


Campinas, 14 de outubro de 1993

Este exemplar corresponde à redação final da Tese defendida por Mário César Guerreiro e aprovada pela Comissão Julgadora.



Prof. Dr. Ulf Schuchardt

**CICLOPROPANAÇÃO DE 1,3-DIENOS SUBSTITUÍDOS
PELA REAÇÃO DE SIMMONS-SMITH**

**Mário César Guerreiro
Tese de Mestrado**

1993

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ulf Friedrich Schuchardt

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
UNICAMP**

INSTITUTO DE QUÍMICA

**CICLOPROPANAÇÃO DE 1,3-DIENOS SUBSTITUÍDOS
PELA REAÇÃO DE SIMMONS-SMITH**

Mário César Guerreiro

Tese de Mestrado

1993

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ulf Friedrich Schuchardt

Dedico este trabalho à minha família; meus pais Valdemar e Margarida, meus irmãos Carlos, Paulo e Celso e a minha namorada Malu, sem os quais não seria possível a conclusão de mais esta etapa de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

Ao Prof. Ulf, com quem sempre pude contar, como orientador e amigo, e pela confiança depositada em mim.

À Profa. Anita pela revisão final de meu trabalho.

Ao Prof. Marco-Aurelio por permitir o uso de seus equipamentos.

Ao Prof. José Augusto pela atenção.

Ao Kaiser, pela grande ajuda nas análises dos espectros de RMN-¹H.

À Profa. Inés pelo grande apoio e pela confiança.

À Direção e aos funcionários do Instituto de Química da UNICAMP, em especial aos funcionários Arlindo, Fontana, Valter, Mário, Toninho, Bel e Maria Luiza, que de forma direta ou indireta, proporcionaram a execução de meu projeto.

Ao CNPq, FAPESP e FAEP, pelos auxílios e bolsas de estudo concedidos.

À Malu, pela ajuda na digitação e correção do trabalho.

À Regina, pela revisão do trabalho.

Ao Marcello (Axé), pela revisão do trabalho.

Ao Estevam, com quem sempre pude contar, nas discussões de meu trabalho.

Aos amigos Élcio, Dalmo, Pinhal, Aninha, Ricardo, Wagner, Toy, Márcia, Bia, Rogério, Nasmy e Vera e a todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram na minha formação.

RESUMO.....	1
SUMMARY.....	2
1 INTRODUÇÃO.....	3
1.1 CARBENOS.....	3
1.1.1 Estrutura, Reatividade e Estabilidade.....	3
1.1.2 Um Pouco Mais Sobre a Estrutura dos Carbenos.....	5
1.1.3 Efeito dos Substituintes.....	6
1.1.4 Métodos de Geração de Carbenos.....	7
1.1.4.1 Decomposição de diazocompostos.....	7
1.1.4.2 α -eliminação.....	7
1.1.4.3 Decomposição de dialoalcano com zinco metálico (Simmons-Smith).....	8
1.2 CICLOPROPANOS.....	8
1.2.1 A Tensão Angular no Anel.....	8
1.2.2 Modelos de Ligação.....	8
1.2.2.1 Modelo de Coulson e Muffit.....	9
1.2.2.2 Modelo proposto por Walsh.....	9
1.2.3 O Ciclopropano Como Um Substituinte Em Sistemas π	10
1.2.3.1 Reatividade do sistema π conjugado com o ciclopropano.....	11
1.2.4 Métodos de Preparação dos Ciclopropanos.....	12
1.2.4.1 Métodos baseados na contração anelar.....	12
1.2.4.2 Métodos baseados na 1,3-cicloeliminação.....	13
1.2.4.3. Métodos baseados na adição de carbenos a duplas ligações C=C.....	13
1.2.4.3.1 Ciclopropanos a partir de diazocompostos.....	13
1.2.4.3.2 Ciclopropanos a partir da reação de Simmons-Smith.....	14
1.2.5 A reação de Simmons-Smith - Uma Visão Mais Detalhada.....	14
1.2.5.1 Mecanismos.....	15
1.2.5.2 Efeito dos substituintes na olefina.....	16
1.2.5.2.1 A síntese enantiosseletiva com substratos pró-quirais.....	17
1.3 OS PIRETRÓIDES.....	17
1.3.1 Métodos de Preparação.....	20
1.3.1.1 Métodos a Partir de Diazocompostos e Derivados do 1,3-Butadieno.....	20
1.3.1.2 Adição de Ilídeos.....	21

1.3.1.3	Fechamento do Anel Pela 1,3-Cicloeliminação.....	21
1.3.1.4	Método Baseado na Reação de Simmons-Smith	22
1.3.1.5	Rearranjo de Favorskii, uma rota enantiosseletiva	22
1.4	REAÇÕES CONDUZIDAS SOB PRESSÃO.....	23
2	OBJETIVOS	25
3	PARTE EXPERIMENTAL.....	26
3.1	EQUIPAMENTOS E APARELHAGENS UTILIZADOS.....	26
3.2	PROCEDIMENTOS GERAIS.....	26
3.3	CONSTRUÇÃO DA AUTOCLAVE.....	27
3.4	GOTEJADOR PARA AUTOCLAVE.....	27
3.5	CONSTRUÇÃO DO MICRORREATOR DE PTFE.....	27
3.6	REAGENTES	27
3.6.1	Preparação de Dibromoacetato de Metila (15).....	27
3.6.2	Preparação de Sorbato de Metila (16).....	27
3.6.3	Preparação de Muconato de Metila (17)	28
3.6.4	Preparação do Par de Zn-Cu Rawson e Harrison	28
3.6.5	Álcool Metílico.....	28
3.6.6	Éter Etilíco.....	28
3.6.7	Outros	29
3.6.8	1,5-Ciclooctadieno (COD)	29
3.8.2	Crisantemato de Etila (12).....	29
3.7	SÍNTESE DE CRISANTEMATO DE METILA (19).....	29
3.7.1	Separação por Cromatografia em coluna	30
3.7.2	Análise por Cromatografia a Gás	30
3.7.3	Análise por Cromatografia a Gás Acoplado a um Espectrômetro de Massas.....	30
3.8	SÍNTESE DE 19 SOB ALTA PRESSÃO.....	31
3.9	SÍNTESE DE 19 COM ADIÇÃO LENTA DE 15.....	31
3.10	CICLOPROPANAÇÃO DE 11 COM 1	32
3.11	CICLOPROPANAÇÃO DE SORBATO DE METILA (16) COM 1.....	32
3.12	TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 16 COM DIBROMOMETANO (20).....	32
3.13	CICLOPROPANAÇÃO DE MUCONATO DE METILA (17) COM 1	33
3.14	TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 17 COM 20.....	33
3.15	CICLOPROPANAÇÃO DE 2,4-HEXADIENO-1-OL (18) COM 1.....	33

3.16 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 18 COM 1 SOB PRESSÃO.....	34
3.17 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 18 COM 2,2-DIBROMOPROPANO (21).....	34
3.18 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 18 COM 21 SOB PRESSÃO.....	34
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
4.1 GENERALIDADES.....	35
4.2 CONDIÇÕES DE REAÇÃO.....	35
4.3 SÍNTESE DE CRISANTEMATO DE METILA.....	36
4.3.1 Isolamento de Crisantemato de Metila (19).....	37
4.3.2 Análise Qualitativa.....	37
4.3.3 Análise Quantitativa.....	43
4.3.4 Efeito da Temperatura.....	43
4.3.5 Efeito da Pressão.....	44
4.3.5 Reprodutibilidade da Reação.....	44
4.3.6 Adição Lenta da Fonte de Carbeno.....	45
4.4 CICLOPROPANAÇÃO DE 11 COM 1.....	46
4.4.1 Análise Qualitativa.....	47
4.4.2 Análise Quantitativa.....	49
4.4.3 Efeito dos Substituintes no 2,5-Dimetil-2,4-Hexadieno (11).....	49
4.5 CICLOPROPANAÇÃO DE SORBATO DE METILA (16) COM (1).....	50
4.5.1 Análise Qualitativa.....	51
4.5.1.2 Análise dos produtos por espectroscopia de RMN-1H.....	55
4.5.2 Análise Quantitativa.....	58
4.5.3 Tentativa de Ciclopropanação de 16 com Dibromometano (20).....	59
4.6 CICLOPROPANAÇÃO DE MUCONATO DE METILA (17) COM (1).....	60
4.6.1 Análise Qualitativa.....	60
4.6.1.2 Análise da mistura reacional por espectroscopia de RMN-1H.....	63
4.6.2 Análise Quantitativa.....	63
4.6.3 Tentativa de Ciclopropanação de 17 com 20.....	64
4.7 CICLOPROPANAÇÃO DE 2,4-HEXADIENO-1-OL (18) COM 1.....	64
4.7.1 Análise Qualitativa.....	65
4.7.1.2 Análise da mistura reacional por espectroscopia de RMN-1H.....	68
4.7.2 Análise quantitativa.....	71
4.8 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 18 COM 2,2-DIBROMOPROPANO (21).....	72

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	73
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
APÊNDICES.....	81
ESTRUTURAS	93

FIGURAS

1	Energia relativa entre as estruturas possíveis de um carbeno típico.	4
2	Mecanismo para adição do carbeno singlete	5
3	Mecanismo para adição do carbeno triplete	5
4	Representação dos orbitais no carbeno singlete e triplete	5
5	Estabilização do carbeno singlete por substituinte doador de par de elétrons	6
6	Estruturas possíveis para o carbometoxi-carbeno. <u>a</u> estrutura prevista por cálculo de orbitais moleculares, <u>b</u> estrutura convencional	6
7	Modelo de ligação no ciclopropano por Coulson e Muffit	9
8	Orbital molecular do -CH ₂ - hibridizado sp ²	9
9	Diagrama de orbitais moleculares proposto por Walsh	10
10	O ciclopropano como um grupo substituinte em sistemas π	10
11	Mecanismo de rearranjo do vinilciclopropano: a) de forma concertada, b) via radicalar	11
12	Rearranjo dos vinilciclopropanos substituídos	12
13	Estruturas propostas para o composto organozinco <u>2</u>	15
14	Mecanismo proposto para a reação de Simmons-Smith	15
15	Mecanismo proposto para a reação de Simmons-Smith envolvendo um complexo intermediário de cobre	16
16	1,3-cicloeliminação na natureza: mecanismo sugerido para a formação do (1R)- <i>trans</i> -crisantemol pirofosfato a partir de isopropanol pirofosfato nas flores de <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i>	19
17	1,3-cicloeliminação utilizada industrialmente, na síntese não enantiosseletiva de ésteres do ácido <i>trans</i> -crisantêmico	19
18	Inseticidas Permitrina (<u>9</u>) e Cipermitrina (<u>10</u>), ambos muito potentes e foto-estáveis	20
19	Espectro de RMN- ¹ H da mistura de isômeros do crisantemato de metila	37
20	Cromatograma de íons totais da mistura reacional, na síntese de <u>19</u> a partir dos compostos <u>11</u> e <u>15</u>	38
21	Atribuições dos principais picos obtidos na síntese de crisantemato de metila partir de <u>11</u> e <u>15</u>	39
22	Atribuições dos principais picos obtidos na síntese de crisantemato de metila partir de <u>11</u> e <u>15</u>	39

23	Espectro de massas do pico 3: padrão interno (COD)	39
24	Espectro de massas do pico 4: composto <u>15</u>	40
25	Espectro de massas do pico 5: composto <i>cis</i> - <u>19</u>	40
26	Espectro de massas do pico 6: composto <i>trans</i> - <u>19</u>	40
27	Atribuição dos prótons para os compostos <i>cis</i> - e <i>trans</i> - <u>19</u> .	42
28	Cromatograma de íons totais da mistura reacional, na ciclopropanação de <u>11</u> com <u>1</u>	47
29	Espectro de massas do pico 1: composto <u>25</u>	48
30	Espectro de massas do pico 2: composto <u>11</u>	48
31	Espectro de massas do pico 3: composto <u>26</u>	48
32	Espectro de massas do pico 4: composto <u>1</u>	49
33	Conformações bissecionada e simétrica para o composto <u>25</u>	50
34	Cromatograma de íons totais da Reação 22	51
35	Espectro de massas do pico 1: composto <u>1</u>	52
36	Espectro de massas do pico 2: composto <u>16</u> .	52
37	Espectro de massas do pico 3: composto <u>27</u>	52
38	Espectro de massas do pico 4: composto <u>29</u>	53
39	Espectro de massas do pico 5: composto <u>30</u>	53
40	Espectro de massas do pico 6: compostos não identificado	53
41	Espectro de RMN- ¹ H composto <u>16</u>	55
42	Atribuição dos prótons dos produtos <u>27</u> , <u>29</u> e <u>30</u> , e o espectro de RMN- ¹ H da mistura reacional	56
43	Espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear (¹ H, ¹ H) utilizando seqüência de impulsos do tipo COSY 45 da mistura de produtos e reagentes da Reação 22	57
44	Cromatograma de íons totais da reação 24	60
45	Espectro de massas do pico 1: composto <u>1</u>	61
46	Espectro de massas do pico 2: composto <u>17</u>	61
47	Espectro de massas do pico 3: composto <u>31</u>	62
48	Região de campo alto do espectro de RMN- ¹ H da mistura reacional	63
49	Cromatograma de íons totais da Reação 25	65
50	Espectro de massas do pico 1: composto <u>1</u>	66
51	Espectro de massas do pico 2: composto <u>18</u>	66
52	Espectro de massas do pico 3: composto <u>32</u>	67
53	Espectro de RMN- ¹ H do composto <u>18</u> .	68

54	Atribuição dos prótons do composto <u>32</u> e o espectro de RMN- ¹ H da mistura reacional	69
55	Espectro de RMN- ¹ H em duas dimensões (COSY) da mistura reacional da reação 25	70
56	Intermediário proposto na transferência estereosseletiva do carbeno à dupla ligação C=C	72

TABELAS

1	Mistura dos inseticidas presentes nas flores de <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i>	18
2	Variação na constante de velocidade em função do volume de ativação, temperatura e pressão	24
3	Condições de análise por cromatografia a gás	30
4	Condições de análise para CG/EM	31
5	Atribuições dos principais picos obtidos na síntese de crisantemato de metila partir de <u>11</u> e <u>15</u>	38
6	Principais fragmentos e suas intensidades relativas dos picos 5 e 6 e do padrão	41
7	Dados de RMN- ¹ H para os isômeros <i>cis</i> - e <i>trans</i> - <u>19</u> e espectros padrão	42
8	Rendimento cromatográfico de crisantemato de metila (<u>19</u>) a partir de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (<u>11</u>) e dibromoacetato de metila (<u>15</u>) (150 bar, 96 h, agitação magnética, proporção dos reagentes <u>11</u> : <u>15</u> :Zn:Cu igual a 4:5:10:1)	43
9	Rendimento cromatográfico de crisantemato de metila (<u>19</u>) a partir de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (<u>11</u>) e dibromoacetato de metila (<u>15</u>) em função da pressão de reação 80°C, agitação magnética até 150 bar e sem agitação a 4000 bar, proporção dos reagentes <u>11</u> : <u>15</u> :Zn:Cu igual a 4:5:10:1)	44
10	Rendimento cromatográfico de crisantemato de metila (<u>19</u>) a partir de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (<u>11</u>) e dibromoacetato de metila (<u>15</u>), (150 bar, 80°C, agitação magnética, proporção dos reagentes <u>11</u> : <u>15</u> :Zn:Cu igual a 4:5:10:1)	45
11	Comparação dos rendimentos cromatográficos de crisantemato de metila (<u>19</u>) a partir de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (<u>11</u>) e dibromoacetato de metila (<u>15</u>) (proporção dos reagentes <u>11</u> : <u>15</u> :Zn:Cu de 4:5:10:1, agitação magnética, 96 h, 150 bar e 80°C)	46
12	Atribuições dos picos cromatográficos obtidos na ciclopropanação de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (<u>11</u>) com diiodometano (<u>1</u>)	47
13	Rendimento cromatográfico na ciclopropanação de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (<u>11</u>) com diiodometano (<u>1</u>) (150 bar, 80°C e proporção dos reagentes <u>11</u> : <u>1</u> :Zn:Cu igual a 4:5:10:1)	49
14	Atribuição dos picos cromatográficos obtidos na ciclopropanação de sorbato de metila (<u>16</u>) com diiodometano (<u>1</u>) pela reação de Simmons-Smith	51
15	Principais fragmentos e suas intensidades relativas dos compostos <u>27</u> , <u>29</u> e <u>30</u>	54

16	Deslocamentos químicos (δ ppm) dos prótons atribuídos aos compostos <u>27</u> , <u>29</u> e <u>30</u>	58
17	Rendimento cromatográfico na ciclopropanação de sorbato de metila (<u>16</u>) com diiodometano (<u>1</u>), (proporção dos reagentes <u>16:1:Zn:Cu</u> igual a 4:5:10:1, 80°C, 150 bar)	59
18	Atribuição dos picos cromatográficos obtidos na ciclopropanação de <u>20</u> com <u>1</u> pela reação de Simmons-Smith.	61
19	Principais fragmentos e suas intensidades relativas para o composto <u>31</u>	62
20	Rendimento cromatográfico na ciclopropanação de muconato de metila (<u>17</u>) com diiodometano (<u>1</u>), (proporção dos reagentes <u>17:1:Zn:Cu</u> de 4:5:10:1, 80°C, 150 bar)	64
21	Atribuição dos picos cromatográficos obtidos na ciclopropanação de <u>18</u> com <u>1</u> pela reação de Simmons-Smith	66
22	Principais fragmentos e suas intensidades relativas para o composto <u>32</u> (pico 3)	67
23	Deslocamento químico para o produto <u>32</u>	70
24	Constantes de acoplamento (CA) para os prótons do composto <u>32</u>	70
25	Rendimento cromatográfico na ciclopropanação de 2,4-hexadieno-1-ol (<u>18</u>) com diibromometano (<u>1</u>) (proporção dos reagentes <u>18:1:Zn:Cu</u> de 16:20:50:1 refluxo em éter etílico)	71

ESQUEMAS

1	Síntese enantiosseletiva do 1R- <i>cis</i> -ácido permitrínico pelo rearranjo de Favorskii	23
2	Mecanismo de fragmentação do crisantemato de metila (ionização por impacto de elétrons a 70 eV)	41
3	Mecanismo sugerido para a fragmentação de <u>27</u>	54
4	Mecanismo sugerido para a fragmentação de <u>29</u> e <u>30</u>	55
5	Mecanismo de fragmentação sugerido para o composto <u>31</u>	62
6	Mecanismo de fragmentação sugerido para o composto <u>32</u>	67

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

ac.	ácido
atg	átomo-grama
atm	atmosfera
B:	base
CG/EM	Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas
COD	ciclooctadieno
Comp.	composto
%conv.	porcentagem de conversão
d	dubleto
dd	duplo dubleto
ddd	duplo duplo dubleto
ddq	duplo duplo quarteto
ee.	excesso enantiomérico
Exp.	experimento
FID	detector de ionização em chamas
h	hora
I.S.	índice de similaridade
j	constante de acoplamento
k1	constante de velocidade à pressão de uma atmosfera
kp	constante de velocidade à pressão p (atm)
Lit.	literatura
m	multiplete
Me	metila
min	minuto
Mult.	multiplicidade
Nr.	número
m/z	razão massa carga
Nu	nucleófilo
p	pressão
p.e.	ponto de ebulição
p.f.	ponto de fusão
ppm	partes por milhão

PTFE	politetrafluoretileno
ref.	referência
%Rend.	porcentagem de rendimento
RMN- ¹ H	ressonância magnética nuclear de prótons
RPE	ressonância paramagnética de elétrons
rpm	rotações por minuto
thf	tetraidrofurano
temp.	temperatura
tr	tempo de retenção
Δv^\ddagger	volume de ativação

CICLOPROPANAÇÃO DE 1,3-DIENOS SUBSTITUÍDOS PELA REAÇÃO DE SIMMONS-SMITH

AUTOR: Mário César Guerreiro

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ulf Schuchardt

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas

Caixa Postal 6154 - 13081-970 - Campinas - SP

RESUMO.

A ciclopropanação de 1,3-dienos pela reação de Simmons-Smith mostra-se muito pouco eficiente, obtendo-se, normalmente, baixos rendimentos. O objetivo deste trabalho foi verificar a reatividade, sítiosseletividade e estereosseletividade na ciclopropanação de 1,3-dienos substituídos, sob condições drásticas de pressão (até 4 kbar) e temperatura (de 80°C a 120°C), conduzidas em autoclave utilizando-se éter etílico como solvente.

A ciclopropanação de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno com dibromoacetato de metila forneceu crisantemato de metila, com rendimento médio de 10% e razão *trans/cis* de 2,2. O melhor rendimento obtido foi com a adição lenta de dibromoacetato de metila, formando-se 21% de produto, com uma razão *trans/cis* de 2,3, que é aproximadamente o dobro do rendimento relatado para a mesma reação com diiodoacetato de etila.

A ciclopropanação de sorbato de metila com diiodometano forneceu 7% de rendimento (3 isômeros), sendo que a seletividade foi de 71% para o éster *trans*-2-metil-(2'-carboximetil)vinilciclopropano. A mesma reação com dibromometano não fornece produtos ciclopropanados. A desativação da dupla ligação C=C pelo carboxilato foi mostrada através da ciclopropanação do sorbato de metila e do muconato de metila que forneceram 0,9% e 4% de produtos, respectivamente. Por outro lado, a ciclopropanação do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno com diiodometano forneceu 29% de produtos ciclopropanados, mostrando a ativação da dupla ligação C=C pelo substituinte alquila.

A ciclopropanação do *trans,trans*-2,4-hexadieno-1-ol com diiodometano, nas mesmas condições, é muito rápida e exotérmica, carbonizando os compostos. A mesma reação em condições brandas (refluxo de éter etílico à pressão atmosférica) conduz a 18% de produtos ciclopropanados. Nestas condições a reação é estereosseletiva, formando-se apenas o isômero *trans*. A ciclopropanação ocorre nas posições 2 e 3 do dieno com seletividade de 100%, mostrando que grupo hidroximetil orienta a adição do carbeno a esta dupla ligação. Não foi possível sintetizar o 2,2-dimetil-3-(1'-propenil)ciclopropilcarbinol partir de *trans,trans*-2,4-hexadieno-1-ol e 2,2-dibromopropano, nem em condições brandas, nem em condições drásticas.

Concluiu-se que os substituintes nos 1,3-dienos exercem importantes efeitos na reatividade destes (estereosseletividade e sítiosseletividade). Pode-se também determinar a sequência de ativação dos diferentes substituintes (hidroximetil > metila > carboxilato).

SUBSTITUTED 1,3-DIENES CYCLOPROPANATION BY THE SIMMONS-SMITH REACTION

AUTHOR: Mário César Guerreiro

SUPERVISOR: Prof. Dr. Ulf Schuchardt

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas

Caixa Postal 6154 - 13081-970 - Campinas - SP

SUMMARY

The cyclopropanation of 1,3-diene by the Simmons-Smith reaction is normally inefficient and generates very low yields in products. The objective of this work was to verify the reactivity, site-selectivity, and stereospecificity of cyclopropanation of substituted 1,3-dienes, under drastic conditions of pressure (up to 4 kbar) and temperature (from 80 to 120°C), conducted into an autoclave, utilizing only ethyl ether as a solvent.

The cyclopropanation of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene with methyl dibromoacetate yielded methyl chrysanthemate with a *trans/cis* ratio of 2.2. The best yield was obtained with the slow addition of methyl dibromoacetate, forming 21% of products with a *trans/cis* ratio of 2.3, which is approximately twice the yield of that obtained for the same reaction using ethyl diiodoacetate.

The cyclopropanation of methyl sorbate with diiodomethane had a 7% yield (3 isomers) with a selectivity of 71% for the ester *trans*-2-methyl-(2'-carboxymethyl)vinylcyclopropyl. The same reaction with dibromomethane did not result in cyclopropanated products. The deactivation of the C=C double bond with the carboxyl group was shown using the cyclopropanation of methyl sorbate and methyl muconate which yield 0.9 and 4 % of products, respectively. However, the cyclopropanation of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene with diiodomethane yielded 29% of cyclopropanated products, showing the activation of C=C double bond by alkyl substitution.

The cyclopropanation of *trans,trans*-2,4-hexadiene-1-ol with diiodomethane under the same conditions is very fast and exothermic, carbonizing the compounds. The same reaction under mild conditions (reflux with ethyl ether at atmospheric pressure) produced 18% of cyclopropanated products. Under these conditions the reaction is stereoselective, forming only the *trans* isomer. The cyclopropanation occurred at the 2,3 positions of the diene, with a selectivity of 100%, demonstrating that the hydroxymethyl group directs the addition of the carbene to this double bond. It was not possible to synthesize the 2,2-dimethyl-3-(1'-propenyl)cyclopropylcarbinol from the *trans,trans*-2,4-hexadiene-1-ol and 2,2-dibromopropane, under either mild or drastic conditions.

In conclusion the substitution of the 1,3-dienes caused important effects (such as stereo and site selectivity) for the reactivity of the reagents described above. The relative activity of the substitutes is hydroxymethyl > methyl > carboxyl.

1 INTRODUÇÃO

Os compostos organozinco foram os primeiros compostos orgânometálicos a serem utilizados em síntese orgânica, mas foram em parte substituídos pelos reagentes de Grignard, por estes apresentarem maior reatividade e mais fácil preparo [1]. Contudo, os compostos organozinco ou zinco metálico continuam sendo bastante empregados em síntese orgânica. Destacam-se as sínteses de ésteres α,β ou β,γ insaturados pela reação de Reformatskii,[2] a utilização de compostos alquilzinco como precursores de compostos olefinicos[3] e a síntese de ciclopropanos substituídos, a partir de olefinas substituídas, via reação de Simmons-Smith.[4]

Os ciclopropanos substituídos figuram como importantes intermediários de síntese dentro da Química Orgânica, despertando, assim, grande interesse tanto no que diz respeito à sua síntese como no estudo do comportamento destes anéis. Os ciclopropanos, em geral, são termodinamicamente instáveis devido à grande tensão anular decorrente de sua geometria e a similaridade muito grande à dupla ligação $C=C$ [5] que lhes conferem extraordinária reatividade. Embora os derivados ciclopropânicos sejam conhecidos há mais de 100 anos, estudos intensivos têm sido feitos nos últimos 40 anos. Com o desenvolvimento da química de carbenos, o acesso aos ciclopropanos foi, em muito, facilitado. Nos últimos vinte anos o potencial sintético desses anéis de três membros tem aumentado enormemente, levando os pesquisadores a considerá-los como um grupo funcional na estrutura.[6]

Uma das principais rotas de síntese de ciclopropanos, reação de Simmons-Smith, se baseia na utilização de um reagente carbenóide organozinco (preparado a partir de diiodometano) e de uma olefina, em presença do par zinco-cobre.[4]

1.1 CARBENOS

1.1.1 Estrutura, Reatividade e Estabilidade

Os carbenos são espécies altamente reativas em condições normais de temperatura, tendo um tempo de vida muito curto, geralmente da ordem de décimos de μs .^[7, 8] Os carbenos tem sido isolados somente em matrizes de argônio a baixa temperatura (77K ou menos).^[9]

Os carbenos apresentam dois elétrons não ligantes, que podem estar com *spins* emparelhados ou paralelos. Se estiverem emparelhados em um mesmo orbital, são denominados de carbeno singlete e se estiverem em orbitais diferentes, com *spins* contrários, são chamados de singlete excitado. Se o carbeno apresentar o par de elétrons com *spins* paralelos, este é chamado de triplete, Figura 1.^[10]

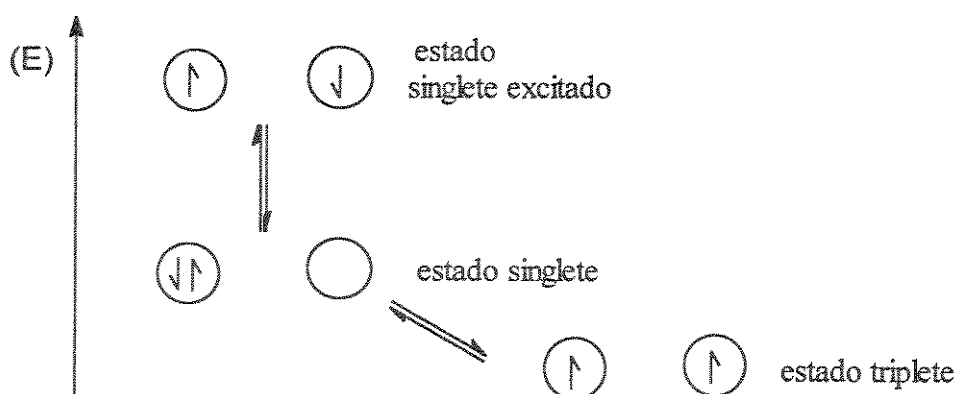


Fig. 1: Energia relativa entre as estruturas possíveis de um carbeno típico.^[10]

O carbeno singleto e o carbeno tripleto têm energias semelhantes (9 a 11 kcal mol⁻¹ para o CH₂), ^[8, 11] sendo possível a existência de qualquer uma das espécies, dependendo apenas do modo como é gerado. Geralmente o tripleto é o estado fundamental e o singleto é um estado excitado, mas em alguns casos conhecidos, como os dialocarbenos, o singleto é o estado fundamental.^[11]

As transições entre o carbeno tripleto e o singleto são proibidas. Conseqüentemente, estas transições ocorrem de forma lenta, permitindo assim, gerar um carbeno no estado singleto e fazê-lo reagir antes mesmo de mudar para o estado tripleto (Figura 1).^[11]

O carbeno tripleto é um dirradical, sendo, portanto, paramagnético, e sua reatividade deve ser semelhante às espécies radiculares. Os carbenos no estado singleto são diamagnéticos e possuem um orbital p vazio; portanto, espera-se que estes atuem com propriedades eletrofilicas.

Um método desenvolvido por Skell^[12-14] permite distinguir os carbenos tripleto e singleto, baseado na reação de inserção do carbeno à dupla ligação C=C, para formar derivados ciclopropânicos. Se o carbeno for singleto e adicionar-se ao *cis*-2-buteno, o ciclopropano formado deverá ser o isômero *cis*, desde que a adição ocorra de forma concertada. No entanto, se a espécie for tripleto, os elétrons com *spins* paralelos não podem formar as duas novas ligações simultaneamente. Com a formação de apenas uma das ligações, há a possibilidade de rotação da ligação C-C antes que ocorra o fechamento do anel, fornecendo uma mistura dos isômeros *cis* e *trans*-1,2-dimetilciclopropano (Figuras 2 e 3).

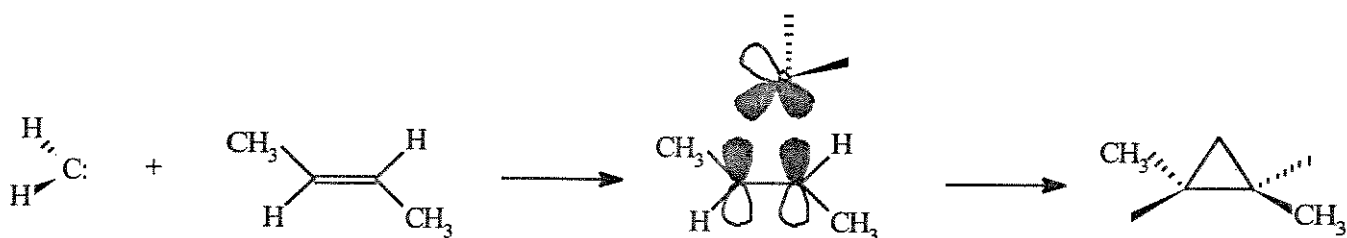


Fig.2: Mecanismo para adição do carbeno singlete.^[11]

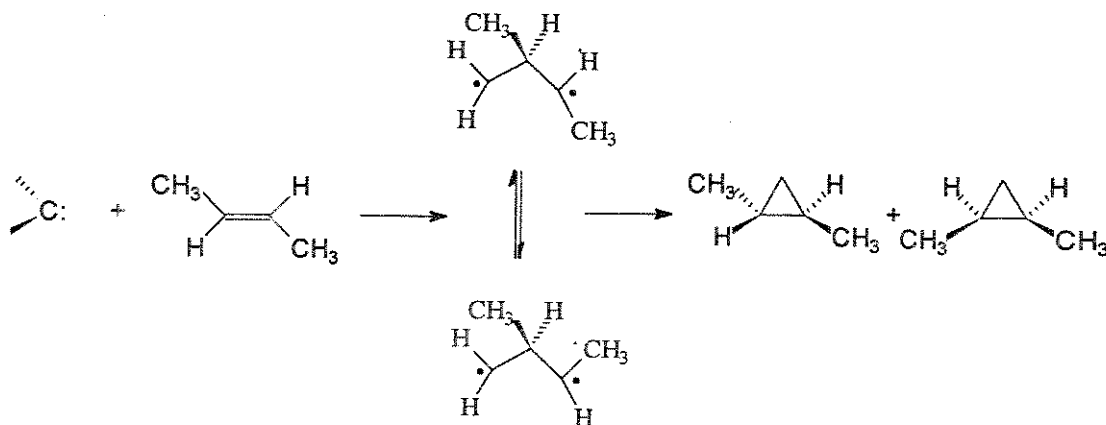


Fig. 3 Mecanismo para adição do carbeno triplete.^[11]

1.1.2 Um Pouco Mais Sobre a Estrutura dos Carbenos

Uma representação grosseira do carbeno singlete, assume hibridização sp^2 do carbono com os dois elétrons ocupando um orbital sp^2 , deixando um orbital p desocupado (Figura 4). O ângulo da ligação R_1CR_2 esperado deve ser um pouco menor do que o normal de 120° (com R_1 e R_2 pequenos) uma vez que a repulsão entre os orbitais ligantes e o orbital difuso sp^2 , ocupado pelo par de elétrons não ligantes, deve ser maior.^[11]

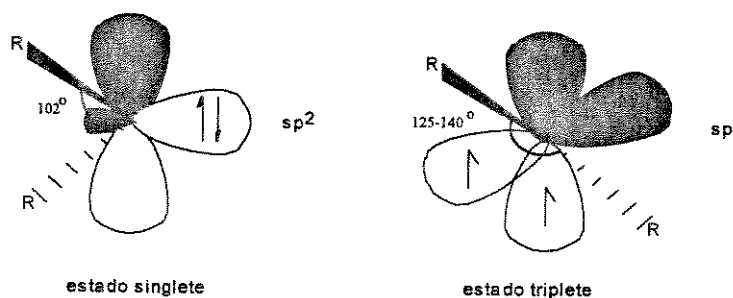


Fig. 4 Representação dos orbitais no carbeno singlete e triplete.^[11]

Para o carbeno triplete a hibridização esperada do carbono é sp , de tal forma que os substituintes fiquem num arranjo quase linear, com os elétrons não emparelhados ocupando dois orbitais ortogonais p . Cálculos de orbitais moleculares para o metileno prevêem um ângulo HCH de 135° para o triplete e 105° para o singleto. Dados experimentais a respeito da geometria do metileno confirmam as previsões teóricas. O ângulo de ligação HCH para o triplete, determinado por RPE, é de $125-140^\circ$ e o ângulo de ligação HCH para o singleto, determinado por espectroscopia eletrônica, é de 102° (Figura 4).^[8, 11]

1.1.3 Efeito dos Substituintes

Os substituintes perturbam as energias relativas dos estados triplete e singleto. De maneira geral, grupos alquila atuam como hidrogênios e os dialquilcarbenos apresentam o estado triplete como fundamental. Substituintes doadores de par de elétrons podem estabilizar o estado singleto pela formação de uma ligação π com o orbital p vazio do metileno (Figura 5).^[15]

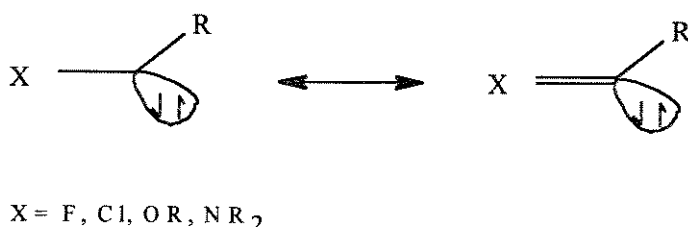


Fig. 5: Estabilização do carbeno singleto por substituinte doador de par de elétrons.^[15]

Substituintes eletronegativos, particularmente flúor e oxigênio, estabilizam o estado singleto.^[16]

A presença de substituintes mais complexos complica a descrição teórica da estrutura do carbeno. Sendo os carbenos espécies altamente energéticas, a estrutura esperada para a espécie mais estável pode não ser usual. Cálculos de orbitais moleculares para o carbometoxi-carbeno mostram que **a** descreve melhor uma possível estrutura para este carbeno do que a representação convencional **b** (Figura 6).^[17]

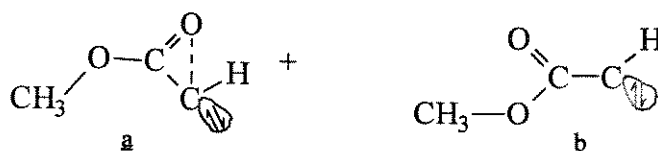


Fig. 6 Estruturas possíveis para o carbometoxi-carbeno. **a** estrutura prevista por cálculo de orbitais moleculares, **b** estrutura convencional.^[17]

Os carbenos são espécies altamente reativas e normalmente não se encontram na forma livre, tendo-se muitas dúvidas sobre a verdadeira natureza destes. Para evitar confusões, emprega-se o termo carbeno apenas quando ele está na forma livre. Caso contrário, emprega-se o termo genérico carbenóide.

1.1.4 Métodos de Geração de Carbenos

Existem muitas maneiras de gerar intermediários do tipo carbeno/carbenóide. Dentre os principais métodos podemos destacar três, a saber: decomposição de diazocompostos, α -eliminação de halogênios e decomposição de dialoalcano por zinco metálico.

