Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Mn(III)porfirinas sintéticas como modelos químicos do
Citocromo P-450: a O-desalquilação oxidativa de aril
éteres substituídos como modelos de drogas por
iodosilbenzeno**

Aluno: Carlos Alberto Felipucci Neto

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP, como parte das exigências para obtenção do título de MESTRE EM CIÊNCIAS – Área: Química.

RIBEIRÃO PRETO – SP

2007

Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Mn(III)porfirinas sintéticas como modelos químicos do
Citocromo P-450: a O-desalquilação oxidativa de aril éteres
substituídos como modelos de drogas por iodosilbenzeno**

Carlos Alberto Felipucci Neto

Orientadora: Profa. Dra. Yassuko Iamamoto

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP, como parte das exigências para obtenção do título de MESTRE EM CIÊNCIAS – Área: Química.

RIBEIRÃO PRETO – SP

2007

Felipucci Neto, Carlos Alberto

Mn(III)porfirinas sintéticas como modelos químicos do Citocromo P-450: a O-desalquilação oxidativa de aril éteres substituídos como modelos de drogas por iodosilbenzeno

Ribeirão Preto, 2007.

92 pág.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientadora: Iamamoto, Yassuko.

1. Citocromo P-450. 2. Mn(III)porfirinas. 3. O-desalquilação.
4. Mecanismo.

*“Que os nossos esforços
desafiem as
impossibilidades.*

*Lembra-vos de que as
grandes proezas da
história foram conquistas
do que parecia
impossível”.*

Charlie Chaplin.

Dedico

Aos meus pais,

Agradeço antes de mais nada pela vida! Pela presença amiga. Pelos doces, presentes e passeios. Obrigado pelo suor na frente. Pelos braços cansados no final da jornada para que nada me faltasse. Pelas noites em claro. Pelos castigos quando eu estava errado, sempre tentando me mostrar o caminho da verdade.

Obrigado por tantas vezes que abdicaste de seus sonhos para realizar os meus, abrindo mão das suas vontades para realizar meus caprichos.

Obrigado!

Porque vocês existem!

Porque são meus pais!

Amo vocês!

A minha avó,

“Você deixou seus sonhos para que eu sonhasse.

Derramou lágrimas para que eu fosse feliz.

Você perdeu noites de sono para que eu dormisse tranqüilo.

Acreditou em mim, apesar dos meus erros.

Jamais esqueça que eu levarei para sempre

Um pedaço do seu ser dentro do meu próprio ser...”

Augusto Cury

Profa. Dra. Yassuko Iamamoto,

Exemplo de verdadeira mestre e cientista, que se destaca no meio universitário pela sua constante preocupação na formação de seus alunos. Agradeço por seu precioso tempo dedicado a minha formação, durante o período que estive em seu laboratório. Sinto-me honrado e feliz pelas oportunidades de aprendizado e constantes discussões científicas que me foram proporcionadas por ela. As palavras são poucas para expressar minha profunda gratidão. Muito obrigado.....

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Yassuko Iamamoto pelas discussões, conselhos e livre-arbítrio durante os últimos anos.

Ao Prof. Dr. John Lindsay Smith, pelas discussões científicas na realização deste trabalho.

A minha irmã Daniela, pela cumplicidade e por ser a única pessoa que sabe como me irritar! Aos meus familiares pelo apoio, incentivo, confiança e amor. Muito obrigado por vocês existirem na minha vida, amo todos vocês.

A Dani Dani, pelo companheirismo, estando presente nos bons e maus momentos, sempre atenciosa, compreensiva e me socorrendo sempre que preciso. Muito obrigado. Te amo!

Aos meus grandes amigos de longa data do Ensino Médio, Luis Ricardo, Paulo Eduardo, Paulo Domingues, Nunes, Tatu, Leno, Teresa, Amendoim, Aboma, Bleise, Puff, Maria Luiza, Junior, Carolina.

Aos meus queridos amigos Deza, Miguel, Ricardo, Leonardo, Nara, Daniela Garçon, Daniele, Tatiana pelo carinho e companheirismo dedicados em todos os anos de convivência em Ribeirão Preto.

Aos colegas e amigos de Laboratórios Bioniorgânica e Terras Raras: Aninha, Anderson, Carla, Cínara, Cláudio, Christiane, Emmanuel, Fábio, Fernanda, Heide, Janaina, Livia, Luciana, Loser, Maria Silvia, Marquinho, Maria Elisa, Priscilla, Rebeca, Patrícia, Simone e Tatiana, tanto pela dedicação e suporte técnico, quanto pela profunda prova de companheirismo recebida durante esse período.

A Lâmia, Isabel, Emerson, André, Sonia O., Maria Inês, Sonia M. e Denise pela eficiência, atenção e paciência dedicadas.

A todos os Docentes e Funcionários da Universidade de São Paulo: Departamento de Química e Departamento de Biologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto.

A todos que contribuíram para a minha formação e para a realização deste trabalho, mesmo que indiretamente.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a fundação Capes pelo apoio financeiro concedido durante a realização deste trabalho.

ABREVIATURAS

ACN: acetonitrila

CG: cromatografia gasosa

CG-MS: cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa

CDCl_3 : clorofórmio deuterado

DCM: diclorometano

DMF: dimetilformamida

DCE: dicloroetano

D_2O : água deuterada

H_2TMP : 5,10,15,20-tetra(mesitil)porfirina

H_2P : porfirina base livre

IV: infra-vermelho

LiAlD_4 : deutereto de lítio e alumínio

MeOH: metanol

$[\text{Mn}(\text{TPP})]\text{Cl}$: cloreto de 5,10,15,20-tetra(fenil)porfirinato manganês(III)

$[\text{Mn}(\text{TMP})]\text{Cl}$: cloreto de 5,10,15,20-tetra(mesitil)porfirinato manganês(III)

$[\text{Mn}\{\text{T}(4\text{-N-MePy})\text{P}\}](\text{PF}_6)_5$: hexaflúorofosfato de 5,10,15,20-tetra(4-N-metilpiridil)porfirinato manganês(III)

$[\text{Mn}(\text{TDCSPP})]\text{Cl}$: cloreto de 5,10,15,20-tetra(2,6-dicloro-3-sulfonatofenil)-porfirinato manganês(III)

$[\text{Mn}(\text{TFPP})]\text{Cl}$: cloreto de 5,10,15,20-tetrafluor(fenil)porfirinato manganês(III)

MnP : manganês(III) porfirina

PhI: iodobenzeno

PhIO: iodossilbenzeno

PhIO₂: iodóxibenzeno

UV-Vis: espectroscopia no ultravioleta-visível

RESUMO

Reações de O-desmetilação oxidativa estão entre as várias oxidações realizadas pelas enzimas do citocromo P-450. Entretanto, poucos estudos de O-desmetilação catalisadas por enzimas do citocromo P-450 ou modelos químicos baseados em metaloporfirinas sintéticas têm resultado em dúvidas acerca do mecanismo da O-desmetilação destes compostos orgânicos.

Neste trabalho, foi estudada a O-desmetilação oxidativa, com PhIO, do benzil metil éter e alguns de seus derivados *para* substituídos (com os grupos doadores de elétrons $-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}_3$ e os grupos retiradores $-\text{NO}_2$ e $-\text{Cl}$) catalisada pelas Mn(III)P $[\text{Mn(TPP)}]\text{Cl}$, $[\text{Mn}\{\text{T(4-N-MePy)P}\}](\text{PF}_6)_5$, $[\text{Mn(TMP)}]\text{Cl}$, $[\text{Mn(TDCSPP)}]\text{Cl}$ e $[\text{Mn(TFPP)}]\text{Cl}$ para verificar o efeito destes diferentes catalisadores na conversão e seletividade dos produtos e avaliar o efeito dos diversos substituintes citados no mecanismo de O-desalquilação.

Inicialmente, realizou-se o estudo das oxidações catalíticas do metil benzil éter. Todas as reações catalisadas pelas MnP se mostram seletivas, sendo que o benzaldeído foi o produto comum a todas as oxidações. A melhor condição encontrada foi 1:50:1224 (catalisador/oxidante/substrato). Em relação às reações com os substratos contendo os substituintes na posição – *para*, as reações de oxidações do p-metóxibenzil metil éter por PhIO não se mostraram tão seletivas quanto as do metil benzil éter, mostrando claramente que o grupo metóxi alterou a reatividade do aril éter original. Mesmo assim, o p-metoxibenzaldeído ainda foi o produto principal, sendo a conversão ao álcool p-metoxibenzílico observada em escala menor. Já com o substrato p-nitrobenzil metil éter, novamente o efeito provocado pelo substituinte na

posição *para* no anel benzênico pôde ser percebida na distribuição final dos produtos, sendo que houve seletividade total para a formação de p-nitrobenzaldeído em detrimento ao álcool p-nitrobenzólico.

Em relação aos dois últimos substratos da série proposta, metil p-metilbenzil éter e metil p-clorobenzil éter, de um modo geral, as reações realizadas com o p-clorobenzil metil éter não se mostraram tão seletivas quanto as do metil p-nitrobenzil éter, mostrando que o grupo cloro aumentou a reatividade do cloroéter em relação ao éter com o substituinte nitro- original.

Mesmo assim, o p-clorobenzaldeído foi o produto principal, sendo a conversão ao álcool p-clorobenzílico observada em menor escala. Em relação às reações de oxidação do p-metilbenzil metil éter, observou-se que os resultados experimentais são semelhantes aos encontrados para o metil benzil éter.

Esses resultados corroboram o principal mecanismo proposto para os sistemas modelo do citocromo P-450 que envolve abstração inicial do átomo de hidrogênio, o mecanismo por recombinação de oxigênio.

ABSTRACT

O-dealkylation oxidative reactions are among the several oxidations accomplished by the cytochrome P-450 enzymes. However, few studies on O-dealkylation catalyzed by such enzymes or chemical models based on synthetic metalloporphyrins have resulted in doubts concerning the mechanism of these reactions involving organic compounds.

In this work, we studied the oxidative O-dealkylation by PhIO of benzyl methyl ether and some of its *para*-substituted derivatives (with the electron donor groups -OCH₃ and -CH₃ and the electronwithdrawing groups -NO₂ and -Cl) catalyzed by the following Mn(III)P: [Mn(TPP)]Cl, [Mn{T(4-N-MePy)P}] (PF₆)₅, [Mn(TMP)]Cl, [Mn(TDCSPP)] Cl, and [Mn(TFPP)]Cl. Our aim was to verify the effect of these different catalysts on the conversion yields and product selectivity, as well as evaluate the effect of the several substituents on the ether on the O-dealkylation mechanism.

We initially studied the catalytic oxidation of methyl benzyl ether. All the reactions catalyzed by the various MnPs were selective, and benzaldehyde was the product common to all oxidations. The best reaction condition was catalyst/oxidant/substrate molar ration = 1:50:1224. As for the reactions with the substituted substrates, the catalytic oxidation of *p*-methoxybenzyl methyl ether by PhIO was not as selective as the ones of methyl benzyl ether, clearly showing that the methoxy group affects the reactivity of the original aryl ether. Nevertheless, *p*-methoxybenzaldehyde was still the main product, being the conversion to *p*-methoxybenzylic alcohol observed in minor amount. With the substrate *p*-nitrobenzyl methyl ether, the effect of the electronwithdrawing substituent in the *para*- position of the aromatic ring could be observed in the

final product distribution once again, and total selectivity toward the formation of *p*-nitrobenzaldehyde to the detriment of *p*-nitrobenzoic alcohol was observed.

In relation to the two last substrates of the proposed series, the methyl *p*-methylbenzyl and methyl *p*-chlorobenzyl ethers, the reactions accomplished with *p*-chlorobenzyl methyl ether were not as selective as the ones carried out with methyl *p*-nitrobenzyl ether, showing that the chloro group increased the reactivity of the chloro-ether in relation to the ether with the original nitro-substituent. Even so, *p*-chlorobenzaldehyde was the main product, being the conversion to the *p*-chlorobenzyl alcohol observed in smaller amount. Concerning the oxidation reactions of *p*-methylbenzyl methyl ether, the experimental results were similar to those obtained in the case of methyl benzyl ether.

These results corroborate the main mechanism proposed for the cytochrome P-450 model systems, which involves initial hydrogen atom abstraction, followed by oxygen rebound.

ÍNDICE

I.1. Introdução	1
I.1. Uma breve introdução	2
I.2. Monooxigenases dependentes do Citocromo P450	2
I.2.1. Hemeproteínas	2
I.2.2. Citocromo P-450	3
I.2.3. Estrutura do Citocromo P-450	5
I.2.4. Ciclo catalítico do citocromo P-450	6
I.3. Sistemas químicos modelo do citocromo P-450	9
I.4. O-desalquilação e seus possíveis mecanismos	12
I.5. Estudos preliminares	15
II. Objetivos	18
III. Parte Experimental	21
III.1. Reagentes e solventes utilizados	22
III.2. Materiais e equipamentos	23
IV. Metodologias	24
IV.1. Metalação de H ₂ P	24
IV.1.1. Inserção de Mn(III) na porfirina H ₂ TMP	24
IV.1.2. Inserção de Mn(III) na porfirina H ₂ TFPP.	25
IV.2. Padronização do método de análise dos produtos por cromatografia à gás.	26
IV.2.1. Padronização para análise dos produtos de oxidação do metil benzil éter	26
IV.2.2. Padronização para análise dos produtos de oxidação do	

p-metoxibenzil metil éter	28
IV.2.3. Padronização para análise dos produtos de oxidação do p-nitrobenzil metil éter	29
IV.2.4. Padronização para análise dos produtos de oxidação do p-metilbenzil metil éter	30
IV.2.5. Padronização para análise dos produtos de oxidação do p-clorobenzil metil éter	31
IV.3. Reações de O-desmetilação oxidativa de aril éteres por PhIO catalisadas por [Mn(TPP)]Cl, [Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆), [Mn(TMP)]Cl, [Mn(TFPP)]Cl e [Mn(TDCSPP)]Cl.	32
IV.4. Reações de O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter por PhIO catalisadas por [Mn(TPP)]Cl, [Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅ e [Mn(TMP)]Cl em presença de imidazol	33
IV.5. Titulação iodométrica para identificação de PhIO ₂	33
IV.6. Titulação biamperométrica para identificação de PhIO ₂ .	33
IV.7. Síntese do p-metoxibenzil metil éter através da síntese de Willianson.	34
IV.8. Síntese alternativa de aril éteres para- substituídos.	35
IV.8.1. Síntese do p-metoxibenzil metil éter.	35
IV.8.2 Síntese dos demais substratos.	35
IV.9. Síntese do éter deuterado	36
IV.9.1. Tratamento do solvente utilizado	36
IV.9.2. Síntese do álcool α,α -dideutério-p-metóxibenzílico	37
V. Resultados e Discussão	38

V.1. Reações de metalação	39
V.1.1. Reação de metalação da H ₂ TMP e monitoramento por espectroscopia de absorção UV-Vis	39
V.1.2 Purificação da [Mn(TMP)]Cl por cromatografia em coluna.	40
V.1.3. Reação de metalação da H ₂ TFPP e monitoramento por espectroscopia de absorção UV-Vis	41
V.1.4. Purificação da [Mn(TFPP)]Cl por cromatografia em coluna.	42
V.2. Estudos preliminares de oxidação do metil benzil éter por PhIO catalisadas pelas MnP realizados pelo grupo	43
V.3. Reações de oxidação catalítica do metil benzil éter catalisadas por [Mn(TPP)]Cl, [Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅ e [Mn(TMP)]Cl	45
V.4. Reações de oxidação do metil benzil éter por PhIO catalisadas pelas MnP na presença de imidazol.	49
V.5. Titulação iodométrica do meio resultante da catálise para determinação de PhIO ₂	51
V.6. Titulação biamperométrica para determinação de PhIO ₂	52
V.7. Síntese do p-metoxibenzil metil éter via síntese de Williamsom.	54
V.8. Rota alternativa para a síntese de aril-éteres substituídos	56
V.8.1 Síntese do p-metoxibenzil metil éter.	56
V.8.2. Síntese do p-nitrobenzil metil éter.	57
V.8.3. Síntese do p-metilbenzil metil éter e do p-clorobenzil metil éter.	59
V.9. Caracterização dos novos substratos sintetizados.	61
V.9.1. Caracterização do p-metoxibenzil metil éter	61
V.9.1.1. Espectrometria de massa do p-metoxibenzil metil éter.	61

V.9.1.2. Espectroscopia de ^1H RMN.	62
V.9.2. Caracterização do p-nitrobenzil metil éter.	63
V.9.2.1. Espectrometria de massa.	63
V.9.2.2. Espectroscopia de ^1H RMN	64
V.9.3. Caracterização do p-clorobenzil metil éter	64
V.9.3.1. Espectrometria de massa do p-clorobenzil metil éter	64
V.9.3.2. Espectroscopia de ^1H RMN do p-clorobenzil metil éter	65
V.9.4. Caracterização do p-metilbenzil metil éter	65
V.9.4.1. Espectrometria de massa do p-metilbenzil metil éter	65
V.9.4.2. Espectroscopia de ^1H RMN do p-metilbenzil metil éter	66
V.10. Reações de oxidação do p-metoxibenzil metil éter por PhIO catalisadas pelas MnP.	67
V.11. Reações de oxidação do p-nitrobenzil metil éter por PhIO catalisadas pelas MnP.	72
V.12. Reações de oxidação do p-clorobenzil metil éter por PhIO catalisadas pelas MnP.	75
V.13. Reações de oxidação do p-metilbenzil metil éter por PhIO catalisadas pelas MnP.	77
V.14. Síntese do álcool α,α -dideutério-p-metóxi benzílico	78
V.15. Espectroscopia de ^1H RMN do álcool α,α -dideutério-p-metóxi benzílico	82
VI. Conclusões	85
IX – Referências	87

Introdução

1.1. Uma breve introdução

Desde sempre, químicos vêm tentando entender os mecanismos de ação das enzimas, que possuem a habilidade de catalisar uma grande variedade de reações em condições amenas e freqüentemente com alta seletividade. Essa busca é feita através do estudo de modelos.

