistura de 0,5 mmol (113 mg) ou 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona, o sistema solvente H₂O/DMSO ou H₂O pura, e aditivo 0,08 mmol (20 mg) de peróxido de benzoíla, adicionando o metal em pó ou granulado por último, sob agitação à temperatura de 25°C, por 1 a 24 horas. Ao término da reação os produtos foram hidrolisados com 2 mL de solução de HCl 2 N, 10 mL de H₂O e extraídos com 1 mL de CHCl₃/C₆H₁₂.

10.3.2 Procedimentos específicos

a) Reagente de FENTON

Tabela 4 e experimento 4.1: Nos experimentos com reagente de FENTON (Fe²⁺/H₂O₂): 0,018 mmol (5 mg) de Fe(NH₄)₂(SO₄)₂ foi adicionado a H₂O/DMSO (1/0,2 mL), seguido por 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 0,08 mmol (20 mg) de (BzO)₂, adicionando 0,2 mmol (13 mg) de Zn por último sob agitação à temperatura ambiente de (30 °C) durante 20 h.

Tabela 4 e experimento 4.2: Em outro experimento seguindo a mesma ordem de adição, adicionando H₂O/DMSO (1/0,1 mL) e 0,5 mmol (33 mg) de Zn por último sob agitação à 30 °C durante 2 h.

Tabela 4 e experimento 4.3: Em outra reação 0,018 mmol (5 mg) de Fe(NH₄)₂(SO₄)₂ foi adicionado H₂O/DMSO (1/0,2 mL), seguido por 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 5 gotas de H₂O₂, sob agitação à temperatura ambiente de (30 °C) durante 20 h.

Tabela 4 e experimento 4.4: A quantidade de 0,018 mmol (5 mg) de Fe(NH₄)₂(SO₄)₂ foi adicionada em H₂O/DMSO (1/0,2 mL), seguido por 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona, na presença de 0,2 mmol (13 mg) de Zn, 5 gotas de H₂O₂, sob agitação à temperatura ambiente de (30 °C) durante 20 h.

b) Prata metálica e zinco

Tabela 5 e experimento 5.10: Na reação de prata metálica foram pesados 0,2 mmol (62 mg) de Ag_2SO_4 e em seguida adicionado 1 mL de H_2O , 0,2 mL de DMSO e 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona que permaneceram sob agitação por 20 h à temperatura ambiente (30 °C).

Tabela 5 e experimento 5.11: A 0,2 mmol (62 mg) de Ag_2SO_4 foram adicionados 1 mL de H_2O e 0,2 mmol (13 mg) de Zn sob agitação por 5 min à temperatura ambiente (30 °C). Em seguida, 0,2 ml de DMSO e 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona foram acrescentados e permaneceram sob agitação por mais 20 h à temperatura ambiente (30 °C).

Tabela 5 e experimento 5.12: Em outra reação utilizando esta mesma ordem de adição dos reagentes a quantidade de zinco foi maior (0,3 mmol, 20 mg).

c) Experimentos com magnésio metálico, água e DMSO

Tabela 6 e experimentos 6.1 a 6.3: Em alguns experimentos com magnésio metálico foram adicionados, nessa ordem, 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$, $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (1/0,2 mL), 0,3 mmol (7 mg) do metal e por último 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona que permaneceram sob agitação por 23 h à temperatura ambiente.

Tabela 6 e experimento 6.4: O experimento na ausência de peróxido de benzoíla foi realizado respeitando a mesma ordem de adição anterior (6.4 tabela 6).

Tabela 6 e experimento 6.5: Em 1mL de água foi adicionado 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona e em seguida 0,4 mmol (10 mg) do metal que permaneceu sob agitação por 20 h à temperatura ambiente.

Tabela 6 e experimentos 6.6 e 6.7: Em outros dois experimentos seguindo a mesma sequência de adição e tempo de reação foi misturado no primeiro experimento 0,017 mmol (5 mg) dodecilsulfato de sódio (DSS) (experimento 6.6) e no segundo 0,5 mmol (50 mg) de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (experimento 6.7) após adição de 1 mL de água.

Tabela 6 e experimento 6.8: O ensaio com maior quantidade de magnésio metálico e $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (1/0,2 mL) foi feito, nessa ordem, H_2O (1mL), 0,5 mmol (12 mg) do metal em seguida foi feita uma mistura de 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$, DMSO (0,2 mL) que foram adicionados de uma só vez e permaneceram sob agitação por 24 h à temperatura ambiente.

Tabela 6 e experimento 6.9: Nos dois testes com ultrassom apenas água (1 mL) foi usada como solvente seguida por adição de 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$, 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona e, por último 0,5 mmol (12 mg) do metal, no primeiro teste, durante 20 minutos à temperatura ambiente.

Tabela 6 e experimento 6.10: No segundo teste os reagentes foram adicionados na mesma ordem acrescentando 0,5 mmol (50 mg) de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ junto com o metal (6.10 tabela 6).

d) Experimentos com lítio metálico

Tabela 5 e experimento 5.15: Nos experimentos com lítio metálico foram adicionados na sequência $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (1/0,1 mL), 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$, 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona e por último 0,5 mmol (3,5 mg) do metal que permaneceram sob agitação por 4 h à temperatura ambiente.

Tabela 5 e experimento 5.16: Num outro teste seguindo a mesma ordem de adição foi acrescentado 0,016 mmol (5 mg) de Ag_2SO_4 após adição de peróxido de benzoíla.

Tabela 5 e experimento 5.17: Depois foi testado a reação sem a presença de $(\text{BzO})_2$ e Ag_2SO_4 seguindo a mesma ordem.

e) Experimentos com variação de temperatura

Tabela 2 e experimento 2.7: Os testes com aumento de temperatura foram feitos aquecendo 1mL de H_2O até 50 °C, seguido por adição de 0,5 mmol (33 mg) de Zn pó, 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona e 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$ durante 1 h sob agitação.

Tabela 2 e experimento 2.8: Em outro experimento 1mL de H_2O foi aquecido até 50 °C, seguido por adição de 0,5 mmol (33 mg) de Zn pó e uma mistura de 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$ e 0,2 mL de DMSO permaneceu sob agitação por 1 h.

Tabela 2 e experimento 2.9: No experimento seguinte mesmo procedimento do anterior foi realizado apenas o peróxido de benzoíla foi substituído por 0,12 mmol (20 mg) de AIBN.

f) Reações com DBU

Tabela 2 e experimento 2.13: A reação seguiu a ordem de adição: 1 mL de MeOH, 0,5 mmol (33 mg) de Zn pó e 0,5 mmol (76 mg) de DBU permaneceu em agitação durante 4 h, depois desse tempo foi adicionado 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona que ficou por mais 20 h sob agitação à temperatura ambiente.

Tabela 2 e experimento 2.14: Em outro experimento 1 mL de MeOH, 0,3 mmol de 2-bromoisobutirofenona e 0,5 mmol de DBU foram misturados de uma só vez permanecendo em agitação por 20h à temperatura ambiente.

g) Reações com magnésio metálico e MeOH

Tabela 6 e experimento 6.11: A ordem de adição nas reações com MeOH e magnésio foram: 1 mL de MeOH, 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$, 0,5 mmol (12 mg) de Mg durante 20 h à temperatura ambiente.

Tabela 6 e experimento 6.12: Em outro experimento conduzido na ausência de magnésio, seguindo a ordem de adição anterior, foi usado 0,4 mmol (50 mg) de MgSO_4 que substituiu o peróxido de benzoíla durante o mesmo intervalo de tempo e temperatura.

Tabela 6 e experimento 6.13: Teste semelhante ao experimento 6.12 foi feito com 0,2 mmol (50 mg) de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$.

Tabela 6 e experimento 6.14: Em outra reação uma mistura de 0,5 mmol (12 mg) de Mg, 1 mL de MeOH e 0,5 mmol (50 mg) de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ foi feita e permaneceu sob agitação por 4 h à temperatura ambiente e após este tempo foi adicionada 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona esta mistura ficou por mais 20 h, sob agitação, à temperatura ambiente.

Tabela 6 e experimento 6.15: Mesmo ensaio foi realizado substituindo $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ por 3 gotas de NH_4OH .

Tabela 6 e experimento 6.16: Numa outra reação foram pesados 0,2 mmol (50 mg) de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, adicionado 1 mL de MeOH e 3 gotas de NH_4OH , esta mistura permaneceu sob agitação por 4 h à temperatura ambiente (30 °C) em seguida foi acrescentada 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona por mais 20 h.

Tabela 6 e experimento 6.18: Também foi feito experimento só na presença de metal: 1 mL de MeOH, 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona e 0,5 mmol (12 mg) de Mg durante 20 h à temperatura ambiente.

Tabela 6 e experimento 6.19: Outro ensaio foi realizado por adição de 1 mL de MeOH, 0,5 mmol (12 mg) de Mg e 3 gotas de NH_4OH , esta mistura ficou em agitação durante 4 h à temperatura ambiente. Depois desse intervalo de tempo foi adicionado a esta mistura a quantidade de 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$ e 0,3 mmol (68 mg) de 2-bromoisobutirofenona permanecendo por mais 20 h.

10.4 Procedimento experimental para reação de Reformatsky com formaldeído aquoso

10.4.1 Procedimento geral com 2-bromoisobutirofenona

Foram misturados os sistemas solvente e aditivo, 0,2 mL de formaldeído (37%), 0,5 mmol (113 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$ ou sem peróxido e por último 1 mmol (65,4 mg) de Zn em pó que permaneceu sob agitação à temperatura de 25°C, por 2 a 4 horas. Ao término da reação os produtos foram hidrolisados com 2 mL de solução de HCl 2 N, 10 ml de H_2O e extraídos com 1 mL de $\text{CHCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$.

10.4.2 Procedimentos específicos 2-bromoisobutirofenona

a) Estudos sobre a influência do metal

Tabela 7 e experimentos 7.1 a 7.3 e 7.7 a 7.9: Os experimentos utilizando cloreto de cálcio saturado foram realizados adicionando 1 mL de CaCl_2 saturado, 0,9 mmol (50 mg) de NH_4Cl , 0,2 mL de formaldeído (37%), 0,5 mmol (113 mg) de 2-bromoisobutirofenona e 1 mmol (65,4 mg) de Zn em pó permaneceram sob agitação à temperatura ambiente por 2 h.

Tabela 7 e experimento 7.4: Um experimento utilizando 1 mL de CaCl_2 saturado, 0,2 mL de formaldeído (37%), 0,5 mmol (113 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$ e 1 mmol (65,4 mg) de Zn em pó permaneceram sob agitação à temperatura ambiente por 4 h.

Tabela 7 e experimento 7.5: Mesma ordem de adição dos reagentes foi adotada no ensaio apenas usando 0,9 mmol (50 mg) de NH_4Cl depois de cloreto de cálcio.

Tabela 7 e experimento 7.6: O experimento (7.6 tabela 7) é conduzido na ausência de peróxido de benzoíla e cloreto de amônio seguindo a mesma sequencia de adição do ensaio anterior.

Tabela 7 e experimento 7.10: Em outro ensaio a sequência de adição dos reagentes foi: primeiro 1 mL de água, 0,2 mL de formaldeído (37%), 0,5 mmol (113 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$ e 1 mmol (65,4 mg) de Zn em pó permaneceram sob agitação à temperatura ambiente por 2 h.

Tabela 7 e experimento 7.11: A mistura de 1 mL de água com 9 mmol (500mg) de NH_4Cl .

Tabela 7 e experimento 7.12: O teste utilizando cloreto de cálcio saturado foi realizado adicionando 1 mL de CaCl_2 saturado, 0,9 mmol (50 mg) de NH_4Cl , 0,2 mL de formaldeído (37%), 0,5 mmol (113 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 0,08 mmol (20 mg) de $(\text{BzO})_2$ e 1 mmol (65,4 mg) de Zn em pó permanecendo sob agitação à temperatura ambiente por 2 h.

Tabela 7 e experimento 7.13: 0,9 mmol (50 mg) de NH_4Cl seguiu a mesma ordem de adição dos reagentes do experimento 7.5

b) Estudo da proporção de $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ e do aditivo

Tabela 8 e experimento 8.1: Foram adicionados a proporção de 0, 8 mL H_2O seguido por 0,9 mmol (50 mg) de NH_4Cl , 0,2 mL de DMSO, 0,2 mL de formaldeído (37%), 0,25 mmol (57 mg) de 2-bromoisobutirofenona e por último 0,5 mmol (33 mg) de Zn em pó onde permaneceram sob agitação por 2 h à temperatura ambiente (8.1 tabela 8).

Tabela 8 e experimentos 8.2 e 8.3: Em outros experimentos foi seguida a mesma ordem de adição, mas com variação na proporção de solvente $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (0,5/0,5; experimento 8.2), (0/1; experimento 8.3).

Tabela 8 e experimento 8.4: Ensaio também foi realizado nesta mesma sequência substituindo o NH_4Cl por 0,42 mmol (50 mg) de NaH_2PO_4 .

Tabela 8 e experimentos 8.5 a 8.9: Em outros testes foram adicionados a mistura de $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ nas proporções (1/0, 0,8/0,2, 0,5/0,5, 0,2/0,8 e 0/1) seguido por 0,25 mmol (57 mg) de 2-bromoisobutirofenona, 1 mmol (60 mg) de ácido acético e 0,5 mmol (33 mg) de Zn em pó onde permaneceram sob agitação por 2 h à temperatura ambiente.

10.4.3 Procedimentos com 2-bromopropiofenona

Tabela 9 e experimentos 9.1 a 9.5: Foram adicionados a mistura solvente $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ nas proporções indicadas (1/0, 0,8/0,2, 0,5/0,5, 0,2/0,8 e 0/1), seguido por 0,2 mL de formaldeído (37%), 0,25 mmol (53 mg) de 2-bromopropiofenona, 1 mmol

(60 mg) de ácido acético, 0,5 mmol (33 mg) de Zn em pó que permaneceram sob agitação à temperatura de 25°C, por 2 horas.

Tabela 9 e experimento 9.6: Em outro experimento foi adicionado 1 mL de DMSO, 1 mmol (60 mg) de ácido acético, 0,25 mmol (53 mg) de 2-bromopropiofenona, 0,1 mL de formaldeído (37%), 0,8 mmol (20 mg) de (BzO)₂ e 0,5 mmol (33 mg) de Zn em pó onde permaneceram sob agitação por 2 h à temperatura ambiente.

Tabela 9 e experimento 9.7: No ensaio seguinte foi adotada a mesma sequência substituindo ácido acético por 1 mmol (114 mg) de ácido trifluoracético.

Tabela 9 e experimento 9.8: E o último experimento foi realizado sem a presença de ácido acético e ácido trifluoracético. Ao término da reação os produtos foram hidrolisados com 2 mL de solução de HCl 2 N, 10 ml de H₂O e extraídos com 1 mL de CHCl₃/C₆H₁₂.

10.5 Procedimento experimental para a reação eletroquímica de Reformatsky

10.5.1 Eletrodo de trabalho

O eletrodo de trabalho formado pela fixação de um bastão de grafite (diâmetro 13 mm) ao compartimento de teflon origina uma cavidade interna de dimensões ($h = 2,0 \pm 0,2$ mm e diâmetro 13 mm). A construção do eletrodo de trabalho foi realizada através da prensagem com peso de 3Kg por 10 minutos de 150 mg de grafite em pó sobre a superfície do bastão de grafita (figura 47 B). O contato elétrico foi estabelecido através da fixação de presilha metálica na parte exterior do bastão de grafite. O volume da cavidade v_{cavidade} ocupada pela grafita é expresso por:

$$V_{\text{cavidade}} = h \times S$$

onde h é profundidade e S é área da superfície da cavidade ($S = \pi \cdot D^2/4$ sendo D diâmetro da cavidade).

A partir das dimensões da cavidade $D = 13$ mm e $h = 2 \pm 0,2$ mm o volume da cavidade (v_{cavidade}) pode ser determinado resultando em $\sim 265 \mu\text{L} \pm 25 \mu\text{L}$, enquanto o volume da grafita em pó (v_{grafita}) calculado a partir da massa (0,15 g) e densidade ($2,25 \text{ g cm}^{-3}$ para a grafita TIMREX) é de $67 \mu\text{L}$. O volume intersticial pode ser obtido por:

$$V_{\text{intersticial}} = V_{\text{cavidade}} - V_{\text{grafita}}$$

Então, o volume intersticial é $\sim 200 \mu\text{L} \pm 25 \mu\text{L}$

10.5.2 Eletrodo de referência

Todas as medidas eletroquímicas neste trabalho foram realizadas com eletrodo de referência Ag/AgCl em solução saturada de KCl.

10.5.3 Eletrodo de auxiliar

Foi usado em todos os experimentos eletroquímicos o eletrodo auxiliar de platina na forma de espiral para aumentar superfície exposta e o eletrodo grafite em forma cilíndrica de diâmetro 13 mm e comprimento 45 mm e contato elétrico estabelecido através da fixação de presilha metálica em uma das extremidades do bastão. Após a montagem da cela e introdução dos reagentes é feita a conexão com potenciostato para o início dos experimentos (figura 49).