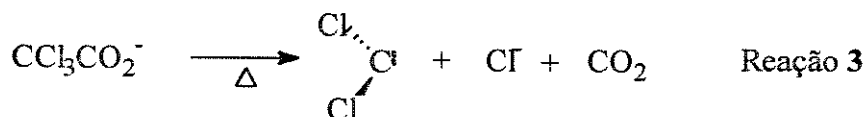
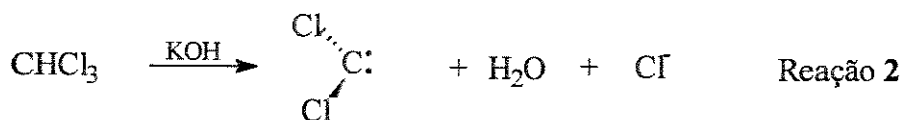
1.1.4.1 Decomposição de diazocompostos

A decomposição de diazocompostos é uma das principais vias de se produzir um carbeno.^[8] Os diazocompostos se decompõem por pirólise ou pela ação da luz, liberando nitrogênio e formando o respectivo carbeno. O exemplo mais simples deste método é a síntese do metileno pela pirólise de diazometano (Reação 1).^[8]



1.1.4.2 α -eliminação

A formação do carbeno pela α -eliminação ocorre com perda de dois substituintes do mesmo átomo de carbono, gerando desta forma o carbeno. Os exemplos mais comuns deste método são a geração do diclorometileno a partir do clorofórmio em meio básico (Reação 2) ou a decomposição térmica do sal do ácido tricloroacético (Reação 3).^[11]



1.1.4.3 Decomposição de dialoalcano com zinco metálico (Simmons-Smith)

A decomposição de dialoalcano por zinco metálico é um dos métodos mais versáteis para se gerar carbenóides *in situ*.^[18] O método original se baseia na decomposição de iodeto de metileno na presença do par zinco-cobre, chamado comumente de reagente de Simmons-Smith. Vários outros compostos dialogênicos geminados fornecem carbenos substituídos por este método, tornando-os igualmente importante na síntese de ciclopropanos substituídos.^[4]

1.2 CICLOPROPANOS

Dentre os compostos cíclicos de carbono, os ciclopropanos e seus derivados são os mais destacados, devido às suas propriedades químicas, espectroscópicas e estruturais singulares. Os ciclopropanos se assemelham mais às olefinas do que os análogos hidrocarbonetos cíclicos saturados.^[5] O comportamento anormal destes anéis de três membros lhes conferem importantes propriedades físicas e químicas que, sob a influência de vários reagentes químicos ou agentes físicos externos, sofrem uma grande variedade de reações, com a abertura do anel.^[5, 6]

1.2.1 A Tensão Angular no Anel

A formação de um ciclopropano requer que três grupos metílenos sejam acomodados em um arranjo cíclico onde todos os ângulos das ligações C-C-C sejam iguais a 60° ^[5, 19]. Estes ângulos são consideravelmente menores que $109,5^\circ$, ideal para hibridização sp^3 do carbono. A tensão angular resultante é chamada de Tensão de Bayer. Além disso, o ciclopropano sofre adicionalmente uma tensão torcional, tensão de Pitzer, pois o arranjo coplanar dos átomos de carbono faz com que as ligações C-H sejam eclipsadas.^[5] O alívio destas tensões com a abertura do anel é comumente utilizada para explicar a alta reatividade do ciclopropano. Contudo, as energias tensionais do ciclopropano e do ciclobutano são similares, 27,5 e 26,5 kcal, respectivamente,^[20] e a reatividade dos dois análogos é bem diferente. O ciclopropano sofre os mesmos tipos de reações de uma dupla ligação C=C enquanto o ciclobutano não sofre este tipo de reação.^[21] Portanto, as considerações termodinâmicas não são suficientes para explicar a reatividade do ciclopropano.

1.2.2 Modelos de Ligação

Levando-se em consideração as particularidades das ligações no ciclopropano, existem duas importantes descrições teóricas desta ligação; a de Coulson e Muffit^[21, 22] e a de Walsh.^[21, 23] Ambos os modelos são muito similares à descrição teórica da dupla ligação C=C.^[6]

1.2.2.1 Modelo de Coulson e Muffit

Coulson e Muffit^[22] se basearam na teoria de ligação de valência para o modelo da ligação no ciclopropano. Neste modelo as ligações C-C são descritas como resultado da sobreposição de dois orbitais hibridizados sp^3 . Como resultado, os híbridos sp^3 são direcionados cerca de 22° para fora em relação à linha imaginária que une os dois carbonos. Este desvio causa a diminuição de cerca de 20% da sobreposição efetiva de orbitais em relação à ligação C-C do etano (Figura 7).^[21]

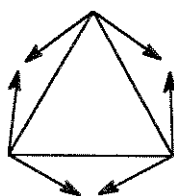


Fig. 7 Modelo de ligação no ciclopropano por Coulson e Muffit^[22]

Neste modelo o ângulo de hibridização do carbono sp^3 ficaria em torno de 106° , desviando apenas $3,5^\circ$ do ideal para o carbono tetraédrico.^[22]

1.2.2.2 Modelo proposto por Walsh

Walsh^[23] baseou-se na teoria de orbitais moleculares para construção de seu modelo. Neste modelo, o ciclopropano é construído a partir de três metilenos hibridizados sp^2 (Figura 8).

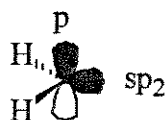


Fig. 8 Orbital molecular do $-CH_2-$ hibridizado sp^2 ^[5]

Estes metilenos são arranjados de tal forma que os orbitais híbridos sp^2 são orientados para o centro do ciclopropano, o diagrama de orbitais moleculares é mostrado na Figura 9a.^[24]

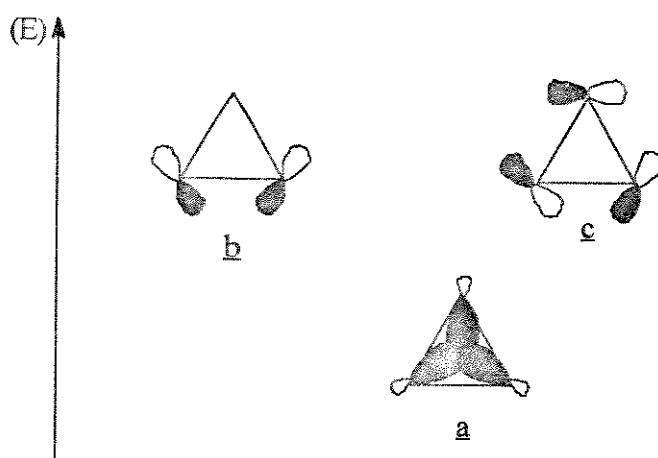


Fig. 9: Diagrama de orbitais moleculares proposto por Walsh^[24]

A sobreposição dos orbitais moleculares a é diminuída porque os lóbulos dos orbitais híbridos sp^2 estão orientados para dentro da linha imaginária que une os átomos de carbono (Fig. 9.a). O mesmo acontece com os orbitais p, que podem ser vistos como ligações π distorcidas (Fig. 9b e 9c). Este modelo fornece uma noção intuitiva da similaridade dos ciclopropanos às duplas ligações C=C.^[5, 6, 21, 24]

1.2.3 O Ciclopropano Como Um Substituinte Em Sistemas π

Um ciclopropano ligado a um sistema π pode ser caracterizado como um forte doador π .^[15] Nas estruturas b e c (Figura 9) a interação com o sistema π é máxima quando o grupo ciclopropila adota a posição bisseccionada ao invés de simétrica (Figura 10).^[25]

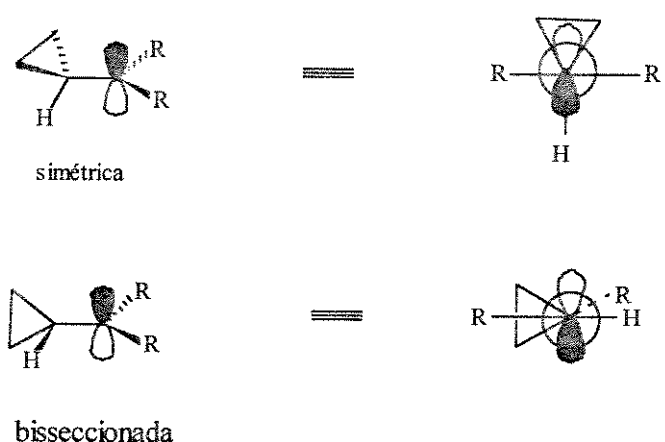


Fig. 10: O ciclopropano como um grupo substituinte em sistemas π ^[25]

Observando o modelo de Walsh, a conformação requerida é explicada considerando-se a simetria dos orbitais envolvidos no sistema. A conformação bisseccionada permite uma sobreposição máxima entre o orbital p do carbono do grupo ciclopropila e o sistema π adjacente, onde os orbitais envolvidos são paralelos. Na conformação simétrica, por outro lado, os orbitais são ortogonais (Figura 10). O vinilciclopropano é um dos exemplos mais destacados desta teoria: em fase vapor cerca de 95% do vinilciclopropano se encontra na forma bisseccionada.^[5]

1.2.3.1 Reatividade do sistema π conjugado com o ciclopropano

A conjugação do anel com a dupla ligação C=C faz com que o vinilciclopropano e seus derivados sejam de grande importância sintética. A possibilidade destes compostos sofrerem rearranjos térmicos com a expansão do anel, ou sofrer rearranjos com a abertura do mesmo, os fazem ainda mais importantes em síntese orgânica.^[26-30]

Sob aquecimento o vinilciclopropano sofre rearranjo para ciclopenteno. A energia necessária para este processo é de $49,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Figura 11).^[5]

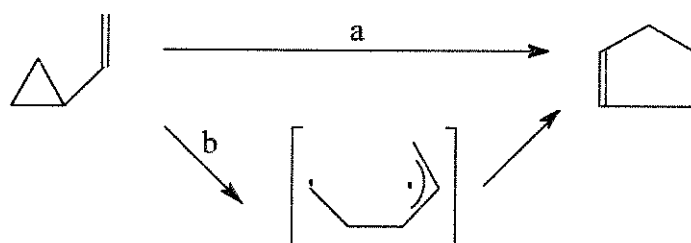
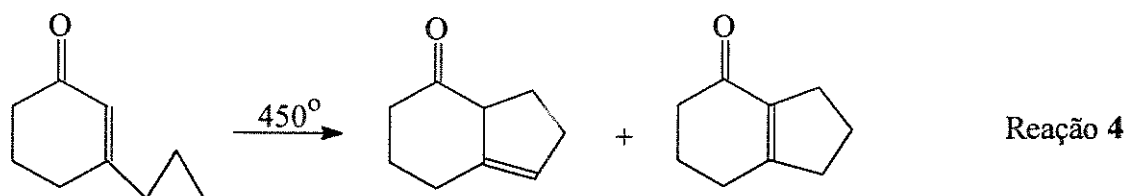


Fig. 11: Mecanismo de rearranjo do vinilciclopropano^[6]: a) de forma concertada, b) via radicalar.

O mecanismo e a estereosseletividade deste rearranjo tem sido largamente estudados.^[5, 6] A maioria destes rearranjos envolvem intermediários birradicais,^[31] embora o processo concertado tenha sido proposto em vários casos. A versatilidade deste rearranjo leva ao desenvolvimento de várias metodologias com o propósito da preparação de ciclopentenos substituídos.^[32] Em muitos exemplos,^[5, 6] a expansão do anel leva a compostos de difícil acesso por outras rotas (Reação 4).



Estes sistemas conjugados ainda podem sofrer outros tipos de rearranjos, como a isomerização *cis/trans* (a), a abertura do anel com a formação de 1,3-dieno e 1,4-dieno (b), ou a expansão do anel para ciclobutenos substituídos (c) (Figura 12).^[33]

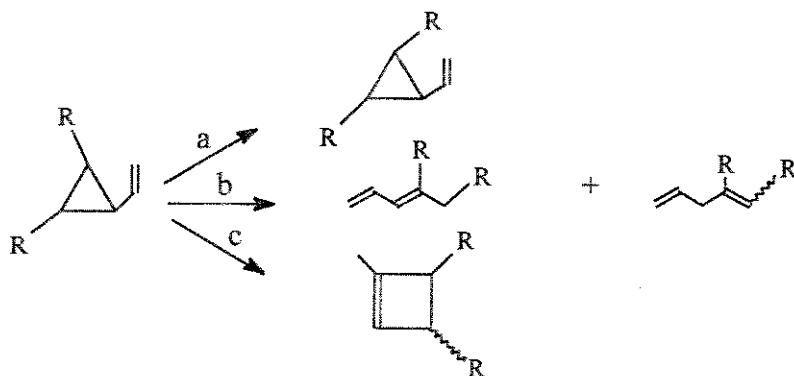


Fig. 12: Rearranjo dos vinilciclopropanos substituídos.^[33]

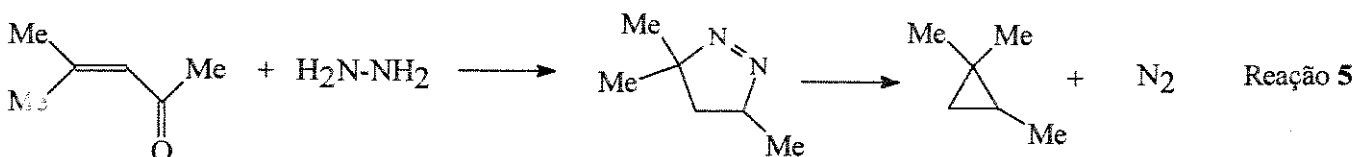
1.2.4 Métodos de Preparação dos Ciclopropanos

Com o aumento da importância sintética dos ciclopropanos, diversos métodos para sua preparação têm sido relatados. A maioria destes métodos pode ser enquadrada em três grupos principais, a saber: métodos baseados na contração anelar, métodos baseados na 1,3-cicloeliminação e métodos baseados na adição de carbeno à olefina.

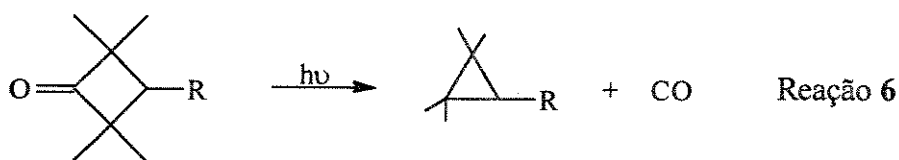
1.2.4.1 Métodos baseados na contração anelar

Um anel com maior número de membros sofre eliminação de uma molécula neutra, formando o ciclopropano.

Um exemplo é a síntese de ciclopropano a partir de pirazolininas,^[34] que são preparados pela adição de hidrazinas a cetonas α,β -insaturadas (Reação 5).



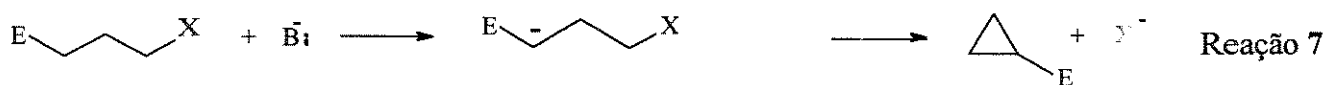
Um outro método é a fotólise de 1,1,4,4-tetrametilciclobutanonas substituídas na posição 3, que fornece derivados ciclopropanos além de derivados de tetraidrofurano (Reação 6).^[35]



1.2.4.2 Métodos baseados na 1,3-cicloeliminação

Este método é bastante versátil na preparação de ciclopropanos substituídos por grupos ésteres, cetonas ou nitrilas. Para que ocorra a 1,3-cicloeliminação é necessário a presença de um grupo de saída (halogênios, tosil, etc.). Também há a necessidade de hidrogênio ácido no carbono γ em relação ao grupo de saída, o que pode ser conseguido colocando-se, nesse carbono, um grupo ativador (E) do tipo éster, cetona ou nitrila.

A ciclização se faz pela abstração do hidrogênio ácido por uma base, seguida de uma substituição nucleofílica no carbono α , com a eliminação do grupo de saída (Reação 7).^[34]



E = -COOR, -CN, RCOO- e RC=O

1.2.4.3. Métodos baseados na adição de carbenos a duplas ligações C=C

Este é um dos métodos mais empregados na síntese dos ciclopropanos. É um dos métodos que possui o maior número de variantes, dependendo somente da forma como é gerado o carbeno.

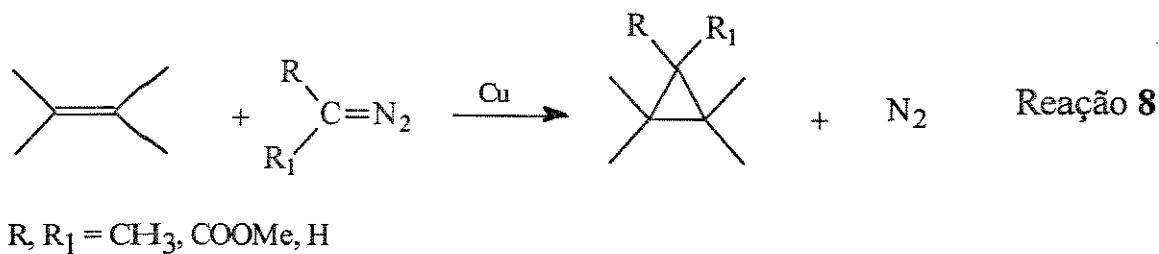
É o principal método de síntese de *gem*-dialociclopropanos, devido à facilidade de se gerar o carbeno dialogênico a partir de clorofórmio e uma base forte.^[7]

As duas variantes mais importantes deste método são a geração de carbenos a partir de diazocompostos, catalisada por cobre ou outros metais de transição, e a reação de Simmons-Smith, que gera um carbenóide a partir de *gem*-dialocompostos com o par zinco-cobre.^[18]

1.2.4.3.1 Ciclopropanos a partir de diazocompostos

Os diazoalcanos de baixo peso molecular são facilmente transformados em carbenos na presença de catalisadores de cobre, ródio, samário ou iodeto de zinco, com a liberação de

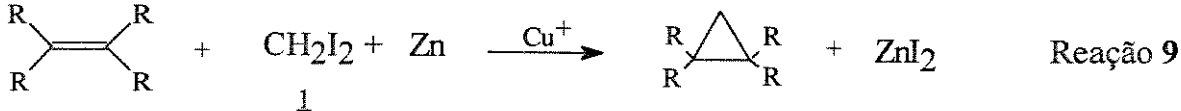
nitrogênio. O carbenóide formado adiciona-se à dupla ligação C=C, formando o respectivo ciclopropano (Reação 8).



A formação de carbenos a partir de diazocompostos é um dos métodos mais eficientes. Exemplos incluem desde os mais simples diazocompostos, o diazometano, até compostos mais complexos contendo grupos aril, acil e carboxilatos como substituintes. A preparação de ciclopropanos, a partir deste método, é muitas vezes limitada pela inviabilidade de se preparar o diazocomposto; além disso, diazocompostos de baixo peso molecular são tóxicos, instáveis e, normalmente, preparados *in situ* ao invés de isolados.^[11,36]

1.2.4.3.2 Ciclopropanos a partir da reação de Simmons-Smith

O método original baseia-se na preparação do carbenóide a partir de diiodometano (1) com o par zinco-cobre, que adiciona-se à dupla ligação C=C formando o ciclopropano (Reação 9).^[18] Este é um dos métodos mais versáteis na síntese de ciclopropanos, tanto pela facilidade de preparação do carbenóide, como pela fácil adaptação para produção em larga escala. A formação de produtos secundários é mínima.^[4, 18]

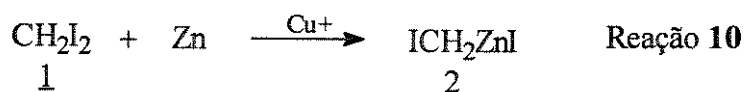


1.2.5 A reação de Simmons-Smith - Uma Visão Mais Detalhada

Após a descoberta da ciclopropanação de olefinas com diiodometano e zinco, por Simmons e Smith^[18] em 1958, muitas variantes desta reação foram relatadas.^[4] As principais mudanças encontradas dizem respeito ao uso de diferentes fontes de carbenos, diferentes pares de Zn-Cu (por exemplo Zn-Ag) e mudanças de solvente. Todas as variantes tem como característica o uso de zinco metálico e um composto dialogênico geminal.

1.2.5.1 Mecanismos

Emschwiler em 1929^[37] observou que o par zinco-cobre reage com **1** para formar um composto organozinco (Reação 10) que foi identificado como sendo iodeto de iodometilzinco (**2**). Este composto reage com a olefina fornecendo o respectivo ciclopropano, sendo portanto, um importante intermediário na reação de ciclopropanação.



A estrutura proposta para este intermediário sugere que o grupo metileno esteja ligado ao zinco por uma ligação covalente e que o átomo de iodo esteja ligado em parte ao zinco e em parte ao metileno (Figura 13-**2a**). Outros dois intermediários também são sugeridos para o composto **2**. O primeiro deles sugere a formação dos bis(iodometil)zinco (**2b**) e o outro um complexo de iodeto de zinco (**2c**) (Figura 13).

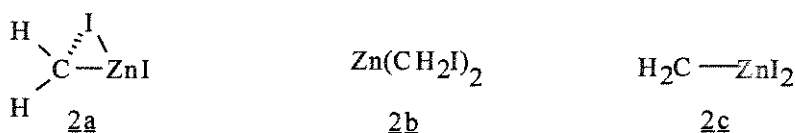


Fig.13: Estruturas propostas para o composto organozinco **2**.

O mecanismo desta reação tem sido alvo de muitas controvérsias em relação ao tipo de adição do carbeno, se ocorre de forma concertada ou em dois passos (radicalar).

O mecanismo de maior consenso sugere que a adição do carbeno ocorra de forma concertada, na qual o carbeno se transfere para a olefina num único passo.^[18, 38-41] O estado de transição sugere que haja a formação das duas novas ligações tipo σ com a quebra da ligação π da olefina ocorrendo simultaneamente (Figura 14).

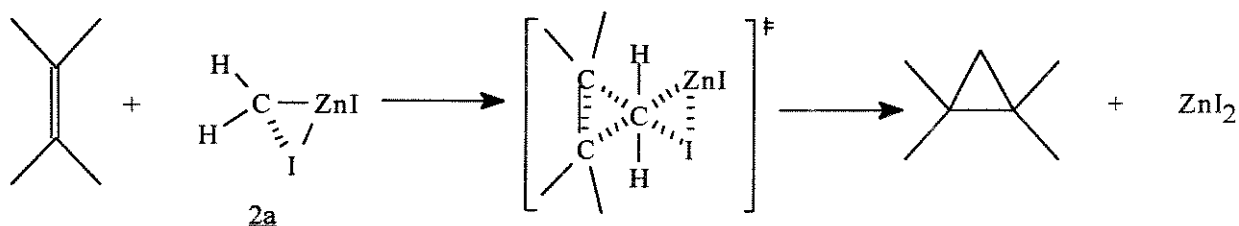


Fig. 14: Mecanismo proposto para a reação de Simmons-Smith.^[4, 5]

Muitos são os argumentos que suportam o mecanismo de adição concertada. Entre as principais observações destaca-se o fato de que o intermediário **2** reage apenas com as duplas C=C de olefinas.^[42] Não se observa a formação de hidrocarbonetos isoméricos. A cinética da reação é de segunda ordem, como esperada para este mecanismo.

A participação do cobre neste tipo de reação foi considerada, até 1990, como sendo apenas para ativar a superfície do zinco metálico. Mas, estudos efetuados em nosso laboratório^[43] mostraram que o sal de cobre empregado desempenha um papel importante na transferência do carbeno para a olefina. Propôs-se um carbenóide de cobre(I) como intermediário, que faria a transferência do carbeno para a olefina (Figura 15)^[77]. Até a presente data não há contestação a esta nova hipótese.

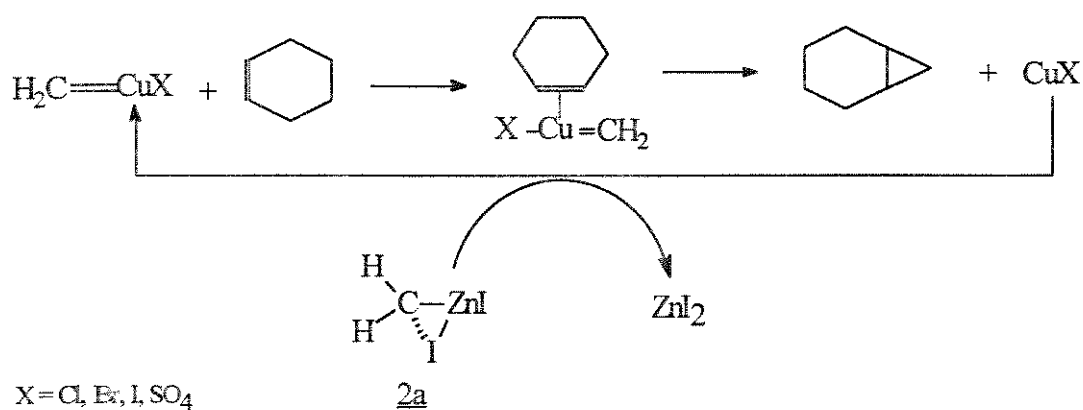


Fig.15: Mecanismo proposto para a reação de Simmons-Smith envolvendo um complexo intermediário de cobre.^[43]

1.2.5.2 Efeito dos substituintes na olefina

A velocidade de transferência do carbeno à olefina está relacionada com dois efeitos principais, eletrônico e estérico. Predizer a velocidade de cicloadição não é tarefa fácil. Nota-se que substituintes alquilas na dupla ligação C=C facilitam a transferência de carbenos, mas um número elevado destes substituintes pode retardar a transferência por impedimento estérico.^[4] Para o estireno, do ponto de vista eletrônico, seria esperado que a reatividade fosse alta, mas sua velocidade de reação é semelhante à do cicloexeno.

A transferência do metileno é altamente estereosseletiva. Isto pode ser entendido com base num estado de transição onde o metileno é inserido pelo lado menos impedido.^[4]

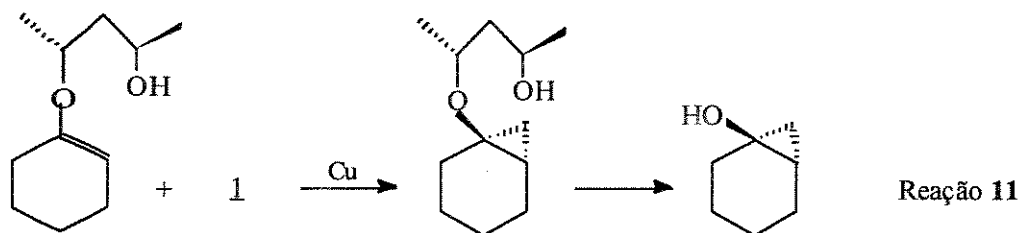
A hidroxila é um substituinte singular neste tipo de reação, pois, além de facilitarem a entrada do metileno, obtendo-se produtos com bons rendimentos, fazem com que a cicloadição ocorra na dupla ligação C=C adjacente ao carbono substituído pela hidroxila. A ativação da

olefina e o controle estereoquímico são atribuídos à interação do reagente carbenóide com o oxigênio da hidroxila.^[44, 45]

Normalmente carboxilatos não são bons substituintes, diminuindo o rendimento em relação à olefina não substituída e são também pouco seletivos em relação à adição do metileno à dupla ligação C=C.^[4]

1.2.5.2.1 A síntese enantiosseletiva com substratos pró-quirais

A reação de Simmons-Smith é uma importante ferramenta quando se deseja produzir um determinado enantiômero.^[46-49] Partindo-se de substratos pró-quirais contendo grupos auxiliares quirais consegue-se, em alguns casos, seletividade de 98% ee.^[50] Os grupos auxiliares normalmente são álcoois, que, como foi dito anteriormente, são excelentes no controle estereoquímico. Um exemplo deste tipo de reação é a síntese do álcool (1S,2R)-biciclo[4.1.0]heptano-1-ol (Reação 11).^[50]

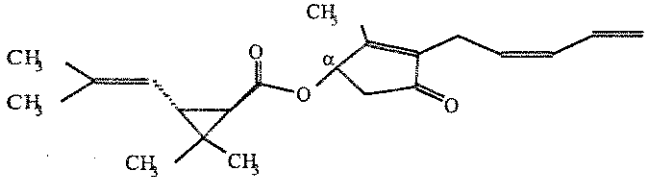
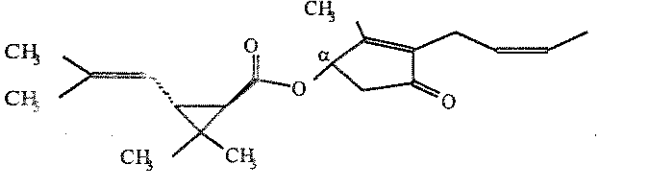
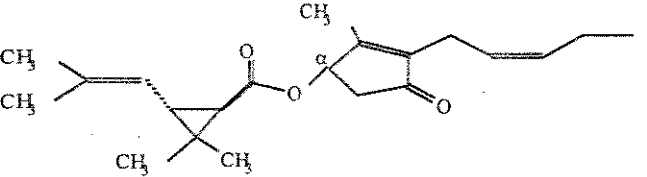
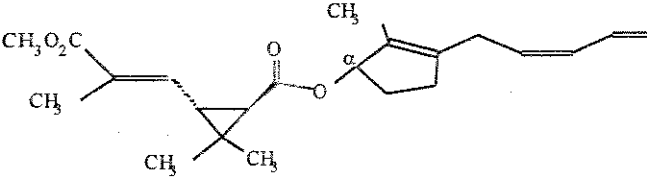
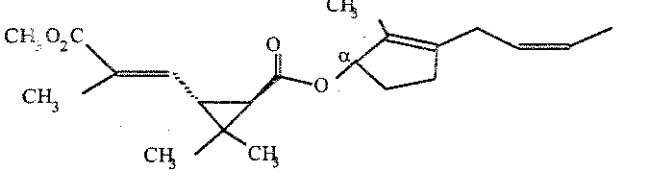
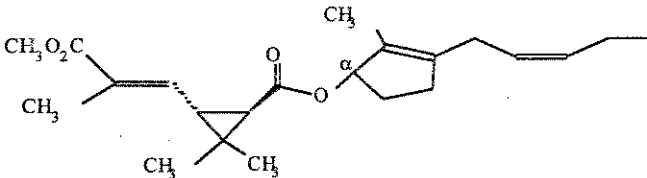


1.3 OS PIRETRÓIDES

As propriedades inseticidas do *pyrethrum* extraído das flores do *Chrysanthemum cinerariifolium* são bem documentadas.^[51-54] Há alguns anos a produção é de cerca de 23.000 ton/ano. As flores cultivadas no Kênia contém uma média de 1,3% de ésteres, enantiomericamente puros, do ácido (1R)-*trans* crisantêmico (3-5) e ácido (1R)-*trans*-E-pirétrico (6-8), mostrados na Tabela 1.

A mistura dos compostos 3 a 8 (Tabela 1) é responsável pela inigualável e rápida ação contra uma grande variedade de insetos. A piretrina I (3) é especialmente efetiva para matar e a piretrina II (6) tem o efeito de derrubar rapidamente insetos voadores (efeito *knockdown*).

Tab. 1: Mistura dos inseticidas presentes nas flores de *Chrysanthemum cinerariifolium* ^[4]

Nr.	Estrutura	Nome
3		piretrina I
4		cinerina I
5		jasmolina I
6		piretrina II
7		cinerina II
8		jasmolina II

As primeiras tentativas de sintetizar compostos similares às piretrinas naturais produziram uma grande quantidade de novas substâncias, as quais, apesar do problema de instabilidade à luz, tiveram boa aceitação no mercado de inseticidas domésticos.

Os compostos 3 a 5, ésteres do ácido crisantêmico, possuem uma configuração (1R)-*trans*, que é conferida pelos seus precursores e pelo microambiente enzimático quiral (Figura 16).^[54]

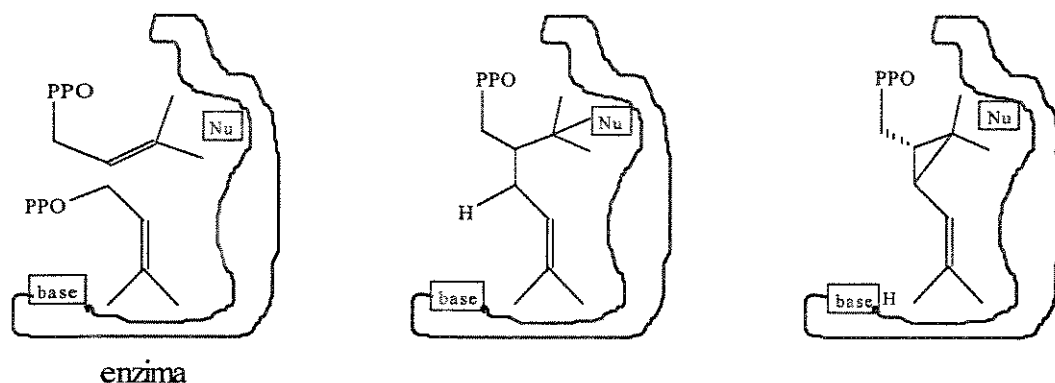


Fig. 16: 1,3-cicloeliminação na natureza: mecanismo sugerido para a formação do (1R)-*trans*-crisantemol pirofosfato a partir de isopropanol pirofosfato nas flores de *Chrysanthemum cinerariifolium*.^[54]

Na maior parte dos casos, os inseticidas domésticos sintéticos são misturas racêmicas de ésteres do ácido crisantêmico, e têm a vantagem de serem obtidos por diversas rotas, como a 1,3-cicloeliminação (Figura 17).

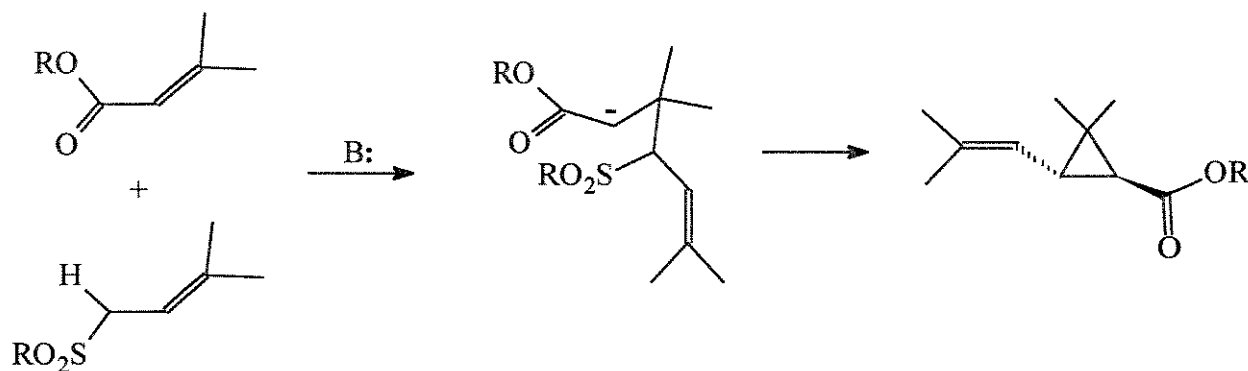


Fig. 17: 1,3-cicloeliminação utilizada industrialmente, na síntese não enancioseletiva de ésteres do ácido *trans*-crisantêmico.^[55]

Os piretróides começaram a adquirir importância comercial como inseticida na agricultura após o início dos anos 70, quando Elliot^[56, 57] combinou o álcool fenoxibenzílico com derivados foto-estáveis do ácido crisantêmico. Estes derivados contêm o substituinte dialovinil ao invés de dimetilvinil no C₃ do anel. Assim, Elliot criou inseticidas muito potentes, como a permetrina (9) (4 estereoisômeros) e a cipermetrina (10) (8 estereoisômeros), (Figura 18).^[57]

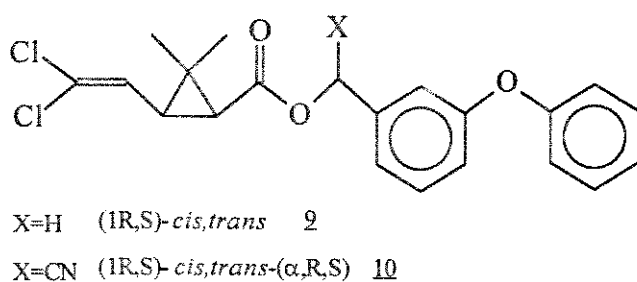


Fig. 18: Inseticidas Permetrina (9) e Cipermetrina (10), ambos muito potentes e foto-estáveis.^[57]

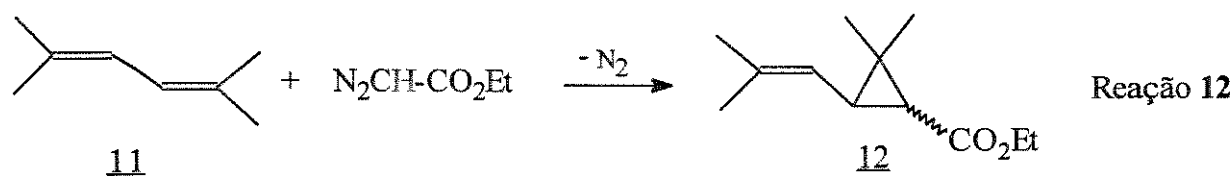
Desta forma, nos anos 70, iniciou-se mundialmente uma corrida para a descoberta de novas substâncias derivadas do ácido crisantêmico. No início da década de 80, com uma grande quantidade de inseticidas tipo piretróide relatada e patenteada, o interesse mudou para a síntese enantiosseletiva de determinados compostos, assim como estimulou-se a busca de substâncias com finalidades específicas e propriedades toxicológicas controladas, como a diminuição da toxicidade para peixes.

1.3.1 Métodos de Preparação

Métodos de síntese de ciclopropanos são largamente empregados na síntese de piretróides. Com a escolha correta dos substratos e do método de ciclopropanação, várias novas rotas têm sido apresentadas. A seguir são apresentadas algumas das principais rotas de síntese do ácido crisantêmico.

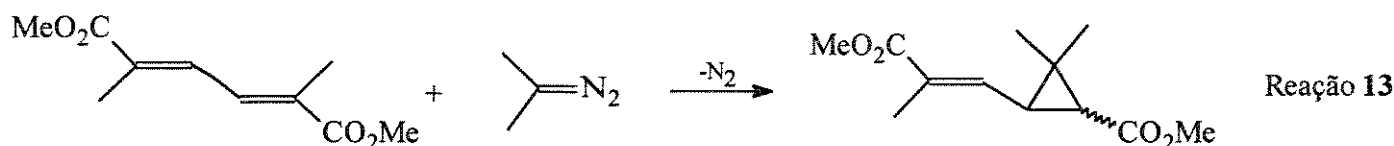
1.3.1.1 Métodos a Partir de Diazocompostos e Derivados do 1,3-Butadieno

O éster etílico do ácido crisantêmico (12) foi sintetizado por Standinger *et al*^[58] pela reação de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (11) com diazoacetato de etila, com rendimento de 14%. Nesta reação não foi utilizado catalisador e o dieno empregado estava impuro (Reação 12).



Este mesmo procedimento foi aperfeiçoado por Campbell e Harper^[59], que utilizaram cobre-bronze como catalisador, obtendo um rendimento de 64%. O emprego de catalisador de ródio em processo contínuo melhora ainda mais a performance do método.

