UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Orlando Célio Campovilla Junior

**Estudo do mecanismo de clivagem da ligação β -O-4 da
macromolécula lignina durante os processos de polpação**

São Carlos

2020

Orlando Célio Campovilla Junior

**Estudo do mecanismo de clivagem da ligação β -O-4 na
polpação Kraft**

Dissertação apresentada ao Instituto de
Química de São Carlos da Universidade de
São Paulo como parte dos requisitos para a
obtenção do título de Mestre em ciências.

Área de concentração: Química Orgânica e
Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender
Burtoloso

São Carlos

2020

*Ao meu Deus, Senhor Jesus Cristo,
o caminho, a verdade e vida.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar e acima de tudo gostaria de agradecer a Deus, meu Senhor Jesus Cristo, sem o qual eu jamais teria chegado até aqui. Ele se mostra sempre presente na minha vida, me carregando e guiando nos momentos mais difíceis, abrindo portas que ninguém pode fechar, me conduzindo pelo caminho que eu devo seguir.

Agradeço à minha Tia Lélia, pelos conselhos, correções, chamadas, conversas, orações e por estar sempre me acompanhando.

Agradeço aos meus pais, Célio e Regiane, pela paciência, apoio, compreensão, amor, por me manter em São Carlos para que eu pudesse realizar o mestrado e por eu ter sempre um refúgio em Vinhedo. Sou muito grato, pois eles sempre se empenharam para eu ter a melhor formação possível.

Agradeço ao meu irmão Samuel, aos meus padrinhos Tatiana, André e Daniel e a todos da minha família que me apoiaram.

Agradeço à minha namorada Giovanna, que está ao meu lado desde a graduação, sendo compreensiva, companheira, carinhosa, solícita, tentando sempre me ajudar em tudo que ela podia e me animar nos momentos de desânimo. Agradeço também aos seus pais, Claudio e Cristina, pelas conversas, conselhos, momentos de lazer e hospitalidade.

Agradeço ao Professor Antonio Burtoloso por todo o apoio dado como orientador, por acreditar no meu potencial, sempre tentando abrir portas em diferentes situações e me dando muitas oportunidades. Agradeço também por seus conselhos, ensinamentos.

Agradeço aos meus companheiros do laboratório “Warner Bruce Kover”: Alexander, Anees, Bruna, Camila, Clarice, Edson, Eduardo, Evandro, João Pedro, João Victor, Lucas, Tharik, Matheus, Nikolas, Patrícia, Rafael Gallo, David e Marília pelas conversas, risadas, sugestões e discussões. Também agradeço a meus outros companheiros e amigos presentes durante o mestrado: Mirella, Beatriz, Carlos, Zanin. Enfim, agradeço a todos que participaram de uma maneira ou de outra da minha trajetória até aqui.

“De fato, que aproveitará ao homem ganhar o mundo inteiro mas arruinar sua vida?”

Jesus Cristo

RESUMO

Ao longo dos últimos anos esforços crescentes são direcionados para o desenvolvimento de combustíveis, produtos químicos e outros materiais oriundos de fontes renováveis. A utilização da biomassa lignocelulósica para este fim tem despertado grande interesse. Na produção de papel são usadas grandes quantidades de biomassa lignocelulósica, rica especialmente em lignina. Isso ocorre durante a polpação Kraft, que é o procedimento industrial mais utilizado atualmente para a remoção da lignina da madeira, a fim de se obter a polpa necessária para produzir o papel. Esse processo promove a degradação da lignina, clivando diversas ligações existentes nessa macromolécula, o que gera fragmentos mais solúveis passíveis de serem extraídos.

Dentre os tipos de ligações existentes na lignina, a ligação β -O-4 é uma das que se quebram mais facilmente, com relativa seletividade. Diversos estudos relatados na literatura foram conduzidos com a finalidade de propor e comprovar os mecanismos de fragmentação da lignina no curso do processo Kraft. Pesquisas sugerem que durante a deslignificação da madeira, a fragmentação da ligação β -O-4 da lignina ocorre por meio da formação de intermediários chave, que contém as funções epóxido e tiirana.^{1,2} Porém, estes intermediários nunca foram isolados e com isso os mecanismos das reações envolvidas no processo ainda não foram completamente esclarecidos. A complexidade estrutural e a estabilidade das ligações da lignina fazem com que o estudo de sua clivagem seja um grande desafio.

O presente trabalho apresenta os resultados desse projeto de pesquisa de mestrado obtidos por meio da síntese de compostos modelo de lignina e estudo da reação de degradação dos mesmos, visando comprovar a formação dos intermediários epóxido e tiirana durante o processo Kraft. A degradação em condições alcalinas de modelos de lignina permitiu a detecção dos intermediários em questão. Para alcançar este resultado, as reações de clivagem foram monitoradas por RMN de ^1H e GC-MS. Esses experimentos modelo permitem o estudo dos mecanismos de clivagem da lignina de forma mais clara. O pleno entendimento das etapas reacionais envolvidas em um processo fornece informações importantes, tanto para poder aprimorar processos industriais em atividade, como para desenvolver métodos de clivagem seletiva da lignina visando seu reaproveitamento.

ABSTRACT

Over the past couple of years many efforts have been directed towards the development of fuels, chemicals and other materials from renewable resources. The use of lignocellulosic biomass for this purpose has been highly desired. In paper production large quantities of lignin rich lignocellulosic biomass are generated. This occurs during the Kraft pulping process, which is the most used industrial procedure to extract lignin from wood chips in order to obtain the pulp needed for papermaking. In the Kraft process several bonds that exists in lignin are cleaved, what generates more soluble fragments that can be extracted in solution.

Among the types of bonds that exist in lignin, the β -O-4 linkage is one that breaks most easily with relative selectivity. Several studies reported in the literature have been conducted in order to propose and prove the mechanisms of lignin fragmentation in the Kraft pulping process. Research suggests that during delignification, the cleavage of β -O-4 linkage in lignin occurs through the formation of key intermediates, which contains the epoxide and thiirane organic functions. However these intermediates has never been isolated or either detected and thus the reaction mechanisms involved in the process have not been totally clarified yet. The structural complexity and stability of the lignin bonds make the study of its cleavage a great challenge.

This work presents the results of this master's research project obtained through the synthesis of model lignin compounds and the study of their degradation reaction, which aimed to prove the formation of epoxide and thiirane intermediaries during Kraft pulping process. The NMR and GC-MS reaction monitoring of the degradation of lignin models in alkaline conditions allowed the detection of the target intermediaries. In addition, studies of the reaction kinetics involved in the fragmentation of the synthesized compounds were conducted. These model experiments allowed a clearer study of lignin cleavage mechanisms. The full understanding of the reaction pathways involved in a process provides important information, both to be able to improve industrial processes in operation, as to develop methods of selective cleavage of lignin aiming at its reuse.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo estrutural de lignina de abetos.	3
Figura 2. Desidrogenação enzimática dos blocos de construção da lignina.....	3
Figura 3. Ligações comuns presentes nas unidades fenilpropanóides da lignina.....	4
Figura 4. Clivagem alcalina da ligação β -O-4 em unidades não fenólicas.	7
Figura 5. Possíveis rotas de clivagem da lignina por solução de NaOH e aquecimento, em função de diferentes substituintes.....	9
Figura 6. Clivagem sulfidolítica das ligações β -O-4 de unidades fenólicas durante a polpação Kraft.	11
Figura 7. Formação dos compostos malcheirosos metanotiol e dimetilsulfeto no processo Kraft.....	11
Figura 8. Rota completa de fragmentação da lignina, por ação de soluções alcalinas, proposta por Gierer.....	12
Figura 9. Compostos modelo necessários para os estudos de degradação.	18
Figura 10. Síntese do composto 2-fenoxi-1-feniletanol (2), precursor do modelo de lignina.	18
Figura 11. Tentativas de reações utilizando o catalisador ZnI_2	20
Figura 12. Síntese do tioéster 4 a partir do modelo 2 pela reação com MsCl e tioacetato de potássio.	21
Figura 13. Hidrólise do tioéster 4 para gerar o 2-fenoxi-1-feniletanotiol 5.....	21
Figura 14. Padrões sintetizados para serem utilizados como referência.	21
Figura 15. (A) Sinais do fenóxido de potássio na reação de degradação do 2-fenoxi-1-feniletanol 2 (0,045 mmol; 0,06M) com 6 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 45°C, em DMSO monitorada por RMN de 1H . (B) Expansão do espectro de RMN de 1H do padrão fenóxido de potássio (mistura fenol + <i>t</i> -BuOK em DMSO- d_6).....	23
Figura 16. (A) Expansão do espectro de RMN de 1H da reação de degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol 2 (0,045 mmol; 0,06M) com 6 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 60°C. (B) Expansão do espectro de RMN de 1H do padrão oxido de estireno 6 comercial (DMSO- d_6). (C) Expansão do espectro de RMN de 1H do padrão 2-(<i>tert</i> -butoxi)-1-feniletanolato de potássio 7b (mistura 2-(<i>tert</i> -butoxi)-1-feniletanol 7a + <i>t</i> -BuOK em DMSO- d_6).....	25
Figura 17. Formação de fenóxido de potássio ao longo do tempo na degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol 2.....	27
Figura 18. Mecanismo proposto para reação de degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol (2).	29
Figura 19. (A) Intermediário tiirana 8 detectado por RMN de 1H na reação de degradação (1 eq. <i>t</i> -BuOK e MeCN- d_3). (B) Expansão do espectro de RMN de 1H do padrão 2-fenil-tiirana 8 comercial (MeCN- d_3)	33
Figura 20. Cromatograma dos padrões 2-fenoxi-1-feniletanotiol (5), 2-fenil-tiirana (8) e fenol. Condições cromatográficas: 45(2),2,300(3) - T.I. = 200.	35
Figura 21. Cromatogramas no modo scan da reação de degradação de 0,3 M modelo 2-fenoxi-1-feniletanotiol (5) com 1 equivalente de <i>tert</i> -butóxido de potássio, em <i>tert</i> -	