A utilização de compostos modelos de pequeno peso molecular tem contribuído para simular vários processos biológicos. Uma das estratégias adotadas nas últimas décadas para o desenvolvimento de sistemas catalíticos bioinspirados para síntese industrial consiste em desenvolver novos catalisadores sintéticos capazes de mimetizar o comportamento dos sistemas biológicos [1]. Dessa forma, metaloporfirinas e análogos sintéticos têm despertado o interesse dos pesquisadores por mimetizarem várias reações realizadas por hemoproteínas como as monooxigenases (citocromo P-450), as catalases, as peroxidases e as lignases [2,3].

1.2. Monooxigenases dependentes do Citocromo P450

1.2.1. Hemoproteínas

As hemoproteínas são uma importante classe de proteínas e enzimas que diferem uma das outras, tanto pela estrutura do grupo heme, da cadeia polipeptídica, como pelo estado de oxidação do íon ferro (+2 ou +3). A ferroprotoporfirina IX (Figura 1) constitui o sítio ativo de hemoproteínas que apresentam importantes papéis biológicos, como por exemplo, transporte de oxigênio dos pulmões para todas as partes dos organismos (hemoglobina), armazenamento de oxigênio no tecido muscular (mioglobina), transferência de

elétrons na cadeia respiratória (citocromo b e c), oxidação catalítica de compostos orgânicos (citocromo P-450) [4].

Figura 1: Fe^{III}protoporfirina IX (grupo prostético heme).

1.2.2.Citocromo P-450

As hemoproteínas dependentes do citocromo P-450 são muito comuns na natureza, podendo ser encontradas em muitos organismos, desempenhando papel primordial na transformação oxidativa de moléculas exógenas como drogas, pesticidas, anestésicos, solventes e carcinógenos e de compostos endógenos como esteróides, ácidos graxos e prostaglandinas [4,5]. Nessas enzimas o grupo prostético ferroporfirina IX (Figura 1) está ligado à proteína por um átomo de enxofre de uma cisteína como ligante proximal.

Desde 1960 a metaloenzima citocromo P-450 tem sido muito estudada devido à sua habilidade em catalisar a transferência de um átomo de oxigênio do oxigênio molecular (O₂) para vários substratos orgânicos [6] com o outro átomo de oxigênio sendo reduzido à H₂O por equivalentes redutores fornecidos por NADPH ou NADH (Esquema 1). *In vitro*, o citocromo P-450

também catalisa a transferência de um átomo de oxigênio, proveniente de simples doadores como iodosilbenzeno (PhIO) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) [7] (Esquema 1).

Esquema 1

Como somente um dos dois átomos de oxigênio, inicialmente presente no O₂, é transferido ao substrato, os citocromos P-450 são chamados de monooxigenases [5]. Naturalmente, o oxigênio molecular é pouco reativo a substratos orgânicos em baixas temperaturas, dessa forma os sistemas vivos usam essas enzimas capazes de modificar o oxigênio molecular permitindo a realização das oxidações desejadas.

As enzimas da família do citocromo P-450 podem catalisar várias reações (Figura 2), dentre as quais a hidroxilação de ligações inertes de alcanos e compostos aromáticos, epoxidação de alcenos e arenos. Além disso, o citocromo P-450 oxida aminas terciárias a N-óxidos e tioéteres a sulfóxidos e sulfonas, clivagem oxidativa de ligações C=S, C=N e C-C, realiza N-desalquilação de aminas, tioéteres e éteres contendo ligações C-H na posição α em relação ao heteroátomo [6], esta última responsável pelo metabolismo de fármacos ou xenobióticos nos animais e nos seres humanos [8-10]. Estudos com uma variedade da família do citocromo P-450, a isozima CYP2D6, mostram que ela promove reações seletivas de O-desmetilação em

várias drogas, com destaque para a conversão da codeína na morfina, seu metabólito ativo [11].

Figura 2: Principais classes de oxidações realizadas pelas enzimas da família do P-450.

O interesse nessa classe de enzimas se mostra evidente, uma vez que a palavra citocromo P-450 pôde ser encontrada 2508, 2775, 2690 e 2319 vezes na base de dados do *Medline* do Instituto Nacional de Saúde dos EUA nos anos de 2000, 2001, 2002 e 2003, respectivamente [12].

I.2.3. Estrutura do Citocromo P-450

A estrutura do citocromo P-450 compreende duas partes distintas (Figura 3). A primeira parte diz respeito à matriz protéica, que é constituída de

uma cadeia polipeptídica de alto peso molecular e fornece um ambiente hidrofóbico para a ligação e orientação do substrato. A seletividade das diferentes monooxigenases é resultado da variação na seqüência de aminoácidos da cadeia polipeptídica e conseqüentemente da estrutura da apoproteína na qual o substrato se fixa. A segunda parte compreende o sítio catalítico constituído pela ferroprotoporfirina IX (Figura 1). O quinto sítio de ligação do íon Fe^{III} central do heme possui um enxofre de cisteína residual e o sexto sítio de coordenação é aberto para a ligação e posterior ativação do oxigênio molecular [13].

Figura 3: Estrutura proposta do sítio ativo do citocromo P-450 contendo o grupo prostético heme [14].

1.2.4. Ciclo catalítico do citocromo P-450

Mais de quarenta e cinco anos depois do isolamento e caracterização dos citocromos P-450, a natureza exata das espécies ativas responsáveis pela oxidação dos substratos ainda é assunto de intensos debates [5,15,16]. A era das espécies “ferro-oxo de alta valência” surgiu dos resultados de elegantes estudos que usaram doadores simples de oxigênio na presença do

P-450 e de metaloporfirinas sintéticas, utilizadas como sistemas modelos [17,18,19]. Desde então a espécie intermediária mais comumente aceita como a responsável pelos processos de oxidação é o radical ferril π -cátion $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{por})]^{+\bullet}$. Mais recentemente, a hipótese da espécie ativa eletrofílica $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$ tem aparecido na literatura [20,21].

De maneira geral, as reações catalisadas pelo citocromo P-450 podem ser classificadas em três tipos: hidroxilações de hidrocarbonetos não ativados, oxidações de compostos insaturados e oxidação ou oxigenação de heteroátomos [22]. O ciclo catalítico proposto para o citocromo P-450 [13] consiste de seis etapas tendo como espécie oxidante ativa um complexo contendo dois equivalentes eletrônicos acima do estado de oxidação inicial da enzima, $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{por})]^{+\bullet}$ ou o análogo eletrônico $[\text{Fe}^{\text{V}}(\text{O})(\text{por})]^+$.

Figura 4: Ciclo catalítico proposto para o citocromo P-450 [13].

Na etapa inicial do ciclo, o sítio ativo da enzima apresenta Fe^{III} hexacoordenado, o qual contém, além do resíduo de cisteína, uma molécula de H_2O que preenche a esfera de coordenação do metal (espécie **A**, Figura 4). Após a ligação do substrato à cavidade catalítica, a molécula de água é liberada a partir da Fe^{III} porfirina rendendo um complexo Fe^{III} alto spin (**B**, Figura 4), que em seguida é reduzido ao correspondente complexo de Fe^{II} (**C**, Figura 4), possibilitando a ligação do O_2 para formar o intermediário **D**. A etapa seguinte consiste de outra transferência eletrônica resultando na formação do correspondente superóxido (**E**, Figura 4), o qual é protonado levando à formação do intermediário Fe^{III} -hidroperóxido (**F**, Figura 4). A entrada de um novo H^+ permite a protonação do átomo de oxigênio distal, com a formação de água que é um melhor grupo de saída se comparado ao ligante OH^- . A clivagem heterolítica da ligação O-O deste intermediário leva à formação da espécie ferro-oxo de alta valência, $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{por})]^{+\bullet}$ ou o seu análogo eletrônico $[\text{Fe}^{\text{V}}(\text{O})(\text{por})]^+$ (**G**, Figura 4), considerada classicamente como oxidante ativo. Em uma última etapa, este intermediário complexo-oxo transfere o oxigênio para o substrato e os produtos oxigenados são liberados da enzima e há a regeneração do estado inicial do sítio ativo da enzima [5]. O mecanismo geralmente aceito para hidroxilação de hidrocarbonetos saturados invoca o chamado mecanismo “oxygen rebound” (recombinação de oxigênio) [23,24].

Apesar do “turnover” fisiológico do P-450 geralmente seguir a sequência descrita na Figura 4, doadores de oxigênio como iodosilarenos (ArIO) podem reagir com o citocromo P450 (Espécies **A** e **B**, Figura 4), através de um ciclo curto de reação, que produz diretamente a espécie

oxidante ativa **G** sem a utilização de equivalentes redutores ou oxigênio molecular [25,26].

A atribuição desse oxidante ativo ferro-oxo de alta valência tem sido feita baseando-se principalmente na detecção espectral do intermediário $[\text{FeIV}(\text{O})(\text{por})]^{+*}$, chamado de composto I em oxidações promovidas por hemeperoxidases. Além disso, o mesmo intermediário foi isolado por Groves *et al.* [27] em reações de oxidação realizadas à baixa temperatura, utilizando $\text{Fe}(\text{TMP})\text{Cl}$ como catalisador na presença de ácido meta-cloroperbenzóico. Muitos outros modelos do composto I têm sido obtidos e isolados a partir de reações utilizando outras metaloporfirinas substituídas. Frequentemente manganêsporfirinas também têm sido usadas como sistemas modelo do P-450, e $(\text{Por})\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}$, análogo ao composto I, foram isolados e caracterizados por espectroscopia de absorção de raios X e espectrofotometria “*stopped-flow*” na presença de diferentes doadores de oxigênio [5].

1.3. Sistemas químicos modelo do citocromo P-450

Apesar dos avanços tecnológicos obtidos nos últimos anos na várias áreas da química, bioquímica e farmácia, o estudo de sistemas enzimáticos complexos, como o P-450 que envolve processos com a purificação da enzima, o isolamento de cofatores e ainda problemas com a possível desnaturação da enzima, dificulta os estudos acerca do mecanismo enzimático detalhado de oxidação dos substratos. Uma alternativa para contornar essa limitação é o uso de metaloporfirinas sintéticas, capazes de

atuarem como sistemas miméticos das enzimas monooxigenases dependentes do citocromo P-450.

A descoberta do ciclo catalítico curto do P-450 forneceu importante ímpeto ao desenvolvimento de modelos funcionais do citocromo P-450, utilizando principalmente Fe^{III} e Mn^{III} porfirinas para se compreender os complexos processos biológicos envolvidos nas reações enzimáticas [1,28,15]. Um dos objetivos no uso destas metaloporfirinas sintéticas é construir sistemas químicos cataliticamente ativos e capazes de reproduzir as várias reações catalisadas pelo citocromo P-450 [29].

Nesse sentido, em 1979 Groves e colaboradores mimetizaram o ciclo catalítico curto do P-450, usando iodosilbenzeno (PhIO) como doador de oxigênio na presença da $[\text{Fe}(\text{TPP})]\text{Cl}$, a qual é facilmente preparada pela condensação entre pirrol e o benzaldeído correspondente [29]. Esse sistema foi capaz de reproduzir muitas das reações mediadas pelo P450, pelo menos do ponto de vista qualitativo. Todavia, o principal problema encontrado com sistemas similares usando PhIO e catalisadores simples como $[\text{Fe}(\text{TPP})]\text{Cl}$ ou $[\text{Mn}(\text{TPP})]\text{Cl}$ (Figura 5-1), que são chamados catalisadores de **1ª geração**, é a degradação oxidativa do anel porfirínico sob as condições drásticas usadas nas reações de oxidação [6].

Metaloporfirina	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4$	X =
1- [Fe(TPP)] ⁺	fenil	H
2- [Fe(TFPP)] ⁺	pentafluorofenil	H
3- [Fe(TDCPP)] ⁺	2,6-diclorofenil	H
4- [Fe(TDCPPβCl ₈)] ⁺	2,6-diclorofenil	Cl
5- [Mn(TF ₄ TMAPP)] ⁵⁺	tetrafluoro-4-trimetilamônio	H
6- [Mn(TDCSPP)] ³⁻	2,6-dicloro-3-sulfonatofenil	H

Figura 5: Algumas metaloporfirinas sintéticas utilizadas como sistemas modelo do P-450.

Assim, a necessidade de catalisadores mais estáveis e eficientes, com alta percentagem de recuperação, impulsiona o trabalho de síntese de novas porfirinas contendo substituintes volumosos e/ou eletronegativos nas posições *meso*aril, denominados catalisadores de **2^a geração** (Figura 5-2 e 5-3). A presença desses substituintes eletronegativos nos metalocomplexos porfirínicos faz com que a correspondente espécie ativa metal-oxo seja mais eletrofílica e, portanto mais reativa [6].

Além disso, no caso da [Fe (ou Mn)(TDCPP)], os substituintes Cl em posição *orto* fornecem proteção estérica dos carbonos *meso* do anel porfirínico, prevenindo a rápida destruição da porfirina durante a oxidação catalítica. De fato, o catalisador [Fe(TDCPP)]Cl associado ao PhIO na epoxidação de alcenos mostrou ser eficiente, uma vez que foram apresentados elevados rendimentos de epóxido e altos números de *turnover* [30].

A introdução de átomos eletronegativos nas posições β -pirrólicas nas metaloporfirinas de 2ª geração rende os catalisadores denominados de **3ª geração**, (Figura 5-4), os quais possuem propriedades interessantes. Doro e colaboradores reportaram a síntese e aplicação catalítica da [Mn^{II}(TDCPP β Cl₈)]Cl na presença de PhIO alcançando boa seletividade nas reações de hidroxilação do cicloexano [31].

1.4. O-desalquilação e seus possíveis mecanismos

Uma das várias reações catalisadas pela citocromo P-450 é a O-desalquilação de éteres, que se trata de uma clivagem oxidativa de ligações C-O contendo ligações C-H na posição α em relação ao heteroátomo. No entanto, alguns poucos estudos de O- ou N-desmetilação de derivados benziléteres ou benzilaminas, como modelos de drogas, catalisadas por enzimas do citocromo P-450 ou modelos químicos baseados em metaloporfirinas sintéticas têm levado a uma dicotomia acerca do mecanismo de desalquilação oxidativa destes compostos orgânicos [32,33] .

Para alguns substratos, a desalquilação oxidativa ocorre através de um mecanismo de abstração de átomo de hidrogênio do substrato por um intermediário metal-oxo (formado entre metaloporfirina e oxidante) ao passo que para outros substratos procedem por transferência de elétron do substrato para o intermediário ativo metal-oxo. Acredita-se, neste sentido, que reações de N-desalquilação de aminas terciárias pelo citocromo P-450 (Fig. 6), ocorram inicialmente pela abstração de um elétron do átomo de nitrogênio pelo oxidante ativo da enzima (intermediário ferro-oxo) [32]. Todavia, para algumas reações de O-desmetilação catalisadas pelo citocromo P-450 ou modelos químicos desta enzima, acredita-se que seja um processo de abstração de átomo de hidrogênio [10]. Os indícios para essas conclusões são altos, mas o mecanismo ao certo ainda continua desconhecido e bastante questionado.

Figura 6: Possíveis mecanismos para N-desalquilação oxidativa de benzilaminas catalisadas por Fe(III)porfirinas sintéticas [33]

O mecanismo da reação de O-desalquilação catalisada pelo citocromo P-450 tem sido menos estudado do que o mecanismo de N-desalquilação [5,34,35]. Portanto, a questão que emerge no momento é a clássica: se a oxidação sobre o carbono alfa ocorre por abstração de hidrogênio (reação **a** da figura 7) seguido por hidroxilação (reação **b** da figura 7), em outras palavras, o mecanismo bem conhecido de recombinação de oxigênio “oxygen rebound”.

