



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL -
CCEN**

**CIDADE UNIVERSITÁRIA - RECIFE - PE -
BRASIL**

**CEP: 50.670-901 - TEL.: (081) 271.8440 - FAX:
(081) 271.8442/271.0359**

DQF

**“Eletrossíntese de compostos cíclicos a partir de haletos
aromáticos substituídos através de catálise redox por
complexos de metais de transição.”**

Janesmar Camilo de M. Cavalcanti

**Tese submetida ao Curso de Pós-
graduação em Química do Departamento
de Química Fundamental da Universidade
Federal de Pernambuco, como requisito
para a obtenção do grau de Doutor em
Ciências - Química.**

**ORIENTADORES: Marília O. Fonseca Goulart e Jean-Yves Nédélec
CO-ORIENTADORES: Marcelo Navarro e Éric Leonel**

**RECIFE/PE
2002**

O trabalho apresentado nessa tese de doutorado
foi realizado sob a orientação dos
Professores Marília Oliveira Fonseca Goulart e Jean-Yves Nédélec
e Co-orientação dos Professores Éric Leonel e Marcelo Navarro, em regime de
co-tutela com o CNRS-Centre Nationale de la Recherche Scientifique, França
e a Universidade Paris-XII- Val de Marne, França.

Dedico este trabalho a três pessoas muito especiais em minha vida: meu pai José Camilo, minha mãe Dilamar e meu esposo Alessandro, que estiveram presentes em todos os momentos de minha vida, apoiando meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço

à Marília por todos os ensinamentos, apoio, preocupação e
carinho;

ao Tonholo pela confiança, e por ter sido o primeiro a
me fazer descobrir os caminhos da eletroquímica;

Agradeço ainda

a meus filhos Anderson e Alessandra por tornarem
minha vida profissional mais harmoniosa, devido aos seus sorrisos de
carinho a cada retorno, mesmo quando a ausência era por demais longa;

à Adriana Carla e Flávia Guinhos por estarem ao
meu lado mesmo distante

ao amigo e eterno Prof. Nivaldo Soares pelas incansáveis correções e

ensinamentos;

ao Aldy pelas cópias , encadernação e vidrarias;

a minhas irmãs Lú, Guel e Rosi pelo carinho e torcida;

a todas as amigas do lab eletroquímica:

Francine pela eterna gargalhada e ajuda nas correções técnicas da escrita.

Nadja, Carmen, Sandra, Aline, Natália, Aislane, Fabiane, Adriana, Clariane, Weslany, Mariana e Mônica.

a todos os meninos de eletroquímica:

a Valéria e aos Profs. Carlos Simone e Mariano pelos trabalhos de

cristalografia;

a todo o pessoal do Depto de Química da UFAL;

ao Maurílio pelo apoio ;

Ao Ricardo, Édina e Eliete da Central Analítica do DQF/UFPE pelas análises realizadas;

a todo pessoal do Depto. de Química Fundamental da UFPE

a todo o pessoal do Depto de Química da UFAL;

a CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro ao grupo.

Sumário	i
Índice de figuras	iv
Índice de tabelas	vii
Abreviaturas	x
Resumo	Xii
Abstract	xiii

1.0 Introdução	1
1.1 Compostos heterocíclicos.	1
1.2 Reações de ciclização através de formação de ligação C-C.	2
1.2.1 Processos de ciclização intramolecular.	3
1.2.1.1 Regras de Baldwin para processos de ciclização intramolecular.	3
1.2.2 Ciclizações radicalares.	4
1.2.3 Ciclizações aniônicas.	6
1.2.3.1 Ciclização aniônica em olefinas ativadas para reações nucleofílicas.	7
1.2.3.2 Ciclização aniônica em olefinas não ativadas para reações nucleofílicas.	8
1.2.4 Ciclização química catalisada por metal.	8
1.3 Eletrossíntese orgânica.	10
1.3.1 Reações eletrossintéticas escolhidas.	12
1.3.1.1 Eletrociclização intramolecular.	13
1.4 Considerações sobre as técnicas eletroquímicas empregadas.	16
1.4.1. Voltametria cíclica.	16
1.4.1.1 Efeito da velocidade de varredura aplicada.	18
1.4.1.2 Teste de reversibilidade.	19
1.4.2 Eletrólise.	20
1.4.2.1 Eletrólise: direta e indireta.	21
1.5 Comportamento eletroquímico de grupos funcionais escolhidos.	23
1.5.1 Haletos aromáticos.	23
1.5.2 Olefinas deficientes em elétrons.	27

1.6 Complexos metálicos em eletrossíntese	28
1.6.1 Complexos de níquel bipyridina	30
1.7 Objetivos	40
2. Plano de síntese	43
3. Experimental	45
3.1 Solventes e reagentes	45
3.1.1 N,N-dimetilformamida (DMF)	45
3.1.3 Tetraidrofurano (THF)	45
3.1.4 Perclorato de tetrabutilamônio (TBAP)	45
3.1.5 Brometo de tetrabutilamônio (TBABr)	45
3.1.6 Hidreto de sódio (NaH)	46
3.1.7 complexo $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^{-}$	46
3.2 Equipamentos e técnicas	46
3.2.1 Cromatografia e espectrometria de massas	46
3.2.2 RMN	46
3.2.3 Difractometria de raiosx	47
3.2.4 Análises na região do infravermelho	47
3.2.5 Aparelhagem eletroquímica	47
3.2.6 Eletrodos	47
3.2.6.1 Eletrossínteses	47
3.2.6.2 Voltametria cíclica	48
3.2.7 Célula eletroquímica	48
3.3 Reações: procedimentos gerais	48
3.3.1 Eletrossínteses	48
3.3.2 Voltametria cíclica	49
3.3.3 Síntese do <i>o</i> -aliloxi bromobenzeno (BOAE-I)	50
3.3.4 Síntese dos acrilatos de <i>o</i> -bromo fenila (BOAEs-II) e <i>o</i> -cloro fenila (BCIAEs-III)	52
3.3.5 Síntese do <i>o</i> -bromo cloroacetato de fenila (BOEsCl- IV)	54
3.3.6 Síntese do éster etílico e 2-bromofenílico do ácido but-2-enedióico (BOAdiEs-V)	55
3.3.7 Síntese do cloreto de monofumarato de etila	57

3.3.8 Síntese do éster etílico e 2-bromobenzílico do ácido but-2-enedióico BCOAdiEs (VI)	58
3.3.9 Síntese do ácido acrílico-2-bromo-benzil éster (BCOAEs- VII)	59
3.3.10 Síntese do ácido acrílico 2-(2-bromo-fenil)-etiléster (BC2OAEs-VIII)	60
3.3.11 síntese do n-(2-bromo-fenil) acrílamida (BNAEs- IX)	61
3.3.12 Síntese do n-(2-bromo-fenil)-n-metil acrilamida (BNMeAEs- X)	63
3.3.12 Síntese do 3-(2-bromo-fenilcarbamoil)-ácido acrílico etil éster (BNAdiEs- XI)	65
3.3.13 Síntese do n-(2-bromo-benzil)acrilamida (BCNAEs- XII)	66
3.3.14 Síntese dos 1-bromo-2-metoximetil-benzeno (XXII) e 1-bromo-2-metoxi-etil-benzeno (XXIII)	68
3.3.15 Síntese do 1-bromo-2-ciclohexiloximetil benzeno(xxiv) e 3-[2-(2-bromo-fenil)etoxi] tetrahidropirano(xxv).	70
3.3.16 Síntese da 3,4-diidro-2h-1-benzopiran-2-ona (diidro-cumarina) (xxii).	72
3.3.17 Síntese do (3-oxo-isocroman-4-il) ácido acético etil éster (xxvii).	73
3.3.18 Síntese do 1,3-dimetil-1,3-diidro-indol-2-one (xxviii)	75
3.3.19 Síntese dos 2-oxo-croman-4-ácido carboxílico etil éter (xxix) e (2-oxo-2,3-diidro-benzofuran-3-il)ácido acético etiléster (xxx).	76
3.3.20 Síntese dos 4,5-diidro-1h-benzo[c]oxepin-3-one (XXXI) e 1,2,5,6- tetrahidro-benzo[d]oxocin-4-one (XXXII).	77
4. Resultados e discussão	79
4.1 Precursores sintetizados para tentativa de ciclização pela <i>via</i> 1 de síntese	79
4.2 Análises ciclovoltamétricas	81
4.2.1 Voltametria cíclica dos complexos de níquel biperidina	81
4.2.1.1 Voltametria cíclica do complexo $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^- / \text{DMF} / \text{TBABF}_4$ em eletrodo de ouro.	81
4.2.1.2 Voltametria cíclica do $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^- / \text{DMF} / \text{TBABF}_4$ em eletrodo de ouro com adição de excesso de 2,2'-biperidina.	82
4.2.3 Estudo ciclovoltamétrico de diferentes olefinas sobre o sistema $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^- / \text{DMF} / \text{TBABF}_4$ em eletrodo de ouro com adição de excesso de 2,2'-biperidina.	83
4.2.4 Estudo ciclovoltamétrico de BOAE, BOAEs, BOAdiEs, BOCIEs E BNAdiEs.	86
4.2.4.1 BOAE	86
4.2.4.2 BOAEs	87

4.2.4.3 BOAdiEs	88
4.2.4.4 BNAdiEs	88
4.2.4.5 BOEsCl	89
4.2.5 Adição dos precursores BOAE, BOAEs, BOAdiEs, BOCIEs ao sistema [NiBipj] ⁺² .2Br ⁻ /TBABF ₄ /DMF em disco de ouro - 1,5 mm ² .	91
4.2.5.1 Adição de BOAE	91
4.2.5.2 Adição de BOAEs	92
4.2.5.3 Adição de BOADiEs	93
4.2.5.4 Adição de BOCIES	94
4.3 Eletrociclicização intramolecular - <i>via</i> 1	96
4.4 Precursores sintetizados para tentativa de ciclização pela <i>via</i> 2 de síntese	99
4.4.1 Reação química de desproteção e ciclização intramolecular da <i>via</i> 2 de síntese	103
4.5 Algumas considerações	105
5. Conclusões	107
5.1 Perspectivas	108

Índice de figuras

1. Ciclização radicalar do 3 (2-bromo-1-etoxi) propeno (5) utilizando AIBN e hidreto de tributilestanho.	4
2. Exemplo de reação sincronizada (tandem).	5
3. Ataque de radical alquila a grupos aldeídico e olefínico.	6
4. Diferenciação na geração de radicais. Uso de fotólise e uso de iniciador radicalar.	6
5. Representação de reações de ciclização iniciadas por adição de Michael (Tipo I e II).	7
6. Ciclização intramolecular do 6-iodo-1-hexeno.	8
7. Exemplo de reação de Heck catalisada por paládio.	9
8. Síntese do metilindol através de reação de Heck.	9
9. Síntese de <i>orto</i> -bifenilas catalisada por complexo de níquel.	10

10. Reação de carbociclicização catalisada por complexo de níquel.	10
11. Avanço da eletrossíntese orgânica nos últimos 20 anos.	12
12. Intermediários reativos formados durante o processo eletroquímico.	13
13. Reação de eletroidrociclicização.	14
14. Processo geral CER.	14
15. Ciclicização catódica do <i>o</i> -3-(butenil)bromobenzeno.	15
16. Redução catódica da dienona não conjugada.	15
17. Redução direta do grupo carbonila de cetonas olefinicas não conjugadas.	16
18. Visão lateral de um sistema eletródico.	18
19. Perturbação aplicada e resultados obtidos em experimentos ciclo voltamétricos.	20
20. Princípio da eletrólise indireta (redução).	22
21. Redução catalítica de haletos orgânicos em presença da vitamina B ₁₂ .	23
22. Possibilidades mecanísticas na redução de monoaleto de alquila.	24
23. Possibilidades mecanísticas na redução de compostos polialogenados. A: sincronizado; B: em etapas; C: TED	26
24. Redução indireta do bromobenzeno, utilizando compostos aromáticos como mediadores.	26
25. Esquema reacional típico para a redução de olefinas ativadas.	27
26. Representação da TE de esfera externa	28
27. Representação da TE de esfera interna	29
28. Nomes e fórmulas dos ligantes ou complexos	30
29. Complexos de níquel(0) biperidina	31
30. Síntese de biarilas	31
31. Voltamograma cíclico [NiBipi] ⁺² .2Br ⁻ em DMF/TBABF ₄ (A), em eletrodo de ouro, (B):Ni(BF ₄) ₂ Bipi ₃ em DMF/TBABF ₄ e microeletrodo de ouro, 0,25 mm ² .	32
32. Voltamograma cíclico [NiBipi] ⁺² .2Br ⁻ em DMF/TBABF ₄ em eletrodo de ouro com adição sucessiva de 2-bromo-2-buteno.	32
33. Esquema geral de funcionamento de ânodos de sacrifício.	35
34. Acoplamento de haletos aromáticos catalisado por complexo de Níquel.	36
35. Influência da natureza do ligante na quimiosseletividade da reação de ciclicização de 28.	36

36. Preparação de ciclopropanos bicíclicos e tricíclicos.	37
37. Eletroacoplamento catalisado por complexos de níquel.	38
38. Eletroacoplamento catalisado por complexos de cobalto	38
39. Formação de produto cíclico durante eletroacoplamento catalisado por níquel e cobalto.	39
40. Mecanismo de arilação eletroquímica de olefina ativada	39
41. Evidência de transmetalção.	40
42. Precursores sintetizados. (A) série oxigenada e (B) série nitrogenada (C) <i>via</i> 2 de síntese.	41
43. Análise retróssintética na formação das lactonas.	43
44. Possibilidades reacionais segundo a <i>via</i> 1 e 2 de síntese.	44
45. Célula eletroquímica.	48
46. Voltamogramas cíclicos dos ES: (A) DMF/TBABr/Carbono Vítreo; (B) DMF/TBABF ₄ /Disco de Ouro.	50
47. Precursores sintetizados na <i>via</i> 1 de síntese (A) série oxigenada e (B) série nitrogenada e respectivos rendimentos.	80
48. Voltamograma cíclico do complexo [NiBipi] ⁺² .2Br ⁻ (excesso de biperidina) em DMF/TBABF ₄ (0,1 mol L ⁻¹) em eletrodo de ouro - 1,5 mm ² , $\nu = 100$ mV/s.	82
49. Voltamograma cíclico do [NiBipi] ⁺² .2Br ⁻ (adição de excesso de biperidina) em DMF/TBABF ₄ (0,1 mol L ⁻¹) em eletrodo de ouro - 0,25 mm ² , $\nu = 1$ V/s.	83
50. Voltamograma cíclico do [NiBipi] ⁺² .2Br ⁻ em DMF/TBABF ₄ (0,1 mol L ⁻¹), com adição de fumarato de dietila, OadiEs, acrilato de etila, itaconato, maleato de dietila e MVK (A, B, C, D E e F, respectivamente), em eletrodo de disco de ouro - 0,25 mm ² .	85
51: Voltametria cíclica de BOAE em carbono vítreo, DMF/TBABr (0,1 mol L ⁻¹), $\nu = 1$ V s ⁻¹ .	87
52. Voltametria cíclica de BOAEs em carbono vítreo, DMF/TBABr (0,1 mol L ⁻¹), $\nu = 1$ V s ⁻¹ .	87
53. Voltametria cíclica de BOAdiEs em carbono vítreo, DMF/TBABr (0,1 mol L ⁻¹), $\nu = 1$ V s ⁻¹ .	88
54. Voltametria cíclica de BNAdiEs em carbono vítreo. DMF/TBABr (0,1 mol L ⁻¹), $\nu = 1$ V s ⁻¹ .	89

55. Voltametria cíclica de BOEsCl em carbono vítreo, DMF/TBABr (0,1 mol L ⁻¹).	89
56: Voltamograma cíclico do [NiBipi] ⁺² .2Br ⁻ (A) em DMF/TBABF ₄ (0,1 mol L ⁻¹), com adição de BOAE (B). em eletrodo de disco de ouro- 1,5 mm ² , $\nu = 0,1V/s$.	92
57. Voltamograma cíclico do NiBr ₂ bipi em DMF/TBABF ₄ (0,1 mol L ⁻¹), com e sem adição de BOAEs. em eletrodo de disco de ouro - 1,5 mm ² , $\nu = 0,1V/s$.	93
58. Voltamograma cíclico do [NiBipi] ⁺² .2Br ⁻ em DMF/TBABr (0,1 mol L ⁻¹), com e sem adição de BOAdiEs em eletrodo de disco de ouro, $\nu = 0,1V s^{-1}$.	94
59. Voltamograma cíclico do [NiBipi] ⁺² .2Br ⁻ em DMF/TBABr (0,1 mol L ⁻¹), com e sem adição de BOClEs em eletrodo de disco de ouro, $\nu = 0,1V s^{-1}$.	95
60. Condições reacionais para tentativas de eletrociclização utilizadas com os precursores.	97
61. Possíveis estruturas do produto de ciclização intramolecular obtido a partir da eletrólise do BCOADiEs.	97
62. Condições reacionais aplicadas nas reações de eletroacoplamento bimolecular da <i>via 2</i> de síntese.	100
63. Produtos cíclicos obtidos do precursor XV.	104
64. Lactona de 7 membros (XXXI) obtida dos intermediários XVIII e XIX, pela <i>via 2</i> de síntese.	104
65. Lactona de 8 membros (XXXII) obtida do intermediário XXI, Pela <i>via 2</i> de síntese.	104
66. Reação de desproteção e lactonização do produto de acoplamento entre o 2- <i>o</i> -bromofenil etanol e o acrilato de metila.	105
67. Provável ciclo catalítico no processo de eletroacoplamento de olefinas a haletos aromáticos.	106

Índice de tabelas

1. Razão entre produtos da ciclização intramolecular do composto 49a-h.	16
2. Comparação entre catálise homogênea e heterogênea	22
3. Sínteses catalisadas por complexos de Ni(0)bipiridina.	33
4. Parâmetros variados nas eletrossínteses	49
5. Dados espectrais de RMN ¹ H, ¹³ C, IV e massas do BOAE-I	51

6. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BOAEs-II	53
7. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BCIAEs-III	53
8. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BOEsCI- IV	55
9. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BOAdiEs- V	57
10. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do precursor BCOAEs- VI	59
11. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BCOAEs- VII.	60
12. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas BC2OAEs-VIII.	61
13. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do precursor BNAEs- IX	63
14. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BNMeAEs-X	64
15. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BNAdiEs- XI	66
16. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BCNAEs-XII	67
17. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXII	69
18. Atribuição dos dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXIII	69
19. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXIV	71
20. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXV.	71
21. Dados espectrais do produto cíclico (XXVI) diidrocumarina	73
22. Dados espectrais do produto cíclico XXVII	74

23. Dados espectrais do produto cíclico obtido pela <i>via</i> 1 de síntese do XXVIII	75
24. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXIX e XXX	76
25. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXXI	77
26. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXXII	78
27. Potenciais de redução de primeira onda (E_{pc}) dos precursores BOAE, BOAEs, BOAdiEs, BNAdiEs E BOEsCl, obtidos por VC em carbono vítreo/DMF/TBABr (0,1 mol L $^{-1}$)	90
28. Resumo do comportamento dos precursores frente ao complexo de níquel.	96
29. Resultados das eletrólises com os precursores onde y = oxigênio	98
30. Resultados das eletrólises com os precursores onde y = NH, NCH $_3$	99
31. Resultados do acoplamento eletroquímico entre <i>o</i> -bromoanisol e olefinas variadas.	100
32. Resultados do acoplamento de olefinas ativadas com os derivados do álcool <i>o</i> -bromobenzílico.	101
33. Resultados do acoplamento com os derivados do 2- <i>o</i> -bromofeniletanol.	102
34. Comparação entre os resultados de acoplamento entre o acrilato de metila e os haletos aromáticos com variação do tamanho da cadeia entre n = 0, 1 e 2.	103

ABREVIATURAS

ACN	Acetonitrila
v	Velocidade de varredura de potencial
ΔE_p	Variação entre os potenciais de pico
CCD	Cromatografia em camada delgada
D	Coeficiente de difusão
d	Dubleto
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E^0	Potencial padrão
E_a	Energia de ativação
EC	Mecanismo eletródico consistindo de etapa TE e etapa química
EHC	Eletro Hidro Ciclização
E_p	Potencial de pico
E_{pa}	Potencial de pico anódico
E_{pc}	Potencial de pico catódico
ES	Eletrólito de suporte
ESC	Eletrodo saturado de calomelano
F	Faraday
GEA	Grupo Elétron Atraente
I	Corrente
I_{pa}	Corrente de pico anódico
I_{pc}	Corrente de pico catódico
IV	Infravermelho

m	Multiplete
n	Número de elétrons
Ox	Espécie oxidada
O ∞	Espécie oxidada no seio da solução
p.f	Ponto de fusão
R ∞	Espécie reduzida no seio da solução
Red	Espécie reduzida
RMN ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de Carbono-13
RMN ^1H	Ressonância magnética nuclear protônica
s	Simpleto
TBABr	Brometo de Tetrabutilamônio
TBABF $_4$	Tetraflúorborato de tetrabutilamônio
TE	Transferência eletrônica
TMEDA	Tetrametileno etilenodiamino, (CH $_3$) $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ N(CH $_3$) $_2$
UV	Ultra-violeta
PAR	Princeton Applied Research
VC	Voltametria cíclica
$v^{1/2}$	Raiz quadrada da velocidade de varredura
$\Delta E_{1/2}$	Varição entre os potenciais de meia-onda
$E_{1/2}$	Potencial de meia-onda
Cyclam	1,4,7,11-tetraazaciclotetradecano

RESUMO

Com o objetivo de desenvolver uma metodologia para obtenção de produtos cíclicos, mais especificamente lactonas e lactamas, *via* eletrossíntese e com a utilização de complexos de metais de transição (níquel e cobalto) gerados *in situ*, dois caminhos sintéticos foram planejados, ambos a partir de haletos aromáticos *orto*-substituídos. A *via* 1 de síntese consistiu em ciclização intramolecular *via* etapa eletroquímica, realizada com 12 precursores preparados por síntese química e portadores de olefinas de diferentes reatividades. O resultado principal da *via* 1 foi a obtenção de duas lactonas, sendo uma inédita e uma lactama de 5 membros. Os demais produtos derivaram-se de hidrogenólise e saturação da ligação dupla. Já a *via* 2 de síntese consistiu na realização de etapa eletroquímica de acoplamento bimolecular seguida de etapa de ciclização química, mais especificamente, lactonização. Os principais resultados relacionaram-se à obtenção de produtos inéditos de eletroacoplamento. Anéis de 5, 6, 7 e 8 membros foram preparados com rendimentos entre 30% e 60%, considerados satisfatórios. Aliado ao trabalho sintético foram realizados estudos eletroanalíticos (voltametria cíclica) dos precursores na ausência e na presença do catalisador, com o intuito de compreender o possível efeito catalítico causado pelo Níquel(0) e a escolha dos substratos mais adequados para as eletrossínteses.

ABSTRACT

Aiming the development of methodology for carbocyclization, using *in situ* generated transient metal (Ni and Co) catalysed electrosynthesis, two strategies have been planned and applied to the synthesis of medium-sized lactones and lactams. Pathway 1 involved intramolecular electrocyclization, from 12 precursors, chemically synthesized, possessing an aromatic halide and *ortho*-substituted olefins of different reactivities. Two lactones, one of them novel and one lactam were obtained, along with products derived from Ar-Br hydrogenolysis and saturation of double bond. The second and most efficient approach in this study involved first the electrochemical condensation, followed by the lactonisation. 5, 6, 7 and 8-membered-rings were prepared with yields ranging from 30% and 60%. Electroanalytical studies of the precursors (cyclic voltammetry), in the absence and presence of the catalyst were performed for a better understanding of the catalytic cycle and eventual prediction of the reaction outcome.

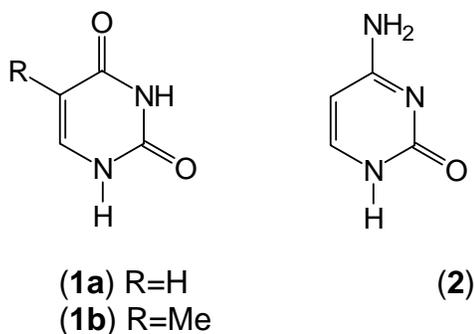
1.0 INTRODUÇÃO

1.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Compostos heterocíclicos incluem-se em várias áreas de aplicação, com destaque para a química farmacêutica. Muitos deles são difíceis de serem obtidos por métodos convencionais de ciclização, daí o constante desenvolvimento teórico e experimental na área.

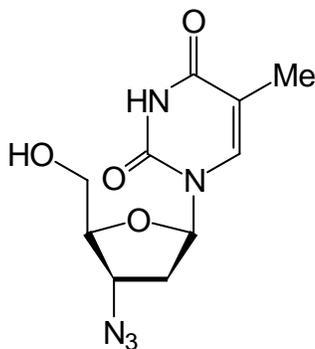
O objetivo desta introdução é fornecer embasamento teórico para que seja possível traçar comparações entre os principais métodos de construção de anéis pela formação de ligação C-C, *via* síntese química e eletrossíntese catalisada por metais de transição, e de uma maneira mais ampla evidenciar a importância da eletrossíntese.

As principais áreas de aplicação dos heterociclos¹ são a química farmacêutica, agroquímica, e produtos veterinários, além de sua utilização como agentes antioxidantes, inibidores de corrosão, e também como aditivos (vários pigmentos apresentam estruturas heterocíclicas). Além dessa vasta utilidade, os heterociclos têm importância fundamental em sistemas vivos, como por exemplo, as pirimidinas uracila (**1a**), timina (**1b**) e citosina (**2**), que são componentes dos ácidos nucleicos.



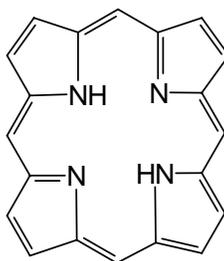
Alguns análogos dessas pirimidinas, como por exemplo a zidovudina (**3**), identificada comercialmente pela sigla AZT, e empregada no controle da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), são objeto de estudo extenso, em função de sua interferência direta na síntese e funcionalização dos ácidos nucleicos.

¹GILCHRIST, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, 2 ed; Longman Scientific & Technical, 1992.



(3)

Sistemas polianelares como a porfirina (4) também são exemplos importantes de heterociclos. Compostos desse tipo possuem quatro átomos de nitrogênio central propensos à formação de quelatos com cátions metálicos, dando origem a complexos como, por exemplo, a clorofila, responsáveis pela fotossíntese e transporte de oxigênio em plantas e animais, respectivamente.



(4)

A vasta utilidade dos compostos heterocíclicos está intrinsecamente correlacionada com sua estrutura, a qual pode eventualmente ser manipulada objetivando-se modificações funcionais que irão conferir diferenças na basicidade ou acidez, susceptibilidade ao ataque de nucleófilos ou eletrófilos e diferentes polaridades.

Entre as possíveis modificações estruturais incluem-se:

- A) Mudança de um heteroátomo por outro, no anel ou em outras posições extra anel.
- B) Incorporação de grupos funcionais como substituintes ou como parte do sistema anelar.

1.2 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ATRAVÉS DE FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-C

Reações de formação de ligações C-C que eventualmente levam à formação de anéis são processos importantes em química orgânica. Os métodos usuais de construção

de anéis² podem ser classificados em reações que envolvem intermediários catiônicos, aniônicos e radicalares, assim como reações metal-catalisadas e reações pericíclicas (ciclo-adições e reações eletrocíclicas). Dar-se-á ênfase às reações de ciclização aniônica, radicalar e catalisada por metal, por *via* química ou eletroquímica.

1.2.1 PROCESSOS DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR

A eficiência na formação de um sistema anelar^{3,4} depende basicamente de dois fatores: a natureza do estado de transição e a geometria de aproximação entre nucleófilo e eletrófilo, principalmente em ciclizações intramoleculares. No caso da natureza do estado de transição, deve-se analisar a energia livre de ativação (ΔG^\ddagger), dependente da entalpia (ΔH) e entropia (ΔS) do sistema, lembrando-se que $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. A entropia de ativação para processos intramoleculares depende da probabilidade dos dois finais de cadeia se aproximarem. Esta probabilidade diminui com o aumento do comprimento da cadeia. Anéis de 5 e 6 membros são mais facilmente formados, pois refletem o melhor balanço entre entalpia e entropia. O tamanho da cadeia influencia diretamente na eficiência da etapa de ciclização.

1.2.1.1 REGRAS DE BALDWIN PARA PROCESSOS DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR

As regras de Baldwin^{3,4} são de base empírica, capazes de prever a relativa facilidade, ou não, dos processos intramoleculares de ciclização. Os processos considerados desfavoráveis poderão eventualmente ocorrer, com o auxílio de condições mais drásticas, como maiores temperaturas e/ou maior ativação fotoquímica, suficientes para gerar energia vibracional capaz de favorecer conformações estericamente inacessíveis. Por essa razão, uma ciclização desfavorável não é necessariamente uma reação impossível, mas meramente um processo menos apto a competir com outras alternativas reacionais favoráveis.

² THEBTARANONTH, C. *et al. Tetrahedron*, 46 (5), 1385, 1999.

³ BALDWIN, J. E. *J. C. S. Chem. Comm.*, 734, 1976.

⁴ BALDWIN, J. E. *et al. J. C. S. Chem. Comm.*, 736, 1976.

Em qualquer planejamento sintético, é necessário, durante a verificação da probabilidade de ciclização intramolecular, levarem-se em consideração as regras de Baldwin.

1.2.2 CICLIZAÇÕES RADICALARES

A adição intramolecular de um radical a uma ligação π leva à formação de sistemas anelares através da formação de ligação C-C, ou seja uma carbociclização, entalpicamente favorável onde a ligação σ é formada às custas de uma ligação π . Os sistemas mais comumente produzidos são os de 5 e 6 membros totalmente ou parcialmente saturados. Faz-se, de modo geral, uso de iniciadores radiculares como AIBN [azobis(isobutironitrila)] e peróxido de benzoíla, ambos passíveis de sofrer termólise gerando radicais, associado ao uso de hidreto de tributilestanho, que sofre abstração do átomo de hidrogênio, por quebra da fraca ligação Sn-H. O novo radical tributilestanila formado tem a característica principal de gerar radicais de forma seletiva, e por este motivo, seu uso encontra-se bastante difundido nos últimos tempos. A reação processa-se segundo mecanismo em cadeia e portanto fatores de controle, principalmente cinéticos, como temperatura e concentração devem ser considerados.

A figura 1 ilustra bem este comportamento. O radical tributilestanila captura o átomo de halogênio, gerando espécie radicalar passível de ciclizar *via* ataque à olefina terminal, segundo mecanismo em cadeia (Figura 1).

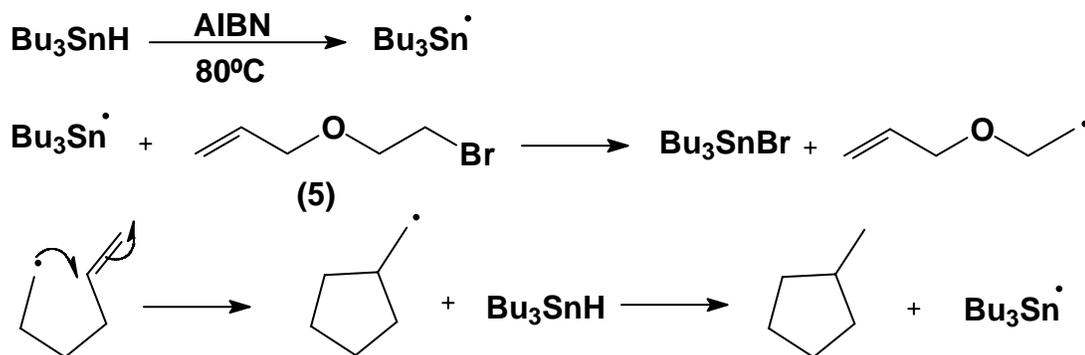


Figura 1. Ciclização radicalar do 3 (2-bromo-1-etoxi) propeno (5) utilizando AIBN e hidreto de tributilestanho.

A reação do radical (7) com olefinas ativadas, onde E= grupo éster (-COOMe) ou sulfonila (-SO₂Ph), em reação do tipo cascata (tandem)⁵, forma o radical bicíclico intermediário (8), que se adiciona a uma segunda molécula de olefina formando o radical (9), propenso a reagir com o radical (6) já presente no meio reacional formando o produto (10) com bom rendimento (Figura 2).

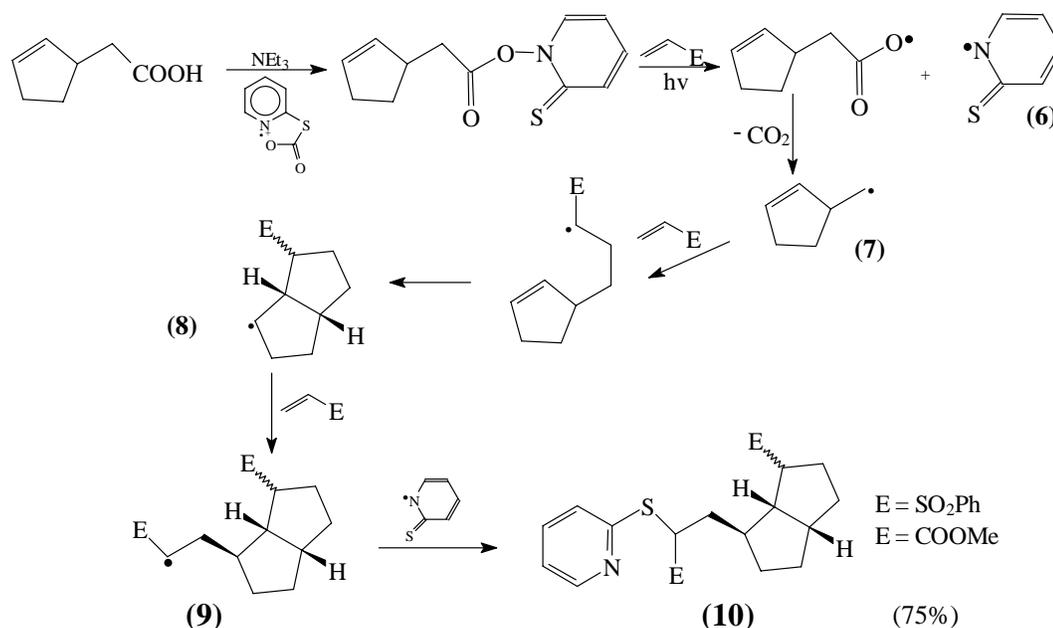


Figura 2. Exemplo de reação cascata (tandem).

A competição entre grupos aldeídicos e olefínicos^{6,7,8} (Figura 3), com relação ao ataque de radicais alquila, é possível de ocorrer onde se destaca a irreversibilidade da reação de adição radicalar à carbonila, levando a uma maior proporção do produto oriundo dessa reação (11, *via B*) com relação ao produto da reação radicalar com a olefina (12, *via A*).

⁵BARTON, D.H.R. *et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 285, **1988**.

⁶TSANG, R. *et al. J. Am. Chem Soc.*, 108, 2116, **1986**.

⁷TSANG, R. *et al. J. Am. Chem Soc.*, 108, 8102, **1986**.

⁸TSANG, R. *et al. J. Am. Chem Soc.*, 109, 3484, **1987**.

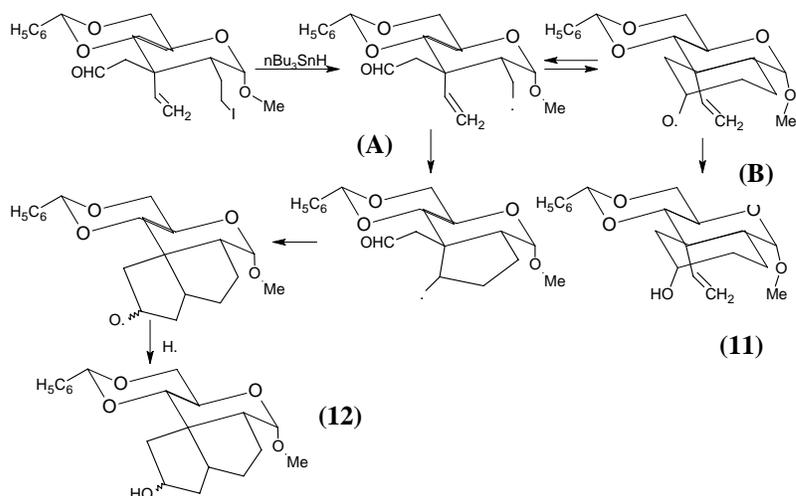


Figura 3. Ataque de radical alquila a grupos aldeídico e olefínico.

Radicais α -alcoxi, α -alquiltio e α -amino podem ser empregados como intermediários de ciclização, onde se comprova a interferência de heteroátomos (O, S e N) na posição α -radicalar. A diferença está no modo de geração dos radicais onde se utiliza fotólise para a ligação α -aminocarbonil-silício⁹ em (13), diferentemente de (14), que necessita de um iniciador radicalar¹⁰ (Figura 4).

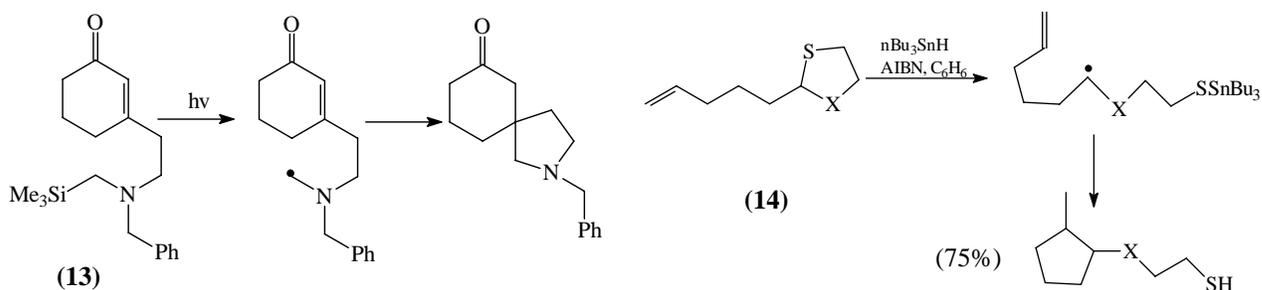


Figura 4. Diferenciação na geração de radicais. Uso de fotólise e uso de iniciador radicalar.

1.2.3 CICLIZAÇÕES ANIÔNICAS

Um dos mais importantes métodos de formação de ligação simples C-C envolve a geração de carbânions que podem ser derivados de compostos organometálicos ou de compostos que apresentem grupo metila ou metileno ativados,¹¹ pela presença de grupos eletrorretiradores. Esta ativação é provocada por grupos insaturados ligados a

⁹ YADAV, V. K. *et al. Tetrahedron Lett.* 29, 897, **1988**.