butanol, a 60°C, nos tempos: A = 0 min; B = 60 min , e espectros de massas dos produtos majoritários.	37
Figura 22. Rota sintética utilizada para a construção do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol.	40
Figura 23. Possíveis epóxidos que se formam a partir do modelo 10.	40
Figura 24. Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol 10 (0,041 mmol; 0,055M) com 2 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 50 °C, 60 °C e 70 °C em DMSO.	42
Figura 25. Rota sintética utilizada para sintetizar o modelo 14.	44
Figura 26. Síntese do intermediário epóxido mais complexo 16.	45
Figura 27. Expansão do espectro de RMN de ^1H do 2-(4-metoxifenil)-3-metiloxirano 16.	46
Figura 28. (A) Expansão do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenoxypropan-1-ol 14 (0,041 mmol; 0,055 M) com 2 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 50°C em DMSO- <i>d</i> ₆ . (B) Expansão do espectro de RMN de ^1H do epóxido padrão 16 (DMSO- <i>d</i> ₆).	47
Figura 29. (A) Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenoxypropan-1-ol 14 (0,041 mmol; 0,055 M) com 2 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 50°C em DMSO. (B) Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H do epóxido padrão 16 (DMSO- <i>d</i> ₆).	48
Figura 30. Rota sintética utilizada para sintetizar o modelo 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenoxyethan-1-ol 20.	49
Figura 31. Expansão do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenoxyethan-1-ol 21 (0,037 mmol; 0,05M) com 2 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 50°C em DMSO- <i>d</i> ₆	50
Figura 32. Rota sintética utilizada para sintetizar o modelo 3-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol 22.	51
Figura 33. Expansões adicionais do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 3-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol 23 (0,05 mmol; 0,066 M) com 2 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 50 °C em DMSO.	52
Figura 34. Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 3-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol 22 (0,05 mmol; 0,066 M) com 2 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 65 °C em DMSO.	53
Figura 35. Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 3-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol 22 (0,05 mmol; 0,066 M) com 2 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 80 °C em DMSO.	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Formação do composto 4 a partir do modelo 2 utilizando ZnI_2	19
Tabela 2. Variação da temperatura na reação de degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol 2 (0,045 mmol; 0,06M) com 6 eq. de t-BuOK, em $\text{DMSO-}d_6$	22
Tabela 3. Variação da temperatura na reação de degradação de 0,06 M do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol 2 com 2 eq. de NaOD, em $\text{D}_2\text{O/MeCN-}d_3$	30
Tabela 4. Condições testadas na reação de degradação do modelo 5 para tentar identificar o intermediário tiirana 8.	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Variação da concentração do intermediário epóxido ao longo do tempo na degradação do 2-fenoxi-1-fenil etanol 2 (0,045 mmol; 0,06M) com 2 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, a 50°C em DMSO- <i>d</i> ₆	26
Gráfico 2. Monitoramento da degradação de degradação do 2-fenoxi-1-feniletanol 2 (0,045 mmol; 0,06M) com 2 equivalentes de <i>t</i> -BuOK, em DMSO- <i>d</i> ₆ , a 50°C, utilizando o padrão interno 1,3,5-trimetoxibenzeno.....	27
Gráfico 3. Monitoramento da degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol 2 (0,045 mmol; 0,06M) em diferentes concentrações de <i>t</i> -BuOK, em DMSO- <i>d</i> ₆ , a 50°C, com padrão interno 1,3,5-trimetoxibenzeno.....	28
Gráfico 4. Monitoramento da degradação de 0,06 M do 2-fenoxi-1-feniletantiol (5) com 1 eq. de <i>t</i> -BuOK, em DMSO, a 50°C, utilizando o padrão interno 1,2,4,5-tetrametilbenzeno.....	39
Gráfico 5. Comparação entre a [PhOK] formada ao longo do tempo pela degradação de 0,06 M dos modelos 2-fenoxi-1-feniletanol (2) e 2-fenoxi-1-feniletantiol (5) com 1 eq. de <i>t</i> -BuOK, em DMSO, a 50°C.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt – acetato de Etila
CCD – cromatografia de camada delgada
d – duplete
DCE – dicloroetano
dd – duplo duplete
ddd – duplo duplo duplete
DMAP – 4-dimetilaminopiridina
DME – diclorometano
DMSO – demetilsulfóxido
dq – duplo quarteto
dt – duplo tripleto
eq. – equivalentes
Et – etil
Et₂O – éter etílico
Et₃N – trietilamina
HRMS – High Resolution Mass Spectrometry
Hz – hertz
IV – infravermelho
J – constante de acoplamento (RMN)
Lit. – literatura
m – multiplete
m/z – razão massa carga
Me – metil
MeCN – acetonitrila
MeOH – metanol
MHz – mega-hertz
Ms – Mesil
P. F. – ponto de fusão
Ph – fenil
ppm – partes por milhão
Py – piridina
q – quarteto
R_f – fator de retenção
RMN – ressonância magnética nuclear

s – singleto

t – tripleto

TBDPS – *t*-butildifenilsilil

t-BuO – *t*-butóxi

TMP – 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

UV – ultravioleta

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	III
RESUMO.....	VI
ABSTRACT	VII
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE GRÁFICOS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	XII
SUMÁRIO.....	XIV
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Lignina	2
1.2 Polpação Kraft	5
1.3 Reações de Degradação.....	6
2. OBJETIVOS	17
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
3.1 Estudo com Modelos Simples	18
3.1.1 Síntese dos Modelos Simples	18
3.1.2 Degradação do Modelo 2-fenoxi-1-feniletanol.....	22
3.1.3 Degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanotiol	31
3.2 Estudos com Modelos Mais Complexos	40
3.2.1 Modelo 2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol	40
3.2.2 Modelo 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenoxypropan-1-ol.....	44
3.2.3 Modelo 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenoxyethan-1-ol.....	49
3.2.4 Modelo 3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropanol	51
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	54
5. PARTE EXPERIMENTAL	56
5.1 Informações Gerais.....	56
5.2 Monitoramento das reações de degradação por RMN de ¹ H.....	57
5.3 Monitoramento das reações de degradação do modelo 5 por GC-MS	57
5.4 Procedimentos de Síntese.....	58
2-fenoxi-1-feniletanona (1).....	58
2-fenoxi-1-feniletanol (2).....	59

2-fenoxi-1-feniletil metanosulfonato (3c)	60
(2-fenoxi-1-feniletil) etanotioato (4).....	61
2-fenoxi-1-feniletanotiol (5)	63
2-(<i>terc</i> -butoxi)-1-feniletanol (7a).....	64
2-feniltiirana (8)	65
3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropanona (9)	66
2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol (10) ^{49,60}	67
2-iodo-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ona (12).....	69
1-(4-metoxifenil)-2-fenoxipropanona (13)	70
1-(4-metoxifenil)-2-fenoxipropanol (14)	71
Iodeto de trietilsulfonio	73
2-(4-metoxifenil)-3-metiloxirano (16)	74
1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (18)	76
2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (19).....	77
1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenoxietanona (20).....	79
1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenoxietanol (21)	80
3-((<i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenylpropanona (22).....	81
3-((<i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropanol (23).....	83
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
ANEXOS.....	89

1. INTRODUÇÃO

A ameaça do esgotamento total das reservas de combustíveis fósseis, o aumento de seu custo e a preocupação com o meio ambiente, desencadeou uma corrida persistente para o desenvolvimento de fontes energéticas alternativas no mundo todo.³ Dentro desse cenário, esforços vêm sendo direcionados para a busca por tecnologias que tornem possível a produção de combustíveis, produtos químicos e materiais a partir de fontes renováveis. Para esta finalidade o reaproveitamento da biomassa lignocelulósica tem despertado grande interesse.

Biomassa é toda matéria orgânica de origem animal ou vegetal, capaz de ser utilizada como fonte de energia renovável. Discorrendo melhor, são materiais contendo carbono “orgânico”, que se autorrenovam em um período de tempo curto o suficiente para que estejam continuamente disponíveis, em montantes substanciais, a fim de suprir as demandas energéticas imediatas do homem.⁴ Com relação a disponibilidade, a biomassa lignocelulósica é o material orgânico mais abundante da terra, composto de celulose, hemiceluloses e lignina.⁵ Este fato, somado com o seu rápido reciclo, fazem com que a biomassa lignocelulósica tenha uma enorme potencialidade para substituir os combustíveis fósseis. Por isso sua transformação eficiente em novos combustíveis e outras substâncias é tão atrativa. As principais fontes de biomassa são os resíduos provenientes da produção de soja, trigo, arroz, cana-de-açúcar, resíduos florestais (madeira), resíduos da produção de papel e do etanol. O reaproveitamento da celulose (oriunda de resíduos agrícolas como palha de trigo, palha de milho e bagaço da cana) para a produção de etanol celulósico (etanol de segunda geração) por fermentação, já é viável em biorrefinarias do ponto de vista prático.^{6,7}

Por sua vez, a lignina é gerada em grande quantidade como principal subproduto da produção do papel, porém seu reaproveitamento ainda é pouco valorizado. A presença de diversos grupos funcionais nessa molécula (anéis aromáticos e hidroxilas) a torna um potencial candidato para a síntese de produtos químicos aromáticos, como fenol e vanilina, além de poder ser incorporada a polímeros para aumentar sua biodegradabilidade.⁸ Assim, a lignina poderia ser uma alternativa sustentável ao petróleo para a obtenção de diversos produtos com valor agregado. Entretanto, a maior parte da biomassa rica em lignina é queimada para gerar energia, de forma pouco eficiente (do ponto de vista do baixo rendimento de conversão energética química-

térmica em elétrica da biomassa), na própria indústria. Isso ocorre, pois a clivagem seletiva dessa macromolécula, ainda é uma barreira a ser vencida, devido a sua complexidade estrutural e alta estabilidade das ligações.^{9,10} Entender completamente os mecanismos de degradação envolvidos em reações com esse produto natural irá impulsionar avanços na direção da obtenção de combustíveis e insumos químicos oriundos da biomassa lignocelulósica.

1.1 Lignina

A lignina é a segunda substância orgânica natural mais abundante do planeta terra, perdendo apenas para a celulose.^{11,12} Sozinha, a lignina constitui quase 30% de todo carbono orgânico da biosfera.¹³ Ao lado da celulose, essa macromolécula fenólica faz parte dos componentes majoritários da parede celular e lamela média dos vegetais.¹⁴ Não por acaso, lignina é uma palavra derivada do vocábulo em latim “*lignum*”, que significa madeira.¹⁵ Em sua forma natural a lignina é chamada de protolignina, sendo encontrada sob a forma de um material amorfo tridimensional, essencial para a vida de plantas vasculares. A estrutura exata dessa macromolécula ainda é desconhecida, porém a Figura 1 ilustra um modelo estrutural para a lignina de abetos com complexas conectividades.^{15,16} A razão para isto está atrelada a via biossintética desse composto.

