

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida por Marcelo Adriano Zuiani
e aprovada pela Comissão Julgadora.

13/12/90 Ulf Schuchardt

o cat.

**ESTUDO DA REAÇÃO DE SIMMONS-SMITH:
OBTENÇÃO DE VINILCICLOPROPANOS SUBSTITUÍDOS
DE INTERESSE INDUSTRIAL**

Marcelo Adriano Zuiani
Tese de Mestrado

1990

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ulf Friedrich Schuchardt



A meus pais, Cida e Polycarpo
que, com carinho e compreensão,
me incentivaram a chegar até
aqui, e à Fabiana, pelo apoio em
todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

AGRADEÇO:

A Direção e ao corpo técnico do Instituto de Química da UNICAMP, pelas condições de trabalho oferecidas;

Ao CNPq e à UNICAMP, pelas bolsas de estudo concedidas;

A FAPESP, pelo apoio financeiro ao projeto;

Aos colegas de laboratório: Valdir, Bete, Eduardo, Luís, Estevam, Marcos, Miguel, Rochel, Wilson, Priscila, Wagner, Guerreiro, Marginal, Ellana R., Marilé, Cida, Ellana T., Rita, Nazmy, Rosa, Ricardo e Valmir, pela saudável convivência diária;

As técnicas Márcia, Maria Luiza, Angélica e Zezé, à Vera e ao Fontana, pelos serviços prestados;

A Profa. Raquel Marques (UNICAMP), ao Fábio, Claudinho, Joana e Rodinei, pelas discussões do trabalho;

Ao Prof. Fernando Lanças (USP - São Carlos) pela análise de gc/ms, à Profa. Eva Magalhães (UNICAMP) por fornecimento de reagentes, ao Prof. Marco-Aurélio De Paoli (UNICAMP) pelo uso de equipamentos e ao Prof. Edson Corrêa da Silva (IFGW - UNICAMP) pelas análises dos espectros de epr;

Ao Prof. Armin de Meijere (Universidade de Hamburgo - RFA), pelas precisas opiniões no decorrer do projeto;

Ao Adilson, pela revisão final da tese;

Ao Sr. João Henrique Simon Nery (Juca), com quem foi desenvolvida a primeira parte do trabalho;

Ao Prof. Ulf Schuchardt, pela sugestão do tema, pela orientação segura e especialmente pelo apoio, amizade e confiança transmitida durante todo o tempo de convivência.

INDEX

	pag.
SUMÁRIO.....	1
SUMMARY.....	2
1. QUÍMICA FINA.....	3
2. INTRODUÇÃO.....	5
2.1 Carbenos.....	5
2.1.1 Estrutura e Ligação.....	6
2.1.2 Reatividade.....	8
2.1.3 Geração.....	9
2.1.3.1 Eliminação α	9
2.1.3.2 Desintegração de compostos com dupla ligação.....	9
2.2 Ciclopropanos.....	10
2.2.1 Estrutura.....	10
2.2.2 Modelos de Ligação.....	11
2.2.2.1 Modelo de Coulson e Moffitt.....	11
2.2.2.2 Modelo de Walsh.....	11
2.2.3 Métodos de Preparação.....	12
2.2.3.1 Ciclização 1,3.....	12
2.2.3.2 Contração do anel.....	13
2.2.3.3 Adição de carbenos.....	13
2.3 Reação de Simmons-Smith.....	14
2.3.1 Natureza do Reagente Organozinco Intermediário.....	15
2.3.2 Mecanismo.....	16
2.3.3 Variações da Reação de Simmons-Smith.....	17
2.3.3.1 Método do diazoalcano e iodeto de zinco.....	18

2.3.3.2 Método do iodeto de alquilideno e dietilzinco.....	18
2.4 Vinilciclopropanos.....	19
2.4.1 Conformação e Propriedes Químicas.....	19
2.4.2 Importância Sintética.....	20
2.5 Piretróides.....	21
2.5.1 Histórico.....	21
2.5.2 Métodos de Preparação.....	24
2.5.2.1 Cicloadição [2+1].....	24
2.5.2.1.1 Síntese com éster diazocético.....	24
2.5.2.1.2 Síntese com 2-diazopropano.....	25
2.5.2.1.3 Adição de carbenos e carbenóides.....	25
2.5.2.1.4 Adição de ilídeos.....	26
2.5.2.2 Substituição Nucleofílica.....	26
2.5.2.2.1 Fechamento de anel entre C-1 e C-3.....	26
2.5.2.2.2 Fechamento de anel entre C-1 e C-2.....	27
2.5.2.3 Rearranjo de Favorskii.....	28
2.5.2.4 Formação Fotoquímica do Anel Ciclopropânico.....	28
2.5.2.5 Reações no C-1.....	29
2.5.2.6 Reações no C-3.....	29
2.5.3 Estereoquímica.....	30
2.5.4 Sínteses Estereosseletiva e Enantiosseletiva.....	32
3. OBJETIVOS.....	34
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	36
4.1 Informações Gerais.....	36

	pag.
4.2 Reagentes.....	37
4.2.1 Cicloexeno.....	37
4.2.2 Acetilacetato Cúprico.....	37
4.2.3 Éter Etílico.....	38
4.2.4 Tetraidrofurano.....	38
4.2.5 Álcoois Etílico e Metílico.....	38
4.2.6 Couple de Rawson e Harrison.....	38
4.2.7 Couple de LeGoff.....	39
4.2.8 Couple de Conia.....	39
4.2.9 Outros.....	39
4.3 Reações de Simmons-Smith - Parte I.....	40
4.3.1 Bíciclo[4.1.0]heptano 4 a partir de Diodometano e Refluxo.....	40
4.3.2 Bíciclo[4.1.0]heptano 4 a partir de Dibromometano e Refluxo.....	41
4.3.3 Bíciclo[4.1.0]heptano 4 - Reação sob Irradiação Ultrassônica.....	41
4.3.4 Bíciclo[4.1.0]heptano 4 - Reação com Zinco-Grafite.....	41
4.3.5 Bíciclo[4.1.0]heptano 4 - Reação pelo Método de Rieke.....	42
4.4 Reações de Simmons-Smith - Parte II.....	43
4.4.1 Preparação do Dibromoacetato de Metila 13a.....	43
4.4.2 Preparação do Sorbato de Metila 41.....	44
4.4.3 Ciclopropanação do Butadieno 42.....	44
4.4.4 Tentativa de Síntese do Crisantemato de Metila 7b.....	45
4.4.5 Síntese do Crisantemato de Metila 7b - Reação sob Pressão.....	45
4.4.6 Tentativa de Ciclopropanação do Sorbato de Metila 41.....	46
4.4.7 Tentativa de Ciclopropanação do Sorbato de Metila 41 - Reação sob Pressão.....	46

	pag.
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
5.1 Ciclopropanação do Cicloexeno.....	48
5.1.1 Ordem de Adição dos Reagentes.....	48
5.1.2 Reações sob Refluxo e Agitação Magnética.....	50
5.1.2.1 Tempo de Adição da Fonte de Carbenos.....	50
5.1.2.2 Proporção dos Reagentes.....	52
5.1.2.3 Velocidade da Reação.....	52
5.1.2.4 Efeito do Solvente.....	54
5.1.2.5 Proporção de Cobre no Couple.....	56
5.1.2.6 Modos de Ativação do Zinco.....	58
5.1.2.7 Efeito do Contra-íon do Sal de Cobre - Aspectos Catalíticos.....	60
5.1.3 Reações com Zinco Altamente Reativo, Disperso em Grafite ou Obtido pelo Método de Rieke.....	64
5.1.4 Reações sob Irradiação Ultrassônica.....	67
5.1.4.1 Tempos de Adição da Fonte de Carbenos e de Reação.....	69
5.1.4.2 Efeito da Granulação do Zinco.....	70
5.2 Ciclopropanação do Butadieno.....	71
5.3 Ciclopropanação do Sorbato de Metila.....	76
5.4 Ciclopropanação do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno.....	77
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	84
7. BIBLIOGRAFIA.....	86
8. APÊNDICE.....	92

	pag.
1. Estados singlete e triplete do carbeno.....	6
2. Ângulos de ligação H-C-H no carbeno.....	7
3. Efeito de substituintes eletronegativos no carbeno triplete.....	7
4. Estruturas do carbometoxicarbeno.....	7
5. Mecanismos para adição de carbenos singlete e triplete a alquenos.....	8
6. Geração de carbenos por eliminação α de HX.....	9
7. Geração de carbenos por desintegração de compostos com dupla ligação.....	9
8. Modelo proposto por Coulson e Moffitt para as ligações C-C-C no ciclopropano.....	11
9. Modelo proposto por Walsh para as ligações C-C-C no ciclopropano.....	12
10. Preparação de ciclopropanos por ciclização-1,3.....	12
11. Preparação de ciclopropanos por contração do anel.....	13
12. Espécie intermediária α -halometilzinco na reação de Simmons-Smith.....	14
13. Reação de Simmons-Smith para o cicloexeno.....	15
14. Geração do intermediário iodeto de iodometilzinco na reação de Simmons-Smith.....	15
15. Estruturas propostas para o intermediário α -halometilzinco na reação de Simmons-Smith.....	16
16. Mecanismo proposto para a reação de Simmons-Smith.....	16
17. Variante da reação de Simmons-Smith pelo método do diazocalcano e iodeto de zinco.....	18
18. Variante da reação de Simmons-Smith pelo método do iodeto de alquilideno e dietilzinco.....	18
19. Conformações do vinilciclopropano.....	20
20. Rearranjo vinilciclopropano-ciclopenteno.....	20
21. Versatilidade e utilidade dos rearranjos de vinilciclopropanos.....	21
22. Constituintes ativos do piretro.....	22

23. Estruturas nas quais se baseiam os principais piretróides.....	23
24. Preparação de piretróides por síntese com éster diazoacético.....	24
25. Preparação de piretróides por síntese com 2-diazopropano.....	25
26. Preparação de piretróides por adição de carbenóides.....	25
27. Preparação de piretróides por adição de carbenos.....	26
28. Preparação de piretróides por adição de ilídeos.....	26
29. Preparação de piretróides por fechamento de anel entre C-1 e C-3.....	27
30. Preparação de piretróides por fechamento de anel entre C-1 e C-2.....	28
31. Preparação de piretróides por intermédio do rearranjo de Favorskii.....	28
32. Preparação de piretróides por formação fotoquímica do anel ciclopropânico.....	29
33. Preparação de piretróides por reação no C-1, após fechamento do anel.....	29
34. Preparação de piretróides <i>trans</i> por reação no C-3, a partir do ácido <i>trans</i> -caronaldeídico.....	30
35. Preparação de piretróides <i>cis</i> por reação no C-3, a partir do éster do ácido <i>cis</i> -caronaldeídico.....	30
36. Relações estereoisoméricas no ácido crisantêmico.....	30
37. Estruturas dos piretróides aletrina e tetrametrina.....	31
38. Síntese estereosseletiva de piretróides por intermédio do rearranjo de Favorskii.....	32
39. Síntese enantiosseletiva de piretróides com complexos quirais de cobre.....	33
40. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 versus tempo de reação.....	53
41. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 versus sal do metal nobre.....	61

42. Mecanismo postulado para a reação de Simmons-Smith envolvendo um complexo intermediário de cobre.....	64
43. A rede CaK vista em duas perspectivas ortogonais.....	66
44. Reação de Simmons-Smith para o butadieno 42.....	71
45. Espectro de massas da reação de ciclopropanação do butadieno 42.....	74
46. Espectro de massas do éter etílico.....	74
47. Espectro de massas do vinilciclopropano 5.....	74
48. Espectro de massas do diciclopropil 43.....	74
49. Tentativa da reação de Simmons-Smith para o sorbato de metila 41.....	76
50. Reação de Simmons-Smith para o 2,5-dimetil-2,4hexadieno 9...	78
51. Cromatograma da reação de ciclopropanação do 2,5-dimetil-2,4hexadieno 9 em éter etílico.....	78
52. Cromatograma de gc/ms da reação de ciclopropanação de 9 em éter etílico.....	79
53. Espectro de massas do pico 2 do cromatograma de gc/ms da reação de ciclopropanação de 9 em éter etílico.....	80
54. Espectro de massas do pico 3 do cromatograma de gc/ms da reação de ciclopropanação de 9 em éter etílico.....	80
55. Espectro de massas do pico 4 do cromatograma de gc/ms da reação de ciclopropanação de 9 em éter etílico.....	80
56. Espectro de massas do pico 5 do cromatograma de gc/ms da reação de ciclopropanação de 9 em éter etílico.....	81
57. Espectro de massas do segundo isômero do crisantemato de metila 7b.....	81
58. Espectro de I.V. do biciclo[4.1.0]heptano 4 (Apêndice).....	92
59. Espectro de RMN- ¹ H do biciclo[4.1.0]heptano 4 (Apêndice)....	92
60. Espectro de I.V. do dibromoacetato de metila 13a (Apêndice).	93
61. Espectro de RMN- ¹ H do dibromoacetato de metila 13a (Apêndice).....	93
62. Espectro de I.V. do sorbato de metila 41 (Apêndice).....	94
63. Espectro de RMN- ¹ H do sorbato de metila 41 (Apêndice).....	94
64. Cromatograma da reação de ciclopropanação do butadieno 42 (Apêndice).....	95

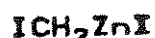
1. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em função da ordem de adição dos reagentes...	49
2. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em função do tempo de adição da fonte de carbenos.....	50
3. Absorções no espectro de I.V. do biciclo[4.1.0]heptano 4....	51
4. Sinais no espectro de RMN- ¹ H do biciclo[4.1.0]heptano 4.....	51
5. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em função da proporção dos reagentes.....	52
6. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em função do tempo de reação.....	53
7. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em função do solvente.....	54
8. Absorções no espectro de I.V. do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em thf.....	55
9. Sinais no espectro de RMN- ¹ H do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em thf.....	56
10. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em função da proporção de cobre no couple...	57
11. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em função do couple empregado.....	59
12. Efeito do contra-íon do metal nobre no rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2.....	61
13. Efeito do zinco altamente reativo no rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2.....	65
14. Influência da irradiação ultrassônica no rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2.....	67
15. Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 sob irradiação ultrassônica em função dos tempos de adição da fonte de carbenos e de reação.....	69

16. Efeito da granulação do zinco no rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 sob irradiação ultrassônica.....	70
17. Intensidades dos picos cromatográficos da reação de ciclopropanação do butadieno 42.....	72
18. Comparação entre os picos obtidos experimentalmente no espectro de massas da reação de ciclopropanação do butadieno 42 e os encontrados na literatura.....	73
19. Atribuições dos principais picos obtidos na reação de ciclopropanação do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno 9 em éter etílico.....	79
20. Principais picos do crisantemato de metila 7b e suas intensidades, relatados na literatura.....	82

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

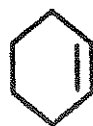
epr - ressonância paramagnética de elétrons.
p.f. - ponto de fusão.
p.e. - ponto de ebulição.
I.V. - espectroscopia de absorção na região infravermelha.
RMN-¹H - ressonância magnética nuclear de prótons.
ppm - partes por milhão.
M⁺ - íon molecular.
m/z - razão massa/carga.
et₂O - éter etílico.
thf - tetraidrofurano.
gc/ms - cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas.
FID - detector por ionização em chama.
u.m.a. - unidades de massa atômica.
kg - quilograma.
ha - hectare.
rpm - rotações por minuto.
t_R - tempo de retenção.
min - minutos.
h - horas.
atg - átomo-grama.
p.a. - para análise.
t - tempo.
TMS - tetrametilsilano.
OAc - acetato.
acac - acetilacetionato.
p.m. - peso molecular.

ESTRUTURAS QUÍMICAS DAS PRINCIPAIS SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS



1

Iodeto de iodometilzinco



2

Cicloexeno



3

3a, X=I Iodeto de metileno
3b, X=Br Brometo de metileno



4

Biciclo[4.1.0]heptano



5

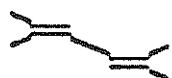
Vinilciclopropano



7b

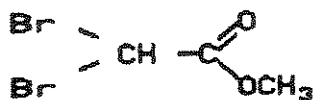
COOCH_3

Crisantemato de metila



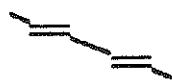
9

2,5-dimetil-2,4-hexadieno



13a

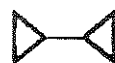
Dibromoacetato de metila



41

COOCH_3

Sorbato de metila



43

Diciclopropil

ESTUDO DA REAÇÃO DE SIMMONS-SMITH: OBTENÇÃO DE VINILCICLOPROPANOS SUBSTITUÍDOS DE INTERESSE INDUSTRIAL

Autor: MARCELO ADRIANO ZUIANI

Orientador: ULF F. SCHUCHARDT

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas

Caixa Postal 6154 - 13081 - Campinas - SP

SUMÁRIO

Dos procedimentos encontrados na literatura, o de Rawson e Harrison fornece, sob condições padrão, os melhores resultados para a ciclopropanação do cicloexeno. Encontramos que o sal do metal nobre utilizado para ativar o zinco metálico tem um papel mais importante que o de limpar a superfície desse último, evidenciado pelo efeito do seu ânion sobre o rendimento da reação. Na presença de 2% de cloreto cuproso como ativador, obtivemos o melhor rendimento (90%) para o biciclo[4.1.0]heptano. Medidas de espectroscopia de ressonância paramagnética de elétrons mostraram que o sal de cobre não é reduzido. Acreditamos que ele age como um catalisador na transferência de carbenos da espécie organozinco intermediária à olefina. O uso de irradiação ultra-sônica acelera a reação, principalmente se iodeto de metileno for usado, fornecendo o biciclo[4.1.0]heptano em 88% de rendimento após somente 6 h de tempo total de reação. Zinco disperso em grafite e zinco obtido pelo método de Rieke, ambos altamente reativos, mostraram ser inadequados para substituir o *couple* zinco/cobre convencional.

O procedimento geral desenvolvido foi aplicado na ciclopropanação de 1,3-dienos, que mostraram-se menos reativos devido à deslocalização de seus elétrons π . A conversão do butadieno foi de 18%, fornecendo o vinilciclopropano com 68% de seletividade. O mesmo procedimento aplicado à reação de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno com dibromoacetato de metila, permite a preparação do piretróide crisantemato de metila com 13% de rendimento. Contudo, o procedimento falha na ciclopropanação do éster metílico do ácido 2,4-hexadienóico (sorbato de metila), devido à redução da densidade dos elétrons π pela conjugação com o grupo carboxilato.

STUDY OF THE SIMMONS-SMITH REACTION: PREPARATION OF SUBSTITUTED VINYL CYCLOPROPANES OF INDUSTRIAL INTEREST.

Author: MARCELO ADRIANO ZUIANI

Supervisor: ULF F. SCHUCHARDT

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas

Caixa Postal 6154 - 13081 - Campinas - SP

SUMMARY

Of the procedures described in the literature, that of Rawson e Harrison gives under standard conditions the best results for the cyclopropanation of cyclohexene. We found that the noble metal salt used to activate the metallic zinc has a more important role than to clean its surface, as the yield of the reaction is strongly influenced by the anion. In the presence of 2% cuprous chloride as an activator we obtained the best yield (90%) of bicyclo[4.1.0]heptane. Electron paramagnetic resonance measurements have shown that the copper salt is not reduced. We believe that it acts as a catalyst for the carbene transfer from the organozinc intermediate to the olefin. Use of ultrasonic irradiation accelerates the reaction, principally if methylene iodide is used, giving bicyclo[4.1.0]heptane in 88% yield after only 6 h of total reaction time. Zinc dispersed on graphite and zinc obtained by the Rieke's method, which are both very reactive, are shown to be inadequate for the substitution of the conventional zinc/copper couple.

The general procedure developed was used for the cyclopropanation of 1,3-dienes, which are shown to be less reactive because of the delocalization of its π electrons. The conversion of butadiene is 18% and vinylcyclopropane is obtained with 68% selectivity. The same procedure applied to the reaction of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene with methyl dibromoacetate allows the preparation of the pyrethroid methyl cysanthemate with 13% yield. On the other hand, the procedure fails in the cyclopropanation of the methyl ester of 2,4-hexadienoic acid (methyl sorbate) because of the reduced π electron density due to the conjugation with the carboxylic group.

1. QUÍMICA FINA

A Química Fina é definida como sendo a área de produção de matérias-primas e insumos básicos destinados à indústria farmacêutica, produtos agroquímicos e de especialidades químicas em geral, que cobre imenso campo de aplicações.¹ Produtos de Química Fina resultam da divisão dos produtos químicos em *fine chemicals* e em *commodities*, segundo seu valor de mercado, respectivamente acima ou abaixo de US\$ 3,00/kg. Em termos mundiais, tal classificação faz com que a Química Fina englobe aproximadamente 17% dos US\$ 450-500 bilhões dos produtos comercializados anualmente, embora em volume sua participação possa chegar a mais de 30%.² O mercado brasileiro aparece, pelo perfil de consumo, com fármacos isolados na liderança (30%), seguidos de produtos agroquímicos (20%), corantes (9%), aditivos para lubrificantes (4%), catalisadores (4%), aditivos para alimentos (3%) e para plásticos (2%). Produtos para borracha e cosméticos/perfumaria detêm 1% cada, deixando a volumosa fatia de 26% para os diversos.²

O setor de defensivos agrícolas - inseticidas, fungicidas e herbicidas - segundo maior mercado de Química Fina do país, pode ter seu potencial avaliado em números. O Brasil, com mercado estimado em US\$ 700 milhões em 1985 e US\$ 836 milhões em 1986, situa-se em 5º lugar entre os grandes consumidores (dados de 1985), atrás dos Estados Unidos (US\$ 4,75 bilhões), Japão (US\$ 2 bilhões), França (US\$ 1,4 bilhões) e União Soviética (US\$ 875 milhões).² No global, admite-se a dimensão do mercado mundial em US\$ 16 bilhões, o que converte o consumo brasileiro em 4% da demanda mundial. Entretanto, o parâmetro mais significativo na análise é o consumo por área: enquanto o Japão aplica 10 kg/ha e EUA e Inglaterra 5 kg/ha, o Brasil atingiu, em 1986, o índice de 0,8 kg/ha, sugerindo ainda amplas possibilidades de expansão para o mercado local.²

De acordo com estes dados, parece ser de suma importância que o Brasil busque um desenvolvimento tecnológico capaz de torná-lo auto-suficiente nesse campo, reduzindo sua dependência externa. A partir desse quadro, a pesquisa e o desenvolvimento se apresentam como prioridade, devendo ser criada uma infra-estrutura

adequada em universidades e instituições de pesquisa e desenvolvimento para que se assente a base necessária para a indústria química. Parece claro que em uma etapa preliminar deva existir a necessidade de um suporte tecnológico vindo de nações mais desenvolvidas, mas que esteja apto a ser absorvido através de um esforço metódico e constante por parte da tecnologia brasileira. Tomando por base esta realidade é que se buscou centralizar neste trabalho esforços direcionados para o setor de agrotóxicos, mais especificamente com relação à síntese de inseticidas piretróides.

2. INTRODUÇÃO

Apesar de muitas reações e intermediários em síntese orgânica serem bastante conhecidos há muitos anos, crescente consideração vem sendo dada nos últimos tempos ao estudo e preparação de novos compostos que poderiam vir a possibilitar a obtenção de novas substâncias de interesse, cuja preparação é difícil, ou ainda de métodos alternativos de síntese que visam rendimentos mais elevados. Há, também, o interesse em se preparar novos compostos com o intuito de se efetuar estudos e aplicações práticas posteriores, uma vez que muitos desses produtos dependem da utilização dos precursores apropriados.

Levando-se em consideração tais argumentos, tem sido despertado dentro da Química Orgânica um grande interesse, haja vista o número de publicações e patentes encontradas, no que se refere à preparação e estudos de anéis pequenos de diferentes tipos, em particular os constituídos de três membros. Estes anéis são, em geral, termodinamicamente instáveis devido ao grande acúmulo de energia nas ligações tensionadas decorrente de sua geometria, o que lhes confere extraordinária reatividade. Pois é justamente essa reatividade que torna tais pequenos ciclos uma ferramenta de potencial interesse como reagentes precursores em sínteses de ciclos maiores, de compostos de cadeia aberta de difícil preparação ou mesmo ainda de compostos de utilidade já bem conhecida.

A adição de carbenos e carbenóides a alquenos é um importante método para a síntese de muitos tipos de ciclopropanos substituídos, sendo abordada neste trabalho através da reação de Simmons-Smith.

2.1 CARBENOS

Carbenos são espécies altamente reativas, praticamente todos tendo tempo de vida consideravelmente menores que 1 s.⁹ Um carbeno pode existir na forma de um singlete ou um triplete (Figura 1), dependendo de como se encontram os dois elétrons não ligados,

ou seja, se estão no mesmo orbital molecular com spins emparelhados (singlete) ou em dois orbitais de energia idêntica com spins paralelos (triplete).⁴



Figura 1 - Estados singlete e triplete do carbene.⁴

Quando se sabe que um carbene livre não está presente, ou quando há dúvidas de que esteja, emprega-se normalmente o termo genérico carbenóide.³

2.1.1 Estrutura e Ligação

Dependendo do modo de geração, o carbene pode inicialmente ser formado em qualquer um dos estados, não importando qual seja o de menor energia. Essas duas configurações eletrônicas devem refletir em diferentes geometrias e reatividade química, tanto quanto em propriedades físicas, já que o estado singlete é diamagnético e o triplete é paramagnético.⁴

Um esquema grosseiro de ligação no singlete assume hibridização sp^2 no carbono, com os dois elétrons em um orbital hibridizado sp^2 , deixando um orbital p vazio. O ângulo R^1CR^2 deveria ser esperado estar levemente contraído em relação ao ângulo normal de 120° (desde que R^1 e R^2 sejam pequenos), já que a repulsão interorbitais será maior para o mais difuso orbital com o par de elétrons.⁴ O carbene triplete deveria unir os ligantes aos orbitais hibridizados sp do carbono em um modo linear, com os elétrons não emparelhados em dois orbitais p mutuamente ortogonais. Cálculos de orbitais moleculares predizem para o metileno (CH_2) os ângulos HCH de $\sim 135^\circ$ para o triplete e de $\sim 105^\circ$ para o singlete (Figura 2), com o triplete apresentando cerca de 33,5 kJ/mol de menor energia do que o singlete.^{5,6,7} O ângulo HCH do estado triplete, determinado por análise do seu espectro epr (ressonância

paramagnética de elétrons), está entre $125-140^\circ$.⁴ O ângulo do estado singlete é determinado por espectroscopia eletrônica como sendo de 102° .⁴ Todas as evidências físicas e químicas são consistentes com o estado fundamental de triplete.⁴



Figura 2 - Ângulos de ligação H-C-H no carbene.⁴

Substituintes têm o efeito de perturbar as energias relativas dos estados singlete e triplete. Em geral, grupos alquila assemelham-se ao hidrogênio como substituinte e dialquilcarbenos estão no estado fundamental de triplete. Doadores de par de elétrons estabilizam o estado singlete mais do que o estado triplete por doação π para o orbital p vazio.⁸ Substituintes eletronegativos, particularmente flúor e oxigênio, também estabilizam o estado singlete⁹ (Figura 3).



Figura 3 - Efeito de substituintes eletronegativos no carbene singlete.⁴

A presença de substituintes mais complexos torna complicada a descrição teórica da estrutura do carbene. Cálculos de orbitais moleculares¹⁰ chegam para carbomethoxycarbenos à estrutura A como uma melhor descrição do que a estrutura convencional B (Figura 4).

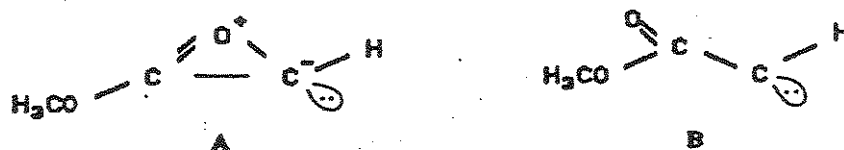


Figura 4 - Estruturas do carbomethoxycarbene.⁴

2.1.2 Reatividade

Tanto do ponto de vista de interesses sintético como mecanístico, crescente atenção tem sido dada à reação de adição de carbenos a alquenos, a qual fornece ciclopropanos. A reatividade dos estados singlete e triplete devem ser diferentes (Figura 5).⁴ O estado triplete é um di-radical, sendo esperada uma seletividade em

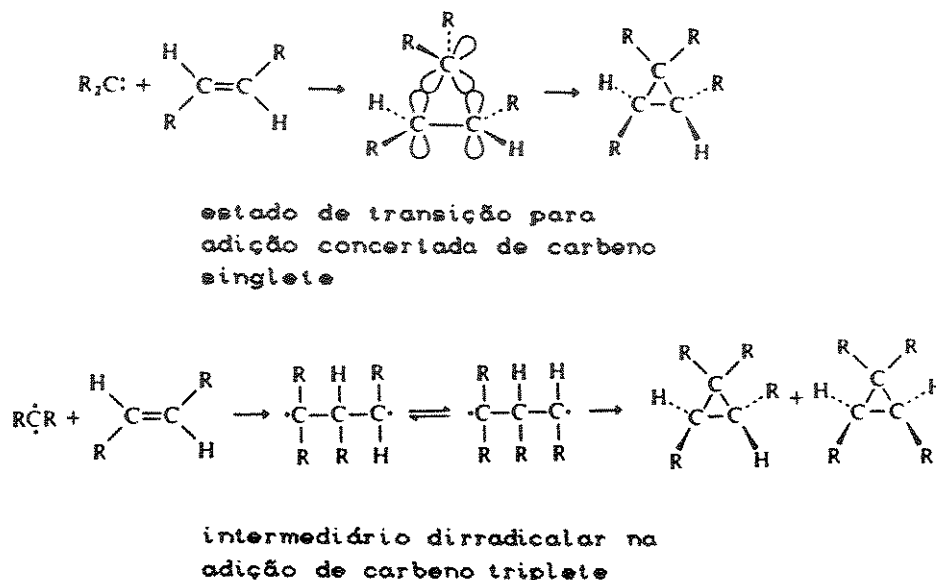


Figura 5 - Mecanismos para adição de carbenos singlete e triplete a alquenos.

reações com olefinas similar àquela de outras espécies com elétrons não emparelhados. A adição do estado triplete deve se dar através de um intermediário com dois elétrons não emparelhados de mesmo spin, devendo-se esperar rotações de ligação simples ocorrendo competitivamente com inversão de spin. O estado singlete, com seu orbital p vazio, deve ser eletrofílico e exibir reatividade com olefinas similar à de outras espécies eletrofílicas. Um carbeno singlete pode formar ciclopropanos em um simples passo concertado. Como resultado disso foi previsto¹¹ que espécies singletes devem se adicionar a alquenos de um modo estereoespecífico, enquanto tripletes formam misturas de dois possíveis estereoisômeros.