¹⁰ Xu, W. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 111, 406, **1989**.

¹¹ CARRUTHERS, W. *Some modern methods of organic synthesis*, Cambridge. University Press, 3, **1986**.

carbonos metílicos e metilênicos que tornam seus hidrogênios ácidos, capazes de serem removidos por bases apropriadas. Nem todos os grupos são igualmente efetivos na ativação de hidrogênios em $-\text{CH}_2$ e $-\text{CH}_3$. O grupo nitro é um dos mais importantes seguido por outros grupos eletrorretiradores na seguinte ordem: $\text{NO}_2 > \text{COR} > \text{SO}_2\text{R} > \text{CN} > \text{C}_6\text{H}_5$.

1.2.3.1 CICLIZAÇÃO ANIÔNICA EM OLEFINAS ATIVADAS PARA REAÇÕES NUCLEOFÍLICAS

Vários exemplos relativos a adições nucleofílicas a carbonos sp^2 e sp podem ser encontrados. A reação de adição de Michael¹¹ é utilizada freqüentemente. A figura 5 representa o curso de reações de ciclização iniciadas *via* Michael, onde a primeira etapa consiste em uma adição nucleofílica a uma olefina deficiente em elétrons (compostos carbonílicos α,β -insaturados, geralmente) e, em seguida, o enolato resultante sofre ciclização. O sucesso desta reação depende de dois fatores: a estabilidade do intermediário gerado e a velocidade da etapa de ciclização (Figura 5).

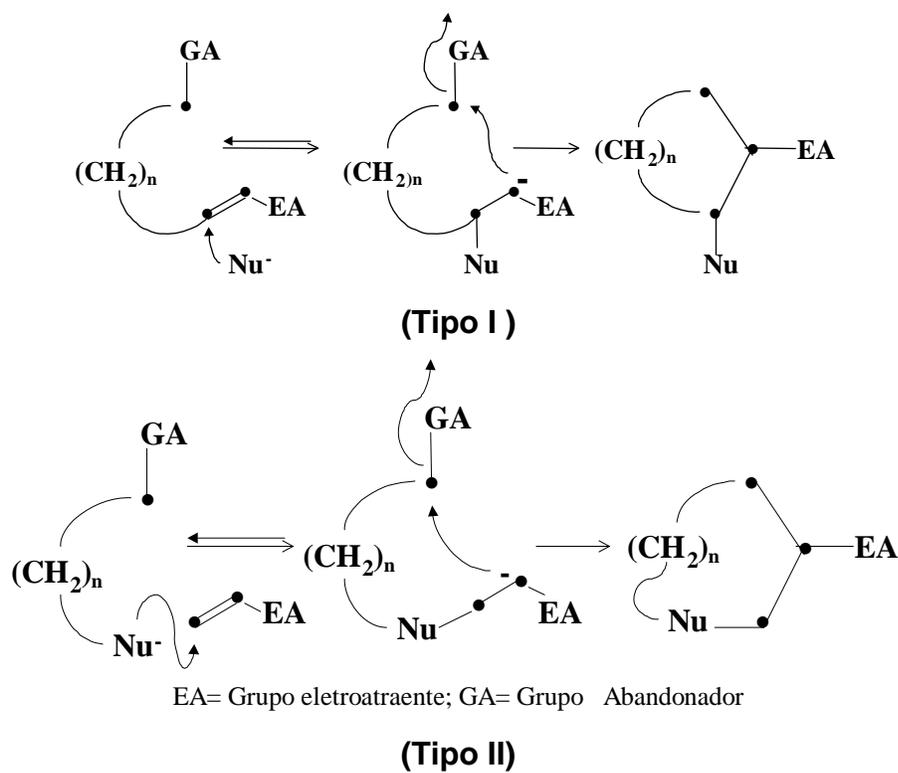


Figura 5. Representação de reações de ciclização iniciadas por adição de Michael (Tipo I e II).

1.2.3.2 CICLIZAÇÃO ANIÔNICA EM OLEFINAS NÃO ATIVADAS PARA REAÇÕES NUCLEOFÍLICAS

Olefinas terminais não ativadas também podem sofrer reações de ciclização *via* reação química¹² como no caso do 6-iodo-1-hexeno (**15**) (Figura 6), que é tratado com *t*-BuLi em éter/pentano, na presença ou na ausência de base TMEDA. A reação procede com substituição do halogênio formando o organometálico (**16**), que pode ser capturado por eletrófilos presentes no meio reacional (MeOH, por exemplo). No entanto, na ausência de eletrófilos e com o aumento da temperatura de -78°C para temperatura ambiente, o produto obtido é o de ciclização (**17**) (Figura 6).

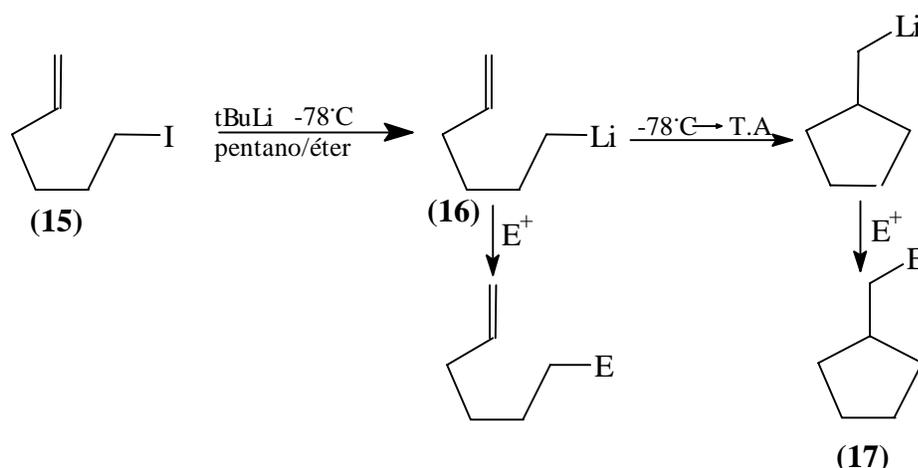


Figura 6. Ciclização intramolecular do 6-iodo-1-hexeno.

1.2.4 CICLIZAÇÃO QUÍMICA CATALISADA POR METAL

A vasta utilização de metais de transição como catalisadores e a seletividade alcançada principalmente em processos industriais, levou à consolidação do método em síntese orgânica.

Até o presente momento, a *via* de ciclização eletroquímica foi pouco explorada, ao contrário da *via* química catalisada por metal, por exemplo a reação de Heck¹³ (Figura 7), reação química catalisada por metal, que leva à formação de ligação C-C e eventual ciclização. Anéis de 5 e 6 membros, principalmente, são obtidos. A *via* reacional depende da base utilizada, da força catalítica do metal (geralmente o paládio)

¹² BAILEY, W. F. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 108, 1441, 1986.

¹³ HECK, R. F. *Org. React.*, 27, 345, 1982.

e das condições reacionais que, eventualmente, podem ser manipuladas. A figura 7 evidencia uma ciclização do tipo 5-*exo-trig* (A) e 6-*endo-trig* (B).

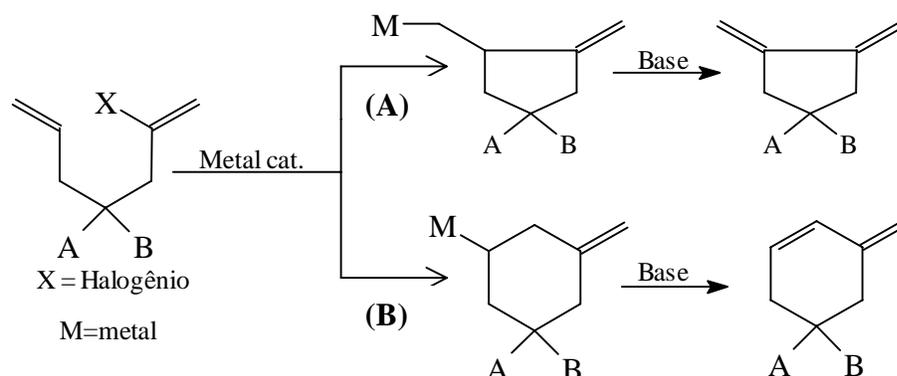


Figura 7. Exemplo de reação de Heck catalisada por paládio.

Várias bases fracas podem ser usadas para eliminação de Pd-H, na última etapa da reação de Heck, como, por exemplo, aminas terciárias, carbonatos, bicarbonatos etc. A reação de Heck é caracteristicamente superior a outras ciclizações catalisadas por metal. Complexos de Co e Ni (Figura 8) também podem ser empregados como catalisadores, mas com menor eficiência que o paládio. Na figura 8 é apresentado outro exemplo de reação de Heck¹³, onde o metilindol (**19**) é sintetizado através da ciclização da *N*-Alil-2-iodoanilina (**18**). A etapa final consiste em isomerização da dupla ligação.

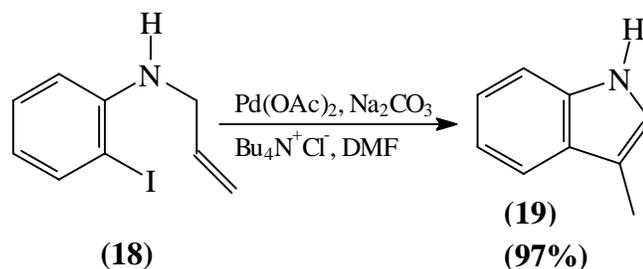


Figura 8. Síntese do metilindol através de reação de Heck.

Ciclização catalisada por complexo de níquel¹⁴ é utilizada no acoplamento entre iodeto de arila e níquel(0), na formação de *o*-bifenilas (Figura 9). Nessa reação, a substituição de 1,0 mol equivalente de *bis*-(1,5-ciclooctadieno) níquel(0) por tetraquis(trifenilfosfina) níquel(0) aumentou o rendimento de 20% para 81% (Figura 9).

¹⁴ FLEISCHER, E. B. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 97, 13, 1975.

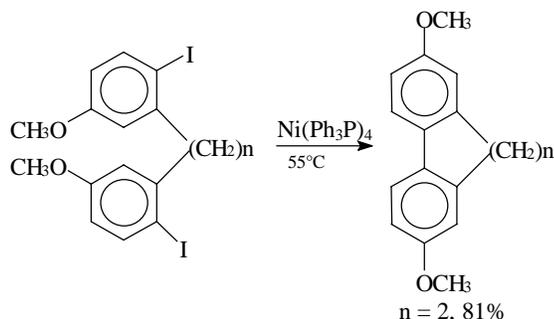


Figura 9. Síntese de *orto*-bifenilas catalisada por complexo de níquel.

Vale ressaltar que a reação clássica para o acoplamento de iodeto de arila com metal para formar bifenilas é a reação de Ullman,^{15,16} descoberta em 1901, envolvendo-se catálise por cobre; entretanto, a mesma requer condições mais drásticas (temperaturas superiores a 200°C) e perde eficiência na construção de anéis maiores que sete.

Carbociclicação de *o*-halofenilcetona com ésteres propiólicos¹⁷ na presença de complexo Ni(dppe)Br₂ e zinco em pó é realizada com obtenção de bons rendimentos (Figura 10), em que se destaca a utilização de zinco em pó como agente redutor de Ni(II) para Ni(0).

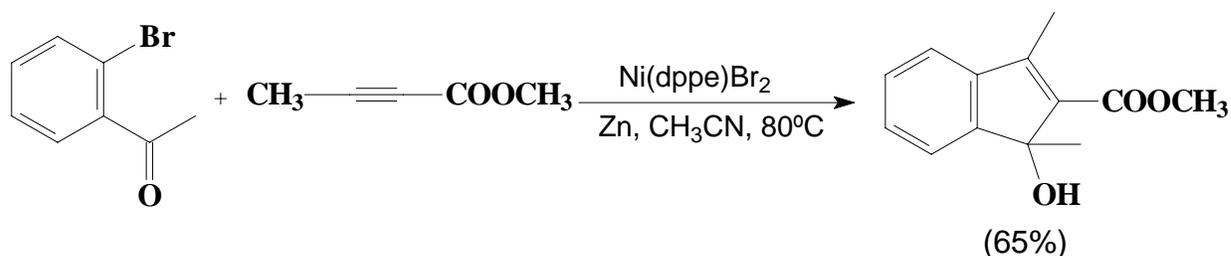


Figura 10. Reação de carbociclicação catalisada por complexo de níquel.

1.3 ELETROSSÍNTESE ORGÂNICA

A história da prática da eletrossíntese data de pelo menos um século, mas, seu sucesso comercial é ainda modesto, se comparado ao de outras técnicas. Depois do

¹⁵ GUTZWILLER, J. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 22, **1971**.

¹⁶ JWANRO, H. *et al.* *Chem. Rev.* 102, 1359, **2002**.

¹⁷ RAYABARAPU, D. K. *et al.* *J. C. S. Chem. Commun.* 942, **2002**.

sucesso da eletrossíntese da adiponitrila¹⁸ ocorreu o conseqüente aproveitamento da técnica com a fabricação de produtos orgânicos da química fina e de produtos utilizados em farmácia, perfumaria e cosmetologia, em produção algo acanhado do ponto de vista comercial. Acredita-se que a eletroquímica orgânica continuará a se desenvolver no plano industrial em razão de vários fatores favoráveis¹⁹, dentre eles:

1. O custo do elétron como reagente redox é atualmente o mais atrativo, comparado ao dos metais redutores e dos agentes oxidantes.
2. As pressões ambientais sobre as indústrias químicas são favoráveis à eletrossíntese, considerando-se que em uma célula eletroquímica, a transformação química se efetua sem reagente tóxico e com um nível de riscos inferior à maior parte dos processos químicos.
3. O estudo fundamental da eletroquímica adquiriu um caráter mais realista nos últimos tempos. Os eletroquímicos concederam mais atenção aos problemas práticos existentes em síntese orgânica, propondo soluções práticas. Concretamente, insistiu-se sobre aspectos como rendimento e seletividade, principalmente regioseletividade.

De um modo geral, a fabricação industrial de um produto químico deve satisfazer a um conjunto de condições técnicas e econômicas. Em comparação com os métodos clássicos, há necessidades estritas no caso do emprego industrial de uma metodologia de eletrossíntese orgânica. O recurso à eletrossíntese orgânica em escala industrial é justificado pelas vantagens anteriormente discutidas.

O contexto tecnológico e econômico atual é favorável ao uso da eletroquímica na fabricação de produtos de utilização eletrônica, farmacêutica, veterinária e agroquímica.

Pode-se afirmar que a eletrossíntese consolidou-se como uma técnica promissora na área da síntese orgânica nos últimos 20 anos. A figura 11 mostra como se processou tal avanço²⁰, com destaque à união de conhecimentos das áreas de química orgânica e eletroquímica, principalmente no que diz respeito ao acúmulo de conhecimentos da interface eletródica, que levaram à possibilidade do controle das reações de transferência eletrônica e assim a sua utilização de forma seletiva.

¹⁸ DANLY, D. E. *Experience in the scale-up of the Monsanto adiponitrile process*, Cap. 6 *Technique of Electroorganic Synthesis*. Wiley, 283, **1982**.

¹⁹ SAVALL, A. *L'Actualité Chimique*. 10, 3, **1998**.

²⁰ SIMONET, J. *et al. L'Actualité Chimique*. 24, **1998**.

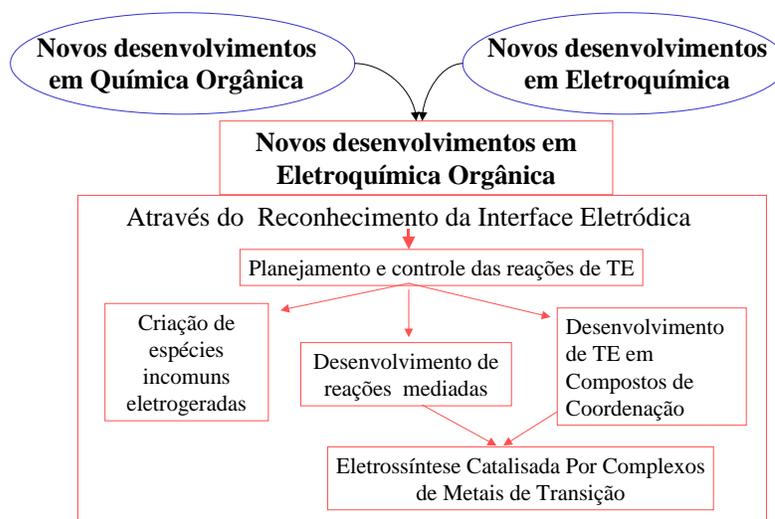


Figura 11. Avanço da eletrossíntese orgânica nos últimos 20 anos.

Foram justamente fatores oriundos das pressões econômicas e ambientais que levaram ao desenvolvimento da síntese eletroorgânica nos últimos tempos. Há necessidade do aumento da seletividade das reações e da ausência de formação de sub-produtos poluentes, preferencialmente, pela utilização de condições reacionais simples. Além de o elétron ser de baixo custo, como já citado, o mesmo é livre de massa e sua reatividade é prontamente controlada, através de dispositivos eletroeletrônicos (ajuste do potencial aplicado ao eletrodo de trabalho).

1.3.1 REAÇÕES ELETROSSINTÉTICAS ESCOLHIDAS

O método eletroquímico gera uma série de intermediários reativos (íons-radicais, radicais, carbânions, carbocátions, etc.) (Figura 12), com altas concentrações locais, possibilitando uma variedade de reações. Outro fator interessante do ponto de vista sintético é a reversão da polaridade do substrato, que ocorre, no processo eletroquímico. Entre as várias reações possíveis, *via* eletroquímica, dar-se-á ênfase especial àquelas mais relacionadas ao presente trabalho.

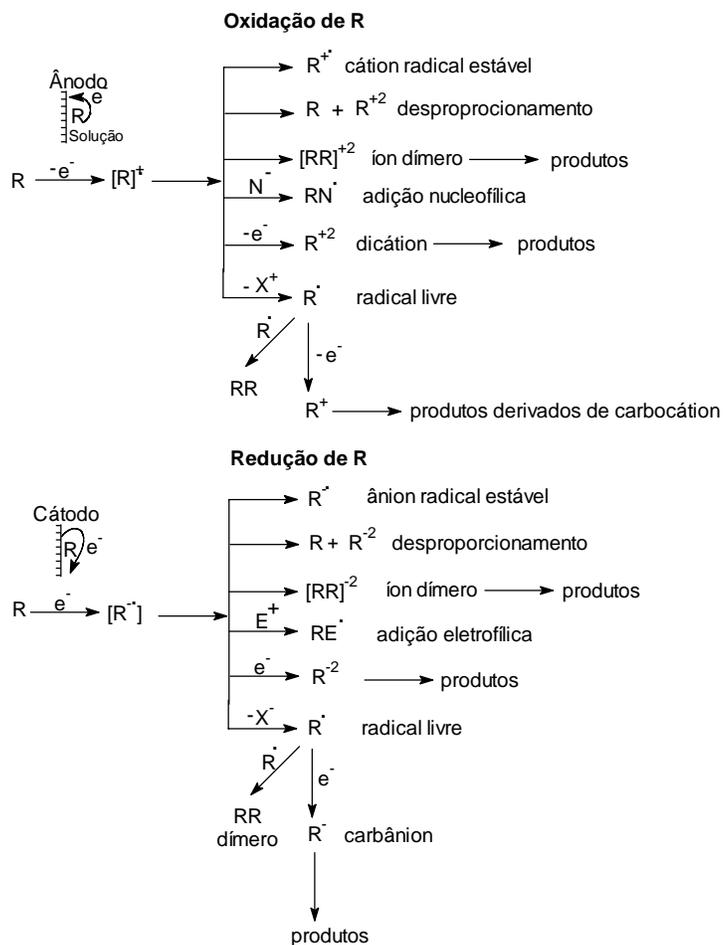


Figura 12. Intermediários reativos formados durante o processo eletroquímico.

1.3.1.1 ELETROCICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR

Vários métodos eletroquímicos são empregados, na tentativa de formação de ligação C-C a partir de intermediários reativos, pelo método direto ou indireto, a depender do meio reacional ou do próprio substrato.

Os primeiros exemplos de eletrociclicização intramolecular são, na realidade, uma extensão da reação de hidrodimerização da acrilonitrila descrita por Baizer, onde a primeira transferência eletrônica conduz a um ânion radical que, em condições fortemente básicas, forma um produto de adição de Michael com a segunda dupla ligação. Por último, a redução posterior do radical e sua protonação levam ao produto final de ciclicização (Figura 13).²¹ A metodologia é útil na formação de anéis de 3, 5 e 6 membros, mas não favorável à formação de anéis de 7 e 8 membros. Ciclicizações com baixa velocidade de reação

podem ser oriundas da formação de anéis geometricamente desfavorecidos (7 e 8 membros) ou em situações onde o carbono β do substrato é estericamente impedido.

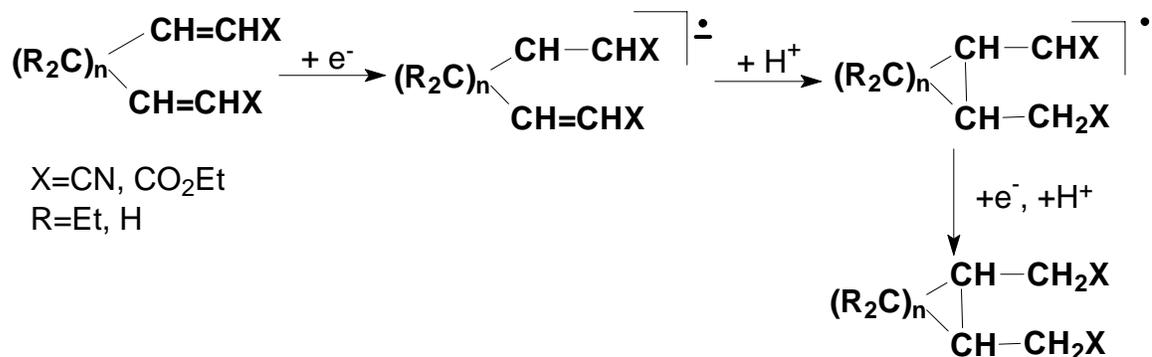


Figura 13. Reação de eletroidroclicização.

A ciclização eletroreduziva (CER, Figura 14) é uma das reações eletroquímicas mais conhecidas e constitui-se em uma das variações das reações de eletroidroclicização (EHC). Ela caracteriza-se pela formação de uma ligação sigma entre dois carbonos formalmente eletrofílicos, geralmente o carbono beta de um alqueno eletrodeficiente e o carbono carbonílico de uma sub-unidade remotamente localizada. Essa transformação requer a redução de um eletróforo ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{Cl}$). O ânion radical resultante ou o carbânion (obtido por protonação e adição de um segundo elétron) tem caráter nucleofílico, e facilita a ciclização. A transformação envolve 5 etapas: 2 TE, 2 protonações e uma etapa de ciclização, podendo a princípio ocorrer em qualquer ordem, sendo uma delas determinante da velocidade da reação.²²

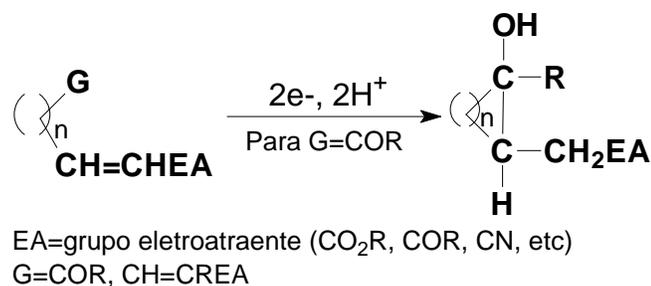


Figura 14. Processo geral CER.

²¹ LITTLE, R. D. *et al. Topics in Current Chemistry*. 185, 2, 1997.

²² LITTLE, R. D. *Chem. Rev.* 96, 93, 1996.

Ânions arila²³ são eletroquimicamente produzidos pela redução direta de haletos de arila na superfície do eletrodo, enquanto radicais arila são obtidos pela eletrorredução utilizando-se mediadores de transferência eletrônica a partir de haletos de arila.

O *o*-3-(but-3-en-1-il)bromobenzeno (**20**) foi reduzido em DMF/TBAP, com obtenção do produto de ciclização metilindano (**21**) e o de desalogenação (**22**), na proporção de 2:1 ao se empregar mercúrio em igual proporção (potencial aplicado $-2,6V$), em platina (potencial aplicado $-2,8V$) (Figura 15).

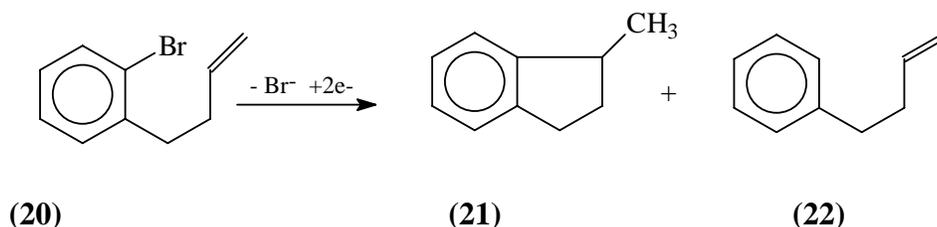


Figura 15. Ciclização catódica do *o*-3-(butenil)bromobenzeno.

Poucos são os exemplos de ciclizações do tipo cascata (tandem) catódicas,²² comparados aos vários exemplos na síntese orgânica. Um desses exemplos corresponde à redução catódica da dienona não conjugada (**23**) que forma o álcool bicíclico (**24**) e o aduto (**25**), quando submetidos a eletrólises em potencial controlado ou em corrente controlada, respectivamente. A estereosseletividade da reação não é expressiva (Figura 16).

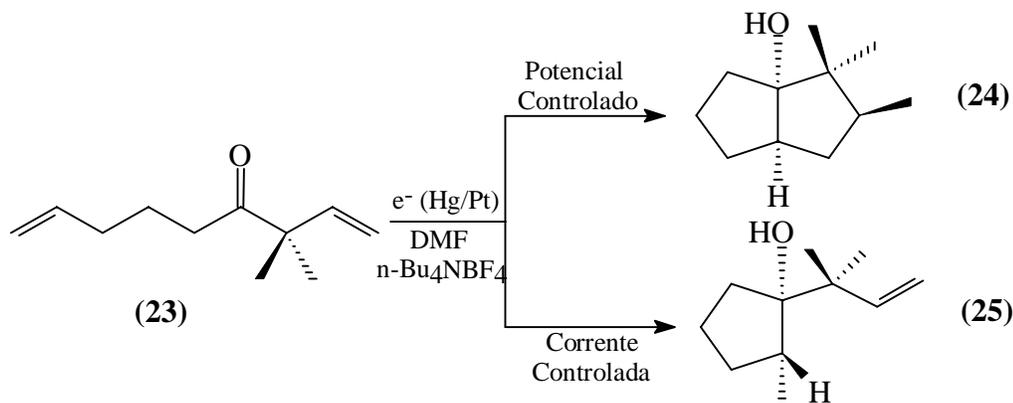


Figura 16. Redução catódica da dienona não conjugada.

Álcoois terciários cíclicos de 5 e 6 membros²⁴ foram obtidos pela redução direta de grupo carbonila de cetonas olefínicas não conjugadas (**26a-h**), com excelentes

²³ KOPPANG, M. D. *et al.* *J. A.m. Chem. Soc.* 108, 1441, 1986.

rendimentos de produtos regio e estereosseletivos (Figura 17, Tabela 1). A reação eletroquímica procedeu-se em célula não dividida, a corrente constante de 200 mA, em eletrodo de disco de carbono.

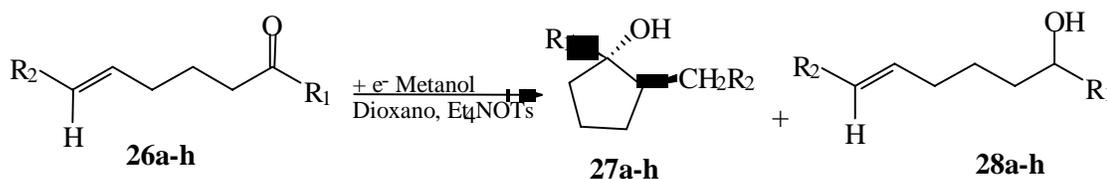


Figura 17. Redução direta do grupo carbonila de cetonas olefinicas não conjugadas.

Tabela 1. Razão entre produtos da ciclização intramolecular do composto 26a-h.

	R ₁	R ₂	Rendimento 27 (%) ^a	Rendimento 28 (%) ^a
26a	CH ₃	H	98	0
26b	C ₂ H ₅	H	88	0
26c	i-C ₃ H ₇	H	89	0
26d	n-C ₄ H ₉	H	92	0
26e	n-C ₆ H ₁₁	H	90	0
26f ^b	CH ₃	CH ₃	86	0
26g ^b	CH ₃	C ₂ H ₅	78	5
26h ^b	CH ₃	i-C ₃ H ₇	75	10

^aisolado; ^ba configuração da olefina de partida é *trans*.

1.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS TÉCNICAS ELETROQUÍMICAS EMPREGADAS

1.4.1. VOLTAMETRIA CÍCLICA

Antes de iniciar uma eletrossíntese, o eletroquímico pode fazer uso de técnicas preliminares de investigação, onde, dentre outras, destaca-se a voltametria cíclica. A mesma faz parte do grupo de técnicas de transiente (dependentes do tempo), existindo ainda as técnicas estacionárias (independentes do tempo). Nas técnicas de transiente, o eletrodo de trabalho permanece estático e a solução não sofre agitação, sendo portanto, o transporte de massas realizado por difusão, em razão do gradiente de concentração. Nesse caso, a cinética reacional irá depender de três variáveis: o potencial no eletrodo, a corrente e o tempo. Entre as técnicas de transiente, destacam-

²⁴ SHONO, T. *et al.* *J. A.m. Chem. Soc.* 100:2, 545, 1978.

se as voltametrias de varredura linear ou cíclica, nas quais se varia o potencial em função do tempo.

Em ambos os grupos de técnicas, de transiente ou estacionárias, a difusão estará sempre confinada a uma camada adjacente à superfície do eletrodo denominada camada de difusão. Além dessa camada, a região eletródica como um todo apresenta outras camadas.²⁵ Dentre essas, destaca-se a região denominada como dupla camada. As propriedades físicas e químicas da dupla camada, cujos constituintes são usualmente os íons dos eletrólitos de suporte, diferem das do seio da solução. O campo elétrico nesta região pode ser tão forte quanto 10^7 V/cm. Em tais situações, nenhuma molécula orgânica fica indiferente. No entanto, um campo elétrico extraordinariamente grande cai a valores negligenciáveis em distâncias de poucos angstroms da superfície eletródica. Daí, após movimentar-se poucos diâmetros moleculares, a molécula não sente mais os efeitos elétricos associados a sua geração. É ainda difícil planejar e controlar modificações de superfície e reatividades de eletrodos.²⁶

O melhor entendimento da região de dupla camada, do efeito da natureza e da concentração dos íons, pode conduzir a transformações no processo eletródico global, principalmente no tocante a fatores cinéticos, de natureza inclusive estereoquímica dos produtos gerados.

As etapas do processo eletródico consistem em (Figura 18):

- (A)** Ocorrência de difusão das espécies para região próxima ao eletrodo (10 a 15 Å do mesmo);
- (B)** União da substância ao eletrodo por químio- ou fisiossorção;
- (C)** Ativação da espécie eletroativa e do eletrodo, concomitantemente ao rearranjo da atmosfera iônica (10^{-8} s) e re-orientação dos dipolos do solvente (10^{-11} s);
- (D)** Transferência eletrônica (10^{-16} s);
- (E)** Reação da espécie eletrogerada (EEG) na superfície ou sua dessorção da superfície, seguida de reações com componentes do eletrólito na camada próxima ao eletrodo, incluindo a possibilidade de nova transferência eletrônica;
- (F)** Transporte dos produtos estáveis da região eletródica para o seio da solução.

²⁵ FRY, A. J. *et al. Topics in Organic Electrochemistry*, Plenum Press, New York, 257, **1986**.

²⁶ AMATORE, C. *Organic Electrochemistry*, 2 ed., Lund, H.; Baizer, M. M; Eds., Marcel Dekker, New York. cap. 2; p. 11, **1991**.

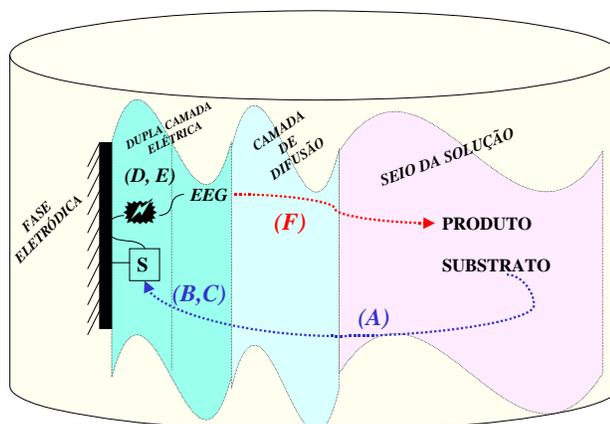


Figura 18. Visão lateral de um sistema eletroquímico.

É possível estabelecer uma analogia entre as espectroscopias química e eletroquímica.²⁷ O “espectro eletroquímico” pode ser obtido através da técnica de varredura cíclica de potencial, onde um ciclo de variação de potencial, numa velocidade pré-estabelecida é aplicado ao eletrodo de trabalho e variado até determinado valor com subsequente inversão e retorno ao valor inicial (Figura 19). A substância eletroativa submetida à variação do potencial, encontrará, em um determinado instante, o potencial onde estará apta a sofrer redução ou oxidação; daí ocorrerá uma variação de corrente (negativa ou positiva para redução ou oxidação respectivamente) que será registrada pelo aparelho. Obtêm-se assim o voltamograma cíclico: variação da corrente com o tempo em função do potencial aplicado. Ao inverter a varredura do potencial poderão ser detectados dois tipos de transferência eletrônica: a reversível (A, Figura 19), onde a substância produzida por oxidação ou redução será estável e permanecerá na camada junto ao eletrodo e sofrerá o processo inverso de transferência de elétron, reoriginando a substância de partida; e a irreversível (B, Figura 19), cuja transferência eletrônica inversa não será detectada, por instabilidade da substância ou porque a mesma pode estar a participar de uma reação química posterior à etapa de transferência eletrônica (fenômeno denominado reação química acoplada a TE, ou EC).

²⁷ BRETT, C. M. A *et al.* *Electroquímica Princípios, Métodos e Aplicações.*, Almedina, Coimbra, 115, 1996.

1.4.1.1 EFEITO DA VELOCIDADE DE VARREDURA APLICADA

A velocidade de varredura aplicada também é outro fator de grande importância. Para melhor entendê-lo, considere-se que se aplique uma varredura de potencial de 1Vs^{-1} , e que ocorra uma transferência monoelétrica, com a formação de um radical por parte do substrato que foi reduzido. A essa velocidade aplicada, o radical será estável o suficiente para sofrer oxidação e regenerar o composto de partida, obtendo-se assim a feição típica do voltamograma (A), na figura 19. A outra possibilidade é que ao se aplicar uma velocidade mais lenta ($0,1\text{V s}^{-1}$, por exemplo), o radical formado não seja estável o suficiente para permanecer na superfície do eletrodo e ter como destino difundir-se para o seio da solução e sofrer diversos outros tipos de reações, como dimerização ou mesmo transferência eletrônica homogênea, antes mesmo de atingir o seu potencial de oxidação; daí será observada feição característica de onda irreversível (B).

1.4.1.2 TESTE DE REVERSIBILIDADE

A natureza do processo eletródico com relação à reversibilidade²⁸ pode ser conhecida, através da aplicação de testes diagnósticos específicos, onde os parâmetros mais importantes são o potencial de pico catódico (E_{pc}) e anódico (E_{pa}), as correntes de pico catódico (I_{pc}) e anódico (I_{pa}) e os potenciais de pico a meia altura ($E_{p/2}$) (Figura 19). A reversibilidade depende do tempo concedido para a reação no eletrodo alcançar o equilíbrio. Nestas condições, o sistema é governado pela equação de Nernst, onde a cinética de reação eletródica é mais rápida do que a cinética do transporte de massas. Para reações irreversíveis, a reação no eletrodo não pode ser invertida, devido a uma barreira cinética elevada que o sistema transpor através da aplicação de um potencial extra (energia extra), ou seja, de um sobrepotencial. Há, ainda, reações *quasi*-reversíveis cujos sobrepotenciais são relativamente pequenos. Reações eletroquimicamente irreversíveis são aquelas cujas medidas se distanciam das predições descritas pela equação de Nernst; por outro lado, as reações quimicamente irreversíveis são aquelas onde há quebra de ligação ou o produto eletrogerado tem curto tempo de vida.

²⁸ BARD, A. J. *Electrochemical Methods - Fundamentals and Applications*, John Wiley, New York, 1980

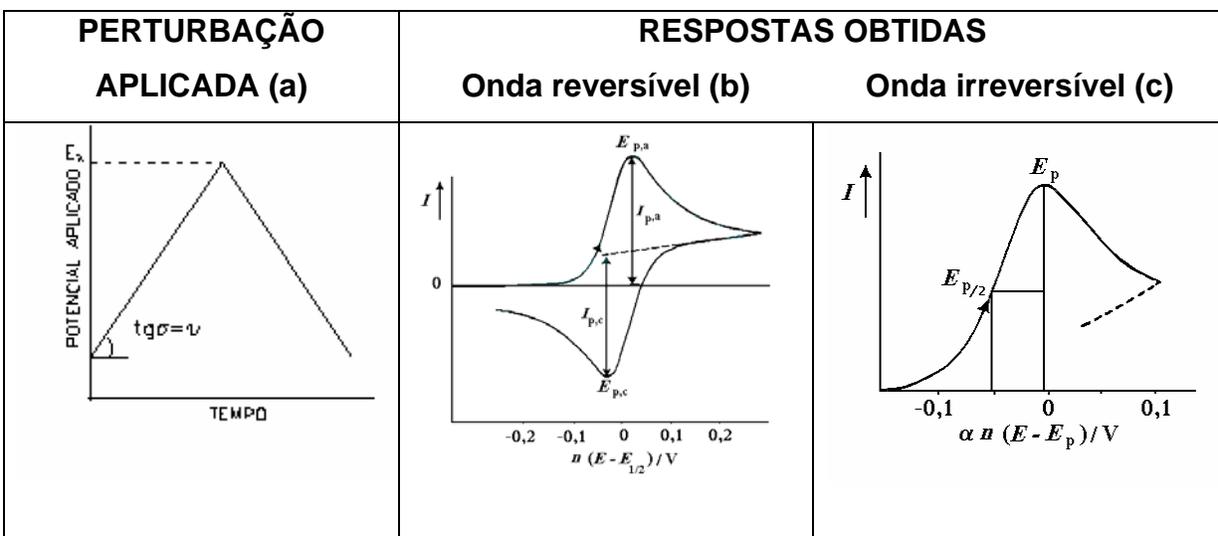


Figura 19. Perturbação aplicada e resultados obtidos em experimentos ciclo voltamétricos.