O esqueleto carbônico da lignina é constituído basicamente de três tipos de unidades fenilpropanóides: álcool coniferílico, sinapílico e *p*-cumarílico. A rota de biogênese aceita propõe que, inicialmente, em uma desidrogenação enzimática, esses álcoois (também chamados de monolignóis) são convertidos em espécies radiculares pela oxidação do grupo hidroxila fenólico (Figura 2). A partir deste ponto, ocorre a combinação dos radicais (sem o auxílio de enzimas) entre si e com outras moléculas, proporcionando a formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-oxigênio. As novas moléculas geradas (dilignóis) reagem novamente, de forma que as diferentes combinações possíveis originam uma macromolécula de estrutura complexa, difícil de ser elucidada.^{15,16}

Figura 1. Modelo estrutural de lignina de abetos.

Fonte: Adaptado de Adler, 1977. ¹⁷

Figura 2. Desidrogenação enzimática dos blocos de construção da lignina.

Fonte: Adaptado de Chakar, 2004. ¹⁵

Felizmente, os avanços tecnológicos dos métodos espectroscópicos têm permitido caracterizar a lignina de forma adequada. Uma maneira muito utilizada para a caracterização estrutural dessa macromolécula fenólica é identificar seus produtos de degradação. Assim, descobriu-se que as ligações mais importantes que conectam as unidades fenilpropanóides são as ligações β -O-4, as quais representam de 45-48% de todas as conexões. Além dessas, também estão presentes outras ligações como as 5-5, β - β , β -5, β -1 e α -O-4, em menores proporções (Figura 3). A consideração de que na rota de biossíntese a combinação dos radicais gerados ocorre sem o auxílio de enzimas, é suportada pelo fato de que os fragmentos da degradação da lignina se apresentam como misturas racêmicas.^{13,16} Estudos vêm sendo feitos para compreender completamente a estrutura e composição da lignina, com o objetivo de desenvolver rotas de fragmentação seletiva dessa molécula em compostos fenólicos de alto valor comercial.¹³

Figura 3. Ligações comuns presentes nas unidades fenilpropanóides da lignina.

Fonte: Adaptado de Chakar, 2004 e Fengel, 1989.^{15,18}

Com relação à função da lignina nos tecidos vegetais, a presença dela na parede celular fornece resistência mecânica aos caules; defesa contra produtos químicos e uma barreira a ataques de micro-organismos. Contudo, o papel principal da lignina é assistir o fluxo de água através do xilema.^{19,20} Essa macromolécula natural forma uma barreira contra a evaporação e com isso auxilia a canalizar água para regiões críticas da planta.

Nas árvores essa condução de água é algo de suma importância, o que faz com que a presença de lignina em sua estrutura celular seja fundamental. O conteúdo de lignina existente na madeira de uma árvore dependerá do tipo do espécime: as chamadas madeiras moles (*softwoods*) contêm em torno de 28% de lignina e as madeiras duras (*hardwoods*) 20%.²⁰ Em uma das etapas da produção do papel é necessário realizar a deslignificação da madeira, a qual é a matéria prima do processo. A deslignificação consiste na remoção das moléculas de lignina que mantém as fibras de celulose unidas na matéria prima e ocorre durante a etapa comumente chamada de polpação.

1.2 Polpação Kraft

A polpação Kraft é definitivamente o procedimento industrial mais comum e bem consolidado atualmente para a obtenção da polpa necessária para produzir o papel. Nesse processo, a deslignificação é feita por meio da modificação química da lignina, de modo a favorecer sua solubilização e extração.

O procedimento de polpação Kraft consiste no aquecimento de uma mistura heterogênea contendo cavacos de madeira e a solução intitulada de licor branco, composta por hidróxido de sódio (NaOH) e sulfeto de sódio (Na₂S) dissolvidos em água. Resumidamente, o aquecimento é feito através de rampas de temperatura, dentro do intervalo de 70°C a 170°C, sendo a mistura mantida na temperatura final por até 2 horas. Esse procedimento provoca a degradação da lignina e a solubilização dos fragmentos gerados, produzindo o chamado licor negro.^{8,15,21} O licor negro é então separado da polpa e esta é encaminhada para a próxima etapa da produção do papel.

Apesar de sua simplicidade e eficiência, o processo Kraft possui algumas desvantagens como: necessidade de altas temperaturas para aumentar as taxas/porcentagens de deslignificação e formação de compostos sulfurosos voláteis (metanotiol e sulfeto de dimetila) de mau odor. Para resolver esses problemas algumas pequenas modificações processuais já foram propostas no decorrer do tempo.²¹ Contudo, conhecer as reações químicas envolvidas, bem como os mecanismos pelos quais elas ocorrem, é imprescindível para entender o processo profundamente, propor melhorias, alternativas e soluções eficazes às adversidades existentes.

As reações químicas que podem ocorrer na polpação Kraft são categorizadas como reações de condensação e reações de degradação. No primeiro caso ocorre o

aumento do tamanho dos fragmentos da lignina pela formação de ligações resistentes ao meio alcalino, podendo resultar em sua precipitação. Devido a isso, a condensação é considerada uma reação indesejável no processo.¹⁵ Por outro lado, as reações de degradação promovem a liberação de fragmentos menores, favorecendo sua dissolução.

15,21

1.3 Reações de Degradação

Entre os diversos tipos de ligações que unem as unidades fenilpropanóides da lignina, as ligações aril-éter são o principal alvo de clivagem durante a polpação Kraft. A ligação β -O-4, em especial, se rompe com relativa facilidade de forma seletiva.

No ano de 1962, Gierer e Norén¹ propuseram um mecanismo de degradação importante referente à clivagem das ligações β -O-4 em meio alcalino. Nessa proposta, a quebra da ligação em questão ocorre por auxílio anquimérico da hidroxila vicinal à ligação β -O-4. Para isso acontecer, os autores afirmaram que em solução de hidróxido de sódio (NaOH), os grupos hidroxila da lignina são desprotonados, formando os alcóxidos correspondentes (pré-equilíbrio álcali dependente). Isso promove a quebra da ligação β -O-4, via ataque nucleofílico de um dos oxigênios vicinais ao carbono β (oxigênio ligado ao carbono α ou γ). Este ataque leva a formação de um intermediário epóxido e liberação do íon fenóxido correspondente (Figura 4). Como o epóxido é instável nessas condições, este é rapidamente aberto pela base hidróxido (OH^-) resultando no respectivo 1,2,3-triol.

Figura 4. Clivagem alcalina da ligação β -O-4 em unidades não fenólicas.

Fonte: Adaptado de Gierer, 1980.²¹

Note que esta proposta não leva em conta a ação dos íons hidrossulfeto (HS^-), derivados do sulfito de sódio (Na_2S), os quais também estão presentes no meio reacional da polpação Kraft. Esta discussão se limita a função do íon hidróxido para a clivagem da lignina. Esse tipo de fragmentação é mais comum no processo Soda, no qual se utiliza apenas solução de hidróxido de sódio (NaOH) e aquecimento.²¹ Porém, esta transformação também pode ocorrer na polpação Kraft, visto que as condições de ambos os processos apresentam similaridades.

Gierer e Norén apoiaram a sugestão de mecanismo citado acima em experimentos feitos com substâncias modelo. Para isso, foram sintetizados compostos que representassem os principais tipos de ligações aril-éter que se assume estarem presentes na estrutura da lignina. Em seus experimentos, os autores submeteram os compostos modelo a condições alcalinas de degradação. Assim, eles observaram que ligações do tipo β -O-4, de modelos sem fenóis livres, eram hidrolisadas em 2h (NaOH 2M e 170°C), desde que existisse uma hidroxila livre nas posições α ou γ (caminho A ilustrado na Figura 5). Nesse trabalho é descrito que essa reação procedeu via epóxido, rendendo o fenol (guaiacol) e o 1,2-diol correspondente. Além disso, foi observado que compostos modelos sem fenóis livres e que possuíam um grupo éter na posição α , não eram hidrolisados em condições alcalinas (caminho B da Figura 5). Esta última

observação descartou a possibilidade do ataque nucleofílico direto de íons hidróxido (OH^-), presentes no meio, para fragmentar a ligação $\beta\text{-O-4}$.

Os resultados descritos acima corroboraram para a teoria de que a fragmentação da ligação $\beta\text{-O-4}$ ocorre através do auxílio anquimérico do heteroátomo vizinho, formando um anel de três membros como intermediário. Mais tarde, estudos cinéticos apontaram que, para modelos de lignina que se fragmentavam via intermediário epóxido em meio alcalino, a etapa de fechamento do anel era de fato a determinante da velocidade da reação. Essa reação foi determinada como sendo de primeira ordem, tanto em relação à concentração de substrato quanto à de íons hidróxido (ordem global = 2), considerando o pré-equilíbrio ácido-base.^{21,22} Quando um grande excesso de hidróxido foi utilizado, a clivagem seguiu uma cinética de pseudo-primeira ordem.²¹

Contudo, nesse mesmo estudo de Gierer e Norén¹, quando foram feitos ensaios com modelos que continham fenóis livres na posição *para* em relação à cadeia lateral, o resultado foi diferente. Nesse caso foi observada a formação de um *p*-hidroxi-estireno. A proposta é que, primeiramente, ocorra a eliminação do substituinte em α , seja ele um éter ou uma hidroxila. Provavelmente isso acontece via formação de outro intermediário, o qual é representante da classe das metilenoquinonas (caminho C da Figura 5). Em seguida deve ocorrer a eliminação do grupo ligado ao carbono γ , formando-se o enol-éter correspondente. O grupo eliminado na última etapa pode ser um hidroximetil - liberado na forma de formaldeído - ou um hidrogênio. Na verdade, quando se tem o tratamento da lignina apenas com solução de NaOH e aquecimento (processo Soda), esta rota de fragmentação é a principal.²¹ Nessas condições, a degradação da lignina leva a formação de um *p*-hidroxi-estireno, que é resistente ao meio alcalino. Assim, estando presentes fenóis livres na posição *para* em relação e cadeia lateral da estrutura (C-4 da unidade fenilpropanoide da lignina), o mecanismo ilustrado na Figura 4 ocorre apenas em pequena extensão. Portanto, a rota de clivagem da lignina depende da natureza e posição do substituinte do anel aromático.

Figura 5. Possíveis rotas de clivagem da lignina por solução de NaOH e aquecimento, em função de diferentes substituintes.

Com relação à cinética reacional da degradação de modelos fenólicos, o mecanismo ilustrado no caminho pela direita da Figura 5 concorda com resultados obtidos por Miksche (1972).²³ Neste trabalho foi demonstrado que quando se tem fenóis livres a degradação segue uma cinética de primeira ordem em relação ao material de partida. Nesse caso a velocidade da reação se mostrou independente da concentração de hidróxido (OH^-), diferentemente do observado para modelos não fenólicos, provando que o grupo fenoxil do substrato fica completamente ionizado nas condições alcalinas utilizadas.^{21,24} Esses resultados suportaram a proposta de clivagem de unidades fenólicas da lignina via intermediário metilenoquinona em meio alcalino.