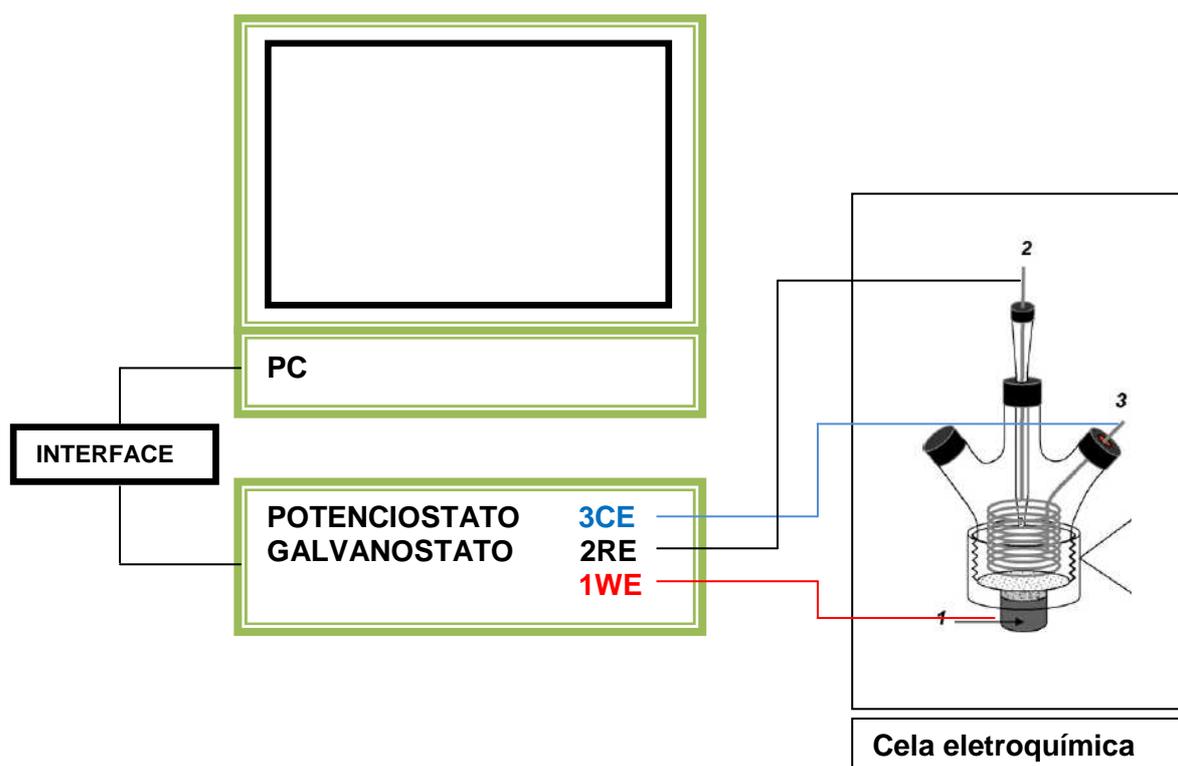


Figura 49: Montagem experimental para medidas de voltametrias e eletrólises.

10.5.4 Procedimento para introdução dos reagentes e detalhes da cela eletroquímica

Após a construção do eletrodo de trabalho 0,4 mmol (72 mg) do 2-bromoéster e 0,2 mmol (21 mg) do aldeído foram misturados e gotejados sobre a grafita compactada na cavidade. Um disco de papel de filtro foi colocado sobre a grafita em pó prensada para impedir que as partículas de grafita e os reagentes saiam do interior da cavidade. Depois da aplicação dos reagentes, a cela eletroquímica de cavidade foi montada ficando com a seguinte configuração: a cela de vidro foi conectada ao dispositivo de teflon contendo o conjunto do cátodo o bastão de grafita com os reagentes adsorvidos na grafita em pó (1) (eletrodo de trabalho) com auxílio de fita veda rosca e introduzidos o eletrodo de referência Ag/AgCl (2), o contra-eletrodo de platina ou bastão de grafita (ânodo) (3) e o eletrólito de suporte 8 mL de uma solução aquosa de KBr 0,1 M (figura 50).

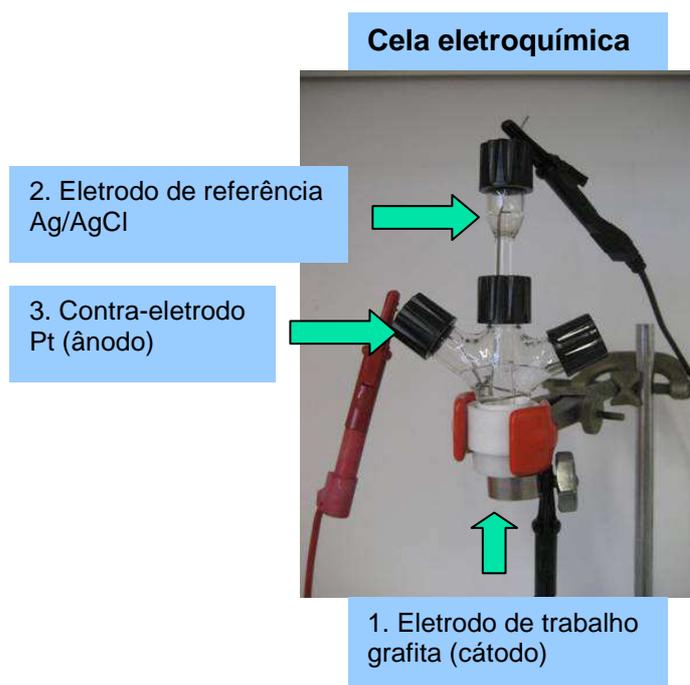


Figura 50: Fotografia da cela eletroquímica

As eletrólises foram realizadas a um potencial controlado, com duração de 1 a 3 h e para cada eletrólise. O potencial variou de - 0,60 até - 1,40 V nos experimentos com haloésteres e -0,80 até -1,40 V nos ensaios com halocetonas. As voltametrias foram feitas com velocidades de varredura de 0,1 mV/s e janela de potencial de -0,5 a -1,8V

Após as eletrólises o eletrólito aquoso foi decantado e os produtos foram extraídos da grafita com uma mistura de 5 mL de CH_2Cl_2 e 1 mL de HCl 1 M usando o recipiente de extração (4, figura 5C), foi filtrado através do conjunto (5, 6 e 7 figura 5C) e analisado por técnicas de CG, CG/EM e RMN ^1H .

10.5.5 Procedimento para introdução dos reagentes na presença de sulfato de prata ou TBABF₄

Foram pesados 5 mg (0,016 mmol) de sulfato de prata Ag_2SO_4 ou 5 mg (0,015 mmol), 10 mg (0,030 mmol) e 20 mg (0,060 mmol) de TBABF₄ e misturados mecanicamente aos 150 mg de grafita em pó até distribuição uniforme. Depois foi feita a prensagem com peso de 3 Kg por 10 minutos.

10.5.6 Procedimento para obtenção de 2-iodopropionato de etila¹³⁵

4,4 mmol (660 mg) de iodeto de sódio NaI P. A. foram dissolvidos em 4 mL de acetona sob agitação. Foram adicionados a esta mistura 4 mmol (520 μL) de 2-bromopropionato de etila sob agitação magnética por 10 minutos. A mistura ficou em repouso por 48 horas. Após esse tempo a solução foi diluída com 8 mL de n-hexano e permaneceu em repouso por mais 1 hora. Em seguida a mistura foi filtrada e o solvente foi eliminado no vácuo. O produto bruto foi usado diretamente nas eletrólises.

10.6 Rendimentos dos produtos

a) O cálculo da proporção CG foi obtido a partir da razão entre a área dos produtos e a área do padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno/ CHCl_3 (0,5 mmol/50 mL).

b) O cálculo do rendimento de CG foi obtido a partir da proporção entre o número de carbonos dos produtos com suas áreas e o número de carbonos do padrão interno 1,3,5-trimetóxi-benzeno/ CHCl_3 (0,5 mmol/50 mL) com sua área.

c) O rendimento dos produtos foi calculado através de RMN ^1H comparando-se os sinais do produto desejado e os sinais do padrão interno usado no solvente. Os

¹³⁵ Loiseau, F.; Simone, J-M.; Carcache, D.; Bobal, P.; Neier, R. *Monatshefte für Chem.* **2007**, 138, 121;

solventes foram: CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CDCl_3 e CCl_4 . Os padrões internos foram anisol, ciclohexano, tereftalato de dimetila e 1,3,5-trimetóxi-benzeno. As concentrações foram de: anisol/ CHCl_3 (0,97 mL/50 mL), C_6H_{12} / CHCl_3 (0,27 mL/50 mL), $\text{CCl}_4/\text{C}_6\text{H}_{12}$, tereftalato de dimetila/ CHCl_3 (0,1 mmol/50 mL CHCl_3) e 1,3,5-trimetóxi-benzeno/ CHCl_3 (0,5 mmol/50 mL).

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Cadet de Gassicourt, L. C. "Suite d'Expériences nouvelles sur l'Encre sympathique de M. Hellot qui peuvent servir à l'analyse du Cobolt; et Histoired'une liqueur fumante, tirée de l'Arsenic" *Memoires de Mathématique et de Physique. Présentés à l'Académie Royale des Sciences par diverse Savans et lûs dans ses Assemblées*. Tome Troisième, **MDCCLX (1760)**, 623. Estes resultados foram comunicados a Academia Real de Ciências em 1757, e finalmente publicado em 1760. Citado de Seyferth, 2001;
- (2) Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, 20, 1488;
- (3) (a) Zeise, W. C. *Overs. K. Dan. Vidensk. Selsk. Forh.* **1825-26**, 13; (b) Zeise, W. C. *Poggendorf's Ann. Phys. Chem.*, **1827**, 9, 632;
- (4) Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, 20, 2;
- (5) Yamamoto, A. *Organotransition Metal Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1986**;
- (6) (a) Frankland, E. *Ann.* **1849**, 71, 171; (b) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1850**, 2, 263.
- (7) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1863**, 16, 415;
- (8) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1879**, 35, 130;
- (9) Frankland, E., Duppa, B. F. *Ann.* **1860**, 115, 319;
- (10) Seyferth, D. *Organometallics* **2009**, 28, 1598;
- (11) Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210;
- (12) Ocampo, R., Dolbier, Jr, W. R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325;
- (13) Sgreccia, L., Bandini, M., Morganti, S., Quintavalha, A., Umani-Ronchi, A., Cozzi, P. G. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 3191;
- (14) Santaniello, E., Manzocchi, A. *Synthesis* **1977**, 698;
- (15) Kuwajima, I., Nakamura, E., Hashimoto, K. *Org. Synth.* **1983**, 61, 122;
- (16) Csuk, R., Fürstner, A., Weidmann, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 775;
- (17) Rieke, R. D., Li, P. T. J., Burns, T. P., Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4323;
- (18) Boudjouk, P., Thompson, D. P., Ohrbom, W. H., Han, B. H. *Organometallics* **1986**, 5, 1257;

- (19) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991;
- (20) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307;
- (21) Krief, A., Laval, A. -M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745;
- (22) Schick, H., Ludwig, R., Schwarz, K-H., Kleiner, K., Kunath, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3161;
- (23) Yanagisawa, A., Takahashi, H., Arai, T. *Chem. Commun.* **2004**, 580;
- (24) Takemura, T., Nishii, Y., Takahashi, S., Kobayashi, J., Nakata, T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6359;
- (25) Zhao, Z., Ding, Y., Zhao, G. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2089;
- (26) Parrish, J. D., Shelton, D. R., Little, D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3615;
- (27) Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571;
- (28) Ocampo, R., Dolbier, Jr, W. R., Abboud, K. A., Zuluaga, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 72;
- (29) Shimizu, M., Toyoda, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2891;
- (30) Shimizu, M., Kobayashi, F., Hayakawa, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9591;
- (31) Hayashi, M., Sugiyama, M., Toba, T., Oguni, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 767;
- (32) Sánchez, M., Bermejo, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5057;
- (33) Horiuchi, Y., Taniguchi, M., Oshima, K., Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5353;
- (34) Kanai, K., Wakabayashi, H., Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2549;
- (35) Reformatsky, S. *J. prakt. Chem.* **1896**, 54, 469;
- (36) Shriner, R. L. *Org. React.* **1942**, 1, 1;
- (37) Chan, T. H., Li, C. J., Wei, Z. Y. *J. Chem. Soc. Commun.* **1990**, 505;
- (38) Bieber, L. W., Malvestiti, I., Storch, E. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9061;
- (39) Silva, A. P. F. *Estudo Sistemático da Reação de Reformatsky com Halocetonas em Meio Aquoso mediada por Zn e Sn metálicos e um novo Rearranjo tipo Baeyer-Villiger*. Tese de Doutorado em Química, **2005**, UFPE, Recife;

- (40) Hassal, C. H. *Org. React.* **1957**, 9, 73;
- (41) Brink, G.-J. ten; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4105;
- (42) Carlqvist, P.; Eklund, R.; Brinck, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1193;
- (43) Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625;
- (44) Itoh, Y.; Yamanaka, M.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4803;
- (45) Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 127;
- (46) Jean, M., Renault, J., van de Weghe, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6546;
- (47) Chuang, G. J., Wang, W., Lee, E., Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1760;
- (48) Hogson, P. K. G., Warren, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 372;
- (49) Volta, A. G. A. *J. Nat. Phil. Chem. Arts*, **1800**, 4, 179;
- (50) Faraday, M. *Ann. Phys. (Leipzig)*, **1834**, 47, 438;
- (51) Schoenbein, Ch. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1845**, 54, 164;
- (52) Kolbe, J. *J. Prakt. Chem.* **1847**, 41, 138;
- (53) Haber, F. *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* **1898**, 5, 235;
- (54) (a) Heyrovsky, J. *Chem. Listy*, **1922**, 16, 256; (b) Heyrovsky, J. *Philos. Mag.* **1923**, 45, 303
- (55) Heyrovsky, J., Smoler, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1932**, 4, 521;
- (56) Winkel, A., Proske, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, **1936**, 69, 693, 1917;
- (57) Semerano, G., Chisine, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1836**, 66, 504;
- (58) Kolthoff, I. M., Miller, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2171;
- (59) Löb, W. *Die Electrochemie der Organischen Verbindungen*, Hall Scalle: Knapp, 1905;
- (60) Brookmann, K. *Elektrokhimiya organicheskikh sordinenii* (Electrochemistry of Organic Substances), Leningrad: Khimteoret., **1937**;
- (61) Fichter, P. *Organische Electrochemie*, Leipzig, **1947**;

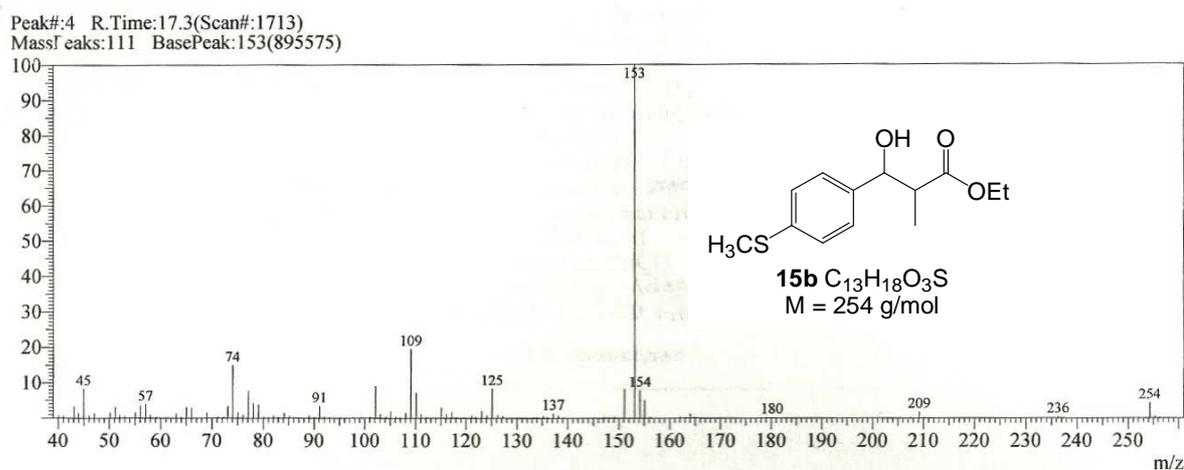
- (62) Tomilov, A. P., Turygin, V. V., Kaabak, L. V. *Russian Journal of Electrochemistry*. **2007**, *43*, 1106;
- (63) Brett, C. M. A., Brett, A. M. O. *Electroquímica Princípios, Métodos e Aplicações*, Oxford University Press, New York, **1993**;
- (64) Weinberg, N. L. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 268;
- (65) Ma, H.-Zh., Wang, B., Liang, Y.-Q. *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 617;
- (66) Menegazzo, I., Sandona, G., Moro, S., Sheeba, V., Zagotto, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6631;
- (67) Mirífico, M. V., Svartman, E. L., Caram, J. A., Vasini, E. J. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, *566*, 7;
- (68) Melicharek, M., Nelson, R. F. *J. Electroanal. Chem.* **1970**, *26*, 201;
- (69) Engels, R., Schäfer, H. J., Steckhan, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 204;
- (70) Morgat, J. L., Pallaud, R. *C. R. Acad. Sci.* **1965**, *260*, 5579;
- (71) Bauer, R., Wendt, H. *J. Electroanal. Chem.* **1977**, *80*, 395;
- (72) Wadhawan, J. D., Campo, F. J. D., Compton, R. G., Foord, J. S., Marken, F., Bull, S. D., Davies, S. G., Walton, D. J., Ryley, S. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, *507*, 135;
- (73) Nematollahi, D., Goodarzi, H. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, *517*, 121;
- (74) Chiba, K., Uchiyama, R., Kim, S., Kitano, Y., Tada, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1245;
- (75) Nematollahi, D., Rahchamani, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 147;
- (76) Golabi, S. M., Nourmohammadi, F., Saadnia, A. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, *548*, 41;
- (77) Martin, C., Huser, H., Servat, K., Kokoh, K. B. *Electrochim. Acta.* **2005**, *51*, 111;
- (78) Barba, F., Velasco, M. D., Guirado, A., Barba, I. *Electrochim. Acta.* **1985**, *30*, 1119;
- (79) De Luca, C., Inesi, A., Rampazzo, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1982**, *2*, 1403;
- (80) Shono, T., Nishiguchi, I., Ohmizu, H. *Chem. Lett.*, **1977**, 1021;
- (81) Karrenbrock, F., Schäfer, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *17*, 1521;
- (82) He, P., Watts, P., Marken, F., Haswell, S. J. *Electrochem. Commun.* **2005**, *7*, 918;