Com base em um voltamograma cíclico é possível estabelecer os potenciais nos quais ocorrem as TE bem como outros parâmetros que auxiliarão no estudo mecanístico de reações eletroquímicas em reações eletrossintéticas posteriores. Através da análise da dependência dos potenciais e correntes de pico com a velocidade de varredura (v), com a concentração da espécie eletroativa ou ainda com a adição controlada de reagentes específicos, é possível caracterizar o fenômeno que governa a corrente de pico, a natureza do processo eletródico (se reversível ou não), com a ocorrência ou não de reações químicas acopladas.

1.4.2 ELETRÓLISE

Esta técnica eletroquímica é útil tanto em eletrossíntese como em investigação do curso reacional eletródico, através da análise dos produtos obtidos. A eletrólise é uma técnica exaustiva, cuja classificação depende do parâmetro controlado que pode ser a corrente ou o potencial:

- Corrente controlada: a corrente é ajustada ou mantida constante durante o processo;
- Potencial constante: aplica-se um potencial fixo ou um gradiente de potencial.

O processo eletródico só pode ocorrer em um meio que conduza a corrente elétrica e para tanto, a natureza do solvente é de suma importância para o curso da reação eletródica. Fatores como atividade protônica, potencial, constante dielétrica,

habilidade para dissolver eletrólitos e substratos, formação de par iônico, pressão de vapor, viscosidade e toxicidade do solvente, entre outros devem ser levados em consideração.

A quantidade de carga elétrica utilizada, de acordo com a lei de Faraday, é diretamente proporcional às transformações químicas desencadeadas no eletrodo. Se a carga líquida (descontada a carga residual) for usada exclusivamente na modificação do substrato desejado, a eficiência do processo, expressa em termos de eficiência de corrente (produto obtido com relação à carga consumida) será de 100%. As eletrólises podem ser realizadas em cela dividida ou não dividida, direta ou indiretamente, nesse caso com o auxílio de mediadores. Nas eletrólises diretas, a seletividade e reatividade são controladas, principalmente, pela diferença entre os potenciais redox dos diferentes grupos funcionais presentes no substrato. Já em eletrossíntese indireta, são importantes tanto a diferença do potencial padrão entre o mediador e o substrato, quanto as subseqüentes velocidades de reações químicas homogêneas.

1.4.2.1 ELETRÓLISE: DIRETA E INDIRETA

Há dois tipos de reações eletroquímicas: as que ocorrem diretamente na superfície do eletrodo (eletrólise direta) e as que ocorrem através da ação intermediária de alguma substância eletroativa (Figura 20) que faz o papel de um catalisador (eletrólise indireta). O uso de catalisadores pode amenizar um dos problemas inerentes à eletroquímica, qual seja, a ocorrência de pelo menos uma etapa heterogênea cuja velocidade pode ser elevada e uma transferência eletrônica (TE) simples é observada; ou um processo lento a demandar altos potenciais para obter densidades de correntes razoáveis. Em tais casos, um catalisador redox (mediador) pode acelerar consideravelmente a reação e baixar o potencial das mesmas.²⁹ O catalisador pode estar disperso homoganeamente na fase reacional (catalisador homogêneo) ou imobilizado na superfície do eletrodo, não difundindo para solução (eletrodo modificado). Ambos apresentam suas vantagens e desvantagens.

A catálise homogênea pode ser de dois tipos:

Extra-célula: utiliza-se um compartimento para a reação química e outro para a reação eletroquímica. Não é preciso encontrar condições reacionais idênticas para ambas as reações, podendo-se utilizar meios distintos.

Intra-célula: um só meio reacional é utilizado. Tem como principal vantagem o fato de que o mediador é constantemente regenerado e, assim, o agente redox pode ser utilizado em quantidades catalíticas.

Entre os catalisadores, incluem-se os metais, os não-metals e os sistemas orgânicos redox. O processo extra-célula é utilizado, quando as condições são agressivas ao substrato, sendo necessário o uso de compartimento separado.³⁰

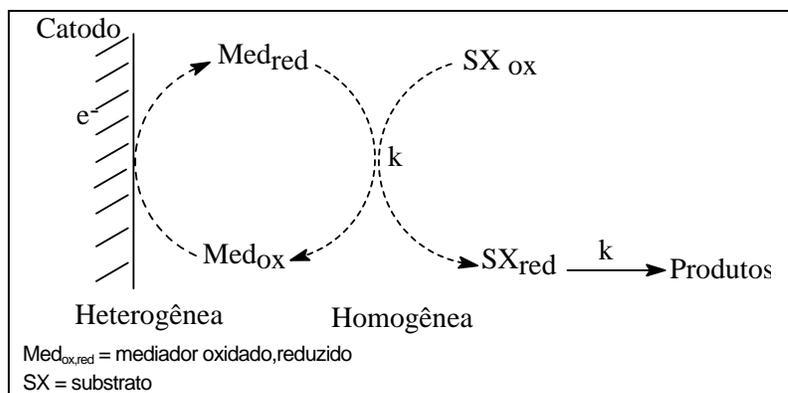


Figura 20. Princípio da eletrólise indireta (redução).

De uma maneira geral, o método indireto oferece várias vantagens sobre o direto, pois não exige quantidades estequiométricas de reagentes caros ou perigosos, evita corrosão do eletrodo e as reações se desenvolvem em potenciais menores que o necessário para a correspondente conversão direta. Portanto, é um método simples, econômico e de relativa seletividade.

No âmbito da eletrossíntese orgânica indireta, destaca-se a catálise homogênea, devido a suas vantagens quanto a seletividade e eficiência, destacados na tabela 2.

Tabela 2. Comparação entre catálise homogênea e heterogênea

	Catálise Homogênea	Catálise Heterogênea
Atividade	Maior contato implica em maior atividade	Apenas superficial
Seletividade	Boa	Não há controle
Temperatura	< 200°C	> 200°C
Facilidade de separação	Difícil	Fácil
Facilidade do estudo mecanístico reacional	Fácil (através das técnicas eletroanalíticas)	Difícil

²⁹ STECKHAN, E. *Topics in Current Chem.*, Electrochemistry I, New York, 1, **1987**.

³⁰ DURANDETTI, M. *et al. J. Org. Chem.* 61, 1748, **1996**.

Mais especificamente, complexos de metais de transição de baixa valência (dificilmente obtidos por métodos convencionais), como Ni, Pd ou Co, são utilizados como catalisadores, podendo reagir com vários grupos funcionais e conformação de várias ligações C-C formadas.³¹

Através da ativação catalítica redutiva de haleto de alquila pela vitamina B₁₂ (complexo de cobalto), a redução de haletos orgânicos torna-se viável. Em outras situações, haveria necessidade de altos sobrepotenciais de redução (Figura 21).

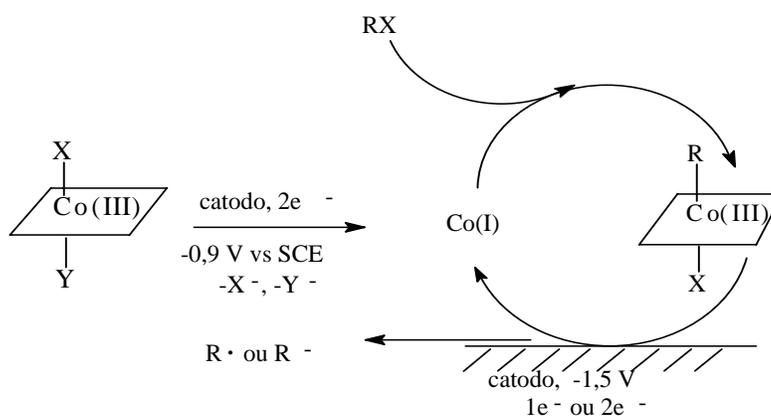


Figura 21. Redução catalítica de haletos orgânicos em presença da vitamina B₁₂.

1.5 COMPORTAMENTO ELETROQUÍMICO DE GRUPOS FUNCIONAIS ESCOLHIDOS

É importante o conhecimento prévio do comportamento eletroquímico dos principais grupos funcionais envolvidos no trabalho em questão (haletos aromáticos e olefinas deficientes em elétrons) e ainda o dos complexos metálicos envolvidos na catálise redox, para que seja possível planejar os experimentos eletroquímicos e também entender os possíveis fenômenos que venham a ocorrer.

1.5.1 HALETOS AROMÁTICOS

Os compostos orgânicos halogenados (RX) despertam grande interesse, principalmente em relação à quebra eletroquímica das ligações R-X, além da possibilidade de transformações eficientes em eletrossíntese. A redução catódica de

³¹ NÉDÉLEC, J-Y. *et al. Topics in Current Chem.*, 185, 141, 1997.

- A obtenção de dados cinéticos precisos é difícil, devido à extrema reatividade de radicais e ânions-radicais gerados³⁴. Há necessidade do conhecimento dos potenciais-padrão da reação de quebra, o que não é possível obter experimentalmente. Registros literários evidenciam que a redução direta de radicais alquila é controlada por um sobrepotencial significativo. Usam-se, para essa determinação, ciclos termodinâmicos e métodos eletroquímicos avançados^{35,36}.

O mecanismo de redução depende da natureza do halogênio e da estrutura do grupo arila ligado. Em termos do halogênio, a ordem de facilidade de redução é R-I>R-Br>R-Cl. Fluoretos dificilmente são reduzidos nessas condições.

Há forte influência do ES, tanto em relação aos cátions quanto aos ânions.

Como visto, a TE em haletos orgânicos é acompanhada da quebra de uma ligação. Quando um radical ou um fragmento aniônico é formado a partir de uma molécula neutra, aparece uma importante questão: a TE e a quebra da ligação são sincronizadas ou ocorrem em etapas sucessivas? A compreensão das leis que governam tais reações é importante para o estabelecimento de estratégias para trabalhar uma química radicalar ou iônica, haja vista a diversidade dos produtos formados em ambos os casos.

A redução eletroquímica de haletos pode seguir três mecanismos principais: um **mecanismo sincronizado** (A, Figura 23), em que a transferência eletrônica e a quebra da ligação acontecem simultaneamente, um **mecanismo em etapas** (B, Figura 23), em que a formação de um estado de transição ocorre em uma das etapas do mecanismo ou, conforme já mencionado, um **mecanismo de transferência eletrônica dissociativa** (C, Figura 23). O caminho irá depender basicamente das vantagens energéticas oferecidas por um mecanismo em detrimento dos outros. Esta vantagem dependerá da estabilidade dos estados aniônicos transitórios, que está relacionada, por sua vez, à estrutura dos reagentes e aos efeitos de solvatação.³⁷

³⁴ ANDERSEN, M. L. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 118, 4871, **1996**.

³⁵ DONKERS, R. L. *et al. J. Phys. Chem.* 102 (21): 4061, **1998**.

³⁶ FRY, A. J. *J. Org. Chem.* 41, 54, **1976**.

³⁷ WAWZONEK, S. *et al. J. Electrochem. Soc.* 111, 74, **1964**.

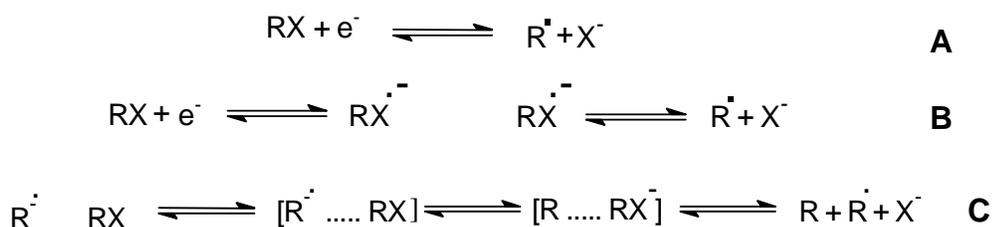


Figura 23. Possibilidades mecanísticas na redução de compostos polialogenados. A: sincronizado; B: em etapas; C: TED

Como anteriormente mencionado, uma das características do processo da quebra eletroquímica direta de C-X é a irreversibilidade intrínseca do processo. Em outras palavras, o potencial necessário para reduzir C-X heterogeneamente na superfície do eletrodo é, geralmente, muito mais negativo que o potencial termodinamicamente reversível.

O comportamento ciclovolamétrico dos haletos aromáticos³² é bem conhecido na literatura, onde a primeira redução corresponde à redução bieletrônica de ArX, leva ao produto de hidrogenólise ArH. A segunda redução corresponde à redução monoeletrônica reversível de ArH, levando ao ânion-radical ArH^{•-}.

É possível, entretanto, reduzir quimicamente a ligação C-X, com o emprego de mediadores. Uma das primeiras aplicações do método foi a redução do bromobenzeno em presença de criseno³⁸ (Figura 24).

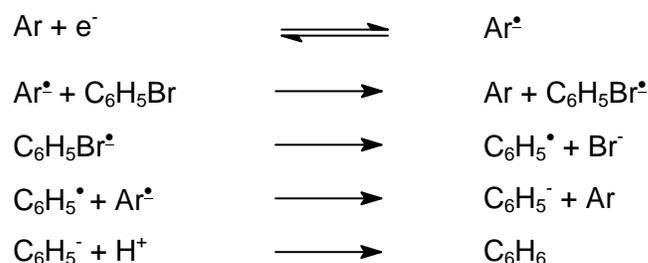


Figura 24. Redução indireta do bromobenzeno, utilizando compostos aromáticos como mediadores.

Entre os mediadores, ânions-radicais eletrogerados e complexos de metais de transição podem ser utilizados, em solução ou em estruturas poliméricas. Há evidente vantagem no processo, por sua realização em potenciais bem menos negativos.

³⁸ LAMBERT, F. L. *et al. J. Electrochem. Soc.* 122, 737, 1975.

A quebra eletroquímica, com formação de radicais alquila e arila é amplamente utilizada em processos de despoluição como, por exemplo, a destruição catódica de derivados policlorados tóxicos.

1.5.2 OLEFINAS DEFICIENTES EM ELÉTRONS

Olefinas ativadas em relação à redução são aquelas que dispõem de orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) e orbital desocupado de menor energia (LUMO) com baixos conteúdos energéticos, sendo portanto relativamente fácil a entrada de um elétron em LUMO (redução), com geração de ânions-radicaís e relativamente difícil a retirada de um elétron de HOMO (oxidação), sendo essa, portanto, a razão de um maior número de estudos em redução.

Redução eletroquímica de olefinas ativadas em meio aquoso, em geral processa-se através de um caminho de dois elétrons e dois prótons para originar produtos de hidrogenação (RH_2) ou *via* um elétron e um próton para fornecer produtos de hidrodimerização ($\frac{1}{2} \text{R}_2\text{H}_2$).³⁹

A figura 25 mostra as possibilidades mecanísticas para a redução de olefinas ativadas contendo grupos eletroatraentes (GEA).

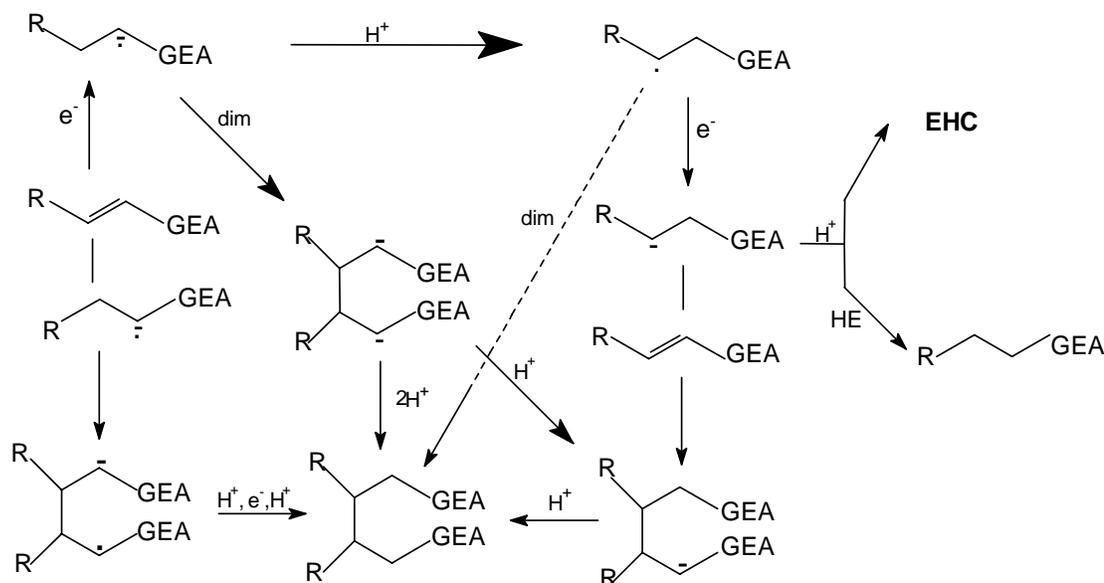


Figura 25. Esquema reacional típico para a redução de olefinas ativadas.

GEA = grupo eletroatraedor. Adaptação.⁴⁰

³⁹ BAIZER, M. M. *Carbonyl Compounds*. In LUND, H.; BAIZER, M. M. eds. *Organic Electrochemistry*, New York, Marcel Dekker, 3 ed. 451, 1991.

⁴⁰ UTLEY, J. *Chem. Soc. Rev.* 26, 157, 1997.

1.6 COMPLEXOS METÁLICOS EM ELETROSSÍNTESE

Há dois tipos de participação dos complexos de metais de transição em reações^{31,41}. O primeiro consiste em reações onde não ocorrem processos redox como por exemplo dimerizações, isomerizações, oligomerizações, etc., em que o complexo age diretamente na cinética e, o outro, referente a seletividade de processos reconhecidamente favoráveis em termos termodinâmicos. A potencialidade eletrossintética desse tipo de reação é real, porém, ocorre que tais reações não podem ser consideradas eletrossínteses convencionais, desde que não constituem processos faradáicos. O segundo tipo de reação é relacionado a processos redox, com participação de complexos de metais de transição em quantidades estequiométricas ou catalíticas. Nesse caso, o catalisador poderá agir como transportador de elétrons segundo dois tipos de mecanismos: mecanismo de esfera interna e de esfera externa.

A rápida difusão simultânea dos dois reagentes forma um aduto de esfera externa, sem qualquer estabelecimento de ligação entre eles, com ocorrência posterior das etapas de Transferência Eletrônica, levando aos produtos, segundo figura 26.

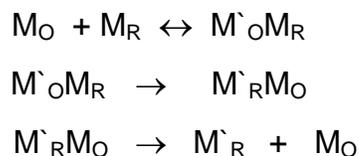


Figura 26: Representação da TE de esfera externa, M_O = Complexo metálico oxidado, M_R = Complexo metálico reduzido.

Geralmente o mecanismo de esfera externa é mais rápido pois, envolve demandas energéticas menores (não há formação nem quebra de ligação), porém, é menos seletivo.

Reações faradáicas e catalisadas também podem seguir o mecanismo de esfera interna. Nesse caso, há formação de vários compostos de coordenação ao longo da reação. A difusão inicial do redutor e do oxidante é seguida de reação de substituição, em que um dos reagentes (usualmente o oxidante), penetra a esfera de coordenação do outro para formar o complexo precursor: é essencial que um dos reagentes não esteja com sua coordenação saturada (Figura 27).

⁴¹ HENDERSON, R. A. *The Mechanisms of Reactions at Transition Metal Sites*. Oxford science publications, 54, 1999.

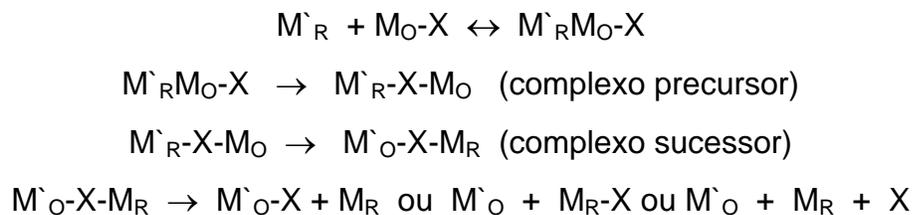


Figura 27: Representação da TE de esfera interna, M_O = Complexo metálico oxidado, M_R = Complexo metálico reduzido.

A reação de formação do precursor tem características de reação de substituição; nela um dos ligantes de um dos reagentes age como um nucleófilo para o outro centro metálico e a TE não ocorre prontamente.

Outro mecanismo deve ser considerado além da TE, se refere a transferência de átomo. Como exemplo, temos a reação entre um complexo de metal de transição e um haleto de alquila, onde o metal abstrai o átomo de halogênio e gera o radical alquila que eventualmente sofrerá outras reações, inclusive com outra molécula do complexo.

É sempre oportuno salientar a necessidade de complexos metálicos com sítios metálicos lábeis e/ou com insaturação coordenativa.

No campo da eletroquímica, complexos de metais de transição são amplamente utilizados em eletrossíntese indireta, quando agem como carreadores de elétrons para o substrato.

Um grande número de catalisadores redox representados por íons de metais de transição e seus complexos são utilizados. Eles são capazes de sofrer reações seletivas com vários substratos,³¹ devido principalmente à capacidade de mudança no número de oxidação do metal central, o que propicia a formação de intermediários estáveis e, conseqüentemente, favorecendo a seletividade em relação ao produto.

Os agentes oxidantes mais comuns regenerados eletroquimicamente são: Cr(VI), Ce(IV), Mn(III), Fe(III), Hg(II), Pd(II), Tl(III), complexos de Ru(IV), RuO₄, etc e os agentes redutores mais estudados são: Fe(II), Ti(II), Sn(IV), Sn(II), V(III), Cr(II), e os complexos de Pd(0), Sn(0), Ni(0), Ni(I), Co(I), Rh(I) e Fe(0). Para os processos de redução, os mais utilizados são os complexos de baixa valência como os de Ni, Pd e Co, principalmente na redução de haletos. Os complexos de Ni incluem dois grupos, o primeiro envolvendo os complexos de Ni(II) cuja redução ocorre em $-1,2V$ vs ESC (eletrodo saturado de calomelano), levando às espécies correspondentes de Ni(0) que são muito reativas. No

segundo grupo, a redução ocorre a $-1,6$ V vs ESC levando a intermediários de Ni(I), que por sua vez só são reduzidos em potenciais mais negativos.

A figura 28 exemplifica alguns complexos de níquel e cobalto.

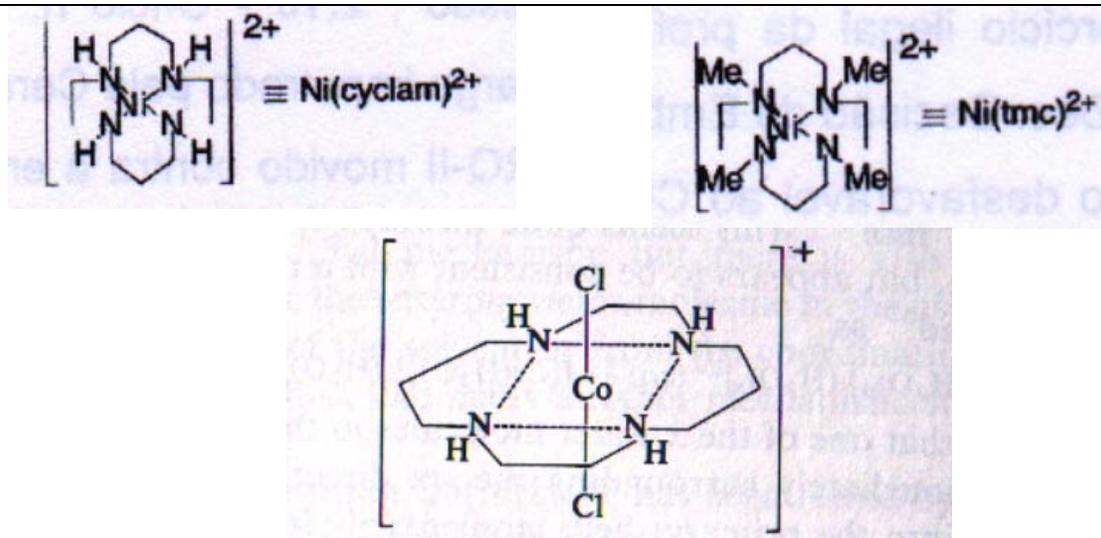


Figura 28. Fórmulas de alguns complexos de níquel e cobalto escolhidos.

1.6.1 COMPLEXOS DE NÍQUEL BIPYRIDINA

Complexos de níquel(II) bipyridina, como $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ ou $[\text{NiBipi}_3]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ (Figura 29), servem como catalisadores em numerosas sínteses. Os mesmos são fontes de Ni(0) que pode ser gerado *in situ* pela redução de Ni(II). As técnicas de preparação de complexos de Ni(0) são técnicas sofisticadas¹⁶ e os mesmos apresentam sensibilidade ao ar, evidenciando a importância de sua geração *in situ*. Vários são os exemplos de síntese orgânica com geração de complexos de Ni(0), principalmente na formação de ligação aril-arila, em que há necessidade de utilizar agentes redutores como zinco em pó ou hidreto de lítio. Fort e colaboradores⁴² alcançaram bons rendimentos na obtenção de biarilas, segundo condições descritas na figura 30, em que se valeu de excesso de LiH como agente redutor de Ni(II). Em eletrossíntese, sais de níquel como NiBr_2 e NiCl_2 , juntamente com excesso de piridina ou 2,2'-bipyridina geram *in situ* complexos de Ni(0)-piridina ou Ni(0)-bipyridina, respectivamente, através da redução direta na superfície do cátodo.

⁴² MASSICOT, F. *et al.* *J. Chem. Res. (S)*, 664, 1999.

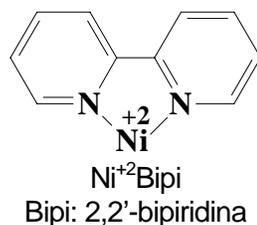


Figura 29. Complexo de níquel bipiridina.

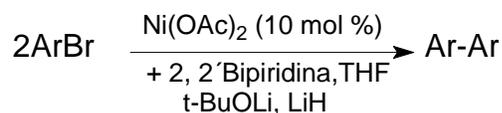


Figura 30. Síntese de biarilas

O efeito catalítico dos complexos de níquel pode ser inicialmente presenciado por estudos ciclovolamétricos. A voltametria cíclica⁴³ de $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ em DMF/TBABF₄ em eletrodo de ouro apresenta onda quase-reversível em $-1,1$ V, esta relativa ao processo de redução Ni(II)/Ni(0). A segunda onda em $E_{pc} = -1,9$ V corresponde à redução monoeletrônica da bipiridina no complexo Ni(Bipi) a Ni(Bipi)[•]. As ondas intermediárias correspondem à redução de outras espécies de complexo de níquel com o próprio solvente DMF e com o sal do ES (TBABF₄). A onda anódica em $E_{pc} = -0,3\text{V}$ corresponde à oxidação de espécies de Ni(0) menos coordenadas (A, Figura 31). De acordo com os autores, sais de níquel associados a 3 equivalentes de bipiridina conservam a estequiometria em DMF, como no caso do complexo $[\text{NiBipi}_3]^{+2} \cdot 2(\text{BF}_4)^-$ (B, Figura 31), que apresenta comportamento semelhante ao complexo $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ (A, Figura 31), exceto pela inexistência das ondas intermediárias correspondente a espécies de Ni(0) com menor coordenação. Em resumo o sistema cíclico voltamétrico do complexo $[\text{NiBipi}_3]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ gerado *in situ* é mais estável que o análogo com apenas um ligante bipiridina, $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$, sendo então o mesmo o mais eficaz para estudos cinéticos, como obtenção de constantes de velocidade de reação e valores de energia de ativação.

⁴³ CANNES, C. *et al.* *J. Electroanal. Chem.* 412, 85, 1996.

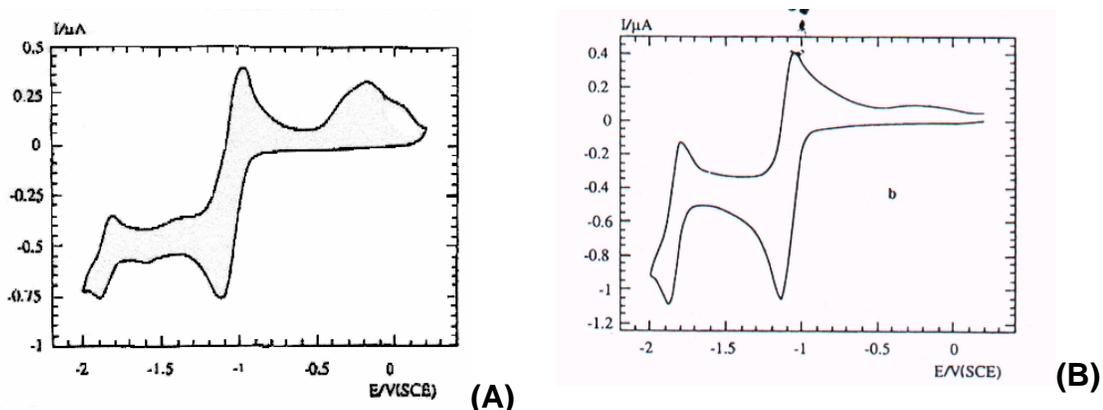


Figura 31. Voltamograma cíclico $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ em DMF/TBABF₄ (A), em eletrodo de ouro, (B): $[\text{NiBipi}_3]^{+2} \cdot 2(\text{BF}_4)^-$ em DMF/TBABF₄ e microeletrodo de ouro, 0,25mm².

O efeito catalítico causado pelo complexo níquel sobre haletos ou outros compostos pode ser verificado pela modificação da curva voltamétrica original⁴³. Como exemplo, a adição de 2-bromo-2-buteno provocou a mudança da feição de reversível para irreversível da onda em $-1,1\text{V}$ (Figura 32), relativa ao processo de redução $\text{Ni}(\text{II})/\text{Ni}(0)$, comprovando a interação da espécie $\text{Ni}(0)$ eletrogerada com o substrato adicionado.

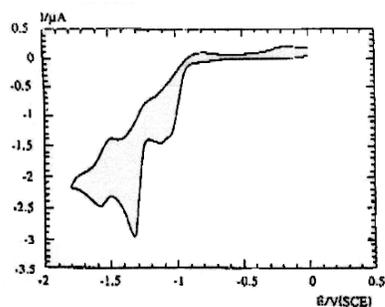
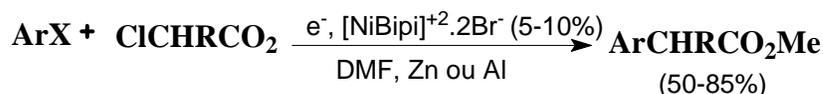


Figura 32. Voltamograma cíclico $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ em DMF/TBABF₄ em eletrodo de ouro com adição sucessiva de 2-bromo-2-buteno.

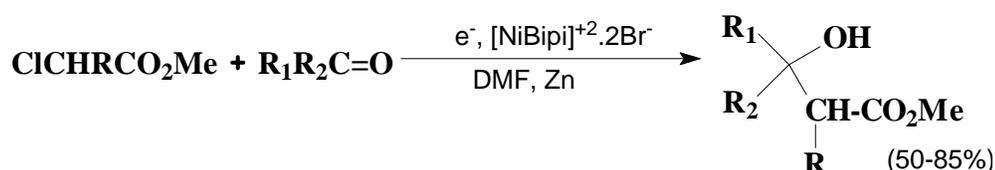
A tabela 3 resume as principais utilizações desse complexo em eletrossíntese orgânica.

Tabela 3. Sínteses catalisadas por complexos de Ni(0)bipiridina.

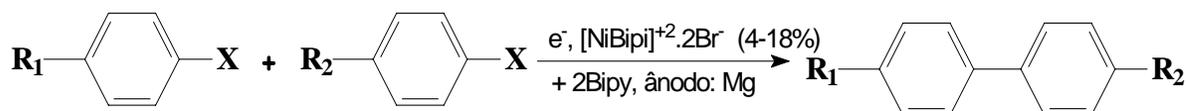
1) Produção de ésteres α,β -insaturados *via* acoplamento de α -cloroésteres com haletos de arila ou vinila.⁴⁴



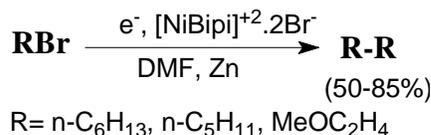
2) Acoplamento de α -cloroésteres e α -cloronitrilas com compostos carbonílicos.⁴⁵



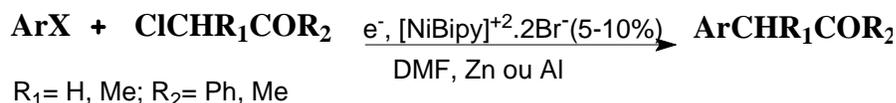
3) Formação de biarilas assimétricos de uma mistura de 2 haletos de arila.⁴⁶



4) Redução de haletos de alquila ou α,ω -dibromoalcanos na formação de dímeros.⁴⁷



5) Formação de cetonas α -arílicas *via* acoplamento de α -clorocetonas com haletos de arila.⁴⁸



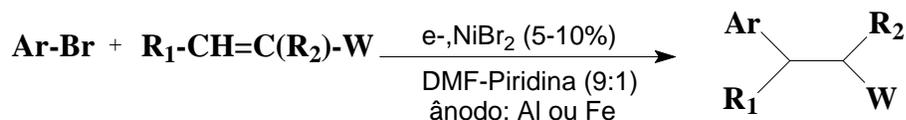
⁴⁴ CONAN, A. *et al. J. C. S. Chem. Commun.* 48, **1990**.

⁴⁵ CONAN, A. *et al. J. Org. Chem.* 56, 2018, **1990**.

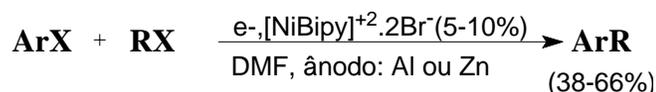
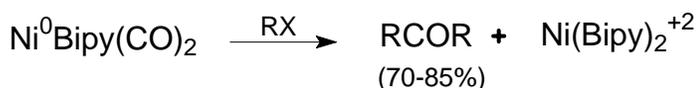
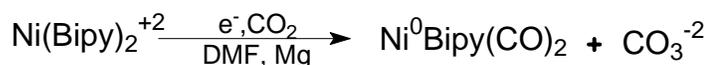
⁴⁶ MEYER, G. *et al. J. Organomet Chem.* 393, 137, **1990**.

⁴⁷ MABROUK, S. *et al. J. Organomet Chem.* 301, 391, **1986**.

⁴⁸ DURANDETTI, M. *et al. Synth Commun.* 24, 145, **1994**.

6) Acoplamento entre haletos de arila e olefinas ativadas.⁴⁹

Ar=C₆H₅, *p*-CNC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *p*-MeCOC₆H₄
 R₁, R₂=H, CO₂Et, Me, -(CH₂)₄-; W=CO₂Et, CN, CO
 (20-63%)

7) Acoplamento cruzado entre haletos de arila e haletos de alquila ativados.⁵⁰8) Preparação de cetonas simétricas a partir de haletos de alquila, benzila e arila⁵¹, em reação com dióxido de carbono.

RX= PhCH₂Cl, C₆H₃Br, CH₃CH=CHCH₂Cl

A síntese de biarilas através do acoplamento de haletos de arila, *via* eletrossíntese (entrada 3, tabela 3) é muito atraente, devido à dificuldade de sua obtenção *via* síntese química (ítem 2.2.4, página 11).

O desenvolvimento da técnica de utilização dos ânodos de sacrifício permitiu o uso de dispositivos eletrolíticos mais simples que os correspondentes utilizados em células divididas. Além dessa vantagem, soma-se o fato de o íon metálico derivado do ânodo ter a propriedade de aumentar a condutividade do meio e influenciar na reatividade dos intermediários.⁵²

Em termos gerais, ânodos de sacrifício são formados por metais que se dissolvem durante a reação de síntese. O método consiste em estabilizar ânions eletrogerados no cátodo através de cátions eletrogerados no ânodo, seguindo o esquema mostrado na figura 33.

⁴⁹ CONDON-GUEUGNOT, S. *J. Org. Chem.* 60:7684, **1995**.

⁵⁰ DURANDETTI, M. *et al. J. Org. Chem.* 61:1748, **1996**.

⁵¹ GARNIER, L. *et al. J. Organomet Chem.* 367:347, **1989**.

⁵² CHAUSSARD, J. *et al. Synthesis.* 369, **1990**.

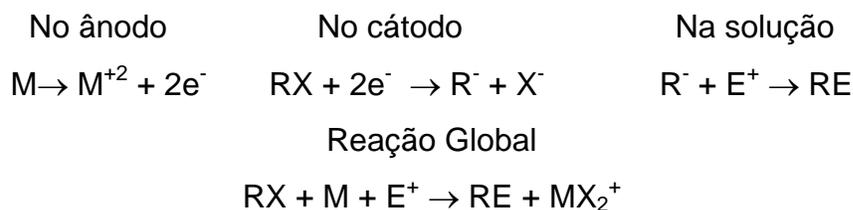


Figura 33. Esquema geral de funcionamento de ânodos de sacrifício.

Os ânodos de sacrifício são constituídos por bastões de magnésio, alumínio ou zinco e os cátodos, aço inoxidável, espuma de níquel, fios de platina ou fibra de carbono; os principais solventes são ACN, DMF, tetraidrofurano e misturas. Normalmente, utiliza-se eletrólito de suporte (sais de amônio quaternário) em concentrações baixas (~0,02M). As reações são recicladas em celas não divididas, corrente controlada (0,5 - 5 A/dm²) e a baixas temperaturas (ambiente ou próximo de zero grau).

O método apresenta várias vantagens em relação a processos convencionais que utilizam compostos organometálicos: i. a reação ocorre em etapa única; ii. as condições experimentais são suaves, usando solventes não inflamáveis e eletrodos compactos; iii. a seletividade de algumas reações pode ser aumentada; e iv. o campo de pesquisa é aberto a novos experimentos.