Em resumo, a partir do que foi relatado, concluiu-se que a clivagem da ligação β -O-4 de unidades não fenólicas de lignina depende fortemente do auxílio da hidroxila vicinal a esta ligação, ocorrendo via intermediário epóxido. Mas, quando estão presentes fenóis livres na estrutura, ocorre preferencialmente a eliminação do substituinte em α , via intermediário metilenoquinona. Nesse último caso a fragmentação progride para formar o *p*-hidroxi-estireno, o qual, como já citado, permanece estável. Gierer também observou que unidades não fenólicas sofrem a clivagem promovida por meio alcalino de forma relativamente lenta, ou seja, a fragmentação via intermediário metilenoquinona é mais rápida do que via epóxido.²¹

Até este ponto, não foi discutido a função dos íons hidrossulfeto (HS^-) presentes na mistura reacional do processo Kraft. Como estes ânions não participaram das etapas reacionais abordadas, as velocidades das reações descritas acima independem da concentração dos mesmos. Porém os íons hidrossulfeto desempenham um papel fundamental no processo Kraft, como será visto a seguir.

Em 1965, Gierer e Smedman publicaram um estudo sobre o papel do enxofre no mecanismo de degradação da lignina.² Neste trabalho é proposto que as condições alcalinas do processamento promovem a desprotonação dos grupos O-H das unidades fenólicas, as quais se rearranjam imediatamente para a forma de metilenoquinona. Nesse caso, se estiver presente uma ligação α -O-4, esta se rompe imediatamente, liberando o substituinte do carbono α .¹ Porém, quando as unidades se conectam por ligações β -O-4, após a formação da quinona, ocorre a adição dos íons hidrossulfeto presentes no meio. Isso origina tiois que, devido a sua elevada acidez, se ionizam imediatamente no meio alcalino para a forma de tiolato. Essas estruturas geradas contém um átomo de enxofre com carga negativa na posição vicinal à ligação que será rompida. Então, na etapa seguinte o ânion tiolato promove um ataque nucleofílico intramolecular ao carbono β , formando uma tiirana como intermediário (Figura 6). A proposta de mecanismo de reação termina com a eliminação de enxofre molecular originando o *p*-hidroxiestireno correspondente.^{21,25,26}

Figura 6. Clivagem sulfidolítica das ligações β -O-4 de unidades fenólicas durante a polpação Kraft.

Fonte: Adaptado de Gierer, 1980. ²¹

Além de promover a clivagem ilustrada na Figura 6, os íons hidrossulfeto (HS^-), presentes livremente no licor, podem reagir lateralmente com os grupos metoxilas ligados aos C-5 ou C-3 das unidades fenilpropanoides da lignina. A reação ocorre via ataque nucleofílico dos íons citados, em um mecanismo do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, originando os compostos malcheirosos metanotiol e dimetilsulfeto (Figura 7). Porém, essa transformação em específico não contribui efetivamente para a fragmentação da lignina. Somado a isso, a reação é responsável pelo intenso mau odor liberado durante a polpação Kraft, o que constitui uma das principais desvantagens desse processo. ²¹

Figura 7. Formação dos compostos malcheirosos metanotiol e dimetilsulfeto no processo Kraft.

Com relação às estratégias de comprovação do mecanismo de fragmentação da lignina envolvendo o átomo de enxofre, mais uma vez a síntese e degradação de compostos modelo se fez presente. Gierer e Smedman sintetizaram modelos de lignina com ligações β -O-4 (I) e mais dois supostos intermediários de sua degradação (metilenoquinona II e tiol III), visando avaliar seu comportamento frente a condições similares as do processo Kraft (Figura 8). A fragmentação desses compostos foi induzida por meio do contato com soluções alcalinas de hidróxido de sódio (NaOH)/sulfeto de sódio (Na_2S) (licor branco) e hidróxido de sódio 2M (NaOH 2M), juntamente com a exposição à temperaturas elevadas, conforme o indicado na Figura 8.²

Figura 8. Rota completa de fragmentação da lignina, por ação de soluções alcalinas, proposta por Gierer.

Fonte: Adaptado de Gierer, 1965.²

Gierer e Smedman inferiram que se os compostos II e III são de fato intermediários da degradação do composto modelo I, os dois primeiros devem reagir com o licor branco e/ou com a solução NaOH 2M tão facilmente quanto o último. Quando se iniciaram os experimentos de degradação dos compostos, foi observado que tanto o composto modelo I como o intermediário modelo metilenoquinona II, reagiram com o licor branco em grande extensão. A clivagem sulfidolítica promoveu o rompimento das ligações β -O-4 de ambos, com liberação de compostos fenólicos. Mas, como era esperado pelos autores, a metilenoquinona II reagiu com mais facilidade, necessitando de menor temperatura e menor tempo reacional para ser consumida (Figura 8). Este fato apoia a assertiva de que a metilenoquinona II é um intermediário da degradação de I nessas condições.

Quando expostos ao licor branco, tanto o modelo I como a metilenoquinona II geraram o enol-éter VIII com baixo rendimento. Porém, quando esses dois modelos foram sujeitos a uma solução de NaOH 2M a 170 °C, o enol-éter VIII foi o produto majoritário (determinado por CCD).

Por fim, o intermediário modelo tiol III foi ainda mais sensível às condições de degradação. O tratamento de III com NaOH 2M por apenas 15 min a 60°C gerou o fenol (guaiacol), oriundo da clivagem da ligação β -O-4, quantitativamente. Esta fragmentação foi explicada por Gierer em termos do ataque nucleofílico intramolecular do ânion tiolato, deslocando guaiacol por meio da formação do intermediário tiirana IV. Em seguida, o autor propõe a formação do hidroxitiol V pelo ataque de íons hidróxido a tiirana IV, abrindo novamente o anel de três membros. A proposta de que a reação progride através da estrutura V surgiu devido ao aparecimento de um precipitado no meio reacional da degradação de III. Esse precipitado foi filtrado, devidamente purificado e identificado como sendo a ditiana VII. Então foi sugerido que a ditiana teria sido gerada a partir de uma dimerização de um intermediário do tipo metilenoquinona, derivado do composto V. Os autores descrevem que a partir do filtrado da reação de degradação de III foi possível isolar um composto de difícil purificação. Diversas análises levaram a conclusão de que esse composto se tratava do intermediário V. Outra forte evidência de que a estrutura V é, com efeito, um intermediário da rota de clivagem está no fato de que o tratamento de V com NaOH 2M a 100°C também levou a obtenção da ditiana VII. Além disso, a formação do hidroxitiol V está de acordo com a abordagem que diz que a quebra da ligação β -O-4 envolve o

intermediário tiirana IV, uma vez que a abertura do anel de três membros por ação dos íons hidroxila levaria ao rearranjo do α -tiol III para o β -tiol V.

Tendo em vista as evidências citadas, Gierer e Smedman propuseram que o intermediário instável V é convertido na metilenoquinona VI, a qual rapidamente se dimeriza para originar a ditiana VII como produto. (Figura 8). Quando o composto V foi convertido no bromotiol IX, e este último foi exposto a uma solução de bicarbonato de sódio (NaHCO_3), ocorreu novamente a formação da ditiana VII. Isso indica que o intermediário metilenoquinona VI dimeriza-se espontaneamente em meio básico e suporta a suposição de que a ditiana VII é gerada a partir da correspondente metilenoquinona VI. Por fim, baseando-se no comportamento cromatográfico das substâncias, os autores relataram que o tratamento da ditiana VII com o licor branco levou a formação de outros compostos similares contendo enxofre.

Bem como no caso sem o envolvimento do enxofre, a degradação de modelos fenólicos como o composto I, utilizando licor branco, tem por etapa lenta a conversão inicial do modelo no intermediário metilenoquinona II. Além disso, essa reação também segue uma cinética de primeira ordem com relação ao substrato e independe da concentração dos íons hidróxido (desde que $\text{pH} > 12$ para garantir a completa ionização do fenol).²⁴ A velocidade da reação também é independente da concentração de íons hidrossulfeto, contanto que haja uma quantidade suficiente dessas espécies no meio para consumir todos os intermediários devidos.²¹ Mais uma vez, a conversão em estruturas do tipo metilenoquinona somente ocorre com unidades fenólicas. Portanto, a clivagem sulfidolítica de ligações β -O-4 presentes na lignina se restringe às porções deste tipo.

Os experimentos descritos acima forneceram suporte para comprovar a maioria das etapas reacionais referentes aos mecanismos de degradação da lignina no processo Kraft, sugeridas na literatura ao longo dos anos. Gierer ocupa um lugar de destaque no que diz respeito à química das reações de deslignificação. Contudo, a maioria dos intermediários propostos não foram devidamente caracterizados, de forma que Gierer apresentou apenas os deslocamentos químicos dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H do tiol III e ditiana IV (tendo $\text{R} = \text{H}$), provavelmente devido a limitações da época (também não foi obtido RMN de ^{13}C para nenhuma das moléculas). Todos os demais compostos isolados e destacados em vermelho na Figura 8 tiveram sua estrutura proposta por meio de análise elementar, cromatografia e/ou reações colorimétricas, sendo desejável ainda a caracterização adequada de todas as estruturas químicas (por RMN de ^1H e ^{13}C). Em especial, os intermediários chave tiirana e epóxido, que fazem

parte do caminho reacional proposto para a fragmentação da ligação β -O-4, nunca foram sequer isolados e nem mesmo detectados. Provavelmente, esses intermediários cíclicos são gerados momentaneamente no meio reacional e são rapidamente convertidos em outros produtos devido a sua elevada instabilidade no meio fortemente alcalino. Isso deve ocorrer a partir das reações intramoleculares descritas.

Reações intramoleculares são reportadas como sendo muito mais rápidas em relação às análogas intermoleculares.²⁷ Isso ocorre, pois em uma reação intramolecular o nucleófilo fica ligado a um carbono próximo ao centro reativo, sendo necessária apenas uma pequena variação de entropia para atingir o estado de transição (baixa entropia de ativação), portanto menor é a energia de ativação.^{28,29} O fator entrópico compensa a alta energia entálpica necessária para formar um anel de três membros, instável devido à tensão angular.²⁷ Deste modo, as propostas de formação dos intermediários tiirana e epóxido no curso da fragmentação da lignina podem ser justificadas de forma convincente do ponto de vista cinético. Entretanto, apesar dos mecanismos de reação propostos por Gierer serem consistentes, ainda se faz necessário identificar especificamente os intermediários tiirana e epóxido no curso da degradação da lignina, para comprovar inteiramente sua proposição.