- (83) Cassol, T. M., Demnitz, F. W. J., Navarro, M., Neves, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8203;
- (84) Lagrost, C., Hapiot, P., Vaultier, M. *Green Chem.* **2005**, 7, 468;
- (85) Paddon, C. A., Atobe, M., Fuchigami, T., He, P., Watts, P., Haswell, S. J., Pritchard, G. J., Bull, S. D., Marken, F. *J. Appl. Electrochem.* **2006**, 36, 617;
- (86) Hu, K., Niyazymbetov, M. E., Evans, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7027;
- (87) Owobi-Andely, Y., Fiaty, K., Laurent, P., Bardot, C. *Catalysis Today* **2000**, 56, 173;
- (88) Kashimura, S., Yamashita, H., Murai, Y., Kera, Y., Yamashita, N., Murase, H., Ishifune, M. *Electrochim. Acta.* **2002**, 48, 7;
- (89) Kim, S., Uchiyama, R., Kitano, Y., Tada, M., Chiba, K. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 507, 152;
- (90) Batanero, B., Barba, F., Sanchez-Sanchez, C. M., Aldaz, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2423;
- (91) Otero, D. M., Batanero, B., Barba, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2171;
- (92) Sibille, S., D'Incan, E., Leport, L., Perichon, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3129;
- (93) Silvestri, G., Gambino, S., Filardo, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4307;
- (94) Le Gall, E., Gosmini, C., Nédélec, J-Y., Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 267;
- (95) Le Gall, E., Gosmini, C., Nédélec, J-Y., Périchon, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1923;
- (96) Brevet, D., Mugnier, Y., Samreth, S., Dellis, P. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1543;
- (97) Laza, C., Duñach, E. *C. R. Chimie*, **2003**, 6, 185;
- (98) Clavel, P., Lessene, G., Biran, C., Bordeau, M., Roques, N., Trévin, S., de Montauzon, D. *J. Fluor. Chem.* **2001**, 107, 301;
- (99) Areias, M. C. C., Bieber, L. W., Navarro, M., Diniz, F. B. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, 558, 125;
- (100) Areias, M. C. C., Navarro, M., Bieber, L. W., Diniz, F. B., Leonel, E., Cachet-Vivier, C., Nedelec, J-Y. *Electrochim. Acta* **2008**, 53, 6477;
- (101) Killinger, T. A., Boughton, N. A., Runge, T. A., Wolinsky, J. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 124, 131;

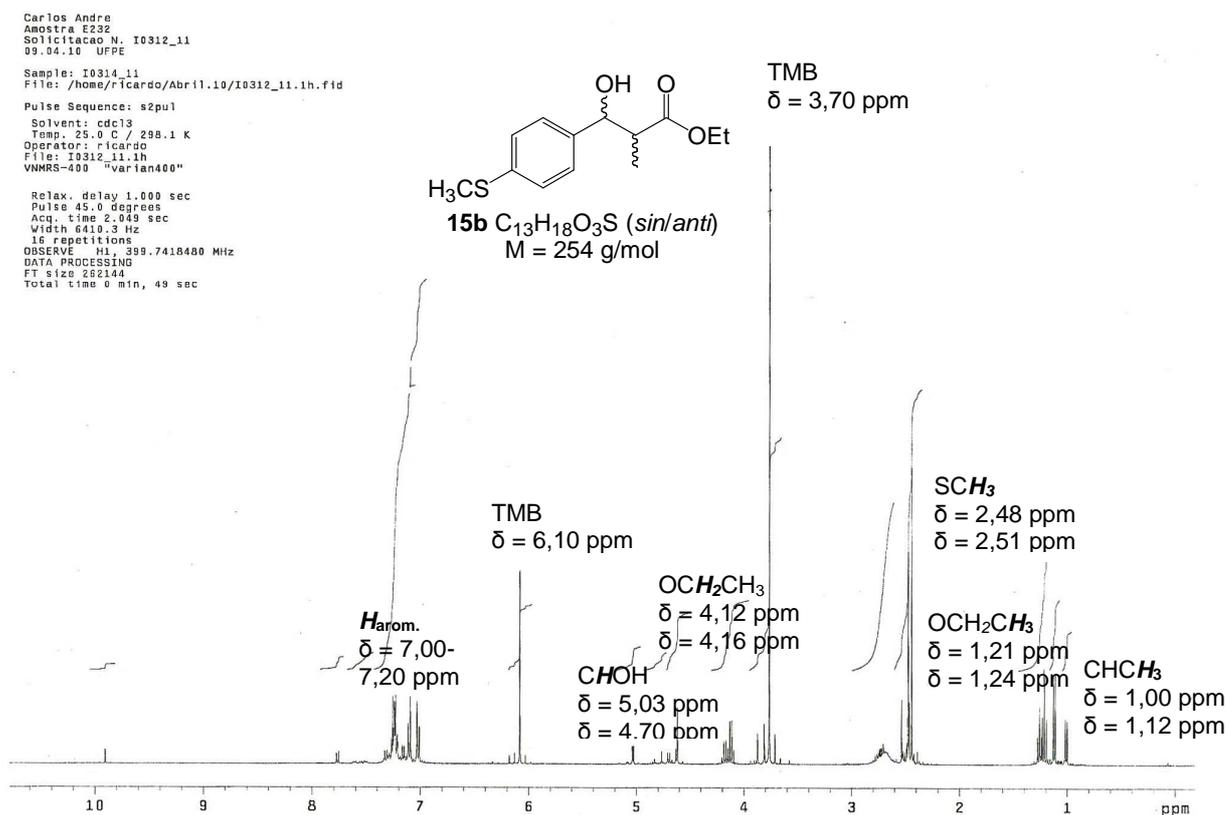
- (102) Nokami, J., Otera, J., Sudo, T., Okawara, R. *Organometallics* **1983**, 2,191;
- (103) Huang, J-M., Ren, H-R. *Chem. Commun.* **2010**,46, 2286;
- (104) Niu, D-F., Xiao, L-P., Zhang, A-J., Zhang, G-R., Tan, Q-Y., Lu, J-X. *Tetrahedron* **2008**,64, 10517;
- (105) Souza, R. F. M., Areias, M. C. C., Bieber, L. W., Navarro, M. *Green Chem.* **2011**, 13, 1118;
- (106) Isse, A. A., Bersi, G., Falciola, L., Rossi, M., Mussini, P. R., Gennaro, A. *J. Appl. Electrochem.* **2009**, 39, 2217;
- (107) Souza, R. F. M., Souza, C. A., Areias, M. C. C., Cachet-Vivier, C., Laurant, M., Barhdadi, R., Léonel, E., Navarro, M., Bieber, L. W. *Electrochim. Acta* **2010**, 56, 575;
- (108) Isse, A. A., Ferlin, Gennaro, A. *J. Electroanal. Chem.* **2005**, 581, 38;
- (109) Isse, A. A., De Giusti, A., Gennaro, A. Falciola, L., Mussini, P. R. *Electrochim. Acta* **2006**, 51, 4956;
- (110) Isse, A. A., De Giusti, A., Gennaro, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7735;
- (111) Durante, C., Isse, A. A., Sandonà, G., Gennaro, A. *Appl.Cat. B: Environ.* **2009**, 88, 479;
- (112) Chen, X., Zhang, C., Wu, H., Yu, X., Su, W., Cheng, J. *Synthesis* **2007**, 20, 3233;
- (113) Halterman, R. L.; Porterfield, J. P.; Mekala, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7172;
- (114) Barrault, J., Derouault, A., Courtois, G., Maissant, J. M., Dupin, J. C., Guimon, C., Martinez, H., Dumitriu, E. *Appl.Cat. A: General* **2004**, 262, 43;
- (115) Moiseev, D., James, B. R., Hu, T. Q. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 4704;
- (116) Lozada-Osorio, A., Olivo, H. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 617;
- (117) Taylor, S. J., Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12202;
- (118) Erkkilä, A., Pihko, P. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4205;
- (119) Jo, E-A., Jun, C-H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3338;
- (120) Ohkuma, T., Sandoval, C. A., Srinivasan, R., Lin, Q., Wei, Y., Muñiz, K., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8288;
- (121) Torabe, H., Evans, R. L., Stavoly, H. E. *J.Org. Chem.* **1969**, 34, 3792;

- (122) Cha, J. H., Pae, A. N., Choi, K., Cho, Y. S., Koh, H. Y., Lee, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2079;
- (123) Imamoto, T., Kusumoto, T., Tawarayama, Y., Sugiura, Y., Mita, T., Hatanaka, Y., Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904;
- (124) Maruoka, K., Hashimoto, S., Kitagawa, Y., Yamamoto, H., Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7705;
- (125) Rice, L. E., Boston, M. C., Finklea, H. O., Suder, B. J., Frazier, J. O., Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1845;
- (126) Andrieux, C. P., Gorande, A. L., Savéant, J-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6892;
- (127) Carey, F. A. and Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, 5th Edition, Springer Science Business Media, New York, **2007**;
- (128) Sá, A. C. P. F., Pontes, G. M. A., Anjos, J. A. L., Bieber, L. W., Malvestiti, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 429;
- (129) Fukuzawa, S-I., Tsuruta, T., Fujinami, T., Sakai, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 1473;
- (130) Orsini, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1159;
- (131) Taber, D. F., Gleave, D. M., Herr, R. J., Moody, K., Henennessy, M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2283;
- (132) Sato, K., Yamazoe, S., Yamamoto, R., Ohata, S., Tarui, A., Omote, M., Kumadaki, I., Ando, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2405;
- (133) Shibata, I., Suwa, T., Sakakibara, H., Baba, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 301;
- (134) Sparling, B. A., Moslin, R. M., Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1291;
- (135) Loiseau, F., Simone, J-M., Carcache, D., Bobal, P., Neier, R. *Monatshefte für Chem.* **2007**, *138*, 121;

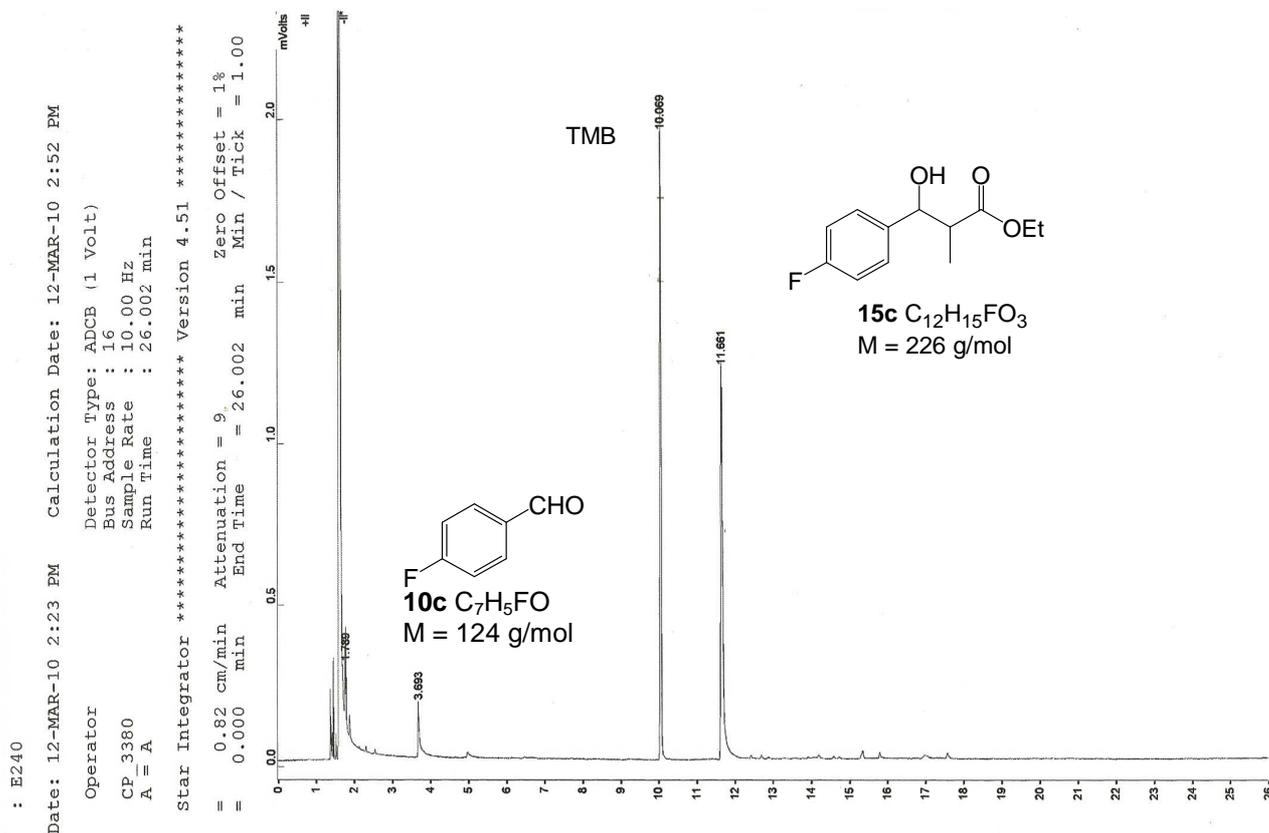
12. ANEXOS



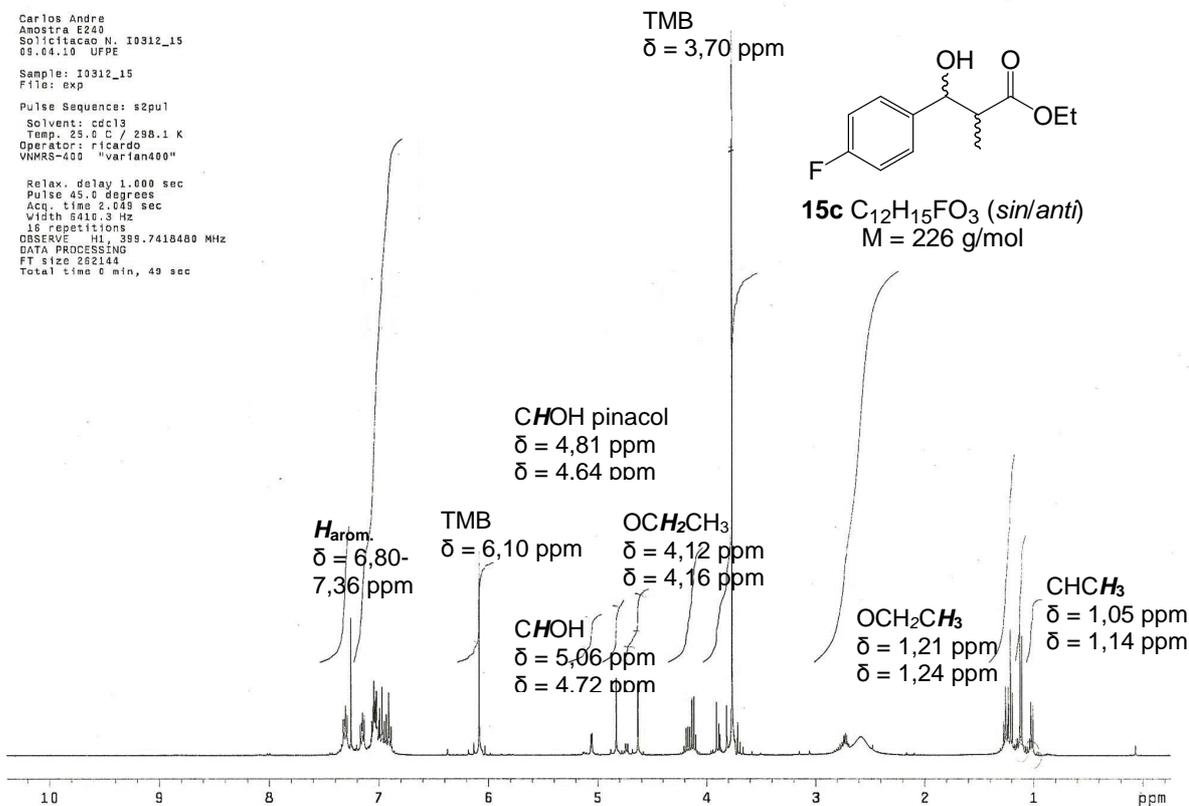
Anexo 1: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2-metil-3-(4-metil-tiofenil)-propanoato de etila (15b). Experimento 15.2



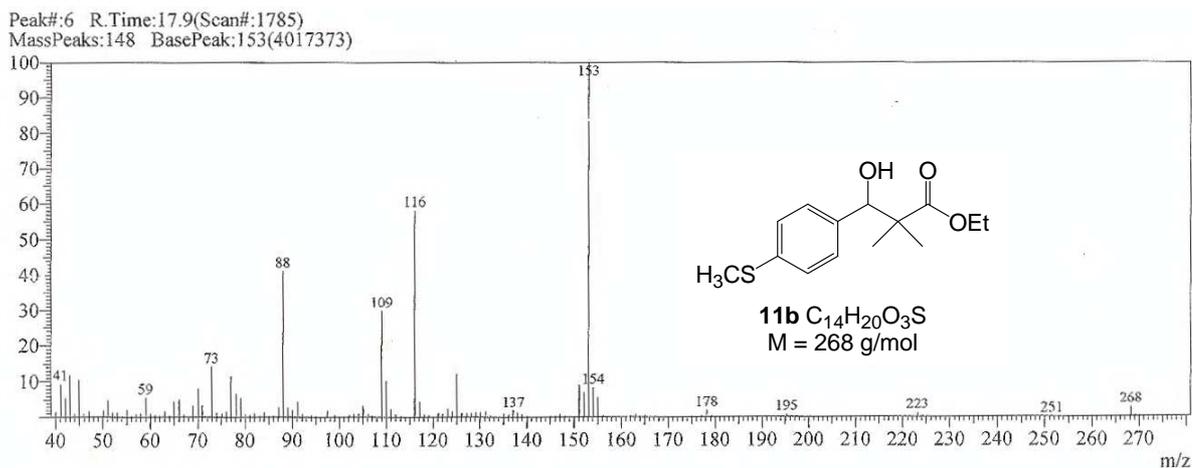
Anexo 2: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2-metil-3-(4-metil-tiofenil)-propanoato de etila (15b). Experimento 15.2



