UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

OXIDAÇÃO ELETROQUÍMICA DE COMPOSTOS AROMÁTICOS
1,2-DIMETOXILADOS-4-SUBSTITUÍDOS

Francisco Carlos Mikula Comninos
Tese de Doutorado

Prof. Dr. Hans Viertler
Orientador

SÃO PAULO

1997

**“Oxidação Eletroquímica de Compostos
Aromáticos 1,2-Dimetoxilados-4-Substituídos”.**

FRANCISCO CARLOS MIKULA COMNINOS

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção
do grau de Doutor em Ciências - Área: Química Orgânica.

Aprovado por:

Prof. Dr. HANS VIERTLER
IQ - USP
(Orientador e Presidente)

Profa. Dra LILIANA MARZORATI
IQ - USP

Profa. Dra SANDRA ALVAREZ GUERREIRO ZEBINI
IQ - USP

Prof. Dr. RONALDO ALOISE PILLI
IQ - UNICAMP

Profa. Dra. MARILIA OLIVEIRA FONSECA GOULART
UFAL

SÃO PAULO
22 DE DEZEMBRO DE 1997

“Dedico esta tese aos meus pais Dolores e Carlos, agradecendo por sua compreensão, generosidade, incentivo e amor ilimitados.”

Agradecimentos

Ao prof.Dr. Hans Viertler pela orientação e exemplo de dedicação à Química tanto no aspecto da pesquisa quanto no de seu ensino.

À prof.a Dra. Vera Lúcia Pardini pela colaboração e apoio constante.

À prof.a Dra. Liliana Marzorati por seu otimismo, incentivo e grande amizade.

À minha avó Olga por tudo o que fez por mim e a minha tia Catharina pelo interesse e incentivo, apesar da distância...

Aos amigos: Solange, Roberta, Denise, Patrícia, prof.Dr. Cláudio di Vitta, Décio, Sérgio, Alice, Mirta, Pedro e Reinaldo pelos anos de boa convivência no B5S.

Ao prof.Dr. Henrique Eisi Toma pela cessão dos mediadores e constante disponibilidade para discussões.

Ao prof.Dr.Geoffrey E.Hawkes pelo espectro de INADEQUATE.

Ao prof.Dr.João Pedro Simon Farah pela realização dos cálculos semi-empíricos.

Ao prof.Dr. Jonas Gruber pelo auxílio com os PC's.

Aos técnicos da Central Analítica: Roque, Malta, Eduardo, Alfred, Marie, Luzia e Mário e Fernando pelos serviços prestados.

Aos docentes, funcionários e estagiários do IQ-USP que direta ou indiretamente colaboraram na realização deste trabalho. em especial à Nilza G. Xavier (exemplo de eficiência e boa vontade).

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Índice

	pag
I) Introdução.....	01
I-1) Acoplamento eletrolítico oxidativo.....	02
I-2) Eletrossíntese de bifenilos.....	05
I-2.1) Hidrocarbonetos aromáticos.....	05
I-2.2) Aminas aromáticas.....	07
I-2.3) Fenóis.....	10
I-2.4) Alquil-aril-éteres.....	13
I-2.5) Acoplamentos intramoleculares.....	21
I-2.6) Eletrólises indiretas.....	31
I-2.7) Adendo.....	35
I-3) Síntese de bifenilos por via química.....	36
I-3.1) Reação de Ullmann.....	36
I-3.2) Reação de Gomberg-Bachmann, modificações a afins.....	44
I-3.3) Decomposição de peróxidos de aroila.....	50
I-3.4) Reação de Scholl.....	53
I-3.5) Obtenção de bifenilos a partir de compostos de Grignard.....	58
I-3.6) Reação de Kharasch.....	61
I-3.7) Uso de compostos organometálicos de chumbo na síntese de bifenilos.....	63
I-3.8) Síntese de bifenilos promovida por complexo de níquel zerovalente.....	65
I-3.9) Síntese de bifenilos a partir de sais de diaril-iodônio.....	68
I-3.10) Dimerização de organomercuriais catalisada por complexo de ródio.....	69
I-3.11) Tratamento de sais arilmercúricos com PdCl ₂ e cobre em piridina.....	71
I-3.12) Síntese de bifenilos por meio de derivados aril-zinco.....	72
I-3.13) Acoplamento oxidativo de compostos aromáticos com sais de paládio.....	74
I-3.14) Reações de haletos de arila com solução alcalina de NaO ₂ CH catalisada por paládio e surfactante.....	76

I-3.15)Decomposição controlada de aril-cianocupratos de ordem elevada.....	77
I-3.16)Acoplamento de compostos organo-cobre com haletos de arila.....	80
I-3.17)Síntese de bifenilos por meio de reagentes de telúrio e selênio.....	82
I-3.18)Uso de reagentes de boro na síntese de bifenilos.....	84
I-3.19)Acoplamento Ar-Ar promovido por reagentes de vanádio e rutênio.....	88
I-3.20)Oxidação de éteres fenílicos com FeCl_3 adsorvido em gel de sílica.....	92
I-3.21)Síntese de bifenilos através de sais de Ti^{3+} , Hg^{2+} , Pb^{4+} , Fe^{3+} e Co^{3+}	94
I-3.22)Reações de acoplamento Ar-Ar promovidas por NOBF_4 e $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}/\text{M}^+$	98
I-3.23)Fenilação de fenóis usando reagentes de bismuto pentavalente.....	103
I-3.24)Preparação de bifenilos a partir de aril-imidazolidas e sais de titânio.....	105
I-3.25)Síntese de bifenilos através de complexos de paládio de bases de Schiff....	106
I-3.26)Síntese de bifenilos por meio de complexos diaril-ouro (III).....	108
I-3.27)Oxidação de 2-metóxi-fenóis com $\text{Bu}_3\text{N}^+\text{Me}]\text{MnO}_4^-$	111
I-3.28)Método da oxazolina de Meyers.....	113
I-3.29)Acoplamento na presença de ponte quiral removível.....	116
I-3.30)Indução assimétrica externa na abertura de bifenilos cíclicos axialmente proestereogênicos.....	119
I-4)Outras técnicas.....	120
I-4.1)Síntese fotoquímica de bifenilos.....	120
I-4.2)Uso de enzimas.....	123
I-5)Metoxilação eletroquímica de compostos aromáticos.....	124
I-5.1)Alquil-aril-éteres.....	124
I-5.2)Fenóis.....	133
I-5.3)Alquil-benzenos.....	134
I-5.4)Metóxi-anilidas.....	139
I-6)Uso sintético do bis-cetal da p-benzoquinona e de acil-iminocetais.....	141
II)Resultados e discussão.....	144
II-1)Preparação dos substratos.....	144

II-2)Voltametria Cíclica.....	153
II-3)Eletrólises em acetonitrila.....	173
II-3a)Discussão dos resultados.....	177
II-3b)Estudos de variação da concentração de base.....	198
II-4)Eletrólises em diclorometano.....	203
II-5)Eletrólises indiretas.....	204
II-6)Eletrólises em metanol.....	205
II-6a)Discussão dos resultados.....	209
II-7)Mecanismos.....	223
II-7.1)Cálculos de distribuição de cargas.....	223
II-8)Conclusão.....	225
III)Parte Experimental.....	227
III-1)Instrumentos e métodos gerais.....	227
III-2)Preparação dos substratos.....	229
III-3)Testes químicos.....	250
III-4)Experimentos eletroquímicos.....	252
III-4.1)Voltametria cíclica.....	252
III-4.2)Eletrólises preparativas.....	253
III-4.3)Eletrólises em acetonitrila.....	253
III-5)Estudos realizados com padrão interno.....	272
III-6)Eletrólises indiretas.....	274
III-7)Eletrólises em diclorometano.....	277
III-8)Eletrólises em metanol.....	278
IV)Referências bibliográficas.....	288
IV-1) Referências bibliográficas do capítulo 1.....	288
IV-2) Referências bibliográficas dos capítulos 2 e 3.....	297

Espectros

S1 - Espectro de RMN- ¹ H do 2,2'-dietil-4,4',5,5'-tetrametóxi-bifenilo.....	301
S2 - Espectro de RMN- ¹³ C do 2,2'-dietil-4,4',5,5'-tetrametóxi-bifenilo.....	302
S3 - Espectro de RMN- ¹ H do 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno.....	303
S4 - Espectro de RMN- ¹³ C do 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno.....	304
S5 - HETCOR (¹ H x ¹³ C) do 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno.....	305
S6 - INADEQUATE do 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno.....	306
S7 - Espectro de RMN- ¹ H do 1-acetil-2,3,3,4,4,6-hexametóxi-ciclo-hexano.....	307
S8 - Espectro de RMN- ¹³ C do 1-acetil-2,3,3,4,4,6-hexametóxi-ciclo-hexano.....	308
Apêndice.....	309
Curriculum Vitæ.....	312

Tabelas

Tabela I.1 - Eletrólises de derivados da anilina em meio básico.....	08
Tabela I.2 - Eletrólises de alquil-éteres em CH ₂ Cl ₂ - TFA (2:1).....	16
Tabela I.3 - Trimerização anódica de orto-diéteres aromáticos.....	18
Tabela I.4 - Oxidação eletroquímica de α-ω-bis-(3,4-dimetoxifenil)-alcanos.....	29
Tabela I.5 - Eletrólises de haletos de arila mediadas por NiCl ₂ (Pφ ₃) ₂	33
Tabela I.6 - Eletrólises de haletos de arila mediadas por complexos de paládio....	33
Tabela I.7 - Bifenilos de alquil-aril-éteres preparados pela reação de Ullmann.....	42
Tabela I.8 - Bifenilos preparados por Gomberg-Bachmann e via nitrosaminas.....	48
Tabela I.9 - Reações de Gomberg-Bachmann via catálise de transferência de fase.....	49
Tabela I.10 - Síntese de bifenilos via decomposição térmica de (ArCO ₂) ₂	52
Tabela I.11 - Preparação de bifenilos pela reação de Scholl.....	57
Tabela I.12 - Preparação de bifenilos pela reação ArMgX + TlBr.....	60
Tabela I.13 - Bifenilos obtidos por meio da reação de Kharasch.....	62
Tabela I.14 - Reações de ArPb(OAc) ₃ com substratos aromáticos.....	65

Tabela I.15 - Reações de haletos de arila com Ni(COD)_2	67
Tabela I.16 - Síntese de bifenilos usando $\text{Ar}_2\text{I}^+\text{Br}^-$	68
Tabela I.17 - Síntese de bifenilos catalisada por $[\text{ClRh(CO)}_2]_2$	70
Tabela I.18 - Acoplamento de ArHgX catalisado por PdCl_2	72
Tabela I.19 - Reações de compostos organo-zinco com haletos de arila catalisadas por complexos de níquel ou paládio.....	73
Tabela I.20 - Acoplamento oxidativo de substratos aromáticos promovido por cloreto de paládio.....	76
Tabela I.21 - Síntese de bifenilos a partir de ArX usando solução alcalina de HCO_2Na , Pd-C e surfactante.....	77
Tabela I.22-Acoplamentos biarílicos de cianocupratos mistos promovidos por O_2	79
Tabela I.23 - Acoplamento de compostos iminoaril-cobre com ArX	81
Tabela I.24 - Acoplamentos de Ar_2TeCl_2 , Ar_2Te e Ar_2Se com níquel de Raney....	83
Tabela I.25 - Obtenção de bifenilos através de organo-boranas.....	84
Tabela I.26 - Acoplamento de ácidos aril-borônicos e haletos de arila.....	85
Tabela I.27 - Acoplamentos de $\phi\text{B(OH)}_2$ com ArX catalisados por $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$	87
Tabela I.28 - Acoplamento de ArX via formação in situ de aril-boronatos.....	88
Tabela I.29 - Oxidação de dibenzil-butanolidas com RuO_2 em TFA; comparação com reagentes de vanádio e TTFA.....	91
Tabela I.30 - Oxidação de estilbenos por VOF_3	92
Tabela I.31 - Oxidação de fenil-éteres por $\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$	93
Tabela I.32 - De-hidrodimerização oxidativa de compostos aromáticos usando $\text{Ti(OCOCF}_3)_3$	97
Tabela I.33 - De-hidrodimerização oxidativa de compostos aromáticos usando $\text{Hg(OCOCF}_3)_2$, Pb(OAc)_4 , FeCl_3 e CoF_3	98
Tabela I.34-Preparação de bifenilos através de aril-imidazolidas/ $\text{TiCl}_4/\text{Ti(OiPr)}_4$	106
Tabela I.35 - Reação de complexos de Pd de base de Schiff com ArLi na presença de $\phi_3\text{P}$	107

Tabela I.36 - Reação de complexos $[\text{Au}(\text{Ar})(\text{Ar}')\text{Cl}]$ com ligantes fosforados.....	110
Tabela I.37 - Síntese estereosseletiva de bifenilos via método de Meyers.....	115
Tabela I.38 - Fotólises de iodetos de arila em benzeno.....	121
Tabela I.39 - Fotólises de $\text{ArTi}(\text{OCOCF}_3)_2$ em benzeno.....	123
Tabela I.40 - Preparação de bis-cetais de benzoquinona a partir de éteres aromáticos.....	129
Tabela I.41 - Metoxilação anódica de fenóis.....	133
Tabela I.42 - Metoxilação de metóxi-anilidas.....	140
Tabela II.1 - Potenciais de oxidação dos mediadores determinados por VC.....	154
Tabela II.2 - Potenciais de oxidação dos 1,2-dimetoxibenzenos-4-substituídos determinados por voltametria cíclica.....	155
Tabela II.3 - Valores de $i_{\text{pa}}/i_{\text{pc}}$ e ΔE_p dos voltamogramas dos mediadores.....	156
Tabela II.4 - Valores de $i_{\text{pa}}/i_{\text{pc}}$ e ΔE_p - VC dos substratos com oxidação de caráter reversível.....	157
Tabela II.5 - Potenciais de pico da onda de oxidação observada no segundo ciclo voltamétrico seguido.....	161
Tabela II.6-Potenciais de oxidação dos dímeros dos substratos 3,6,11 e 13 (VC).	162
Tabela II.7 - Testes de interação feitos com $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	171
Tabela II.8 - Testes de interação feitos com $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	171
Tabela II.9 - Testes de interação feitos com $[\text{Fe}(\text{dafipy})_2](\text{PF}_6)_2$	171
Tabela II.10 -Teste de interação feito com $(4\text{-Br-C}_6\text{H}_4)_3\text{N}$	172
Tabela II.11-Eletrólises a potencial controlado dos substratos 3 e 5-13 em acetonitrila.....	173
Tabela II.12 - Eletrólises a potencial controlado dos substratos 2,3 e 16-18.....	174
Tabela II.13 - Eletrólises a corrente controlada do substrato 19.....	176
Tabela II.14 - Eletrólises a potencial controlado dos substratos 1, 14-15.....	176
Tabela II.15 - Eletrólises a potencial controlado do 4-etil-1,2-dimetoxibenzeno com variação de parâmetros.....	200

Tabela II.16-Eletrólises a potencial controlado dos substratos 3 e 15 em CH_2Cl_2	203
Tabela II.17 - Eletrólises indiretas dos substratos 2 e 3.....	205
Tabela II.18 - Eletrólises a corrente controlada dos substratos 1-4, 14 e 15 em MeOH/NaOMe	207

Figuras

Figura I.1 - VC em CH_2Cl_2 -TFA (2:1)/0,2M $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ de anisol, 2-bromo-anisol e 2-metil-anisol.....	15
Figura I.2 - VC e varredura no sentido catódico do 3,3',4-trimetoxibenzilo.....	26
Figura I.3 - VC dos produtos de acoplamento intramolecular e intermolecular do 3,3',4-trimetoxibenzilo.....	26
Figura I.4 - Complexos diaril-ouro (III).....	108
Figura I.5 - Formas (R) e (S) do ácido 6,6'-dinitro-2,2'-difênico.....	112
Figura I.6 - Estrutura da tellimagrandina II e da permetil-tellimagrandina II.....	116
Figura I.7 - Ataque de um ânion metóxido a um cátion aromático adsorvido na superfície do anodo.....	137
Figura II.1 - Voltamograma cíclico do substrato 15 em $\text{MeCN}/0,1\text{M NaClO}_4$	158
Figura II.2 - Voltamograma cíclico do substrato 11 em $\text{MeCN}/0,1\text{M NaClO}_4$	161
Figura II.3 - Representação de um processo eletrolítico indireto.....	164
Figura II.4 - Voltamograma cíclico de um mediador.....	168
Figura II.5 - VC da $(2,4\text{-Br}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3\text{N}$ em ausência e presença de $4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{OH}$	170
Figura II.6 - Teste de interação do substrato 2 com $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	172
Figura II.7 - Equilíbrio conformacional do 9,10-di-hidro-antraceno.....	189
Figura II.8 - Estrutura do ciclo-triveratrilenos (CTV).....	191
Figura II.9 - Variação das concentrações observadas dos compostos 1,2, 3 e do dímero correspondente em função da concentração de base.....	201

Abreviações

bpy - bipyridina

CG/EM - cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

COD - ciclo-octadieno

CTV- ciclo-triveratrilenio

dafipy - 2,6-diacetil-furfurilimino-piridina

DCC - dicitcloexil-carbodiimida

DEPT - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DEM - dietóxi-etano

DIBAH - hidreto de di-isobutil-alumínio

DMAP - 4-dimetilamino-piridina

DMF - dimetil-formamida

1,2-DMB - 1,2-dimetóxi-benzeno

Ⓔ, X - reação eletroquímica, material do anodo: X=Pt, C, etc

E(n) - eletrólise n

E.S.C. - eletrodo saturado de calomelano

η - rendimento

HETCOR - Heteronuclear Correlation

HMPA, HMPT - hexametil-fosforamida

HMT - 2,3,6,7,10,11 - hexametóxi-trifenileno

INADEQUATE - Incredible Natural Abundance Double Quantum Transfer Experiment

phen - fenantrolina

s/m - razão substrato/mediador

S(n) - espectro n

TBABF₄ - tetrafluoroborato de tetra-butil-amônio

TBAI - iodeto de tetra-butil-amônio

TE - transferência eletrônica

TEAP - perclorato de tetra-etil-amônio

TFA - ácido trifluoro-acético

TFAn - anidrido trifluoroacético

1,2,4-TMB - 1,2,4-trimetóxi-benzeno

TMSCl -cloreto de trimetil-silila

TTFA - trifluoroacetato de tálio (III)

TBDMS - t-butil-dimetil-silil

TIPS - tri-isopropil-silil

Resumo

Neste trabalho foi estudada a oxidação eletroquímica da seguinte série de substratos:

(1)R=COCH ₃	(7)R=Br	(13)R=CH ₂ CH=CH ₂
(2)R=CH(OH)CH ₃	(8)R=OCH ₃	(14)R=CN
(3)R=CH ₂ CH ₃	(9)R=NHCOCH ₃	(15)R=NO ₂
(4)R=COCH ₂ CH ₃	(10)R=NHCOφ	(16)R=CH ₂ OCH ₃
(5)R=CH ₃	(11)R=CH ₂ CO ₂ CH ₃	(17)R=CH(OCH ₃) ₂
(6)R=Cl	(12)R=CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	(18)R=OCOCH ₃
	(19)(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂) ₂	

Para tanto foram empregadas a voltametria cíclica e eletrólises preparativas (diretas e indiretas), a potencial ou corrente controlados, em celas de um ou dois compartimentos.

Os estudos voltamétricos foram realizados em MeCN/0,1M NaClO₄ ou MeOH/0,2M NaClO₄/0,2M NaOMe com anodo de platina, utilizando Ag/AgI (0,04M TBAI) ou Ag/Ag⁺ (0,01M AgNO₃) respectivamente como sistemas de referência.

Os experimentos eletrolíticos foram conduzidos em MeCN/0,1M NaClO₄ ou MeOH/0,2M NaClO₄/0,2M NaOMe utilizando anodo de platina, catodo de platina ou tungstênio e os mesmos sistemas de referência citados acima.

Nas eletrólises a potencial controlado, efetuadas em acetonitrila, foram obtidos os 4,4',5,5'-tetrametóxi-bifenilos-2,2'-substituídos correspondentes dos substratos 3 e 5-12, na faixa de 50-74% de rendimento e do substrato (13) em 12%.

Este processo é sensível à concentração de base, sendo dificultado à medida que a concentração de 2,6-lutidina aumenta.

Na eletrólise indireta, realizada em MeCN contendo piridina, com o substrato 2, mediada por Fe(bpy)₃(PF₆)₂ foi obtida a cetona (1) em 70%; nas realizadas com o

substrato 3, mediadas por $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, $[\text{Fe}(\text{dafipy})_2](\text{PF}_6)_2$ ou $(4\text{-Br-C}_6\text{H}_4)_3\text{N}$, foi obtido o dímero correspondente na faixa de 26-53%, em ausência de base.

Na presença de base e do mediador $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, a eletrólise de 3 em acetonitrila levou à mistura de cetona 1 - 6,6% e álcool 2 - 28,2%.

Nas eletrólises a corrente controlada, em MeOH/NaOMe , realizadas com os substratos 1, 3, 4 e 14 foram obtidos produtos resultantes da metoxilação do anel aromático como por exemplo o 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno, isolado em 71% na eletrólise do substrato 1.

Com base nos tipos de produtos obtidos, em exemplos da literatura e em cálculos semi-empíricos, foram formuladas propostas mecanísticas para explicação dos resultados eletrolíticos.

Abstract

In the present work the electrochemical oxidation of the following 4-substituted-1,2-dimethoxybenzenes was investigated:

(1)R=COCH ₃	(7)R=Br	(13)R=CH ₂ CH=CH ₂
(2)R=CH(OH)CH ₃	(8)R=OCH ₃	(14)R=CN
(3)R=CH ₂ CH ₃	(9)R=NHCOCH ₃	(15)R=NO ₂
(4)R=COCH ₂ CH ₃	(10)R=NHCOφ	(16)R=CH ₂ OCH ₃
(5)R=CH ₃	(11)R=CH ₂ CO ₂ CH ₃	(17)R=CH(OCH ₃) ₂
(6)R=Cl	(12)R=CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	(18)R=OCOCH ₃
	(19)(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂) ₂	

The compounds listed above were studied using cyclic voltammetry and preparative electrolyses, carried out under potential or current control, in divided or undivided cells.

The voltammetric experiments were performed in MeCN/0.1M NaClO₄ or MeOH/0.2M NaClO₄/0.2M NaOMe using platinum anode; as reference systems Ag/AgI (0,04M TBAI) or Ag/Ag⁺ (0,01M AgNO₃) were employed. The electrolytic experiments were carried out in MeCN/0.1M NaClO₄ or MeOH/0.2M NaClO₄/0.2M NaOMe using platinum anode and platinum or tungsten cathodes and the same reference systems mentioned above.

Current controlled electrolyses of substrates 3, 5-13 in MeCN afforded 2,2'-disubstituted-4,4'-5,5'- tetramethoxy-biphenyls in 50-74% yields except 13 (12%).

This process showed to be base sensitive, and, increasing 2,6-lutidine concentration dimerization was progressively suppressed.

Indirect electrolysis of substrate 2 in MeCN containing pyridine, mediated by Fe(bpy)₃(PF₆)₂, afforded ketone (1) in 70% yield. Under similar conditions but absence of base, in the presence of Fe(bpy)₃(PF₆)₂, [Fe(dafipy)₂](PF₆)₂ or (4-Br-C₆H₄)₃N the corresponding dimeric product was isolated in 26-53% yields.

Using $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ as mediator and 2,6-lutidine as base, the electrolysis of 3 in acetonitrile led to a ketone 1/ alcohol 2 mixture (6.6 and 28.2%).

Current controlled electrolyses carried out in MeOH/NaOMe, with substrates 1, 3, 4 and 14 afforded only nuclear methoxylation products, e.g. 1-acetyl-4,5,5,6-tetramethoxy-cyclohexa-1,3-diene, isolated in 71% yield from the electrolysis of substrate 1.

Mechanistic proposals for the electrochemical oxidation of the examined substrates were made based on electrochemical methods, product analysis and semi-empirical molecular orbital calculations.

I-Introdução

O objetivo deste trabalho foi estudar a oxidação eletroquímica de uma série de compostos aromáticos 1,2-dimetóxi-4-substituídos em acetonitrila e metanol.

A escolha destes substratos foi motivada pela constatação da inexistência de um estudo sistemático da oxidação eletroquímica de compostos 1,2-dimetoxilados-4-substituídos na literatura, apenas resultados isolados¹⁻⁸.

Alguns dos substratos são compostos modelo de lignina, portanto este trabalho também se insere em uma das tradicionais linhas de pesquisa^{9a,b} desenvolvidas pelo grupo de Eletroquímica Orgânica do IQ-USP.

Com relação aos meios eletrolíticos, a acetonitrila foi escolhida em função de experimentos bem sucedidos com 1,2-dimetóxi-4-propil-benzeno realizados em acetonitrila, descritos na literatura⁵; quanto ao metanol, este é o solvente normalmente empregado nas metoxilações eletroquímicas^{2,9,10}.

Como nosso trabalho envolveu a obtenção tanto de compostos bifenílicos (eletrólises em acetonitrila) quanto de produtos de metoxilação do anel aromático (eletrólises em metanol), este capítulo é dividido em duas partes.

Na primeira parte serão discutidos: síntese eletroquímica de bifenilos, principais métodos de preparação de bifenilos por via química (tradicionais e desenvolvidos mais recentemente) e alguns exemplos da aplicação da fotoquímica e do uso de enzimas à síntese de bifenilos.

Na segunda parte será discutida a metoxilação eletroquímica de compostos aromáticos em MeOH/NaOMe.

I-1)Acoplamento eletrolítico oxidativo

A síntese de compostos orgânicos é efetuada por meio da construção da cadeia carbônica (reações de formação de ligação C-C) e da realização de diversas transformações de grupos funcionais (introdução, alteração, remoção).

Existem várias reações eletroquímicas que promovem a formação de ligações carbono-carbono, sendo portanto de significativa importância em termos sintéticos.

Por exemplo, a oxidação de um composto 1,3-dicarbonílico na presença de uma olefina¹¹, como mostrado no esquema I.1:

Condições: MeCN/0,2M Et_4NOTs , C

Esquema I.1

Ânions oxidados a radicais também podem ser adicionados à olefinas¹², como apresentado no esquema I.2.

Contudo, entre as reações de oxidação eletroquímica (envolvendo formação de ligações C-C) de maior potencialidade sintética estão as reações de dimerização.

Esquema I.2

Estas reações de acoplamento anódico podem ocorrer tanto pelo acoplamento de cátions-radicais (esq.I.3 - rota a) quanto pelo ataque eletrofílico de um cátion-radical ao substrato (esq.I.3 - rota b):

S = Ar, olefina (a,b)

S = R (c)

Esquema I.3

A rota c também presente no esquema I.3, refere-se à mais antiga e certamente mais conhecida das reações eletroquímicas de dimerização, a reação de Kolbe¹³ (1849) que consiste na eletrólise de um sal de ácido carboxílico gerando, após descarboxilação, radicais que se acoplam levando a alcanos simétricos (eq.1):

As primeiras eletrólises eram feitas em solução aquosa sendo muitas vezes acompanhadas da formação de álcoois e olefinas (reação de Hofer-Moest¹⁴).

Após estudos exaustivos de otimização das variáveis de reação, foram estabelecidas as melhores condições para sua realização: alta densidade de corrente, alta concentração de substrato, meio neutro ou fracamente ácido, como solvente metanol ou metanol/água e eletrodo de platina.

Há muitas variações sobre a reação de Kolbe: as reações cruzadas, o uso do radical $S^\bullet$ gerado em reações com alcenos, oxidação do radical ao cátion S^+ e trapeamento com nucleófilos ou solventes nucleofílicos, etc.

Um exemplo da utilidade sintética da reação de Kolbe é a dimerização dos ácidos:

etapas-chave na síntese do pentacicloesqualeno¹⁵ e da α -onocerina¹⁶ respectivamente.

No entanto, apesar da grande versatilidade da reação de Kolbe, ela não é capaz de efetuar a ligação entre anéis aromáticos (acoplamento Ar-Ar), no máximo se consegue obter bibenzilos¹⁷ (eq.2):

Mas mesmo estes resultados não são gerais, pois os rendimentos de bibenzilos são muito influenciados pelo padrão de substituição presente no anel aromático^{18,19} e pelas ramificações em α eventualmente presentes²⁰, que podem levar (eqs 3 e 4) à total supressão da reação de Kolbe (eq5).

I.2) Eletrossíntese de bifenilos

Bifenilos podem ser obtidos eletroquimicamente por meio de reações de acoplamento eletroquímico oxidativo, possíveis com várias classes de compostos.

Serão apresentados brevemente exemplos envolvendo hidrocarbonetos aromáticos, aril-aminas, fenóis e, em seguida, será feita uma discussão detalhada das reações dos alquil-aril-éteres e de acoplamento intramolecular.

Por último será mostrada a preparação de bifenilos através de eletrólises indiretas.

I-2.1) Hidrocarbonetos Aromáticos

Um dos primeiros casos²¹ de dimerização eletroquímica de hidrocarbonetos aromáticos é o da oxidação de 1-metil-naftaleno em $\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ a 4,4'-dimetil-1,1'-binaftilo (10%) com o uso de anodo de PbO_2 .

Já a oxidação dos alquilbenzenos pode levar tanto a bifenilos quanto a difenilmetanos conforme o padrão de substituição do anel aromático.

O 1,3,5-trimetilbenzeno (mesitileno) é oxidado preferencialmente ao derivado bifenílico²² enquanto que a oxidação do 1,2,4,5-tetrametilbenzeno (dureno) leva ao difenilmetano²³ correspondente como produto principal (esquema I.4):

Esquema I.4

Estudos cinéticos²⁴ feitos com estes dois substratos sugerem que o mesitileno é oxidado a um cátion-radical mais estável (levando à dimerização), enquanto que o cátion-radical originado do dureno, menos estável, perde próton gerando um radical benzila oxidado posteriormente ao cátion, levando à formação do difenilmetano.

É importante ressaltar que a obtenção de bimesitilo em bom rendimento (71%) usando acetonitrila constitui uma exceção, pois muitas vezes predomina a formação de acetamidas²⁵ através da reação de Ritter (eq.6):

Somente 0,1-1% de água na acetonitrila é necessário para realizar a acetamidação de alquilbenzenos²⁶.

Para favorecer a reação de dimerização é necessário bloquear a reação dos intermediários com nucleófilos, usando um meio muito pouco nucleofílico, CH₂Cl₂ e CH₂Cl₂/TFA têm sido utilizados com sucesso.

Acoplamentos mistos também são possíveis, principalmente entre naftaleno e um alquil-benzeno²⁷ (eq.7):

I-2.2) Aminas Aromáticas

Aminas aromáticas como a anilina são oxidadas a diferentes tipos de produtos conforme as condições empregadas: em meio básico^{28,29} (pH 7-10) são obtidos azo-compostos, em meio neutro 4-amino-difenil-aminas³⁰ e em meio ácido p-benzoquinona³⁰ e eventualmente benzidina³⁰ (esquema I.5).

Anilinas substituídas são oxidadas a azo-compostos (rendimentos na faixa de 5-40% para as 4-substituídas^{31a}) e também às quinona-diiminas correspondentes (tabela I.1).

A oxidação das N-alquil-anilinas ocorre de maneira bastante diferente, por exemplo da N-etil-anilina, em meio neutro³⁰ obtém-se a benzidina correspondente e em

Substrato	Condições	Produtos		Referência
		A(%)	B(%)	
	H ₂ O/NaOH pH=11 solução tampão	3	70	31b
	H ₂ O/NaOH pH=10 solução tampão	42	32	31b
	H ₂ O/NaOH pH=8,5 solução tampão	33	40	31b

meio fortemente ácido³⁰ além da benzidina a p-benzoquinona é formada através da difenil-amina (esquema I.6).

Esquema I.6

Entre as N,N-dialquil-anilinas, a oxidação da N,N-dimetil-anilina (esquema I.7) foi estudada detalhadamente^{33,34} e observou-se que a distribuição de produtos depende consideravelmente da concentração de substrato: em concentrações baixas (mM) a benzidina correspondente predomina, em concentrações intermediárias (10^{-2} M) prevalece a 4,4'-metilenobis-(N,N-dimetil-anilina) e em concentrações elevadas e tempo mais longo de eletrólise o tris-(4-N,N-dimetil-aminofenil)-metano e seu produto de oxidação:

Esquema I.7

Acoplamentos C-C também são observados com N,N-dialquil-anilinas substituídas³², sendo o substituinte eliminado no processo (eq.8):

I-2.3) Fenóis

Os trabalhos pioneiros de eletrooxidação do fenol remontam ao século passado com os ensaios realizados por Drechsel³⁵ usando corrente alternada, em que foram obtidos: hidroquinona, catecol e p-p'-bifenol.

Em 1916, Fichter e Brunner³⁶ continuando seus próprios estudos sobre a oxidação do fenol, baseados nos trabalhos de Drechsel, conseguiram caracterizar e quantificar melhor os produtos obtidos na eletrólise do fenol, confirmando a formação de bifenilos em pequena extensão (esquema I.8).

Esquema I.8

Explorando estes resultados, em 1919 Fichter e Ackerman³⁷ obtiveram rendimentos um pouco melhores com o orto e p-cresol (eqs.9 e 10):

Reações de acoplamento fenólico são normalmente efetuadas em meio básico (usando 2,6-lutidina ou Et₄NOH) por meio da oxidação do fenolato ao radical fenoxila (eq.11):

mas também são possíveis em meio neutro ou ácido, via cátions-radicais fenoxila e cátions fenoxônio (eq.12):

Como o radical fenoxila envolvido pode sofrer tanto acoplamento C-C quanto C-O muitas vezes há perda de seletividade (esquema I.9)

Esquema I.9

Para tentar minorar este problema, colocam-se substituintes nas posições 2 e/ou 4 e/ou 6, levando a alguns excelentes resultados³⁸⁻⁴⁰ (eqs.13-15):

I-2.4)Alquil-aril-éteres

Entre as investigações iniciais da oxidação eletroquímica de alquil-aril-éteres estão as realizadas por Fichter e Dietrich⁴¹ com o metóxi-benzeno (anisol), 1,4-dimetóxi-benzeno e o 1,2-dimetóxi-benzeno (veratrol), tendo chegado aos seguintes resultados (eqs.16-18):

Pelos dados apresentados acima, fica claro que nas condições empregadas por Fichter e col. derivados bifenólicos não eram obtidos em bons rendimentos, havendo também sido constatada desmetilação parcial (eq.18).

Em 1933, Erdtman¹ conseguiu preparar um composto bifenólico a partir de um alquil-aryl-éter, o 1,2,4-trimetóxi-benzeno, em alto rendimento, constatando ser o emprego de meio fracamente ácido o mais adequado (esquema I.10):

Esquema I.10

Como os alquil-aryl-éteres não têm hidroxila livre, suas reações de acoplamento anódico são, potencialmente, mais seletivas. Apesar disso, como mencionado no caso dos hidrocarbonetos aromáticos, normalmente é necessário usar um meio muito pouco nucleofílico para dificultar reações paralelas dos cátions-radicais intermediários com nucleófilos eventualmente presentes (e.g. H_2O).

Outro fator a ser levado em consideração é que devido à maior conjugação no produto bifenílico, associado ao forte efeito elétron-doador do grupo etérico, o derivado bifenílico é mais facilmente oxidado (ver adendo) do que o alquil-aryl-éter de partida.

Isto pode ser ilustrado pelos voltamogramas cíclicos do anisol, 2-bromo-anisol e metil-anisol, apresentados na figura I.1:

Figura I.1 - Voltametria Cíclica⁴² em CH_2Cl_2 -TFA (2:1)/0,2M $n-Bu_4NBF_4$ de:
(a) anisol, (b) 2-bromo-anisol, (c) 2-metil-anisol ; $v=156mVs^{-1}$

Considerando, por exemplo, o voltamograma do anisol (a), é visível a sua onda de oxidação com potencial de pico (O_1) em +1,55V (vs SCE). No sentido catódico são visíveis dois picos de redução, um pequeno (R_3) e outro maior (R_2) associado ao pico de oxidação (O_2) observado na segunda varredura.

Comparando o par R_2/O_2 com os dados de voltametria cíclica do 4,4'-dimetóxi-

bifenilo, concluiu-se ser ele devido a redução/oxidação do referido bifenilo; além disso o pico R_3 corresponde a redução do dicátion do 4,4'-dimetóxi-bifenilo.

Este comportamento parece ser comum em compostos com posição para a um grupo metóxi livre. Substâncias com a posição 4 ocupada, como o 4-metil-anisol, não apresentam o par R_2/O_2 devido ao derivado bifenílico⁴².

O poder orto-para dirigente do grupo etérico também contribui para a obtenção de misturas de produtos isoméricos.

A maioria dos experimentos bem sucedidos de oxidação eletroquímica de alquil-aril-éteres simples foi realizada em CH_2Cl_2 -TFA (2:1), o uso de TFA aumenta a estabilidade dos cátions-radicais e suprime a nucleofilicidade da água residual.

Alguns destes experimentos⁴² (descritos pela eq.19) estão listados na tabela I.2:

Tabela I.2 - Eletrólises de alquil-aril-éteres em CH_2Cl_2 -TFA (2:1)

Substrato	η -bifenilo (%) ^a
$R^1=Me; R^2=R^3=H$	63
$R^1=Me; R^2=Br; R^3=H$	43
$R^1=R^2=R^3=Me$	53
$R^1=\phi; R^2=R^3=H$	56

Efetuadas a corrente controlada

^a determinado por RMN-¹H do produto bruto

Há também a possibilidade de acoplamentos mistos, como o mostrado na eq.20 entre anisol e antraceno⁴³:

A eletrooxidação do 1,2-dimetóxi-benzeno⁴⁴ (veratrol) é bastante diferente do análogo com um grupo metóxi (anisol), pois permite numa etapa (eq.21), a obtenção do trímero 2,3,6,7,10,11-hexametóxi-trifenileno (HMT):

Baseados nestas informações, mais recentemente Simonet⁴⁵ e col. têm tentado desenvolver trimerizações com outros 1,2-dialcóxi-benzenos, especialmente monômeros com grupos alquílicos de cadeia longa, levando a trifenilenos precursores de cristais líquidos. Estes experimentos envolvem a obtenção tanto de trímeros simétricos, quanto de trímeros mistos e os resultantes de orto-diéteres aromáticos não simétricos, como exemplificado na tabela I.3.

Tabela I.3 - Trimerização anódica de orto-diéteres aromáticos

Monômero(s)		rendimento de trímico(s) ^a
25
(1)	(2)	T(1,1,1)	T(2,2,2)	T(1,1,2)	T(1,2,2)
		36	3	26	35
32			

Condições: Pt, MeCN/TBABF₄; potencial controlado

^a produtos isolados

A oxidação do 1,2-dimetóxi-benzeno em acetonitrila ^{44a} é bastante influenciada pelo eletrólito suporte.

Quando TBABF₄ é utilizado observa-se deposição de material verde sobre o anodo. A análise deste produto por IV, RMN-¹³C, ESR e micro-análise sugere haver ocorrido a trimerização do 1,2-dimetóxi-benzeno e associação do cátion-radical do hexametóxi-trifenileno (HMT) com o contra-íon do eletrólito suporte (BF₄⁻) originando o material depositado sobre o anodo, que apresenta propriedades condutoras em solução.

Contudo quando é empregado Et₄NClO₄ não há precipitação, possivelmente o cátion-radical do hexametóxi-trifenileno sofre reações no seio da solução levando a produtos solúveis não caracterizados neste estudo ^{44a}.

Sobre os 1,2-dimetóxi-benzenos com outros substituintes no anel aromático, existem diversos estudos eletroquímicos, mas poucos tratando da formação de compostos bifenílicos. Já foram mencionados os trabalhos de Fichter⁴¹ e Erdtman¹, além destes podem ser citadas as seguintes reações de dimerização^{42,5,6,7} (eqs.21-24):

No caso da eq.24 trata-se de uma tentativa de acoplamento misto frustrada, tendo sido o composto 2,2'-dimetil-4,4',5,5'-tetrametóxi-bifenilo o único produto isolado⁷.

Contudo, acoplamentos mistos com veratrol e derivados de anisol são viáveis⁷ (eq.25):

Também tem sido estudada a oxidação eletroquímica de outros dimetóxi-benzenos, o 1,4-dimetóxi-benzeno (1,4-DMB - eq.26) não é oxidado ao bifenilo correspondente em acetonitrila anidra⁴⁷:

Mas Parker e col., em trabalho⁴⁸ sobre a oxidação eletroquímica da cadeia lateral de alquil(alcóxi)-aromáticos, conseguiram obter um derivado bifenílico (eq.27) a partir do 2,5-dimetóxi-tolueno (2,5-DMT):

Investigando também a oxidação eletroquímica destes dois substratos (1,4-DMB e 2,5-DMT) Buck e Wagoner⁴⁹ mostraram que ela ocorre sequencialmente em três

estágios (eq.28) sendo possível, pelo controle do potencial parar a oxidação em cada um destes estágios:

Outros dialcóxi-benzenos foram submetidos a estudos eletrolíticos, por exemplo aril-propargil-éteres (a,b-eq.29), oxidados aos compostos bifenílicos correspondentes⁵⁰:

I-2.5) Acoplamentos intramoleculares

Entre as aplicações mais importantes da formação de ligação Ar-Ar propiciada pelo acoplamento eletroquímico estão as ciclizações intramoleculares.

Ronlán e Parker^{51,52} foram os primeiros a sintetizar eletroquimicamente, partindo do 3,3',4,4'-tetrametóxi-bibenzilo (eq.30), o 2,3,6,7-tetrametóxi-fenantreno:

O 2,3,6,7-tetrametóxi-9,10-di-hidro-fenantreno formado inicialmente, não é estável nas condições empregadas sendo oxidado ao fenantreno correspondente.

No mesmo trabalho⁵², Parker e col. descreveram a oxidação do 3,3'-dimetóxi-bibenzilo (eq.31), que contrariamente ao derivado tetrametoxilado, não leva ao produto de desidrogenação anódica (eq.30), mas ao cátion-radical do 2,7-dimetóxi-9,10-di-hidro-fenantreno. Após sua redução catódica (pela reversão da corrente aplicada) foi obtido o di-hidro-fenantreno em excelente rendimento:

O bis-(3-metoxifenil)-metano (eq.32) se comporta de maneira análoga⁵², sendo oxidado ao cátion-radical do 2,7-dimetóxi-fluoreno. Revertida a corrente obtém-se o 2,7-dimetóxi-fluoreno em alto rendimento:

O mecanismo pelo qual diaril-alcanos sofrem acoplamento é muito discutido, a ligação arila-arila se forma normalmente nas posições para aos grupos metoxila existentes, mas é questionável se ocorre a dimerização de dois cátions-radicais ou ataque de um cátion-radical ao segundo anel neutro (esquema I.11):

Esquema I.11

A rota (a) corresponderia a um processo ECE, etapa eletroquímica (formação do cátion-radical) seguida de etapa química (ataque ao anel neutro), seguida de etapa eletroquímica (oxidação final).

A rota (b) corresponderia a um processo EEC, duas etapas eletroquímicas (formação dos dois cátions-radicais) seguidas de uma etapa química (dimerização dos cátions-radicais).

Geralmente, reações de acoplamento anódico eram explicadas pela formação de espécies radicalares na proximidade da superfície do eletrodo, seguida de dimerização.

Nas reações intermoleculares esta proposta de acoplamento de cátions-radicais foi formulada para explicar a dimerização de aminas aromáticas⁵³.

Para justificar o acoplamento de hidrocarbonetos aromáticos, Nyberg⁵⁴ propôs o ataque de cátions-radicais gerados anodicamente ao substrato neutro.

Com o intuito de distinguir qual dos dois mecanismos opera nestas ciclizações intramoleculares Parker e col.⁵² escolheram o 3,3',4-trimetóxi-bibenzilo, composto cujos anéis aromáticos estando isolados (separados pela ponte etilênica) podem comportar-se independentemente, sendo oxidados em diferentes potenciais dependendo do padrão de substituição do anel considerado.

Com base nos dados de potencial de oxidação dos seguintes bibenzilos simétricos⁵²:

é razoável supor que no caso do 3,3',4-trimetóxi-bibenzilo, o anel dimetoxilado seja oxidado em torno de 1,23V e o anel monometoxilado em torno de 1,62V.

Assim, se numa eletrólise realizada em potencial próximo a 1,23V fosse constatada a ciclização intramolecular, isto seria evidência do ataque do cátion-radical

do anel veratrílico ao anel anisílico (não oxidado neste potencial), contudo se este processo não fosse favorável, ainda seria possível a reação intermolecular pelo anel veratrílico.

Se na eletrólise efetuada em potencial mais elevado (1,62V - ambos anéis oxidados) fosse observada a ciclização intramolecular, seria então evidência da necessidade dos cátions-radicais dos dois anéis para sua realização, mas mesmo neste potencial continuariam sendo possíveis as reações intermoleculares.

A eletrólise do 3,3',4-trimetóxi-bibenzilo (baixa densidade de corrente) levou exclusivamente ao produto de dimerização pelo anel dimetoxilado (eq.33-I), enquanto a outra eletrólise (alta densidade de corrente) levou ao produto de ciclização intramolecular (eq.33-II) além do produto obtido na eletrólise anterior.

Estes resultados constituem fortes indícios de que a reação de ciclização seja um processo EEC.

Os experimentos de voltametria cíclica⁵² realizados com o 3,3',4-trimetóxi-bibenzilo (A) e com os produtos (B e C) isolados nas eletrólises corroboram esta hipótese.

Na figura I.2 está o voltamograma do bibenzilo (A), na figura I.3 os voltamogramas dos produtos B e C.

Figura I.2 - Voltametria Cíclica e varredura no sentido catódico (início E_n) do 3,3',4-trimetóxi-bibenzilo (A) a -28°C em MeCN/0,1M NaClO₄, $\nu=86\text{mVs}^{-1}$
 Potenciais: (1) +1,22V, (2) +1,32V, (3) +1,42V, (4) +1,52V e (5) +1,62V
 A amplificação da corrente é de 10 vezes em relação ao voltamograma cíclico

Figura I.3 - Voltamogramas cíclicos dos produtos de acoplamento intramolecular [C (a)] e intermolecular [B (b)] do 3,3',4-trimetóxi-bibenzilo (A) em MeCN/0,1M NaClO₄, $\nu=86\text{mVs}^{-1}$

No voltamograma do bibenzilo A (fig.I.2) são visíveis três picos de oxidação (O_1 e O_3 grandes e O_2 , pequeno) e no sentido catódico três picos de redução (R_2 e R_4 pequenos e R_5 grande).

No voltamograma do produto (C) (fig.I.3a) são visíveis o par redox reversível R_5/O_5 e um segundo pico de oxidação O_6 ; no voltamograma do produto B (fig.I.3b) são visíveis dois pares redox reversíveis R_4/O_4 e R_2/O_2 .

Por comparação entre as figuras I.2 e I.3 pode-se observar que os picos R_4 , R_2/O_2 do produto B e os picos R_5/O_5 do produto C correspondem aos picos de mesma numeração presentes no voltamograma do bibenzilo A, sendo portanto devidos aos compostos B e C formados durante a oxidação de A.

Para verificar em que potencial ocorre maior formação de B ou de C, foi empregado o seguinte procedimento: foi aplicado determinado potencial (fig.I.2 n^{os} 1-5) mantido por 30s, seguido de varredura no sentido catódico (ampliações registradas na fig.I.2).

Por inspeção da figura I.2 fica claro que quando o potencial aplicado $E_1=O_1$, há significativa formação de B e negligenciável de C, contudo a medida que o potencial aplicado aumenta (E_2 , E_3 , etc) a formação de C se torna progressivamente mais importante até se tornar visivelmente preponderante (E_5).

Sumariando, quando o potencial aplicado é baixo (1,22V vs SCE) o produto principal B é o resultante da reação intermolecular; quando o potencial aplicado é mais elevado (1,62V vs SCE) predomina o produto de ciclização C, sendo portanto necessário que os dois anéis sofram oxidação para haver predomínio do produto de ciclização C.