As reações de adição de carbenos são bastante

exotérmicas, desde que duas novas ligações σ são formadas e somente uma ligação π é quebrada. Elas são bastante rápidas e, de fato, tratamento teórico da reação de metileno (:CH_2) com etileno sugere que não há barreira de ativação.¹² Assim, o passo lento em reações de adição de carbenos, sob a maioria das circunstâncias, é a geração do próprio carbeno.

2.1.3 Geração

Carbenos são preparados de dois modos principais:⁹

2.1.3.1 Por eliminação α (Figura 6); o mesmo carbono perde um grupo sem o par de elétrons da ligação (geralmente um próton) e em seguida um grupo carregando o par de elétrons da ligação (geralmente um ion haleto).

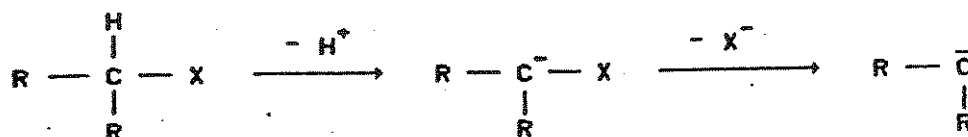
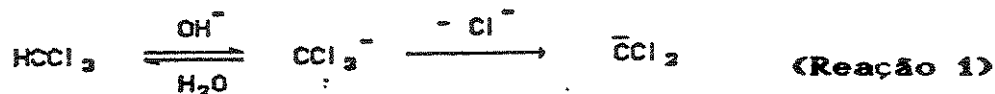


Figura 6 - Geração de carbenos por eliminação α de HX.⁹

O exemplo mais comum desse método é a formação de diclorocarbeno por tratamento de clorofórmio com uma base (Reação 1).



2.1.3.2 Por desintegração de compostos com dupla ligação (Figura 7).



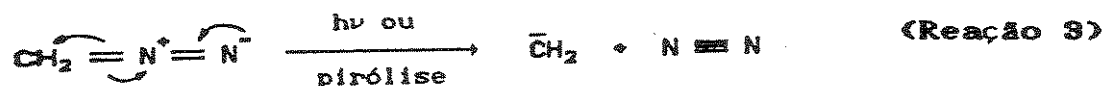
Figura 7 - Geração de carbenos por desintegração de compostos com dupla ligação.⁹

Como exemplos mostramos as Reações 2 e 3:

- Fotólise do ceteno



- Decomposição do diazometano



Contudo, a limitação deste método é que só podem ser sintetizados diazoalcanos de baixo peso molecular, que são tóxicos e instáveis.

Carbenóides podem ser gerados pela reação de iodeto de metileno com um couple zinco-cobre, comumente chamado de reagente de Simmons-Smith,¹³ tornando-se um método versátil e conveniente para a preparação de ciclopropanos.

2.2 CICLOPROPANOS

Entre os compostos cíclicos de carbono, ciclopropano e seus derivados se destacam por sua estrutura não usual, que lhes confere propriedades químicas bastante interessantes, relacionando-os com olefinas.¹⁴ A razão disso recai na similaridade entre a ligação dupla C=C e as ligações C-C no anel de três membros.

2.2.1 Estrutura

A formação de um anel ciclopropânico requer, normalmente, que três carbonos saturados sejam acomodados em um arranjo cíclico, com todos os ângulos das ligações C-C-C iguais a 60°. ^{15,16} Estes ângulos são consideravelmente menores que o ideal de 109,28° para orbitais hibridizados sp³, o que resulta numa significativa tensão angular (tensão de Bayer). Além disso, o ciclopropano sofre

adicionalmente tensão torsional (tensão de Pitzer), pois o arranjo coplanar dos átomos de carbono faz com que as ligações C-H sejam eclipsadas.¹⁴

2.2.2 Modelos de Ligação

Alguns modelos são propostos para explicar as ligações no ciclopropano:¹⁴

2.2.2.1 Uma descrição popular de ligação no ciclopropano, sugerida por Coulson e Moffitt,¹⁷ imagina a construção do anel ciclopropânico a partir de três grupos $\text{-CH}_2\text{-}$ hibridizados sp^3 . Tais híbridos estariam direcionados cerca de 22° para fora da linha imaginária conectando os núcleos, resultando em uma sobreposição aproximadamente 20% menos efetiva do que na ligação C-C no etano (Figura 8). Esta menor sobreposição é a razão da tensão angular.

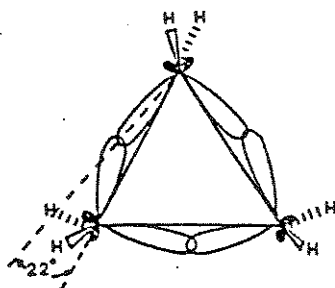


Figura 8 - Modelo proposto por Coulson e Moffitt para as ligações C-C-C no ciclopropano.¹⁴

2.2.2.2 Um outro modelo, sugerido por Walsh,¹⁸ mostra o ciclopropano como sendo construído por três grupos $\text{-CH}_2\text{-}$ hibridizados sp^2 , arranjados de tal modo que os híbridos estão orientados radialmente para o centro do anel ciclopropânico. Neste modelo, a tensão angular é também atribuída à pequena sobreposição. Por exemplo, a sobreposição dos orbitais contendo a função de onda ψ_1 é diminuída porque os lobos dos orbitais híbridos sp^2 estão orientados para dentro das linhas imaginárias conectando os átomos de carbono (Figura 9). Similarmente, ψ_2 pode ser visto como uma ligação π distorcida. Esta descrição da ligação π distorcida oferece uma explicação intuitiva da reatividade do ciclopropano

frente a reagentes eletrofílicos.

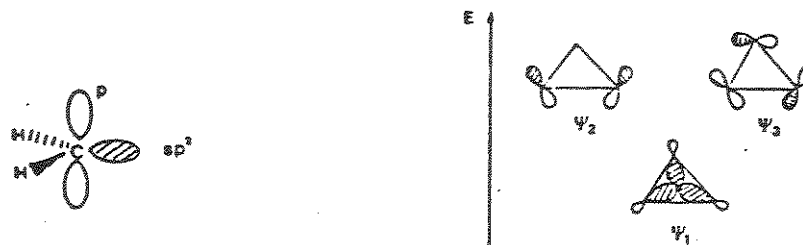


Figura 9 - Modelo proposto por Walsh para as ligações C-C-C no ciclopropano.¹⁸

2.2.3 Métodos de Preparação

Ciclopropanos têm sido preparados de várias maneiras. A seguir serão dados alguns poucos exemplos dos principais modos de obtenção desses anéis de três membros.^{19,20}

2.2.3.1 Métodos baseados na ciclização-1,3

Uma síntese bastante geral de derivados do ciclopropano envolve a reação de ciclização de compostos que possuem um substituinte capaz de sofrer fácil eliminação, como um ânion (preferencialmente um átomo de halogênio ou um grupo tosil), colocado em posição β a um grupo metileno ou metino. A ciclização é promovida por uma base (Figura 10).

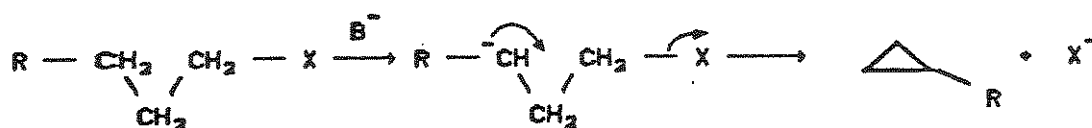


Figura 10 - Preparação de ciclopropanos por ciclização-1,3.²⁰

O grupo ativador R pode ser um éster, cetona ou nitrila, sendo que o método é usado na preparação de ciclopropanos contendo esses grupos em particular.²⁰

2.2.3.2 Métodos baseados na contração do anel

A formação de um anel ciclopropânico pode se dar pela eliminação de uma molécula neutra a partir de um anel com um maior número de membros.¹⁹ Pirazolinas preparadas pela adição de compostos diazoalifáticos a olefinas ou pela adição de hidrazina a cetonas α,β -insaturadas podem ser convertidas em derivados do ciclopropano pela eliminação de nitrogênio (Figura 11). A reação é catalisada por ácido ou, mais comumente, por base.²⁰

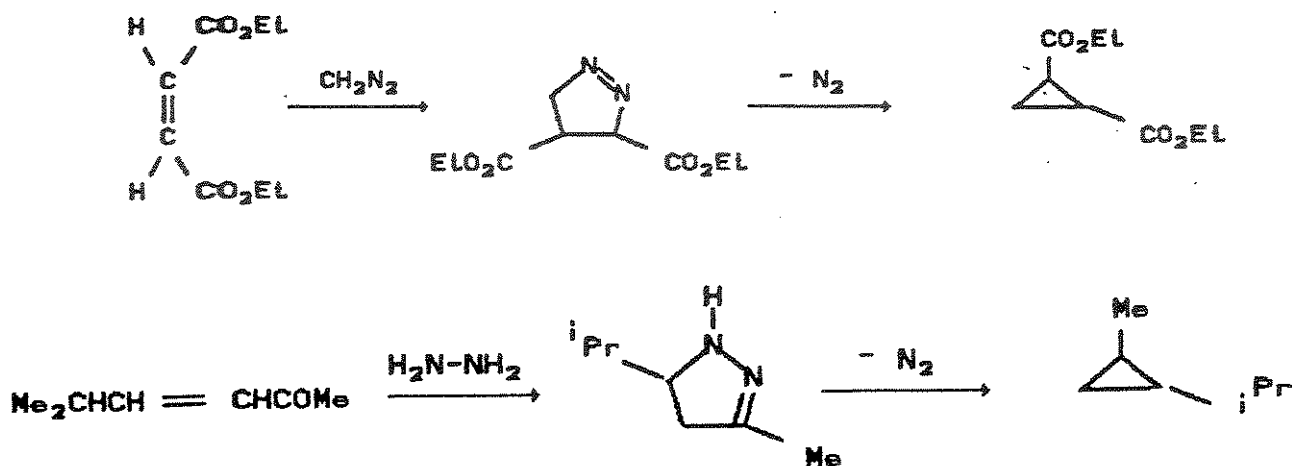


Figura 11 - Preparação de ciclopropanos por contração do anel.²⁰

2.2.3.3 Métodos baseados na adição de carbenos

O mais importante método de preparação de halociclopropanos se dá pela adição de um halocarbeno a uma olefina. Um procedimento bastante conveniente gera diclorocarbeno a partir de clorofórmio, hidróxido de sódio aquoso e uma quantidade catalítica do cátion trietilbenzilamônio.²⁰ Este método permite a preparação de diclorociclopropanos a partir de olefinas. A partir de terc-butóxido de potássio e clorofórmio, conforme procedimento original de Doering,²¹ pouco ou nenhum produto é gerado.²⁰

Um outro método para formação de ciclopropanos gera carbenóides através da reação de diiodometano com zinco metálico (reação de Simmons-Smith¹³), via um intermediário iodeto de iodometilzinco **1** em equilíbrio com bis(iodometil)zinco **1a** (Figura

12). A transferência do metileno ocorre a partir deste composto organometálico e é estereoespecífica.²² O carbeno livre não é um intermediário.



Figura 12 - Espécie intermediária α -halometilzínco na reação de Simmons-Smith.²²

Observa-se, também, que em moléculas com substituintes polares, especialmente grupos hidroxila, as unidades CH_2 são introduzidas em posição α à ligação dupla em proximidade com o grupo polar.^{23,24} Esta observação implica em que o reagente atacante pode ser complexado no grupo hidroxila antes da reação com a ligação dupla carbono-carbono.

2.3 REAÇÃO DE SIMMONS-SMITH

A reação de Simmons-Smith - reação de um reagente organozínco preparado a partir de iodeto de metileno e zinco metálico impregnado com um sal de cobre (couple zinco-cobre) com compostos insaturados substituídos - foi inicialmente publicada em 1958.¹⁹ A síntese é estereoespecífica com respeito à estereoquímica do composto insaturado e é geralmente livre de reações secundárias, sendo convenientemente conduzida sob condições suaves em éter etílico, para fornecer ciclopropanos em bons rendimentos.²² Uma vantagem adicional do método é que ele pode ser facilmente adaptado para preparações em larga escala. Por exemplo, a reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 com um dihalometano 3 (iodeto de metileno 3a ou brometo de metileno 3b) e um couple zinco-cobre em éter etílico fornece o biciclo[4.1.0]heptano (norcarano) 4 em bons rendimentos (Figura 13).

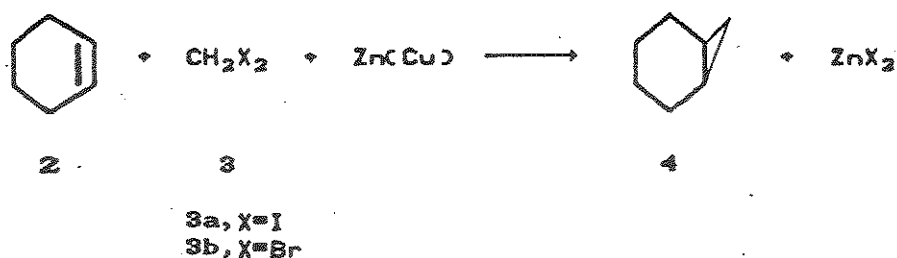


Figura 13 - Reação de Simmons-Smith para o cicloexeno.

2.3.1 Natureza do Reagente Organozinc Intermediário

A reação de 3a com o couple zinco-cobre foi primeiramente descrita por Emschwiler em 1929.²⁵ Foi sugerido que o produto inicial era o iodeto de iodometilzinco 1 (Figura 14), uma vez que a solução resultante reage com iodo para regenerar 3a e iodeto de zinco, reage com água para dar iodeto de metila e hidróxido de zinco e desprende etileno quando aquecido vagarosamente.

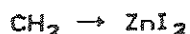


Figura 14 - Geração do intermediário iodeto de iodometilzinco na reação de Simmons-Smith.²²

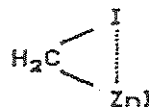
Subsequentemente, foi mostrado que 1 mol de 3a consome 1 atg de zinco, para dar uma solução homogênea incolor que fornece ciclopropanos em reações com olefinas.²⁶ Assim, um intermediário organozinco solúvel de limitada estabilidade 1 foi indicado como sendo a espécie significante na formação de ciclopropanos.²² Foi também proposto que 1 poderia ser melhor representado como a espécie bis(iodometil)zinco 1a²² ou um complexo de metileno e iodeto de zinco 1b,²² ou ainda como 1c, onde ocorre doação de elétrons do átomo de iodo ligado ao carbono para o átomo de zinco²⁶ (Figura 15).



1a



1b



1c

Figura 15 - Estruturas propostas para o intermediário α -halometilzínco na reação de Simmons-Smith.²²

Vários *couples* zinco-cobre vêm sendo empregados, sendo geralmente aceito que o papel do cobre é somente o de limpar a superfície do zinco para a reação.²⁶

2.3.2 Mecanismo

Foi inicialmente sugerido que a reação de ciclopropanação ocorre por um mecanismo de transferência de metileno em um passo, no qual o grupo metileno *quasi*-trigonal de 1 (representado como 1c), se adiciona à ligação π da olefina, de tal modo que ambas ligações carbono-carbono são formadas simultaneamente^{13,26} (Figura 16). Pesquisas subsequentes reforçaram esta idéia^{28,29} e outros trabalhos forneceram ainda suporte adicional.^{27,30} Embora não exista um estudo detalhado do mecanismo da reação de formação de

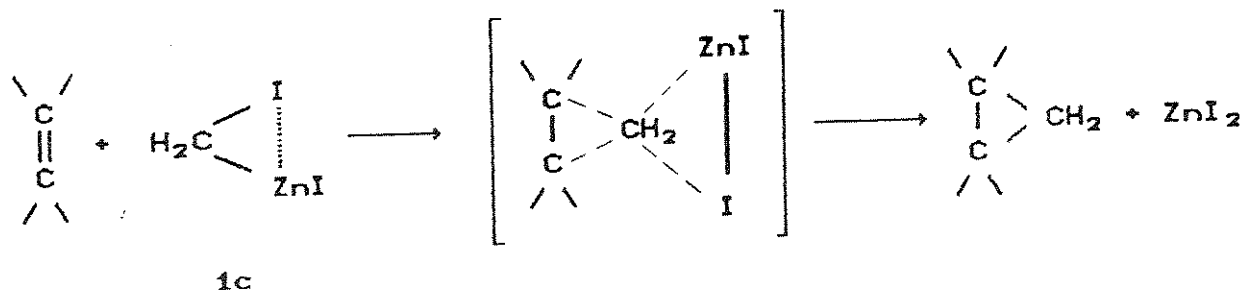


Figura 16 - Mecanismo proposto para a reação de Simmons-Smith.²²

ciclopropanos, algumas observações experimentais reforçam a interpretação da transferência de metileno do composto organozinco para a olefina:

a. A reação de 1 com olefinas ocorre de modo que somente ligações duplas são atacadas.²⁸ Não se detecta formação de hidrocarbonetos isoméricos, que se esperaria se a reação formasse metileno livre

como intermediário;

b. A reação de 1 com olefinas segue uma cinética de segunda ordem (primeira ordem com relação à olefina e 1, respectivamente), o que está de acordo com um processo bimolecular, mas nenhuma conclusão pode ser feita a respeito de processo de adição em um ou dois passos;²⁸

c. A reação de formação de ciclopropanos ocorre de maneira estereoespecífica.^{13,26} Assim, *cis*- e *trans*-3-hexeno reagem sob condições usuais para fornecer *cis*- e *trans*-1,2-dietilciclopropano, respectivamente;

d. Estudos competitivos com uma mistura de olefinas mostram que o reagente zinco comporta-se como um eletrófilo fraco em reações com duplas ligações, nas quais a reatividade da olefina aumenta quanto maior a substituição alquílica na dupla ligação, mas esse efeito é reduzido por um concorrente aumento no impedimento estérico.^{28,31}

2.3.3 Variações da Reação de Simmons-Smith

A reação de ciclopropanação de compostos insaturados por iodeto de metileno e um *couple* zinco-cobre é bastante difundida devido à sua simplicidade, conveniência e baixo custo. O método de preparação do *couple* é um importante fator para a obtenção de rendimentos bons e reprodutíveis de ciclopropanos. Vários *couples* têm sido testados, mas somente alguns se mostram apropriados. Em geral, nenhuma precaução especial com a pureza dos reagentes é necessária para conduzir o experimento, mas eles devem estar secos, pois pequenas quantidades de água desativam o reagente organozinco formado. A reação é conduzida em éteres, sendo principalmente usado o éter etílico.¹³

Duas variações dessa reação de ciclopropanação convencional apareceram subsequentemente, as quais também são empregadas para gerar espécies α -halometilzinco capazes de reações

de transferência de metileno:¹⁸

2.3.3.1 A reação de diazoalcano com haletos de zinco em um solvente etéreo forma 1 ou 1a, dependendo da estequiometria da reação (Figura 17). Cloreto e brometo de zinco apresentam comportamento similar.^{20, 22} Este método não oferece vantagens práticas, visto que diazometano deve ser gerado e secado por destilação, iodeto de zinco deve ser especialmente seco e os rendimentos dos ciclopropanos são frequentemente menores do que os obtidos pelo método original, a menos que um excesso de diazometano seja adicionado durante a reação.²⁷

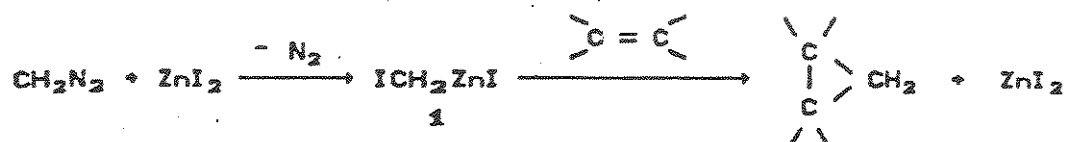


Figura 17 - Variante da reação de Simmons-Smith pelo método do diazoalcano e iodeto de zinco.²²

2.3.3.2 Pela reação de iodeto de metileno ou alquilideno com dietilzinco em solventes etéreos ou hidrocarbônicos²³ (Figura 18).

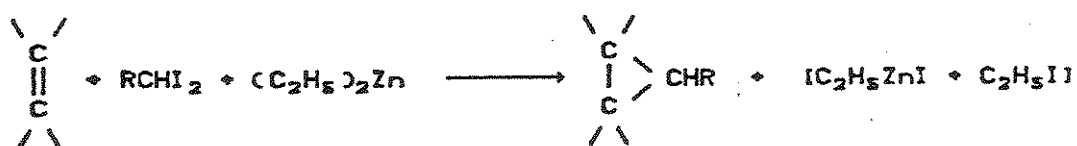


Figura 18 - Variante da reação de Simmons-Smith pelo método do iodeto de alquilideno e dietilzinco.²²

Essa variante da reação é particularmente usada quando o iodeto de metileno é substituído por iodeto de alquilideno ou arilideno, e forma os ciclopropanos substituídos em bons rendimentos. A reação de iodetos de metileno substituídos com o couple zinco-cobre geralmente fornece baixos rendimentos de produtos. A espécie organozinco envolvida é provavelmente diferente das já mencionadas, mas deve se comportar de maneira similar no que se refere à transferência do alquilideno.²² Também não oferece vantagens

práticas em relação ao método original, já que dietilzinco não é facilmente disponível e é inflamável em contato com o ar. Contudo, a ciclopropanação por esse método pode ser conduzida em hidrocarbonetos com bons rendimentos de ciclopropanos,²² o que não é observado pelo método original.

2.4 VINILCICLOPROPANOS

Um dos importantes derivados do ciclopropano é o vinilciclopropano. Ele foi inicialmente preparado por eliminação de Hoffmann do hidróxido de α -ciclopropiletiltrimetilamônio em procedimento publicado em 1922.³⁴ Contudo, é mais facilmente obtido pela desidratação de ciclopropilmetilcarbinóis com quantidades catalíticas de ácido sulfúrico³⁵ ou com alumina na fase vapor.³⁶ Derivados do vinilciclopropano são também obtidos pela adição de carbenos a dienos conjugados.^{37,38}

2.4.1 Conformação e Propriedades Químicas

As propriedades químicas do anel ciclopropânico são grandemente alteradas por conjugação com sistemas π adjacentes. A extensão da interação em sistemas conjugados de uma dupla ligação com um anel de três membros é altamente dependente de sua conformação.³⁹ Em geral, a energia de interação, e daí também o efeito da conjugação, é aumentada quando os eixos dos orbitais interagindo são paralelos um ao outro, já que o *overlap* entre os orbitais é máximo. Sistemas conjugados de cadeia aberta, por essa razão, adotam preferencialmente esta conformação permitindo a máxima interação. Assim, mais de 95% das moléculas de 1,3-butadieno existem na conformação antiperiplanar (*s-trans*), tendo um esqueleto de carbono planar.³⁹ Devido ao tipo especial de distribuição eletrônica anisotrópica no anel ciclopropânico, sua interação com um grupo vizinho apropriado é máxima quando o eixo do orbital p do grupo vizinho está arranjado paralelamente ao plano do anel de três membros. Para o vinilciclopropano 5, este é o caso na conformação antiperiplanar³⁹ (Figura 19). Aparentemente, a energia de interação



Sinclinal (*gauche*)

Antiperiplanar (*s-trans*)

Figura 19 - Conformações do vinilciclopropano 5.³⁹

em um sistema com anel de três membros e uma ligação dupla é menor do que em um com duas ligações duplas conjugadas porque a mais estável conformação antiperiplanar de 5 predomina somente na extensão de 75% nas fases líquida e gasosa, correspondendo a uma diferença de energia de 4,6 kJ/mol relativa à menos estável forma sinclinal (*gauche*).³⁹

2.4.2 Importância Sintética

Sob aquecimento, o vinilciclopropano 5 sofre rearranjo molecular para formar ciclopenteno 6, sendo a energia de ativação 207,7 kJ/mol¹⁴ (Figura 20). A versatilidade desse rearranjo tem

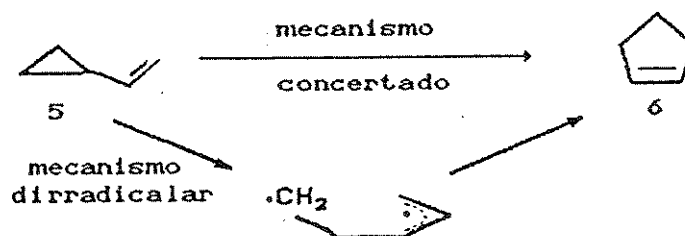


Figura 20 - Rearranjo vinilciclopropano-ciclopenteno.¹⁴

levado ao desenvolvimento de várias metodologias relacionadas à preparação de ciclopentenos funcionalizados.⁴⁰ A maior parte desses rearranjos envolve intermediários dirradicais,^{41, 42} embora processos concertados tenham sido propostos em vários casos.⁴³ Esta reação é particularmente interessante pois ciclopentenos são importantes unidades estruturais de produtos naturais.

Vinilciclopropanos podem sofrer três outros processos

fundamentais de reorganização de ligações⁴⁴ (Figura 21):

- isomerização *cis-trans*;
- abertura do anel com formação de pentadienos;
- expansão do anel a metilciclobutenos.

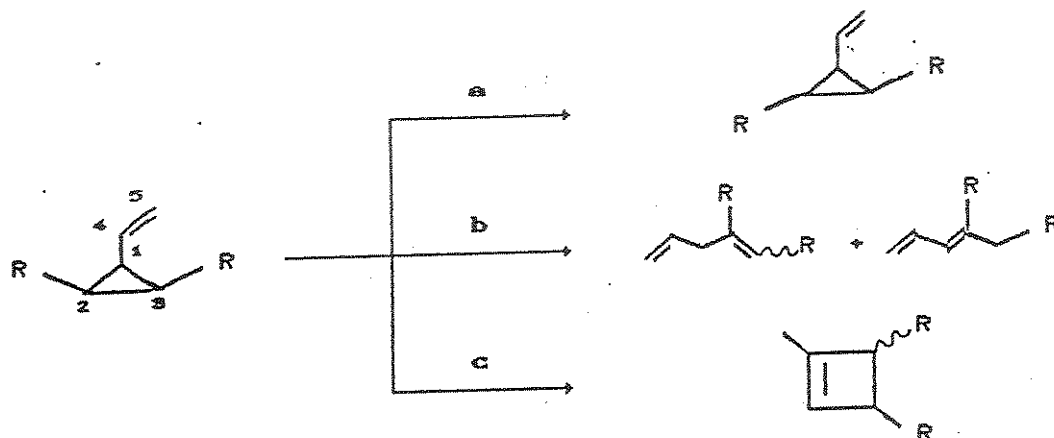


Figura 21 - Versatilidade e utilidade dos rearranjos de vinilciclopropanos.⁴⁴

Esses rearranjos podem ocorrer por rotas térmicas, fotoquímicas e catalíticas.

Um outro uso bastante difundido dos derivados vinilciclopropânicos se refere aos inseticidas piretróides.

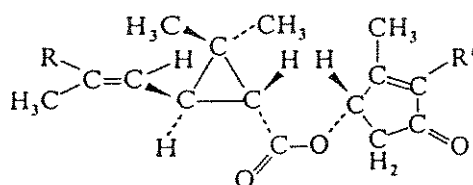
2.5 PIRETRÓIDES

2.5.1 Histórico

O piretro é um dos mais antigos inseticidas conhecidos; ele foi inicialmente usado no controle de piolhos no Irã (Pérsia) em 400 a.C. Em 1829, o piretro foi introduzido na Europa por um armênio, que assim iniciou um negócio altamente lucrativo. No início, várias espécies intimamente relacionadas pertencendo ao gênero *Chrysanthemum* foram incrementando seu valor comercial. Contudo, em 1849, foi descoberto que a espécie *Chrysanthemum cinerariaefolium* apresentava as mais elevadas concentrações dos princípios inseticidas, e daí maior atenção foi centrada nessa planta em particular. No final do século XIX, esta espécie foi

introduzida em vários países, incluindo Japão e Estados Unidos. No início do século XX, a Dalmácia (Iugoslávia) detinha a supremacia na produção do piretro. Aproximadamente ao mesmo tempo, o Japão também iniciou o cultivo comercial do *C. cinerariaefolium* e logo deslocou a Dalmácia como maior produtor do inseticida; ela manteve esta posição até o início da Segunda Guerra Mundial. Atualmente, Quênia ocupa o primeiro lugar entre os produtores de piretro, sendo outros países de importância Tanzânia, Uganda e Congo (em regiões de cultivo de grande altitude).⁵⁸

A sequência evolutiva da classe dos inseticidas piretróides tem seguido uma ordem clássica que consiste na observação de sua atividade em um extrato natural, isolamento e identificação dos compostos responsáveis e tentativa de síntese de análogos ativos. Em 1924, *Staudinger e Ruzicka*⁵⁹ descobriram que a atividade inseticida do piretro é devida a seis constituintes: piretrina I, piretrina II, cinerina I, cinerina II, jasmolina I e jasmolina II, mostrados na Figura 22. Todos os seis são ésteres



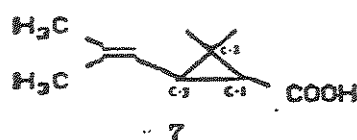
Estrutura básica

R	R'	
CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-CH=CH ₂	Piretrina I
COOCH ₃	-CH ₂ -CH=CH-CH=CH ₂	Piretrina II
CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	Cinerina I
COOCH ₃	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	Cinerina II
CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH ₃	Jasmolina I
COOCH ₃	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH ₃	Jasmolina II

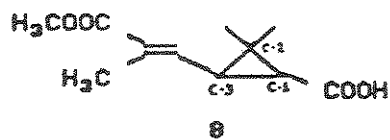
Figura 22 - Constituintes ativos do piretro.⁴⁵

derivados dos ácidos 2,2-dimetil-3-(2-metil-1-propenil)-1-ciclopropanocarboxílico (ácido (+)-*trans*-crisantêmico) 7 e 3-(2-metoxycarboxil-1-propenil)-2,2-dimetil-1-ciclopropanocarboxílico (ácido (+)-

-trans-pirétrico) 8 (Figura 23).