O mecanismo reacional de acoplamento de haletos aromáticos utilizando-se complexo de níquel⁵³ é representado na figura 34 a partir do complexo NiCl₂(dppe). Inicialmente tem-se a formação do complexo de níquel de valência zero através da redução de Ni(II) diretamente no cátodo. A espécie Ni(0) sofre adição oxidativa originando ArNi(II)X(dppe) que é reduzido com posterior perda do halogênio. Modifica-se então a valência do níquel para I, tornando-se, apto a sofrer adição oxidativa em presença de ArX e mudança de valência para Ni(III), com subsequente liberação do produto desejado Ar-Ar através de eliminação redutiva e regeneração de Ni(0).

⁵³ AMATORE, C. *et al. J. Electroanal. Chem.* 306, 125-140, 1991.

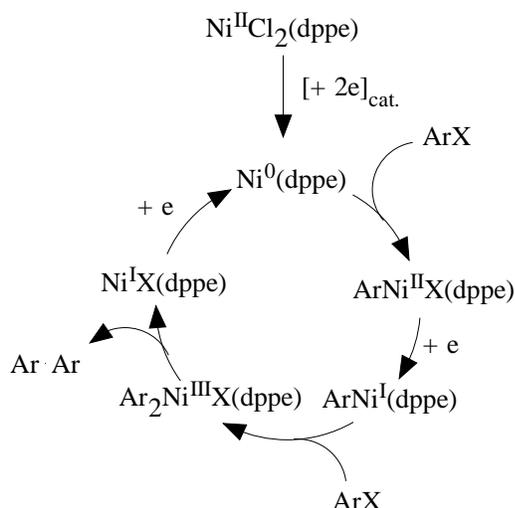
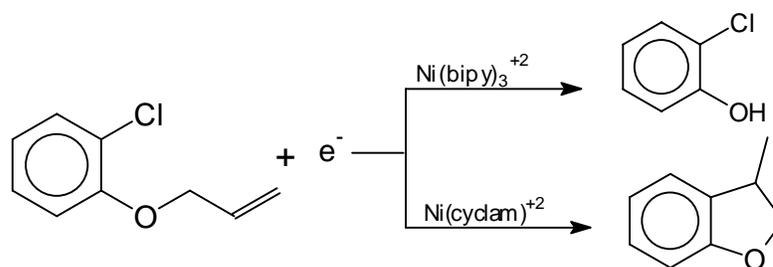


Figura 34. Acoplamento de haletos aromáticos catalisado por complexo de Níquel.

Ressalte-se que o mecanismo é similar ao do complexo de Níquel tendo como ligante a bipyridina; pode ocorrer entretanto mecanismo alternativo, com possibilidade de desproporcionamento de Ni(I)X com regeneração de Ni (II).

A natureza do ligante também pode determinar a quimiosseletividade da reação. O uso de Ni(cyclam) (II) catalisa regioselectivamente a ciclização intramolecular de haletos de arila substituídos com éteres alílicos, enquanto com o Ni(II)-Bipi não ocorre a ciclização, mas a quebra da ligação C-O do grupo éter, levando a álcoois e fenóis com bons rendimentos⁵⁴ (Figura 35).



28

Figura 35. Influência da natureza do ligante na quimiosseletividade da reação de ciclização de 28.

O desenvolvimento de novos métodos para preparação de ciclopropanos bicíclicos e tricíclicos⁵⁵ de forma eficiente e seletiva é objetivo dos orgânicos sintéticos. A ciclização em cascata (tandem), exemplificada na figura 36, mostra ser possível obter maior seletividade pela diminuição do tempo de vida do segundo radical formado, e evitar sua dimerização, através de eletrorredução ao correspondente ânion.⁵⁶

⁵⁴ DUNACH, E, *International Symposium on Electroorganic Synthesis*. Kurashiki, Japão, IL-14, 35, IS-EOS'1997.

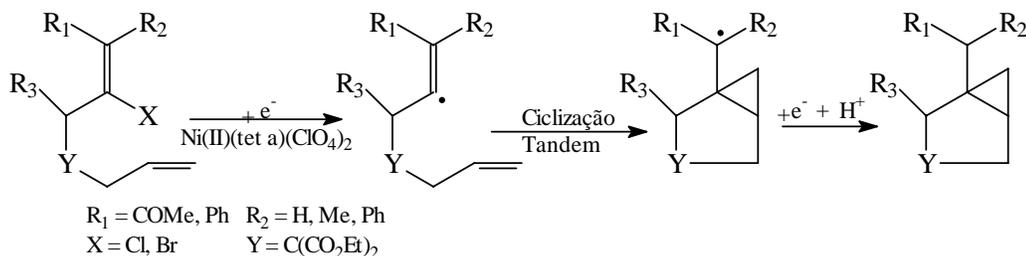


Figura 36. Preparação de ciclopropanos bicíclicos e tricíclicos.

Reações eletroquímicas de acoplamento bimoleculares entre olefinas ativadas e haletos aromáticos catalisadas por complexos de metais de transição, anteriormente foram estudadas, são analisadas nos próximos exemplos. A eletrorredução de sais de níquel⁵⁶ associado ao co-solvente piridina gera, *in situ*, um complexo de níquel de baixa valência capaz de favorecer o acoplamento entre os grupos haleto de arila e olefina terminal ativada para redução, segundo condições especificadas na figura 37. O rendimento é diretamente dependente da posição do grupo funcional, sendo esse rendimento menor quando o grupo funcional encontra-se em posição *orto*. A natureza do metal utilizado como ânodo é de suma importância, tendo em vista que a oxidação anódica gera íons continuamente e eles provavelmente interferem na reação de acoplamento: com o uso de magnésio ou zinco, baixos rendimentos são obtidos (0% e 12% respectivamente). O rendimento aumenta para 42% com a utilização de alumínio e o melhor rendimento (63%) é obtido quando o metal do ânodo de sacrifício é o ferro. A mesma reação mostrou-se menos eficiente quando efetuada em cela dividida na ausência de íons metálicos. Testou-se também a substituição de $\text{NiBr}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O} + \text{piridina}$ pelo complexo $[\text{NiBip}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$; nesse caso obteve-se baixos rendimentos (traços) do produto desejado e bifenila como produto majoritário.

Olefinas ativadas são conhecidas por formarem compostos de coordenação com o metal níquel; muitos desses produtos já foram até isolados. A diferença entre os ligantes bipyridina e piridina está no fato da reação ocorrer na esfera de coordenação do metal; em razão da bipyridina estar mais fortemente coordenada com o níquel, em comparação com a piridina, há comprometimento quanto há eficiência da quelação com a olefina.

⁵⁵ OZAKI, S. *et al. Tetrahedron Lett.* 38, 15, 2705, **1997**.

⁵⁶ CONDON-GUEUGNOT, S. *et al. J. Org. Chem.* 60, 7684, **1995**.

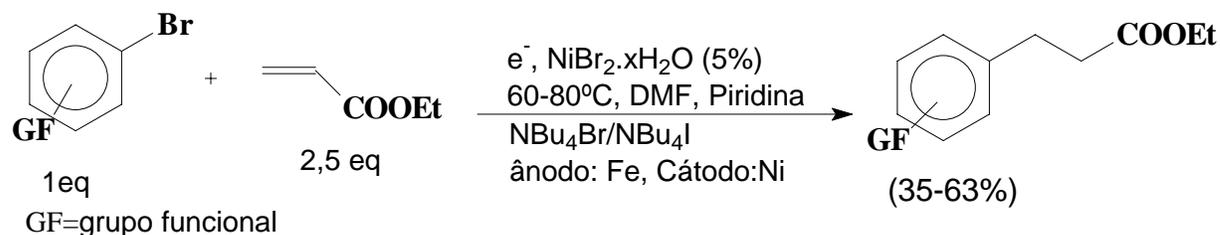


Figura 37. Eletroacoplamento catalisado por complexos de níquel.

Sais de cobalto⁵⁷ também são utilizados para o mesmo fim (Figura 38), em condições quase idênticas ao exemplo anterior, ou seja, ânodo de ferro e cátodo de tela de níquel.

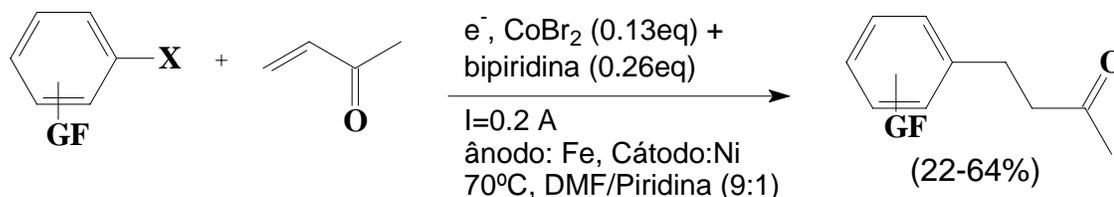


Figura 38. Eletroacoplamento catalisado por complexos de cobalto

Constatou-se também a formação de produto cíclico oriundo de reação de eletroacoplamento bimolecular entre halogeneto aromático e olefina terminal eletrodeficiente, tanto com a utilização de complexo de cobalto quanto de níquel⁵⁸ (Figura 39). Ressalte-se que o produto cíclico é originário da reação de anelação de Robinson sofrida pelo produto de acoplamento.

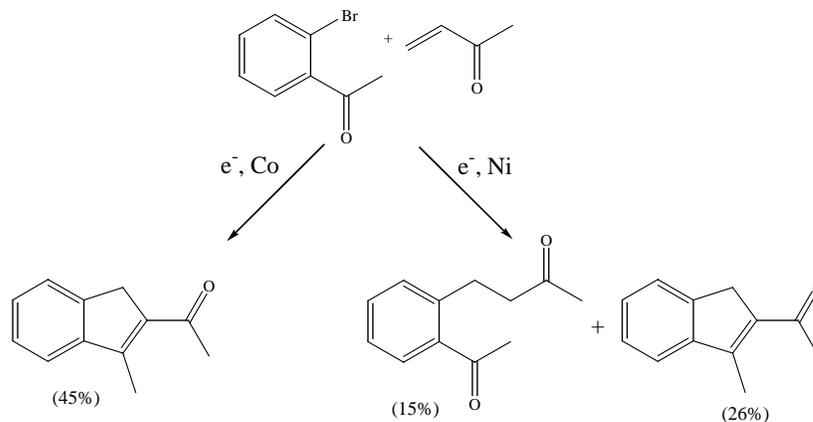


Figura 39. Formação de produto cíclico durante eletroacoplamento catalisado por níquel e cobalto.

⁵⁷ GOMES, P. *et al. Tetrahedron Lett.* 41, 3385, 2000.

⁵⁸ CONDON-GUEUGNOT, S. *et al. J. Org. Chem.* 1, 105, 2002.

Mais recentemente Condon e colaboradores forneceram informações importantes sobre o mecanismo de arilação eletroquímica de olefina ativada promovida por complexo de níquel(0) gerado *in situ* pela redução catódica de NiBr_2 e ferro como ânodo de sacrifício, (Figura 40)⁵⁸.

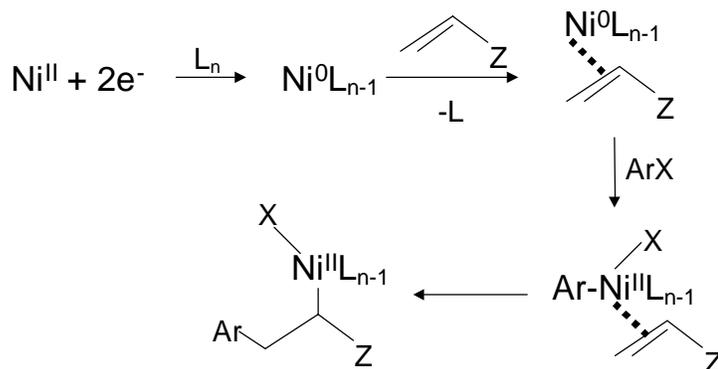


Figura 40. Mecanismo de arilação eletroquímica de olefina ativada

Os autores afirmam que apesar de o mecanismo necessitar ainda de alguns esclarecimentos é possível afirmar que a piridina usada como co-solvente interage com as espécies $\text{Ni}(0)$ eletrogeradas a $-1,1\text{V}$ vs ESC juntamente com a olefina. A reação segue com etapa de adição oxidativa do haleto de arila (ArX) seguida de reação de inserção. Íons ferro liberados durante oxidação do ânodo de sacrifício participam do processo com ocorrência de transmetalção (*via A*). Alternativamente, as espécies podem ser protonadas *in situ* por água residual presente no solvente resultando no produto final (*via B*). Observou-se não haver necessidade de utilização de solventes anidros pois a velocidade e o rendimento da reação não são afetados pela quantidade de água adicionada⁵⁸ (Figura 41).

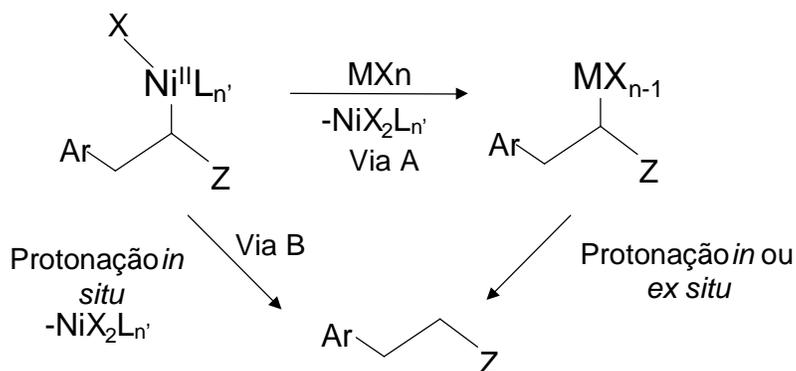


Figura 41. Evidência de transmetalção.

O método eletroquímico mostra-se vantajoso pela versatilidade e facilidade reacionais caracterizadas pelas condições brandas, altas regioseletividade e tolerância aos grupos funcionais presentes no anel.

1.7 OBJETIVOS

Os exemplos abordados até o presente momento explicitam a alta potencialidade dos métodos eletrossintéticos, em que se usam metais de transição como catalisadores. Ressalte-se, porém, a importância da conexão entre a síntese e a eletrossíntese, no sentido de alcançar os objetivos atuais dos químicos sintéticos com relação a fatores econômicos e ambientais. Assim, no presente trabalho buscaram-se desenvolver metodologias apropriadas para a formação de ligação C-C, e produzir lactonas e lactamas de diferentes tamanhos, valendo-se, para tanto, de reações eletródicas iniciadas no cátodo, catalisadas por metais de transição (tais de Ni).

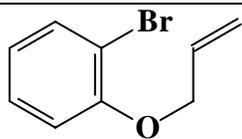
Outra meta envolveu a preparação de haletos de arila substituídos convenientemente para submetê-los a diferentes reações em presença e ausência de olefinas adequadamente modificadas.

Adicionalmente, previu-se utilizar métodos eletroquímicos para investigar o comportamento eletroquímico desses substratos isoladamente ou em condições similares àquelas de eletrossíntese, ou seja, em presença de metais de transição, de modo a obter informações úteis ao planejamento sintético com a determinação dos parâmetros cinéticos e termodinâmicos.

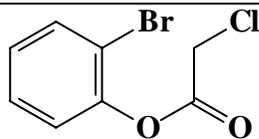
Para resumir, pretendeu-se obter a modificação estrutural de derivados halogenados aromáticos (Figura 42), de modo a preparar produtos de ciclização úteis, seja para fins sintéticos ou na consecução de moléculas de interesse biológico.

A metodologia baseia-se na geração *in situ* de complexos de Ni^0 e sua reação com grupos funcionais específicos, ancorados ou não na mesma molécula (olefinas de diferentes reatividades). Outra meta a se buscar envolve efeitos do tamanho da cadeia e aspectos relativos à reatividade, regioseletividade e mecanismos reacionais, nos vários modelos estruturais.

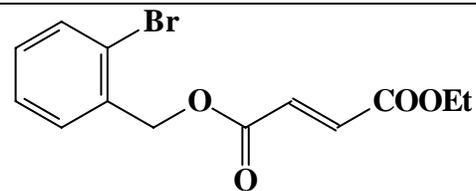
(A) Série Oxigenada- Via 1 de síntese



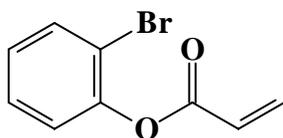
(I) BOAE



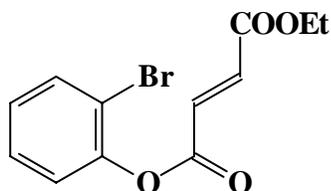
(IV) BOEsCl



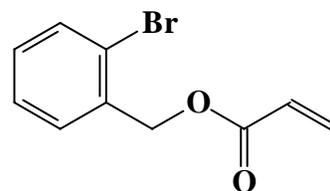
(VI) BCOAEs



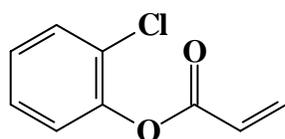
(II) BOAEs



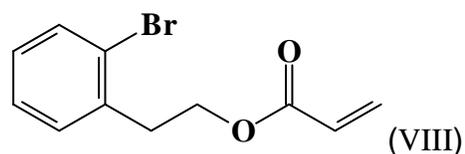
(V) BOAdiEs



(VII) BCOAEs

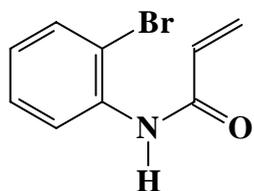


(III) ClOAEs

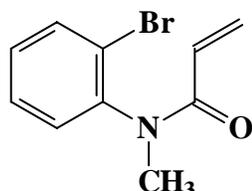


(VIII) BC2OAEs

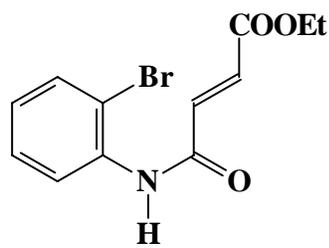
(B) Série Nitrogenada- Via 1 de síntese



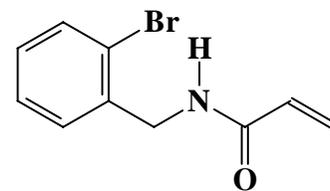
(IX) BNAEs



(X) BNMeAEs

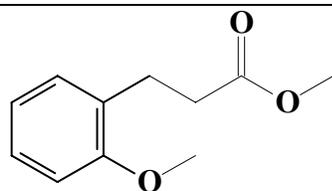


(XI) BNAdiEs

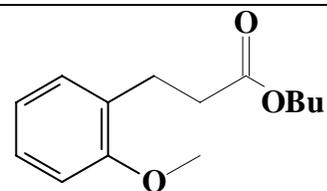


(XII) BCNAEs

(C) Via 2 de síntese



(XIII)



(XIV)

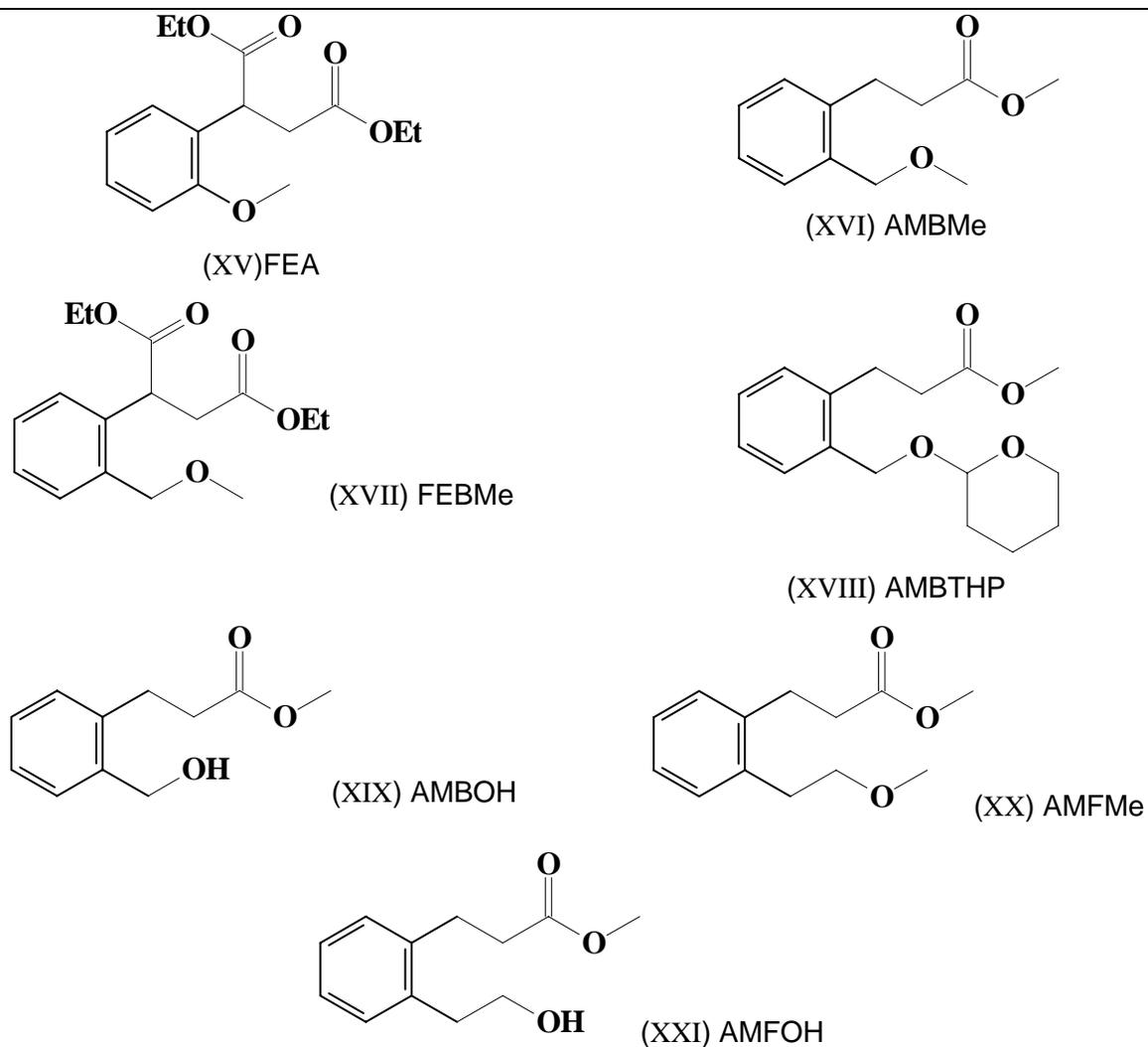


Figura 42. Precusores sintetizados. (A) série oxigenada e (B) série nitrogenada (C) *via* 2 de síntese.

2. PLANO DE SÍNTESE

Nos objetivos inicialmente revelados, mencionou-se lactonas e lactamas de diferentes tamanhos, as dificuldades de prepará-las pelos métodos convencionais e a busca de se desenvolverem, com a utilização de reações eletródicas, catalisadas por metais de transição (sais de Ni) e iniciadas no cátodo, técnicas eletrossintéticas que possibilitassem sua adequada preparação. Visualizaram-se, para sua consecução, duas vias sintéticas resumidas a seguir:

Via 1: Síntese química dos precursores seguida da etapa de ciclização eletroquímica intramolecular catalisada por complexo de níquel ou cobalto.

Via 2: Acoplamento eletroquímico bimolecular entre haleto aromático e olefina ativada, catalisado por complexo de níquel, seguida por reação de ciclização química.

A análise retróssintética desse plano consta da figura 43.

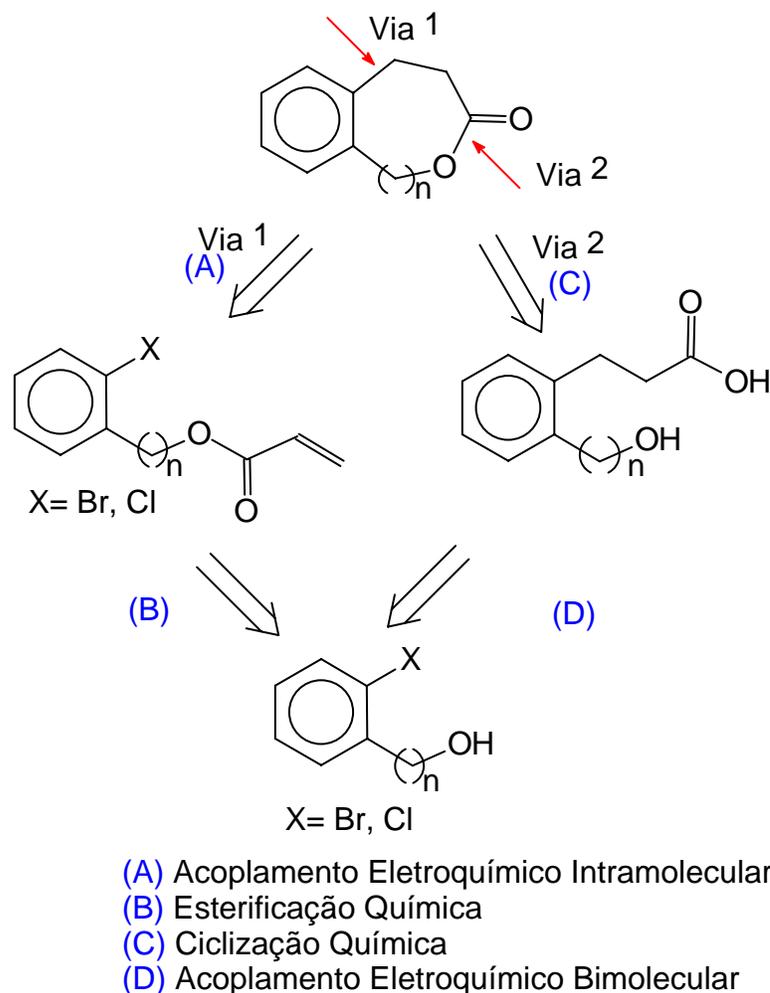


Figura 43. Análise retróssintética na formação das lactonas.

Um enfoque detalhado sobre as possibilidades da etapa de acoplamento eletroquímico segundo a posição da olefina, seja intra (Via 1) ou intermolecular (Via 2), pode ser analisado na figura 44.

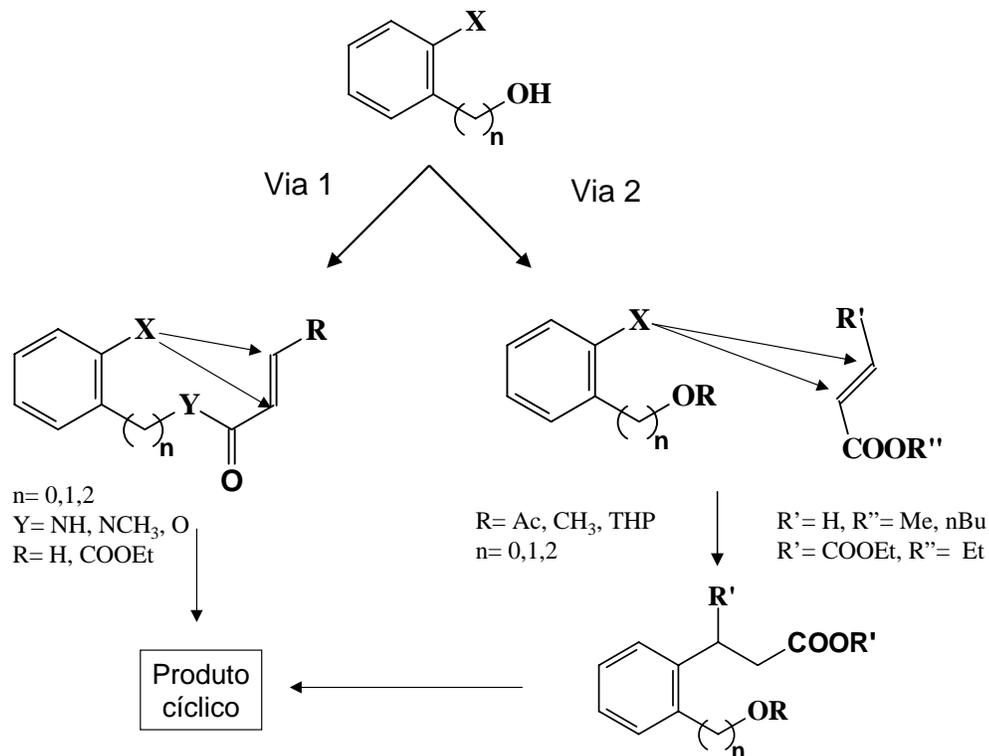


Figura 44. Possibilidades reacionais segundo a via 1 e 2 de síntese.

3. EXPERIMENTAL

3.1 SOLVENTES E REAGENTES

A seguir encontram-se os tratamentos sofridos por reagentes e solventes utilizados. Os não citados foram de origem Aldrich e não sofreram tratamento prévio.

3.1.1 N,N-DIMETILFORMAMIDA (DMF) E N,N-DIMETILSULFÓXIDO (DMSO)

O DMF e o DMSO (Merck, Aldrich ou Nuclear, grau espectroscópico ou superior) após contato prévio com CuSO_4 anidro (DMF) ou CaH (DMSO) foi destilado sob pressão reduzida, usando coluna de Vigreux de 12 cm. Ao término, os mesmos eram mantidos sob atmosfera neutra (N_2) e protegido da luz.

3.1.2 ACETONITRILA (ACN)

Foi necessário contato prévio do solvente com P_2O_5 (Aldrich) por 12 horas, seguido de refluxo por 1 hora e destilação.

3.1.3 TETRAIDROFURANO (THF)

O THF (Aldrich) sofreu tratamento com NaOH por 3 dias, com posterior destilação sob refluxo em atmosfera de N_2 , com constantes adições de lascas de sódio metálico. Adicionou-se benzofenona para verificação da ausência de água, pelo aparecimento de coloração azul intensa.

3.1.4 PERCLORATO DE TETRABUTILAMÔNIO (TBAP)

O mesmo foi preparado segundo House⁵⁹ partindo do brometo de tetrabutilamônio (Aldrich) e ácido perclórico (Aldrich, a 70%). O tratamento do sal consistiu em lavagem com água gelada até pH neutro, recristalização em acetato de etila e testes negativos para brometo⁶⁰ através de reação com solução de AgNO_3 . Posteriormente, secou-se sob sucção por 48 horas a 80°C .

3.1.5 BROMETO DE TETRABUTILAMÔNIO (TBABr)

O TBABr (Aldrich) foi seco sob vácuo a 50°C , em presença de P_2O_5 .

⁵⁹ HOUSE, H. *et al. J. Org. Chem.* 36, 2371, 1971.

⁶⁰ VOGEL, A. I. *Practical Organic Chemistry*, 4 ed., Longman, London, 973, 1981.

3.1.6 HIDRETO DE SÓDIO (NaH)

O NaH (Aldrich, 60%) foi submetido a uma lavagem para retirada da parafina com 3 porções de 10 mL de hexano (armazenado em contato com lascas de sódio metálico) e seco por evaporação natural.

3.1.7 COMPLEXO $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^{-}$

Uma mistura equimolar⁶¹ do sal $\text{NiBr}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ e 2,2'-bipiridina (Aldrich) sofreu agitação durante 12 horas em etanol absoluto. As próximas etapas consistiram em filtração, lavagem com etanol absoluto e secagem à vácuo em presença de P_2O_5 , obtendo-se assim o produto com rendimento quantitativo.

3.2 EQUIPAMENTOS E TÉCNICAS

3.2.1 CROMATOGRAFIA E ESPECTROMETRIA DE MASSAS

As sínteses e eletrossínteses foram acompanhadas por cromatografia, utilizando-se cromatógrafo de fase gasosa modelo VARIAN 3400, coluna SGE apolar, 5 metros, acoplado a um espectrômetro de massas modelo GCQ THERMOFINNIGAN equipado com coluna CP SIL 5 CB (CHROMPACK, 25 metros).

As separações dos produtos reacionais foram efetuadas por cromatografia em coluna com sílica gel 70-200 μm e para cromatografia flash⁶², utilizou-se sílica gel 40-63 μm .

3.2.2 RMN

Os espectros de ressonância magnética nuclear protônica (RMN ^1H) foram obtidos em espectrômetros Bruker (200 e 300 MHz), utilizando-se CDCl_3 , como solvente. O padrão interno utilizado foi o TMS.

3.2.3 DIFRATOMETRIA DE RAIOSX

A coleta dos dados de intensidade dos raiosX difratados pelo monocristal estudado foi realizado através do Difratômetro Automático Kappa CCD (Enraf-Nonius,

⁶¹ UCHINO, M. *et al. J. Organomet. Chem.* 84, 93, 1975.

1999). A determinação estrutural foi feita através do uso dos Métodos Diretos utilizando-se o programa SHELXS-97 enquanto o refinamento da mesma foi realizado pelo Método dos Mínimos Quadrados por meio do programa SHELXL-97⁶³. O desenho foi obtido através do programa ORTEP-3. Foram refinados 151 parâmetros utilizando-se 1881 reflexões e o índice de discordância final foi de 0,031.

3.2.4 ANÁLISES NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros no infravermelho foram registrados em espectrofotômetro IFS66, utilizando pastilha de KBr contendo cerca de 1% da amostra.

3.2.5 APARELHAGEM ELETROQUÍMICA

Os voltamogramas cíclicos foram obtidos em potenciostato-galvanostatos modelos 273A/PAR interfaceado com um microcomputador 486SX/Microtec e BAS 100W.

Nos experimentos em corrente controlada utilizou-se fonte de alimentação estabilizada Sodilec EDL 36-07.

3.2.6 ELETRODOS

3.2.6.1 ELETROSSÍNTESES

Como eletrodo de referência, foi utilizado o eletrodo comercial de calomelano saturado, fabricado por Solea-Tacussel.

Eletrodo auxiliar de fio de platina.

O ânodo consistiu em um cilindro de ferro comercial (fabricante: Ventron) contendo 10% de carbono em sua composição- Fex10C.

Como eletrodo de trabalho (cátodo), utilizou-se tela de níquel (16 cm²) (fabricante: Ventron).

3.2.6.2 VOLTAMETRIA CÍCLICA

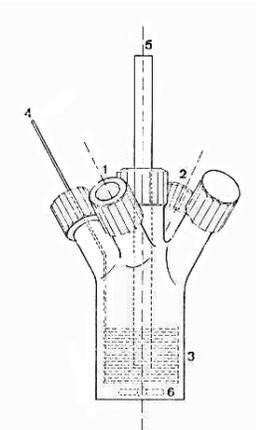
Como eletrodo de referência, foi utilizado Lugin de Ag/AgCl, Cl⁻ (0,1 mol L⁻¹), isolado da solução por um tarugo de Vycor®.

⁶² STILL, W. C. *et al. J. Org. Chem.* 43, 14, 1978.

Como eletrodo de trabalho, carbono vítreo (BAS, 3 mm²) e eletrodo de ouro (BAS, 1,5 mm² e 0,25 mm²).

3.2.7 CÉLULA ELETROQUÍMICA

As eletrólises foram realizadas em uma célula pyrex não dividida, com 5 saídas, usando 2 eletrodos (Figura 45). Como eletrodo de trabalho (cátodo), utilizou-se tela de níquel (16 cm²) e como ânodo, um bastão cilíndrico de ferro



1,2: entrada e saída de gás; 3: vol. da célula: 40 mL; 4: cátodo; 5: ânodo; 6: agitador magnético.

Figura 45: Célula eletroquímica.

3.3 REAÇÕES: PROCEDIMENTOS GERAIS

3.3.1 ELETROSSÍNTESES

Nos experimentos em corrente controlada, em presença de metais de transição utilizou-se uma fonte de tensão e um coulômetro digital, para medida da carga. As eletrólises foram realizadas em uma célula pyrex com 5 saídas, usando 2 eletrodos (Figura 45). Como eletrodo de trabalho (cátodo), utilizou-se tela de níquel (16 cm²) e como ânodo, um bastão cilíndrico de ferro. Foi mantida uma atmosfera inerte através da utilização de argônio. Na etapa preliminar, fez-se pré-eletrólise, em presença de 1,2-dibromoetano, o solvente e o eletrólito suporte. Em seguida, adicionou-se brometo de níquel hidratado e o substrato. Durante a eletrólise foram retiradas alíquotas para atestar o desenvolvimento da reação. Acompanhou-se a reação através de cromatografia gasosa. Elaborou-se a reação, por reação com HCl e extração

⁶³ SHELDRIK, G. M. SHELXL97; *University of Göttingen, Germany*, 1997.

subsequente com éter. A tabela abaixo resume os parâmetros que foram variados.

Tabela 4. Parâmetros variados nas eletrossínteses

Parâmetros variados			
[Substrato]	1 mmol/25 mL	4 mmol/25 mL	
Catalisador	NiBr ₂ .XH ₂ O(10%, 20%)	CoCl ₂	[NiBipi] ⁺² .2Br ⁻
T °C	60	80	100
Solvente (v/v)	DMF/CH ₃ CN- (50/50)	DMF/CH ₃ CN/Piridina (45/45/10)	DMF/Piridina (90/10)
Corrente	0,05 A	0,15 A	

3.3.2 VOLTAMETRIA CÍCLICA

Em todos os experimentos voltamétricos realizados, os solventes utilizados foram previamente destilados para a retirada de água residual, e o sistema de eletrólito suporte consistiu em TBABF₄ 0,1 mol L⁻¹ em DMF ou TBABr 0,1 mol L⁻¹ em DMF. O ES sofria desaeração durante 10 minutos, com nitrogênio passado por coluna de catalisador BTS (Fluka Chemica) para eliminação de oxigênio residual e logo após, registravam-se curvas do mesmo, nas velocidades de varredura padrão, para verificar a sua eletroinatividade na região de interesse (Figura 46). Todo experimento procedia sob atmosfera de N₂.

As soluções de trabalho eram preparadas imediatamente antes de sua utilização, a massa do substrato era determinada e dissolvida na mesma solução do ES.

Nos estudos de voltametria cíclica (VC), utilizou-se, como eletrodo de trabalho, carbono vítreo (1,5 mm²) e eletrodo de ouro (1,5 mm² e 0,25 mm²) vs Ag/AgCl, Cl⁻ (0,1 mol L⁻¹), tendo Pt como contra-eletrodo. Ambos foram polidos antes de cada experimento com solução de alumina de polimento CF-1050 (BAS) depositada sobre feltro e logo após lavado com água e submetido a tratamento com ultra-som por aproximadamente dois minutos, imersos em solução de metanol P.A.