Figura 7: Esquema mecanístico para a O-desmetilação catalisada pelo citocromo P-450 [11]

O intermediário hidroxilado resultante é um hemiacetal de baixa estabilidade que rapidamente hidrolisa resultando no correspondente álcool (ou fenol) e um composto carbonilado como o formaldeído. A figura 7 é mais simples do que as rotas correspondentes a da figura 6 referente a N-desalquilação. De fato, a possibilidade de uma abstração inicial de um elétron do átomo de oxigênio para formar um cátion radical não é mostrada na figura 6. Tal mecanismo foi excluído na O-desmetilação do anisol (figura 8a), um composto modelo de interesse particular (Lindsay Smith and Sleath, 1983 [35]).

Além do anisol, muitos éteres aromáticos metílicos são conhecidos por seguirem uma rota de O-desmetilação, muitos dos quais de grande interesse medicinal. Por exemplo, a droga anti-arritmica encainide (figura 8b), participa de muitas reações metabólicas, e a O-desmetilação neste composto é

majoritariamente predominante quando comparada a outras rotas, tais como N-desmetilação, formação de lactonas e oxidação no anel aromático [36].

a) anisol	b) encainide

Figura 8: Éteres aromáticos metílicos conhecidos por seguirem uma rota de O-desmetilação.

1.5. Estudos preliminares

No sentido de se obterem maiores conhecimentos acerca do mecanismo de O-desmetilação oxidativa de éteres, alguns estudos utilizando Mn(III)porfirinas sintéticas como modelos da enzima foram iniciados por nosso grupo em colaboração com o do Prof. John Lindsay Smith [37]. Nesse estudo investigou-se a oxidação do metil benzil éter (Fig. 9) por iodosilbenzeno (PhIO) usando Mn(III)porfirinas poliiônicas fluoro-substituídas e cloro-substituídas (Fig. 10) como catalisadores. Os resultados encontram-se na tabela 1 abaixo.

Figura 9: Produtos da O-demetilação catalítica do metil-benzil éter

Tabela 1: Rendimentos dos produtos obtidos anteriormente na O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter catalisada por MnP utilizando PhIO como doador de oxigênio.

Reação	Catalisador	Produtos			
		(%)	(%)	Álcool Total	(%)
		Benzaldeído	Benzílico		PhI
1	MnTFPPCI	66	16	82	88
2	MnTF ₄ TMAPP(PF ₆) ₅	93	0	93	100
3	MnTF ₄ TMAPP-SiSO ₃	90	0	90	100
4	MnTF ₄ TMAPP-Dowex	80	0	80	100
5	MnTDCPPCI	41	14	55	100
6	MnTDCSPP(NBu ₄) ₄ Cl	32	0	32	71
7	MnTDCSPP-SiN	44	7	51	94
8	MnTDCSPP-Amberlyst	47	3	50	100

2,5 x 10⁻⁷ mol MnP, 1,5 mL ACN, 5,0 mg PhIO, 25 µL substrato, agitação magnética à temperatura ambiente. em ausência de MnP, 10% rendimento benzaldeído.*

Para as reações catalisadas pelas Mn(III)porfirinas fluoro-substituídas, observou-se maiores conversões e uma alta seletividade para a formação de benzaldeído, ao passo que nas reações catalisadas pelos complexos contendo cloro-substituintes observou-se menores conversões e uma mais baixa seletividade para o benzaldeído em relação ao álcool benzílico. Estes resultados foram atribuídos ao impedimento estérico exercido pelos volumosos grupos 2,6-diclorofenil nos catalisadores [Mn(TDCPP)]Cl e [Mn(TDCSPP)](NBu₄)₄Cl, com o mesmo não ocorrendo para as reações catalisadas pelos não impedidos [Mn(TPFP)]Cl e [Mn(TF4TMAPP)](PF₆)₅. No entanto, para se ter certeza de que a diferença nos rendimentos e seletividade de produtos desta oxidação deve-se exclusivamente a efeitos estéricos, outros catalisadores contendo diferentes substituintes foram ser utilizados.

$R_1=R_2=R_3=R_4$	<i>Mn(III)porfirina</i>
Pentafluorofenil	[Mn(TPFP)] ⁺
2,3,5,6-tetrafluoro-4-trimetilamônio	[Mn(TF4TMAPP)] ⁵⁺
2,6-diclorofenil	[Mn(TDCPP)] ⁺
2,6-dicloro-3-sulfonatofenil	[Mn(TDCSPP)] ³⁻

Figura 10: Mn(III)porfirinas contendo fluoro- e cloro-substituintes anteriormente utilizados [37]

Objetivos

II – OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

Dentro do contexto apresentado anteriormente, este projeto de pesquisa teve como objetivo o estudo da O-desmetilação oxidativa em meio homogêneo do metil benzil éter pelo PhIO usando 3 diferentes catalisadores (Fig. 11):

Figura 11: Mn(III)porfirinas utilizadas na O-desmetilação do metil éter

- i) $[Mn(TPP)]Cl$, como modelo de comparação, uma vez que esta é uma porfirina relativamente simples e não impedida estericamente;
- ii) $[Mn\{T(4-N-MePy)P\}](PF_6)_5$, para verificar o efeito produzido pela presença de um átomo eletronegativo associado à carga, mas, assim como foi feito nos estudos iniciais com o complexo $[Mn(TF_4TMAPP)]^{5+}$, essa Mn(III)porfirina será usada como par iônico, como sal de PF_6^- ;
- iii) $[Mn(TMP)]Cl$, para verificar a relação entre o efeito do grupo doador de elétrons e o impedimento estérico provocado pelos metil-substituintes nas posições *meso*aril.

Estes estudos visaram concluir aqueles anteriormente iniciados e determinar quais os efeitos dos diferentes substituintes na O-desmetilação

oxidativa de um benzil éter não substituído. Para um melhor entendimento do mecanismo predominante em reações deste tipo, foram utilizados éteres substituídos com vários grupos (desde doadores até retiradores de elétrons).

Sendo assim, foram sintetizados benzil éteres substituídos. Os substituintes utilizados na posição *–para* do anel benzênico foram os grupos nitro (NO₂), metóxi (OCH₃), cloro (Cl) e metil (CH₃). Nas reações de O-desmetilação destes substratos, foram incluídos os catalisadores [Mn(TDCSPP)]Cl e [Mn(TFPP)]Cl, uma vez que estes foram apenas estudados para o metil benzil éter.

Pretendeu-se desenvolver em paralelo aos objetivos propostos acima, na medida do possível, a síntese de um dos substratos deuterado a partir de uma metodologia estabelecida com a colaboração do Prof. John Lindsay Smith, para iniciar estudos de efeito isotópico cinético com o intuito de corroborar as conclusões a serem tiradas sobre o mecanismo regente nas reações de O-desmetilação de benzil metil éteres das reações de oxidação dos substratos acima citados.

Materiais e Métodos

III. Parte Experimental

III.1. Reagentes e solventes utilizados

- acetonitrila (Mallinckrodt)
- metanol (Mallinckrodt)
- diclorometano (Mallinckrodt)
- 1,2-dicloroetano (Mallinckrodt)
- N,N-dimetilformamida (Synth)
- metil benzil éter (Acros)
- cloreto de 5,10,15,20-tetra(fenil)porfirinato manganês (III) (Midcentury)
- cloreto de 5,10,15,20-tetra(4-N-metilpiridil)porfirinato manganês (III)

Anteriormente obtido em nosso laboratório através da metalação da porfirina 5,10,15,20-tetra(4-N-metilpiridil)porfirina conforme método descrita na literatura [38].

- 5,10,15,20-tetra(mesitil)porfirina (Midcentury)
- Iodosilbenzeno (PhIO), obtido através da hidrólise alcalina do iodosilbenzenodiacetato (Aldrich) [39], armazenado 4°C, pureza checada por titulação iodométrica
- Iodobenzeno (Acros)
- 1,2-dicloroetano (Mallinckrodt)
- cloreto de p-nitrobenzila (Acros)
- cloreto de p-metoxibenzila (Acros)
- éter etílico (Mallinckrodt)
- Metóxido de sódio (Acros)
- N,N-dimetilformamida (Synth)

- cloreto de manganês (Mallinckrodt)
- sílica 230-400 mesh (Merck)
- Sulfato de sódio (Merck)
- álcool 4-metóxibenzílico (Aldrich)
- 4-metóxi-benzaldeído (Aldrich)
- Benzaldeído (Merck)
- Álcool Benzílico (Baker)
- Bromobenzeno (Acros)
- Alumina Básica (Merck)
- Sulfato de sódio (Merck)

III.2. Materiais e equipamentos

- Cromatógrafo a gás Hewlett-Packard HP 6890 Series GC System com detector de ionização de chama com uma coluna capilar (HP-INNOWAX, poly(ethylene glycol) cross linking, com 30 m de comprimento e 0.25 mm de diâmetro e espessura do filme 0.25 μm) e nitrogênio como gás de arraste
- Evaporadores rotatórios Büchi e Heidolph
- Chapa de aquecimento e agitação magnética Cornig-Hot Plate Stirrer-PC 351
- Agitador de ultrassom Minisom Thornton, Inpec Eletrônica S.A., 50-60 Hz
- Balança analítica eletrônica Mettler AE 240

- Espectrofotômetro HP 8452 Diode Array acoplado ao microcomputador HP Vectra ES/12, impressora Think Jet HP e plotter 7475 A HP.

Infra-estrutura do Departamento de Química de Ribeirão Preto, que dispõe de:

- Aparelho de Ressonância Magnética Nuclear Brucker de 400 MHz, Espectrômetro de Massa GC/MS HP modelo 5988-A e Espectrômetro Infravermelho Nicolet FT-IR 5ZDX

IV. Metodologias

IV.1. Metalação de H₂P

Das porfirinas propostas para os estudos de O-desmetilação oxidativa de aril éteres, duas não estavam metaladas com manganês, sendo necessário, portanto, realizar suas respectivas reações de metalação. Os espectros de UV-Vis foram obtidos utilizando cela de quartzo (Hellma) de caminho óptico 1,0 cm. Utilizou-se como branco DMF.

IV.1.1. Inserção de Mn(III) na porfirina H₂TMP

A um balão de 3 bocas contendo aproximadamente 70 mL de DMF, previamente desaerado por 3 horas, adicionaram-se 50 mg de H₂TMP ($6,1 \times 10^{-5}$ mols) e após a mistura entrar em refluxo adicionou-se 0,12 g de MnCl₂·4H₂O ($6,1 \times 10^{-4}$ mols). O sistema foi deixado em refluxo e sob agitação magnética por aproximadamente 48 horas e o progresso da reação foi monitorado por espectroscopia de absorção no UV-Vis e perda de fluorescência vermelha, características de porfirinas base livre.

A seguir, o solvente foi eliminado com o auxílio de um evaporador rotatório e o sólido resultante foi dissolvido em DCM e o excesso do sal de manganês que não reagiu foi extraído com água. Após tratamento da solução de Mn(III)porfirina em DCM com secante (Na_2SO_4), a mesma foi purificada em coluna de alumina básica (70-230 mesh), que apresentou uma melhor separação entre a porfirina na sua forma metalada e a pequena fração não-metalada. A amostra foi eluída inicialmente com DCM, que retirou a H_2TMP que não reagiu e, em seguida, com MeOH que retirou a Mn(III)porfirina. Análises de cromatografia em camada delgada e espectroscopia de absorção no UV-Vis confirmaram a obtenção da $[\text{Mn}(\text{TMP})]\text{Cl}$.

As características da coluna realizada foram:

- Diâmetro da coluna: 2,5 cm
- Altura da coluna: 15 cm
- Fase estacionária: alumina básica 70 – 230 mesh (Merck)

IV.1.2. Inserção de Mn(III) na porfirina H_2TFPP .

De modo análogo, a um balão de 3 bocas contendo aproximadamente 50 mL de DMF, previamente desaerado por 4 horas, adicionaram-se 50 mg de H_2TFPP ($5,1 \times 10^{-5}$ mols) e após o sistema entrar em refluxo adicionaram-se 0,10 g de $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($5,1 \times 10^{-4}$ mols). A mistura reacional foi deixada em refluxo e sob agitação magnética por aproximadamente 28 horas. Espectroscopia de absorção no UV-Vis e perda de fluorescência vermelha foram utilizadas novamente para monitorar a reação.

O solvente foi eliminado e o sólido resultante foi dissolvido em DCM. O excesso de sal de manganês II que não reagiu foi extraído com água. A

solução foi tratada com agente secante (Na_2SO_4) para eliminar eventuais traços de água. A MnP foi purificada em coluna de sílica (230-400 mesh), sendo eluída inicialmente com DCM para retirar a H_2TFPP que não reagiu e posteriormente com MeOH, eluindo deste modo a Mn(III)porfirina de interesse. Análises de cromatografia em camada delgada e espectroscopia de absorção no UV-Vis confirmaram a obtenção da $[\text{Mn}(\text{TFPP})]\text{Cl}$.

As características da coluna realizada foram:

- Diâmetro da coluna: 2,5 cm
- Altura da coluna: 20 cm
- Fase estacionária: sílica 230-400 mesh (Merck)

IV.2. Padronização do método de análise dos produtos por cromatografia à gás.

IV.2.1. Padronização para análise dos produtos de oxidação do metil benzil éter

Realizou-se a padronização do método no cromatógrafo à gás Hewlett-Packard HP 6890 Series GC System para os produtos da reação de O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter com PhIO como oxidante. Prepararam-se cuidadosamente soluções estoque em ACN de concentração $2,5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ dos prováveis produtos da reação (benzaldeído, álcool benzílico e PhI). A partir destas soluções prepararam-se várias diluições, contendo concentração fixa do padrão interno, bromobenzeno, e concentrações variáveis dos prováveis produtos. Após injetar alíquotas de cada uma das diluições, a reta de calibração foi construída e o fator de resposta F foi calculado para os diferentes sistemas produto/padrão usando-

se o programa Data Analysis, um software do cromatógrafo, a partir da inclinação das retas nos gráficos da relação de áreas (produto/padrão) *versus* relação de mol (produto/padrão).

Temperaturas de trabalho: Injetor 220 °C; Detector 250 °C; razão split 50:1; fluxos dos gases: H₂ = 35 mL/min, ar = 350 mL/min, N₂ = 30 mL/min.

- Padronização do metil benzil éter: solução estoque contendo 1,25 x 10⁻⁴ mol de benzaldeído, álcool benzílico e PhI em ACN; desta solução foram retiradas quantidades correspondentes de 1 % a 100 % de rendimento dos produtos para a construção da reta de calibração, com adição 2 µL de bromobenzeno como padrão interno. Tempo total do método: 18,7 min, utilizando temperaturas:

Esquema 2: Condições de análise dos produtos da O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter

A tabela abaixo mostra os tempos de retenção dos compostos analisados:

Tabela 2: Tempo de retenção dos compostos analisados

Composto	Tempo (min)
Bromobenzeno	5.5
Metil benzil éter	6.5
PhI	10.9
Benzaldeído	11.3
Álcool benzílico	16.6

IV.2.2. Padronização para análise dos produtos de oxidação do p-metoxibenzil metil éter

Seguindo a mesma metodologia descrita anteriormente para a padronização do metil benzil éter, abaixo estão as condições utilizadas para a padronização do p-metoxibenzil metil éter.

Temperaturas de trabalho: Injetor 220 °C; Detector 250 °C; razão split 50:1; fluxos dos gases: H₂ = 35 mL/min, ar = 350 mL/min, N₂ = 30 mL/min.

- Padronização do p-metoxibenzil metil éter: solução estoque contendo $1,25 \times 10^{-4}$ mol de álcool 4-metóxibenzílico, 4-metóxi-benzaldeído e PhI em ACN; desta solução foram retiradas quantidades correspondentes de 1 % a 100 % de rendimento dos produtos para a construção da reta de calibração, com adição 2 µL de bromobenzeno como padrão interno.

Tempo total do método: 16,7 min, utilizando temperaturas:

Esquema 3: Condições de análise dos produtos da O-desmetilação oxidativa do p-metoxibenzil metil éter

A tabela a seguir mostra os tempos de retenção dos compostos analisados:

Tabela 3: Tempo de retenção dos compostos analisados

Composto	Tempo (min)
Bromobenzeno	3,6
PhI	5,8
4-metóxi-benzil metil éter	8,7
4-metóxi-benzaldeído	11,5
álcool 4-metóxibenzílico	14,1

IV.2.3. Padronização para análise dos produtos de oxidação do p-nitrobenzil metil éter

Temperaturas de trabalho: Injetor 220 °C; Detector 250 °C; razão split 50:1; fluxos dos gases: H₂ = 35 mL/min, Ar = 350 mL/min, N₂ = 30 mL/min.