Ácido trans-crisantêmico



Ácido trans-pirétrico

Figura 23 - Estruturas nas quais se baseiam os principais piretróides.⁴⁷

Muito embora forneçam boa atividade como inseticida; os piretros naturais apresentam certas desvantagens, entre as quais se destacam o seu preço (bastante elevado), a difícil conservação do extrato e a instabilidade em presença do ar e da luz. A sua extração depende principalmente das condições climáticas para o crescimento do *Chrysanthemum cinerariaefolium* e somente pequenas quantidades são produzidas.⁴⁸

Os primeiros análogos sintéticos dos ésteres do ácido crisantêmico foram ainda preparados por Staudinger.⁴⁹ Alguns compostos sintetizados provaram serem superiores em sua ação às substâncias naturais, mas devido à sua fotolabilidade seu uso permanecia restrito ao setor de higiene.⁴⁷

Essa situação começou a mudar no início da década de 1970, quando um grupo de pesquisa liderado por Elliott⁵⁰ reportou novos análogos dos constituintes ativos dos piretros, os quais se sobressaíram em relação aos previamente conhecidos devido à sua extraordinária atividade e fotoestabilidade. Desse modo, iniciou-se um desenvolvimento mundial que resultou numa nova classe de inseticidas, cuja significância técnica e econômica já é hoje comparável à dos inseticidas baseados em ésteres fosforados e carbamatos. O rápido e espetacular desenvolvimento destes novos piretróides - descendentes sintéticos dos inseticidas piretros naturais - é devido à sua estabilidade às influências atmosféricas. Em contraste com os protótipos naturais, eles podem ser usados na agricultura. Ao mesmo tempo, esta nova classe de substâncias inclui os mais efetivos inseticidas conhecidos até hoje. Desse modo, com o aumento da atividade é possível reduzir a quantidade de inseticida

aplicada por unidade de área a um centésimo da necessária para ésteres fosforados convencionais.⁴⁷

2.5.2 Métodos de Preparação

Várias maneiras de síntese de piretróides têm sido propostas nos últimos tempos.⁴⁷ A seguir daremos uma idéia global de tais sínteses, sem, contudo, nos aprofundarmos em demasia.

2.5.2.1 Cicloadição [2+1]

2.5.2.1.1 Síntese com éster diazoacético

*Staudinger e Ruzicka et al.*⁵¹ sintetizaram o crisantemato de etila 7a pela reação do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno 9 com diazoacetato de etila 10, com rendimento de 14%, sem a presença de catalisador e usando o dieno impuro (Figura 24).

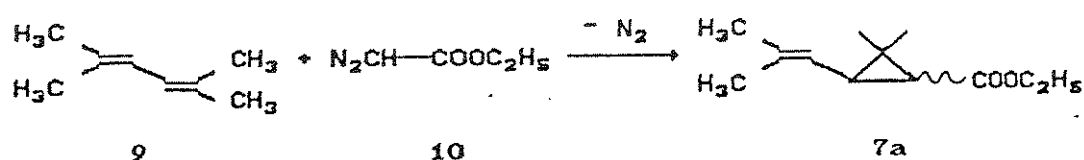


Figura 24 - Preparação de piretróides por síntese com éster diazoacético.⁴⁷

*Campbell e Harper*⁵² usaram o dieno 9 puro, cobre/bronze como catalisador e alta temperatura, obtendo um rendimento de 64% (*cis:trans* de 1:3). Rendimentos ainda mais elevados foram conseguidos fazendo-se a reação de maneira contínua ou usando-se acetato de ródio(II) como catalisador.⁴⁷

Esta síntese é aplicada de modo geral e com relativa facilidade em laboratório e pode ser conduzida também em escala industrial. Os principais problemas envolvem a preparação dos dienos puros e a utilização do diazoacetato, que é tóxico e explosivo.

2.5.2.1.2 Síntese com 2-diazopropano

Ao passo que a introdução de C-1 através do éster diazoacético é uma das mais importantes sínteses da parte ácida dos piretróides, há somente poucos exemplos de introdução do C-2. Um deles envolve a preparação do éster piretrato de metila 8a a partir do (E,E)- α -metilmuconato 11 e do diazopropano 12⁴⁷ (Figura 25).

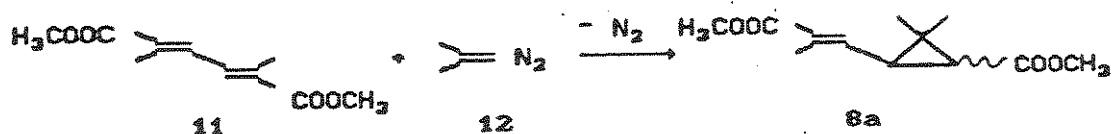


Figura 25 - Preparação de piretróides por síntese com 2-diazopropano.⁴⁷

2.5.2.1.3 Adição de carbenos e carbenóides

O éster etílico do ácido crisantêmico 7a foi preparado a partir do dieno 9 e diiodoacetato de etila 13 via uma variante da reação de Simmons-Smith⁵³ (Figura 26).

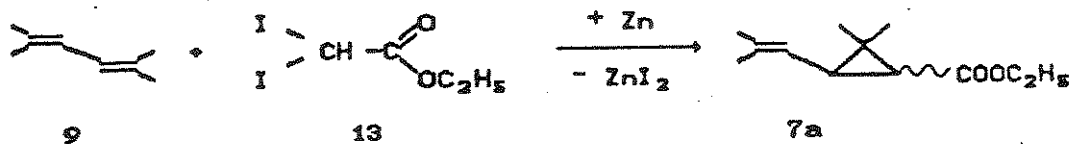


Figura 26 - Preparação de piretróides por adição de carbenóides.⁵³

O álcool 17 foi sintetizado via adição de dimetilalenocarbeno,⁵⁴ obtido pela reação de 3-cloro-3-metil-1-butino 14 com terc-butoxido de potássio, ao 3-metil-2-butenol (prenol) 15⁴⁷ (Figura 27). O álcool 17 apresenta configuração *trans*, explicada por haver uma participação intramolecular do grupo hidróxi, o qual está convenientemente situado para efetuar transferência de próton para o centro carbaniónico de um ânion radicalar inicialmente produzido. Posterior oxidação de 17 com CrO₃ fornece 7 em 55% de rendimento.⁵⁵

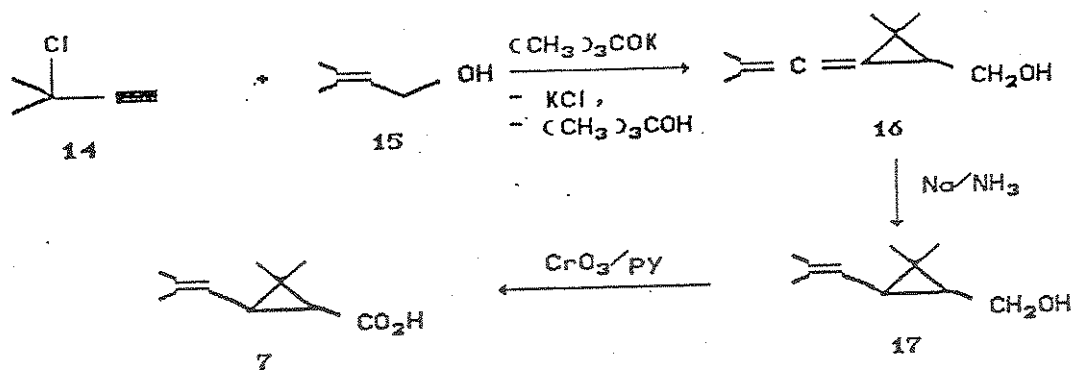


Figura 27 - Preparação de piretróides por adição de carbenos.⁴⁷

2.5.2.1.4 Adição de ilídeos

Ilídeos de fósforo e enxofre foram empregados em reações de obtenção de piretróides ou intermediários destes. Assim, por exemplo, o uso do sulfurano 18 em adição com o dieno 19 leva à obtenção do éster crisantêmico 7b⁴⁷ (Figura 28).

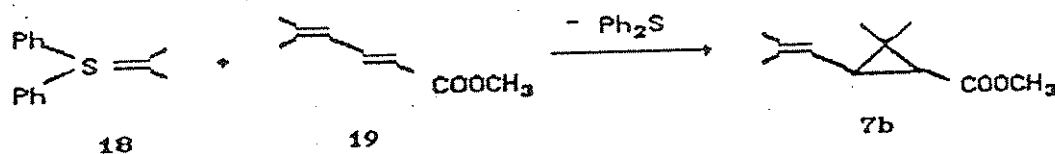


Figura 28 - Preparação de piretróides por adição de ilídeos.⁴⁷

2.5.2.2 Substituição nucleofílica

Os mais importantes processos para a preparação de ácidos vinilciclopropanocarboxílicos são baseados no fechamento do anel por eliminação-1,3 entre o C-1 como centro nucleofílico e o C-2 ou C-3 como sítio de substituição.

2.5.2.2.1 Fechamento de anel entre C-1 e C-3

Como resultado da influência de um grupo carboxi, a ação de bases forma um carbanion em C-1, o qual substitui um grupo de saída em C-3 ou vinilicamente em C-5, formando o anel

ciclopropânico. Um exemplo envolve a síntese do crisantemato de etila 7a usando-se o éster γ - δ -etilênico 24 como precursor, preparado a partir do cloreto do ácido isobutírico 20 e do isobutileno 21⁵⁶ (Figura 29). A cetona 22 é obtida por uma reação

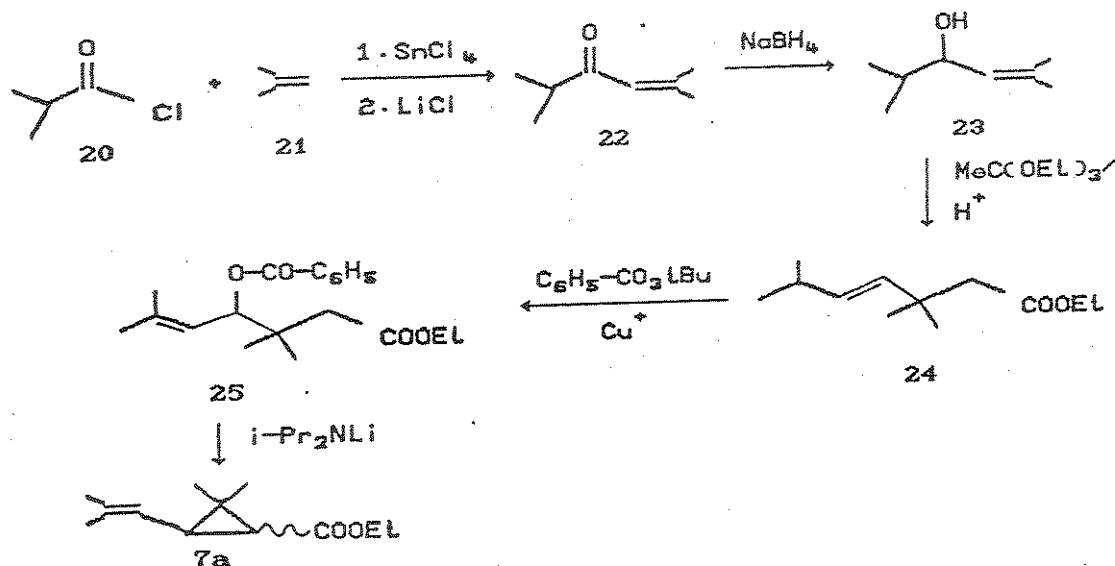


Figura 29 - Preparação de piretróides por fechamento de anel entre C-1 e C-3.⁵⁶

de acilação entre 20 e 21 que, por redução da carbonila, leva quantitativamente ao álcool 23. Reação de 23 com ortoacetato de etila leva ao éster 24, com perda de água, que sofre oxidação na posição alílica e posterior ciclização por eliminação-1,3, levando ao crisantemato de etila 7a.

2.5.2.2.2 Fechamento de anel entre C-1 e C-2

A ligação entre C-1 e C-2 no anel piretróide pode ser formada por eliminação-1,3 nucleofílica, com o uso de catalisadores de transferência de fase fornecendo rendimentos comparáveis àqueles obtidos por fechamento de anel entre C-1 e C-3. Um exemplo envolve a preparação da pirocina 28 a partir da 5-metil-4-hexen-2-ona 26. Após abertura do anel, 29 é ciclizado com 2-metil-2-butóxido de sódio, fornecendo o crisantemato de etila 7a⁴⁷ (Figura 30).

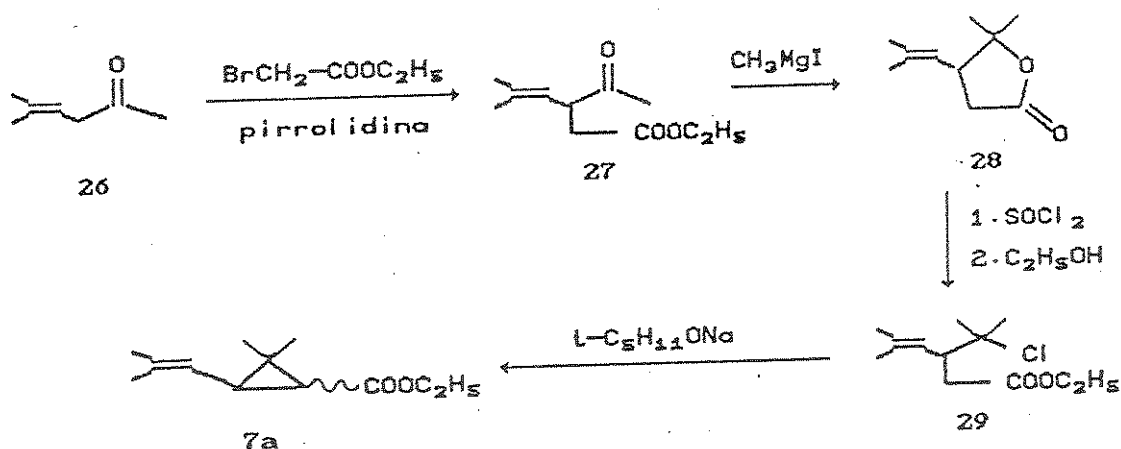


Figura 30 - Preparação de piretróides por fechamento de anel entre C-1 e C-2.⁴⁷

2.5.2.3 Rearranjo de Favorskii

Na presença de reagentes nucleofílicos como hidróxidos, alcóxidos ou aminas, cetonas α -halogenadas sofrem rearranjo em seu esqueleto para formar sais de ácidos carboxílicos, ésteres ou amidas, respectivamente. Conia e Salaun⁵⁷ encontraram que ciclobutanonas como 30, mostradas na Figura 31, geralmente reagem desse modo dando ácidos ciclopropanocarboxílicos em bons rendimentos, sendo a síntese usada na preparação de ácidos piretróides do tipo de 7.

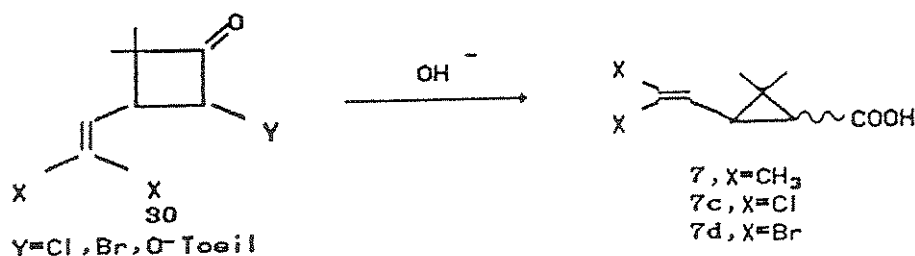


Figura 31 - Preparação de piretróides por intermédio do rearranjo de Favorskii.⁴⁷

2.5.2.4 Formação fotoquímica do anel ciclopropânico

A formação do éster metílico do ácido crisantêmico 7b a

partir do éster 1,4-dienólico **31** é conseguida por via fotoquímica em baixos rendimentos⁴⁷ (Figura 32).

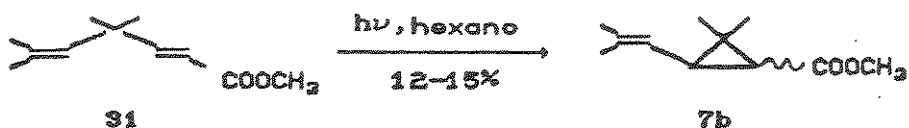


Figura 32 - Preparação de piretróides por formação fotoquímica do anel ciclopropânico.⁴⁷

2.5.2.5 Reações no C-1

Em algumas sínteses, a unidade básica vinilciclopropânica é formada inicialmente, sendo ainda necessária uma reação adicional no C-1 para transformá-la em ácidos vinilciclopropanocarboxílicos. Isto é conseguido por oxidação, hidrólise, decarboxilação ou carboxilação. Um dos exemplos (Figura 33) envolve a oxidação do álcool **17** com oxigênio em um catalisador de platina ou com trióxido de crômio, levando ao aldeído **32**. Com periodato de sódio e dióxido de rutênio, misturas do aldeído **32** e do ácido **7** são obtidas. Trióxido de crômio/piridina, reagente de Jones e óxido de prata são apropriados para a oxidação seletiva do aldeído **32** ao ácido **7**.⁴⁷

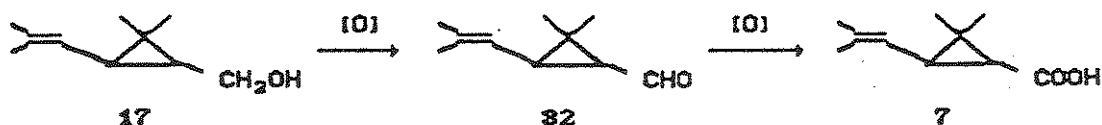


Figura 33 - Preparação de piretróides por reação no C-1, após fechamento do anel.⁴⁷

2.5.2.6 Reações no C-3

O ácido caronaldeídico **33** e seus ésteres **33a** e **33b** são importantes intermediários a partir dos quais o ácido piretróide com o grupo vinila na posição 3 pode ser sintetizado por uma reação de Wittig. É interessante notar que os ácidos *trans*-piretróides são obtidos a partir de *trans*-**33** (Figura 34) e que o isômero *cis*-**33**

leva à formação dos produtos também de configuração *cis* (Figura 35). Contudo, a preparação da unidade básica de síntese 33, 33a e 33b, é bastante lenta e difícil.⁴⁷

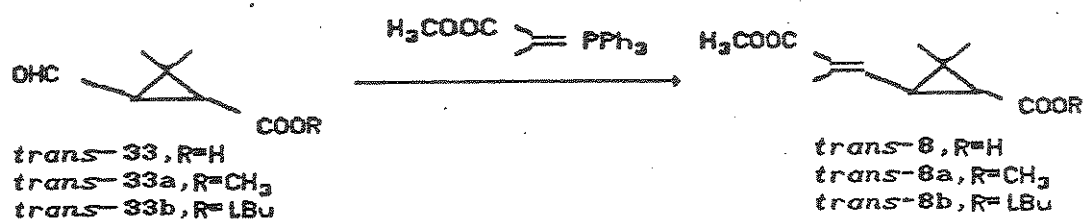


Figura 34 - Preparação de piretróides *trans* por reação no C-3, a partir do ácido *trans*-caronaldeídico.⁴⁷

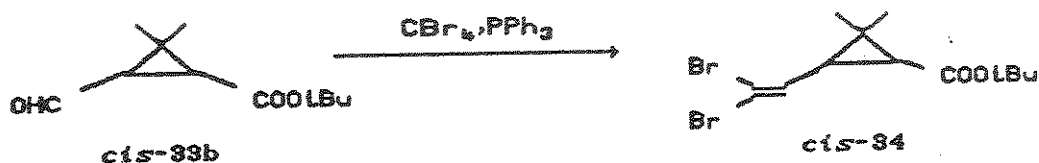


Figura 35 - Preparação de piretróides *cis* por reação no C-3, a partir do éster do ácido *cis*-caronaldeídico.⁴⁷

2.5.3 Estereoquímica

Os ácidos piretróides e seus ésteres apresentam dois pares de estereoisômeros (*cis* e *trans*), os quais têm dois centros oticamente ativos nos C-1 e C-3. Na Figura 36 são mostradas as

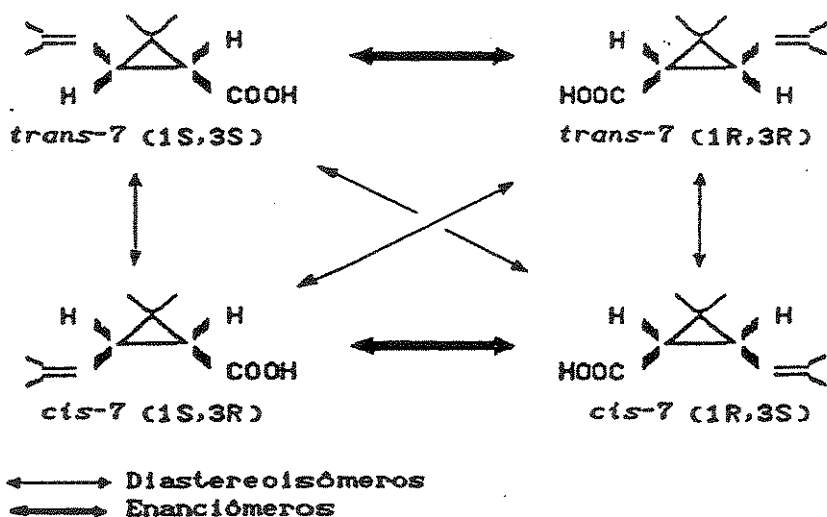


Figura 36 - Relações estereoisoméricas no ácido crisantêmico 7.

quatro possíveis combinações para os centros quirais do ácido crisantêmico 7, indicadas de acordo com a convenção estabelecida por Cahn-Ingold-Prelog.³ Cada estrutura é estereoisomérica com relação às outras. Os isômeros 1R,3R e 1S,3S são enantioméricos, mesma relação do par 1R,3S e 1S,3R. Ainda, por exemplo, o isômero 1R,3R é diastereoisomérico com relação ao isômero 1S,3R, já que eles são estereoisômeros mas não enantiômeros.

Cada par de enantiômeros apresenta propriedades físicas e químicas idênticas, exceto em dois aspectos:⁴

a. Eles rodam o plano da luz polarizada em direções opostas, embora em quantidades iguais, sendo que o isômero *levo* roda para a esquerda (designado por (-)) e o isômero *dextro* para a direita (designado por (+));

b. Eles reagem a diferentes velocidades com outros compostos quirais. Estas velocidades podem estar tão próximas que a distinção é praticamente desnecessária, ou elas podem estar distantes de tal modo que um enantiômero sofre a reação a uma velocidade conveniente enquanto o outro não reage. Esta é a razão pela qual muitos compostos são biologicamente ativos enquanto seus enantiômeros não são.

Portanto, a estereoquímica dos piretróides tem papel decisivo na sua atividade inseticida. Descobriu-se, por análises experimentais, que os *trans*-crisantematos, e especialmente os enantiômeros apresentando a configuração *trans*-(1R,3R), são os que mostram as maiores atividades inseticidas. A Figura 37 mostra como

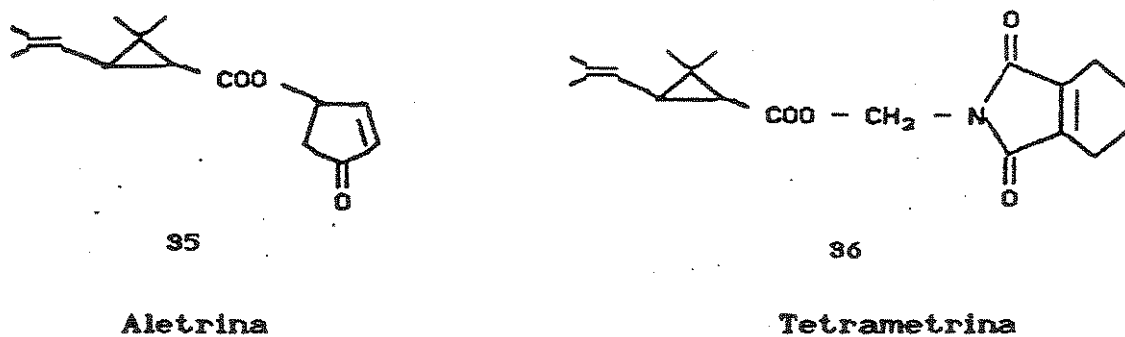


Figura 37 - Estruturas dos piretróides aletrina e tetrametrina.⁴⁷

exemplos disso os piretróides aletrina 35 e tetrametrina 36.⁴⁷

2.5.4 Sínteses Estereosseletiva e Enantiosseletiva

Meios de se produzir piretróides por rotas estereosseletivas e enantiosseletivas vêm sendo amplamente estudados nos últimos tempos. Qualquer reação na qual somente um dos conjuntos de estereoisômeros é formado exclusiva ou predominantemente, é chamada de síntese estereosseletiva. Um exemplo (Figura 38) envolve o rearranjo de Favorskii do composto *cis*-37, que leva predominantemente ao carboxilato *cis*-38, o qual, por eliminação de ácido clorídrico sem isomerização do sistema ciclopropânico fornece, via o carboxilato 39, o ácido permetrinico 7c com configuração predominantemente *cis*.⁴⁷

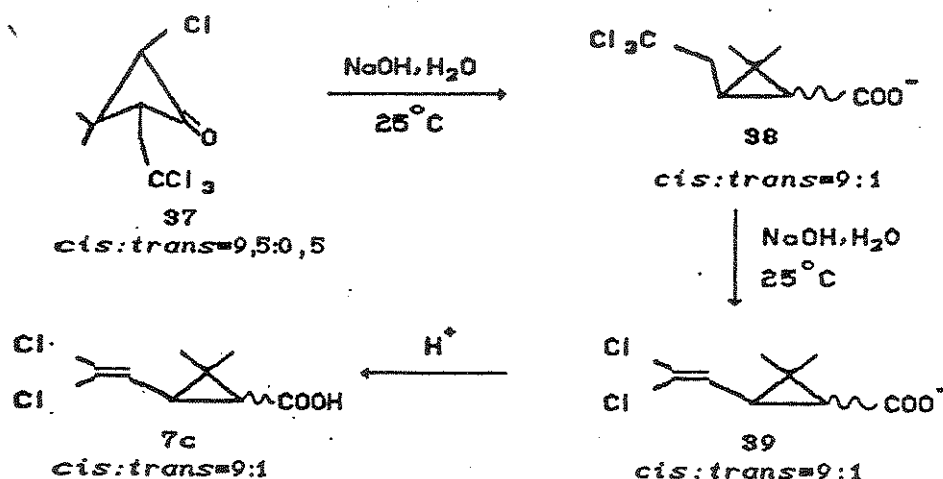


Figura 38 - Síntese estereosseletiva de piretróides por intermédio do rearranjo de Favorskii.⁴⁷

Uma reação na qual um substrato inativo é convertido seletivamente a um de dois enantiômeros é chamada de síntese enantiosseletiva. Um dos exemplos foi observado na adição do carbeno, obtido pela decomposição de diazoacetato de etila na presença de certos complexos quirais de cobre do tipo de 40, ao 2,5-dimetil-2,4-hexadieno 9 (Figura 39). Conseguiu-se, desse modo, um excesso enantiomérico (e.e.) de 68% para o isômero *trans*.⁵⁸

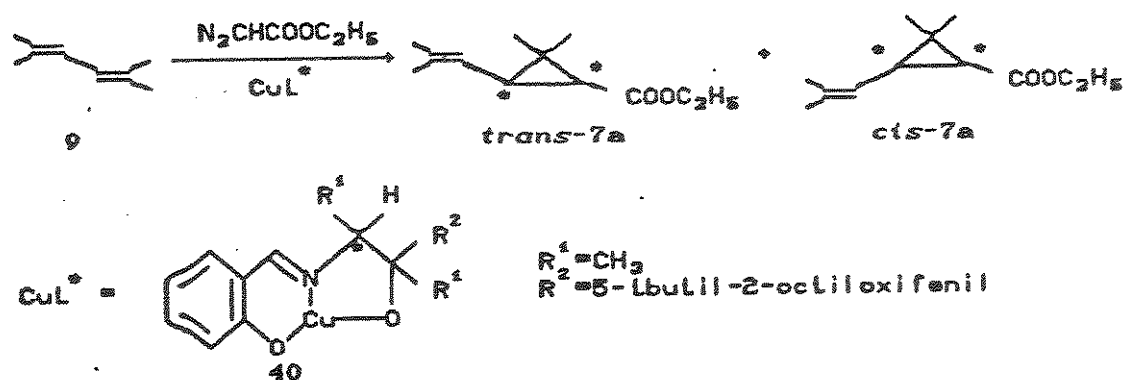


Figura 39 - Síntese enantiosseletiva de piretróides com complexos
 quirais de cobre. ⁵⁸

8. OBJETIVOS

Apesar da reação de Simmons-Smith ser conhecida há mais de 30 anos, o seu potencial ainda não foi totalmente explorado. Uma breve pesquisa bibliográfica já é suficiente para mostrar que muitos procedimentos diferentes são descritos para esta reação, onde, por exemplo, o tipo de couple, a sequência de adição dos reagentes e o solvente são variados. Nestes artigos, os autores geralmente afirmam que os seus procedimentos são os que apresentam os melhores resultados, embora, em geral, só forneçam rendimentos obtidos pelos seus métodos, sem dados comparativos de outros procedimentos.