A importância de se investigar este assunto está ligada ao fato de que as ligações β -O-4 são muito frequentes na estrutura da lignina¹⁷. Com isso as reações de clivagem demonstradas, são as principais e mais importantes reações que ocorrem no processo Kraft. Portanto, estudá-las a fundo é algo primordial para entender cada transformação química envolvida, visando um melhor controle do processo. Para isso, é necessário sintetizar compostos modelo, que imitem a estrutura e simulem a reatividade da lignina. Trabalhar diretamente com a lignina nativa é inviável para fins de estudo de mecanismo de reação, devido à alta complexidade da molécula. Com substâncias modelos é possível realizar experimentos de forma controlada, possibilitando uma compreensão mais clara dos fenômenos que ocorrem originalmente em um meio complexo, como na polpação Kraft. Esta estratégia permite contornar barreiras impostas por complexidade estrutural e outras variáveis, as quais retardam o avanço do conhecimento na direção da resolução de problemas químicos.

O entendimento por completo dos mecanismos de reação de degradação da lignina, pode fornecer informações importantes, não só para propor o aprimoramento de processos industriais (como a polpação Kraft), mas também para dar a luz a novas ideias de clivagem seletiva da lignina, visando seu reaproveitamento.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo geral sintetizar compostos modelos de lignina, visando o estudo do mecanismo de fragmentação da ligação β -O-4, envolvido na degradação da lignina durante o processo de polpação Kraft, que ainda não foi comprovado completamente.

Os objetivos específicos deste projeto de pesquisa consistem em:

- 1) Sintetizar compostos modelos de lignina, contendo ligações β -O-4 e grupos funcionais álcool (-OH) ou tiol (-SH), que simulem a reatividade de intermediários formados na polpação Kraft.
- 2) Estudar a degradação química dos modelos, visando à comprovação de parte do mecanismo de fragmentação da lignina sugerido por Gierer, detectando-se os intermediários com as funções epóxido e tiirana, nunca antes detectados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Estudo com Modelos Simples

A primeira parte do trabalho consistiu em escolher compostos modelos de lignina simples para serem sintetizados e dar início aos estudos de degradação. O objetivo de escolher modelos simplificados foi facilitar os ensaios, visando encontrar condições ótimas para degradação e detecção dos intermediários epóxido e tiirana. Para isso foram escolhidos dois modelos que continham a ligação β -O-4, porém um deles possuía a função álcool (-OH) e outro a função tiol (-SH) no carbono α (posição benzílica), vicinal a ligação aril-éter. Os modelos escolhidos para iniciar os estudos foram o 2-fenoxi-1-feniletanol e o 2-fenoxi-1-feniletanotiol ilustrados na Figura 9.

Figura 9. Compostos modelo necessários para os estudos de degradação.

3.1.1 Síntese dos Modelos Simples

A síntese do 2-fenoxi-1-feniletanol (**2**) foi feita a partir da redução da cetona **1**, obtida a partir da reação entre bromoacetofenona e fenol em meio básico (Figura 10). Os procedimentos utilizados para sintetizar o composto **2** estão todos descritos na literatura.³⁰

Figura 10. Síntese do composto 2-fenoxi-1-feniletanol (**2**), precursor do modelo de lignina.

Com relação ao modelo 2-fenoxi-1-feniletanotiol **5** (Figura 9), por se tratar de um composto ainda não descrito, foi necessário buscar na literatura metodologias envolvendo a síntese de moléculas análogas.³¹⁻⁴⁰ Dentre as metodologias encontradas,

foram selecionadas duas^{31,32} que envolviam a substituição do grupo álcool (-OH) do modelo **2** por um grupo tioéster. Isso permitiu a síntese de um composto precursor que foi hidrolisado para formar o composto modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **5**, conforme será apresentado a seguir.

A primeira metodologia testada consiste na transformação do 2-fenoxi-1-feniletanol **2** no tioéster **4**, conforme ilustrado na figura da Tabela 1, em uma reação de substituição nucleofílica catalisada por iodeto de zinco (ZnI₂).³¹ Nessa reação ocorre a substituição do grupo -OH pelo ataque do nucleófilo ácido tioacético (CH₃COSH). O catalisador ZnI₂ foi preparado pela reação entre Zn_(s) e I₂, em solução de ácido acético 20%. Apesar de ter sido possível obter o produto de interesse **4**, os rendimentos obtidos não foram satisfatórios e a reação levou a formação de outros produtos. Diversas condições foram testadas para tentar otimizar a reação, porém esta se mostrou pouco seletiva (Tabela 1). Além do produto de interesse, foram obtidos simultaneamente os produtos com entrada de iodo **3a** (originado pelo ataque do íon iodeto presente no meio) e de acetato **3b**, em proporções variadas. A melhor condição encontrada para gerar o produto **4**, com essa metodologia, foi a descrita na entrada 8. Ainda assim, essa condição permitiu alcançar insatisfatórios 20% de rendimento, em uma mistura de produtos de difícil purificação. Acredita-se que o subproduto **3b** é originado de reações paralelas que ocorreram com algum ácido acético residual do catalisador ZnI₂ ou proveniente da hidrólise do ácido tioacético, visto que o próprio ácido tioacético, bem como o ZnI₂, são extremamente higroscópicos.

Tabela 1. Formação do composto **4** a partir do modelo **2** utilizando ZnI₂.

Entrada	ZnI ₂	CH ₃ COSH	t(s)	T (°C)	Produto
1	0,5 eq.	1,2 eq.	24h	t.a.	Mistura complexa
2	0,5 eq.	1,2 eq.	18h	t.a.	4 (8%); 3a (21%); 3b (11%) ^(a)
3	0,5 eq.	2 eq.	18h	t.a.	4 (11%); 3a (40%); 3b (16%) ^(a)
4	0,65 eq.	2 eq.	48h	t.a.	3b (10%) ^(b)
5	0,5 eq.	3 eq.	18h	t.a.	4 (7%); 3a (25%); 3b (12%) ^(a)
6	1 eq.	3 eq.	24h	t.a.	4 (5%); 3a (15%); 3b (8%) ^(b)
7	1 eq.	3 eq.	24h	t.a.	4 (5%); 3b (10%) ^(a)
8	1 eq.	3 eq.	18h	t.a.	4 (20%); 3a (32%); 3b (11%) ^(a)
9*	1 eq.	2 eq.	24h	t.a.	4 (6%); 3a (19%); 3b (37%) ^(a)

*Com peneira molecular (10mg); (a) rendimento determinado por RMN de ¹H quantitativo utilizando o padrão interno 1,2,4,5-tetrametilbenzeno; (b) rendimento isolado.

Como foi possível isolar o composto **3a** da reação acima, tentou-se obter apenas o produto **3a** em uma reação com ZnI_2 e DCE, para depois substituir o iodo por tioacetato em uma segunda etapa, porém não ocorreu reação (Figura 11). Um último experimento utilizando o catalisador ZnI_2 , envolveu a tentativa de obtenção do tiol **5** diretamente pela reação com hidrossulfeto de sódio (NaSH), porém também não foi possível obter o produto de interesse (Figura 11).

Figura 11. Tentativas de reações utilizando o catalisador ZnI_2 .

A segunda metodologia avaliada para obter o tioéster **4** consistiu na mesilação do composto **2**, visando transformar o substituinte $-\text{OH}$ em um melhor grupo de saída. A reação entre **2** e cloreto de mesila (MsCl) foi acompanhada por CCD, sendo possível observar a formação de um único produto e o total consumo do material de partida. Porém, o produto mesilado **3c** não pôde ser isolado por cromatografia em coluna, ocorrendo a degradação do mesmo nesse processo. Dessa forma, a formação do mesilato **3c** foi confirmada por RMN de ^1H do bruto reacional. Além disso, essa análise reafirmou que a reação com MsCl ocorreu de forma quantitativa. Assim, optou-se por utilizar o mesilato **3c** sem purificação na reação subsequente de substituição. A reação do mesilato **3c** com tioacetato de potássio à temperatura ambiente levou à formação de uma mistura complexa. Porém, quando a reação foi realizada à baixa temperatura ($0-5^\circ\text{C}$), no mesmo intervalo de tempo, foi possível isolar o tioéster **4** com bom rendimento (58%) (Figura 12). O procedimento utilizado foi adaptado de uma metodologia descrita na literatura.³²

Figura 12. Síntese do tioéster **4** a partir do modelo **2** pela reação com MsCl e tioacetato de potássio.

Por fim, hidrolisou-se o tioéster **4** para gerar o 2-fenóxi-1-feniletanol (**5**), utilizando uma solução metanólica de HCl, conforme o procedimento descrito por Gierer para sintetizar um de seus modelos de lignina, ilustrado na Figura 13.²

Figura 13. Hidrólise do tioéster **4** para gerar o 2-fenoxi-1-feniletanol **5**.

Além dos modelos, foi necessário sintetizar os padrões **7a** e **8** a partir do óxido de estireno **6** comercial (Figura 14). A síntese do padrão 2-fenil-tiirana **8** foi feita seguindo um protocolo descrito na literatura.⁴¹ Essas três moléculas ilustradas na Figura 14 foram utilizadas como referência para identificar compostos gerados nos ensaios de degradação (os quais serão discutidos em mais detalhes adiante).

Figura 14. Padrões sintetizados para serem utilizados como referência.

3.1.2 Degradação do Modelo 2-fenoxi-1-feniletanol

Com os modelos sintetizados, foi possível iniciar os estudos de degradação. A primeira reação estudada foi a de degradação do 2-fenoxi-1-feniletanol **2**, a qual foi monitorada por RMN de ^1H . Para simular as reações que ocorrem no processo Kraft era necessário desenvolver um experimento modelo com condições fortemente alcalinas. Deste modo, seria interessante selecionar uma base forte, mas ao mesmo tempo pouco nucleofílica, pois em geral epóxidos são reativos frente a nucleófilos. Isso impediria a abertura imediata do epóxido, fornecendo o tempo necessário para este ser detectado. Assim escolheu-se a base volumosa terc-butóxido de potássio (*t*-BuOK), utilizada em elevada concentração para deslocar o equilíbrio no sentido de favorecer a reação.

O primeiro experimento foi conduzido da seguinte maneira: o composto modelo **2** foi dissolvido em DMSO- d_6 , em seguida, foram adicionados 6 equivalentes de *t*-BuOK e a mistura foi rapidamente inserida no tubo de RMN. Então, foram adquiridos espectros de RMN de ^1H em temperaturas crescentes (25, 35, 45, 60, 75, 90°C), a fim de se observar em qual temperatura a reação iniciava de forma efetiva e que era possível detectar o intermediário epóxido **6** de interesse, conforme indicado nas entradas 1 a 6 da Tabela 2.