- Tempo total do método: 22,7 min, utilizando temperaturas:

Esquema 4: Condições de análise dos produtos da O-desmetilação oxidativa do p-nitrobenzil metil éter.

Tabela 4: Tempo de retenção dos compostos analisados

Composto	Tempo (min)
Bromobenzeno	3,5
PhI	5,8
4-nitrobenzil metil éter	12,0
4-nitrobenzaldeído	12,5
álcool 4-nitrobenzilico	20,6

VI.2.4. Padronização para análise dos produtos de oxidação do p-metilbenzil metil éter

Temperaturas de trabalho: Injetor 230 °C; Detector 250 °C; razão split 50:1; fluxos dos gases: H₂ = 35 mL/min, ar = 350 mL/min, N₂ = 30 mL/min.

- Tempo total do método: 14.1 min, utilizando temperaturas:

Esquema 5: Condições de análise dos produtos da O-desmetilação do p-metilbenzil metil éter.

A tabela abaixo mostra os tempos de retenção dos compostos analisados:

Tabela 5: Tempo de retenção dos compostos analisados

Composto	Tempo (min)
Bromobenzeno	3.2
PhI	4.9
p-metilbenzil metil éter	8.6
p-metilbenzaldeído	11.2
Álcool p-metilbenzílico	16.7

VI.2.5. Padronização para análise dos produtos de oxidação do p-clorobenzil metil éter

Temperaturas de trabalho: Injetor 230 °C; Detector 250 °C; razão split 50:1; fluxos dos gases: H₂ = 35 mL/min, ar = 350 mL/min, N₂ = 30 mL/min.

- Tempo total do método: 18.0 min, utilizando temperaturas:

Esquema 6: Condições de análise dos produtos da O-desmetilação oxidativa do p-clorobenzil metil éter

A tabela a seguir mostra os tempos de retenção dos compostos analisados:

Tabela 6: Tempo de retenção dos compostos analisados

Composto	Tempo (min)
Bromobenzeno	3.6
PhI	5.8
p-clorobenzil metil éter	7.5
4-clorobenzaldeído	8.9
Álcool p-clorobenzílico	15.8

IV.3. Reações de O-desmetilação oxidativa de aril éteres por PhIO catalisadas por [Mn(TPP)]Cl, [Mn{T(4-N-MePy)P}](PF₆), [Mn(TMP)]Cl, [Mn(TFPP)]Cl e [Mn(TDCSPP)]Cl.

Em um frasco de 4 mL com tampa rosqueada foram misturados $2,5 \times 10^{-7}$ mols de MnP (a partir de uma solução estoque da MnP em questão), ACN para completar o volume da reação a 1 mL, 2 μ L de padrão interno (bromobenzeno) e substrato em quantidades variáveis, dependendo da condição em que se desejou trabalhar. Para se iniciar a reação adiciona-se PhIO, também em quantidade de interesse para a condição utilizada.

Observou-se que as duas melhores condições de conversão foram 1:50:1200 e 1:100:1200 (catalisador/oxidante/substrato). A mistura de reação foi agitada magneticamente à temperatura ambiente. Os produtos de reação foram determinados por CG em intervalos de tempo determinados.

IV.4. Reações de O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter por PhIO catalisadas por [Mn(TPP)]Cl, [Mn{T(4-N-MePy)P}](PF₆)₅ e [Mn(TMP)]Cl em presença de imidazol

Em um frasco de 4 mL com tampa rosqueada foram misturados $2,5 \times 10^{-7}$ mols de MnP, 2 μ L de padrão interno (bromobenzeno) e 40 μ L de substrato. Preparou-se uma solução estoque de imidazol da qual cada 200 μ L continham $2,5 \times 10^{-7}$ mols. Foram realizadas reações com proporção imidazol/catalisador 1:1 e 2:1. O solvente utilizado, ACN, é adicionado para completar o volume a 1mL. Para se iniciar a reação adiciona-se $1,25 \times 10^{-5}$ mol de PhIO. A mistura de reação foi agitada magneticamente à

temperatura ambiente. Os produtos de reação foram determinados por CG em intervalos de tempo determinados.

IV.5. Titulação iodométrica para identificação de PhIO_2

Ao frasco de reação contendo aproximadamente 1 mL, foram adicionados 40 mg de KI e 300 μL de ácido acético glacial. Esta mistura foi mantida em agitação magnética por 20 min em banho de gelo e ausência de luz. Após este período, a solução apresentou-se com coloração de difícil identificação em relação à coloração inicial, uma vez que as reações foram realizadas em meio homogêneo e possuíam coloração verde escuro no início. Esta foi titulada com solução padronizada de tiosulfato de sódio ($5,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) [40]. Foram adicionadas 5 gotas de solução de amido 1 % após certo tempo de titulação. O final da titulação foi observado pela volta da coloração inicial (verde). 1 mol de PhIO_2 correspondem a 4 mol de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ [37].

IV.6. Titulação biamperométrica para identificação de PhIO_2

De posse de um microamperímetro e eletrodos de platina, estes são mergulhados em uma solução de ácido nítrico 1:1 por cinco minutos e depois enxaguados com água desionizada. Prepararam-se ainda 25,00 mL de uma solução ácido acético/ACN 1:4. Para cada análise colocaram-se 5 mL desta solução em um béquer de 100 mL com tampa e aproximadamente 40 mg de KI sólido. Os eletrodos foram colocados nessa solução com cuidado para não entrarem em contato. Ligada a fonte, foi aplicada uma tensão de 100 mV com o gerador de corrente (microamperímetro) e esta foi calibrada com um multímetro. Durante o experimento não mais se variou a tensão. Transferiram-

se o conteúdo das reações realizadas para o béquer, esperou-se 10 minutos e titulou-se a amostra com solução-padrão de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 5,50 mmol/L. Continuou-se a titulação até ter-se ultrapassado aproximadamente 30% do ponto de equivalência (queda da corrente de difusão do meio até valor constante).

IV.7. Síntese do p-metoxibenzil metil éter através da síntese de Willianson.

Em um balão de três bocas de 100 mL foram adicionados 11,9 g do álcool 4-metóxi benzílico (0,086 mols), 2,3 g de sódio metálico (0,1 mol) finamente dividido e 50 mL de ACN. Iniciou-se aquecimento (60 °C) e agitação, que foram mantidos durante 5 horas. Após este período adicionaram-se 6,0 mL de iodeto de metila (0,1 mol); a reação foi mantida por uma noite à temperatura ambiente. Ainda, para garantir a reação total entre o álcool e o CH_3I , o sistema foi deixado à temperatura de 60 °C e sob agitação magnética no dia seguinte por mais três horas.

Ao final da reação, transferiu-se a mistura para um balão de 250 mL com auxílio de ACN. Realizou-se então uma destilação utilizando um sistema de micro-destilação.

IV.8. Síntese alternativa de aril éteres *para*- substituídos.

IV.8.1. Síntese do p-metoxibenzil metil éter.

A um balão de 100 mL , adicionam-se cerca de 35 mL de metanol e 3,0 g de metóxido de sódio (0,055 mols). Em seguida, 3,5 mL de cloreto de p-metoxibenzila (0,026 mols) foram adicionados ao balão. A mistura foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação magnética por 22 horas. Observa-se a

formação de duas fases, uma sólida (formada por NaCl) e outra líquida (contendo o produto de interesse, metóxido de sódio e metanol). Em seguida, isola-se a fase líquida, que é neutralizada com 1,8 mL de ácido acético glacial (0,030 mols), restando assim nesta fase o produto de interesse e acetato de sódio. Realiza-se então uma destilação para retirar o excesso de metanol.

Obtem-se um sólido no fundo do balão que é dissolvido com a adição suficiente de água. Observa-se a formação de uma fase orgânica, que é extraída com éter etílico. Realiza-se nova destilação, sendo que o éter etílico destila rapidamente e um líquido viscoso fica no fundo do balão. Trata-se do p-metoxibenzil metil éter, que é então isolado.

IV.8.2 Síntese dos demais substratos.

Para a síntese dos demais aril éteres substituídos da série utilizada neste trabalho, adotou-se a rota sintética descrita acima, adaptada para cada substrato. Assim, de modo sucinto, procedeu-se da seguinte maneira: a um balão de 100 mL, adicionam-se cerca de 35 mL de metanol e 3,3 g de metóxido de sódio (0,060 mols). Em seguida, 0,030 mols de cloreto de p-Xbenzila (em que X representa os substituintes nitro, metil e cloro) foram adicionados ao balão. A mistura foi mantida à temperatura ambiente e sob agitação magnética por 30 horas. Observa-se, então, a formação de duas fases, uma sólida (formada por NaCl) e outra líquida (contendo o produto de interesse, metóxido de sódio e metanol). Em seguida, realizam-se os mesmos procedimentos descritos no item anterior. Obtem-se assim, em cada caso, o substrato de interesse, que é então isolado.

IV.9. Síntese do éter deuterado

Neste item são descritas as primeiras etapas realizadas no sentido de se obter o substrato deuterado para a realização dos experimentos que poderão ser úteis na discussão acerca do mecanismo regente na O-desmetilação oxidativa de aril éteres.

IV.9.1. Tratamento do solvente utilizado

Para a execução do procedimento de síntese do substrato, há a necessidade de que o solvente esteja anidro. Sendo assim, deixou-se cerca de 1,5 L de éter etílico em contato com aproximadamente 100 g de hidróxido de sódio em balão volumétrico de 2 L por 3 dias. Nota-se que o éter adquire coloração amarelada ao longo do tempo. Após esse período, transferiu-se o éter para um novo balão volumétrico de 2 L e realizou-se uma destilação fracionada utilizando uma coluna de Vigreux com um grande número de pratos teóricos. O éter destilado obtido foi novamente destilado. O éter foi armazenado em um balão volumétrico com fios de sódio metálico.

Antes de o solvente ser utilizado na reação, foi realizada uma nova destilação, utilizando um sistema adaptado, sendo que o éter foi destilado na presença de benzofenona e sódio metálico. Estes dois reagentes, em contato, formam radicais que atacam eventuais moléculas de água, garantindo que o solvente utilizado esteja anidro.

IV.9.2. Síntese do álcool α,α -dideutério-p-metóxi benzílico

A síntese do álcool α,α -dideutério-p-metóxi benzílico foi realizada através da redução do ácido p-metoxibenzóico com LiAlD_4 [41]. A um balão volumétrico de 250 mL, foram adicionados 150 mL de éter etílico anidro. O sistema foi mantido sob agitação magnética, banho de gelo e atmosfera inerte pela passagem contínua de um fluxo de argônio. Adicionaram-se em seguida 1,68 g de LiAlD_4 (0,04 mols). Paralelamente, em um funil de adição foram dissolvidos 6,1 g de ácido p-metoxibenzílico (0,04 mols) em aproximadamente 50 mL de éter anidro. Esta mistura foi adicionada lentamente ao redutor (LiAlD_4) uma vez que a reação é altamente exotérmica e há liberação intensa de gás hidrogênio. Manteve-se o sistema reagindo nas condições descritas por 24 horas.

Após as 24 horas, adicionou-se lentamente ao sistema D_2O para decompor eventual excesso do redutor. A fase etérea foi separada com o auxílio de uma pipeta, e secada com sulfato de sódio anidro. O éter foi retirado em seguida através de centrifugação para separar o sulfato de sódio e eventuais resíduos da síntese e logo após destilou-se o solvente resultando assim no álcool de interesse.

Resultados e Discussão

V. Resultados e Discussão

V.1. Reações de metalação

V.1.1. Reação de metalação da H₂TMP e monitoramento por espectroscopia de absorção UV-Vis

Após o início da reação de metalação, foi registrado um espectro de UV-Vis para monitorar o prosseguimento da reação desde sua etapa inicial (figura 12). Observou-se uma banda característica de porfirinas no comprimento de onda 418 nm (banda Soret). Uma vez obtido este espectro, deixou-se a reação em andamento, e espectros foram sendo registrados regularmente ao longo da reação, monitorando o gradativo deslocamento da banda Soret para comprimentos de onda maiores (cerca de 470 nm), característicos das Mn(III)porfirinas. Após 48 horas de reação, observou-se uma banda intensa em 470 nm (e nenhuma em 418 nm), o que indica que a porfirina na sua forma base livre foi metalada (figura 13) e obteve-se deste modo a [Mn(TMP)]Cl. O rendimento da metalação foi de 85 %.

Figura 12: início da metalação da H₂TMP em DMF

Figura 13: 48 horas de metalação: obtenção da [Mn(TMP)]Cl em DMF

V.1.2 Purificação da [Mn(TMP)]Cl por cromatografia em coluna

Esta etapa teve como função purificar e separar a porfirina metalada obtida da porfirina base livre, não detectado pela espectroscopia de absorção no UV-Vis. Testes preliminares em cromatografia de camada delgada mostraram que a melhor fase estacionária para a separação é a alumina básica; já o melhor eluente é DCM puro, pois este elui apenas a porfirina não-metalada. Para eluir a [Mn(TMP)]Cl utilizou-se MeOH.

Obtiveram-se três frações, sendo que as duas primeiras (em DCM) apresentavam espectros característicos da H₂TMP. A terceira fração (em MeOH) continha apenas a [Mn(TMP)]Cl (figura 14). As frações obtidas foram monitoradas através de espectroscopia no UV-Vis.

Figura 14: espectro da terceira fração pura da $[\text{Mn}(\text{TMP})]\text{Cl}$ em MeOH

V.1.3. Reação de metalação da H_2TFPP e monitoramento por espectroscopia de absorção UV-Vis

Novamente, após o início da reação, registrou-se um espectro no UV-Vis. Observou-se a banda característica de porfirinas base livre (H_2P) em 412 nm. Obtido este primeiro espectro (figura 15), a reação teve continuidade e, periodicamente, registraram-se espectros do meio reacional. Deste modo, após 28 horas de reação, observou-se uma banda de alta intensidade em 463 nm e ausência total da banda em 412 nm, indicando que a porfirina na sua forma base livre foi metalada (figura 16), obtendo-se assim a $[\text{Mn}(\text{TFPP})]\text{Cl}$. O rendimento foi de 90%.

Figura 15: Início da reação de metalação da H₂TFPP.

Figura 16: Final da metalação (28 horas): obtenção da [Mn(TFPP)]Cl.

V.1.4. Purificação da [Mn(TFPP)]Cl por cromatografia em coluna.

Analogamente, testes preliminares em cromatografia de camada delgada mostraram que a melhor fase estacionária para a separação é a sílica; o melhor eluente é DCM puro. Utilizou-se novamente MeOH para eluir a [Mn(TFPP)]Cl.

Duas frações foram obtidas, sendo que a primeira (em DCM) apresentou espectro característico da H₂TFPP. A segunda fração (em MeOH)

continha apenas a $[\text{Mn}(\text{TFPP})]\text{Cl}$ (confirmado através do espectro de UV-Vis) (figura 17).

Figura 17: espectro da terceira fração pura da $[\text{Mn}(\text{TFPP})]\text{Cl}$ em MeOH.

V.2. Estudos preliminares de oxidação do metil benzil éter por PhIO catalisadas pelas MnP realizados pelo grupo

Os estudos previamente realizados em nosso laboratório [37] sobre oxidação catalítica do metil benzil éter (figura 18) estão resumidos na tabela 7.

Figura 18: Produtos da O-desmetilação catalítica do metil-benzil éter

Tabela 7: Rendimentos dos produtos obtidos na O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter catalisada por MnP utilizando PhIO como doador de oxigênio.

Reação	Catalisador	Produtos			
		(%)	(%) Álcool	Total	(%)
		Benzaldeído	Benzílico		PhI
1	MnTFPPCI	66	16	82	88
2	MnTF ₄ TMAPP(PF ₆) ₅	93	0	93	100
3	MnTF ₄ TMAPP-SiSO ₃	90	0	90	100
4	MnTF ₄ TMAPP-Dowex	80	0	80	100
5	MnTDCPPCI	41	14	55	100
6	MnTDCSPP(NBu ₄) ₄ Cl	32	0	32	71
7	MnTDCSPP-SiN	44	7	51	94
8	MnTDCSPP-Amberlyst	47	3	50	100

2,5 x 10⁻⁷ mol MnP, 1,5 mL ACN, 5,0 mg PhIO, 25 µL substrato, agitação magnética à temperatura ambiente.* em ausência de MnP, 10% rendimento benzaldeído

Pode-se notar pela análise da tabela 7 que as reações (1 e 5) catalisadas pelas Mn(III)porfirinas pentafluorofenil- e 2,6-diclorofenil-substituídas em solução não foram seletivas. A reação 2, cujo catalisador é tetrafluorofenil-substituído e carregado positivamente o rendimento foi bastante alto e seletivo para a formação de benzaldeído.