O objetivo do trabalho é de encontrar meios, através da otimização dos parâmetros envolvidos, de acelerar reações de Simmons-Smith, aumentando assim sua aplicabilidade em sínteses orgânicas e permitindo substituir diiodometano por dibromometano, de maior acessibilidade e custo mais de 10 vezes inferior por mol, e por α -dibromoalcanos substituídos. Tendo em vista a preparação posterior de vinilciclopropano e seus derivados pela ciclopropanação do butadieno e de 1,3-dienos substituídos, respectivamente, conduzimos, na primeira etapa, um estudo sistemático da formação do biciclo[4.1.0]heptano 4. Procuramos ativar o zinco por quatro diferentes métodos:

- a. Por formação convencional do couple;
- b. Por irradiação ultra-sônica;
- c. Por dispersão do zinco em grafite e
- d. Por utilização de zinco obtido pelo método de Rieke.

Essa etapa visa a obtenção de um método conveniente que possa ser aplicado por outros pesquisadores que pretendam utilizar esse método de preparação de ciclopropanos e derivados e que, como nós, não dispunham de um procedimento experimental que pudesse ser considerado geralmente aplicável à reação de Simmons-Smith.

Na segunda etapa tentamos aplicar o método geral e versátil desenvolvido para a ciclopropanação de butadienos, visto

que pouco foi relatado na literatura e não há conhecimento da reatividade de 1,3-dienos substituídos e da regiosseletividade da adição. Finalmente, pretendíamos sintetizar o crisantemato de metila 7b pela reação de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno 9 com dibromoacetato de metila 13a, reagentes de fácil acesso e custo relativamente baixo.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 INFORMAÇÕES GERAIS

Devido à sensibilidade do intermediário haleto de halometilzinco à umidade do ar, tornou-se necessário trabalhar sob atmosfera inerte de argônio, purificado e desumidificado por tratamento prévio com catalisador BTS e peneira molecular de 4 Å. Pelo mesmo motivo, os solventes utilizados (éter etílico e tetraidrofurano) foram secos e destilados antes do uso. As vidrarias utilizadas, do tipo Schlenk, foram desumidificadas internamente por flambagem no vácuo.

Destilações à pressão reduzida foram efetuadas sob vácuo igual ou inferior a 1 mmHg. Os produtos das reações foram analisados em um cromatógrafo a gás Siemens Sichromat 1, usando-se uma coluna cromatográfica empacotada OV-101 (3 m x 1/8"), ou em um cromatógrafo a gás CG Instrumentos Científicos Ltda modelo CG-37 com uma coluna empacotada Carbowax 20 M 5% sob Chromosorb WHP (4 m x 1/8"), coluna empacotada SE-30 10% sob Chromosorb WHP (1.5 m) e coluna capilar de 5% de fenilmetilsilicone em sílica fundida (25 m), ambos com detector por ionização em chama. A análise de gc/ms de **7b** foi feita com coluna capilar Superox de 25 m.

A quantificação dos rendimentos do biciclo[4.1.0]heptano **4** foi efetuada com um integrador automático CG Instrumentos Científicos 300, pelo método de normalização a 100%. Por esse método, foram feitas misturas de massas conhecidas de **4** e cicloexeno **2** em éter etílico, as quais foram injetadas no cromatógrafo a gás em condições pré-estabelecidas. Construiu-se uma curva de calibração de razão das massas (**2/4**) versus razão das áreas (**2/4**). De cada cromatograma das misturas reacionais calculou-se a razão das áreas, a qual foi interpolada na curva de calibração para determinação da razão das massas e o rendimento cromatográfico de **4**.

Os espectros de RMN de prótons foram tirados em CCl₄ com os aparelhos Brucker AW-80 e Varian T-60, usando-se CH₂Cl₂ ou TMS como padrão interno. Os espectros de infravermelho foram

registrados em um aparelho Jasco A-202 de duplo feixe ou em um aparelho Perkin-Elmer 1430 também de duplo feixe, com pastilhas de KBr (amostras sólidas) ou celas de NaCl (amostras líquidas), sendo usada como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno. Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro de massa Hewlett Packard 5970B acoplado a um cromatógrafo a gás 5890A também da Hewlett Packard ou em um aparelho Varian modelo MAT-311A, com energia de ionização de 70 eV. Os espectros de ressonância paramagnética de elétrons foram registrados em um aparelho Varian E12 operado na banda X (9,51 GHz). Os pontos de fusão foram medidos com um aparelho Fisher-Johns e não sofreram correção. Os experimentos com irradiação ultra-sônica foram conduzidos em um banho de limpeza Bandelin Sonorex RK 1028H (500 W, 35 kHz). As reações sob pressão foram feitas em uma autoclave de 100 ml ou 200 ml de capacidade, construída em aço inox 316 e revestida com vidro, agitada magneticamente e com controle de temperatura de $\pm 1^\circ\text{C}$. A temperatura desejada foi mantida constante através de um termômetro de contato conectando o aquecedor/agitador magnético ao banho de óleo.

4.2 REAGENTES

4.2.1 Cicloexeno

O cicloexeno 2 foi preparado por desidratação do cicloexanol (20,7 ml, 0,20 mol; Aldrich, >99%) com ácidos sulfúrico (2 ml) e fosfórico (5 ml) concentrados,^{5º} secado com cloreto de cálcio anidro, depois com sódio metálico em fitas e destilado sobre peneira molecular de 4 Å. O produto destilou a $78-83^\circ\text{C}$, com rendimento de 70%. (Lit.^{5º} p.e. 83°C , rendimento 73%).

4.2.2 Acetilacetonato Cúprico

O acetilacetonato cúprico foi preparado por dissolução de nitrato de cobre(II) hidratado (10 g, 0,053 mol) em água destilada

(100 ml), seguido de adição de solução aquosa concentrada de amônia (15 ml) e adição lenta e com agitação de acetilacetona (11 ml, 0,11 mol).⁶⁰ O produto se apresentou na forma de um precipitado azul claro, com rendimento de 90% (Lit.⁶⁰ rendimento 98%), que foi secado em estufa a 110°C por 3 h antes do uso, apresentando ponto de fusão de 215°C, com decomposição (Lit.⁶¹ p.f. >230°C).

4.2.3 Éter Etílico

O éter etílico foi secado com cloreto de cálcio anidro por uma noite, seguido por sódio metálico em fitas e benzofenona, refluxado e destilado imediatamente antes do uso.⁶²

4.2.4 Tetraidrofurano

O tetraidrofurano foi secado com hidróxido de potássio por uma noite, seguido por sódio metálico em fitas e benzofenona, refluxado e destilado imediatamente antes do uso.⁶²

4.5.5 Alcoois Etílico e Metílico

75 ml do álcool foram secados com magnésio em aparas (5 g, 0,21 atg) e cristais de iodo (0,5 g) por aquecimento com refluxo até desaparecimento por completo do iodo, com ocorrência de uma reação vigorosa. Quando a reação diminuiu de intensidade, adicionou-se 1 l do álcool, refluxou-se por 2 h e destilou-se sob atmosfera de argônio sobre peneira molecular de 3 Å.⁶²

4.2.6 "Couple" de Rawson e Harrison

O couple foi preparado por mistura de zinco em pó (8,50 g, 0,130 atg) e cloreto cuproso (1,29 g, 0,013 mol) em um balão de 100 ml. Essa mistura foi submetida a alto vácuo por 30 min, quando adicionou-se éter etílico seco, levando-se ao refluxo por 30 min para a ativação do couple,⁶³ o qual foi utilizado sem isolamento.

Pelo mesmo procedimento e nas mesmas proporções molares

foram também preparados *couples* com os sais cloreto de prata, acetato de prata, acetato cúprico monoidratado, sulfato cúprico, cianeto cuproso e iodeto cuproso em substituição ao cloreto cuproso.

4.2.7 "Couple" de LeGoff

O *couple* foi preparado por dissolução de acetato cúprico monoidratado (0,49 g, 0,0025 mol) em ácido acético glacial (12,5 ml), levando-se a mistura até quase a ebulição, quando adicionou-se zinco em pó (8,50 g, 0,13 atg) com agitação constante por 1 min. Retirou-se o aquecimento e lavou-se o sólido com uma porção de ácido acético glacial (12,5 ml) e três porções de éter etílico (25 ml cada), removendo-se as fases líquidas por decantação.⁶⁴ O *couple* ainda úmido foi seco sob alto vácuo por 3 h antes do uso.

4.2.8 "Couple" de Conia

O *couple* de Conia⁶⁵ foi obtido pelo mesmo procedimento experimental proposto por LeGoff, porém o acetato cúprico monoidratado foi substituído por acetato de prata nas mesmas proporções molares (0,42 g, 0,0025 mol). O procedimento original descreve a utilização de zinco granular, o qual foi substituído por zinco em pó.

4.2.9 Outros

Iodeto de metileno (Fluka, >98%) e brometo de metileno (Merck, >99%) foram utilizados sem prévia purificação, assim como o zinco em pó (Riedel, >99%), zinco granular (20 mesh, Aldrich, >99%) e zinco em pedaços (3-8 mm, Vetec, >99,5%). Cloreto cuproso (Merck, >99%) foi usado sem prévia purificação, mas pela sua coloração esverdeada apresentava como contaminante cloreto cúprico. Iodeto cuproso (Fluka), cianeto cuproso (Aldrich) e acetato de prata (Aldrich), todos com grau de pureza >99%, foram utilizados sem prévia purificação. Cloreto de prata foi preparado por precipitação

a partir de acetato de prata (Aldrich) com uma solução aquosa 2 N de ácido clorídrico, sendo secado em estufa a 110°C por 3 h. Sulfato cúprico pentahidratado (Fluka, >99%) e acetato cúprico (Riedel, >99%) foram secados sob vácuo a 110°C por 3 h antes do uso. Ácido sórbico (Ega-Chemie, 99,5%) e ácido dibromoacético (Fluka, >97%) foram usados sem prévia purificação. 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (Merck, >98%) foi estocado sob peneira molecular de 4 Å.

4.3 REAÇÕES DE SIMMONS-SMITH - PARTE I

4.3.1 Biciclo[4.1.0]heptano 4 a partir de Diiodometano e Refluxo

Em um balão de duas bocas de 100 ml, equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição, foram colocados zinco em pó (8,50 g, 0,13 atg) e cloreto cuproso (1,29 g, 0,013 mol). O sistema foi evacuado por 30 min e então preenchido com argônio purificado. Éter etílico seco (25 ml) foi adicionado e refluxado com agitação magnética sob argônio por outros 30 min. A olefina (2, 5,10 ml, 0,050 mol) foi adicionada em um pequeno intervalo de tempo (5 min), seguida por uma adição lenta da fonte de carbenos (3a, 5,25 ml, 0,065 mol) por um intervalo de tempo de 4 h, sendo o refluxo continuado por mais 15 h em atmosfera inerte. Ao final desse tempo, a mistura reacional foi centrifugada a 2500 rpm por 20 min, a fase líquida removida e os sólidos lavados com éter etílico (25 ml), usando-se centrifugação. As frações líquidas combinadas foram lavadas com três porções de solução saturada de cloreto de amônio (40 ml cada), três porções de solução saturada de bicarbonato de sódio (40 ml cada) e três porções de água destilada (40 ml cada). A solução etérea foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e destilada à pressão reduzida para análise cromatográfica. O produto foi isolado após evaporação do éter etílico à pressão ambiente e destilação com coluna Vigreux de 12 cm a pressão reduzida, tendo destilado a 31°C. O rendimento de 4 isolado foi de 58% em relação a 2 e o rendimento cromatográfico 75%. (Lit.⁶⁶ p.e. 116-117°C, rendimento isolado 56-58%). Espectros de I.V. e RMN-¹H - Figuras 58 e 59 (Apêndice), respectivamente.

4.3.2 Bicyclo[4.1.0]heptano 4 a partir de Dibromometano e Refluxo

Utilizou-se o mesmo procedimento experimental descrito no item 4.3.1. As variações ocorreram na fonte de carbenos utilizada (3b, 4,60 ml, 0,065 mol) e no tempo de reação (40 h), que se mostrou mais vantajoso para o rendimento da reação. O rendimento cromatográfico de 4 foi de 64%. (Lit.⁶⁴ rendimento cromatográfico 61%).

4.3.3 Bicyclo[4.1.0]heptano 4 - Reação sob Irradiação Ultra-sônica

Em um balão de duas bocas de 100 ml, equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição, foram colocados zinco em pó (8,50 g, 0,13 atg) e cloreto cuproso (1,29 g, 0,013 mol). O sistema foi evacuado por 30 min e então preenchido com argônio purificado. Éter etílico seco (25 ml) foi adicionado e o balão colocado a uma distância de 2 cm do fundo do banho ultra-sônico, quando se ligou o mesmo, deixando-se o éter refluxar por um período de 30 min. O termostato do banho foi ajustado para 30°C, porém, devido ao fenômeno de cavitação do banho, a temperatura, medida com termômetro, chegou a 50°C. A olefina (2, 5,10 ml, 0,050 mol) foi adicionada rapidamente (5 min) e a irradiação ultra-sônica continuada. A fonte de carbenos (3a, 5,25 ml, 0,065 mol ou 3b, 4,60 ml, 0,065 mol) foi adicionada lentamente por um intervalo de tempo de 4 h. A irradiação ultra-sônica, juntamente com o refluxo, foi continuada por outras 2,5 h (para 3a) ou 15 h (para 3b). Ao final desse tempo, a mistura reacional foi processada de forma semelhante ao já descrito no item 4.3.1. Alcançou-se um rendimento cromatográfico do produto de 88% para 3a e 58% para 3b. (Lit.⁶⁷ rendimento de 4 isolado com 3b 60%).

4.3.4 Bicyclo[4.1.0]heptano 4 - Reação com Zinco-Grafite

A um balão de duas bocas de 100 ml, adicionou-se 6,20 g (0,52 atg) de grafite em pó, sendo este aquecido, sob fluxo de argônio, até 150°C, temperatura esta mantida por 1 h. O sistema foi

resfriado até a temperatura ambiente, quando adicionou-se potássio metálico em pedaços (2,40 g, 0,064 atg). A temperatura do sistema foi elevada novamente a 150°C para que ocorresse a fusão do potássio, quando interrompeu-se o aquecimento e agitou-se vigorosamente o sistema com barra magnética por cerca de 3 h. Obteve-se, nesse ponto, um sólido pirofórico de coloração bronze (CsK). Conectou-se ao balão um condensador de refluxo e, ainda sob fluxo de argônio, adicionou-se 60 ml de tetraidrofurano seco seguido por 4,10 g (0,030 mol) de cloreto de zinco. O sistema foi aquecido a 70°C por 30 min e esfriado à temperatura ambiente quando foi colocado sob alto vácuo para evaporação do solvente. O zinco altamente reativo obtido por esse método⁶⁸ foi empregado na reação de 2 (1,15 ml, 0,012 mol) com 3a (1,20 ml, 0,015 mol), usando-se cloreto cuproso como ativador (0,30 g, 0,0030 mol). A adição da olefina foi feita de maneira rápida (5 min), seguida por uma adição lenta da fonte de carbenos (1 h). O sistema ficou sob refluxo por 15 h, ao fim das quais tratou-se a mistura como já descrito no item 4.3.1, obtendo-se um rendimento cromatográfico para o produto de 1% com cloreto cuproso e nulo sem o ativador.

4.3.5 Biciclo[4.1.0]heptano 4 - Reação pelo Método de Rieke

Em um balão de duas bocas de 125 ml equipado com um condensador de refluxo e uma barra magnética, adicionou-se cloreto de zinco (8,86 g, 0,065 mol), o qual foi secado sob vácuo por 15 h a 180°C. O cloreto de zinco foi esfriado à temperatura ambiente sob fluxo de argônio, quando adicionou-se 45 ml de tetraidrofurano, cuja mistura reacional resultante foi mantida sob agitação cerca de 2 h até a dissolução completa do cloreto de zinco. A agitação foi interrompida e adicionou-se 5,08g (0,130 atg) de potássio metálico recentemente cortado. O balão foi aquecido lentamente até que ocorresse a fusão do potássio. Nesse ponto retirou-se imediatamente o aquecimento, mantendo-se o sistema ainda sem agitação magnética, a qual somente se iniciou quando a vigorosa reação inicial diminuiu de intensidade, permanecendo a mistura reacional sob refluxo por 4 h para se obter o zinco ativado.⁶⁹ Após esse intervalo de tempo,

removeu-se o solvente por evaporação sob vácuo, o qual foi substituído por éter etílico seco (15 ml) e adicionou-se cloreto cuproso como ativador (0,64 g, 0,0065 mol). Conectou-se ao balão um funil de adição e por intermédio desse adicionou-se 2,50 ml (0,025 mol) de 2 de forma rápida (5 min) e a seguir 2,60 ml (0,032 mol) de 3a de forma lenta (2 h). O sistema foi mantido sob refluxo por 15 h, ao fim das quais tratou-se a mistura reacional da mesma maneira já descrita no item 4.3.1. O rendimento cromatográfico obtido foi de 9% com cloreto cuproso e 6% sem cloreto cuproso. (Lit.⁷⁰ rendimento 25-30%).

4.4 REAÇÕES DE SIMMONS-SMITH - PARTE II

4.4.1 Preparação do Dibromoacetato de Metila 13a

Em um balão de 100 ml foram colocados 50 g (0,21 mol) de ácido dibromoacético dissolvidos em 35 ml de metanol seco. Adicionou-se 40 ml de benzeno p.a. e 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado. O balão foi conectado a um tubo de Dean-Stark⁷¹ adaptado com um condensador de refluxo, levando-se a mistura à ebulição com agitação. Através de uma torneira presente no tubo de Dean-Stark, retirou-se a água formada na reação de esterificação e um excesso de álcool, bem como uma certa quantidade de benzeno. O produto obtido foi colocado em um funil de separação e lavado com três porções de água destilada (1/3 do volume da fase orgânica), três porções de uma solução 1% de bicarbonato de sódio (1/3 do volume da fase orgânica) e novamente três porções de água destilada (1/3 do volume da fase orgânica). Adicionou-se sulfato de magnésio anidro à fase orgânica, filtrou-se e destilou-se à pressão ambiente para eliminar benzeno e metanol. A fase orgânica concentrada foi destilada a pressão reduzida com coluna Vigreux de 12 cm, obtendo-se como produto um líquido incolor com p.e. 49°C. O rendimento da reação foi de 52%. (Lit.⁶¹ p.e. 181,5-183,5°C/760 mmHg). Espectros de I.V. e RMN-¹H - Figuras 60 e 61 (Apêndice), respectivamente.

4.4.2 Preparação do Sorbato de Metila 41

A uma suspensão agitada de ácido sórbico (30 g, 0,27 mol) em metanol seco (134 ml) foi adicionado 2,3 ml de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi aquecida ao refluxo por 30 h, esfriada e a maior parte do metanol evaporada. O óleo residual foi dissolvido em éter etílico (50 ml) e lavado com três porções de solução saturada de bicarbonato de sódio (1/3 do volume da fase orgânica) e três porções de água destilada (1/3 do volume da fase orgânica). A fase etérea foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o éter etílico destilado através de coluna Vigreux (12 cm) à pressão ambiente. O líquido residual obtido foi então destilado a pressão reduzida, obtendo-se um produto líquido incolor (p.e. 60°C). O rendimento da reação foi de 68%. (Lit.⁶¹ p.e. 180°C/759 mmHg ou 70°C/20 mmHg). Espectros de I.V. e RMN¹-H - Figuras 62 e 63 (Apêndice), respectivamente.

4.4.3 Ciclopropanação do Butadieno 42

Adicionou-se 8,50 g (0,130 atg) de zinco em pó e 0,26 g (0,0026 mol) de cloreto cuproso em uma autoclave. Evacuou-se o sistema por três vezes e, com a autoclave sob fluxo de argônio, adicionou-se 25 ml de éter etílico seco por intermédio de uma seringa. A autoclave foi fechada e aquecida a 40°C por 30 min em banho de óleo previamente termostatizado. Após esse intervalo de tempo, retirou-se a autoclave do aquecimento e esfriou-se a mesma em banho de acetona e gelo seco para -78°C. Sob fluxo de argônio, adicionou-se 5,25 ml (0,065 mol) de iodeto de metileno 3a e a seguir 4,5 ml (0,050 mol) de butadieno 42 previamente condensado em um trap congelado com acetona e gelo seco. A autoclave foi novamente fechada e aquecida a 80°C por 48 h. Ao final desse tempo, retirou-se a autoclave, liberou-se o butadieno não reagido e centrifugou-se a mistura reacional a 2500 rpm por 20 min. A fase líquida foi removida e os sólidos lavados com éter etílico (20 ml) e novamente centrifugados. As fases líquidas combinadas foram lavadas com três porções de 30 ml cada de solução saturada de

cloreto de amônio, três porções de 30 ml cada de solução saturada de bicarbonato de sódio e três porções de 30 ml cada de água destilada. A solução etérea foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. A análise cromatográfica da mistura concentrada mostrou uma taxa de conversão da reação de 18%, baseada no butadieno 42 e forneceu 12% de vinilciclopropano 5 e 2% de diciticlopropil 43. (Lit.⁷² 33% de conversão baseada em 3a). Cromatograma - Figura 64 (Apêndice).

4.4.4 Tentativa de Síntese do Crisantemato de Metila 7b

Em um balão de duas bocas de 100 ml, equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição, foram colocados zinco em pó (3,40 g, 0,052 atg) e cloreto cuproso (0,10 g, 0,001 mol). O sistema foi evacuado por 30 min e então preenchido com argônio purificado. Éter etílico anidro (15 ml) foi adicionado e levado ao refluxo sob agitação magnética por 30 min, sob atmosfera de argônio. Adicionou-se, por intermédio do funil de adição, 2,5-dimetil-2,4-hexadieno 9 (2,20 g, 0,020 mol) de forma rápida (5 min), seguido por uma adição lenta (4 h) da fonte de carbenos (dibromoacetato de metila 13a, 6,05 g, 0,026 mol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por mais 48 h. Ao final desse tempo, a mistura reacional foi tratada de maneira similar ao já descrito no item 4.3.1. Não se detectou formação de produtos.

4.4.5 Síntese do Crisantemato de Metila 7b - Reação sob Pressão

Adicionou-se 8,50 g (0,130 atg) de zinco em pó e 1,29 g (0,013 mol) de cloreto cuproso em uma autoclave. Evacuou-se o sistema por três vezes e, com a autoclave sob fluxo de argônio, adicionou-se 25 ml de éter etílico seco. A autoclave foi fechada e aquecida a 40°C por 30 min em banho de óleo previamente termostatizado. Após esse intervalo de tempo, retirou-se a autoclave do aquecimento e adicionou-se, com o auxílio de seringas e sob fluxo de argônio, 5,50 g (0,050 mol) de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno 9 e 15,10 g (0,065 mol) de dibromoacetato de metila 13a. A

autoclave foi novamente fechada e aquecida a 85°C por 4 dias. Ao final desse tempo, retirou-se a autoclave e tratou-se a mistura reacional como já descrito no item 4.3.1. Obteve-se 13% de rendimento de uma mistura *cis* e *trans* do crisantemato de metila 7b.

4.4.6 Tentativa de Ciclopropanação do Sorbato de Metila 41

Em um balão de duas bocas de 100 ml, equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição, foram colocados zinco em pó (6,79 g, 0,104 mol) e cloreto cuproso (0,20 g, 0,002 mol). O sistema foi evacuado por 30 min e então, sob fluxo de argônio, adicionou-se 25 ml de éter etílico anidro. O sistema foi levado ao refluxo por 30 min, sob agitação magnética e atmosfera de argônio. Ao final desse intervalo de tempo adicionou-se, por intermédio do funil de adição, sorbato de metila 41 (5,04 g, 0,040 mol) de forma rápida (5 min), seguido por uma adição lenta (4 h) da fonte de carbenos (3a, 13,92 g, 0,052 mol), sendo o refluxo continuado por mais 15 h. Ao final desse tempo, a mistura reacional foi processada de maneira similar ao já descrito no item 4.3.1. Não se detectou formação de produtos.

4.4.7 Tentativa de Ciclopropanação do Sorbato de Metila 41 - Reação sob Pressão

Adicionou-se 6,79 g (0,104 atg) de zinco em pó e 0,20 g (0,002 mol) de cloreto cuproso em uma autoclave. Evacuou-se o sistema por três vezes e, com a autoclave sob fluxo de argônio, adicionou-se 25 ml de éter etílico seco. A autoclave foi fechada e aquecida a 40°C por 30 min em banho de óleo previamente termostatizado. Após esse intervalo de tempo, retirou-se a autoclave do aquecimento e adicionou-se, com seringas e sob fluxo de argônio, 5,04 g (0,040 mol) de sorbato de metila 41 e 13,92 g (0,052 mol) de 3a. A autoclave foi novamente fechada e aquecida a 80°C por 72 h. Ao final desse tempo, retirou-se a autoclave e tratou-se a mistura reacional como já descrito no item 4.3.1. Não se detectou formação de produtos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como a primeira fase de um estudo visando a obtenção de vinilciclopropanos substituídos a partir de 1,3-dienos, procurou-se determinar quais os diversos parâmetros que poderiam vir a influenciar o rendimento de uma reação de Simmons-Smith, ainda não totalmente esclarecidos de acordo com os vários artigos bibliográficos consultados. Assim, Simmons e Smith¹⁸ reagiram uma mistura da olefina e do dialometano 3 com um couple zinco/cobre previamente preparado. LeGoff⁶⁴ usou um couple diferente que foi ativado com algumas gotas de 3 antes da adição da mistura dos reagentes. Rawson e Harrison⁶⁹ usaram uma mistura de zinco em pó e haletos cuprosos e adicionaram a olefina antes de 3, obtendo excelentes rendimentos cromatográficos de produtos ciclopropanados. Conia et al.⁶⁵ prepararam um couple zinco/prata, adicionaram inicialmente 3, seguido da olefina, e também reportaram excelentes rendimentos. Em publicações mais recentes foi mostrado que o couple pode ser substituído por cobre metálico,⁷³ que bons rendimentos são também obtidos com iodeto de metileno 3a se tetraidrofurano é usado como solvente⁷⁴ e que a irradiação ultra-sônica promove a reação de 3a com o couple zinco/cobre, fornecendo bons rendimentos em curtos tempos de reação.⁶⁷ Boudjouk e Han⁷⁵ reportaram que a ciclopropanação ocorre prontamente com zinco comum se ultra-som é usado. Repic e Vogt⁷⁶ ciclopropanaram oleato de metila com um excesso de zinco e brometo de metileno 3b em refluxo de 1,2-dimetoxietano, sob irradiação ultra-sônica, reportando 91% de rendimento para o produto isolado, comparado aos 51% obtidos pela rota normal. Rieke⁷⁰ preparou zinco altamente reativo por redução de um sal do metal com um metal alcalino e reportou 94% de rendimento para 4 pela reação entre 2 e 3b.

Desse modo, escolheu-se a reação de obtenção do biciclo[4.1.0]heptano (norcarano) 4, através da ciclopropanação do cicloexeno 2 com 3a ou 3b como reação padrão para o estudo sistemático.

5.1 CICLOPROPANAÇÃO DO CICLOEXENO

5.1.1 ORDEM DE ADIÇÃO DOS REAGENTES

*Simmons e Smith*⁶⁰ adicionaram uma mistura de 2 e 3a a um *couple* previamente preparado em éter etílico, obtendo um rendimento de 4 isolado de 56%, mesmo modo de adição empregado por *Shank e Schechter*⁷⁷ (rendimento cromatográfico de 4 de 50%). *LeGoff*⁶⁴ usou inicialmente algumas gotas de 3 a fim de ativar o *couple*, seguido pela adição da mistura do restante de 3 e da olefina e obteve 61% de rendimento cromatográfico para 4 se 3b é usado como fonte de carbenos. *Rawson e Harrison*⁶³ adicionaram a olefina antes de 3a e obtiveram um rendimento cromatográfico para 4 de 92%. *Conia et al.*⁶⁵ adicionaram inicialmente 3a, então a olefina, e reportaram 95% de rendimento cromatográfico para 4.

Diante de descrições experimentais tão contraditórias, inicialmente procurou-se determinar qual seria a melhor ordem de adição dos reagentes ao meio reacional. Para isso, conduziu-se uma sequência de quatro reações em que manteve-se constante o solvente (éter etílico), o tempo de adição (4 h), o tempo de reação (36 h), a fonte de carbenos (3a) e a proporção dos reagentes utilizados (2:3a:Zn/1:1,3:2,6). O *couple* escolhido foi o descrito por *Rawson e Harrison*,⁶³ preparado *in situ* por mistura de zinco metálico em pó e cloreto de cobre(I) (CuCl), mantendo-se a proporção CuCl:Zn de 1:10. Nota-se, pelos resultados da Tabela 1, que existe uma ordem ótima para a adição da olefina e da fonte de carbenos. Em concordância com *Rawson e Harrison*, os melhores resultados são obtidos se inicialmente a olefina e então a fonte de carbenos são adicionados à mistura reacional. Assim, obtém-se um rendimento cromatográfico de 80% para 4 utilizando-se esse modo de adição, comparado a apenas 47% quando se faz uso da ordem de adição inversa. Quando se adiciona inicialmente o haleto de metileno à suspensão do *couple* em éter etílico, forma-se uma quantidade elevada do intermediário haleto de halometilzinco 1 que, nessas condições, se decompõe lentamente a etileno pela transferência do grupo metileno de um intermediário a outro, consumindo, dessa

Tabela 1 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em éter etílico sob refluxo, em função da ordem de adição dos reagentes ("couple" de Ravson e Harrison, 3a, t adição 4 h, t reação 36 h, 2:3a:Zn/1:1,3:2,6, Cu:Zn/1:10).