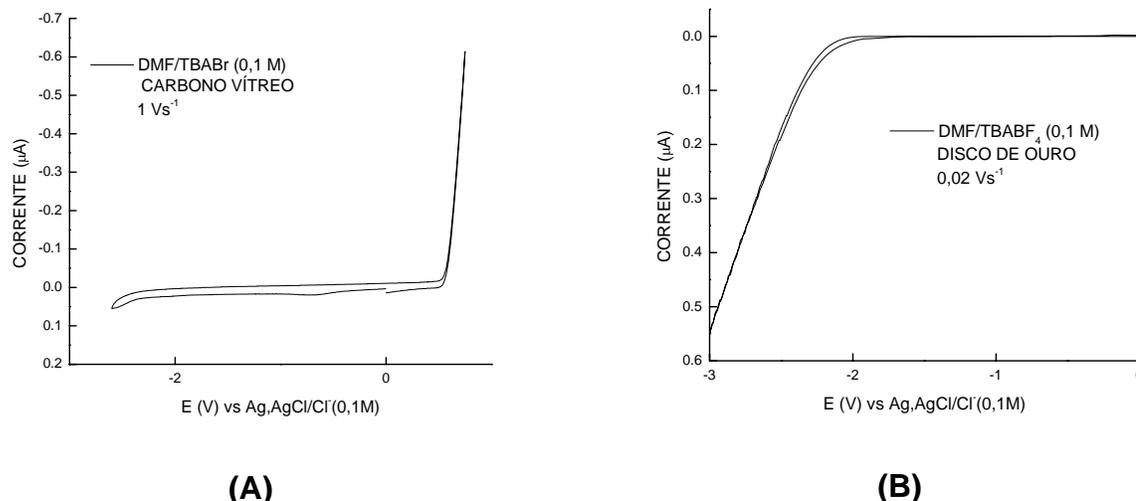
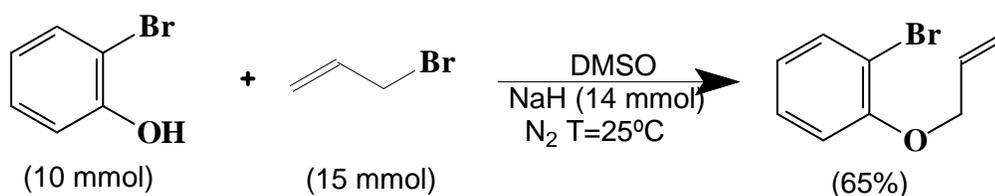


Figura 46: Voltamogramas cíclicos dos ES: (A) DMF/TBABr/Carbono Vítreo; (B) DMF/TBABF₄/Disco de Ouro.

3.3.3 SÍNTESE DO σ -ALILOXI BROMOBENZENO (BOAE-I)



Foram dissolvidos 560 mg (14 mmol) de hidreto de sódio à 60% (previamente lavado) em 15 mL de DMSO em um sistema sob atmosfera inerte de nitrogênio (balão bitubulado fechado com septo de borracha tendo um balão de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) com agitação constante e banho de água à temperatura ambiente. Durante a adição observou-se a evolução de hidrogênio. Terminada a evolução de hidrogênio, adicionou-se lentamente com auxílio de seringa 1,16 mL de bromofenol (10 mmol, 1,73 g) (diluído em 5 mL de DMSO em um balão ambientado com nitrogênio e fechado com septo de borracha) e fez-se adição de 1,29 mL (15 mmol, 1,81 g), com auxílio de seringa de brometo de alila recém-destilado, diluído em 20 mL de THF, em um balão ambientado com nitrogênio e fechado com septo de borracha. O acompanhamento da reação foi feito por intermédio de cromatoplaça (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v, revelador: MinUVIS) constatando formação de um único produto cuja reação mostrou-se instantânea com formação de precipitado branco. Interrompeu-se a reação e partiu-se para uma elaboração adicionando 50 mL de água destilada e 50 mL de acetato de etila. A fase aquosa foi extraída com três porções de

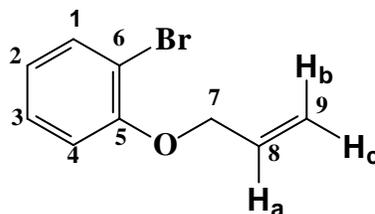
30 mL de acetato de etila. Reuniu-se as fases orgânicas e extraiu-se com duas porções de 50 mL de hidróxido de sódio à 5% e duas porções de 50 mL da solução de cloreto de sódio saturada. Secou-se com sulfato de sódio e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório obtendo-se um resíduo de aspecto oleoso e amarelado. Submeteu-se o produto a destilação sob pressão reduzida a 250°C em Forninho Bucki GKR-51, obtendo-se produto único de aspecto oleoso com rendimento de 65%. A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Tabela 5. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BOAE-I

IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
3016 (ν_{ArH})	H-7 4,60-4,63 (m, 2H)	C-5 161	212 (100, M)
2923 ($\nu_{\text{C}=\text{CH}_2}$)	Hc 5,31 (ddq, J_{ca} 10,7; J_{cb} 3,2,	C-8 137,2	133 (92, M-79)
1478 ($\delta_{\text{C}=\text{C}}$ aromático)	$J_{\text{cH-5}}$ 1,5)	C-1 132,1	105 (73, M-79-28)
1420 ($\delta_{\text{H}_2\text{C}=\text{CHR}}$)	Hb 5,49 (ddq, J_{ba} 17,2; J_{bc} 3,2;	C-3 129	119 (37, M-79-14)
1278 (ArOR)	$J_{\text{bH-5}}$ 1,8)	C-2 123	91 (10, M-79-
	Ha 6,00-6,13 (m)	C-4 117	41+H).
	H-2 : 6,84(m)	C-9 116,8	
	H-4 : 6,89 (m)	C-6 107	
	H-3 : 7,24 (ddd, J_{31} 1,8; 7,5; 7,7)	C-7 75,1	
	H-1 : 7,54 (dd $J_{1,3}$ 1,8 $J_{1,2}$ 8,1)		

F.M.: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$

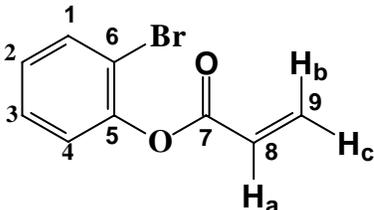
M.M.: 212,9



produto único de aspecto oleoso com rendimento de 90%. A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Tabela 6. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BOAEs-II

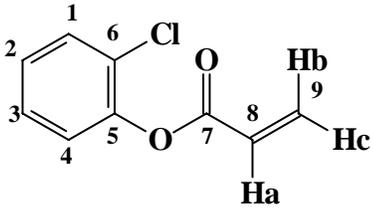
F.M.: $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$
M.M.: 226,9



IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM, M/z (%)
3000 e 3100 (νArH)	Hc 6,07 (dd, J_{ca} 10,2; J_{cb} 1,3)	C-7 165,3	226 (7, M)
2875, 2927 ($\nu\text{C}=\text{CH}_2$)	Ha 6,36 (dd, J_{ab} 17,1; J_{ac} 10,2)	C-5 135,0	147 (100, M-79)
1044, 1135 (COC)	Hb 6,68 (dd, J_{ba} = 17,1; J_{bc} = 1,3)	C-9 132,6	55 (63, M-171)
1281 (ArOR)	H-2 7,1 (ddd, $J_{2,3} \cong J_{2,1}$ = 8,0; $J_{2,4}$ = 1,5)	C-1 131,2	
723, 756 (aromático dissustituído)	H-4 7,2 (dd, $J_{4,3}$ = 8,0; $J_{4,2}$ = 1,5)	C-8 129,5	
500-600 ($\delta\text{C-Br}$)	H-3 7,3 (ddd, $J_{3,4} \cong J_{3,2}$ = 8,0; $J_{3,1}$ = 1,5)	C-3 128,1	
	H-1 7,6 (dd, $J_{1,2}$ = 8,0; $J_{1,3}$ = 1,5)	C-2 127,9	
		C-4 127,4	
		C-6 123,1	

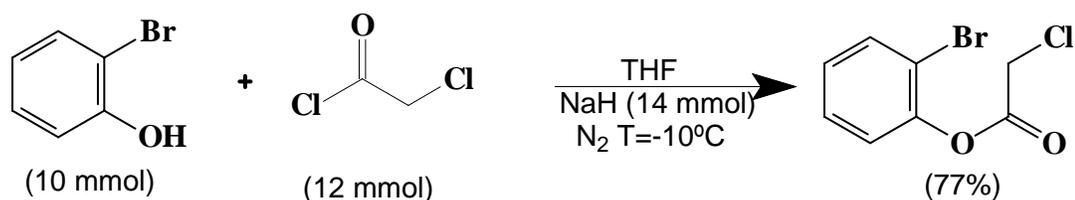
Tabela 7. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BCIAEs-III

F.M.: $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{Cl}$
M.M.: 182,5



IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM, M/z (%)
3050 (νArH)	Hc 5,9 (dd, J_{ca} 10,2; J_{cb} 1,7)	C-7 164,1	182 (5, M), 147 (100, M-35), 128 (9, M-55+H), 55 (63, M-127)
1220 (Ar-OR)	Ha 6,4 (dd, J_{ab} 17,1; J_{ac} 10,2)	C-5 133,0	
750 (aromático dissustituído)	Hb 6,5 (dd, J_{ba} 17,1; J_{bc} 1,7)	C-9 132,8	
	H1-4 7,0-7,3 (m, 4 ArH)	C-1 131,4	
		C-8 128,5	
		C-3 128,8	
		C-2 127,5	
		C-4 127,0	
		C-6 123,6	

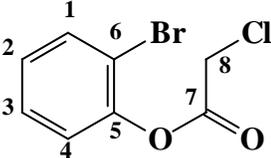
3.3.5 SÍNTESE DO *o*-BROMO CLOROACETATO DE FENILA (BOEsCI- IV)



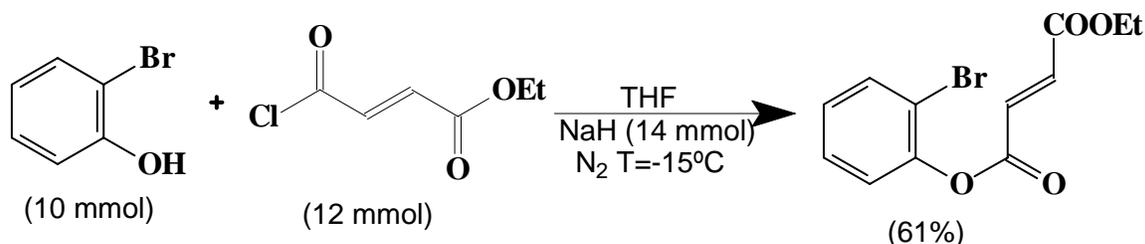
Foram dissolvidos 560 mg (14 mmol) de hidreto de sódio a 60% em 15 mL de THF anidro, em um sistema sob atmosfera inerte de nitrogênio (balão bitubulado fechado com septo de borracha tendo um balão de nitrogênio fixado em uma de suas saídas), com agitação constante. Após dissolução, a temperatura do sistema foi diminuída para -20°C (Cryocool- Immersion Coolers, NESLAB) e adicionou-se lentamente com auxílio de seringa 1.16 mL de bromofenol (10 mmol, 1,73 g), (diluído em 5 mL de THF em um balão ambientado com nitrogênio e fechado com septo de borracha). Monitorou-se a temperatura para que não ultrapassasse 5°C . Durante a adição, observou-se a evolução de hidrogênio. Terminada a adição, retirou-se o sistema do resfriamento deixando-o à temperatura ambiente por 20 min, até completa evolução de hidrogênio, utilizando-se para tanto, uma agulha para saída do gás formado. Resfriou-se o sistema novamente (-20°C) e fez-se adição de 0,95 mL (12 mmol) de cloreto de cloro-acetila diluído em 20 mL de THF, com auxílio de seringa, em um balão ambientado com nitrogênio e fechado com septo de borracha (o cloreto de cloro acetila foi destilado minutos antes a 106°C). O acompanhamento da reação foi feito por intermédio de cromatoplaça (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v, revelador: MinUVIS), constatando formação de um produto menos polar e a presença de substrato remanescente. Retirou-se o sistema do resfriamento e deixou-se em temperatura ambiente por mais 2 horas. Interrompeu-se a reação e fez-se elaboração, adicionando-se 50 mL de água destilada e 50 mL de acetato de etila. A fase aquosa foi extraída com três porções de 30 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e extraídas com duas porções de 50 mL de hidróxido de sódio a 5% e duas porções de 50 mL da solução de cloreto de sódio saturada. Secou-se com sulfato de sódio e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório, obtendo-se um resíduo de aspecto oleoso e amarelado. Submeteu-se o produto à destilação sob pressão reduzida a 250°C em forno de Kugelhor, obtendo-se

produto de aspecto oleoso com rendimento de 77,5%. A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Tabela 8. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BOEsCl-IV

F.M.: $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2\text{BrCl}$ M.M.: 115,35			
			
IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
1445 (CH_2Cl)	H-8 4,37 (s)		250 (100, M)
2875, 2927, 3000 e 3100 (ν_{ArH})	H-2 7,14 – 7,2 (m) H-4 7,14 – 7,2 (m)	C-7 164 C-5 157	248 (62, M) 174 (68, M-77 + H)
1600 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ de aromático)	H-3 7,39 (ddd, $J_{3,1}$ 1,6; $J_{3,2}$ 8,20; $J_{3,4}$ 8,25)	C-1 132,9 C-3 129,1	171 (6, M – 79) 155 (17, M – 77)
1470; 1044 e 1135 (COC)	H-1 7,62 (dd, $J_{1,3}$ 1,6; $J_{1,2}$ 8,25)	C-2 128,4 C-4 123	92 (10, M – 81 – 77)
1208 (Ar-OCOR)		C-6 116	
1281 (Ar-OR)		C-8 48,4	
723 e 756 (aromático dissubstituído)			
500-600 (C-Cl)			

3.3.6 SÍNTESE DO ÉSTER ETÍLICO E 2-BROMOFENÍLICO DO ÁCIDO BUT-2-ENEDIÓICO (BOAdiEs-V)

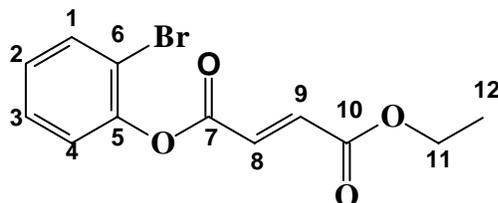


Foram dissolvidos 560 mg (14 mmol) de hidreto de sódio à 60% (previamente lavado) em 15 mL de THF em um sistema sob atmosfera inerte de nitrogênio (balão bitubulado fechado com septo de borracha tendo um balão de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) com agitação constante. Resfriou-se o sistema em banho de gelo picado e sal na temperatura de -15°C e adicionou-se lentamente, com auxílio de seringa 1,16 mL de bromofenol (10 mmol, 1,73 g) (previamente diluído em 5 mL de THF

num balão ambientado com nitrogênio). Verificou-se o desprendimento de hidrogênio e durante o mesmo deixou-se o sistema em temperatura ambiente com uma agulha fixada no septo de borracha. Após o desprendimento de hidrogênio, resfriou-se novamente o sistema e adicionou-se com auxílio de seringa 11,51 mmol de cloreto de monofumarato de etila (preparado segundo procedimento descrito no item a seguir), diluído em 20 mL de THF, em um balão ambientado com nitrogênio. Após 15 minutos de reação, retirou-se o resfriamento, conservando-se a agitação à temperatura ambiente. Fez-se o acompanhamento através de cromatoplaça (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v, revelador: MinUVIS), observando-se a formação de um produto em maior proporção em conjunto com dois produtos secundários. Deixou-se a reação em contato por mais 1 hora e logo após partiu-se para sua elaboração. Adicionou-se à reação 50 mL de água destilada e 50 mL de acetato de etila. A fase aquosa foi extraída com três porções de 30 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e extraídas com duas porções de 50 mL da solução de hidróxido de sódio à 5% e com 2 porções de 50 mL da solução de cloreto de sódio saturada. Secou-se com sulfato de sódio e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório obtendo-se um resíduo de aspecto oleoso. Submeteu-se o produto à destilação sob pressão reduzida a 250°C em forno de Kugehlhor, obtendo-se produto único de aspecto oleoso com rendimento de 61,3%. A elucidção estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Tabela 9. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BOAdiEs- VF.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{Br}$

M.M.: 298,9

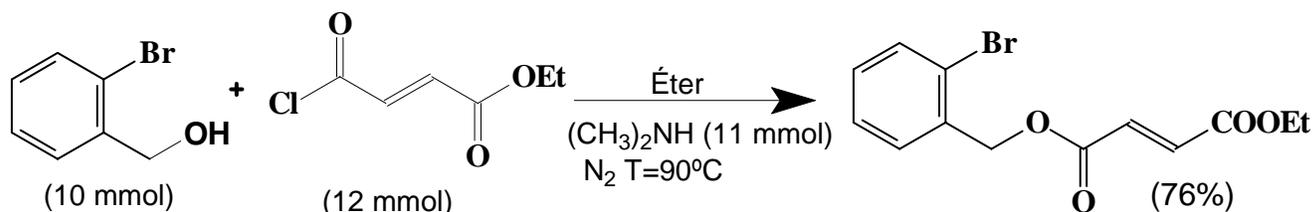


IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
1647 (C=O)	H-12 1,35 (t, J 6,9)	C-10 163	300 (2, M)
2984 (ν_{ArH})	H-11 4,31 (q, J 6,9)	C-7 160,1	253 (5, M- 45)
1445 (C=C de aromáticos)	H-8 e H-9 7,16 - 7,09 (2d, $J_{5,6} = J_{6,5}$ 15,3)	C-5 156	219 (3, M- 79)
1030 (Ar-OCOR)	H-2 7,12-7,22 (m)	C-9 136,3	172 (3, M - 127 + H)
750 (aromático dissubstituído)	H-4 7,12 - 7,22 (m)	C-8 135,3	127 (100, M - 171)
443, 673 (C-Br)	H-3 7,36 (ddd, J 1,8; 7,5; 7,7)	C-1 133	99 (25, M - 199)
	H-1 7,63 (dd $J_{1,3}$ 1,55, $J_{1,2}$ 8,10)	C-2 128,9	
		C-4 128	
		C-3 124,4	
		C-6 110	
		C-11 58,1	
		C-12 13,1	

3.3.7 SÍNTESE DO CLORETO DE MONOFUMARATO DE ETILA

Colocou-se em um balão 1,87 g (13 mmol) de monofumarato de etila e 2,84 mL (39 mmol) de cloreto de tionila, seguindo-se refluxo durante 2h30' à temperatura de 80°C. Em seguida, destilou-se o excesso de SOCl_2 , mantendo-se o condensador à temperatura de -5°C. Evaporou-se durante uma hora em rotavapor com auxílio de trape com solução saturada de carbonato de sódio. Purificou-se a substância obtida por destilação à vácuo à temperatura de 250°C.

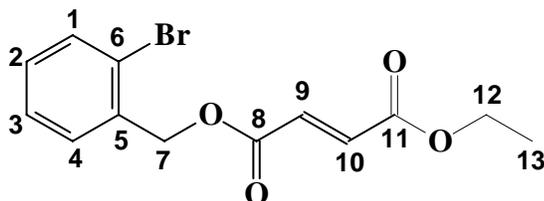
3.3.8 SÍNTESE DO 1-(2-BROMOENOXICARBONIL)-2-ETOXICARBONILETENO BCOAdiEs (VI)



Foram dissolvidos em um balão bitubulado sob atmosfera inerte de nitrogênio (fechado com septo de borracha tendo-se uma conexão de entrada de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) 2,0 g (10 mmol) de álcool *o*-bromobenzílico em 15 mL de éter. Em seguida foram adicionados 1,5 mL de *N,N*-Dimetilaniolina (11 mmol) diluídos em 5 mL de éter. Aqueceu-se o sistema sob refluxo à uma temperatura de 90°C, durante 20 minutos. Resfriou-se o sistema à temperatura ambiente para posterior adição de 1 mL (12 mmol) de fumarato de 2-bromofeniletila gota à gota com auxílio de seringa ou ampola de vidro conectada diretamente a saída do balão. O sistema permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. Logo após colocou-se à refluxo durante 5 horas a uma temperatura de 90°C. Fez-se o acompanhamento da reação através de injeção em cromatografo Varian 3400, coluna SGE apolar de 5 metros. Elaborou-se, adicionando-se 50 mL de água destilada gota a gota (sistema à temperatura ambiente), e 50 mL de éter. Separou-se a fase aquosa e lavou-se com 3 porções de 30 mL de éter. As fase orgânicas foram reunidas e extraídas com 2 porções de 25 mL solução saturada de ácido sulfurico à 10%. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio durante uma noite, e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo puro com 75% de rendimento. A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

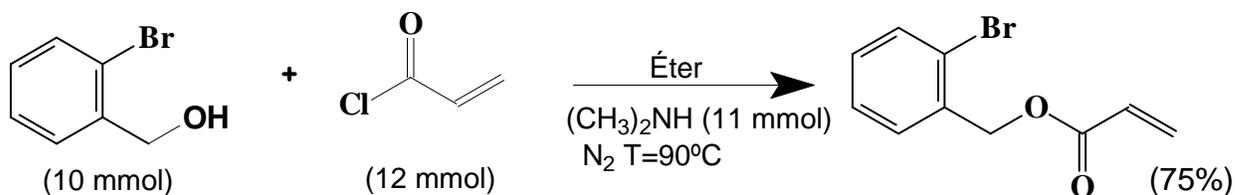
Tabela 10. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do precursor BCOAEs- VIF.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Br}$

M.M.: 312,9



IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
2940 (CH de aromáticos)			312 (3, M)
1450 ($\nu\text{C}=\text{C}$ de aromáticos)	H-12 1,3 (t, 3H, J 7,1)	C-11 164,5	233 (100, M- 79)
660 (C-Br)	H-13 4,3 (q, 2H, J 7,1)	C-8 164,2	171 (33, M- 143)
	H-9 e H-10 5,3 (s)	C-5 134,6	127 (88, M - 185)
	H-7 7,0 (s, 2H)	C-9 134,1	99 (30, M- 213)
	H1-4 7,2-7,6 (m)	C-10 133,5	
		C-1 132,8	
		C-2 129,8	
		C-4 127,5	
		C-3 123,3	
		C-6 123,2	
		C-7 66,4	
		C-12 61,2	
		C-1 14,0	

3.3.9 SÍNTESE DO ACRILATO DE 2-BROMO-BENZIL ÉSTER (BCOAEs- VII)



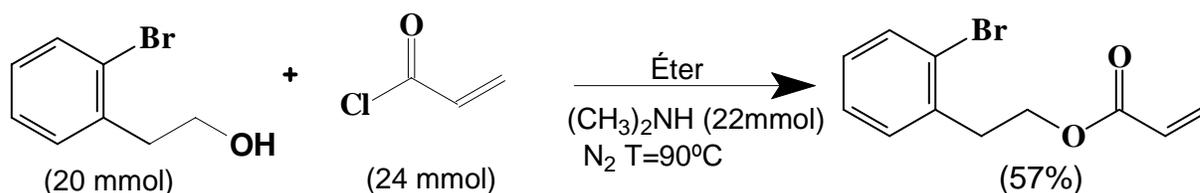
Foram dissolvidos em um balão bitubulado sob atmosfera inerte de nitrogênio (fechado com septo de borracha tendo-se uma conexão de entrada de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) 2,0 g (10 mmol) de *o*-bromobenzilalcool em 15 mL de éter. Em seguida foram adicionados 1,5 mL de N,N-Dimetilanilina (11 mmol) diluídos em 5 mL de éter. Aqueceu-se o sistema sob refluxo à uma temperatura de 90 °C, durante 20 minutos. Resfriou-se o sistema à temperatura ambiente para posterior adição de 1 mL de cloreto de acrilóila (12 mmol) gota à gota com seringa. O sistema permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. Logo após colocou-se à refluxo durante 5 horas a uma temperatura de 90°C. Fez-se o acompanhamento da reação através de injeção em cromatografo Varian 3400, coluna SGE apolar de 5 metros.

Elaborou-se, adicionando-se 50 mL de água destilada gota a gota (sistema à temperatura ambiente) e 50 mL de éter. Separou-se a fase aquosa e lavou-se com 3 porções de 30 mL de éter. As fase orgânicas foram reunidas e extraídas com 2 porções de 25 mL solução saturada de ácido sulfúrico à 10%. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio durante uma noite, e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo puro com 75% de rendimento. Uma alíquota do óleo foi diluída em acetona e analisado inicialmente por cromatografia gasosa e espectrometria de massas (espectrometro de massa GCQ Thermofinigan equipado com coluna CP Sil 5CB). A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Tabela 11. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BCOAEs- VII.

F.M.: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}$ M.M.: 240,9			
IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
3090 (νCH de aromáticos)	H1-4 7,2-7,3 (m)	C-8 165,3	242 (14, M)
1740 (RCOOR)	H-7 5,0 (s)	C-5 135,0	171 (24, M-71) 161
1630 ($\nu\text{C}=\text{C}$)	Hc 5,6 (dd, J_{cb} 10,3; J_{ca} 1,6)	C-10 132,6	(100, M - 79)
1470, 1040 (COC)	Ha 6,3 (dd, J_{ab} 17,2; J_{ac} 1,6)	C-1 132,1	
650 (CBr)	Hb 6,0 (dd, J_{ba} 17,2; J_{bc} 10,3)	C-9 131,2	
		C-2 129,5	
		C-4 128,1	
		C-3 127,9	
		C-6 123,1	
		C-7 65,5	

3.3.10 SÍNTESE DO ACRILATO 2-(2-BROMO-FENIL)-ETILÉSTER (BC2OAEs-VIII)

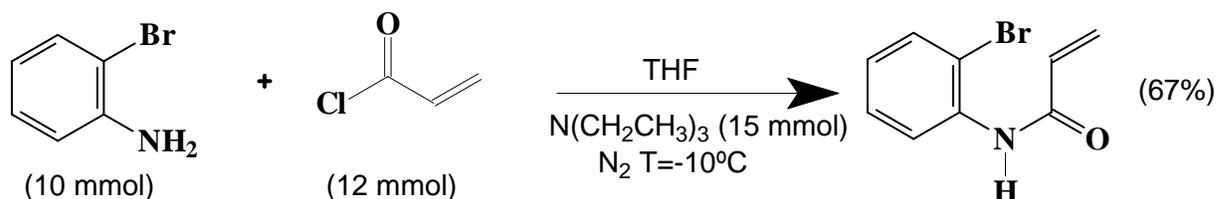


Foram dissolvidos em um balão bitubulado sob atmosfera inerte de nitrogênio (fechado com septo de borracha tendo-se uma conexão de entrada de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) 4,0 g (20 mmol) de 2-*o*-bromofenil etanol em 30 mL de éter. Em seguida foram adicionados 3,0 mL de N,N-Dimetilanilina (22 mmol) diluídos em 10 mL de éter. Aqueceu-se o sistema sob refluxo à uma temperatura de 90°C, durante 20 minutos. Resfriou-se o sistema à temperatura ambiente para posterior adição de 2 mL de cloreto de acrilóila (24 mmol) gota à gota com seringa. O sistema permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. Logo após colocou-se à refluxo durante 5 horas a uma temperatura de 90°C. Fez-se o acompanhamento da reação por cromatografia gasosa. Elaborou-se, adicionando-se 50 mL de água destilada gota a gota (sistema à temperatura ambiente) e 50 mL de éter. Separou-se a fase aquosa e lavou-se com 3 porções de 30 mL de éter. As fase orgânicas foram reunidas e extraídas com 2 porções de 25 mL solução saturada de ácido sulfúrico à 10%. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio durante uma noite, e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo puro com 57% de rendimento. A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Tabela 12. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas BC2OAEs-VIII.

F.M.: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br}$ M.M.: 254,9			
IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
3040 (ν_{CH} de aromáticos)	H-7 3,0 (t, 2H)	C-9 165,7	256 (2, M)
1730 (RCOOR)	H-8 4,3 (t, 2H)	C-5 136,8	181 (100, M-71-2H)
1430, 1050 (COC)	Hc 5,7 (dd, J_{ca} 10,3; J_{cb} 1,6)	C-11 132,6	103 (46, M-79-71+H)
	Ha 6,0 (dd, J_{ab} 17,3; J_{ac} 10,3)	C-1 130,8	
	Hb 6,3 (dd, J_{ba} 17,3; J_{bc} 1,6)	C-10 130,6	
	H1-4 6,8-7,6 (m)	C-2 128,1	
		C-4 127,2	
		C-3 127,9	
		C-6 124,3	
		C-8 63,1	
		C-7 35,0	

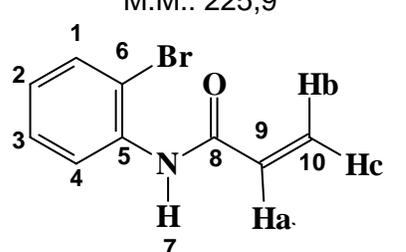
3.3.11 SÍNTESE DO N-(2-BROMO-FENIL) ACRILAAMIDA (BNAEs- IX)



Foram dissolvidos em um balão bitubulado sob atmosfera inerte de nitrogênio (fechado com septo de borracha tendo-se uma conexão de entrada de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) 1,72 g (10 mmol) de bromoanilina em 10 mL de THF (adicionado com seringa). Resfriou-se o sistema em banho de gelo e sal obtendo-se uma temperatura de -11°C . Adicionou-se, com auxílio de seringa 2 mL (15 mmol) de trietilamina (diluída em 8 mL de THF em balão ambientado com nitrogênio e fechado com septo de borracha) por último foi adicionado gota à gota com seringa 11,51 mmol (1,88 g) de cloreto de acrilóila comercial (diluído em 10 mL de THF em balão ambientado com nitrogênio e fechado com septo de borracha) e logo após resfriou-se o sistema, deixando-o à temperatura ambiente por 30 minutos. Fez-se o acompanhamento da reação através de cromatoplaça (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v, revelador: MinUVIS) percebendo-se a presença de material de partida, o produto principal (maior quantidade) e mais dois produtos menos polares secundários. Elaborou-se, adicionando-se 50 mL de água destilada e 50 mL de acetato de etila. Separou-se a fase aquosa e lavou-se com 3 porções de 30 mL de acetato de etila. As fase orgânicas foram reunidas e extraídas com 2 porções de 25 mL de solução de HCl à 5% e 2 porções de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio a frio (10°C), e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório, obtendo-se um sólido amarelado impuro. Lavou-se várias vezes com éter etílico gelado e após evaporação e obteve-se sólido branco com 82% de rendimento. A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

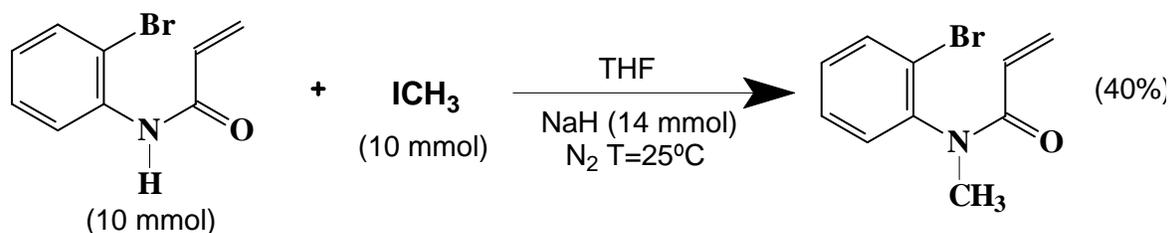
Tabela 13. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do precursor BNAEs-IX⁶⁴

F.M.: C₉H₈NOBr
M.M.: 225,9



IV (KBr) (cm ⁻¹)	RMN ^1H (200 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	EM M/z (%)
3400 (νCONHR)	Ha,b,c 5,6- 6,3 (m)	C-8 163,4	227 (4, M)
1470 (νC=C de aromáticos)	H1-4 6,7-8,2 (m, 4H)	C-5 135,3	172 (2, M - 55) 146
750 (aromático dissubstituído)	H-7 7,8 (s)	C-10 132,1	(100, M - 79)
660 (C-Br)		C-1 131,2	119 (1, M - 79 - 27)
		C-9 130,9	91 (4, M- 79 - 55)
		C-2 128,1	
		C-4 125,4	
		C-3 122,4	
		C-6 113,9	

3.3.12 SÍNTESE DO N-(2-BROMO-FENIL)-N-METIL ACRILAMIDA (BNMeAEs- X)



A partir do precursor BNAEs- IX realizou-se reação de metilação^{65,66} segundo procedimento descrito a seguir: Foram dissolvidos 560 mg (14 mmol) de hidreto de sódio à 60% (previamente lavado conforme item 3.1.2) em 15 mL de THF em um sistema sob atmosfera inerte de nitrogênio (balão bitubulado fechado com septo de borracha tendo uma conexão de entrada de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) com agitação constante. Adicionou-se lentamente, com auxílio de seringa, 10 mmol do precursor 9 (previamente diluído em 5 mL de THF num balão ambientado com

⁶⁴ FOX, M. A. *et al. J. Org. Chem.* 56:10, 3246, 1991.

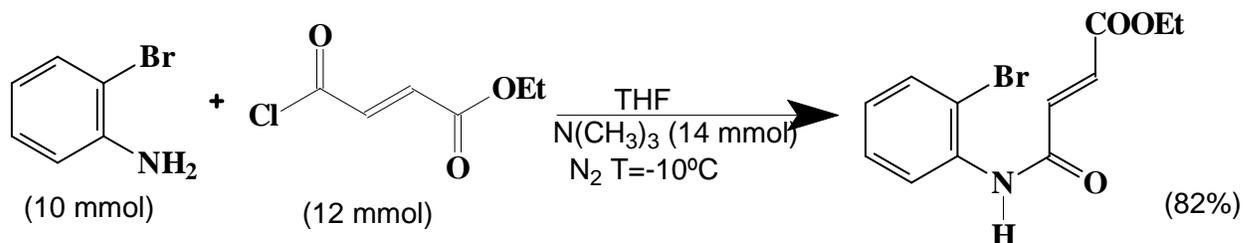
⁶⁵ JONES, K. *et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 115, 1986.

nitrogênio). Verificou-se o desprendimento de hidrogênio e durante o mesmo deixou-se o sistema em temperatura ambiente com uma agulha fixada no septo de borracha. Após o desprendimento de hidrogênio, adicionou-se com auxílio de seringa 10 mmol de iodeto de metila. Deixou-se a reação em contato por mais 1 hora e logo após partiu-se para sua elaboração. Adicionou-se à reação 50 mL de água destilada sob forma de gelo e 50 mL de éter. A fase aquosa foi extraída com três porções de 30 mL de éter. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 2 porções de 50 mL da solução de cloreto de sódio saturada. Secou-se com sulfato de magnésio e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório obtendo-se um resíduo de aspecto oleoso. Obteve-se produto único de aspecto oleoso com rendimento de 40%. A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Tabela 14. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BNMeAEs-X

F.M.: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NOBr}$ M.M.: 239,9			
RG:102804-47			
IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
3400 (vCH de aromáticos)			
1700 (cetona α,β -insaturada)	H-7 3,0 (s)	C-8 165,4	241 (2, M)
1600 (C=C)	Ha,b,c 5,3-5,7(m)	C-5 141,9	184 (13, M – 55),
1480 (COC)	H1-4 7.0-7.5 (m)	C-10 133,7	160 (100, M-79)
		C-1 129,9	
		C-9 129,7	
		C-2 128,0	
		C-4 128,7	
		C-3 127,6	
		C-6 123,3	
		C-7 35,8	

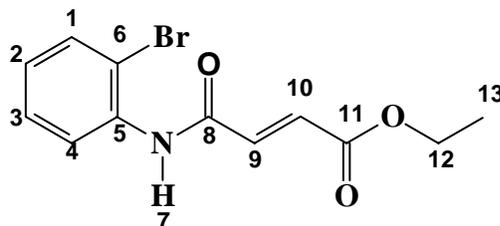
3.3.12 SÍNTESE DO 3-(2-BROMO-FENILCARBAMOIL)-ÁCIDO ACRÍLICO ETIL ÉSTER (BNAdiEs- XI)



Foram dissolvidos em um balão bitubulado sob atmosfera inerte de nitrogênio (fechado com septo de borracha tendo-se um balão de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) 1,72 g (10 mmol) de bromoanilina em 10 mL de THF (adicionado com seringa). Resfriou-se o sistema em banho de gelo e sal obtendo-se uma temperatura de $-11^\circ C$. Adicionou-se, com auxílio de seringa 2 mL (15 mmol) de trietilamina (diluída em 8 mL de THF em balão ambientado com nitrogênio e fechado com septo de borracha) por último foi adicionado gota à gota com seringa 11,51 mmol (1,88g) de cloreto de monofumarato de etila preparado segundo anteriormente (diluído em 10 mL de THF em balão ambientado com nitrogênio e fechado com septo de borracha) e logo após resfriou-se o sistema, deixando-o à temperatura ambiente por 30 minutos. Fez-se o acompanhamento da reação através de cromatoplaça (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v, revelador: MinUVIS) percebendo-se a presença de material de partida, o produto principal (maior quantidade) e mais dois produtos menos polares secundários. A hidrólise foi realizada adicionando-se 50 mL de água destilada e 50 mL de acetato de etila. Separou-se a fase aquosa e lavou-se com 3 porções de 30 mL de acetato de etila. As fase orgânicas foram reunidas e extraídas com 2 porções de 25 mL de solução de HCl à 5% e 2 porções de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio a frio ($10^\circ C$), e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório, obtendo-se um sólido amarelado impuro. Lavou-se várias vezes com éter etílico gelado e após evaporação e obteve-se sólido branco com 82% de rendimento. A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN 1H e ^{13}C .