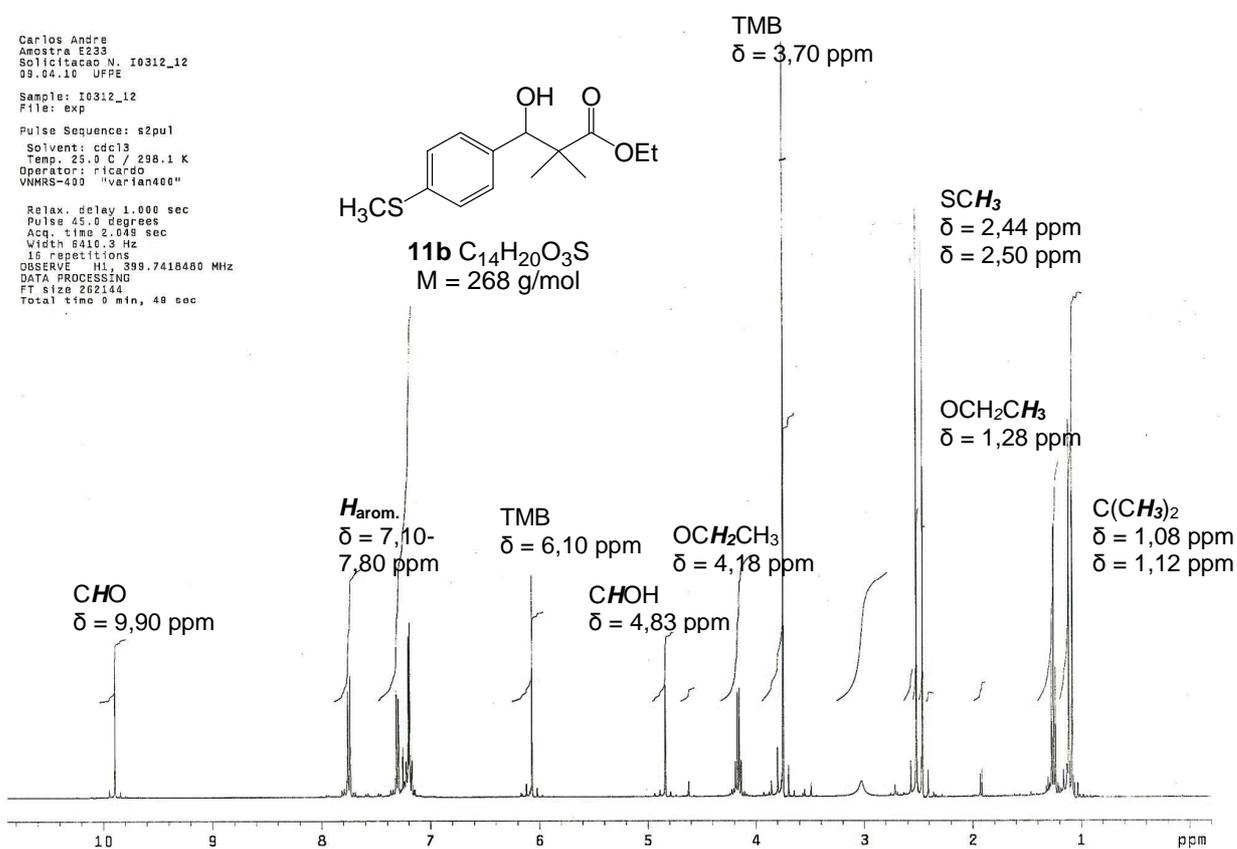
Anexo 3: Cromatografia gasosa do composto 3-hidróxi-2-metil-3-(4-fluorofenil)-propanoato de etila (15c). Experimento 15.3



Anexo 4: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2-metil-3-(4-fluorofenil)-propanoato de etila (15c). Experimento 15.3

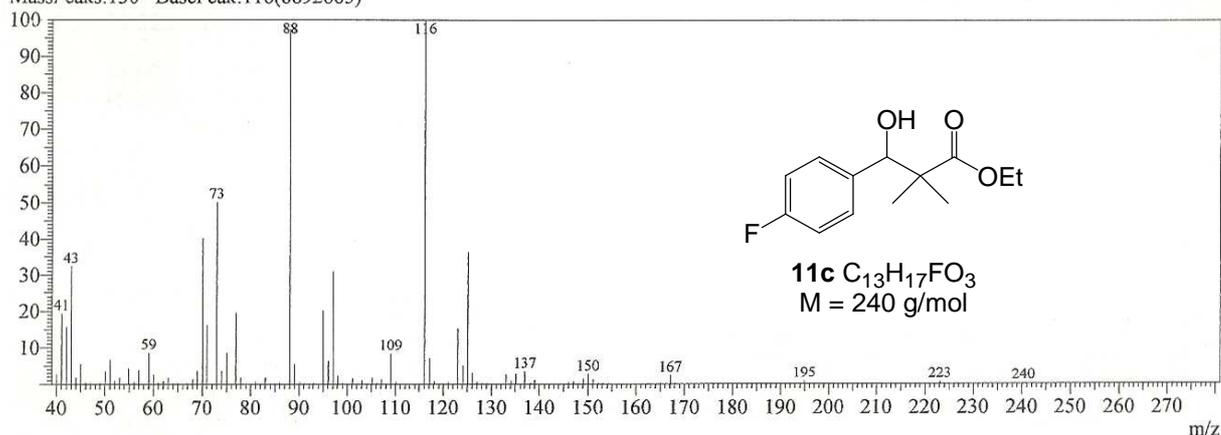


Anexo 5: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(4-metiliofenil)-propanoato de etila (11b). Experimento 20.4

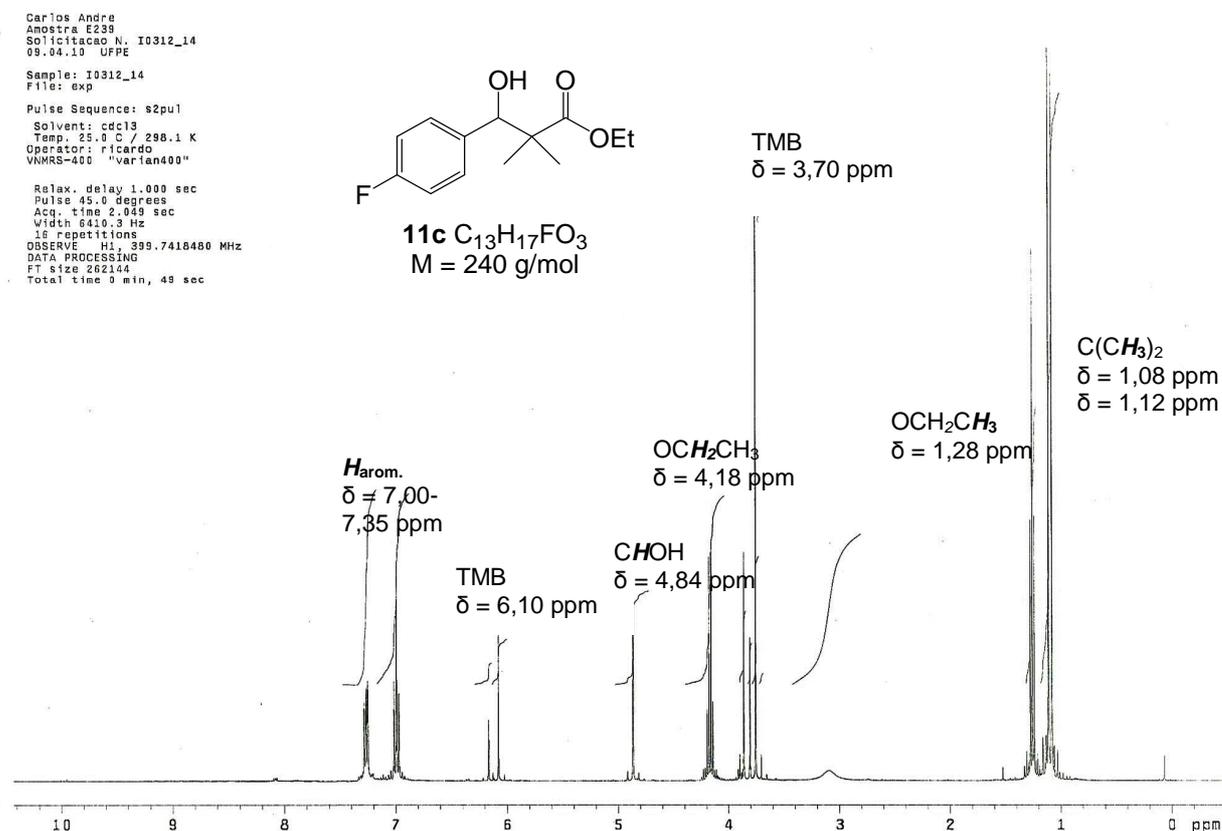


Anexo 6: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(4-metiliofenil)-propanoato de etila (11b). Experimento 20.4

Peak#: 6 R.Time: 13.3 (Scan#: 1240)
MassPeaks: 130 BasePeak: 116 (8892665)

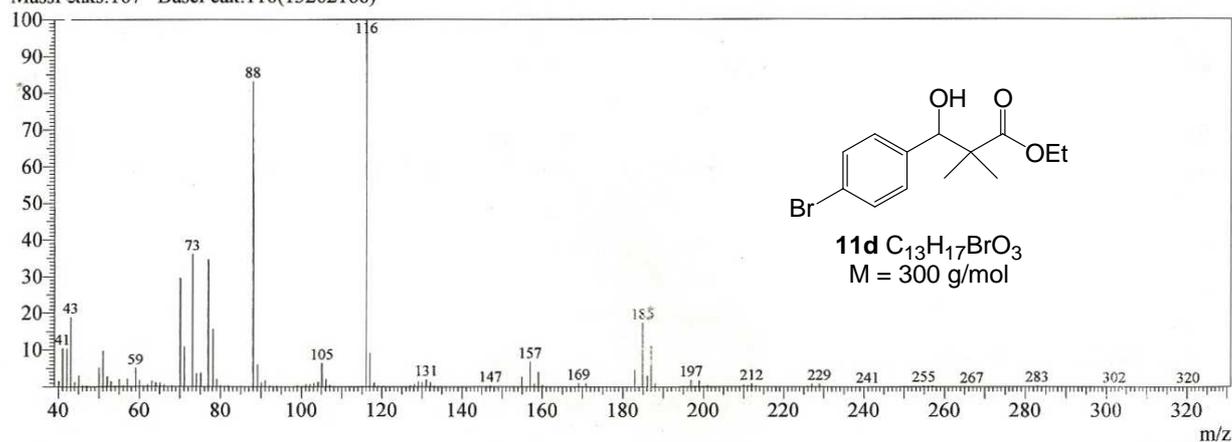


Anexo 7: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(4-fluorofenil)-propanoato de etila (11c). Experimento 20.5

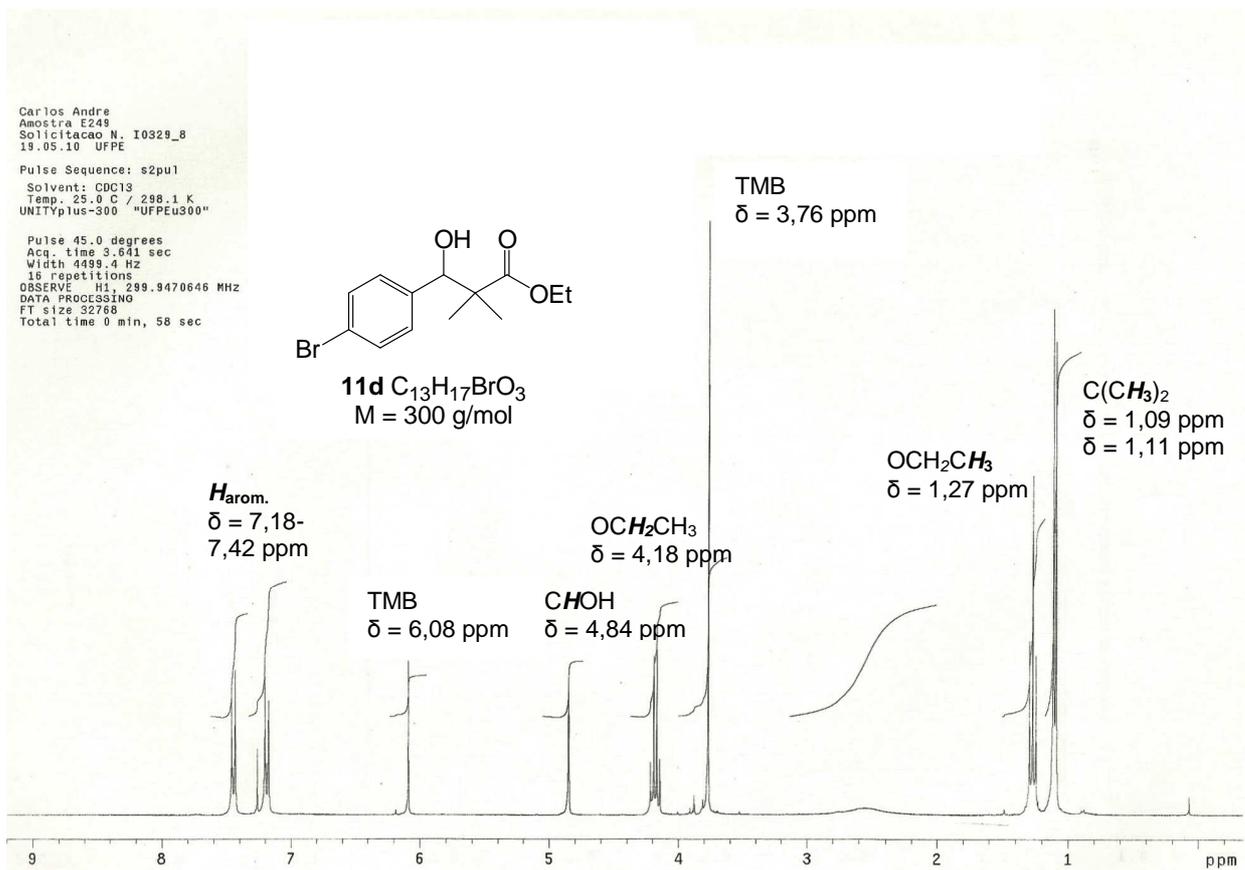


Anexo 8: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(4-fluorofenil)-propanoato de etila (11c). Experimento 20.5

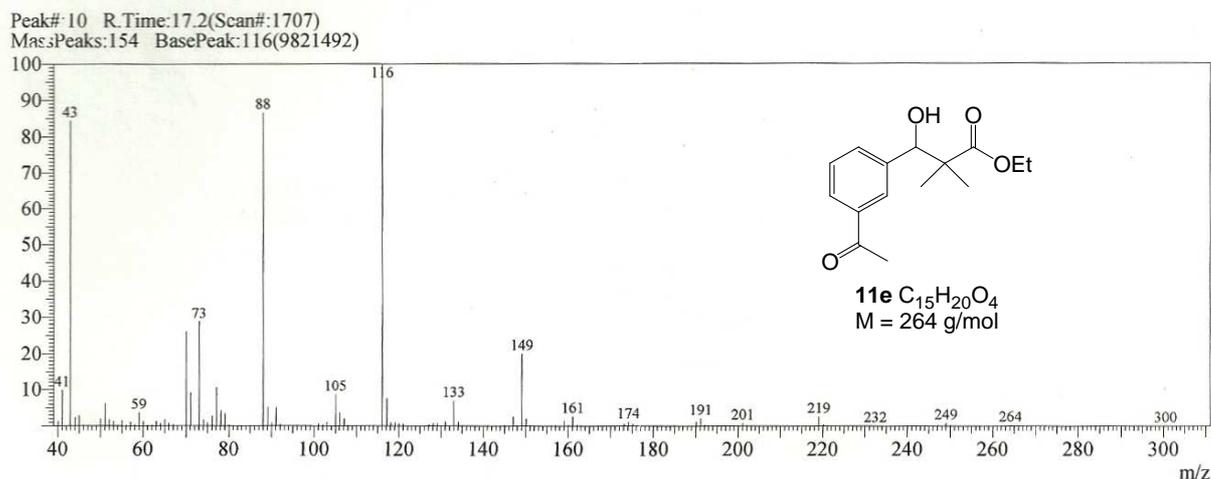
Peak#:7 R.Time:16.5(Scan#:1617)
 MassPcaks:167 BasePeak:116(13262188)



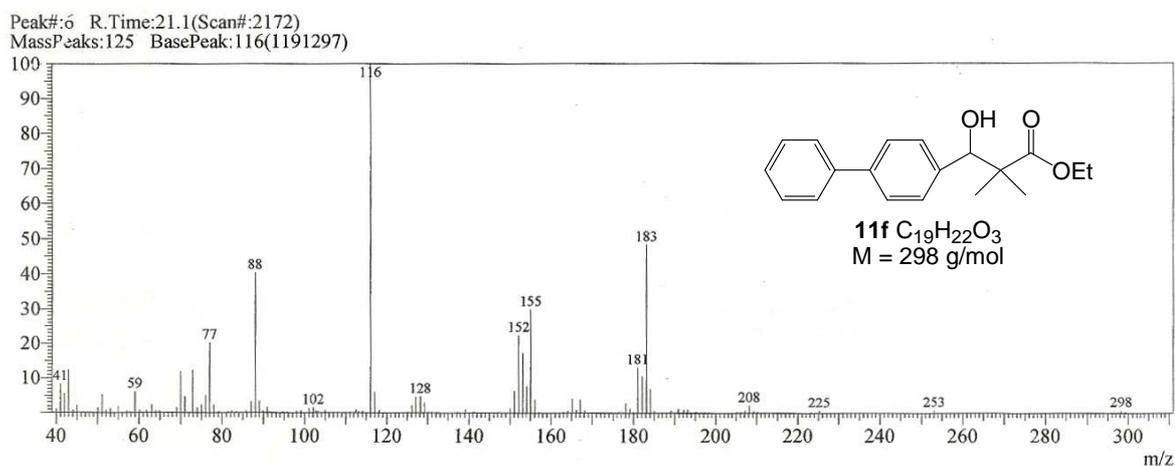
Anexo 9: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(4-bromo-fenil)-propanoato de etila (11d). Experimento 20.6