Entrada	Modo de adição dos reagentes	Rendimento (%)
1	Inicialmente todo <u>2</u> , então <u>3a</u>	80
2	Mistura de <u>3a</u> e <u>2</u>	68
3	Inicialmente 20% de <u>3a</u> , seguido da mistura do restante de <u>3a</u> com <u>2</u>	58
4	Inicialmente todo <u>3a</u> , então <u>2</u>	47

forma, certa quantidade da fonte de carbenos e causando o abaixamento do rendimento da reação. De fato, é encontrado na literatura²² que, quando uma solução etérea do reagente organozinco é aquecida ao refluxo por várias horas, o produto majoritário é o etileno (80-90%). Por outro lado, quando a olefina já se encontra presente na suspensão, isso não ocorre, pois logo que o haleto de halometilzinco é formado, prontamente reage com a olefina na formação do produto ciclopropanado.

Além disso, constatamos que a reação do zinco com 3a tende a ser bastante exotérmica. Assim, o procedimento de se adicionar inicialmente todo 3a ao couple pode causar a erupção violenta da mistura reacional, não sendo, também por esse motivo, recomendado.

De posse desses resultados, empregou-se o modo de adição no qual se obteve o maior rendimento de 4 (entrada 1) para a investigação dos outros fatores que poderiam afetar o rendimento da reação. Uma primeira série de reações foi feita com refluxo do solvente e agitação magnética, cujos resultados estão discutidos em seguida.

5.1.2 REAÇÕES SOB REFLUXO E AGITAÇÃO MAGNÉTICA

5.1.2.1 Tempo de Adição da Fonte de Carbenos

Um outro fator que mostra que uma concentração elevada do intermediário organozinco **1** diminui o rendimento se refere aos resultados obtidos quando se variou o tempo de adição da fonte geradora de carbenos. Observa-se, pela Tabela 2, que este é um importante parâmetro a ser considerado, uma vez que diminuindo-se o tempo de adição do haleto de metileno de 4 h para 2 h, o rendimento cai cerca de 30%. A concentração de **1** se torna muito alta se **3a** for adicionado rapidamente, indicando ser a etapa determinante da velocidade da reação a transferência do grupo metileno do intermediário organozinco formado ao substrato. Isto está de acordo

Tabela 2 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de **2** em éter etílico sob refluxo, em função do tempo de adição da fonte de carbenos ("couple" de Ravson e Harrison, **3a**, t reação 15 h, **2** : **3a** : Zn/1 : 1, **3** : 2,6, Cu : Zn/1 : 10).

Entrada	t _{adição} (h)	Rendimento (%)
5	4,0	75
6	2,0	51

com o estabelecido por Blanchard e Simmons,²⁸ que propuseram ser a reação um processo bimolecular, onde não há presença de intermediário carbeno ou metileno livre. A literatura consultada,^{63-67,73,74,77} em geral, não fornece o tempo de adição da fonte de carbenos. Os autores limitam-se a dizer que a adição, independentemente do modo escolhido, é feita gota a gota, imaginando-se, portanto, que seja de modo lento. Quando a adição do haleto de metileno **3** é lenta, a transferência desse grupo à olefina ocorre sem a formação de uma concentração elevada do intermediário haleto de halometilzinco **1** em solução, o que minimiza, dessa forma, perdas na forma de etileno, conforme resultados encontrados na

literatura.²²

O produto da entrada 5 (rendimento cromatográfico de 75%) foi isolado, obtendo-se um rendimento de 78% daquele obtido por análise cromatográfica, ou seja, 58% em relação a 2, que se equivale ao rendimento obtido por Simmons e Smith,⁶⁶ que isolaram 56% de 4.

A caracterização de 4 foi feita por espectroscopia de infravermelho (I.V.) (Figura 58 - Apêndice) e ressonância magnética de prótons (RMN-¹H) (Figura 59 - Apêndice), cujas absorções e picos principais estão mostrados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente. O espectro de massas (70 eV) apresentou o íon molecular (M⁺) 96 (10%) e íons fragmentados com razão massa/carga (m/z) 81 (58%), 67 (100%) e 54 (86%).

Tabela 3 - Absorções no espectro de infravermelho de 4, proveniente da reação de ciclopropanação de 2 em éter etílico sob refluxo.⁷⁸

n° de onda (cm ⁻¹)	Intensidade	Referente
2925	f	-CH-
2890	mf	R ₁ R ₂ R ₃ C-H
2850	f	¹ -CH ³ -
1470	m	-CH ² -
1340	mfr	R ₁ R ₂ R ₃ C-H
720	fr	¹ -CH ³ - 2

mf-muito forte; f-forte; m-média; fr-fraca;
mfr-muito fraca.

Tabela 4 - Sinais no espectro de ressonância magnética de prótons de 4, proveniente da reação de ciclopropanação de 2 em éter etílico sob refluxo.

Pico (ppm)	Integração	Referente
0,15	2	prótons metilênicos do do anel ciclopropânico
0,40-2,50	10	demaís prótons

5.1.2.2 Proporção dos Reagentes

Rawson e Harrison⁶³ e Conia et al.⁶⁵ fizeram uso de uma proporção olefina:fonte de carbenos:zinco de 1:1,3:2,6 e reportaram excelentes rendimentos cromatográficos de 92% e 95% para 4, respectivamente. Fabisch e Mitchell⁷⁴ usaram uma proporção ainda maior (2:3a:Zn/1:1,8:3) e conseguiram um rendimento do produto 4 isolado de 60%, em contraste com os aproximadamente iguais 56% obtidos por Simmons e Smith,⁶⁶ em que fizeram uso de uma proporção 3:2a:Zn de 1:1,1:1,1. Foi conduzido um único experimento no qual a proporção dos reagentes foi diminuída, sendo o resultado mostrado na Tabela 5. Nota-se um decaimento de 20% no rendimento ao se

Tabela 5 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de 2 em éter etílico sob refluxo, em função da proporção olefina:fonte de carbenos:zinco ("couple" de Rawson e Harrison, 3a, Cu:Zn/1:10, t adição 4 h, t reação 36 h).

Entrada	Proporção 2:3a:Zn	Rendimento (%)
1	1:1,3:2,6	80
7	1:1,1:1,1	64

diminuir a proporção empregada, indicando que um excesso da fonte de carbenos e do zinco favorece o rendimento da reação.

5.1.2.3 Velocidade da Reação

A reação de ciclopropanação, desde que se use 3a como fonte de carbenos, é relativamente rápida, já que, de acordo com a Tabela 6, obtém-se um rendimento cromatográfico de 75% para 4 após 7 h de reação, o qual aumenta somente para 80% depois de 36 h de refluxo. Quando se utiliza 3b como fonte de carbenos, a reação não se mostra tão rápida, uma vez que ao se aumentar o tempo de reação de 15 h para 40 h, o rendimento sobe ainda de 53% para 64% (cerca de 21%). Estes dados discordam dos procedimentos encontrados na

literatura,^{63-67,73,74,77} que, em geral, relatam um elevado tempo

Tabela 6 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de 2 em éter etílico sob refluxo, em função do tempo de reação ("couple" de Ravson e Harrison, t adição 4 h, Cu:Zn/1:10, 2:3:Zn/1:1,3:2,6).

Entrada	3	t _{reação} (h)	Rendimento (%)
1	3a	36,0	80
8	3a	22,0	81
5	3a	15,0	75
9	3a	7,0	75
10	3a	3,0	58
11	3b	40,0	64
12	3b	15,0	53

de reação para a síntese de 4, indo de 15 h a 67 h de refluxo. A exceção foi relatada por *Conia et al.*,⁶⁵ que utilizaram um tempo de reação de apenas 2 h e obtiveram 95% de rendimento cromatográfico para o produto ciclopropanado. Os resultados encontrados para 3a podem ser melhor visualizados pela Figura 40, onde se nota que a curva tende paralelamente ao eixo das abscissas após 20 h, indicando ter-se alcançado o limite para o rendimento da reação.

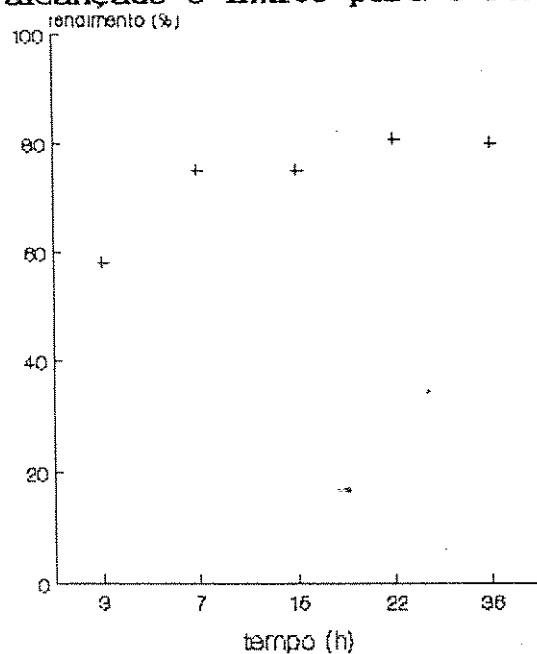


Figura 40 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 em éter etílico (%) versus tempo de reação (h).

Portanto, os resultados obtidos nos permitem questionar os elevados tempos de reação recomendados em grande parte dos procedimentos experimentais das referências bibliográficas consultadas.

5.1.2.4 Efeito do Solvente

O solvente escolhido como ideal para a reação é o éter etílico (et_2O), seco. De acordo com a Tabela 7, o solvente tetraidrofurano (thf) não deve ser empregado, haja visto os baixos rendimentos de 4 obtidos. Esses resultados contrariam as

Tabela 7 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de 2, sob refluxo, em função da mudança do solvente ("couple" de Ravson e Harrison, 2:3:Zn/1:1, 2:2,6, Cu:Zn/1:10, t a- dição 4 h, t reação 15 h).

Entrada	3	Solvente	Rendimento (%)
5	3a	et ₂ O	75
13	3a	thf	8
12	3b	et ₂ O	53
14	3b	thf	8

observações de Fabisch e Mitchell,⁷⁴ que afirmaram ser possível substituir 3a por 3b quando thf é usado como solvente, ainda que com ligeiro prejuízo no rendimento. Segundo os autores, consegue-se, desse modo, mais de 50% de rendimento cromatográfico para 4. De fato, é encontrado na literatura²² que éteres podem reagir com o intermediário organozinco. Dentre estes, o éter etílico é o que reage mais lentamente mas, mesmo assim, são formados sub-produtos como etilisopropiléter, iodeto de metila e propileno.²⁸ Além disso, é também relatado que em éter etílico são obtidos rendimentos de ciclopropanos duas vezes maiores que em outros éteres.²⁹ Contudo, são encontrados na literatura resultados bastante satisfatórios para a reação de Simmons-Smith usando-se thf,⁷⁴ que não foi confirmado por este trabalho.

Diante dos rendimentos muito menores de 4 em thf em

relação aos obtidos nas mesmas condições em et_2O , procurou-se identificar a existência de produtos secundários na reação conduzida naquele solvente. Para isso, após o tratamento da reação analisou-se o destilado e o resíduo da destilação. Em uma análise feita por espectrometria de massas acoplada a cromatografia gasosa (gc/ms) da fração destilada não se detectou a presença de quaisquer produtos laterais. Uma análise do resíduo da destilação por gc/ms mostrou somente 3 produtos (Figura 65 - Apêndice), sendo o maior pico no cromatograma referente a 4, com massa 96 (espectro de massas Figura 66 - Apêndice). As massas dos outros 2 picos são ímpares, indicando que não são íons moleculares, mas fragmentos, não permitindo assim uma atribuição conclusiva das massas dos sub-produtos (espectros de massas Figura 67 - Apêndice). Foram ainda obtidos espectros de I.V. e de RMN^{-1}H , de onde se conclui que este se tratava de uma mistura de 4 e de outros compostos. No espectro de I.V. (Figura 68 - Apêndice) temos absorções de hidroxila, $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}-\text{O}$, mostradas na Tabela 8.

Tabela 8 - Absorções no espectro de infravermelho do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação de 2 em tetraidrofurano sob refluxo.

n° de onda (cm^{-1})	Intensidade	Referente
3425	m	R-OH
3050-2850	mf	C-H
1630	fr	$\text{C}=\text{C}$
1250	f	$\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$
1090-1020	f	$\text{C}-\text{O}$

mf-muito forte; f-forte; m-média; fr-fraca.

No espectro de RMN^{-1}H (Figura 69 - Apêndice) observa-se grupos CH_2 ligados a oxigênio, hidroxila e prótons ligados a carbonos em duplas ligações, mostrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Sinais no espectro de ressonância magnética de prótons do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação de 2 em tetraidrofurano sob refluxo.

Pico (ppm)	Referente
1,25-1,80	4 + outros produtos
3,57	-O-CH ₂ -C-
4,65	R-OH ²
5,56	-C=CH-

O sinal característico da hidroxila foi confirmado por dopagem da amostra com água deuterada, verificando-se a diminuição da intensidade referente ao seu sinal (Figura 70 - Apêndice). A análise conjunta dos espectros sugere que o composto organozinco reage em pequena extensão com o solvente thf, na formação de produtos mais pesados de cadeia aberta. Contudo, a massa do resíduo da destilação é bastante pequena (cerca de 100 mg) e, por isso, conclui-se que a maior parte do intermediário haleto de halometilzinco 1 tenha sido consumida na geração de etileno, tendo em vista que 3a foi consumido mas a quantidade dos produtos obtidos contém somente cerca de 10% dos grupos CH₂ gerados.

5.1.2.5 Proporção de Cobre no "Couple"

Um outro parâmetro estudado foi a proporção do cobre que forma o *couple* com o zinco. Observa-se, pelos resultados da Tabela 10, que a diminuição da quantidade de cloreto cuproso adicionada proporciona um aumento do rendimento da reação, desde que 3a seja usado como fonte de carbenos. Com uma proporção molar Cu:Zn/1:50, 4 é reprodutivelmente obtido com um rendimento cromatográfico similar aos 92% descritos por Rawson e Harrison,⁶³ em que fizeram uso de uma relação Cu:Zn/1:10, mas com um tempo de reação cerca de duas vezes maior. Contudo, a mesma constatação não pode ser feita quando

se utiliza **3b** como fonte de carbenos. Nota-se, aqui, um drástico decaimento no rendimento da reação à medida que se diminui a relação Cu:Zn. Isto pode ser explicado pela muito menor reatividade de **3b** frente a **3a**.

Tabela 10 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de **2** em éter etílico sob refluxo, em função da proporção de cobre no "couple" (t adição 4 h, $\underline{2}:\underline{3}:\text{Zn}/1:1,3:2,6$).

Entrada	Couple	Cu:Zn	3	t _{reação} (h)	Rendimento (%)
15	A	1:50	3a	15,0	90
16	A	1:20	3a	15,0	82
5	A	1:10	3a	15,0	75
17	B	1:55	3a	36,0	31
12	A	1:10	3b	15,0	53
18	A	1:20	3b	15,0	29
19	A	1:50	3b	15,0	4

A - "Couple" de Ravson e Harrison (CuCl).

B - "Couple" de LeGoff ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)

A quantidade de cobre presente no *couple* necessária para a reação de ciclopropanação com **3a**, segundo os resultados obtidos, está por volta de 2%, o que está de acordo com outras reações encontradas na literatura.²² Para **3a**, essa quantidade é suficiente para que não ocorra consumo desnecessário de reagentes com formação de sais e/ou complexos de cobre, acarretando uma diminuição do rendimento da reação. Com **3b**, que é muito menos reativo, visto que a energia de dissociação da ligação C-Br (293 kJ/mol) é mais alta que a da ligação C-I (234 kJ/mol),⁷⁹ a quantidade necessária do ativador é maior. Isto pode ser explicado pela necessidade da quebra da ligação C-Br na transferência do carbeno, que é o passo mais lento e que necessita de uma maior quantidade de ativador para se efetuar no tempo normal de reação. Esses resultados mostram claramente a importância do ativador na reação com o menos reativo, mas bastante mais barato, **3b**.

O *couple* de LeGoff⁶⁴ também utiliza uma relação Cu:Zn reduzida de 1:55 e devia dar, portanto, na reação de **2** com **3a**, um

rendimento elevado de 4. Porém, com o *couple* de LeGoff utilizando zinco em pó, conseguimos um rendimento de apenas 31% para 4. Em seu artigo,⁶⁴ o autor reporta, nas mesmas condições, um rendimento semelhante de 40% para 4. Porém, para o caso específico da formação de 4, a partir de 3b, o autor afirma que a substituição do *couple* preparado com zinco em pó por zinco granular eleva o rendimento de 2% para 61%. Mais do que isso, em tal preparação é utilizada uma proporção Cu:Zn ainda mais reduzida (1:215). Este valor deixa certas dúvidas sobre a sua validade em geral, visto que as nossas experiências mostram que a quantidade de ativador para as reações com 3b deve ser mais elevada. Como será relatado posteriormente, o aumento do tamanho das partículas de zinco influencia pouco o rendimento de 4 se for usado 3a, mas diminui fortemente se for usado 3b, o que está em clara discordância com os dados relatados por LeGoff. Vale ressaltar aqui que o procedimento experimental recomendado pelo autor em reações com 3b⁶⁴ não fornece bons resultados para outras reações de ciclopropanação,⁸⁰ deixando dúvidas sobre sua validade.

Uma quantidade de ativador bastante reduzida é apropriada para a reação com 3a e, de fato, um estudo da influência do conteúdo de cobre no *couple* de LeGoff no rendimento de produtos ciclopropanados pela reação com um álcool esteroideal insaturado como substrato, mostrou um rendimento máximo ao se usar 0,5% do metal.²² Contudo, nossas observações experimentais mostram que a reatividade desse *couple* em relação à 3a é bastante variável de uma preparação a outra, sendo inclusive necessário secá-lo a vácuo para conduzir a reação, ao contrário do que atesta LeGoff de que seu *couple* está pronto para uso já após as lavagens com et_2O . Vale ressaltar que o sal de cobre aqui utilizado ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) é monoidratado e que essa água necessita ser removida devido à alta sensibilidade do intermediário organozinco formado em relação à umidade.

5.1.2.6 Modos de Ativação do Zinco

Vários *couples* têm sido empregados na reação de

Simmons-Smith, como o original proposto pelos próprios autores,²⁶ que utiliza zinco em pó e óxido cuproso e exige uma preparação experimental extremamente elaborada. Ainda, os propostos por Shank e Schechter⁷⁷ (zinco em pó e sulfato de cobre aquoso), LeGoff⁶⁴ (zinco em pó ou granular e acetato cúprico monoidratado) e Conia et al.⁶⁵ (zinco granular e acetato de prata), que também exigem cuidados maiores em suas preparações e, finalmente, o proposto por Rawson e Harrison⁶⁹ (zinco em pó e cloreto cuproso), preparado *in situ*, que dispensa qualquer lavagem posterior.

Experimentos empregando-se os três últimos *couples* citados (Tabela 11), mostram que o procedimento de Rawson e Harrison é o que realmente fornece os melhores resultados para a ciclopropanação de olefinas sob condições padrão, com excelente reprodutibilidade (desvio da ordem de 2%) e com a vantagem adicional do *couple* ser rápida e facilmente preparado. O *couple* de LeGoff não oferece vantagens em relação ao de Rawson e Harrison, tanto em termos de rendimento do produto ciclopropanado obtido quanto em relação ao procedimento experimental utilizado em sua

Tabela 11 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de 2 em éter etílico sob refluxo, em função do "couple" utilizado (2:3:Zn/1:1,3:2,6, t adição 4 h).

Entrada	Couple	M:Zn	3	t _{reação} (h)	Rendimento (%)
5	A	1:10	3a	15,0	75
12	A	1:10	3b	15,0	53
17	B	1:55	3a	36,0	31
20	C	1:10	3a	15,0	53
21	C	1:10	3b	15,0	38
22	D	1:10	3a	15,0	54
23	E	1:10	3a	15,0	46
24	E	1:430	3a	15,0	75

M - Metal nobre no "couple"

A - "Couple" de Rawson e Harrison (CuCl)

B - "Couple" de LeGoff [Cu(OAc)₂·H₂O]

C - "Couple" de Rawson e Harrison (AgCl)

D - "Couple" de Rawson e Harrison (AgOAc)

E - "Couple" de Conia (AgOAc)

preparação, mesmo tendo a reação sido conduzida durante um período mais de duas vezes superior aos empregados com os outros couples estudados.

LeGoff também relatou,⁶⁴ que um couple preparado a partir de zinco e acetato de prata não é suficientemente reativo. Ao contrário, Conia et al.⁶⁵ recomendam o uso de um couple de zinco granular e acetato de prata para a reação de Simmons-Smith. Segundo eles, tal couple é mais reativo que o couple Zn/Cu em relação a 3a, fornecendo melhores rendimentos e necessitando somente de um pequeno excesso de 3a para completar a reação em tempos bastante reduzidos. Em vista disso, tentamos substituir o cloreto cuproso no couple de Rawson e Harrison pelos sais cloreto de prata e acetato de prata. Nota-se, porém, uma sensível diminuição no rendimento da reação para ambas as fontes de carbenos. Caso o papel do metal mais nobre no couple fosse unicamente o de limpar a superfície do zinco, seria lógico pensarmos que rendimentos semelhantes deveriam ser obtidos tanto usando-se cobre como prata na formação do couple. Isto, contudo, não é observado e nos leva a concluir que a utilização da prata em lugar do cobre é prejudicial ao rendimento da reação. Mas, fazendo-se a reação com o couple de Conia, com sua bem reduzida relação molar Ag:Zn (1:430), nota-se um rendimento equivalente ao obtido com o couple de Rawson e Harrison na proporção Cu:Zn de 1:10. Isto mostra que os sais de prata podem ser bons ativadores desde que utilizados em relações muito reduzidas. O procedimento recomendado por Conia et al. tem, portanto, sua validade, porém à custa de um procedimento experimental mais elaborado. O rendimento obtido para 4, contudo, não confirma os 95% relatados pelos autores com um tempo de reação cerca de 8 vezes menor e nem, tampouco, se iguala ao obtido com o couple de Rawson e Harrison usando uma proporção Cu:Zn de 1:50.

5.1.1.7 Efeito do Contra-íon do Sal de Cobre - Aspectos Catalíticos

Um resultado interessante se refere aos rendimentos obtidos com a variação do contra-íon do sal de cobre ou prata usado na preparação do couple (Tabela 12 e Figura 41). Observa-se que o

rendimento da reação é fortemente influenciado pelo contra-íon do sal de cobre utilizado. Segundo a literatura,^{22,81} o cobre não apresenta outro papel no *couple* a não ser o de limpar a superfície oxidada do zinco, ativando-a para a reação com o haleto de metileno. Pelos resultados obtidos nota-se, de fato, que os maiores

Tabela 12 - Efeito do contra-íon do metal nobre no rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de 2 em éter etílico sob refluxo ("couple" de Ravson e Harrison, 3a, t adição 4 h, t reação 15 h, 2:3a:Zn/1:1,3:2,6, MX_n:Zn/1:10).

Entrada	MX _n	Rendimento (%)
5	CuCl	75
26	CuSO ₄	67
27	CuI ⁴	67
28	Cu(OAc) ₂	49
29	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	9
30	Cu(acac) ₂	2
31	CuCN	0
22	AgOAc	54
20	AgCl	53

MX_n - Sal do metal nobre no "couple".

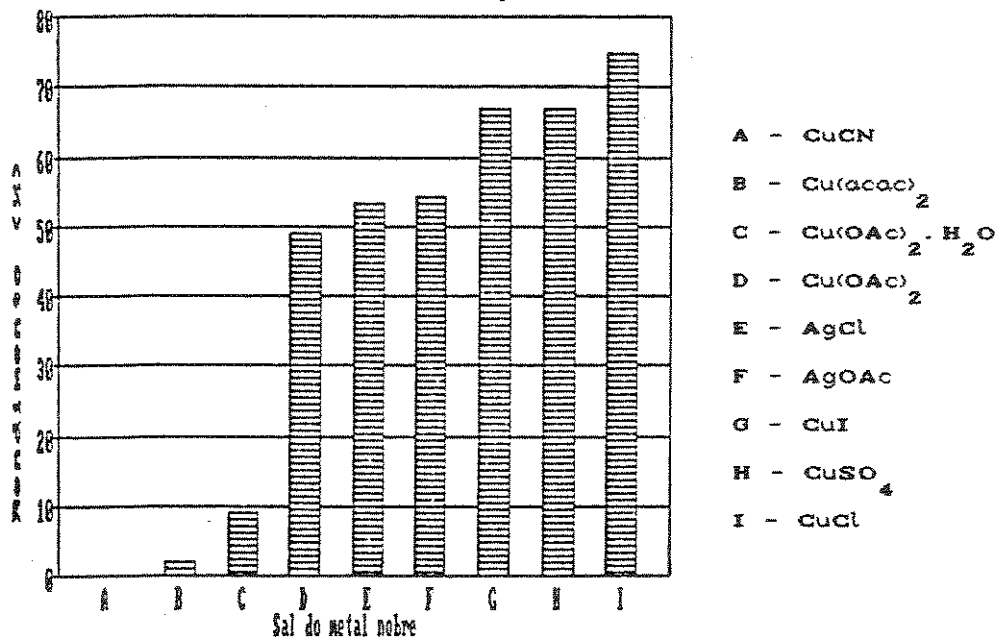


Figura 53 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação do cicloexeno 2 (%) versus sal do metal nobre utilizado.

rendimentos de 4 são conseguidos ao se usar CuCl como ativador, mas CuSO₄ e CuI podem também ser empregados sem que haja um grande prejuízo para o rendimento da reação. Isso significa que a reação de Simmons-Smith pode ser conduzida com um leque maior de sais de cobre, de acordo com a disponibilidade no laboratório, e ainda com a vantagem adicional de serem mais baratos por custo unitário⁸² (CuSO₄·5H₂O - US\$ 0,09/g, CuI - US\$ 0,11/g) em relação ao sal de cobre originalmente proposto pelos autores⁶⁹ (CuCl - US\$ 0,25/g). A única dificuldade experimental, notadamente em relação ao sulfato cúprico, é que ele deve ser secado em estufa por algumas horas antes do uso.

Por outro lado, com os sais CuCN e Cu(acac)₂, rendimentos totalmente desprezíveis são obtidos se comparados àqueles com CuCl. Cu(OAc)₂ fornece um rendimento intermediário para 4. O baixo rendimento obtido com Cu(OAc)₂·H₂O deve ser explicado pela decomposição do composto organozinco 1 pela água. Estes dados mostram claramente que o ânion do sal de cobre desempenha um importante papel no passo determinante da velocidade da reação e vai em contradição ao descrito por Blanchard e Simmons.²⁸ O efeito do ânion só pode ser explicado se, durante a reação, ele permanece coordenado ao cobre, ou seja, não ocorre a redução do sal de cobre a cobre(0) pelo zinco e se o sal de cobre participa por si próprio na formação dos ciclopropanos. Tanto cianeto como acetilacetato são ligantes bidentados e que, dessa forma, bloqueiam o sítio de coordenação do cobre, impedindo-o de exercer atividade catalítica. Os íons SO₄²⁻, I⁻ e Cl⁻, por outro lado, são ligantes simples que ocupam um só sítio de coordenação do cobre e permitem ao mesmo exercer sua plena atividade catalítica. Acreditamos, portanto, que o cobre apresenta um outro papel na reação de Simmons-Smith, mais importante, que é o de catalisador que transfere o carbeno do composto organozinco para a olefina. Isso se baseia em dados colhidos da literatura,⁸³ de que espécies de cobre(I) favorecem reações de transferência de carbenos e carbenóides a olefinas, como é o caso da reação em estudo. Wittig e Wingler^{80,84} reportaram que bis(halometil)zinco, preparado pela reação de dialetos de zinco com diazometano, transfere carbenos a 2 na ausência de ativador,

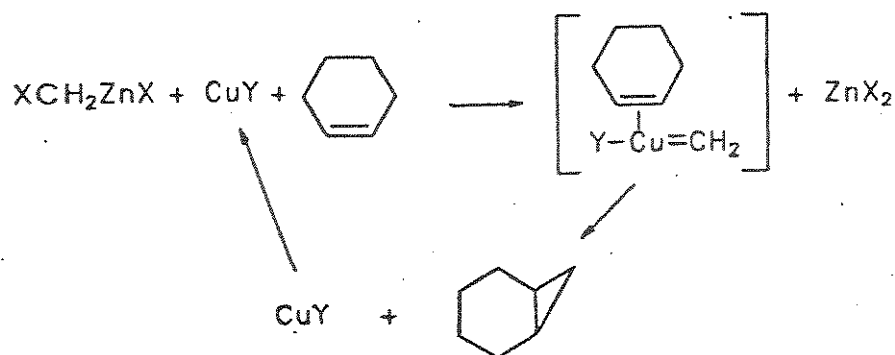
fornecendo **4** em rendimentos superiores a 70% após 2 a 5 h de reação. Por outro lado, o composto organozinco formado na reação de Simmons-Smith é diferente^{80,84} e sofre modificações quando o solvente é refluxado.⁸⁵

A importância do sal de cobre foi mostrada por Kawabata et al.,⁷³ que reagiram cobre metálico com vários gem-dialetos sem utilização de zinco e conseguiram ciclopropanar olefinas em rendimentos de razoáveis a bons. A reação de **3a** com cobre em presença de **2** é mais rápida em presença de Et_2O ; por outro lado, o rendimento de **4** (85-87%) é maior em benzeno como solvente. Contudo, o cobre metálico não é suficientemente reativo para promover a reação de **3b** com **2**.