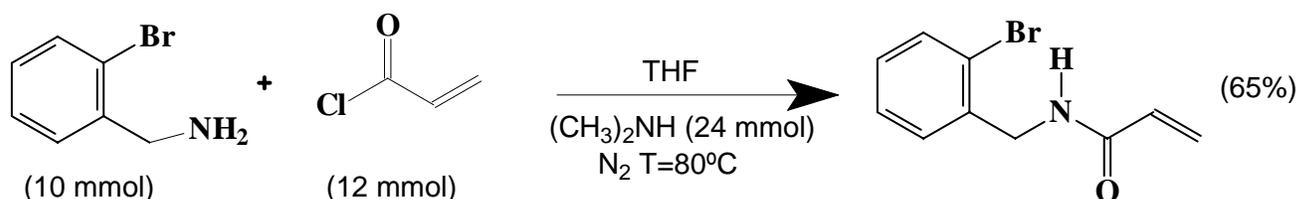
Tabela 15. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BNAdiEs- XIF.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{Br}$

M.M.: 297,9



IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
3286 (νCONHR)	H-13 1,2 (t)	C-11 165,2	299 (4, M)
1646 ($\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{CCOR}$)	H-12 4,2 (q)	C-8 164,9	252 (3, M - 45), 218
3000 (νCH de aromáticos)	H1-4 6,9-7,5 (m)	C-5 61,2	(100, M - 79)
1442 ($\nu\text{C}=\text{C}$ de aromáticos)	H-9,10 6,9-7,5 (m)	C-9 135,8	190 (21, M - 79 - 29 + H)
756 (aromático dissustituído)	H-7 8,4-8,5 (m)	C-10 132	172 (16, M - 127)
1030 (Ar-OCOR)		C-1 131,6	145 (13, M - 79 - 73)
1715 (cetona α,β -insaturada)		C-2 128,1	
593, 625 (C-Br).		C-4 125,7	
		C-3 122,3	
		C-6 112,3	
		C-12 61,1	
		C-13 13,8	

3.3.13 SÍNTESE DO N-(2-BROMO-BENZIL)ACRILAMIDA (BCNAEs- XII)



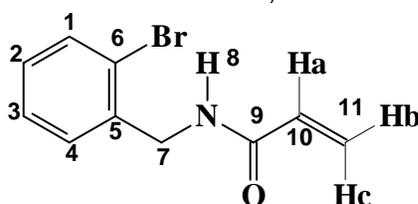
Foram dissolvidos em um balão bitubulado sob atmosfera inerte de nitrogênio (fechado com septo de borracha tendo-se uma conexão de entrada de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) 5,0 g (10 mmol) de cloridrato de *o*-bromobenzilamina em 40 mL de THF. Em seguida foram adicionados 3,0 mL de N,N-Dimetilanilina.(24 mmol) diluídos em 5 mL de THF. Aqueceu-se o sistema sob refluxo à uma temperatura de 60°C, durante 1 hora. Resfriou-se o sistema à temperatura ambiente para posterior adição de 2,3 mL de cloreto de acrilóila (27 mmol) gota à gota com seringa. O sistema

permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. Logo após colocou-se à refluxo durante 3 horas a uma temperatura de 80°C. Fez-se o acompanhamento da reação através de injeção em cromatografo Varian 3400, coluna SGE apolar de 5 metros. Hidrolisou-se, adicionando-se 50 mL de água destilada gota a gota (sistema à temperatura ambiente) e 50 mL de éter. Separou-se a fase aquosa e lavou-se com 3 porções de 30 mL de éter. As fase orgânicas foram reunidas e extraídas com 2 porções de 25 mL solução saturada de HCl à 5%. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio durante uma noite, e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo puro com 65% de rendimento. A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Tabela 16. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do BCNAEs-XII

F.M.: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NOBr}$

M.M.: 239,9



Produto inédito

IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
3480 (CONHR)	Ha,b,c 4,4-5,5 (m)	C-9 165,8	241 (1, M)
1680 ($\nu\text{C}=\text{C}$)	H-7 6,0-6,1 (m)	C-5 137,0	160 (100, M - 79)
1460 (COC)	H1-4,8 6,8-7,5 (m)	C-11 132,7	106 (45, M - 79 - 45 + H)
		C-1 130,5	
		C-10 129,8	
		C-2 129,0	
		C-4 127	
		C-3 126,8	
		C-6 123,5	
		C-7 43,7	

Tabela 17. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXII

F.M.: $\text{C}_8\text{H}_9\text{OBr}$
M.M.: 200,9

Registro: 52711-30-5

IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
3040 (νArH)	H-8 3,5 (s)	C-5 137,6	200 (10, M)
1470, 1450 (COC)	H-7 4,5 (s)	C-1 132,4	171 (22, M - 31)
1050 ($\nu\text{Ar-OCOR}$); 650 (C-Br).	H1-4 7,1-7,7 (m)	C-2 128,9	121 (100, M - 79)
		C-4 128,8	91 (36, M - 79 - 31 + H)
		C-3 127,3	
		C-6 122,6,	
		C-7 73,8	
		C-8 58,5	

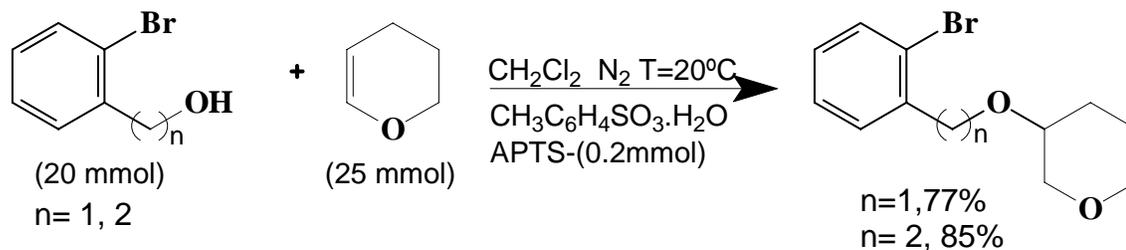
Tabela 18. Atribuição dos dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXIII

F.M.: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{OBr}$
M.M.: 214,9

Registro: 39767-89-0

IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
3050 (νCH de aromáticos)		C-5 138,1,	214 (1, M)
1460 (νCOC)	H-7 3,2 (t)	C-1 132,7	183 (1, M - 31)
640 (C-Br).	H-9 3,5 (s)	C-2 131,0	169 (8, M - 45)
	H-8 3,8 (t, 2H)	C-4 127,9	135 (100, M - 79)
	H1-4 7,1-7,8 (m)	C-3 127,3	91 (5, M - 79 - 45 + H)
		C-6 124,5	
		C-8 71,6	
		C-9 58,5	
		C-7 36,2	

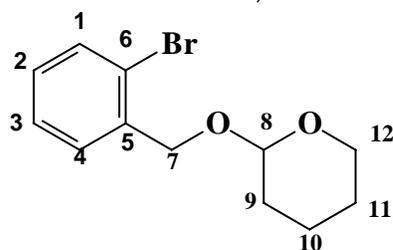
3.3.15 SÍNTESE DO 1-BROMO-2-CICLOHEXILOXIMETIL BENZENO(XXIV) e 3-[2-(2-BROMO-FENIL)ETOXI] TETRAHIDROPIRANO(XXV).



Foram dissolvidos 3.8 g (20 mmol) de 2-*o*-bromobenzilálcool (**15**) ou 2-*o*-bromofenil etanol (**16**) em 80 mL de dicloroetano em um sistema sob atmosfera inerte de nitrogênio (balão bitubulado fechado com septo de borracha tendo uma conexão de entrada de nitrogênio fixado em uma de suas saídas) com agitação constante e resfriamento sob banho de gelo a 20°C. Adicionou-se quantidade catalítica (38 mg, 0.8 mmol) de APTS (ácido paratolueno sulfônico). Por último adicionou-se 2,5 mL (25 mmol) de DHP (diidropirano). A coloração inicial rosa claro mudou para cinza escuro ao longo da reação. Deixou-se a reação em contato por mais 2 horas e logo após partiu-se para sua hidrólise e elaboração. Adicionou-se à reação 100 mL de éter e lavou-se com duas porções de 30 mL água e também bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com 100 mL de éter. Secou-se com sulfato de magnésio e após filtração, eliminou-se o solvente à pressão reduzida em evaporador. Obteve-se produto único de aspecto oleoso com rendimento de 77% no caso do produto (**15**) e 85% no caso do produto (**16**). A elucidação estrutural foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

Tabela 19. Dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, IV e massas do XXIVF.M.:C₁₂H₁₅O₂Br

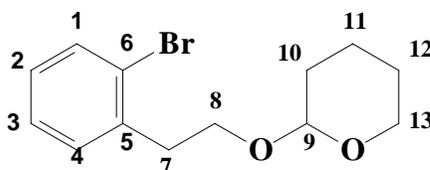
M.M.: 270,9

Registro: 17100-66-2,
143888-86-2

IV (KBr) (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C (50,32 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	EM M/z (%)
3050 (νCH de aromáticos)	H9-11 2,2-3,8 (m)	C-5 137,6	270 (2, M)
1460,1470 (νCOC)	H-12 3,9 (t)	C-1 132,1	191 (37, M - 79)
600 (C-Br).	H-8 4,3-4,6 (m)	C-2 128,7	185 (16, M - 85)
	H-7 4,7 (s)	C-4 128,5	169 (100, M-85-16)
	H1-4 6,9-7,4 (m)	C-3 127,1	147 (77, M-81 -42)
		C-6 122,4	107 (10, M -79 -85+ H)
			91 (26, M-79 -101+ H)
			77 (5, M-79 -115 +H)

Tabela 20. Dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, IV e massas do XXV.F.M.:C₁₃H₁₇O₂Br

M.M.: 284,9

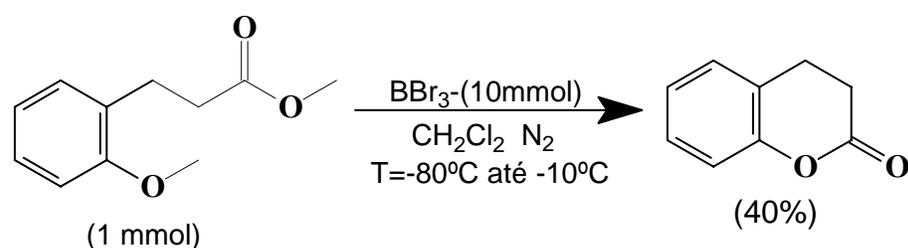


Registro: 143888-88-4

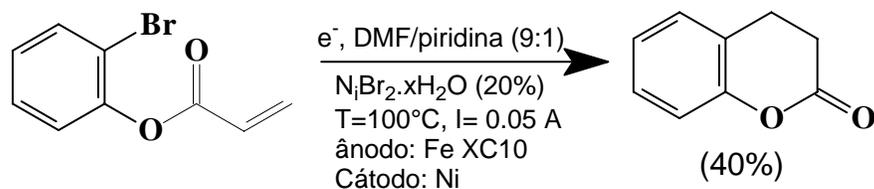
IV (KBr) (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C (50.32 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	EM M/z (%)
3050 (νCH de aromáticos)	H10-12 1,6-2,0 (m)	C-5 138,1	C-9 98,1 284 (4, M)
1460, 1440 (νCOC)	H-13 3,1 (t)	C-1 132,4	C-8 66,0 205 (1, M-79)
600 (CBr)	H7,8 3,5-4,1 (m)	C-2 130,9	C-13 61,6 185 (36, M-85-16)
	H-9 4,6-4,7 (m)	C-4 127,7	C-7 36,2 120 (1, M-79-85)
	H1-4 7,1-7,6 (m)	C-3 127,0	C-10 30,4 128 (65, M-79-76-H)
		C-6 124,4	C-12 25,3 104 (100, M-79-85-16)
		C-11 19,2	85 (90, M-199)
			77 (20, M-79-129+H)

3.3.16 SÍNTESE DA 3,4-DIIDRO-2H-1-BENZOPIRAN-2-ONA (DIIDROCUMARINA) (XXII).

A reação de desproteção do grupo éter consistiu na adição de 1 mL (10 mmol) de BBr_3 ^{67,68,69} (Aldrich) ao substrato (1 mmol), diluído em diclorometano a uma temperatura negativa de 80 °C, sob agitação. Em seguida deixou-se o sistema aquecer até -10 °C durante 4 horas, com subsequente adição de 10 mL de éter e posterior hidrólise e extração com mais 10 mL de éter.



A metodologia das reações de eletrossíntese catalisada por complexo de Ni formado *in situ* pode ser analisada no item 3.3.1, página 48.



⁶⁷ GRENNE, T. W. *et al. Protective Groups in organic synthesis*, 2 ed. Jonh Wiley & Sons, New York, **1990**.

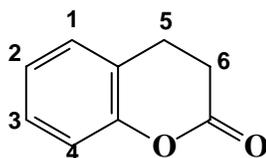
⁶⁸ DEMUYNCK, M. *et al. J. Org. Chem.* 44, 4863, **1979**.

⁶⁹ GRIECO, P. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 99, 5773, **1977**.

Tabela 21. Dados espectrais do produto cíclico (XXVI) diidrocumarina

F.M.: C₉H₈O₂

M.M.: 148



Diidrocumarina

IV (KBr) (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C (50.32 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	EM M/z (%)
3041	H-5 ou H-6 2,7-2,8 (t)	169	148 (100, M)
(vCH de aromáticos)	H-5 ou H-6 2,9-3,0 (t)	150	120 (60, M-28)
1770 (vOCOde lactonas)	H1-4 7,0-7,4 (m)	133	91 (51, M-57)
1450 (vC=C de aromáticos);		128	
762 (aromático		124	
dissubstituído)		126	
1028 (Ar-OCOR).		121	
		38	
		26,6	

3.3.17 SÍNTESE DO (3-OXO-ISOCROMAN-4-IL) ACETATO DE ETILA (XXVII).

A metodologia das reações de eletrossínteses catalisada por complexo de Ni formado *in situ* está descrito no item 3.3.1, página 48.

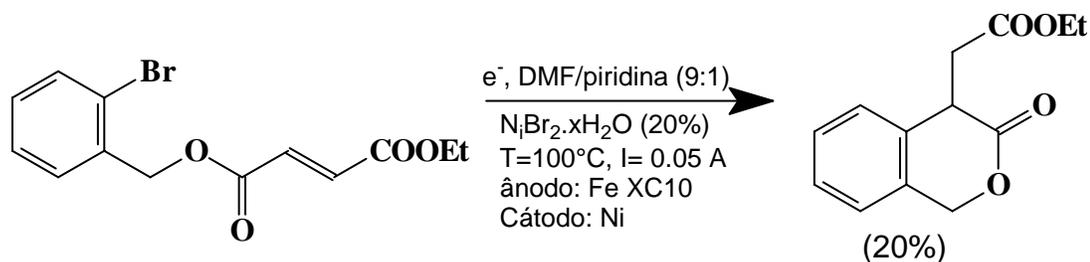
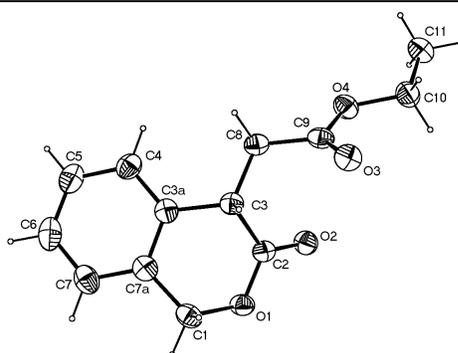
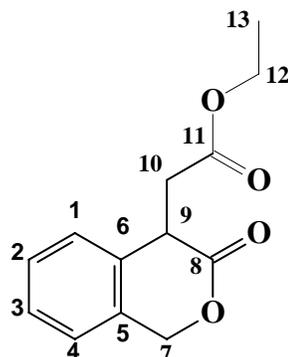


Tabela 22. Dados espectrais do produto cíclico XXVII

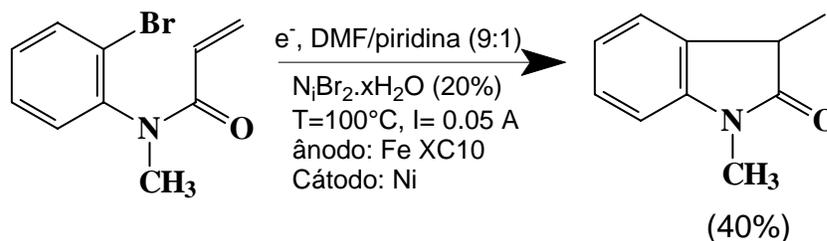
F.M.: C₁₃H₁₄O₄

M.M.: 234



Difratometria de Raio-X

IV (KBr) (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C (50,32 MHz, CDCl ₃)δ (ppm)	EM M/z (%)
3015 (νCH de aromáticos)	H1-4 7,0-7,4 (m)	C-8 171,8	234 (5, M)
1735 (ésteres e lactonas saturadas)	H-10 5,3-5,4 (dd, J 13,8)	C-11 171,3	188 (100, M-46-H)
1476 e 1422 (νC=C de aromáticos)	H-12 4,2 (q)	C-5 133,1	160 (56, M-73-H)
781 (aromático dissubstituído)	H-9 4,1 (m)	C-1 132,0	146 (13)
	H-7 2,9-3,2 (ddd, J 6,4, J 6,5)	C-2 128,8	115 (31)
	H-13 1,2-1,3 (t, J 7)	C-4 127,3	103 (6)
		C-3 124,9	91 (8)
		C-6 124,0	
		C-7 69,3	
		C-12 61,0	
		C-9 41,1	
		C-10 32,4	
		C-13 14,0	

3.3.18 SÍNTESE DO 1,3-DIMETIL-1,3-DIIDRO-INDOL-2-ONE (XXVIII)⁷⁰.

A metodologia das reações de eletrossíntese catalisada por complexo de Ni formado *in situ* está resumida no item 3.3.1, página 48.

Tabela 23. Dados espectrais do produto cíclico obtido pela via 1 de síntese do XXVIII

F.M.: $C_{10}H_{11}NO$
M.M.: 161

IV (KBr) (cm^{-1})	RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)	EM M/z (%)
3014 (vCH de aromáticos)		C-8 178,6	161 (100, M)
1702 (lactamas de 5 membros)	H-10 1,3 (d) H-7 3,1 (s)	C-5 143,8 C-1 130,5	146 (46, M-15) 132 (26, M-30+H)
1472 e 1422 (vC=C de aromáticos)	H-9 3,2-3,4 (q) H1-4 6,6-7,2 (m)	C-2 128,7 C-4 123,3	118 (70, M-28-15) 91 (24, M-71+H)
781 (aromático dissustituído)		C-3 122,3 C-6 107,8 C-9 40,4 C-7 26,0 C-10 15,3	

⁷⁰ JONES, K. *et al.* *J. Chem. Soc. Chem. Com.* 115, 1986.

3.3.19 SÍNTESE DOS 2-OXO-CROMAN-4-ÁCIDO CARBOXÍLICO ETIL ÉTER (XXIX) E (2-OXO-2,3-DIIDRO-BENZOFURAN-3-IL)ÁCIDO ACÉTICO ETILÉSTER (XXX).

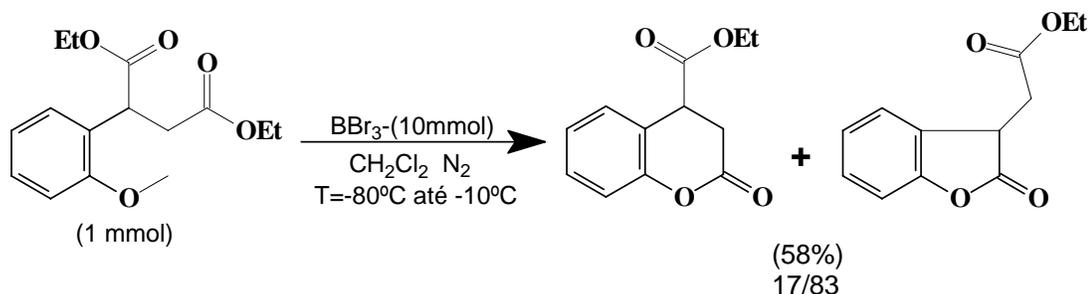
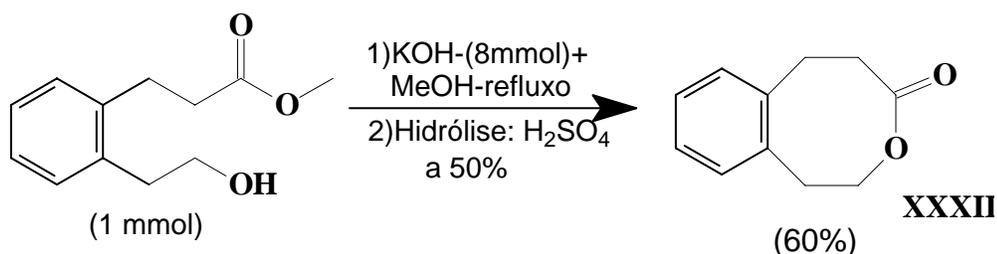
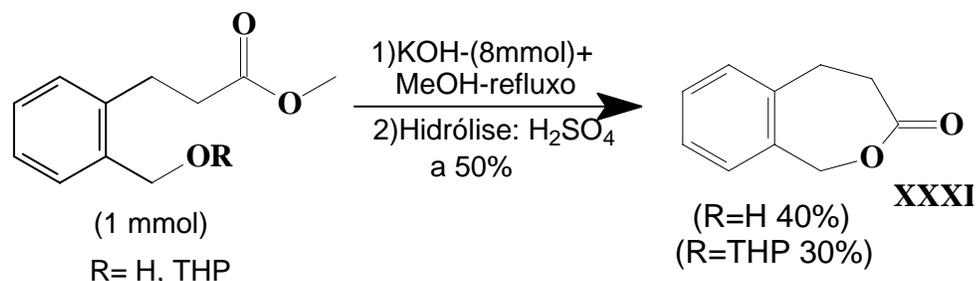


Tabela 24. Dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, IV e massas do XXIX e XXX.

F.M.: C ₁₂ H ₁₂ O ₄ M.M.: 220			
 (XXIX)		 (XXX)	
IV (KBr) (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C (50,32 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	EM M/z (%)
(XXIX)	(XXIX) e (XXX)	(XXIX) e (XXX)	(XXIX) e (XXX)
3040 (νCH de aromáticos)		176,3	220 (13, M)
1773 e 1755 (ésteres e lactonas saturadas)	H1-4 7,0-7,4 (m)	169,9	174 (26, M-45-H)
1488 (νC=C de aromáticos)	H5-6 3,9-4,2 (m)	153,9	146 (100, M-74)
785 (aromático dissubstituído)	H-7 2,8-3,1 (m, 2H)	129,1	118 (21, M-102)
	H-8 1,1-1,3 (t, 3H)	126,3	91 (7, M-129)
(XXX)		124,2	(XXX)
3040 (νCH de aromático)		123,9	133 (4, M-87)
1806 e 1755 (ésteres e lactonas saturadas)		110,7	
1488 (νC=C de aromático)		61,3	
785 (aromático dissubstituído)		39,8	
		35,0	
		13,9	

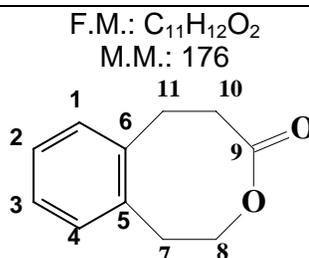
3.3.20 SÍNTESE DOS 4,5-DIIDRO-1H-BENZO[C]OXEPIN-3-ONE (XXXI) E 1,2,5,6-TETRAHIDRO- BENZO[D]OXOCIN-4-ONE (XXXII).



O procedimento experimental realizado na síntese dos compostos cíclicos **XXXI** e **XXXII** consistiu primeiramente em uma reação de saponificação pelas adições de excesso de uma solução de KOH (8 mmol) e 10 mL de metanol à 1 mmol do substrato. A solução permaneceu sob refluxo durante 4 horas. A etapa posterior consistiu na realização de uma hidrólise ácida pela adição de uma solução de H₂SO₄ à 50%.

Tabela 25. Dados espectrais de RMN ¹H, ¹³C, IV e massas do **XXXI**.

F.M.:C ₁₀ H ₁₀ O ₂ M.M.: 162			
Registro: 6801440			
IV (KBr) (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C (50,32 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	EM M/z (%)
3010 (νCH de aromáticos)	H-10 2,5 (t, 2H)	C-8 173,6	162 (30, M)
1731 (ésteres e lactonas saturadas)	H-9 2,9 (t, 2H)	C-5 140,2	144 (26, M-18)
1470 e 1420 (νC=C de aromáticos)	H-7 3,4 (s, 2H)	C-1 139,6	133 (20, M-28)
783 (aromático dissustituído)	H1-4 7,0-7,3 (m)	C-2 129,5	134 (6, M-29)
		C-4 128,9	117 (100, M-45)
		C-3 128,0	118 (21, M-44)
		C-6 126,8	105 (18, M-57-H)
		C-7 62,6	91 (46)
		C-9 35,5	
		C-10 27,7	

Tabela 26. Dados espectrais de RMN ^1H , ^{13}C , IV e massas do XXXII

IV (KBr) (cm^{-1})	RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3) δ (ppm)	EM M/z (%)
3010 (ν_{CH} de aromáticos)	H-7 2,5 (t, 2H)	C-9 180,7	176 (61, M)
1712 (C=O de lactona saturada)	H10-11 2,8-3,0 (m)	C-6 ou 5 143,7	146 (88, M-30)
1470 e 1420 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ de aromáticos)	H-8 3,7 (t, 2H)	C-6 ou 5 141,5	132 (5, M-44)
783 (C-H de aromático dissustituído)	H1-4 7,0-7,2 (m)	C-1 ou 4 140,5	117 (100, M-58-H)
		C-1 ou 4 134,9	118 (58, M-58), 91
		C-2 ou 3 133,9	(73, M-85)
		C-2 ou 3 131,5	
		C-8 67,9	
		C-7 40,6	
		C-10 40,1	
		C-11 32,5	

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PRECURSORES SINTETIZADOS PARA TENTATIVA DE CICLIZAÇÃO PELA VIA 1 DE SÍNTESE

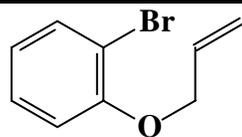
A figura 47 mostra os precursores que foram sintetizados e utilizados na via 1 de síntese, com seus respectivos rendimentos. Quanto à estrutura dos mesmos, variou-se o heteroátomo da cadeia em *orto* [gerando as séries oxigenada (A) e nitrogenada (B)], o tamanho da cadeia, a natureza da ligação dupla e o halogênio ligado ao anel aromático (em poucos casos, apenas).

Em termos da natureza da ligação dupla foram estudadas olefinas terminais não ativadas (BOAE) e monoativadas pela presença de grupo carboalcóxi ou carboamida (BOAEs, CIOAEs, BCOAEs, BC2OAEs, BNAEs, BNMeAEs, BCNAEs) e olefinas duplamente ativadas (BCOAdiEs, BOAdiEs, BNAdiEs).

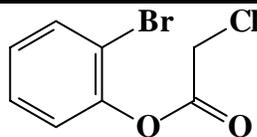
Uma única exceção é representada por BOEsCl, cujo objetivo foi o estudo do acoplamento intramolecular entre dialetos.

É útil ressaltar que os compostos BOAE, BOAEs, CIOAEs e BOAdiEs apresentam odor altamente desagradável e persistente, o que diminui o interesse em seus estudos.

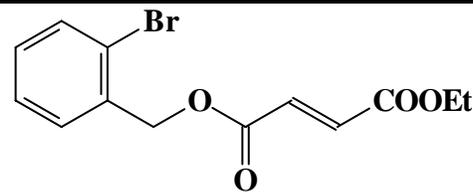
(A) Série Oxigenada



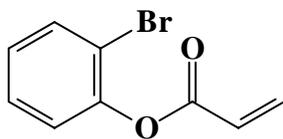
(I) BOAE- 65%



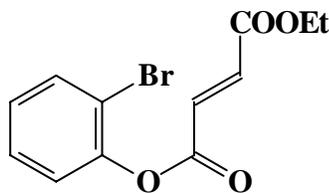
(IV) BOEsCl- 77%



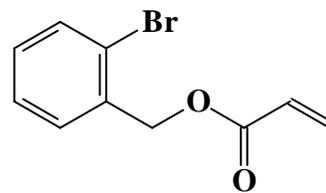
(VI) BCOAdiEs- 76%



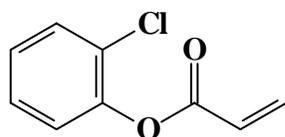
(II) BOAEs- 90%



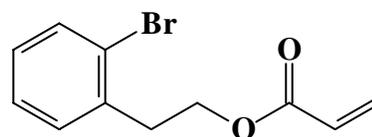
(V) BOAdiEs- 61%



(VII) BCOAEs- 75%

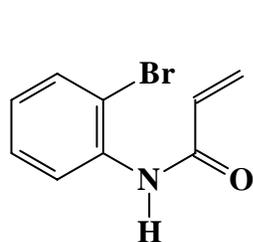


(III) CIOAEs- 90%

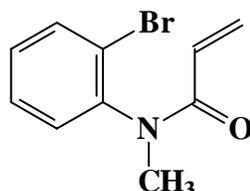


(VIII) BC2OAEs- 57%

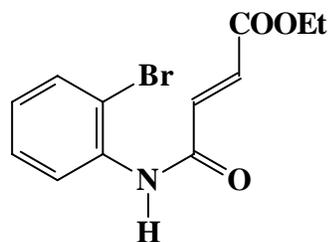
(B) Série Nitrogenada



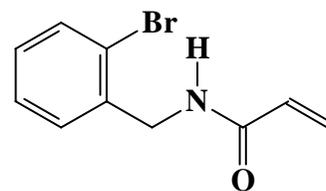
(IX) BNAEs- 67%



(X) BNMeAEs- 40%



(XI) BNAdiEs- 82%



(XII) BCNAEs- 65%

Figura 47. Precursores sintetizados na via 1 de síntese (A) série oxigenada e (B) série nitrogenada e respectivos rendimentos.

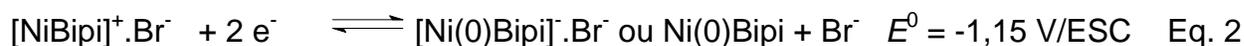
No caso de catálise redox, é importante verificar o padrão de comportamento eletroquímico, em DMF, dos haletos aromáticos, em presença dos complexos de Níquel e de bipyridina, e, ainda, em presença de olefinas ativadas e não ativadas.

As substâncias sintetizadas têm funcionalidade dupla: bromo ligado a anel aromático e olefina. Seria interessante estabelecer o sítio preferencial para a reação de adição oxidativa do metal de transição, se no halogênio arílico ou na olefina. Para esclarecer tal fato, estudos individuais com haletos aromáticos e com olefinas e posteriormente com os compostos bi-funcionalizados são necessários, em presença e ausência do catalisador. Adicionalmente, para uma reação eletroquímica indireta, é essencial que o catalisador seja reduzido em potenciais mais positivos do que os substratos envolvidos. Isso realça a importância dos estudos eletroanalíticos preliminares.

4.2 ANÁLISES CICLOVOLTAMÉTRICAS

4.2.1 VOLTAMETRIA CÍCLICA DOS COMPLEXOS DE NÍQUEL BIPIRIDINA

O comportamento eletroquímico do brometo de Níquel associado à biperidina (Bipi) em DMF encontra-se na literatura⁶⁸. Em eletrodo de ouro, nas soluções constituídas unicamente de $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$, há dissociação, conforme equação 1. A espécie $[\text{NiBipi}]^+ \cdot \text{Br}^-$ reduz-se, em DMF, em uma etapa de dois elétrons (Equação 2). Em excesso de biperidina, a espécie majoritária é $[\text{NiBipi}_2]^{+2}$, que se reduz segundo a equação 3. Nesse caso, observa-se um sistema de dois picos (um anódico e um catódico) de natureza reversível mais bem definido. Discussão mais detalhada do comportamento voltamétrico do complexo $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ com e sem adição de excesso de biperidina será exposta a seguir.



4.2.1.1 VOLTAMETRIA CÍCLICA DO COMPLEXO $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-/\text{DMF}/\text{TBABF}_4$ EM ELETRODO DE OURO.

Foi possível obter, no sistema em questão, um voltamograma cíclico com evidência de quasi-reversibilidade da primeira onda relativa ao processo redox Ni(II)/Ni(0), além das vantagens apresentadas pelo DMF, em termos de solubilidade do complexo $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ e menor volatilidade do DMF, em relação a outros solventes testados como ACN e DMF/ACN.

O voltamograma da figura 47 mostrou a presença de duas ondas principais de redução de características quasi-reversíveis⁷¹, de intensidade, diferentes; Além dessas,

⁷¹ CANNES, C. et al. *J. Electroanal. Chem.* 412, 1996.

outras duas intermediárias e uma onda anódica em potenciais pouco positivos. A primeira delas em $E_{pc} = -1,36$ V é relativa a redução de Ni(II) para Ni(0) no complexo $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$. A segunda onda em $E_{pc} = -2,15$ V corresponde à redução monoelétrica da biperidina no complexo NiBipi a NiBipi^\bullet . Quanto as duas ondas intermediárias, elas correspondem à redução de outras espécies de complexo de Níquel com o próprio solvente DMF e com o sal do ES (TBABF_4). A onda anódica em $E_{pc} = -0,55$ V corresponde à oxidação de espécies de Ni(0) fracamente coordenadas.

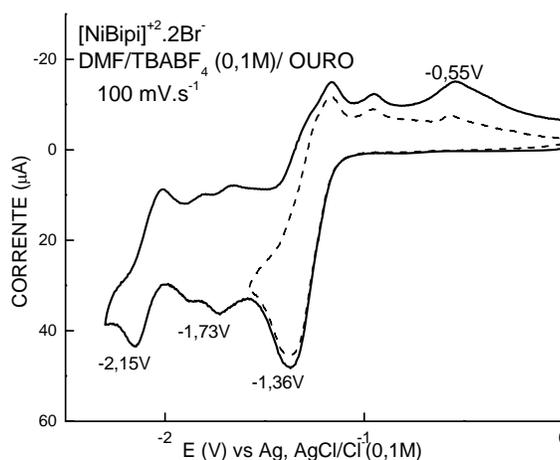


Figura 48. Voltamograma cíclico do complexo $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ em $\text{DMF}/\text{TBABF}_4$ (0,1 mol.L⁻¹) em eletrodo de ouro - 1,5 mm², $v = 100$ mV/s.

4.2.1.2 VOLTAMETRIA CÍCLICA DO $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-/\text{DMF}/\text{TBABF}_4$ EM ELETRODO DE OURO COM ADIÇÃO DE EXCESSO DE 2,2'-BIPIRIDINA

Ainda em DMF, é possível a estabilização do sistema $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$, ao formar *in situ* o complexo $[\text{NiBipi}_3]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ pela adição de 3 equivalentes de 2,2'-bipiridina. Tem-se então a possibilidade de detecção do processo de redução monoelétrica da biperidina livre a $-2,2$ V vs ESC (Figura 49), e no ramo anódico a oxidação de bromo liberado em solução a $+0,8$ V vs ESC. Ocorre mudança pronunciada no potencial de redução bieletrônica do sistema Ni(II)/Ni(0), de $-1,1$ V, para $-1,2$ V (Figura 49), além do desaparecimento das ondas intermediárias correspondentes à redução de outras espécies de complexo de Níquel com o próprio solvente DMF e com o sal do ES (TBABF_4) e da onda anódica relativa à oxidação de espécies de Ni(0) fracamente coordenadas. Em resumo, pela comparação dos voltamogramas observa-se que o

complexo $[\text{NiBipi}_3]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ gerado *in situ* é mais estável que o análogo com apenas um ligante biperidina, $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$. Em razão da não formação de complexos intermediários pouco estáveis aquele complexo se mostra mais adequado para estudos cinéticos, como obtenção de constantes de velocidade de reação e valores de energia de ativação.

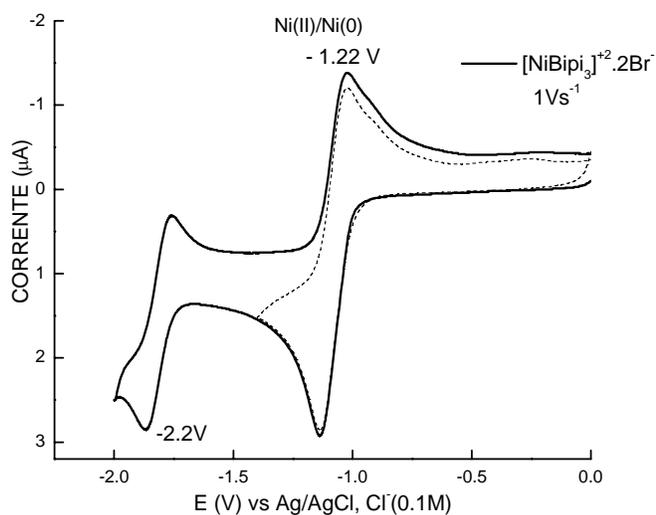


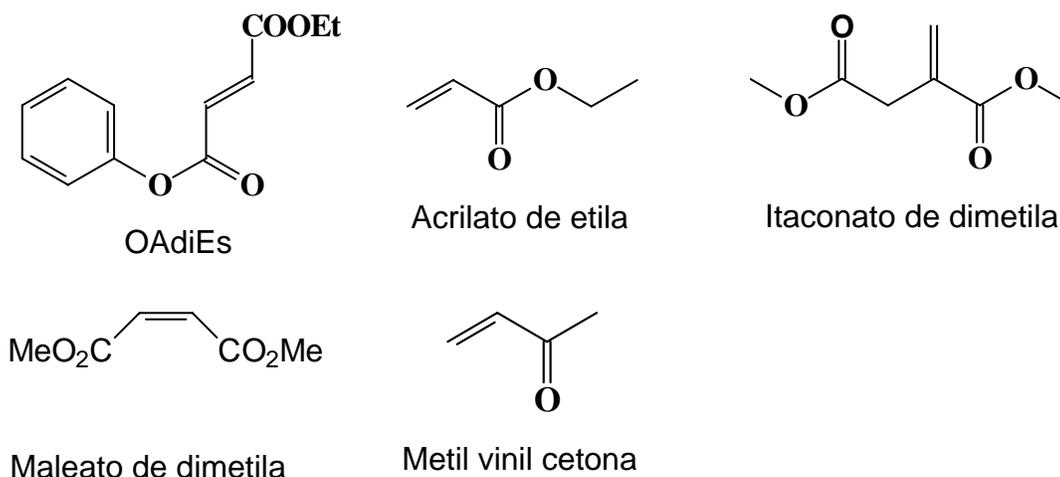
Figura 49. Voltamograma cíclico do $[\text{NiBipi}_3]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ (excesso de biperidina) em DMF/TBAPF₄ (0,1 mol L⁻¹) em eletrodo de ouro - 0,25 mm², $\nu = 1$ V/s.

4.2.3 ESTUDO CICLOVOLTAMÉTRICO DE DIFERENTES OLEFINAS SOBRE O SISTEMA $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-/\text{DMF/TBAPF}_4$ EM ELETRODO DE OURO COM ADIÇÃO DE EXCESSO DE 2,2'-BIPYRIDINA

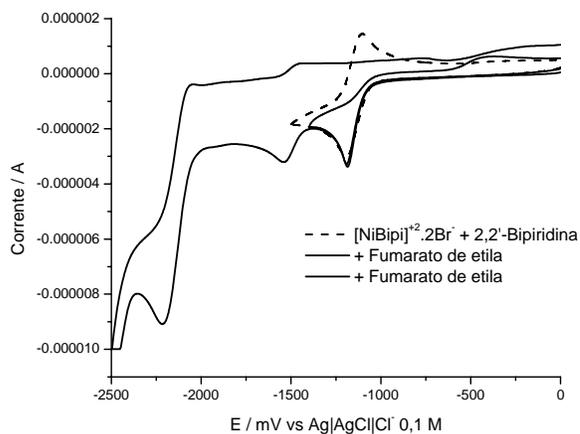
A atuação dos haletos aromáticos e de olefinas sobre o sistema reversível $\text{Ni(II)} \rightleftharpoons \text{Ni(0)}$ e a obtenção das constantes reacionais pode fornecer indícios úteis em eletrossíntese. Como exemplo, a figura 50 (A) mostra um voltamograma cíclico do complexo $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$, com adição de excesso de biperidina (3 equivalentes). Um par de picos de natureza reversível é evidenciado ($E_{pc} = -1,18$ V e $E_{pa} = -1,10$ V), relativo à redução de Ni(II) a Ni(0). Ao se adicionar o fumarato de dietila, que se reduz em potenciais mais negativos do que o do complexo metálico, ocorre o desaparecimento da onda anódica, sem ocorrer alteração do potencial de redução. Uma onda de oxidação adicional torna-se evidente em potenciais menos negativos.