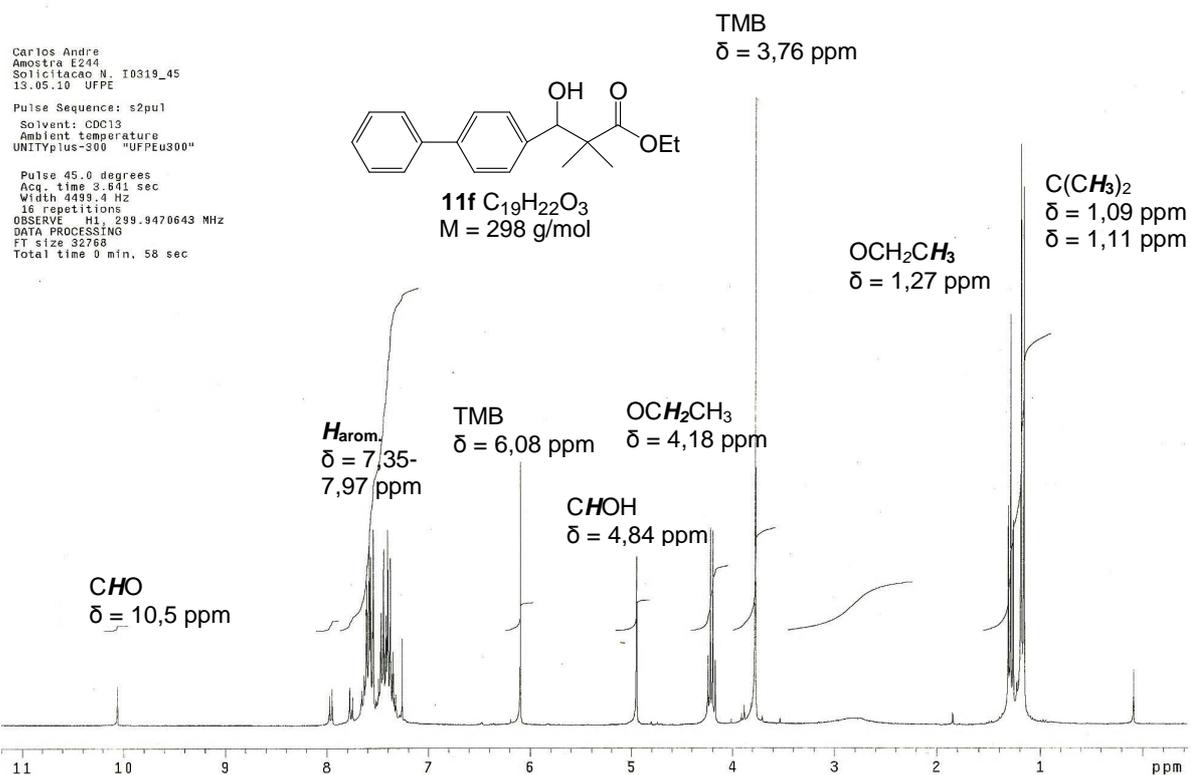
Anexo 10: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(4-bromofenil)-propanoato de etila (11d). Experimento 20.6



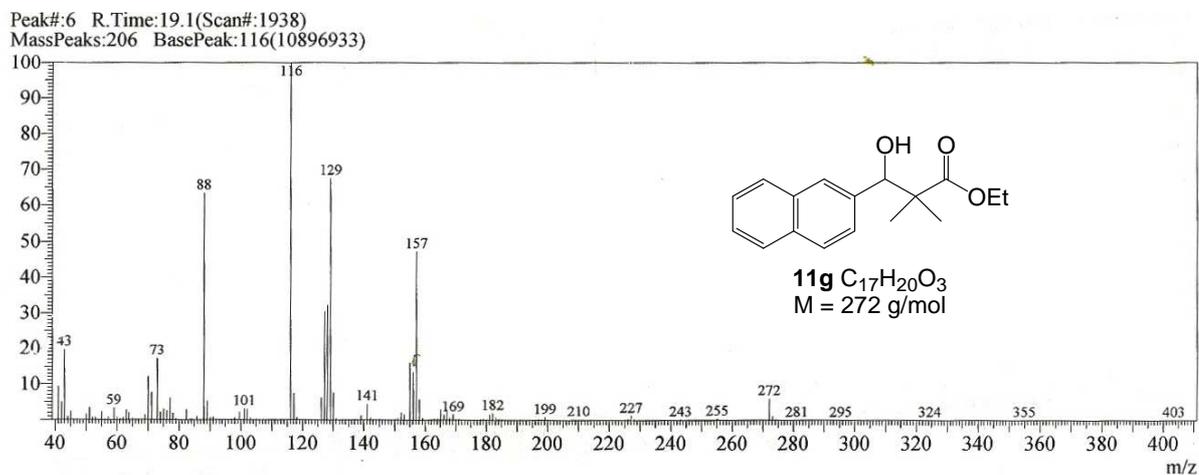
Anexo 11: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(3-acetil-fenil)-propanoato de etila (11e). Experimento 20.7



Anexo 12: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(4-difenil)-propanoato de etila (11f). Experimento 20.8

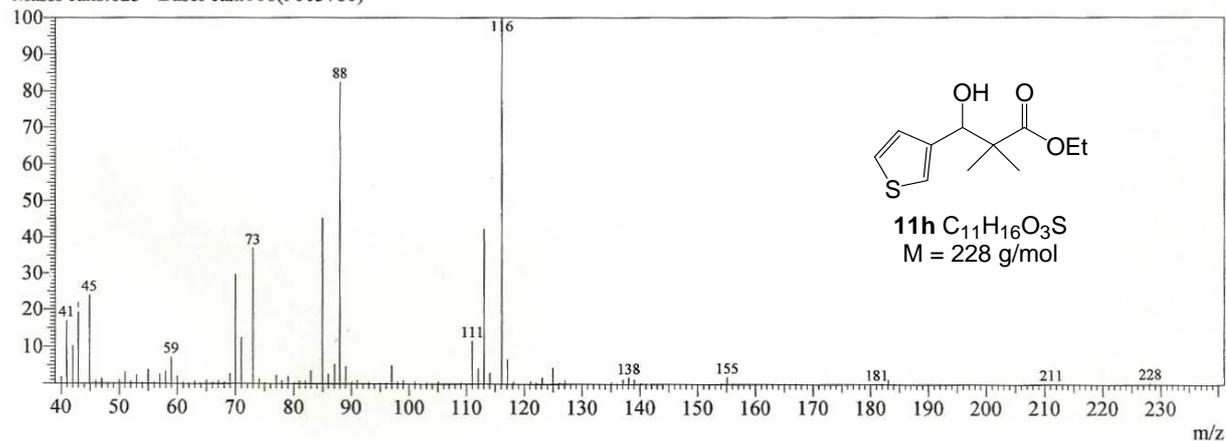


Anexo 13: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(4-difenil)-propanoato de etila (11f). Experimento 20.8



Anexo 14: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(2-naftil)-propanoato de etila (11g). Experimento 20.9

Peak#:3 R.Time:13.1(Scan#:1209)
MassPeaks:123 BasePeak:116(9003781)



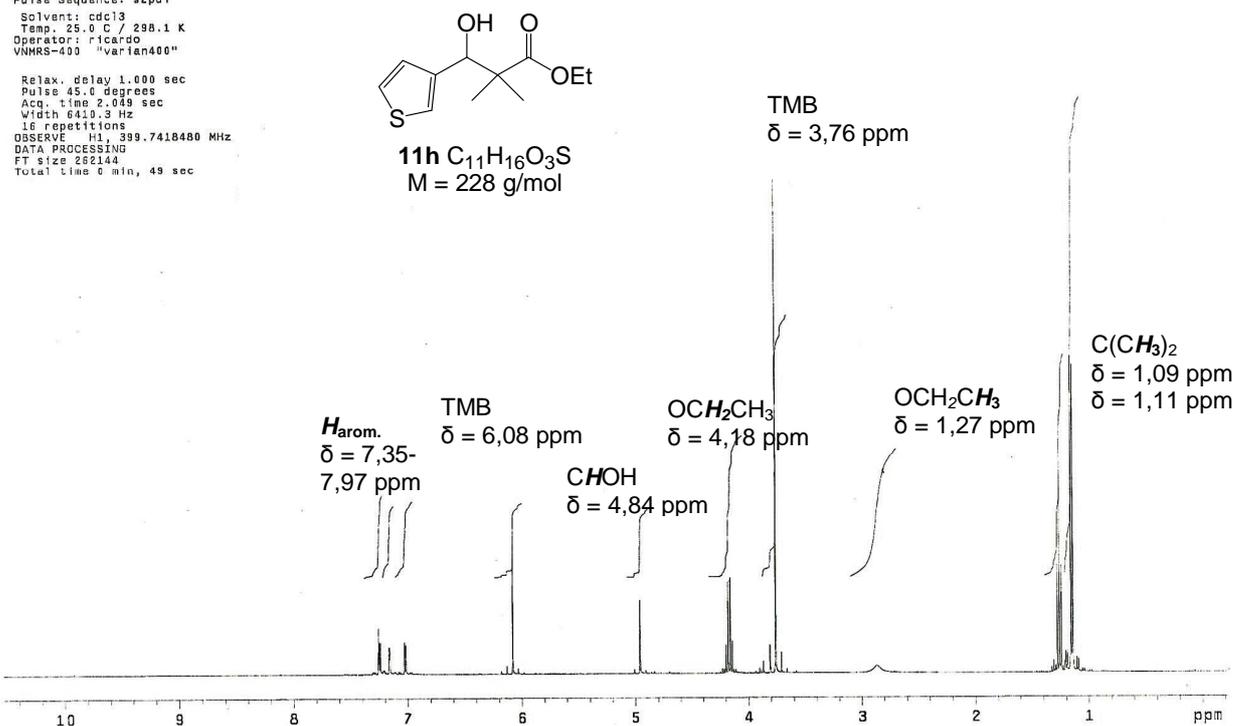
Anexo 15: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(3-tiofeno)-propanoato de etila (11h). Experimento 20.10

Carlos Andre
Amostra E235
Solicitacao N. I0312_13
09.04.10 UFPE

Sample: I0312_13
File: exp

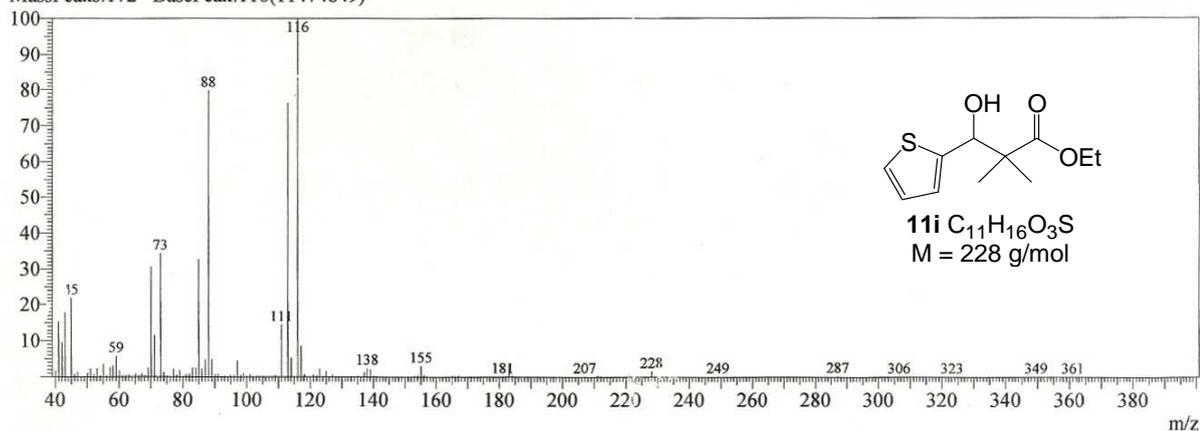
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cdcl3
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: ricardo
VNMR5-400 "varian400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.049 sec
Width 6410.3 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 399.7418480 MHz
DATA PROCESSING
FT size 262144
Total time 0 min, 49 sec



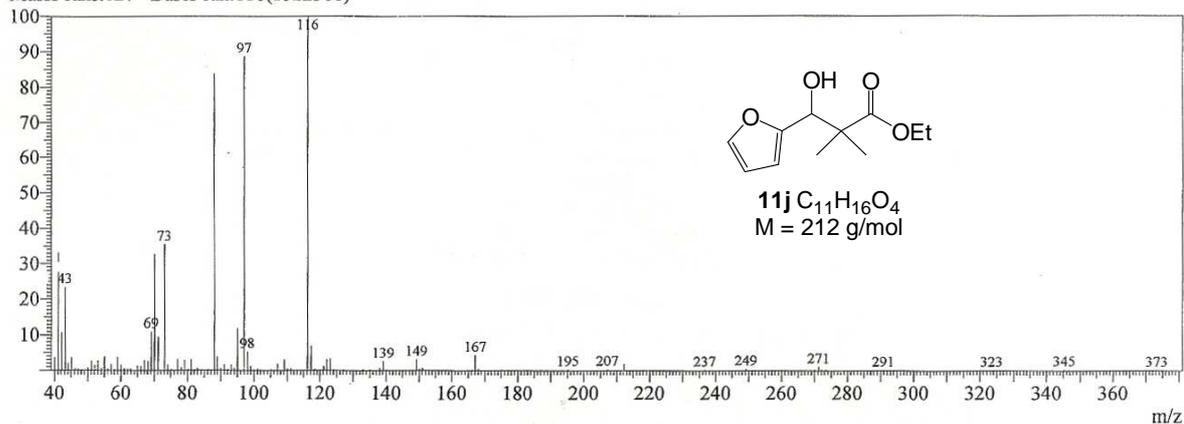
Anexo 16: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(3-tiofeno)-propanoato de etila (11h). Experimento 20.10

Peak#:3 R.Time:13.0(Scan#:1200)
MassPeaks:172 BasePeak:116(11474849)

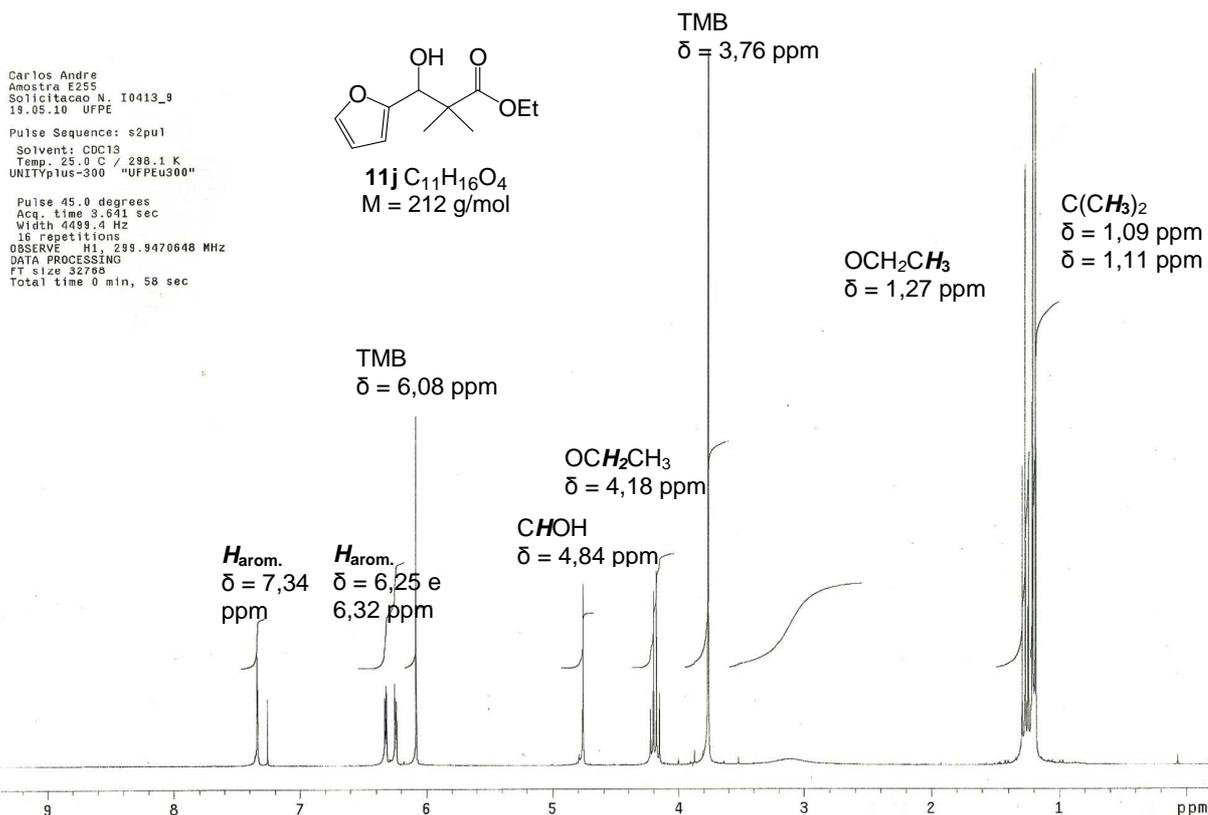


Anexo 17: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidr3xi-2,2-dimetil-3-(2-tiofeno)-propanoato de etila (11i). Experimento 20.11

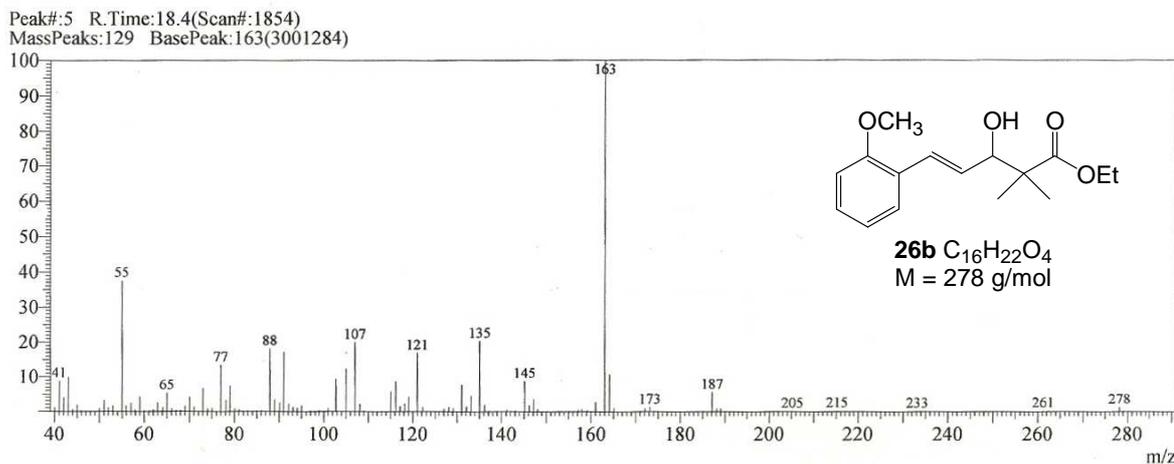
Peak#:4 R.Time:10.4(Scan#:893)
MassPeaks:127 BasePeak:116(1522366)