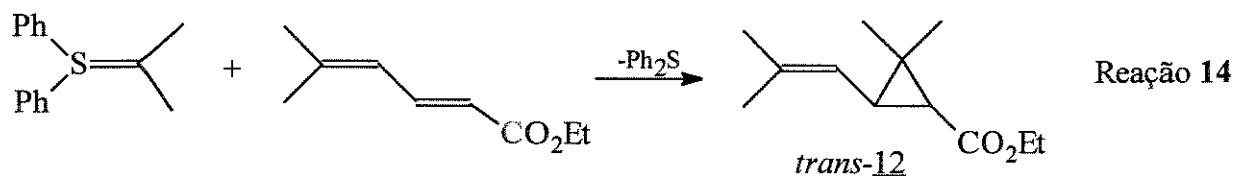
Outro exemplo do emprego de diazocompostos é a síntese do éster metílico do ácido pirétrico a partir do *trans,trans*-2,5-dimetilmuconato de metila e do 2-diazopropano (Reação 13).^[53]



Os inconvenientes desta reação, como comentado anteriormente (item 1.1.3), estão na preparação do diazocomposto e na sua alta toxicidade, além de que a diolefina deve estar pura para se obter bons rendimentos.

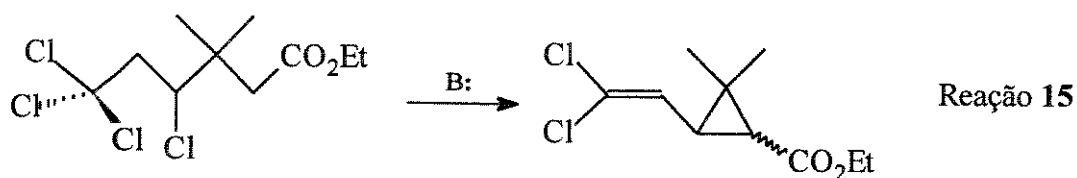
1.3.1.2 Adição de Ilídeos

Sendo os ilídeos compostos análogos aos metalocarbenos, estes também podem ser adicionados a olefinas fornecendo ciclopropanos. Desta forma, ilídeos de fósforo ou enxofre podem ser empregados na obtenção de piretróides ou intermediários destes. Um exemplo do uso deste método é a síntese de 12 a partir de dimetilsulfurano e de metilsorbato de etila (Reação 14).^[60, 61]



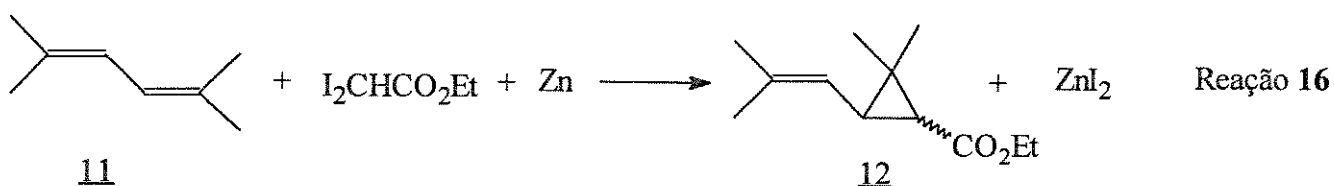
1.3.1.3 Fechamento do Anel Pela 1,3-Cicloeliminação

Um dos mais importantes processos utilizados na preparação do ácido vinilciclopropanóico é baseado no fechamento do anel por uma 1,3-cicloeliminação entre C_1 e C_3 . Os halogênios e as sulfonas são os principais grupos de saída. A reação 15 mostra a etapa final do processo utilizado pela indústria Japonesa Sagami.^[62]



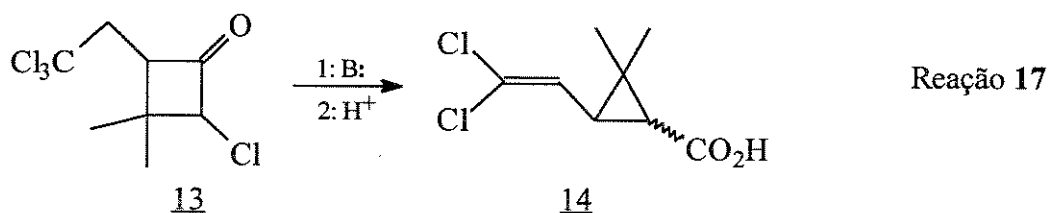
1.3.1.4 Método Baseado na Reação de Simmons-Smith

Esta é uma rota pouco explorada na síntese de piretróides. Em 1962 Büchel e Korte^[63] sintetizaram 12, com 12% de rendimento, a partir do diiodoacetato de etila e 11 por uma variante da reação de Simmons-Smith (Reação 16).

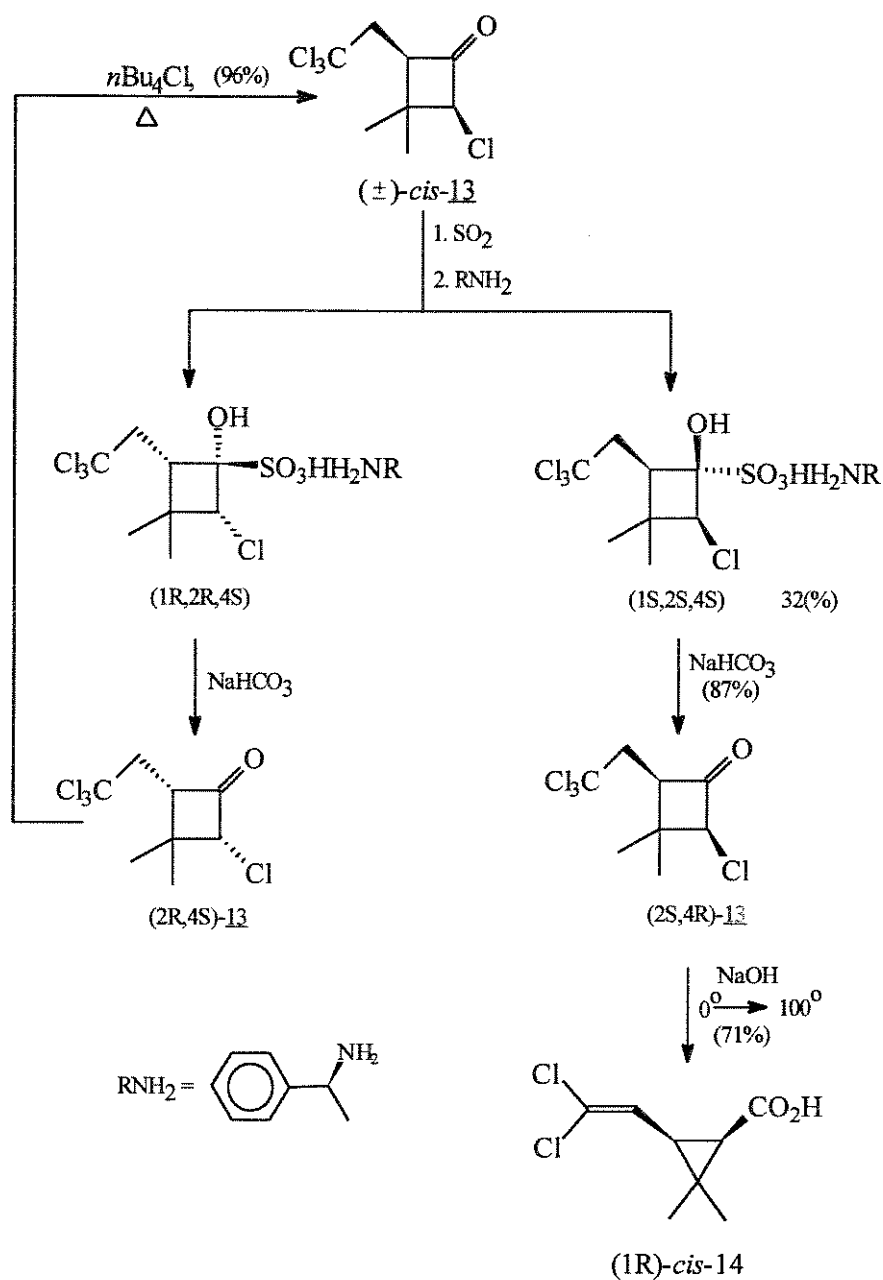


1.3.1.5 Rearranjo de Favorskii, uma rota enantiosseletiva

Conia e Salen^[64] descobriram que ciclobutanonas se rearranjam formando ácidos ciclopropanóicos com bons rendimentos e, conseqüentemente, esta rota também pode ser usada para produzir piretróides (Reação 17).



Os piretróides derivados do ácido permetrínico (14) são inseticidas muito potentes, sendo o isômero (1R)-*cis* o mais ativo. Para a produção do enantiômero puro pode-se empregar esta rota partindo-se de uma mistura racêmica de *cis*-13 e reagindo-se com o auxiliar (1S)-feniletilamina, formando dois dos quatro sais diastereoisoméricos, que podem ser separados por cristalização fracionada. Uma hidrólise branda libera a (2S,4R)-ciclobutanona que, por um rearranjo enantiosseletivo de Favorskii, fornece o (1R)-*cis*-14. O enantiômero não utilizado pode ser racemizado com Bu₄NCl para (1)-*cis*-13, que pode ser reciclado no processo (Esquema 1).^[54]



Esquema 1: Síntese enantiosseletiva do 1R-*cis*-ácido permetrínico pelo rearranjo de Favorskii.^[54]

1.4 REAÇÕES CONDUZIDAS SOB PRESSÃO

A pressão tem sido uma ferramenta bastante utilizada em síntese orgânica,^[65] sendo considerada de grande importância em reações onde os reagentes são sensíveis à temperatura. Muitos tipos de reações orgânicas em fase líquida têm sido investigadas a altas pressões. Entre

os principais exemplos, podemos destacar as reações de substituição em aromáticos, as adições a duplas ligações C=C e as reações do tipo Diels Alder (cicloadição [2+4]).^[65, 66]

O efeito imediato que é correlacionado com a pressão é o efeito termodinâmico, onde o equilíbrio da reação é deslocado para onde há a diminuição do volume ocupado pelas partículas ou moléculas, o que se chama de volume de reação negativo. Este efeito é principalmente observado em reações na fase gasosa, onde a compressibilidade é elevada. Assim sendo, este é um efeito observado em reações conduzidas abaixo de 1000 bar. Acima desta pressão, a maioria das substâncias são líquidas ou sólidas e praticamente incompressíveis.

Por outro lado, quando reações são conduzidas na fase líquida ou sólida, a pressões elevadas,^[65] observam-se efeitos bastante pronunciados que são relacionados a efeitos cinéticos, onde a diferença entre o volume dos reagentes e o volume no estado de transição se torna importante, o que é chamado de volume de ativação (ΔV^\ddagger). Se uma reação é relativamente lenta em condições normais e possui um ΔV^\ddagger negativo (volume no estado de transição menor que o volume dos reagentes), esta reação pode ser acelerada se conduzida sob pressão.

Um dos exemplos clássicos é a cicloadição [2+4] que possui um ΔV^\ddagger por volta de -30 cm³/mol, que é bastante favorecida quando efetuada sob pressões elevadas.^[65] O aumento na velocidade de reação com o emprego da pressão pode ser estimado conforme a Tabela 2.

Tab. 2: Variação na constante de velocidade em função do volume de ativação, temperatura e pressão.^[65]

ΔV^\ddagger (cm ³ /mol)	T (°C)	kp/k1		
		5 kbar	10 kbar	30 kbar
-10	25	7,5	57	1,8x10 ⁵
	50	6,4	41	7,1x10 ⁴
	100	5,0	25	1,6x10 ⁴
-30	25	430	1,8x10 ⁵	6,0x10 ¹⁵
	50	270	7,1x10 ⁴	3,6x10 ¹⁴
	100	130	1,6x10 ⁴	4,0x10 ¹²

Os fatores que impedem o uso extensivo de sistemas sob pressão estão relacionados com o alto custo e o difícil controle em produções de larga escala. Mesmo assim, altas pressões (até 1000 bar) tem sido empregada em importantes processos industriais como, por exemplo, na síntese de amônia.

2 OBJETIVOS

A reação de Simmons-Smith é uma das principais *vias* de síntese de ciclopropanos, sendo muito bem documentada. No entanto, encontram-se poucas informações em relação à estereosseletividade e à sítiosseletividade desta reação para os 1,3-dienos substituídos. Estas diolefinas são praticamente inertes ao reagente de Simmons-Smith, em condições normais de reação (refluxo de éter etílico).

O objetivos deste trabalho são:

- Obter maiores informações em relação ao comportamento da reação de Simmons-Smith aplicada aos sistemas diolefinicos conjugados, sob a influência de temperatura (60 a 120 °C) e pressão (até 4000 bar). Para estes será empregado o 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (11), dibromoacetato de metila (15) como fonte de carbenos e éter etílico como solvente.
- Verificar a existência de estereosseletividade na reação de ciclopropanação de 1,3-dienos substituídos; para tal serão empregados as olefinas 11, sorbato de metila (16), muconato de metila (17) e 2,4-hexadieno-1-ol (18) e os dialogênios 15, diiodometano (1) e dibromometano (20), como fontes de carbenos. Utilizando-se estes reagentes será verificado o efeito dos substituintes (carboxilato, hidroxila e metila) na reação de ciclopropanação.
- Obter informações em relação à sítiosseletividade da reação de Simmons-Smith, utilizando os dienos conjugados 16 e 18, os quais são substituídos de forma não simétrica.
- Utilizando as melhores condições encontradas, verificar a possibilidade de melhorar o rendimento na síntese de derivados do ácido crisantêmico, empregando-se os reagentes 11 e 15 (síntese de crisantemato de metila), e 18 e 2,2-dibromopropano (síntese de um derivado do álcool crisantemílico).

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 EQUIPAMENTOS E APARELHAGENS UTILIZADOS

As reações de Simmons-Smith sob pressão foram realizadas em uma autoclave de aço inoxidável tipo 316 com 100 mL de capacidade e revestida com uma camisa de vidro do tipo borossilicato. O aquecimento e a agitação foram conduzidos com um agitador magnético/aquecedor elétrico da marca Heildolph tipo MR 2002 com controlador de velocidade de rotação (750 rpm). A temperatura foi controlada por termômetro de contato ($\pm 1^\circ\text{C}$) utilizando um banho de óleo mineral com agitação mecânica e suporte para autoclave. A reação sob alta pressão foi conduzida em um sistema hidráulico da Nova Swiss de até 4 kbar de pressão, utilizando-se um micro reator de politetrafluoretileno (PTFE). As demais reações foram executadas em vidraria do tipo borossilicato.

As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo a gás Siemens Sichromat 1, equipado com injetor do tipo *split/splitless* (com ou sem divisão da amostra) detector de ionização em chamas (FID) e conectado a uma coluna capilar do tipo HP-1 (metilsiloxano $0,33\ \mu\text{m}$ - $0,2\ \text{mm}$ x $12\ \text{m}$). Os sinais foram registrados e integrados por um integrador automático da Instrumentos Científicos CG Ltda, modelo CG300. As análises de cromatografia a gás acoplada a um espectrômetro de massas (CG/EM) foram realizadas em um equipamento da Hewlett Packard, cromatógrafo a gás modelo HP 5890 Série II e espectrômetro de massas modelo HP 5970B, com interface direta. Os dados foram tratados utilizando-se o programa HP 59970 (*GC/MS Workstation*). Os espectros de ressonância magnética nuclear de prótons (RMN- ^1H) foram obtidos em espectrômetros Bruker AW80 de 1,87 Tesla (^1H - 80 MHz), Bruker AC300/P ou Varian Gemini 300, ambos de 7,05 tesla (^1H - 300 MHz). Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho da Fisher-Johns com faixa de temperatura de $30\text{-}300^\circ\text{C}$ com precisão de $\pm 0,5^\circ\text{C}$. As destilações à pressão reduzida foram conduzidas em sistema de vácuo da Brand, modelo 220, com controlador de pressão.

3.2 PROCEDIMENTOS GERAIS

Devido à grande sensibilidade do reagente de Simmons-Smith ao ar e à umidade, todos os experimentos foram realizados sob atmosfera de argônio. O argônio utilizado foi purificado e desumidificado por tratamento com catalisador de BTS, KOH e peneira molecular de $4\ \text{Å}$, respectivamente. Tomou-se os mesmos cuidados com o solventes, vidrarias e autoclaves utilizados.

3.3 CONSTRUÇÃO DA AUTOCLAVE

Para a realização dos experimentos foi necessário a construção de uma autoclave com 100 mL de capacidade. O projeto da autoclave revestida com vidro borossilicato se encontra no Apêndice 1. A autoclave é equipada com um manômetro tipo Bourdon de até 250 bar classe 1,6%, entrada de reagentes com tampa rosqueável e vedação cônica e entrada para gás com válvula tipo agulha. A pressão máxima de trabalho foi estimada em 200 bar.^[67]

3.4 GOTEJADOR PARA AUTOCLAVE

Construiu-se um gotejador em vidro borossilicato, adaptável à autoclave, com fluxo estimado de 0,5 mL/h para o dibromoacetato de metila (15) (Apêndice 2).

3.5 CONSTRUÇÃO DO MICRORREATOR DE PTFE

Construiu-se um reator de PTFE com parede delgada e capacidade de 2,9 mL para síntese em autoclave de alta pressão (4000 bar). O projeto se encontra no Apêndice 3.

3.6 REAGENTES

3.6.1 Preparação de Dibromoacetato de Metila (15)

Adicionou-se, em um balão de 250 mL, 48,50 g (0,223 mol) de ácido dibromoacético, 22,40 g (0,701 mol) de metanol, 3,00 g de ácido *p*-toluenossulfônico e 100 mL de tetracloreto de carbono. Refluxou-se a mistura por 10 h. Após resfriamento observou-se duas fases. Descartou-se a fase alcoólica e lavou-se a fase orgânica com três porções de 30 mL de água, três porções de 30 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e novamente com três porções de 30 mL de água.

Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O dibromoacetato de metila (15) foi obtido por destilação fracionada sob pressão reduzida, 73-75°C a 5,33 mbar [Lit.^[68] p.e. 95°C/9,8 mbar]. O rendimento da reação foi de 28,6 g (70,5%). Identificou-se o produto por comparação de espectros de massas.^[69, 70]

3.6.2 Preparação de Sorbato de Metila (16)

Adicionou-se, em balão de 500 mL, 50,45 g (0,450 mol) de ácido sórbico (ac. 2,4-hexadienóico), 44,16 g (1,380 mol) de metanol e 3 mL de ácido sulfúrico concentrado em 200 mL de tetracloreto de carbono. Refluxou-se a mistura por 10 h. Procedeu-se o mesmo tratamento descrito para a reação do item 3.6.1, utilizando-se porções de 50 mL para a água de

lavagem. A faixa de destilação foi de 46-49°C a 5,33 mbar [Lit.^[68] p.e. 70°C/15 mbar]. O rendimento da reação foi de 41,91 g (65%). Identificou-se o produto por comparações de RMN-¹H e do espectro de massas.^[69-71]

3.6.3 Preparação de Muconato de Metila (17)

Adicionou-se, em um balão de 100 mL, 11,97 g (0,082 mol) de ácido mucônico (ac. *trans,trans*-2,4-hexadienóico), 16,16 g (0,505 mol) de metanol e 2,00 g de ácido *p*-toluenossulfônico em 40 mL de tetracloreto de carbono; refluxou-se a mistura por 10 h. Após o resfriamento, observou-se duas fases. Descartou-se a fase alcoólica e lavou-se a fase orgânica com três porções de 10 mL de água, três porções de 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e três porções de 10 mL de água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um sólido branco cristalino, que foi recristalizado em tetracloreto de carbono. Obteve-se um rendimento de 9,24 g (63%). O produto foi identificado pelo ponto de fusão 155,1-156,3°C [Lit.^[68] p.f. 159°C] e por comparação de RMN-¹H e de espectros de massas.^[69, 70, 71]

3.6.4 Preparação do Par de Zn-Cu Rawson e Harrison

O par zinco-cobre, nas reações em autoclaves, foi preparado por mistura de zinco metálico em pó e cloreto de cobre(I) na razão molar de 10:1. Na ciclopropanação de 2,4-hexadieno-1-ol (18), em condições brandas, foi empregado uma razão Zn:Cu de 50:1. Utilizou-se o mesmo procedimento para a ativação do par zinco-cobre em ambos. A mistura foi submetida a vácuo por 30 min e fez-se ciclos de vácuo-argônio, repetiu-se o procedimento por mais duas vezes. Adicionou-se éter etílico seco, levando ao refluxo por 30 min para ativação do par, que foi utilizado sem isolamento.^[72]

3.6.5 Álcool Metílico

Em 45 mL de álcool metílico bidestilado, foram adicionados 5 g de magnésio em aparas e alguns cristais de iodo, refluxou-se a mistura até o consumo total do iodo (desaparecimento da coloração castanha). Adicionou-se, em seguida, 1000 mL do álcool bidestilado, refluxou-se por 2 h e destilou-se sob argônio, recolhendo-se o destilado sobre peneira molecular de 3Å.^[73]

3.6.6 Éter Etílico

O éter etílico foi seco com hidróxido de potássio por uma noite, destilado, e, em seguida, estocado sobre uma liga de sódio-potássio na proporção de 3:1, com benzofenona como indicador de umidade. O éter foi refluxado e destilado imediatamente antes do uso.^[73]

3.6.7 1,5-Ciclooctadieno (COD)

O COD foi destilado sob pressão reduzida (53°C/9 mbar) [Lit.^[68] p.e. 150,8°C/1 bar] e estocado em balão tipo Schlenk. O COD foi utilizado como padrão interno.

3.6.8 Crisantemato de Etila (12)

O crisantemato de etila (12) (Aldrich, >95%) foi utilizado para construção da curva de calibração, sem prévia purificação. Os resultados foram corrigidos de acordo com a concentração nominal.

3.6.9 Outros

Os reagentes listados a seguir, foram utilizados sem purificação prévia: diiodometano (Aldrich, >99%), dibrometano (Merck, >99%), zinco em pó (H-Herzog, > 99%), cloreto cuproso (Merck, >99%), 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (Aldrich, 99%), ácido sórbico (Ega-Chemie, 99,5%), ácido *trans,trans*-mucônico (Aldrich, 98%), 2,4-hexadieno-1-ol (Aldrich, > 98%), ácido dibromoacético (Fluka, >97%) e 2,2-dibromopropano (Aldrich, 96%).

3.7 SÍNTESE DE CRISANTEMATO DE METILA (19)

Adicionou-se, em uma autoclave de 100 mL, 4,250 g (0,0650 atg) de zinco metálico em pó e 0,6500 g (0,00656 mol) de cloreto cuproso. Fechou-se a autoclave, fez-se vários ciclos de vácuo-argônio e manteve-se o vácuo por 30 min. Repetiu-se o mesmo procedimento por mais duas vezes. Abriu-se a entrada de reagentes da autoclave sob fluxo de argônio, e adicionou-se 15 mL de éter etílico. Fechou-se a entrada de reagentes da autoclave e ativou-se o par de zinco-cobre a 40°C por 30 min utilizando-se um banho termostatizado. Resfriou-se a autoclave à temperatura ambiente.

Sob fluxo de argônio, abriu-se a entrada de reagentes da autoclave e adicionou-se 2,750 g (0,0250 mol) de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (11) e 7,550 g (0,0325 mol) de dibromoacetato de metila (15). Fechou-se a entrada de reagentes e pressurizou-se a autoclave com argônio a 150 bar. Manteve-se a reação a 80°C, sob agitação magnética, por 96 h. Resfriou-se a autoclave à temperatura ambiente e despressurizou-se lentamente. Adicionando-se COD como padrão interno, transferiu-se a mistura reacional para um tubo de ensaio que foi centrifugado por 20 min a 2500 rpm. Retirou-se a fase líquida, lavou-se a fase sólida com 10 mL de éter etílico e centrifugou-se novamente a mistura. Repetiu-se o mesmo procedimento duas vezes.

Combinou-se as frações etéreas e lavou-se com três porções de 20 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e três porções de 20 mL de água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro.^[43]

3.7.1 Separação por Cromatografia em coluna

Evaporou-se o solvente, obtendo-se cerca de 4 g de produtos de reação, que foram cromatografados em uma coluna de 30x200 mm de sílica gel.^[74] Usou-se como eluente hexano, hexano/diclorometano (4:1), hexano/diclorometano (1:1), diclorometano e diclorometano/éter etílico (1:1), coletando-se frações de 10 mL cada. Verificou-se as semelhanças das frações por cromatografia de camada delgada. As frações 8 a 13 continham o éster crisantêmico. Identificou-se a mistura de isômeros por comparações do espectro de RMN-¹H e do espectro de massas.^[70, 75, 76]

3.7.2 Análise por Cromatografia a Gás

Quantificou-se os produtos de reação pela técnica de cromatografia a gás utilizando-se um padrão interno. Na construção da curva de calibração utilizou-se amostras puras dos reagentes, crisantemato de etila e COD como padrão interno. As condições de análise são descritas na Tabela 3.

O rendimento obtido em crisantemato de metila (19) foi de 9,4%.

Tab. 3: Condições de análise por cromatografia a gás

Parâmetros	Condições
Temperatura do injetor	250°C
Temperatura do detector	260°C
Temperatura do forno	90°C
Fluxo do gás de arraste	1,2 mL min ⁻¹
Fluxo de purga de septo	4 mL min ⁻¹
Razão de divisão da amostra	1/35

3.7.3 Análise por Cromatografia a Gás Acoplado a um Espectrômetro de Massas

Os espectros de massas foram obtidos por análise em cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas. Os espectros de massa foram comparados com espectros arquivados em um banco de dados eletrônico.^[70]

As condições de análise são descritas na Tabela 4.

Tab. 4: Condições de análise para CG/EM

Parâmetros	Condições
Temperatura do injetor	250°C
Temperatura do detector	280°C
Temperatura do forno	90°C
Fluxo do gás de arraste	1 mL min ⁻¹
Fluxo de purga de septo	5 mL min ⁻¹
Razão de divisão da amostra	1/35

3.8 SÍNTESE DE 19 SOB ALTA PRESSÃO

Adicionou-se, em um microrreator de PTFE com capacidade de 3 mL, 0,3501 g (0,00536 atg) de zinco metálico em pó e 0,0379 g (0,00038 mol) de cloreto cuproso. Introduziu-se o microrreator em frasco do tipo Schlenk, fez-se vários ciclos de vácuo-argônio e manteve-se o vácuo por 30 min. Repetiu-se o mesmo procedimento por mais duas vezes. Adicionou-se 1,8 mL de éter etílico sob atmosfera inerte, fechou-se o microrreator e ativou-se o par de zinco-cobre a 40°C por 30 min em banho termostatizado. Resfriou-se o microrreator à temperatura ambiente.

Sob fluxo de argônio, abriu-se o microrreator e adicionou-se 0,4638 g (0,00422 mol) de 11 e 1,2688 g (0,00547 mol) de 15. Fechou-se o microrreator, que foi introduzido em uma autoclave de alta pressão, e pressurizou-se a autoclave com fluido hidráulico a 4000 bar. Manteve-se a reação a 80°C, sem agitação, por 96 h. Tratou-se a reação como descrito no item 3.5, quantificou-se os produtos por cromatografia a gás, como descrito no item 3.7.2, obtendo-se rendimento de 3,5%. Identificou-se o produto por CG/EM.

3.9 SÍNTESE DE 19 COM ADIÇÃO LENTA DE 15

Fixou-se, na tampa da autoclave, com o auxílio de uma presilha em aço inoxidável, o gotejador de vidro.

Preparou-se o par de zinco-cobre como descrito no item 3.6.4, utilizando-se 1,64 g (0,0255 atg) de zinco metálico em pó, 0,2428 g (0,002452 mol) de cloreto cuproso e 10 mL de éter etílico. Em seguida abriu-se a autoclave sob fluxo de argônio e com auxílio de uma seringa, adicionou-se 1,116 g (0,0101 mol) de 11. Adicionou-se ao gotejador, com o auxílio de seringa, 3,454 g (0,0149 mol) de 15. Fechou-se a autoclave, pressurizou-se a 150 bar, manteve-se a reação a 80°C por 96 h. Tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7. Os produtos

foram identificados por comparação de espectro de massas e quantificado como descrito no item 3.7.2. Obteve-se um rendimento de 21% de 19.

3.10 CICLOPROPANAÇÃO DE 11 COM 1

Preparou-se o par zinco-cobre como descrito no item 3.6.4, utilizando-se 3,41 g (0,0522 atg) de zinco, 0,4064 g (0,00411 mol) de cloreto de cuproso e 15 mL de éter etílico. Em seguida adicionou-se, sob atmosfera inerte, 2,16 g (0,0196 mol) de 11 e 6,98 g (0,0261 mol) de 1. Pressurizou-se o sistema com argônio a 150 bar e manteve-se a reação por 96 h a 80°C com agitação magnética. Após este tempo, tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7. Identificou-se os produtos ciclopropanados formados através de CG/EM. A análise quantitativa foi feita por cromatografia a gás, como descrito no item 3.7.2; obteve-se um rendimento de 29% de ciclopropanação (11% 2',2'-dimetilvinil-2,2-dimetilciclopropano e 9% 2,2,2',2'-tetrametildiciclopropano).

3.11 CICLOPROPANAÇÃO DE SORBATO DE METILA (16) COM 1

Preparou-se o par zinco-cobre como descrito no item 3.6.4, utilizando-se 6,37 g (0,0975 atg) de zinco metálico em pó, 0,95 g (0,0096 mol) de cloreto de cobre(I) e 25 mL de éter etílico. Em seguida, adicionou-se, sob atmosfera inerte, 5,11 g (0,0240 mol) de sorbato de metila (16) e 12,79 g (0,0478 mol) de 1. Pressurizou-se o sistema com argônio, a 150 bar, e manteve-se a reação por 96 h, a 90°C, com agitação magnética.

Após esse tempo, tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7. Observou-se a formação de produtos ciclopropanados por análise de CG/EM e RMN-¹H. A análise quantitativa foi feita por cromatografia a gás; obteve-se um rendimento global de 7% em ciclopropanos.

3.12 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 16 COM DIBROMOMETANO (20)

Preparou-se o par zinco-cobre como descrito no item 3.6.4, utilizando-se 4,28 g (0,655 atg) de zinco e 0,0637 g (0,00643 mol) de cloreto de cobre(I) e 15 mL de éter etílico. Em seguida, adicionou-se, sob atmosfera inerte, 3,435 g (0,0240 mol) de 16 e 5,52 g (0,0321 mol) de dibromometano (20). Pressurizou-se o sistema com argônio, a 150 bar, e manteve-se a reação por 96 h, a 80°C, com agitação magnética.

Após esse tempo, tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7. Observou-se apenas a formação de produtos não voláteis. Não foram detectados, por análise de CG/EM, produtos de ciclopropanação.

3.13 CICLOPROPANAÇÃO DE MUCONATO DE METILA (17) COM 1

Preparou-se o par zinco-cobre como descrito no item 3.6.4, utilizando-se 4,52 g (0,0691 atg) de zinco metálico em pó, 0,630 g (0,00636 mol) de cloreto de cobre(I) e 20 mL de éter etílico. Em seguida, adicionou-se, sob atmosfera inerte, 4,31 g (0,0253 mol) de *trans,trans*-muconato de metila (17) e 8,47 g (0,0321 mol) de 1. Pressurizou-se o sistema com argônio, a 150 bar, e manteve-se a reação por 96 h, a 90°C, com agitação magnética.

Tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7. Identificou-se o produto ciclopropanado por CG/EM e RMN-¹H. A análise quantitativa foi feita por cromatografia a gás, como descrito no item 3.7.2. Obteve-se um rendimento de 4%.

3.14 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 17 COM 20

Preparou-se o par zinco-cobre como descrito no item 3.6.4, utilizando-se 4,23 g (0,0654 atg) de zinco, 0,628 g (0,00630 mol) de cloreto de cobre(I) e 15 mL de éter etílico. Em seguida, adicionou-se, sob atmosfera inerte, 4,77 g (0,0241 mol) de 17 e 5,41 g (0,318 mol) de 20. Pressurizou-se o sistema com argônio, a 150 bar, e manteve-se a reação por 96 h, a 80°C, com agitação magnética.

Tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7. A análise da mistura reacional por CG/EM mostrou que produtos de ciclopropanação não foram formados.

3.15 CICLOPROPANAÇÃO DE 2,4-HEXADIENO-1-OL (18) COM 1

A um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo e funil de adição, adicionou-se 7,39 g (0,113 atg) de zinco metálico em pó e 0,2239 g (0,00226 mol) de cloreto cuproso. Evacuou-se o sistema três vezes por 30 min e manteve-se fluxo de argônio purificado. Adicionou-se 25 mL de éter etílico. Manteve-se sob refluxo e agitação magnética por 30 min. Em seguida, adicionou-se 4,355 g (0,0444 mol) de 2,4-hexadieno-1-ol (18) e continuou-se o refluxo e agitação. Adicionou-se lentamente (4 h) 14,41 g (0,528 mol) de 1. Refluxou-se por mais 15 min. Tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7.

Os produtos foram identificados por RMN-¹H e CG/EM. Quantificou-se os produtos por cromatografia a gás, obtendo-se um rendimento de 18% de *trans*-2'-metil-2'-vinilciclopropilcarbinol.

3.16 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 18 COM 1 SOB PRESSÃO

Preparou-se o par zinco-cobre como descrito no item 3.6.4, utilizando-se 8,917 g (0,136 atg) de zinco metálico em pó, 1,330 g (0,0134 mol) de cloreto de cobre(I) e 25 mL de éter etílico. Em seguida, adicionou-se, sob atmosfera inerte, 5,565 g (0,0568 mol) de 18 e 17,61 g (0,0657 mol) de 1. Pressurizou-se o sistema com argônio, a 150 bar, e manteve-se a reação por 96 h, a 80°C, com agitação magnética.

Tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7. Observou-se apenas a carbonização dos reagentes. Não foi realizada nenhuma análise dos resíduos carbonizados.

3.17 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 18 COM 2,2-DIBROMOPROPANO (21)

Preparou-se o par zinco-cobre como descrito no item 3.6.4, utilizando-se 8,50 g (0,134 atg) de zinco metálico em pó e 0,260 g (0,00263 mol) de cloreto de cobre(I). Adicionou-se 25 mL de éter etílico. Adicionou-se 4,90 g (0,0499 mol) de 18, continuando-se o refluxo e a agitação sob atmosfera inerte. Adicionou-se, lentamente (4 h), 13,10 g (0,0649 mol) de 2,2-dibromopropano (21). Refluxou-se por mais 15 h.

Tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7. Não foi observada a formação de produtos ciclopropanados.

3.18 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE 18 COM 21 SOB PRESSÃO

Preparou-se o par zinco-cobre, como descrito no item 3.6.4, utilizando-se 8,42 g (0,133 atg) de zinco metálico em pó, 0,265 g (0,00267 mol) de cloreto cuproso e 25 mL de éter etílico. Em seguida, adicionou-se 4,70 g (0,0480 mol) de 18 e 12,90 g (0,0639 mol) de 21. Pressurizou-se o sistema com argônio, a 150 bar, e manteve-se a reação por 96 h, com agitação magnética e 80°C.

Tratou-se a mistura reacional como descrito no item 3.7. Não foi observado a formação de produtos ciclopropanados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 GENERALIDADES

Em todos os testes realizados foram utilizadas condições previamente otimizadas^[43,77] ou empregadas novas técnicas desenvolvidas no decorrer do trabalho. Nas reações de ciclopropanação as seguintes olefinas foram utilizadas: 1,5-dimetil-2,4-hexadieno (**11**), sorbato de metila (**16**) muconato de etila (**17**) e 2,4-hexadieno-1-ol (**18**) e como fonte de carbeno, diiodometano (**1**), dibromoacetato de metila (**15**), dibromometano (**20**) e 2,2-dibromopropano (**21**).

Todas as misturas reacionais foram tratadas utilizando-se dois procedimentos distintos. No primeiro, adicionou-se o padrão interno (COD) logo após a abertura da autoclave (para se fazer a quantificação dos produtos) e no segundo (sem a adição do padrão interno) fez-se uma filtração sobre carvão ativo para a posterior identificação dos produtos por CG/EM e RMN-¹H.

4.2 CONDIÇÕES DE REAÇÃO

A síntese de ciclopropanos é normalmente conduzida sob agitação de uma suspensão contendo o par zinco-cobre, a fonte de carbeno, uma olefina e refluxo de éter etílico. Os melhores rendimentos são obtidos quando a reação é conduzida em soluções concentradas. Com a finalidade de se aumentar o rendimento da reação, muitos autores empregam um excesso de zinco metálico e adição lenta da fonte de carbenos.^[4, 43, 77]

As proporções entre os reagentes e solventes empregados nas reações foram otimizadas pelo grupo.^[43,77] Para cada tipo de reação tomou-se os melhores resultados obtidos em reações análogas.

A temperatura de reação foi otimizada para a síntese de crisantemato de metila (**19**) a partir de **11** e **15** onde os melhores resultados encontrados foram obtidos a 80°C. Esta temperatura foi, então, utilizada nas demais reações, salvo a ciclopropanação de **18** com **1**, que foi efetuada em condições normais, ou seja, sob refluxo de éter etílico à pressão atmosférica.

A pressão foi estipulada observando-se os resultados obtidos na síntese de **19**. A reação à pressão de 150 bar apresentou uma das melhores conversões dos reagentes e um dos melhores rendimentos de **19**. Todas as reações, em autoclave de baixa pressão, foram conduzidas nesta pressão. Este valor não pode ser mais alto devido a problemas técnicos em se elevar a pressão acima 150 bar (pressão manométrica de cilindro de argônio). Na reação a alta pressão

utilizou-se um sistema de pressurização hidráulica da Nova Swiss,^[78] empregando-se um microrreator de PTFE. A reação foi conduzida sem agitação.

O tempo de reação pode variar de horas até vários dias. Buscando-se maximizar a conversão empregou-se um tempo de reação de 96h. Após este período verificou-se, por cromatografia a gás, que na síntese de **19** mais de 90% da fonte de carbeno havia sido consumida.

Para os outros sistemas não foi feito o controle, apenas empregou-se o mesmo período, e verificou-se, por cromatografia a gás, que mais de 70% da fonte de carbeno havia sido consumida.