Os autores⁵² propõem o seguinte quadro geral para estes experimentos voltamétricos (esquema I.12):

Esquema I.12

Parker e col.⁵⁵ estenderam este estudo para outros α - ω -diarilalcanos (I-n) com ponte alquílica de tamanho variável ($n=1-16$) entre os anéis aromáticos (esquema I.13):

Esquema I.13

Os resultados obtidos estão na tabela I.4.

Estes dados⁵⁵, ao lado de um estudo cinético detalhado⁵⁶ sobre a eletro-oxidação do 1,2-bis-(3,4-dimetoxifenil)-etano (I-2) (concluindo ser a formação do produto de ciclização resultante de um processo ECE), mostram que a proposta mecanística (EEC) para a oxidação do 3,3',4-trimetóxi-bibenzilo (A) não é geral.

A eletro-oxidação segue portanto uma rota ECE ou EEC, dependendo das características particulares do substrato em questão, sendo o sucesso da ciclização intramolecular dependente não apenas de fatores eletrônicos mas também da possibilidade de passar por um estado de transição geometricamente favorável.

Assim, a ciclização intramolecular na série de α,ω -diarilalcanos estudada (I-n) ocorre quando $n \leq 4$. No caso do substrato em que $n=5$ foi obtido um benzociclo-heptano (VI) e para $n > 6$ os de-hidrodímeros (III-n) (exceção I-16).

Tabela I.4 - Oxidação eletroquímica de α,ω -bis-(3,4-dimetoxifenil)-alcanos (I-n)

Substrato	Produto (η %)
I-1	IV-1 (95)
I-2	V (95)
I-3	IV-3 (94)
I-4	IV-4 (93)
I-5	VI (38)
I-6	III-6 (4)
I-7	III-7 (12)
I-8	III-8 (43)
I-9	III-9 (42)
I-10	III-10 (38)
I-16	IV-16 (16) ; III-16 (8)

Condições: CH₂Cl₂/TFA (3:1)/ TBABF₄ ; Pt, corrente constante

Como exemplo de aplicação deste tipo de ciclização intramolecular na área de produtos naturais pode ser citada a oxidação de benzil-tetra-hidroisoquinolinas (VII) aos correspondentes derivados de esqueleto morfinânico (VIII) (esquema I.14).

Estas eletro-oxidações são importantes sinteticamente pois por via química os rendimentos não são tão bons.

A rota mecanística abaixo foi proposta com base na oxidação da (±)-laudanossina (VIIa) à (±)-flavinantina (VIIIa), observada em +0,55V (vs SCE). Neste potencial anódico os anéis aromáticos não podem estar oxidados portanto foi sugerido que a transferência de elétron inicial ocorresse por meio do par de elétrons não compartilhados do nitrogênio.

No cátion-radical gerado ($N^{\bullet+}$) seria possível a homoconjugação entre o grupo amina e o anel benzênico fundido ao heterociclo e a oxidação deste intermediário levaria ao acoplamento entre os anéis aromáticos (vide esquema I.14).

Há evidências⁶⁰ em favor da assistência anquimérica prestada pelo nitrogênio: a 4-benzil-tetra-hidroisoquinolina abaixo, não sofre acoplamento intramolecular em potencial próximo a +0,6V (vs SCE) e mesmo a +1,15V (vs SCE) só é obtido o sal de isoquinolínio abaixo (eq.34):

- a) R¹=R³=R⁴=Me, R²=H - 93% - Pt, MeCN/0,5% H₂O/0,1M LiClO₄/NaHCO₃ - ref.57
 b) R¹=R²=R³=Me, R⁴=CH₂φ - 53% - Pt, MeCN/0,1M LiClO₄/NaHCO₃ - ref.58
 c) R¹=Me, R²=H, R³=R⁴=-OCH₂O- - 70% - Pt, MeCN/HBF₄ - ref.59

Esquema I.14

I-2.6) Eletrólises indiretas

Bifenilos também podem ser sintetizados por meio de eletrólises indiretas nas quais complexos metálicos (e.g. Ni(0) ou Pd(0)) gerados catodicamente medeiam a clivagem redutiva de haletos de arila levando, posteriormente, ao acoplamento dos anéis aromáticos.

Os mecanismos de reação propostos⁶¹ são complexos e levam em conta (no caso do níquel) a formação do Ni(0) tetracoordenado, a adição oxidativa do haleto de arila ao complexo de Ni(0), o aumento do caráter nucleofílico do intermediário organometálico (via transferência de elétron) frente ao haleto de arila inicial e a eliminação redutiva que gera o bifenilo (esquema I.15).

Na tabela I.5 estão algumas reações de haletos de arila⁶² mediadas por complexos de níquel.

Para as reações mediadas por complexos de paládio, pode-se supor um mecanismo semelhante ao apresentado no esquema I.15, substituindo o níquel pelo paládio.

Esquema I.15

Tabela I.5 - Eletrólises de haletos de arila mediadas por $\text{NiCl}_2(\text{P}\phi_3)_2^a$

Substrato	Condições de eletrólise (catodo)	Produto	η (%)	ref.
ϕCl	THF/HMPT/ LiClO_4 /(Hg)	$\phi-\phi$	82	63
4-Me- C_6H_4 -Br	DMF/TBABr/(Pb)	4-Me- C_6H_4 --- C_6H_4	75	64
4-MeO- C_6H_4 -Br	DMF/TBABr/(Pb)	4-MeO- C_6H_4 --- C_6H_4	36	64

Sob atmosfera de Ar; ^a m/s=1:1

A tabela I.6 contém alguns dados sobre reações de acoplamento mediados por complexos de paládio⁶⁵.

Tabela I.6 - Eletrólises de haletos de arila mediadas por complexos de paládio⁶⁵

Substrato	Mediador	Produto	η^a (%)
$\text{PdCl}_2(\text{P}\phi_3)_2$		97
$\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_4$		87
$\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_4$		78
$\text{PdCl}_2(\text{P}\phi_3)_2$		96

Condições: Catodo:Pb, DMF/TEAOTs; m/s=1/15

^a produto isolado

Bifenilos não simétricos⁶⁵ podem ser obtidos pelo tratamento do substrato com quantidade estequiométrica de complexo de Pd(0), seguido de eletrólise em presença do outro haleto de arila (e.g. eq35).

Neste caso foi constatada a formação exclusiva do produto não simétrico.

Quando di-haleto aromáticos são usados como compostos de partida, poli-para-fenilenos são obtidos⁶⁶.

I-2.7)Adendo

Na discussão acima sobre a síntese eletroquímica de bifenilos, foi mencionado que os produtos bifenílicos são oxidados mais facilmente do que os substratos nas condições normalmente empregadas. Como exemplo do tipo de compostos obtidos em eletrólises de bifenilos, no esquema I.16 estão os resultados observados por Simonet e col.⁶⁷ ao eletrolisar os seguintes bifenilos:

Estes dados mostram que o comportamento anódico varia significativamente de acordo com a disposição dos substituintes presentes nos anéis aromáticos.

I-3) Síntese de bifenilos por via química

Há diversas maneiras de obter bifenilos por via química, inicialmente serão discutidos os métodos tradicionais, alguns ainda comumente usados e, em seguida, os métodos desenvolvidos mais recentemente, de uso mais restrito.

I-3.1) Reação de Ullmann

Certamente o processo mais tradicional utilizado⁶⁸, consiste na formação do bifenilo pela condensação de duas moléculas de um haleto aromático na presença de um agente metálico, com eliminação de haleto metálico.

Fritz Ullmann e col.^{69,70} mostraram que cobre finamente dividido promove eficazmente essa condensação, que passou a ser chamada reação de Ullmann (eq.36) (agente metálico: cobre ou derivado):

A reação tem sido usada na preparação de bifenilos simétricos e não simétricos, sendo de aplicabilidade geral. Seu êxito depende das características do haleto aromático empregado.

A reatividade decresce no sentido $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$, ArF não é ativo neste processo.

Os grupos substituintes presentes no anel aromático apresentam o seguinte efeito: $-\text{NO}_2$ (em orto), R e OR (todas as posições), CO_2R (predominantemente em orto) - *ativantes*.

$-\text{NH}_2$, NHCOR , NHR , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NH}\phi$, CO_2H e OH - *inibidores*.

-não há correlação visível entre o tamanho do substituinte em orto e o rendimento de bifenilo.

Muitos estudos⁶⁸ têm sido feitos sobre o agente metálico, sendo o mais empregado o cobre comercial pulverizado (conhecido como bronze de cobre).

Cobre recém precipitado⁷¹ ($\text{Zn} + \text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Zn}^{2+} + \text{Cu}$) lavado com EtOH, Et_2O e depois secado também foi usado, embora o uso de bronze de cobre seja preferível⁶⁹ ao de cobre “molecular”.

Outros exemplos de modificações incluem: ativação⁷² do bronze de cobre por tratamento com $\text{I}_2/\text{Me}_2\text{CO}$, lavagem com $\text{HCl}/\text{Me}_2\text{CO}$, secagem; uso de “bronze litográfico”⁷³ contendo 0,2 a 0,5% de ácidos graxos (principalmente esteárico, palmítico e oléico); pó de cobre eletrolítico⁷⁴; uso de uma forma ativada⁷⁵ de pó de cobre, obtida pela redução de CuI com potássio.

Como a reação de Ullmann é muito exotérmica, algumas vezes são empregados solventes (ϕNO_2 , ϕMe) para moderá-la, o mais usado e que propiciou os melhores resultados foi a DMF.

O mecanismo não é conhecido em detalhe, mas há fortes evidências (e.g. compostos aril-cobre preparados independentemente levam a bifenilos quando tratados com ArI) da participação de compostos aril-cobre como intermediários na síntese de Ullmann.

É provável que a reação ocorra em duas etapas:

A representação esquemática do organo-cobre como ArCu provavelmente não corresponde à realidade pois um tipo de complexo deve se formar.

O estudo cinético⁷⁶ de um acoplamento homogêneo tipo Ullmann (eq.37) sugere que a reação consista de uma adição oxidativa seguida de ataque a outra molécula de substrato (eqs. 38,39):

Nas espécies intermediárias acima, o cobre certamente tem outros ligantes, mas sua natureza e número são desconhecidos.

Como as condições deste processo homogêneo são diferentes das normalmente usadas nas reações de Ullmann heterogêneas, é questionável que o mecanismo proposto acima (eqs. 38,39) seja válido para a reação heterogênea.

Contudo, há muitas semelhanças entre os dois processos, por exemplo: o homogêneo é iniciado por Cu(I) , há indicações de que o Cu(I) na superfície do metal tenha influência na reação heterogênea; ambos procedem via intermediários organo-cobre.

Um importante argumento em favor deste mecanismo é a observação, nas reações de Ullmann tradicionais, de bons rendimentos de bifenilos não simétricos usando um haleto ativado e outro pouco reativo, em condições nas quais este não reagiria sozinho,

portanto implicando no ataque de um aril-cobre (derivado do haleto ativado) ao haleto pouco reativo, um processo semelhante ao descrito na eq.38.

Assim sendo é possível que as duas reações sejam pelo menos mecanisticamente relacionadas.

Recentemente, Xi e Bent⁷⁷ sumariaram as principais propostas mecanísticas existentes para a reação de Ullmann e fizeram importante contribuição para o esclarecimento de seu mecanismo.

As proposições mecanísticas mais frequentes (supondo a formação de $\phi-\phi$ a partir de ϕI) estão no esquema I.17.

Esquema I.17

A principal diferença entre elas está na formação do bifenila em solução ou na superfície do cobre.

Nas duas primeiras, radicais fenila e espécies fenil-cobre, respectivamente, são liberadas em solução reagindo então com o iodeto de fenila gerando bifenila.

Nas duas últimas os grupos fenila permanecem ligados à superfície do cobre e o bifenilo é gerado pelo acoplamento entre radicais fenila adsorvidos ou pela reação entre o grupo fenila adsorvido e uma molécula de ϕI .

Considerando a possibilidade concreta de toda reação de Ullmann se processar na superfície do cobre, os autores⁷⁷ procederam detalhado estudo da reação de ϕI em monocamadas adsorvidas na superfície de um cristal de cobre empregando técnicas de análise de superfície (espectroscopia vibracional de superfície) em associação com espectrometria de massas (para identificação dos produtos por meio de experimentos com temperatura programada TPR), sob condições de vácuo ultra-elevado, tendo chegado à seguinte conclusão:

-O ϕI reage para formar bifenilo na superfície do cobre por dois mecanismos distintos (esquema I.18) que ocorrem em temperaturas bastante diferentes.

I.

II.

Esquema I.18

Evidências experimentais mostram que quando a superfície de cobre é submetida a uma baixa exposição de ϕI , o mesmo se liga ao cobre com o anel paralelo ao plano da superfície. Nas TPR realizadas, a partir de $\sim 175\text{K}$ começa a haver cisão da ligação $\phi\text{-I}$ com a formação de grupos fenila e átomos de iodo adsorvidos na superfície do cobre, mas somente acima de 300K os grupos fenila se acoplam formando bifenilo enquanto o iodo se mantém adsorvido na superfície até temperaturas superiores a 900K (esq.I.18-I).

Quando é feita alta exposição de ϕI , observa-se a formação de bifenilos a temperaturas inferiores a 210K e como só há acoplamento entre grupos fenila adsorvidos acima de 300K conclui-se que esta reação deve envolver grupos fenila adsorvidos e ϕI molecular (esq.I.18-II).

Como há evidências de que nos casos de alta exposição de ϕI , a orientação média das moléculas adsorvidas está significativamente inclinada em relação ao plano da superfície do cobre, os autores⁷⁷ propõem (baseados nestes e outros dados experimentais) o estabelecimento de uma dupla camada sobre a superfície de cobre, a primeira com os anéis de ϕI paralelos à superfície e a segunda com as moléculas em posição aproximadamente vertical. Com o aquecimento do cobre ($>175\text{K}$) começa a haver cisão da ligação C-I nas moléculas da primeira camada, as moléculas da segunda camada passariam a ter acesso à superfície do cobre, os átomos de iodo poderiam ser abstraídos pelo cobre com a geração de grupos fenila que reagiriam com os grupos fenila já adsorvidos (formando bifenilo) ou seriam adsorvidos na superfície de cobre onde poderiam reagir com outras moléculas de ϕI , ou eventualmente acoplar ($>300\text{K}$).

Há implicações deste trabalho, realizado em condições de alto vácuo, nas reações de Ullmann em solução.

Não havendo mecanismo que explique todas observações experimentais, a existência de 2 mecanismos para a reação na superfície do cobre pode ser uma das razões pelas quais nenhum mecanismo pôde abranger satisfatoriamente todos os resultados observados em solução.

Contudo a existência destes dois mecanismos para o acoplamento de Ullmann na

superfície de cobre sob vácuo, não exclui a possibilidade de rotas adicionais na reação em solução.

Os intermediários dos processos de superfície, no entanto, sustentam rotas propostas para reações em solução. A reação abaixo de 210K entre grupos fenila adsorvidos e ϕI ocorre na temperatura de cisão da ligação $\phi-I$, sugerindo um mecanismo radicalar; um processo semelhante em solução poderia explicar a formação de certos produtos possivelmente de origem radicalar.

Da mesma forma os grupos fenila isolados adsorvidos no cobre na reação no vácuo podem ser precursores da formação de espécies fenil-cobre solúveis nos processos em solução.

Na tabela I.7 estão alguns bifenilos gerados a partir de alquil-aril-éteres:

Tabela I.7 - Bifenilos de alquil-aril-éteres preparados pela reação de Ullmann

X (ArX)	produto	t(°C)	η (%)	ref.
I		230-240	85	70
I		260-270	90	78
Br		250-270	ñ forn.	84
I		230-250	36	79

I		230	30	80
Br		210-240	70	81
I		210	55	82
I		210	60	83
I		220-240	40	85
I		250	23	86

I-3.2) Reação de Gomberg-Bachmann, modificações e afins

Alguns dos mais antigos relatos (1895-97) sobre substituição aromática homolítica (na época não reconhecidos como tais) são devidos a Kühling⁸⁷ (eq.40) e Bamberger^{88,89} (eqs.41,42):

Entretanto somente em 1924 começaram a surgir procedimentos práticos envolvendo sais de diazônio, desenvolvidos por Gomberg e Bachmann⁹⁰ (eq.43):

Este método evita o isolamento dos diazo-hidróxidos de Bamberger (eq.41), compostos instáveis e explosivos (formados a partir do sal de diazônio e base).

Os rendimentos dificilmente são superiores a 40% por causa das reações secundárias sofridas pelo sal de diazônio (formação de poliarilos, azo-compostos e produtos de redução).

O mecanismo proposto⁹¹ (esquema I.19) exclui a formação do radical arila diretamente do diazo-hidróxido, com eliminação de N₂ e radical OH:

Esquema I.19

Este mecanismo tem a seu favor, entre outros dados, a identificação do radical $\phi\text{N}=\text{NO}^\cdot$ nas reações de Gomberg-Bachmann (GB) e das acilarilnitrosaminas (ver abaixo), por meio de ESR⁹².

Com o intuito de melhorar os rendimentos, modificações⁹³ foram feitas, por exemplo:

- uso de NaOAc em vez de NaOH
- uso de sais de diazônio estabilizados (por ácido 1,5-naftaleno-dissulfônico)

Embora funcione razoavelmente bem em determinados casos (vide tabela I.8) a reação de GB (original e modificações) não é um método geral.

Quanto ao tipo de substituição observada, supondo o ataque do radical $\text{Ar}^\cdot$ a um substrato ϕY , haverá predomínio da substituição nas posições orto, para ao grupo Y

independentemente de sua natureza.

Contudo, às vezes é possível influir na razão o/p dos isômeros formados⁹⁴ (esquema I.20), em condições normais de GB o rendimento seria semelhante mas com razão o/p=3:1.

Esquema I.20

Quando a reação de GB ocorre intramolecularmente, é chamada de ciclização de Pschorr, a decomposição do sal de diazônio pode ser efetuada por meio de solução alcalina ou na presença de cobre⁹⁵ (eq.44) ou de sais de Cu(I).

Outra reação que envolve o tratamento de um sal de diazônio com cobre e ácido é

o método de Gattermann (eq.45):

Diferentemente das outras reações apresentadas neste item, ambos grupos arila, presentes no produto, vêm do sal de diazônio.

Quanto ao mecanismo, há evidências⁹⁶ da participação de radicais arila como precursores tanto do bifenilo quanto do azo-composto, mas o bifenilo não é formado por acoplamento radicalar.

Há uma reação (eq.42) correlata a de Gomberg-Bachmann, originalmente devida a Bamberger⁸⁹ (1897) que leva normalmente a melhores rendimentos (40-70%) e desenvolvida a partir da década de 30 por Grieve e Hey⁹⁸, Heilbron⁹⁹ e col. (eq.46):

Esta reação se processa por um mecanismo⁹¹ diretamente relacionado ao acima proposto para a reação de Gomberg-Bachmann, excluindo a formação do radical $\text{Ar}^\cdot$ da nitrosamina de partida (esquema I.21).

O ânion diazotato ($\text{ON}=\text{NAr}$) no esquema abaixo também se forma no ataque do ânion acetato à acilarilnitrosoamina.

^a NaOH, ^b NaOAc

^c sal de diazônio estabilizado por ácido 1-naftalenossulfônico

^d N₂O₃, ^e NOCl/NaOAc

Um significativo aumento nos rendimentos das reações de GB foi conseguido com o emprego de catálise de transferência de fase¹⁰³ (eq.47; tabela I.9):

Tabela I.9 - Reações de Gomberg-Bachmann via catálise de transferência de fase

Substrato	catalisador	produto	η (%)
18-coroa-6		80 ^a
18-coroa-6		81 ^b
18-coroa-6 (C ₄ H ₉) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻		73 ^b 60 ^a

^a produto isolado

^b CLG

I-3.3) Decomposição de peróxidos de aroila

Grande parte do trabalho inicial sobre reações de peróxidos de aroila em solventes aromáticos foi realizada por Gelissen e Hermans¹⁰⁴ (1925), mostrando que o solvente participa da reação (eq.48):

Somente anos depois¹⁰⁵ o processo foi reconhecido como sendo uma substituição homolítica.

Estas reações de decomposição térmica, cujos produtos são facilmente isoláveis, foram submetidas a extensos estudos cinéticos^{91.106} a partir dos quais foi proposto o mecanismo formulado no esquema I.22 usando como exemplo a reação entre peróxido de benzoila e benzeno:

Esquema I.22

Contudo, os rendimentos de Ar_2 e ArCO_2H normalmente obtidos são inferiores a 50% com a formação de muito material de alto ponto de ebulição.

De acordo com o esquema I.22 os radicais arilcicloexadienílicos podem sofrer também desproporcionamento e dimerização, portanto para aumentar o rendimento de bifenilo é necessário desviar os radicais arilcicloexadienílicos da formação de quaterfenilos (+oligômeros) para a de bifenilos.

Para tanto as reações têm sido feitas em presença¹⁰⁶ de oxigênio, pequenas quantidades de sais de metais de transição ou nitrobenzeno.

O efeito do oxigênio provavelmente envolve a oxidação direta dos radicais arilcicloexadienílicos ao bifenilo, já a ação dos íons cobre pode ser compreendida da seguinte forma (eqs.49,50):

Na eq.49, a oxidação do radical fenilcicloexadienílico leva além do bifenilo, à espécie $\text{Cu}(\text{I})$, sabidamente indutora da decomposição de peróxidos¹⁰⁷ (eq.50).

Assim ambas as reações auxiliam na formação de bifenilo, uma (49) diretamente na sua obtenção, a outra (50) gerando $\text{ArCO}_2\cdot$ precursor do radical fenila.

Há várias propostas mecanísticas¹⁰⁶ para explicar o papel do nitrobenzeno, entre elas uma análoga (duas últimas equações - esquema I.23) à catálise por cobre.

Inicialmente haveria redução de pequena porção do nitrobenzeno ao nitrosobenzeno, este então reagiria com radicais fenila presentes no meio e o difenil-nitróxido formado reagiria com o radical fenilcicloexadienílico de maneira análoga ao cobre (II).

Esquema I.23

Também são efetivos na promoção da reação ϕNO e ϕNHOH .

Na tabela I.10 estão alguns exemplos de bifenilos obtidos por meio de decomposição térmica de peróxidos de benzoila.

Tabela I.10 - Síntese de bifenilos via decomposição térmica de $(\text{ArCO}_2)_2$

Substrato	Peróxido	Produtos	η (%) ^d	isômeros			ref.	S:Peróx. (mol)
				(%)				
				2-	3-	4-		

ϕ Me	$(\phi\text{CO}_2)_2$	metil-bifenilos	46	65	19	16	108	18:1
ϕ Et	$(\phi\text{CO}_2)_2$	etil-bifenilos	15	50	25	25	108	16:1
ϕCHMe_2	$(\phi\text{CO}_2)_2$	isopropil-bifenilos	19	10	60	30	108	16:1
ϕ H	$(\phi\text{CO}_2)_2^a$	$\phi-\phi$	55	—	—	—	109	547:1
ϕ H	p ^b	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ - ϕ	81	—	—	—	110	90:1
ϕ H	$(\phi\text{CO}_2)_2^c$	$\phi-\phi$	88	—	—	—	111	273:1

^a em presença de O₂ (15-20 ml/min)

^b $p=(3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CO}_2)_2$; em presença de 1,3-dinitrobenzeno ($p : 1,3\text{-DNB} \cong 6:1$)

^c em presença de $\text{Cu}(\text{OCO}\phi)_2$; $[(\phi\text{CO}_2)_2 : \text{Cu}(\text{OCO}\phi)_2 \cong 25:1]$; ^d produto isolado

I-3.4)Reação de Scholl

Em 1883-5 Friedel e Crafts já haviam observado a formação de bifenilo¹¹² a partir de benzeno e cloreto de alumínio, mas como eram empregadas condições drásticas (aq.180-200°C) o processo não era seletivo.

No período 1910-12 Roland Scholl e col.^{113,114} estudaram diversas condensações (e.g. eqs.50,51) promovidas por AlCl_3 , constituindo assim as bases para os estudos posteriores deste tipo de reação (intra- e intermolecular) bem como de sua aplicação na indústria de tintas¹¹⁵ (e.g. eq.53) e na síntese de polímeros¹¹⁶.

As condições usuais da reação de Scholl envolvem o tratamento do substrato com AlCl_3 em presença de traços de HCl ou H_2O . No entanto, além do AlCl_3 , outros cloretos metálicos¹¹⁷ têm sido usados: TiCl_4 , ZrCl_4 , SbCl_5 , SnCl_4 , FeCl_3 , CuCl_2 , etc.

As principais limitações desta reação são: presença no substrato de grupos que não toleram catalisadores de Friedel-Crafts, possibilidade de rearranjo nos produtos, rendimentos normalmente baixos em processos intermoleculares.

O mecanismo¹¹⁷ não é claro, há duas propostas principais: a primeira (esquema I.24) abrange a formação de um cátion arênio que a seguir atacaria uma molécula neutra de substrato (substituição eletrofílica aromática normal) e na última etapa ocorreria a rearomatização.

Esquema I.24

A segunda proposta¹¹⁷ postula a formação inicial de um cátion-radical (esquema I.25) que poderia a seguir dimerizar ou atacar uma molécula neutra e então sofrer rearomatização.

Esquema I.25

Clowes¹¹⁸ analisando os mecanismos acima propôs serem ambos complementares.

Um mecanismo envolvendo intermediários aromáticos protonados (esquema I.24) necessitaria da formação inicial de um complexo σ como os do esquema I.26:

Esquema I.26

Assim, de substratos com grupos alcóxi meta um em relação ao outro ($R^1=H$; $R^2=OR$) resultariam complexos σ muito menos reativos (maior deslocalização da carga) do que os formados de substratos com grupos alcóxi orto ($R^1=OR$; $R^2=H$) ou para um em relação ao outro.

Portanto, substratos orto ou para dissustituídos seriam mais reativos, nestas condições, do que os meta-dissustituídos e os mono-sustituídos. Esta explicação é sustentada pelo fato de 1,2 e 1,4-dimetóxi-benzenos sofrerem reações de acoplamento oxidativo em meio fortemente ácido enquanto anisol e 1,3-DMB não levam a bifenilos nestas condições.

Por outro lado, um mecanismo com participação de cátions-radicais envolveria inicialmente a sua formação (esquema I.27):

Esquema I.27

Neste caso substratos com grupos alcóxi orto ou para um em relação ao outro, implicariam em cátions-radicais mais estáveis (maior possibilidade de deslocalização eletrônica) do que os originados dos mono- ou meta-substituídos (vide esquema I.27).

Portanto, nestas condições, substratos mono- ou meta-substituídos seriam mais reativos.

O autor¹¹⁸ cita para corroborar sua explicação, reações com anisol, 1,3-DMB, etc, contudo sua análise não tem validade geral pois apresenta importantes exceções, por exemplo os bons resultados obtidos com 1,4-dimetóxi-benzenos em condições favoráveis à formação de cátions-radicais, presentes na tabela I.11

Tabela I.11 - Preparação de bifenilos pela reação de Scholl

Reagente	Produto	η (%) ^a	Condições cat./t(°C)/solv	ref.
30-38	FeCl ₃ /amb.	119
50	AlCl ₃ , FeCl ₃ (1:1) 25/MeNO ₂	120
85	“	120
28	“	120
40	“	120

^a produto isolado; seletividade 82-94%

I-3.5) Obtenção de bifenilos a partir de compostos de Grignard

Há muito tempo é sabido que a reação entre haletos de diversos metais com quantidade estequiométrica de um composto de Grignard arílico leva à formação de bifenilos simétricos em alto rendimento, tendo sido realizada pela primeira vez em 1914 por Bennett e Turney¹²¹ (eq.54):

Estudos posteriores¹²² mostraram que o rendimento de bifenilos varia significativamente em função da natureza do haleto metálico, por exemplo nas reações de ϕMgI em Et_2O (esquema I.28):

MX_n	rend(%)	MX_n	rend(%)	MX_n	rend(%)
FeCl_2	98	RuCl_3	99	OsCl_3	53
CoBr_2	98	RhCl_3	97	IrCl_3	28
NiBr_2	100	PdCl_2	98	PtCl_4	5

Esquema I.28

Tsutsui¹²³ comprovou também a variação, em ampla faixa, do rendimento do produto de dimerização nas reações de ArMgX com vários cloretos metálicos em THF (esquema I.29):

MX _n	η (%)	MX _n	η (%)
FeCl ₂	47	MnCl ₂	21
CoCl ₂	86	CrCl ₃	7
NiCl ₂	72	CuCl ₂	6

Esquema I.29

O(s) mecanismo(s)¹²⁴ destas reações têm sido objeto de detalhada investigação, contudo os resultados, com evidências em favor tanto de um processo radicalar (eq.56,57) quanto de um processo bimolecular (eq.58), não permitem excluir nenhuma das duas possibilidades, sendo mais provável ocorrer a preponderância de um dos dois processos na reação global, de acordo com a natureza dos substratos e dos haletos metálicos.

A primeira etapa (eq.55) consiste na transmetalção:

A reação pode então prosseguir radicalarmente (eqs 56,57):

ou bimolecularmente (eq.58):

A tabela I.12 apresenta alguns exemplos bem sucedidos desta reação empregando brometo de tálio(I)¹²⁵.

Tabela I.12 - Preparação de bifenilos pela reação $\text{ArMgX} + \text{TlBr}$

Composto de Grignard de	Bifenilo	rendimento (%) ^{a,b}
ϕBr	$\phi-\phi$	92
$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$	$4\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{)}_2$	90
82
$3\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$	$3\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{)}_2$	81
$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$	$4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{)}_2$	99

^a produto isolado

^b razão substrato:TlBr = 1 : 1,5

A reação com brometo de tálio (I) apesar de muito eficiente, tem algumas limitações¹²⁵ :

- 1)O processo não funciona com compostos de Grignard orto-substituídos
- 2)A preparação de bifenilos não simétricos só funciona moderadamente.

I-3.6)Reação de Kharasch

Nas reações discutidas no item I-3.5 os haletos metálicos foram empregados em proporção estequiométrica. Em 1941, Kharasch e Fields¹²⁶ demonstraram ser possível efetuar reações do mesmo tipo (eq.59) utilizando quantidades catalíticas de certos haletos de metais de transição contanto que um haleto orgânico estivesse presente na mistura reacional.

Depois de numerosas investigações¹²⁷ chegou-se à conclusão de que o CoCl_2 era particularmente efetivo como catalisador nestes processos.

O procedimento foi subsequentemente desenvolvido, tornando-se um método preparativo geral (eq.60), conhecido como reação de Kharasch:

É aplicável a uma ampla gama de compostos aromáticos, no entanto não é eficiente na obtenção de bifenilos mistos.

Seu mecanismo foi alvo de controvérsias¹²⁷ por mais de 30 anos, sendo o mais aceito o proposto por Davies, Hey e Tiecco¹²⁸ (esquema I.30):

Esquema I.30

Ao contrário da maioria das reações de Grignard, que procedem por rotas heterolíticas, as reações catalisadas por CoCl_2 são quase sempre processos radicalares; em contraste com a divergência de opiniões quanto a natureza do catalisador ativo, há uma concordância praticamente unânime de que são processos radicalares, devido às muitas evidências experimentais existentes¹²⁷ (especialmente no caso dos ArMgX).

A tabela I.13 contém aplicações deste método na síntese de bifenilos.

Tabela I.13 - Bifenilos obtidos por meio da reação de Kharasch

Substrato			Bifenilo		RX	η (%) ^a	ref.

R¹	R²	R³	R⁴	R⁵			
H	H	H	H	H	ϕBr	86	126
H	H	Me	H	H	ϕBr	95	126
MeO	H	H	H	H	ϕBr	55	129
H	H	MeO	H	H	ϕBr	64	129
EtO	H	H	H	H	EtBr	74	126
MeO	H	MeO	H	H	ϕBr	50	129
MeO	H	H	Me	H	n-BuBr	55	130
H	MeO	MeO	H	H	ϕBr	60	129

^a produto isolado

I-3.7) Uso de compostos organometálicos de chumbo na síntese de bifenilos

A síntese do triacetato de fenil-chumbo foi realizada pela primeira vez em 1952 por Kocheshkov¹³¹, mas o desenvolvimento do uso de triacetatos de aril-chumbo como agentes arilantes é devido a Pinhey e col.¹³².

A síntese de tricarboxilatos de aril-chumbo (IV) foi melhorada por Pinhey¹³³ (eq.61):

mas ainda tinha duas desvantagens: a difícil separação do triacetato de aril-chumbo do acetato de aril-mercúrio e a perda de um dos grupos arila na forma do acetato de aril-mercúrio.

Estes problemas foram superados e a obtenção dos triacetatos de aril-chumbo consideravelmente aperfeiçoada¹³⁴ pelo emprego de compostos organo-estanho (eq.62):

Os rendimentos são bons quer o anel aromático tenha substituintes elétron-atraentes quer elétron-doadores.

O solvente ideal para as reações de arilação é o ácido trifluoroacético¹³², em alguns casos (ver tabela I.14) o uso de AlCl_3 ou $\text{Al}(\text{OCOCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3)_3$ como catalisadores melhora muito o rendimento do bifenilo correspondente.

De acordo com os efeitos dos substituintes presentes no substrato sobre a reatividade e orientação, foi feita a seguinte proposta mecanística¹³²: nos casos de bons doadores π (TFA como solvente) haveria o ataque de uma espécie catiônica (não cátions arílicos livres) como mostrado no esquema I.31:

Esquema I.31

À medida que o caráter doador π do substrato diminui, sua capacidade de assistir a clivagem da ligação Pb-C diminui o que levaria eventualmente à formação de trifluoroacetato de arila como produto principal. Nestes casos é considerado possível a participação de cátions arílicos livres que reagiriam indiscriminadamente com os nucleófilos disponíveis no meio (esquema I.32):

Esquema I.32

Na tabela I.14 estão algumas reações de arilação empregando compostos organo-chumbo.

Tabela I.14 - Reações de triacetatos de aril-chumbo (IV) com substratos aromáticos

Substrato	ArPb(OAc) ₃	Condições	Produtos			ref.
			Ar-Ar (%) ^a	ArH (%)	outro (%)	
φH	4-Me-C ₆ H ₄	A	2	—	—	135
φH	4-Me-C ₆ H ₄	B	30	—	α, 33	135
p-xileno	4-F-C ₆ H ₄	A	64	32	β, 4	135
dureno	4-F-C ₆ H ₄	A	67	10	—	135
			32			135
anisol	φ	C	o:m:p	—	—	
			47,2:0,4:52,4			
mesitileno	4-MeO-C ₆ H ₄	A	84 ^b	—	—	136

A: CF₃CO₂H (4,0 ml) adicionado ao ArPb(OAc)₃ (0,2 mmol) e substrato (1,0 mmol)

B: ArPb(OAc)₃ (0,2 mmol), substrato (40 mmol), Al(OCOCF₃)₃ (1,6 mmol)

C: Cl₂CHCO₂H (4,0 ml) adicionado ao ArPb(OAc)₃ (0,2 mmol) e substrato (1,0 mmol)

α : 4-Me-C₆H₄OCOCF₃ ; β : 2,4-Me₂-C₆H₃OCOCF₃

^a rendimentos - CLG

^b produto isolado

I-3.8) Síntese de bifenilos promovida por complexo de níquel zerovalente

Alguns dos métodos comumente usados na preparação de bifenilos apresentam importantes limitações:

-Síntese de Ullmann - requer temperaturas elevadas (muitas vezes superiores a 200°C).

-Reações envolvendo compostos de Grignard ou aril-lítio com sais de metais de transição - requer compatibilidade dos substituintes com o resíduo organometálico.

Semmelhack e col.¹³⁷ desenvolveram um processo (eq.63) que permite efetuar o acoplamento Ar-Ar em condições brandas e na presença de grupos inconciliáveis com compostos de Grignard ou aril-lítio.

O complexo $\text{Ni}(\text{COD})_2$ é seletivo para reações abrangendo a ligação C-X sendo a reatividade dos haletos de arila decrescente na ordem $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$. Em geral, tanto substituintes elétron-atraentes quanto elétron-doadores permitem acoplamento eficiente sem grande diferença em termos de velocidade, mas grupos nitro inibem fortemente o acoplamento.

O único solvente adequado para a reação é a DMF, em menos polares (THF ou ϕMe) não há reação, em mais polares (DMSO ou HMPA) o complexo decompõe.

Com base nos estudos preliminares efetuados¹³⁷ foi sugerido o seguinte mecanismo (esquema I.33):

Esquema I.33

Este método apesar das reações bem sucedidas (ver tabela I.15) tem várias limitações:

1)A presença de substituintes em orto no haleto de arila diminui a velocidade da reação (podendo bloqueá-la totalmente).

2)O aumento da temperatura acelera a decomposição do Ni(COD)_2 e não aumenta a extensão da conversão.

3)Funções ácidas (HO , CO_2H) reduzem a ligação C-X às custas da reação de acoplamento e remoção da fonte de prótons pela formação de sal sódico desativa fortemente o anel aromático para o acoplamento. O grupo NO_2 também é incompatível (ver pg 73).

Na tabela I.15 há exemplos da preparação de bifenilos por meio deste processo¹³⁷

Tabela I.15 - Reações de haletos de arila com Ni(COD)_2

ArX	t (°C) / duração(h)	produto	η (%) ^a
ϕI	40/21	$\phi-\phi$	71
4-Me-C₆H₄-I	40/20	4-Me-C₆H₄ $\bigg\rbrace_2$	63
4-MeCO-C₆H₄-Br	45/36	4-MeCO-C₆H₄ $\bigg\rbrace_2$	93
4-MeO-C₆H₄-Br	40/23	4-MeO-C₆H₄ $\bigg\rbrace_2$	83
4-NC-C₆H₄-Br	36/11	4-NC-C₆H₄ $\bigg\rbrace_2$	81
4-NCCH₂-C₆H₄-Br	33/26	4-NCCH₂-C₆H₄ $\bigg\rbrace_2$	79
4-OHC-C₆H₄-Br	35/20	4-OHC-C₆H₄ $\bigg\rbrace_2$	79
4-H₂N-C₆H₄-Br	35-45/90	4-H₂N-C₆H₄ $\bigg\rbrace_2$	54
4-EtO₂C-C₆H₄-Br	40-60/19	4-EtO₂C-C₆H₄ $\bigg\rbrace_2$	81
2-Me-C₆H₄-Br	34/131	2-Me-C₆H₄ $\bigg\rbrace_2$	41 ^b

^a produto isolado; ^b glpc

Condições: sob atmosfera inerte (Ar ou N_2); razão substrato:complexo= 1,8:1

I-3.9) Síntese de bifenilos a partir de sais de diaril-iodônio

Da reação de sais de difenil-iodônio com reagentes de Grignard é obtida uma mistura complexa contendo iodo-benzeno (produto principal) e pequena quantidade de bifenilo.

Entretanto, Tamura e col.¹³⁸ descobriram que quando a reação é efetuada na presença de quantidade catalítica de NiCl_2 há formação somente de bifenilo (em alto rendimento).

Este tipo de acoplamento (eq.64) pode ser uma maneira conveniente de sintetizar vários bifenilos simétricos e não simétricos.

Outros sais metálicos (CoCl_2 , FeCl_3 , etc) possuem alguma atividade catalítica, mas todos são inferiores ao NiCl_2 .

A natureza do contra-íon (X^-) afeta a reação: os rendimentos decrescem de acordo com a seguinte ordem: $\text{I}^- > \text{Br}^- \gg \text{Cl}^- > \text{TsO}^-$. O uso de outros compostos de Grignard (EtMgBr ou $t\text{-BuMgBr}$) resultam em rendimentos mais baixos.

Os autores¹³⁸ não propõem nenhum mecanismo para a reação.

A tabela I.16 apresenta alguns dos resultados conseguidos com este método.

Tabela I.16 - Síntese de bifenilos usando $\text{Ar}_2\text{I}^+\text{Br}^-$

$\text{Ar}_2\text{I}^+\text{Br}^-$; Ar=	produto	rend(%) ^a
H	$\phi - \phi$	92
4-Me-C₆H₄	$4\text{-Me-C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4$	76
4-F-C₆H₄	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4$	71

4-Br-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄ $\xrightarrow{2}$	83
4-MeO-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄ $\xrightarrow{2}$	96
3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₄ $\xrightarrow{2}$	40
4-Me-C ₆ H ₄ ; 4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -OMe	61

Condições: atmosfera de N₂ ; razão substrato : NiCl₂ = 17:1

^a produto isolado

I-3.10) Dimerização de compostos organo-mercúrio catalisada por complexo de ródio

Há relatos na literatura sobre a dimerização de compostos diaril-mercúrio a altas temperaturas (>200°C) tanto na presença quanto na ausência de vários metais de transição, contudo os rendimentos obtidos são geralmente baixos.

Larock e Bernhardt¹³⁹ constataram que o complexo [CIRh(CO)₂]₂ catalisa eficientemente a dimerização de organomercuriais a bifenilos (eq.65):

As condições empregadas são brandas e bons resultados são obtidos com substratos contendo o grupo hidroxila (ver tabela I.17), caso em que muitos dos métodos habituais (Ullmann, etc) falham. As limitações deste procedimento são: não é possível dimerizar organomercuriais estericamente impedidos (e.g. cloreto de mesitil-mercúrio) e substratos com grupo amino. O solvente mais adequado é HMPA.

Embora não tenham evidências suficientes para sustentar um mecanismo os autores¹³⁹ crêem que a dimerização envolva a transferência do resíduo arílico do mercúrio para o ródio produzindo HgCl₂ e uma espécie organo-ródio (I) seguida de

uma adição oxidativa de uma segunda molécula de organomercurial produzindo uma espécie de ródio (III) que passaria por uma eliminação redutiva liberando o dímero e regenerando o catalisador de ródio (I), conforme mostrado no esquema I.34:

Esquema I.34

As etapas do esquema I.34 encontram paralelo em várias reações de troca entre organo-mercuriais e sais de paládio e no grande número de reações de adição oxidativa de espécies de Rh(I). Em linha com o mecanismo proposto está a observação da formação de mercúrio metálico nas reações de dimerização.

Na tabela I.17 estão exemplos da utilização desta reação.

Tabela I.17 - Síntese de bifenilos catalisada por $[\text{ClRh}(\text{CO})_2]_2$

ArHgCl	Produto	rendimento (%) ^a
ϕHgCl	$\phi-\phi$	84
$(4\text{-Me-C}_6\text{H}_4)_2\text{HgCl}$	$4\text{-Me-C}_6\text{H}_4 \text{---} 2$	92
$4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{HgCl}$	$4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4 \text{---} 2$	88
$4\text{-HO-C}_6\text{H}_4\text{HgCl}$	$4\text{-HO-C}_6\text{H}_4 \text{---} 2$	88
$3\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{HgCl}$	$3\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4 \text{---} 2$	53

^a produto isolado ; atmosfera de N_2

I-3.11) Tratamento de sais arilmercúricos com cloreto de paládio e cobre em piridina

Outra maneira de preparar bifenilos a partir de sais arilmercúricos foi desenvolvida por Kretchmer e Glowinski¹⁴⁰ por meio do tratamento com cobre metálico e quantidade catalítica de cloreto de paládio (eq.66):

A reação é compatível com muitos grupos funcionais, inclusive NH_2 , NHCOMe e NHR não apresentando desvantagens operacionais como sensibilidade térmica do catalisador (caso dos complexos de Ni(0)), ou geração de sub-produtos de difícil separação.

O uso de piridina como solvente é importante para o sucesso da reação, a troca por solventes não básicos como Bu_2O e ϕMe implicou na queda do rendimento e na formação de produtos secundários. Também a presença de cobre metálico e de quantidades catalíticas de PdCl_2 é indispensável.

As principais limitações do método são: substituintes como OH e CO_2H inibem a reação de acoplamento; grupos volumosos nas posições orto fazem decrescer o rendimento, a presença de dois substituintes orto impede completamente a reação. Além disso baixa seletividade é observada na preparação de bifenilos não simétricos.

O mecanismo não é conhecido, contudo supõe-se que a primeira etapa seja uma reação de simetrização (eq.67):

O diaril-mercúrio resultante reagiria então com o sal de paládio formando um derivado aril-paládio instável que decomporia gerando o bifenilo.

Na tabela I.18 estão alguns resultados obtidos com este método.

Tabela I.18 - Acoplamento de ArHgX catalisado por PdCl₂^a

ArHgX	Produto	Rendimento (%) ^b
ϕHgOAc	$\phi-\phi$	86
$2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{HgOAc}$	$2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$	84
$4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{HgOAc}$	$4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$	90
$4\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{HgOAc}$	$4\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$	76
$4\text{-MeCONH-C}_6\text{H}_4\text{HgOAc}$	$4\text{-MeCONH-C}_6\text{H}_4\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$	69
$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{HgOAc}$	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{--}\text{C}_6\text{H}_4\text{--}$	62

^a refluxo, sob atmosfera de N₂ ; ~10% PdCl₂ e ~430% Cu

^b produto isolado

I-3.12) Síntese de bifênilos por meio de derivados aril-zinco

Bifênilos também podem ser obtidos usando compostos aril-zinco em reações de acoplamento cruzado com haletos de arila, catalisadas por complexos de níquel ou paládio (eq.68), processo desenvolvido por Negishi e col.¹⁴¹

Os derivados aril-zinco toleram a presença de vários grupos funcionais (como CN e CO₂R); tanto o cloreto de aril-zinco quanto o diaril-zinco (facilmente obteníveis pela reação do ArLi correspondente com ZnCl₂) são adequados para esta reação.

O acoplamento Ar-Ar' se processa a temperatura ambiente mesmo com haletos de arila contendo grupos elétron-doadores (Me, OMe) que geralmente reagem menos prontamente com complexos de Ni(0) ou Pd(0).

Ambos catalisadores, Ni(Pφ₃)₄ ou o derivado de Cl₂Pd(Pφ₃)₂ + DIBAH funcionam satisfatoriamente, contudo, o catalisador de paládio tem uma vantagem singular: é compatível com o grupo NO₂ que destrói a atividade catalítica dos complexos de níquel (provavelmente pela formação de espécies nitroso-níquel (0)¹⁴²).

Os autores não discutem o mecanismo da reação. O procedimento é útil para a síntese de bifenilos simétricos e não simétricos, como mostrado na tabela I.19.

Tabela I.19 - Reações de compostos organo-zinco com haletos de arila catalisadas por complexos de níquel ou paládio

ArZnX	ArX	Produto	Cat. ^a	η (%) ^b
φZnCl	4-MeO-C ₆ H ₄ -I	4-MeO-C ₆ H ₄ -φ	A	85
φZnCl	4-MeO-C ₆ H ₄ -I	4-MeO-C ₆ H ₄ -φ	B	87
φ ₂ Zn	4-NC-C ₆ H ₄ -Br	4-NC-C ₆ H ₄ -φ	A	85
φZnCl	4-MeO ₂ C-C ₆ H ₄ -Br	4-MeO ₂ C-C ₆ H ₄ -φ	A	70
φZnCl	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -I	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -φ	B	74 ^c
3-Me-C ₆ H ₄ ZnCl	3-Me-C ₆ H ₄ -I	3-Me-C ₆ H ₄ - $\bigg\rangle_2$	A	95

^a A=Ni(Pφ₃)₄ preparado in situ: Ni(acac)₂ + Pφ₃ + (i-Bu)₂AlH (1:4:1); 5% mmol

B=Cl₂Pd(Pφ₃)₂ + (i-Bu)₂AlH (1:2)

^bCLG

^c produto isolado

I-3.13) Acoplamento oxidativo de compostos aromáticos com sais de paládio

Complexos de paládio catalisam reações de acoplamento não só de compostos organometálicos arílicos (ítems anteriores) mas também de substratos aromáticos simples como benzeno (eq.69; R=H), constatação feita por Helden e Verberg¹⁴³.

Na ausência de NaOAc a reação não ocorre; usando PdBr₂ ou PdI₂ no lugar de PdCl₂ não é obtido o derivado bifenílico.