Observa-se, pela Tabela 12 e Figura 41 que, na proporção sal de prata/zinco utilizada, o rendimento de **4** não sofre a mesma influência pelo ânion do ativador. Os rendimentos obtidos são intermediários e acreditamos que o sal de prata não tem um papel determinante na transferência do carbeno. Isto mostra ainda mais que a função dos sais de cobre não é a de simplesmente limpar a superfície do zinco, visto que, nesta suposição, o rendimento de **4** não poderia ser superior àqueles obtidos na presença de sais de prata.

Algumas medidas de ressonância paramagnética de elétrons (epr) foram realizadas para investigar se o sal de cobre é reduzido pelo zinco ou permanece no estado de oxidação +1, agindo como um catalisador na reação de Simmons-Smith. Como a espécie cobre(I) é diamagnética e não apresenta sinal no espectro de epr, obtivemos apenas uma prova indireta de que ele não é reduzido pelo zinco metálico. Um *couple* de Rawson e Harrison recentemente preparado e mantido sob argônio, não mostrou sinal no espectro de epr mesmo após uma semana. Este mesmo *couple* foi deixado em contato com o ar, quando lentamente começou a aparecer o sinal referente ao cobre(II), mostrando que o cloreto cuproso estaria sendo oxidado pelo ar, o que não seria possível se ele tivesse sido reduzido a Cu(0) na formação do *couple*. Além disso, um *couple* de Rawson e Harrison modificado com CuSO_4 recentemente preparado e analisado por espectroscopia de epr mostrou que o sinal do Cu(II) não perde

intensidade durante uma semana. Por esses fatores, acreditamos que o sal de cobre realmente não é reduzido para cobre metálico, mas exerce um papel de catalisador na reação. Postulamos que o intermediário haleto de halometilzinc transfere o carbeno para o sal de cobre, ao qual também se coordena a olefina, e que o ciclopropano é formado na sua esfera de coordenação, regenerando o sal de cobre para o próximo ciclo catalítico da reação (Figura 42). Esse mecanismo explicaria a influência do ânion coordenado no rendimento de 4.



X = I, Br

Y = ânion do sal de cobre

Figura 42 - Mecanismo postulado para a reação de Simmons-Smith, envolvendo um complexo intermediário de cobre.

5.1.3 REAÇÕES COM ZINCO ALTAMENTE REATIVO, DISPERSO EM GRAFITE OU OBTIDO PELO MÉTODO DE RIEKE

Na tentativa de acelerar a reação de Simmons-Smith, visando o uso de fontes de carbenos menos reativas, preparamos também zinco altamente reativo tanto pelo método de Rieke⁶⁹ como disperso em grafite.⁶⁸

Rieke^{69,80} descreve a obtenção de zinco metálico pela redução de um sal do metal em solventes hidrocarbônicos ou etéreos, usando metais alcalinos como redutores. A redução é convenientemente conduzida usando um metal alcalino e um solvente cujo ponto de ebulição exceda o ponto de fusão do metal alcalino. O sal do metal a ser reduzido deve ser parcialmente solúvel no solvente e as reduções são conduzidas em atmosfera inerte, sendo

bastante exotérmicas e produzindo um fino pó preto do metal em questão. Em adição, um ou mais mols de um sal do metal alcalino são produzidos durante a reação. Zinco altamente reativo é gerado a partir de ZnCl_2 anidro, potássio e thf. Conforme publicado por Rieke et al.,⁷⁰ esse zinco metálico reage rapidamente com 3a e, na presença de 2, fornece 4 com 25-30% de rendimento. Com 3b, somente 5% de rendimento para 4 é obtido. Em contraste, zinco preparado pela redução de lítio usando-se glima como solvente foi relatado fornecer excelentes rendimentos para a reação entre 2 e 3b em Et_2O como solvente, fornecendo 94% de 4. 3a, devido à sua muito alta reatividade, produz resultados não reprodutíveis.⁷⁰

Os nossos resultados (Tabela 13) mostram que estes rendimentos não são facilmente obtidos. Com zinco de Rieke obtivemos somente pequenos rendimentos de 4, mesmo usando CuCl como ativador. Em nossa opinião, isto constitui uma prova concreta de

Tabela 13 - Efeito do zinco altamente reativo no rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de 2 em éter etílico sob refluxo (3a, 2:3a:Zn/1:1,3:2,6, t reação 15 h, CuCl).

Entrada	Couple	Cu:Zn	t _{adição} (h)	Rendimento (%)
32	F	1:10	2,0	9
33	F	0	2,0	6
34	G	1:10	1,0	1
35	G	0	1,0	0

F - Zinco ativado obtido pelo método de Rieke.
G - Zinco disperso em grafite.

que o sal de cobre exerce um efeito catalítico na reação de ciclopropanação. O zinco obtido é tão ativo que reduz o sal de cobre(II) a cobre(0) que, desse modo, não pode exercer efeito catalítico na reação, justificando os baixos rendimentos encontrados. O excelente rendimento de 4 reportado por Rieke et al. pela reação de 2 e 3b, obtido pela redução de ZnCl_2 por lítio é, em nossa opinião, devido à formação de um intermediário bromometil-lítio, o qual já é conhecido por formar 4 na reação com

2.⁸⁷ Outras reações, as quais são reportadas fornecer bons rendimentos na ausência de um ativador, são aparentemente catalisadas por impurezas no zinco utilizado.⁸¹

Dentre os compostos lamelares de grafite com metais alcalinos, potássio-grafite apresenta a composição C_8K e pode ser fácil e convenientemente preparado por fusão direta do potássio sobre grafite a $150-200^\circ C$ sob argônio, obtendo-se um sólido pirofórico (Figura 43). Metais altamente reativos são conseguidos por redução dos correspondentes haletos metálicos (MX_n) pelo potássio-grafite (C_8K) em solventes etéreos. Tais metais ativos provaram ser bastante eficientes em alguns tipos de reações (por exemplo na reação de *Reformatsky*), mas nada foi ainda publicado com relação à reação de *Simmons-Smith*.⁸⁸

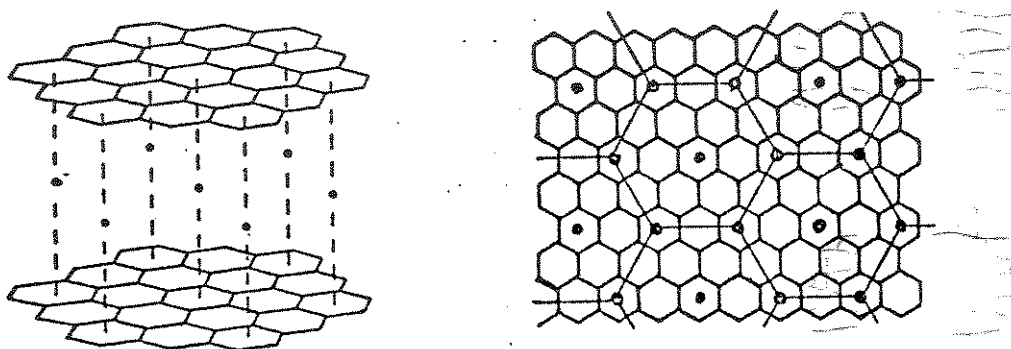


Figura 43 - A rede C_8K vista em duas perspectivas ortogonais.⁸⁸

As nossas experiências mostram que zinco disperso em grafite ($C_{16}Zn$) não é apropriado para a reação de *Simmons-Smith* (Tabela 13). Os rendimentos de 4 são praticamente nulos mesmo em presença de $CuCl$. Isto deve ser explicado pelos mesmos argumentos utilizados na discussão dos resultados com zinco obtido pelo método de *Rieke*, mostrando que a reatividade do zinco não deve ser muito elevada para evitar a redução do sal de cobre. Ainda mais, não há necessidade de se aumentar a reatividade do zinco pois ela não é um fator crítico para a reação de *Simmons-Smith*, visto que o passo determinante da reação é a transferência do metileno do intermediário organozinco 1 para a olefina e não a formação de 1.

5.1.4 REAÇÕES SOB IRRADIAÇÃO ULTRA-SÔNICA

O uso de energia ultra-sônica em reações químicas tem recentemente atraído considerável interesse por parte de químicos, já sendo possível encontrar na literatura vários trabalhos sobre o assunto. Interessantes resumos desse uso para vários tipos de reações estão descritos por Bremmer,⁸⁹ Mason,⁹⁰ Suslick,⁹¹ Abdulla,⁹² e Boudjouk.⁹³

A reação de Simmons-Smith com utilização de irradiação ultra-sônica já tem vários artigos publicados. Repic e Vogt⁷⁶ reportaram a reação de **3a** com várias olefinas, obtendo rendimentos de ciclopropanos bastante superiores aos obtidos por meios convencionais. Por exemplo, a ciclopropanação do oleato de metila em 1,2-dimetoxietano forneceu 91% de produto isolado, comparado aos módicos 51% obtidos pela reação sem ativação por ultra-som. Notaram ainda que um ativador para o zinco não é necessário e que a reação procede de modo suave e rápido, evitando uma reação espontânea descontrolada. Friedrich et al.⁶⁷ ciclopropanaram várias olefinas usando **3b** como fonte de carbenos e reportaram rendimentos de produtos isolados competitivos aos obtidos com **3a**.

Num primeiro passo, estudamos a influência do ultra-som sobre a velocidade e o rendimento da reação. Nota-se, pelos resultados da Tabela 14, que os rendimentos não apresentam

Tabela 14 - Influência da substituição de agitação magnética por irradiação ultrassônica no rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de **2** em éter etílico sob refluxo ("couple" de Ravson e Harrison, **2**:**3**:Zn/1:1,3:2,6, t adição 4 h).

Entrada	Condição	Cu:Zn	3	t _{reação} (h)	Rendimento (%)
8	Refluxo	1:10	3a	22,0	81
36	Ultra-som	1:10	3a	2,5	88
12	Refluxo	1:10	3b	15,0	53
37	Ultra-som	1:10	3b	15,0	58
38	Ultra-som	0	3a	2,5	0

diferenças muito significativas, mas o tempo de reação é consideravelmente mais curto quando se usa 3a como fonte de carbenos. Desse modo, usando-se um tempo de adição de 4 h, a reação está praticamente completa após 2,5 h, fornecendo um excelente rendimento cromatográfico de 88% para 4. Por outro lado, a irradiação ultra-sônica não se mostra tão eficiente quando a fonte de carbenos utilizada é 3b, já que, após 15 h de reação, o rendimento de 4 aumenta somente de 53% (refluxo) para 58% (ultra-som).

Os efeitos que permitem ao ultra-som acelerar reações químicas se devem a dois fenômenos. Primeiro, há um rápido movimento do fluido causado pela variação da pressão, o que submete o solvente à compressão e rarefação.⁸⁹ O segundo fenômeno, mais importante, é a cavitação. Durante a rarefação, há uma pressão negativa forte o suficiente para superar as forças intermoleculares no fluido, produzindo pequenas cavidades (microbolhas). Na fase de compressão que se segue, estas cavidades se colapsam quase que instantaneamente com a liberação de grande quantidade de energia na vizinhança imediata das microbolhas,⁹⁰ permitindo assim que a velocidade da reação seja consideravelmente aumentada (estima-se temperaturas da ordem de vários milhares de graus Kelvin e pressões de várias centenas de bar).

Estes fenômenos causam uma forte aceleração na transferência de carbenos do intermediário organozinco 1, obtido a partir de 3a, para a olefina 2. Isto pode ser explicado por uma ativação de 1 que permite a transferência direta do carbeno sem interferência do sal de cobre. Porém, a entrada 38 (Tabela 14) mostra o papel fundamental do sal de cobre também nas reações com ultra-som. Isto significa que o ultra-som acelera a transferência do carbeno na esfera de coordenação do sal de cobre. A menor aceleração observada com o uso de 3b pode ser então explicada pelo fato de que no arranjo experimental utilizado a energia ultra-sônica não é suficiente para a fácil clivagem da 2^a ligação C-Br, não permitindo os bons resultados publicados por Friedrich et al.⁶⁷

5.1.4.1 Tempos de Adição da Fonte de Carbenos e de Reação

Também para as reações feitas sob irradiação ultra-sônica se nota um aumento do rendimento de **4** à medida que se aumenta o tempo de adição da fonte de carbenos (Tabela 15). Mesmo assim, para **3a**, com 4,5 h de reação total consegue-se um rendimento de **4** por volta de 70%, pouco inferior ao obtido com tempo total de 19 h nas condições de refluxo. Na reação com o menos reativo **3b** procurou-se variar tanto o tempo de adição do dialometano quanto o tempo de reação. O melhor rendimento para **4** é conseguido com um tempo de adição para **3b** de 4 h e um tempo de reação de 15 h, ligeiramente

Tabela 15 - Rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de **2** em éter etílico, em função do tempo de adição da fonte de carbenos e do tempo de reação sob irradiação ultra-sônica ou refluxo e agitação magnética ("couple" de Rawson e Harrison, **2**:**3**:Zn/1:1, **3**:**2**, **6**, Cu:Zn/1:10).

Entrada	Condição	3	t _{adição} (h)	t _{reação} (h)	Rendimento (%)
39	Ultra-som	3a	2,0	2,5	71
36	Ultra-som	3a	4,0	2,5	88
5	Refluxo	3a	4,0	15,0	75
12	Refluxo	3b	4,0	15,0	53
40	Ultra-som	3b	4,0	15,0	58
41	Ultra-som	3b	4,0	5,0	47
42	Ultra-som	3b	2,0	5,0	29
43	Ultra-som	3b	2,0	2,5	23

superior ao obtido nas mesmas condições por reação com refluxo e agitação magnética. A redução do tempo de reação de 15 h para 5 h não mostra uma forte influência sobre o rendimento da reação. Porém, a redução do tempo de adição de **3b** de 4 h para 2 h deixa o rendimento cair para a metade, mostrando que em função da lenta reação de **3b**, o tempo de adição não pode ser diminuído. *Friedrich et al.*,⁶⁷ por sua vez, reportaram 60% de rendimento isolado para **4** pela reação entre **2** e **3b** (couple de Rawson e Harrison, **2**:**3b**:Zn/1:2:4, Cu:Zn/1:10), usando um tempo total de reação de apenas 4 h, resultado que não foi possível reproduzir neste trabalho.

5.1.4.2 Efeito da Granulação do Zinco

O último parâmetro analisado nas reações sob irradiação ultra-sônica se refere à granulação do zinco utilizado na preparação do *couple*. *Repic e Vogt*⁷⁶ reportaram a ciclopropanação de olefinas diversas e afirmaram, embora sem especificar, que várias formas de zinco podem ser empregadas com sucesso na reação de ciclopropanação. *Friedrich et al.*⁶⁷ usaram zinco em pó e não promoveram um estudo com outras granulações do metal. *LeGoff*⁶⁴ afirma que seu *couple* preparado com zinco em pó é mais reativo do que o preparado com zinco granular. Por nossos resultados, apresentados na Tabela 16, percebe-se que o efeito para 3a é pequeno. A substituição de zinco em pó por zinco granular de 20

Tabela 16 - Efeito da granulação do zinco no rendimento cromatográfico da reação de ciclopropanação de 2 em éter etílico sob irradiação ultra-sônica ("couple" de Ravson e Harrison, t reação 2,5 h, 2:3:Zn / 1:1,3:2,6).

Entrada	Granulação	Zn:Cu	3	t _{adição} (h)	Rendimento (%)
44	20 mesh	50:1	3a	4,0	78
45	20 mesh	50:1	3b	4,0	0
46	3-8 mm	10:1	3a	2,0	68
47	3-8 mm	10:1	3b	2,0	0

mesh (~ 0,84 mm) reduz o rendimento para 78% e com zinco de 3-8 mm de diâmetro só obtivemos 68% de rendimento. Interessantemente, 3b não reage com zinco granular nessas condições e é recuperado sem modificações aparentes após a reação. Como já mencionado anteriormente (item 5.1.2.3), a reação de 3a com zinco é rápida, tendo pouca influência sobre a velocidade da reação. Portanto, o tamanho da superfície do zinco, que é drasticamente reduzida com o aumento da granulação, não leva a uma redução pronunciada no rendimento de 4. Por outro lado, a reação de zinco com 3b é muito mais lenta devido à maior entalpia da ligação C-Br.⁷⁹ Assim, o rendimento de 4 cai para zero com zinco granular, visto que com a

reduzida superfície do zinco, a conversão de 3b é mínima, sendo a maior parte de 3b recuperada após a reação.

Após otimização desses parâmetros, tentou-se aplicar os resultados obtidos para a reação de ciclopropanação de 1,3-dienos, visando a produção de vinilciclopropanos substituídos de interesse industrial.

5.2 CICLOPROPANAÇÃO DO BUTADIENO

A reação de Simmons-Smith com o butadieno 42 (Figura 44), já é descrita na literatura.⁷² Foi detectada, neste trabalho, a

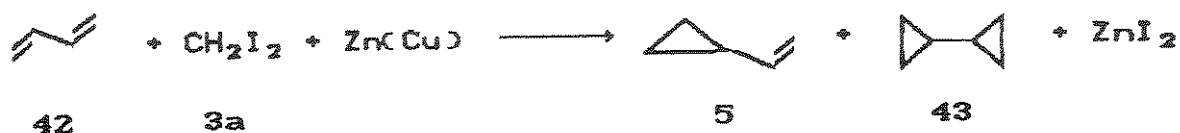


Figura 44 - Reação de Simmons-Smith para o butadieno.

formação do vinilciclopropano 5 e do diciclopropil 43, além de iodeto de metila (CH_3I), resultante da hidrólise do intermediário iodometilzínco 1. A reação foi feita a 60°C por 48 h, usando-se p-dioxano como solvente, uma proporção 42:3a:Zn(Cu) de 2:1:1,5 e o *couple* de Shank e Shechter,⁷⁷ preparado com zinco de 2 mesh. Foi inicialmente feita a adição do 1,3-dieno, seguida pela adição da fonte de carbenos. O rendimento (baseado em 3a) foi de 26% para 5 e 7% para 43. Um outro artigo⁹⁴ descreve a formação principal de 43, com 16% de rendimento (baseado no 1,3-dieno), por reação conduzida em autoclave de aço inoxidável. A reação foi realizada a 65°C em éter etílico por um período de 24 h, com proporção 42:3a:Zn(Cu) de 1:2:3,5, *couple* de Shank e Schechter e adição inicial de 3a ao solvente, seguida pelo *couple* e pela adição rápida de 42.

A reação por nós conduzida foi feita em éter etílico também sob pressão em uma autoclave de aço inoxidável. Devido a problemas experimentais de manuseio do butadieno, a reação foi realizada com algumas alterações em relação às condições otimizadas

na formação de **4**. A proporção de reagentes empregada foi a mesma encontrada na primeira etapa do projeto, ou seja, uma relação **42:3a:Zn** de 1:1,3:2,6 e cobre em quantidade catalítica (*couple* de Rawson e Harrison e proporção Cu:Zn de 1:50). A reação foi conduzida a 80°C em éter etílico por 48 h. A ordem de adição dos reagentes foi notadamente diversa da melhor encontrada. Adicionou-se inicialmente a fonte de carbenos à suspensão do *couple* em éter etílico de uma só vez, seguida também por uma adição rápida de **42**.

Após o tratamento da reação resolveu-se concentrar os produtos, permitindo assim sua identificação e quantificação por técnicas cromatográficas e espectrométricas. A análise do produto concentrado, obtido após destilação de cerca de 80% do solvente, por cromatografia gasosa em coluna capilar, mostra a presença de três picos de maior intensidade, os quais são mostrados na Tabela 17. Observa-se, ainda, no cromatograma (Figura 64 - Apêndice) uma série de picos de intensidades menores, cuja área total é mostrada também na Tabela 17.

Tabela 17 - Intensidades dos picos do cromatograma da reação de ciclopropanação de **42** em éter etílico (**3a**, **42:3a:Zn**/1:1,3:2,6, Zn:Cu/50:1, "couple" Rawson e Harrison, t reação 48 h).

Pico	t _R (min)	Área (unidades arbitrárias)	Concentração (%)
1	3,04	11967887	91,2
2	7,322	780201	5,9
3	14,212	134233	1,0
Demais	—	245022	1,9

Como a coluna empregada na análise é só ligeiramente polar e dado que as polaridades de **5** e **43** são bastante semelhantes, a separação dos componentes da mistura se dá por diferenças em seus pontos de ebulição (p.e.). O solvente empregado apresenta um p.e. de 36°C a 760 mmHg e corresponde ao pico de maior área e menor tempo de retenção como confirmado pela injeção do solvente puro. Temos dois picos de maior intensidade presentes. O

vinilciclopropano 5 apresenta p.e. de 40,19°C a 760 mmHg⁷² e 43 de 76,1°C a 760 mmHg⁷² sendo, portanto, razoável acharmos que o pico de menor tempo de retenção deva corresponder a 5 e o de maior tempo de retenção a 43. Nenhum 42 permaneceu na mistura reacional e 3a (p.e. 181°C/760 mmHg) não foi detectado na mistura nas condições da análise.

A identificação dos picos 2 e 3 foi conseguida por espectrometria de massas com uma sonda para gases, capaz de determinar compostos de baixo peso molecular e voláteis à temperatura ambiente. Uma análise detalhada desse espectro (Figura 45) mostra claramente a formação de 5 e de algum 43. Para efeitos comparativos, são apresentados em sequência os espectros de massas, retirados da literatura, referentes ao solvente, éter etílico (Figura 46),⁹⁵ a 5 (Figura 47),⁷² e a 43 (Figura 48).⁷² Nota-se que o espectro obtido apresenta uma correlação bastante satisfatória com os descritos na literatura, mesmo não sendo referente ao composto puro. Alguns dos picos observados no espectro que nos permitem concluir que houve a formação dos produtos estão resumidos na Tabela 18. Podemos, portanto, afirmar que 42 foi ciclopropanado com formação de 5 e 43, com o primeiro em uma concentração bastante superior.

Tabela 18 - Comparação entre os picos típicos presentes no espectro de massas do éter etílico, de 5 e de 43 em relação aos obtidos na reação de ciclopropanação de 42 em éter etílico ("couple" de Rawson e Harrison, t reação 48 h, 3a, 42:3a:Zn/1:1,3:2,6, Cu:Zn/1:50).

Pico (u.m.a.)	Intensidade na mistura (%)	5 (%)	43 (%)	Éter etílico (%)	Confirma
31	100,00	2,20	—	100,00	Éter
45	46,67	—	—	39,00	Éter
53	8,33	65,50	37,00	—	5 e 43
54	2,67	—	100,00	—	43
59	56,67	—	—	51,00	Éter
67	17,00	100,00	96,30	—	5 e 43
68	11,00	91,30	—	—	5
74	36,37	—	1,70	34,80	Éter
82	0,50	—	34,80	—	43

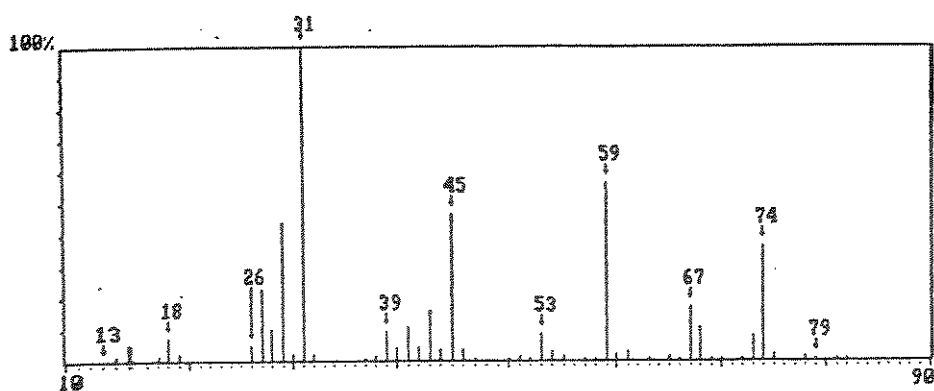


Figura 45 - Espectro de massas da reação de ciclopropanação do butadieno em éter etílico, obtido com sonda para gases à temperatura ambiente ($E=70$ eV, 10^{-9} u.m.a.).

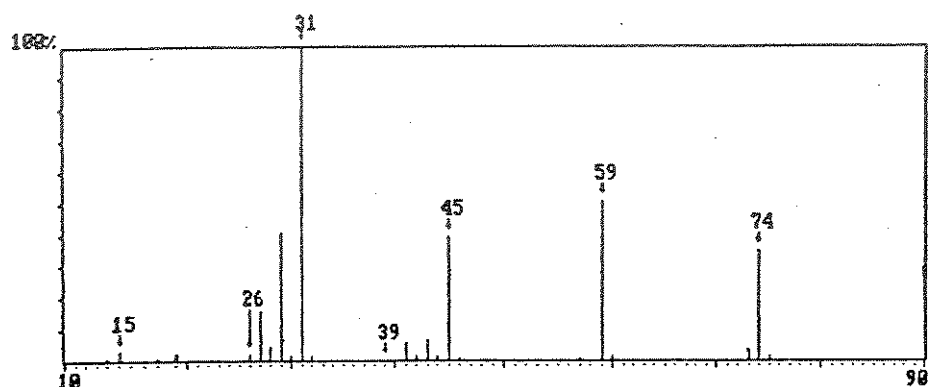


Figura 46 - Espectro de massas do éter etílico.⁹⁵

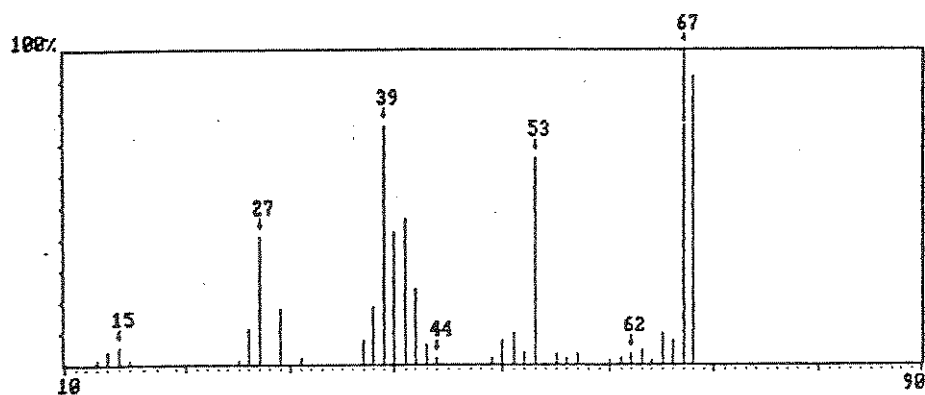


Figura 47 - Espectro de massas do vinil-ciclopropano.⁷²

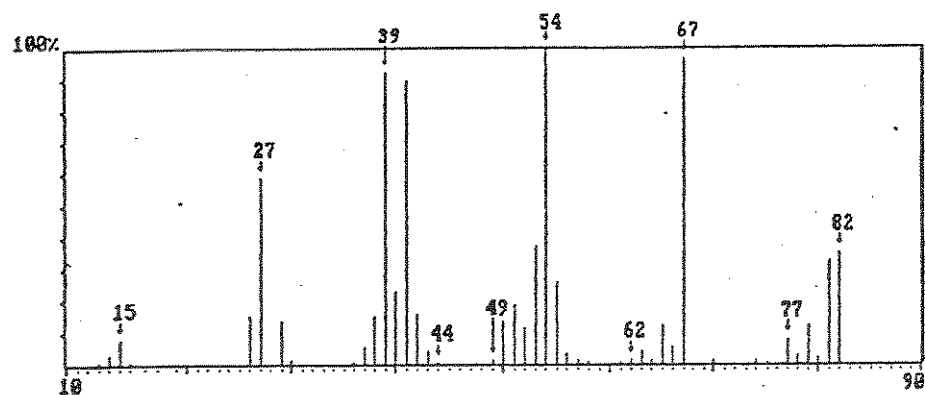


Figura 48 - Espectro de massas do dicit-propil.⁷²

Uma vez detectada a formação dos produtos de interesse, os mesmos foram quantificados por cromatografia gasosa. O primeiro cálculo a ser feito se refere à seletividade da reação de ciclopropanação, ou seja, quanto de 5 e 43 foi obtido. A quantidade de cada produto foi calculada pelo método de normalização de área. A porcentagem em massa do constituinte i , p_i^m , é:

$$p_i^m = \frac{A_i}{\sum A_i} \times 100 ,$$

onde A_i é a área referente ao componente i e $\sum A_i$ é a soma das áreas de todos os picos detectados, com exceção do solvente. Este método pode ser somente usado para substâncias homólogas e certos detectores (FID, por exemplo), e fornece na mistura analisada 68% para 5, 11% para 43 e 21% para os demais produtos.

O segundo cálculo refere-se à taxa de conversão de 42. Para isso, várias aproximações têm que ser feitas. Supondo uma densidade para a mistura reacional de $\sim 0,7$ g/ml (igual à densidade do éter etílico, o que é razoável, já que pelo cromatograma mais de 91% da mistura se refere a esse componente) e multiplicando-se esse valor pelo volume da mistura reacional obtido após tratamento da mesma (10,2 ml), obtemos a massa total de 7,1 g. A massa correspondente a cada componente e os respectivos números de mols são calculados multiplicando-se a massa total da mistura pela concentração do componente de interesse. Deve-se aqui supor que o FID apresente aproximadamente o mesmo fator de resposta na análise para os hidrocarbonetos (o que é razoável) e para o éter etílico, o que é uma aproximação algo grosseira, visto que, de um modo geral, a inserção de átomos de oxigênio faz com que a resposta do detector seja menor. Uma outra aproximação refere-se à quantidade de 42 adicionada (0,050 mol), que não é de todo confiável devido à alta volatilidade do reagente. Assim, perdas ocorrem por ocasião de sua transferência para a autoclave, mesmo estando condensado à temperatura de gelo seco e acetona.