Para as reações catalisadas pelas Mn(III)porfirinas fluorofenil-substituídas suportadas, observou-se altos rendimentos e uma alta seletividade, ao passo que nas reações catalisadas pelos complexos 2,6-

diclorofenil-substituídos suportados (reações 7 e 8) observou-se menores conversões e um pouco menos seletivas para o benzaldeído em relação ao álcool benzílico. Estes resultados foram atribuídos ao impedimento estérico exercido pelos volumosos grupos 2,6-diclorofenil nos catalisadores $[\text{Mn}(\text{TDCPP})]\text{Cl}$ e $[\text{Mn}(\text{TDCSPP})](\text{NBu}_4)_4\text{Cl}$, o mesmo não ocorrendo para as reações catalisadas pelos não impedidos $[\text{Mn}(\text{TPFP})]\text{Cl}$ e $[\text{Mn}(\text{TF4TMAPP})](\text{PF}_6)_5$. É interessante observar que independentemente da eficiência, as reações catalisadas por MnP em solução e carregadas positiva (reação 2) e negativamente (reação 6) foram seletivas para o benzaldeído.

Para se compreender os fatores que levam às diferenças nos rendimentos e seletividades nas reações de oxidação destes substratos, outros catalisadores contendo diferentes substituintes foram utilizados.

V.3. Reações de oxidação catalítica do metil benzil éter catalisadas por $[\text{Mn}(\text{TPP})]\text{Cl}$, $[\text{Mn}\{\text{T}(4\text{-N-MePy})\text{P}\}](\text{PF}_6)_5$ e $[\text{Mn}(\text{TMP})]\text{Cl}$

Os novos resultados obtidos na oxidação do metil benzil éter catalisado pelas MnP citadas acima estão resumidos na tabela 8.

Para facilitar a comparação dos resultados prévios com os atuais, encontram-se na tabela 9 apenas as reações realizadas em meio homogêneo (uma vez que todas as reações desta dissertação foram realizadas neste meio).

Baseado nos resultados resumidos na tabela 9, cabe agora uma melhor interpretação dos resultados aqui obtidos à luz daqueles previamente relatados pelo grupo com o objetivo de verificar se as piores performances catalíticas obtidas na presença dos catalisadores cloro-substituídos devem-se

realmente a efeitos estéricos. Além disso, percebem-se diferenças significativas na distribuição de produtos quando se usa o catalisador neutro $[\text{Mn}(\text{TFPP})]\text{Cl}$ em comparação ao catiônico $[\text{Mn}(\text{TF}_4\text{TMAPP})](\text{PF}_6)_5$ (reações 1 e 2 da Tabela 9) e, portanto, o uso de um catalisador catiônico sem flúors também se fez necessário.

Tabela 8: Rendimentos dos produtos obtidos na O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter catalisada por MnP utilizando PhIO como doador de oxigênio.

Reação	Catalisador	Proporção		Produtos		
		Utilizado	(catalisador/oxi- dante/substrato)	utilizada		Relação aldeído/ álcool
				(%)	(%)	
				Benzaldeído	Álcool benzílico	Total
1	[Mn(TPP)]Cl	1 : 100 : 612		35	0	35
2	[Mn(TPP)]Cl	1 : 100 : 1224		40	0	40
3	[Mn(TPP)]Cl	1 : 50 : 612		40	0	40
4	[Mn(TPP)]Cl	1 : 50 : 1224		46	0	46
5	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 100 : 612		65	< 1	65
6	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 100 : 1224		68	< 1	68
7	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 50 : 612		72	< 1	72
8	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 50 : 1224		75	< 1	75
9	[Mn(TMP)]Cl	1 : 100 : 612		17	1	18
10	[Mn(TMP)]Cl	1 : 100 : 1224		25	2	27
11	[Mn(TMP)]Cl	1 : 50 : 612		26	1	27
12	[Mn(TMP)]Cl	1 : 50 : 1224		33	2	35

Tabela 9: Comparação dos rendimentos dos produtos obtidos na O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter catalisada por MnP utilizando PhIO como doador de oxigênio.

Reação	Catalisador	Produtos			
		Benzaldeído (%)	Álcool Benzílico (%)	Total (%)	PhI (%)
1	[Mn(TFPP)]Cl*	66	16	82	88
2	[Mn(TF ₄ TMAPP)](PF ₆) ₅ *	93	0	93	100
3	[Mn(TDCPP)]Cl*	41	14	55	100
4	[Mn(TDCSPP)](NBu ₄) ₄ Cl*	32	0	32	71
5	[Mn(TPP)]Cl	35	0	35	80
6	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	65	< 1	65	84
7	[Mn(TMP)]Cl	17	1	18	90

* anteriormente relatados pelo grupo e sob as seguintes condições: $2,5 \times 10^{-7}$ mol MnP, $2,5 \times 10^{-5}$ mol de PhIO, $2,0 \times 10^{-4}$ mol de substrato, 1,5 mL ACN, agitação magnética e temperatura ambiente. No presente trabalho usou-se uma razão molar MnP/PhIO/substrato = 1:100:612 e 1 mL de ACN.

A análise dos resultados mostra que há certamente um efeito estérico exercido pelo catalisador levando a menores rendimentos no total de produtos (reações 3, 4 e 7) confirmando uma tendência anteriormente levantada pelo grupo apenas baseando-se em reações catalisadas pelos cloro-substituídos [Mn(TDCPP)]Cl e [Mn(TDCSPP)](NBu₄)₄Cl [37]. Neste sentido, o uso do catalisador mais estericamente impedido [Mn(TMP)]Cl confirmou esta

tendência, uma vez que diminui ainda mais o rendimento. Com relação à reação catalisada pela $[Mn(TPP)]Cl$ (reação 5), obtiveram-se rendimentos comparáveis àqueles obtidos com os catalisadores estericamente impedidos, embora tal Mn-complexo não possua substituintes volumosos. Neste caso, conforme relatos anteriores [29,42], catalisadores baseados no ligante tetrafenilporfirina, TPP, são facilmente destruídos sob as condições oxidativas da reação e, portanto, resultando em menor atividade catalítica em reações de oxidação com este catalisador.

Pode-se perceber também que catalisadores catiônicos (Tabela 9: reações 2 e 6) têm efeito benéfico no sentido de favorecer formação de produto. A presença de flúor como substituinte na MnP, relatada como aspecto importante na formação da espécie oxidante ativa mais eletrofílica e portanto mais reativa [42, 43], associado às cargas positivas resultam num melhor rendimento e seletividade (aldeído/álcool) conforme pode ser visto na reação 2. Não se pode até o presente momento afirmar qual seria o real efeito promovido pelas cargas positivas periféricas. Uma possibilidade seria tornar o intermediário oxidante ativo mais eletrofílico [44], quando se considera que tal intermediário seja uma espécie metal-oxo de alta valência.

Uma outra questão interessante passível de ser levantada é a que diz respeito à estabilidade dos catalisadores. Tal questão já foi devidamente discutida para o caso da $[Mn(TPP)]Cl$, um catalisador de primeira geração, menos estável [42]. Já todos os demais catalisadores utilizados são mais estáveis, considerados de segunda geração, capazes de resistir à destruição oxidativa devido a efeitos estéricos e eletrônicos conferidos pelos grupos mesofenis substituídos [44]. Foram levados em consideração os fatores

associados à estabilidade e seletividade na escolha dos melhores catalisadores estudados neste trabalho. Acerca do uso de outros catalisadores, encontram-se na literatura trabalhos que comparam o modelo químico versus modelos enzimáticos, mas essencialmente trabalhos que tratam de N-desmetilação [45]. Sobre O-desmetilação, são escassos os trabalhos a esse respeito, sendo esse um dos motivos que justificam o presente trabalho.

Portanto, essas generalizações só se tornaram possíveis com a utilização dos catalisadores propostos. Como comprovamos que catalisadores contendo substituintes volumosos (reações 3, 4 e 7) levam a um decréscimo no rendimento de produtos, há sugestão de que um mecanismo por abstração inicial de hidrogênio a partir do substrato por um intermediário metal-oxo de alta valência possa estar predominando uma vez que uma aproximação do substrato ao sítio ativo seria necessária e, portanto, dificultada para catalisadores mais impedidos como $[\text{Mn}(\text{TDCPP})]\text{Cl}$ e $[\text{Mn}(\text{TMP})]\text{Cl}$.

Entretanto, uma confirmação deste mecanismo só será possível após realização de estudos mais detalhados (efeito de substituinte doador ou retirador de elétrons). Neste sentido, investiu-se na síntese de benzil éteres contendo diferentes substituintes.

V.4. Reações de oxidação do metil benzil éter por PhIO catalisadas pelas MnP na presença de imidazol.

Com intuito de reforçar as constatações anteriormente pontuadas, algumas reações foram refeitas, mas agora na presença de imidazol. Assim,

das reações previamente realizadas, encontrou-se que a proporção entre catalisador/oxidante/substrato que apresentava melhores resultados foi de 1:50:1224. A tabela 10 abaixo resume os resultados obtidos nessa condição específica:

Tabela 10: Rendimentos obtidos na O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter catalisada por MnP utilizando PhIO como doador de oxigênio.

Reação	Catalisador	Produtos			
		(%)	(%) Álcool	Total	PhI
	Proporção (1:50:1224)	Benzaldeído	benzílico		
1	[Mn(TPP)]Cl	46	0	46	84
2	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	75	< 1	75	88
3	[Mn(TMP)]Cl	33	2	35	90

* $2,5 \times 10^{-7}$ mol MnP, 1,0 mL ACN, agitação magnética à temperatura ambiente.

As mesmas reações acima foram realizadas na presença de imidazol, na proporção catalisador/imidazol 1:1 e 1:2. Das duas condições testadas, a que apresentou resultados melhores foi aquela em que se utilizou a proporção 1:1. A tabela 8 seguinte resume os resultados obtidos.

Grupos imidazólicos são conhecidos por favorecer, neste caso, a formação do intermediário ativo Mn(V)=O, que transfere oxigênio para o substrato mais rapidamente e com maior seletividade [46], o que foi confirmado com um aumento significativo do rendimento e seletividade para benzaldeído para os catalisadores [Mn(TPP)]Cl (57%) e [Mn{T(4-N-

MePy)P}](PF₆)₅ (79%). Para a [Mn(TMP)]Cl o aumento no rendimento foi pequeno (36%) provavelmente devido ao impedimento estérico, reforçando a constatação inicial do efeito provocado pelos grupos mesitis.

Tabela 11: Rendimentos obtidos na O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter utilizando PhIO catalisada por MnP na presença de imidazol na proporção 1:1.

Reação	Catalisador	Proporção entre MnP e Imidazol	Produtos			
			(%)	(%)	Total	PhI
			Benzaldeído	Álcool benzílico		
1	[Mn(TPP)]Cl	1:1	57	0	57	87
2	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1:1	79	< 1	79	90
3	[Mn(TMP)]Cl	1:1	36	4	40	90
4	[Mn(TPP)]Cl	1:2	43	0	43	84
5	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1:2	68	< 1	68	88
6	[Mn(TMP)]Cl	1:2	30	2	32	90

* $2,5 \times 10^{-7}$ mol MnP, 0,8 mL ACN, agitação magnética à temperatura ambiente.

V.5. Titulação iodométrica do meio resultante da catálise para determinação de PhIO₂

Uma reação passível de ocorrer nos ensaios catalíticos utilizando como oxidante PhIO, é a sua reação de desproporcionamento: $2 \text{ PhIO} \rightarrow \text{PhI} + \text{PhIO}_2$. Após as reações de oxidação catalítica, é possível que a reação acima ocorra, levando à formação de PhIO₂, substância não-volátil e, portanto, não detectável por cromatografia a gás. A possível formação de iodoxibenzeno pode ter interferido nos rendimentos catalíticos. A determinação do PhIO₂ foi feita ao final das reações de oxidação catalítica do metil benzil éter através de titulação com solução padronizada de tiosulfato de sódio. Contudo, por se tratarem de reações catalíticas em meio homogêneo, e, portanto de coloração intensa, não foi possível se observar com total clareza o ponto final da titulação, ficando assim a cargo da percepção visual apurada do operador, o que conduz a uma não reprodutibilidade de resultados e como consequência, a uma não confiabilidade dos mesmos. Sendo assim, os resultados obtidos por este método foram descartados.

V.6. Titulação biamperométrica para determinação de PhIO₂

Os inconvenientes levantados no item anterior são descartados quando se utilizam técnicas eletroquímicas para a detecção do ponto final da titulação. Após estudos sobre estas técnicas, chegou-se a conclusão que a titulação biamperométrica [47] é o meio mais eficiente de determinar PhIO₂. Este é um método que se baseia na medida da corrente de difusão do meio. A técnica não requer um controle de temperatura tão rigoroso, bastando que esta não varie apreciavelmente durante a titulação; além disso, pode-se titular soluções muito diluídas, pois os microeletrodos usados (platina) são sensíveis a quantidades diminutas de substâncias eletroativas. A titulação se aplica a

reações que assegurem a presença de um sistema de oxidação-redução. Este é o caso da titulação de um meio que contenha PhIO_2 . As reações que ocorrem na titulação de PhIO_2 com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ são:

Sendo assim, até o ponto de equivalência, a solução contém uma mistura de iodo e iodeto que reagem reversivelmente sobre os eletrodos; atingido o ponto final, observa-se queda da corrente, pois há uma polarização dos mesmos. Vale ressaltar que os ânions iodeto somente reagem com o PhIO_2 , não havendo reações paralelas com os outros produtos da reação, o que invalidaria o método.

Após o término da reação de catálise oxidativa do metil benzil éter por PhIO na presença de $[\text{Mn}(\text{TPP})]\text{Cl}$, na proporção $\text{MnP}/\text{PhIO}/\text{substrato}$ 1:50:1224, foi feita a titulação do meio reacional resultante. A curva abaixo (figura 19) mostra o resultado da titulação

Figura 19: Curva da titulação biampérométrica do meio reacional com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

Analogamente, foram realizadas titulações para o conteúdo de reação das três MnP de estudo, nas condições catalisador/oxidante/substrato 1:50:1224 e 1:100:1224, mostrando todas curvas semelhantes. Os resultados obtidos estão expressos na tabela 12.

Pelos resultados da Tabela 9 observa-se que ocorre reação de desproporcionamento: $2 \text{ PhIO} \rightarrow \text{PhI} + \text{PhIO}_2$, em pequena extensão. Neste sentido, existe uma pequena queda aparente no rendimento total das reações da tabela 8 devido à formação de iodoxibenzeno.

Conforme era esperado, encontrou-se uma maior porcentagem de PhIO_2 nas reações que continham uma maior quantidade de oxidante, o que favoreceu a formação do mesmo.

Tabela 12: Porcentagem de PhIO_2 calculada após titulação biampérométrica.

Catalisador	Proporção (catalisador/oxidante/substrato)	(%) PhIO_2
[Mn(TPP)]Cl	1:50:1224	3,5
[Mn(TPP)]Cl	1:100:1224	5,5
[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1:50:1224	4,0
[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1:100:1224	5,5
[Mn(TMP)]Cl	1:50:1224	5,0
[Mn(TMP)]Cl	1:100:1224	6,0

** $2,5 \times 10^{-7}$ mol MnP, 1,0 mL ACN, agitação magnética à temperatura ambiente.*

V.7. Síntese do p-metoxibenzil metil éter via síntese de Williansom.

A síntese do éter foi feita pelo método de Williansom [48] (Figura 20), e por esta se tratar de uma metodologia referente a uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (SN2), todas as medidas teórico-experimentais pertinentes a esse tipo de reação foram tomadas, tais como a escolha de um substrato que contenha um bom grupo de saída (o iodeto é um excelente grupo para essa função), e a utilização de solvente polar aprótico, pois estes não interagem com o nucleófilo (o alcóxido, no caso), deixando-o livre para atacar o substrato.

Figura 20: Reação do álcool p-metóxi benzílico com iodeto de metila para formação do p-metoxibenzil metil éter

Os prováveis compostos (Figura 21) obtidos desta síntese são: o álcool p-metóxi benzílico (material de partida), p-metóxi benzaldeído (possível produto obtido através da oxidação parcial pelo ar) e o p-metoxibenzil metil éter (produto de interesse).

Figura 21: Prováveis compostos obtidos da síntese: álcool p-metóxi benzílico, p-metóxi benzaldeído e p-metoxibenzil metil éter.

A purificação foi feita por destilação simples e o primeiro material a ser recolhido na destilação foi a ACN (PE = 81°C). O material de partida apresenta PE = 259°C , o aldeído (subproduto) PE = 248°C ; e o éter apresenta ponto de ebulição entre 224 e 226°C , todos a 1 atm de pressão.