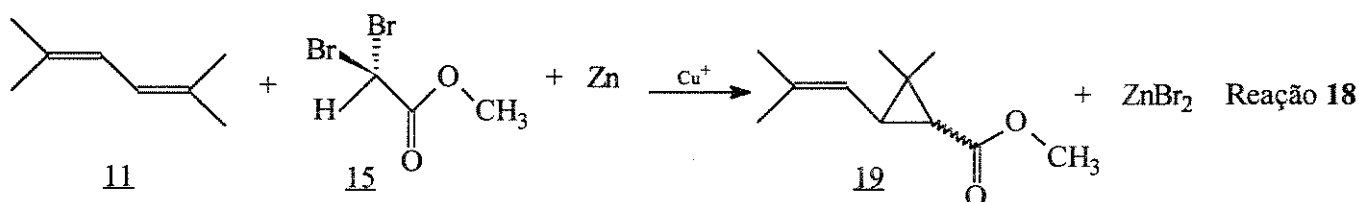
Para os testes realizados utilizou-se éter etílico super seco, uma vez que este é o solvente universal para a reação de Simmons-Smith,^[4,38,79] sendo inadequado apenas para alguns sistemas.^[80]

Dentre os procedimentos de preparação dos pares zinco-cobre, o de Rawson e Harrison^[81] mostra-se bastante eficiente e de fácil execução. Nos testes desenvolvidos foi empregado apenas este tipo de par, preparado a partir de cloreto de cobre(I) e zinco metálico em pó. O par ativado é preparado imediatamente antes do uso e não é isolado.

A melhor seqüência de adição dos reagentes já havia sido estudada pelo grupo,^[43, 77] e foi utilizada nos testes. Verificou-se que os melhores resultados são obtidos quando se adiciona a olefina logo após a ativação do par zinco-cobre e se adiciona, em seguida, lentamente a fonte de carbeno. Nas reações em autoclave, excluindo-se a ciclopropanação de **18** com **1**, a adição do carbeno foi feita de uma só vez, por motivos técnicos que ainda não tinham sido solucionados. No final do trabalho desenvolveu-se uma técnica que permitiu a adição lenta da fonte de carbeno.

4.3 SÍNTESE DE CRISANTEMATO DE METILA

A síntese de crisantemato de metila (**19**) via reação de Simmons-Smith é descrita na literatura.^[43, 63] Utilizando-se o substrato **11** e **15** como fonte de carbeno, obteve-se **19** com rendimento de 13% (Reação 18).^[43]



Neste trabalho, estudou-se esta mesma reação visando obter-se melhores rendimentos e maiores informações a respeito da reatividade e estereosseletividade da reação.

4.3.1 Isolamento de Crisantemato de Metila (19)

Após o procedimento normal de tratamento dos produtos de reação, a mistura reacional foi separada por cromatografia em coluna. A fração obtida continha uma mistura de isômeros, que não foram separados. O espectro de RMN-¹H dos isômeros indica a presença de dois estereoisômeros (*trans*- e *cis*-19). Sendo que esta reação não é enantiosseletiva, cada um dos sinais corresponde a um par de enantiômeros (Figura 19).

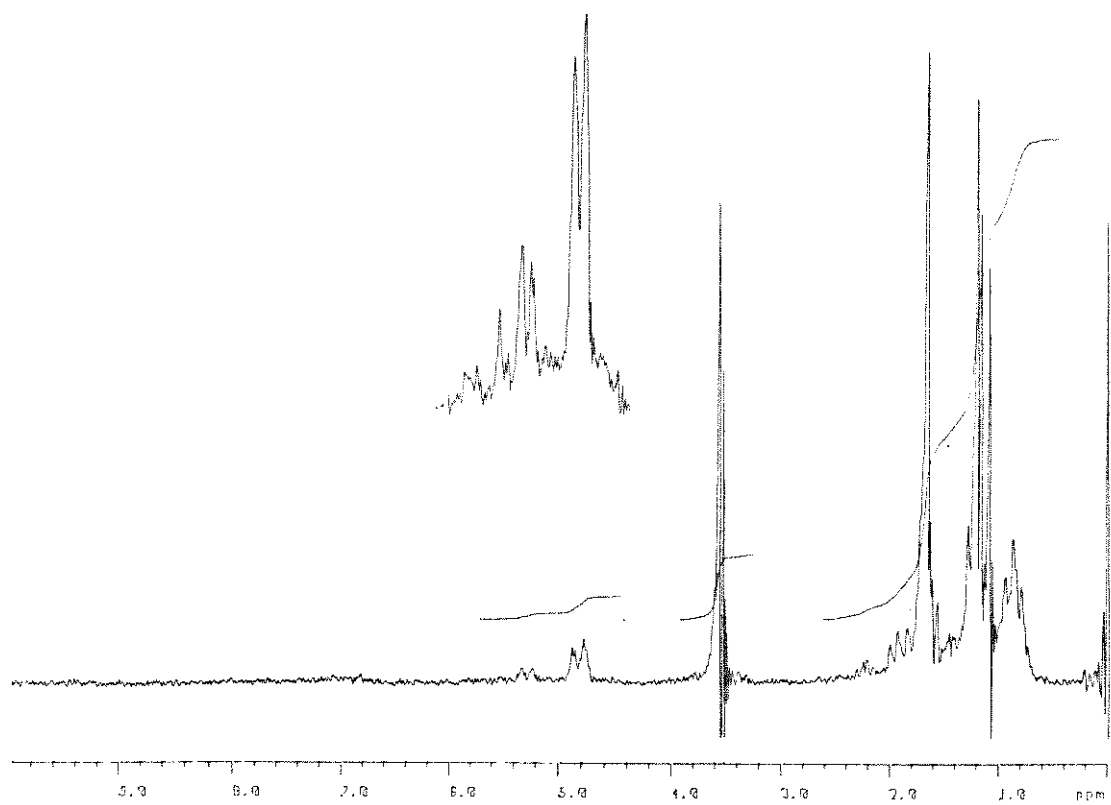


Fig. 19: Espectro de RMN-¹H da mistura de isômeros do crisantemato de metila.

4.3.2 Análise Qualitativa

Na análise qualitativa dos produtos de reação foram empregadas duas técnicas, cromatografia a gás acoplada a um espectrômetro de massas (CG/EM) e ressonância magnética de prótons (RMN-¹H).

A técnica de CG/EM foi o principal meio utilizado na atribuição dos picos cromatográficos, além de fornecer informações imediatas a respeito do curso da reação, sem ter a necessidade de isolar os produtos do meio reacional. A figura 20 representa um cromatograma típico da mistura reacional.

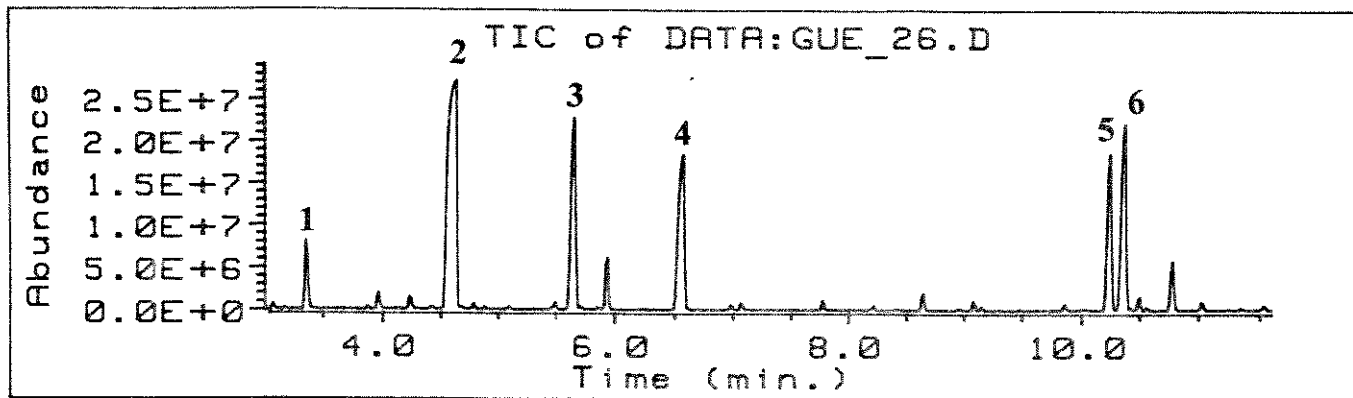


Fig. 20: Cromatograma de íons totais da mistura reacional, na síntese de 19 a partir dos compostos 11 e 15.

As principais substâncias que foram identificadas pelos espectros de massas são 11, 15 e 19. Também foi identificado monobromoacetato de metila. Os produtos de maior peso molecular não foram identificados (Tabela 5). O monobromoacetato de metila é formado pela decomposição parcial de 15. Nenhum produto de acoplamento carbeno-carbeno ou inserção de carbeno em posição alílica foi detectado.

Tab. 5: Atribuições dos principais picos obtidos na síntese de crisantemato de metila partir de 11 e 15.

Picos	tr (min)	m/z	Atribuição	I.S.
1	3,355	152	BrCH ₂ CO ₂ Me	90
2	4,635	110	<u>11</u>	95
3	5,666	108	COD	96
4	6,574	232	<u>15</u>	90
5	10,245	182	<i>cis</i> - <u>19</u>	91
6	10,374	182	<i>trans</i> - <u>19</u>	91

I.S.: Índice de similaridade

COD: 1,5-ciclooctadieno

Os espectros de massas dos picos 1 a 6 são mostrados nas Figuras 21 a 26 respectivamente.

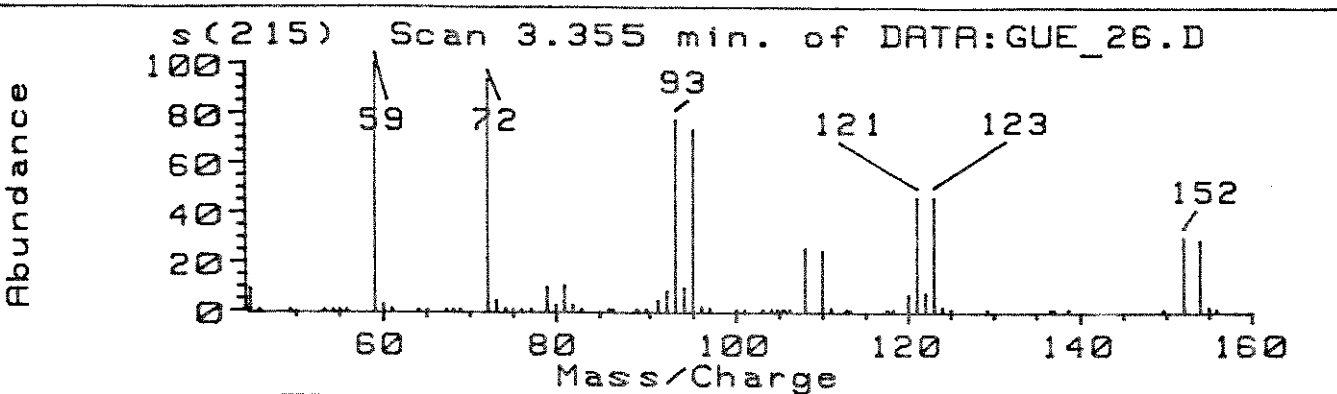


Fig. 21: Espectro de massas do pico 1, monobromoacetato de metila

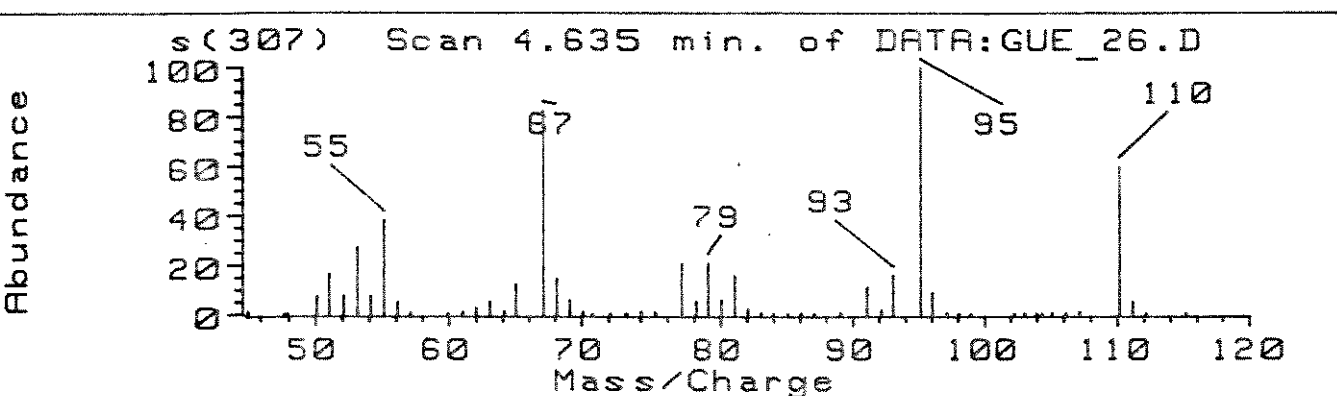


Fig. 22: Espectro de massas do pico 2: composto 11

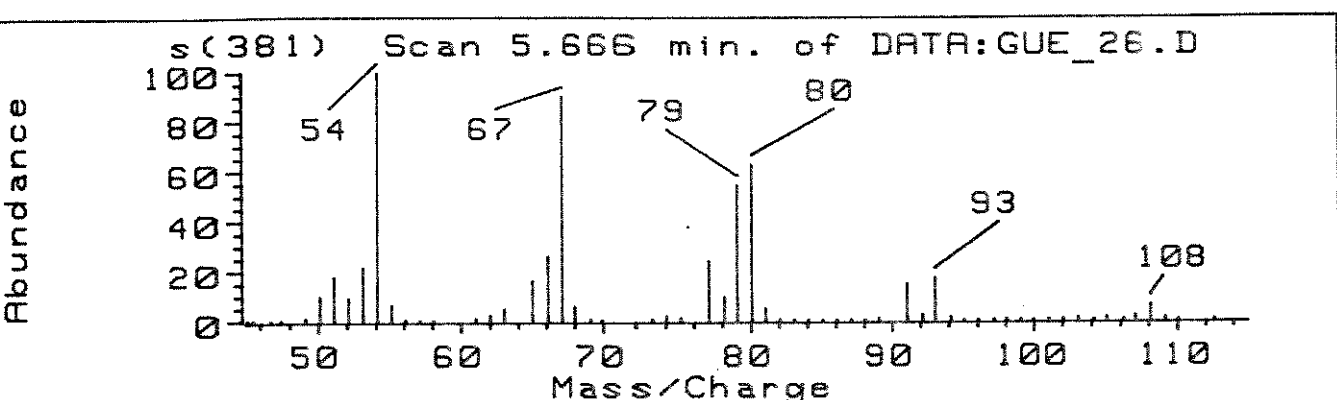


Fig. 23: Espectro de massas do pico 3: padrão interno (COD)

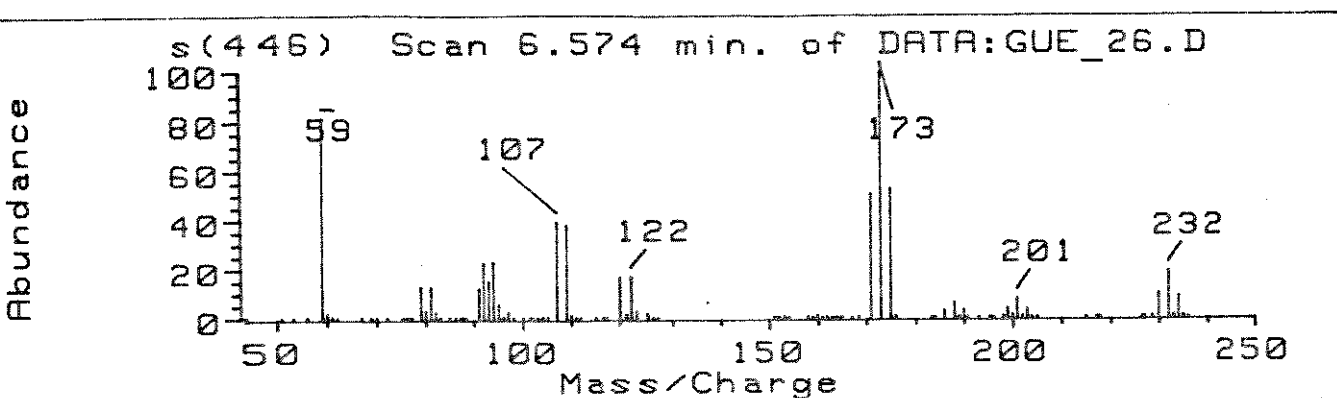


Fig. 24: Espectro de massas do pico 4: composto 15

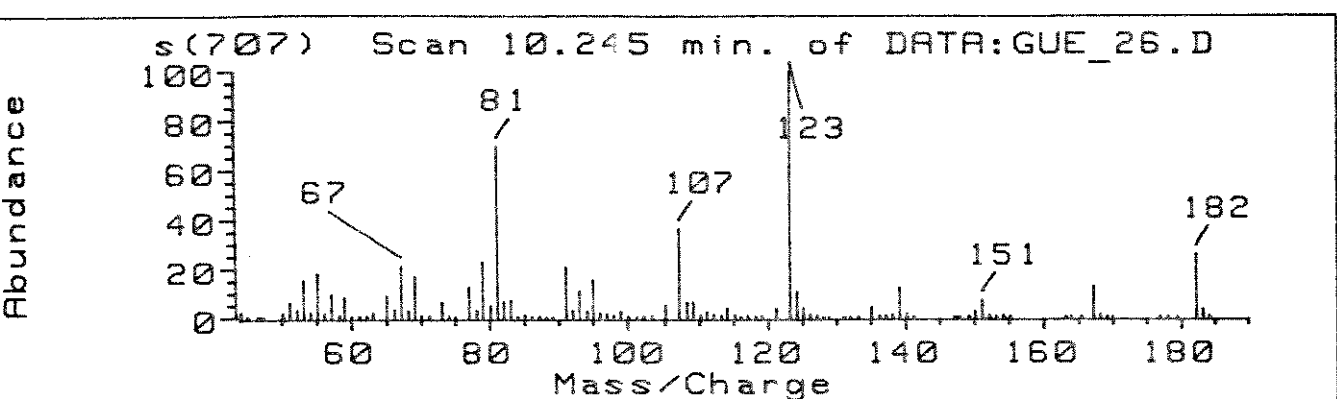


Fig. 25: Espectro de massas do pico 5: composto *cis-19*

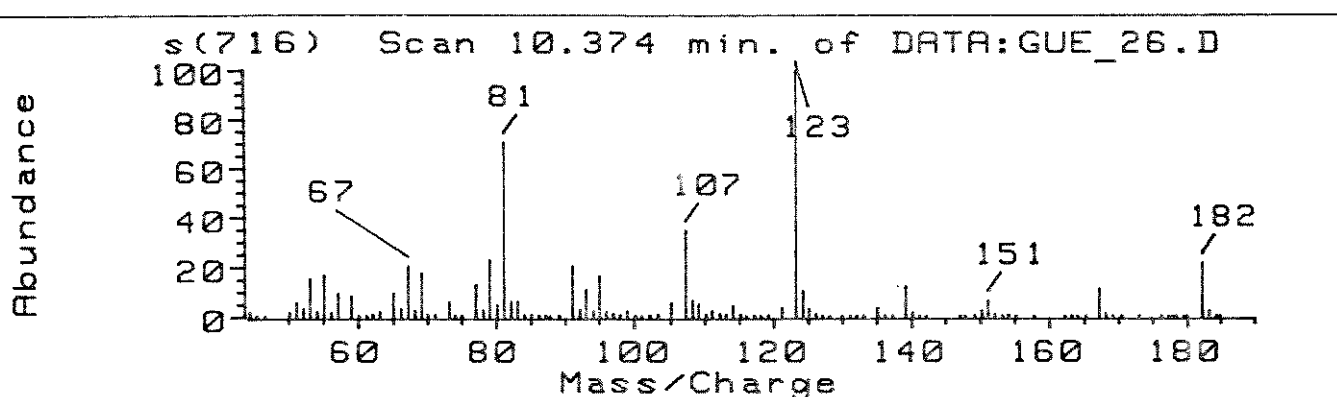


Fig. 26: Espectro de massas do pico 6: composto *trans-19*

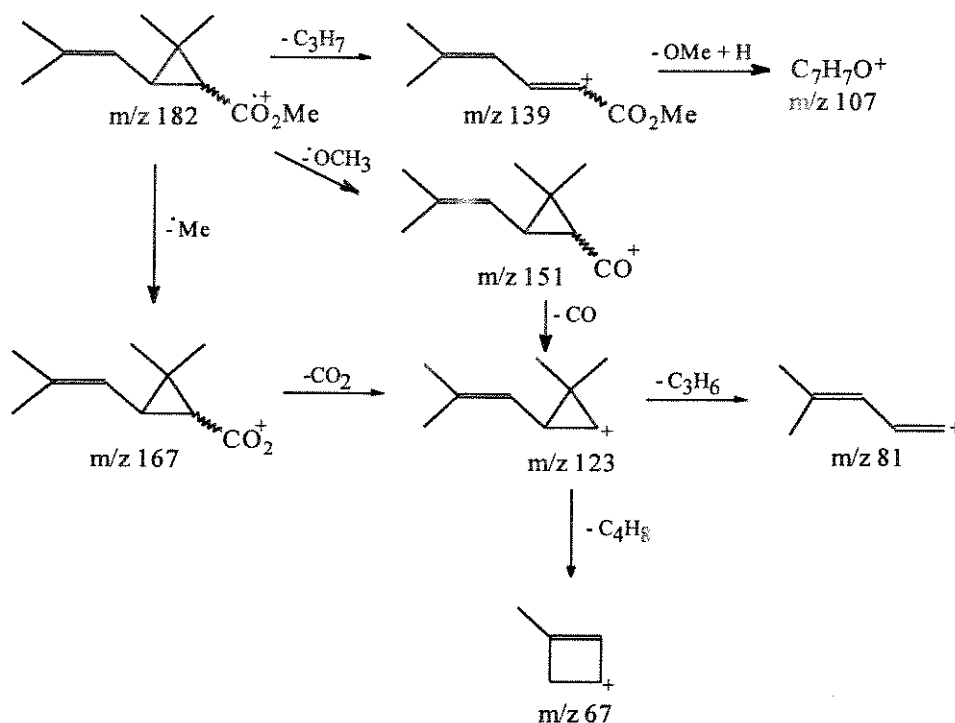
Os espectros de massas dos picos 5 e 6 foram comparados com o espectro de massas padrão do crisantemato de metila e apresentaram índice de similaridade de 91%. Portanto

pode-se atribuí-los aos isômeros *cis*- e *trans*-19.^[84] Contudo esta técnica não permite a distinção entre os isômeros. Os principais fragmentos são mostrados na Tabela 6.

Tab. 6: Principais fragmentos e suas intensidades relativas dos picos 5 e 6 e do padrão.^[70, 82]

Pico	m/z 41	m/z 67	m/z 81	m/z 107	m/z 123	m/z 139	m/z 151	m/z 182
5	44,4	21,2	69,7	36,4	100	12,3	7,0	20,6
6	41,2	20,6	70,9	34,7	100	12,0	6,5	21,7
Padrão	36,0	20,2	46,0	25,0	100	11,0	8,5	20,6

O mecanismo de fragmentação do crisantemato de metila é relatado na literatura^[83] (Esquema 2).



Esq. 2: Mecanismo de fragmentação do crisantemato de metila (ionização por impacto de elétrons a 70 eV)^[83]

O pico base é o de m/z 123, onde a carga se localiza no ciclopropano, o que a estabiliza. Os íons m/z 81 e m/z 67 são fragmentações subseqüentes do íon base, interpretação comprovada pela presença de íons meta estáveis.^[83]

Os espectros de RMN-¹H dos ésteres *cis*- e *trans*-19 foram relatados por Hutton e Schaefer.^[76] Os prótons do anel ^eH, ^fH e o próton olefínico ^dH em ambos os isômeros (figura 27) constituem um sistema de três *spins* do tipo ABX. A constante de acoplamento dos prótons ^eH e ^fH para os isômeros *cis*- e *trans*-19 são respectivamente 8,7 Hz e 5,4 Hz. O próton olefínico ^dH é observado como um dublete ($J \approx 8$ Hz) nos dois isômeros; no isômero *cis*-19 (δ 5,3 ppm) aparece em campo mais baixo do que no isômero *trans*-19 (δ 4,9 ppm). Esta diferença está associada à situação relativa dos prótons com respeito à vizinhança do carboxilato nos dois isômeros, sendo útil na determinação da composição de misturas de isômeros.^[84,85]

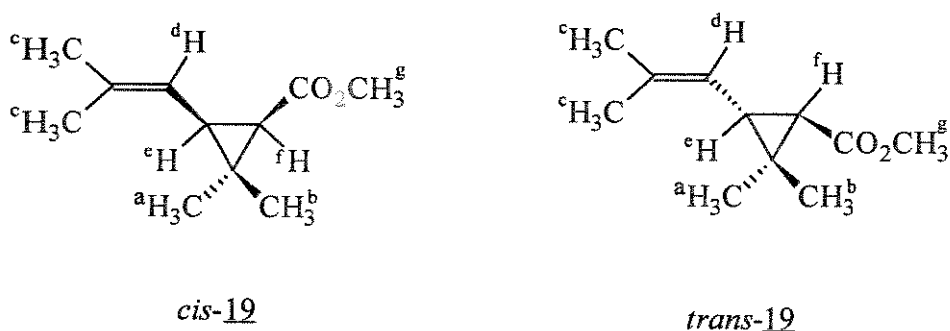


Fig. 27: Atribuição dos prótons para os compostos *cis*- e *trans*-19.

O espectro de RMN-¹H do produto sintetizado pode ser visto na Figura 19. Através da atribuição dos prótons encontrou-se uma relação aproximada de 2:1 para os isômeros *trans*- e *cis*- respectivamente. Os dados relativos aos espectros de RMN-¹H dos produtos da reação com espectros autênticos dos isômeros *cis*- e *trans*- são sumarizados na Tabela 7.

Tab. 7: Dados de RMN-¹H para os isômeros *cis*- e *trans*-19 e espectros padrão.^[84]

Isômero	^a CH ₃	^b CH ₃	^c CH ₃	^d H	^e H	^f H	^g CH ₃
<i>trans</i> ref. 84	1,24	~1,15	1,70	4,90	1,90	1,40	3,60
	1,25	1,11	1,69	4,91	2,10	1,37	3,67
<i>cis</i> ref. 84	1,24	1,20	1,70	5,30	2,20	1,40	3,60
	1,23	1,2	1,74/1,68	5,38	1,8	1,6	3,6

4.3.3 Análise Quantitativa

A quantificação de 19 foi feita por cromatografia a gás, utilizando-se COD como padrão interno, por este apresentar uma relação carbono/hidrogênio semelhante ao dieno 11 e pelo tempo de retenção adequado, nas condições de análise.

As curvas de calibração foram construídas com amostras dos reagentes; no caso do produto 19 foi utilizado, em sua substituição, o crisantemato de etila, uma vez que não obtivemos o produto em quantidade suficiente para ser utilizado na construção da curva.

A atribuição dos isômeros *cis*- e *trans*-19 por espectroscopia de RMN-¹H permitiu a atribuição dos picos cromatográficos 5 e 6 como sendo *cis*- e *trans*-19, respectivamente. O que possibilitou a determinação das razões *trans/cis*, mais precisamente, sem a necessidade de se isolar os produtos da mistura reacional.

4.3.4 Efeito da Temperatura

A síntese de 19 pela Reação 19 é inviável em condições normais (refluxo de éter etílico).^[63] A reação torna-se possível quando conduzida a temperaturas superiores a 60°C, onde observa-se a formação de pequenas quantidades de 19.

Um estudo da variação de rendimento de 19 em função da temperatura é mostrado na Tabela 8.

Tab. 8: Rendimento cromatográfico de crisantemato de metila (19) a partir de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (11) e dibromoacetato de metila (15) (150 bar, 96 h, agitação magnética, proporção dos reagentes 11:15:Zn:Cu igual a 4:5:10:1).

Temp. (°C)	% Conv. <u>11</u>	% Conv. <u>15</u>	% Rend. <u>19</u>	<i>trans/cis</i>
60	30	40	<1	---
80	69,5	98,2	10,1	2,2
85	69,5	93	9,6	2,3
90	73,4	98	10,1	2,1
120	>90	>99	5,2	1,7

Pode-se observar que os melhores rendimentos e maior estereosseletividade são obtidos quando a reação ocorre a uma temperatura de 80°C. A temperatura elevada de 120°C provoca uma decomposição acentuada dos reagentes e perda do controle estereoquímico. Não foram

encontrados produtos de dimerização nem do carbeno nem do dieno ou produto de inserção do carbeno à olefina, mas apenas material oligomérico.

4.3.5 Efeito da Pressão

Fez-se um estudo do efeito da pressão na síntese de 19 via reação de Simmons-Smith. Observou-se que variações de pressão até 150 bar (Tabela 9) não causam muito efeito no rendimento e na seletividade de reação e nem mesmo na conversão dos reagentes. Mas, quando conduziu-se a reação em um sistema de alta pressão (4000 bar) verificou-se uma diminuição drástica no rendimento da reação e na conversão da fonte de carbenos, enquanto que o consumo de dieno foi comparável às reações a baixa pressão.

Tab. 9: Rendimento cromatográfico de crisantemato de metila (19) a partir de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (11) e dibromoacetato de metila (15) em função da pressão de reação (80°C, agitação magnética até 150 bar e sem agitação a 4000 bar, proporção dos reagentes 11:15:Zn:Cu igual a 4:5:10:1).

p (bar)	% Conv. <u>11</u>	% Conv. <u>15</u>	% Rend. <u>19</u>	<i>trans/cis</i>
1	67	94,9	8,6	2,0
110	68,5	96,4	9,5	2,4
150	69,5	98,2	10,1	2,2
4000	58	49	3	1,9

O baixo rendimento de 19 e a baixa conversão de 15 a 4000 bar indicam que a ciclopropanação sofre controle difusional (problemas de transporte de massa) visto que a reação é feita sem agitação. A decomposição de 11 é pouco afetada pela pressão ou pela falta de agitação.

4.3.5 Reprodutibilidade da Reação

Para se determinar a existência de erros sistemáticos na síntese de 19, em autoclave, procedeu-se uma série de 4 experimentos nas mesmas condições (Tabela 10).

Tab 10: Rendimento cromatográfico de crisantemato de metila (19) a partir de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (11) e dibromoacetato de metila (15), (150 bar, 80°C, agitação magnética, proporção dos reagentes 11:15:Zn:Cu igual a 4:5:10:1)

Exp.	% Conv. <u>11</u>	% Conv. <u>15</u>	% Rend. <u>19</u>	<i>trans/cis</i>
1	68,6	96,1	9,4	2,4
2	64,2	89,8	8,8	2,3
3	69,5	98,2	10,1	2,2
4	66,4	94,4	8,6	2,0

De acordo com os resultados, a síntese de crisantemato de metila a partir de 11 e 15 mostrou-se bastante reprodutível. A variação no consumo de 11 foi de cerca de 2,5% e de apenas 0,9% de variação no rendimento da reação. Para a fonte de carbeno, observou-se uma variação bem maior, cerca de 4%, que pode ser atribuída à dificuldade de se reproduzir a etapa de ativação do par zinco-cobre.

4.3.6 Adição Lenta da Fonte de Carbeno

Assim como a ordem da adição dos reagentes, a velocidade de adição da fonte de carbeno é uma importante variável na síntese de ciclopropanos via reação de Simmons-Smith.^[43, 77] Com reação conduzida em autoclave, esta variável torna-se de difícil controle e, na maioria dos casos, faz-se a adição da fonte de carbeno em uma só vez. Para se obter um controle adequado desta variável seria necessário uma bomba injetora de alta pressão com controle de fluxo e resistente a halogênios, que torna o procedimento caro e, as vezes, inviável.

Para contornar este problema e obter-se dados a respeito da influência da velocidade de adição, desenvolveu-se um sistema gotejador de vidro, que é introduzido no interior da autoclave, e o fluxo de adição da fonte de carbeno é controlado por um capilar na saída do reagente. O fluxo foi ajustado à temperatura ambiente e pressão atmosférica (cerca de 0,5 mL/h). O maior problema desta técnica é que a velocidade de adição varia com a temperatura e com a variação da quantidade do reagente (no interior do gotejador) com o decorrer da reação. Contudo, observou-se uma melhora significativa (>100%) no rendimento em relação à reação com a adição de 15 em uma só vez (Tabela 11).

Tab. 11: Comparação dos rendimentos cromatográficos de crisantemato de metila (19) a partir de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (11) e dibromoacetato de metila (15) (proporção dos reagentes 11:15:Zn:Cu de 4:5:10:1, agitação magnética, 96 h, 150 bar e 80°C).

Exp	% Conv. <u>11</u>	% Conv. <u>15</u>	% Rend. <u>19</u>	<i>trans/cis</i>
1*	69,5	98,2	10,1	2,2
2**	65	92	21	2,4

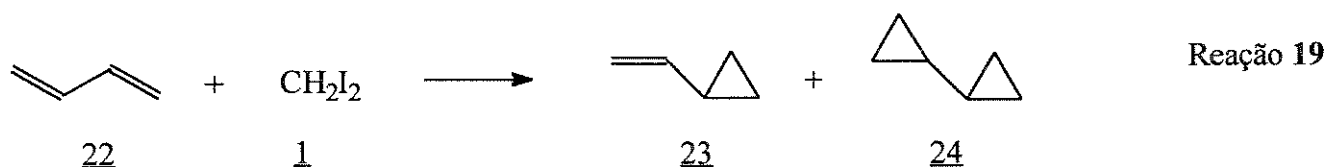
(*) adição de 15 em uma só vez

(**) adição lenta de 15

Conforme pode-se observar pela Tabela 11, não há variação significativa na conversão dos reagentes. Porém observa-se uma grande melhora na seletividade da reação para a formação dos produtos *cis*- e *trans*-19. Este aumento na seletividade está diretamente relacionado com uma menor decomposição da fonte de carbenos pelo par zinco-cobre. Não foi observado a formação de produtos de acoplamento carbeno-carbeno ou de inserção de carbeno à olefina.

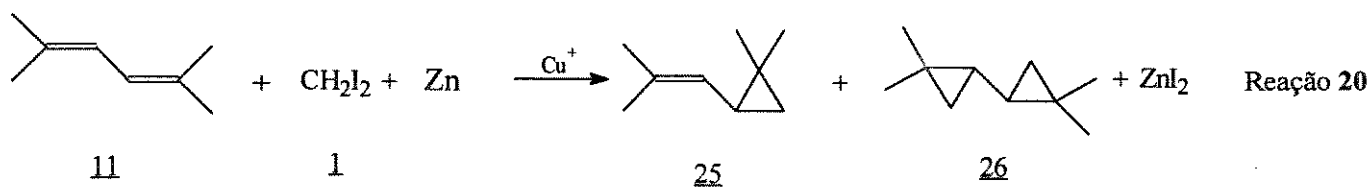
4.4 CICLOPROPANAÇÃO DE 11 COM 1.

A reação de Simmons-Smith empregando 1,3-butadieno (22) e 1 é descrita na literatura.^[43, 86, 87] Obtém-se como produto de reação o vinilciclopropano (23) e o diciticlopropil (24) (Reação 19).



Esta reação foi conduzida em autoclave à pressão do gás 22. Os rendimentos obtidos foram de 16% em ciclopropanação (12% de 23 e 2% de 24).^[43, 87]

A fim de se observar, neste tipo de reação, o efeito dos substituintes metila, procedeu-se uma reação análoga, substituindo-se o 22 pelo 11. A reação foi conduzida em autoclave sob pressão de argônio (150 bar) e utilizando éter etílico como solvente. A proporção dos reagentes 11:1:Zn:Cu foi de 4:5:10:1, e o tempo de reação, 96 h (Reação 20). Obteve-se um rendimento em ciclopropanação de 29% (11% de 25 e 9% de 26).



4.4.1 Análise Qualitativa

Após o tratamento normal (item 3.9), a mistura reacional foi passada por uma coluna de carvão ativo. Em seguida, fez-se uma análise de CG/EM. O cromatograma de íons totais (Figura 28) apresentou quatro picos principais, cujas atribuições são mostradas na Tabela 12.

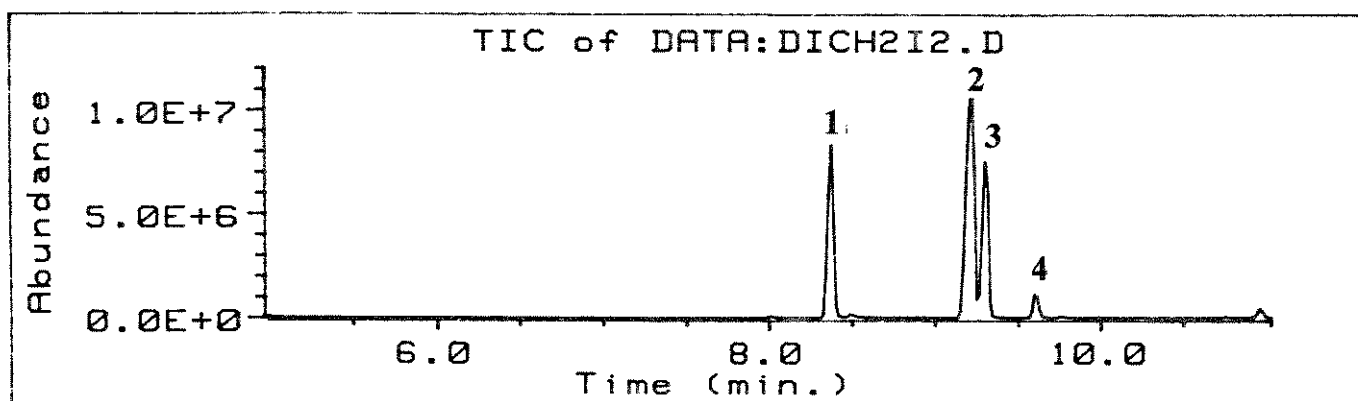


Fig. 28: Cromatograma de íons totais da mistura reacional, na ciclopropanação de 11 com 1.

Tab. 12: Atribuições dos picos cromatográficos obtidos na ciclopropanação de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (11) com diiodometano (1).

Picos	tr (min)	m/z	Atribuição	I.S.
1	8,371	124	<u>25</u>	--
2	9,214	110	<u>11</u>	90
3	9,295	138	<u>26</u>	--
4	9,614	268	<u>1</u>	95

I.S.: Índice de similaridade

A identificação dos compostos foi feita pela análise dos espectros de massas de cada pico (Figuras 29 a 32).