Levando-se em conta tais aproximações e efetuando-se os cálculos, obtemos os valores para uma conversão de 42 de 18%, sendo o rendimento de 5 de 12% e o de 43 de 2%. A conversão de 42 é bastante reduzida. Pode-se argumentar que a mistura imediata dos reagentes na autoclave poderia ter prejudicado bastante a formação dos produtos ciclopropanados, porém acreditamos que este não é o ponto importante, mas sim a menor reatividade de 48 frente ao eletrófilo carbeno, tendo em vista a reduzida densidade eletrônica entre os carbonos C-1/C-2 e C-3/C-4 devido à sua conjugação. Deve-se ressaltar aqui que parte de 5 foi perdida na concentração da mistura reacional e, portanto, tanto a conversão de 42 como a seletividade de 5 deve ser algo mais elevado. Uma conversão de cerca de 25% com um rendimento de 5 de cerca de 20% (80% de seletividade) nos parece valores realísticos, desde que se tenha condições de separação quantitativa dos componentes da mistura reacional. Estes valores seriam semelhantes aos relatados na literatura.⁷²

5.3 CICLOPROPANAÇÃO DO SORBATO DE METILA

A fim de obtermos informações mais detalhadas sobre a regioseletividade da adição de carbenos na reação de Simmons-Smith, procuramos conduzir a reação usando um dieno diferentemente substituído. Para isso, escolhemos o éster metílico do ácido 2,4-hexadienóico (ácido sórbico) 41. A fonte de carbenos escolhida para a reação (Figura 49) foi o mais reativo iodeto de metileno 3a.

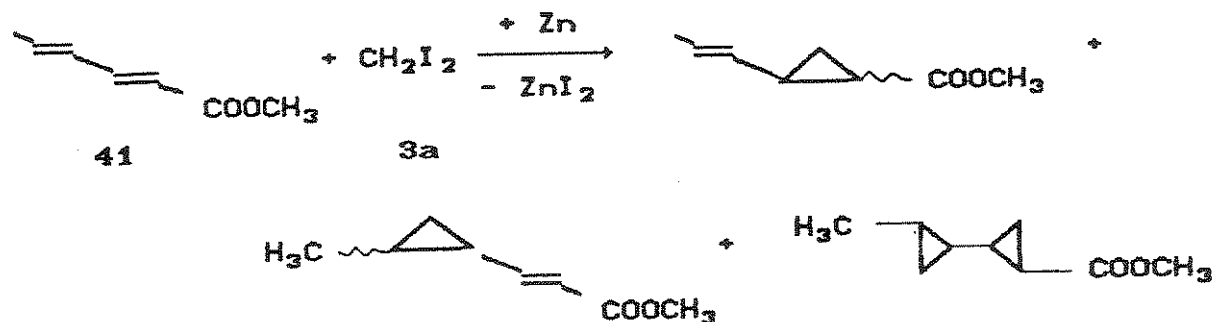


Figura 49 - Tentativa da reação de Simmons-Smith para o sorbato de metila 41.

A primeira tentativa por nós conduzida foi feita em éter etílico sob refluxo por 15 h, usando-se o *couple* de Rawson e Harrison com uma proporção Cu:Zn de 1:10. Foi utilizada uma relação 41:3a:Zn de 1:1,3:2,6. A segunda reação foi feita também em éter etílico, mas sob pressão em uma autoclave de aço inoxidável a 80°C por 72 h. O *couple* e as proporções utilizadas foram as mesmas usadas acima. Nas duas tentativas realizadas não foi detectada a formação de produtos ciclopropanados, sendo os reagentes recuperados após a reação.

Acreditamos que esse dieno não reage devido a efeitos eletrônicos, provenientes da deslocalização dos elétrons π entre os C-2/C-3 e C-4/C-5 em direção ao grupo carboxílico. De fato, são encontrados na literatura^{22,31} artigos reportando que grupos alquila facilitam a transferência de metileno para a dupla ligação, tanto com respeito à velocidade como ao rendimento da reação. Por outro lado, não encontramos nenhuma referência que relate a desativação do sistema diênico pelo grupo carboxílico para a reação de Simmons-Smith.

5.3 CICLOPROPANAÇÃO DO 2,5-DIMETIL-2,4-HEXADIENO

A preparação do crisantemato de etila 7a pela reação de Simmons-Smith é descrita na literatura.⁵³ A reação foi conduzida com diiodoacetato de etila 13 como fonte de carbenos, em que ocorre adição de carbometoxicarbeno à dupla ligação do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno 9. A reação está mostrada na Figura 26 (item 2.5.2.1.3 da Introdução). A reação foi feita em thf sob refluxo por um período de 14 dias. Foi usado o *couple* proposto por Simmons-Smith²⁸ e uma relação 9:13:Zn de 2:1:1, sendo inicialmente feita a dissolução de 13 em thf, seguido da adição do *couple* e de 9. Obteve-se, desse modo, um rendimento isolado para 7a de 12%.⁵³

A reação por nós conduzida foi feita em éter etílico sob pressão em uma autoclave de aço inoxidável de 100 ml. Usamos, ao invés do diiodoacetato de etila 13, dibromoacetato de metila 13a (um reagente comercial de custo relativamente baixo) como fonte de carbenos que, por reação com o dieno 9, forneceu o éster metílico

do ácido crisantêmico 7b (Figura 50). Empregou-se uma relação

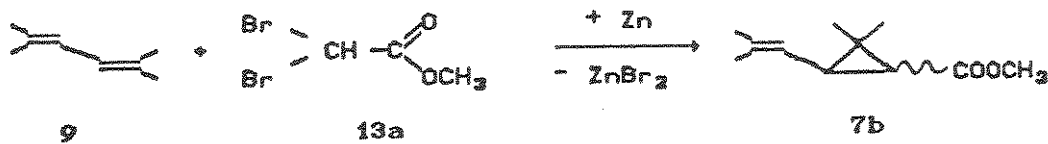


Figura 50 - Reação de Simmons-Smith para o 2,5-dimetil-2,4-hexadieno 9.

9:13a:Zn de 1:1.3:2.6 e o couple de Rawson e Harrison (proporção Cu:Zn de 1:10). Adicionou-se inicialmente a fonte de carbenos à suspensão do couple em Et_2O de uma só vez, seguida por uma adição rápida de 9 e conduziu-se a reação a 85°C por 4 dias.

A análise cromatográfica da mistura reacional mostra a presença de poucos picos em maior intensidade (Figura 51). A coluna empregada na análise é só ligeiramente polar, separando os componentes da mistura por diferenças em seus pontos de ebulição (p.e.). O dieno 9 empregado apresenta um p.e. de 132-134°C/760 mmHg,⁶¹ 13a de 75°C/15 mmHg⁶⁶ e 7b de 95-100°C/7 mmHg.⁹⁷ Além desses, foi detectada na mistura reacional a presença de

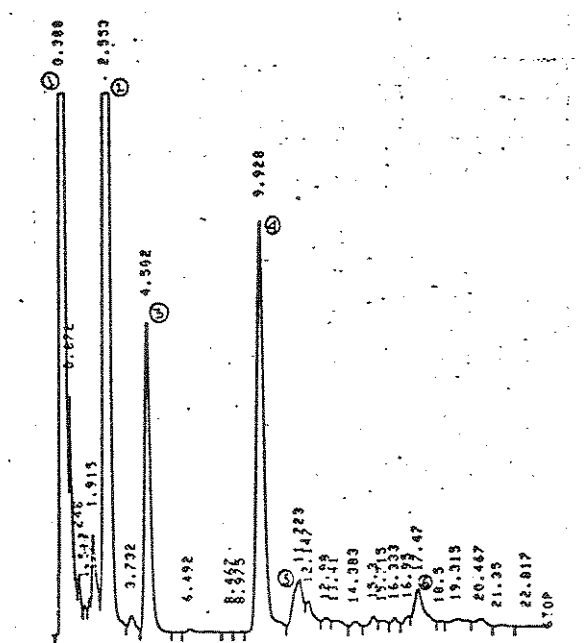


Figura 51 - Cromatograma da reação de ciclopropanação do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno em éter etílico.

monobromoacetato de metila ($\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$), provavelmente um contaminante de 13a, cujo p.e. é de $52^\circ\text{C}/18\text{ mmHg.}^{96}$ Portanto, os maiores picos do cromatograma foram inicialmente atribuídos ao solvente, seguido de 9, do monobromoacetato de metila, de 13a e finalmente de 7b, conforme mostrado na Tabela 19.

Tabela 19 - Atribuições dos principais picos obtidos na reação de ciclopropanação de 9 em éter etílico

Pico	t_R (min)	p.m. (u.m.a.)	Referente
1	0,388	36	Éter etílico
2	2,553	110	9
3	4,502	152	Monobromoacetato de metila
4	9,928	232	13a
5	11,723	182	7b
6	17,47	—	Produto com maior p.e. não identificado

O pico 5 mostra um ombro que poderia ser atribuído a um isômero de 7b.

O gc/ms foi feito com uma coluna capilar mais polar (Superox, 25 m), que proporcionou uma inversão dos picos 4 e 5 (Figura 52), mas confirmou as atribuições inicialmente dadas. Os espectros de massas correspondentes aos picos 2, 3, 4 e 5 estão mostrados nas Figuras 53 a 56, respectivamente.

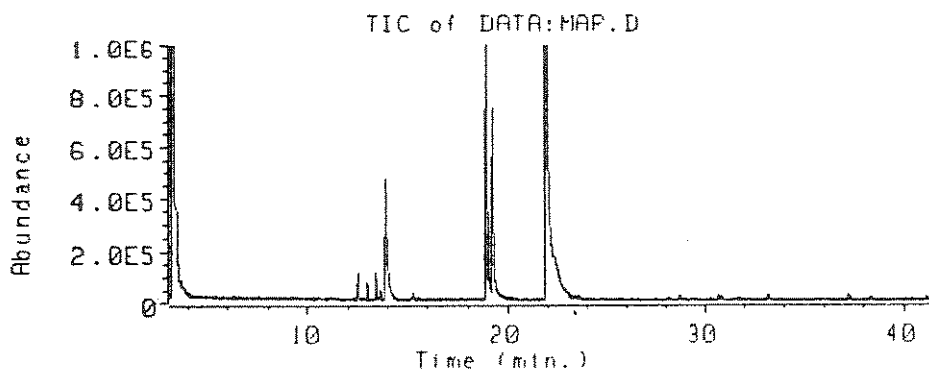


Figura 52 - Cromatograma obtido por análise de gc/ms da reação de ciclopropanação de 9 em éter etílico.

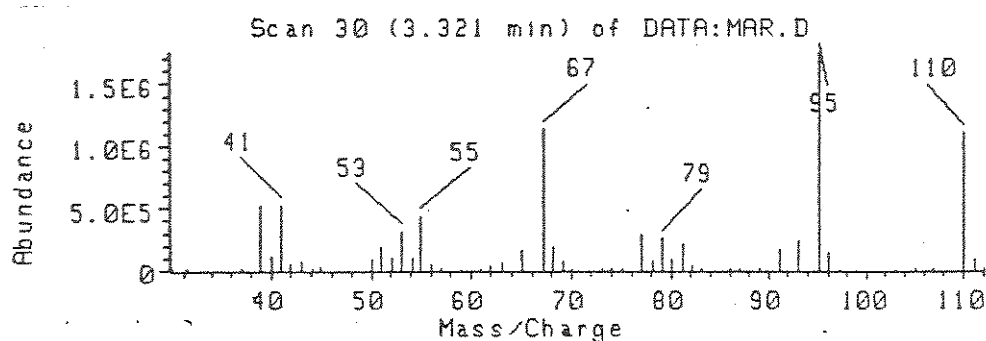


Figura 53 - Espectro de massas de 2 (pico 2 do cromatograma), p.m.=110.

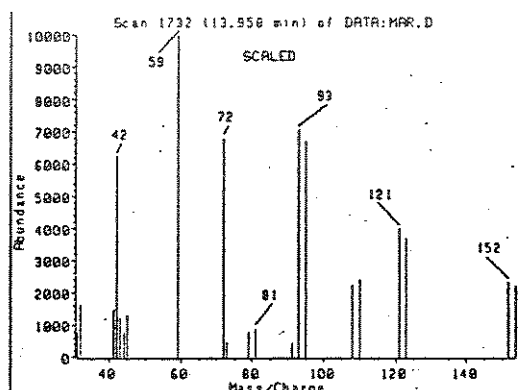


Figura 54 - Espectro de massas do monobromoacetato de metila (pico 3 do cromatograma), p.m.=152.

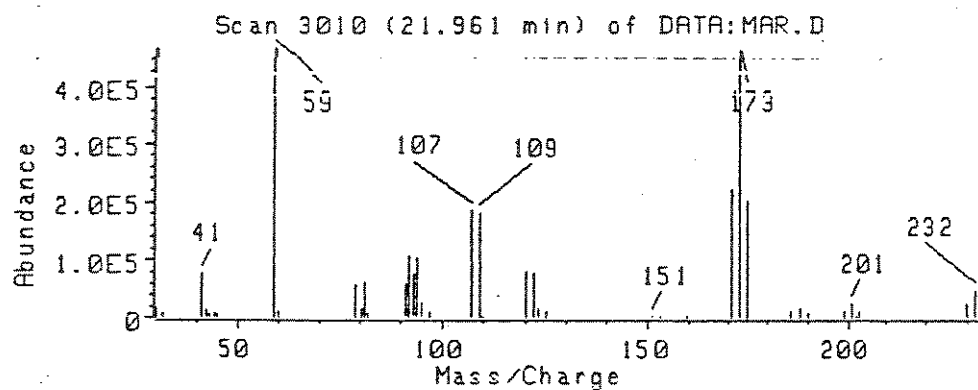


Figura 55 - Espectro de massas de 13a (pico 4 do cromatograma), p.m.=232.

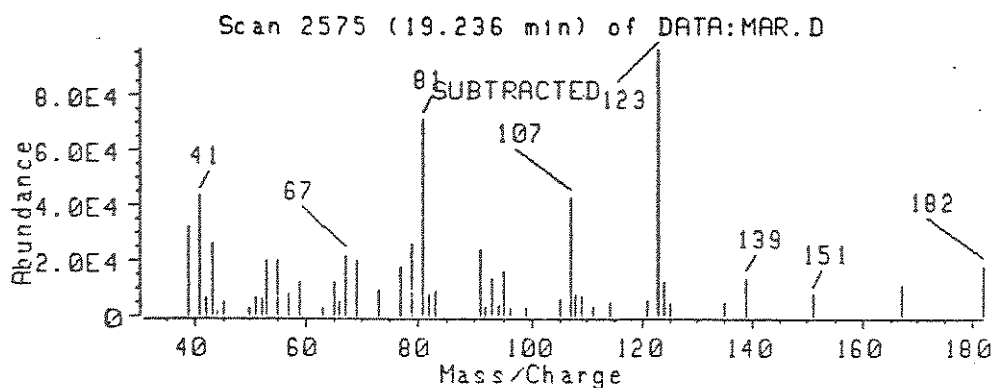


Figura 56 - Espectro de massas de 7b (pico 5 do cromatograma), p.m.=182.

A separação dos isômeros de 7b foi bastante melhor na coluna polar, como pode ser visto por comparação dos cromatogramas (Figuras 51 e 52). Na Figura 57 é mostrado o espectro de massas do segundo

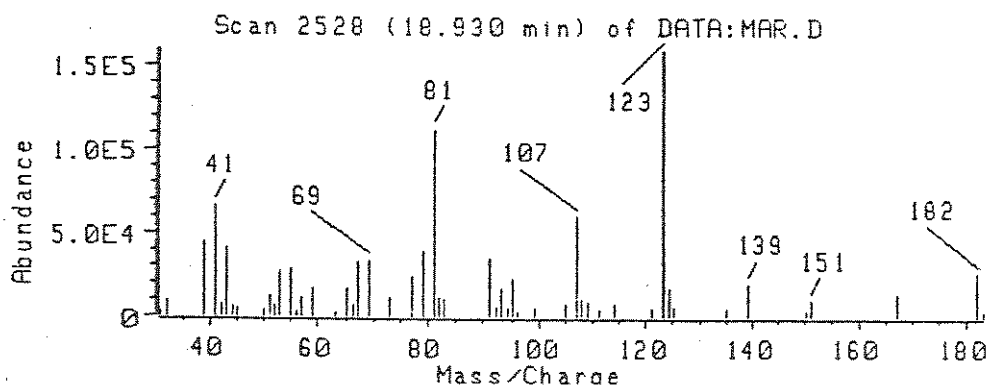


Figura 57 - Espectro de massas do segundo isômero de 7b, p.m.=182.

isômero de 7b que, como esperado, mostra o mesmo peso molecular e uma fragmentação muito semelhante. Isto nos leva a concluir que os dois picos correspondem aos estereoisômeros *cis* e *trans* de 7b. Contudo, a atribuição conclusiva dos picos aos correspondentes estereoisômeros é somente possível após isolamento do produto e uma posterior análise por RMN-¹H, já que os prótons *cis* devem aparecer em regiões diferentes dos prótons *trans*. Por outro lado, o espectro de massas não deixa dúvidas sobre a identificação do pico 5 como

7b, visto que as intensidades dos fragmentos correspondem exatamente às relatadas na literatura⁹⁸ e mostradas na Tabela 20.

Tabela 20 - Principais picos de 7b e suas intensidades, relatados na literatura.⁹⁸

m/z	123	81	41	43	107	39	182	67
Intensidade (%)	100	46	36	25	25	21	21	21
m/z	123	81	41	43	107	182	67	39
Intensidade (%)	100	47	38	23	23	20	20	20

Uma semi-quantificação de 7b foi feita pelo cromatograma da Figura 51, tendo em vista que o cromatograma da Figura 52 foi reconstruído e as suas áreas não podem ser consideradas quantitativas. Tentou-se tanto estimar a quantidade de 7b pela relação da área do pico 5 e das áreas de todos os componentes do cromatograma, como pela relação da área do pico 5 e das áreas dos picos 3 a 6, tendo em vista que estes componentes correspondem a 13a e seus derivados. No primeiro caso foi considerada nos cálculos a massa total da mistura reacional (73,48 g) e no segundo caso a massa inicial de 13a (15,10 g, 0,065 mol), não sendo utilizado nenhum fator de correção. Para ambos os cálculos obteve-se um rendimento de 7b de 13%, porém estimamos uma margem de erro de $\pm 5\%$ no rendimento, tendo em vista as aproximações feitas.

Esse resultado pode ser considerado bastante bom já que o único artigo referente ao assunto⁵⁹ relata um rendimento de 7b de 12%, obtido na reação de 9 com diiodoacetato de etila 13, que é bastante mais reativo que 13a. Na mesma referência, os autores ainda atestam que a reação conduzida com éster dibromoacético como componente halogenado não fornece o éster piretróide 7a, mesmo substituindo-se o *couple* Zn/Cu por zinco em pó ou por níquel de Raney. Pelo nosso trabalho, provamos que essa afirmação é incorreta: ésteres dibromoacéticos, reagentes de fácil acesso e custo relativamente baixo, podem ser empregados na síntese dos ésteres de 7 com sucesso. Acreditamos ainda que o rendimento de 7b

pode ser consideravelmente melhorado ao se conduzir a reação por um tempo de reação maior, visto que 50% de 13a e a maior parte de 9 não reagiram.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Desenvolvemos um método simples e conveniente para a ciclopropanação do cicloexeno pela reação de Simmons-Smith. O procedimento geral mais adequado utiliza éter etílico anidro como solvente, o couple de Rawson e Harrison preparado a partir de uma proporção Cu:Zn/1:50 (para 3a) e 1:10 (para 3b) e a adição da olefina antes da fonte de carbenos. Deve-se empregar um longo tempo de adição da fonte de carbenos (4 h) e um tempo de reação também relativamente longo (7 h) para 3a. Bons rendimentos podem também ser obtidos para 3b, mas deve ser usado zinco em pó e um tempo de reação bem mais longo (40 h).

A utilização de irradiação ultra-sônica se mostra bastante viável, principalmente quando se utiliza 3a, permitindo que se realize um experimento completo em aproximadamente 6 h, sem prejuízo para o rendimento. A granulação do zinco empregado não afeta sensivelmente o rendimento com 3a, mas com 3b só foi obtido o produto ciclopropanado com zinco em pó.

A variação do ânion do sal de cobre influencia drasticamente o rendimento da reação, o que só pode ser explicado se o cobre não é reduzido a cobre(0) pelo zinco, conforme geralmente aceito, mas exerce um papel de catalisador na reação. Esta idéia foi confirmada por medidas de espectroscopia de ressonância paramagnética de elétrons e reforçada por experimentos com zinco altamente reativo (zinco disperso em grafite e zinco obtido pelo método de Rieke), com o qual obtém-se rendimentos desprezíveis de ciclopropanos, explicado por haver a redução do cobre a cobre(0). Propusemos, a partir desta constatação, um mecanismo para a reação no qual a espécie organozinco intermediária transfere o metileno para o sal de cobre, que também tem coordenado a olefina, sendo o ciclopropano formado na sua esfera de coordenação.

As condições otimizadas apresentaram resultados satisfatórios na ciclopropanação de 1,3-dienos, que são bastante menos reativos devido à deslocalização dos seus elétrons π . A ciclopropanação do butadieno foi conseguida com uma taxa de conversão de 18% e seletividade de 68% para o vinilciclopropano.

Acreditamos que esse valor possa ser algo melhorado, permitindo a preparação do vinilciclopropano por uma reação simples e a partir de reagentes de baixo custo.

A ciclopropanação do sorbato de metila não ocorreu nas condições otimizadas devido à sua reduzida densidade de elétrons π pela conjugação com o grupo carboxilato. Devido à falta de butadienos diferentemente substituídos somente por grupos alquila em nosso laboratório, não foi possível estudar a regiosseletividade da adição de carbenos a butadienos.

A validade do método geral desenvolvido para a reação de Simmons-Smith foi mostrada pela formação do piretróide crisantemato de metila através da reação do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno com dibromoacetato de metila com 13% de rendimento. Esta reação foi tentada sem sucesso por outro autor,⁵³ que não observou nenhuma reação. Acreditamos que esse rendimento obtido na primeira tentativa possa ser melhorado por ativação do zinco por alta pressão, processo a ser estudado por nosso grupo de pesquisa, e por aumento no tempo de reação.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1 Baccaro, A.M. e Nothenberg, M., *Química e Derivados*, 1986, 230, 13.
- 2 Nothenberg, M., *Química e Derivados*, 1987, 247, 31.
- 3 March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 3^a ed., John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 96, 170-4.
- 4 Carey, F.A. e Sundberg, R.J., *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 2^a ed., Plenum Press, New York, 1985, p. 424-6, 435-6.
- 5 Harrison, J.F., *Acc. Chem. Res.*, 1974, 7, 378.
- 6 Lengel, R.K. e Zare, R.N., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 7495.
- 7 Bauschlicher Jr., C.W. e Shavitt, I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 739.
- 8 Baird, N.C. e Taylor, K.F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 1333.
- 9 Harrison, J.F., Liedtke, R.C. e Liebman, J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 7162.
- 10 Noyori, R. e Yamanaka, M., *Tetrahedron Lett.*, 1980, 2851.
- 11 Skell, P.S. e Garner, A.Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 5430.
- 12 Zurawsky, B. e Kutzelnigg, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 2654.
- 13 Simmons, H.E. e Smith, R.D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5323.
- 14 Wong, H.N.C., Hon, M.-Y., Tse, C.-W., Yip, Y.-C., Tanko, J. e Hudlicky, T., *Chem. Rev.*, 1989, 89, 165.
- 15 Jones, W.J. e Stoicheff, B.P., *Can. J. Phys.*, 1960, 42, 2259.
- 16 Bastiansen, O., Fritsch, F.N. e Hedberg, K., *Acta Crystallogr.*, 1964, 17, 538.
- 17 Coulson, C.A. e Moffitt, W.E., *J. Chem. Phys.*, 1947, 15, 151.
- 18 Walsh, A.D., *Nature (London)*, 1947, 165, 712.
- 19 Boyle, P.H. em *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Supl. Vol. II, partes A e B, Ansell, M.F. (ed), Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1974, cap. 2, p. 9.

- 20 Smith, M. em *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. II, parte A, 2^a ed., Coffey, S. (ed), Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967, cap. 2, p. 19.
- 21 Doering, W.v.F. e Hoffman, A.K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 6162.
- 22 Simmons, H.E., Cairns, T.L., Vladuchick, S.A. e Hoiness, C.M. em *Organic Reactions*, Vol. 20, Dauben, W.G. (ed), John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 1.
- 23 Chan, J.H.-H. e Rickborn, B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 6406.
- 24 Staroscik, J.A. e Rickborn, B., *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 738.
- 25 Emschwiler, C., *R.Acad. Sci.(Paris)*, 1929, 188, 1555.
- 26 Simmons, R.D. e Smith, H.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 4256.
- 27 Wittig, G. e Schwarzenbach, K., *Liebigs Ann. Chem.*, 1961, 650, 1.
- 28 Blanchard, E.P. e Simmons, H.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 1337.
- 29 Simmons, R.D., Smith, H.E. e Blanchard, E.P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 1347.
- 30 Wittig, G. e Wingler, F., *Chem. Ber.*, 1964, 97, 2139, 2146.
- 31 Rickborn, B. e Chan, J.H.-H., *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 3576.
- 32 Wittig, G. e Schwarzenbach, K. *Angew. Chem.*, 1959, 71, 652.
- 33 Furukawa, J., Kawabata, N. e Nishimura, J., *Tetrahedron*, 1968, 24, 53.
- 34 Demjanow, N.J. e Dojarenko, M., *Chem. Ber.*, 1922, 55, 2718.
- 35 Van Volkenburgh, R., Greenlee, K.W., Derfer, J.M. e Boord, C.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 3595.
- 36 Slabey, V.A., Wise, P.H. e Gibbons, L.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 1518.
- 37 Flowers, M.C. e Frey, H.M., *J. Chem. Soc.*, 1961, 3547.
- 38 Grzybowska, B., Knox, J.H. e Trotman-Dickenson, A.F., *J. Chem. Soc.*, 1961, 4402.
- 39 de Meijere, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, 809.
- 40 Ramaiah, M., *Synthesis*, 1984, 529.

- 41 Frey, H.M., *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1966, 4, 147.
- 42 Frey, H.M. e Walsh, R., *Chem. Rev.*, 1969, 69, 103.
- 43 Mazzocchi, P.H. e Tamburin, H.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 7220.
- 44 Goldschmidt, Z. e Crammer, B., *Chem. Soc. Rev.*, 1988, 17, 229.
- 45 Quraishi, M.S., *Biochemical Insect Control: Its Impact on Economy, Environment and Natural Selection*, John Wiley & Sons, New York, 1977, cap. 1, p. 3.
- 46 Staudinger, H. e Ruzicka, L., *Helv. Chim. Acta*, 1924, 7, 177, 201, 212, 236, 245, 377.
- 47 Arlt, D., Jautelat, M. e Lantzsch, R., *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 703.
- 48 Elliott, M. em *The Future for Insecticides: Needs and Prospects*, Metcalf, R.L. e Mekelvey Jr., J.J. (ed), John Wiley & Sons, New York, 1976, p. 163.
- 49 Staudinger, H. e Ruzicka, L., *Helv. Chim. Acta*, 1924, 7, 448
- 50 Elliott, M., Farnham, A.W., Janes, N.F., Needham, P.H., Pulman, D.A. e Stevenson, J.T., *Nature*, 1973, 246, 169.
- 51 Staudinger, H., Muntwyler, O., Ruzicka, L. e Seibt, S., *Helv. Chim. Acta*, 1924, 7, 390.
- 52 Campbell, I.G.M. e Harper, S.H., *J. Chem. Soc.*, 1945, 283.
- 53 Büchel, K.-H. e Korte, F., *Z. Naturforsch.*, 1962, B17, 349.
- 54 Hartzler, H.D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 4990.
- 55 Mills, R.W., Murray, R.D.H. e Raphael, R.A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, 1973, 1, 133.
- 56 Ficini, J. e d'Angelo, J., *Tetrahedron Lett.*, 1976, 2441.
- 57 Conia, J.M. e Salaun, J.R., *Acc. Chem. Res.*, 1972, 5, 33.
- 58 Aratani, T., Yoneyoshi, Y e Nagase, T., *Tetrahedron Lett.*, 1977, 2599.
- 59 Fessenden, R.J. e Fessenden, J.S., *Techniques and Experiments for Organic Chemistry*, Chelton, D.M. (ed), RWS Publishers, Boston, 1983, p. 184.
- 60 Jones, M.M., *J. Am. Chem Soc.*, 1959, 81, 3188.

- 61 *Handbook of Chemistry and Physics*, Weast, R.C. (ed), The Chemical Rubber Co., 51st ed., 1970-1971, p. B-89, C-86, C-326 e C-327.
- 62 Perrin, D.D. e Armarego, W.L.F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 3^a ed., 1988, p. 174, 179, 216, 284.
- 63 Rawson, R.J. e Harrison, I.T., *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 2057.
- 64 LeGoff, E., *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2048
- 65 Denis, J.M., Girard, C. e Conia, J.M., *Synthesis*, 1972, 10, 549.
- 66 Simmons, H.E. e Smith, R.D. em *Organic Syntheses*, Col. Vol. 5, Baumgarten, H.E. (ed), John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 855.
- 67 Friedrich, E.C., Domek, J.M. e Pong, R.Y., *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 1985.
- 68 Boldrini, G.P., Savoia, D., Tagliavini, E., Trombini, C. e Umani-Ronchi, A., *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4108.
- 69 Rieke, R.D. e Uhm, S.J., *Synthesis*, 1975, 7, 452.
- 70 Rieke, R.D., Li, P.T.-J., Burns, T.P. e Uhm, S.T., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4323.
- 71 Vogel, A.I., *A textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman Group Ltd., 3^a ed., 1956, p.429.
- 72 Overberger, C.G. e Halek, G.W., *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 867.
- 73 Kawabata, N., Naka, M. e Yamashita, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 2676.
- 74 Fabisch, B. e Mitchell, T.N., *J. Organomet. Chem.*, 1984, 269, 219.
- 75 Boudjouk, P. e Han, B.-H., 183rd National Meeting of the American Chemical Society, Las Vegas, Nevada, 1982, Abstr. No. ORGN 190.
- 76 Repic, O. e Vogt, S., *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 2729.
- 77 Shank, R.S. e Shechter, H., *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 1825.
- 78 Nakanishi, K. e Solomon, P.H., *Infrared Absorption Spectroscopy*, Holden-Day, Inc., San Francisco, 2nd edition, p. 14-19.