Partindo de substratos aromáticos monossustituídos (R=OR, alquila, Ar, X, CO₂R) são obtidas misturas de bifenilos isoméricos de pouca utilidade sintética, contudo alguns resultados razoáveis foram conseguidos com compostos dissustituídos (ver tabela I.20).

O mecanismo proposto pelos autores¹⁴³ envolve a formação de um complexo entre o PdCl₂ e o substrato aromático (eq.70):

Os complexos (a) e (c) predominariam quando R=Me, Cl, Oφ e (b) quando R=CO₂R, a seguir os intermediários (a,b,e c) reagiriam com os ânions acetato gerando um complexo PdCl-π-cicloexadienílico (eq.71; exemplificando para (a)):

As espécies monoméricas (d) então dimerizariam (estrutura similar a $[\pi\text{-alil-PdCl}]_2$) e o dímero instável (e) colapsaria gerando o bifenilo (eq.72):

Os intermediários (b) e (c) sofreriam reações análogas, levando aos outros bifenilos isoméricos.

Com substratos di e trissubstituídos os fatores estéricos têm papel importante, 1,4-bis-(t-butil)-benzeno e 1,4-bis-isopropil-benzeno não puderam ser convertidos nos bifenilos correspondentes, embora bons resultados tenham sido obtidos com o-xileno, como mostrado na tabela I.20.

Tabela I.20 - Acoplamento oxidativo de substratos aromáticos promovido por PdCl₂

[Substrato] (M)	[NaOAc] (M)	[PdCl ₂] (M)	Produto(s)	rend(%) ^a
φH (4,8)	1,0	0,20	φ-φ	81,5
φCl (2,5)	1,0	0,20	4-Cl-C ₆ H ₄ $\text{---} \text{---} \text{---}$ 15%	56,0
			3-Cl-C ₆ H ₄ $\text{---} \text{---} \text{---}$ 25%	
			3,4'-Cl ₂ -C ₆ H ₄ $\text{---} \text{---} \text{---}$ 40%	
			3,2'-Cl ₂ -C ₆ H ₄ $\text{---} \text{---} \text{---}$ 20%	
o-xileno (3,8) ^b	0,76	0,38	3,3',4,4'-Me ₄ -C ₆ H ₃ $\text{---} \text{---} \text{---}$	47,4
o-xileno (3,8) ^c	0,76	0,38	3,3',4,4'-Me ₄ -C ₆ H ₃ $\text{---} \text{---} \text{---}$	39,0
o-xileno (3,8) ^d	0,76	0,38	3,3',4,4'-Me ₄ -C ₆ H ₃ $\text{---} \text{---} \text{---}$	64,8
			3,3',4,2'-Me ₄ -C ₆ H ₃ $\text{---} \text{---} \text{---}$	24,8

^a produto(s) isolado(s); ^b ar presente^c atmosfera de N₂ ; ^d 1 atm O₂ passada pela mistura reacional

I-3.14) Reações de haletos de arila com solução alcalina de NaO₂CH catalisada por Pd e surfactante

Bamfield e Quan¹⁴⁴ estudando a redução de nitro e halo-aromáticos usanso ácido fórmico e seus sais na presença de paládio sobre carvão observaram que modificando o procedimento de redução conseguiam preparar bifenilos (eq.73) em bons rendimentos.

X = Cl, Br

O método consiste na reação de um haleto de arila com uma solução aquosa alcalina de formiato de sódio na presença de paládio sobre carvão e de um surfactante.

Embora os rendimentos sejam moderados, o único sub-produto é o substrato desalogenado, que pode ser eventualmente reciclado após halogenação.

O mecanismo não é discutido. A escolha do surfactante é importante em termos do rendimento obtido, entre os vários testados o brometo de cetil-trimetil-amônio foi o de maior aplicabilidade (ver tabela I.21).

Tabela I.21 - Síntese de bifenilos a partir de ArX usando solução alcalina de HCO_2Na , Pd-C e surfactante

Substrato	Produto	Surfactante	η (%) ^a
ϕBr	$\phi-\phi$	CTAB	65
CTAB	63
4-MeO-C ₆ H ₄ -Br	4-MeO-C ₆ H ₄) ₂	CTAB	49
4-MeCO-C ₆ H ₄ -Br	4-MeCO-C ₆ H ₄) ₂	SDPNS	41

CTAB: brometo de cetil-trimetil-amônio

SDPNS: diisopropil-naftalenossulfonato de sódio

^a produto isolado

I-3.15) Decomposição controlada de aril-cianocupratos de ordem elevada

Partindo de alguns poucos exemplos bem sucedidos¹⁴⁵ da aplicação desta metodologia à síntese de bifenilos, Lipschutz e col.¹⁴⁶ desenvolveram procedimento (eq.74) que permite a obtenção de bifenilos não simétricos em excelentes rendimentos.

A maneira pela qual o cianocuprato de ordem elevada é sintetizado tem importância fundamental para o sucesso ou fracasso da reação.

Preparando inicialmente um cianocuprato de ordem baixa $[\text{ArCu(CN)Li}]$ e depois introduzindo o outro aril-lítio, é possível obter um cianocuprato de ordem elevada misto, cuja decomposição oxidativa a baixa temperatura leva ao bifenilo não simétrico em alto rendimento, como mostrado no esquema I.35 para os derivados anisílicos:

Esquema I.35

A ordem de adição dos compostos ArLi é indiferente, contudo ao fazer a reação do CuCN simultaneamente com os dois compostos ArLi , o arilcianocuprato misto

formado (aparentemente idêntico ao descrito acima) leva, pela decomposição oxidativa, a uma mistura de bifenilos - simétrico e não simétricos - na proporção de 1:1.

A oxidação é promovida por O_2 e como aditivo é usado TMEDA (N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina) que aumenta o consumo do material de partida de 50-60% para quase 100%, com rendimentos de produto isolado na faixa de 80-90%.

Este método não é particularmente sensível a fatores estéricos e bons resultados são conseguidos na presença tanto de substituintes elétron-doadores quanto elétron-atraentes como apresentado na tabela I.22.

Tabela I.22 - Acoplamentos biarílicos de cianocupratos mistos promovidos por O_2

arilcianocupratos	produto	rendimento (%) ^a
82
84
81
90

^a produto isolado

I-3.16) Acoplamento de compostos organo-cobre com haletos de arila

Bifenilos podem ser preparados usando outro tipo de composto organo-cobre (gerado também pela reação de um ArLi com sal de Cu(I), neste caso o CuI) numa reação de acoplamento com um haleto de arila, método desenvolvido por Ziegler e col.¹⁴⁷ mostrado no esquema I.36.

O processo é conduzido em meio homogêneo, em condições brandas e o bifênilo formado é determinado pela posição do halogênio nas iminas de partida.

A existência de substituintes volumosos em orto (mesmo dissustituição) no haleto de arila não causa problemas, característica ausente em vários dos métodos discutidos.

A presença dos ligantes estabilizantes é imprescindível, se o aril-Cu(I) é tratado com iodo-benzeno, o acoplamento não simétrico é suprimido em favor do simétrico pelo desproporcionamento do aril-Cu(I).

O mecanismo suposto envolve uma adição oxidativa da iodo-aril-imina ao reagente de cobre formando um intermediário $(\text{aril-imina})_2\text{Cu}^{\text{III}}\text{I}$ que colapsaria levando ao produto e CuI-L.

A tabela I.23 contém alguns exemplos do uso deste procedimento.

Tabela I.23 - Acoplamento de compostos iminoaril-cobre com haletos de arila

organo-cobre	haleto de arila	bifênilo	η (%) ^a
			59
			58
			62
			63

54

^a produto isolado

I-3.17) Síntese de bifênios por meio de reagentes de telúrio e selênio

Muitos dos métodos sintéticos de biarilos requerem compostos aromáticos halogenados como material de partida, no entanto Bergman¹⁴⁸ conseguiu desenvolver um procedimento que utiliza diretamente substratos aromáticos com substituintes ativantes (RO, R₂N, RS) valendo-se do comportamento eletrofílico do TeCl₄ frente a este tipo de substrato (eq.75).

O dicloreto de bis-ariltelúrio assim obtido é tratado com níquel de Raney degasado levando ao bifênio correspondente (eq.76):

Diaril-teluretos (intermediários prováveis na reação de acoplamento acima) preparados a partir dos dicloreto de bis-aril-telúrio (eq.77) quando tratados com níquel de Raney também levam a bifênios (eq.78).

O método não é eficiente para bifenilos não simétricos, foram feitas tentativas de obtê-los por meio da reação de um tricloreto de aril-telúrio com anisol por exemplo, mas foi observada somente a formação do dicloreto de bis-aril-telúrio simétrico (eq.79), precursor do 4,4'-dimetóximibifenilo.

Nenhum comentário é feito pelo autor sobre o mecanismo destas reações.

A tabela I.24 apresenta resultados obtidos nas reações dos dicloretos de bis-aril-telúrio, dos diaril-teluretos e nas reações análogas dos diaril-selenetos.

Tabela I.24 - Acoplamentos de Ar_2TeCl_2 , Ar_2Te e Ar_2Se com níquel de Raney degasado

Substrato	Produto	rend(%) ^a
$\phi_2\text{TeCl}_2$	$\phi-\phi$	58
$(4-\text{Me}-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{TeCl}_2$	$4-\text{Me}-\text{C}_6\text{H}_4\text{--}_2$	68
$(4-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{TeCl}_2$	$4-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4\text{--}_2$	60
$[3,4-(\text{MeO})_2-\text{C}_6\text{H}_3]_2\text{TeCl}_2$	$3,4-(\text{MeO})_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{--}_2$	91
$[2,4-(\text{MeO})_2-\text{C}_6\text{H}_3]_2\text{TeCl}_2$	$2,4-(\text{MeO})_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{--}_2$	89

$(4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4)_2\text{TeCl}_2$	$4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{---}_2$	86
$\phi_2\text{Te}$	$\phi\text{---}\phi$	81
$(4\text{-Me-C}_6\text{H}_4)_2\text{Te}$	$4\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{---}_2$	89
$(4\text{-EtO-C}_6\text{H}_4)_2\text{Te}$	$4\text{-EtO-C}_6\text{H}_4\text{---}_2$	72
$\phi_2\text{Se}$	$\phi\text{---}\phi$	80
$(4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4)_2\text{Se}$	$4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{---}_2$	84

^a produto isolado

I-3.18) Uso de reagentes de boro na síntese de bifenilos

Bifenilos podem ser preparados a partir de organo-boranas através de um procedimento simples (eq.80) devido a Breuer e Broster¹⁴⁹, baseado nos trabalhos sobre alquil-boranas de H.C.Brown.

A reação é sensível a impedimento estérico, portanto não é possível obter bifenilos orto-substituídos em bons rendimentos. A tabela I.25 mostra algumas aplicações deste método.

Tabela I.25 - Obtenção de bifenilos através de organo-boranas

ArX	produto	rend(%) ^a
ϕBr	$\phi\text{---}\phi$	59
$3\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$	$3\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{---}_2$	52
$4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$	$4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{---}_2$	71
$4\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$	$4\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{---}_2$	70
$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-I}$	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{---}_2$	60

^a produto isolado

Outra classe de compostos de boro empregados são os ácidos borônicos. O método de Suzuki e col.¹⁵⁰ envolve o acoplamento de ácidos arilborônicos com haletos de arila, catalisado por complexos de paládio, na presença de bases como K_2CO_3 , sendo de ampla utilização.

O trabalho de Snieckus e col.¹⁵¹ constitui um exemplo da adaptação deste método aos ácidos arilborônicos substituídos por grupos amida e metoximetila, conforme o esquema I.37:

Esquema I.37

Conforme o esquema acima, a reação pode ser realizada duas vezes em seguida com o mesmo substrato, permitindo a obtenção de meta-terfenilos, como mostrado na tabela I.26 (♦).

Tabela I.26 - Acoplamento de ácidos aril-borônicos e haletos de arila

$ArB(OH)_2$	ArX	produto	rend(%) ^a
Et_2NOCO 	ϕBr	Et_2NOCO 	52

Condições: 3% em mol de $\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_4$ / 2M $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{aq.}/\phi\text{Me}/\text{refluxo}/\text{atmosfera } \text{N}_2$

^a CLG

^b $\text{NaHCO}_3/\text{glima}/\text{refluxo}/\text{atmosfera } \text{N}_2$

Na síntese do losartan¹⁵² (substância útil no controle da pressão sanguínea) também foi empregado um ácido-aril-borônico (esquema I.38):

Além dos complexos de paládio, os de níquel catalisam o acoplamento de ácidos aril-borônicos com haletos de arila (eq.81):

O complexo de Ni(0), altamente reativo, é gerado in situ pelo tratamento com BuLi.

As reações catalisadas por paládio são normalmente realizadas na presença de bases aquosas como Na₂CO₃, contudo como os intermediários arilNi(II) são sensíveis à água, são usadas bases anidras como Cs₂CO₃, K₃PO₄ suspensas em dioxano.

Os haletos de arila podem ter substituintes tanto elétron-atraentes quanto elétron-doadores, como nos exemplos da tabela I.27.

Tabela I.27 - Acoplamentos de $\phi\text{B(OH)}_2$ com ArX catalisados por NiCl₂(dppf)

ArX	produto	rend(%) ^a
4-NC-C ₆ H ₄ -Cl	4-φ-C ₆ H ₄ -CN	74
4-HOC-C ₆ H ₄ -Cl	4-φ-C ₆ H ₄ -CHO	93
2-MeO ₂ C-C ₆ H ₄ -Cl	2-φ-C ₆ H ₄ -CO ₂ Me	89
4-AcNH-C ₆ H ₄ -Cl	4-φ-C ₆ H ₄ -NHAc	81
3-MeO-C ₆ H ₄ -Cl	3-φ-C ₆ H ₄ -OMe	94

Condições: 10%mol de NiCl₂(dppf); $\phi\text{B(OH)}_2$:ArX:K₃PO₄=1.1:1:3; dioxano, 80°C
dppf=1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno

^a CLG

Outro tipo de composto de boro usado é o aril-boronato¹⁵⁴, gerado in situ a partir do haleto de arila e de uma alcóxi-diborana, usado numa reação de Suzuki modificada¹⁵⁴ (eq.82):

Os melhores resultados são conseguidos quando o aril-boronato (gerado de A) tem substituintes elétron-doadores e o haleto de arila B substituintes elétron-atraentes como mostrado na tabela I.28.

Tabela I.28 - Acoplamento de haletos de arila via formação in situ de aril-boronatos

ArX A	ArX B	Produto	rend (%) ^a
4-MeO-C ₆ H ₄ -I	4-Cl-C ₆ H ₄ -Br	4-MeO-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -Cl-4	81
4-Cl-C ₆ H ₄ -Br	4-OHC-C ₆ H ₄ -Br	4-Cl-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -CHO-4	50
	ϕBr		69

Condições: 3%mol PdCl₂(dppf), ArX A:diborana:KOAc:ArX B= 1:1,1:3:2/DMF/
2M Na₂CO₃ aq.; 80°C; atmosfera de N₂

^a produto isolado

I-3.19) Acoplamento Ar-Ar promovido por reagentes de vanádio e rutênio

O uso de compostos de vanádio em reações de acoplamento Ar-Ar tem sua origem no fato de que VOCl₃ forma complexos isoláveis de fenóxi-vanádio (V) com fenóis, tendo ocorrido a Schwartz e col. ser possível empregá-lo como agente de oxidação interna¹⁵⁵.

A concretização desta idéia foi realizada através da oxidação do 1,3-bis-(hidroxifenil)-propano abaixo à dienona correspondente¹⁵⁶ (eq.83):

Atualmente o VOCl_3 foi substituído pelo VOF_3 , reagente introduzido por Kupchan e Liepa¹⁵⁷ em 1973, que conseguiram dimerizar a papaverina em excelente rendimento¹⁵⁸ (eq.84):

Com a ($\pm$)-laudanosina, não foi observada dimerização mas acoplamento intramolecular¹⁵⁸ (eq.85):

Um exemplo significativo é a aplicação¹⁵⁹ desta técnica em uma das etapas chave da síntese total da (±)-steganacina, lignana com atividade antileucêmica:

A formação do anel ciclooctadiênico é feita por meio do acoplamento oxidativo dos anéis aromáticos promovido por VOF_3 (eq.86):

Rencentemente, foi feito um estudo comparativo detalhado¹⁶⁰ da aplicação de reagentes de vanádio, tálio e rutênio na síntese de lignanas lactônicas bis-benzociclooctadiênicas não fenólicas (eq.87) comprovando ser o RuO_2 superior ao VOF_3 , VOCl_3 e TTFA como mostrado na tabela I.29, embora haja algumas exceções¹⁶⁰.

Tabela I.29 - Oxidação de dibenzil-butanolidas com RuO₂ em TFA

Comparação com reagentes de vanádio e TTFA

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Condições	η (%) ^a
H	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	OMe	VOF ₃ ^a	46
								VOCl ₃ ^b	50
								A ^c	75
								B ^d	98
OMe	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	OMe	A	69
								B	96
H	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	H	A	73
								B	93

^a produto isolado

^b 2,5 eq. em CH₂Cl₂ - TFA - TFSA; t=-45°C

^c A: Ti₂O₃ (0,54eq.), TFA-TFAA, BF₃•OEt₂

^d B: RuO₂•2H₂O (2 eq.), TFA-TFAA, BF₃•OEt₂

O oxitrifluoreto de vanádio também oxida estilbenos (eq.88) aos fenantrenos correspondentes (tabela I.30).

Tabela I.30 - Oxidação de estilbenos por VOF₃ (eq.88)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	rend(%) ^a
OMe	OMe	H	OMe	OMe	95
H	H	H	OMe	OMe	82
OMe	OMe	H	H	H	65
H	H	OMe	OMe	H	—
OMe	H	H	OMe	H	—

^a produto isolado

Como mostram os estudos sistemáticos (tabela I.30) de Halton e col.¹⁶¹, para que o acoplamento oxidativo seja bem sucedido é necessária a presença de substituintes oxigenados nas posições 3 e 4, com relação a ponte contendo a ligação dupla, em pelo menos um dos anéis do substrato. Assim o segundo anel pode até não ser substituído.

I-3.20) Oxidação de éteres fenílicos com FeCl₃ adsorvido em gel de sílica

O cloreto férrico tem sido muito utilizado para a oxidação de fenóis e alguns substratos aromáticos, mas apresenta problemas de solubilidade, que podem ser superados pela sua deposição sobre uma superfície de sílica.

O uso do reagente FeCl₃/SiO₂ foi reportado pela primeira vez por Mazur e Keinan¹⁶², para desidratar e/ou rearranjar álcoois.

Prosseguindo nos estudos sobre as propriedades deste reagente Mazur e col.¹⁶³ constataram sua capacidade de oxidar éteres fenílicos (eq.89) aos bifenilos correspondentes (tabela I.31).

Tabela I.31 - Oxidação de fenil-éteres por FeCl₃/SiO₂

Substrato		rendimento (%)
R ¹	R ²	
OMe	Me	64 ^a
Me	OMe	82 ^b
OMe	OMe	89 ^a

substrato:FeCl₃ = 1:1

^a produto isolado

^b em função da quantidade de substrato consumido

A reação pode ser executada tanto com FeCl₃ hexa-hidratado quanto com o anidro sem prejuízos para o rendimento.

O uso de temperaturas elevadas é desfavorável por causa da formação de produtos secundários clorados.

Quanto ao suporte, embora a alumina suprima totalmente a reatividade do FeCl₃, o papel da sílica parece ser pequeno.

Como este tipo de reação já havia sido observado anteriormente por via eletroquímica¹, bem como outros experimentos de acoplamento intramolecular efetuados¹⁶³, os autores sugerem que este processo envolva um mecanismo (esquema I.39) análogo ao das oxidações eletroquímicas.

Uma consequência do mecanismo proposto é que o potencial de oxidação do éter fenílico passa a ser um fator limitante do método.

Isto foi comprovado pela observação¹⁶³ da incapacidade do FeCl₃ adsorvido em sílica de oxidar anisol, p-metóxi-tolueno e veratrol, compostos com potenciais de oxidação mais positivos do que os substratos empregados (tabela I.31).

Assim sendo, com base nos estudos realizados¹⁶³, somente substratos com potencial de oxidação inferior a 1,0V vs SCE podem ser oxidados desta maneira.

Esquema I.39

I-3.21) Síntese de bifenilos através de sais de tálio(III), mercúrio(II), chumbo(IV), ferro (III) e cobalto (III)

Estas reações (eq.90) são variações da reação de Scholl (item I-3.4):

O tratamento de uma grande variedade de compostos aromáticos com trifluoroacetato de tálio (III) (TTFA) resulta na formação de produtos aril-tálio (eq.91):

Entretanto, em 1973 Elson e Kochi¹⁶⁴ relataram que o TTFA também oxidava eficientemente certos hidrocarbonetos aromáticos.

Baseados neste e outros trabalhos, McKillop e col.¹⁶⁵ desenvolveram um método simples e rápido para a de-hidrogenação de vários substratos aromáticos (eq.92):

A : $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / \text{MeCN}$, t_{amb}

B : TTFA/ t_{amb}

O procedimento é eficiente para substratos com substituintes elétron-doadores ou fracamente elétron-atraentes. Substituintes como CO_2R , CN ou NO_2 implicam na recuperação praticamente quantitativa do material de partida.

O mecanismo proposto (esquema I.40) é análogo ao do item anterior para as oxidações com $\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$.

Esquema I.40

Esta proposta é consistente com os resultados de Kochi¹⁶⁴ e outros que comprovaram a formação de cátions-radicaís nas reações de diversos compostos aromáticos ricos em elétrons com TTFA.

Da mesma forma que no caso da oxidação com $\text{FeCl}_3/\text{SiO}_2$, o potencial de oxidação do substrato aromático é um dos fatores a governar o curso a ser seguido quando um composto é tratado com TTFA: talação aromática eletrofílica (eq.91) ou de-hidrodimeração oxidativa (eq.92).

Tentando explicar as duas rotas por um mecanismo conjunto, Kochi^{165,166} sugeriu que ambos processos estariam vinculados à estabilidade de um par iônico: cátion-radical do areno/ Ti(II) - diretamente relacionada ao potencial de oxidação do areno. Assim a talação eletrofílica procederia via formação deste par iônico na etapa lenta que colapsaria ao $\text{ArTi(OCOCF}_3)_2$; usando Et_2O , não haveria solvatação eficiente do par iônico que permaneceria intacto até a formação do produto de talação eletrofílica.

Se, no entanto, houvesse solvatação efetiva deste par iônico (TFA) a separação do Ti(II) seria facilitada, levando a reações características dos cátions-radicais, i.e., formação de bifenilos. Esta argumentação está sumariada na eq.93.

A tabela I.32 apresenta aplicações deste método.

De acordo com o mecanismo proposto, outros sais metálicos que possam atuar como agentes de transferência de elétron, deveriam oxidar de maneira semelhante compostos aromáticos ativados.

Evidências neste sentido foram obtidas nos estudos¹⁶⁵ com $\text{Hg(OCOCF}_3)_2$, Pb(OAc)_4 , FeCl_3 e CoF_3 mostrados na tabela I.33.

Portanto é possível que estas reações também se processem por um mecanismo semelhante ao proposto para o TTFA.

Em termos preparativos o TTFA é superior ao $\text{Hg(OCOCF}_3)_3$ ou FeCl_3 , mas em

alguns casos $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ e CoF_3 são igualmente bons ou melhores que o TTFA.

Contudo, as reações com $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ levam a misturas de produtos sujas quase sempre contendo material polimérico.

Por outro lado as reações com CoF_3 são limpas e levam a produtos puros com muito pouca sobreoxidação a polímeros.

Tabela I.32 - De-hidrodimerização oxidativa de compostos aromáticos usando $\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3$

substrato			produto		método ^a	conv. ^b	η (%) ^c

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵			
MeO	MeO	H	Me	H	B	85	74
MeO	MeO	H	Br	H	B	92	88
MeO	MeO	H	I	H	A	100	89
MeO	MeO	H	Br	Me	B	61	93
MeO	MeO	Me	Br	H	B	85	99

^a A : $\text{TTFA}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{MeCN}/t_{\text{amb}}$
 B : $\text{TTFA}/\text{TFA}/t_{\text{amb}}$ } razão substrato:TTFA = 2:1[#]

[#] uso de excesso de TTFA $\Rightarrow$ queda substancial do rendimento

^b conversão baseada em quantidade de substrato recuperada

^c produto isolado, cálculo em função da quantidade de substrato consumida

Tabela I.33 - De-hidrodimerização oxidativa de compostos aromáticos usando $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, FeCl_3 e CoF_3

Substrato		Produto		$\text{Hg}(\text{TFA})_2^a$		$\text{Pb}(\text{OAc})_4^b$		FeCl_3^c		CoF_3^d
conv	η	conv	η	conv	η	conv	η
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
MeO	Me	Me	Me	H	0	0	66	53	59	30	35
MeO	MeO	H	Me	H	92	46	70	49	52	56	24
MeO	MeO	H	Br	Me	100	46	72	49	13	0	30
MeO	MeO	Me	Br	H	30	42	65	42	60	28	70
MeO	MeO	Br	Me	H	14	96	69	68	50	27	85

^a $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2/\text{TFA}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; substrato: $\text{HgX}_2=2:1$; t_{amb}

^b $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{MeCN}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; substrato: $\text{PbX}_4=2:1$; t_{amb}

^c $\text{FeCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; substrato: $\text{FeCl}_3=1:1$; t_{amb}

^d CoF_3/TFA ; substrato: $\text{CoF}_3=1:1$; refluxo

Obs.: rendimentos calculados como na tabela I.32

I-3.22) Reações de acoplamento Ar-Ar promovidas por NOBF_4 e $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}/\text{M}^+$

A ação de NOBF_4 sobre compostos aromáticos facilmente oxidáveis como pireno, resulta na formação do sal do cátion-radical correspondente¹⁶⁷ (eq.94).

Ao estudar a reação de vários naftalenos com NOBF_4 em misturas de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$

Radner¹⁶⁸ observou a formação dos binaftilos correspondentes (esquema I.41):

Esquema I.41

Como mostra o esquema I.41, o consumo do substrato é maior à medida que ele seja mais facilmente oxidável. No entanto, a taxa produto formado/substrato consumido é baixa, provando assim o efeito negativo do uso de quantidades estequiométricas de NOBF₄.

Estudando separadamente as reações do 1-metóxi-naftaleno, Radner¹⁶⁸ constatou ser o processo promovido por O₂ (mas o uso de O₂ puro em vez de ar, baixa o rendimento devido à sobreoxidação) e que o NOBF₄ pode ser utilizado em quantidades catalíticas (eq.95).

Para explicar estas observações o autor propôs o seguinte mecanismo (esquema I.42):

Esquema I.42

Poli-alcóxi-benzenos¹⁶⁸ também podem ser oxidados por NOBF₄, como no caso do 1,2,4-trimetóxi-benzeno (eq.96):

Assim sendo, NO⁺ pode ser empregado como catalisador em um método potencialmente eficiente de síntese de bifenilos, no qual O₂ é usado como oxidante estequiométrico.

Outro agente oxidante pouco utilizado na síntese de bifenilos embora suas reações de oxidação de substratos orgânicos tenham sido extensamente investigadas¹⁶⁹ é o sistema peróxidissulfato/íon metálico (normalmente Ag⁺ ou Cu²⁺).

O cátion Ag⁺ catalisa a decomposição do peróxidissulfato (eq.97), as espécies resultantes SO₄^{•-} e Ag²⁺ oxidam compostos aromáticos aos cátions-radicais (o íon Ag²⁺ - em velocidade menor) (eq.98).

Estes cátions-radicais sofrem então diferentes reações, em função de suas características próprias e do meio em que se encontram (esquema I.43).

Esquema I.43

Clerici e Porta¹⁷⁰ constataram que a presença de apenas um grupo elétron-doador não é suficiente para favorecer significativamente a rota para os bifenilos, a perda de H^+ do cátion-radical gerando radical benzila é o processo principal conduzindo a (4-metoxibenzil)-quinolinas (eq.99).

No entanto a presença de dois grupos metoxila impede a formação dos produtos de benzilação da quinolina em favor do bifenilo correspondente. Efetuando a reação na ausência da quinolina, obteve-se o bifenilo em bom rendimento (eq.100).

Resultado similar foi conseguido por Citterio¹⁶⁹ com 1,4-DMB (eq.101)

A estrutura da cadeia lateral também influencia a rota a ser seguida pelo cátion-radical. Laurent e col.¹⁷¹ observaram que o (3,4-dimetoxifenil)-acetato de etila, apesar de possuir dois substituintes elétron-doadores no anel aromático, passa intermediariamente por radicais benzílicos, ao ser tratado com $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}/\text{Cu}^{2+}$ (esquema 44).

Condições: $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, $\text{Cu}(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2$ cat., MeCN, refluxo

Esquema I.44

I-3.23) Fenilação de fenóis usando reagentes de bismuto pentavalente

Barton e col.¹⁷² trabalhando com 2-naftol observaram que reagentes do tipo $\phi_3\text{BiX}_2$ em meio básico promovem sua C-fenilação em bons rendimentos (esquema I.45)

$\phi_3\text{BiX}_2$	Base	Solvente	η (%) ^a
$\phi_3\text{Bi}(\text{OCOCF}_3)_2$	NaH	THF	77
$\phi_3\text{BiCl}_2$	NaH	THF	86
$\phi_3\text{BiCl}_2$	BTMG	ϕH	90

BTMG : tetrametil-2-t-butil-guanidina

^a produto isolado

Esquema I.45

Baseados nestes resultados, procuraram expandir o uso dos reagentes $\phi_3\text{BiX}_2$ para substratos fenólicos, o que foi conseguido com o 3,5-di-t-butil-fenol (eq.102):

Tratando o 3,5-di-t-butil-fenol com mais de dois equivalentes de $\phi_3\text{BiCl}_2$ obtém-se o meta-terfenilo correspondente (esquema I.46).

TMG = 1,1,3,3-tetrametilguanidina ^a produto isolado

Esquema I.46

Este tipo de reação é possível quando o fenol não possui substituintes elétrons-atraentes, senão é observada somente O-fenilação¹⁷² (caso do p-nitrofenol).

O mecanismo proposto para estas transformações¹⁷² envolve a formação do aduto cloreto de (3,5-di-t-butilfenóxi)-trifenil-bismuto (isolado de acordo com a eq.102) seguida de sua decomposição provavelmente de maneira concertada (esquema I.47), praticamente excluindo a participação de radicais.

Esquema I.47

I-3.24) Preparação de bifenilos a partir de aril-imidazolidas e sais de titânio

A reação¹⁷³ de 1,3,5-tris-(trimetilsilóxi)-1-metóxi-hexa-1,3,5-trieno com diversas imidazolidas aromáticas na presença de sais de titânio, leva aos bifenilos correspondentes (eq.103).

Os resultados obtidos estão na tabela I.34.

Tabela I.34 - Preparação de bifenilos através de aril-imidazolidas/ $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O-i-Pr})_4$

aril-imidazolida-R	η (%) ^a
3-Cl	65
4-Cl	60
3,4-Cl ₂	58
3,5-Cl ₂	65

^a produto isolado

Este método pode ser útil na síntese de bifenilos não simétricos com halogênios presentes em um dos anéis, uma vez que a reação de Ullmann e suas modificações podem ter problemas de seletividade com relação aos halogênios presentes ou levar a poli-condensações.

A maior limitação do método é o impedimento estérico na imidazolida e substituintes nas posições 2 e/ou 6 bloqueiam a reação.

I-3.25) Síntese de bifenilos através de complexos de paládio de bases de Schiff

Procurando uma metodologia para aplicar na síntese do segmento biarílico do antibiótico vancomicina, Rao e col.¹⁷⁴ desenvolveram procedimento (eq.104) fundamentado no fato de que bases de Schiff de aldeídos aromáticos podem ser orto-alquiladas por meio de um complexo de paládio de cinco membros.

O complexo de paládio é preparado de acordo com o esquema I.48.

a) ϕNH_2 , CHCl_3 , t_{amb} , 100% ; b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, MeCN , t_{amb} , 80% ; c) $\text{NaCl}_{\text{aq. sat.}}$, Me_2CO , t_{amb} , 90%

Esquema I.48

Obtido o complexo, ele é então tratado com $\phi_3\text{P}$, sendo dividido em espécies monoméricas com dois ligantes coordenados, as quais reagem de maneira limpa com o aril-lítio introduzido levando ao bifenilo funcionalizado, com rendimentos razoáveis conforme os exemplos da tabela I.35.

Tabela I.35-Reação de complexos de Pd de base de Schiff com ArLi na presença de $\phi_3\text{P}$

Aldeído	ArX	Produto	η (%) ^a
4-MeO-C ₆ H ₄ -CHO	4-MeO-C ₆ H ₄ -Br		43
3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂ -CHO	4-Me-C ₆ H ₄ -Br		35
ϕCHO	4-Me-C ₆ H ₄ -Br		48

^a produto isolado ; complexo de Pd : $\phi_3\text{P}$: ArLi = 1 : 2,2 : 2

I-3.26) Síntese de bifenilos por meio de complexos diaril-ouro(III)

Vicente e col.¹⁷⁵ mostraram ser possível obter bifenilos pela adição de um sal de fosfônio ou fosfina à solução de complexos diaril-ouro(III) (eq.105):

A síntese dos complexos diaril-ouro(III) está resumida no esquema I.49:

Esquema I.49

As estruturas dos dois tipos de complexos de ouro(III): $[\text{Au}(\text{Ar})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Au}(\text{Ar})(\text{Ar}')\text{Cl}]$ estão na figura I.4.

Figura I.4

Os complexos $[\text{Au}(\text{Ar})\text{Cl}_2]$ reagindo com os compostos $(\text{Ar}')_2\text{Hg}$ levam aos complexos diaril-ouro(III) (esquema I.49).

Um dos principais fatores controladores do acoplamento $\text{Ar}-\text{Ar}'$ é a força das ligações $\text{Au}-\text{N}$ e $\text{Au}-\text{Ar}'$ nos complexos $[\text{Au}(\text{Ar})(\text{Ar}')\text{Cl}]$.

A adição de um ligante neutro ($\text{P}\phi_3$) ou aniônico (Cl^-) quebra a ligação $\text{Au}-\text{N}$, permitindo aos dois grupos arila o posicionamento perpendicular ao plano de coordenação. Em seguida ocorre o acoplamento $\text{Ar}-\text{Ar}'$ através de um intermediário cíclico de 3 centros e 4 elétrons ligando os dois anéis aromáticos e o átomo de ouro como mostrado no mecanismo proposto¹⁷⁵ no esquema I.50.

Assim se a ligação $\text{Au}-\text{N}$ for muito forte como no caso do primeiro complexo da figura I. 4 ($\text{Au}-\text{NMe}_2\text{R}$) e a ligação $\text{Au}-\text{Ar}'$ não for suficientemente fraca o acoplamento não ocorre.

Estes fatos experimentais observados pelos autores¹⁷⁵ estão de acordo com o mecanismo proposto (esquema I.50).

Alguns bifenilos obtidos por este método estão na tabela I.36

Como apresentado na tabela I.36, a síntese de bifenilos com substituintes volumosos em orto nos dois anéis é possível. Quanto ao complexo de $\text{Au}(\text{I})$ obtido no

final do processo, o ouro pode ser reciclado¹⁷⁵ e utilizado novamente na preparação dos complexos iniciais.

Tabela I.36 - Reação de complexos $[\text{Au}(\text{Ar})(\text{Ar}')\text{Cl}]$ com ligantes fosforados

Ar	Ar'	ligante fosforado	η (%) ^a

R ¹	R ²	R ³		
H	H	N ₂ φ	φCH ₂ P ⁺ φ ₃]Cl ⁻	90
Me	Me	N ₂ C ₆ H ₄ -Me-4	φCH ₂ P ⁺ φ ₃]Cl ⁻	85

R ¹	R ²			
H	H		Pφ ₃	73
N ₂ C ₆ H ₄ -Me-4	Me		Pφ ₃ /NaClO ₄ •H ₂ O	80

complexo: "fosfina" $\Rightarrow$ φCH₂P⁺φ₃]Cl⁻ (1:1); Pφ₃ (1:1); Pφ₃/NaClO₄•H₂O(1:2:1)

^a produto isolado

I-3.27) Oxidação de 2-metóxi-fenóis com $\text{Bu}_3\text{N}^+\text{Me}]\text{MnO}_4^-$

O uso de permanganato de potássio na oxidação de compostos orgânicos é conhecida há muito tempo¹⁷⁶. O principal problema envolvendo este reagente está na baixa solubilidade dos substratos orgânicos em água.

Com o objetivo de contornar estas dificuldades, têm sido desenvolvidas técnicas¹⁷⁷ visando a solubilização do íon permanganato em solventes orgânicos (CH_2Cl_2 e ϕH) por meio de catalisadores de transferência de fase, como sais de fosfônio, amônio quaternário, etc.

Recentemente, Marques e col.¹⁷⁸ conseguiram oxidar três 2-metóxi-fenóis-4-substituídos (esquema I.51) aos respectivos dímeros empregando permanganato de tributil-metil-amônio:

R	η (%)
MeCH_2CH_2	55
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	50
$\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2$	65

Esquema I.51

Ao conseguir solubilizar o íon permanganato em meio orgânico, este método torna possíveis reações de acoplamento oxidativo efetuadas de maneira seletiva,

na ausência de água e ácidos minerais, preservando grupos funcionais que seriam oxidados pelo íon permanganato.

Contudo, apresenta uma importante desvantagem, o manuseio de permanganatos de tetra-alquil-amônio, sais potencialmente explosivos¹⁷⁷.

Em muitos bifenilos, a presença de grupos volumosos nas posições orto à ligação entre os dois anéis dificulta (ou até impede) a livre rotação em torno do eixo bifenílico, gerando assim dois atropisômeros mais ou menos estáveis.

Às vezes isto é possível com apenas três substituintes em orto e em alguns casos extremos apenas dois grupos em orto já bastam.

Este tipo de isomeria foi descoberto em 1922 por Christie e Kenner¹⁷⁹ que resolveram as duas formas do ácido 6,6'-dinitro-2,2'-difênico (figura I.5).

Figura I.5

No entanto, nenhum dos métodos acima (alguns anteriores a esta descoberta) levou em conta esta informação estereoquímica nem tinha por meta a síntese estereosseletiva dos atropisômeros envolvidos.

Até a década de 80 praticamente não havia exemplos de reações de acoplamento arílico estereosseletivas¹⁸⁰.

Somente a partir de então começaram a ser desenvolvidos os métodos de acoplamento arílico atropisômero-seletivos.

Estes processos abrangem substituições nucleofílicas aromáticas (I-3.28), uso de pontes auxiliares quirais, removidas após o acoplamento (I-3.29), abertura de bifenilos cíclicos axialmente proestereogênicos (I-3.30) entre diversas outras estratégias sintéticas¹⁸⁰ que são cada vez mais aperfeiçoadas.

I-3.28) Método da Oxazolina de Meyers

Em 1975 Meyers e col.¹⁸¹ desenvolveram um processo regioseletivo para o acoplamento de dois anéis aromáticos diferentes, que teve muita aceitação e é hoje em dia muito utilizado.

Trata-se de uma reação de substituição nucleofílica em um metoxibenzeno possuidor de um grupo oxazolina na posição orto, necessário para aumentar a eletrofilicidade do centro reativo bem como direcionar a aproximação do reagente de Grignard arílico (esquema I.52).

Esquema I.52

O grupo oxazolina pode ser posteriormente hidrolisado ao ácido carboxílico tanto em condições alcalinas (após quaternização do nitrogênio com MeI) quanto em meio fortemente ácido, podendo também ser reduzido ao derivado alcoólico ou aldeídico¹⁸⁰.

Uma importante limitação diz respeito ao grau de impedimento estérico tolerado no processo.

Este método foi adaptado pelo próprio autor para efetuar sínteses estereocontroladas de bifenilos 2,2'-6,6'-tetrassubstituídos¹⁸². Isto foi possível com o emprego de oxazolinas quirais (eq.106).

O cátion metálico provavelmente exerce uma influência decisiva sobre o curso da reação pois a geometria do produto de adição inicialmente formado é determinada pelo modo mais favorável de complexação, como mostrado no esquema I.53.

Assim sendo, a adição nucleofílica do aril-Grignard é controlada por quelação, podendo levar aos azaenolatos C e D (esquema I.53).

O ataque pelo lado inferior gerando o intermediário A é desfavorecido devido a interação entre os grupos metóxi e R², portanto o ataque ocorre predominantemente pelo lado superior levando ao intermediário B.

A maior estabilidade do azaenolato C ou D diretamente relacionada com a habilidade de complexação dos grupos metóxi e R¹ é responsável pelo tipo de produto observado após a rearomatização. Se o grupo metóxi complexa melhor, o intermediário C será mais estável e o produto obtido será o enantiômero (S), se o grupo R¹ complexar mais eficientemente, haverá predomínio do produto (R).

A maior parte dos resultados obtidos corroboram esta proposição, alguns dos quais estão na tabela I.37.

Tabela I.37 - Síntese estereosseletiva de bifenilos via método de Meyers¹⁸²

R ¹	R ²	η (%)	razão diastereomérica (S:R) ^a
i-Pr	90	20:80
i-Pr	79	32:68
Me	i-Pr	79	90:10
CH ₂ TBDMS	i-Pr	73	93:7
CH ₂ OTIPS	i-Pr	70	93:7

^a RMN-¹H

Dos dados acima constata-se que os centros quirais adicionais presentes no acetal do (S,S)-2,3-butanodiol não influenciam a diastereosseletividade, quando é feita a comparação com o 1,3-dioxolano, possivelmente por estarem muito distantes do centro reacional.

A maior seletividade foi observada nos casos em que o grupo R^1 tem pouca ou nenhuma capacidade de complexação (três últimos exemplos) com o cátion metálico.

I-3.29) Acoplamento na presença de ponte quiral removível

Mesmo que o composto a ser sintetizado não tenha uma ponte quiral na sua estrutura, é possível realizar uma reação estereosseletiva intramolecular pré-fixando os dois anéis aromáticos por meio de uma, que é a seguir eliminada.

Esta estratégia foi desenvolvida por Miyano e col.¹⁸³ e será exemplificada pela síntese total da (+)-o-permetil-tellimagrandina II (fig.I.6) realizada por Lipschutz e col.¹⁸⁴.

Esta substância pertence à família dos elligitaninos, produtos naturais possuidores de variada atividade biológica, como a inibição da transcriptase reversa do HIV¹⁸⁴.

Figura I.6

A síntese foi efetuada da seguinte forma, o álcool 3,4,5-trimetóxi-benzílico foi transformado no dibrometo equivalente, tratado em seguida com S,S-estilbenodiol (estereopuro) como apresentado no esquema I.54.

Esquema I.54

O produto com a ponte quiral incorporada foi então convertido no cianocuprato de ordem elevada (ver item I-3.15), o qual exposto a O_2 sofre decomposição gerando apenas um dos diastereômeros do bifenilo cíclico, de acordo com o esquema I.55.

Esquema I.55

A seguir a parte quiral foi removida e o diol bifenílico obtido oxidado ao diácido correspondente (esquema I.56).

Esquema I.56

A outra parte da molécula alvo foi sintetizada a partir da β -D-glicose na forma do acetonídeo e do cloreto de galofila (esquema I.57).

Esquema I.57

Finalizando, o diácido obtido anteriormente é esterificado com o diol acima (*) levando ao produto desejado (eq.107). O rendimento global da síntese foi de 35%.

I-3.30) Indução assimétrica externa na abertura de bifênilos cíclicos axialmente proestereogênicos

Considerando o grande número de produtos naturais bifenólicos que não contém outros elementos estereogênicos além do eixo quiral, é importante em termos preparativos o desenvolvimento de um método atropo-enantiosseletivo de síntese de bifênilos, o que vem sendo feito, por exemplo, pela torção estereocontrolada de precursores lactônicos aquirais, abertos por meio de nucleófilos quirais.

Como exemplo, pode ser citada¹⁸⁰ a abertura da lactona bifenólica abaixo por reagentes quirais de transferência de hidreto (esquema I.58).

88 : 12

Esquema I.58

I-4) Outras técnicas

A seguir serão discutidas brevemente duas outras técnicas empregadas na síntese de bifenilos: a fotoquímica e o uso de enzimas.

I-4.1) Síntese fotoquímica de bifenilos

Uma metodologia alternativa empregada na obtenção de bifenilos consiste na fotólise de haletos de arila (principalmente iodetos), desenvolvida por Wolf e Kharasch¹⁸⁵ (eq.108).

São reações de arilação de benzeno, que geralmente ocorrem de maneira limpa com pouca ou nenhuma formação de material polimérico, embora reações secundárias possam ser observadas.

O mecanismo proposto envolve a formação de radicais livres (esquema I.59).

A concordância da distribuição isomérica obtida nas fenilações por fotólise de ϕI em solventes aromáticos substituídos com a relatada para fenilações similares de radicais fenila gerados pela decomposição térmica de peróxidos de benzoíla corrobora a participação de radicais livres¹⁸⁵.

Esquema I.59

Alguns exemplos da aplicação deste método estão na tabela I.38.

Tabela I.38 - Fotólises de iodetos de arila em benzeno

Substrato	[M]	Produto	η (%) ^a
ϕI	0,03	$\phi-\phi$	65
3-Me-C₆H₄-I	0,02	3-Me-C₆H₄-ϕ	50
2-OH-C₆H₄-I	0,01	2-HO-C₆H₄-ϕ	60
2-HO₂C-C₆H₄-I	0,02	2-HO₂C-C₆H₄-ϕ	73
4-HO₂C-C₆H₄-I	0,03	4-HO₂C-C₆H₄-ϕ	80

^a produto isolado

Os produtos mostrados na tabela I.38 têm o grupo fenila nas posições originalmente ocupadas pelo iodo nos substratos, as fotólises se processaram sem rearranjo quer do radical arila quer do bifenilo formado. São utilizadas soluções diluídas porque o I₂ liberado retarda a decomposição do iodeto de arila tanto pela absorção competitiva da radiação quanto pela regeneração do substrato.

Kupchan e Wormser¹⁸⁶ adaptaram este método para a síntese de fenantrenos a partir de 2-iodo-estilbenos, efetuando assim fotociclizações (esquema I.60).

Tabela I.39 - Fotólises de $\text{ArTi}(\text{OCOCF}_3)_2$ em benzeno

Ar	η (%) ^a
ϕ -	90
4-Et-C ₆ H ₄ -	84
4-Cl-C ₆ H ₄ -	87
2,4,6-Me ₃ -C ₆ H ₂ -	80

[substrato]=0,02M

^a CLG

I-4.2)Uso de enzimas

Bifenilos podem ser sintetizados com a ajuda de enzimas, já na década de 40 Richtzenhain¹⁸⁸ relatava exemplos, embora os rendimentos fossem relativamente baixos (eq.110).

Resultados melhores foram conseguidos por Pew e Connors¹⁸⁹ utilizando a desidrogenação enzimática de p-hidróxi-propiofenonas, tendo obtido compostos bifenílicos e traços de trímeros (eq.111).

I-5)Metoxilação eletroquímica de compostos aromáticos

Um dos primeiros exemplos de metoxilação anódica de um anel de caráter aromático é devido a Clauson-Kaas e col.¹⁹⁰ que na década de 50 efetuaram a conversão do furano ao bis-cetal correspondente (eq.112).

A partir de então proliferaram estudos de metoxilação com diferentes tipos de substratos, entre os quais os dimetóxi- e alquil-benzenos, os fenóis e as anilidas, cujos resultados serão discutidos abaixo.

I-5.1)Alquil-aril-éteres

Os trabalhos pioneiros sobre metoxilação anódica de dimetóxi-benzenos foram realizados por Weinberg e Belleau^{2,191} em 1963, estudando a oxidação dos 1,2- , 1,3- e 1,4- dimetóxi-benzenos, tendo sido obtidos os bis-cetais correspondentes como produtos principais (eqs.113-115).

O mecanismo pelo qual se processam estas reações não é conhecido totalmente, na verdade ele depende do substrato e das condições empregadas¹⁹².