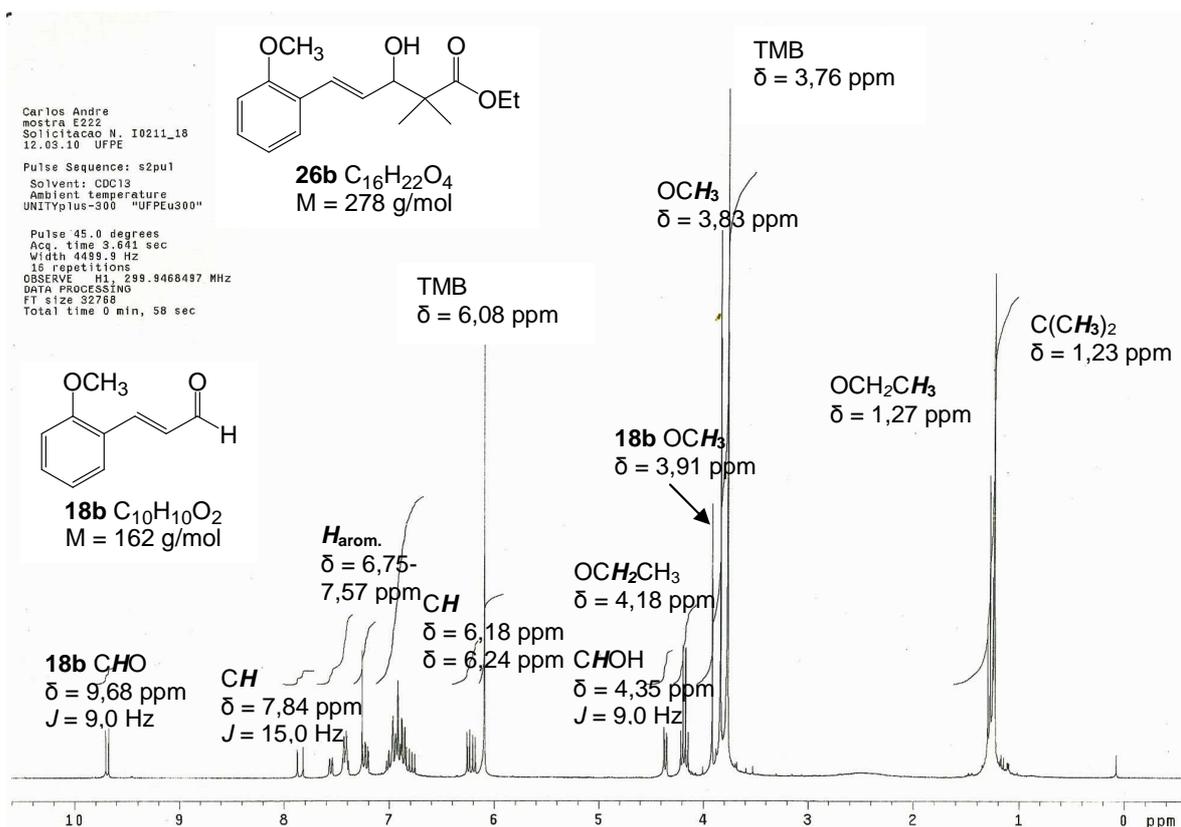
Anexo 18: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidr3xi-2,2-dimetil-3-(2-furano)-propanoato de etila (11j). Experimento 20.12



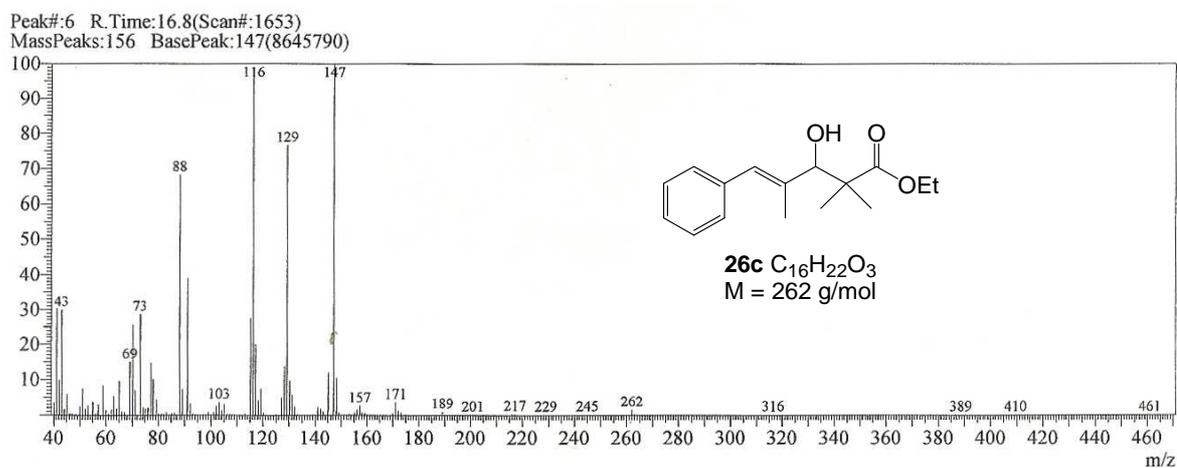
Anexo 19: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidr3xi-2,2-dimetil-3-(2-furano)-propanoato de etila (11j). Experimento 20.12



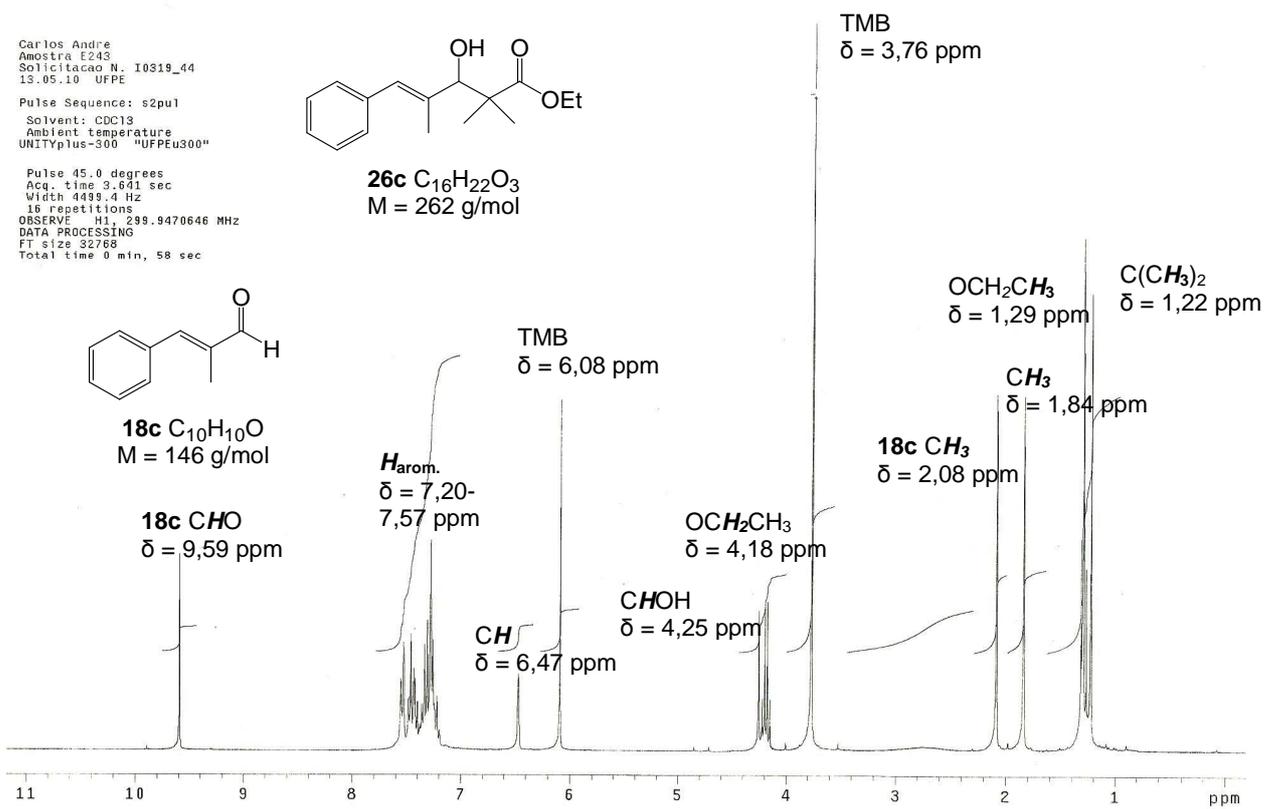
Anexo 20: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidr3xi-2,2-dimetil-5-(2-met3xi-fenil)-4-pentenoato de etila (26b). Experimento 21.4



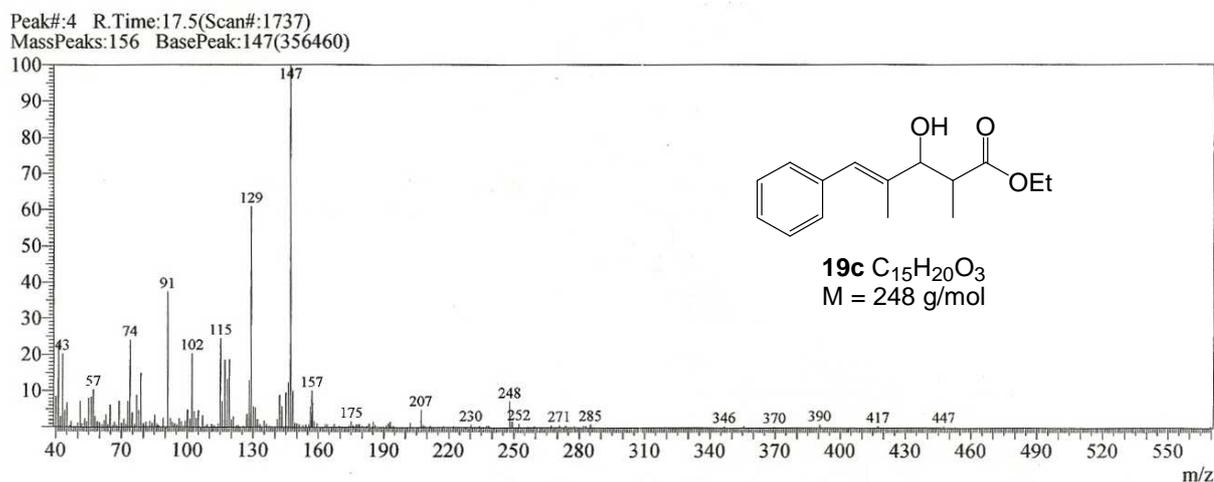
Anexo 21: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2,2-dimetil-5-(2-metóxi-fenil)-4-pentenoato de etila (26b). Experimento 21.4



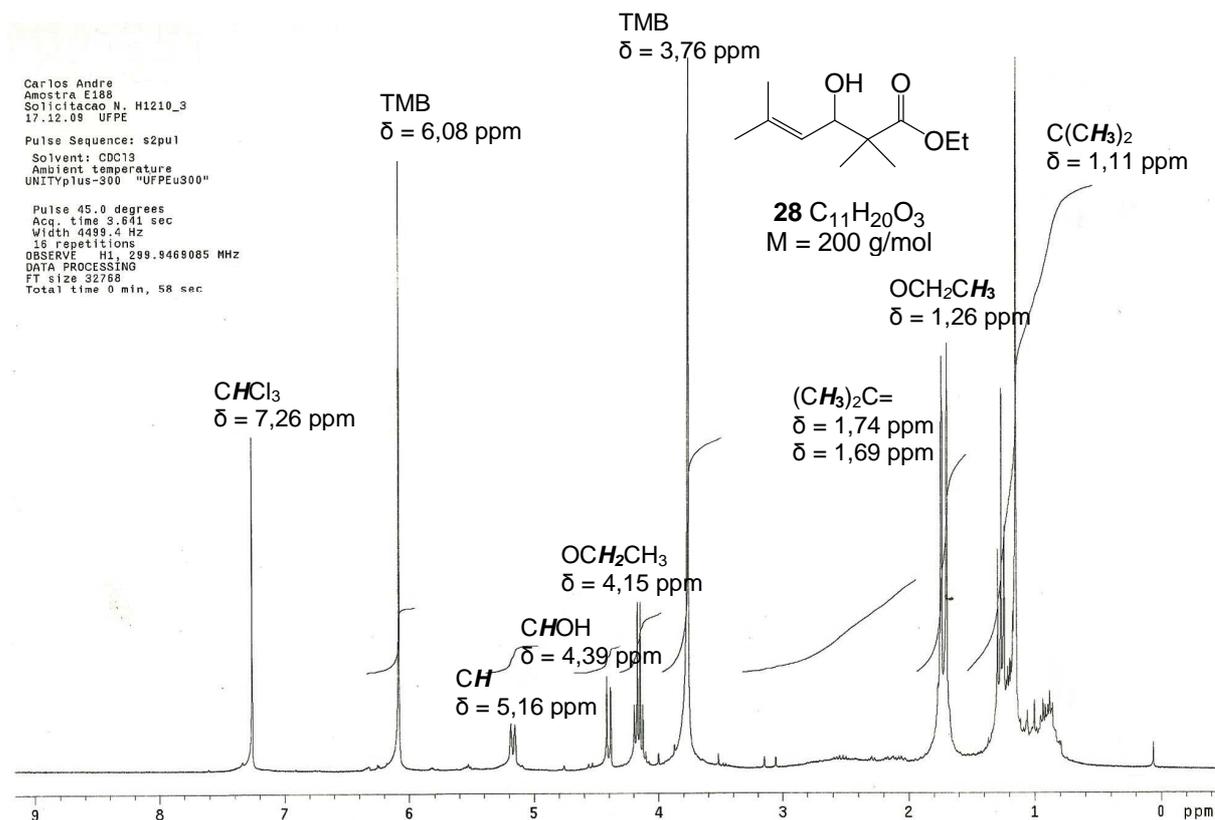
Anexo 22: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2,2,4-trimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (26c). Experimento 21.5



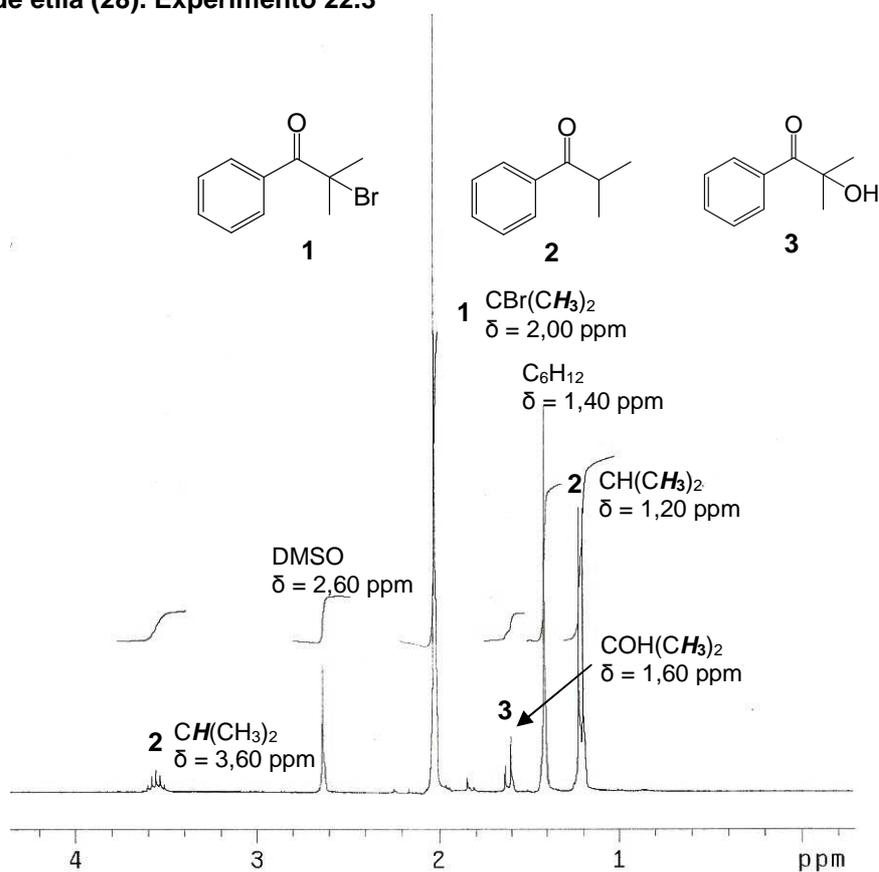
Anexo 23: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2,2,4-trimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (26c). Experimento 21.5



Anexo 24: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3-hidróxi-2,4-dimetil-5-fenil-4-pentenoato de etila (19c). Experimento 17.3