- 79 Morrison, R. e Boyd, R., *Química Orgânica*, Fund. Calouste Gulbenkian, Lisboa, 8^a ed., p. 27.
- 80 de Meijere, A., comunicação particular.
- 81 Richardson, D.B., Durrett, L.R., Martin, J.M., Putnam, W.E., Slaymaker, S.C. e Dvoretzky, I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 2763.
- 82 *Aldrich Catalog Handbook of Fine Chemicals*, Bader, A., Harvey, D. e Nagarkatti, J. (ed), Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, USA, 1990-1992, p. 346, 347, 349, 521.
- 83 Doyle, M.P. em *Catalysis of Organic Reactions*, Augustine, R.L. (ed), Marcel Dekker, Inc., New York, 1986, p. 47.
- 84 Wittig, G. e Wingler, F., *Liebigs Ann. Chem.*, 1962, 656, 18.
- 85 Harrison, I.T., Rawson, R.J., Turnbull e R., Fred, J.H., *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 3515.
- 86 Rieke, R.D. em *Topics in Current Chemistry*, Boschke, F.L. (ed), Springer-Verlag, Berlin, 1975, vol. 59, p. 1.
- 87 Miller Jr., W.T. e Kim, C.S.V., *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 5008.
- 88 Savoia, D., Trombini, G. e Umani-Ronchi, A., *Pure & Appl. Chem.*, 1985, 57, 1887.
- 89 Bremmer, D., *Chem. Brit.*, 1986, 633.
- 90 Mason, T.J., *Ultrasonics*, 1986, 24, 245.
- 91 Suslick, K.S., *Ultrasound in Chemistry em Modern Synthetic Methods*, Scheffold, R. (ed), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1986, p. 1.
- 92 Abdulla, R.F., *Aldrichimica Acta*, 1988, 21, 31
- 93 Boudjouk, P., *J. Chem Educ.*, 1986, 63, 427.
- 94 Landgrebe, J.A. e Becker, L.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 395.
- 95 *Atlas of Mass Spectral Data*, Stenhager, E., Abrahamsson, S. e McLafferty, F.W. (ed), John Wiley & Sons, Inc., vol. 1, p. 86.
- 96 Parrot, J., Hervieu, J., Ursy, Y. e Paty, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, 1063.
- 97 Mitra, R.B. e Khanra, A.S., *Synth. Commun.*, 1977, 7, 245.

98 *Eight Peak Index of Mass Spectra*, The Mass Spectrometry Data Centre - The Royal Society of Chemistry, Nottingham, Vol. 2, Parte 1, 3^a ed., 1986.

8. APÉNDICE

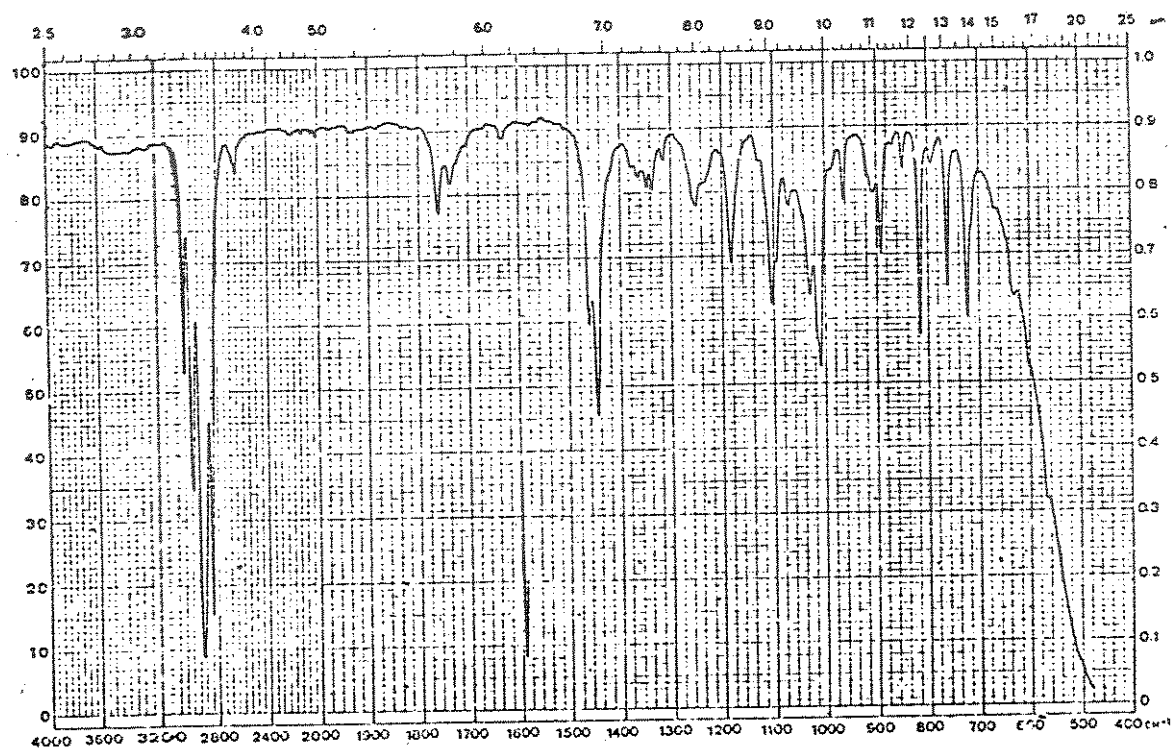


Figura 58 - Espectro de I. V. de 4 (NaCl).

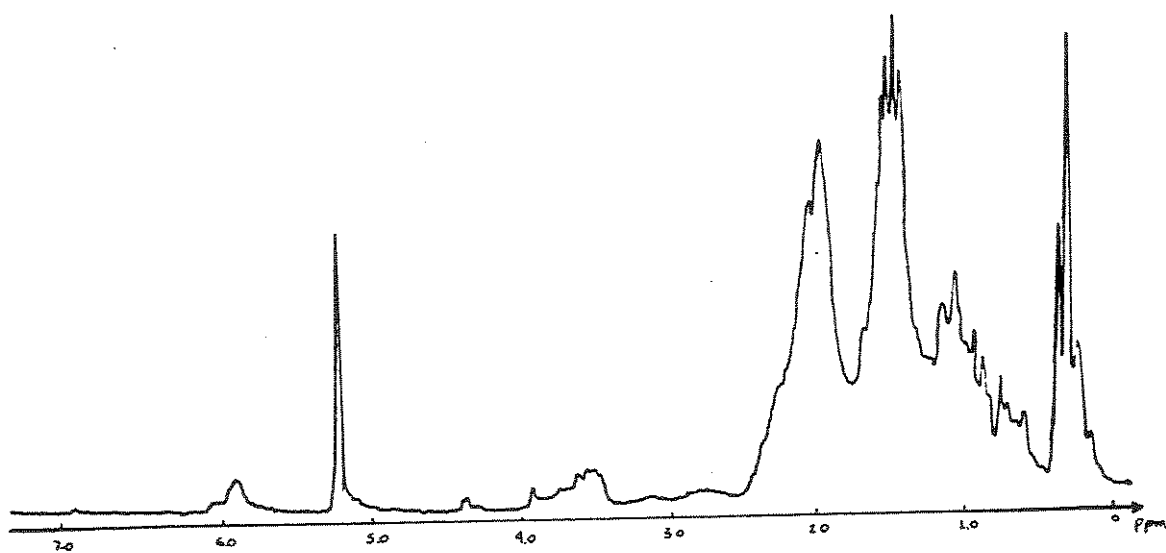


Figura 59 - Espectro de RMN-¹H de 4 (CCl₄/CH₂Cl₂).



Figura 60 - Espectro de I. V. do dibromoacetato de metila 19a (NaCl).

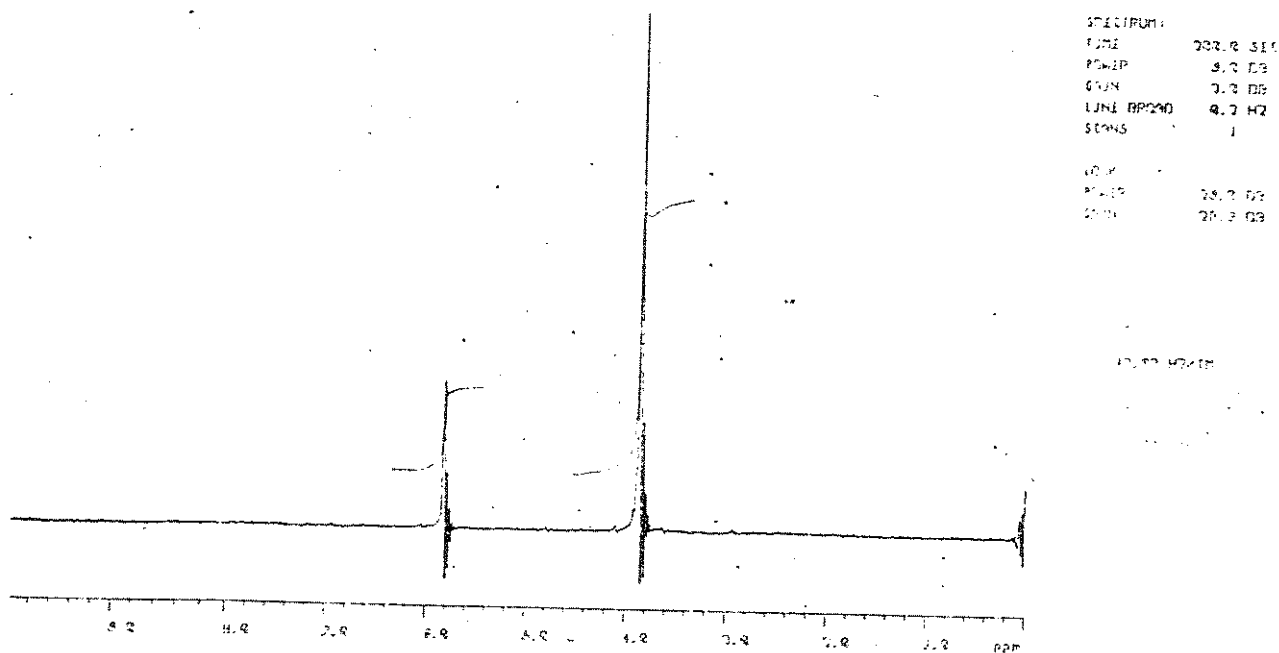


Figura 61 - Espectro de RMN-¹H do dibromoacetato de metila 19a CCl₄/TMS).

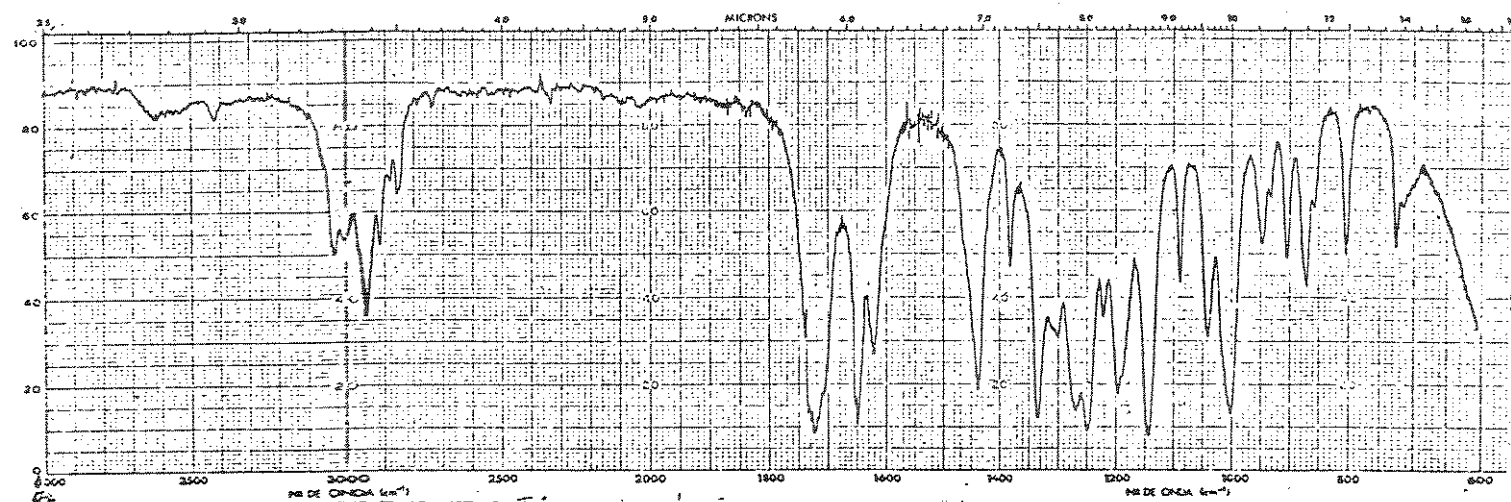


Figura 62 - Espectro de I. V. do sorbato de metila 41 (NaCl).

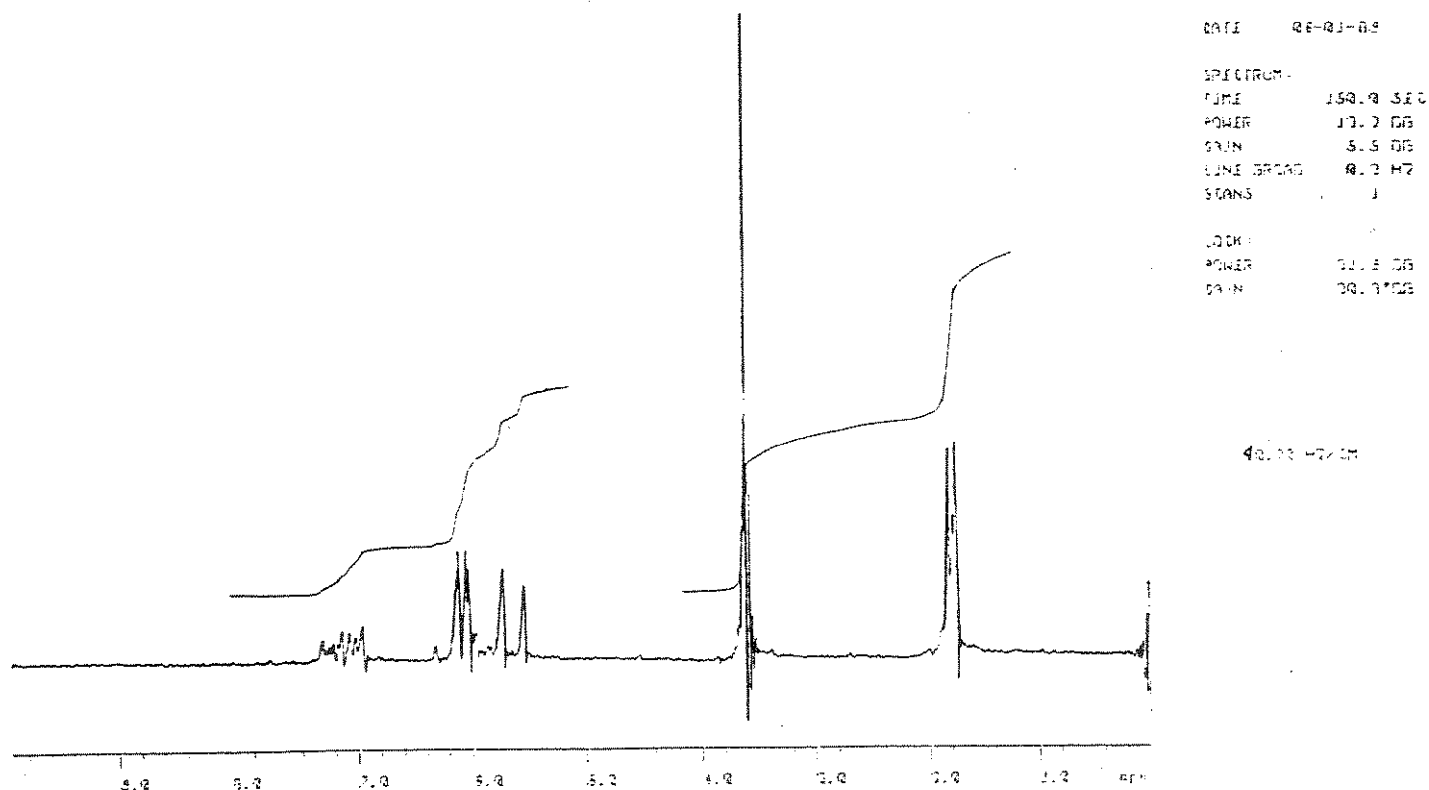


Figura 63 - Espectro de RMN-¹H do sorbato de metila 41 (CCl₄/TMS).

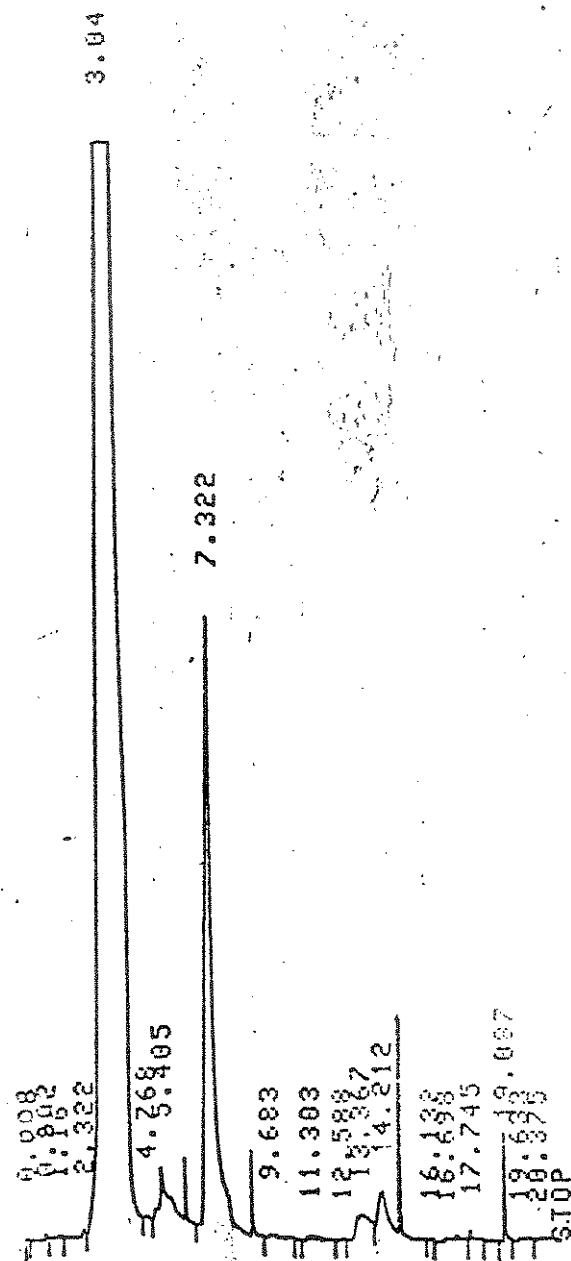


Figura 64 - Cromatograma da reação de ciclopropanação de 42.

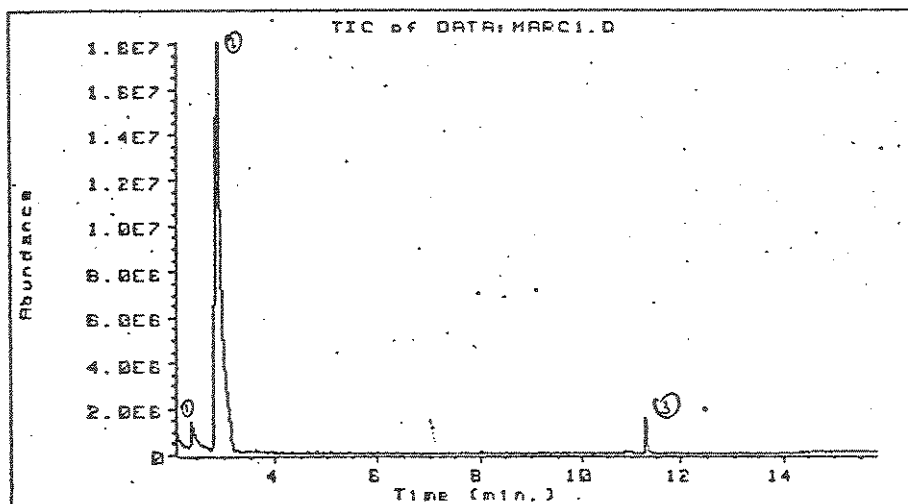


Figura 65 - Cromatograma do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação de 2 em thf.

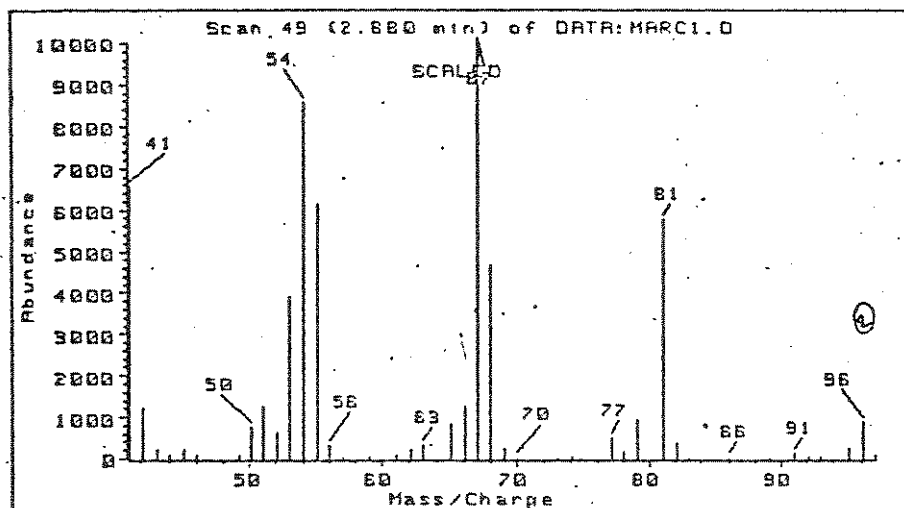


Figura 66 - Espectro de massas do pico 2 do cromatograma do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação de 2 em thf.

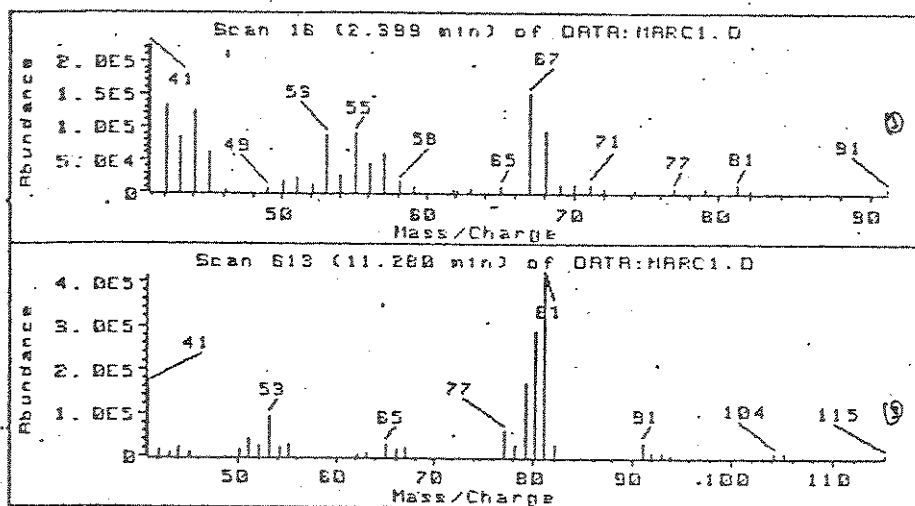


Figura 67 - Espectros de massas dos picos 1 e 3 do cromatograma do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação de 2 em thf.

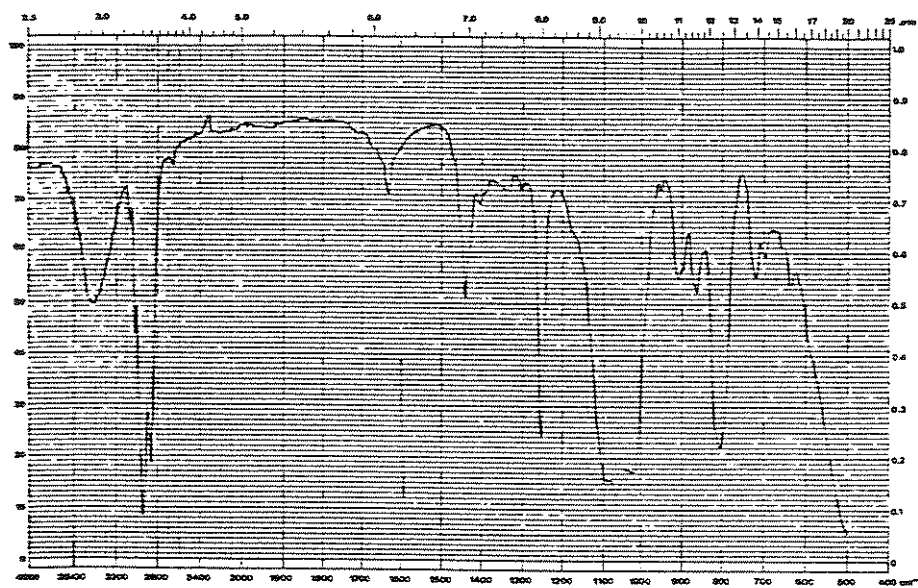


Figura 68 - Espectro de I.V. do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação de 2 em thf.

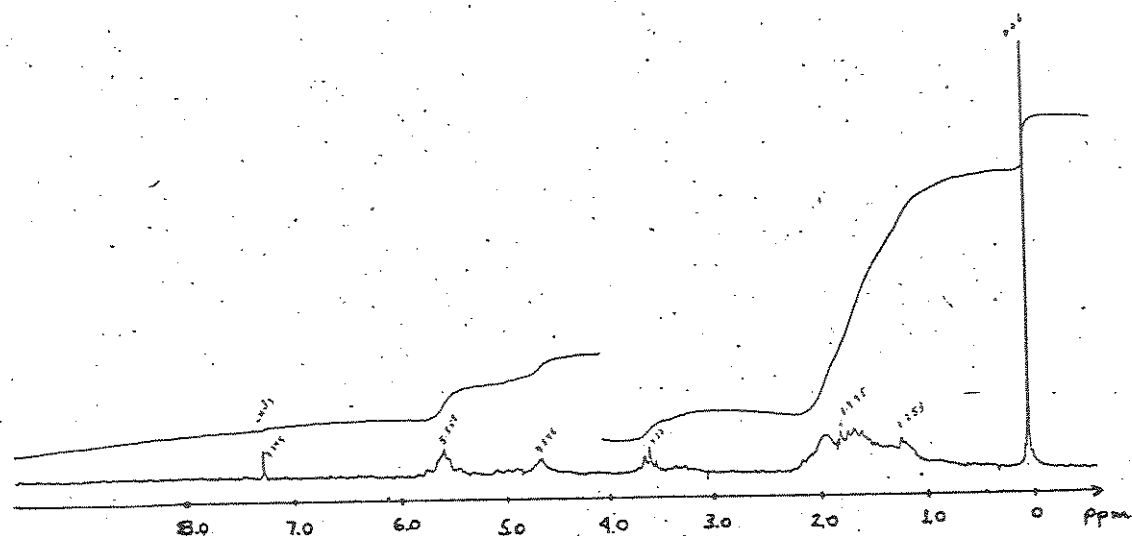


Figura 69 - Espectro de RMN-¹H do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação de 2 em thf.

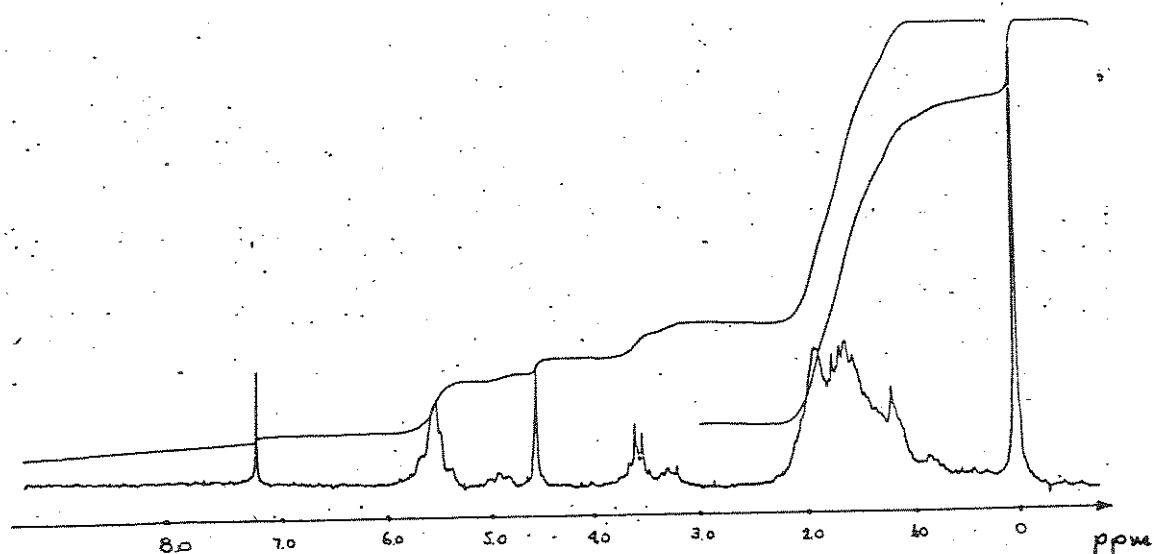


Figura 70 - Espectro de RMN-¹H do resíduo da destilação da reação de ciclopropanação de 2 em thf (amostra dopada com D₂O).