Todavia, apenas a ACN foi destilada com sucesso, sendo que os demais compostos não destilavam, deixando o produto de interesse impuro. Mesmo após duas destilações sucessivas agora sob pressão reduzida, o p-metoxibenzil metil éter ainda apresentou-se impuro. A uma certa temperatura ($\sim 152^\circ\text{C}$), a mistura de destilação tornava-se tão viscosa que a destilação não era mais possível.

Decidiu-se, então, desistir da obtenção do p-metoxibenzil metil éter por esta metodologia e outra rota sintética foi adotada.

V.8. Rota alternativa para a síntese de aril-éteres substituídos

V.8.1 Síntese do p-metoxibenzil metil éter.

Esta nova rota sintética utilizada [49-51] (figura 22) apresenta inúmeras vantagens em relação à síntese anterior. Inicialmente, não há a necessidade de se trabalhar com sódio metálico, pois agora o nucleófilo é o íon metóxido, facilmente encontrado em laboratórios. A grande vantagem dessa rota está no fato de que as destilações simples realizadas têm todos os seus compostos destilados em temperaturas mais baixas e todos com temperaturas bem distintas. Além disso, a destilação não é o único processo de purificação, pois a realização da extração líquido-líquido já auxilia este processo, pois separa o éter de interesse do sal formado (acetato de sódio). Após a realização desta extração, restam na fase orgânica apenas éter etílico e o p-metoxibenzil metil éter, que é então facilmente separado através de uma destilação simples.

Figura 22: Reação do cloreto de p-metoxibenzila com metóxido de sódio para formação do p-metoxibenzil metil éter

Uma grande vantagem encontrada durante a síntese deste substrato foram os dados referentes à suas propriedades físicas (tabela 13).

- Densidade a 20°C = 1,0407 g/mL
- Solvente utilizado para análise de ¹H RMN = CDCl₃
- Ponto de ebulição:

Tabela 13: Informações obtidas do software MDL Cross Fire

Ponto de ebulição (°C)	Pressão (Torr)
47-50	0,002
56-61	0,2
57-58	0,4
107-108	15
129-130	35
224-226	758

V.8.2. Síntese do p-nitrobenzil metil éter.

A rota sintética utilizada (figura 23) foi uma adaptação do procedimento anteriormente utilizado para a síntese do p-metoxibenzil metil éter, uma vez que não se encontrou na literatura um procedimento específico para esta síntese.

Figura 23: Reação do cloreto de p-nitrobenzila com metóxido de sódio para formação do p-nitrobenzil metil éter

Apesar da grande vantagem deste tipo de rota sintética estar no fato de que as destilações necessárias para as etapas de purificação ter todos os seus compostos destilados em temperaturas mais baixas e com temperaturas bem distintas, a grande dificuldade nesta síntese em relação à anterior esteve no fato de não se conhecer as propriedades físico-químicas do éter de interesse, principalmente informações a respeito de solubilidade e ponto de fusão. Estas informações são importantes para as subseqüentes etapas de purificação, uma vez que no meio reacional são formadas duas fases, uma sólida e uma líquida. Na síntese descrita anteriormente (p-metoxibenzil metil éter), a fase sólida obtida era branca, e foi atribuída à formação de cloreto de sódio, um sub-produto da reação. Além disso, a fase líquida após tratamento com ácido acético glacial se tornou incolor, e o isolamento do éter se procedeu conforme já descrito. Todavia, nesta síntese, a primeira diferença observada está na coloração do meio reacional, que após a adição de todos os reagentes foi amarela intensa. Após 32 horas de reação, formaram-se as duas fases esperadas. Separou-se a fase líquida da sólida; a primeira possuía aspecto viscoso e de coloração alaranjada forte, e a segunda fase era um sólido amarelo claro. Neste ponto, surgiu a segunda diferença em relação à síntese passada, uma vez que não se sabia em qual das fases formadas se encontrava o éter, devido ao desconhecimento das suas propriedades físico-químicas, o que impossibilitou num primeiro momento as etapas de purificação. Para prosseguir com a purificação, foi necessário que amostras das duas fases fossem submetidas à análise por espectrometria de massa, pois através desta técnica seria possível identificar a localização exata do substrato de interesse. Deste modo, verificou-se que o éter estava na fase

líquida (figura 28). Deste ponto em diante, as etapas de purificação foram as mesmas da síntese anterior. Como o metóxido de sódio é usado em excesso, este torna o meio extremamente básico:

Portanto, deve-se neutralizar o meio reacional. Para tal, utilizou-se, então, ácido acético glacial, convertendo metóxido de sódio a metanol e acetato de sódio:

Realizou-se então uma destilação para retirar o metanol usado como solvente da reação. Formou-se no fundo do balão um sólido alaranjado, ao qual se adicionou água. Notou-se a formação de um sistema bifásico, sendo que na fase aquosa se encontrava o sal acetato de sódio e a fase orgânica restante era provavelmente o p-nitrobenzil metil éter, que deste modo tem propriedades de solubilidade semelhantes ao p-metoxibenzil metil éter. Realizou-se em seguida uma extração com éter etílico para se obter a fase orgânica e uma nova destilação foi feita para retirar o éter etílico. O líquido restante no fundo do balão, de coloração alaranjada extremamente intensa, foi recolhido e submetido à análise de $^1\text{HRMN}$.

V.8.3. Síntese do p-metilbenzil metil éter e do p-clorobenzil metil éter.

Uma vez agora que a metodologia de síntese de aril éteres substituídos está bem definida, seguiu-se o mesmo procedimento das sínteses anteriores, utilizando agora para a síntese, cloreto de p-metilbenzila e metóxido de sódio, para a formação do p-metilbenzil metil éter, de acordo com a figura 24 e

cloreto de p-clorobenzila com metóxido de sódio para formação do p-clorobenzil metil éter (figura 25).

Figura 24: Reação do cloreto de p-metilbenzila com metóxido de sódio para formação do p-metilbenzil metil éter

Figura 25: Reação do cloreto de p-clorobenzila com metóxido de sódio para formação do p-metilbenzil metil éter

Novamente, nos dois casos, houve a formação de um sistema bifásico, sendo que ambas as fases foram submetidas à análise por espectrometria de massas, confirmando, como esperado, a presença do substrato na fase líquida. Nesse sentido, procedeu-se como descrito, neutralizando-se o meio reacional com ácido acético glacial, seguido de uma destilação para retirar o metanol. Extraíu-se a fase orgânica em cada caso e nova destilação foi realizada, restando no balão, um líquido incolor, no caso do p-metilbenzil metil

éter e um líquido amarelo-esverdeado no caso do p-metilbenzil metil éter. Os dois substratos foram submetidos em seguida à análise de ^1H RMN.

V.9. Caracterização dos novos substratos sintetizados.

V.9.1. Caracterização do p-metoxibenzil metil éter.

V.9.1.1. Espectrometria de massa do p-metoxibenzil metil éter.

A caracterização do composto foi feita por espectrometria de massas. O espectro (figura 26) mostra picos intensos em $m/z = 121$ e $m/z = 152$. O pico em $m/z = 152$ corresponde ao íon molecular do p-metoxibenzil metil éter; o pico em $m/z = 121$ corresponde ao cátion p-metóxibenzil, formado quando a molécula do metil-4-metóxibenzil éter perde um grupo $-\text{CH}_3$ e um oxigênio. Desse modo, fica clara a obtenção do substrato de interesse.

File:JRLS2007FV Ident:14 25 Win 5000PPM Acq: 8-JAN-2004 17:02:38 +1:39 Cal:CAL
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM:32 BpI:22441304 TIC:60196440 Flags:HALL
 File Text:synt eth

Figura 26: espectro de massa do metil-4-metóxibenzil éter

V.9.1.2. Espectroscopia de ^1H RMN.

Figura 27: Espectro de ^1H RMN do p-metoxibenzil metil éter em CDCl_3 .

Considerando-se a notação acima para os átomos de hidrogênio do p-metoxibenzil metil éter, pode-se fazer a correlação com os sinais observados no espectro de $^1\text{HRMN}$. É possível fazer a previsão teórica do deslocamento apresentado por cada átomo de hidrogênio da molécula através de valores tabelados encontrados na literatura [53]. Deste modo, deve-se encontrar no espectro um singlete referente aos hidrogênios A do substituinte metoxila em 3,8 ppm. Além disso, são esperados dois dubletes na região compreendida entre 7 e 8,5 ppm, referente aos hidrogênios B e C do anel aromático (tradicionalmente conhecido por sistema A/B); também é esperado um singlete entre 4,44 e 4,70 ppm referente aos átomos de hidrogênio D. Por fim, deve haver também outro singlete em 3,2 ppm referente aos hidrogênios E.

Analisando-se o espectro acima, nota-se a presença de todos os sinais previstos teoricamente e com boa concordância com os deslocamentos químicos tabelados. A integração dos sinais também mostra a proporção dos tipos de hidrogênios na molécula. A integração resultou em uma proporção de aproximadamente 2:2:3:2:3, que são respectivamente a quantidade de hidrogênios B,C, A, D e E. Deste modo, a atribuição dos sinais pode ser assim resumida:

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) δ : 7,3 (2H, dubleto); 6,9 (2H, dubleto); 4,4 (2H, singlete); 3,8 (3H, singlete); 3,3 (3H, singlete).

V.9.2. Caracterização do p-nitrobenzil metil éter.

V.9.2.1. Espectrometria de massa.

Figura 28: espectro de massa da fase orgânica líquida da síntese do p-nitrobenzil metil éter

Pela análise do espectro, verifica-se que o pico do íon molecular possui $m/z = 167$, além do pico base com $m/z = 107$. O pico em $m/z = 167$ corresponde de fato a massa molecular do p-nitrobenzil metil éter. Desse modo, ficou evidenciada a presença do substrato na fase orgânica líquida.

V.9.2.2. Espectroscopia de $^1\text{HMRN}$

Adotando o mesmo critério utilizado para o p-metoxibenzil metil éter, pode-se fazer a atribuição dos sinais para o p-nitrobenzil metil éter, utilizando o modelo abaixo:

Assim, a atribuição dos sinais pode ser assim resumida:

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) δ : 8,2 (2H, dubleto, H_a); 7,5 (2H, dubleto, H_b); 4,6 (2H, singleto H_c); 3,4 (3H, singleto H_d).

V.9.3. Caracterização do p-clorobenzil metil éter.

V.9.3.1. Espectrometria de massa do p-clorobenzil metil éter.

Figura 29: espectro de massa da fase orgânica líquida da síntese do p-clorobenzil metil éter

Analisando-se o espectro de massas acima, verifica-se que o pico do íon molecular possui $m/z = 156$, além do pico base com $m/z = 121$. O pico em $m/z = 167$ corresponde de fato a massa molecular do p-clorobenzil metil éter. Nota-se além disso, a presença do pico $M+2$, com cerca de 1/3 da intensidade do pico do íon molecular, característico de compostos monoclорados. Desse modo novamente ficou evidenciada a presença do p-clorobenzil metil éter na fase orgânica líquida obtida, a partir da síntese deste substrato.

V.9.3.2. Espectroscopia de $^1\text{HRMN}$ do p-clorobenzil metil éter

Deste modo, a atribuição dos sinais obtidos pode ser assim resumida:

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) δ : 7,3 (2H, dubleto, H_a); 7,25 (2H, dubleto, H_b); 4,4 (2H, singleto, H_c); 3,4 (3H, singleto, H_d)

V.9.4. Caracterização do p-metilbenzil metil éter

V.9.4.1. Espectrometria de massa do p-metilbenzil metil éter

A caracterização do novo composto sintetizado foi feita por espectrometria de massas. O espectro (figura 30) foi obtido logo após a síntese do substrato, e mostra picos intensos em $m/z = 105$ e $m/z = 121$ (pico base), provenientes da fragmentação do substrato. Nota-se a presença de um sinal em $m/z = 136$, correspondente ao íon molecular. Desse modo, fica clara a obtenção do substrato de interesse.

Figura 30: espectro de massa do p-metilbenzil metil éter

V.9.4.2. Espectroscopia de ^1H RMN do p-metilbenzil metil éter

Deste modo, a atribuição dos sinais pode ser assim resumida:

^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,3 (2H, dubleto, H_b); 7,2 (2H, dubleto, H_c); 4,5 (2H, singlete, H_d); 3,4 (3H, singlete, H_e), 2,4 (3H, singlete, H_a)

V.10. Reações de oxidação do p-metoxibenzil metil éter por PhIO catalisadas pelas MnP.

Tabela 14: Síntese dos resultados obtidos na O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter catalisada por MnP utilizando PhIO.

Reação	Catalisador	Produtos			
		Benzaldeído (%)	Álcool Benzílico (%)	Total (%)	PhI (%)
1	[Mn(TFPP)]Cl*	66	16	82	88
2	[Mn(TF ₄ TMAPP)](PF ₆) ₅ *	93	0	93	100
3	[Mn(TDCPP)]Cl*	41	14	55	100
4	[Mn(TDCSPP)](NBu ₄) ₄ Cl*	32	0	32	71
5	[Mn(TPP)]Cl	35	0	35	80
6	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	65	< 1	65	84
7	[Mn(TMP)]Cl	17	1	18	90

** anteriormente relatados pelo grupo [37] e sob as seguintes condições: $2,5 \times 10^{-7}$ mol MnP, $2,5 \times 10^{-5}$ mol de PhIO, $2,0 \times 10^{-4}$ mol de substrato, 1,5 mL ACN, agitação magnética e temperatura ambiente. No presente trabalho usou-se uma razão molar MnP/PhIO/substrato = 1:100:612 e 1 mL de ACN.*

A tabela 14 acima resume os resultados obtidos anteriormente na O-desmetilação oxidativa do metil benzil éter para poderem ser traçadas comparações quanto aos novos resultados obtidos na O-desmetilação do p-metoxibenzil metil éter.

A tabela 15 abaixo mostra os resultados experimentais obtidos na O-desmetilação do p-metoxibenzil metil éter catalisada pelas MnP propostas desde o início deste trabalho, além da inclusão de dois novos catalisadores, [Mn(TDCSPP)]Cl e [Mn(TFPP)]Cl, para permitir uma avaliação estrutural mais significativa das MnP, uma vez que estes novos catalisadores foram apenas utilizados com o metil benzil éter.

Pela análise da tabela 15 e pela comparação entre os resultados obtidos anteriormente na oxidação do metil benzil éter, podem-se chegar às seguintes conclusões a respeito de:

i) *Reatividade do éter.* De um modo geral, a maioria das conversões catalíticas do metil benzil éter resultaram na formação de benzaldeído, sendo que o álcool benzílico praticamente não era observado (a exceção dos catalisadores cloro e fluoro substituídos), independente da característica da porfirina utilizada. Deve-se lembrar que o intermediário ativo metal-oxo formado na reação tem duas opções para atacar: o grupo $-CH_2$ ligado ao benzil e ao átomo de oxigênio da função éter, e o grupo $-CH_3$ terminal (figura 31). No caso de o grupo atacado ser $-CH_2$, haverá a formação de benzaldeído; se o ataque for feito sobre $-CH_3$, haverá formação de álcool benzílico. Entretanto, das duas possibilidades, a primeira opção (formação de benzaldeído) é a que prevalece no caso do metil benzil éter. Tal fato pode ser explicado pela baixa reatividade deste substrato, o qual ao ser atacado pelo intermediário ativo dará preferência ao grupo $-CH_2$, pois há a formação do radical mais estável. Para que o grupo $-CH_3$ sofresse ataque, seria necessário que o substrato apresentasse maior reatividade.

Tabela 15: Rendimentos dos produtos obtidos na O-desmetilação oxidativa do p-metoxibenzil metil éter catalisada por MnP utilizando PhIO como doador de oxigênio.

Reação	Catalisador Utilizado	Proporção utilizada (catalisador/oxidante/substrato)	Produtos			
			(%) p-metoxibenzaldeído	(%) Álcool p-metoxiben-zílico	Total	Relação aldeído/álcool
1	[Mn(TPP)]Cl	1 : 100 : 550	40	8	48	5
2	[Mn(TPP)]Cl	1 : 100 : 1100	51	9	60	5,7
3	[Mn(TPP)]Cl	1 : 50 : 550	54	13	67	4,2
4	[Mn(TPP)]Cl	1 : 50 : 1100	59	16	75	3,7
5	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 100 : 550	55	7	63	7,8
6	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 100 : 1100	52	14	66	3,7
7	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 50 : 550	58	13	71	4,5
8	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 50 : 1100	68	8	76	8,5
9	[Mn(TMP)]Cl	1 : 100 : 550	22	7	29	3,1
10	[Mn(TMP)]Cl	1 : 100 : 1100	26	8	34	3,2
11	[Mn(TMP)]Cl	1 : 50 : 550	22	12	34	1,8
12	[Mn(TMP)]Cl	1 : 50 : 1100	37	16	53	2,3
13	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 100 : 550	31	10	41	3,1
14	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 100 : 1100	38	12	50	3,2
15	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 50 : 550	35	15	50	2,3
16	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 50 : 1100	44	17	61	2,6
17	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 100 : 550	72	9	81	8
18	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 100 : 1100	80	15	95	5,3
19	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 50 : 550	78	8	86	9,8
20	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 50 : 1100	84	13	97	6,5

2,5 x 10⁻⁷ mol MnP, 1,0 mL ACN, agitação magnética à temperatura ambiente.