Tabela 2. Variação da temperatura na reação de degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **2** (0,045 mmol; 0,06M) com 6 eq. de *t*-BuOK, em DMSO- d_6 .

Entrada	Temperatura (°C) ^(a)	Base	Degradação do modelo	Deteção do epóxido
1	25	<i>t</i> -BuOK (6 eq.)	✓	X
2	35	<i>t</i> -BuOK (6 eq.)	✓	X
3	45	<i>t</i> -BuOK (6 eq.)	✓	✓
4	60	<i>t</i> -BuOK (6 eq.)	✓	✓
5	75	<i>t</i> -BuOK (6 eq.)	✓	X
6	90	<i>t</i> -BuOK (6 eq.)	✓	X
7	60	<i>t</i> -BuOK (2 eq.)	✓	✓
8	50	<i>t</i> -BuOK (2 eq.)	✓	✓

^(a) As reações foram submetidas às temperaturas descritas por aproximadamente 10 minutos.

A partir desses experimentos, foi possível observar que ocorreu a degradação do modelo a 25°C com 6 equivalente de base (entrada 1 da Tabela 2), porém em pequena

extensão. Conforme o aumento da temperatura a reação apresentou maior efetividade. Isso foi concluído a partir da observação dos sinais referentes ao fenóxido de potássio (PhOK) em: δ 5,74 (t, 1H); 5,96 (d, 2H); 6,64 (t, 2H) ppm. A Figura 15(A) ilustra a atribuição desses sinais observados durante o monitoramento da reação. A presença do fenóxido indica a ocorrência da reação, pois ele é liberado na fragmentação da molécula **2**. A confirmação de que os sinais observados pertenciam ao PhOK foi feita por comparação com o RMN de ^1H de uma amostra contendo uma mistura de fenol e *t*-BuOK em DMSO (Figura 15 (B)) e através da comparação dos dados obtidos (Figura 15 (A)) com os da literatura para o PhOK⁴², cujos sinais estão descritos no rodapé da Figura 15 indicado por **.

Figura 15. (A) Sinais do fenóxido de potássio na reação de degradação do 2-fenoxi-1-feniletanol **2** (0,045 mmol; 0,06M) com 6 equivalentes de *t*-BuOK, a 45°C, em DMSO monitorada por RMN de ^1H . (B) Expansão do espectro de RMN de ^1H do padrão fenóxido de potássio (mistura fenol + *t*-BuOK em DMSO- d_6).

* Padrão fenol + *t*-BuOK: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ 5,74 (3, 1H); 5,97 (d, 2H); 6,64 (t, 2H) ppm.

** Fenóxido de potássio: RMN ^1H Lit. (DMSO) δ 5,78 (t, 1H); 6,01 (d, 2H); 6,66 (t, 2H).⁴²

Com relação à detecção do epóxido **6**, esta só foi possível a 45°C e a 60°C (entradas 3 e 4 da Tabela 2), temperaturas nas quais se observou os sinais característicos do anel oxirânico. Estes foram: um duplo dubleto em 2,81 ppm referente a um dos hidrogênios diastereotópicos do anel (Hb ou Hc; $J = 5,0; 2,7$ Hz); outro duplo dubleto em 3,09 ppm, pertencente ao outro hidrogênio diastereotópico (Hb ou Hc; $J = 5,2; 4,0$) e por fim o último duplo dubleto em 3,89 ppm originado pelo hidrogênio ligado ao carbono terciário do anel epóxido (Ha; $J = 4,1; 2,7$ Hz), mais desblindado devido a proximidade do anel aromático (Figura 16(A)). A confirmação da detecção foi feita pela comparação do deslocamento químico, multiplicidade e constante de acoplamento dos sinais observados no experimento de degradação com os sinais do padrão comercial do óxido de estireno **6** (Figura 16(B)).

Além dos compostos citados, foi possível determinar que de 45°C a 90°C (entradas 3 a 6 da Tabela 2) o óxido de estireno formado no meio foi aberto pela base em excesso, gerando o produto **7b** também ilustrado na Figura 16(A). Este composto é formado pela abertura do epóxido por meio do ataque do ânion terc-butóxido ao carbono menos impedido do epóxido. Os sinais referentes ao **7b** foram observados em δ 3,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 8,1; 4,2$ Hz, 1H) e 4,85 (dd, $J = 6,9; 4,4$ Hz, 1H) ppm durante o monitoramento da reação. Para confirmar a identidade desses sinais também foi feita a comparação destes com os sinais do RMN de ^1H de uma amostra contendo uma mistura do padrão **7a** sintetizado e t-BuOK em DMSO (Figura 16(C)). Ademais, foi possível isolar **7a** pela reação de degradação de 0,75 mmol do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **2**, com 5 equivalentes de t-BuOK, em DMSO à 60°C depois de 2h. A Figura 16 ilustra a atribuição dos sinais no monitoramento da reação de degradação de **2** por RMN de ^1H referentes ao intermediário **6** e produto **7b**.

Na entrada 7 da Tabela 2 foi utilizada uma menor concentração de base (2 equivalentes de t-BuOK) o que levou a uma melhor resolução dos sinais no RMN de ^1H sem prejudicar à formação do epóxido **6** no meio reacional. A diminuição da concentração iônica do meio permite melhorar o ajuste das linhas de campo do experimento de RMN de ^1H (processo *de Shimming*) e com isso aumentar a resolução da análise. Abaixando a temperatura para 50°C, conforme mostrado na entrada 8 da Tabela 2, ainda foi possível detectar o intermediário epóxido **6**, mesmo com a concentração de t-BuOK mais baixa.

Figura 16. (A) Expansão do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **2** (0,045 mmol; 0,06M) com 6 equivalentes de *t*-BuOK, a 60°C. (B) Expansão do espectro de RMN de ^1H do padrão oxido de estireno **6** comercial (DMSO- d_6). (C) Expansão do espectro de RMN de ^1H do padrão 2-(*tert*-butoxi)-1-feniletanolato de potássio **7b** (mistura 2-(*tert*-butoxi)-1-feniletanol **7a** + *t*-BuOK em DMSO- d_6).

* Padrão comercial óxido de estireno **6**: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 2,84 (dd, $J = 5,4; 2,6$ Hz, 1H); 3,11 (dd, $J = 5,4; 4,1$ Hz, 1H); 3,92 (dd, $J = 4,1; 2,6$ Hz, 1H); 7,32 (m, 5H) ppm).

** padrão **7a** + *t*-BuOK: RMN ^1H (500 MHz, DMSO, 60°C) δ 3,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 3,22 (dd, $J = 8,1; 4,5$ Hz, 1H); 4,84 (dd, $J = 6,8; 4,5$ Hz, 1H); 6,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H).

Decidiu-se então avaliar o comportamento do epóxido no meio reacional, medindo-se a concentração do 2-fenilepóxido (**6**) ao longo do tempo por RMN de ^1H quantitativo, utilizando padrão interno 1,3,5-trimetoxibenzeno. Para isso, empregou-se a condição otimizada de 2 equivalentes de *t*-BuOK, visando obter a melhor resolução possível dos sinais. A temperatura selecionada para esses experimentos quantitativos foi de 50°C (condição da entrada 8 da Tabela 2), a qual foi a temperatura máxima em que o padrão interno 1,3,5-trimetoxibenzeno permaneceu estável (com sinais condizentes com o esperado nos espectros) nas condições reacionais. Então realizou-se o experimento de monitoramento da degradação de 0,06 M do modelo **2** na temperatura de 50°C, no solvente DMSO- d_6 e na presença 2 equivalentes de *t*-BuOK. A reação foi realizada dentro do tubo de RMN e os espectros de RMN de ^1H quantitativos foram adquiridos, em intervalos de 10 minutos, utilizando o padrão interno 1,3,5-trimetoxibenzeno para a quantificação. O Gráfico 1 mostra a variação da concentração do epóxido **6** ao longo do tempo nessas condições. Nesta análise é possível notar que a concentração de epóxido é aproximadamente constante ao decorrer da reação, ou seja, existe um equilíbrio entre a formação e o consumo do intermediário epóxido conforme a reação progride. Esta tendência observada e o fato da concentração do epóxido permanecer baixa (<2%) em relação a concentração inicial do material de partida, concordam com o comportamento esperado para um intermediário reativo.

Gráfico 1. Variação da concentração do intermediário epóxido ao longo do tempo na degradação do 2-fenoxi-1-fenil etanol **2** (0,045 mmol; 0,06M) com 2 equivalentes de *t*-BuOK, a 50°C em DMSO- d_6 .

Além disso, foi possível observar nos espectros ao longo do tempo da degradação de **2** a formação gradual de fenóxido de potássio (PhOK) (Figura 17). Utilizando o padrão interno (1,3,5-trimetoxibenzeno), foi possível quantificar a formação de PhOK ao longo do tempo obtendo-se a exponencial apresentada no Gráfico 2. Com isso foi possível determinar que em 150 minutos houve o consumo de 75% do material de partida, uma vez que a concentração formada de PhOK é diretamente proporcional a quantidade consumida do álcool **2**.

Figura 17. Formação de fenóxido de potássio ao longo do tempo na degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **2**.

Gráfico 2. Monitoramento da degradação de 2-fenoxi-1-feniletanol **2** (0,045 mmol; 0,06M) com 2 equivalentes de *t*-BuOK, em DMSO-*d*₆, a 50°C, utilizando o padrão interno 1,3,5-trimetoxibenzeno.

Com a finalidade de avaliar a influência da concentração de *t*-BuOK para a ocorrência da reação, realizaram-se experimentos variando-se a concentração da base.

Isto permitiu observar que a concentração do produto de degradação PhOK, em um dado período de tempo, é maior quanto maior for a quantidade de base utilizada (Gráfico 3). Assim, foi possível determinar que a velocidade da reação depende da concentração de *t*-BuOK, sendo que quanto maior for a quantidade dessa base, mais rápida é a reação. Isso está conectado ao fato de a reação depender do equilíbrio ácido-base para formar o intermediário alcóxido, o qual é gerado a partir a desprotonação do álcool **2** pelo *t*-BuOK, como ilustrado na Figura 18. Portanto, quanto maior for a quantidade de *t*-BuOK utilizada, o equilíbrio ácido-base entre o álcool e seu correspondente alcóxido é deslocado no sentido de formação do alcóxido. Logo, quanto maior a concentração de alcóxido no meio, maior será a velocidade da reação.