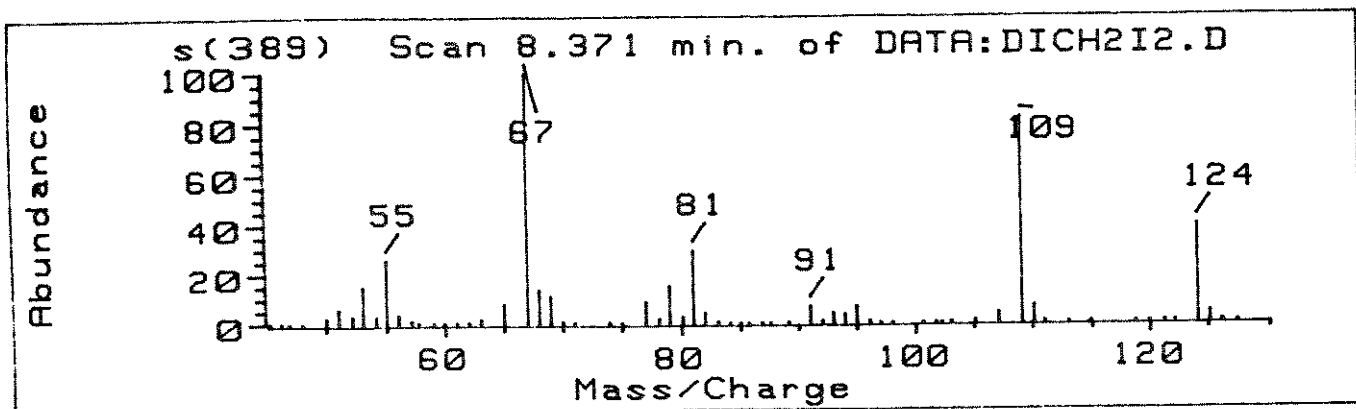


Fig. 29: Espectro de massas do pico 1: composto 25

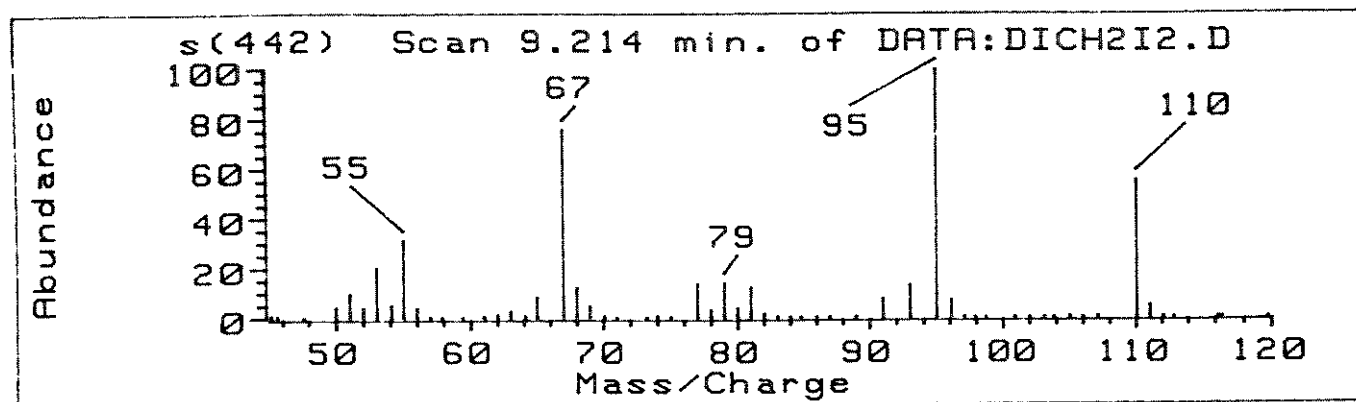


Fig. 30: Espectro de massas do pico 2: composto 11

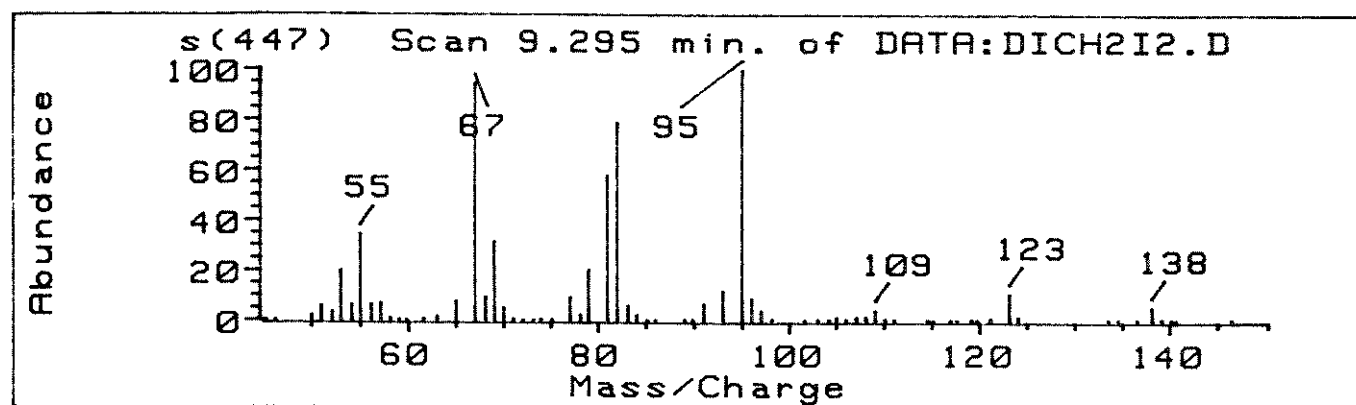


Fig. 31: Espectro de massas do pico 3: composto 26

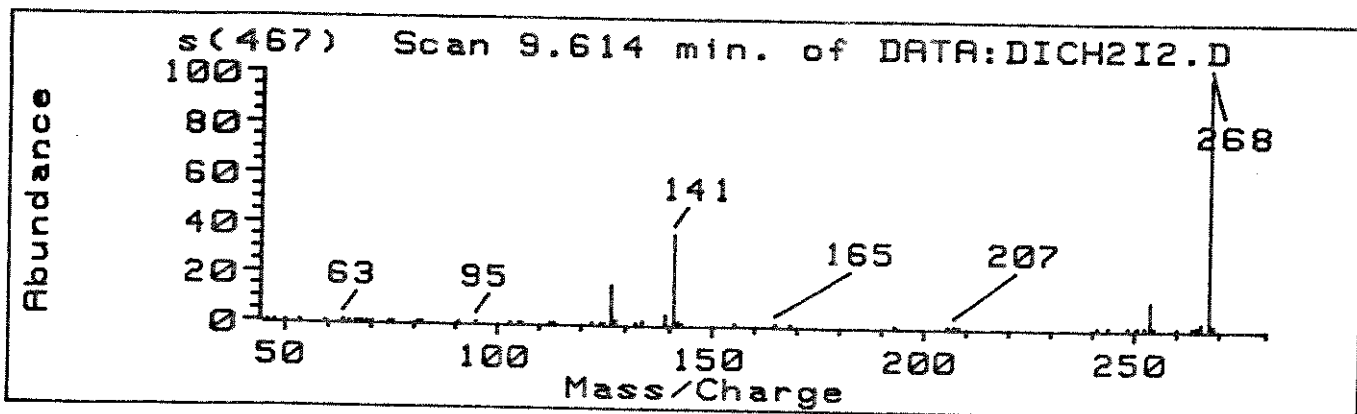


Fig. 32: Espectro de massas do pico 4: composto **1**

4.4.2 Análise Quantitativa

Os produtos foram quantificados por cromatografia a gás, utilizando-se o método do padrão interno. Construiu-se uma curva de calibração para **11** e **1**, na presença de COD como padrão interno. Para os produtos da reação, fez-se apenas uma relação de área/massa entre a área do reagente e as áreas dos respectivos produtos. Este tipo de relação é válido porque a resposta do detector utilizado (FID) é praticamente igual para hidrocarbonetos com razão carbono/hidrogênio semelhante.^[88] Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 13.

Tab. 13: Rendimento cromatográfico na ciclopropanação de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (**11**) com diiodometano (**1**) (150 bar, 80°C e proporção dos reagentes **11**:**1**:Zn:Cu igual a 4:5:10:1).

Exp.	%Conv. (11)	%Conv. (1)	%Rend. (25)	%Rend. (26)	%Cicloprop.
1	70	80	11	9	29

%cicloprop.: Porcentagem de ciclopropanação

4.4.3 Efeito dos Substituintes no 2,5-Dimetil-2,4-Hexadieno (**11**)

Os resultados obtidos mostram que os substituintes metila ativam as duplas ligações C=C no sistema conjugado de 1,3-dienos. Observou-se que na reação de **11** com **1** o rendimento da ciclopropanação é 29%, contra 16% obtidos na reação de **22** com **1** nas mesmas condições de reação.^[43, 87]

Por outro lado observa-se que, na ciclopropanação de **11**, a segunda cicloadição é favorecida pela quebra do sistema π conjugado, obtendo-se uma diciclopropanação de quase 50% do produto monociclopropanado produzido. Este resultado não é observado na ciclopropanação de **22**, que fornece apenas 2% do composto **24**, mostrando uma similaridade

entre as duplas ligações C=C, antes e depois da primeira cicloadição. Esta observação pode ser explicada pela presença dos substituintes metila no composto 25, que por razões estéricas, não deve ficar na forma bisseccionada, não permitindo a interação entre os orbitais p da olefina e os orbitais moleculares do ciclopropano (Figura 33). Isto não ocorre no caso de 22, onde o ciclopropano adota a forma bisseccionada, que permite a conjugação do orbital p da olefina com os orbitais moleculares do ciclopropano.^[15, 25]

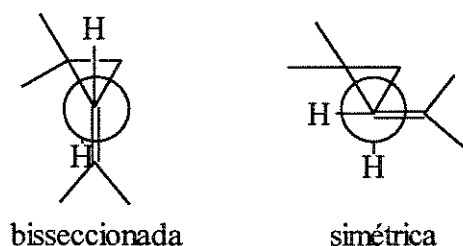
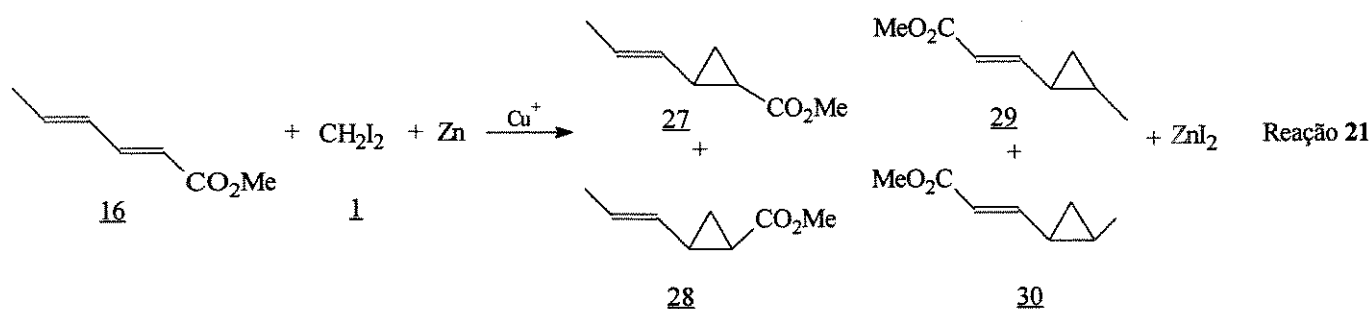


Fig. 33: Conformações bisseccionada e simétrica para o composto 25.

4.5 CICLOPROPANAÇÃO DE SORBATO DE METILA (16) COM (1)

A escolha do éster metílico do ácido *trans,trans*-2,4-hexadienóico (16) (ácido sórbico) deve-se a possibilidade de se obter importantes informações a respeito dos efeitos dos substituintes metila e carboxilato no sistema conjugado. Sendo este 1,3-dieno substituído de forma não-simétrica, pode-se, também, obter informações a respeito da sítiosseletividade para a reação de Simmons-Smith. A reação de 16 com 1 foi efetuada em autoclave, a 150 bar, 96 h e 80°C (reação 21).



A reação de ciclopropanação de 16 com 1 pode levar a formação de quatro estereoisômeros (compostos 27 a 30), no entanto, detectou-se a formação de apenas três isômeros. O isômero não detectado formar-se-ia, provavelmente, a nível de traços, não podendo ser observado.

4.5.1 Análise Qualitativa

Para a identificação dos produtos a mistura reacional foi tratada normalmente e filtrada em carvão ativo e celite. Para a identificação dos produtos utilizou-se as técnicas de CG/EM e RMN-¹H em uma e duas dimensões.

O cromatograma de íons totais apresenta cinco picos de interesse e um sexto que não pode ser atribuído (Figura 34). A atribuição dos picos cromatográficos foi feita pela análise dos espectros de massas (Tabela 14).

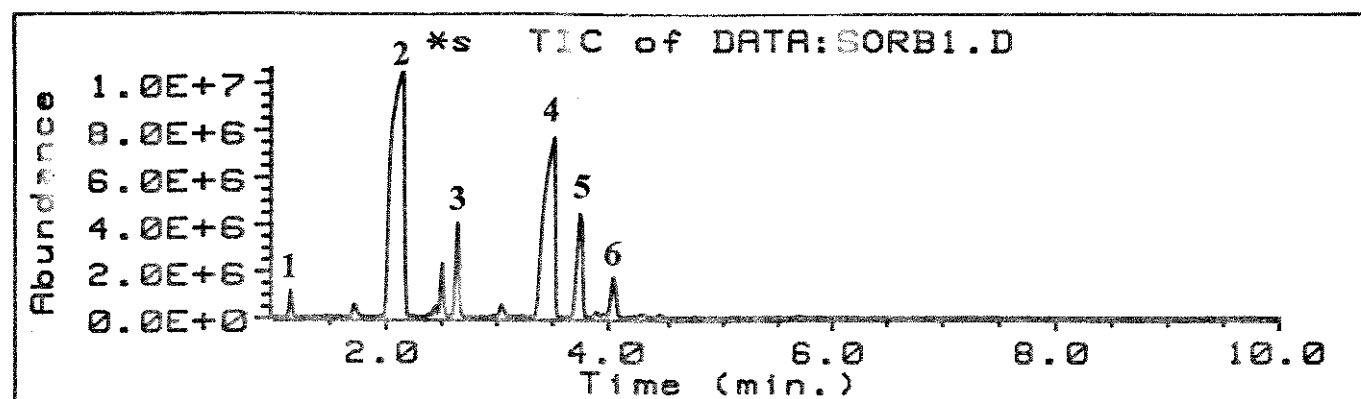


Fig. 34: Cromatograma de íons totais da Reação 22

Tab. 14: Atribuição dos picos cromatográficos obtidos na ciclopropanação de sorbato de metila (16) com diiodometano (1) pela reação de Simmons-Smith.

Picos	tr (min)	m/z	Atribuição	I.S.
1	1,148	268	1	90
2	2,140	126	16	96
3	2,646	140	27	--
4	3,519	140	29	--
5	3,749	140	30	--
6	4,040	*	desconhecido	--

IS: índice de similaridade *: mistura de compostos

Os picos foram atribuídos aos produtos com o auxílio de espectros de RMN-¹H, que serão discutidos a seguir. Os reagentes foram identificados pela comparação dos espectros de massas padrão.^[70] Os espectros de massas dos picos 1 a 6 são mostrados nas Figuras 35 a 40.

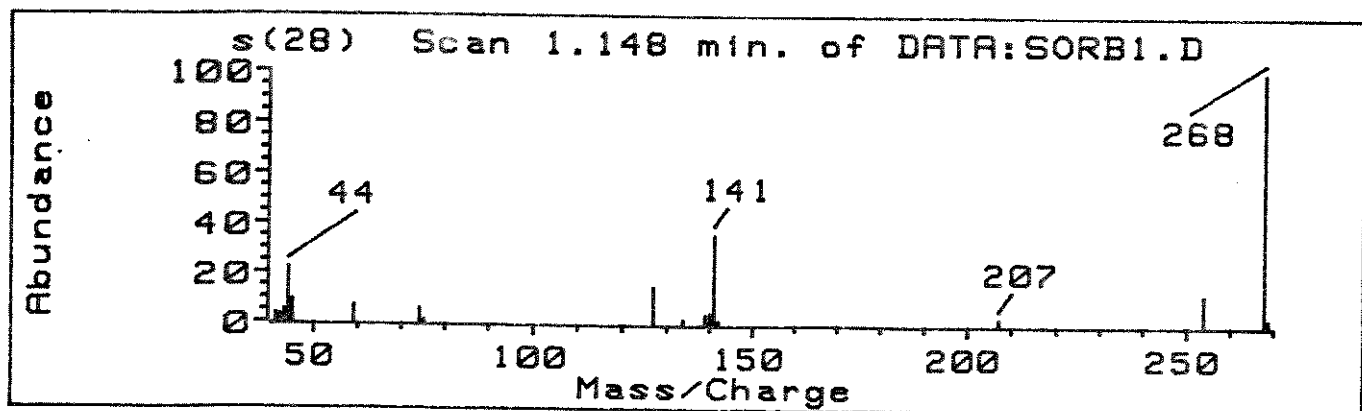


Fig.35: Espectro de massas do pico 1: composto 1.

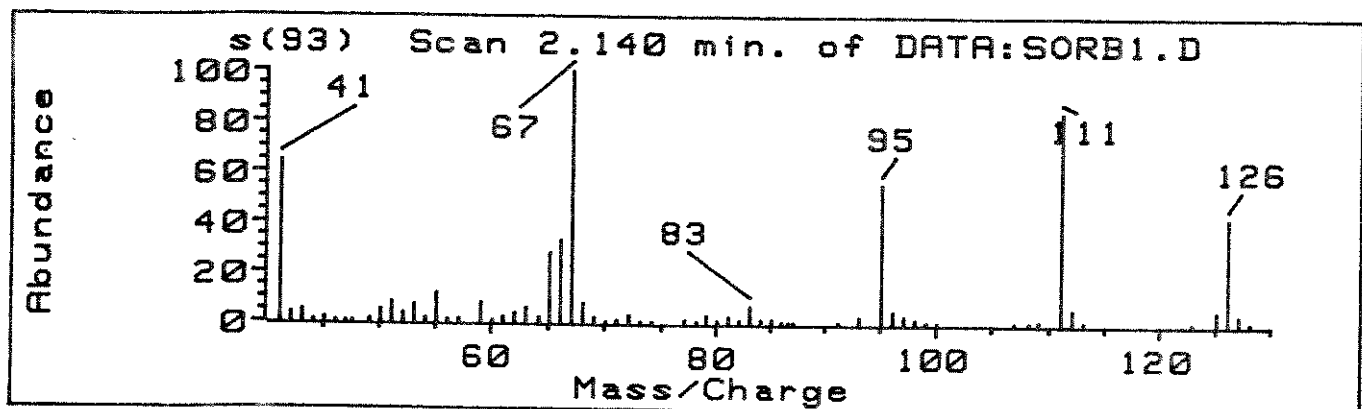


Fig. 36: Espectro de massas do pico 2: composto 16.

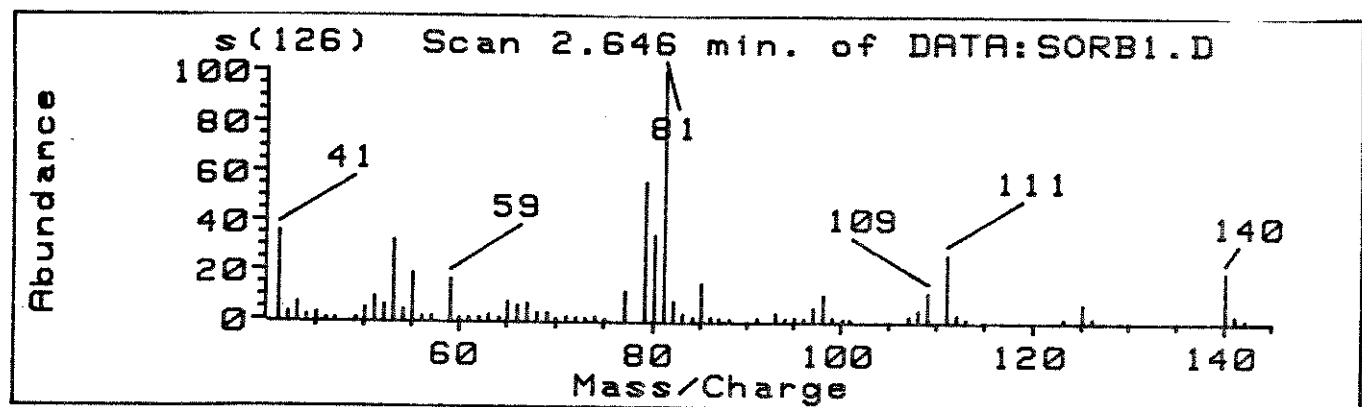


Fig. 37: Espectro de massas do pico 3: composto 27.

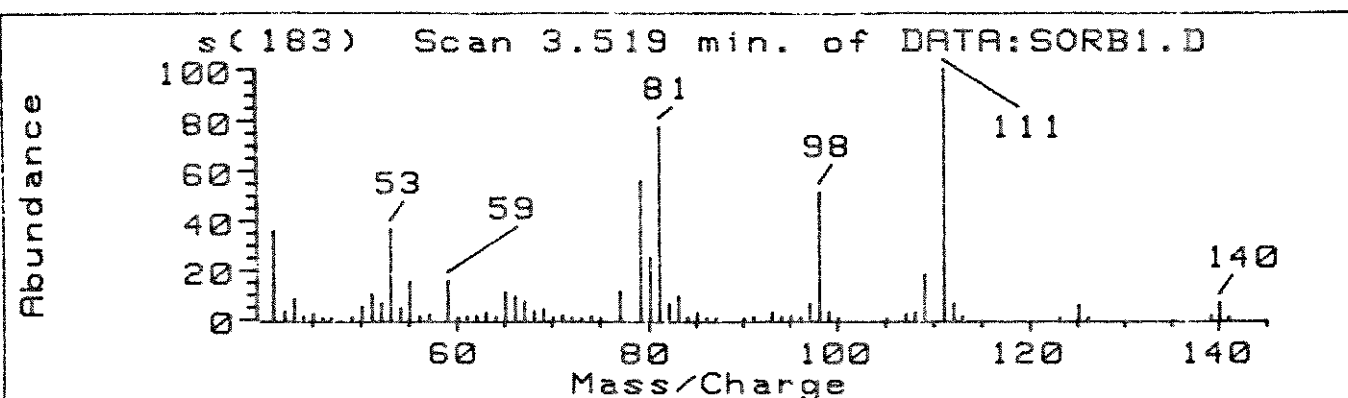


Fig. 38: Espectro de massas do pico 4: composto 29.

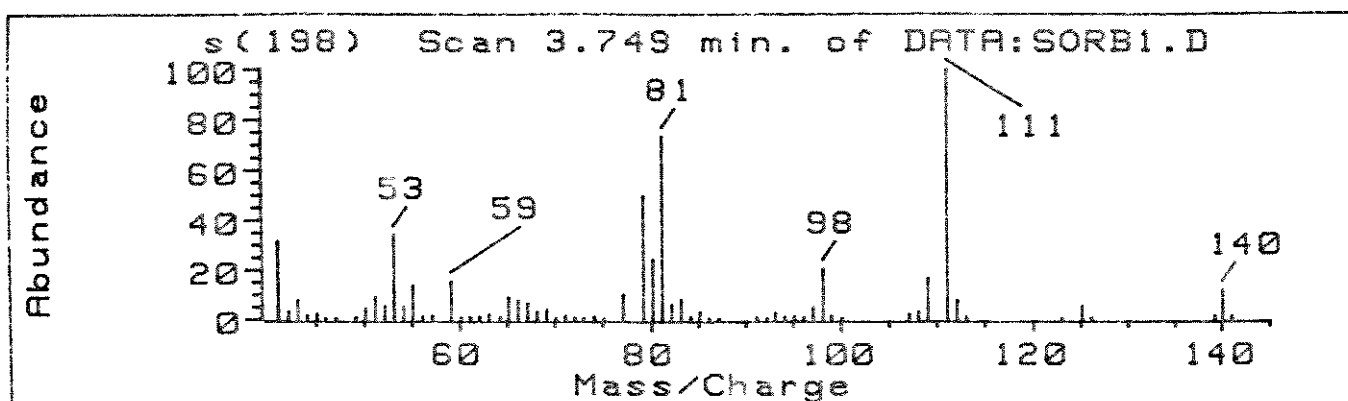


Fig. 39: Espectro de massas do pico 5: composto 30.

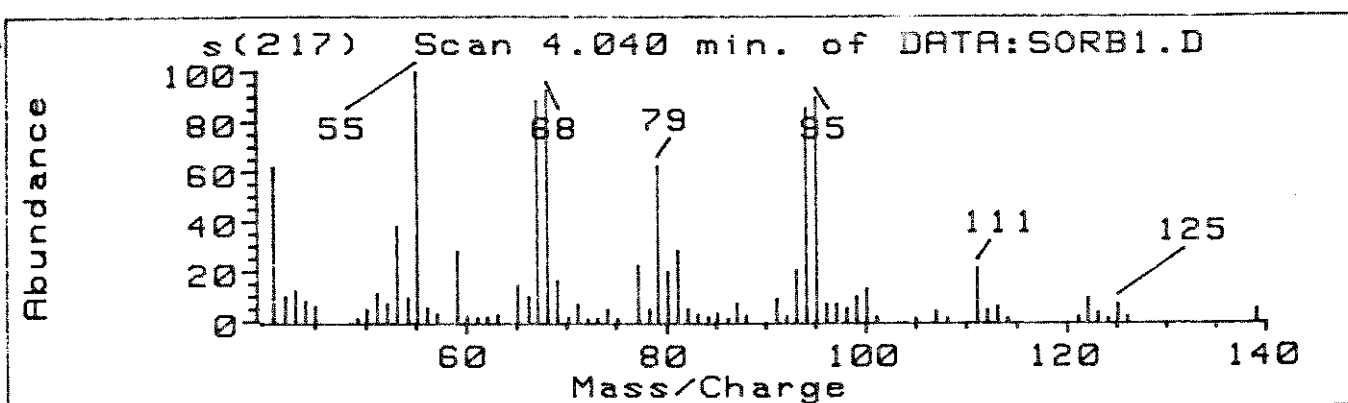


Fig. 40: Espectro de massas do pico 6: compostos não identificados.

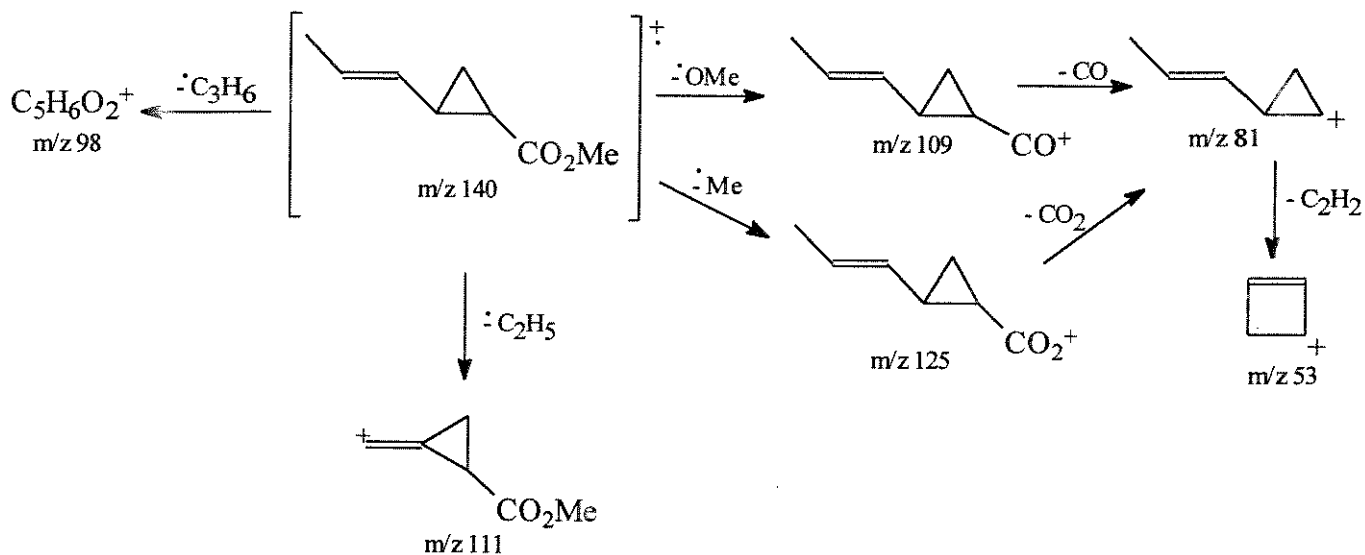
Observa-se uma grande semelhança entre os espectros de massas dos picos 4 e 5 (Figuras 38 e 39). Isto sugere que os compostos sejam estereoisômeros e o espectro de massas do pico 3 (Figura 37) apresenta os mesmos fragmentos, porém com intensidades diferentes.

Na Tabela 15 são mostrados os principais fragmentos dos produtos 27, 29 e 30 e suas intensidades relativas.

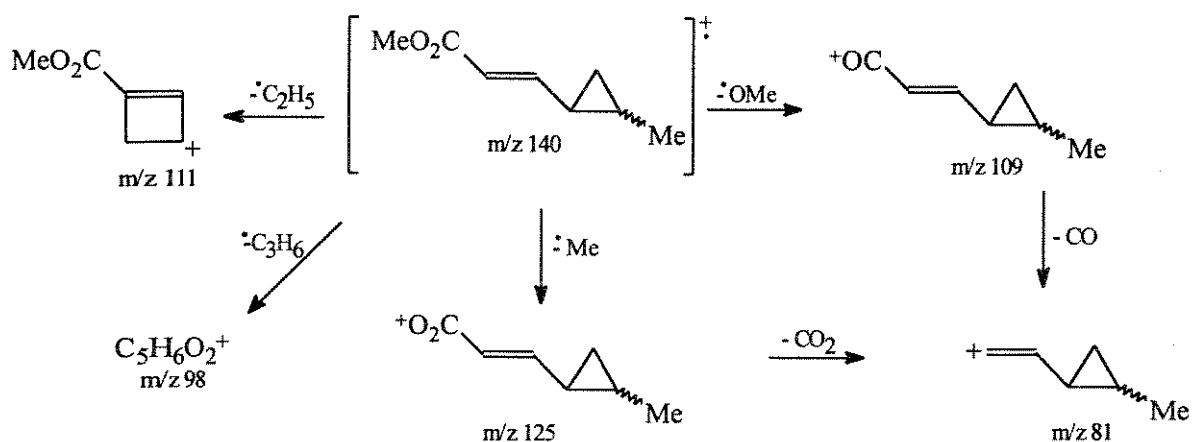
Tab. 15: Principais fragmentos e suas intensidades relativas dos compostos 27, 29 e 30.

Comp.	m/z 53	m/z 67	m/z 81	m/z 98	m/z 111	m/z 125	m/z 140
<u>27</u>	39	9	100	26	33	8	18
<u>29</u>	39	12	77	49	100	7	8
<u>30</u>	38	10	72	21	100	6	11

O íon base nos picos 4 e 5 é o fragmento m/z 111 enquanto que no pico 3, é o fragmento m/z 81. Esta diferença sugere que o grupo carboxilato está ligado ao ciclopropano no composto onde o íon base é m/z 81, pois só assim forma-se o íon com a carga no anel, que é melhor estabilizada.^[83] O íon m/z 111 é formado pela perda de C₂H₅. Sugestões de mecanismos de fragmentação para os compostos 27, 29 e 30 são mostradas nos Esquemas 3 e 4.



Esq. 3: Mecanismo sugerido para a fragmentação de 27



Esq. 4: Mecanismo sugerido para a fragmentação de 29 e 30

4.5.1.2 Análise dos produtos por espectroscopia de RMN-¹H

Os espectros de RMN-¹H, em uma e duas dimensões, da mistura dos compostos 27, 29 e 30 foram obtidos em clorofórmio deuterado em um espectrômetro de 7 Tesla (¹H a 300 MHz).

Os prótons do reagente 16 foram atribuídos através de comparação com o espectro de RMN-¹H de uma amostra pura (Figura 41).

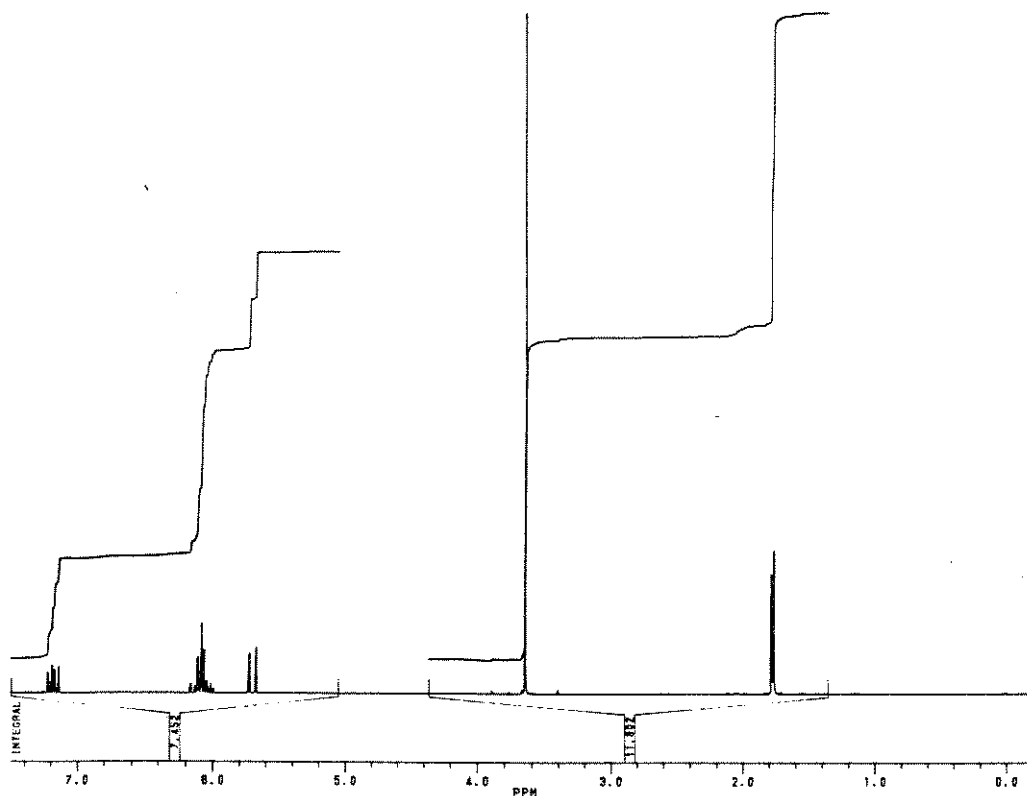


Fig. 41: Espectro de RMN-¹H do composto 16

Os demais prótons foram atribuídos de acordo com a interpretação dos espectros RMN- ^1H (Figura 42) e espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear ($^1\text{H}, ^1\text{H}$) utilizando a sequência de impulso do tipo COSY 45 (Figura 43). Os deslocamentos químicos são mostrados na Tabela 16.

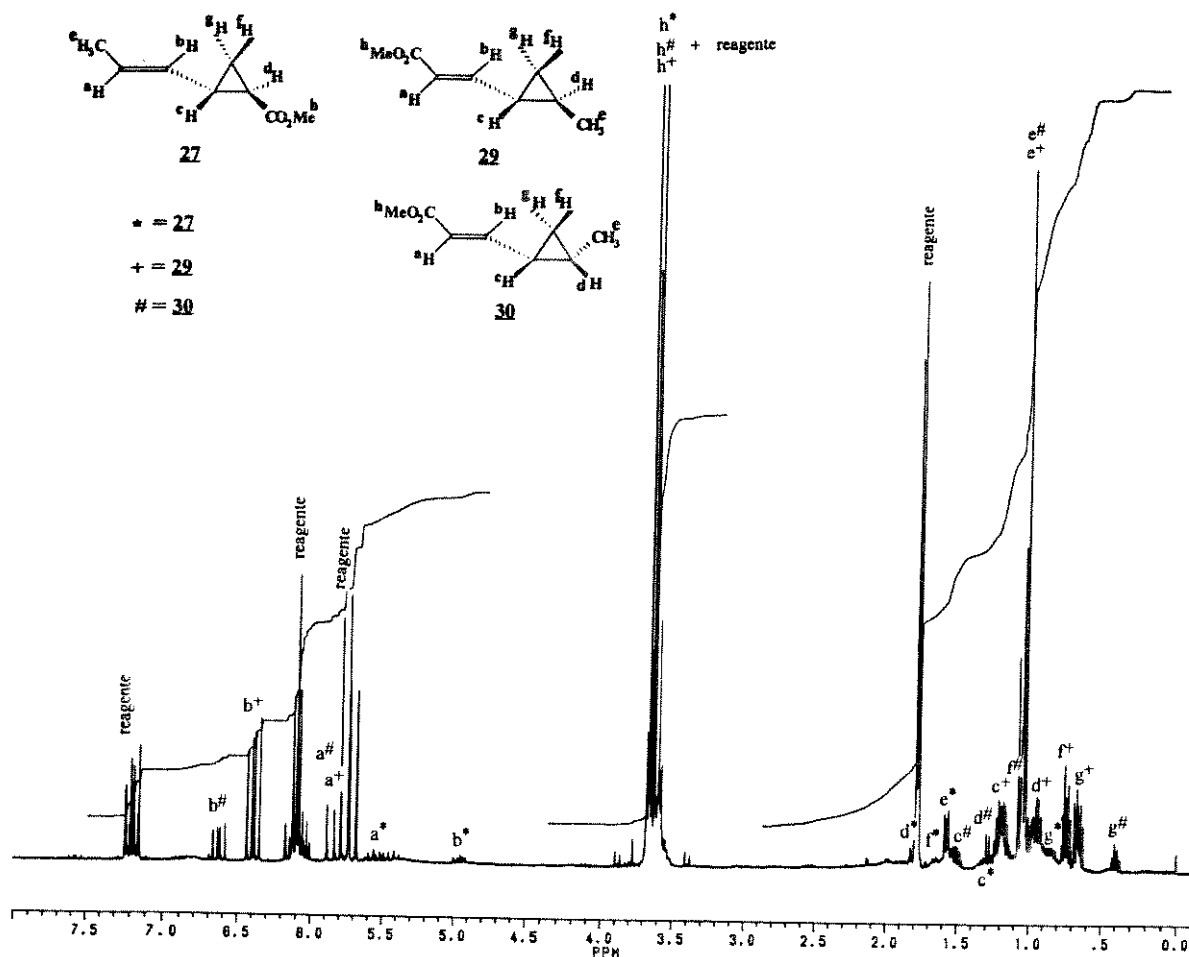


Fig. 42: Atribuição dos prótons dos produtos 27, 29 e 30, e o espectro de RMN- ^1H da mistura reacional.