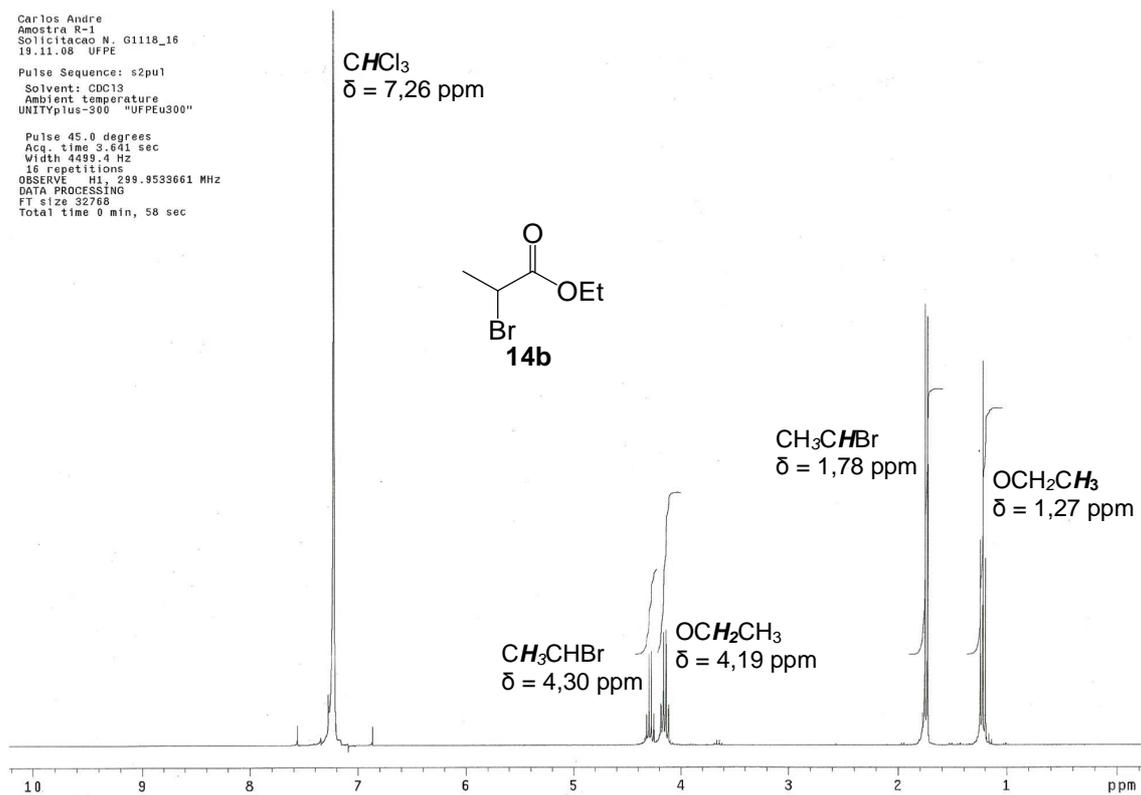


Anexo 25: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 3-hidróxi-2,2,5-trimetil-4-hexenoato de etila (28). Experimento 22.3



Anexo 26: Espectro de RMN ¹H parcial (300 MHz, CDCl₃) da 2-bromoisobutirofenona (1), isobutirofenona (2) e da 2-hidróxi-2-metilpropiofenona (3). Experimento 5.8

Carlos Andre
Amostra R-1
Solicitacao N. G1118_16
19.11.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
UNITYplus-300 "UFPEu300"
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.641 sec
Width 4499.4 Hz
15 repetitions
OBSERVE H1, 299.953661 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 58 sec



Anexo 27: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do 2-bromopropionato de etila (14b).

13. CRÉDITOS DO AUTOR

13.1 Artigo publicado

Electrochimica Acta 56 (2010) 575–579



Contents lists available at ScienceDirect

Electrochimica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/electacta

Electrochemical coupling reactions of benzyl halides on a powder cathode and cavity cell

Ronny F.M. de Souza^a, Carlos A. de Souza^a, Madalena C.C. Areias^{a,*}, Christine Cachet-Vivier^b, Michel Laurent^b, Rachid Barhdadi^b, Eric Léonel^b, Marcelo Navarro^a, Lothar Wilhelm Bieber^a^a Departamento de Química Fundamental, CCEN, Universidade Federal de Pernambuco, av. Prof. Luis Freire S/N, 50740-901 Recife, Brazil^b Equipe Electrochimie et Synthèse Organique, Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est UMR CNRS-Université Paris Est-Créteil, 2 rue H. Dunant, 94320 Thiais, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 June 2010

Received in revised form 2 September 2010

Accepted 4 September 2010

Available online 15 September 2010

Keywords:

Benzyl halide coupling
Organic electrosynthesis
Graphite powder cathode
Cavity electrode
Silver electrocatalysis

ABSTRACT

Benzyl halides adsorbed on a cathode made of pure or silver-doped graphite powder were reduced in an undivided cell using an aqueous electrolyte and an inert anode, in the absence or presence of benzaldehyde. The product ratio is influenced by the applied potential, the leaving halide group and presence/absence of silver electrocatalyst. The highest yield of bibenzyl was obtained from the electrolysis of benzyl bromide on silver-doped graphite at a constant potential equal to -1.0 V vs Ag/AgCl (sat. KCl). Benzyl chloride is less prone to dimerization, but undergoes efficient carbonyl addition to benzaldehyde, especially in the presence of silver. The results can be interpreted as a competition of radical and anionic processes.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

A main challenge in organic synthesis is the formation of new C–C bonds in order to construct more complex carbon skeletons in a defined arrangement. However, in contemporary electrochemical publications, such C–C couplings are still a minor subject [1,2]. Due to high reactivity, short lifetime and presence of organic solvent and supporting electrolyte, the directly electrogenerated intermediates—carbanions, radicals and carbocations—have a very low probability to undergo selective bimolecular collisions with the desired substrate. One strategy to partly overcome these problems is the use of electrocatalysts, present in the electrolyte (homogeneous way) or the electrode material itself (heterogeneous way), to transform the primary intermediates in less energetic and more selective species of longer lifetime. Nevertheless, the diffusion controlled transport of neutral and charged reactants to and from the electrode is still an unsolved limitation in most processes [3–5].

A completely different strategy consists in the direct electron transfer to or from the concentrated, solvent free reactants deposited on the electrode. In principle, this avoids mass transport problems and side reactions with solvent or electrolyte. However, there are serious experimental obstacles: how to fix the reagents on the electrode and avoid their diffusion into the electrolyte main-

taining at the same time an electrical current. These conflicting demands have been reconciled for the first time in the electrochemical, metal-free Reformatsky reaction realized some years ago in our laboratory [6]. The electrochemical system consisted of a carbon fiber cathode which adsorbs efficiently the hydrophobic reagents (bromoester and aldehyde), an aqueous electrolyte in which the reagents are insoluble and an inert anode.

A decisive improvement of these general characteristics has been achieved recently with the construction of a very simple undivided electrochemical cell in which carbon cathode ends in a cavity containing compressed graphite powder of high active surface [7]. In this system, the electrochemical Reformatsky reaction produced preparative yields of β -hydroxyesters with several substituted benzaldehydes. We have also shown that, on silver powder electrode, the overvoltage of the reduction of halogenated derivatives (trichloromethane) is drastically reduced (about -1.00 V) [8].

In the present work, we describe the application of the same powder cell to the cathodic reduction of benzyl halides (**1**) in the absence or presence of benzaldehyde (**2**), using pure graphite or silver-doped graphite as cathodic materials.

2. Experimental

2.1. Reagents

All chemicals were of reagent grade and were used without further purification. Distilled water was employed in all experiments.

* Corresponding author. Tel.: +55 81 2126 7417; fax: +55 81 2126 8442.
E-mail address: madalena@ufpe.br (M.C.C. Areias).

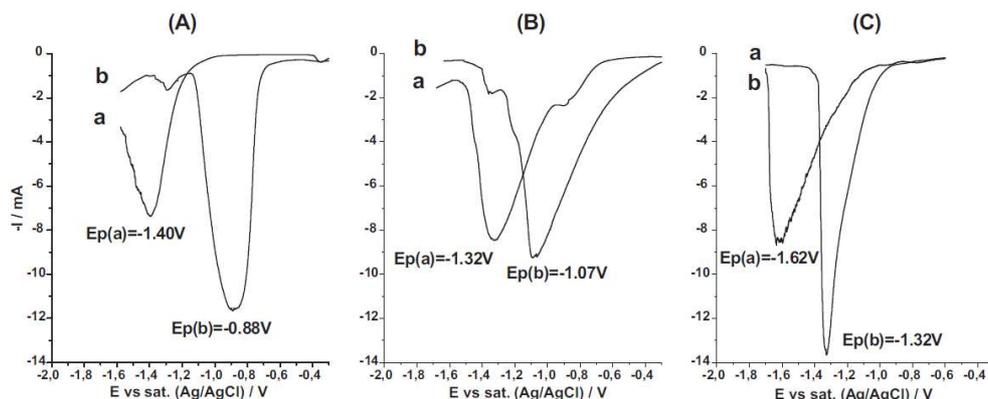


Fig. 1. Voltammograms recorded with a powder electrode at 0.1 mV s^{-1} in which the cathode solution was comprised of: (A) 0.20 mmol of benzyl chloride, (B) 0.20 mmol of benzyl bromide and (C) 0.20 mmol of benzaldehyde. Cathode (a) graphite and (b) silver-doped graphite.

The cathode materials were pure graphite from Aldrich [7782-42-5] used as received or 2% electrochemically silver-doped graphite, prepared using silver nitrate from Aldrich according to the procedure described in Section 2.1.1.

2.1.1. Instrumentation, cells and procedures

Voltammetry and controlled-potential electrolyses were carried out using Autolab PGSTAT 30 potentiostat/galvanostat and a home-made three-electrode undivided cell described in a previous work [7]. All cathodic materials were pressed under 1.90 kg cm^{-2} in the device cavity. The cell was always filled with a 0.1 mol L^{-1} KBr solution. The voltammograms were performed at 0.1 mV s^{-1} . Electrolyses were performed at a controlled potential until transfer of the theoretical charge or until reaching a current lower than -1.0 mA . All potentials are referred to Ag/AgCl (sat. KCl).

2% Metallic silver-doped graphite was prepared by electrochemical deposition at a constant potential (-0.60 V) from a mixture of 0.03 mmol silver nitrate and 0.150 g of pure graphite, previously mechanically mixed. The resulting silver-doped graphite was collected and dried in an oven (100°C).

For benzyl halides (benzyl chloride (**1a**) or benzyl bromide (**1b**)) and benzaldehyde (**2**) reductions, the cathodic compartment was prepared by compressing 0.150 g of graphite or silver-doped graphite powder in the cell cavity. The powder was then impregnated with 0.2 mmol of pure substrate (**1a**, **1b** or **2**) or by a mixture of 0.2 mmol of **1a** or **1b** and 0.2 mmol of **2**, without any addition of solvent. The reagent mixtures were previously prepared and adequate volume was sampled with a micropipette.

After electrolyses, the electrolyte was removed from the cell. Reaction products, namely toluene (**3**) [108-88-3], bibenzyl (**4**) [103-29-7], 1,2-diphenylethan-1,2-diol (**5**) [579-43-1] and 1,2-diphenylethanol (**6**) [614-29-9] were extracted from the graphite powder following the procedure described in a previous work [7] and identified by NMR (Unity-Plus-300) and GC-MS (QP 5050 Shimadzu) analysis. Product yields were determined by GC (Varian CP-3380 gas chromatograph; Chrompack CP-SPL5CB capillary column 30 m ; initial temperature 60°C then increased to 220°C at $10^\circ\text{C min}^{-1}$) with 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard.

3. Results and discussion

Fig. 1 shows voltammograms recorded for different reagents (**1a**, **1b** and **2**) and for different cathodic materials (graphite or silver-doped graphite). For minimizing ohmic drop and capacitive current, very low scan rates were applied when using the powder electrode, thus voltammograms were carried out with the quantitative electrolysis of the electroactive species. Therefore, experimental exchanged charge, Q_{exp} , can be deduced from the voltammogram peak area, A , using the following relation:

$$Q_{\text{exp}} = \frac{A}{\nu} \quad (1)$$

where ν is the scan rate.

The number of exchanged electrons can then be calculated from the following relation, deduced from Faraday's law:

$$e^- = \frac{Q_{\text{exp}}}{nF} \quad (2)$$

where n is the mole number of electrolysed species and F is Faraday constant, equal to $96,485 \text{ C mol}^{-1}$ (e^- is expressed in F mol^{-1}).

The voltammograms of **1a** produced a single peak at -1.40 V with an area corresponding to $\sim 1 \text{ F mol}^{-1}$ (Fig. 1A, curve a). Reminding the general electrocatalytic effect of silver on alkyl halides [9], especially the recent studies with benzyl halides in homogeneous organic phase [10–12], the voltammetric analyses were repeated using graphite powder containing 2% of silver, electrolytically deposited in a separate experiment. On this silver-doped electrode material (Fig. 1A, curve b), the peak potential for the reduction of **1a** is located at -0.88 V , that corresponds to a significant shift of 520 mV towards less negative values compared to the peak obtained on pure graphite. At the same time, the peak shape becomes sharper, with an increase of the charge consumption up to 1.67 F mol^{-1} . Thus both effects on potential and charge are highlighting the electrocatalytic effect of the silver.

Voltammograms were also recorded for **1b** on a powder electrode using graphite (Fig. 1B, curve a) and silver-doped graphite (Fig. 1B, curve b) as cathodic materials. The measured potentials are respectively equal to -1.32 V and -1.07 V and the calculated charge to 1.77 F mol^{-1} and $\sim 2 \text{ F mol}^{-1}$ for each material. In presence of silver, the less cathodic potential and the charge increase evidence the electrocatalytic effect of the metal, even though the effect is less pronounced than for **1a**.

Table 1
Electrochemical dimerization^a of benzyl chloride (**1a**) or benzyl bromide (**1b**).

Entry	PhCH ₂ -X	Cathode ^a	E ^b /V	Product composition ^c			
				1 (mmol)	3 (mmol)	4 (mmol)	Ratio 4:3
1	1a	Graphite	-(.00	0.054	0.092	0.027	1:3.41
2	1a	Graphite	-(.0	0.062	0.118	0.010	1:11.8
3	1a	Graphite	-(.0	0.002	0.182	0.008	1:22.8
4	1b	Graphite	-0.80	0.036	0.002	0.081	1:0.02
5	1b	Graphite	-(.00	0.006	0.048	0.073	1:0.66
6	1b	Graphite	-(.0	0.008	0.096	0.048	1:2.00
7	1b	Graphite	-(.0	0.032	0.092	0.038	1:2.42
8	1a	Graphite/silver	-(.60	0.072	0.026	0.051	1:0.51
9	1a	Graphite/silver	-(.80	0.054	0.026	0.060	1:0.43
10	1a	Graphite/silver	-(.00	0.016	0.056	0.064	1:0.88
11	1a	Graphite/silver	-(.0	0.024	0.128	0.024	1:5.33
12	1a	Graphite/silver	-(.0	0.020	0.110	0.035	1:3.14
13	1b	Graphite/silver	-(.60	0.094	0.008	0.049	1:0.16
14	1b	Graphite/silver	-(.80	0.022	0.022	0.078	1:0.28
15	1b	Graphite/silver	-(.00	0.012	0.028	0.080	1:0.35
16	1b	Graphite/silver	-(.0	0.010	0.050	0.070	1:0.71
17	1b	Graphite/silver	-(.0	0.020	0.060	0.060	1:1.00

^a General reaction conditions: cathode compressed at 1.90 kg cm⁻²; graphite powder cathode, 0.20 mmol **1**; each reaction was continued until transfer of around the theoretical charge or until the current reach 1.0 mA. **3**, toluene; **4**, bibenzyl.

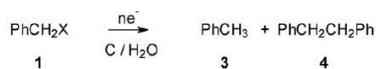
^b vs sat. (Ag/AgCl).

^c Determined by GC.

After this analytical exploration, **1a** and **1b** were submitted to electrolyses at constant potentials in the same cell used for voltammetry. The electrolyses were performed on a graphite cathode applying potentials between -0.80 and -1.40 V and then on silver-doped graphite between -0.60 and -1.40 V in 0.20 V intervals (Table 1). As expected from the voltammetric behaviour, for the same electrode material and applied potential, **1b** was consumed more completely and faster than **1a**. In all cases, only two reaction products were observed: toluene (**3**) and bibenzyl (**4**) (Scheme 1). On pure graphite, for both halides, the yield of **4** increased continuously from more negative to less negative potentials, reaching 0.081 mmol (81%) in the case of **1b** (Table 1, entry 4). Consequently, **3** was favored by more cathodic potentials and was the main product in all experiments with **1a** (Table 1, entries 1–3).

On silver-doped graphite, more elevated potentials (-0.60 V and -0.80 V for **1a**, Table 1, entries 8 and 9, and -0.60 V for **1b**, entry 13) lead to higher amounts of unreacted reagent. For a potential equal to -1.0 V and for lower values, the halide is converted almost quantitatively. The highest dimer yield was obtained at -1.0 V (Table 1, entries 10 and 15), giving 0.064 mmol (64%) and (0.080 mmol) 80% for **1a** and **1b**, respectively. Nevertheless, more negative potentials brought no further increase of conversion and a significant decrease in the dimer/toluene ratio. Finally, the comparison of results for graphite and silver-doped graphite shows that the reduction of **1a** to dimer **4** is significantly improved in presence of silver putting in evidence the electrocatalytic effect of silver. However, this effect is not observed on the yields for **1b**, since high amounts of dimer are already found on graphite (entry 4).