Figura 31: possíveis radicais formados após ataque do intermediário ativo ao substrato.

Ao se analisar os resultados, percebe-se claramente que o rendimento total de produtos da oxidação do p-metoxibenzil metil éter é superior aos do benzil metil éter; além disso, nenhuma reação foi seletiva à formação de um produto específico, sendo que em todas as reações se observou a formação de p-metoxibenzaldeído e álcool p-metoxibenzílico. Estes resultados indicam claramente o efeito do substituinte metoxi sobre o anel aromático e a molécula como um todo, mostrando que o efeito doador de elétrons aumenta a reatividade do substrato, permitindo então que haja o ataque sobre o grupo –

CH₃ terminal levando à posterior formação do álcool correspondente. Mesmo assim, a formação de p-metoxibenzaldeído foi majoritária em todas as reações, mostrando que a estabilidade do radical formado quando se ataca o grupo –CH₂ ainda prevalece para a maior parte da conversão. Deste modo, o p-metoxibenzil metil éter tem maior reatividade quando comparado ao metil benzil éter.

ii) *efeitos eletrônicos e estéricos*. Há certamente um efeito estérico exercido pelos catalisadores [Mn(TMP)]Cl e [Mn(TDCSPP)]Cl, levando a menores rendimentos no total de produtos (reações 9 a 16) confirmando uma tendência anteriormente levantada para a O-desmetilação do metil benzil éter. De fato, esses dois catalisadores são os que apresentam em média as menores razões entre aldeído/álcool. Com relação à reação catalisada pela [Mn(TPP)]Cl (reações 1 a 4), obtiveram-se rendimentos ligeiramente maiores em relação àqueles obtidos com os catalisadores estericamente impedidos, embora tal Mn-complexo não possua substituintes volumosos.

Neste caso, vale lembrar que tetrafenilporfirina, TPP, é facilmente destruída sob as condições oxidativas da reação e, portanto, resultando em menor atividade catalítica, mas mesmo assim, ainda leva a rendimentos superiores quando comparada às porfirinas impedidas, evidenciando ainda mais o efeito estérico provocado por estas MnP.

Os resultados observados para [Mn{T(4-N-MePy)P}](PF₆)₅ mostram que o fato desta MnP possuir alta carga, associado ao fato da presença de um elemento bastante eletronegativo no anel aromático (nitrogênio), produz efeito benéfico no sentido de favorecer formação de produtos (reações 5 a 8). Os melhores rendimentos catalíticos foram obtidos com a [Mn(TFPP)]Cl

(reações 17 a 20). Este resultado de certa forma era esperado, pois a presença de flúor como substituinte na MnP, como já citado anteriormente, é relatado como aspecto importante na formação de oxidante ativo mais eletrofílico e portanto mais reativo [42, 43]. Observou-se também que houve total conversão de PhIO em PhI, o que não se observou nos resultados anteriores.

V.11. Reações de oxidação do p-nitrobenzil metil éter por PhIO catalisadas pelas MnP.

A tabela 16 condensa os resultados obtidos na O-desmetilação oxidativa do p-nitrobenzil metil éter. Contudo, a partir de agora, utilizaram-se apenas as condições que mostraram maiores conversões do substrato em seus respectivos produtos, para facilitar uma melhor análise dos resultados, uma vez que estas condições são as que apresentaram maior eficiência de conversão.

Por raciocínio semelhante ao traçado no item anterior, é de se esperar que as reações com o p-nitrobenzil metil éter tenham comportamento inverso ao descrito anteriormente, uma vez que o grupo nitro é retirador de elétrons e iria tornar este substrato menos susceptível ao ataque do complexo metal-oxo. Assim, esperar-se-ia apenas a formação de p-nitrobenzaldeído e em rendimento aproximadamente equiparados aos obtidos para o metil benzil éter.

Tabela 16: Rendimentos dos produtos obtidos na O-desmetilação oxidativa do p-nitrobenzil metil éter catalisada por MnP utilizando PhIO como doador de oxigênio.

Reação	Catalisador utilizado	Proporção utilizada (catalisador/oxi- dante/substrato)	Produtos			
			(%)	(%)	Total	Relação aldeído/ álcool
			p-nitrobenzaldeído	Álcool p- nitroben- zílico		
1	[Mn(TPP)]Cl	1 : 100 : 1100	42	0	42	-
2	[Mn(TPP)]Cl	1 : 50 : 1100	49	0	49	-
3	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 100 : 1100	58	0	58	-
4	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 50 : 1100	64	0	64	-
5	[Mn(TMP)]Cl	1 : 100 : 1100	22	0	22	-
6	[Mn(TMP)]Cl	1 : 50 : 1100	30	0	30	-
7	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 100 : 1100	31	0	31	-
8	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 50 : 1100	40	0	40	-
9	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 100 : 1100	75	0	75	-
10	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 50 : 1100	78	0	78	-

2,5 x 10⁻⁷ mol MnP, 1,0 mL ACN, agitação magnética à temperatura ambiente.

Analisando-se a tabela 16, pode-se perceber que há a confirmação do efeito esperado do substituinte nitro na posição *para* do anel aromático. O efeito retirador de elétrons mostra efeitos pronunciados sobre a reatividade do substrato, uma vez que não se observa em nenhuma das reações realizadas a formação de álcool nitrobenzílico. Tal seletividade, por consequência, em relação à formação exclusiva de nitrobenzaldeído, deve-se a estabilidade maior do radical formado sobre o grupo -CH₂ benzílico (figura 31). Além disso, o grupo nitro torna os hidrogênios do grupo -CH₂ mais ácidos, facilitando o ataque do complexo neste ponto específico do substrato. Porém, tal seletividade é obtida com rendimentos menores em relação aos obtidos para

o p-metoxibenzil metil éter, devido ao efeito desativante que o grupo nitro provoca na estrutura do substrato. Talvez seja por este motivo que não há a formação do radical sobre o grupo $-CH_3$ terminal, o que geraria um radical menos estável; tal fato aliado ao efeito do substituinte leva à ausência de álcool. Pode-se notar que os rendimentos globais obtidos são comparáveis aos encontrados para o metil benzil éter.

Em relação aos efeitos eletrônicos e estéricos exercidos pelas diferentes MnP utilizadas, novamente as tendências anteriores observadas para os catalisadores com impedimento estérico ($[Mn(TMP)]Cl$ e $[Mn(TDCSPP)]Cl$) puderam ser observadas (reações 5 a 8), mostrando nesse sentido que este efeito leva a menores rendimentos no total de produtos. Com relação à reação catalisada pela $[Mn(TPP)]Cl$ (reações 1 e 2), obtiveram-se rendimentos maiores em relação àqueles obtidos com os catalisadores estericamente impedidos. Um fato interessante é que o rendimento obtido para este catalisador não é muito abaixo dos valores encontrados para as reações catalisadas pela $[Mn\{T(4-N-MePy)P\}](PF_6)_5$, que sabidamente, até o presente momento, mostrou-se um catalisador eficiente. Tal fato é interessante uma vez que a tetrafenilporfirina, TPP, é um catalisador de primeira geração, ao passo que a tetrametilpiridilporfirina é um catalisador de segunda geração, sendo por consequência mais robusto e mais estável em relação à degradação.

Mais uma vez, os maiores rendimentos catalíticos foram obtidos com a $[Mn(TFPP)]Cl$ (reações 9 e 10). Observou-se também que houve praticamente total conversão de PhIO em PhI.

V.12. Reações de oxidação do p-clorobenzil metil éter por PhIO catalisadas pelas MnP.

Devido ao fato de o substituinte do novo substrato ser um átomo do grupo dos halogênios, é de se esperar que as reações de oxidação do p-clorobenzil metil éter tenham comportamento semelhante ao que se observou quando o substrato utilizado foi o p-nitrobenzil metil éter, devido à natureza química de ambos os substituintes. De fato, pode-se perceber o efeito do substituinte nitro na posição *para* do anel aromático. O efeito retirador de elétrons mostrou efeitos pronunciados sobre o substrato, uma vez que não se observou em nenhuma das reações realizadas a formação de álcool nitrobenzílico.

A tabela 17 apresenta os resultados obtidos na O-desmetilação oxidativa do p-clorobenzil metil éter. Pela análise da tabela, nota-se que, semelhantemente aos substratos utilizados anteriormente, a conversão à aldeído foi majoritária, sendo no caso, o p-clorobenzaldeído o produto formado em maior proporção em todas as reações. Nota-se que, no caso do novo substrato, houve a formação de álcool p-clorobenzílico, em pequena escala (exceção às reações 9 e 10 da tabela 17), indicando que esse substrato tem maior reatividade que para o metil p-nitrobenzil éter. De fato, notam-se maiores rendimentos globais para o p-clorobenzil metil éter do que o p-nitrobenzil metil éter.

Tabela 17: Rendimentos dos produtos obtidos na O-desmetilação oxidativa do p-clorobenzil metil éter catalisada por MnP utilizando PhIO como doador de oxigênio.

Reação	Catalisador utilizado	Proporção utilizada (catalisador/oxi- dante/substrato)	Produtos			
			(%)	(%)	Total	Relação aldeído/ álcool
			p- clorobenzaldeído	Álcool p- cloroben- zílico		
1	[Mn(TPP)]Cl	1 : 100 : 1100	50	1	51	50
2	[Mn(TPP)]Cl	1 : 50 : 1100	58	2	60	29
3	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 100 : 1100	63	4	67	15,7
4	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 50 : 1100	70	6	76	11,6
5	[Mn(TMP)]Cl	1 : 100 : 1100	30	2	32	15
6	[Mn(TMP)]Cl	1 : 50 : 1100	36	3	39	12
7	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 100 : 1100	33	3	36	11
8	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 50 : 1100	38	3	41	12,6
9	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 100 : 1100	75	7	82	10,7
10	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 50 : 1100	80	9	89	8,9

2,5 x 10⁻⁷ mol MnP, 1,0 mL ACN, agitação magnética à temperatura ambiente.

Novamente as tendências para os catalisadores com impedimento estérico ([Mn(TMP)]Cl e [Mn(TDCSPP)]Cl) foram observadas (reações 5 a 8), mostrando que este efeito leva a menores rendimentos no total de produtos. Com relação à reação catalisada pela [Mn(TPP)]Cl (reações 1 e 2), obtiveram-

se rendimentos maiores em relação àqueles obtidos com os catalisadores estericamente impedidos, e em bom rendimento.

Os maiores rendimentos catalíticos foram obtidos com a $[\text{Mn}(\text{TFPP})]\text{Cl}$ (reações 9 e 10), mostrando mais uma vez que a formação de um oxidante ativo mais eletrofílico leva a maiores rendimentos globais. Observou-se também que houve praticamente total conversão de PhIO em PhI.

V.13. Reações de oxidação do p-metilbenzil metil éter por PhIO catalisadas pelas MnP.

Na tabela 18 estão resumidos os resultados obtidos na O-desmetilação oxidativa do último substrato sintetizado da série de aril éteres utilizados nesse trabalho.

Analisando-se a tabela 18, pode-se observar que os resultados obtidos para a oxidação do p-metilbenzil metil éter são semelhantes aos resultados obtidos para o metil benzil éter, de acordo com os resultados previamente relatados.

Nota-se que o substituinte metil na posição *–para* do anel aromático provocou um ligeiro aumento nos rendimentos globais de produtos em relação ao metil benzil éter e as mesmas tendências já descritas previamente para este substrato podem ser observadas para o p-metilbenzil metil éter.

A análise dos resultados mostra mais uma vez o efeito estérico exercido pelo catalisador conduzindo assim a menores rendimentos no total de produtos (reações 5 a 8, tabela 18). Com relação à reação catalisada pela

[Mn(TPP)]Cl (reações 1 e 2), obteve-se rendimentos ligeiramente maiores àqueles obtidos com os catalisadores estericamente impedidos.

Tabela 18: Rendimentos dos produtos obtidos na O-desmetilação oxidativa do p-metilbenzil metil éter catalisada por MnP utilizando PhIO como doador de oxigênio.

Reação	Catalisador utilizado	Proporção utilizada (catalisador/oxi- dante/substrato)	Produtos			
			(%)	(%)	Total	Relação aldeído/ álcool
			p- metilbenzaldeído	Álcool p- metilben- zílico		
1	[Mn(TPP)]Cl	1 : 100 : 1100	44	0	44	-
2	[Mn(TPP)]Cl	1 : 50 : 1100	50	0	50	-
3	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 100 : 1100	69	2	71	35
4	[Mn{T(4-N-MePy)P}](PF ₆) ₅	1 : 50 : 1100	78	1	79	78
5	[Mn(TMP)]Cl	1 : 100 : 1100	26	2	28	13
6	[Mn(TMP)]Cl	1 : 50 : 1100	33	2	35	17
7	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 100 : 1100	34	3	37	11
8	[Mn(TDCSPP)]Cl	1 : 50 : 1100	39	3	42	13
9	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 100 : 1100	75	5	80	15
10	[Mn(TFPP)]Cl	1 : 50 : 1100	80	7	87	11

2,5 x 10⁻⁷ mol MnP, 1,0 mL ACN, agitação magnética à temperatura ambiente.

V.14. Síntese do álcool α,α -dideutério-p-metóxi benzílico

Uma proposta que vem sendo realizada em paralelo aos objetivos centrais deste trabalho é a síntese de um dos substratos utilizados em sua forma deuterada para futuros estudos que venham a contribuir acerca do mecanismo regente nas reações de O-desmetilação oxidativa de aril éteres. O substrato escolhido para tal foi o éter metil p-metoxibenzílico. Entretanto, da mesma forma como este éter não é encontrado comercialmente, o mesmo ocorre com o éter deuterado, sendo assim, necessário que este seja sintetizado em nosso laboratório. Nesse sentido, após discussões e pesquisas bibliográficas [22], foi proposta a seguinte rota sintética para a síntese do substrato deuterado de interesse.

A rota proposta acima é formada basicamente de três etapas. A primeira etapa consiste na redução do ácido p-metoxibenzóico com LiAlD_4 em solvente anidro, para se obter o álcool α,α -dideutério-p-metóxi benzílico. Este, numa segunda etapa, reage com ácido bromídrico concentrado, para produzir o brometo de α,α -dideutério-p-metóxi benzila. Por fim, a terceira e última etapa proposta é exatamente a rota utilizada para a síntese de todos os substratos previamente utilizados e descritos, ou seja, consiste na reação, neste caso, do brometo de α,α -dideutério-p-metóxi benzila com metóxido de sódio deuterado em metanol para gerar, assim, o éter deuterado nas posições de interesse.

Figura 32: Rota sintética proposta para a síntese do substrato deuterado

Até o presente momento, foi realizada a primeira etapa da rota. Esta etapa foi repetida quatro vezes, pois nas três primeiras vezes, obtinha-se o álcool, porém, na sua forma não deuterada. Nesta reação, são de fundamental importância garantir que o solvente esteja totalmente anidro para não decompor o redutor e manter o sistema sob atmosfera inerte. Se estas duas condições não forem satisfeitas, o álcool já estará não-deuterado dentro do meio reacional, antes mesmo de se iniciarem as etapas de purificação.

Estes foram os principais problemas enfrentados nas duas primeiras sínteses, pois, em alguma extensão, os requisitos levantados acima não foram cumpridos com o rigor necessário, sendo que não houve a formação do álcool deuterado, mas sim, a síntese do álcool comum, sem os átomos de deutério na posição desejada.

Para a terceira síntese, as condições descritas foram cumpridas, garantindo-se solvente anidro e atmosfera inerte durante todo o período em que o sistema foi mantido reagindo. O grande inconveniente que houve nessa nova tentativa, foram os procedimentos posteriores ao término da reação. De acordo com a metodologia adotada, após o fim da reação, deve-se adicionar lentamente ao sistema água deuterada gelada para eliminar o possível excesso de redutor; em seguida, deve-se realizar uma extração líquido-líquido para separar a fase etérea (contendo o substrato) da fase aquosa. Porém, ao se adicionar ao balão de reação D_2O , houve a formação de hidróxido de alumínio, formando uma “gelatina”, que uma vez no funil de separação, inviabilizava o processo de extração. Devido a esse inconveniente inesperado, o meio reacional ficou exposto muito tempo às condições ambiente, o que causou gradualmente a troca dos átomos de deutério por hidrogênio comum, inutilizando então a síntese realizada.