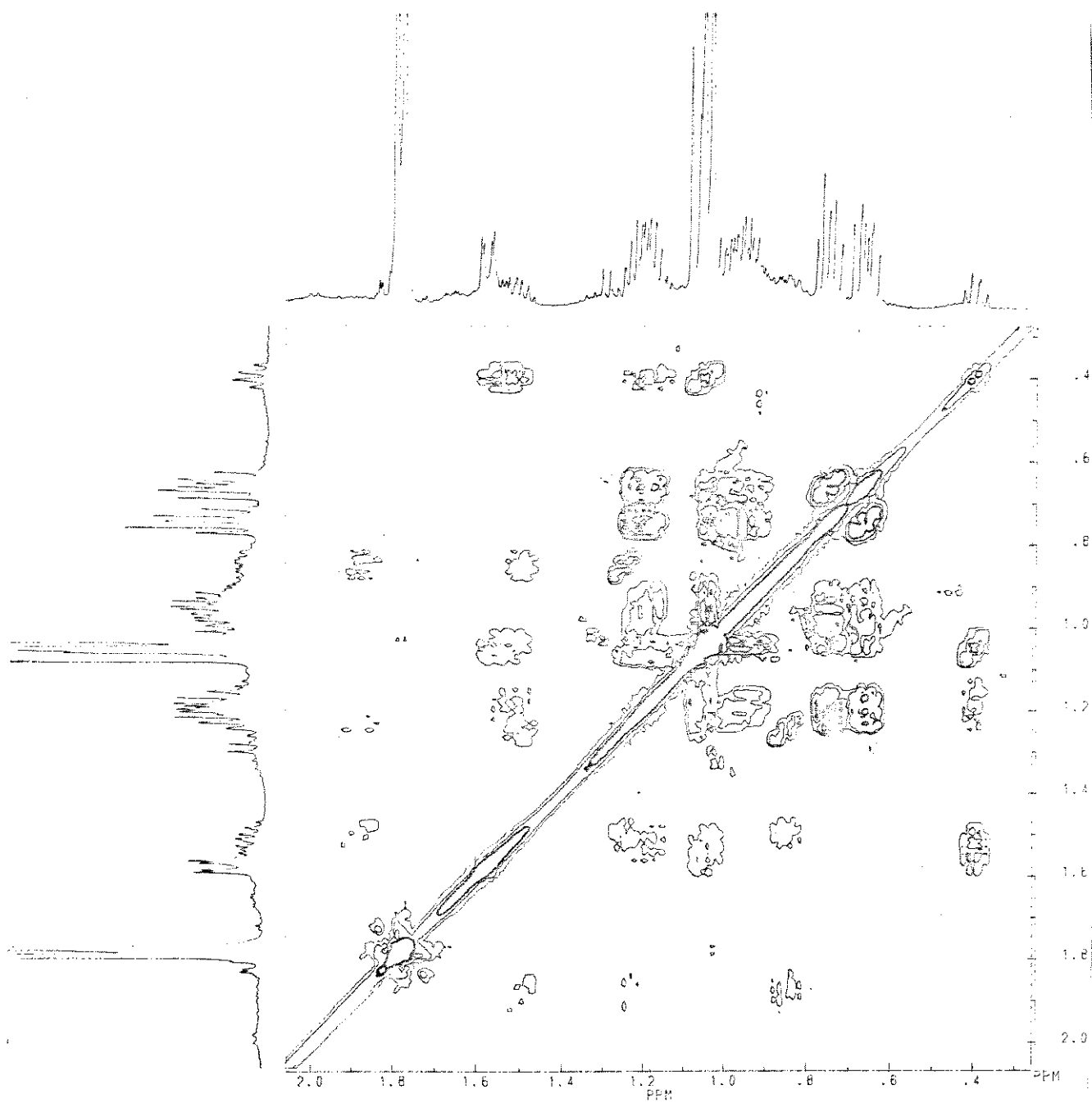


Fig. 43: Espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear (¹H,¹H) utilizando sequência de impulsos do tipo COSY 45 da mistura de produtos e reagentes da Reação 22.

Tab. 16: Deslocamentos químicos (δ ppm) dos prótons atribuídos aos compostos 27, 29 e 30.

Comp.	^a H	^b H	^c H	^d H	^e H	^f H	^g H	^h H
<u>27</u>	5,50(m)	4,95(m)	1,30(m)	1,80(m)	1,55(dd)	1,70(m)	0,70(m)	3,65(s)
<u>29</u>	5,75(d)	6,40(dd)	1,20(m)	0,95(m)	1,05(m)	0,75(m)	0,65(*)	3,65(s)
<u>30</u>	5,85(d)	6,65(dd)	1,55(m)	1,20(m)	1,05(m)	1,05(m)	0,40(*)	3,65(s)

(*) ddd

Os deslocamentos químicos, para campo alto (< 1 ppm), revelam a presença do ciclopropano^[89]. Apesar da complexidade do espectro da mistura, foi possível atribuir os conjuntos de prótons para cada isômero, pela análise das correlações espectroscópicas homonucleares (¹H,¹H) utilizando a sequência de impulso do tipo COSY 45. A atribuição de cada isômero foi feita pela comparação dos deslocamentos químicos com valores relatados na literatura^[84] para compostos similares.

O próton com deslocamento químico em 6,40 ppm (duplo dubleto) mostra que, o isômero formado em maior quantidade (29), teve a ciclopropanação nas posições 4 e 5 do dieno. Através das correlações ¹H,¹H do espectro bidimensional, foi possível estabelecer (a partir do próton em 6,4 ppm) os demais prótons pertencentes ao isômero em maior quantidade. O isômero em quantidade intermediária também apresenta um duplo dubleto (6,65 ppm) indicando que a ciclopropanação ocorreu nas posições 4 e 5 do dieno. Os demais prótons foram atribuídos a partir do próton em 6,65 ppm utilizando-se o mesmo procedimento descrito acima. Portanto atribuiu-se os dois isômeros aos compostos 29 e 30.

A estereoquímica de cada um dos isômeros (29 e 30) foi determinada por comparação dos deslocamentos químicos dos prótons com modelos da literatura.^[84,89] Verificou-se que na forma *trans* os prótons ^gH (0,65 ppm) e ^dH (0,95 ppm) sofrem efeito de blindagem pelo grupo vinila, enquanto que na forma *cis* apenas o próton ^gH (0,40 ppm) sofre o efeito da blindagem. Desta forma pode-se correlacionar o isômero em maior quantidade ao isômero *trans* (29) e o de quantidade intermediária ao isômero *cis* (30).

O terceiro isômero foi atribuído ao composto 27, por analogia ao resultado da análise para os compostos 29 e 30, pois não foi detectada a formação do isômero 28.

4.5.2 Análise Quantitativa

A quantificação dos produtos de reação foi feita por cromatografia a gás, pela técnica de padrão interno (COD). Como os produtos obtidos não foram isolados, não foi possível a construção de curvas de calibração para cada composto. Fez-se apenas a calibração para os

reagentes (**16** e **1**) com o padrão interno. Sendo os produtos muito semelhantes ao reagente **16**, determinou-se as quantidades pela relação de áreas entre o reagente **16** e cada produto (Tabela 17).

Tab. 17: Rendimento cromatográfico na ciclopropanação de sorbato de metila (**16**) com diiodometano (**1**), (proporção dos reagentes **16**:**1**:Zn:Cu igual a 4:5:10:1, 80°C, 150 bar).

Produto	% Conv.	% Rend.	Seletividade	Sítio	Estereo
1	>90	--	--	--	--
16	70	--	--	--	--
27	--	0,9	13%	13%	--
29	--	5,0	71%	87%	82%
30	--	1,1	16%		18%

Sítio = sítiosseletividade

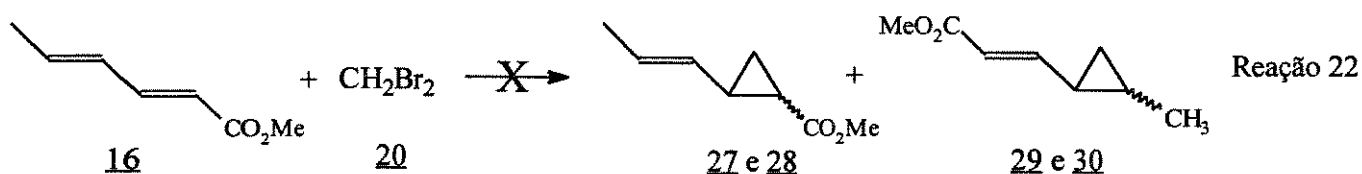
Estereo = estereosseletividade

O resultado da análise quantitativa mostra que o grupo carboxilato desativa o 1,3-dieno para a reação de Simmons-Smith, desta forma, para o composto **16**, a ciclopropanação é dirigida para a dupla ligação C=C substituída pelo grupo metila (formação dos produtos **29** e **30** com sítiosseletividade de 87%). O produto **27** se forma somente com sítiosseletividade de 13%. Não observou-se a formação do produto **28**, que por analogia às proporções dos isômeros **29** e **30**, deve se formar em pequena quantidade (<0,2%) e pode não ter sido detectado.^[4, 90]

A reação de ciclopropanação de **16** com **1** apresenta uma estereosseletividade de 82% na formação do isômero **29**, o que está de acordo com os resultados obtidos para este tipo de reação, em condições brandas.^[4] Como não foi detectada a formação do composto **28** não pode se determinar a estereosseletividade na formação do composto **27**.

4.5.3 Tentativa de Ciclopropanação de **16** com Dibromometano (**20**)

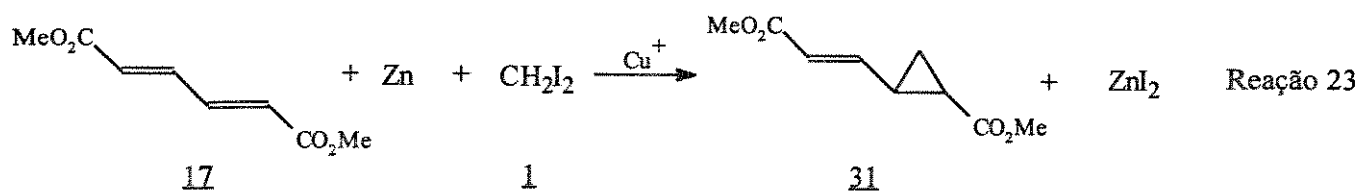
O mesmo procedimento foi aplicado na tentativa de sintetizar os compostos **27** a **30** com dibromometano (**20**), que é relativamente mais barato, porém menos reativo (Reação 22).^[77]



Não foi observada a formação de produtos ciclopropanados, apenas a decomposição dos reagentes, que resultou em produtos não-destiláveis, que não foram analisados. Este resultado mostra que 20 não é suficientemente reativo para ciclopropanar o 1,3-dieno 16 pela reação de Simmons-Smith.

4.6 CICLOPROPANAÇÃO DE MUCONATO DE METILA (17) COM (1)

Com a finalidade de se obter maiores informações a respeito da desativação do sistema 1,3-dieno substituído por grupos carboxilato, fez-se reações com o *trans,trans*-muconato de metila (17) e 1 (Reação 23).



4.6.1 Análise Qualitativa

Procedeu-se o tratamento normal da mistura reacional, em seguida filtrou-se a mistura sobre carvão ativo. O isolamento do produto não foi possível devido à sua pequena concentração em relação aos demais componentes da mistura, além da similaridade com o reagente 17. Obteve-se o espectro de massas e o espectro de RMN-¹H da mistura tratada.

O cromatograma de íons totais (Figura 44) apresenta três picos, que foram atribuídos de acordo com as análises dos espectros de massas (Tabela 18).

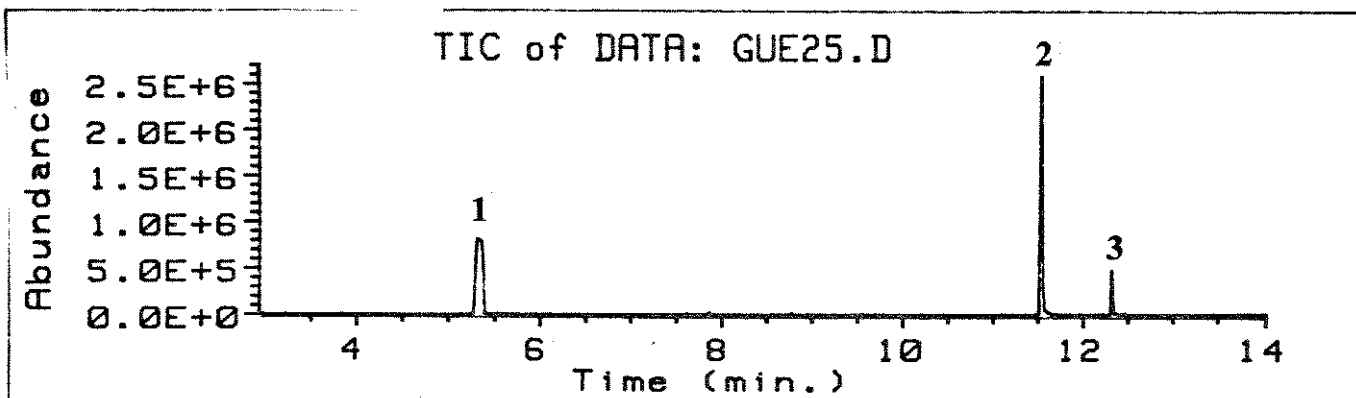


Fig. 44: Cromatograma de íons totais da reação 23.

Tab. 18: Atribuição dos picos cromatográficos obtidos na ciclopropanação de 20 com 1 pela reação de Simmons-Smith.

Pico	tr (min)	m/z	Atribuição	I.S.
1	5,348	268	<u>1</u>	96
2	11,542	170	<u>17</u>	95
3	12,319	184	<u>21</u>	--

IS: índice de similaridade

Os espectros de massas correspondentes aos picos cromatográficos são mostrados nas Figuras 45 a 47.

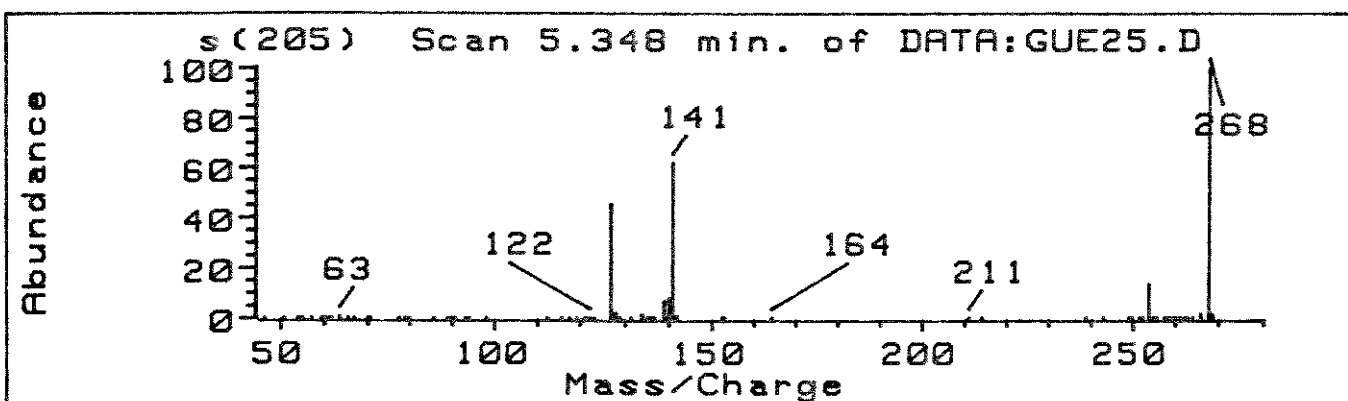


Fig. 45: Espectro de massas do pico 1: composto 1

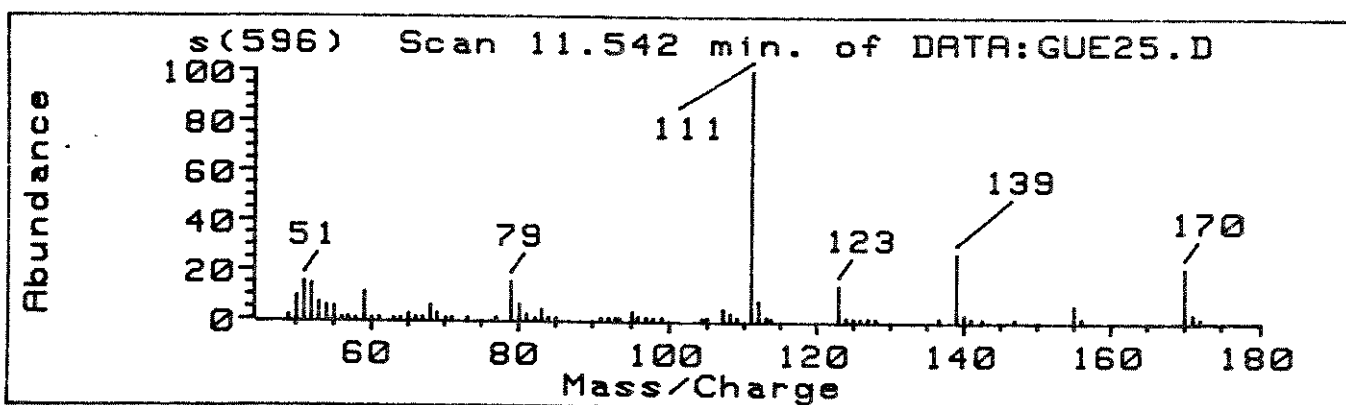


Fig. 46: Espectro de massas do pico 2: composto 17

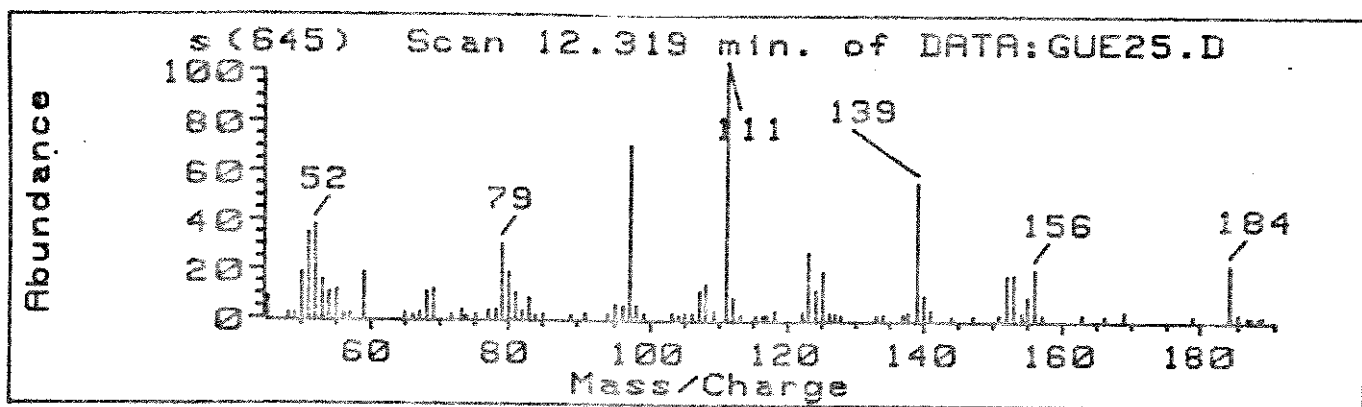


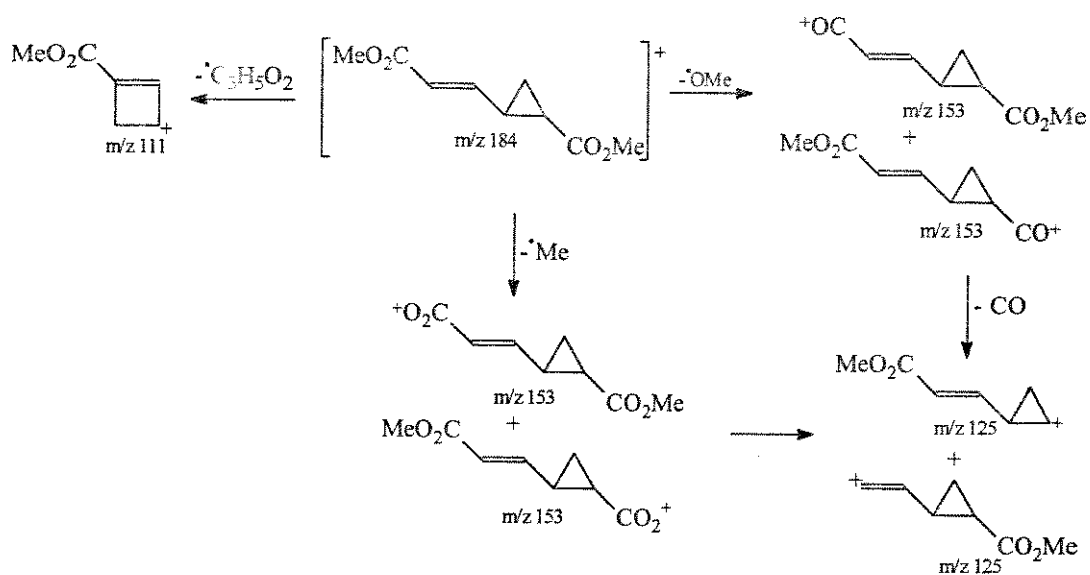
Fig. 47: Espectro de massas do pico 3: composto 31

Os reagentes foram identificados por comparação com seus espectros de massas padrão.^[84] Para o composto 31 não há padrão para comparação; fez-se, então, a análise do espectro de massas. A Tabela 19 mostra os principais fragmentos e suas intensidades relativas.

Tab. 19: Principais fragmentos e suas intensidades relativas para o composto 31.

composto	m/z 69	m/z 79	m/z 97	m/z 111	m/z 125	m/z 153	m/z 184
<u>31</u>	11,7	30,1	69,7	100	19,0	18,8	22,4

Considerando-se que o produto formado seja o composto 31, mostra-se no Esquema 5 um possível mecanismo de fragmentação com base nas fragmentações propostas na literatura par o composto 19.^[83,91]



Esq. 5: Mecanismo de fragmentação sugerido para o composto 31.

4.6.1.2 Análise da mistura reacional por espectroscopia de RMN-¹H

O espectro de RMN-¹H da mistura reacional mostra a presença dos dois reagentes (20 e 1). O produto 31, por estar em pequena quantidade, aparece mal resolvido no espectro, próximo à linha base (Figura 48) impossibilitando uma análise confiável. Entretanto a presença de sinais em campo alto seriam indicativos de produtos contendo ciclopropanos. Maiores evidências do produto formado foram obtidas a partir da análise por CG/EM. Portanto a estereoquímica do composto 31 não pode ser confirmada por esta técnica.

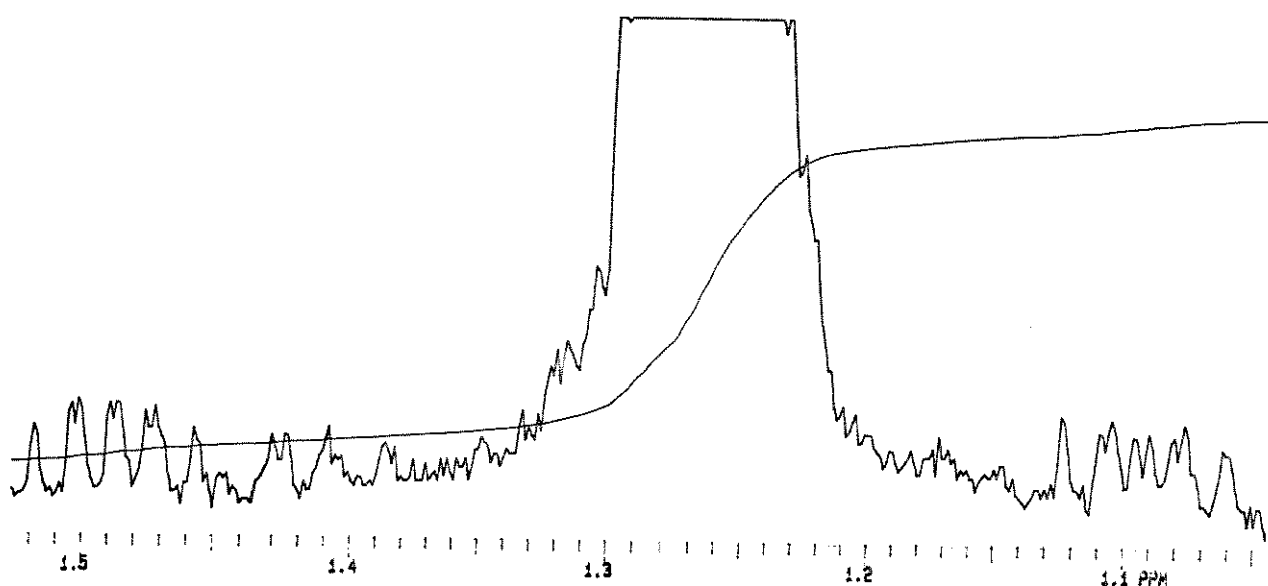


Fig. 48: Região de campo alto do espectro de RMN-¹H da mistura reacional.

4.6.2 Análise Quantitativa

Os produtos foram quantificados por cromatografia a gás, pela técnica do padrão interno. A curva de calibração foi feita para os compostos 17 e 1 em presença de COD como padrão interno. O produto foi quantificado pela relação de áreas entre o reagente 17 e o produto 31. As conversões e o rendimento do composto 31 são mostrados na Tabela 20.

Tab.20: Rendimento cromatográfico na ciclopropanação de muconato de metila (17) com diiodometano (1), (proporção dos reagentes 17:1:Zn:Cu de 4:5:10:1, 80°C, 150 bar).

Composto	% Conv.	% Rend.
<u>1</u>	>95	--
<u>17</u>	82	--
<u>31</u>	--	4

Pela análise quantitativa observou-se que o produto 31 formou-se com rendimento de 4%, muito embora tenha ocorrido uma elevada conversão dos reagentes. Conclui-se, portanto, que a baixa reatividade da dupla ligação C=C no sistema conjugado, frente à reação de Simmons-Smith e à temperatura elevada, leva preferencialmente à decomposição dos reagentes sem a formação do produto.

Não se encontra na literatura nenhuma informação a respeito de uma desativação da dupla ligação C=C pelo carboxilato, porém a maioria das reações de Simmons-Smith com derivados do ácido acrílico fornece baixos rendimentos.^[4] A densidade eletrônica da dupla ligação C=C se revela um fator de grande importância no mecanismo de ciclopropanação por este método, sendo que, quanto maior a densidade eletrônica, maior o rendimento em compostos ciclopropanados.

4.6.3 Tentativa de Ciclopropanação de 17 com 20

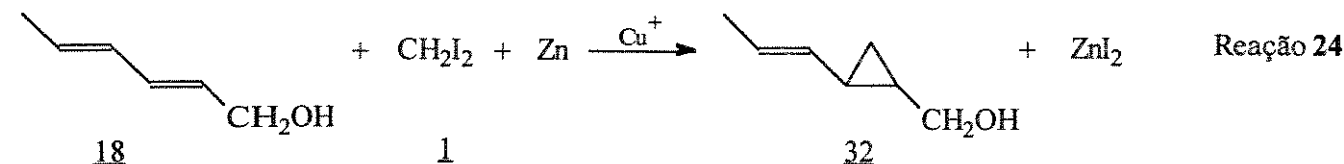
Com o objetivo de tentar a ciclopropanação de 17 com uma fonte de carbeno menos reativa que o diiodometano, efetuou-se uma reação nas mesmas condições anteriores, empregando-se 20. Não foi observada a formação de produtos ciclopropanados. Novamente pode-se atribuir o insucesso da reação ao fato de que o 1,3-dieno 17 e a fonte de carbenos serem pouco reativos. Obteve-se apenas material não destilável, que não foi analisado.

4.7 CICLOPROPANAÇÃO DE 2,4-HEXADIENO-1-OL (18) COM 1

O reagente de Simmons-Smith é estabilizado pela presença de compostos oxigenados do tipo éter.^[4] Assim, os melhores solventes para esta reação são o éter etílico e o thf. Vários autores reportam, ainda, que a presença de um substituinte hidroxila na posição alílica promove a reação.^[4] Por esta razão escolheu-se o 2,4-hexadieno-1-ol (18), com o qual pode-se obter várias informações relativas à ativação/desativação da dupla ligação C=C pelo grupo

hidroxila. Sendo o dienol 18 substituído de forma não simétrica, pode-se também obter informações a respeito da sítiosseltividade frente à reação de Simmons-Smith.

A reação foi primeiramente conduzida em autoclave, 80°C e 150 bar de pressão, com proporção dos reagentes 18:1:Zn:Cu de 4:5:10:1 e 16:20:50:1 (Reação 24).^[43, 77]



Utilizou-se duas diferentes proporções entre os reagentes, a fim de otimizar o sistema. Na primeira reação utilizou-se uma razão Zn:Cu de 10:1, para que fosse possível a comparação dos resultados obtidos com os demais, e a segunda razão de Zn:Cu de 50:1, foi o melhor resultado obtido na ciclopropanação de álcool alílico.^[43] Em ambos os casos a reação foi extremamente rápida e exotérmica, carbonizando os reagentes.

Visto que a reação não pode ser controlada em autoclave, ela foi efetuada em condições normais (refluxo de éter etílico à pressão atmosférica) com adição lenta da fonte de carbenos. A proporção dos reagentes 18:1:Zn:Cu foi de 16:20:50:1, conforme método otimizado.^[77]

4.7.1 Análise Qualitativa

O produto 32 é instável e se decompõe quando cromatografado em alumina ou sílica, assim, a mistura reacional foi analisada por espectro de RMN-¹H e por cromatografia a gás acoplada a um espectrômetro de massa (CG/EM).

O cromatograma de íons totais da mistura reacional (Figura 49) apresentou três picos principais. A atribuição de cada pico foi feita pela análise dos espectros de massas, que são mostrados nas Figuras 50 a 52.

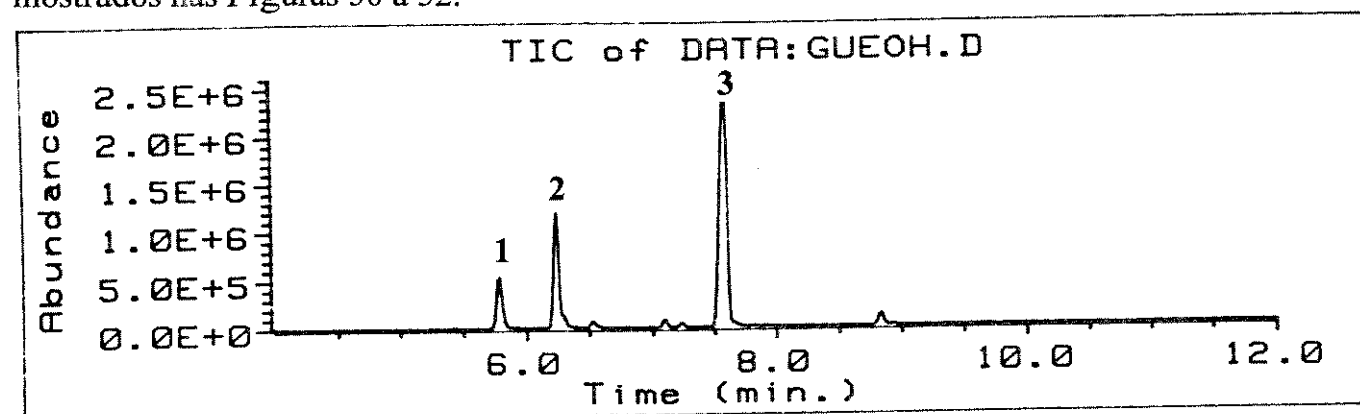


Fig.49: Cromatograma de íons totais da Reação 24

A Tabela 21 mostra a atribuição dos picos cromatográficos.

Tab. 21: Atribuição dos picos cromatográficos obtidos na ciclopropanação de 18 com 1 pela reação de Simmons-Smith.

Picos	tr (min)	m/z	Atribuição	I.S.
1	5,785	268	<u>1</u>	92
2	6,243	98	<u>18</u>	89
3	7,588	112	<u>32</u>	--

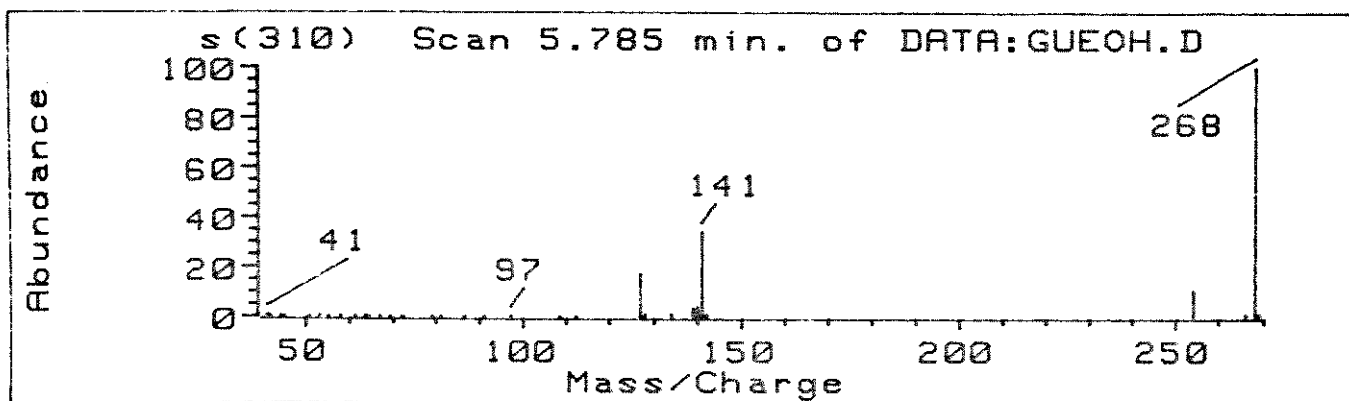


Fig. 50: Espectro de massas do pico 1: composto 1

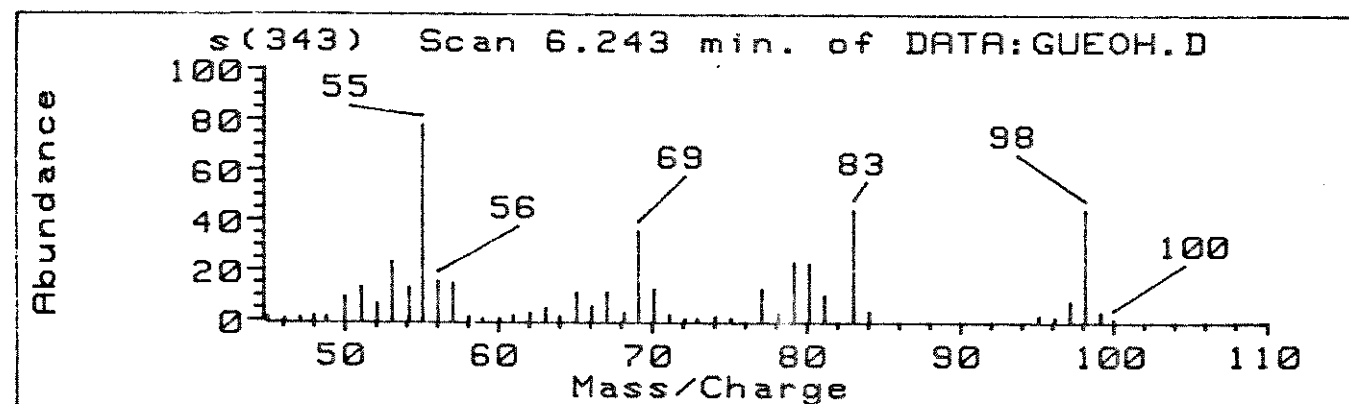


Fig. 51: Espectro de massas do pico 2: composto 18

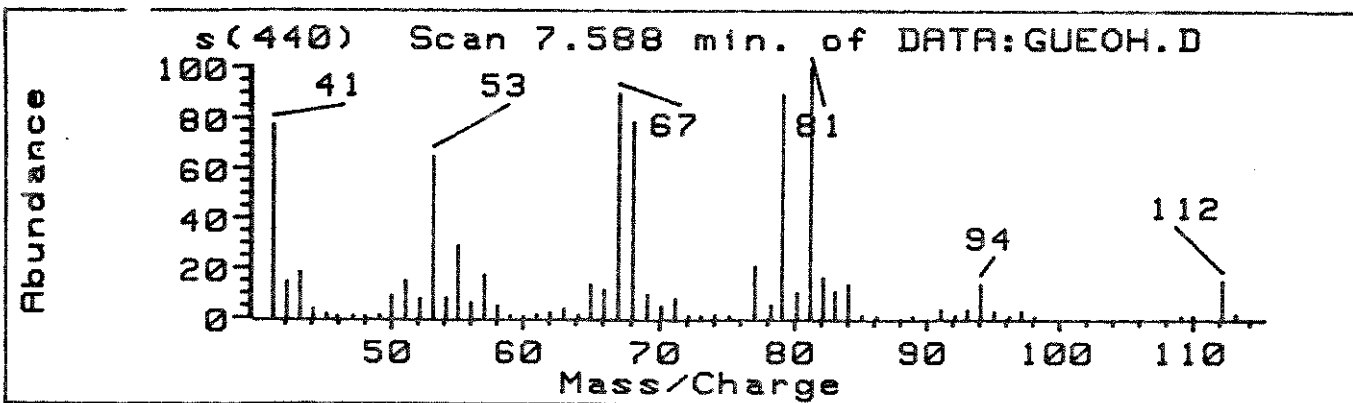


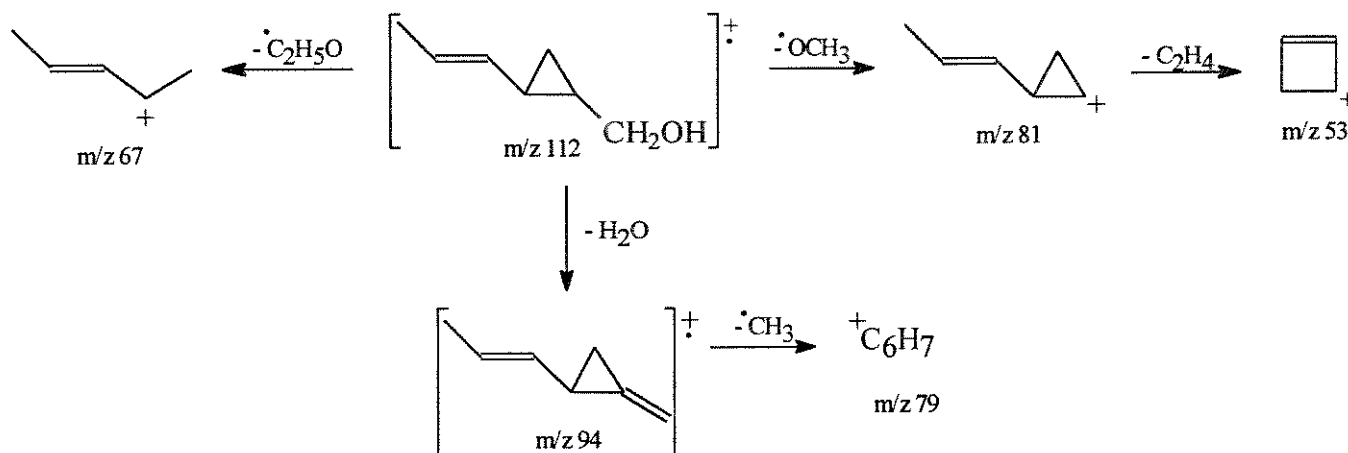
Fig. 52: Espectro de massas do pico 3: composto 32

A análise dos espectros de massas por comparação com biblioteca de padrão^[70] mostra que os picos 1 e 2 são os reagentes 1 e 18, respectivamente. O espectro de massas do pico 3, quando comparados com os padrões disponíveis, não fornece nenhuma resposta plausível. Fez-se, então, a análise do espectro de massas do pico 3. Os principais fragmentos são listados na Tabela 22.