Esse comportamento constitui indício de reação de adição oxidativa rápida entre a olefina e o Ni(0) eletrogerado a partir de $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$. Em menores velocidades de varredura, observa-se o aumento da primeira onda de redução.

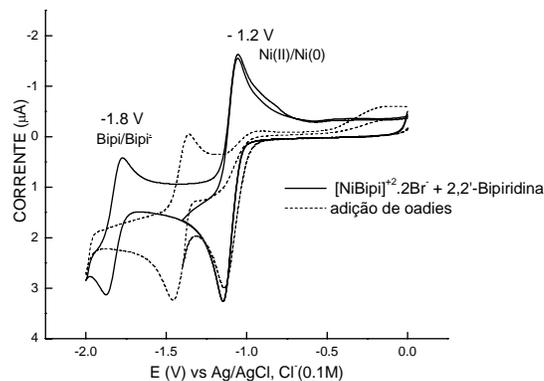
Em seguida várias olefinas foram analisadas através de metodologia semelhante: fumarato de dietila, OAdiEs, acrilato de etila, itaconato de dimetila, maleato de etila, e por último MVK (metil vinil cetona), de maneira a observar se a ativação da olefina exerceria algum efeito na atuação do catalisador. Os resultados obtidos podem ser analisados nos voltagramas cíclicos a seguir (Figura 50).



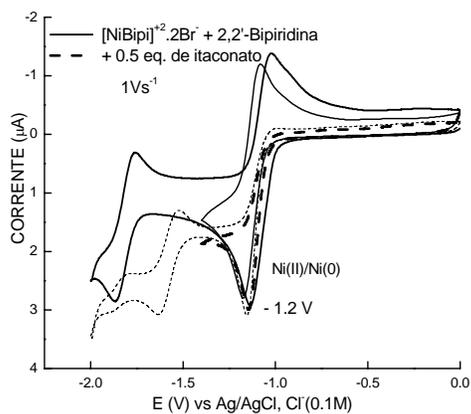
Todas as olefinas testadas apresentaram basicamente o mesmo comportamento: a adição de 0,5 equivalente da olefina sobre o sistema reversível Ni(II)/Ni(0) provocou o desaparecimento da onda de oxidação, indício de reação de adição oxidativa rápida entre a olefina e o Ni(0) eletrogerado a partir de $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ e subsequente formação de outra espécie complexada estável, que se reduz reversivelmente em potencial mais negativo. Em menores velocidades de varredura, nota-se um incremento da primeira onda de redução. Em resumo, a reação com o Níquel (0) independe da natureza da olefina.



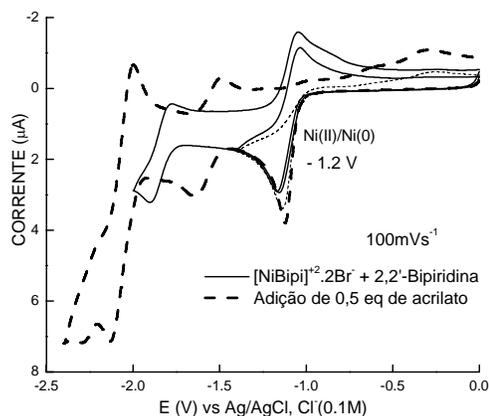
(A) Fumarato de dietila



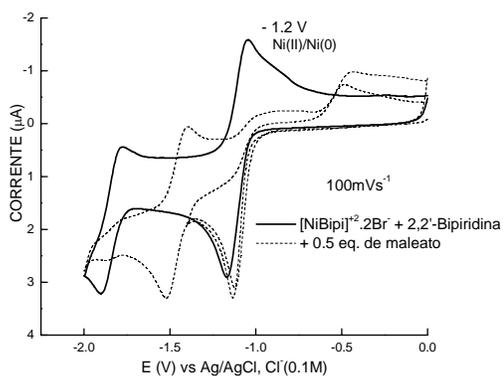
OadiEs (B)



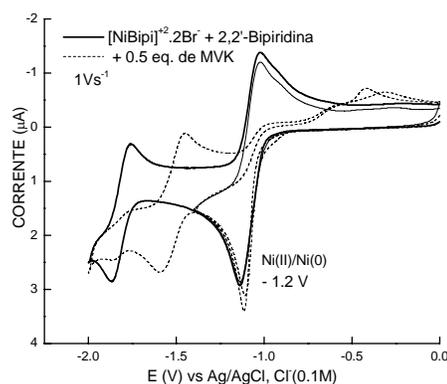
Itaconato de dimetila (C)



Acrilato de etila (D)



Maleato de dimetila (E)



Metil-vinilcetona (F)

Figura 50. Voltamograma cíclico do $[NiBipij]^{2+}.2Br^{-} + 2,2'$ -Bipiridina em DMF/TBABF₄ (0,1 mol L⁻¹), com adição de fumarato de dietila, OadiEs, acrilato de etila, itaconato, maleato de dietila e MVK (A, B, C, D E e F, respectivamente), em eletrodo de disco de ouro - 0,25 mm².

Experimento similar, desta feita, em presença de bromobenzeno, bromoanisol e 1-bromo-2-metoximetilbenzeno levou a resultados semelhantes (figura não mostrada). O estudo foi anteriormente desenvolvido e consta de tese de doutoramento de Muriel Durandetti⁷².

Ambos os experimentos, embora qualitativos, permitem sugerir que a adição oxidativa do níquel, no complexo intermediário pode ocorrer tanto com a ligação C-Br quanto com a olefina.

4.2.4 ESTUDO CICLOVOLTAMETRICO DE BOAE, BOAEs, BOAdiEs, BOCIEs e BNAdiEs

A voltametria cíclica dos compostos escolhidos foi realizada em eletrodo de carbono vítreo, utilizando-se DMF/TBABr (0,1 mol L⁻¹) como eletrólito suporte.

Ressalte-se que o estudo de voltametria cíclica realizado com os precursores visaram, principalmente, a determinação dos potenciais de primeira onda, a verificação do grupo funcional eletroquimicamente predominante e o efeito, na feição voltamétrica, de sua adição ao complexo [NiBip]⁺².2Br⁻. Foge ao escopo do presente trabalho o estudo eletroquímico completo dos mesmos.

4.2.4.1 BOAE

BOAE apresenta dupla olefínica isolada, portanto desativada para reação de redução. Apresenta ligação C-Br passível de quebra redutiva. Seu voltamograma cíclico apresentou uma onda irreversível ($E_{pc} = -2,67$ V) (Figura 51), relativa à quebra da ligação C-Br. Essa onda, em baixas velocidade de varredura, decompõe-se em duas, reunindo-se a partir de 200 mV s⁻¹.

⁷² DURANDETTI, M. *Couplage électroréductif d'halogénures aromatiques avec des halogénoesters via le procédé d'électrolyse à anode consommable associé à une catalyse par des complexes du nickel*. These de doctorat de l'université Paris VI. **1994**.

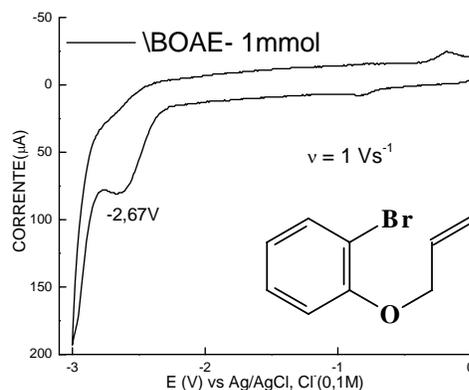


Figura 51. Voltametria cíclica de BOAE em carbono vítreo, DMF/TBABr (0,1 mol L⁻¹), $\nu = 1 \text{ V s}^{-1}$.

4.2.4.2 BOAEs

Diferentemente do BOAE, o BOAEs tem um grupamento carbo-ariloxilado que ativa a dupla olefínica, tornando-a deficiente em elétrons e apta a sofrer processo de redução mais facilmente. A modificação reflete-se no comportamento voltamétrico, com a evidência de onda de redução da dupla olefínica em $E_{pc} = -1,9 \text{ V}$ (Figura 52), típico de olefinas ativadas, cujo processo provavelmente é EC, com etapa química de dimerização^{73,74}.

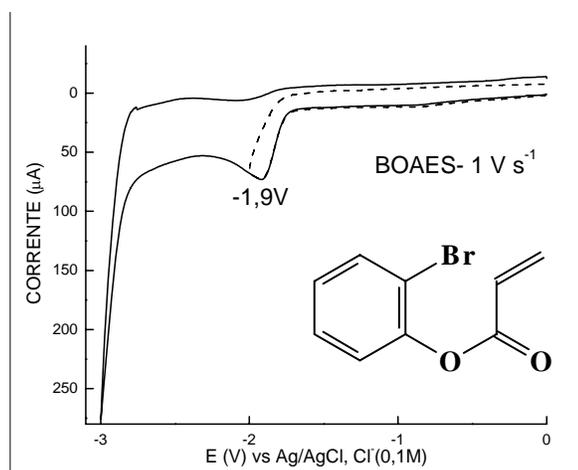


Figura 52. Voltametria cíclica de BOAEs em carbono vítreo, DMF/TBABr (0,1 mol L⁻¹), $\nu = 1 \text{ V s}^{-1}$.

⁷³ MAHDAVI, B. *et al.* *The electrocatalytic hydrogenation of organic compounds. The electrochemical society Proceedings*, 94-21, 220.

⁷⁴ BERLOT, G. *et al.* *Tetrahedron Lett.* 25:47, 5347, 1984.

4.2.4.3 BOAdiEs

A dupla ligação olefínica em BOAdiEs é duplamente ativada pela presença de um diéster, tornando a função ainda mais deficiente em elétrons, com relação ao análogo BOAEs. Seu voltamograma cíclico evidencia a presença de duas ondas de redução em $E_{pc} = -1,20 \text{ V}$ e $-1,72 \text{ V}$ (Figura 53), sendo o primeiro sistema constituído de um par de ondas, tendendo à reversibilidade ($I_{pa} < I_{pc}$). Ombros são visíveis após a primeira onda de redução e o comportamento é similar ao do fumarato de dietila, em carbono vítreo^{39,40}.

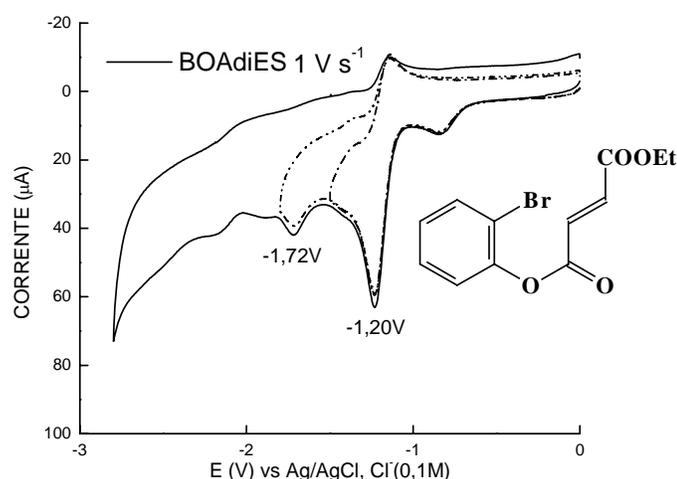


Figura 53. Voltametria cíclica de BOAdiEs em carbono vítreo, DMF/TBABr (0,1 mol L⁻¹), $v = 1 \text{ V s}^{-1}$.

4.2.4.4 BNAdiEs

O BNAdiEs diferencia-se pela presença de um átomo de nitrogênio em substituição ao oxigênio presente nos demais precursores. Seu voltamograma cíclico mostra a presença de duas ondas de redução em $E_{pc} = -1,43 \text{ V}$ e $-2,12 \text{ V}$ (Figura 54), sem evidência de ondas anódicas acopladas.

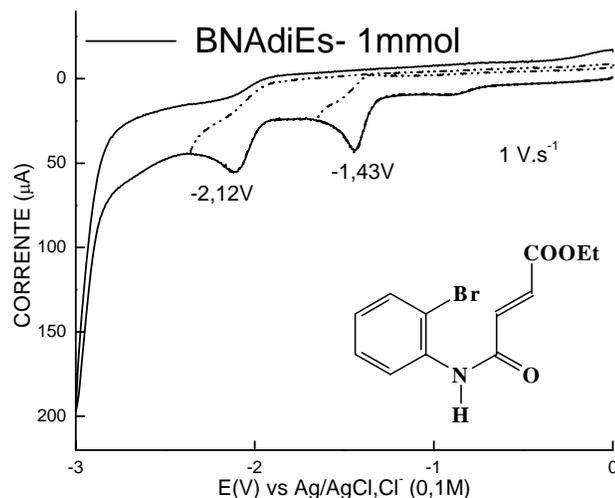


Figura 54. Voltametria cíclica de BNAdiEs em carbono vítreo, DMF/TBABr (0,1 mol L⁻¹), $\nu = 1 \text{ V s}^{-1}$.

4.2.4.5 BOEsCl

O precursor BOEsCl é diferente estruturalmente dos demais. A ligação C-Cl em posição α à carbonila é passível de sofrer redução⁷⁵. São evidentes, em VC, duas ondas irreversíveis de redução em $E_{pc} = -2,02 \text{ V}$ e $-2,48 \text{ V}$, figura 55.

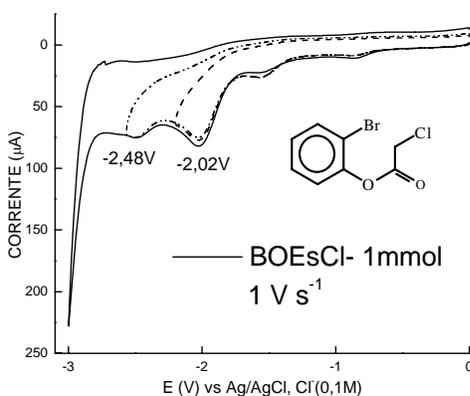
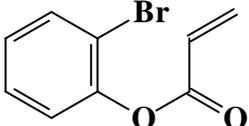
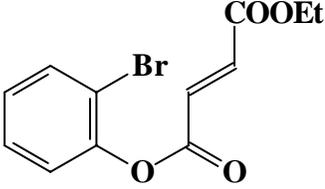
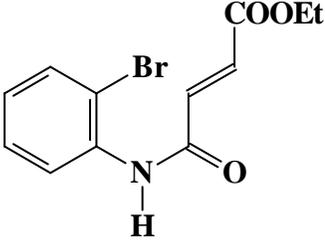
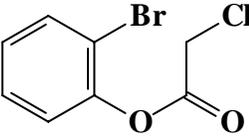


Figura 55. Voltametria cíclica de BOEsCl em carbono vítreo, DMF/TBABr (0,1 mol L⁻¹) $\nu = 1 \text{ V s}^{-1}$.

⁷⁵ PETERS, D. G. *Halogenated Organic Compounds*. In: LUND, H.; HAMMERICH, O., eds. *Organic Electrochemistry*, New York, Marcel Dekker, 4. ed, 360, **2001**.

Os potenciais de redução dos cinco precursores BOAE, BOAEs, BOAdiEs, BNAdiEs e BOEsCl, obtidos através do estudo de voltametria cíclica em carbono vítreo, encontram-se listados na tabela 27.

Tabela 27. Potenciais de redução de primeira onda (*E_{pc}*) dos precursores BOAE, BOAEs, BOAdiEs, BNAdiEs E BOEsCl, obtidos por VC em carbono vítreo/DMF/TBABr (0,1 mol L⁻¹)

Precursor	Grupo eletrorredutível	<i>E_{pc}</i> (V) vs ESC
BOAE 	Ligação C-Br	-2,67
BOAEs 	Ligação dupla olefínica	-1,9
BOAdiEs 	Ligação dupla olefínica	-1,20 -1,72
BNAdiEs 	Ligação dupla olefínica	-1,43 -2,12
BOCIEs 	Ligação C-Cl	-2,02 -2,48

4.2.5 ADIÇÃO DOS PRECURSORES BOAE, BOAEs, BOAdiEs, BOCIEs AO SISTEMA $\text{NiBr}_2\text{Bipy}/\text{TBABF}_4/\text{DMF}$ EM DISCO DE OURO - $1,5 \text{ mm}^2$.

Evidência de catálise redox foi obtida, principalmente, pela observação da modificação da primeira onda de redução do complexo (quasi-reversível para irreversível) $[\text{Ni(II)}$ para $\text{Ni(0)}]$ do complexo $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$, ao adicionarmos os precursores BOAE, BOAEs, BOAdiEs, BOCIEs e BNAAdiEs.

4.2.5.1 ADIÇÃO DE BOAE

O precursor BOAE apresentou em tal sistema de ES e na ausência de complexo, apenas uma onda irreversível, relativa à quebra da ligação C-Br ($E_{pc} = -2,48 \text{ V}$). Na adição de 0,5 equivalente de BOAE à solução de $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$, houve mudança significativa apenas na feição da onda I (quasi-reversível para irreversível) em $E_{pc} = -1,29 \text{ V}$, deslocando-a para $-1,37 \text{ V}$ e aumento da corrente, figura 56 (B), relativa à redução de Ni(II) para Ni(0) , com forte indício de efeito redox catalítico. As outras duas ondas intermediárias (relativas ao complexo) correspondentes à redução de outras espécies de complexo de níquel com o próprio solvente DMF e com o sal do ES (TBABF_4) desapareceram. A onda em $E_{pc} = -2,0 \text{ V}$ correspondente à redução monoelétrica da bipyridina no complexo NiBipi a NiBipy^\bullet não foi alterada. A onda anódica em $E_{pc} = -0,30 \text{ V}$, correspondente à oxidação de espécies de Ni(0) fracamente coordenadas, desapareceu.

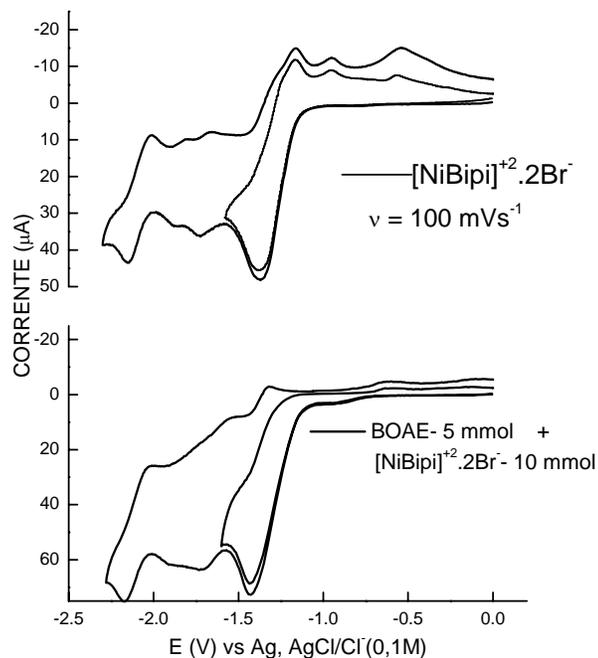


Figura 56: Voltamograma cíclico do $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ (A) em DMF/TBABF₄ (0,1 mol L⁻¹), com adição de BOAE (B). em eletrodo de disco de ouro- 1,5 mm², $v = 0,1$ V/s.

4.2.5.2 ADIÇÃO DE BOAES

A onda relativa à redução do BOAEs ocorre em potencial intermediário às ondas do $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ em $E_{pc} = -1,87$ V (Figura 57). Com relação à onda reversível do complexo NiBr_2Bipy em $E_{pc} = -1,32$ V, a mesma tornou-se irreversível, ocorreu pequeno aumento de corrente e deslocamento de potencial (-1,32 V para -1,37 V), a partir da adição do BOAEs o que sugere acoplamento das espécies Ni(0)/BOAEs, ou seja catálise redox. Uma nova onda bem definida em $E_{pc} = -1,74$ V é constatada, oriunda possivelmente da formação de novo complexo redutível.

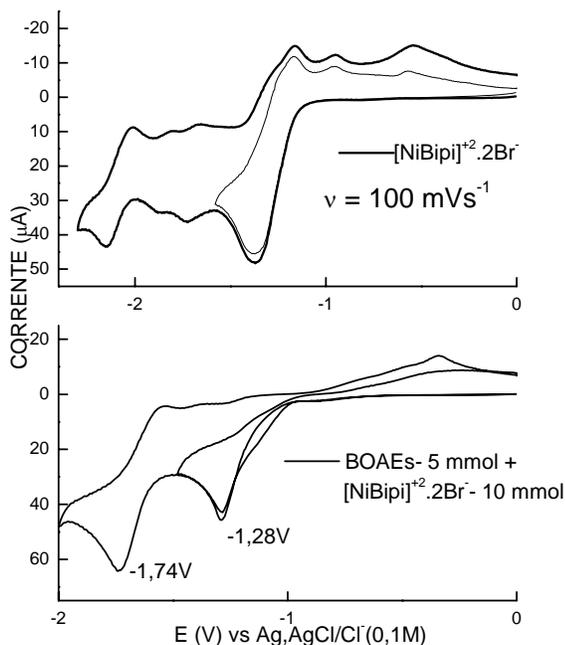


Figura 57: Voltamograma cíclico do $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ em $\text{DMF}/\text{TBABF}_4$ ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), com e sem adição de BOAdiEs. em eletrodo de disco de ouro - $1,5 \text{ mm}^2$, $\nu = 0,1 \text{ V/s}$.

4.2.5.3 ADIÇÃO DE BOAdiEs

O voltamograma cíclico do BOAdiEs apresentou duas ondas de redução em $E_{pc} = -1,21 \text{ V}$ e $-1,70 \text{ V}$. A primeira onda ocorre em potencial próximo ao potencial de redução da onda I do $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^-$ relativo ao processo $\text{Ni(II)}/\text{Ni(0)}$. A adição de BOAdiEs ao complexo metálico provocou mudanças no voltamograma: a onda 1 torna-se irreversível, com aumento de corrente e deslocamento catódico de potencial (Figura 58), o que sugere a ocorrência de catálise redox. Uma nova onda bem definidas em $E_{pc} = -1,72 \text{ V}$, de natureza reversível é constatada neste sistema, oriunda provavelmente da troca de ligantes, com formação de novo complexo redutível.

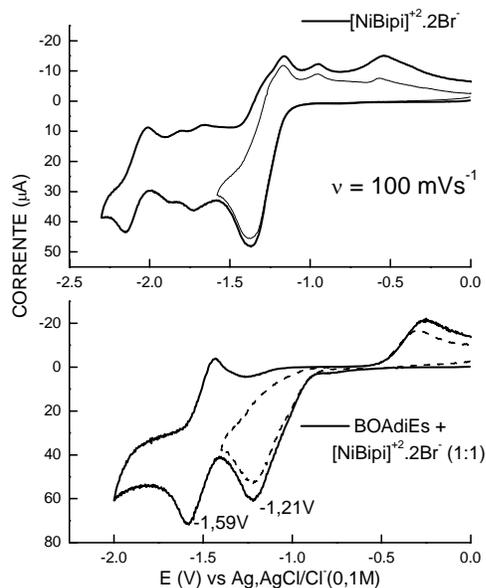


Figura 58: Voltamograma cíclico do $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^{-}$ em DMF/TBABr ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), com e sem adição de BOAdiEs em eletrodo de disco de ouro, $\nu = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

4.2.5.4 ADIÇÃO DE BOCIES

O comportamento ciclovoltamétrico do precursor BOCiEs apresentou duas ondas de redução em $E_{pc} = -2,02 \text{ V}$ e $-2,48 \text{ V}$. $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^{-}$ em presença do precursor, apresentou irreversibilidade da onda em $-1,36 \text{ V}$ relativa a redução Ni(II)/Ni(0) , deslocamento para $-1,42 \text{ V}$, aumento de 67% de sua corrente (Figura 59) com indicação clara de acoplamento eletrocatalítico da espécie Ni(0) com o precursor. As demais ondas do $[\text{NiBipi}]^{+2} \cdot 2\text{Br}^{-}$ não foram alteradas.

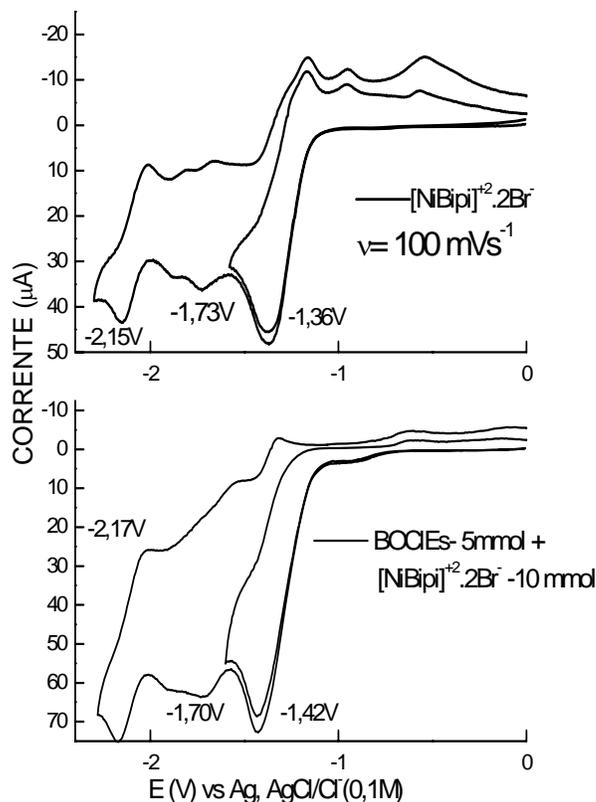
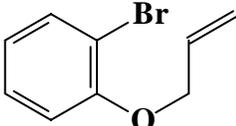
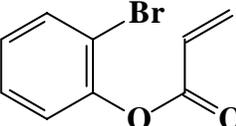
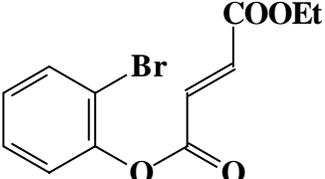
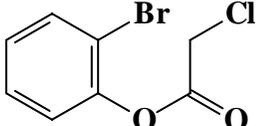


Figura 59: Voltamograma cíclico do $[\text{NiBip}]^{2+} \cdot 2\text{Br}^-$ em DMF/TBABr ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), com e sem adição de BOCIEs em eletrodo de disco de ouro, $\nu = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

O comportamento ciclovoltagemétrico dos precursores testados frente ao complexo de níquel encontra-se resumido na tabela 28. Todos apresentaram evidência de participação em reação de adição oxidativa com o Ni(0) eletrogerado. Os precursores portadores de olefinas mono e biativadas, além de catálise redox apresentaram também a formação de novo complexo eletrorredutível, em potencial mais negativo e com onda anódica correspondente.

Tabela 28: Resumo do comportamento dos precursores frente ao complexo de níquel.

Precusores	Catálise redox: interferência no processo redox Ni(II)/Ni(0)	Provável formação de novo complexo	Deslocamento de potencial	Aumento de corrente
 BOAE	S	N	S	S
 BOAEs	S	S	S	S
 BOAdiEs	S	S	S	S
 BOEsCl	S	N	S*	S**

*Apenas em carbono vítreo. **Apenas em eletrodo de disco de ouro. S= Sim, N= Não

4.3 ELETROCICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR - VIA 1

Os experimentos eletroanalíticos qualitativos descritos evidenciaram a possibilidade do uso de complexos de Níquel como catalisadores. Eletrólises foram, então programadas e realizadas, conhecendo-se de antemão que vários caminhos reacionais seriam possíveis, na redução dos precursores.

Inicialmente, promoveu-se a eletrólise do precursor BCOAdiEs (precursor VI), com variação dos seguintes parâmetros: temperatura, concentração do substrato, concentração e tipo de catalisador, segundo seção experimental. Em seguida, após determinação das melhores condições reacionais resumidas na figura 60, foram realizadas tentativas de ciclização com cada um dos precursores. Os resultados encontram-se descritos nas tabelas 29 e 30.

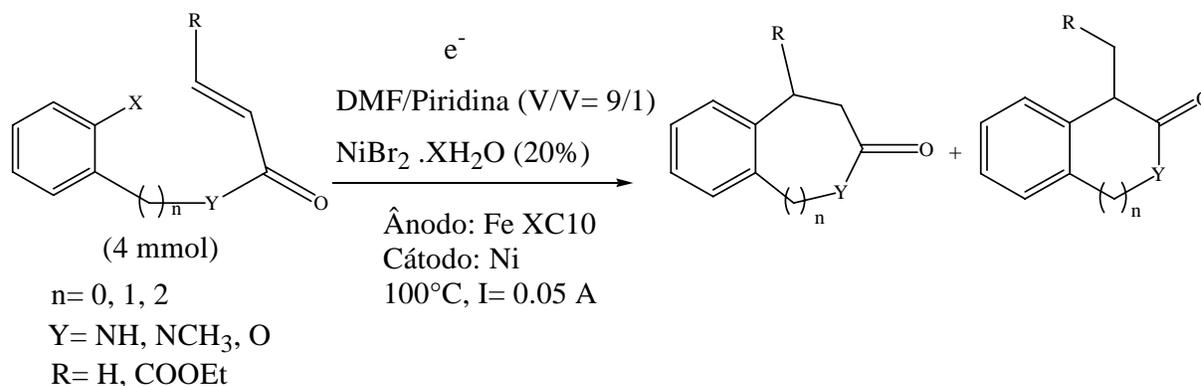


Figura 60. Condições reacionais para tentativas de eletrociclização utilizadas com os precursores

Com o precursor BOAEs da entrada 1, (Tabela 29) portando dupla ligação monoativada e $n = 0$, ocorreu formação do produto cíclico comercial denominado diidrocoumarina, com rendimento de 40%.

Um único produto cíclico foi formado oriundo do precursor BCOADiEs da entrada 5, produto esse portador de uma dupla olefinica biativada e tamanho da cadeia carbonilica estendido para $n = 1$ (Tabela 29). Destaca-se, nesse ponto, a dificuldade da análise estrutural do mesmo devido à ambigüidade da análise de RMN (uni e bidimensional) desse produto, com relação ao tamanho do ciclo, ou seja, ciclo de 6 ou 7 átomos, não permitindo, por RMN, a identificação do tamanho da lactona cíclica (ver figura 61, com indicação dos carbonos e hidrogênio estruturalmente ambíguos). A análise estrutural de raio X de cristais do produto reacional evidenciou a formação do composto cíclico como sendo a lactona de 6 membros.

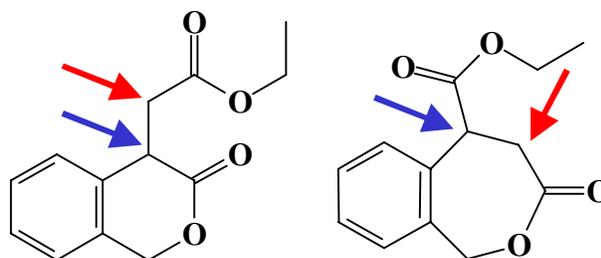
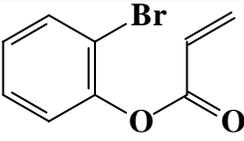
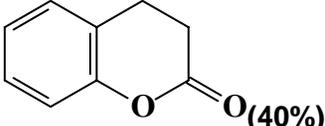
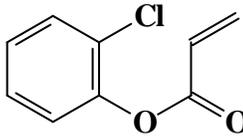
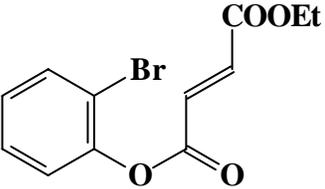
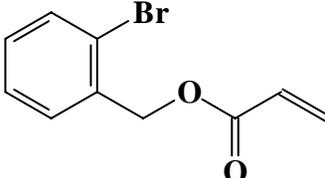
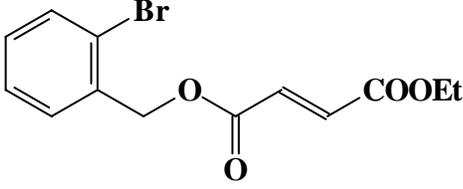
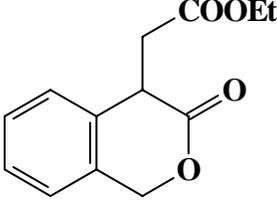
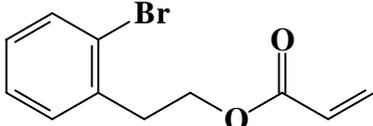


Figura 61. Possíveis estruturas do produto de ciclização intramolecular obtido a partir da eletrólise do BCOADiEs.

A partir da substituição do hidrogênio do grupo NH (entrada 7, Tabela 30) pelo grupo metila, (entrada 8, Tabela 30), foi possível a obtenção do produto cíclico isolado com rendimento de 40%.

Tabela 29. Resultados das eletrólises com os precursores onde y = oxigênio

Entrada	Precursor	Produtos obtidos (Rendimento isolado)*
1		 (40%) Dados espectrais ver tabela 24.
2		A- Redução C-Cl (ArH) B- Redução conjunta de C-Cl (ArH) e da ligação dupla C- Clorofenol- majoritário
3		A- Redução C-Br (ArH) B- Redução conjunta de C-Br (ArH) e da ligação dupla C- Bromofenol
4		A- Redução C-Br (ArH)- majoritário B- Redução conjunta C-Br (ArH) e da ligação dupla
5		 (20%) Dados espectrais ver tabela 25.
6		A- Redução C-Br (ArH) - majoritário B- Redução conjunta C-Br (ArH) e da ligação dupla

*Os produtos cíclicos foram devidamente isolados e caracterizados. Os demais produtos de redução e quebra foram identificados por CG/Massa.

Como conclusão dessa primeira parte do trabalho tem-se:

-Formação de três produtos cíclicos.

-A tentativa de ciclização utilizando-se complexos de cobalto no lugar de complexos de níquel mostrou-se infrutífera.

-Para os precursores com $n = 0$, ou seja, quando o heteroátomo oxigênio encontra-se diretamente ligado ao anel aromático, tem-se a formação majoritária de bromofenol, devido a estabilização por ressonância do ânion fenóxido formado. Já nos

outros precursores onde n= 1 houve a redução da ligação dupla e/ou ruptura da ligação halogênio anel aromático como reações preferenciais.

Tabela 30. Resultados das eletrólises com os precursores onde y = NH, NCH₃

Entrada	Precursor	Produtos obtidos (Rendimento isolado)*
7		A- Redução C-Br (ArH) - majoritário B- Redução conjunta de C-Br (ArH) e da ligação dupla
8		 (40%) Dados espectrais ver tabela 26.
9		A- Redução C-Br (ArH) - majoritário B- Redução conjunta de C-Br (ArH) e da ligação dupla
10		A- Redução C-Br (ArH) - majoritário B- Redução conjunta de C-Br (ArH) e da ligação dupla

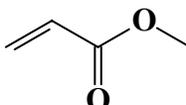
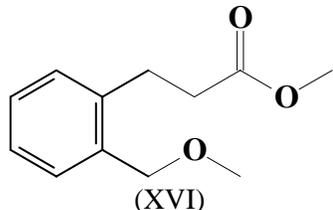
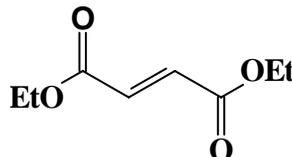
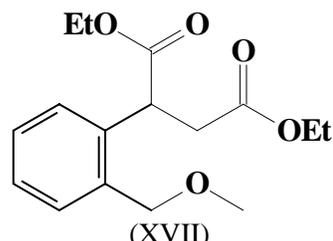
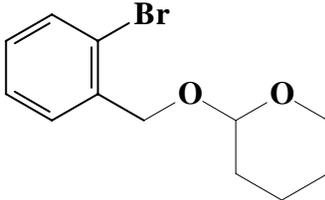
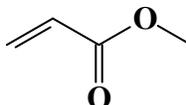
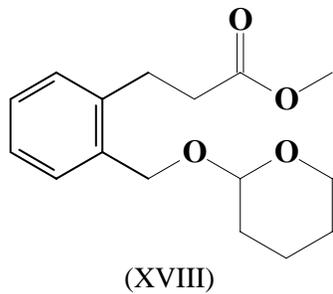
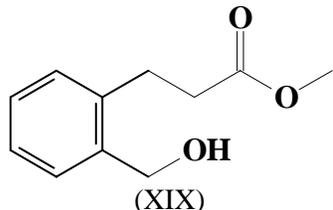
*Os produtos cíclicos foram devidamente isolados e caracterizados. Os demais produtos de redução e quebra foram identificados por CG/Massa.

4.4 PRECURSORES SINTETIZADOS PARA TENTATIVA DE CICLIZAÇÃO PELA VIA 2 DE SÍNTESE

Conforme observado a partir dos resultados obtidos pela via 1 de síntese, os rendimentos em produtos cíclicos não foram expressivos, havendo, portanto, necessidade de rotas alternativas, para alcançar o objetivo principal do trabalho. A análise retrossintética contida no plano de síntese, permitiu sugerir a utilização da via sintética 2, onde todas as condições reacionais aplicadas na etapa de acoplamento eletroquímico bimolecular da via 2 de síntese estão expostos na figura 62. Desse ponto em diante iremos abordar os resultados obtidos pela via 2 de síntese.

Após reação química de proteção da hidroxila do álcool *o*-bromobenzilálcool efetuaram-se os acoplamentos eletroquímicos listados na tabela 32. Os rendimentos obtidos foram entre 30% e 60%, sem otimização.

Tabela 32. Resultados do acoplamento de olefinas ativadas com os derivados do álcool *o*-bromobenzílico.

Haleto Aromático	Olefina ativada	Produto	Rdt. Isolado
		 (XVI)	45%
		 (XVII)	30%
		 (XVIII)	58%
		 (XIX)	50/50

Objetivando a obtenção de precursores com a cadeia carbonílica mais longa efetuaram-se estudos com os derivados do 2-*o*-bromofenil etanol. A seguir, encontram-se resumidos os resultados das reações eletroquímicas de acoplamento bimoleculares (Tabela 33). Os resultados foram altamente satisfatórios com rendimento entre 40% e 75%, demonstrando que, contrariamente ao esperado, o acréscimo da cadeia carbonílica na posição *orto* não afetou a reação de acoplamento eletroquímico bimolecular. Uma

melhor análise desse fato pode ser evidenciada na tabela 34, através da comparação entre os produtos de acoplamento com o acrilato de metila e os haletos aromáticos com variação do tamanho da cadeia carbonílica entre $n = 0, 1$ e 2 .