Vale destacar pela observação do Gráfico 3 que quando a concentração de *t*-BuOK dobra a velocidade da reação não segue a mesma proporção. Provavelmente isso ocorre pois o *t*-BuOK está envolvido em diferentes pontos do mecanismo reacional proposto na Figura 18, de forma que este é consumido em mais de uma etapa reacional, o que aumenta a complexidade do sistema e dificulta o entendimento preciso sobre a influência da base na velocidade da reação. A própria formação de alcóxido por ação do *t*-BuOK, fundamental para a ocorrência da reação, se relaciona por uma função quadrática entre a concentração de ambos os compostos, definida pelo equilíbrio químico, de forma que: $[Alc\acute{o}xido] = \sqrt{K_{eq} \cdot [Álcool] \cdot [t-BuOK]}$. Isso também contribui para a falta de linearidade observada.

Gráfico 3. Monitoramento da degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **2** (0,045 mmol; 0,06M) em diferentes concentrações de *t*-BuOK, em DMSO-*d*₆, a 50°C, com padrão interno 1,3,5-trimetoxibenzeno.

A partir destes dados e conclusões, foi proposto o mecanismo ilustrado na Figura 18. Inicialmente em um equilíbrio ácido-base entre o álcool **2** e o *t*-BuOK ocorre a formação de um intermediário alcóxido. Em seguida, concordantemente com o mecanismo proposto por Gierer, ocorre o fechamento do anel de três membros para formar o intermediário fenilepóxido **6**, liberando PhOK. Como citado anteriormente, a concentração do alcóxido no meio reacional está sujeita ao equilíbrio ácido-base entre o álcool **2** e o *t*-BuOK e com isso a velocidade da reação é afetada pela quantidade de base presente no meio conforme o observado experimentalmente.

Figura 18. Mecanismo proposto para reação de degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol (**2**).

Buscando encontrar ainda mais evidências que comprovassem a formação do intermediário epóxido no processo Kraft, outra condição foi testada. Esta consistiu em submeter o modelo **2** a um meio alcalino parcialmente aquoso de NaOD/D₂O/MeCN-d₃ (Tabela 3). Este meio simula melhor as condições encontradas no processo Kraft. Contudo, não foi possível detectar o intermediário **6** nessas condições, provavelmente devido ao fato de o ânion OD⁻ ser mais nucleofílico que o *tert*-butóxido, de forma que no meio em questão o epóxido é imediatamente aberto a medida que ele se forma na mistura.

Tabela 3. Variação da temperatura na reação de degradação de 0,06 M do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **2** com 2 eq. de NaOD, em D₂O/MeCN-*d*₃.

Entrada	Temperatura (°C) ^(a)	Solvente *	Base	Epóxido
1	25	D ₂ O/MeCN- <i>d</i> ₃	NaOD (2 eq)	X
2	40	D ₂ O/MeCN- <i>d</i> ₃	NaOD (2 eq)	X
3	50	D ₂ O/MeCN- <i>d</i> ₃	NaOD (2 eq)	X
4	60	D ₂ O/MeCN- <i>d</i> ₃	NaOD (2 eq)	X
5	70 (50 min)	D ₂ O/MeCN- <i>d</i> ₃	NaOD (2 eq)	X

^(a) As reações foram submetidas as temperaturas descritas por aproximadamente 10 minutos, exceto nos casos em que o tempo está indicado entre parênteses.

* Mistura de 400 µL de uma solução NaOD/D₂O (1% m/v) com 200 µL MeCN-*d*₃.

3.1.3 Degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanotiol

De maneira similar aos estudos realizados por RMN, envolvendo o composto modelo **2**, foram feitos experimentos de degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanotiol **5**, que contém o grupo funcional tiol. Neste caso, o objetivo dos ensaios era conseguir detectar o intermediário tiirana **8**. O primeiro sistema testado para este estudo foi muito similar ao utilizado para detectar o intermediário epóxido, utilizando o solvente DMSO- d_6 . Contudo, a reação entre o modelo **5** e a base *t*-BuOK nesse solvente se mostrou muito mais rápida, de maneira que a adição de 2 equivalentes de *t*-BuOK promoveu a degradação praticamente instantânea do modelo, não permitindo a detecção do intermediário **8** por RMN entre 25 e 90°C conforme as entradas 1 a 6 da Tabela 4. Observando então que o modelo **5** era mais lábil que o modelo **2**, tentou-se executar a degradação por decomposição térmica a 90°C no solvente DMSO- d_6 , almejando uma reação mais lenta que permitisse a detecção do intermediário tiirana **8** (entrada 7). Todavia, nessas condições citadas a reação não ocorreu. Por fim, optou-se por utilizar uma base orgânica mais fraca, mais solúvel e que não gerasse sobreposição de sinais no RMN de 1H na região de interesse. A base selecionada foi a 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP), o qual proporcionou uma melhora na resolução dos sinais, porém também não foi possível observar o intermediário tiirana (entrada 8).

Insistindo nos experimentos de degradação monitorados por RMN de 1H , decidiu-se variar o solvente da reação. O segundo solvente selecionado foi a acetonitrila (MeCN- d_3). Este solvente permitiu o estudo em temperaturas mais baixas que o DMSO, uma vez que o ponto de fusão da MeCN é menor (p.f. MeCN = -44°C ⁴³ e p.f. DMSO = 19°C ⁴⁴). Então, iniciaram-se os estudos em MeCN- d_3 a -30°C para evitar uma reação descontrolada, utilizando 1 equivalente de *t*-BuOK. Como a reação não progrediu, a temperatura foi sendo elevada, de maneira que só se observou o início da reação a partir de 10°C. Contudo, neste sistema, apenas a 70 e 75°C é que foi possível detectar o intermediário tiirana a partir de sinais pouco intensos, os quais podem ser observados na Figura 19. A confirmação foi feita por comparação com os sinais do padrão fenil-tiirana **8** em MeCN- d_3 . Os sinais característicos do anel tiirana observados durante o monitoramento da reação por RMN de 1H em MeCN- d_3 (Figura 19 (A)) foram os seguintes: δ 2,87 (dd, $J = 6,6; 1,4$ Hz, 1H) e 2,69 (dd, $J = 5,5; 1,4$ Hz, 1H) ppm. Por sua vez, os sinais análogos no RMN de 1H do padrão **8** em MeCN- d_3 são: δ 2,88 (dd, $J = 6,6;$

1,6 Hz, 1H) e 2,73 (dd, $J = 5,7$; 1,6 Hz, 1H) (Figura 19(B)). Os valores muito próximos de deslocamento químico e das constantes de acoplamento, a multiplicidade e as integrais dos sinais referentes ao intermediário observado e ao padrão do mesmo, fornece uma evidência fortíssima de que a degradação do modelo **5** ocorre via formação do anel tiirana. Infelizmente, não foi possível reproduzir esse resultado. Algumas investigações foram feitas tentando descobrir o motivo da falta de reprodutibilidade e inúmeras tentativas de repetir o experimento foram executadas, mas sem sucesso. Acredita-se que este problema possa estar relacionado de alguma forma com o ajuste das linhas de campo do equipamento de RMN.

Buscando solucionar o problema de visualização do intermediário tiirana por RMN tentou-se realizar a degradação do modelo **5** apenas por elevação da temperatura e também utilizando a base orgânica dimetilaminopiridina (DMAP). Esta última, por ser mais solúvel, permitiu um ajuste melhor das linhas de campo de maneira que houve uma melhora na resolução dos sinais no RMN de ^1H . Entretanto, a reação não ocorreu de forma significativa em nenhuma das condições.

Por fim, foi testado a utilização da piridina- d_5 (py- d_5) a qual pode atuar como solvente e também como base. Isso permitiu a obtenção de um espectro mais limpo e sinais bem ajustados, porém a reação não progrediu nas temperaturas testadas (entrada 30 a 33).

Figura 19. (A) Intermediário tiirana **8** detectado por RMN de ^1H na reação de degradação (1 eq. $t\text{-BuOK}$ e $\text{MeCN-}d_3$). (B) Expansão do espectro de RMN de ^1H do padrão 2-fenil-tiirana **8** comercial ($\text{MeCN-}d_3$).

Tabela 4. Condições testadas na reação de degradação do modelo **5** para tentar identificar o intermediário tiirana **8**.

Entrada	Temperatura (°C) ^(a)	Base	Solvente	Tiirana
1	25	t-BuOK (2 eq)	DMSO-d ₆	X
2	35	t-BuOK (2 eq)	DMSO-d ₆	X
3	45	t-BuOK (2 eq)	DMSO-d ₆	X
4	60	t-BuOK (2 eq)	DMSO-d ₆	X
5	75	t-BuOK (2 eq)	DMSO-d ₆	X
6	90	t-BuOK (2 eq)	DMSO-d ₆	X
7	90 (1h)	-	DMSO-d ₆	Não reagiu
8	90 (1:40h)	TMP (2 eq)	DMSO-d ₆	X
9	-30	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	Não reagiu
10	-20	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	Não reagiu
11	-10	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	Não reagiu
12	0	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	Não reagiu
13	10	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	X
14	20	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	X
15	25	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	X
16	30	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	X
17	40	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	X
18	50	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	X
19	60	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	X
20	70	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	✓
21	75	t-BuOK (1 eq)	MeCN-d ₃	✓
22	25	-	MeCN-d ₃	Não Reagiu
23	40	-	MeCN-d ₃	Não Reagiu
24	60	-	MeCN-d ₃	Não Reagiu
25	75	-	MeCN-d ₃	Não Reagiu
26	25	DMAP (1 eq)	MeCN-d ₃	Não Reagiu
27	40	DMAP (1 eq)	MeCN-d ₃	Não Reagiu
28	60	DMAP (1 eq)	MeCN-d ₃	Não Reagiu
29	75	DMAP (1 eq)	MeCN-d ₃	Não Reagiu
30	25	Py-d ₅ ^(b)	Py-d ₆	Não Reagiu
31	40	Py-d ₅ ^(b)	Py-d ₆	Não Reagiu
32	60	Py-d ₅ ^(b)	Py-d ₆	Não Reagiu
33	70 (30 min)	Py-d ₅ ^(b)	Py-d ₆	Não Reagiu

^(a) As reações foram submetidas às temperaturas descritas por aproximadamente 10 minutos, exceto nos casos em que o tempo está indicado entre parênteses.

^(b) Py-d₆ utilizada como base e solvente.

Devido a dificuldade de identificar o intermediário tiirana **8** por RMN de ^1H de forma reprodutiva, optou-se por tentar efetuar a detecção por GC-MS. Para otimizar as condições cromatográficas foram injetados padrões do modelo **5**, do intermediário tiirana **8** e do fenol, obtendo-se o cromatograma de referência da mistura dos padrões ilustrado pela Figura 20. A condição cromatográfica foi otimizada de forma que o tiol não se fragmentasse no injetor e gerasse espontaneamente a tiirana ou outros intermediários e produtos de degradação sem estarem nas condições reacionais propostas. Assim se assegurou que qualquer produto ou intermediário detectado na injeção das amostras durante o monitoramento seriam originados devido a reação em meio alcalino.