As duas propostas mais importantes são o mecanismo ECEC e o mais recente EEC_rC_p , ambos estão no esquema I.61 aplicados à oxidação do 1,4-DMB (eq.113).

O primeiro envolve a oxidação do substrato (etapa E) seguida de reação com o solvente (etapa C) e da repetição destas etapas.

O segundo envolve a oxidação concomitante do substrato e do ânion metóxido no eletrodo (etapas E) seguida da reação das espécies resultantes - radical metoxila e cátion

radical do substrato - na superfície do eletrodo (etapa C_r) e concluído pela reação polar (etapa C_p) levando ao produto final.

Esquema I.61

Experimentos realizados com o 1,4-bis-(2-hidroxietoxi)-benzeno (eq.116) sustentam a viabilidade do mecanismo EEC_rC_p.

Na oxidação do diol acima em MeOH/KOH é obtido o monoetilenocetal em alto rendimento (94%), nem o bis-cetal misto nem o bis-etilenocetal são formados em apreciável extensão¹⁹³. Fazendo a eletrólise em acetonitrila¹⁹⁴, obtém-se o bis-etilenocetal em bom rendimento, portanto não há empecilhos à sua formação em uma eletrólise.

Se o mecanismo ECEC estivesse operando na eletrólise em metanol seria necessário aceitar que o ataque do solvente ao cátion-radical ocorreria preferencialmente e não a formação intramolecular do anel de cinco membros.

Contudo o fato observado pode ser explicado mais facilmente postulando o ataque do radical metoxila ao cátion-radical gerando um cátion análogo ao formulado no esquema I.61 (EEC_rC_p). A ciclização ao mono-etilenocetal seria então favorecida em relação ao ataque do metanol (que originaria o bis-cetal misto). Estas considerações estão sumariadas no esquema I.62.

Esquema I.62

Em princípio, o ataque do radical metoxila à molécula neutra não poderia ser descartado, mas foi constatado não haver metoxilação quando a reação é conduzida em um potencial no qual só há oxidação do metóxido ao radical metoxila.¹⁹²

A oxidação do 1,3-DMB também pode ser explicada pelo mecanismo EEC_rC_p com a participação intermediária do 1,2,4-TMB como mostrado no esquema I.63.

Esquema 1.63

A formação do 1,2,4-TMB ocorreu de fato durante a eletrólise do 1,3-DMB (eq.114).

De acordo com a eq.115, a oxidação do 1,2-DMB é bem menos seletiva, a obtenção dos bis-cetais do 1,2-DMB e do 1,2,4-TMB bem como do próprio 1,2,4-TMB pode ser racionalizada pelo mecanismo EEC_rC_p, analogamente às formulações dos esquemas 61 e 63.

Para explicar a formação do cis-cis-ortomuconato de metila, Weinberg e Belleau¹⁹¹ propõem a oxidação do bis-cetal 1,2 levando a abertura do anel e a geração de uma espécie catiônica adsorvida que, através do ataque nucleofílico do solvente, seria transformada no bis-ortoéster (eq.117).

Com base nestes estudos iniciais, muitos outros trabalhos sobre metoxilação de metóxi-benzenos foram realizados. Alguns exemplos estão na tabela I.40.

Tabela I.40 - Preparação de bis-cetais de benzoquinona a partir de éteres aromáticos

Substrato	Condições	Produto	η (%) ^a	ref.
ϕOMe	MeOH/NaOMe, Pt, 2,7-3,1 V		34	194
R				
H	MeOH/KOCN, Pt, 1,5V		95	195
CO ₂ Me	MeOH/NaOMe, Pt, 2,1-2,3V		88	196
Cl	MeOH/1%KOH, Pt		83	196
Br	MeOH/2%KOH, Pt		78	197
Me	MeOH/2%NaOMe, Pt		80	197
CH(OMe)Me	MeOH/2%NaOMe, Pt		92	197
	MeOH/2%NaOMe, Pt		88	197
CH(OH)Me	MeOH/2%KOH, Pt		50	197
CH ₂ CH=CH ₂	MeOH/2%KOH, Pt		81	197

Potenciais vs SCE

^a produto isolado

Um processo que compete com a reação de metoxilação do anel aromático é a oxidação das posições benzílicas, especialmente aquelas para a um grupo metoxila.

Assim a oxidação do metil-eugenol pode levar tanto a produtos de metoxilação nuclear ^{9,10} (eq.118) em presença de base (que hidrolisados levam a γ -asarona), quanto a metoxilação da cadeia lateral¹⁰ (eq.119) na ausência de base.

A reação em meio básico (eq.118) ocorre nas condições típicas de operação do mecanismo EEC_rC_p ; em metanol na presença de hidróxidos ou metóxidos alcalinos empregando anodo de platina¹⁹². Na ausência de base, a reação nucleofílica do metanol com o cátion-radical não é tão rápida quanto a etapa de desprotonação prevalecendo a metoxilação na cadeia lateral (eq.119).

O curso da reação de metoxilação anódica (anel aromático vs cadeia lateral) depende também do material do anodo, como exemplificado pela oxidação do p-metóxi-tolueno¹⁹⁴ (esquema I.64).

condições de eletrólise	V vs SCE		η (%)	
1	2,1-2,4	—	14	80
2	3,9-4,1	66	—	—

1 - MeOH/NaOMe, Pt ; 2 - MeOH/NaOMe, C

Utilizando as condições habituais (1) é observada a formação preferencial do produto de metoxilação nuclear, contudo usando anodo de carbono (2) o resultado é invertido.

Este fenômeno pode ser explicado¹⁹² levando em conta a forte adsorção de compostos aromáticos em eletrodos de carbono (muito maior do que em eletrodo de Pt), diminuindo a presença de moléculas de metanol e íons metóxido na superfície do anodo, levando provavelmente ao decréscimo da oxidação $\text{MeO}^\cdot \rightarrow \text{MeO}^+$ e a diminuição da concentração de radicais metoxila na camada de difusão. Desta forma a desprotonação do cátion-radical se torna preponderante, originando os produtos de oxidação da cadeia lateral (esquema I.65).

Esquema I.65

Estudos realizados¹⁹⁸ com o anetol (eq.120) e estragol (eq.121) empregando anodo de carbono corroboram a análise acima pois levaram somente a produtos de oxidação da cadeia lateral.

A natureza da cadeia lateral também exerce influência sobre a reação, pois ao contrário do metil-eugenol (eq.118) que em meio básico é oxidado aos produtos de metoxilação nuclear, o metil-isoeugenol (eq.122) em condições idênticas sofre apenas oxidação da cadeia lateral^{9a}.

I-5.2) Fenóis

A metoxilação anódica de fenóis tem sido extensivamente estudada^{199,200} e bons resultados em termos da obtenção de semiquinonas foram atingidos empregando metanol ou MeOH/MeCN como solvente e um perclorato (Na, Li, etc) como eletrólito suporte.

A reação se processa provavelmente através do ataque do metanol ao cátion fenoxônio gerado eletroquimicamente (eq.123).

Na tabela I.41 estão alguns exemplos selecionados destas oxidações, em que a formação seletiva de p-dienonas foi conseguida.

Tabela I.41 - Metoxilação anódica de fenóis

R ¹	R ²	Condições	Anodo	R ²	η(%)	ref.
H	H	MeOH, LiClO ₄ , NaHCO ₃	C	MeO	46	199
H	MeO	MeOH, LiClO ₄	Pt	MeO	97	200
t-Bu	H	MeOH, LiClO ₄ , NaHCO ₃	C	MeO	78	199
t-Bu	t-Bu	MeCN, MeOH, NaClO ₄	Pt	t-Bu	95	201
t-Bu	φ	MeCN, MeOH, NaClO ₄	Pt	φ	80	201

Quando o fenol apresenta substituintes alquenila, são obtidas misturas de produtos estruturalmente complexos, como no caso do eugenol²⁰² (eq.124).

A formação do produto bicíclico se deve a uma reação de Diels-Alder em que a orto-dienona, gerada inicialmente, participa tanto como dieno quanto como dienófilo.

I-5.3) Alquil-benzenos

A metoxilação anódica de compostos alquil-aromáticos foi exaustivamente estudada por Barba e col.²⁰³⁻²⁰⁵

O 1,2-dimetil-benzeno²⁰⁶ foi oxidado a produtos originados tanto de metoxilação nuclear quanto da cadeia lateral (esquema I.66).

O 1,3-dimetil-benzeno²⁰⁷ foi oxidado preferencialmente a um produto de metoxilação nuclear resultante de um processo envolvendo quatro elétrons (esquema I.67) e não dois como no caso do 1,2-dimetil-benzeno. Os compostos provenientes da oxidação normal (2e) são também formados mas em baixo rendimento (5%).

A metoxilação na cadeia lateral é observada, mas em menor extensão.

Esquema I.67

Há uma proposta alternativa à do esquema I.67 para explicar a formação intermediariamente do 1,3-dimetil-4-metóxi-benzeno: a metoxilação direta em C-4 (eq.125) (este carbono apresenta a maior densidade de carga positiva no cátion-radical do m-xileno)²⁰⁵.

Na oxidação do 1,4-dimetil-benzeno há claro predomínio dos produtos de metoxilação da cadeia lateral como apresentado no esquema I.68.

Esquema I.68

De acordo com os exemplos acima, não há entre os produtos de metoxilação nuclear formação seletiva do isômero cis ou trans.

Contudo, durante a metoxilação anódica do 1,2,4-trimetil-benzeno foi obtido o isômero trans com exclusividade²⁰³, ao lado dos produtos de oxidação da cadeia lateral (eq.126).

Para explicar este resultado Barba e col.²⁰³ propõem um mecanismo ECEC (esquema I.69).

Esquema I.69

A regioquímica do ataque do ânion metóxido ao cátion-radical está de acordo com estudos teóricos²⁰³, a oxidação do radical levaria ao cátion correspondente que, permanecendo adsorvido na superfície do eletrodo com o primeiro grupo metóxi introduzido orientado na direção da superfície positivamente carregada do eletrodo (fig.I.7), só poderia ser atacado pelo segundo ânion metóxido pela outra face levando ao isômero trans.

Figura I.7

Se o mecanismo EEC_rC_p estivesse operando, a formação do cátion ocorreria numa etapa química (C_r) e a superfície do eletrodo não influenciaria a distribuição isomérica²⁰³.

Além do 1,2,4-trimetil-benzeno, Barba e col.²⁰⁴ estudaram a metoxilação anódica dos outros trimetil-benzenos, do pentametil- e do hexametil-benzeno.

Na oxidação do mesitileno, houve significativo predomínio da metoxilação no anel aromático (eq.127).

Com o 1,2,3-trimetil-benzeno ao contrário, a metoxilação nuclear e da cadeia lateral foram observadas aproximadamente em igual extensão (eq.128).

Na oxidação do pentametil-benzeno, há formação preferencial dos produtos de oxidação da cadeia lateral (eq.129).

No entanto, na oxidação do hexametil-benzeno são obtidos como produtos

principais compostos metoxilados no anel aromático (eq.130).

Para o conjunto de processos estudados: oxidação dos trimetil-benzenos e pentametil-benzeno Barba e col.²⁰⁴ formulam o mesmo mecanismo ECEC, que explicaria também as razões trans/cis observadas nos produtos de metoxilação nuclear (mesma análise feita para o 1,2,4-trimetil-benzeno).

Somente no caso do hexametil-benzeno haveria, segundo os autores²⁰⁴, participação do mecanismo EEC_rC_p que justificaria a alteração das razões trans/cis observada neste caso, pois com a formação do cátion intermediário no seio da solução (etapa C_r), os isômeros cis e trans seriam formados em mesma extensão.

I-5.4)Metóxi-anilidas

A reação de metoxilação anódica de metóxi-anilidas tem sido estudada por Swenton e col²⁰⁹. Efetuando a eletrólise na ausência de bases é possível obter o produto de adição 1,4 em elevado rendimento (eq.131).

A adição de base muda completamente o tipo de produto, realizando a reação em presença de 2,6-lutidina ou NaHCO_3 é obtido o quinona-iminocetal correspondente (eq.132) como produto principal.

O estudo detalhando desta reação²⁰⁹ mostrou que o rendimento e a razão entre o imino-cetal e o produto de adição 1,4 são dependentes da escala, densidade de corrente, material do anodo e da maneira como é efetuado o “work up”.

Alguns bons resultados conseguidos estão na tabela I.42.

Tabela I.42 - Metoxilação de metóxi-anilidas

R ¹	R ²	R ³	η (%) ^a
φ	H	H	74
Me	H	H	79
φ	H	OMe	92
OMe	H	OMe	54
φ	CH ₂ CO ₂ Et	OMe	97

^a produto isolado

O mecanismo proposto pelos autores²⁰⁹ para estas reações é o EEC_rC_p descrito no esquema I.70.

Esquema I.70

Assim, sem base a rota favorecida leva ao produto de adição 1,4. Na presença de base é favorecida a abstração de próton do cátion intermediário, gerando o imino-cetal.

I-6)Uso sintético do bis-cetal da p-benzoquinona e de acil-iminocetais

Os produtos das reações de metoxilação discutidos no item anterior são intermediários sintéticos em potencial, podendo apresentar grande versatilidade.

O bis-cetal da p-benzoquinona por exemplo, pode ser hidrolisado levando a diferentes compostos²¹⁰ (esquema I.71).

HR	HX	η (%) ^a
MeOH	H ₂ SO ₄	90
HCl	—	88
AcOH	H ₂ SO ₄ /Ac ₂ O	92
EtO ₂ CCH ₂ SH	AcOH	61
1,3,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₃	ZnCl ₂	50

^a produto isolado

Esquema I.71

O mecanismo proposto por Pistorius e col.²¹⁰ para esta reação envolve a eliminação de metanol do bis-cetal da p-benzoquinona seguida do ataque pelo agente nucleofílico (esquema I.72).

Esquema I.72

Os acil-iminocetais também são bastante versáteis²¹¹ como mostram as reações do esquema I.73.

Esquema I.73

As reações acima ilustram a grande utilidade sintética dos produtos de metoxilação anódica de compostos aromáticos.

II) Resultados e Discussão

II-1) Preparação dos substratos

Os substratos estudados foram preparados através de reações simples (eqs.1-17) descritas na literatura, exceto o nº8 (comercial). Em alguns casos (eqs.4, 7,10,14-17) foram empregadas rotas sintéticas envolvendo duas, no máximo três etapas.

•Substrato (14)⁴:

•Substrato (15)¹³:

•Substrato (16)^{14,15}:

•Substrato (17)^{16,17}:

•Substrato (18)¹⁸⁻²⁰:

•Substrato (19)^{21,22}:

Todos os procedimentos utilizados estão no capítulo 3 (itens III-2.1 a III-2.19).

Algumas das reações acima se processam através de mecanismos não totalmente compreendidos, discutidos em seguida.

-Redução de Clemmensen

Os substratos (3) e (5) foram preparados por meio desta reação (eqs.3 e 4), amplamente utilizada na redução de aldeídos e cetonas aos derivados metilênicos correspondentes.

Seu mecanismo não é claro, tendo sido apresentadas diversas propostas, entre as quais a de Brewster²³ envolvendo a formação de ligação carbono carbonílico-zinco

metálico e a transferência de elétrons para o carbono através desta ligação com a correspondente dissolução do íon metálico na solução (esquema II.1).

Esquema II.1

Nakabayashi²⁴, por sua vez propõe a reação do composto carbonílico com um átomo de zinco, na qual o íon cloreto assiste a coordenação do grupo carbonila ao zinco formando uma ligação com o zinco, facilitando assim a separação de carga que acompanha a coordenação. A seguir há formação intermediária de um carbocátion reduzido pelo zinco ao carbanion que, protonado, leva ao produto final (esquema II.2).

Esquema II.2

Recentemente Rosnati e Vona²⁵ estudando a redução da benzofenona em ácido acético glacial propuseram um terceiro mecanismo envolvendo duas rotas (A e B), cuja importância relativa depende da natureza (AcOH ou AcOH/HCl) e da concentração do ácido. Diferentemente das hipóteses acima neste caso é formulada a participação de espécies radicalares (esquema II.3) sendo a primeira ($\phi_2\dot{C}OZnX$) resultante da redução do substrato pelo zinco amalgamado seguida da ligação de um átomo de zinco ao oxigênio carbonílico²⁵.

Esquema II.3

Todas as propostas acima procuram racionalizar diferentes experimentos feitos pelos autores²³⁻²⁵ (cinéticos e análise das misturas de produtos obtidas sob diferentes condições), contudo ainda não há mecanismo que englobe todos os dados experimentais existentes sobre a redução de Clemmensen.

-Cloração com cloreto de sulfurila

O substrato (6) foi obtido pela cloração do veratrol pelo cloreto de sulfurila (eq.5).

A possibilidade de empregar o SO_2Cl_2 na cloração de éteres fenólicos já havia

sido constatada no século passado por Peratoner.²⁶

Estudos conduzidos com o SO_2Cl_2 na ausência de solventes²⁷ (eq.18) mostraram ter este reagente comportamento análogo²⁸ ao do Cl_2 (eq.19) levando à formação de cloro-quinonas e compostos hidro-aromáticos.

Em solução de clorofórmio sua ação é mais branda, facilmente controlável, limitando-se geralmente a mono-halogenação⁵.

A reação, realizada em presença de traços de peróxidos e/ou de luz, se processa por meio de radicais livres (esquema II.4).

Esquema II.4

-Redução de Zinin

Esta reação constitui a primeira etapa da síntese do substrato (9) (eq.7).

Foi descoberta por Zinin²⁹ em 1842, utilizada na preparação de anilina a partir de nitrobenzeno (eq.20), mediante ação de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_{\text{aq}}$.

A redução pode também ser efetuada com dissulfeto (eq.21).

Na verdade, o dissulfeto reduz o nitrocomposto muito mais rapidamente do que o sulfeto, sendo necessária a presença de base para garantir que o equilíbrio descrito pela eq.22 esteja bastante deslocado para a esquerda³⁰.

Embora a aplicação desta reação à redução de diversos nitro-arenos tenha sido estudada, o seu mecanismo não é conhecido detalhadamente³⁰.

No entanto, foi constatado que a presença de substituintes elétron-atraentes aceleram a reação, que fatores estéricos bem como os potenciais de redução relativos dos diferentes grupos nitro a influenciam.

Estas observações permitem fazer algumas generalizações úteis na previsão de qual isômero será obtido em maior extensão³⁰. Por exemplo, no caso dos di-nitro-toluenos o grupo nitro mais distante do grupo metila é reduzido preferencialmente (eq.23).

O uso de polissulfetos em etanol aquoso implica em importante modificação na reação³¹, com a oxidação do grupo metila, paralelamente a redução do grupo nitro (eq.24).

Os produtos normais de redução (amino-toluenos) são muitas vezes obtidos como produtos secundários, também neste caso embora haja estudos mecanísticos³¹, não se conhece de fato o mecanismo pelo qual se processa a reação.

II-2) Voltametria Cíclica

Os experimentos de voltametria cíclica são fundamentais no desenvolvimento de estudos eletroquímicos.

A voltametria cíclica é uma técnica eletroquímica versátil em que são usados eletrodos estacionários aos quais se aplica uma varredura cíclica de potencial. Permite a determinação do potencial de oxidação/redução de um substrato, bem como a obtenção de informações sobre o mecanismo de reações em eletrodos, pela análise da variação da corrente de pico, potencial a meia altura e razão das correntes de pico anódica/catódica em função da velocidade de varredura em uma série de voltamogramas³².

A teoria da voltametria cíclica não será discutida aqui, sendo fornecidas

referências bibliográficas sobre o assunto³²⁻³⁶.

Neste trabalho a voltametria cíclica foi empregada para a determinação dos potenciais de oxidação dos substratos estudados (a serem utilizados nas eletrólises preparativas) e para a verificação da viabilidade das eletrólises indiretas por meio de testes de interação entre os substratos e os mediadores escolhidos.

Nas eletrólises indiretas um oxidante, gerado eletroquimicamente a partir de substância adequada (mediador) na presença de um substrato, pode oxidá-lo transformando-se simultaneamente no mediador de partida. Este ao ser novamente oxidado no eletrodo retorna ao ciclo catalítico. Os mecanismos destas eletrólises são discutidos por Steckhan³⁷.

Uma maneira simples e rápida para avaliar a realização deste tipo de ciclo catalítico consiste em investigar o sistema através de voltametria cíclica. Por ter como finalidade verificar se a forma oxidada do mediador é capaz de interagir com o substrato causando a transferência de elétrons, este estudo é aqui denominado de teste de interação.

Na tabela II.1 estão os potenciais de oxidação dos mediadores e na tabela II.2 dos substratos utilizados.

Tabela II.1 - Potenciais de oxidação dos mediadores determinados por VC

mediador	+E _p (V vs Ag/AgI)	[mediador] (mM)
Fe(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1,59	2,0
Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1,78	2,0
[Fe(dafipy) ₂](PF ₆) ₂	1,64	1,0
(4-Br-C ₆ H ₄) ₃ N	1,62	1,1

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI); v=200mVs⁻¹

Tabela II.2 - Potenciais de oxidação dos 1,2-dimetóxi-benzenos-4-substituídos determinados por voltametria cíclica

Substrato R(nº)	+E _{p1} (V)	+E _{p2} (V)	+E _{p3} (V)	[substrato] (mM)
1,2-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ -R-4				
H	1,91	2,36	—	5,8
COCH ₃ (1)	2,20	—	—	7,1
CH(OH)Me (2)	1,92	—	—	4,6
CH ₂ CH ₃ (3)	1,80	2,00	—	7,1
COCH ₂ CH ₃ (4)	2,13	—	—	4,7
CH ₃ (5)	1,79	1,95	2,37	10,4
Cl (6)	2,08	2,55	—	4,4
Br (7)	2,02	2,11	2,49	5,3
OCH ₃ (8)	1,51	1,60	2,28	9,4
NHCOCH ₃ (9)	1,77	2,23	—	3,2
NHCOφ (10)	1,68	2,03	—	2,9
CH ₂ CO ₂ CH ₃ (11)	1,87	2,00	2,43	4,5
CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃ (12)	1,84	1,94	2,43	6,3
CH ₂ CH=CH ₂ (13)	1,82	—	—	7,7
CN (14)	2,33	—	—	7,9
NO ₂ (15)	2,36	—	—	5,4
CH ₂ OCH ₃ (16)	1,90	2,22	—	8,8
CH(OCH ₃) ₂ (17)	2,20	—	—	4,1
OCOCH ₃ (18)	1,91	2,32	—	3,0
(4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂) ₂ (19)	2,13	—	—	3,3

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI); v=200mVs⁻¹

Dos vinte compostos estudados, apenas cinco apresentaram processos de oxidação de caráter reversível, todos os demais são oxidados irreversivelmente.

Os principais critérios de diagnóstico^{32,35,36} que permitem dizer se um sistema é reversível ou não são:

-a razão entre as correntes de pico (anódica e catódica - eq.25) deve ser igual a 1:

$$i_{pa}/i_{pc} = 1 \quad (25)$$

-a separação entre os potenciais de pico deve ser igual a 0,059V/n (eq.26)

$$\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc} \cong 0,059V/n \text{ (25°C)} \quad (26)$$

$n = n^\circ$ de elétrons envolvidos

Contudo, nas condições empregadas nestes experimentos voltamétricos, mesmo os mediadores escolhidos (ver discussão abaixo), cujos processos de oxidação são monoeletrônicos e reversíveis, não apresentam voltamogramas que se enquadrem totalmente nos critérios de diagnóstico mencionados acima. Na tabela II.3 estão os valores de i_{pa}/i_{pc} e ΔE_p para os mediadores utilizados.

Tabela II.3 - Valores de i_{pa}/i_{pc} e ΔE_p dos voltamogramas dos mediadores

mediador	i_{pa}/i_{pc}	ΔE_p (V)
Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1,04	0,07
Fe(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1,04	0,08
[Fe(dafipy) ₂](PF ₆) ₂	1,12	0,10
(4-Br-C ₆ H ₄) ₃ N	1,23	0,07

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI); $v=200\text{mVs}^{-1}$

Pelos dados da tabela II.3 constata-se que a corrente de redução da forma oxidada do mediador se torna progressivamente menor do primeiro para o quarto mediador, afastando-se da condição ideal.

A separação dos potenciais de pico anódico e catódico (ΔE_p) se comporta de maneira diversa estando mais próxima da ideal no caso do complexo de rutênio e da tris-(4-bromofenil)-amina.

Os dados equivalentes (i_{pa}/i_{pc} e ΔE_p) dos cinco substratos cuja oxidação eletroquímica apresenta evidências de reversibilidade na etapa de transferência de elétron estão reunidos na tabela II.4.

Tabela II.4 - Valores de i_{pa}/i_{pc} e ΔE_p - VC dos substratos com oxidação de caráter reversível

Susbtrato R (nº)	i_{pa}/i_{pc}	ΔE_p (V)	vel. de varredura (mVs ⁻¹)
1,2-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ -R-4			
MeO (8)	1,04	0,10	200
NO ₂ (15)	2,25	0,12	200
CN (14)	1,85	0,17	500
Me (5)	1,70	0,14	700
Et (3)	9,38	0,26	800

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI).

Destes cinco substratos, somente dois (o metóxi (8) e o nitro (15) derivados) apresentam onda de redução significativa (acoplada à oxidação) a 200mVs⁻¹ (velocidade de varredura padrão nestes ensaios) sendo os valores apresentados na tabela acima para o composto 8 referentes à segunda onda de oxidação, das três ondas que o substrato apresenta.

A oxidação do nitrocomposto (15) é bem mais simples sendo visível no voltamograma correspondente (fig.II.1) apenas uma onda de oxidação, contudo o afastamento das condições teóricas de reversibilidade é maior, especialmente em termos da razão i_{pa}/i_{pc} .

Figura II.1 - Voltamograma cíclico do substrato (15) em MeCN/0,1M NaClO₄;
 $v=200\text{mVs}^{-1}$

Os outros três substratos só apresentam onda de retorno significativa a velocidades de varredura maiores, mesmo assim os valores de i_{pa}/i_{pc} e ΔE_p associados estão distantes dos esperados para um sistema de transferência de elétron reversível indicando a ocorrência de uma etapa química envolvendo o intermediário gerado eletroquimicamente. As velocidades dessas são diferentes para os vários substratos o que fica evidente ao se comparar as velocidades de varredura em que os picos de redução foram observados.

O ciano-derivado (14) apresenta razões i_{pa}/i_{pc} progressivamente menores com o

aumento da velocidade de varredura ($200\text{-}500\text{mVs}^{-1}$) e o valor de ΔE_p se mantém aproximadamente constante.

Já o substrato metil-substituído (5) só apresenta uma onda de retorno apreciável (associada à segunda onda de oxidação) a 700mVs^{-1} e nestas condições os valores de i_{pa}/i_{pc} e ΔE_p observados são os menos distantes dos teóricos entre os substratos 3,5 e 14.

A oxidação do etil-derivado (3) é praticamente irreversível, no entanto, é visível um pequeno aumento da onda de retorno com o aumento da velocidade de varredura ($200\text{-}800\text{mVs}^{-1}$), a razão i_{pa}/i_{pc} passa de 19,0 (a 200mVs^{-1}) para 9,38 (a 800mVs^{-1}), contudo paralelamente a este decréscimo o valor de ΔE_p muda de 0,20V para 0,26V.

A diminuição da razão i_{pa}/i_{pc} constatada no caso dos substratos 3,5 e 14 com o aumento da velocidade de varredura é um indício da existência de reações químicas acopladas à transferência de elétrons.

Assim sendo, a baixas velocidades de varredura a oxidação parece ser irreversível pois a reação acoplada consome a forma oxidada do substrato que seria reduzida eletroquimicamente; com o aumento da velocidade de varredura o processo eletroquímico se torna progressivamente mais rápido do que a reação acoplada, aumentando assim a onda de retorno com a consequente redução da razão i_{pa}/i_{pc} para valores menos distantes do teórico para um sistema totalmente reversível.

Contudo, devido à complexidade das curvas voltamétricas dos substratos estudados há uma grande dificuldade para determinar com precisão as correntes de pico catódicas, além disso a função de corrente catódica depende do potencial de reversão do ciclo de potencial³². Consequentemente, o uso do critério i_{pa}/i_{pc} para decidir sobre a reversibilidade das reações de transferência de elétron pode ficar muito prejudicado.

Supondo que os processos acima mencionados sejam transferências reversíveis de elétron as quais estejam acopladas reações químicas é possível fazer a seguinte análise com base no trabalho de Nicholson e Shain³² : a reação química acoplada à etapa eletroquímica pode ser considerada irreversível, o que causa um deslocamento catódico do pico anódico do voltamograma³². Com velocidades crescentes de varredura este pico

deverá sofrer um deslocamento anódico até o potencial em que a velocidade de varredura na qual o voltamograma é registrado seja suficientemente elevada para que a velocidade da reação de transferência de elétron no ciclo reverso seja maior do que a da reação química, resultando em um voltamograma representativo de uma reação de transferência de carga reversível.

Este deslocamento anódico do potencial de oxidação foi constatado nos experimentos de variação de velocidade de varredura de quatro dos cinco substratos em questão como mostrado na tabela II.4a, sendo mais uma evidência da existência de reações químicas acopladas.

Tabela II.4a - Deslocamento anódico do potencial de oxidação com o aumento da velocidade de varredura

Substrato R (nº)	ΔE_p (mV)	velocidade de varredura (mVs ⁻¹)
1,2-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ -R-4		
Et (3)	60	200-700
Me (5)	10	200-600
MeO (8)	80	200-700
CN (14)	0	200-600
NO ₂ (15)	30	200-600
MeCN/0,1M NaClO ₄ ; Eletr.Trab.: Pt; Ref.: Ag/AgI (0,04M TBAI)		

Dos vinte compostos estudados, nove apresentaram uma onda de oxidação no segundo ciclo voltamétrico seguido (e.g. figura II.2) em torno de 0,65V (vs Ag/AgI), ausente no primeiro ciclo, provavelmente devido a um processo reversível.

Os potenciais de pico destas ondas no segundo ciclo estão na tabela II.5

Tabela II.5 - Potenciais de pico da onda de oxidação observada no segundo ciclo voltamétrico seguido

Substrato	+E _p (V vs Ag/AgI)
5	0,70
6	0,60
7	0,69
8	0,67
9	0,60
10	0,61
11	0,65
12	0,65
18	0,67

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI).

Figura II.2 - Voltamograma cíclico do composto (11) em MeCN/0,1M NaClO₄; $\nu=200\text{mVs}^{-1}$

Foram feitas tentativas para elucidar o processo eletroquímico associado a esta onda sem sucesso.

Como as eletrólises preparativas da maioria destes substratos (em MeCN/0,1M NaClO₄) levam a produtos diméricos (ver item II-3a):

foi considerada a possibilidade desta onda se referir a oxidação do dímero gerado pela oxidação do substrato no primeiro ciclo.

Após a realização de estudos voltamétricos com quatro dímeros (obtidos dos substratos 3,6,11 e 13 - tabela II.6) esta possibilidade foi descartada pois os dímeros apresentam ondas de oxidação com potenciais de pico muito superiores (tabela II.6) aos observados (tabela II.5) para a onda em questão.

A comparação dos voltamogramas dos dímeros com os dos substratos correspondentes mostra que em apenas um caso (substrato 3) o primeiro potencial de pico é inferior ao do reagente de partida.

A oxidação do dímero do substrato 6 ocorre em potencial praticamente idêntico ao associado à primeira onda do substrato e no caso do dímero de (13) em potencial ligeiramente mais positivo.

Tabela II.6 - Potenciais de oxidação dos dímeros dos substratos 3,6,11 e 13 determinados por voltametria cíclica

+E _{p1}	+E _{p2}	+E _{p3}	[dímero]
R (nº)	(V)	(V)	(V)	(mM)
Et (3)	1,74	1,91	2,36	2,0

Cl (6)	2,07	2,53	—	2,1
CH ₂ CO ₂ Me (11)	2,05	—	—	2,0
CH ₂ CH=CH ₂ (13)	1,87	—	—	1,0

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI); $\nu=200\text{mVs}^{-1}$

No voltamograma do dímero do substrato (11) o potencial de pico é observado em 2,05V, sendo visível um ombro a direita. Como este potencial é próximo ao da segunda onda de oxidação do substrato, seria possível neste caso ter havido a coalescência das duas primeiras ondas, equivalentes às observadas no voltamograma do substrato (11).

Quando se faz a comparação dos valores dos potenciais de oxidação de alguns anisóis substituídos com os dos dímeros correspondentes³⁸ (esquema II.5) é claramente visível serem eles oxidados bem mais facilmente do que os respectivos monômeros.

	R	+E _p (V vs Ag/AgI)		R	+E _p (V vs Ag/AgI)
H	2,05		H	1,52
	Me	1,83		Me	1,35
	Br	2,26		Br	1,81

Condições: CH₂Cl₂/TFA (2:1)/0,2M TBABF₄

Esquema II.5

Contudo, passando para os 1,2-dimetóxi-benzenos-4-substituídos verifica-se que isto não acontece, sendo os dímeros oxidados em potencial próximo ou superior ao dos substratos correspondentes.

É possível propor uma explicação para esta diferença, levando em conta a estrutura dos produtos diméricos nos dois casos. Nos anisóis substituídos a dimerização

se processa pela posição 4 originando bifênilos com as quatro posições orto à ligação entre os anéis aromáticos sem substituintes, portanto sem obstáculos à coplanaridade dos dois anéis, podendo então um anel estabilizar o cátion-radical gerado pela eletro-oxidação no outro anel aromático.

Nos 1,2-dimetóxi-benzenos-4-substituídos a dimerização ocorre pela posição 5, levando a bifênilos orto-dissubstituídos (um substituinte em cada anel) dificultando a coplanaridade dos anéis, fazendo com que cada anel se comporte como um sistema praticamente isolado (pelo menos em termos de efeitos mesoméricos) e a oxidação se processe em um potencial próximo ao do substrato correspondente.

•Eletrólises indiretas - Testes de interação

Como mencionado anteriormente, a voltametria cíclica foi empregada neste trabalho para avaliar a viabilidade das eletrólises indiretas através de testes de interação mediador/substrato.

O uso de eletrólises indiretas é potencialmente vantajoso, pois em condições adequadas pode levar aos produtos de maneira altamente seletiva³⁷ (não necessariamente os mesmos da eletrólise direta).

O processo está esquematizado na figura II.3.

Figura II.3 - Representação de um processo eletrolítico indireto

De acordo com o esquema acima, constata-se que é o mediador (Med_{red}) a espécie a ser oxidada no eletrodo. A seguir sua forma ativa (Med_{ox}) reage com o substrato (SH_{red}) originando o intermediário (SH_{ox}) o qual segue um determinado caminho reacional chegando aos produtos.

A etapa da reação redox pode ser, em termos gerais, de dois tipos:

1) Uma reação de transferência de elétron pura (eq.28):

2) Reação redox combinada com uma reação química, e.g. abstração de $\text{H}^\bullet$ (eq.30)

Assim a natureza da reação homogênea é um dos fatores a influenciar não só a seletividade do processo como o tipo de produto obtido.

Como exemplo do mecanismo 1 pode ser citada a oxidação de dimetil-acetais de benzaldeído mediada por tris-(2,4-dibromofenil)-amina³⁹ (eq.33).

Condições: MeOH/CH₂Cl₂ (3:1)/0,2M LiClO₄ , 50%mol NaOMe; Cvítreo; 1,74V (vs NHE); cela não dividida; s/m=10/1

O mecanismo 2 pode ser exemplificado pela transformação de um iodeto de alquila na correspondente acetamida⁴⁰, mediada por I₂ (eq.34).

Neste caso a reação química combinada com a reação redox não é a abstração de H mas o ataque do I⁺ ao iodeto de alquila gerando um carbocátion que, atacando o solvente sofre uma reação de Ritter levando à acetamida (eq.35).

Se o mediador fosse um complexo de um metal de transição, o mecanismo 1 seria considerado uma transferência de elétron de esfera externa enquanto que o mecanismo 2 seria considerado uma transferência de elétron de esfera interna.

Na literatura há exemplos do uso de complexos de metais de transição como agentes de oxidação química, Kochi e col.⁴¹ utilizaram o complexo Fe(phen)₃(PF₆)₃ na oxidação do p-metóxi-tolueno (eq.36).

Neste tipo de reação deve ocorrer a participação de cátions-radicais (esquema II.6) na formação dos produtos acima descritos.

Esquema II.6

A habilidade deste tipo de complexo metálico $\text{Fe(phen)}_3(\text{PF}_6)_3$ de gerar cátions-radicais de substratos aromáticos como o p-metóxi-tolueno, fez com que fosse considerada a possibilidade de complexos semelhantes, gerados eletroquimicamente a partir do estado de oxidação inferior, medirem a oxidação de alguns dos 1,2-dimetóxi-benzenos-4-substituídos estudados no presente trabalho.

As principais características³⁷ que uma substância deve ter para poder agir como mediador em um processo eletroquímico são:

1) Suas formas oxidada e reduzida devem ser quimicamente estáveis, mesmo uma reação lateral em pequena extensão gerando compostos não mais conversíveis na forma ativa leva a uma rápida perda de atividade catalítica.

2) A transferência de elétrons com o eletrodo e a reação com o substrato devem ser tão rápidas e reversíveis quanto possível.

3) Reações redox com outros compostos além do substrato, e.g. solvente não devem acontecer.

4) Ambos os estados (oxidado e reduzido) devem ser suficientemente solúveis no meio eletrolítico escolhido (a menos que seja empregado sistema bifásico).

Os mediadores escolhidos (tabela II.1) satisfazem as condições acima.

Antes de apresentar os resultados dos testes de interação realizados com estes mediadores, será explicado sucintamente como a existência de interação mediador-substrato pode ser verificada por meio da voltametria cíclica.

Como mencionado anteriormente, o mediador deve apresentar um processo de oxidação reversível. Assim sendo observa-se um voltamograma do seguinte tipo (fig. II.4).

Figura II.4 - Voltamograma cíclico de um mediador

Quando a varredura de potencial atinge E_{pa} ocorre a oxidação (eq.37)

No potencial E_{pc} ocorre a redução (eq.38)

O substrato deve apresentar um potencial de oxidação superior ao do mediador (para não ser oxidado diretamente no eletrodo).

No entanto, reações de transferência de elétrons em solução podem muitas vezes ser realizadas mesmo quando a diferença entre os potenciais de oxidação do mediador e do substrato é grande (até 600mV).

Isto é possível se uma reação de transferência de elétrons termodinamicamente desfavorável (eq.28) for seguida de uma etapa rápida e irreversível (eq.29) que remova o produto da transferência de elétron do equilíbrio.

A velocidade global da reação é então determinada pela constante de equilíbrio K , ou seja, pela diferença entre os potenciais das espécies envolvidas na etapa redox e pela constante de velocidade k da reação irreversível seguinte³⁷.

Após a adição do substrato à solução do mediador deve ser visível uma alteração no voltamograma se houver uma interação suficientemente rápida na escala de tempo do ciclo voltamétrico.

Fazendo a varredura de potencial, chegando a E_{pa} é observada a oxidação do mediador (eq.37). No entanto, está em solução a espécie SH_{red} (substrato), se houver uma transferência eletrônica (eq.39):

o mediador (Med) será então regenerado aumentando assim a concentração em torno do eletrodo. Por este motivo será observada uma corrente maior do que a registrada na

ausência do substrato, decorrente da reoxidação de Med (gerado na reação acima (eq.39)) a Med^+ .

Contudo, boa parte da forma ativa do mediador (Med^+) é consumida pelo substrato (SH_{red}) ainda presente (proporção $\text{Med}/\text{SH}_{\text{red}} = 1/5$).

Assim sendo quando é invertido o sentido da varredura de potencial e o potencial E_{pc} é atingido, não há onda de redução pois a espécie Med^+ a ser reduzida eletroquimicamente já o foi quimicamente.

O efeito global pode ser visualizado na figura II.5.

Figura II.5-(A) $(2,4\text{-Br}_2\text{C}_6\text{H}_3)_3\text{N(m)}$; (B) $\text{m} + 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{OH(s)}$ (1:10); (C) $\text{m} + \text{s} + \text{Na}_2\text{CO}_3(\text{b})$ (1:20:100); C_{vitrec} ; $\text{MeCN/MeOH}(2:1)^{37a}$

É importante ressaltar que os voltamogramas da série (C) representam uma interação intensa; muitas vezes são observadas interações menos pronunciadas (B).

•Testes de interação realizados

Nas tabelas II.7 a II.10 estão os testes de interação feitos com os quatro mediadores estudados.

Tabela II.7 - $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ ($E_p = +1,59\text{V}$ vs Ag/AgI)

Substrato	[Substrato] (mM)	[Med] (mM)	base ^a	interação
1	5,0	2,0	não sim	não não
2	8,5	2,0	não sim	sim sim
3	3,2	2,0	sim	sim

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI); $v=200\text{mVs}^{-1}$

^apiridina

Tabela II.8 - $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ ($E_p = +1,78\text{V}$ vs Ag/AgI)

Substrato	[Substrato] (mM)	[Med] (mM)	base ^a	interação
1	12,7	2,0	sim	sim
4	8,7	2,0	sim	sim

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI); $v=200\text{mVs}^{-1}$

^a 2,6-lutidina

Tabela II.9 - $[\text{Fe}(\text{dafipy})_2](\text{PF}_6)_2$ ($E_p = +1,64\text{V}$ vs Ag/AgI)

Substrato	[Substrato] (mM)	[Med] (mM)	interação
2	2,9	1,1	sim
3	6,0	1,0	sim

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI); v=200mVs⁻¹

Tabela II.10 - (4-Br-C₆H₄)₃N (E_p = +1,62V vs Ag/AgI)

Substrato	[Substrato] (mM)	[Med] (mM)	base ^a	interação
3	12,0	1,1	não	média
			sim	forte

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt; Eletr.Ref.:Ag/AgI (0,04M TBAI); v=200mVs⁻¹

^a 2,6-lutidina

É digno de nota que na maioria dos casos foi necessária a presença de base para a ocorrência do efeito catalítico.

Como exemplo de teste de interação, na figura II.6 está o realizado com o substrato (2) e o mediador Fe(bpy)₃(PF₆)₂.

Figura II.6 - Teste de interação: substrato (2) - Fe(bpy)₃(PF₆)₂

II-3)Eletrólises em acetonitrila

As eletrólises preparativas diretas efetuadas em acetonitrila com a série de substratos estudados (1-19) levaram a três tipos de resultados:

1)Dimerização através do anel aromático (substratos 3, 5-13 e 18):

2)Oxidação da cadeia lateral no caso dos substratos 2, 3 e 19

3)Hidrólise da cadeia lateral (substratos 16 e 17)

Na tabela II.11 estão as eletrólises das quais resultaram dimerizações.

Tabela II.11 - Eletrólises a potencial controlado dos substratos 3 e 5-13 em MeCN

Eletrólise n ^o	Substrato	[S] (mM)	Fmol ⁻¹	Potencial (V vs Ag/AgI)	η (%) ^a dímero	% Substrato recuperado
1	3	20,9	1,0	1,85	56,5	2,8
2	5	54,0	1,0	1,79	65,6	1,4
3	6	56,1	1,0	2,10	49,4	2,0
4	7	58,2	1,0	2,11	60,7	1,8
5	8	48,5	1,0	1,56	73,8	4,3
6	9	50,5	1,0	1,80	51,6	11,2
7	10	45,8	1,0	1,70	59,9	—
8	11	49,2	1,0	1,87	60,4	12,2
9		46,8	2,0	1,87	35,9	—
10	12	53,4	1,0	1,94	54,8	1,6
11 ^b	13	49,4	1,0	1,85	12,0	34,0

Condições: MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); Eletr.Ref.: Ag/AgI (0,04M TBAI); cela dividida

^a produto isolado; ^b cela não dividida

As tabelas II.12 e II.13 apresentam as eletrólises que levaram a produtos de oxidação/modificação da cadeia lateral dos substratos.

Tabela II.12 - Eletrólises a potencial controlado dos substratos 2,3,16-18

Eletrólise n ^o	S	[S] (mM)	[base] (M)	Fmol ⁻¹	Potencial (V vs Ag/AgI)	Produtos (%) ^h	%S rec.
12 ^a	2	54,0	0,4	2,0	1,95	(1)-80,5	15,3 ^h
13 ^b		48,4	—	1,0	1,95	(1)-21,7; A1-30,7	—
14 ^c		51,8	—	1,0	1,95	(1)-12,7; A1-1,20	21,8 ^h
15 ^d	3	50,0	0,4	2,0	1,85	(1)-19,2; (2)-18,2	55,9 ^h
16 ^e		51,5	0,7	2,0	1,85	sal1-27,1 ⁱ	—
17 ^b	16	52,3	—	1,0	1,90	trímero T1 - 6,2 ⁱ	2,7 ⁱ
18 ^f		52,0	0,1	1,0	1,90	—	91,3 ^h
19 ^b	17	48,8	—	1,0	2,22	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CHO 100	—
20 ^g		54,7	0,08	0,8	2,22	idem - 95,7	—
21 ^c		52,3	—	1,0	2,22	ibid. - 61,0	—
22 ^f		54,2	0,1	1,0	2,22	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CHO 72 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CO ₂ Me 18	—
23 ^b	18	50,5	—	1,0	1,92	D11 - 28,1 ⁱ	1,7 ⁱ
24 ^c		50,2	—	1,0	1,92	—	100,0 ^h

Condições: ^aMeCN/0,2M NaClO₄; Eletr.Trab.:Pt (2x2cm); Eletr.Aux.:Pt; Eletr.Ref.: (0,04M TBAI); cela dividida; base: piridina

^b MeCN/0,1M NaClO₄; Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); cela dividida

^c Idem b, mas cela não dividida

^d Idem a, mas base: 2,6-lutidina

^e Idem b, base: piridina

^f Idem b, base: 2,6-lutidina

^g Idem b, base: K₂CO₃

^h clg

ⁱ produto isolado

Tabela II.13 - Eletrólises a corrente controlada do 1,2-bis-(4-metoxifenil)-etano (19)

Eletrólise n°	[S] (mM)	[base] (M)	Fmol ⁻¹	Corrente (mA)	Produtos (%) ^d %S recup.
25 ^a	51,0	—	2,5	10	A2 -8 44
26 ^a	48,9	—	2,5	100	— 21
27 ^b	51,8	0,06	2,5	10	— 55
28 ^c	50,8	0,06	2,5	35	— 66

Condições: ^a MeCN/0,1M NaClO₄, Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); Eletr.Ref.: Ag/AgI (0,04M TBAI); cela dividida

^b Idem a, base: 2,6-lutidina

^c MeCN/0,1M NaClO₄, Eletr.Trab.: Pt (2,5x2,5cm); Eletr.Ref.Ag/AgI (0,04M TBAI); cela não dividida, base:2,6-lutidina

^d produto isolado

(A2)

Além dos resultados acima, nas eletrólises de três substratos desta série (1,14 e 15) não foi possível detectar nenhum outro composto, a não ser o reagente de partida, no resíduo obtido do tratamento das soluções eletrolíticas correspondentes, conforme descrito na tabela II.14.

Tabela II.14 - Eletrólises a potencial controlado dos substratos 1,14 e15

Eletrólise n°	Substrato	[S] (mM)	Fmol ⁻¹	Potencial (V vs Ag/AgI)	Substrato recuperado (%) ^a
29	1	20,2	1,0	2,20	94,1
30	14	20,0	2,0	2,35	71,5

31	15	21,1	2,0	2,38	79,3
32		50,0	3,0	2,38	55,2

Condições: ^a MeCN/0,1M NaClO₄, Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); Eletr.Ref.: Ag/AgI (0,04M TBAI); cela dividida

^a clg

II-3a)Discussão dos resultados

As eletrólises realizadas com os substratos 3 e 5-13 (tabela II.11), em ausência de base, conduziram aos dímeros correspondentes em bons rendimentos (na faixa de 50-74%) com exceção do 4-alil-1,2-dimetóxi-benzeno (13) cujo dímero foi obtido em apenas 12%.