Tabela 33. Resultados do acoplamento com os derivados do 2-*o*-bromofeniletanol.

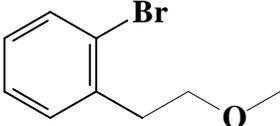
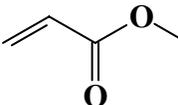
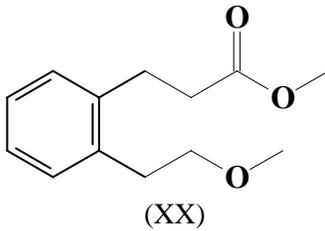
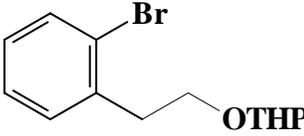
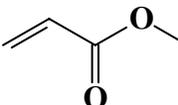
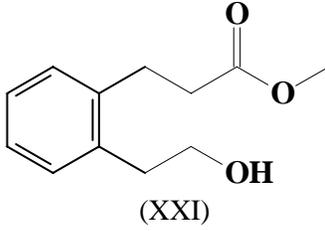
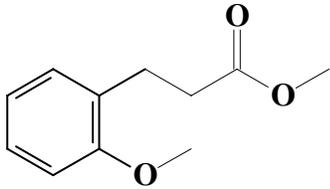
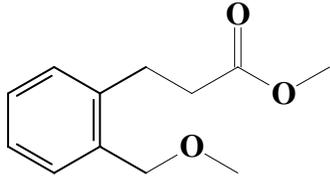
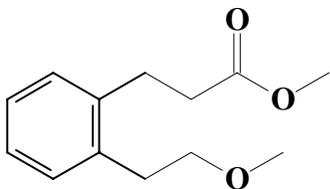
Haletos Aromáticos	Olefina ativada	Produto	Rdt. Isolado
		 (XX)	75%
		 (XXI)	45%

Tabela 34. Comparação entre os resultados de acoplamento entre o acrilato de metila e os haletos aromáticos com variação do tamanho da cadeia entre $n = 0, 1$ e 2 .

<u>Produto de Acoplamento</u>	<u>Rdt. isolado</u>
<p>$n = 0$</p> 	40%
<p>$n = 1$</p> 	45%
<p>$n = 2$</p> 	75%

4.4.1 REAÇÃO QUÍMICA DE DESPROTEÇÃO E CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DA VIA 2 DE SÍNTESE

A etapa posterior à obtenção dos precursores pela via 2 de síntese consistiu na realização de reações químicas de desproteção dos grupos metila e THP etéreos, e tentativa de ciclização, cujos resultados são discutidos.

Efetuuou-se a reação de desproteção dos grupo metila com BBr_3 e do produto de acoplamento entre o *o*-bromoanisol e o fumarato de dietila (composto XV), neste último, foi obtida uma mistura de 58% de dois produtos cíclicos de cadeias de 5 e 6 membros (Figura 63). A ambigüidade dos dados espectrais entre ambos os ciclos tornou imperativo efetuar estudos no infra-vermelho com Transformada de Fourier, tendo em vista que o valor de absorção da carbonila de lactonas sofre deslocamento de acordo com o tamanho do ciclo. Ressalte-se que a obtenção do produto cíclico de 5 membros é importante, pois, trata-se de um produto novo na literatura. Os estudos efetuados

permitiram estabelecer que o produto majoritário na mistura é justamente a lactona de 5 membros XXX.

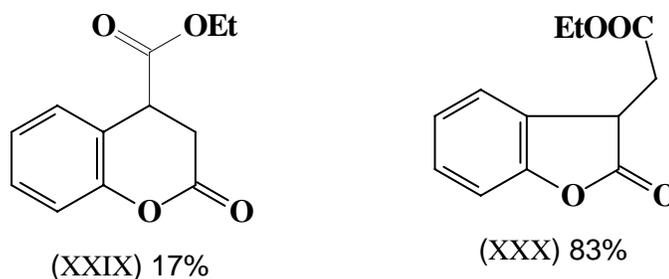


Figura 63. Produtos cíclicos obtidos do precursor XV.

A reação de saponificação seguida de hidrólise ácida foi efetuada com os produtos de acoplamento entre o acrilato de metila e os derivados do álcool *o*-bromobenzílico com e sem a proteção do grupo THP (XVIII e XIX). O resultado foi a obtenção da lactona de 7 membros (XXXI), com rendimentos entre 30 e 40%, representada na figura 63. A formação de ciclos de 7 membros é geometricamente desfavorável, fato esse que reforça a importância do resultado obtido.

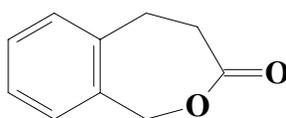


Figura 64. Lactona de 7 membros (XXXI) obtida dos intermediários XVIII e XIX, pela via 2 de síntese.

O mesmo procedimento experimental, saponificação seguida de hidrólise ácida, foi efetuado na tentativa de obtenção da lactona de 8 membros (XXXII), representada na figura 65; trata-se de um produto inédito o que aumenta a importância desse resultado.

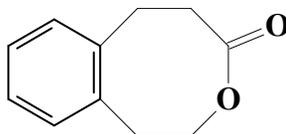


Figura 65. Lactona de 8 membros (XXXII) obtida do intermediário XXI, pela via 2 de síntese.

A figura 66 apresenta tentativas sem êxito de desproteção da função etílica. Destaca-se a formação de anidrido succinico ao se efetuar a desproteção do intermediário contendo duas funções éster **(C)** e a geração do produto de substituição nucleofílica em **(A)** e **(B)**.

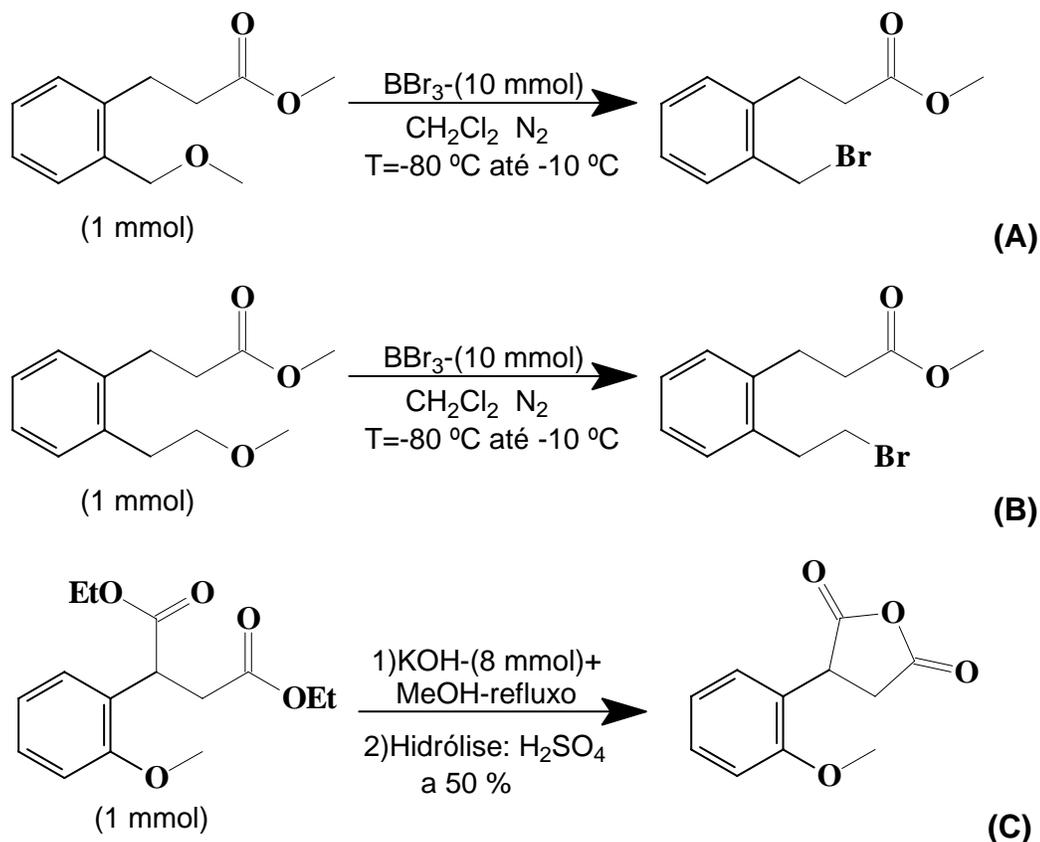


Figura 66. Reação de desproteção e lactonização do produto de acoplamento entre o 2-*o*-bromofenil etanol e o acrilato de metila.

4.5 ALGUMAS CONSIDERAÇÕES

A comparação entre as duas vias de síntese para a geração de compostos cíclicos favorece a via 2. Apesar de ainda muito empírico, com necessidade de experimentação adicional, pode-se propor, com base nos resultados e nos estudos eletroanalíticos, que os baixos rendimentos de ciclização da via 1 podem estar ligados, além de a fatores intrinsecamente estruturais, ao fato da olefina poder participar na etapa de adição oxidativa juntamente com o haleto aromático [item salientado na introdução sobre o conhecimento prévio que olefinas são conhecidas por formarem

complexos estáveis com Ni(0)]. Nessa situação, haveria impedimento para o eletroacoplamento entre eles. Vale ressaltar que houve formação predominante de produtos de redução da olefina nas eletrólises realizadas, mesmo naquelas onde foi possível também a obtenção de produtos cíclicos (BOAEs, BCOAdiEs e BNMeEs). Sendo então a olefina importante no processo catalítico, até mesmo com formação de possíveis intermediários, indagamos a possibilidade de realização de reação de ciclização intramolecular com adição extra da mesma olefina presente no precursor, como por exemplo, adição de acrilato de metila na eletrólise de BOAEs. São propostas para tentativas posteriores. Outras são relacionadas à síntese de lactamas, que podem vir a ser realizadas após N-alkilação. O grupo –NH parece impedir o processo de eletroacoplamento, favorecendo a reação de hidrogenólise.

O estudo ciclovoltagemétrico foi proveitoso para aquisição de informações sobre o comportamento do complexo de Ni frente aos modelos, e com base nos resultados sintéticos e a partir da literatura, pôde fornecer informações úteis sobre o ciclo catalítico (Figura 66) do processo em questão.

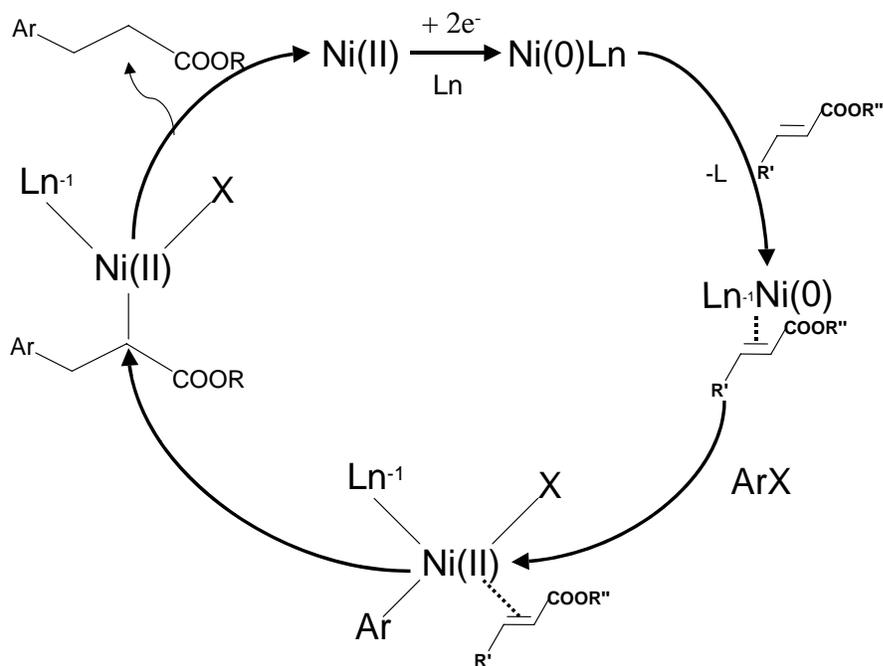


Figura 67. Provável ciclo catalítico no processo de eletroacoplamento de olefinas a haletos aromáticos.

5. CONCLUSÕES

A via 1 de síntese permitiu a obtenção de três compostos cíclicos, sendo um dos mesmos inédito. A reação de eletrociclização intramolecular catalisada por complexo de níquel formado *in situ* mostrou-se sensível ao comprimento da cadeia carbonílica portadora da dupla ligação. As reações de redução das ligações C-Br, C-Cl e C=C foram predominantes. Este método poderá ser novamente experimentado, utilizando-se modelos com cadeias carbonílicas maiores e com adição de excesso da olefina constituinte da cadeia lateral, durante as reações eletródicas, para auxiliar, possivelmente, no processo de formação do complexo intermediário com o Ni, funcionando como um dos ligantes, liberando a olefina ligada ao anel aromático do precursor para participar da reação de ciclização intramolecular.

A via 2 de síntese permitiu o acesso a novos produtos de acoplamento *ortho*-substituídos, com bons rendimentos. Ciclos de 5, 6, 7 e 8 membros foram preparados com rendimentos globais entre 30% e 60%, rendimentos esses, satisfatórios, principalmente se considerarmos que não houve otimização da metodologia em questão.

Nas duas vias sintéticas a substituição do Ni pelo Co foi ineficaz.

O método eletroquímico mostra-se amplamente vantajoso pela versatilidade e facilidade reacionais caracterizadas pelas condições brandas e tolerância aos grupos funcionais presentes no anel.

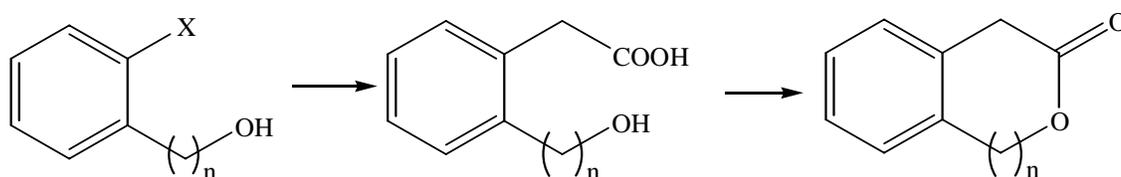
Por fim, destaca-se a importância da interdisciplinaridade entre a eletroquímica e a catálise, tendo em vista a constatação de que a catálise esta presente em mais de 85% de todos os processos industriais de transformação química⁷⁶.

⁷⁶ DUPONT, J. *Quim. Nova*, Vol. 25, supl.1, 12-13, 2002.

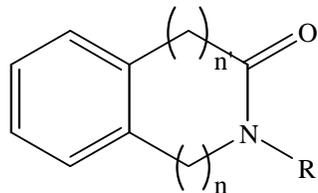
5.1 PERSPECTIVAS

1. Análise dos diferentes parâmetros da via 1 (Comprimento da cadeia carbonílica, utilização de outros tipos de ligantes e concentração).

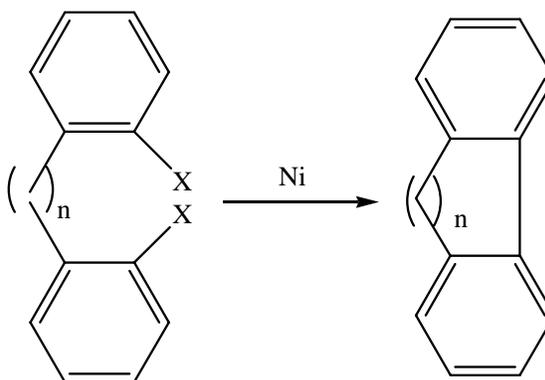
2. Almejar o acoplamento intramolecular com α -choroesteres



3. Desenvolvimento da síntese de lactamas.



4. Estudo de acoplamento de biarilas.



6. BIBLIOGRAFIA

1. GILCHRIST, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, 2 ed; Longman Scientific & Technical, **1992**.
2. THEBTARANONTH, C.; THEBTARANONTH, Y. *Tetrahedron*, 46 (5), 1385, **1999**.
3. BALDWIN, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 734, **1976**.
4. BALDWIN, J. E.; CUTTING, J.; DUPONT, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 736, **1976**.
5. BARTON, D. H. R.; SILVA, E.; ZARD, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 285, **1988**.
6. TSANG, R.; FRASER-REID, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2116, **1986**.
7. TSANG, R.; FRASER-REID, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 8102, **1986**.
8. TSANG, R.; DICKSON, J.; PAK, H.; FRASER-REID, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3484, **1987**.
9. YADAV, V. K.; FALLIS, A. G. *Tetrahedron Lett.* 29, 897, **1988**.
10. XU, W.; JEAN, Y. T.; HASEGAWA, E. *J. Am. Chem. Soc.* 111, 406, **1989**.
11. CARRUTHERS, W. *Some modern methods of organic synthesis*,. Cambridge. University Press, 3, **1986**.
12. BAILEY, W.F.; ROSSI, K. *J. Am. Chem. Soc.* 108, 1441, **1986**.
13. HECK, R. F. *Org. React.*, 27, 345, **1982**
14. FLEISCHER, E. B.; KISHNAMURTHY, M.; CHEUNG, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* 97, 13, **1975**.
15. GUTZWILLER, J.; PIZZOLATO, G.; USKOVIC, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 22, **1971**.
16. JWANRO, H.; SEVGNON, M.; GOZZI, C.; SCHULZ, E.; LEMAIRE, M. *Chem. Rev.* 102, 1359, **2002**.
17. RAYABARAPU, D. K.; CHENG, C-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 942, **2002**.
18. DANLY, D. E. *Experience in the scale-up of the Monsanto adiponitrile process*, Cap. 6, *Technique of Electroorganic Synthesis*. Wiley, p.283, **1982**.
19. SAVALL, A. *L'Actualité Chimique*. 10, 3, **1998**.

-
20. SIMONET, J.; BAROUX, P. *L'Actualité Chimique*. 24, **1998**.
21. LITTLE, R. D.; SHWAEBE, M. K. *Topics in Current Chemistry*. 185, 2, **1997**.
22. LITTLE, R. D. *Chem. Rev.* 96, 93, **1996**.
23. KOPPANG, M. D.; ROSS, G.; WOOLSEY, N. F.; BARTAK, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 108, 1441, **1986**.
24. SHONO, T.; NISHIGUCHI, I.; OHMIZU, H.; MITANI, M. *J. Am. Chem. Soc.* 100, **1978**.
25. FRY, A. J.; BRITTON, W. E. *Topics in Organic Electrochemistry*, Plenum Press, New York, 257, **1986**.
26. AMATORE, C. *Organic Electrochemistry*, 2 ed., Lund, H.; Baizer, M. M; Eds., Marcel Dekker, New York. cap. 2; p. 11, **1991**.
27. BRETT, C. M. A.; BRETT, A.M.O. *Electroquímica Princípios, Métodos e Aplicações*, Almedina, Coimbra, 115, **1996**.
28. BARD, A. J. *Electrochemical Methods - Fundamentals and Applications*, John Wiley, New York, **1980**.
29. STECKHAN, E. *Topics in Current Chem.*, Electrochemistry I, New York, 1, **1987**.
30. DURANDETTI, M.; NÉDÉLEC, J-Y.; PERICHON, J. *J. Org. Chem.* 61, 1748, **1996**.
31. NÉDÉLEC, J-Y.; PÉRICHON, J.; TROUPEL, M. *Topics in Current Chem.*, 185, 141, **1997**.
32. CASANOVA, J.; REDDY, V. P. *Electrochemistry of the carbon-halogen bond*, Wiley, N. Y., 1003, **1995**.
33. ANDRIEUX, C. P.; GALLARDO, I.; SAVÉANT, J-M; SU, K-B. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 638, **1986**.
34. ANDERSEN, M. L.; MATHIVANAN, N.; WAYNER, D. D. M. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 4871, **1996**.
35. DONKERS, R. L.; WORKENTIN, M. S. *J. Phys. Chem.* 102 (21): 4061, **1998**.
36. FRY, A. J. *J. Org. Chem.* 41, 54, **1976**.
37. WAWZONEK, S.; DUTY, R. C.; WAGENKNECHT, J. H. *J. Electrochem. Soc.* 111, 74, **1964**
38. LAMBERT, F. L.; HASSLINGER, B. L.; FRANZ, R. N. *J. Electrochem. Soc.* 122, 737,

1975

39. BAIZER, M. M. Carbonyl Compounds. In LUND, H.; BAIZER, M. M. eds. *Organic Electrochemistry*, New York, Marcel Dekker, 3 ed. 451, **1991**.
40. UTLEY, J. *Chem. Soc. Rev.* 26, 157, **1997**.
41. HENDERSON, R. A. *The mechanisms of reactions at transition metal sites*. Oxford science publications, 54, **1999**.
42. MASSICOT, F.; SCHNEIDER, R.; FORT, Y. *J. Chem. Res. (S)*, 664, **1999**.
43. CANNES, C.; LABBÉ, E.; DURANDETTI, M.; DEVAUD, M.; NÉDÉLEC, J. Y. *J. Electroanal. Chem.* 412, 85, **1996**.
44. CONAN, A.; d'INCAN, E.; PÉRICHON, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 48, **1990**.
45. CONAN, A.; SIBILLE, S.; d'INCAN, E.; PÉRICHON, J. *J. Org. Chem.* 56, 2018, **1990**.
46. MEYER, G. *et al. J. Organomet Chem.* 301, 391, **1986**.
47. MEYER, G.; TROUPEL, M.; PÉRICHON, J. *J. Organomet. Chem.* 393, 137, **1990**.
48. MABROUK, S.; PELLEGRINI, S.; FOLEST, J. C.; ROLLIN, Y.; PÉRICHON, J. *J. Organomet. Chem.* 301, **1986**.
49. DURANDETTI, M.; SIBILLE, S.; NÉDÉLEC, J-Y.; PÉRICHON, J. *Synth. Commun.* 24:145, **1994**.
50. DURANDETTI, M.; DEVAUD, M.; PÉRICHON, J. *J. Org. Chem.* 61:1748, **1996**
51. GARNIER, L.; ROLLIN, Y.; PÉRICHON, J. *J. Organomet. Chem.* 367:347, **1989**
52. CHAUSSARD, J.; FOLEST, J-C.; NÉDÉLEC, J-Y.; PÉRICHON, J.; SIBILLE, S.; TROUPEL, M. *Synthesis*. 369, **1990**
53. AMATORE, C.; JUTAND, A. *J. Electroanal. Chem.* 306, 125-140, **1991**.
54. DUNACH, E, *International Symposium on Electroorganic Synthesis*. Kurashiki, Japão, IL-14, 35, IS-EOS'1997.
55. OZAKI, S.; MATSUI, E.; WAKU, J.; OHMORI, H. *Tetrahedron Lett.* 38, 15, 2705, **1997**.
56. CONDON-GUEUGNOT, S.; LEONEL, E.; NÉDÉLEC, J-Y.; PÉRICHON, J. *J. Org. Chem.* 60, 7684, **1995**.

-
57. GOMES, P.; GOSMINI, C.; NÉDÉLEC, J-Y; PÉRICHON, J. *Tetrahedron Lett.* 41, 3385, **2000**.
58. CONDON-GUEUGNOT, S.; DUPRÉ, D.; FALGAYRAC, G.; NÉDÉLEC, J-Y. *J. Org. Chem.* 1, 105, **2002**.
59. HOUSE, H.; FENG, E.; Peet, N. T. *J. Org. Chem.* 36, 2371, **1971**.
60. VOGEL, A. I. *Practical Organic Chemistry*, 4 ed., Longman, London, 973, **1981**.
61. UCHINO, M. *J. Organomet. Chem.* 84, 93, **1975**.
62. STILL, W. C. et al. *J. Org. Chem.* 43, 14, **1978**.
63. SHELDRIK, G. M.; SHELXL97; *University of Göttingen, Germany*, **1997**.
64. FOX, M. A; CHANDLER, D. A.; LEE, C. *J. Org. Chem.* 56:10, 3246, **1991**.
65. JONES, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 115, **1986**.
66. MUCHOWSKI, J. M. *J. Org. Chem.*, 49, 203, **1984**.
67. GRENE, T. W. *Protective Groups in organic synthesis*, 2 ed. John Wiley & Sons, New York, **1990**.
68. DEMUYNCK, M. *J. Org. Chem.* 44, 4863, **1979**.
69. GRIECO, P. A.; NISHIZAWA, T.; OGURI, S. D; MARINOVIC, N. *J. Am. Chem. Soc.* 99, 5773, **1977**.
70. JONES, K.; ALBERT, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* 115, **1986**.
71. CANNES, C. et al. *J. Electroanal. Chem.* 412, **1996**.
72. DURANDETTI, M. *Couplage électroréductif d'halogénures aromatiques avec des halogénoesters via le procédé d'électrolyse à anode consommable associé à une catalyse par des complexes du nickel*. These de doctorat de l'université Paris VI. **1994**.
73. MAHDAVI, B.; CHAPUZET, J. M. ; BROSSARD, L.; MARTEL, A.; CAPUANO, P. L. G.; LESSARD, J. *The electrocatalytic hydrogenation of organic compounds. The electrochemical society Proceedings*, 94-21, 220.
74. BERLOT, G.; DESJARDINS, S.; LESSARD, J. *Tetrahedron Lett.* 25:47, 5347, **1984**.

75. PETERS, D. G. *Halogenated Organic Compounds*. In: LUND, H.; HAMMERICH, O., eds. *Organic Electrochemistry*, New York, Marcel Dekker, 4. ed, 360, **2001**.

76. DUPONT, J. *Quim. Nova*, Vol. 25, supl.1, 12-13, **2002**.

7. ARTIGO PUBLICADO



Synthesis of 6-, 7-, and 8-membered lactones via the nickel-catalysed electrochemical arylation of electron-deficient olefins

Janesmar Camilo de Mendonça Cavalcanti,^a Marília Oliveira Fonseca Goulart,^a Eric Léonel^b and Jean-Yves Nédélec^{b,*}

^a*Departamento de Química/CCEN, Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simoes, Tabuleiro do Martins, 57072-970 Maceio, Al, Brazil*

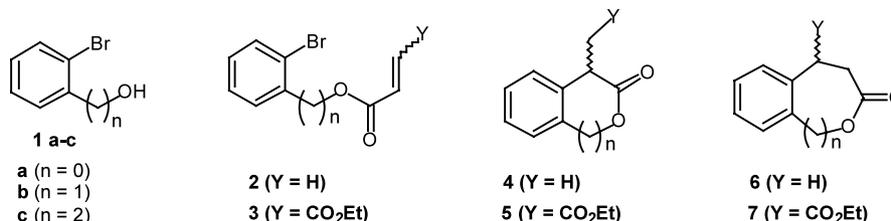
^b*Laboratoire d'électrochimie, catalyse et synthèse organique, UMR 7582, CNRS-Université Paris 12, 2, rue Henri Dunant, 94320 Thiais, France*

Received 16 June 2002; accepted 8 July 2002

Abstract—A nickel-catalysed electroreductive process of arylation of α,β -unsaturated carboxylic esters has been applied to the synthesis of medium-sized lactones. Of the two possible approaches investigated in this study, the most efficient one involves first the electrochemical condensation, followed by the lactonisation. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

The last two decades have seen a great upsurge of new electroreductive C,C-bond forming reactions by direct or indirect coupling reactions between organic halides and various electrophiles. Not much attention has been paid, however, to the application of these reactions to the formation of cyclic compounds. The scarce examples of such ring forming reactions have been reviewed.¹ We thus decided to explore the scope and limitations in ring formation of some electrochemical reactions developed in these laboratories in connection with the use of both the sacrificial anode process and the nickel-complex catalysis. We have started this investigation with one of the most efficient electroreductive processes, i.e. the arylation of activated olefins,^{2a-c} with the aim of forming lactones or lactams.

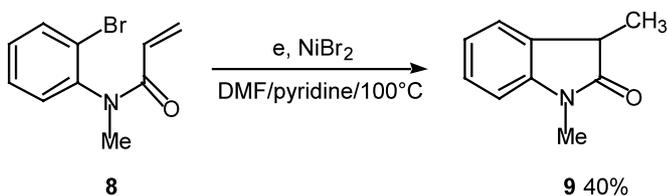
The nickel-catalysed electrochemical arylation of electron-deficient olefin is easily conducted at 60–70°C without the need of separate preparation of any organometallic intermediate. This reaction is also characterised by high efficiency and large functional tolerance. The reaction mechanism has already been discussed in a previous paper.^{2b} Our first approach, referred to as route A, was based on the general method already used in the formation of cyclic compounds,¹ involving an aryl halide tethered to an acrylic or fumaric moiety through an ester or amide function. Such a structure should, at first, lead to an efficient ring formation by intramolecular arylation of the C,C-double bond (Scheme 1). We then have prepared a few structures (2 a–c and 3 a,b) by esterification with the



Scheme 1.

Keywords: lactones; nickel catalysis; electroreduction; conjugate addition.

* Corresponding author. Tel.: +33149781128; fax: +33149781148; e-mail: nedelec@glvt-cnrs.fr



Scheme 2.

desired acyl chloride of commercially available phenyl bromides (**1a–c**) bearing an alcohol group attached to the ring in the *ortho* position, either directly ($n=0$), or tethered by one or two methylene groups ($n=1$ or 2). The cyclisation reactions were conducted in DMF/pyridine (9/1) at 100°C with catalytic quantities of NiBr_2 as catalyst precursor, using an undivided electrolytic cell fitted with an iron anode and a nickel-foam cathode. A constant current intensity of $I=0.05$ A was applied until full consumption of the starting reagent.³

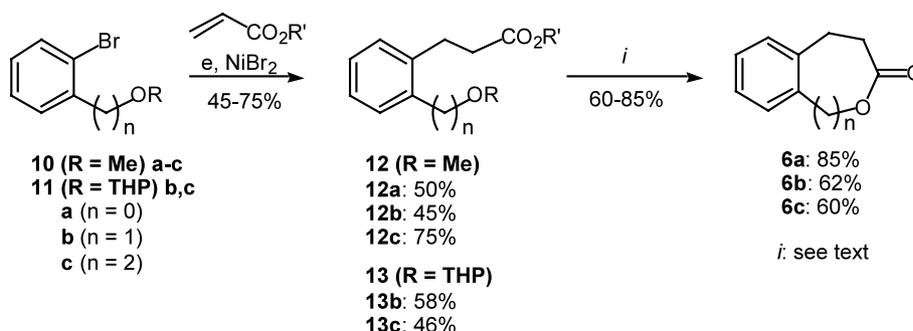
Actually, the results obtained by this route are not satisfactory. On the one hand, with compounds **2** we could obtain only the formation of the 6-*endo*-cyclisation product dihydrocoumarine **6a** from **2a** in 40% yield. Compounds **2b** and **c** were transformed into a mixture of reduced products, i.e. resulting from the reduction of the carbon–bromine bond and/or of the C,C-double bond. On the other hand, from compound **3b**, only the 6-*exo*-cyclisation product **5b** was obtained but in a low 20% yield.⁴ A mixture of reduction products was obtained from **3a**. It therefore becomes clear that this approach is not general at all, and that, despite the intramolecular nature of the cyclisation process, critical factors like the length of the arm bearing the olefin moiety or the substitution pattern on the double bond may restrict dramatically the scope of this synthetic route.

We turned to the nitrogen compound **8**, and found that in this case the 5-*exo*-cyclisation product **9**⁵ was obtained in 40% yield (Scheme 2) along with traces of 6-*endo*-cyclisation. This pattern of cyclisation has already been observed in a similar structure.⁶ On the other hand the reduction products were obtained from the starting compound having a fumaric structure attached to the nitrogen.

Because of the limitations encountered in the intramolecular method (route A) we decided to try another approach which consists in making first the C,C-bond by bimolecular coupling between *ortho*-substituted aryl halides and esters of acrylic acid (Scheme 3), followed by the lactonisation step (route B). This requires that no major steric effect of the *ortho*-substituent would prevent the arylation reaction.

We started investigating this new route with *ortho*-bromoanisole **10a** and methyl or *n*-butyl acrylate, and found that **12a** was formed in relatively good yield (50%). The reaction conditions were similar to those used in the previous approach.³ We thereafter extended the reaction to the two other reagents with $n=1$ or 2 after having protected the hydroxyl group⁷ in the form of either a methyl ether (**10b,c**) or a THP acetal (**11b,c**).⁸ Compounds **12b** and **c** were obtained in 45 and 75%, respectively, and compounds **13b** and **c** in 58 and 46%. It is remarkable that this bimolecular coupling reaction is not so sensitive to the possible *ortho*-steric effect. In addition, we did not try so far to optimise these arylation reactions.

With compounds **12** and **13** in hand, we had next to perform the cyclisation. Many methods have been published on lactone formation,⁹ and we tried to select the most simple and efficient one with regards to the expected ring-size, and having in mind that the two functions, the ether and the ester groups, have to be cleaved, and possibly with the same reagent. We first tried BBr_3 ,¹⁰ which is usually used at low temperature, and we efficiently applied it to the formation of dihydrocoumarine **6a** in 85% from **12a**. However, with **12b** and **c**, the action of BBr_3 led to the methylether–halogen exchange instead of the lactone formation. That is the reason why we replaced the ether protecting group in **10** by THP to obtain **13b** and **c**. Starting from **13b** and **c**, the corresponding lactones **6b**¹¹ and **c**¹² were obtained in 62 and 60%, respectively, by treatment with MeOH/KOH at reflux. It may be worth noting that this approach, illustrated in Scheme 3, and referred to as route B, gives only one mode of attachment between the two moieties at the β -carbon of the activated C,C-double bond, which actually corresponds to the *endo*-cyclisation mode in the previous approach in the final product **6**.



Scheme 3.

In summary, we have explored two routes to prepare medium-sized lactones based on the electrochemical arylation of activated olefins catalysed by a nickel complex. The route based on the intramolecular C,C-bond formation does not seem to be general enough, at least in the selected reaction conditions. We have however found an interesting alternative which is based on the bimolecular coupling between an *ortho*-substituted aryl halide and an α,β -unsaturated ester, followed by the lactonisation.

Acknowledgements

The authors thank the CAPES/COFECUB exchange program for financial support.

References

- Nédélec, J. Y.; Périchon, J.; Troupel, M. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *185*, 141–173.
- (a) Condon-Gueugnot, S.; Léonel, E.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7684–7686; (b) Condon, S.; Dupré, D.; Falgayrac, G.; Nédélec, J. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *1*, 105–111; (c) Gomes, P.; Gosmini, C.; Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3385–3388.
- Typical electrochemical procedure:** The undivided cell was equipped with a nickel foam (15 cm²) as the cathode and an iron rod as the anode. A short electrolysis was first conducted at constant current intensity (0.15 A) and at room temperature for 30 min with the (9/1) DMF/pyridine solution containing tetrabutylammonium bromide (200 mg) as supporting electrolyte and 1,2-dibromoethane in order to generate a small amount of iron ions. After the addition of NiBr₂·3H₂O (20% vs aryl halide) and the reagent (route A) or the mixture of reagents (route B), the electrolysis was run at constant current intensity (0.05 A for route A, 0.15 A for route B) at 100°C. After usual work-up, the product was isolated by column chromatography on silica gel (230–400 mesh) using pentane/ether as eluent. The products were fully characterised by ¹H NMR, ¹³C NMR, MS and IR analysis.
- 5b** (20%): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.3–7.0 (m, 4H), 5.45–5.3 (2d, AB system, 2H, $J=13.8$ Hz, $\Delta\nu/J=2.63$), 4.25 (q, 2H, $J=7$ Hz), 4.1 (m, ABX, 1H), 3.2–3.1 (m, ABX, 2H, $J=16.91$, 6.59, 6.37, $\Delta\nu/J=2.38$), 1.3 (t, 3H, $J=7$ Hz); ¹³C NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ 171.8, 171.3, 133.1, 132.0, 128.8, 127.3, 124.9, 124.0, 69.3, 61.0, 41.1, 32.4, 14.0; MS (EI) m/z (rel. intensity): 234 (5), 188 (100), 160 (56), 146 (13), 115 (31), 103 (6), 91 (8); IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3015, 2931, 1735, 1601, 1580.
- 9** (40%): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.2–6.7 (m, 4H), 3.3 (q, 1H, $J=7.6$ Hz), 3.1 (s, 3H), 1.37 (d, 3H, $J=7.6$ Hz); ¹³C NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ 178.6, 143.8, 130.5, 128.7, 123.3, 122.3, 107.8, 40.4, 26.0, 15.3; MS (EI) m/z (rel. intensity): 161 (100), 146 (46), 132 (26), 118 (70), 91 (24), 77 (5), 65 (4), 51 (5); IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3014, 2936, 2253, 1702, 1615, 1494, 1351.
- Fox, M. A.; Chandler, D. A.; Lee, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3246–3255.
- Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley: New York, 1991; pp. 10–142.
- For formation and cleavage of tetrahydropyranyl ethers, see: Bernady, K. F.; Brawner Floyd, M.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438–1447.
- Boyd, G. V. The chemistry of lactones and lactams, In *The Chemistry of Acid Derivatives*; Patai, S., Ed; John Wiley: New York, 1979, Part 1, supplement B, pp. 491–531.
- (a) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S. D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5773–5780; (b) Grieco, P. A.; Noguez, J. A.; Masaki, Y. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 495–502.
- 6b** (62%): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.3–7.0 (m, 4H), 3.4 (s, 2H), 2.9 (dd, 2H, $J=8.1$, 7.5 Hz), 2.5 (dd, 2H, $J=8.1$, 7.5 Hz); ¹³C NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 140.2, 139.6, 129.5, 128.9, 128.0, 126.8, 62.6, 35.5, 27.7; MS (EI) m/z (rel. intensity): 162 (30), 144 (26), 133 (20), 134 (6), 118 (21), 117 (100), 105 (18), 91 (46); IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3030, 2980, 1731, 1600, 1580.
- 6c** (60%) mp 61–62°C: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.0 (s large, 4H), 3.7 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.8–3.0 (m, 4H), 2.5 (m, 2H); ¹³C NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ 180.7, 143.8, 141.5, 134.9, 133.9, 131.5, 131.4, 68.0, 40.6, 40.1, 32.5; MS (EI) m/z (rel. intensity): 176 (32), 161(7), 146 (88), 131 (51), 117 (30), 104 (100), 91 (73), 78 (31); IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3014, 2980, 1712, 1492.