Tab. 22: Principais fragmentos e suas intensidades relativas para o composto 32 (pico 3)

composto	m/z 53	m/z 67	m/z 79	m/z 81	m/z 94	m/z 112
<u>32</u>	64,8	89,7	89,2	100	13,4	14,7

Como o íon molecular do composto 32 apresenta quatorze unidades de massa a mais que o reagente 18, pode-se considerar a possível ciclopropanação deste último. O mecanismo de fragmentação sugerido confirma a estrutura proposta (Esquema 6).^[83, 92]



Esq. 6: Mecanismo sugerido de fragmentação do composto 32

4.7.1.2 Análise da mistura reacional por espectroscopia de RMN-¹H

Obteve-se os espectros de RMN-¹H, em uma e duas dimensões (COSY), da mistura reacional em um espectrômetro de 7 Tesla (¹H a 300 MHz) utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente.

A atribuição dos prótons dos reagentes 1 e 18 foi feita pela comparação com espectros de RMN-¹H de amostras puras, o espectro de RMN-¹H do composto 18 é mostrado na Figura 53. A caracterização do composto 32 foi feita de acordo com a interpretação do espectro de RMN-¹H da mistura reacional (Figura 54), pela análise das correlações em um espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear ¹H,¹H de tipo COSY 45 (Figura 55) e pela comparação com compostos semelhantes. A estereoquímica do composto 32 foi determinada por espectro de diferença do tipo NOE.^[84, 93, 94] Nas Tabelas 23 e 24 são mostrados os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento para o composto 32.

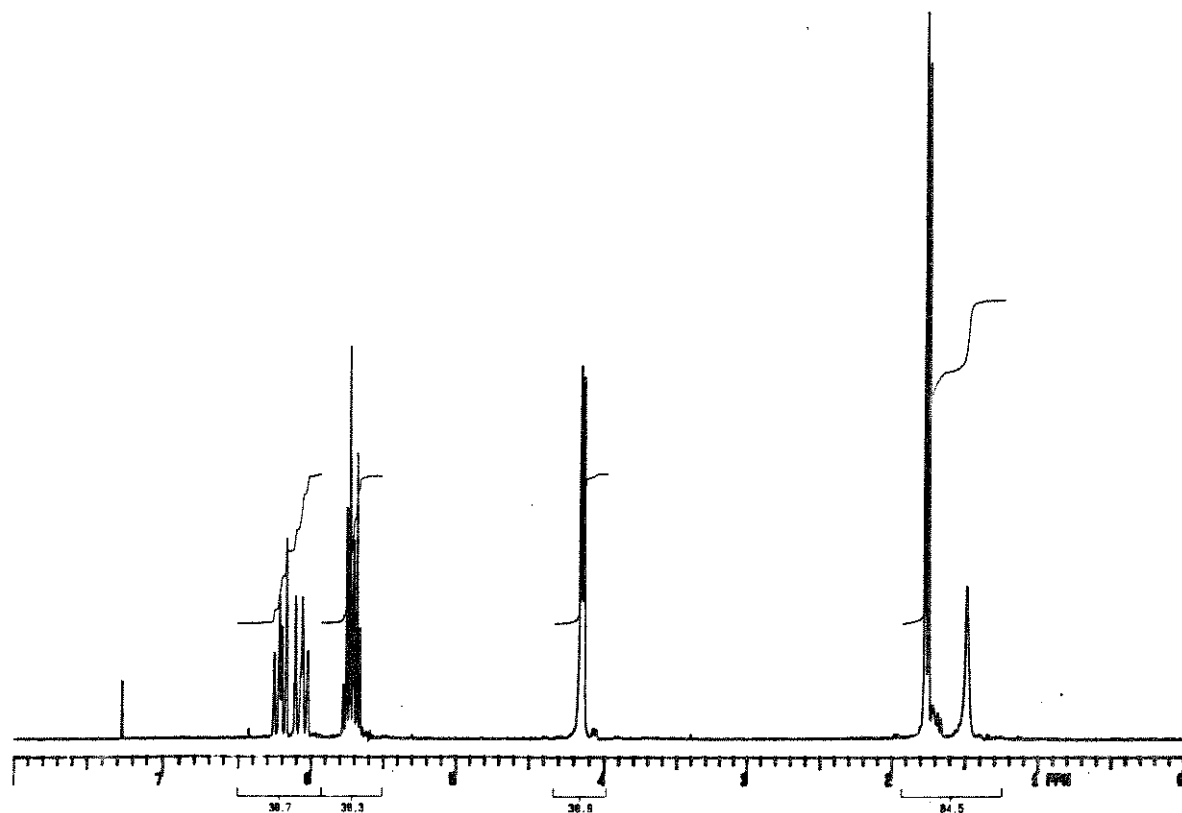


Fig. 53: Espectro de RMN-¹H do composto 18.

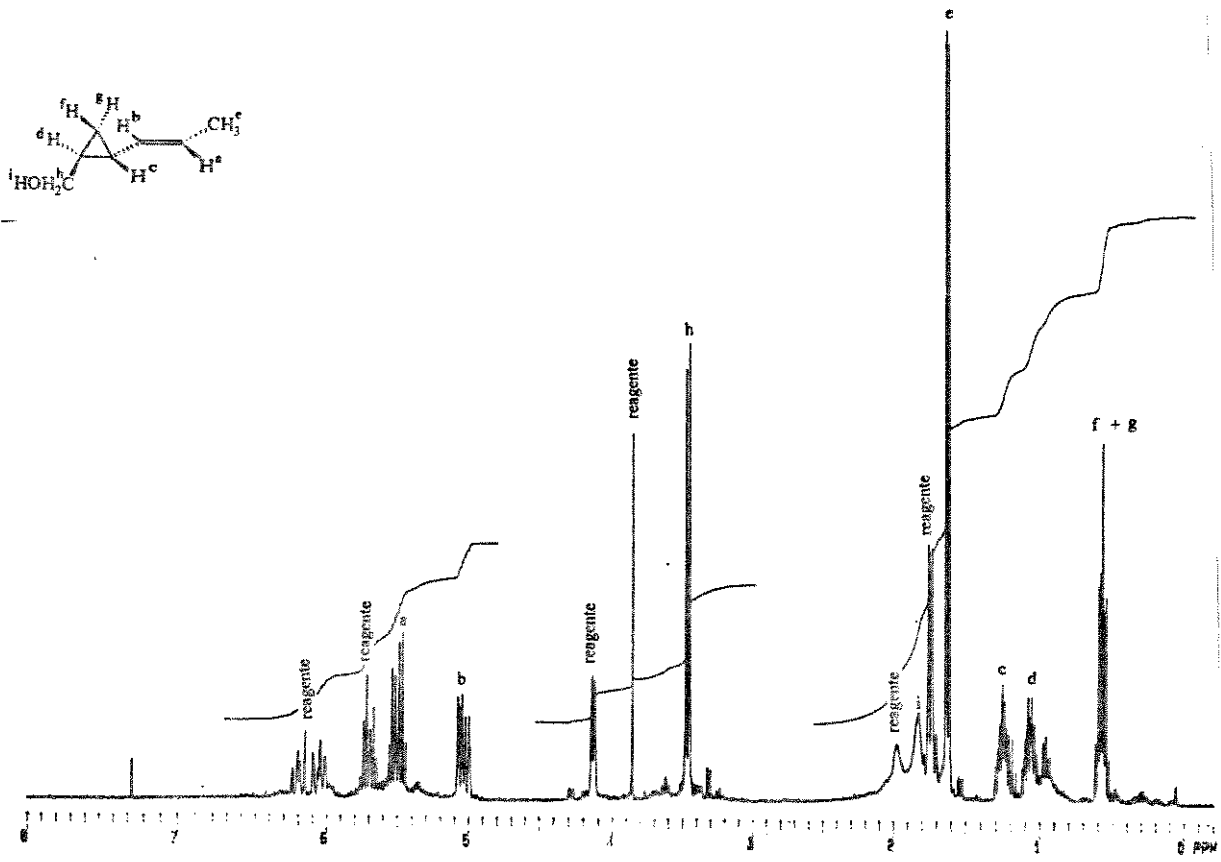


Fig. 54: Atribuição dos prótons do composto **32** e o espectro de RMN- ^1H da mistura reacional.

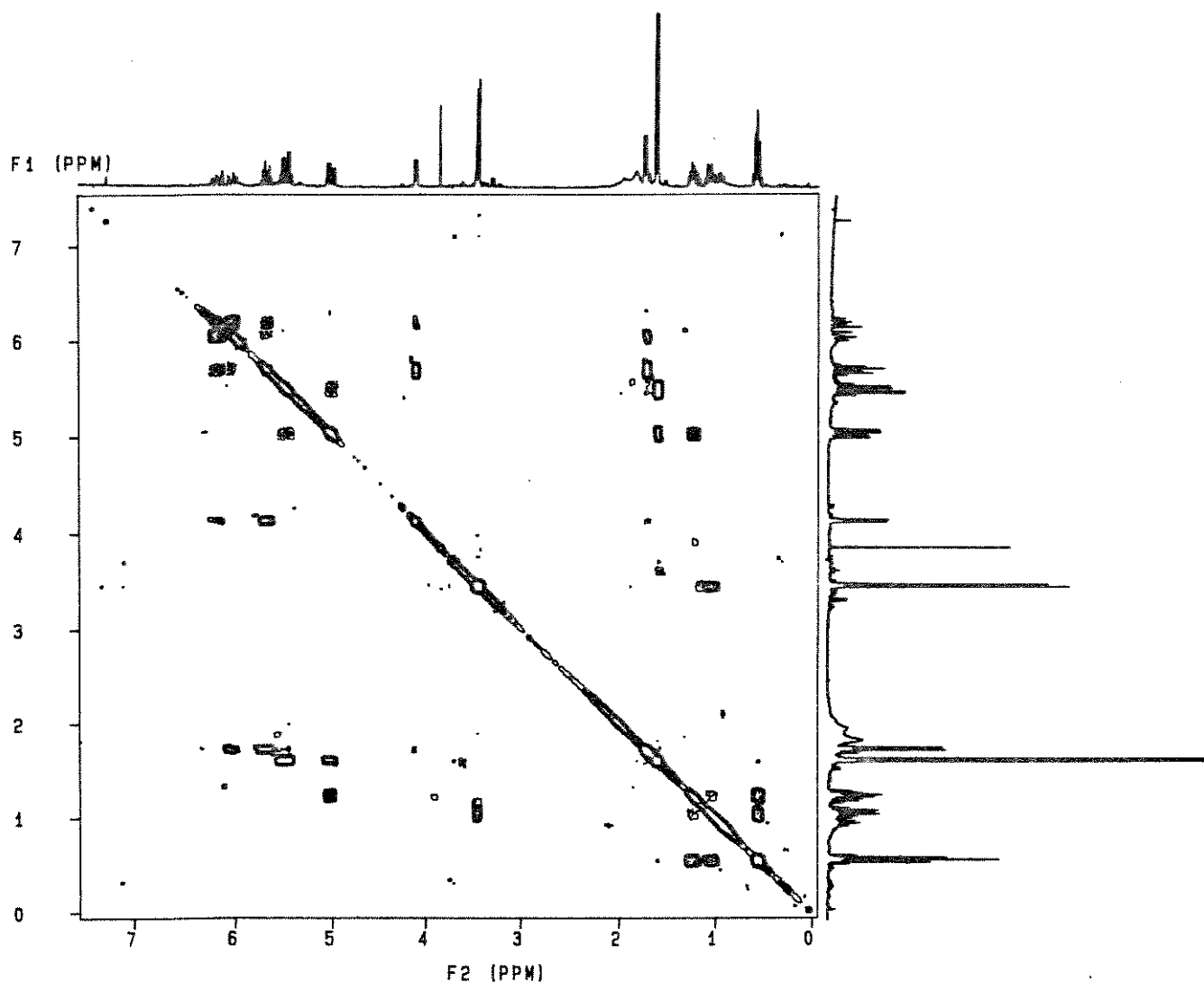


Fig. 55: Espectro de RMN-¹H em duas dimensões (COSY) da mistura reacional da reação 25.

Tab. 23: Deslocamento químico para o produto 32.

Próton	aH	bH	cH	dH	eH	fH	gH	hH	iH
δ (ppm)	5,50	5,03	1,25	1,07	1,62	0,58	0,58	3,50	1,85
Mult.	ddq	ddq	ddd	--	dd	--	--	d	--

Tab. 24: Constantes de acoplamento para os prótons do composto 32.

J _{ab}	J _{ac}	J _{bc}	J _{be}	J _{hd}
15,22	6,50	0,67	8,29	1,59
				8,2

A análise do RMN-¹H da mistura reacional mostrou a presença de três substâncias, duas delas foram identificadas como sendo os reagentes **1** e **18**, o terceiro composto apresenta 4 prótons em campo alto (^aH, ^dH, ^fH e ^gH) que sugere a presença de um ciclopropano. Os prótons olefinicos do composto formado (^aH, ^bH, ambos ddq) revelam que a cicloadição ocorreu nas posições 2 e 3 do dieno (composto **32**). A atribuição dos prótons olefinicos foi realizada pela análise das constantes de acoplamento e por comparação com modelos^[89] (^aH 5,50 ppm e ^bH 5,03 ppm).

A partir do espectro bidimensional do tipo COSY 45 e conhecendo-se os deslocamentos químicos dos prótons ^bH e ^eH, determinou-se por correlações os demais prótons do ciclopropano. A estereoquímica de **32**, não pode ser determinada nem pela análise do RMN-¹H nem pelo espectro bidimensional. Para a determinação da estereoquímica foi necessário observar o efeito NOE. Com a irradiação sobre o próton ^bH, observou-se aumentos significativos nas intensidades dos sinais dos prótons ^fH (ou ^gH), ^dH e ^eH, e também observou-se variações menores nas intensidades dos sinais dos prótons do sistema olefinico. Este resultado é um forte indicativo de que o isômero formado seja o *trans*-**32**.

4.7.2 Análise quantitativa

Os compostos da mistura reacional foram quantificados por cromatografia a gás, pela técnica de padrão interno. Construiu-se uma curva de calibração para os reagentes **18** e **1** com COD como padrão interno. O produto **32** foi quantificado pela relação de áreas entre **18** e **32**, uma vez que as substâncias apresentam uma estrutura bastante semelhante e a resposta do detector deve ser semelhante.^[88] O rendimento e as conversões são mostradas na Tabela 25.

Tab. 25: Rendimento cromatográfico na ciclopropanação de 2,4-hexadieno-1-ol (**18**) com diibromometano (**1**) (proporção dos reagentes **18**:**1**:Zn:Cu de 16:20:50:1 refluxo em éter etílico).

Composto	% Conv.	% Rend.	Sítio.	Estereo.
1	90	--	--	--
18	89	--	--	--
32	--	18	100	100

Sítio.: sítiosseletividade

Estereo.: estereosseletividade

A partir dos resultados da reação de ciclopropanação de **18**, pode-se concluir que a presença do grupo hidroximetila na posição alílica faz com que este dieno apresente uma reatividade semelhante às olefinas não conjugadas, pois a reação ocorre com 18% de rendimento em condições brandas.

Por outro lado foi verificado uma estereosseletividade de 100% para a ciclopropanação na posição 2,3 do dieno, a qual é um indicativo de uma ativação dessa dupla pelo hidroximetil.

A estereosseletividade de 100% na formação do isômero *trans* e o rendimento relativamente elevado, sugere que há a formação de um complexo metal-olefina estabilizado pelo oxigênio alílico, formando um metala-ciclo de 5 membros^[4, 43] (Figura 56), pois este complexo deve facilitar a transferência do carbeno, também ligado ao metal, para a dupla ligação C=C, além de impedir a formação do isômero *cis*.

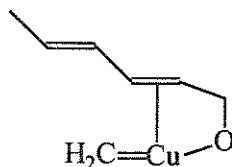


Fig. 56: Intermediário proposto na transferência estereosseletiva do carbeno à dupla ligação C=C

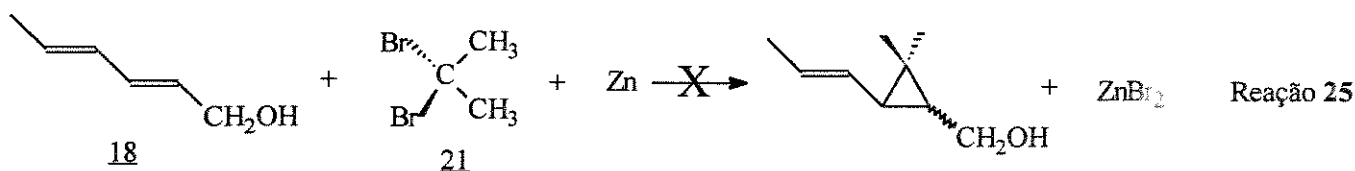
Vários estudos realizados com olefinas contendo grupo hidroxila mostram que o controle estereoquímico é observado em álcoois alílicos e homoalílicos, mas quando o grupo hidroxila está três carbonos distantes da dupla ligação C=C, este controle é perdido.^[95]

4.8 TENTATIVA DE CICLOPROPANAÇÃO DE **18** COM 2,2-DIBROMOPROPANO (**21**)

A síntese de derivados do ácido crisantêmico a partir de 1,3-dienos substituídos e diazopropano é descrita na literatura.^[53] A fim de se obter informações a respeito desta síntese *via* reação de Simmons-Smith empregou-se o dieno **18** e 2,2-dibromopropano (**21**) (Reação 25).

A escolha do dieno **18**, deve-se ao fato de este ter apresentado a maior reatividade entre os compostos estudados. Fez-se a reação em condições normais (refluxo de éter etílico) e em autoclave a 150 bar de pressão e 80°C. A proporção dos reagentes **18**:**21**:Zn:Cu foi de 16:20:50:1 em ambos os casos. Nas duas tentativas não foram observados produtos ciclopropanados e os reagentes foram decompostos durante a reação.

Fez-se análise dos gases de reação e não foi detectada a presença de propeno, que poderia ter sido formado pela tautomerização do dimetilcarbeno. A análise da mistura reacional mostrou que os reagentes formaram produtos não destiláveis. Acredita-se que a reação não ocorre devido à baixa reatividade da fonte de carbeno.



5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A reação de ciclopropanação de 2,5-dimetil-2,4-hexadieno (**11**) com dibromoacetato de metila (**15**) sofre pouca variação de rendimento e estereosseletividade na faixa de temperatura de 80°C a 90°C. Quando a reação foi conduzida a temperaturas inferiores a 80°C ou a 120°C, observou-se uma sensível diminuição no rendimento da reação; contudo, a estereosseletividade só foi diminuída à temperatura de 120°C. Observou-se uma proporção média de 2,1 entre os isômeros *trans* e *cis*.

Verificou-se que a 150 bar são obtidos os melhores rendimentos (10,1% de crisantemato de metila (**19**)) na ciclopropanação de **11** com **15**; entretanto, a variação da pressão de 1 a 150 bar não altera significativamente o rendimento da reação, obtendo-se uma variação de rendimento de 1,5%. Esta mesma reação conduzida a 4000 bar forneceu um rendimento de apenas 3% em produtos ciclopropanados. Esse baixo rendimento obtido pode ser atribuído a problemas de transporte de massa, pois a reação foi conduzida sem agitação.

Os 1,3-dienos apresentam reatividade bastante distintas, dependendo apenas dos substituintes. O 2,4-hexadieno-1-ol (**18**) é o mais reativo na reação com diiodometano (**1**), seguido de **11**, sorbato de metila (**16**) e muconato de metila (**17**). Estes resultados permitem concluir que a hidroxila e a metila ativam a dupla ligação C=C na reação de ciclopropanação, enquanto que o carboxilato a desativa. Os compostos **16** e **17** não fornecem produtos de ciclopropanação quando se emprega dibromometano como fonte de carbeno, devido à baixa reatividade de ambos os reagentes.

O grupo hidroxila orienta a reação para a dupla ligação C=C adjacente com 100% de sítiosseletividade, obtendo-se para o composto **18** a ciclopropanação apenas nas posições 2 e 3. Para o composto **16**, observou-se uma sítiosseletividade de 87% nas posições 4 e 5 e de apenas 13% na posição adjacente ao carboxilato. Estes resultados mostram a seqüência de ativação da dupla ligação C=C pelos diferentes substituintes (hidroxila > metila > carboxilato).

Na ciclopropanação de **11** com **1** observou-se uma acentuada diciclopropanação (29% de produtos ciclopropanados, com a formação de 9% de 2,2,2',2'-tetrametil-diciclopropil (**26**)) mostrando que a segunda adição de carbeno é facilitada pela quebra da conjugação olefina-olefina ou olefina-ciclopropano (neste caso por impedimento estérico).

Na síntese de **16** com **1**, obteve-se uma estereosseletividade de 82% para o composto *trans*, ciclopropanado nas posições 4 e 5. Para o composto ciclopropanado nas posições 2 e 3, estima-se que a estereosseletividade seja semelhante na formação do isômero *trans*, pois não foi possível detectar o isômero correspondente. Na ciclopropanação de **18** com **1**, obteve-se

uma estereosseletividade de 100% para o isômero *trans* ciclopropanado nas posições 2 e 3, enquanto que para a reação de 11 com 15 obteve-se uma estereosseletividade de cerca de 70% para o isômero *trans*. A alta estereosseletividade na ciclopropanação de 18 não pode ser comparada às demais, pois a reação foi efetuada em diferentes condições.

Não é possível sintetizar o 2,2-dimetil-(1'-propenil)-ciclopropilcarbinol (derivado do álcool crisantemílico) a partir de 18 e 2,2-dibromopropano (21) nem em condições brandas, nem em condições drásticas de temperatura e pressão. Na síntese de crisantemato de metila (19), a partir de 11 e 15, o rendimento da reação pode ser sensivelmente melhorado (de 10% para 21%) pela adição lenta da fonte de carbeno mantendo-se as conversões e a estereosseletividade inalteradas.

Os resultados obtidos com a adição lenta da fonte de carbeno sugerem que o rendimento deste tipo de reação, empregando-se os 1,3 dienos substituídos, pode ser melhorado ainda mais através de um melhor controle na velocidade de adição da fonte de carbeno, o que pode ser feito utilizando-se uma bomba injetora de alta pressão.

A baixa conversão da fonte de carbeno e o baixo rendimento em 19, na reação sob alta pressão e sem agitação, sugerem que esta reação sofra controle difusional. Os resultados poderiam ser melhorados se a reação, à pressão elevada, fosse conduzida com agitação.

Parte deste trabalho foi apresentado no 5º Encontro Brasileiro de Química Orgânica realizado em Campinas em 1992.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] M. S. Kharash e O. Reinmuth em "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances", N. M. Latina (ed), Prentice-Hall, Inc., New York, 1945, pp. 1-4.
- [2] M. W. Rathke, *Org. React.*, **22** (1975) 423.
- [3] J. Yamashita, Y. Inue, T. Kondo e H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57** (1984) 2335.
- [4] H. F. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchiek e G. M. Hoiness em "Organic Reactions", v. 20, W. G. Dalben (ed), John Wiley & Sons, New York, 1973, pp. 1-131.
- [5] H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko e T. Hudlecky, *Chem. Rev.*, **89** (1989) 165.
- [6] A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18** (1979) 809.
- [7] M. Jones e R. A. Moss em "Carbenes", v. 2, R. A. Moss (ed), John Wiley & Sons, New York, 1975, pp. 10-47.
- [8] J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reaction, Mechanisms and Structure, 3° ed., John Wiley & Sons, New York, 1985, pp. 170-174.
- [9] R. W. Murray, A. M. Trozzolo, E. Wasserman e W. A. Yager, *J. Am. Chem. Soc.*, **84** (1962) 3213.
- [10] N. L. Allinger, "Química Orgânica", Editora Guanabara Dois, Rio de Janeiro, 1978, p. 248.
- [11] F. A. Carey e R. J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry, Part B: Reaction and Synthesis", 2° ed., Plenum Press, New York, 1985, pp. 423-436.
- [12] P. S. Skell e R. C. Woodworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **78** (1956) 4496.
- [13] P. S. Skell e A. Y. Garner, *J. Am. Chem. Soc.*, **78** (1956) 5430.
- [14] R. C. Woodworth e P. S. Skell, *J. Am. Chem. Soc.*, **81** (1959) 3383.

- [15] N. C. Baird e K. F. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **100** (1978) 1333.
- [16] J. F. Harrison, R. C. Liedtke e J. F. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (1979) 7162.
- [17] R. Noyori e M. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.*, **21** (1980) 2851.
- [18] H. E. Simmons e R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (1958) 5323.
- [19] O. Bastiansen, F. N. Fritsch e K. Hedberg, *Acta Crystallogr.*, **17** (1964) 538.
- [20] A. von Bayer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **18** (1885) 2278.
- [21] D. Peters, *Tetrahedron*, **19** (1963) 1539.
- [22] C. A. Coulson e W. E. Moffitt, *J. Chem. Phys.*, **15** (1947) 151.
- [23] A. D. Walsh, *Nature* (London), **165** (1947) 712.
- [24] A. D. Walsh, *Trans Faraday Soc.*, **45** (1949) 179.
- [25] C. F. Wilcox, L. M. Loew e R. J. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.*, **95** (1973) 95, 8192.
- [26] M. C. Flowers e H. M. Frey, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3547.
- [27] K. Grzybowska e T. Dieckenson, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4402.
- [28] N. P. Newreiter, *J. Org. Chem.*, **24** (1959) 2044.
- [29] E. Vogel, *Angew. Chem.*, **72** (1960) 4.
- [30] C. G. Overberger e A. E. Borchert, *J. Am. Chem. Soc.*, **82** (1960) 4896.
- [31] H. Frey e R. Walsh, *Chem. Rev.*, **69** (1969) 103.
- [32] P. H. Mazzoche, H. J. Tamburin, *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (1970) 7220.
- [33] Z. Goldschmidt e B. Geamemer, *Chem. Soc. Rev.*, **17** (1988) 229.
- [34] M. Smith em "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", vol. II, Part A, 2° ed., S. Coffey (ed), Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967, pp. 19.

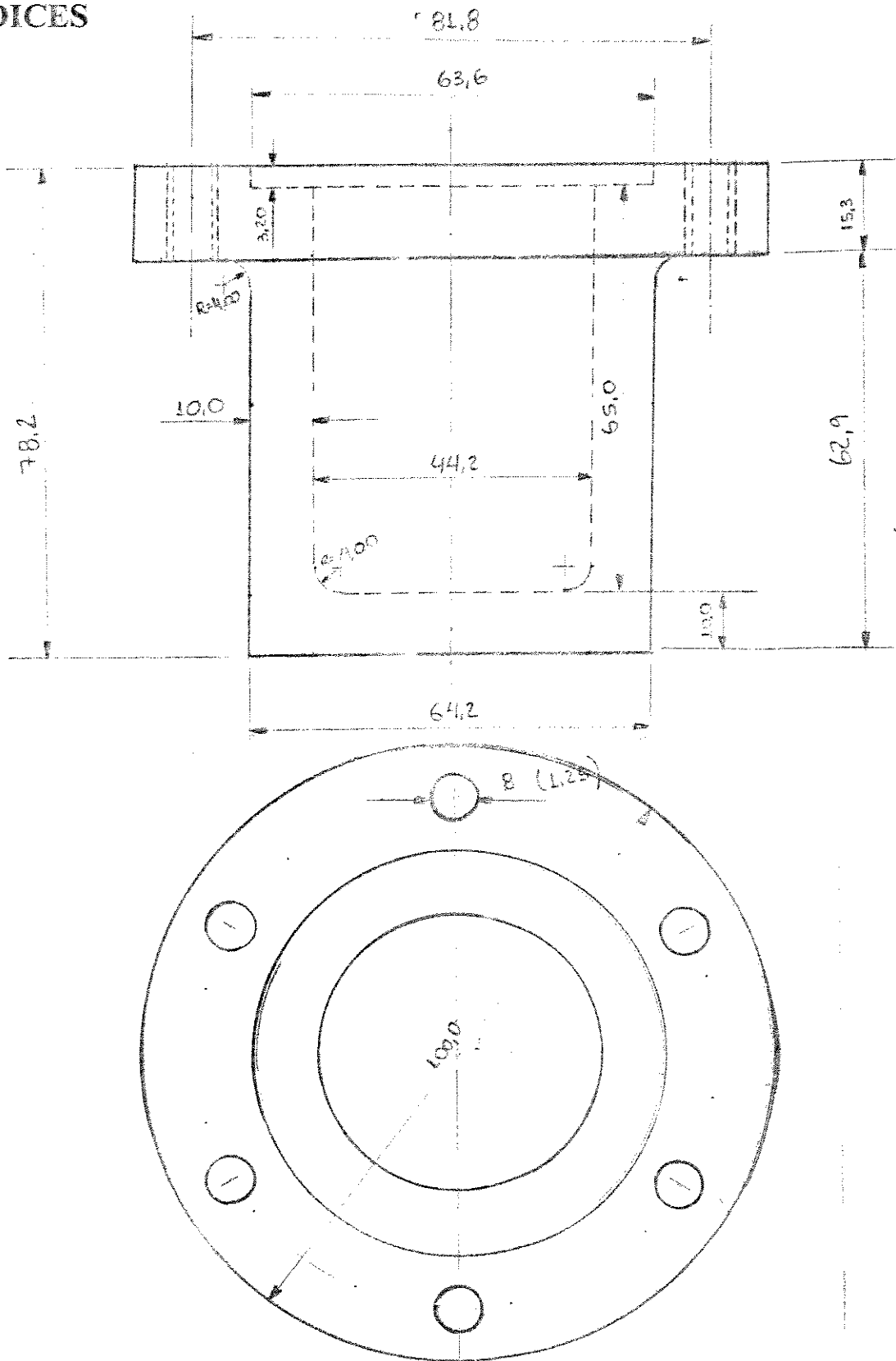
- [35] H. V. Hostettler, *Helv. Chim. Acta*, **49** (1966) 2417.
- [36] M. Newman e W. S. Johnson, *Org. Synth.*, **5** (1973) 245.
- [37] C. Emschwiler, *R. Acad. Sci. (Paris)*, **188** (1929) 1555.
- [38] H. E. Simmons e R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **81** (1959) 4256.
- [39] G. Wittig e K. Schwarzenbach, *Liebigs Ann. Chem.*, **650** (1961) 1.
- [40] G. Wittig e F. Wingler, *Chem. Ber.*, **97** (1964) 2139.
- [41] G. Wittig e F. Wingler, *Chem. Ber.*, **97** (1964) 40.
- [42] E. P. Blanchard e H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **86** (1964) 1337.
- [43] M. A. Zuiani, "Estudos da Reação de Simmons-Smith: Obtenção de Vinilciclopropanos Substituídos de Interesse Industrial", Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1990.
- [44] S. Winstein, J. Sonnenberg e L. de Uries, *J. Am. Chem. Soc.*, **81** (1959) 6523.
- [45] S. Winstein e J. J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **83** (1961) 3235.
- [46] I. Arai, A. Mori e H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985) 8254.
- [47] E. A. Mash e K. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985) 8256.
- [48] A. Mori, I. Arai e H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **42** (1986) 6447.
- [49] E. A. Mash e K. A. Nelson, *Tetrahedron*, **43** (1987) 679.
- [50] T. Sugimura, T. Futagawa e A. Tai, *Tetrahedron Lett.*, **29** (1988) 5775.
- [51] M. S. Quraishi, "Biochemical Insect Control and Its Impact on Economy, Environmental and Natural Selection", John Wiley & Sons, New York, 1977, pp. 3-20.
- [52] M. Elliott em em "The Future for Insecticides: Needs and Prospects", R. L. Metcalf e J. J. Mekelvey Jr. (eds), John Wiley & Sons, New York, 1976, pp. 163-191.

- [53] D. Art. M. Jaulelat e R. Lantzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20** (1981) 703.
- [54] M. R. Tombos e D. Bellus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **30** (1991) 1193.
- [55] J. Matel e C. Huynh, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1967) 985.
- [56] M. Elliott, A. W. Farnham, N. E. Janes, P. L. Needman, O. A. Pulman e J. T. Stevenson, *Nature*, **246** (1973) 169.
- [57] M. Elliott, *Pestic. Sci.*, **27** (1989) 337.
- [58] H. Staudinger, O. Muntwyler, L. Ruzicka e S. Seibt, *Helv. Chem. Acta*, **7** (1924) 39.
- [59] T. G. M. Campbell e S. H. Harper, *J. Chem. Soc.* (1945) 283.
- [60] E. J. Corey e M. Jautelat, *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (1967) 3912.
- [61] M. J. Devos, L. Hevesi, P. Bayet e A. Krief, *Tetrahedron Lett.* (1976) 3911.
- [62] N. Nakada, R. Endo e S. Muramatsu, *J. Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52** (1979) 1511.
- [63] K. H. Büchel e F. Korte, *Z. Naturforsch.*, **B17** (1962) 349.
- [64] J. M. Conia e J. R. Salen, *Acc. Chem. Res.*, **5** (1972) 33.
- [65] K. Matsumoto, A. Sera e T. Uchidar, *Synthesis* (1985) 1.
- [66] K. E. Weale em "Chemical Reactions at High Pressure", N. B. Dowald (ed), E. & F. N. Spon Ltd, London, 1967, pp. 16 e 175.
- [67] S. Araújo, em "Comandos Hidráulicos", Editora Edgard Blücher Ltda, Fundação de Desenvolvimento da Unicamp, Campinas, 1981, p. 65.
- [68] "CRC Handbook of Chemistry and Physics", R. C. Weast (ed), The Chemical Rubber Co., Cleveland, 1970, pp. c-326 e c-327.
- [69] E. Fanghänel, "Organicum", VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1965, p. 386.
- [70] Wiley/NBS Database (PBM Format), John Wiley & Sons, Inc., 1986.

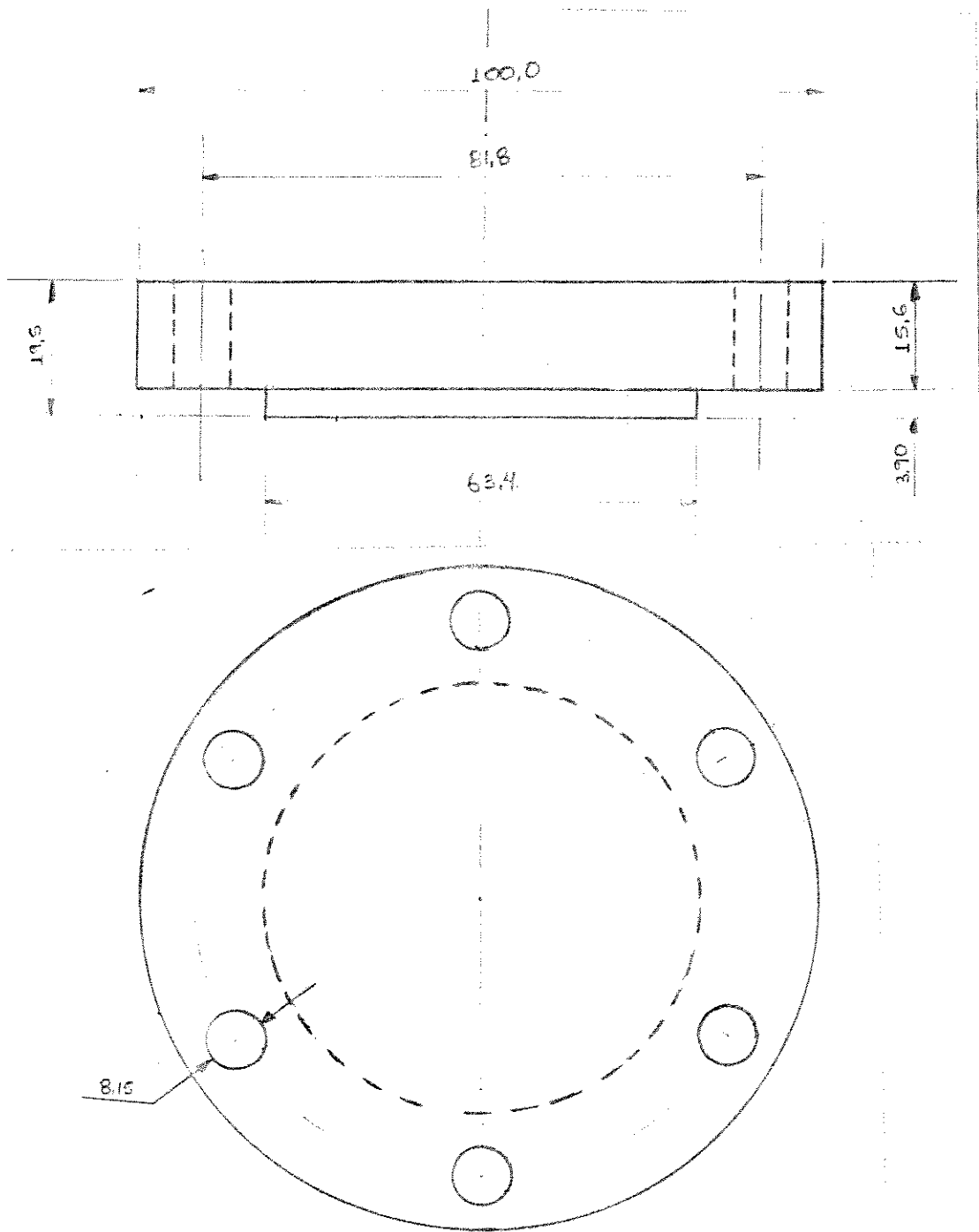
- [71] "The Aldrich Library of NMR Spectra", Nr. 137C, C. J. Pourchert (ed), Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, 1983.
- [72] R. J. Rawson e I. T. Harrison, *J. Org. Chem.*, **35** (1970) 2057.
- [73] D. D. Perrin e W. L. F. Armarego em "Purification of Laboratory Chemical", Pergamon Press, Oxford, 1988, pp. 174-179, 217.
- [74] D. L. Pavia, G. M. Lampman e G. S. Kriz em "Introduction on Organic Laboratory Techniques", CBS College Publishing, New York, 1982, p. 553.
- [75] "Sadtler Standard Spectra", Nr. 13104M e 9119M, Biorad Sadtler Division, Philadelphia, PA, 1966.
- [76] H. M. Hutton e I. Shaefer, *Canad. J. Chem.*, **40** (1962) 875.
- [77] U. Schuchardt, J. H. S. Nery e M. A. Zuiani, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2** (1991) 61.
- [78] H. Thies, *Chimia*, **32** (1978) 79.
- [79] H. E. Simmons, E. P. Blanchard e R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **86** (1964) 1347.
- [80] E. Tobler e D. J. Foster, *Z. Naturforsch.*, **B17** (1962) 135.
- [81] R. J. Rawson e I. T. Harrison, *J. Org. Chem.*, **35** (1970) 2057.
- [82] "Eight Peak Index of Mass Spectra", The Mass Spectrometry Data Center, The Royal Society of Chemistry, Nottingham, vol. 2, parte 1, 3^o ed, 1986.
- [83] T. A. King e H. M. Pausley, *J. Chem. Soc.*, **C** (1969) 870.
- [84] M. Elliott e N. F. Janes, *Tetrahedron*, **25** (1969) 1727.
- [85] T. Matsumoto, A. Nagai e Y. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **36** (1963) 481.
- [86] C. G. Overberger e G. W. Halek, *J. Org. Chem.*, **28** (1963) 867.
- [87] J. A. Landgrebe e L. W. Becker, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1968) 395.
- [88] C. H. Collins e G. L. Braga, "Introdução a Métodos Cromatográficos", Editora da Unicamp, Campinas, 1987, p. 143.