Todos os produtos diméricos foram isolados por meio de cromatografia em coluna de SiO₂ (ver item III-4.3a), tendo sido caracterizados com o auxílio das seguintes técnicas: RMN-¹H e de ¹³C, análise elementar e espectrometria de massas de alta resolução. Cabe ressaltar a grande diferença entre o resultado das análises de clg e os rendimentos dos produtos isolados de fato, sendo os primeiros sempre muito maiores do que os segundos. Levando em conta o consumo significativo dos substratos (vide tabela II.11), esta diferença pode ser atribuída à formação de produtos de elevado peso molecular (oligômeros e polímeros) os quais ficaram retidos na coluna/bloco de injeção durante as análises de clg, falseando os resultados e dando a impressão da existência de uma porcentagem de produto dimérico maior do que a real.

Os detalhes experimentais de todas as eletrólises discutidas neste item estão nos itens III-4.3.1 a III-4.3.18.

Há, a princípio, seis possíveis estruturas (α - ζ) para os compostos diméricos obtidos, três com padrões de substituição idênticos nos dois anéis aromáticos (α - γ) e três estruturas mistas (δ - ζ - padrões diferentes nos dois anéis):

(α)

(β)

(γ)

(δ)

(ε)

(ζ)

Contudo, os espectros de RMN-¹H dos dez dímeros isolados permitem determinar inequivocamente qual das seis corresponde àquela dos produtos isolados: a estrutura (γ)

(γ)

Isto porque em todos os dez espectros protônicos (e.g. S1) os prótons H_a e H_b aparecem como singletos.

Nas estruturas (α) e (β) os prótons H_a e H_b apareceriam como dubletos nos espectros de RMN-¹H. A constante de acoplamento J_{a,b} seria maior no caso da estrutura (α) pois os dois hidrogênios estariam em orto um em relação ao outro.

A situação das estruturas (δ-ζ) é diferente pois os prótons presentes nos dois anéis formam sistemas de spin não equivalentes o que tornaria os espectros protônicos mais complexos:

-na estrutura (δ) H_a e H_b apareceriam como singletos (se não existir acoplamento para), H_c e H_d como dubletos.

-na estrutura (ϵ), tanto H_a e H_b quanto H_c e H_d apareceriam como dubletos, mas a constante de acoplamento $J_{c,d}$ seria maior do que $J_{a,b}$.

-na estrutura (ζ) H_a e H_b apareceriam como singletos (se não existir acoplamento para), H_c e H_d como dubletos.

Como as diferenças estruturais são pequenas poderia também ocorrer eventualmente sobreposição dos sinais relativos a H_{a-d} , na faixa de 6,0-8,0 ppm (na qual estes prótons absorvem).

As eletrólises foram efetuadas em potencial próximo ao primeiro pico de oxidação dos substratos (determinado por VC), passando somente $1,0 \text{ Fmol}^{-1}$.

O emprego de carga maior não resulta em formação de maior quantidade do produto dimérico, ao contrário, como exemplificado pela eletrólise 9 (tabela II.11) realizada com o substrato (11) na qual foram passados $2,0 \text{ Fmol}^{-1}$ tendo o rendimento do dímero caído quase à metade do observado na eletrólise 8 em que havia sido passado somente $1,0 \text{ Fmol}^{-1}$, provavelmente devido ao consumo tanto do substrato quanto do dímero em reações de polimerização. Portanto não é interessante, do ponto de vista preparativo, passar mais de $1,0 \text{ Fmol}^{-1}$ nestas eletrólises, de maneira a maximizar o rendimento dos dímeros obtidos.

O mecanismo proposto para as reações de dimerização está no esquema II.7.

As rotas mecanísticas expostas neste esquema têm por base as propostas semelhantes existentes na literatura⁴² para a dimerização de diferentes tipos de compostos aromáticos.

A rota **A** corresponde a um processo EEC, em que a geração dos dois cátions-radicais são as etapas eletroquímicas e a respectiva dimerização a etapa química C.

A rota **B** descreve um processo ECE: inicialmente ocorre a geração do cátion-radical (E) seguida do ataque a uma molécula neutra de substrato (C) sendo a espécie dimérica resultante (com o elétron desemparelhado deslocalizado por um anel e a carga positiva pelo outro) submetida à nova oxidação (E) levando ao dicátion, que eliminando dois prótons gera o produto.

Esquema II.7

A rota **C** - um processo ECCE - é uma variante da rota **B**, as duas primeiras etapas (E,C) são comuns às duas rotas, a diferença surge nas reações sofridas pelo intermediário (I), neste caso há eliminação de H^+ (etapa química, C) antes da última transferência de elétron que leva ao produto final.

É difícil distinguir qual das três rotas opera nas condições empregadas, não sendo possível excluir a possibilidade das três operarem simultaneamente, não necessariamente na mesma extensão.

O dados apresentados nas tabelas II.11 e II.14 permitem avaliar a influência da natureza dos substituintes na posição 4 sobre o sucesso da reação de dimerização.

Substratos com substituintes elétron-doadores (3,5,8-13) ou fracamente elétron-atraentes (6 e 7) são oxidados aos dímeros correspondentes com razoável eficiência, no entanto a presença de grupos fortemente elétron-atraentes (1,14 e 15) bloqueia totalmente o processo de dimerização e embora tenha havido certo consumo de substrato em dois casos (substratos 14 e 15 - na faixa de 30-50% - eletrólises 30-32) não foi possível detectar qual o tipo de produto formado nas respectivas eletrólises.

Estes resultados estão de acordo com os estudos de dimerização de compostos aromáticos promovida por TTFA (item I-3.21), nos quais foi constatada a eficiência da reação quando os substratos possuem substituintes elétron-doadores ou fracamente elétron-atraentes e o fracasso no caso dos substratos com substituintes CO_2R , CN ou NO_2 .

Os substratos cujas eletrólises estão listadas nas tabelas II.12 e II.13 foram oxidados de maneira diversa, quer por características particulares do substituinte presente na posição 4 (2, 16-19), quer pelo efeito da adição de base (3) ou ambos (2).

Assim, a oxidação do 1-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (2) em presença de piridina levou à 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) em bom rendimento (eletrólise 12).

O mecanismo proposto (do tipo ECE) é idêntico ao sugerido para explicar a oxidação de álcoois benzílicos aos compostos carbonílicos correspondentes⁴³ (eq.40).

O modo de atuação da base não é muito claro, mas deve assistir a desprotonação do cátion-radical inicialmente formado e também impedir a formação do cátion benzílico correspondente, através da desidratação catalisada por ácido do álcool de partida (2), o que poderia levar a uma acetamida.

A eletrólise 13 sustenta as considerações acima, pois na ausência de base a formação da cetona (1) foi bastante prejudicada e a acetamida correspondente, originada de reação química (eq.41) favorecida pela queda de pH no compartimento anódico durante a eletrólise, tornou-se o produto preponderante.

Quando a eletrólise do substrato (2) é realizada na ausência de base e em cela não dividida (eletrólise 14) para impedir a queda de pH observada nos experimentos em cela dividida, observa-se que a formação da acetamida A1 é praticamente desprezível, contudo não há melhora do rendimento da cetona (1) e o substrato antes consumido totalmente (eletrólise 13) é recuperado em aproximadamente 22%.

Como prova definitiva da origem não eletroquímica da acetamida A1 foi efetuado um teste químico com o substrato (2) (ver item III-3.2).

Mantendo uma solução 25,0mM do substrato (2) em MeCN/0,2M HClO₄ sob agitação magnética por 12h foi possível, após tratamento da mistura reacional, constatar a presença da acetamida A1 em 19,1% e de duas outras substâncias em 13,7 e 14,2%, respectivamente.

No espectro de RMN-¹H da mistura de produtos são claramente visíveis os sinais devidos à acetamida A1 e a análise de CG/EM também confirma sua formação neste teste químico.

Os outros dois compostos correspondem a sinais da análise de CG/EM com tempos de retenção bastante elevados e com espectros de massa complexos com fragmentos associados a todas unidades de m/z na faixa de 50-500.

Como não restou nada do substrato (2), provavelmente houve formação de produtos de alto peso molecular, ao lado da acetamida A1 mencionada acima.

As eletrólises 15 e 16 realizadas com o substrato (3) (tabela II-12) constituem outro exemplo da influência determinante da base sobre o tipo de produto formado nestes experimentos.

Em ausência de base, a oxidação do 4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3) levou ao dímero correspondente em 56,5% (tabela II.11) e o material de partida foi recuperado em 2,8%.

Em presença de 2,6-lutidina (eletrólise 15), o dímero não é mais observado e os produtos obtidos são resultantes da oxidação da cadeia lateral: 1-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (2; 18,2%) e 3,4-dimetóxi-acetofenona (1; 19,2%). Além disso, o substrato é recuperado em 56%, contrariamente ao seu consumo quase total em ausência de base (eletrólise 3).

A formação do álcool (2) e indiretamente da cetona (1) pode ser explicada pela ação da água residual, presente na acetonitrila, como nucleófilo (esquema II.8), num processo ECEC.

Esquema II.8

Uma vez formado o álcool (2), sua oxidação nas condições empregadas leva à cetona (1), conforme explicado na eq.40.

A formação da cetona (1) exclui a possibilidade de que o álcool (2) tivesse sido originado de um eventual processo de hidrólise de um sal de 2,6-lutidínio (cuja formação apesar de desfavorável, não seria a princípio impossível), durante a extração inicial feita com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (eq.42).

Os resultados da eletrólise 15 têm paralelo no estudo da oxidação do 1,2-dimetóxi-4-propil-benzeno realizado por Chabaud e Sundholm⁴⁴, em que foi observada a formação do dímero correspondente em meio neutro e dos respectivos álcool e cetona em meio básico (eq.43).

Se a concentração de base for elevada, o produto principal passa a ser o sal gerado pelo ataque nucleofílico da base ao cátion do substrato, como observado na eletrólise 16 (eq.44).

A formação de sais de piridínio também foi observada por O'Connor e Pearl⁴⁵ e Sainsbury⁴⁶ nos estudos eletrolíticos realizados com o 3,4-dimetóxi-propenil-benzeno^{45,46} (eq.45) e o 1,2-dimetóxi-benzeno⁴⁶ (eq.46).

Todos estes mecanismos envolvendo perda de H^+ dos cátions-radicaís intermediários devem ser considerados com cautela.

Há grande discussão na literatura sobre a natureza deste processo^{46a-c}:

Em solução, a perda de próton é provavelmente a rota favorecida para compostos em que o hidrogênio ácido esteja ligado a carbono, tais cátions-radicaís são superácidos com pK_{HA^+} muito baixos.

Em fase gasosa provavelmente a clivagem homolítica é favorecida porque a espécie A^+ é mais estável nestas condições do que H^+ .

A clivagem homolítica pode também ser favorecida em alguns casos, em solventes nos quais há pequena formação de ligações de hidrogênio como acetonitrila, benzeno ou THF ^{46a}.

Há exemplos^{46b} -caso de quatro derivados de NADH- em que para os respectivos cátions-radicaís quanto menor o pK_a mais lenta a desprotonação, contrariamente aos ácidos normais.

A desprotonação parece ser uma transferência sincronizada de um elétron e de um átomo de H.

Os dados sugerem que a clivagem homolítica seja o fator governando a dinâmica da transferência de próton nesta série de cátions-radicaís^{46b}; parece que estas considerações também são válidas para os cátions-radicaís dos metil-benzenos^{46b}.

Estudos sobre a acetoxilação de substratos^{46c} do tipo:

mostram que a velocidade de desprotonação do cátion-radical pode ser influenciada pela orientação da ligação $\text{C}_\alpha\text{-H}$ em relação ao sistema π ; a clivagem da ligação $\text{C}_\alpha\text{-H}$ envolveria a transferência de elétron do orbital σ da ligação CH para o SOMO do

sistema aromático.

Os exemplos acima são evidência de que a clivagem homolítica das espécies HA^+ não pode ser descartada facilmente, mesmo a reatividade dos cátions-radicais muitas vezes considerada semelhante à dos cátions, deve ser estudada cuidadosamente, pois nem sempre a reação com nucleófilos (certa no caso dos cátions) ocorre no caso dos cátions-radicais.

O cátion-radical abaixo^{46d}:

é inativo frente a $^{\cdot}OH$ e $Cl^{\cdot}$, contrariamente ao que poderia ser suposto inicialmente.

Nas eletrólises do 3,4-dimetoxibenzil-metil-éter (16) não foi obtido nenhum produto resultante da oxidação eletroquímica do substrato. Na primeira delas (nº17) foi isolado um composto (T1) originado de uma reação química favorecida pela queda do pH no compartimento anódico no decorrer do experimento.

Para a caracterização do produto T1 foi necessária uma análise espectral detalhada: RMN- 1H , ^{13}C , DEPT90° e 135°, correlação heteronuclear $^1H \times ^{13}C$, dupla irradiação no espectro protônico e espectrometria de massas.

Isto porque o espectro protônico é bastante simples, revelando um composto muito simétrico, sendo difícil obter informações sobre a estrutura a partir dele (ver item III-4.3.15)

O espectro de RMN- ^{13}C apresenta um sinal em 36,4ppm relativo a grupo CH_2 (comprovado pelo DEPT135°), um sinal em 56,0ppm (grupos metoxila), em 113,1ppm um sinal referente a grupos CH (comprovado pelo DEPT90°) e em 131,7ppm e 147,7ppm os sinais relativos aos dois tipos de carbonos quaternários presentes no composto.

A correlação heteronuclear $^1H \times ^{13}C$ estabelece claramente a conexão dos sinais:

RMN - ^{13}C (ppm)	RMN - ^1H (ppm)
36,4	$\left\{ \begin{array}{l} 3,52 \text{ dubleto} \\ 4,73 \text{ dubleto} \end{array} \right\} J=13,8\text{Hz}$
56,0	3,83 singlete
113,1	6,82 singlete

o que comprova o fato dos dois dubletos próximos ao sinal das metoxilas (3,83ppm) serem realmente devidos aos grupos CH_2 e o valor de J está dentro da faixa (10-17Hz) observada normalmente para hidrogênios geminados em cicloexanos.

Como prova adicional, fez-se a dupla irradiação (frequência do sinal em 4,73 ppm) o que causou a transformação do dubleto (em 3,52ppm) em singlete, comprovando a existência de acoplamento entre os dois.

Finalmente, a análise de CG/EM indica que o composto tem peso molecular 300. Com base nestes dados foi proposta, inicialmente, a seguinte estrutura para T1:

Como a grande diferença de deslocamento químico entre hidrogênios geminados (CH_2) não é usual, procurou-se na literatura informações sobre esta substância.

Foram encontrados trabalhos conflitantes.

No primeiro⁴⁷, é feita uma análise conformacional de alguns 9,10-di-hidro-antracenos, entre os quais aquele com estrutura sugerida para o produto isolado.

A preparação do composto foi efetuada pela dimerização do álcool 3,4-dimetóxi-benzílico em meio fortemente ácido (eq.47).

Os dados espectrais fornecidos (RMN- ^1H) concordam totalmente com os obtidos no presente trabalho.

Os autores⁴⁷ classificam os prótons metilênicos em C_9 e C_{10} como um sistema AB com constantes de acoplamento e deslocamentos químicos variáveis em função dos substituintes:

No composto (A) há somente um sinal (3,87ppm) para os quatro hidrogênios metilênicos, explicado pela rápida conversão entre duas conformações barco extremas:

Figura II.7

Com a introdução de substituintes metoxila a velocidade de interconversão diminui e a diferença entre os prótons axiais e equatoriais se torna visível.

Esta diferença é devida a blindagem dos hidrogênios axiais pelos anéis aromáticos.

Quanto mais substituintes estiverem presentes (A $\rightarrow$ C) maior será a diferença entre os prótons axiais e equatoriais.

Rabideau⁴⁸, questiona esta diminuição da velocidade de interconversão entre as duas conformações barco com o aumento do número de substituintes metoxila.

O autor prepara o 2,3,6,7-tetrametóxi-9,10-di-hidro-antraceno de uma forma diferente (eq.48), segundo ele, a rota mais simples disponível e livre de reações laterais.

O produto final apresenta um espectro de RMN-¹H em que os prótons aromáticos aparecem como singleto em 6,68ppm (4H) e dois singletos muito próximos de 3,78ppm (12H e 4H) se referem às quatro metoxilas (12H) e aos quatro prótons metilênicos.

Os argumentos apresentados por Rabideau⁴⁸ são de difícil contestação:

-A síntese por ele efetuada do di-hidro-antraceno em questão é inequívoca.

-São relatados trabalhos nos quais se afirma que o ciclo-triveratrilenos (CTV) é o produto obtido na reação utilizada por Alcayde e col.⁴⁷ na “síntese” do di-hidro-antraceno.

-O espectro de RMN-¹H é diferente do observado por Alcayde e col.⁴⁷ que é

idêntico ao obtido no presente estudo:

RMN- ^1H (CCl_4) δ : 6,68(s,4H); 3,78 (16H - dois singletos quase sobrepostos 12H+4H).

A solução para o problema foi encontrada em dois artigos^{49,50} em que o CTV (fig.II.8) foi estudado. Os dados espectrais fornecidos permitem praticamente afirmar que o produto isolado na eletrólise 17 é o CTV (T1):

Figura II.8 - CTV

No esquema II.9 estão os dados espectrais mencionados acima.

1965 ⁴⁹	RMN- ^1H [$(\text{Cl}_3\text{C})_2\text{CO}$] δ :	$\text{H}_{\text{aromáticos}}$	$\text{H}_{\text{metilênicos}}$	$\text{H}_{\text{metilênicos}}$	$\text{H}_{\text{metoxílicos}}$
		6,94	4,70	3,45	3,78
			J=14Hz		

1980 ⁵⁰	RMN- ^1H (CDCl_3) δ :	aromáticos	H_{ax}	H_{eq}	OCH_3
		6,82	4,75	3,54	3,82
			J=14Hz

RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ :	a	b,c	d,e	f,g	h
	36,3	113,2	131,7	147,7	55,9

Esquema II.9 - Dados espectrais do ciclo-triveratrileno (CTV)^{49,50}

Há concordância total entre os dados de T1 e os do esquema II.9.

Na eletrólise 17, o trímero T1 foi obtido somente em 6,2%, no entanto apenas 2,7% do reagente de partida foram recuperados. Portanto, a maior parte do substrato foi consumida provavelmente na formação de produtos de peso molecular elevado (oligômeros, polímeros).

Com o intuito de comprovar a formação de T1 por via química, foi efetuado um teste (ver item III-3.3) com o substrato 16, mantido sob agitação por 1h em MeCN/0,1M HClO₄, tendo sido isolado, após o tratamento da mistura reacional, o produto T1 em 15,2% de rendimento. Novamente todo o material de partida foi consumido, provavelmente na formação de oligômeros/polímeros (não isolados).

Para explicar a formação de T1 por via química, é proposto o seguinte mecanismo (esquema II.10) :

Verificada a formação do trímero T1 por rota não eletroquímica, tentou-se na eletrólise 18 evitar a queda de pH do compartimento anódico e impedir a formação preferencial de material polimérico pela adição de 2,6-lutidina.

A análise de clg da mistura de produtos é constituída somente do substrato (16), mas novamente nenhum produto de oxidação de baixo peso molecular foi obtido.

Nas eletrólises realizadas com o dimetil-acetal do 3,4-dimetóxi-benzaldeído (17) também foi observado o problema da queda de pH durante os experimentos.

Na primeira das quatro efetuadas (E19), conduzida nas condições habitualmente empregadas nos estudos de dimerização, tanto o espectro de RMN-¹H quanto a análise de clg da mistura de produtos indicam a presença de apenas um componente o 3,4-dimetóxi-benzaldeído, cuja formação se deve à hidrólise do acetal, consequência da queda do pH no compartimento anódico.

As eletrólises 20 a 22 representam tentativas de evitar o processo de hidrólise do acetal.

O uso de K₂CO₃ (E20), insolúvel em acetonitrila, originando um sistema heterogêneo mantido sob agitação vigorosa durante todo o processo, não foi eficaz e novamente o espectro protônico e a análise de clg da mistura de produtos mostram ser o 3,4-dimetóxi-benzaldeído, essencialmente, o único produto obtido.

O emprego de cela não dividida (E21) conseguiu reduzir a formação do veratraldeído mas não promoveu um processo de oxidação seletivo, ao contrário, na análise de clg do produto bruto além do aldeído estão presentes oito produtos na faixa de 1-8%.

A utilização de 2,6-lutidina (E22) diminuiu a formação de veratraldeído, embora menos eficazmente do que o emprego de cela não dividida. Por outro lado, somente nesta eletrólise foi constatada, ao lado do produto de hidrólise, a presença de um composto oriundo de processo eletroquímico, ainda que em baixa porcentagem.

A análise de CG/EM da mistura de produtos indica que este composto tem peso molecular 196, sendo o pico base 165.

O 3,4-dimetóxi-benzoato de metila se ajusta a estes dados (eq.49).

A formação deste éster pode ser explicada através da reacção do cátion gerado a partir do substrato (17) com a água residual da acetonitrila (esquema II.11).

Esquema II.11

O dados referentes às eletrólises do 4-acetóxi-1,2-dimetóxi-benzeno (18) estão na tabela II.12 porque embora numa delas tenha sido isolado um dímero (D11) este

apresenta alteração da cadeia lateral, o grupo acetóxi do substrato foi hidrolisado levando a hidroxila livre.

Na eletrólise 23 realizada com o substrato (18) foi obtido o dímero mencionado acima, cuja formação pode ser explicada de acordo com o mecanismo geral proposto no esquema II.7 para as reações de dimerização, seguido da hidrólise do grupo acetóxi levando ao dímero do 3,4-dimetóxi-fenol (D11).

Contudo não pode ser excluída a hipótese da ocorrência em paralelo da hidrólise inicial do substrato (18), seguida da dimerização do fenol formado, pois há exemplos na literatura nos quais são observadas reações de acoplamento anel-anel entre fenóis em razoável extensão, envolvendo normalmente fenóis com uma ou duas posições orto ao hidroxila substituídas, como discutido no capítulo I (item I-2.3) e exemplificado pela oxidação do 2,4-(eq.50)⁵¹ e do 2,6-dimetil-fenol (eq.51)⁵² sendo mostrados apenas os dois produtos principais, dos cinco formados.

Recuperou-se apenas 1,7% do material de partida, levando em conta o baixo rendimento do dímero isolado (28,0%) pode-se concluir que a maior parte do substrato foi consumido provavelmente na formação de produtos de alto peso molecular (oligômeros e polímeros).

Ao efetuar a eletrólise em cela não dividida (E24), foi possível recuperar o substrato praticamente inalterado.

As eletrólises do 1,2-bis(4-metoxifenil)-etano (19) (tabela II.13) foram todas realizadas a corrente controlada. Um teste preliminar utilizando potencial controlado (2,13V vs Ag/AgI) mostrou que a oxidação do substrato praticamente não ocorria pois a corrente rapidamente decrescia a valores próximos da corrente de fundo.

Na primeira eletrólise (E25) foi utilizada uma densidade de corrente relativamente baixa $J=2,8\text{mAcm}^{-2}$.

Foram recuperados 44% do material de partida e o único produto isolado (em 8%) é resultante da clivagem da ponte etilênica entre os dois anéis.

A caracterização deste produto de clivagem foi efetuada com o auxílio de RMN- ^1H , ^{13}C , DEPT135° e irradiação seletiva no espectro protônico.

Destes estudos espectroscópicos depreendeu-se a estrutura da substância:

No espectro de RMN- ^1H são bem claros os singletos referentes aos grupos metílicos (CH_3 vizinho à carbonila e OCH_3), o padrão dos prótons aromáticos é o esperado para benzenos 1,4-dissubstituídos. São visíveis também um sinal largo pouco abaixo de 6,0ppm (NH) e um dubleto (CH_2) em 4,5ppm.

O número de sinais e os respectivos deslocamentos químicos no espectro de RMN- ^{13}C são coerentes com a estrutura acima.

O espectro DEPT135° acusa a presença de um grupo CH_2 .

Para confirmar a atribuição dos sinais de NH e CH_2 no espectro protônico foi feita irradiação seletiva na frequência referente ao sinal do suposto NH e observou-se a transformação do dubleto atribuído ao CH_2 em singlete, assim pela saturação do sinal do NH não há mais acoplamento com o grupo CH_2 , tornando-se o sinal um singlete, o que comprova serem os dois grupos diretamente ligados.

Fez-se ainda um teste adicional, registrando o espectro de RMN- ^{13}C com desacoplamento off-resonance do produto, em que o sinal referente ao grupo CH_2 aparece como tripleto. Se o sinal do espectro protônico referente aos hidrogênios do grupo CH_2 for realmente o dubleto envolvido no experimento de irradiação seletiva anterior, ao irradiar-se nesta frequência (RMN- ^1H do CH_2) seria observada a transformação do tripleto em singlete no espectro de ^{13}C -acoplado. Isto de fato ocorreu.

Foi realizada ainda uma análise de CG/EM, na qual se constatou ter a substância massa molecular 179, concordante com a estrutura proposta.

No esquema II.12 está proposto um mecanismo para explicar a formação do produto de clivagem.

Esquema II.12

Este mecanismo (etapa da reação com MeCN) é análogo ao proposto para a

acetamidação da cadeia lateral de alquil-benzenos (reação de Ritter - descrita no capítulo I - item I-2.1).

Como na eletrólise anterior (E25) foi recuperada grande quantidade do reagente de partida (44%), na segunda (E26) a densidade de corrente foi aumentada drasticamente ($J=27,8\text{mAcm}^{-2}$), densidade dez vezes maior do que a previamente usada.

O espectro de RMN- ^1H do produto bruto é igual ao do substrato, diferindo apenas no fato dos sinais serem bem alargados.

Recuperou-se 21% do substrato (19), mas nenhuma outra substância foi isolada.

As análises de clg das frações de coluna apresentavam sinais largos e de tempos de retenção muito elevados, os espectros de RMN- ^1H das mesmas eram constituídos de sinais muito largos com deslocamentos químicos em torno dos correspondentes ao reagente de partida.

Diante destes resultados, provavelmente houve apenas formação de produtos de peso molecular elevado, de difícil caracterização.

As outras duas eletrólises (E27 e E28) correspondem a duas tentativas infrutíferas de evitar a polimerização do substrato.

Como na eletrólise E26 mesmo o emprego de elevada densidade de corrente não implicou na formação de um produto definido nem no consumo total do substrato (o que atesta sua resistência à oxidação) nas eletrólises 27 e 28 foi usada a mesma densidade de corrente da primeira (E25). Além disso foi acrescentada base: 2,6-lutidina (0,06M) e a eletrólise 28 foi conduzida em cela não dividida.

Em ambos experimentos o único composto isolado foi o substrato (em 55% e 66% respectivamente), as análises efetuadas com as frações de coluna levaram a resultados análogos aos observados na eletrólise 26.

Estes dados sugerem ter havido polimerização do reagente de partida, sem formação preferencial de nenhum produto definido de peso molecular menor.

II-3b) Estudos de variação da concentração de base

Conforme a discussão feita no item anterior, a base exerce papel fundamental nas eletrólises dos substratos estudados, determinando na maioria dos casos o tipo de produto observado.

Particularmente no caso do 4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3), um dos substratos da série de compostos (3,5-13) dos quais foram obtidos dímeros em bons rendimentos (em ausência de base), foi constatada a oxidação da cadeia lateral (em presença de base) levando a mistura do álcool (2) e cetona (1) correspondentes (E15) e até mesmo ao sal de piridínio do substrato (E16).

Assim sendo, decidiu-se fazer um estudo da variação da concentração de base numa série de oito eletrólises. Em uma segunda série de eletrólises (9) foi variada a quantidade de carga passada e verificado o efeito da presença/ausência de água e do uso de cela dividida/não dividida.

Os resultados destas 17 eletrólises com o substrato (3) estão na tabela II.15, os detalhes experimentais no capítulo III (item III-5); os rendimentos apresentados foram determinados com o auxílio da técnica de padrão interno.

As eletrólises 1-8 confirmam a tendência geral, observada em dois casos extremos isolados (eletrólises 1 e 15 - item II-3): o aumento da concentração de base implica na diminuição da formação do dímero e no aumento da quantidade de material de partida recuperado. Isto pode ser melhor visualizado no gráfico apresentado na figura II.9.

O aumento da quantidade de substrato inalterado se faz gradualmente, atingindo um patamar a partir de $[base]=0,10M$, já o rendimento do dímero sofre um significativo decréscimo quando a $[base]$ passa de $0,05M$ para $0,08M$, diminuindo então bem mais lentamente até atingir um patamar em torno de 2,6%.

Paralelamente é observada a formação do álcool (2) e da cetona (1), primeiramente o álcool (2) (já visível na eletrólise 3) enquanto a cetona (1) surge somente a partir da quinta eletrólise, no entanto mesmo quando a $[base]=0,4M$ as

porcentagens de ambos são desprezíveis.

Tabela II.15 - Eletrólises a potencial controlado do 4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno -
Variação de parâmetros

Eletrólise n°	[base] ^c (M)	(%)	(%)	(%)	(%)	Carga (Fmol ⁻¹)
1	0,01	8,3	—	—	55,9	1,0
2	0,05	20,7	—	—	36,8	1,0
3	0,08	37,9	0,55	—	6,6	1,0
4	0,10	49,7	2,1	—	4,1	1,0
5	0,12	51,5	2,1	0,03	3,7	1,0
6	0,20	49,6	1,3	0,11	2,8	1,0
7	0,30	53,0	1,9	0,22	2,6	1,0
8	0,40	48,5	1,9	0,11	2,5	1,0
9	0,10	5,4	—	1,0	13,1	2,1
10	0,10	—	—	1,0	4,6	2,8
11	0,40	16,6	3,8	2,9	2,8	2,1
12	0,40	1,7	3,3	16,3	2,7	3,0
13 ^a	—	33,4	—	—	18,7	1,0
14 ^a	polimerização total					3,0
15 ^a	0,40	15,8	5,8	9,0	—	3,0
16 ^b	—	22,6	—	—	49,4	1,0
17 ^b	0,40	72,3	6,8	—	—	0,5

Condições: MeCN/01,M NaClO₄; Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); Eletr.Ref.: Ag/AgI
(0,04M TBAI); cela dividida; [substrato]=50mM

^a 10% H₂O ^b cela não dividida ^c 2,6-lutidina

Cabe ressaltar que ao lado da progressiva redução da formação do dímero não há outro processo de oxidação que ocupe o lugar da dimerização, o que é evidenciado pelas baixas porcentagens de álcool (2) e cetona (1) obtidos quando da passagem de $1,0\text{Fmol}^{-1}$.

Figura II.9 - Variação das concentrações observadas de (1),(2),(3) e dímero correspondente em função da [base]

A base empregada (2,6-lutidina) não é eletroativa na faixa 0-2,8V (vs Ag/AgI) (o que foi comprovado por VC) e embora dificulte a dimerização, somente com o aumento da carga passada para $3,0\text{Fmol}^{-1}$ se observa a formação de outro produto (cetona (1)) em razoável extensão: 16,3% (E12).

A comparação das eletrólises 4,9 e 10 mostra que o aumento da carga de 1,0 para $3,0\text{Fmol}^{-1}$ leva ao consumo total do substrato, sem a formação de um produto diferente do dímero em porcentagem significativa. Curiosamente nesta concentração de base (0,10M) foi observada maior porcentagem de dímero passando $2,0\text{Fmol}^{-1}$ do que

1,0Fmol⁻¹ (E4 e 9) contudo este aumento (contrário aos resultados das eletrólises preparativas) não é muito significativo quando se leva em conta a proporção de substrato recuperado.

A análise das eletrólises 8, 11 e 12 mostra que a concentração de base maior (0,4M) diminuiu a razão de consumo do substrato com o aumento da carga passada em comparação com as eletrólises 4, 9 e 10. No entanto o rendimento do produto dimérico é baixo e praticamente idêntico nas três; somente após a passagem de 3,0Fmol⁻¹, há formação significativa de cetona (1).

Com o intuito de facilitar a formação do álcool (2) e da cetona (1) originadas a partir da reação do cátion do substrato (3) com a água residual presente na acetonitrila, foram realizadas três eletrólises em presença de 10% de H₂O (E13-15).

Contudo, ao passar 1,0Fmol⁻¹ (E13) o único produto observado foi o dímero (18,7%), e aumentando a carga para 3,0Fmol⁻¹ foi constatada a polimerização total do substrato.

Somente na eletrólise 15 efetuada em presença de base e passando 3,0Fmol⁻¹ houve formação do álcool (2) e cetona (1) mas em pequena extensão.

O efeito do uso de cela não dividida (E16) sobre o rendimento do dímero não é grande, sendo a porcentagem observada neste caso (49,4) um pouco inferior a observada na eletrólise em cela dividida (56,5% -tabela II.11).

Mesmo em cela única o emprego de elevada concentração de base (0,4M-E17) resultou apenas na recuperação de grande parte do reagente de partida, sendo o único produto observado o álcool (2) em 6,8% não tendo sido possível chegar a 1,0Fmol⁻¹ devido a formação de filme sobre o anodo nas condições empregadas.

Os dados da tabela II.15 discutidos acima sugerem que a presença de base embora aumente a porcentagem de material de partida inalterado e dificulte a formação do dímero, favorece a polimerização do substrato, pois a porção de reagente não recuperada é transformada, mas muito pouco em álcool(2) e cetona (1) sendo provavelmente oxidada preferencialmente a oligômeros/polímeros.

Para verificar se a base afetava da mesma maneira substratos cuja cadeia lateral não pudesse ser oxidada diretamente, o 4-cloro-1,2-dimetóxi-benzeno (6) foi eletrolisado em MeCN/0,1M NaClO₄ (1,0Fmol⁻¹) tendo sido obtido, após cromatografia em coluna de SiO₂, o dímero correspondente em apenas 6,4% e o substrato recuperado em 73% (detalhes experimentais item III-4.3.5; E_{comparação}).

Portanto a base bloqueia a reação de dimerização também nos substratos com cadeia lateral não passível de oxidação.

II-4)Eletrólises em diclorometano

Conforme foi discutido no capítulo I (item I-2.4), as eletrólises de diversos anisóis substituídos realizadas em CH₂Cl₂/TFA levaram aos dímeros correspondentes em bons rendimentos. Assim sendo foram feitas duas eletrólises em CH₂Cl₂ com os substratos (3) e (15) .

A primeira (com o substrato (15)) foi feita com o objetivo de, empregando um meio bem menos nucleofílico, conseguir talvez obter o produto dimérico, o que não foi possível em acetonitrila.

Na tabela II.16 estão os dados referentes a estes experimentos, os detalhes experimentais no item III-7.

Tabela II.16 - Eletrólises a potencial controlado dos substratos (3) e (15) em CH₂Cl₂

Eletrólise nº	Substrato	[S] (mM)	Fmol ⁻¹	Potencial (V vs Ag/AgI)	Rend(%) ^a dímero	Substrato recup.(%)
33	3	50,0	1,0	2,50 ^c	70,5	14,1 ^a
34	15	52,6	1,0	2,50 ^d	—	100 ^b

Condições: CH₂Cl₂/0,1M Bu₄NBF₄; Eletr.Trab.:Pt (1,2x1,5cm); Eletr.Ref.: Ag/AgI (0,04M TBAI); cela dividida.

^a determinado por clg usando padrão interno

^b isolado

^c foi utilizado este potencial, bastante superior ao potencial determinado por VC (1,85V) porque somente a 2,50V foi possível manter uma corrente próxima a 10mA durante a eletrólise (a 1,85V a corrente era de 3mA).

^d determinado por VC em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/0,1\text{M Bu}_4\text{NBF}_4$

Os resultados apresentados na tabela II.16, no caso do substrato (3) (E33), mostram que a utilização de um meio eletrolítico menos nucleofílico do que a acetonitrila leva a um processo de oxidação mais seletivo, pois embora tenha sido recuperado mais substrato (14,1% contra 2,8% na E1 em MeCN) o rendimento do produto dimérico é consideravelmente maior (70,5% contra 56,5% na E1 em MeCN).

O consumo do substrato é devido essencialmente à reação de dimerização, a polimerização sempre significativa nas eletrólises em MeCN é bem menos importante neste experimento em CH_2Cl_2 .

Na eletrólise do 1,2-dimetóxi-4-nitro-benzeno (15), embora não tenha sido possível obter o dímero correspondente, não houve polimerização uma vez que o substrato foi recuperado integralmente, constituindo pois outro exemplo de como o emprego de CH_2Cl_2 dificulta a reação de polimerização.

II-5)Eletrólises indiretas

Na tentativa de tornar o processo eletro-oxidativo mais seletivo, foram efetuadas eletrólises preparativas na presença de mediadores, cujos testes de interação com os substratos (2) e (3) por VC (cap.II - item II-2a) haviam sido bem sucedidos.

Os dados relativos a estas eletrólises estão na tabela II.17 e os detalhes experimentais no item III-6.

Tabela II.17 - Eletrólises indiretas dos substratos (2) e (3)

Eletrólise n ^o	Substrato	[S] (mM)	[Med] (mM)	[base] (M)	Fmol ⁻¹	Potencial (V vs Ag/AgI)	Produtos (%)	Subst. recup. (%)
35 ^a	2	46,0	A-10	2,5	2,0	1,59	(1)-69,3 ^f	25,7
36 ^b		49,0	A-10	0,2	2,0	0,79 ^b	(1)-28,2 ^f	63,0
37 ^c	3	51,0	A-10	0,4	2,0	1,59	(1)-6,6 ^f ; (2)-28,2 ^f	57,4
38 ^d		19,2	B-4	—	2,0	1,67	dímero-53,5 ^g	2,3
39 ^d		56,0	A-10	—	1,0	1,60	dímero-26,3 ^g	8,4
40 ^d		56,3	C-10	—	0,9	1,62	dímero-33,3 ^g	23,3
41 ^e		52,2	C-10	—	1,0	1,62	dímero-40,3 ^g	30,0

Condições: ^a MeCN/0,2M NaClO₄; cela dividida; base: py; Eletr.Trab.:Pt (2x2cm);

Eletr.Aux.:Pt; Eletr.Ref.: Ag/AgI (0,04M TBAI)

^b MeOH/MeCN (3:1)/0,2M NaClO₄; cela não dividida; base: 2,6-lutidina; mesmos eletrodos de trabalho e auxiliar de (a); Eletr.Ref.: Ag/Ag⁺ (0,01M)

^c idem (a) mas base: 2,6-lutidina

^d MeCN/0,1M NaClO₄; cela dividida; Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); Eletr.Ref.: Ag/AgI (0,04M TBAI)

^e MeCN/CH₂Cl₂ (8:2)/0,1M NaClO₄; mesmos eletrodos e cela de (d)

^f clg

^g isolado

A-Fe(bpy)₃(PF₆)₂; B-[Fe(dafipy)₂](PF₆)₂; C-(4-Br-C₆H₄)₃N

Na eletrólise do 1-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (2) mediada por Fe(bpy)₃(PF₆)₂ (E35) a cetona (1) foi obtida em somente 69,3% quando na eletrólise direta (E12) foi obtida em 80,5%.

Neste exemplo o uso de um mediador não resultou em melhora no rendimento do produto, contudo isto não anula o valor do processo indireto, pois em outros substratos em que não haja um processo de oxidação tão favorecido como a oxidação do álcool à cetona (e.g. em presença de outros grupos funcionais), o mediador poderá exercer um papel importante em termos de aumento da seletividade.

A eletrólise 36 comprova que mesmo em MeOH/MeCN (3:1) o mediador $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (pouco solúvel nas condições empregadas) conseguiu promover, ainda que em pequena extensão a oxidação do substrato (2) à cetona (1).

O resultado obtido na eletrólise 37 pode ser comparado com o da eletrólise 15 realizada sem mediador, em ambas o material de partida está presente em porcentagens muito próximas (57,4% e 55,9%), no entanto a razão álcool(2)/cetona(1) observada é bastante diferente passando de 0,9 em E15 para 4,3 em E37.

Apesar da oxidação não ser eficiente, há aumento da seletividade no processo, em favor do álcool (2).

As eletrólises 38 a 41 foram realizadas com o intuito de comparar a atividade catalítica de três mediadores: $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, $[\text{Fe}(\text{dafipy})_2](\text{PF}_6)_2$ e $(4\text{-Br-C}_6\text{H}_4)_3\text{N}$.

Pelos resultados apresentados na tabela II.17, pode-se concluir que o mais eficaz é o $[\text{Fe}(\text{dafipy})_2](\text{PF}_6)_2$ mesmo após a passagem de $2,0\text{Fmol}^{-1}$.

Houve necessidade de efetuar duas eletrólises mediadas pela $(4\text{-Br-C}_6\text{H}_4)_3\text{N}$ pois na primeira delas (E40) não houve sulubilização total do mediador implicando em prejuízo para sua atividade catalítica. Este problema foi solucionado pelo emprego da mistura MeCN/ CH_2Cl_2 (8:2) como solvente, o que levou a um aumento da porcentagem de dímero isolado de 33,3% (E40) para 40,3% (E41).

O $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ que oxidou o substrato (3) ao álcool (2) em 28,2% na presença de base (E37) levou ao produto dimérico em 26,3% na sua ausência (E39), mostrando que também no processo indireto a presença de base altera o caminho reacional a ser seguido pelo substrato.

II-6)Eletrólises em metanol

As eletrólises preparativas efetuadas em MeOH/NaOMe com os substratos (1-4, 14,15 e 17) levaram a diversos produtos resultantes da metoxilação do anel aromático dos substratos em questão.

Os dados referentes a estas eletrólises estão na tabela II.18 e os detalhes experimentais correspondentes no capítulo III (item III-8). No esquema II.13 estão as estruturas dos produtos isolados P1 -P11.

Tabela II.18 - Eletrólises a corrente controlada dos substratos (1-4, 14 e 15) em MeOH/NaOMe

Eletrólise n°	Substrato	[S] (mM)	i (mA)	Fmol ⁻¹	Produtos Isolados ^a (%)					Substrato recup. (%)
1	1	49	50	3,5	substrato recuperado					
					P1	P2	P3	P4	S	
2		51	200	4,8	42,1	—	8,8	—	18,9	
3		49	200	6,0	30,4	2,9	—	11,6	12,3	
4		49	200	10	14,6	—	—	15,7	—	
5 ^c		75	435 ^d	4,5	70,8	—	5,7	—	14,3	
6		300	435 ^d	4,5	14,8	8,0	—	—	8,1	
7 ^e		50	200	4,5	—	22,0 ^b	—	—	43,0 ^b	
8	2	49	200	2,0	(1) - 23,6 ^b			38,6 ^b		
9	3	49	200	4,5	P5 - 29,4			3,3		
					P6	P7	P8			
10 ^c	4	75	200	4,5	27,0	0,8	3,1	13,0		
					P9	P10	P11			
11	14	51	200	4,5	11,8	1,7	—	39,1		
12		51	200	10	20,3	—	5,9	10,9		
13 ^f		50	200	4,5	4,5	—	0,87	76,6		

14 ^e		51	200	4,5	5,9	—	0,93	22,8
15	15	50	200	4,5	_____			91,0 ^b
16 ^g		50	200	4,5	_____			95,3 ^b
17 ^g		50	400	4,5	_____			97,6 ^b
18 ^g		50	400	10	_____			*

Condições: MeOH/0,2M NaOMe/0,2M NaClO₄; Eletr.Trab.: Pt(2x2cm); Eletr.Aux.:W;

Eletr.Ref.: Ag/Ag⁺ (0,01M); cela não dividida

^a rendimentos em função de produto isolado

^b clg

^c sem acidular

^d eletrodo de trabalho: Pt (2,5x3,5cm)

^e MeOH/0,2M NaClO₄

^f MeOH/0,2M NaOMe

^g MeOH/0,4M NaOMe/0,2M NaClO₄; cela dividida

* espectro de RMN-¹H mostra substrato praticamente inalterado

Esquema II.13 - Estruturas dos produtos isolados nas eletrólises em MeOH/NaOMe

II-6a) Discussão dos resultados

As eletrólises efetuadas com a 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) conduziram a quatro produtos principais (P1-P4), obtidos em diferentes proporções em cada experimento, nunca os quatro numa mesma eletrólise.

Todos estes compostos foram isolados por cromatografia em coluna de SiO₂, sendo caracterizados por meio de RMN-¹H, ¹³C e de análises de CG/EM.

A caracterização de P1 foi bastante trabalhosa e requereu uma análise espectroscópica muito detalhada: RMN-¹H, ¹³C (noise, DEPT90° e 135°), correlação heteronuclear ¹Hx¹³C (normal e acoplamentos a longa distância) e espectro INADEQUATE.

Pelas referências da literatura⁵³ discutidas no capítulo I (item I-5), nestas eletrólises eram esperados produtos de metoxilação 1,4 (A) ou 1,2 (B).

Contudo, a estrutura de P1 bem como de P3 e P4 são muito diferentes das inicialmente supostas.

No esquema II.14 estão representados os principais espectros utilizados na determinação da estrutura de P1.

A inspeção do espectro protônico mostra a presença do grupo metila ligado ao carbono carbonílico em 2,13ppm e quatro singletos na faixa de 2,99 a 3,56ppm que podem ser associados a quatro grupos metoxila ligados ao anel cicloexadiênico.

Esquema II.14 - Determinação da estrutura do produto P1

Há ainda três conjuntos de sinais, dois dubletos: um em 4,31ppm ($J=1,0\text{Hz}$), outro em 5,02ppm ($J=6,7\text{Hz}$) e um duplo dubleto em 6,89ppm ($J_1=1,0\text{Hz}$ e $J_2=6,7\text{Hz}$).

Estes sinais poderiam, a princípio, ser atribuídos aos três hidrogênios vinílicos da estrutura (A), apesar do dubleto em 4,31ppm estar acima da faixa na qual este tipo de hidrogênio normalmente absorve (5-6ppm).

O espectro de RMN- ^{13}C é claro e permite a identificação de todos os sinais referentes ao substrato:

24,6ppm	Me (ligado a carbonila)	70,3ppm	} grupos CH
		94,3ppm	
		137,3ppm	
49,2ppm	} 4 metoxilas		} Cquaternários
50,4ppm			
55,8ppm			
57,2ppm			
		98,7ppm	} Cquaternários
		131,3ppm	
		162,5ppm	
196,6ppm (C=O)			

A atribuição dos sinais referentes às metoxilas e aos grupos CH foi confirmada pelos espectros DEPT90° e 135°.

Contudo, o valor 70,3ppm associado a um dos grupos CH é bastante fora do usual pois normalmente carbonos vinílicos aparecem na região de 100-160ppm.

A correlação heteronuclear $^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ revelou quais carbonos estavam ligados a quais prótons (como mostrado no esquema II-14) mas este tipo de correlação não estabelece quais metoxilas estão ligadas a quais carbonos quaternários.

A correlação $^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ - acoplamentos a longa distância mostrou haver os seguintes acoplamentos fortes:

Cq (162,5ppm) - 1 metoxila (#)CH (70,3ppm) - 1 metoxila
 Cq (98,7ppm) - 2 metoxilas

Os dados acima permitem descartar a estrutura (A) como a real estrutura de P1,

pois não há razão para o CH vinílico (#) acoplar com a metoxila ligada ao Csp² (estrutura A) nem para absorver em campo tão acima (70,3ppm) da região habitual.

Para esclarecer definitivamente estas incongruências foi feita uma correlação ¹³Cx¹³C (INADEQUATE) que possibilitou a determinação das conectividades C-C:

196,6 - 131,3 - 70,3 - 98,7 - 162,5 - 94,3 - 137,3

de acordo com o esquema II.14.

Assim foi possível descobrir qual a verdadeira estrutura de P1 que está no esquema II.15 juntamente com a atribuição final dos sinais dos espectros de ¹H e de ¹³C.