Nesse sentido, para a quarta tentativa, realizou-se o mesmo procedimento descrito acima, porém, após a adição de D_2O e posterior formação de $Al(OH)_3$, ao invés de realizar uma extração líquido-líquido, com o auxílio de uma pipeta, transferiu-se rapidamente a fase etérea para tubos de ensaio com tampa, e efetuou-se uma centrifugação; em seguida, separou-se o sobrenadante dos vários tubos, sendo que estes foram transferidos para um balão. Realizou-se, então, uma destilação para retirar o éter, restando, assim, no balão, o substrato deuterado, que foi recolhido rapidamente e transferido para um frasco adequado e armazenado em um dessecador. O rendimento da reação foi de 62%. Uma amostra foi recolhida e submetida a análise de 1H RMN.

V.15. Espectroscopia de ^1H RMN do álcool α,α -dideutério-p-metóxi-benzílico

Figura 33: Espectro de ^1H RMN do álcool α,α -dideutério-p-metóxi-benzílico em CDCl_3

A figura 33 acima mostra o espectro de ^1H RMN obtido para o produto isolado logo após a síntese descrita anteriormente. Supondo-se que o substrato obtido estivesse em sua forma não deuterada, de acordo com dados encontrados na literatura, seriam esperados deslocamentos químicos em 3,8 ppm (singlete), referente aos três hidrogênios do grupo metoxila, em 4,5 ppm referentes aos dois hidrogênios α e dois dubletes, um em 6,9 e outro em 7,3 ppm correspondentes aos hidrogênios aromáticos. Baseado nesses dados e comparando-os com o espectro obtido, nota-se a presença de todos os sinais, a exceção do sinal em 4,5 ppm, indicando então, que esses átomos foram de fato substituídos por átomos de deutério, indicando assim, o sucesso na reação de formação do álcool α,α -dideutério-p-metóxi-benzílico. De fato, os

dados do espectro estão de acordo com dados encontrados na literatura [17].

Assim, a atribuição dos sinais pode ser assim resumida:

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,3 (2H,dubleto); 6,9 (2H,dubleto); 3,8 (3H, singleto).
--

Conclusões

VI. Conclusões

Depois de concluída a síntese da série de aril éteres substituídos e de posse dos resultados das suas respectivas reações de O-desmetilação oxidativa catalisadas por Mn(III)porfirinas, algumas generalizações e conclusões podem ser tiradas desse trabalho. Na fase inicial da pesquisa, foram obtidos resultados diferentes na distribuição final dos produtos obtidos na oxidação catalítica do benzil metil éter dependendo da MnP utilizada. Para se compreender os fatores que levam às diferenças nos rendimentos e seletividades nas reações de oxidação deste substrato, outros catalisadores contendo diferentes substituintes e uma série de aril éteres substituídos foi utilizada.

Nota-se claramente que há uma relação direta entre a estrutura do substrato e a MnP utilizada para a distribuição dos produtos finais. Observou-se que para substratos contendo substituintes eletro-sacadores (nitro- e cloro-), houve uma maior seletividade do que em relação aos substratos contendo substituintes eletro-doadores (metil- e metoxi-). A seletividade observada pode ser atribuída a dois fatores principais: o primeiro deles, deve-se a estabilidade do radical formado no carbono adjacente ao anel benzênico; já o segundo fator está associado a maior acidez destes hidrogênios, provocada pela influência do substituinte, levando assim, a uma seletividade próxima a 100%. Substratos com substituintes eletro-doadores apresentam maior reatividade, o que talvez explique a menor seletividade observada.

Quanto aos diversos catalisadores porfirínicos utilizados, a estrutura da MnP utilizada influenciou diretamente no rendimento global dos produtos. Percebeu-se que catalisadores com grupos N-metilpiridis têm efeito benéfico no sentido de favorecer formação de produto, fato confirmado pelo uso da $[Mn\{T(4-N-MePy)P\}](PF_6)_5$. Além disso, a presença de flúor como substituinte em MnP, deve ser relatada como aspecto importante na formação de espécie oxidante ativa mais eletrofílica e portanto mais reativa, resultando num melhor rendimento conforme pode ser visto nas reações com $[Mn(TFPP)]Cl$. Há também certamente um efeito estérico exercido pelos catalisadores com substituintes volumosos (mesitil- e 2,6 diclorofenil-) $[Mn(TMP)]Cl$ e $[Mn(TDCSPP)]Cl$, levando a menores rendimentos no total de produtos. Esses resultados corroboram o principal mecanismo proposto para os sistemas modelo do citocromo P-450 que envolve abstração inicial do átomo de hidrogênio, o mecanismo por recombinação de oxigênio.

Apesar das dificuldades conseguiu-se sintetizar o primeiro precursor da síntese do substrato deuterado, o álcool α,α -dideutério-p-metóxibenzílico para estudo futuro de efeito isotópico cinético para confirmar o mecanismo envolvido.

Referências

VII. Referências

- [1] SHELDON, R. A. ***Biomimetic Oxidation Catalysis by Transition Metal Complexes***. London: Imperial College Press, ed. Meunier B. 2000
- [2] MEUNIER, B.; ROBERT, A.; PRATVIEL, G.; BERNADOU, J. ***The Porphyrin Handbook***. eds. Kadish K. M., K. M. Smith, R. Guillard. 2000
- [3] KADISH, K. M. ***The Porphyrin Handbook***. eds. Kadish K. M., K. M. Smith, R. Guillard. 2000
- [4] SHELDON, R. A. ***Metalloporphyrin in Catalytic Oxidations***. New York: Marcel Dekker, 1994
- [5] MEUNIER, B.; DE VISSER, S. P.; SHAIK, S. "Mechanism of Oxidation Reactions Catalyzed by Cytochrome P450 Enzymes". **Chemical Reviews** , n.104, p.3947-80, 2004
- [6] MANSUY, D.; BATTIONI, P. ***Metalloporphyrins in catalytic oxidations***. New York: Marcel Decker Inc, 1994
- [7] MONTANARI, F.; CASELLA, L. Metalloporphyrins Catalyzed Oxidations. **Catalysis by metal complexes** , v.17, 1994.
- [8] MEUNIER, B. ***Biomimetic Oxidations Mediated by Metal Complexes***. London: Imperial College Press, 2000
- [9] MANSUY, D.; BATTIONI, P. ***The Porphyrin Handbook***. New York: Academic Press, eds. Kadish K. M., K. M. Smith, R. Guillard. 2000

- [10] LINDSAY SMITH, J. R.; SLEAH, P. R. Model systems for cytochrome P450 dependent mono-oxygenases. Part 2. Kinetic effects for the oxidative demethylation of anisole and [Me-2H3] anisole by cytochrome P450 dependent mono-oxygenases and model systems. **J.Chem Soc.Perkin Trans.2** , p.621-28, 1983.
- [11] TESTA, B. T. ***The metabolism of drugs and other xenobiotics***. San Diego, California: Academic Press, eds. Testa B. T.,J. Caldwell. 1995
- [12] MEUNIER, B.; DE VISSER, S. P.; SHAIK, S. "Mechanism of Oxidation Reactions Catalyzed by Cytochrome P450 Enzymes". **Chemical Reviews** , n.104, p.3947-80, 2004.
- [13] GROVES, J. T.; HAN, Y. Z. ***Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry***. New York: Plenum Press, ed. Ortiz de Montellano P. R. 1995
- [14] SHAIK, S.; de VISSER, S. P.;Theoretical Perspective on Structure and Mechanisms of Cytochrome P450 Enzymes. **Chemical Reviews** , n.105, p.2279-328, 2005.
- [15] ULLRICH, V. Cytochrome P450 and biological hydroxylation reactions. **Topics in Current Chemistry** , v.83, p.67-104, 1979.
- [16] HAYAISHI, O. ***Molecular Mechanism of Oxygen Activation***. New York: Academic Press, 1974
- [17] GROVES, J.T.; NEMO, E.; MYERS, R.S., *Journal of American Chemical Society*, v.101, p.1032, 1979.

- [18] MEUNIER, B. Metalloporphyrins As Versatile Catalysts for Oxidation Reactions and Oxidative DNA Cleavage. **Chemical Reviews** , v.92, n.6, p.1411-56, 1992.
- [19] BERNADOU, J.; MEUNIER, B. 'Oxo-hydroxo tautomerism' as useful mechanistic tool in oxygenation reactions catalysed by water-soluble metalloporphyrins. **Chemical Communications** , n.20, p.2167-73, 1998.
- [20] CHANDRASENA, R. E. P.; NEWCOMB, M.; Hydroxylation by the Hydroperoxy-Iron Species in Cytochrome P450 Enzymes . **Journal American Chemical Society** , v.126, n.1, p.115-26, 2004.
- [21] BURGER, R. M. Nature of Activated Bleomycin. In: **Structure & Bonding**. New York: Springer Berlin / Heidelberg, 2000. v.97, p. 289-303.
- [22] GUENGERICH, F. P.; MACDONALD, T. L. Chemical mechanisms of catalysis by cytochromes P-450: a unified view. **Acc.Chem.Res** , v.17, p.9-16, 1984.
- [23] ORTIZ DE MONTELLANO, P. R. **Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry**. 2nd.ed. New York: Plenum Press, ed. Ortiz de Montellano P. R. 1995
- [24] MCMURRY, T. J.; GROVES, J. T. **Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry**. New York: Plenum Press, ed. Ortiz de Montellano P. R. 1986

- [25] WHITLOCK, J. P.; DENISON, M. S. **Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry**. New York: Plenum Press, ed. Ortiz de Montellano P. R. 1995
- [26] GUENGERICH, F. P. **Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry**. New York: Plenum Press, ed. Ortiz de Montellano P. R. 1995
- [27] GROVES, J. T.; NEMO, E.; High-valent iron-porphyrin complexes related to peroxidase and cytochrome P-450. **Journal of the American Chemical Society** , v.103, p.2884, 1981.
- [28] MANSUY, D. Activation of alkanes: the biomimetic approach. **Coordination chemistry reviews** , v.125, n.1-2, p.129-41, 1993.
- [29] GROVES, J. T.; NEMO, T. E.; MYERS, R. S. Hydroxylation and epoxidation catalyzed by iron-porphine complexes. Oxygen transfer from iodosylbenzene. **Journal of the American Chemical Society** , 1979.
- [30] TRAYLOR, P. S.; DOLPHIN, D.; TRAYLOR, T. G. *Sterically Protected Hemins with Eletronegative Substituents: Efficient Catalysts for Hydroxylation and Epoxidation*. **J.Chem.Soc.Chem.Commun** , p.279-80, 1984.
- [31] DORO, F. G.; SMITH, J.R.L.; FERREIRA, A.G.; ASSIS, M.D. Oxidation of alkanes and alkenes by iodosylbenzene and hydrogen peroxide catalysed by halogenated manganese porphyrins in homogeneous solution and covalently bound to silica . **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical** , v.164, n.1-2, p.97-108, 2000.

- [32] KARKI, S. B.; DINNOCENZO, J. P.; JONES, J. P.; KORZEKWA, K. R. Mechanism of Oxidative Amine Dealkylation of Substituted N,N-Dimethylanilines by Cytochrome-P-450 - Application of Isotope Effect Profiles. **Journal of the American Chemical Society** , v.117, n.13, p.3657, 1995.
- [33] BACIOCCHI, E.; LANZALUNGA, O.; LAPI, A.; MANDUCHI, L. Kinetic deuterium isotope effect profiles and substituent effects in the oxidative N-demethylation of N,N-dimethylanilines catalyzed by tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin iron(III) chloride. **Journal of the American Chemical Society** , v.120, n.23, p.5783-87, 1998.
- [34] ALGAILANY, K. A. S.; BRIDGES, J. W.; NETTER, K. J. Dealkylation of some para-nitrophenylalkylethers and their alpha-deuterated analogs by rat-liver microsomes . **Biochemical Pharmacology** , v.24, n.8, p.867-70, 1975.
- [35] GARLAND, W. A.; NELSON, S. D.; SASAME, H. A. Primary and Beta-Secondary Deuterium-Isotope Effects in O-Deethylation of Phenacetin. **Biochemical and Biophysical Research Communications** , v.72, n.2, p.539-45, 1976.
- [36] JAJOO, H. K.; MAYOL, R. F.; LABUDDE, J. A.; BLAIR, I. A.. Structural Characterization of Urinary Metabolites of the Antiarrhythmic Drug Encainide in Human-Subjects. **Drug Metabolism and Disposition** , v.18, n.1, p.28-35, 1990.

- [37] SACCO H. C. **Manganes-porfirinas em sistemas homogêneos e heterogêneos.**, Tese de Doutorado defendida no Departamento de Química da FFCLRP-USP, 1999.
- [38] KACHADOURIAN, R.; BATINIC-HABERLE, I.; FRIDOVICH, I. Syntheses and superoxide dismuting activities of partially (1-4)beta-chlorinated derivatives of manganese(III) meso-tetrakis(N-ethylpyridinium-2-yl)porphyrin. **Inorganic Chemistry** , v.38, n.2, p.391-96, 1999.
- [39] SHAREFKIN, J. G.; SALTZMAN, H. Iodosobenzene Diacetate. **Organic Syntheses** , v.43, p.60-61, 1963.
- [40] MORITA, T.; ASSUMPÇÃO, R. W. V. **Manual de soluções reagentes e solventes, padronização – preparação – purificação.** 2^a.ed. São Paulo: ed. Blücher E. 2001
- [41] ARMSTRONG, R. N. **Biochemistry** , v.33, n.21, p.6377-738, 1994.
- [42] DOLPHIN, D.; TRAYLOR, T. G.; XIE, L. Y. Polyhaloporphyrins: Unusual Ligands for Metals and Metal-Catalyzed Oxidations. **Acc.Chem.Res** , v.30, n.6, p.251-59, 1997.
- [43] PORHIEL, E.; BONDON, A.; LEROY, J. (β -Octafluoro-meso-tetraarylporphyrin) manganese Complexes: Synthesis, Characterization and Catalytic Activity. **European Journal of Organic Chemistry** , p.1097, 2000.
- [44] MILLER, C. G.; GORDON-WYLIE, S.W.; HORWITZ, C.P.,. A method for driving O-atom transfer : Secondary ion binding to a tetraamide

macrocyclic ligand. **Journal of the American Chemical Society** , v.120, n.44, p.11540-41, 1998.

- [45] BACIOCCHI, E.; GERINI, M.F.; LANZALUNGA, O. Isotope-Effect Profiles in the Oxidative *N*-Demethylation of *N,N* -Dimethylanilines Catalysed by Lignin Peroxidase and a Chemical Model. **European Journal of Organic Chemistry** , p.2305-10, 2001.
- [46] BALASUBRAMANIAN, P. N.; SCHMIDT, E. S.; BRUICE, T. C. Catalase Modeling. 2. Dynamics of a Water-Soluble and Non μ -Oxo Dimer Forming Manganese(III) Porphyrin with Hydrogen Peroxide. **Journal of the American Chemical Society**. v.109, p.7865, 1987.
- [47] OHLWEILER, O. A. **Química analítica quantitativa**. Brasília: Rio de Janeiro, 2007
- [48] BACIOCCHI, E.; BIETTI, M.; MATTIOLI, M. Side-chain oxidation of .alpha.-substituted 4-methoxytoluenes by potassium 12-tungstocobalt(III)ate. The effect of .alpha.-substituents on the formation and deprotonation of the intermediate cation radicals. **The Journal of Organic Chemistry** , v.58, n.25, p.7106-10, 1993.
- [49] IMRIE, C.; MODRO, T.A.; ROHWER, E.R. Photolysis of (arylmethyl)triphenylphosphonium salts. Substituent, counterion, and solvent effects on reaction products. **Journal Organic Chemistry** , v.58, n.21, p.5643-49, 1993.
- [50] BHAT, J. I.; CLEGG, W.; MASKILL, H. N-nitroso-N, O-dialkylhydroxylamines: preparation, structure, and mechanism of the

hydronium ion catalysed solvolytic nitrous oxide extrusion reaction.

J.Chem Soc.Perkin Trans.2 , p.1435-46, 2000.

[51] RICHARD, J. P.; AMYES, T. L.; RICE, D. J. Effects of electronic geminal interactions on the solvolytic reactivity of methoxymethyl derivatives.
Journal of the American Chemical Society , v.115, n.6, p.2523-24, 1993.

[52] SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, C. G.; MORRIL, T. C. **Spectroscopic Identification of Organic Compounds**. 5th.ed. New York: Jonh Wiley & Sons, 1991

[53] MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure**. 4th.ed. New York: McGraw-Hill, 1992.