- [89] R. M. Silverstein, G. C. Bassler e T. C. Morrill, "Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos", Editora Guanabara Dois, Rio de Janeiro, 1979, p. 141.
- [90] B. Rickborn, J. H. -H. Chan, *J. Org. Chem.*, **32** (1967) 3576.
- [91] K. Biemann, P. Bommer e P. M. Desiderio, *Tetrahedron Lett.* (1969) 1725.
- [92] M. C. Hamming e N. G. Foster, "Interpretation of Mass Spectra of Organic Componds", Academic Press, Inc., New York, 1972, p. 303.
- [93] G. R. De Mare e J. S. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **88** (1966) 5033.
- [94] M. J. Jorgenson e T. Leung, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1968) 3769.
- [95] J. H. -H. Chan e B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1968) 6406.

APÊNDICES

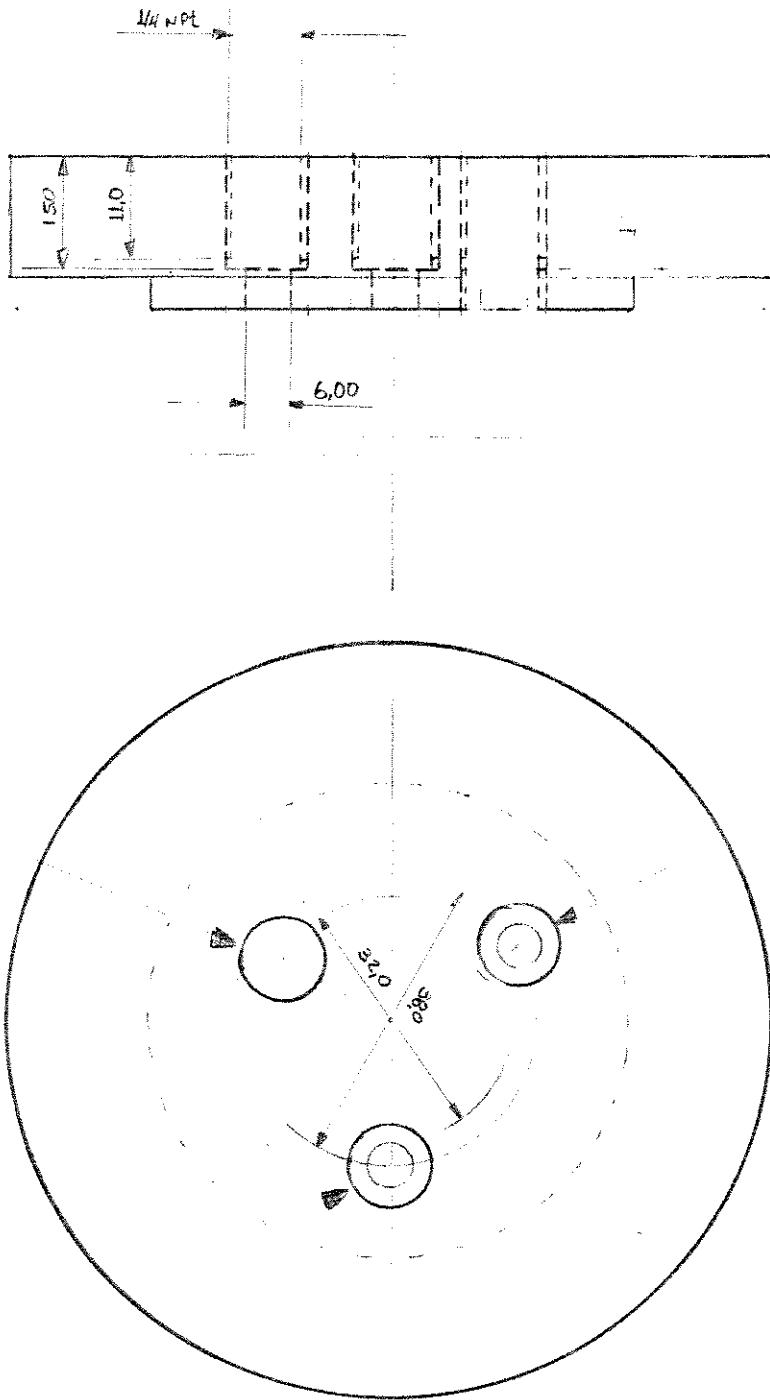


Apêndice 1a: Corpo da autoclave em aço inoxidável 316



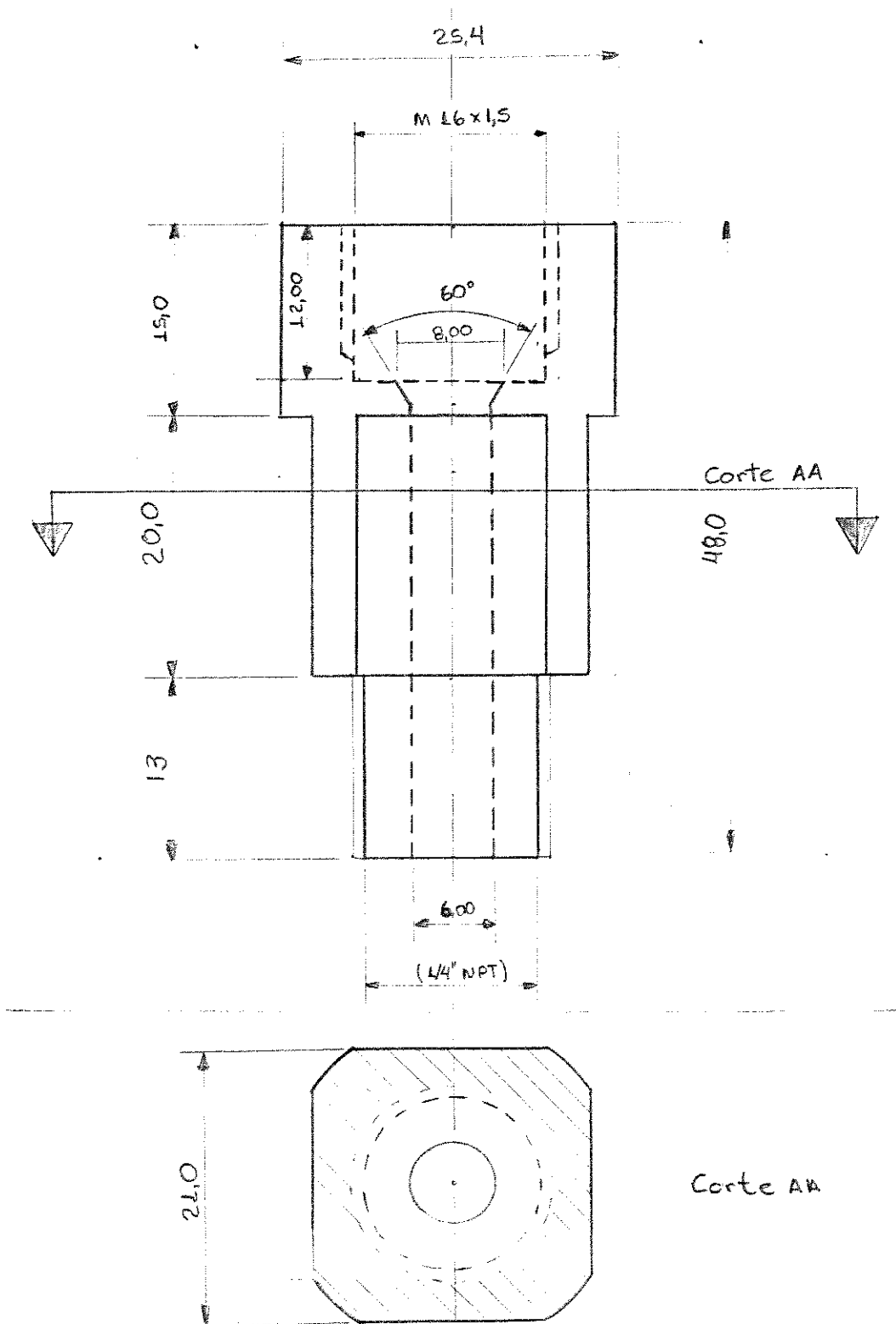
Apêndice 1b: Tapa da autoclave em aço inoxidável 316

adaptador p/ manômetro entrada de reagentes

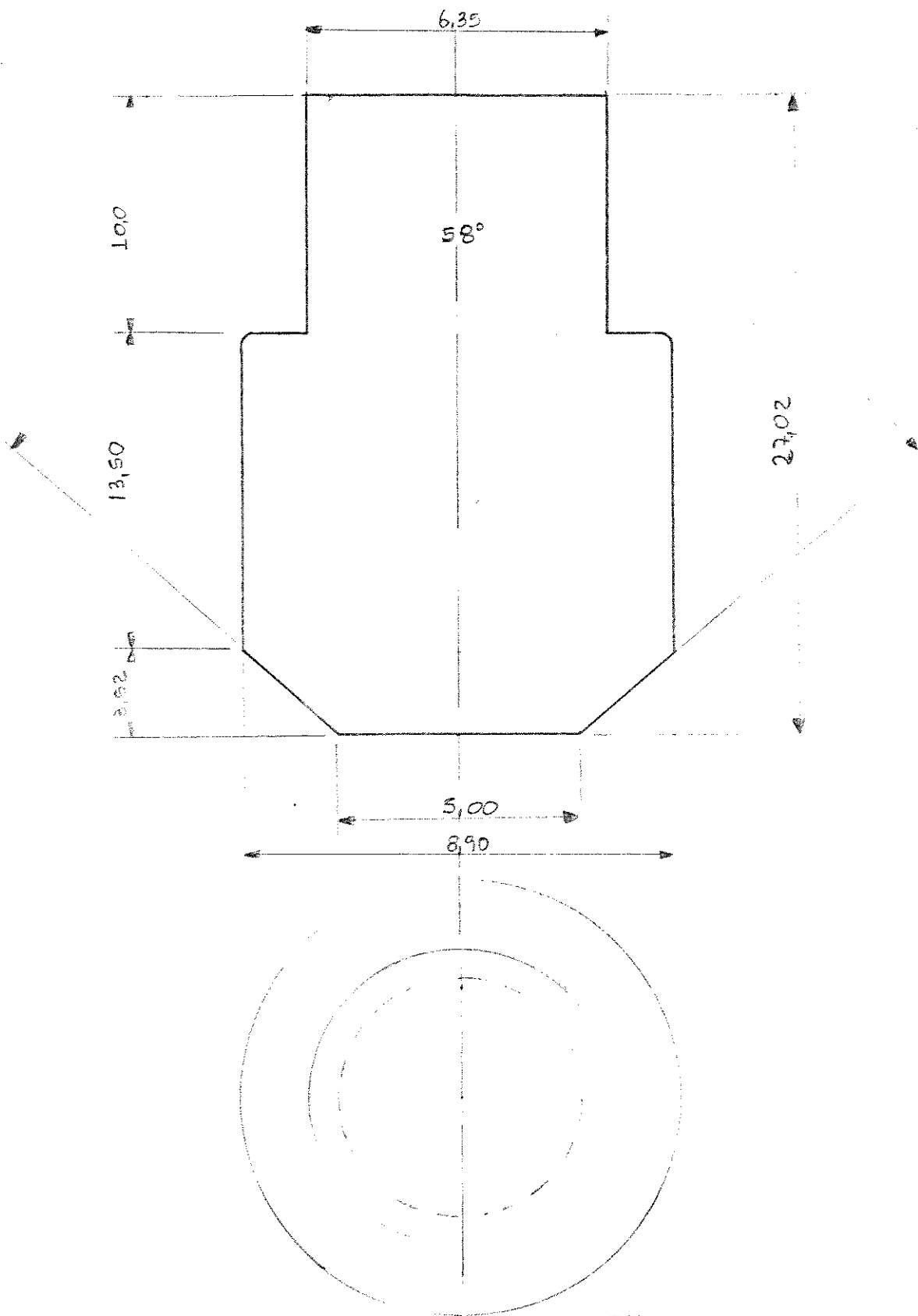


adaptador p/ válvula agulha

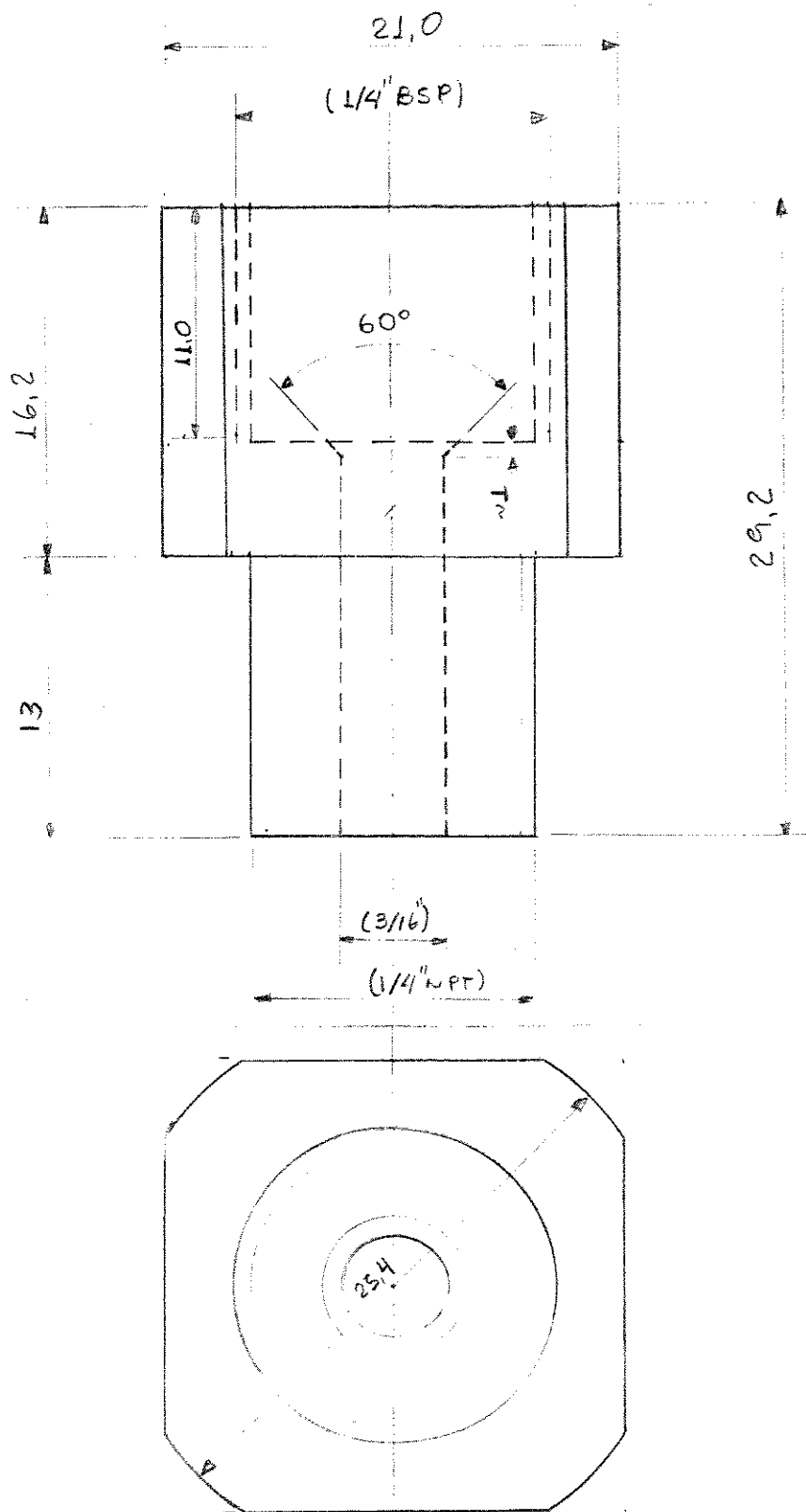
Apêndice 1c: Tampa da autoclave (furos para manômetro, entrada de reagentes e válvula agulha)



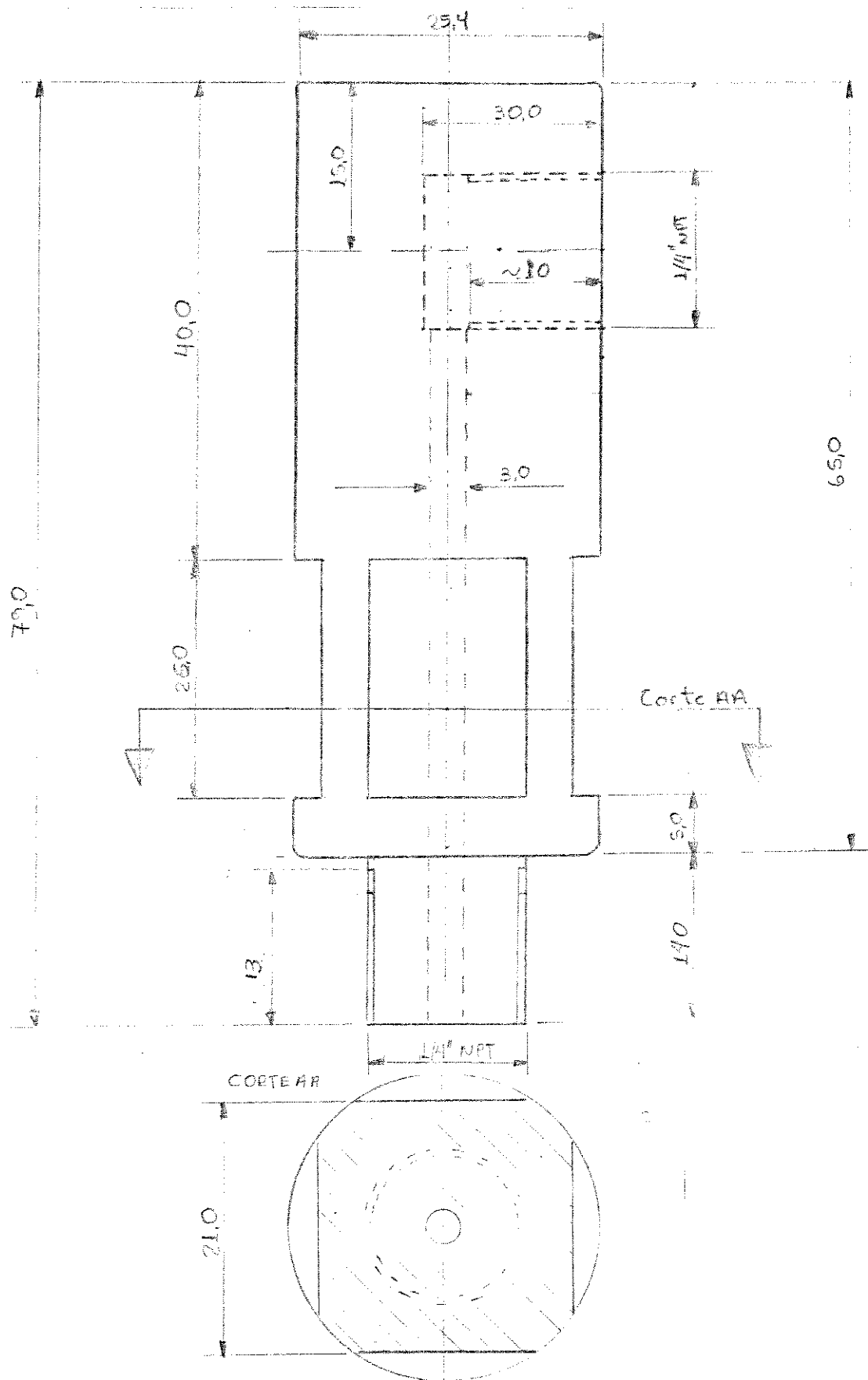
Apêndice 1d: Entrada de reagentes em aço inoxidável 316



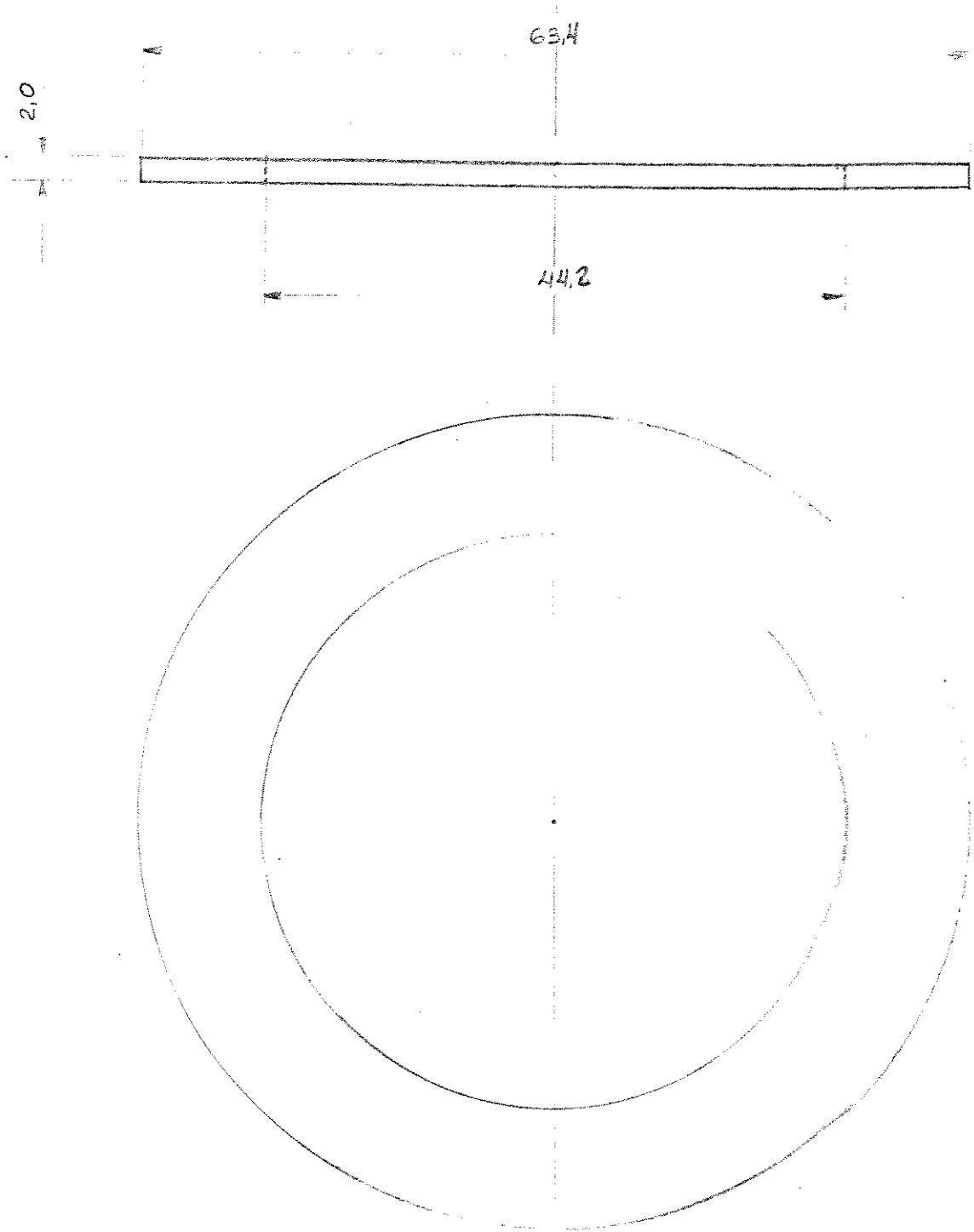
Apêndice 1e: Tampa da entrada de reagentes em aço inoxidável 316



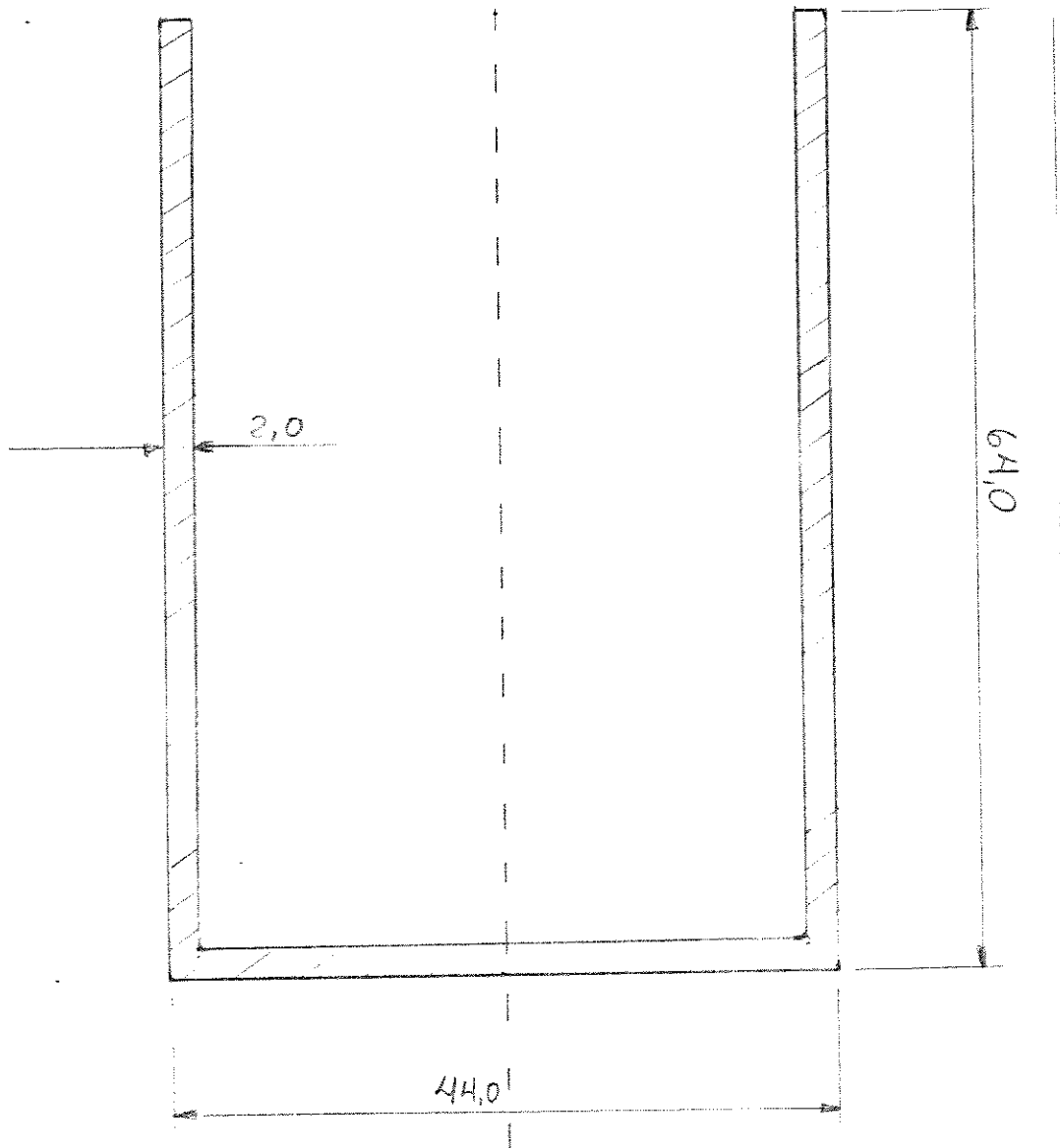
Apêndice 1f: Adaptador para manômetro em aço inoxidável 316



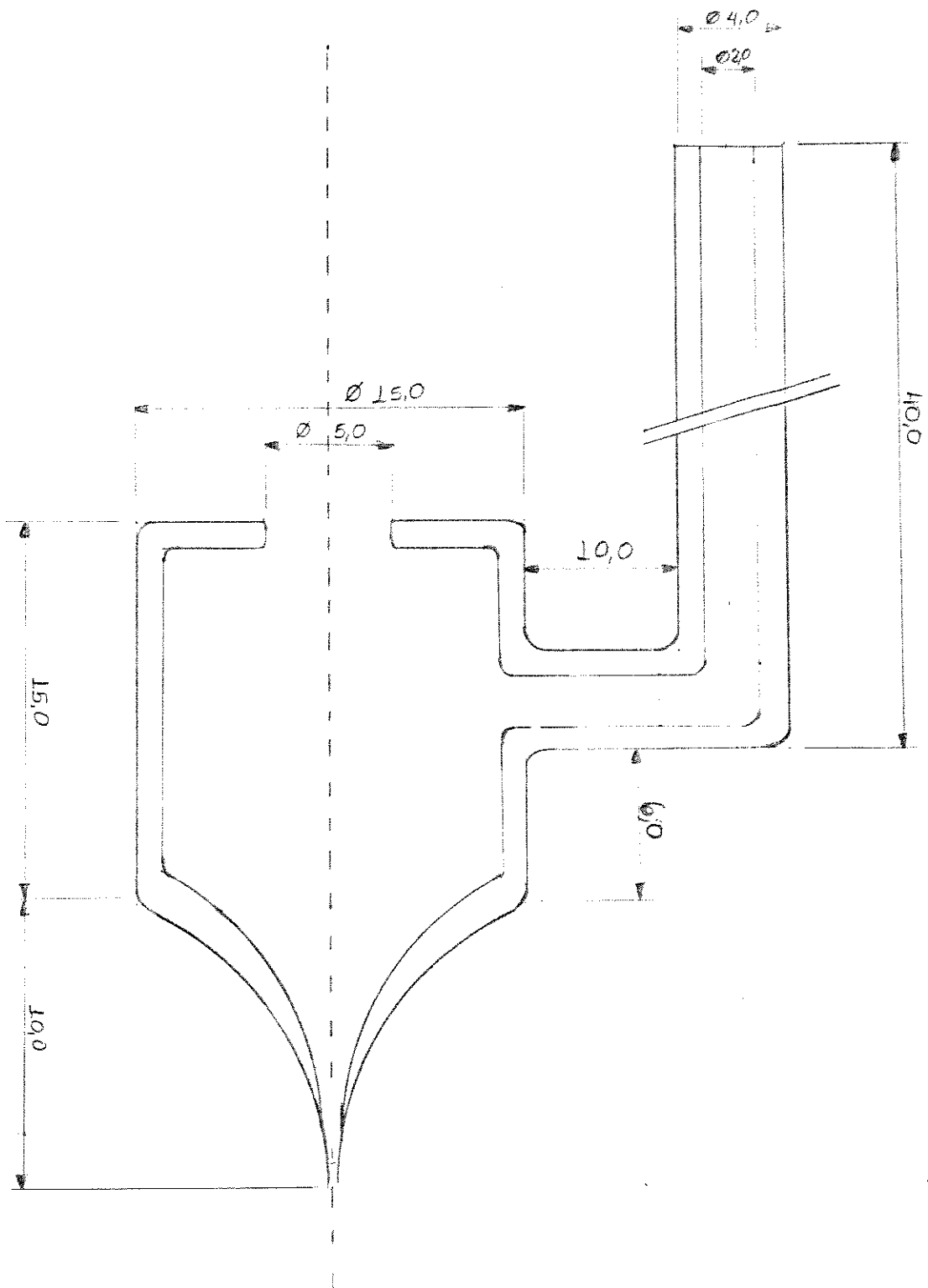
Apêndice 1g: Adaptador para válvula agulha em aço inoxidável 316



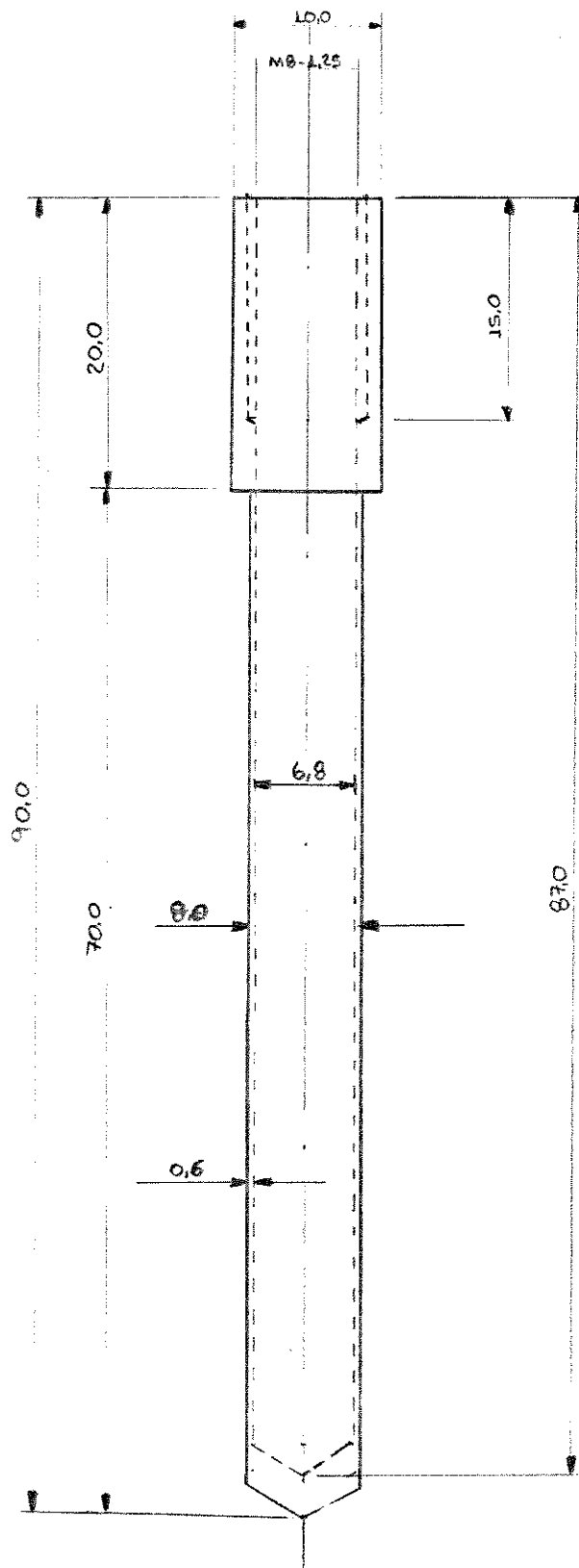
Apêndice 1h: Anel de vedação (PTFE) para autoclave



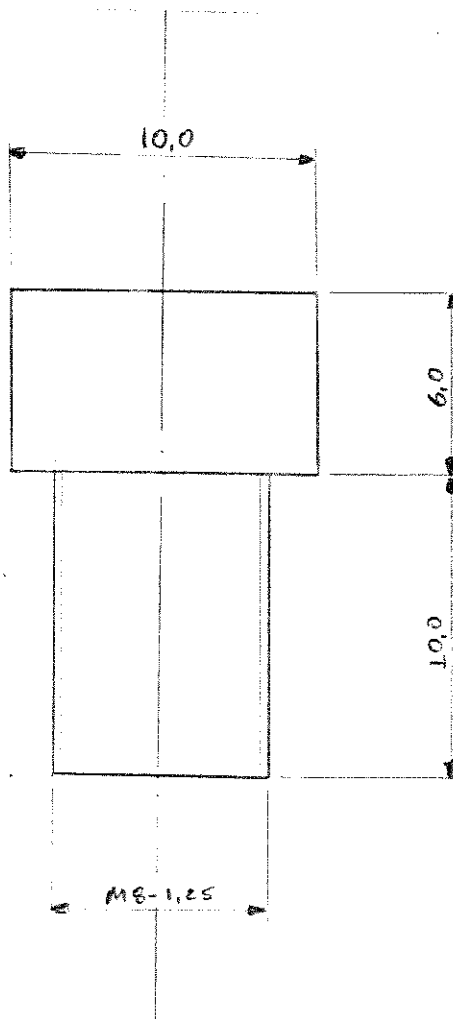
Apêndice 1i: Corpo de vidro (borossilicato) para autoclave



Apêndice 2: Gotejador para autoclave em vidro borossilicato



Apêndice 3a: Microrreator de PTFE

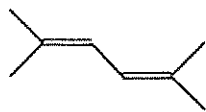


Apêndice 3b: Tampa do microrreator de PTFE

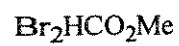
ESTRUTURAS



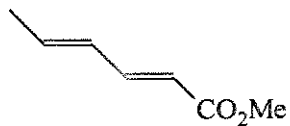
1



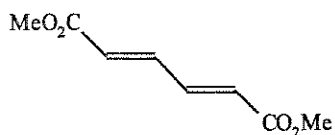
11



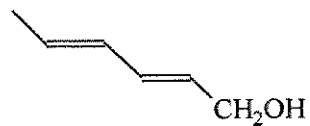
15



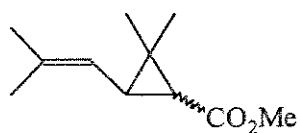
16



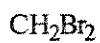
17



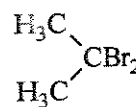
18



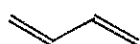
19



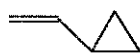
20



21



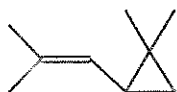
22



23



24



25



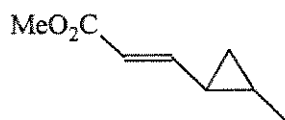
26



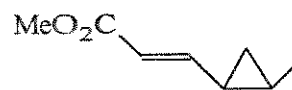
27



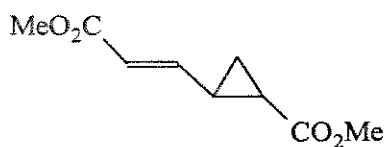
28



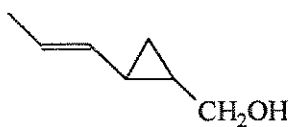
29



30



31



32