<u>RMN-¹H</u>				<u>RMN-¹³C</u>			
dd	6,90	b	α	196,6	2		
d	5,03	c	β	162,5	6		
d	4,31	d	γ	137,3	4		
s	3,57	h	δ	131,1	3		
s	3,26	f ou g	ε	98,7	7		
s	3,12	e	ζ	94,3	5		
s	2,99	g ou f	η	70,3	8		
s	2,14	a	θ	57,2	9		
			ι	55,8	12		
			κ	50,4	11 ou 10		
			λ	49,2	10 ou 11		
			μ	24,6	1		

Esquema II.15 - Estrutura de P1

A caracterização de P2 foi bem mais simples bastando para tanto os espectros de RMN- ^1H e de ^{13}C . Na verdade a interpretação apenas do espectro protônico permite determinar inequivocamente a estrutura, sendo claramente visíveis os quatro singletos referentes ao grupo metila e às três metoxilas, bem como os dubletos associados aos dois hidrogênios em orto, um em relação ao outro, com constante de acoplamento $J=8,8\text{Hz}$ dentro da faixa normalmente observada nestes casos (6-9Hz).

A determinação da estrutura do produto P3 apresentou problemas, como não foi possível isolá-lo puro (no máximo 71%), a análise do espectro de RMN- ^{13}C foi dificultada, especialmente a distinção dos carbonos quaternários.

Apesar disto foi possível propor uma estrutura compatível com os dados de RMN- ^1H e ^{13}C disponíveis:

Esta estrutura é sustentada pelo espectro de RMN- ^1H que apresenta seis singletos referentes ao grupo metila e às cinco metoxilas na faixa de 2,0-4,0ppm além dos dois singletos devidos ao próton vinílico e ao CH ligado à metoxila na faixa de 4,6-5,1ppm.

O espectro de RMN- ^{13}C suporta estas considerações, tendo sido feita a atribuição dos sinais relativos ao grupo metila, às metoxilas e aos grupos CH com o auxílio dos espectros de DEPT90° e 135°, contudo a identificação dos carbonos quaternários foi complicada pela presença de impurezas, como mencionado acima.

Para tentar estabelecer a estrutura de P4 foram efetuados diversos estudos espectroscópicos envolvendo RMN- ^1H , ^{13}C , espectros DEPT90° e 135°, correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ e irradiações em frequências determinadas do espectro protônico (onze ao todo) com o objetivo de verificar qual hidrogênio está acoplado com qual

hidrogênio, mas os desdobramentos observados (ao contrário da simplificação esperada) são bastante complexos.

A grande superposição de sinais no espectro protônico original (S7) também dificulta a visualização das alterações causadas no espectro pelas irradiações.

Mesmo assim foi possível propor uma estrutura para P4 coerente com todos os dados espectroscópicos obtidos.

A estrutura apresentada abaixo concorda com o espectro de RMN- ^{13}C :

os espectros de DEPT90° e DEPT135° indicam, respectivamente, a presença de três grupos CH e um grupo CH_2 .

A correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ mostra claramente a ligação:

- do carbono do grupo CH_2 (34,0ppm) com o hidrogênio que aparece como “triplete” (1,59ppm) e com o hidrogênio cujo sinal está parcialmente encoberto pelo singlete em 2,27ppm.

- do CH em 58,1ppm com o hidrogênio que aparece como “triplete” em 3,05ppm.

- do CH em 76,2ppm com o hidrogênio cujo sinal está encoberto no centro da faixa de 3,0-4,0ppm em que absorvem as metoxilas.

- do CH em 83,3ppm com o hidrogênio cujo sinal está encoberto na extremidade esquerda da faixa de 3,0-4,0ppm em que absorvem as metoxilas.

Portanto não é possível avaliar a multiplicidade, integração ou constantes de acoplamento dos hidrogênios destes dois grupos CH (76,2 e 83,3ppm).

O desdobramento do hidrogênio ligado ao carbono em 58,1ppm como “triplete” pode ser compreendido supondo-se que os dois grupos metoxila estejam na posição equatorial, portanto implicando em constantes de acoplamento equivalentes

transformando um duplo dubleto em um falso tripleto.

Como os dois hidrogênios do grupo CH_2 não são equivalentes, deveriam ser observados dois duplos dubletos (acoplamento geminal+vicinal), contudo se as constantes de acoplamento forem próximas é possível o coalescimento dos sinais levando a outro falso tripleto (observado em 1,59ppm); é difícil analisar os sinais referentes ao outro hidrogênio (2,34ppm) devido ao sinal muito próximo do grupo metila (2,27ppm; COCH_3), contudo a integração do espectro protônico (20:1:4:1) sustenta a atribuição acima.

Na série de eletrólises 1-7 (tabela II.18) foram variadas concentração de substrato, corrente, carga passada e maneira de efetuar o “work up” com o intuito de analisar o efeito destas variáveis sobre a extensão da oxidação e sobre a distribuição dos produtos formados.

Assim, na primeira delas foi recuperado o substrato integralmente, no entanto o aumento da carga para $4,5\text{Fmol}^{-1}$ e depois da corrente para 100mA (experimentos não registrados na tabela II.18) não implicaram em acentuado consumo de substrato acompanhado de equivalente formação de produtos. Somente ao ser utilizada a corrente de 200mA, passando $4,8\text{Fmol}^{-1}$ (E2) foi constatado consumo de 80% do substrato ao lado da formação de P1 (42,1%) e P3 (8,8%).

O aumento da carga passada de 4,8 para 6,0 e 10Fmol^{-1} (E2,3 e 4) não levou ao aumento do rendimento de P1, mas ao maior consumo do substrato chegando-se a não recuperá-lo mais quando da passagem de 10Fmol^{-1} .

Paralelamente observa-se a ausência de P3 e o surgimento do produto P4 cuja formação se torna mais importante com o aumento da carga passada (E3 e 4).

Objetivando melhorar o rendimento de P1 a quinta eletrólise foi efetuada passando somente $4,8\text{Fmol}^{-1}$ (carga utilizada na eletrólise na qual havia sido obtido P1 em maior quantidade, mas alterando a concentração do substrato e o tratamento da mistura eletrolítica. Como resultado destas modificações foi conseguido significativo aumento do rendimento de P1 (71%) acompanhado da formação de P3 em 6%.

No entanto a elevação pronunciada da concentração de substrato para 0,3M implicou em queda acentuada do rendimento de P1 (15%) e no consumo quase total de substrato (E6). Certamente reações antes não importantes, passaram a ter papel preponderante nesta escala, provavelmente de polimerização pois nenhum produto além de P1 e P2 foi isolado neste experimento.

O produto P2 obtido nas eletrólises 3,6 e 7 não é de origem eletroquímica, mas derivado da metanólise de P1 no tratamento da mistura eletrolítica e talvez no decorrer do processo de separação por cromatografia em coluna de SiO₂.

Isto foi comprovado pelo tratamento de P1 com HCl_{conc} (eq.52), em que foi constatada a formação da 2,3,4-trimetóxi-acetofenona (P2) (detalhes experimentais item III-3.1).

Quando a eletrólise é realizada na ausência de NaOMe (E7), observa-se a presença somente de P2 (22%) e o substrato é recuperado em 43%, ficando assim comprovada a necessidade da base para que o processo de metoxilação seja efetivo.

Neste caso todo P1 formado foi transformado em P2 e a quantidade de substrato inalterado foi a maior das eletrólises 2-7.

Os resultados acima permitem propor um mecanismo EEC_rC_p (esquema II.16) para explicar a formação de P1, análogo aos discutidos no cap.I (item I-5.1).

Esquema II.16

O produto P3 se origina provavelmente de P1, pois foi isolado somente nas eletrólises em que P1 foi formado em grande extensão, havendo portanto material suficiente para que a oxidação de P1 a P3 fosse notada.

A proposta mecanística para sua formação (esquema II.17) é puramente hipotética não tendo nenhum precedente na literatura.

Esquema II.17

O produto P4 provavelmente deriva de P3 e somente foi observado em eletrólises nas quais elevada carga foi passada (E3 e E4), nestes casos todo P3 formado teria sido consumido para gerar P4.

No entanto, não é fácil imaginar a maneira pela qual isto ocorreria pois seria necessária a conjunção de um processo oxidativo (para introduzir a sexta metoxila) com um processo redutivo (para saturar o anel cicloexadiênico) o que embora não seja

impossível (os experimentos foram conduzidos em cela única) é de difícil racionalização.

A eletrólise 8 efetuada com o 1-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (2), teve por meta verificar se haveria principalmente oxidação da cadeia lateral, como nas eletrólises em acetonitrila (tabela II.12 -E12-14) ou metoxilação do núcleo aromático.

Como mostra a tabela II.18, não houve oxidação seletiva, embora a cetona (1) tenha se formado em 24% sendo o produto principal, o que indicaria a prevalência da oxidação da cadeia lateral. Além dela há diversos outros compostos (não identificados) em porcentagens inferiores a 5%.

De maneira análoga, a eletrólise 9 foi realizada para avaliar a diferença de comportamento do 4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3) em acetonitrila (tabelas II-11 e II-12 - E1,15 e 16) e MeOH/NaOMe.

Apesar do substrato (3) ter sido quase totalmente consumido, o único produto isolado (P5), resultante da metoxilação do anel aromático, o foi em apenas 30% mostrando que o processo de oxidação não foi seletivo.

A caracterização de P5 foi efetuada sem problemas e como no caso de P2 foi possível pela análise do espectro de RMN-¹H no qual eram visíveis o triplete e o quarteto devidos ao grupo etila, os três singletos associados às metoxilas e os dois singletos referentes aos dois hidrogênios aromáticos restantes.

Os dados de RMN-¹³C e CG/EM corroboram a estrutura proposta.

A explicação da formação de P5 pode ser feita de maneira análoga (esquema II.18) à proposta por Swenton e Wang⁵³ que comprovaram a participação intermediária de cetais resultantes de metoxilação 1,2 e 1,4 (ver cap.I - item I-5.1) na oxidação do metil-eugenol, os quais, hidrolisados, levaram a γ -asarona.

Esquema II.18

Caso os cetais equivalentes (esquema II.18) tenham realmente se formado, devem ser bastante instáveis pois mesmo antes da cromatografia em coluna (em que a acidez residual da SiO_2 poderia ser responsável pela hidrólise), P5 já estava presente na mistura de produtos, sendo seus sinais claramente visíveis no espectro de RMN- ^1H da mistura de produtos da eletrólise.

Cabe ressaltar tanto a diferença de estabilidade quanto de orientação dos grupos metoxila entre o cetel P1 e os formulados para explicar a formação de P5.

Ao contrário destes últimos (esquema II.18) P1, produto principal das eletrólises da 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) em MeOH/NaOMe , é razoavelmente estável pois resiste a uma coluna cromatográfica em SiO_2 . Como a orientação dos grupos metoxila foge totalmente dos padrões normalmente observados em metoxilações anódicas de 1,2-dimetóxi-benzenos (adições 1,2 ou 1,4), deve haver pronunciado efeito do substituinte na posição 4: o grupo acetila.

A eletrólise 10, realizada nas condições em que o melhor rendimento de P1 foi conseguido (E5), mostra que a oxidação da 3,4-dimetóxi-propiofenona (4) se processa de maneira semelhante à do substrato (1), sendo os produtos P6, P7 e P8 análogos aos compostos P1, P2 e P3.

No entanto, embora a extensão do consumo do substrato tenha sido muito próxima da observada na eletrólise 5, o rendimento de P6 é muito inferior ao de P1, indicando uma oxidação bem menos seletiva neste caso.

Como a mistura de produtos apresentava muitos produtos secundários (em porcentagem inferior a 2%-clg) o isolamento dos produtos P6-P8 foi mais difícil do que o de P1-P3, contudo estas impurezas não impediram a caracterização de P6-P8, cujos espectros de RMN-¹H guardam muita semelhança com os de P1-P3.

O espectro de RMN-¹³C de P6 concorda com a estrutura proposta (esquema II.13), mas a presença de muitas impurezas dificulta a análise do espectro de RMN-¹³C de P8.

Em termos mecanísticos, a formação de P6-P8 pode ser explicada de maneira equivalente à proposta para a formação de P1-P3, mas o aumento da cadeia lateral (acetila → propionila) levou a significativo decréscimo dos rendimentos observados.

As eletrólises 11-14, efetuadas com o 4-ciano-1,2-dimetóxi-benzeno (14), indicam que embora seja possível consumir até 90% da quantidade de substrato empregada (E12), não há um processo de oxidação seletivo que resulte na formação de um determinado produto em apreciável rendimento.

O substrato (14) tem o segundo potencial mais elevado de toda a série de compostos estudados (1-19), os resultados obtidos (tabela II.18) atestam a dificuldade de oxidá-lo.

Quando foram passados 4,5Fmol⁻¹, 40% do substrato foi recuperado (E11). Nos experimentos equivalentes com o substrato (1) e (2) somente 20% e 3% do substrato respectivamente, permaneciam inalterados.

Paralelamente houve formação de P9 e P10 mas em baixos rendimentos.

Visando aumentar o consumo do substrato e possivelmente o rendimento dos produtos foram passados 10Fmol⁻¹ (E12). Houve significativo aumento do consumo do reagente de partida (embora tenham restado 11%) e o rendimento de P9 quase dobrou além de ter sido obtido outro produto (P11) em 6%.

As eletrólises 13 e 14 foram realizadas para verificar o efeito da base e do eletrólito suporte sobre o processo eletrolítico.

Embora os rendimentos dos produtos P9 e P11 isolados seja próximos, há uma diferença fundamental: na ausência de NaClO_4 (E13) recuperam-se 77% do substrato enquanto que na ausência de NaOMe (E14) somente 23%.

Portanto ficou caracterizada a importância da presença do NaClO_4 , o qual além de atuar como eletrólito suporte influi nos rumos da eletrólise.

Para explicar a formação dos compostos P9-P11 é proposto um mecanismo (esquema II.19) que engloba os utilizados na explicação da formação de P2, P3 e P5 respectivamente nas eletrólises da 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) e do 4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3).

Contudo, nenhum dos cetais intermediários formulados no esquema abaixo foi observado nas eletrólises efetuadas.

A formação de P9 e P10 se daria de maneira análoga à dos produtos P2 e P5, mas a formação de P11 pode ser explicada de dois modos:

1) Pela oxidação de um cetal semelhante a P1, ou seja por um processo equivalente ao proposto para a formação de P3 (esquema II.17).

2) Pela oxidação de P10.

A caracterização dos produtos P9-P11 foi feita com base nos espectros de RMN- ^1H e de ^{13}C que têm muitas semelhanças com os dos compostos P2, P5 e P3 respectivamente.

As estruturas propostas também são sustentadas pelas análises de CG/EM.

Nas eletrólises realizadas com o 1,2-dimetóxi-4-nitro-benzeno (15) não se conseguiu isolar nenhum produto de oxidação.

Na eletrólise 15, passando $4,5\text{Fmol}^{-1}$, a análise de clg do "produto bruto" indica a presença de (15) em 91%, contudo há uma perda de massa da ordem de 38%.

Ao fazer a eletrólise em cela dividida (E16), a concentração de base foi dobrada para compensar a queda de pH no compartimento anódico durante o processo.

No entanto houve significativa perda de massa: 55%.

Os resultados acima permitem dizer que embora tenha havido oxidação do substrato (comprovada pela perda de massa), os produtos formados foram para a fase aquosa pois tanto a análise de clg quanto espectro protônico não puderam detectá-los.

Entretanto, não foi possível extrair estes produtos da fase aquosa.

II-7)Mecanismos

Com o intuito de obter dados que conferissem maior consistência aos mecanismos propostos e discutidos nos itens anteriores foram feitos alguns cálculos de distribuição de carga nos substratos neutros e nos respectivos cátions-radicais.

II-7.1)Cálculos de distribuição de cargas

Com o objetivo de tentar compreender a orientação observada nos processos de dimerização -acoplamento 6,6'- bem como a orientação observada nas reações de metoxilação foi calculada a distribuição de carga (por meio de cálculos semi-empíricos, usando Hamiltoniano PM-3)⁵⁴ nos substratos neutros e respectivos cátions-radicais na fase gasosa:

- Nos substratos: 2,3,5,6,11-14, 16 e 17 a densidade eletrônica é maior nos carbonos 1 e 4.
- Nos substratos: 1,4 e 15 nos carbonos 1 e 5.
- Nos substratos: 8-10 e 18 nos carbonos 4 e 6.

Nos cátions-radicais dos substratos correspondentes constatou-se maior densidade eletrônica nos carbonos 1 e 4 com exceção do substrato 15, cujo cátion-radical apresenta

maior densidade eletrônica nos carbonos 1 e 5, enquanto que a densidade de carga positiva é maior nos carbonos 2 e 3 para a grande maioria dos casos.

Estes dados não permitem justificar o acoplamento 6,6' em termos do ataque de um cátion-radical à molécula neutra ou dimerização dos cátions-radicais, pois na maioria dos casos tanto a densidade eletrônica (substratos neutros) quanto o elétron desemparelhado (cátions-radicais) estão concentrados nos carbonos 1 e 4 e não em 6.

Contudo estes resultados devem ser vistos com cautela pois se referem a um meio bastante diferente do utilizado nos experimentos anteriormente discutidos. Além disso, a correlação E_{HOMO} vs σ_p^+ apresenta coeficiente de correlação bem inferior ao observado na correlação E_p vs σ_p^+ (ver apêndice pg. 309).

Se esta distribuição de cargas for próxima da real dos cátions-radicais em metanol ela serviria de evidência em favor de um mecanismo semelhante ao proposto para a metoxilação da 3,4-dimetóxi-acetofenona (EEC_rC_p):

Contudo, esta mesma distribuição de cargas não explica os produtos (A e B) observados na metoxilação anódica do 4-álil-1,2-dimetóxi-benzeno :

sendo neste caso mais razoável a formulação de um mecanismo ECEC (esquema II.20),

no qual densidade de spin aparece concentrada nos carbonos 1,3 e 5 e não em 1 e 4 como mostram os cálculos.

Esquema II.20

II-8) Conclusão

As eletrólises a potencial controlado realizadas em acetonitrila (item II-3) permitiram a obtenção dos dímeros correspondentes de nove substratos (3, 5-12) em bons rendimentos (50-74%), do substrato (13) em 12% e do substrato (18) -após a transformação do grupo acetóxi em hidroxila- em 28%.

Não se trata de uma metodologia geral que permita, através da eletrólise de qualquer substrato aromático nas condições empregadas, a obtenção do dímero correspondente, sendo restrita a 1,2-dimetóxi-benzenos substituídos na posição 4 por grupos elétron-doadores ou fracamente elétron-aceptores. A presença de grupos fortemente elétron-aceptores bloqueia completamente a reação.

Trata-se de um processo sensível à presença de base, o aumento da concentração

da base (2,6-lutidina) dificulta o processo, como mostrou o estudo realizado no item II-3b.

Apesar das limitações mencionadas acima é um processo tecnicamente mais simples do que os trinta métodos químicos discutidos no capítulo I.

As eletrólises indiretas (item II-5) exploraram a atividade catalítica de três mediadores: $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, $[\text{Fe}(\text{dafipy})_2](\text{PF}_6)_2$ e $(4\text{-Br-C}_6\text{H}_4)_3\text{N}$, em nenhum caso o processo indireto levou a melhores rendimentos do que os diretos:

	direto	indireto	mediador
oxidação de (2)	(1) - 80,5%	(1) - 69,3%	$\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$
oxidação de (3)	dímero - 56,5%	dímero - 53,5%	$[\text{Fe}(\text{dafipy})_2](\text{PF}_6)_2$

Isto não invalida o processo mediado, pois em substratos com diferentes grupos funcionais o mediador poderá, eventualmente, promover a oxidação de maneira seletiva e o uso de um potencial mais baixo implicará em significativa economia de energia se o processo for realizado em larga escala.

É digno de nota a alteração de produto observada na oxidação do substrato (3) mediada por $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$: quando o processo é realizado em presença de base obtém-se o álcool (2) em 28%, em ausência de base o dímero correspondente em 26%.

A presença de base redireciona o processo do anél aromático para a cadeia lateral.

As eletrólises a corrente controlada em metanol (item II-6) levaram a misturas complexas de produtos, tendo sido isolados unicamente produtos de metoxilação do anel aromático, ou originados da hidrólise dos mesmos, mas em baixos rendimentos.

Somente no caso do substrato (1), foi obtido um produto em elevado rendimento, o 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno (71%).

Nas outras eletrólises os produtos principais foram obtidos na faixa de 5 a 30%.

Assim sendo é decisiva a influência do substituinte na posição 4 sobre o curso do processo eletrolítico.

III)Parte Experimental

III-1)Instrumentos e métodos gerais

III-1.1)Análises cromatográficas

•As análises cromatográficas líquido-gás (clg) foram realizadas em um cromatógrafo HP modelo 5890 - série II equipado com um detector de ionização de chama e com um integrador HP3396 - série II.

O gás de arraste usado foi o nitrogênio.

Foi utilizada uma coluna Megabore HP-1 de 10m de comprimento.

As análises foram feitas com programação de temperatura, sendo habitualmente empregadas as seguintes condições:

$t_i=100^{\circ}\text{C}$ $\Delta t_i=0,3\text{min}$ $\Delta=10^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ $t_f=230^{\circ}\text{C}$ $\Delta t_f=30\text{min}$

•Na cromatografia em coluna (cc) foram usadas: sílica gel (70-230mesh) 60Å da Aldrich Chemical Company, Inc. e Kieselgel 60 (230-400mesh) da Merck (colunas “flash”).

III-1.2)Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados no Electrothermal Digital Melting Point Apparatus IA 9100.

III-1.3)Micro-análises

As análises elementares foram efetuadas no analisador eletrônico modelo 240 da Perkin-Elmer no laboratório de micro-análise do Instituto de Química - USP.

III-1.4)Medidas espectroscópicas

•Os espectros de massas de baixa resolução (br) foram obtidos (70eV) nos espectrômetros:

1)CG-EM da Hewlett-Packard modelo 5988A acoplado a um cromatógrafo 5890

2)INCOS-50 da Finnigan

3)ITD da Finnigan

Para os espectros de massa de alta resolução (ar) foi empregado o espectrômetro MAT-90 da Finnigan.

•Nos estudos de ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C) foram utilizados diversos espectrômetros: Varian T60 (60MHz) (só ^1H); Bruker AC-80 (80MHz), Bruker AC-200 (200MHz) e Bruker AMX-400 (400MHz).

Como padrão interno usou-se o tetrametilsilano (TMS), como solventes CDCl_3 e $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

III-1.5)Solventes, reagentes e mediadores utilizados

•Os solventes utilizados foram purificados por métodos usuais, descritos na literatura⁵⁵, com exceção de:

-1,4-dioxano, destilado sobre sódio de acordo com a literatura⁵⁶.

-diclorometano (na preparação do substrato 19), após o tratamento usual⁵⁵, foi destilado de P_2O_5 .

-metanol usado nas eletrólises foi previamente destilado, sendo então mantido sob refluxo por 4h com aparas de magnésio e iodo.

A seguir foi destilado usando uma coluna de Vigreux de 2m de comprimento e estocado sobre peneiras moleculares de 3Å em frasco âmbar.

-A acetonitrila utilizada na voltametria cíclica e nas eletrólises foi purificada conforme as indicações da literatura⁵⁷.

- Todos os reagentes usados são produtos comerciais, disponíveis no laboratório e foram purificados quando necessário.

- Os mediadores: $\text{Fe}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ e $[\text{Fe}(\text{dafipy})_2](\text{PF}_6)_2$ foram sintetizados e fornecidos pelo grupo do Prof. Dr. H.E.Toma. A $(4\text{-Br-C}_6\text{H}_4)_3\text{N}$ é comercial.

III-2)Preparação dos substratos

III-2.1)3,4-dimetóxi-acetofenona (1)¹

A uma suspensão, resfriada e sob agitação, de AlCl_3 anidro (22,0g-0,17mol) em CHCl_3 (80ml) a 0-5°C, foi adicionada uma solução de AcCl recém destilado (10,2g - 0,13mol) em CHCl_3 (10ml) numa velocidade tal a manter a temperatura entre 0-5°C.

Após o término da adição, uma solução de veratrol (13,8g-0,1mol) em CHCl_3 (10ml) foi adicionada da mesma maneira por um período de trinta minutos, durante o qual HCl evoluiu lentamente.

A mistura reacional se tornou quase limpa - uma solução amarelo esverdeada que foi agitada (0-5°C) por uma hora depois de completada a adição.

Com agitação continuada e resfriamento, foi adicionado HCl (3N, 100ml), cuidadosamente gota a gota, mantendo a temperatura abaixo de 30°C.

Quando todos os sólidos se dissolveram, as fases foram separadas, a orgânica foi lavada uma vez com uma solução 3N de NaOH (50ml), as duas soluções aquosas foram extraídas com CHCl_3 (50ml).

As soluções combinadas de CHCl_3 foram secadas com MgSO_4 anidro.

Filtrado o MgSO_4 e roto-evaporado o solvente, o resíduo foi submetido à destilação a pressão reduzida (P.E.=122-123°C / 0,5mmHg ; lit.⁵⁸ P.E.=160-162°C / 10mmHg), tendo sido obtidos 13,87g de acetoveratrone (1) (77,2%).

RMN- ^1H -80MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,55 (s,3H); 3,94 (s,6H); 6,91 (d,1H; 7,2Hz); 7,54-7,66 (m,2H).

RMN- ^{13}C -20MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 25,8 (Me); 55,6 (OMe); 55,7(OMe); 109,6 (CH); 109,7 (CH); 122,9 (CH); 130,1 (C_{quat}); 148,6 (C_{quat}); 152,9 (C_{quat}); 196,3 (C=O).

E.M. (br): 180 (41), 165(100), 137 (21), 79(16), 77(14).

III-2.2)1-(3,4-dimetóxfenil)-etanol (2)²

A um balão contendo 17,4mmol (0,66g) de NaBH_4 em 10ml de EtOH 95% foram adicionados 34,5mmol (6,22g) de acetoveratrone.

A mistura foi deixada sob agitação por 18h.

A seguir o solvente foi roto-evaporado e ao resíduo foram adicionados 30ml de HCl 0,5M, deixou-se sob agitação por 2h.

Após este período não havia mais nenhum sólido presente, esta solução aquosa foi então extraída cinco vezes com CH_2Cl_2 .

Os extratos combinados de CH_2Cl_2 foram secados com MgSO_4 anidro.

Filtrado o MgSO_4 e roto-evaporado o solvente, o resíduo foi destilado a pressão reduzida (P.E.=105-109°C/0,15mmHg; lit.⁵⁹ P.E.=165°C/12mmHg), tendo sido obtidos 5,35g do substrato (2) (85%).

RMN- ^1H -200MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,42 (d,3H; 6,6Hz); 3,27 (sl,1H); 3,80 (s,3H); 3,81 (s,3H); 4,74 (q,1H; 6,6Hz); 6,73-6,89 (m,3H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 24,7 (Me); 55,2 (OMe); 55,3 (OMe); 69,2 (CH); 108,3 (CH); 110,5 (CH); 117,0 (CH); 138,4 (C_{quat}); 147,6 (C_{quat}); 148,4 (C_{quat}).

E.M. (br): 182 (44), 167(73), 139 (100), 124 (30), 108 (14).

III-2.3)4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3)³

A um balão de três bocas com agitador mecânico, funil de adição e condensador de refluxo, são adicionados 53g de amálgama de Zn (obs.1) e 3ml de HCl_{conc.}.

O balão é aquecido até ocorrer um leve refluxo. Uma solução de 5,4g (0,03mol) de acetoveratrona em 16ml de EtOH 99% e 53ml de HCl_{conc.} é adicionada gota a gota por um período de 1h. Após a adição da acetoveratrona deixa-se em refluxo por mais 30 min.

O líquido consistindo de duas fases foi decantado do zinco para um funil de separação. A fase aquosa é então removida e extraída três vezes com porções de 10ml de benzeno, sendo os extratos benzênicos combinados com o substrato (3) bruto separado inicialmente.

O zinco amalgamado residual é lavado duas vezes com porções de 5,0ml de benzeno, sendo esta solução benzênica adicionada aos extratos combinados.

Estes extratos são lavados duas vezes com porções de 10ml de solução de NaHCO₃ 5% e o precipitado resultante dos sais metálicos é removido através de filtração.

A solução é a seguir lavada com 10ml de água.

Esta solução benzênica é secada com MgSO₄ anidro; após a filtração do MgSO₄ a solução é roto-evaporada e o resíduo destilado a pressão reduzida (P.E.=75°C/2mmHg; lit⁶⁰ P.E.=118-120°C/14mmHg) tendo sido obtidos 2,87g do substrato (3) (59,4%).

Obs.1)O amálgama de zinco pode ser preparado adicionando-se 53g de zinco granulado e uma solução de 2,2g de HgCl₂ e 2,2ml de HCl_{conc.} em 70ml de água.

A mistura é agitada por aproximadamente 5 min., o líquido decantado e o zinco amalgamado deve ser usado imediatamente.

RMN-¹H -300MHz- δ (CDCl₃): 1,20 (t,3H; 7,6Hz); 2,59 (q,2H; 7,6Hz); 3,83 (s,3H); 3,86 (s,3H); 6,68-6,80 (m,3H).

RMN-¹³C -75,5MHz- δ (CDCl₃): 15,6 (Me); 2,83 (CH₂); 55,6 (OMe); 55,7 (OMe); 111,1 (CH); 111,2 (CH); 119,3 (CH); 136,8 (C_{quat}); 146,9 (C_{quat}); 148,7 (C_{quat}).

III-2.4)3,4-dimetóxi-propiofenona (4)¹

O procedimento utilizado foi exatamente o mesmo descrito para a preparação da acetoveratrona (item III-2.1), tendo sido alteradas apenas as massas empregadas:

11g (82,4mmol) de AlCl₃ - 40ml de CHCl₃

6,0g (5,6ml-64,9mmol) de EtCOCl - 5ml de CHCl₃

6,9g (50mmol) de veratrol - 5ml de CHCl₃

Solução de HCl (3N): 50ml

Solução de NaOH (3N): 25ml

Foram obtidos 6,67g do substrato (4) (68,8%)

PE=140-143°C/0,5mmHg; lit⁶¹ PE=137°C/0,2mmHg

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 0,97 (t,3H; 7,3Hz); 2,71 (q,2H; 7,3Hz); 3,68 (s,3H); 3,69 (s,3H); 6,63 (d,1H; 8,3Hz); 7,28-7,36 (m,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 8,3 (Me); 31,0 (CH₂); 55,7 (OMe); 55,8 (OMe); 109,8 (CH); 109,9 (CH); 122,3 (CH); 129,9 (C_{quat}); 148,8 (C_{quat}); 152,9 (C_{quat}); 199,3 (C=O).

E.M. (br): 194 (62), 166(20), 165 (100), 79 (10), 57 (10).

III-2.5)4-metil-1,2-dimetóxi-benzeno (5)^{3,4}

(i)3,4-dimetóxi-benzaldeído

São colocados 10,02g (66mmol) de uma boa amostra de vanilina comercial (PF: 81-82°C) em um balão de 3 bocas de 100ml, equipado com um condensador de refluxo, um agitador mecânico e dois funis de adição (um dos quais colocado no topo do condensador de refluxo).

A vanilina é então fundida pelo aquecimento em um banho-maria e agitada vigorosamente.

Coloca-se em um dos funis uma solução de 5,5g de KOH em 10ml de água e no outro 10,1g (8,0ml; 80mmol) de Me₂SO₄ purificado*.

Adiciona-se a solução de KOH na velocidade de 2 gotas por segundo e 20s após o início desta adição começa-se a adicionar o Me₂SO₄ na mesma velocidade.

O aquecimento externo é suspenso depois de alguns minutos, a mistura continua a refluxar suavemente devido ao calor da reação.

A mistura reacional deve estar marrom-avermelhada pálida, pois esta coloração indica que a mesma está alcalina; se a coloração mudar para verde uma reação ácida deve estar ocorrendo, para corrigir isto deve-se aumentar um pouco a velocidade de adição da base.

Quando 3/4 dos reagentes tiverem sido adicionados a mistura reacional se torna turva e há separação em duas camadas.

Terminadas as adições a fase orgânica é separada e a fase aquosa extraída cinco vezes com CH₂Cl₂, os extratos orgânicos foram secados sobre MgSO₄.

Roto-evaporado o solvente, foram obtidos 8,32g de 3,4-dimetóxi-benzaldeído (76,1%).

O produto usado diretamente (sem purificação) na etapa seguinte da síntese.

ii)Substrato (5)

Foi preparado adaptando-se o método descrito no item III.2.3 utilizado na redução da 3,4-dimetóxi-acetofenona ao 4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3).

O produto bruto foi destilado a pressão reduzida (PE=68-72°C/3mmHg ; lit⁶² PE=110°C/18mmHg).

$m_{\text{veratraldeído}}$ (g)	m_{produto} (g)	η (%) ^a
8,32	3,69	48,4
^a produto isolado		

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 2,29 (s,3H); 3,82 (s,3H); 3,84 (S,3H); 6,71 (m, 3H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 20,7 (Me); 55,5 (OMe); 55,6 (OMe); 111,0 (CH); 112,2 (CH); 120,5 (CH); 130,1 (C_{quat}); 146,6 (C_{quat}); 148,5 (C_{quat}).

III-2.6)4-cloro-1,2-dimetóxi-benzeno (6)⁵

Em um balão de 125ml provido de tubo de CaCl₂, colocam-se 10,0g (72,4mmol) de 1,2-dimetóxi-benzeno e 100ml de CHCl₃.

Após resfriar com gelo e sal, adicionam-se sob agitação 6,0ml (71,4mmol) de SO₂Cl₂.

Deixa-se então que a mistura reacional volte a temperatura ambiente no curso de uma noite.

No dia seguinte, trata-se a solução cuidadosamente com solução de Na₂CO₃ (1,0M) (3 vezes; total 100ml).

Separa-se então a fase orgânica, que é secada sobre MgSO₄.

Filtrado o secante e roto-evaporado o solvente, o óleo resultante é destilado a pressão reduzida (PE=66-67°C/2mmHg ; lit⁵ PE=243°C/760mmHg).

Foram obtidos 9,27g (72,4%) do substrato (6).

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 3,84 (s,6H); 6,81 (m,3H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 55,9 (OMe); 111,8 (CH); 111,9 (CH); 120,1 (CH); 125,5 (C_{quat}); 147,7 (C_{quat}); 149,4 (C_{quat}).

EM: 172(100), 157(70), 93 (48), 79 (36), 65 (48).

III-2.7)4-bromo-1,2-dimetóxi-benzeno (7)⁶

Uma solução de 18,2g (73,4mmol) de dibrometo de dioxano anidro* em 100ml de Et₂O foi adicionada a uma solução resfriada (-20°C) de 10,01g (72,5mmol) de 1,2-dimetóxi-benzeno em 60ml de Et₂O durante 15min. Terminada a adição a solução foi agitada até atingir a temperatura ambiente. A solução etérea foi lavada duas vezes com H₂O e secada sobre MgSO₄.

Após a filtração do secante e roto-evaporação do solvente, o produto foi destilado a pressão reduzida (PE=82-87°C/3,0mmHg; lit⁶³ PE=69-70°C/0,04mmHg), tendo sido obtidos 8,93g de composto (7) (56,7%).

*O brometo de dioxano foi preparado da seguinte maneira⁵⁶

Bromo (16g - 0,10mol) foi adicionado, sob forte agitação, ao dioxano (8g, 91mmol destilado de sódio) e a solução morna (~ 60°C) foi jogada em éter de petróleo (100ml), pré-resfriado a -20°C. O precipitado amarelo foi filtrado com funil de Büchner e secado sob vácuo o mais rapidamente possível (há considerável perda devido à volatilidade do dibrometo). O composto foi usado sem purificação posterior e pode

ser armazenado a 0°C.

RMN-¹H - 200MHz- δ (CDCl₃): 3,84 (s,3H); 3,85(s,3H); 6,72 (d,1H; 8,4Hz); 6,96 (d,1H; 2,2Hz); 7,02 (dd, 1H; 8,4Hz; 2,2Hz).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 55,8 (OMe); 55,9 (OMe); 112,3 (CH); 112,5 (C_{quat}); 114,5 (CH); 123,2 (CH); 148,1 (C_{quat}); 149,5 (C_{quat}).

III-2.8)1,2,4-trimetóxi-benzeno (8)

Produto comercial.

RMN-¹H -300MHz- δ (CDCl₃): 3,74 (s,3H); 3,80 (s,3H); 3,82 (s,3H); 6,37 (dd, 1H; 2,8Hz; 8,7Hz); 6,50 (d,1H; 2,8Hz); 6,76 (d,1H; 8,7Hz).

RMN-¹³C -75,5MHz- δ (CDCl₃): 55,2 (OMe); 55,4 (OMe); 56,1 (OMe); 100,0 (CH); 102,6 (CH); 111,6 (CH); 143,1 (C_{quat}); 149,6 (C_{quat}); 154,0 (C_{quat}).

III-2.9)4-acetil-amino-1,2-dimetóxi-benzeno (9)^{7,8}

i)4-amino-veratrol

A uma solução de 8,11g (104mmol) de Na₂S em 45ml de H₂O são adicionados 3,01g (16,4mmol) de 4-nitro-veratrol.

A mistura foi refluxada por 2h.

Após o término do refluxo a massa pastosa formada foi diluída com H₂O e extraída nove vezes com CHCl₃.

Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄.

Filtrado o secante e roto-evaporado o solvente, foram obtidos 1,98g (78,5%) do 4-amino-veratrol (P.F.=83-86°C, Lit⁶⁴ 87-88°C), utilizado diretamente na etapa seguinte da síntese.

ii)4-acetilamino-veratrol

A um balão contendo 1,98g (12,9mmol) de 4-amino-veratrol em 5,0ml de H₂O são adicionados 1,6ml de Ac₂O.

Refluxou-se por 5min.

O produto cristaliza quando se resfria a solução.

Recristalizado de H₂O quente, foram obtidos 1,78g (70,6%) do 4-acetilamino-veratrol (P.F.=137-140°C, Lit⁶⁴ 136°C).

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 2,13 (s,3H); 3,80 (s,3H); 3,83 (s,3H); 6,77 (d,1H; 8,6Hz); 6,92 (dd,1H; 2,3Hz; 8,6Hz); 7,29 (d,1H; 2,3Hz); 9,09 (s,1H;NH).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 24,2 (Me); 55,7 (OMe); 55,9 (OMe); 105,1 (CH); 111,2 (CH); 112,1 (CH); 131,8 (C_{quat}); 145,6 (C_{quat}); 148,8 (C_{quat}); 168,8 (C=O).

III-2.10)4-benzoilamino-1,2-dimetóxi-benzeno (10)⁹

Preparação efetuada em duas etapas:

i)4-amino-veratrol

Utilizado procedimento descrito no item anterior.

m _{nitroveratrol} (g)	m _{produto} (g)	η (%) ^a
2,96	1,97	79,7

^a produto isolado

ii)4-benzoilamino-veratrol

A um balão contendo 1,97g (12,9mmol) de 4-amino-veratrol em 40ml de solução de NaOH_{aq} (5%) adicionam-se 4,0ml (4,83g; 34,4mmol) de ϕ COCl e deixa-se sob agitação por 2h.

Ao produto adicionam-se CH₂Cl₂/H₂O, a seguir separa-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa três vezes com CH₂Cl₂.

Os extratos orgânicos são secados sobre MgSO₄.

Roto-evaporado o solvente e após recristalização do produto (de etanol), foram obtidos 1,97g (59,4%) do 4-benzoilamino-veratrol (PF=182,5-183,7°C; lit.⁶⁵ PF=178°C).

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 3,87 (s,3H); 3,89 (s,3H); 6,84 (d,1H; 8,7Hz); 6,99 (dd,1H; 8,6Hz; 2,4Hz); 7,49 (m, 4H); 7,85 (m,3H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 55,9 (OMe); 56,1 (OMe); 105,2 (CH); 111,3 (CH); 112,2 (CH); 126,9 (CH); 128,8 (CH); 131,5 (C_{quat}); 131,8 (CH); 134,9 (C_{quat}); 146,0 (C_{quat}); 149,1 (C_{quat}); 165,1 (C=O).

III-2.11)2-(3,4-dimetoxifenil)-acetato de metila (11)¹⁰

A um balão de 50ml contendo 7,82g (0,04 mol) de ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-acético e 17ml (0,4 mol) de metanol absoluto foi adicionado 0,6ml de ácido sulfúrico concentrado.

Deixou-se sob refluxo por 5h.

A seguir removeu-se a maior quantidade possível de metanol por roto-evaporação.

Ao resíduo foram adicionados $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída 3 vezes com CH_2Cl_2 .

Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO_4 .

Removidos o solvente e o secante, o óleo obtido foi destilado a pressão reduzida; foram conseguidos 4,30g (51,3%) do substrato (11) (PE=114-118°C/0,1mmHg; lit.⁶⁶ PE=129-131°C/1mmHg).

RMN- ^1H -200MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,56 (s,2H); 3,69 (s,3H); 3,85 (s,3H); 3,87 (s,3H); 6,81d (s,3H).

RMN- ^{13}C -50,3MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 40,5 (CH_2); 51,8 (OMe); 55,7 (OMe); 55,73 (OMe); 111,1 (CH); 112,3 (CH); 121,3 (CH); 126,3 (C_{quat}); 148,1 (C_{quat}); 148,8 (C_{quat}); 172,1 ($\text{C}=\text{O}$).

III-2.12)3-(3,4-dimetoxifenil)-propanoato de metila (12)^{10,11}

i)ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-propanóico

A um balão de 3 bocas contendo 2,63g de Na (0,11mol) provido de um funil de adição, tubo de CaCl_2 e conectado a uma linha de N_2 , foram gotejados 85,1g (0,42mol) de Hg.

Tendo adicionado em torno de 1,0ml do Hg, aqueceu-se o balão com chama até o início da reação. A partir deste ponto retirou-se a chama e a reação foi mantida pela lenta adição do mercúrio. Quando aproximadamente metade do Hg havia sido adicionado, o amálgama começou a solidificar e para mantê-lo fundido até o término da adição do Hg foi aquecido brandamente.

Colocou-se então uma haste de agitação mecânica, e adicionou-se lentamente uma solução de 6,99g (33,6mmol) de ácido 3,4-dimetóxi-cinâmico em 37 ml de NaOH_{aq} (1M).

Após o término da adição do ácido deixou-se sob agitação por 1h.

A seguir o mercúrio foi separado e lavado com H₂O (estas águas de lavagem foram adicionadas à mistura reacional).

Acidulou-se a mistura reacional em HCl_{conc}:H₂O (1:1), ocorrendo a precipitação do ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-propanóico.

O produto bruto foi recristalizado de benzeno, obtendo-se 3,77g (53,4%) do ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-propanóico (PF=98,5-99,7°C; lit.⁶⁷ PF=97°C).

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 2,66 (t,2H; J=7,5Hz); 2,91 (t,2H; J=7,6Hz); 3,86 (s,3H); 3,87 (s,3H); 6,76 (m,3H); 9,35 (s,1H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 30,2 (CH₂); 35,8 (CH₂); 55,8 (OMe); 55,9 (OMe); 111,3 (CH); 111,6 (CH); 120,1 (CH); 132,7 (C_{quat}); 147,5 (C_{quat}); 148,8 (C_{quat}); 179,0 (C=O).

ii) 3-(3,4-dimetoxifenil)-propanoato de metila

Em um balão foram colocados 3,42g (16,3mmol) de ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-propanóico, 5,53g (7,0ml; 0,17mol) de MeOH absoluto e 0,33g (0,18mol) de H₂SO_{4conc}.

Após refluxar a mistura por 2h roto-evaporou-se o metanol e adicionaram-se H₂O/CCl₄ ao resíduo.

Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa quatro vezes com CCl₄.

Os extratos orgânicos combinados foram lavados 2 vezes com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e secados sobre MgSO₄.

Filtrado o secante e removido o solvente, o resíduo foi submetido à destilação a pressão reduzida (PE= 170-172°C/10mmHg; lit.⁶⁸ PE=174-175°C/12mmHg) tendo sido obtidos 2,71g (74,3%) do substrato (12).

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 2,62 (t,2H; J=7,5Hz); 2,90 (t,2H; J=7,7Hz); 3,66 (s,3H);

3,85 (s,3H); 3,86 (s,3H); 6,74 (m,3H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 30,4 (CH₂); 35,8 (CH₂); 51,4 (Me); 55,6 (OMe); 55,7 (OMe); 111,1 (CH); 111,5 (CH); 119,9 (CH); 132,9 (C_{quat}); 147,3 (C_{quat}); 148,7 (C_{quat}); 173,2 (C=O).

III-2.13)4-alil-1,2-dimetóxi-benzeno (13)¹²

Uma mistura de 32,8g (0,20mol) de eugenol, 22,0ml (0,22mol) de Me₂SO₄, 28,0g (0,20mol) de K₂CO₃ anidro e 200ml de acetona anidra, em um balão de 500ml, foi refluxada em banho-maria por 48h. No final deste tempo, a acetona foi destilada da mistura e 200ml de água foram adicionados ao resíduo e o produto extraído com três porções de 100ml de Et₂O.

O extrato etéreo foi lavado com três porções de 50ml de uma solução aquosa de KOH (10%) e secado com MgSO₄ anidro.

O solvente foi removido e o composto destilado, tendo sido obtidos 27,5g (77%) do substrato (13), PE=104-105°C/2,0mmHg; lit.⁶⁹ PE=104/2,0mmHg).

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 3,31 (d,2H; 6,6Hz); 3,83 (s,3H); 3,85 (s,3H); 5,08 (m,2H); 5,95 (m,1H), 6,74 (m,3H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 39,5 (CH₂); 55,5 (OMe); 55,6 (OMe), 111,0 (CH); 111,6 (CH); 115,3 (=CH₂); 120,2 (CH); 132,3 (C_{quat}); 137,4 (CH=); 147,1 (C_{quat}); 148,6 (C_{quat}).

III-2.14)4-ciano-1,2-dimetóxi-benzeno (14)⁴

i)3,4-dimetóxi-benzaldeído

Foi utilizado o mesmo procedimento descrito no item III-2.5, o produto obtido usado diretamente (sem outras purificações) na etapa seguinte da síntese.

m_{vanilina} (g)	m_{produto} (g)	η (%) ^a
15,0	13,0	79,2
^a produto bruto		

ii)veratraldoxima

16,6g (0,10mol) de 3,4-dimetóxi-benzaldeído são dissolvidos em 40ml de etanol quente colocado em um balão de 200ml. Adiciona-se uma solução quente de 8,4g (0,12mol) de cloridrato de hidroxilamina em 10ml de água.

Mistura-se e a seguir é adicionada uma solução de 6,0g (0,15mol) de NaOH em 8,0ml de água.

Deixa-se a mistura em repouso por 2,5h e adicionam-se 50g de gelo picado e a solução é saturada com CO₂. A aldoxima se separa como um óleo, a fase aquosa é extraída em seguida com CH₂Cl₂ (5x50ml).

Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄. Foram obtidos 16,1g (87,3%) de veratraldoxima utilizada diretamente na etapa seguinte da síntese.

iii)4-ciano-1,2-dimetóxi-benzeno

Em um balão de 50ml acoplado a um condensador de refluxo são colocados 6,70g (37,0mmol) de veratraldoxima e 7,70g (7,1ml-75,4mmol) de anidrido acético

redestilado.

Aquece-se cuidadosamente, imediatamente começa uma reação vigorosa, retira-se então a chama.

Quando a reação estiver menos intensa, refluxa-se a solução por 20min e logo após joga-se a mistura reacional em 25ml de água gelada, há separação de um óleo.

A fase aquosa é extraída com CH_2Cl_2 , os extratos orgânicos combinados são reunidos ao óleo, secados sobre MgSO_4 e após a filtração do secante e roto-evaporação do solvente submetidos à destilação a pressão reduzida ($\text{PE}=135\text{-}150^\circ\text{C}/4\text{mmHg}$), tendo sido obtidos 4,4g (72,9%) do substrato (14).

$\text{PF}=72,0\text{-}74,8^\circ\text{C}$; lit.⁷⁰ $\text{PF}=67\text{-}68^\circ\text{C}$.

$\text{RMN-}^1\text{H}$ - 200MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,83 (s,3H); 3,87 (s,3H); 6,85 (d,1H; 8,5Hz); 7,02 (d,1H; 2,0Hz); 7,20 (dd,1H; 8,5Hz; 2,0Hz).