After the success of homocoupling of benzyl halides on the powder cathode, the reductive addition of these halides to the carbonyl group was investigated. Benzaldehyde, **2**, was chosen as substrate



1a: X = Cl

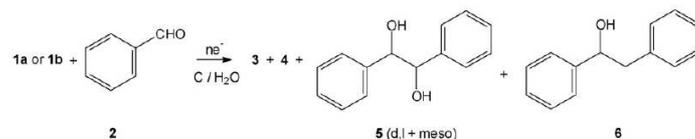
1b: X = Br

Scheme 1. Dimerization of benzyl halides.

because of its good reactivity in related aqueous Barbier-type reactions [15]. First, the reduction potential of **2** in the cavity cell was determined by voltammetry (Fig. 1C). On pure graphite a sharp peak was observed at -1.32 V (Fig. 1C, curve a). The one-electron transfer to **2** results in the quantitative formation of a mixture of two diastereoisomers of 1,2-diphenylethan-1,2-diol (D, L and meso) (**5**) as described in a previous work [7]. Surprisingly, this reduction peak shifted to a more negative value, -1.62 V, on silver-doped graphite powder (Fig. 1C, curve b), exactly the opposite effect to the one found for **1a** and **1b**. This effect should facilitate, in principle, a selective electron transfer to the halide and prevent hydrodimerization, normally expected in the cathodic reduction of **2** [16]. In the following cross-coupling experiments between **1a** or **1b** and **2**, three new products were expected in addition to **3** and **4**: 1,2-diphenylethanol (**6**) and two diastereoisomers of **5** (Scheme 2). Indeed, depending on the reaction conditions, all five compounds were observed simultaneously. The main observation arising from the analysis of Table 2 is the preferential carbonyl addition to form product **6** in almost all experiments with **1a**. On pure graphite the highest yield of **6**, 0.080 mmol (40%), was obtained at -1.40 V (Table 2, entry 3). 1,2-Diphenylethan-1,2-diol, **5**, as a 1:1 mixture of diastereoisomers, was observed as byproduct from **1a** at -1.40 V (Table 2, entry 3). In all experiments with **1b** (Table 2, entries 4–6), **4** was the main product, but **6** and **5** were also important. **3** was a minor product in all experiments on pure graphite.

The use of silver-doped cathode material increased the reaction rate and conversion of reagents in all cases. The shift of the halides **1a** and **1b** peak potentials to less cathodic values made possible efficient electrolyses even at -0.80 V. The best yield of **6**, 0.132 mmol (66%), was obtained at -1.0 V (Table 2, entry 8). No important effect of silver on the formation of **4** was observed for **1a**, but toluene formation was favored by more negative potentials (Table 2, entries 9 and 10), as already observed in Table 1. In the case of **1b**, silver electrocatalysis brought no improvement of the coupling reaction to **6**, but favored dimerization of **4** at all potentials. As anticipated in the discussion of the voltammetry of **2**, no pinacol, **5**, formation was observed in the silver-electrocatalyzed experiments except at -1.40 V (Table 2, entry 15).

From the synthetic point of view, the results described above demonstrate that electrochemical reduction of **1b** on a graphite

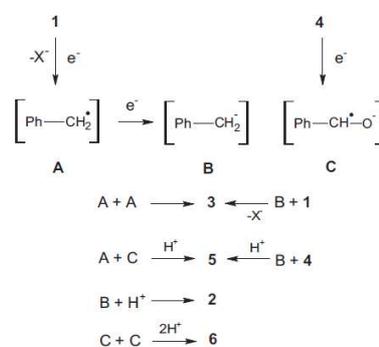


Scheme 2. Benzyl halides and benzaldehyde coupling.

powder cathode, doped or not by silver, can be used for the efficient dimerization to **4**, the parent compound of an important class of intermediates in the synthesis of biologically active compounds for agriculture and medicine [17–19]. In comparison with other electrochemical procedures in homogeneous organic phase [10–14,20], our method is of similar efficiency, but more attractive by its experimental simplicity and the low environmental impact, as a consequence of the elimination of organic solvents and supporting electrolyte. Regarding these latter characteristics, it can be compared to the zinc-promoted chemical dimerization in aqueous medium reported previously [21].

On the other hand, the electrochemical heterocoupling with **2** is best performed with **1a** on silver-doped graphite and is described here for the first time. Since the pioneer work of Baizer on the electrochemical carbonyl addition [22], little progress has been reported in this field [23,24]. Only very recently a related carboxylation of **1a** [25,26] and an allylation of **2** on a zinc cathode [27] have been described. It is worthwhile to mention that even the classical Grignard reaction gives higher amounts of bibenzyl as byproduct when compared to the electrochemical process described here [28].

The results presented in this work allow also important conclusions about the mechanisms involved in the reactions. It is well established by previous studies in homogeneous phase that benzyl halides can undergo one and two-electron reductions giving rise to benzyl radical **A** and carbanion **B** [29–31]; one-electron transfer to **2** will produce anion-radical **C** [16] (Scheme 3). These three electrogenerated reactive intermediates can interact with each other or with the starting materials **1a**, **1b** and **2**. In the experiments on pure graphite, the large difference between **1a** and **1b** in the yield of dimer **4** excludes an exclusive common intermediate such as **A** in the rate determining step. The best results obtained



Scheme 3. Benzyl halides and benzaldehyde coupling mechanism.

with **1b** suggest a decisive influence of the leaving halogen, probably in a S_N2 type substitution of carbanion **B** on **1a** and **1b**. The important quantities of **3** have to be explained also by an anionic precursor.

The electrocatalytic effect of silver shifts the reduction potentials of **1a** and **1b** to less negative values. Although the voltammetric analysis did not show in any case separated peaks (Fig. 1A and B), it can be hypothesized that a single electron transfer, producing radical **A**, will be more probable at less cathodic potentials, exactly where the best ratios **4:3** are observed (Table 1, entries 8–10, 14–17). This indicates that the coupling of two radicals **A**

Table 2
Electrochemical coupling^a of benzyl chloride (**1a**) or benzyl bromide (**1b**), with benzaldehyde (**2**).

Entry	PhCH ₂ -X	Cathode ^a	E ^b /V	Product composition ^c						Ratio 6:4:3
				1 (mmol)	3 (mmol)	4 (mmol)	2 (mmol)	5 (mmol)	6 (mmol)	
1	1a	Graphite	-1.00	0.051	0.021	0.029	0.109	0.000	0.080	1:0.36:0.26
2	1a	Graphite	-1.20	0.068	0.044	0.022	0.096	0.003	0.072	1:0.30:0.61
3	1a	Graphite	-1.40	0.033	0.054	0.029	0.044	0.025	0.080	1:0.36:0.68
4	1b	Graphite	-1.00	0.002	0.012	0.095	0.160	0.000	0.018	1:5.28:0.67
5	1b	Graphite	-1.20	0.000	0.020	0.086	0.160	0.004	0.020	1:4.30:1.00
6	1b	Graphite	-1.40	0.012	0.024	0.078	0.120	0.028	0.016	1:4.88:1.50
7	1a	Graphite/silver	-0.80	0.018	0.014	0.024	0.088	0.000	0.098	1:0.24:0.14
8	1a	Graphite/silver	-1.00	0.012	0.008	0.025	0.065	0.000	0.132	1:0.19:0.06
9	1a	Graphite/silver	-1.20	0.068	0.040	0.022	0.096	0.003	0.073	1:0.30:0.55
10	1a	Graphite/silver	-1.40	0.033	0.054	0.029	0.044	0.025	0.080	1:0.36:0.68
11	1b	Graphite/silver	-0.60	0.032	0.008	0.088	0.176	0.000	0.004	1:22.0:2.00
12	1b	Graphite/silver	-0.80	0.000	0.012	0.088	0.164	0.000	0.024	1:3.67:0.50
13	1b	Graphite/silver	-1.00	0.000	0.012	0.092	0.172	0.000	0.016	1:5.75:0.75
14	1b	Graphite/silver	-1.20	0.000	0.020	0.086	0.172	0.000	0.018	1:4.78:1.11
15	1b	Graphite/silver	-1.40	0.000	0.016	0.090	0.144	0.008	0.022	1:4.09:0.72

^a General reaction conditions: cathode compressed at 1.90 kg cm⁻²; graphite powder cathode, 0.20 mmol **1** and **2**; each reaction was continued until transfer of the theoretical charge or until the current reach 1.0 mA. **3**, toluene; **4**, bibenzyl; **5**, 1,2-diphenylethan-1,2-diol; **6**, 1,2-diphenylethanol.

^b vs sat. (Ag/AgCl).

^c Determined by GC.

competes successfully with the S_N2 process reducing, but not abolishing, the difference in yields from the two halides. Accordingly, the formation of toluene is also inhibited, especially at less negative potentials.

Similar trends can be detected and rationalized in the addition to **2**. In the absence of silver, **B** is the most probable intermediate and the two electrophiles **1** and **2** will compete in the following step. In the case of **1a** this competition is largely favorable to the formation of the coupling product **6**, but the better leaving group of **1b** allows the preferential formation of **4**. At less negative potentials, the formation rate of **B** is slower so the reaction with water in the hydrophobic environment of graphite is less probable than the reaction with the electrophiles **1** and **2**, whereas, under more reducing conditions, **B** is produced in higher concentration resulting in increased protonation to **3**.

An alternative coupling to **6** could be a combination of the radicals **A** and **C** generated from **1** and **2**, respectively. This process, however, is less probable because of the absence of the pinacol, **5**, in all experiments with **1a**. **5** is only observed with **1b** at more cathodic potentials without any important change in the yield of **6**, indicating that **C** is involved only in the formation of **5**.

4. Conclusions

Our findings indicate that bibenzyl (**4**) is formed in a competition of anionic and radical reactions, whereas toluene (**3**) and 1,2-diphenylethanol (**6**) production are better explained by an anionic mechanism. By contrast, 1,2-diphenylethan-1,2-diol (**5**) is a result of radical coupling.

We demonstrated here the synthetic utility of a simple graphite powder cell in cathodic coupling reactions of benzyl halides. Proper choice of controlled potential, silver electrocatalyst and leaving group allows highly selective dimerization or carbonyl addition. The procedure eliminates organic solvents, supporting electrolytes and sacrificial anodes of traditional electrosynthetic methods and is characterized by its experimental simplicity, high chemical and faradaic efficiencies and low environmental impact.

Acknowledgements

The authors wish to thank granting authorities CNPq and CAPES/COFECUB (Proc.532/06) for fellowship to Ronny F. M. Souza and financial support; and Rogério T. Ribeiro for fruitful discussions.

References

- [1] J. Utley, *Chem. Soc. Rev.* 26 (1997) 157.
- [2] J. Yoshida, K. Katoaka, R. Horcajada, A. Nagaki, *Chem. Rev.* 108 (2008) 2265.
- [3] J.M. Savéant, *Chem. Rev.* 108 (2008) 2348.
- [4] E. Dunach, D. Franco, S. Olivero, *Eur. J. Org. Chem.* 22 (2003) 1605.
- [5] J.Y. Nédélec, J. Périchon, M. Troupel, *Top. Curr. Chem.* 185 (1997) 141.
- [6] M.C.C. Areias, L.W. Bieber, M. Navarro, F.B. Diniz, *J. Electroanal. Chem.* 558 (2003) 125.
- [7] M.C.C. Areias, M. Navarro, L.W. Bieber, F.B. Diniz, E. Leonel, C. Cachet-Vivier, J.Y. Nédélec, *Electrochim. Acta* 53 (2008) 6477.
- [8] A. Vertova, R. Barhdadi, C. Cachet-Vivier, C. Locatelli, A. Minguzzi, J.Y. Nédélec, S. Rondinini, *J. Appl. Electrochem.* 38 (2008) 965.
- [9] S. Rondinini, P.R. Mussini, P. Muttini, G. Sello, *Electrochim. Acta* 46 (2001) 3245.
- [10] A.A. Isse, G. Berzi, L. Falciola, M. Rossi, P.R. Mussini, A. Gennaro, *J. Appl. Electrochem.* 39 (2009) 2217.
- [11] M. Mellah, S. Gmouh, M. Vaultier, V. Jouikov, *Electrochem. Commun.* 5 (2003) 591.
- [12] D. Niu, A. Zhang, T. Xue, J. Zhang, S. Zhao, J. Lu, *Electrochem. Commun.* 10 (2008) 1498.
- [13] A.A. Isse, A.D. Giusti, A. Gennaro, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 7735.
- [14] R. Breslow, J.L. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7745.
- [15] L.W. Bieber, E.C. Storch, I. Malvestiti, M.F. da Silva, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 9393.
- [16] N. Kise, Y. Shiozawa, N. Ueda, *Tetrahedron* 63 (2007) 5415.
- [17] J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* 102 (2002) 1359.
- [18] T. Kauffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 13 (1974) 291.
- [19] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 29 (1990) 977.
- [20] A.A. Isse, A.D. Giusti, A. Gennaro, L. Falciola, P.R. Mussini, *Electrochim. Acta* 51 (2006) 4956.
- [21] A.C.P.F. de Sá, G.M.A. Pontes, J.A.L. dos Anjos, S.R. Santana, L.W. Bieber, I. Malvestiti, *J. Braz. Chem. Soc.* 14 (2003) 429.
- [22] M.M. Baizer, J.L. Chruma, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 1951.
- [23] S. Satoh, H. Sugimoto, M. Tokuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983) 1791.
- [24] M. Tokuda, S. Satoh, H. Sugimoto, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5608.
- [25] A.A. Isse, A. Gennaro, *Chem. Commun.* (2002) 2798.
- [26] O. Scialdone, A. Galia, G. Errante, A.A. Isse, A. Gennaro, G. Filardo, *Electrochim. Acta* 53 (2008) 2514.
- [27] J.M. Huang, H.R. Ren, *Chem. Commun.* 46 (2010) 2286.
- [28] C. Hell, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 37 (1904) 453.
- [29] D.A. Koch, B.J. Henne, D.E. Bartak, *J. Electrochem. Soc.* 134 (1987) 3062.
- [30] C.P. Andrieux, A.L. Gorande, J.M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 6892.
- [31] V. Jouikov, J. Simonet, *Electrochem. Commun.* 12 (2010) 331.

13.2 Resumos publicados em congressos

II Workshop em Síntese Orgânica do Norte e Nordeste – II WSO

Otimização da reação eletroquímica de Reformatsky em cátodo de grafite em pó.

Carlos André de Souza¹ (PG), Madalena C. C. Areias¹ (PQ), Marcelo Navarro¹ (PQ), Lothar W. Bieber^{1*} (PQ)

¹Departamento de Química Fundamental, CCEN-UFPE, Cidade Universitária, 50740-540, Recife-PE, Brasil.
*bieberlothar@hotmail.com.br.

Palavras Chave: reações de Reformatsky, redução eletroquímica, haloésteres, eletrossíntese orgânica.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Síntese Ultra sônica e Caracterização de Polianilinas N-alkiladas

Robson Américo de Barros¹(PG), Renato Augusto da Silva¹(PG), Walter Mendes de Azevedo¹(PQ), Carlos André de Souza¹(PG), Lothar Wilhelm Bieber¹(PQ).

¹Departamento de Química Fundamental, CCEN-UFPE, Cidade Universitária
50740-540, Recife, PE, Brasil

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Redução eletroquímica de α -bromoésteres e compostos carbonílicos em cela de cavidade.

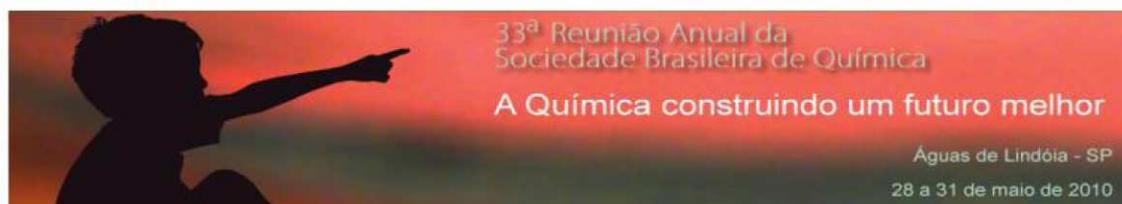
Carlos André de Souza¹ (PG), Madalena C. C. Areias¹ (PQ), Marcelo Navarro¹ (PQ), Lothar W. Bieber¹ (PQ)

¹Departamento de Química Fundamental, CCEN-UFPE, Cidade Universitária, 50740-540, Recife-PE, Brasil.
*bieberlothar@hotmail.com.br.

Palavras Chave: Reações de Reformatsky, redução eletroquímica, bromoésteres, eletrossíntese orgânica.

13.3 Certificados de pôsteres apresentados em congressos





ATESTADO

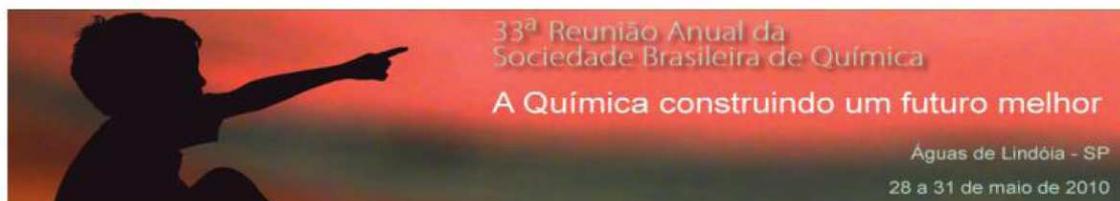
Atestamos que o trabalho "Redução eletroquímica de alfa-bromoésteres e compostos carbonílicos em cela de cavidade.", autoria de Souza, C. A.; Areias, M. C. C.; Navarro, M.; Bieber, L. W. foi apresentado na forma de pôster durante a 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

Águas de Lindóia, 31 de maio de 2010

Vanderlan da Silva Bolzani
Vanderlan da Silva Bolzani
Presidente da SBO

Luiz Henrique Catalani
Luiz Henrique Catalani
Presidente da Comissão Organizadora
33ª RASBO

13.4 Certificados de participação em congressos



ATESTADO

Atestamos que Carlos Andre de Souza

Participou da 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Águas de Lindóia, 31 de maio de 2010

Vanderlan da Silva Bolzani

Vanderlan da Silva Bolzani
Presidente da SBQ

Luiz Henrique Catalani

Luiz Henrique Catalani
Presidente da Comissão Organizadora
33ª RASBQ

13.5 Certificados de apresentações orais em congressos ou outros eventos



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
MESTRADO EM QUÍMICA



CERTIFICADO

Certificamos para os devidos fins que Carlos André de Souza, aluno do Doutorado em Química no Departamento de Química da Universidade Federal de Pernambuco, apresentou no dia 06 de novembro de 2009 no Auditório do Departamento de Química, às 14:00 horas, o seminário intitulado:

“REAÇÃO DE REFORMATSKY PROMOVIDA EM CELA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE”

Recife, 06 de novembro de 2009.

Prof. Celso de Amorim Camara
Coordenador do PPGQ