$\text{RMN-}^{13}\text{C}$ - 50,3MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 55,8 (OMe); 103,6 (C_{quat}); 111,0 (CH); 113,7 (CH); 119,0 (C_{quat}); 126,2 (CH); 148,9 (C_{quat}); 152,6 (C_{quat}).

EM: 163(100), 148(40), 120(29), 92(26), 77(23).

III-2.15)4-nitro-1,2-dimetóxi-benzeno (15)¹³

5,1g (37,0mmol) de veratrol, dissolvidos em 5ml de AcOH, foram adicionados gota a gota a uma solução de 6,2ml (97,4mmol) de $\text{HNO}_{3\text{conc}}$ em 50ml de água, continuamente agitada e resfriada por gelo.

Terminada a adição do 1,2-dimetóxi-benzeno, a agitação foi prolongada por 2h.

A temperatura da mistura reacional foi mantida a 0°C na primeira hora e então permitiu-se que a temperatura ambiente fosse atingida.

Ao fim do tempo especificado o nitro-veratrol (15) havia cristalizado completamente. O produto foi removido por filtração, lavado com água e secado.

Foi recristalizado de 35ml de metanol quente pela adição de água suficiente para causar leve turvação.

O rendimento do nitro-composto cristalino foi de 6,3g (94,4%) (PF=103,8-104,4°C; lit.⁷¹=95-96°C).

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 3,91 (s,3H); 3,93 (s,3H); 6,87 (d,1H; 8,9Hz); 7,67 (d,1H; 2,7Hz); 7,85 (dd,1H; 8,9Hz; 2,7Hz).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 56,1 (OMe); 106,2 (CH); 109,7 (CH); 117,6 (CH); 141,3 (C_{quat}); 148,7 (C_{quat}); 154,3 (C_{quat}).

EM: 183(100), 153(23), 125(20), 107 (22), 79(61).

III-2.16)3,4-dimetoxibenzil-metil-éter (16)^{14,15}

Preparação dividida em duas etapas:

i)Preparação do álcool veratrílico

ii)Metilação do álcool veratrílico

i)álcool veratrílico

Em um balão de 3 bocas de 500ml, equipado com agitador mecânico e funil de adição, foi colocada uma solução de 16,78g (0,10 mol) de veratraldeído em 100 ml de metanol.

Sob agitação, adicionou-se uma solução de NaBH₄ (1,4g; 0,037 mol NaBH₄ em 2 ml de solução 2M de NaOH, diluídos com 18 ml de água), na velocidade de 0,5 ml/min

resfriando ocasionalmente para manter a mistura reacional entre 18-25°C.

Terminada a adição, removeu-se a maior quantidade possível de metanol por roto-evaporação e diluiu-se o resíduo com 100ml de água.

A mistura foi extraída 5 vezes com Et₂O, os extratos etéreos combinados foram secados sobre MgSO₄.

Filtrado o secante e removido o solvente foram obtidos 9,44g (55,6%) de um óleo, utilizado diretamente na etapa seguinte.

ii)3,4-dimetoxibenzil-metil-éter

Em um balão de 125ml. colocam-se 100ml de metanol e 1,0ml de ácido sulfúrico concentrado.

Após a solução voltar a temperatura ambiente, são adicionados 4,40g (26,2 mmol) de álcool veratrílico, aquece-se então a refluxo por 2h.

Terminado o refluxo, concentra-se a solução a aproximadamente 1/5 do volume original. Adicionam-se 120ml de água.

Extrai-se esta solução aquosa com Et₂O, 5 vezes.

Os extratos etéreos combinados foram secados sobre MgSO₄.

Removidos secante e solvente o óleo obtido foi destilado a pressão reduzida; foram conseguidos 2,93g (61,4%) do éter (16) PE=80-82°C/0,05mmHg.

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 3,34 (s,3H); 3,84 (s,3H); 3,86 (s,3H); 4,36 (s,2H); 6,83 (m,3H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 55,7 (OMe); 55,8 (OMe); 57,8 (OMe); 74,5 (CH₂); 110,8 (CH); 110,9 (CH); 120,2 (CH); 130,7 (C_{quat}); 148,5 (C_{quat}); 148,9 (C_{quat}).

III-2.17) Acetal dimetílico do 3,4-dimetóxi-benzaldeído (17)^{16,17}

Esta preparação se divide em duas etapas:

- i) Preparação do sulfito de metila
- ii) Preparação do acetal propriamente dito.

i) Sulfito de metila

Em um balão de 3 bocas provido de tubo de CaCl_2 , funil de adição e entrada para gás (atmosfera de CO_2), colocam-se 26ml (0,64 mol) de metanol absoluto.

Resfria-se o sistema com gelo e água, faz-se atmosfera de CO_2 (por meio de gelo seco) e então lentamente e sob agitação, adicionam-se gota a gota 22ml (0,31 mol) de SOCl_2 recém destilado.

Terminada a adição, retira-se o resfriamento e deixa-se sob refluxo até não haver mais desprendimento de HCl , mantendo a atmosfera de CO_2 .

Terminado o refluxo, destila-se o sulfito de metila, diretamente da montagem utilizada no refluxo, mantendo sempre a atmosfera de CO_2 .

O sulfito de metila destila a 110-116°C/pressão ambiente.

Foram obtidos 18,6g, o que corresponde a um rendimento de 54,5%.

ii) Acetal dimetílico do 3,4-dimetóxi-benzaldeído (17)

Um balão de 100ml contendo: 12,09g (72,8 mmol) de veratraldeído em 12ml de metanol absoluto, 12,13g (0,11 mol) de sulfito de metila e 0,2ml de uma solução saturada de gás clorídrico em metanol foi aquecido a refluxo durante 3h.

Neutralizou-se com metóxido de sódio (sol. 2M NaOMe/MeOH) e agitou-se com 40ml de solução aquosa de KOH (40%) durante 15 minutos.

Após diluição com água, extraiu-se com éter etílico e secou-se com K_2CO_3 anidro.

O óleo obtido foi destilado a pressão reduzida: foram conseguidos 11,4g (73,8%) do acetal (17) PE=100-105°C/0,05mmHg.

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 3,32 (s,3H); 3,33 (s,3H); 3,87 (s,3H); 3,88 (s,3H); 5,33d (s,1H); 6,92 (m,3H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 52,6 (OMe); 55,7 (OMe); 55,9 (OMe); 103,1 (CH); 109,4 (CH); 110,5 (CH); 119,1 (CH); 130,7 (C_{quat}); 148,8 (C_{quat}); 148,9 (C_{quat}).

III-2.18)4-acetóxi-1,2-dimetóxi-benzeno (18)¹⁸⁻²⁰

Preparação realizada em três etapas:

i)Formeato de 3,4-dimetoxifenila

5,05g (30,4mmol) de veratraldeído e 9,53g (44,4mmol) de ácido m-cloroperbenzóico são aquecidos a refluxo em CH₂Cl₂ seco por 24h.

A seguir roto-evapora-se o diclorometano e dissolve-se o resíduo em acetato de etila.

A solução então é lavada com NaHCO_{3aq} até não haver mais efervescência, a seguir lava-se com NaCl_{aq sat} e seca-se sobre MgSO₄.

Roto-evaporado o acetato de etila, foram obtidos 4,39g de produto (72,9%) usados diretamente na etapa seguinte da preparação.

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 3,87 (s,3H); 3,88 (s,3H); 6,69 (m,2H); 6,85 (m,1H); 8,29 (s,1H).

ii)3,4-dimetoxifenol

O formiato de 3,4-dimetoxifenila (4,39g, 24mmol) é dissolvido em metanol e hidrolisado (sob N_2) com KOH_{aq} (10%, 17ml), a mistura é deixada sob agitação por 1h.

A seguir adiciona-se H_2SO_4 até o pH baixar para 5-6, adicionam-se então Et_2O/H_2O à mistura reacional.

Separa-se a fase etérea e extrai-se a fase aquosa cinco vezes com Et_2O .

Os extratos etéreos combinados são lavados com $NaHCO_{3aq,sat.}$ e secados sobre $MgSO_4$.

Roto-evaporado o Et_2O são obtidos 2,53g (68,2%) de 3,4-dimetoxifenol usados diretamente na etapa seguinte.

RMN- 1H -200MHz- $\delta(CDCl_3)$: 3,81 (s,6H); 5,67 (sl,1H); 6,35 (dd,1H; 8,6Hz; 2,9Hz); 6,47 (d,1H; 2,9Hz); 6,72 (d,1H; 8,5Hz).

iii)4-acetóxi-1,2-dimetóxi-benzeno (18)

Dissolvem-se 2,53g (16,4mmol) de 3,4-dimetoxifenol em 8,5ml de $NaOH_{aq}$ (3M), resfria-se o balão com gelo.

Adicionam-se então, 2,46g (24,1mmol) de Ac_2O e deixa-se sob agitação por 15min.

A seguir adicionam-se CH_2Cl_2/H_2O à mistura reacional.

Separa-se a fase orgânica e extrai-se a fase aquosa cinco vezes com CH_2Cl_2 .

Os extratos orgânicos combinados são secados sobre $MgSO_4$.

Roto-evaporado o solvente são obtidos 3,22g (58,1%) de substrato(18).

RMN- 1H -300MHz- $\delta(CDCl_3)$: 2,29 (s,3H); 3,86 (s, 3H); 3,87 (s,3H); 6,64 (m,2H); 6,84 (m,1H).

RMN- ^{13}C -75,5MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 20,9 (Me); 55,8 (OMe); 56,0 (OMe); 105,7 (CH); 111,1 (CH); 112,7 (CH); 144,2 (C_{quat}); 146,8 (C_{quat}); 149,3 (C_{quat}); 169,7 (C=O).

III-2.19)1,2-bis-(4-metoxifenil)-etano (19)^{21,22}

i)Cloreto de 4-metóxi-benzila

24,5g (0,18 mol) de álcool 4-metóxi-benzílico em 41ml de Et_2O foram adicionados, com agitação, a uma mistura gelada de 34,5ml de HCl_{conc} e 41ml de Et_2O , agitando-se por mais 10 minutos à temperatura ambiente.

Destilou-se o éter, obtendo-se um produto bruto de 16,0g (57,6%) do cloreto de 4-metóxi-benzila PE:79-81°C/1 mmHg (lit.²¹:113-114°C/15 mmHg).

Este composto foi usado diretamente na etapa seguinte.

ii)substrato (19)

Em um balão de 3 bocas, equipado com um agitador mecânico, um funil contagotas e um condensador com tubo de CaCl_2 anidro, foram colocados 0,60g de aparas de Mg e 3,0ml de THF (junto colocou-se um cristal de iodo). Foram adicionados cerca de 2,0ml da mistura de 7,8g (49,8mmol) de cloreto de 4-metóxi-benzila em 30 ml de THF.

Assim que iniciou a reação, adicionou-se lentamente o restante da mistura acima. Esta foi deixada sob refluxo, com agitação, durante meia hora.

A seguir, a mistura reacional foi jogada em H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . Após secagem com MgSO_4 anidro, o solvente foi evaporado, obtendo-se 2,7g do 1,2-bis-(4-metoxifenil)-etano. PF=120-126°C (rendimento: 44%).

Foi recristalizado de etanol PF=124-126°C (lit.⁷² PF= 126-126,5°C)

Os dados espectrais do composto (20) são:

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 2,93 (s,4H); 3,87 (s,6H); 6,92 (d,4H; J=8,6Hz); 7,18 (d,4H; J=8,6Hz).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 37,2 (CH₂); 55,1 (Me); 113,6 (CH); 129,3 (CH); 133,9 (C_{quat}); 157,7 (C_{quat}).

E.M.: 242(25), 122(15), 121(100), 78(15), 77(18).

III-3) Testes químicos

III-3.1) Metanólise de 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1.3-dieno (P1)

Ao balão contendo 0,10g (0,4mmol) do composto P1 solubilizados em 10ml de MeOH_{abs} são adicionadas 7 gotas de HCl_{conc}, o pH baixou de 6 para 1.

A mistura foi mantida sob agitação por aproximadamente 18h.

A seguir foi concentrada sob vácuo e após a adição de água, a mistura reacional foi extraída com CH₂Cl₂, os extratos orgânicos combinados foram lavados uma vez com H₂O (pH=5-7) e secados sobre MgSO₄.

Filtrado o secante e roto-evaporado o solvente, obteve-se a 2,3,4-trimetóxi-acetofenona em 0,0621g (71%).

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 2,38 (s,3H); 3,65 (s,3H); 3,69 (s,3H); 3,75 (s,3H); 6,50 (d,1H); 7,32 (d,1H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 30,9 (Me); 55,9(OMe); 60,7(OMe); 61,2 (OMe); 106,9(CH); 125,5(CH); 141,9(C_{quat}); 154,2(C_{quat}); 157,3(C_{quat}); 197,7(C_{quat}).

III-3.2) Teste com 1-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (2) em MeCN/0,2M HClO₄

A um balão de 25ml foram adicionados 0,0912g (0,5mmol) de álcool (2) em 20ml de acetonitrila.

A seguir adicionou-se 0,35ml de HClO_{4 conc}, e deixou-se sob agitação magnética por 12h.

A solução foi então concentrada até quase a secura, a seguir adicionaram-se CH₂Cl₂/H₂O. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂.

Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄ e submetidos à análise de CG/EM e RMN-¹H que confirmam a presença da acetamida (a) em 19,1%.

EM: 223(44), 208(33), 180(15), 166(100), 150(18).

RMN-¹H ver item III-4.3.2.

III.3.3) Teste com o 3,4-dimetoxibenzil-metil-éter (16) em MeCN/0,1M NaClO₄

A um balão de 25ml contendo 94,3mg (0,5mmol) de 3,4-dimetoxibenzil-metil-éter em 10ml de MeCN/0,1M NaClO₄ foi adicionado 0,09ml de HClO_{4conc}.

A solução foi deixada sob agitação por 1h, a seguir a mistura reacional foi roto-evaporada até quase a secura.

Foram adicionados H₂O/CH₂Cl₂, separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa cinco vezes com CH₂Cl₂, os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄.

Filtrado o secante e roto-evaporado o solvente, o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna de SiO₂ (n-hexano-AcOEt=1:1), tendo sido isolado o CTV em 15,2% (0,0118g).

Dados espectroscópicos do CTV estão no item III-4.3.15.

III-4) Experimentos Eletroquímicos

III-4.1) Voltametria Cíclica

Nas experiências de voltametria cíclica foram utilizados um potenciostato-gerador de onda triangular construído no Instituto de Química da Universidade de São Paulo e um registrador XY, Houston Instruments série 2000.

Os voltamogramas foram registrados nas seguintes condições experimentais:

-velocidade de varredura: 200mVs^{-1} (em MeCN e CH_2Cl_2); 50mVs^{-1} (em MeOH); em alguns casos foi realizada variação da velocidade de varredura na faixa de 100 a 800mVs^{-1} .

-eletrodo de trabalho: pérola de platina.

-eletrodo auxiliar: placa de platina polida (1,5x1,2cm).

-eletrodos de referência:

•Ag/AgI, constituído de um fio de prata mergulhado na solução de eletrólito suporte (MeCN/0,1M NaClO_4 ou CH_2Cl_2 /0,1M Bu_4NBF_4 conforme o caso) contendo iodeto de tetrabutíil-amônio TBAI (0,04M).

O potencial deste eletrodo é de $-0,54\text{V} \pm 0,01\text{V}$ em relação ao E.S.C.

•Ag/Ag⁺, constituído de um fio de prata imerso em solução 0,01M AgNO_3 /0,1M NaClO_4 em metanol.

O potencial deste eletrodo é de $+0,3\text{V}$ em relação ao E.S.C.

-solventes: MeCN anidra contendo 0,1M NaClO_4

MeOH absoluto contendo 0,1M NaClO_4

CH_2Cl_2 seco contendo 0,1M Bu_4NBF_4

-concentração dos substratos: da ordem de 10^{-3}M .

A cela utilizada era de três compartimentos.

Utilizou-se também a voltametria cíclica para verificar a existência ou não de interação entre diversos substratos e mediadores, seguindo o procedimento abaixo:

a)Adicionava-se à cela voltamétrica uma determinada quantidade do mediador e registrava-se o voltamograma correspondente.

b)A seguir adicionava-se uma quantidade conhecida do substrato, na proporção de 3:1 - 5:1 em relação ao mediador.

c)Em alguns casos foi adicionada quantidade crescente de 2,6-lutidina.

III-4.2)Eletrólises preparativas

Foi empregado um potenciostato/galvanostato Princeton Applied Research modelo 173 equipado com um seguidor de corrente modelo 176.

A quantidade de carga consumida no decorrer das eletrólises foi medida através de um integrador eletrônico construído no IQ-USP.

As celas eletroquímicas utilizadas foram:

- Cela de um só compartimento (volume: 15, 30, 35 ou 60ml); como eletrodo de trabalho usou-se uma placa de platina (tamanho variável); como eletrodo auxiliar um fio de tungstênio e como eletrodo de referência Ag/Ag^+ ou Ag/AgI (descrição no item III-4.1) conforme o caso.

- Cela de três compartimentos do tipo H (volume: 10, 30 ou 35ml) sendo os compartimentos de trabalho e auxiliar separados por um disco de vidro sinterizado de porosidade média.

Como eletrodo de trabalho usou-se uma placa de platina (tamanho variável), o eletrodo auxiliar também era de platina e o eletrodo de referência Ag/AgI ou Ag/Ag^+ conforme o caso.

III-4.3)Eletrólises em acetonitrila

III-4.3a)Procedimento geral

À cela eletrolítica dividida (tipo H) foi adicionada uma solução de acetonitrila

0,1M em NaClO₄.

No compartimento de trabalho (volume: 10 ou 30ml) foi dissolvida a massa necessária de substrato para sua concentração ser de aproximadamente 20 ou 50mM.

No decorrer da eletrólise N₂ foi borbulhado no compartimento de trabalho, sendo a solução agitada magneticamente.

O substrato foi eletrolisado a potencial controlado tendo sido passados 1,0 ou 2,0Fmol⁻¹.

A seguir a solução anódica foi submetida ao seguinte tratamento:

- Roto-evaporação até quase a secura.
- Adição de H₂O/CH₂Cl₂ ao resíduo.
- Separação da fase orgânica e extração da fase aquosa cinco vezes com CH₂Cl₂.

-Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄.

Após a filtração do secante e roto-evaporação do solvente a mistura de produtos foi submetida à análises espectroscópicas e cromatográficas, sendo seus componentes separados por cromatografia em coluna de SiO₂.

Obs.: Modificações eventualmente feitas estão descritas nos itens referentes às próprias eletrólises em que foram aplicadas.

III-4.3.1)3,4-dimetóxi-acetofenona (1) E 29

A análise de clg do produto bruto mostra estar o substrato (1) presente em 94,1%.

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol.anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
36,4/0,2	2,20	10	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

III-4.3.2)1-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (2)

•E12

Alteração no procedimento: uso de Et₂O no lugar de CH₂Cl₂ na extração.

A análise de clg da mistura de produtos indica a presença do substrato (2) em 15,3% e da 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) em 80,5%.

Substrato (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol.anód.} (ml)	[py] (M)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,2928/1,6	1,95	30	0,4	2,0

Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm)

•E13 e E14

Na eletrólise 13 a análise de CG/EM da mistura de produtos comprova a formação da acetamida (a) em 30,7% e da 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) em 21,7%.

Na eletrólise 14 a análise de CG/EM mostra os seguintes componentes da mistura: substrato (2) - 21,8%; 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) - 12,7%; acetamida (a) - 1,20%.

Substrato (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,0880/0,5	1,95	10	1,0
0,1226/0,7	1,95	13 ^a	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

^a cela não dividida

Dados espectroscópicos dos produtos:

-3,4-dimetóxi-acetofenona (1) ver item III.2.1

-acetamida (a):

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 1,41 (d,3H; 6,9Hz); 1,91 (s,3H); 3,79 (s,3H); 3,81 (s,3H); 5,00 (q,1H; 6,9Hz); 5,69 (sl, 1H); 6,78 (m,3H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 21,5 (Me); 48,5 (CH); 55,9 (OMe); 110,1 (CH); 111,2 (CH); 117,9 (CH); 135,8 (C_{quat}), 148,3 (C_{quat}); 149,0 (C_{quat}); 169,1 (C=O).

E.M. ver item III-3.2.

III-4.3.3)4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3)

•E1

Análise de clg do produto bruto: substrato (3)-3,8%; dímero d1-91,1%

Cromatografia em coluna de SiO₂ - eluente: n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (3)-2,8%; dímero d1 -56,5%

Substrato (mg/mmols)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
34,7/0,2	1,85	10	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d1:

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 1,06 (t,6H; 7,5Hz); 2,35(dq, 4H; 7,5Hz; 3,3Hz); 3,83 (s,6H); 3,94 (s,6H); 6,66 (s,2H); 6,81 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCI₃): 15,6 (Me); 25,8 (CH₂); 55,7 (OMe); 55,8 (OMe); 111,1 (CH); 113,2 (CH); 132,5 (C_{quat}); 134,5 (C_{quat}); 146,2 (C_{quat}); 147,9 (C_{quat}).

Calculado para C₂₀H₂₆O₄ : C 72,70%; H 7,93%

Obtido: C 72,69%; H 8,08%

•E15

Alterações no procedimento geral:

Após a extração os extratos orgânicos combinados foram lavados com HClO₄ 5% (para arrastar a 2,6-lutidina para a fase aquosa).

A seguir os extratos orgânicos foram lavados duas vezes com H₂O e então secados com MgSO₄.

A análise de CG/EM da mistura de produtos revela a presença do substrato (3) em 56%, do álcool (2) em 18,9% da cetona (1) em 19,2%.

A separação cromatográfica foi realizada em coluna de SiO₂, usando a mistura n-hexano/AcOEt (1:1 v/v) como eluente tendo sido isolado o álcool (2) em 19%.

Substrato (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)	[2,6-lutidina] (M)
0,2490/1,5	1,85	30	2,0	0,4

Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm)

•E16

Alteração no procedimento: após a secagem dos extratos orgânicos combinados e da filtração do secante (MgSO₄) o resíduo sólido foi recristalizado de MeOH diretamente.

Obteve-se 0,0479g de perclorato de 4-(1-piridinioetil)-1,2-dimetóxi-benzeno

(sal1) (27,1% rendimento).

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)	[py] (M)
85,5/0,5	1,85	30	2,0	0,7

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do sal1 isolado:

RMN-¹H -200MHz- δ (DMSO-d⁶): 2,01 (d,2H; 6,6Hz); 3,74 (s,3H); 3,75 (s,3H); 6,12 (q,1H; 6,6Hz); 6,97-7,19 (m,3H); 8,09-8,16 (m,2H); 8,53-8,61 (m,1H) ; 9,18-9,21 (m,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (DMSO-d⁶): 20,2 (Me); 55,8 (OMe); 55,9 (OMe); 70,0 (CH); 111,5 (CH); 112,1 (CH); 120,3 (CH); 128,7 (CH); 130,0 (C_{quat}); 143,5 (CH); 146,2 (CH); 149,3 (C_{quat}); 149,9 (C_{quat}).

Calculado para C₁₅H₁₈NO₆Cl: C 52,41%; H 5,28%; N 4,08%

Obtido: C 52,40%; H 5,11%; N 3,98%.

III-4.3.4)4-metil-1,2-dimetóxi-benzeno (5) E 2

Análise de CG/EM do produto bruto: substrato (5) - 5,0%; dímero d2 - 95,0%.

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (5) - 1,4%; dímero d2 - 65,6%

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
82,0/0,5	1,79	10	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d2:

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 2,02 (s,6H); 3,83 (s,6H); 3,91 (s,6H); 6,65 (s,2H); 6,77 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 19,2 (Me); 55,8 (OMe); 55,9 (OMe); 112,7 (CH); 112,9 (CH); 128,1 (C_{quat}); 133,3 (C_{quat}); 146,4 (C_{quat}); 147,7 (C_{quat}).

Calculado para C₁₈H₂₂O₄ : C 71,50%; H 7,33%

Obtido: C 71,63%; H 7,33%.

III-4.3.5)4-cloro-1,2-dimetóxi-benzeno (6)

•E3

Análise de clg do produto bruto: substrato (6) - 6,3%; dímero d3 - 88,9%.

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (6) - 2,0%; dímero d3 -49,4%

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
96,7/0,6	2,10	10	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d3:

RMN-¹H -200MHz - δ (CDCl₃): 3,87 (s,6H); 3,92 (s,6H); 6,78 (s,2H); 6,97 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 56,1 (OMe); 112,2 (CH); 113,9 (CH); 124,8 (C_{quat}); 129,9 (C_{quat}); 147,4 (C_{quat}); 149,0 (C_{quat}).

Calculado para C₁₆H₁₆O₄Cl₂ : C 55,99; H 4,70

Obtido: C 55,88; H 4,66

•E_{comparação}

Análise de clg: substrato (6) - 70,5%; dímero d3 - 14,5%

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (2:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (6) - 73,0%; dímero d3 - 6,4%.

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol.anód.} (ml)	[2,6-lutidina] (M)	Carga (Fmol ⁻¹)
92,9/0,5	2,10	10	0,1	2,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

III-4.3.6)4-bromo-1,2-dimetóxi-benzeno (7) E 4

Análise de CG/EM do produto bruto: substrato (7) - 4,1%; dímero d4 - 95,0%

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato(11) - 1,8%; dímero d4 - 60,7%

Substrato (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,1262/0,6	2,11	10	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos de dímero d4:

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 3,87 (s,6H); 3,92 (s,6H); 6,77 (s,2H); 7,12 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 56,1 (OMe); 113,8 (CH); 115,0 (CH); 133,9 (C_{quat}); 147,9 (C_{quat}); 149,0 (C_{quat}).

Calculado para C₁₆H₁₆O₄Br₂ : C 44,47%; H 3,73%

Obtido: C 44,54%; H 3,80%

III-4.3.7) 1,2,4-trimetóxi-benzeno (8) E 5

Análise de clg do produto bruto: substrato (8) - 14,3%; dímero d5 - 85,0%.

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (8) - 4,3%; dímero d5 - 73,8%

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
81,5/0,5	1,56	10	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d5:

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 3,76 (s,6H); 3,85 (s,6H); 3,93 (s,6H); 6,63 (s,2H); 6,83 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 56,0 (OMe); 56,5 (OMe); 56,8 (OMe) 98,3 (CH); 115,2 (CH); 118,8 (C_{quat}); 142,8 (C_{quat}); 148,7 (C_{quat}); 151,2 (C_{quat}).

EM (ar): calculado para C₁₈H₂₂O₆: 334,1416; obtido: 334,1412.

III-4.3.8)4-acetilamino-1,2-dimetóxi-benzeno (9) E 6

Análise de clg do produto bruto: substrato (9) - 17,5%; dímero d6 - 81,6%.

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (1:3 v/v).

Compostos isolados: substrato (9) - 11,2%; dímero d6 - 51,6%.

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
98,5/0,5	1,80	10	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d6:

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 1,99 (s,6H); 3,86 (s,6H); 3,94 (s,6H); 6,67 (s,2H); 7,05 (s,2H); 7,65 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 24,0 (Me); 56,0 (OMe); 56,1 (OMe); 107,3 (CH); 112,9 (CH); 121,0 (C_{quat}); 129,0 (C_{quat}); 146,2 (C_{quat}); 148,9 (C_{quat}); 169,4 (C=O).

EM (ar): calculado para $C_{20}H_{24}N_2O_6$: 388,1634; obtido: 388,1647.

III-4.3.9)4-benzoilamino-1,2-dimetóxi-benzeno (10) E7

Análise de clg do produto bruto: o produto dimérico d7 fica retido na coluna do cromatógrafo, não sendo possível neste caso realizar a análise de clg.

Cromatografia em coluna de SiO_2 , eluente: n-hexano/AcOEt (1:2 v/v).

Composto isolado: dímero d7 - 59,9%

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	$V_{sol. anód.}$ (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
117,8/0,5	1,70	10	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d7:

RMN-¹H -200MHz- $\delta(CDCl_3)$: 3,80 (s,6H); 3,92 (s,6H); 6,79 (s,2H); 7,45 (m,10H); 7,95 (s,2H); 8,06 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- $\delta(CDCl_3)$: 56,0 (OMe); 56,1 (OMe); 106,6 (CH); 112,7 (CH); 120,5 (C_{quat}); 126,7 (CH); 128,7 (CH); 129,4 (C_{quat}); 131,8 (CH); 134,1 (C_{quat}); 146,1 (C_{quat}); 149,1 (C_{quat}); 165,7 (C=O).

Calculado para $C_{30}H_{28}N_2O_6$: C 70,30%; H 5,51%; N 5,46%

Obtido: C 69,56%; H 5,79%; N 5,76%

III-4.3.10)3,4-dimetoxifenil-acetato de metila (11)

•E8

Análise de clg do produto bruto: substrato (11) - 21,3%; dímero d8 - 69,7%.

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (11) - 12,2%; dímero d8 - 60,4%

•E9

Análise de clg do produto bruto: dímero d8 - 92,9%.

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente : n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Composto isolado: dímero d8 : 35,9%.

Substrato (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,1033/0,5	1,87	10	1,0
0,0983/0,5	1,87	10	2,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d8:

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 3,37 (d,4H; J=3,3Hz); 3,61 (s,6H); 3,86 (s,6H); 3,93 (s,6H); 6,74 (s,2H); 6,85 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 37,9 (CH₂); 51,8 (OMe); 55,8 (OMe); 55,9 (OMe); 112,6 (CH); 113,3 (CH); 124,7 (C_{quat}); 132,8 (C_{quat}); 147,5 (C_{quat}); 148,2 (C_{quat}); 172,4 (C=O).

Calculado para $C_{22}H_{26}O_8$: C 63,15%; H 6,26%

Obtido: C 63,14%; H 6,29%.

III-4.3.11)3-(3,4-dimetoxifenil)-propanoato de metila (12) E10

Análise de clg do produto bruto: substrato (12) - 1,3%; dímero d9 - 95,9%.

Cromatografia em coluna de SiO_2 , eluente: n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (12) - 1,6%; dímero d9 - 54,8%.

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	$V_{sol. anód.}$ (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
119,7/0,5	1,94	10	2,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d9:

RMN-¹H -200MHz- $\delta(CDCl_3)$: 2,41 (t,4H; 8,0Hz); 2,66 (m,4H); 3,61 (s,6H); 3,85 (s,6H); 3,92 (s,6H); 6,65 (s,2H); 6,80 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- $\delta(CDCl_3)$: 28,0 (CH_2); 35,3 (CH_2); 51,5 (CH_3); 55,8 (OMe); 55,9 (OMe); 111,8 (CH); 113,2 (CH); 130,8 (C_{quat}); 132,4 (C_{quat}); 146,6 (C_{quat}); 148,1 (C_{quat}); 173,2 (C=O).

Calculado para $C_{24}H_{30}O_8$: C 64,56%; H 6,77%.

Obtido : C 64,41%; H 6,77%.

III-4.3.12)4-alil-1,2-dimetóxi-benzeno (13) E11

Feita em cela não dividida.

Análise de clg do produto bruto: substrato (13) - 67%; dímero d10 - 30%

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente : Et₂O/EP (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (13) - 34%; dímero d10 - 12%

Substrato (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,2640/1,5	1,85	30	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d10:

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 3,10 (m,4H); 3,83 (s,6H); 3,91 (s,6H); 4,94 (m,4H); 5,80 (m,2H); 6,66 (s,2H); 6,78 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 37,2 (CH₂); 55,9 (OMe); 112,1 (CH); 113,4 (CH); 115,4 (=CH₂); 130,2 (C_{quat}); 132,7 (C_{quat}); 137,7 (=CH-); 146,6 (C_{quat}); 148,1 (C_{quat}).

Calculado para C₂₂H₂₆O₄ : C 74,55%; H 7,39%

Obtido : C 74,23%; H 7,34%.

III-4.3.13)4-ciano-1,2-dimetóxi-benzeno (14) E30

Análise de CG/EM do produto bruto: substrato (14) - 71,5%; 3 produtos não identificados (5,7%, 8,4% e 11,0%).

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
32,6/0,2	2,35	10	2,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

III-4.3.14) 1,2-dimetóxi-4-nitro-benzeno (15)

•E31

Análise de CG/EM do produto bruto: substrato (15) - 79,3%; 2 produtos não identificados (1,6% e 15,6%).

•E32

Análise de CG/EM do produto bruto: substrato (15) - 55,2%; 2 produtos não identificados (7,8% e 28,0%).

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
38,6/0,2	2,38	10	2,0
91,5/0,2	2,38	10	3,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

III-4.3.15) 3,4-dimetoxibenzil-metil-éter (16)

•E17

Devido a formação predominante de material polimérico, o produto bruto não foi submetido à análise de clg.

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (1:2 v/v).

Produtos isolados: substrato (16) - 2,7%; trímero T1 - 6,2%.

•E18

Realizada em presença de 2,6-lutidina (0,1M).

Análise de clg do produto bruto - substrato (16) - 91,3%.

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	[2,6-lutidina] (M)	Carga (Fmol ⁻¹)
95,1/05	1,90	10	—	1,0
94,6/0,5	1,90	10	0,1	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do trímero (T1) isolado na eletrólise 17:

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 3,52 (d,3H; 13,8Hz); 3,83 (s,18 H); 4,73 (d,3H; 13,7Hz); 6,82 (s,6H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 36,4 (CH₂); 56,0 (OMe); 113,1 (CH); 131,7 (C_{quat}); 147,7 (C_{quat}).

EM: m/z=300 (íon molecular suposto inicialmente).

PF=225-230°C Lit.⁷³ = 237°C

III-4.3.16) dimetil-acetal do 3,4-dimetóxi-benzaldeído (17)

•E19-22

Análise de clg do produto bruto: 3,4-dimetóxi-benzaldeído - 100%

Análise de clg do produto bruto: 3,4-dimetóxi-benzaldeído - 95,7%; produto não identificado - 2,5%.

Análise de clg do produto bruto: 3,4-dimetóxi-benzaldeído - 61,8%; oito produtos não identificados na faixa de 1-8%.

Análise de CG/EM do produto bruto: 3,4-dimetóxi-benzaldeído - 72,0%; 3,4-dimetóxi-benzoato de metila - 18,3%.

Substrato (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,1035/0,2	2,22	10	1,0
0,1160/0,5 ^a	2,22	10	0,8
0,1109/0,5 ^b	2,22	10	1,0
0,1149/0,5 ^c	2,22	10	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); ^a [K₂CO₃]=0,08M

^b cela não dividida; ^c [2,6-lutidina]=0,1M

EM (br) - 3,4-(MeO)₂-C₆H₃-CO₂Me: 196 (88), 165 (100), 137 (12), 125 (14), 79 (24), 51(16).

III-4.3.17) 4-acetóxi-1,2-dimetóxi-benzeno (18)

•E23

Análise de clg do produto bruto: substrato (18) - 17,7%; dímero d11 - 35,6%.

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (2:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (18) - 1,7%; dímero d11 - 28,0%; produto não identificado: 16,2%.

•E24

Feita em cela não dividida.

Análise de clg do produto bruto: somente substrato (18).

Susbtrato (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,0989/0,5	1,92	10	1,0
0,1475/0,8	1,92	15	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

Dados espectroscópicos do dímero d11 isolado na eletrólise 23:

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 3,84 (s,6H); 3,87 (s,6H); 5,76 (sl, 2H); 6,62 (s,2H); 6,73 (s,2H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 56,0 (OMe); 56,3 (OMe); 101,1 (CH); 113,8 (CH); 143,7 (C_{quat}); 147,2 (C_{quat}); 150,0 (C_{quat}); 150,1 (C_{quat}).

III-4.3.18) 1,2-bis-(4-metoxifenil)-etano (19)

Eletrólises efetuadas a corrente controlada.

•E25

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Produtos isolados: substrato (19) - 44%; produto de clivagem - 8%.

•E26

Cromatografia em coluna de SiO₂, eluente: n-hexano/AcOEt (1:2 v/v).

Produto isolado: substrato (19) - 21%.

•E27

Alterações: uso de cela não dividida; adição de 12 gotas de HClO_4 antes da extração (E27 e 28).

Cromatografia em coluna de SiO_2 , eluente: n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Produto isolado: substrato (19) - 55%.

•E28

Cromatografia em coluna de SiO_2 , eluente: n-hexano/AcOEt (2:1 v/v).

Produto isolado: substrato (19) - 66%.

Substrato (g/mmol)	Corrente (mA)	$V_{\text{sol. anód.}}$ (ml)	Carga (Fmol^{-1})	[2,6-lutidina] (M)
0,1234/0,5	10	10	2,5	—
0,1184/0,5	100	10	2,5	—
0,1254/0,5	10	10	2,5	0,06
0,3688/1,5 ^a	35	30	2,5	0,06

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm)

^a Eletr.Trab.: Pt (2,5x2,5cm)

Dados espectroscópicos do produto de clivagem isolado na eletrólise 25:

RMN- ^1H -200MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,99 (s,3H); 3,78 (s,3H); 4,34 (d,2H; $J=5,6\text{Hz}$); 5,82 (sl, NH, 1H); 6,85 (d,2H; $J=8,6\text{Hz}$); 7,19 (d,2H; $J=8,6\text{Hz}$).

RMN- ^{13}C -50,3MHz- $\delta(\text{CDCl}_3)$: 23,2 (Me); 43,2 (CH_2); 55,3 (OMe); 114,1 (CH); 129,2 (CH); 130,3 (C_{quat}); 159,0 (C_{quat}); 169,9 (C=O).

EM (br): 179(50), 136(100), 121(70), 109(20), 106(37), 77(32).

III-5) Estudos realizados com padrão interno

Foram todos realizados com o 4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3), um dos produtos de suas eletrólises na presença de base: a 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) e o produto dimérico (d1) isolado nas eletrólises realizadas em ausência de base.

III-5a) Curvas de calibração

O padrão escolhido foi o 3,4-dimetóxi-benzaldeído (p), pois em presença do substrato (3), da 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) e do produto dimérico (d1) apresenta um pico completamente resolvido na análise de clg, sendo eluído próximo aos componentes da mistura a serem medidos, além de ser quimicamente semelhante aos compostos (1 e 3) presentes na solução.

Foram feitas três curvas de calibração: uma para o substrato (3) outra para a 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) (usada também para o álcool (2) que tem o mesmo grau de oxigenação) e outra para o dímero (d1).

Para a obtenção destas curvas procedeu-se da seguinte maneira:

-Foram preparadas cinco soluções em acetonitrila dos compostos (1), (3) e do padrão p:

Solução	[substrato (3)] (mM)	[padrão] (mM)	[composto (1)] (mM)
1	49,6	25,3	10,5
2	41,3	25,0	20,0
3	29,7	24,9	30,0
4	20,8	25,1	40,2
5	9,8	25,1	50,0

-A seguir três alíquotas de 2µl de cada solução acima foram injetadas no cromatógrafo HP.

-Foram então calculados os quocientes A_3/A_p e A_1/A_p (A_1 e A_3 são as áreas dos picos cromatográficos referentes aos compostos (1) e (3) e A_p referente ao padrão).

-Com estes dados foram plotadas as curvas de calibração:

$$\overline{(A_1/A_p)} \text{ versus } [(1)] \text{ e } \overline{(A_3/A_p)} \text{ versus } [(3)]$$

ambas com regressão linear superior a 0,99.

Procedeu-se de maneira análoga na curva de calibração do dímero (d1), mas utilizando somente duas soluções (contendo apenas padrão e dímero (d1)):

Solução	[padrão] (mM)	[dímero d1] (mM)
1	24,8	10,7
2	25,0	24,7

A curva (A_{d1}/A_p) versus [d1] apresentou regressão linear superior a 0,99 também.

III-5b)Eletrólises estudadas usando padrão interno

Foram efetuadas 17 eletrólises do substrato (3) em MeCN/0,1M NaClO₄ variando a concentração de 2,6-lutidina, carga passada, na presença e na ausência de água, com cela dividida ou de um compartimento.

As soluções eletrólíticas foram sempre submetidas ao seguinte tratamento:

1)Roto-evaporação da acetonitrila até a secura.

2) Adição de H_2O (30ml)/ CH_2Cl_2 (30ml).

3) Separação da fase orgânica e extração da fase aquosa (3x30ml).

4) Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre MgSO_4 .

O extrato orgânico final foi a seguir concentrado a 10ml. Adicionada a quantidade de padrão para ter-se a concentração de 25,0mM, duas alíquotas de 2 μ l foram injetadas no cromatógrafo HP ($t_i=100^\circ\text{C}$; $\Delta t_i=0,3\text{min}$; $\Delta=5^\circ\text{Cmin}^{-1}$; $t_2=180^\circ\text{C}$, $\Delta=10^\circ\text{Cmin}^{-1}$; $t_f=230^\circ\text{C}$, $\Delta t_f=\text{variável}$).

Calculados os valores médios de A_1/A_p , A_3/A_p e A_{d1}/A_p , foram obtidos os valores corrigidos das concentrações de (1), (3) e (d1) e por meio deles determinados os rendimentos dos produtos (1) e (d1) nas eletrólises feitas.

III-6) Eletrólises indiretas

III-6a) Procedimento geral

Foi empregado o mesmo procedimento descrito no item III-4.3a, com a seguinte alteração:

Uso de éter etílico na extração (para evitar a solubilização do mediador em CH_2Cl_2), sendo então o complexo metálico filtrado em funil de Büchner.

III-6.1) 1-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (2)

•E35

Análise de clg do produto bruto: substrato (2) - 25,7%; 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) - 69,3%.

Substrato (g/mmol)	Mediador (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,2489/1,4	0,2442/0,3	1,59	30	2,0

Eletr.Trab.: Pt(2,0x2,0cm); MeCN/py=4/1 (v/v)

•E36

Análise de clg do produto bruto: substrato (2) - 63,0%; 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) - 28,2%.

Substrato (g/mmol)	Mediador (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/Ag ⁺)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)	[2,6-lutidina]
0,3122/1,7	0,2899/0,4	0,79	35	2,0	0,2

Feita em cela não dividida, MeCN/MeOH (1:3 v/v)/0,2M NaClO₄; Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm)

III-6.2)4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3)

•E37

Análise de CG/EM do produto bruto: substrato (3) - 57,4%; álcool (2) -28,2%; 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) - 6,6%.

Substrato (g/mmol)	Mediador (g/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	[2,6-lutidina] (M)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,2559/1,5	0,2559/0,3	1,59	30	0,4	2,0

Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm); mediador: Fe(bpy₃)(PF₆)₂

•E38

Análise de clg do produto bruto: substrato (3) - 8,1%; dímero d1 - 82,0%.

Eluente usado na cromatografia: n-hexano/AcOEt (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (3) - 2,3%; dímero d1 - 53,3%.

•E39

Análise de clg do produto bruto: substrato (3) - 30,0%; dímero d1 - 65,8%.

Eluente usado na cromatografia: n-hexano/AcOEt (9:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (3): 8,4%; dímero d1 - 26,3%.

•E40

Eluente usado na cromatografia: n-hexano/AcOEt (9:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (3) - 23,3%; dímero d1 - 33,3%.

•E41

Eluente usado na cromatografia: n-hexano/AcOEt (9:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (3) - 30%; dímero d1 - 40,3%.

Os dados espectroscópicos do dímero d1 estão no item III-4.3.3.

Substrato (mg/mmol)	Mediador (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
31,9/0,2	39,2/0,04 ^a	1,67	10	2,0
93,0/0,6	80,5/0,1 ^b	1,60	10	10
93,4/0,6	50,9/0,1 ^c	1,62	10	0,9
86,7/0,5	49,8/0,1 ^c	1,62	10 ^d	1,0

Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); ^a [Fe(dafipy)₂](PF₆)₂, ^b Fe(bpy₃)(PF₆)₂

^c (4-Br-C₆H₄)₃N, ^d MeCN/CH₂Cl₂ (8:2)/0,1M NaClO₄

III-7)Eletrólises em diclorometano

III-7a)Procedimento geral

Foi seguido o mesmo procedimento descrito no item III-4.3a, com as seguintes alterações:

1)Solvente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/0,1\text{M Bu}_4\text{NBF}_4$

2)Uso de Et_2O na extração pois o eletrólito suporte (Bu_4NBF_4) é muito solúvel em CH_2Cl_2 ; mesmo usando Et_2O parte significativa do eletrólito suporte foi solubilizado na fase orgânica, portanto a única maneira realmente eficiente de separá-lo da mistura é a cromatografia em coluna.

III-7.1)4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3) E33

Análise de clg do produto bruto: substrato (3) - 18,9%; dímero d1 - 78,6%.

Cromatografia (remoção do Bu_4NBF_4), eluente: n-hexano/ AcOEt (5:1 v/v).

O produto bruto foi submetido à análise com padrão interno (seguindo o procedimento descrito no item III-5), tendo sido obtidos os seguintes resultados: substrato (3) - 14,1%; dímero d1 - 70,5%.

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	$V_{\text{sol. anód.}}$ (ml)	Carga (Fmol^{-1})
83,0/0,5	2,50	10	1,0

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/0,1\text{M Bu}_4\text{NBF}_4$; Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); Eletr.Ref.: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/0,04\text{M TBAI}/0,1\text{M Bu}_4\text{NBF}_4$

III-7.2)1,2-dimetóxi-4-nitrobenzeno (15) E34

Análise de clg do produto bruto: somente substrato (15)

Substrato (mg/mmol)	Potencial (V vs Ag/AgI)	V _{sol. anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
96,2/0,5	2,50	10	1,0

CH₂Cl₂/0,1M Bu₄NBF₄; Eletr.Trab.: Pt (1,2x1,5cm); Eletr.Ref.: CH₂Cl₂/0,04M TBAI/0,1M Bu₄NBF₄

III-8)Eletrólises em metanol

III-8a)Procedimento geral

À cela eletrolítica de um compartimento foi adicionada uma solução metanólica 0,2M em NaClO₄ e 0,2M em NaOMe.

A seguir foi dissolvida a massa necessária de substrato para sua concentração ser de aproximadamente 50, 75 ou 300mM.

No decorrer da eletrólise N₂ foi borbulhado na cela e a solução foi agitada magneticamente.

O substrato foi eletrolisado a corrente controlada tendo sido passados de 2,0 a 15,0Fmol⁻¹.

Logo após, a solução eletrolítica foi submetida ao seguinte tratamento:

-Neutralização com HCl.

-Roto-evaporação parcial do metanol.

-Adição de H₂O/CH₂Cl₂ ao resíduo.

-Separação da fase orgânica e extração da fase aquosa cinco vezes com CH₂Cl₂.

-O extrato final foi lavado com H_2O e secado com MgSO_4 .

Após a filtração do secante e roto-evaporação do solvente a mistura de produtos foi submetida à análises espectroscópicas e cromatográficas, sendo seus componentes separados por cromatografia em coluna de SiO_2 .

Obs.: Modificações eventualmente feitas estão descritas nos itens referentes às próprias eletrólises em que foram aplicadas.

III-8.1)3,4-dimetóxi-acetofenona (1)

•E1

Análise de clg do produto bruto: substrato (1) - 100%

RMN- ^1H do produto bruto: essencialmente substrato (1)

•E2

Análise de clg do produto bruto: substrato (1) - 26,5%; P1 - 38,7%.

Eluente usado na cromatografia em coluna: $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (1) - 18,9%; P1 - 42,1%; P3 - 8,8%.

•E3

Análise de clg do produto bruto: substrato (1) - 20,2%; P1 - 33,0%

Eluente usado na cromatografia em coluna: $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (1) - 12,3%; P1 - 30,4%; P2 - 2,9%; P4 - 11,6%.

•E4

Análise de clg do produto bruto: P1- 18,6%; P4 - 20,7%

Eluente usado na cromatografia em coluna: $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ (1:1 v/v).

Compostos isolados: P1 - 14,6%; P4 - 15,7%.

•E5

Alteração: mistura de produtos não foi acidulada antes da extração.

Análise de clg do produto bruto: substrato (1) - 14,7%; P1 - 61,9%; P3 - 4,0%.

Eluente usado na cromatografia em coluna: Et₂O/EP (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (1) - 14,3%; P1 - 70,8%; P3 - 5,7%.

•E6

Análise de clg do produto bruto: substrato (1) - 14,0%; P1 - 28,3%.

Eluente usado na cromatografia em coluna: Et₂O/EP (1:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (1) - 8,1%; P1 - 14,8%; P2 - 8,0%.

•E7

Solvente: MeOH/0,2M NaClO₄

Análise de clg do produto bruto: substrato (1) - 43,0%; P2 - 22,0%.

Eletrólise n°	Substrato (g/mmol)	Corrente (mA)	V _{sol. eletr.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
1 ^a	0,5280/2,9	50	60	3,5
2 ^a	0,5561/3,1	200	60	4,8
3 ^a	0,5240/2,9	200	60	6,0
4 ^a	0,5333/3,0	200	60	10,0
5 ^b	1,7588/9,8	435	130	4,5
6 ^b	3,2337/18,0	435	60	4,5
7 ^a	0,5402/3,0	200	60	4,5

^a Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm); ^b Eletr.Trab.: Pt (2,5x3,5cm)

Dados espectroscópicos dos produtos isolados:

P1

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 2,13 (s,3H); 2,99 (s,3H); 3,12 (s,3H); 3,26 (s,3H); 3,56 (s,3H); 4,31 (d,1H; 1,0Hz); 5,02 (d,1H; 6,7Hz); 6,89 (dd, 1H; 6,7Hz; 1,0Hz).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 24,6 (Me); 49,2 (OMe); 50,4 (OMe); 55,8 (OMe); 57,2 (OMe); 70,3 (CH); 94,3 (CH); 98,7 (C_{quat}); 131,1 (C_{quat}); 137,3 (CH); 162,5 (C_{quat}); 196,6 (C=O).

EM (br): 242 (14), 227 (25), 165 (100), 137 (27), 77 (22).

P2

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 2,38 (s,3H); 3,65 (s,3H); 3,69 (s,3H); 3,75 (s,3H); 6,50 (d,1H; 8,8Hz); 7,32 (d,1H; 8,8Hz).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 30,8 (Me); 55,9 (OMe); 60,7 (OMe); 61,2 (OMe); 106,9 (CH); 125,5 (CH); 141,9 (C_{quat}); 154,2 (C_{quat}); 157,3 (C_{quat}); 197,9 (C=O).

EM (br): 210 (53), 195 (100), 151 (19), 109 (13), 53 (17).

P3

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 2,24 (s,3H); 3,02 (s,3H); 3,13 (s,3H); 3,26 (s,3H); 3,63 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,57 (s,1H); 5,10 (s,1H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 32,0 (Me); 49,1 (OMe); 50,3 (OMe); 56,0 (OMe); 57,0 (OMe); 72,8 (CH); 89,3 (CH); 98,5 (C_{quat}); 136,5 (C_{quat}); 164,7 (C_{quat}); 165,6 (C_{quat});

195,9 (C=O).

EM (br): 272 (3), 257 (8), 210 (45), 195 (100), 109 (16).

P4

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 1,59 (t,1H; J=12,1Hz); 2,27 (s,3H); 2,34 (m,1H); 3,05 (t,1H; J=11,0Hz); 3,26 (s,3H); 3,33 (s,3H); 3,37 (s,3H); 3,38 (s,3H); 3,46 (m,1H); 3,52 (s,3H); 3,54 (s,3H); 3,62 (m,1H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 34,0 (CH₂); 34,3 (Me); 49,2 (OMe); 49,4 (OMe); 51,5 (OMe); 51,6 (OMe); 57,0 (OMe); 58,1 (CH); 61,5 (OMe); 76,2 (CH); 83,3 (CH); 101,5 (C_{quat}); 101,6 (C_{quat}); 211,4 (C=O).

III-8.2)1-(3,4-dimetoxifenil)-etanol (2)

Análise de clg do produto bruto: substrato (2) - 38,6%; 3,4-dimetóxi-acetofenona (1) - 23,6%.

Substrato (g/mmol)	Corrente (mA)	V _{sol. eletr.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,5301/2,9	200	60	2,0
Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm)			

III-8.3)4-etil-1,2-dimetóxi-benzeno (3)

Análise de clg do produto bruto: substrato (3) - 25,0%; P5 - 65,0%.

Eluente usado na cromatografia em coluna: Et₂O/EP (2:1 v/v).

Compostos isolados: substrato (3) - 3,3%; P5 - 29,4%.

Substrato (g/mmol)	Corrente (mA)	V _{sol. eletr.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,2865/1,7	200	35	4,5

Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm)

Dados espectroscópicos do composto P5:

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 1,16 (t,3H; 7,5Hz); 2,57 (q, 2H; 7,5Hz); 3,78 (s,3H); 3,82 (s,3H); 3,86 (s,3H); 6,51 (s,1H); 6,71 (s,1H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 14,6 (Me); 22,6 (CH₂); 56,1 (OMe); 56,3 (OMe); 56,5 (OMe); 97,9 (CH); 113,1 (CH); 136,8 (C_{quat}); 142,8 (C_{quat}); 147,4 (C_{quat}); 151,2 (C_{quat}).

EM (br): 196 (25), 181 (100), 166 (25), 165 (38), 91 (16).

III-8.4)3,4-dimetóxi-propiofenona (4)

Alteração: mistura de produto não foi acidulada antes da extração.

Análise de clg do produto bruto: substrato (4) - 26,4%; P6+P7 - 45,3%.

Eluente usado na cromatografia em coluna: Et₂O/EP (1:1 v/v).

Compostos isolados: P6 - 27,0%; P7 - 0,8%; P8 - 3,1%.

Substrato (g/mmol)	Corrente (mA)	V _{sol. eletr.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
0,8733/4,5	200	60	4,5

Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm)

Dados espectroscópicos dos produtos isolados:

P6

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 1,13 (t,3H; 7,3Hz); 2,74 (q,2H; 7,3Hz); 3,21 (s,3H); 3,33 (s,3H); 3,48 (s,3H); 3,78 (s,3H); 4,54 (d,1H; 1,0Hz); 5,25 (d,1H; 6,7Hz); 7,13 (dd,1H; 1,0; 6,7Hz).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 14,7 (Me); 29,5 (CH₂); 49,2 (OMe); 50,4 (OMe); 55,7 (OMe); 57,1 (OMe); 135,8 (CH); 162,2 (C_{quat}); 70,5 (CH); 94,3 (CH); 98,7 (C_{quat}); 130,3 (C_{quat}); 135,8 (CH); 162,2 (C_{quat}); 199,4 (C=O).

EM (br): 256 (69), 241 (63), 225 (100), 209 (41), 57 (29).

P7

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 1,16 (t,3H; 7,2Hz); 2,99 (q,2H; 7,2Hz); 3,88 (s,3H); 3,92 (s,3H); 3,96 (s,3H); 6,51 (d,1H; 8,2Hz); 7,44 (d,1H; 8,2Hz).

EM (br): 224 (31), 195 (100), 109 (11), 79 (12), 53 (14).

P8

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 1,07 (t, 3H; 7,3Hz); 2,51-2,73 (m,2H); 3,30 (s,3H); 3,31 (s,3H); 3,37 (s,3H); 3,47 (s,3H); 3,55 (s,3H); 4,38 (s,1H); 6,75-6,79 (m,1H).

III-8.5)4-ciano-1,2-dimetóxi-benzeno (14)

•E11

Análise de clg do produto bruto: substrato (14) - 57,3%; P9 - 26,8%; P10 - 4,12%.

Eluente usado na cromatografia em coluna: Et₂O/EP=3:1 v/v.

Compostos isolados: substrato (14): 39,1%; P9 - 11,8%; P10 - 1,7%.

•E12

Análise de clg do produto bruto: substrato (14) - 16,6%; P9 - 49,2%; P11 - 12,6%.

Eluente usado na cromatografia em coluna: Et₂O/EP=1:1 v/v.

Compostos isolados: substrato (14) - 10,9%; P9 - 20,3%; P11 - 5,9%.

•E13

Feita em ausência de NaClO₄.

Análise de clg do produto bruto: substrato (14) - 85,3%; P9 - 7,3%; P11 - 1,8%.

Eluente usado na cromatografia em coluna: Et₂O/EP=1:1 v/v.

Compostos isolados: substrato (14) - 76,6%; P9 - 4,5%; P11 - 0,87%.

•E14

Feita em ausência de NaOMe.

Análise de clg do produto bruto: substrato (14) - 25,7%; P9 -21,0%; P11-1,4%.

Eluente usado na cromatografia em coluna: n-hexano/AcOEt=2:1 v/v.

Compostos isolados: substrato (14) - 22,8%; P9 - 5,9%; P11 - 0,93%.

Eletrólise n°	Substrato (g/mmol)	Corrente (mA)	V _{sol. eletr.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
11	0,4988/3,1	200	60	4,5
12	0,4967/3,0	200	60	10,0
13	0,4920/3,0	200	60	4,5
14	0,4945/0,3	200	60	4,5

Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm)

Dados espectroscópicos dos produtos isolados:

P9

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 3,87 (s,3H); 3,93 (s,3H); 4,06 (s,3H); 6,72 (d,1H; 8,7Hz); 7,28 (d,1H; 8,7Hz).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 55,9 (OMe); 60,8 (OMe); 61,5 (OMe); 98,8 (C_{quat}); 107,4 (CH); 116,3 (-C≡); 128,5 (CH); 141,6 (C_{quat}); 155,6 (C_{quat}); 157,8 (C_{quat}).

EM (br): 193 (100), 178 (70), 150 (25), 135 (25), 107 (23).

P10

RMN-¹H -200MHz- δ (CDCl₃): 3,84 (s,3H); 3,92 (s,3H); 3,94 (s,3H); 6,49 (s,1H); 6,96 (s,1H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ(CDCl₃): 56,1 (OMe); 56,6 (OMe); 96,5 (CH); 111,2 (-C≡); 114,9 (CH); 135,1 (C_{quat}); 143,1 (C_{quat}); 154,2 (C_{quat}); 157,7 (C_{quat}).

EM (br): 193 (96), 178 (100), 150 (47), 135 (51), 107 (52).

P11

RMN-¹H -200MHz- δ(CDCl₃): 3,23 (s,3H); 3,41 (s,3H); 3,50 (s,3H); 3,77 (s,3H); 3,96 (s,1H); 4,05 (s,3H); 5,13 (s,1H).

RMN-¹³C -50,3MHz- δ (CDCl₃): 49,1 (OMe); 50,6 (OMe); 56,0 (OMe); 56,5 (OMe); 57,5 (OMe); 75,0 (C_{quat}); 76,6 (CH); 91,9 (CH); 97,5 (C_{quat}); 119,9 (-C $\equiv$); 163,7 (C_{quat}); 167,3 (C_{quat}).

EM (br): 255 (27), 240 (100), 208 (62), 193 (34), 166 (32).

III-8.6)4-ciano-1,2-dimetóxi-4-nitrobenzeno (15)

•E15

Feita em cela não dividida.

Análise de clg do produto bruto: substrato (15) - 91,0%.

•E16-18

Análise de clg do produto bruto: substrato (15) - 95,3%.

Análise de clg do produto bruto: substrato (15) - 97,6%.

RMN-¹H do produto bruto: essencialmente substrato (15).

Eletrólise n°	Substrato (g/mmol)	Corrente (mA)	V _{sol. eletr./anód.} (ml)	Carga (Fmol ⁻¹)
15	0,5475/3,0	200	60	4,5
16	0,3219/1,8	200	35	4,5
17	0,3203/1,8	400	35	4,5
18	0,3214/1,8	400	35	10,0

Eletr.Trab.: Pt (2,0x2,0cm)

IV-1)Referências Bibliográficas do Capítulo I

- 1)H.G.H.Erdtmann, Proc.Roy.Soc., (London), 1933, A143, 191.
- 2)N.L.Weinberg e B.Belleau, J.Am.Chem.Soc., 1963, 85, 2525.
- 3)J.J.O'Connor e I.A.Pearl, J.Electrochem.Soc., 1964, 111, 335.
- 4)M.Sainsbury, J.Chem.Soc.,C, 1971, 2888.
- 5)B.Chabaud, F.Sundholm e G.Sundholm, Electrochim.Acta, 1978, 23, 659.
- 6)M.Sainsbury e J.Wyatt, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 1979, 1, 108.
- 7)A.Ronlán, B.Aalstad e V.D.Parker, Acta Chem.Scand., 1982, B36, 317.
- 8)B.D.Gates, P.Dalidowicz, A.Tebben, S.Wang e J.S.Swenton, J.Org.Chem., 1992, 57, 2135.
- 9a)R.R.Vargas, V.L.Pardini e H.Viertler, Tetrahedron Lett., 1989, 30, 4037.
- 9b)V.L.Pardini, C.Smith, R.R.Vargas, J.H.P.Utley e H.Viertler, J.Org.Chem., 1991, 56, 7305.
- 10)S.Wang e J.S.Swenton, Tetrahedron Lett, 1990, 31, 1513.
- 11)J.-I.Yoshida, K.Sakaguchi e S.Isoe, Tetrahedron Lett., 1986, 27, 6075.
- 12)H.Schäfer - resultados não publicados - Tese de Habilitação - Universidade de Göttingen, 1970.
- 13)H.Kolbe, Ann.Chem.Pharm., 1849, 69, 257.
- 14)H.Hofer e M.Moest, Liebigs Ann.Chem., 1902, 323, 284.
- 15)E.J.Corey e R.R.Sauers, J.Am.Chem.Soc., 1959, 81, 1739.
- 16)G.Stork, A.Meisels e J.E.Davies, J.Am.Chem.Soc., 1963, 85, 3419.
- 17)F.Fichter e H.Stenzl, Helv.Chim.Acta, 1939, 22, 970.
- 18)B.Wladislaw e A.Giora, J.Chem.Soc., 1964, 1037.
- 19)B.Wladislaw e H.Viertler, J.Chem.Soc., B, 1968, 576.
- 20)B.Wladislaw e A.M.J.Ayres, J.Org.Chem., 1962, 27, 281.
- 21)F.Fichter e S.Hersbein, Helv.Chim.Acta, 1928, 11, 1264.
- 22)K.Nyberg, Acta Chem.Scand., 1971, 25, 534.

- 23)L.Eberson, K.Nyberg e H.Sternerup, *Acta Chem.Scand.*, 1973, 27, 1679.
- 24)A.Bewick, G.J.Edwards, J.M.Mellor e S.Pons, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.II*, 1977, 1952.
- 25)V.D.Parker e B.E.Burgert, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2411.
- 26)S.Torii - "Electroorganic Synthesis" - Part I Oxidations - VCH Publishers 1985, pg.85.
- 27)K.Nyberg, *Acta Chem.Scand.*, 1973, 27, 503.
- 28)P.G.Desideri, L.Lepri e D.Heimler, *J.Electroanal.Chem.*, 1971, 32, 225.
- 29)Y.Matsuda, A.Shono, C.Ywakura, Y.Ohshiro, T.Agawa e H.Tamura, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 1971, 44, 2960.
- 30)R.L.Hand e R.F.Nelson, *J.Am.Chem.Soc.*, 1974, 96, 850.
- 31)(a)S.Wawzonek e T.W.McIntyre, *J.Electrochem.Soc.*, 1967, 114, 1025; 1972, 119, 1350; (b)P.G.Desideri, L.Lepri e D.Heimler, *J.Electroanal.Chem.Interfacial Electrochem.*, 1973, 43, 387.
- 32)E.Ahlberg, B.Helger e V.D.Parker, *Acta Chem.Scand.*, 1980, B34, 187.
- 33)R.L.Hand e R.F.Nelson, *J.Electrochem.Soc.*, 1970, 117, 1353.
- 34)G.Neubert e K.B.Prater, *J.Electrochem.Soc.*, 1974, 121, 745.
- 35)E.Drechsel., *J.Prakt.Chem.*, 1884, 29, 229; 1886, 34, 135; 1888, 38, 65.
- 36)F.Fichter e E.Brunner, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1916, 19, 281.
- 37)F.Fichter e F.Ackerman, *Helv.Chim.Acta*, 1919, 2, 583.
- 38)H.Ohmori, A.Matsumoto, M.Masui e H.Sayo, *J.Electrochem.Soc.*, 1977, 124, 1849.
- 39)M.Iguchi, A.Nyshiyama, Y.Terada e S.Yamamura, *Chem.Lett*, 1978, 451.
- 40)F.J.Vermillion Jr. e J.A.Pearl, *J.Electrochem.Soc.*, 1964, 111, 1392.
- 41)F.Fichter e W.Dietrich, *Helv.Chim.Acta*, 1924, 7, 131.
- 42)A.Ronlán, K.Bechgaard e V.D.Parker, *Acta Chem.Scand*, 1973, 27, 2375.
- 43)U.Svanholm e V.D.Parker, *J.Am.Chem.Soc.*, 1976, 98, 2942.
- 44)K.Bechgaard e V.D.Parker, *J.Am.Chem.Soc.*, 1972, 94, 4749.
- 44a)O.P.Márquez, J.Márquez e R.Ortiz, *J.Electrochem.Soc.*, 1993, 140, 2163.

- 45) J.M. Chapuzet e J. Simonet, *Tetrahedron*, 1991, 47, 791.
- 46) O.P. Márquez, J. Márquez e R. Ortiz, *J. Electrochem. Soc.*, 1993, 140, 2163.
- 47) O.P. de Marquez, *Rev. Roum. Chim.*, 1986, 31(6), 637.
- 48) V.D. Parker e R.N. Adams, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 1721.
- 49) R.P. Buck e D.E. Wagoner, *J. Electroanal. Chem.*, 1980, 115, 89.
- 50) S. Dhanalekshmi, K.K. Balasubramanian e C.S. Venkatachalam, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32(51), 7591.
- 51) A. Ronlán e V.D. Parker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970, 1567.
- 52) A. Ronlán, O. Hammerich e V.D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 7132.
- 53) R.N. Adams, *Acc. Chem. Res.*, 1969, 2, 175.
- 54) K. Nyberg, *Acta Chem. Scand.*, 1971, 25, 2499.
- 55) A. Ronlán e V.D. Parker, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1014.
- 56) B. Aalstad, A. Ronlán e V.D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, 1982, B36, 171.
- 57) L.L. Miller, R.F. Stewart, J.P. Gillespie, V. Ramachandran, Y.H. So e F.R. Stermitz, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 1580.
- 58) L.L. Miller, F.R. Stermitz e J.R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2651.
- 59) E.E. Kotani e S. Tobinaga, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 4759.
- 60) M.P. Carmody, M. Sainsbury e R.F. Nelson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1980, 9, 2013.
- 61) E. Steckhan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 683.
- 62) S. Torii, *Synthesis*, 1986, 873.
- 63) M. Tropel, Y. Rollin, S. Sibille, J. Perichon e J.-F. Fauvarque, *J. Organomet. Chem.*, 1980, 202, 435.
- 64) M. Mori, Y. Hashimoto e Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 631.
- 65) S. Torii, H. Tanaka e K. Morisaki, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 1655.
- 66) J.-F. Fauvarque, M.A. Petit, F. Pfluger, A. Jutand, C. Chevrot e M. Trupel, *Makromol. Chem., Rapid. Commun.*, 1983, 4, 455.
- 67) T. Douadi, M. Cariou e J. Simonet, *Tetrahedron*, 1996, 52, 4449.

- 68)P.E.Fanta, Chem.Rev., 1946, 38, 139; Chem.Rev., 1964, 64, 613; Synthesis, 1974, 9.
- 69)F.Ullmann e J.Bielecki, Chem.Ber., 1901, 34, 2174.
- 70)F.Ullmann, Liebigs Ann.Chem., 1904, 332, 38.
- 71)O.L.Brady e G.P.McHugh, J.Chem.Soc., 1923, 2047.
- 72)E.C.Kleiderer e R.Adams, J.Am.Chem.Soc., 1933, 55, 4219.
- 73)M.Nilsson, Acta Chem.Scand., 1958, 12, 537.
- 74)Z.Kulicki e W.Karminski, Zesz.Nauk.Politech.Slask.Chem., 1963, 16, 11.
- 75)R.D.Ricke e L.D.Rhyne, J.Org.Chem., 1979, 44, 3447.
- 76)T.Cohen e J.Cristea, J.Am.Chem.Soc., 1976, 98, 748.
- 77)M.Xi e B.E.Bent, J.Am.Chem.Soc., 1993, 115, 7426.
- 78)E.Späth e K.Gibian, Monatsh., 1930, 55, 342.
- 79)L.Horner e K.H.Weber, Chem.Ber., 1963, 96, 1568.
- 80)W.Baker, J.W.Barton, J.F.W.McOmie, R.J.Penneck e M.L.Watts, J.Chem.Soc., 1961, 3986.
- 81)G.K.Hughes, F.Lions, J.J.Maunsell e L.E.A.Wright, J.Proc.Roy.Soc.N.S.Wales, 1938, 71, 428.
- 82)R.R.Cromarties, J.Harley-Mason, D.G.P.Wanningama, J.Chem.Soc., 1958, 1982.
- 83)K.H.Weisgraber e U.Weiss, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 1972, 1, 83.
- 84)R.Fabinyi e T.Szecki, Chem.Ber., 1910, 43, 2676.
- 85)N.E.Stjernström, Acta Chem.Scand., 1962, 16, 553.
- 86)L.Horner e K.H.Weber, Chem.Ber., 1967, 100, 2842.
- 87)O.Kühling, Chem.Ber., 1895, 28, 41.
- 88)E.Bamberger, Chem.Ber., 1895, 28, 403.
- 89) E.Bamberger, Chem.Ber., 1897, 30, 366.
- 90)M.Gomberg e W.E.Bachmann, J.Am.Chem.Soc., 1924, 46, 2339.
- 91)D.H.Hey, Adv.Free Rad.Chem., 1966, 2, 47.
- 92)G.Binsch e C.Rüchardt, J.Am.Chem.Soc., 1966, 88, 173.

- 93) W.E. Bachmann e R.A. Hoffman, *Org. Reac.*, 1944, 2, 224.
- 94) T. Caronna, F. Ferrario e S. Servi, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 657.
- 95) S.M. Kupchan, V. Kameswaran e J.W.A. Findlay, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 405.
- 96) T. Cohen, R.J. Lewarchik e J.Z. Tarino, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 7753.
- 97) E.R. Atkinson, D.M. Murphy e J.E. Lufkin, *Org. Synth.*, IV, 872 **
- 98) W.S. Grieve e D.H. Hey, *J. Chem. Soc.*, 1934, 1797.
- 99) H. France, J.M. Heilbron e D.H. Hey, *J. Chem. Soc.*, 1940, 369.
- 100) J. Elks, J.W. Haworth e D.H. Hey, *J. Chem. Soc.*, 1940, 1284.
- 101) H.H. Hodgson e E. Marsden, *J. Chem. Soc.*, 1940, 208.
- 102) H. France, J.M. Heilbron e D.H. Hey, *J. Chem. Soc.*, 1939, 1288.
- 103) D.E. Rosenberg, J.R. Beadle, S.H. Korzeniowski e G.W. Gokel, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 4141.
- 104) H. Gelissen e P.H. Hermans, *Chem. Ber.*, 1925, 58, 285.
- 105) D.H. Hey, *J. Chem. Soc.*, 1934, 1966.
- 106) G.R. Chalfout, D.H. Hey, K.S.Y. Liang e M.J. Perkins, *J. Chem. Soc. B*, 1971, 233.
- 107) J.K. Kochi e R.D. Gilliom, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 5251.
- 108) R.L. Dannley e B. Zaremsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 1588.
- 109) M. Eberhardt e E.L. Eliel, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 2289.
- 110) D.H. Hey e M.J. Perkins, *Org. Synth.*, 1973, Coll. Vol. 5, 51.
- 111) D.H. Hey, K.S.Y. Liang e M.J. Perkins, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 1477.
- 112) C. Friedel e J.M. Crafts, *Compt. Rend.*, 1885, 100, 692.
- 113) R. Scholl e J. Mansfield, *Chem. Ber.*, 1910, 43, 1734.
- 114) R. Scholl e C. Seer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1912, 394, 111.
- 115) I.G. Farbenindustrie, A.G. Brit. Pat. 297.133 (Out. 11, 1928); *Chem. Zentr. I*, 1929, 446.
- 116) V. Percec, J.H. Wang e Y. Oishi, *J. Polym. Science, Part A*, 1992, 30, 439.
- 117) A.T. Balaban e C.D. Nenitzescu, in G.A. Olah - "Friedel-Crafts and Related Reactions", Interscience, NY, 1964 - vol. 2, pg. 979.

- 118) G.A.Glowes, *J.Chem.Soc., C*, 1968, 2519.
- 119) P.Kovacic e C.Wu, *J.Org.Chem.*, 1961, 26, 759.
- 120) G.Sartori, R.Maggi, F.Bigi, A.Arienti e G.Mori, *J.Chem.Res. (M)*, 1995, 1417.
- 121) G.M.Bennett e E.E.Turney, *J.Chem.Soc.*, 1914, 105, 1057.
- 122) H.Gilman e M.Lichtenwalter, *J.Am.Chem.Soc.*, 1939, 61, 957.
- 123) M.Tsutsui, *Ann.New York Acad.Sci.*, 1961, 93, 133.
- 124) A.N.Kashin e I.P.Beletskaya, *Russ.Chem.Rev.*, 1982, 51, 503.
- 125) A.McKillop, L.F.Elsom e E.C.Taylor, *Tetrahedron*, 1970, 26, 4041.
- 126) M.S.Kharasch e E.K.Fields, *J.Am.Chem.Soc.*, 1941, 63, 2316.
- 127) L.F.Elsom, J.D.Hunt e A.McKillop, *Organomet.Chem.Rev. A*, 1972, 8, 135.
- 128) D.I.Davies, D.H.Hey e M.Tiecco, *J.Chem.Soc.*, 1965, 7062.
- 129) R.Pallaud e B.Salin, *C.R.Acad.Sci.Paris*, 1966, 262, 142.
- 130) J.-P.Morizur, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1964, 1331.
- 131) E.M.Panov e K.A.Kocheshkov, *Dokl.Akad.Nauk.SSSR*, 1952, 85, 1037.
- 132) R.A.Abramovitch, D.H.R.Barton e J.-P.Finet, *Tetrahedron*, 1988, 44, 3039.
- 133) H.C.Bell, J.R.Kalman, J.T.Pinhey e S.Sternhell, *Aust.J.Chem.*, 1979, 32, 1521;
idem, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 853.
- 134) R.P.Kozyrod, J.Morgan e J.T.Pinhey, *Aust. J.Chem.*, 1985, 38, 1147.
- 135) H.C.Bell, J.R.Kalman, G.L.May, J.T.Pinhey e S.Sternhell, *Aust.J.Chem.*, 1979, 32, 1531.
- 136) H.C.Bell, J.R.Kalman, J.T.Pinhey e S.Sternhell, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 857.
- 137) M.F.Semmelhack, P.M.Helquist e L.D.Jones, *J.Am.Chem.Soc.*, 1971, 93, 5908.
- 138) Y.Tamura, M.-W.Chun, K.Inoue e J.Minamikawa, *Synthesis*, 1978, 822.
- 139) R.C.Larock e J.C.Bernhardt, *J.Org.Chem.*, 1977, 42, 1680.
- 140) R.A.Kretschmer e R.Glowinski, *J.Org.Chem.*, 1976, 41, 2661.
- 141) E.Negishi, A.O.King e N.Okukado, *J.Org.Chem.*, 1977, 42, 1821.
- 142) R.S.Berman e J.K.Kochi, *Inorg.Chem.*, 1980, 19, 248.
- 143) R.van Helden e G.Verberg, *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas*, 1965, 84, 1263.

- 144)P.Bamfield e P.M.Quan, *Synthesis*, 1978, 537.
- 145)G.H.Posner, *Org.Reac.*, 1975, 22, 253.
- 146)B.H.Lipshutz, K.Siegemann e E.Garcia, *Tetrahedron*, 1992, 48, 2579.
- 147)F.E.Ziegler, K.W.Fowler e S.Kanfer, *J.Am.Chem.Soc.*, 1976, 98, 8282.
- 148)J.Bergman, *Tetrahedron*, 1972, 28, 3323.
- 149)S.W.Breuer e F.A.Broster, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 2193.
- 150)N.Miyaura, T.Yanagi e A.Suzuki, *Synth.Comm.*, 1981, 11, 513.
- 151)M.J.Sharp, W.Cheng e V.Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 5093.
- 152)R.D.Larsen, A.O.King, C.Y.Chen, E.G.Carley, B.S.Foster, F.E.Roberts, C.Yang, D.R.Lieberman, R.A.Reamer, D.M.Tschaen, T.R.Verhoeven, P.J.Reider, Y.S.Lo, L.T.Rossano, A.S.Brookes, D.Meloni, J.R.Moore e J.F.Arnett, *J.Org.Chem.*, 1994, 59, 6391.
- 153)S.Saito, M.Sakai e N.Miyaura, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 2993.
- 154)A.Giroux, Y.Han e P.Prasit, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 3841.
- 155)M.Sainsbury, *Tetrahedron*, 1980, 36, 3327.
- 156)M.A.Schwartz, R.A.Holton e S.W.Scott, *J.Am.Chem.Soc.*, 1969, 91, 2800.
- 157)S.M.Kupchan e A.J.Liepa, *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, 95, 4062.
- 158)S.M.Kupchan, A.J.Liepa, V.Kameswaran e R.F.Bryan, *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, 95, 6861.
- 159)A.S.Kende e L.S.Liebeskind, *J.Am.Chem.Soc.*, 1976, 98, 267.
- 160)Y.Landais, J.-P. Robin e A.Lebrun, *Tetrahedron*, 1991, 47, 3787.
- 161)B.Halton, A.Maidment, D.L.Officer e J.M.Warnes, *Aust.J.Chem.*, 1984, 37, 2119.
- 162)E.Keinan e Y.Mazur, *J.Org.Chem.*, 1978, 43, 1020.
- 163)T.C.Jempty, K.A.Z.Gogins, Y.Mazur e L.L.Miller, *J.Org.Chem.*, 1981, 46, 4545.
- 164)J.H.Elson e J.K.Kochi, *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, 95, 5060.
- 165)A.McKillop, A.G.Turrell, D.W.Young e E.C.Taylor, *J.Am.Chem.Soc.*, 1980, 102, 650.
- 166)E.C.Taylor, A.H.Katz, S.I.Alvarado e A.McKillop, *J.Organomet.Chem.*, 1985,

285, C9.

167)L.Eberson e F.Radner, Acta Chem.Scand., 1984, 38, 861.

168)F.Radner, J.Org.Chem., 1988, 53, 702.

169)A.Citterio, Gazz.Chim.Ital., 1980, 110, 253.

170)A.Clerici e O.Porta, Can.J.Chem., 1980, 58, 2117.

171)L.Kaboré, E.Laurent e B.Marquet, J.Chem.Res., Synop, 1993, 1,12.

172)D.H.R.Barton, N.Y.Bhatnagar, J.-C.Blazejewski, B.Charpot, J.-P.Finet, D.J.Lester W.B.Motherwell,M.T.B.Papoula e S.P.Stanforth, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 1985, 2657.

173)D.Stossel e T.H.Chan, J.Org.Chem, 1987, 52, 2105.

174)A.V.R.Rao, K.L.Reddy e M.M.Reddy, Tetrahedron Lett., 1994, 35, 5039.

175)I.Vicente, M.D.Bermúdez e J.Escribano, Organometallics, 1991, 10, 3380.

176)H.O.House - "Modern Synthetic Reactions" - 2ª ed. 1972; W.Carruthers - "Some Modern Methods of Organic Synthesis" - 3ª ed. 1986.

177)E.V.Dehmlow e S.S.Dehmlow - "Phase Transfer Catalysis" - 2ª edição - 1983 VCH publishers pg.295.

178)F.A.Marques, F.Simonelli, A.R.M.Oliveira e G.L.Gohr, Anais da 20ª Reunião Anual da SBQ - Poços de Caldas - MG - Maio/97 - trabalho QO-53.

179)G.H.Christie e J.H.Kenner, J.Chem.Soc., 1922, 121, 614.

180)G.Bringmann, R.Walter e R.Weirich, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1990, 29, 977.

181)A.I.Meyers e E.D.Mihelich, J.Am.Chem.Soc., 1975, 97, 7383.

182)H.Moorlag e A.J.Meyers, Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6993.

183)S.Miyano, M.Tobita, M.Nawa, S.Sato e H.Hashimoto, J.Chem.Soc., Chem. Commun., 1980, 1233.

184)B.H.Lipshutz, Z.-P.Liu e F.Kayser, Tetrahedron Lett., 1994, 35, 5567.

185)W.Wolf e N.Kharasch, J.Org.Chem., 1965, 30, 2493.

186)S.M.Kupchan e H.C.Wormser, J.Org.Chem., 1965, 30, 3792.

187)E.C.Taylor, F.Kienzle e A.McKillop, J.Am.Chem.Soc., 1970, 92, 6088.

- 188) H. Richtzenhain, *Chem. Ber.*, 1949, 82, 447.
- 189) J. C. Pew e W. J. Connors, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 580 e 585.
- 190) N. Clauson-Kaas, F. Limborg e K. Glens, *Acta Chem. Scand.*, 1952, 6, 531.
- 191) N. L. Weinberg e B. Belleau, *Tetrahedron*, 1973, 29, 279.
- 192) J. S. Swenton - "Anodic Methoxylation of Aromatic Compounds Occuring via the EEC_rC_p Mechanism" - pg. 148 in "Electroorganic Synthesis - Festschrift for Manuel M. Baizer" - R. D. Little e N. L. Weinberg editores - Marcel Dekker, Inc. - NY - 1991.
- 193) P. Margaretha e P. Tissot, *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 933.
- 194) A. Nilsson, U. Palmquist, T. Pettersson e A. Ronlán, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1978, 708.
- 195) N. L. Weinberg, D. H. Marr e C. N. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1499,
- 196) M. J. Manning, P. W. Reynolds e J. S. Swenton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 5008.
- 197) D. R. Henton, R. L. McCreery e J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 369.
- 198) J. Barba, R. Chinchilla e C. Gómez, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3270.
- 199) A. Nilsson, U. Palmquist, T. Pettersson e A. Ronlán, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1978, 696.
- 200) A. Nilsson, U. Palmquist e V. D. Parker, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1107.
- 201) A. Riecker, E.-L. Dreher, H. Geisel e M. H. Khalifa, *Synthesis*, 1978, 851.
- 202) M. Iguchi, A. Nyshiyama, Y. Terada e S. Yamamura, *Chem. Lett.*, 1978, 451.
- 203) I. Barba, C. Gómez e R. Chinchilla, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3272.
- 204) I. Barba, R. Chinchilla e C. Gómez, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 3673.
- 205) I. Barba, *Trends in Org. Chem.*, 1992, 3, 227.
- 206) F. Barba, A. Guirado e I. Barba, *J. Chem. Res. (S)*, 1986, 228.
- 207) I. Barba, F. Alonso e F. Florencio, *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 4365.
- 208) F. Barba, A. Guirado e I. Barba, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3022.
- 209) J. S. Swenton, B. R. Bonke, C.-P. Chen e C.-T. Chou, *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 51.
- 210) B.-T. Groebel, E. Konz, H. Millauer e R. Pistorius, *Synthesis*, 1979, 8, 605.
- 211) C.-P. Chen, C.-T. Chou e J. S. Swenton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 946.

IV-1)Referências Bibliográficas dos Capítulos II e III

- 1)C.W.Perry, M.V.Kalnins K.H.Deitcher, J.Org.Chem., 1972, 37, 4371.
- 2)P.Å.Pernemalm e C.W.Dence, Acta Chem.Scand., 1974, B28, 453; W.B.Lutz, S.Lazarus e R.J.Meltzer, J.Org.Chem., 1962, 27, 1695.
- 3)R.Schwarz e H.Hering, Org.Synth.,1963, 4, 203.
- 4)A.I.Vogel, "Textbook of Practical Organic Chemistry" 5th ed.; veratraldeído - pg.987; veratronitrila - pg.1084.
- 5)G.Castelfranchi e G.Borra, Ann.Chim., 1953, 43, 293.
- 6)D.C.Schlegel, C.D.Taylor e K.L.Rinehart Jr., J.Org.Chem., 1970, 35, 849.
- 7)J.Fargher, J.Chem.Soc., 1920, 117, 869.
- 8)A.I.Vogel, "Textbook of Practical Organic Chemistry" 5th ed., pg.985.
- 9) A.I.Vogel, "Textbook of Practical Organic Chemistry" 5th ed., pg.1274.
- 10) A.I.Vogel, "Textbook of Practical Organic Chemistry" 5th ed., pg.1078.
- 11) A.I.Vogel, "Textbook of Practical Organic Chemistry" 5th ed., pg.1039.
- 12)W.H.Perkin e C.Weizmann, J.Chem.Soc., 1906, 1649.
- 13)E.P.Clark, J.Am.Chem.Soc., 1931, 53, 3431.
- 14) A.I.Vogel, "Textbook of Practical Organic Chemistry" 5th ed., adaptação m-O₂N-C₆H₄CHO pg.524.
- 15)J.L.Campos, Tese de Doutorado - em andamento.
- 16)W.Voss e E.Blancke, Liebigs Ann.Chem., 1931, 485, 258.
- 17)W.Voss, Liebigs Ann.Chem., 1931, 485, 283.
- 18)I.M.Godfrey, M.V.Sargent e J.A.Elix , J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 1974, 1353.
- 19) A.I.Vogel, "Textbook of Practical Organic Chemistry" 5th ed., pg.1267.
- 20) A.I.Vogel, "Textbook of Practical Organic Chemistry" 5th ed., pg.1248.
- 21)R.Quelet e J.Allard, Bull.Soc.Chim.Fr., 1937, 1468.
- 22)E.A.S.Bueno - "Redução Eletroquímica de Sais de Sulfônio: Alguns Aspectos Mecanísticos e Sintéticos" - USP - Tese de Doutorado - 1988.

- 23) J.H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 6364.
- 24) T. Nakabayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 3900.
- 25) M.L.D. Vona e V. Rosnati, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 4269.
- 26) A. Peratoner, *Gazz. Chim. Ital.*, 1898, 28, 203.
- 27) G. Castelfranchi e E. Perrotti, *Ann. Chim. (Roma)*, 1957, 47, 1201.
- 28) *Gazz. Chim. Ital.*, 1952, 82, 109, 115; 1956, 86, 371.
- 29) N. Zinin, *J. Prakt. Chem.*, 1842, [1]27, 149.
- 30) H.K. Porter, *Org. Reac.*, 1973, 20, 455.
- 31) W.A. Pryor - "Mechanisms of Sulfur Reactions" - NY, McGraw-Hill - 1962.
- 32) R.S. Nicholson e I. Shain, *Anal. Chem.*, 1964, 36, 706.
- 33) A.J. Bard e L.R. Faulkner, "Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications", J. Wiley & Sons, Inc., 1980, cap. 6 e 11.
- 34) G.A. Mabbot, *J. Chem. Ed.*, 1983, 60, 697.
- 35) P.T. Kissinger e W.R. Heineman, *J. Chem. Ed.*, 1983, 60, 702.
- 36) H. Lund e M.M. Baizer (editori) - "Organic Electrochemistry" - 3rd edition - M. Dekker, Inc. 1991, cap. 2; A.J. Fry - "Synthetic Organic Electrochemistry" - 2nd edition - J. Wiley & Sons, Inc., 1989, cap. 3.
- 37) E. Steckhan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 683; *Topics in Current Chem.*, 1987, 142, 1.
- 37a) K.H.G. Brinkhaus, E. Steckhan e W. Schmidt, *Acta Chem. Scand.*, 1983, B37, 499.
- 38) A. Ronlán, K. Bechgaard e V.D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, 1973, 27, 2375.
- 39) K.H.G. Brinkhaus e E. Steckhan, *Tetrahedron*, 1986, 42, 553.
- 40) L.L. Miller e B.F. Watkins, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 4495.
- 41) C.J. Schlesener e J. Kochi, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3142.
- 42) A. Ronlán, O. Hammerich e V.D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 7132; R.N. Adams, *Acc. Chem. Res.*, 1969, 2, 175; K. Nyberg, *Acta Chem. Scand.*, 1971, 25, 2499; A. Ronlán e V.D. Parker, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1014; B. Aalstad, A. Ronlán e V.D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, 1982, B36, 171; T.C. Jemphy, K.A.Z. Gogins, Y. Mazur

- e L.L.Miller, *J.Org.Chem.*, 1981, 46, 4545; A.McKillop, A.G.Turrell, D.W.Young e E.C.Taylor, *J.Am.Chem.Soc.*, 1980, 102, 650.
- 43)O.R.Brown, S.Chandra e J.A.Harrison, *J.Electroanal.Chem.*, 1972, 34, 505.
- 44)B.Chabaud e F.Sundholm, *Electrochim.Acta*, 1978, 23, 659.
- 45)J.J.O'Connor e J.A.Pearl, *J.Electrochem.Soc.*, 1964, 111, 335.
- 46)M.Sainsbury, *J.Chem.Soc. (C)*, 1971, 2888.
- 46a)X.-M.Zhang e F.G.Bordwell, *J.Am.Chem.Soc.*, 1994, 116, 4251.
- 46b)A.Anne, P.Hapiot, J.Moiroux, P.Neta e J.M.Savéant, *J.Am.Chem.Soc.*, 1992, 114, 4694.
- 46c)E.Bacocchi, M.Mattioli, R.Romano e R.Ruzziconi, *J.Org.Chem.*, 1991, 56, 7154.
- 46d)M.Michman e M.Oron, *Electrochim.Acta*, 1994, 39, 2781.
- 47)F.G.Gimenez, M.C.Perezamador e J.R.Alcayde, *Can.J.Chem.*, 1969, 47, 4489.
- 48)P.W.Rabideau, *J.Org.Chem.*, 1971, 36, 2723.
- 49)B.Miller e B.D.Gesner, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 38, 3351.
- 50)A.Collet e J.Gabard, *J.Org.Chem.*, 1980, 45, 5400.
- 51)A.Nilsson, A.Ronlán e V.D.Parker, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.I*, 1973, 2337.
- 52)K.Sasaki, S.Nanao e A.Kunai, *Denki Kagaku*, 1977, 45, 130.
- 53)S.Wang e J.S.Swenton, *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 1513.
- 54)C.J.Cramer e D.J.Truhlar, *J.Am.Chem.Soc.*, 1991, 113, 8305, 9901-AMSOL.
- 55)D.O.Perrin, W.L.Armarego e D.R.Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, 2ª ed., 1980; A.I.Vogel - "Textbook of Practical Organic Chemistry" Longman,London, 5ª ed., 1989.
- 56)J.D.Billimora e N.F.Maclogan, *J.Chem.Soc.*, 3257 (1954).
- 57)J.E.McClure e D.L.Maricle, *Anal.Chem.*, 1967, 39, 236.
- 58)J.B.Koepfli e W.H.Perrin, *J.Chem.Soc.*, 1928, 1989.
- 59)Mannich, *Arch.Pharm.*, 248, 139.
- 60)A.A.Goldberg e H.S.Turner, *J.Chem.Soc.*, 1946, 113.
- 61)R.D.Haworth e D.Woodcock, *J.Chem.Soc.*, 1938, 811.

- 62) F.E. King e P.L'Ecuyer, J.Chem.Soc., 1937, 430.
- 63) J.M. Bruce, J.Chem.Soc., 1959, 2372.
- 64) H. Vermeulen, Rec.Trav.Chim., 1929, 48, 969.
- 65) C.A. Fetscher e M.T. Bogert, J.Org.Chem., 1939, 4, 78.
- 66) H.R. Snyder, J.S. Buck e W.S. Ide, Org.Synth.Coll.Vol. II, 1943, 334.
- 67) W.H. Perkin Jr e J.R. Robinson, J.Chem.Soc., 1907, 91, 1080.
- 68) R. Child e F.L. Pyman, J.Chem.Soc., 1929, 2014.
- 69) Handbook of Chemistry and Physics, 57thed. 1976-77, CRC Press, Inc.
- 70) F. Garelli, Gazz.Chim.Ital., 1890, 20, 700.
- 71) Tieman, Matsmoto, Chem.Ber., 9, 939; 11, 131.
- 72) Howard, J.Am.Chem.Soc., 1932, 34, 3628.
- 73) H.E. Erdtmann, F. Haglid e R. Rihage, Acta Chem.Scand., 1964, 18, 1249.

S2 - Espectro de RMN- ^{13}C do 2,2'-dietil-4,4',5,5'-tetrametóxi-bifenilo

S3 - Espectro de RMN-¹H do 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno (P1)

S4 - Espectro de RMN-¹³C do 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno (P1)

S5 - Correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ do 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno (P1)

Sample GEH-1 in CDCl₃ (380mg/0.5 ml)
 AMX-400 INADEQUATE experiment
 1/4J = 0.0038 (approx. 65 Hz)
 5mm multinuclear probe, experiment time = 38 hrs
 Cr(acac)₃ added

S6 - Espectro de RMN ¹³C -INADEQUATE- do 1-acetil-4,5,5,6-tetrametóxi-cicloexa-1,3-dieno (P1)

S7 - Espectro de RMN-¹H do 1-acetil-2,3,3,4,4,6-hexametóxi-ciclo-hexano (P4)

S8 - Espectro de RMN- ^{13}C do 1-acetil-2,3,3,4,4,6-hexametóxi-ciclo-hexano (P4)

Apêndice

Neste apêndice estão as correlações E_p vs σ_p^+ e E_{HOMO} vs σ_p^+ (figuras A.1 e A.2) cujos coeficientes de correlação mostram ser a primeira bem melhor do que a segunda, na qual foram empregados dados dos cálculos semi-empíricos.

Estes gráficos indicam que os dados experimentais (E_p) correlacionam melhor com as constantes de Hammett^a (σ_p^+) do que os valores teóricos de E_{HOMO} , embora estes últimos tenham relação direta com o potencial de ionização, pois $PI = -E_{\text{HOMO}}$ (Teorema de Koopman^b) e conseqüentemente com o potencial de oxidação (embora E_p seja determinado em solução enquanto PI é medido em fase gasosa).

Figura A.1 - Correlação E_p (V vs Ag/AgI) vs σ_p^+

Figura A.2 - Correlação E_{HOMO} (eV) vs σ_p^+

Assim sendo, constituem uma indicação da cautela com que os resultados de cálculos semi-empíricos devem ser levados em conta.

O 1,2-DMB não fez parte das correlações porque os níveis energéticos de seus orbitais não foram calculados e o bromo-derivado (7) porque o respectivo cálculo semi-empírico não convergiu.

Na tabela A estão os valores de σ_p^+ e E_{HOMO} utilizados nas duas correlações, os valores dos potenciais de oxidação empregados estão na tabela II.2 (pg.155).

Tabela A- Valores de σ_p^+ e de E_{HOMO} , utilizados nas correlações

E_p vs σ_p^+ e E_{HOMO} vs σ_p^+		
Substrato R(nº)	σ_p^+	E_{HOMO} (eV)
1,2-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ -R-4		
COCH ₃ (1)	—	-8,83
CH(OH)Me (2)	—	-8,47
CH ₂ CH ₃ (3)	-0,30	-8,43
COCH ₂ CH ₃ (4)	—	-8,81
CH ₃ (5)	-0,31	-8,45
Cl (6)	0,11	-8,74
Br (7)	0,15	—
OCH ₃ (8)	0,78	-8,28
NHCOCH ₃ (9)	-0,60	-8,14
NHCO ϕ (10)	-0,60	-8,11
CH ₂ CO ₂ CH ₃ (11)	—	-8,71
CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃ (12)	—	-8,68
CH ₂ CH=CH ₂ (13)	-0,22	-8,65
CN (14)	0,66	-9,07
NO ₂ (15)	0,79	-9,50
CH ₂ OCH ₃ (16)	-0,05	-8,41
CH(OCH ₃) ₂ (17)	—	-8,52
OCOCH ₃ (18)	-0,19	-8,38

Referências

- a) C.Hansch, A.Leo e R.W.Taft, Chem.Rev., 1991, 91, 165.
 b)L.N.Domelsmith, L.L.Munchausen e K.N.Houk, J.Am.Chem.Soc., 1977, 99, 4311.