Figura 20. Cromatograma dos padrões 2-fenoxi-1-feniletanol (**5**), 2-fenil-tiirana (**8**) e fenol. Condições cromatográficas: 45(2),2,300(3) - T.I. = 200.

Assim, por essa abordagem foi realizado o monitoramento da degradação de 0,3 M do modelo **5** com 1 equivalente de *t*-BuOK em um sistema do tipo tampão *terc*-

butóxido/*tert*-butanol, na temperatura de 60°C. O acompanhamento da reação foi feito por meio da coleta de alíquotas de 20 µL da mistura reacional em intervalos de 30 minutos, sendo a primeira alíquota coletada logo no início da reação. As alíquotas eram diluídas em 980 µL de metanol e injetadas imediatamente no GC-MS. O cromatograma referente aos tempos reacionais de 0 e 60 minutos estão ilustrados na Figura 21.

Por meio desse sistema foi possível detectar o intermediário tiirana, o qual se mostrou presente durante todo o tempo de monitoramento da reação (2,5 h). Além do intermediário **8**, foi possível também observar a formação de fenol originado da clivagem da ligação β-O-4. Adicionalmente, foi detectado a presença de estireno, oriundo da eliminação do enxofre do intermediário tiirana, em concordância com mecanismo da Figura 6 proposto por Gierer. Além dessas estruturas citadas, outros compostos também se formaram como se pode observar no cromatograma da Figura 21 referente à 1 hora de reação. Por análise de similaridade com espectros de massas do banco de dados Wiley, foi sugerido que dois dos compostos gerados (picos 5 e 6 da Figura 21) se tratam tiofenos que são isômeros constitucionais entre si. Porém, como a similaridade com os compostos sugeridos por comparação com o banco de dados para esses compostos foi abaixo de 85 % (o que representa baixa confiabilidade) e tendo em vista os trabalhos de Gierer discutidos na introdução, é possível que estes compostos sejam na verdade ditianas originadas de dimerização de intermediários da degradação. Existem outros relatos na literatura de que tiiranas dão origem a ditianas, todavia envolvendo condições reacionais diferentes.⁴⁵

Esses resultados alcançados por meio de GC-MS permitiram a comprovação da formação do intermediário tiirana **8** no curso da reação e também observar a formação de outros compostos não previstos pelo mecanismo da reação. Entretanto, para os estudos da cinética dessa reação, optou-se por retornar as análises de RMN de ¹H, em uma abordagem análoga a executada para estudar a degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **2**.

Figura 21. Cromatogramas no modo scan da reação de degradação de 0,3 M modelo 2-fenoxi-1-feniletanol (**5**) com 1 equivalente de *tert*-butoxido de potássio, em *tert*-butanol, a 60°C, nos tempos: A = 0 min; B = 60 min, e espectros de massas dos produtos majoritários.

Apesar de não ter sido possível observar de forma efetiva o sinal do intermediário tirana por RMN de ^1H , os sinais do produto fenóxido de potássio oriundo da degradação do modelo **5** estavam presentes. Assim, da mesma forma que foi feito para o álcool **2**, a degradação do tiol **5** foi acompanhada pela formação do PhOK no meio reacional (Gráfico 4). A reação foi preparada dentro do tubo de RMN, em que 0,06 M do modelo **5** é degradado por ação de 1 equivalente da base t-BuOK a 50 °C. Com isso, foi possível observar que em um mesmo tempo de reação, a concentração de fenóxido de potássio formada a partir do modelo 2-fenoxi-1-feniletanotiol **5** era muito maior que a formada a partir do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **2** (Gráfico 5), partindo-se da mesma concentração molar. Isso permitiu concluir que a reação de degradação do tiol **5** é mais rápida e mais eficiente do que a de degradação do álcool **4**, como era esperado.

Duas razões podem ser levadas em conta para explicar o fato de que velocidade de degradação do tiol **5** é maior que a reação do álcool **2**. Elas estão atreladas a diferença nucleofilicidade e acidez desses compostos. O enxofre, por ser mais nucleofílico que o oxigênio, irá promover um ataque nucleofílico intramolecular mais facilmente para a quebra do tiol do que a reação análoga com o oxigênio do álcool, o que faz com que a degradação do tiol seja mais rápida. No aspecto de acidez, considerando uma mesma concentração inicial de álcool **2** e tiol **5**, este último irá se converter em maior extensão na base conjugada (maior concentração de tiolato) nas condições alcalinas utilizadas, já que tióis são, em geral, mais ácidos que álcoois. Como as evidências apontam que as reações seguem o mesmo mecanismo reacional, a reação será mais rápida quanto maior for a concentração da base conjugada correspondente no meio e quanto maior for a nucleofilicidade do grupo que ataca o centro reativo. Assim é possível explicar que a reação com o tiol **5** é mais rápida, pois dentro de uma mesma condição sempre haverá mais tiolato no meio reacional que o correspondente alcóxido devido a diferença de acidez entre os grupos álcool e tiol, além de o enxofre ser mais nucleofílico que o oxigênio do álcool, facilitando o ataque no primeiro caso. Essas observações comprovam a importância de se utilizar sulfeto no processo Kraft de forma a acelerar o processo de degradação da lignina e tornar a polpação mais eficiente.

Gráfico 4. Monitoramento da degradação de 0,06 M do 2-fenoxi-1-feniletantiol (**5**) com 1 eq. de t-BuOK, em DMSO, a 50°C, utilizando o padrão interno 1,2,4,5-tetrametilbenzeno

Gráfico 5. Comparação entre a [PhOK] formada ao longo do tempo pela degradação de 0,06 M dos modelos 2-fenoxi-1-feniletanol (**2**) e 2-fenoxi-1-feniletantiol (**5**) com 1 eq. de t-BuOK, em DMSO, a 50°C.

3.2 Estudos com Modelos Mais Complexos

Como os resultados com as substâncias modelo mais simples foram promissores, decidiu-se avaliar o comportamento de modelos estruturalmente mais próximos da lignina e consequentemente mais complexos.

3.2.1 Modelo 2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol

Seguindo e quando necessário adaptando procedimentos descritos na literatura^{46,47}, sintetizou-se o modelo **10** (mistura de diastereoisômeros - 60:40) que contém um carbono γ ligado a uma hidroxila, conforme o ilustrado na Figura 22. Este modelo simula um número maior de conexões existentes nas unidades fenilpropanoides da lignina.

Figura 22. Rota sintética utilizada para a construção do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol.

Nos ensaios foi possível verificar a degradação do modelo **10** com t-BuOK e DMSO, por meio da observação dos sinais no RMN de ^1H referentes ao PhOK. Estes sinais também se tornaram cada vez mais intensos conforme o aumento da temperatura, como aconteceu na degradação do primeiro modelo estudado. Nessa reação existem dois epóxidos diferentes que podem se formar no curso da fragmentação da ligação β -O-4, os quais estão ilustrados na Figura 23.

Figura 23. Possíveis epóxidos que se formam a partir do modelo **10**.

Na literatura foi possível encontrar os sinais característicos de RMN de ^1H para os epóxidos **a** e **b**. O epóxido **a** possui os seguintes sinais característicos: 3,81 (d, $J = 3,6\text{ Hz}$, 1H), 3,73 (dd, $J = 3,3$; 1,7 Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 3,3$; 1,7 Hz, 1H), 3,12 (m, 1H) ppm (300 MHz, CDCl_3)^{48,49}, sendo que os sinais em 3,81 e 3,12 ppm são referentes aos hidrogênios do anel epóxido e os sinais em 3,73 e 3,54 ppm ao grupo CH_2 . Para o epóxido **b** foram reportados os seguintes sinais de RMN de ^1H : 4,98 (d, $J = 5,52$, 1H), 3,22-3,24 (m, 1H), 2,85-2,87 (br, 1H), 2,83 (dd, $J = 2,7$; 4,8, 1H), ppm (600 MHz, CDCl_3)^{50,51}, de forma que os sinais em 2,83 e 2,85-2,87 ppm se referem aos hidrogênios diastereotópicos CH_2 do anel epóxido, o sinal em 3,22-3,24 ppm ao hidrogênio CH também do anel epóxido e o sinal em 4,93 ao hidrogênio CH da porção alifática.

A Figura 24 apresenta os espectros de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo **10** nas temperaturas de 50, 60 e 70 °C. Nesses espectros foi possível observar alguns sinais na região característica dos epóxidos entre 2,8 e 3,3 ppm. No espectro referente à temperatura de 50 °C pode-se observar um multipletto em 3,22 ppm e um duplo dubleto em 3,03 ppm com constantes de acoplamento 10,8 Hz e 6,4 Hz que possivelmente pertencem aos hidrogênios do anel do epóxido **a**, contudo essas constantes de acoplamento são maiores que as reportadas na literatura descritas no parágrafo anterior para os sinais nessa região. A 60 °C é possível ver o sinal em 4,82 (d, $J = 5,3\text{ Hz}$) ppm que pode ser referente ao hidrogênio CH alifático do epóxido **b**, além dos sinais em 3,41 (dd, $J = 9,2$; 3,7 Hz) e 2,94 (dd, $J = 5,7$; 3,1 Hz) ppm que também podem pertencer a algum dos anéis epóxidos. Por fim, a 70 °C estão presentes sinais em 2,80 (t, $J = 7,9\text{ Hz}$) e 2,74 (dd, $J = 8,8$; 4,4 Hz) ppm além de outros sinais entre 3,11 e 3,37 ppm. O sinal descrito na literatura para o epóxido **b** 2,83 (dd, $J = 2,7$; 4,8, 1H) é condizente com o sinal em 2,94 (dd, $J = 5,7$; 3,1 Hz) ppm observado a 60 °C tanto em relação ao deslocamento químico quanto as constantes de acoplamento. As diferenças observadas nos deslocamentos químicos dos sinais descritos na literatura e observados no espectro da reação se devem principalmente ao solvente utilizado para a análise, pois na literatura os espectros foram adquiridos em CDCl_3 , já o solvente da reação de degradação realizada neste trabalho foi o $\text{DMSO}-d_6$.

Contudo, para poder concluir se de fato ocorreu ou não a formação do intermediário epóxido durante a quebra da ligação $\beta\text{-O-4}$, seria necessário obter padrões dos epóxidos para comparação ou correlacionar os sinais observados entre 2,8 e 3,3 ppm com os sinais entre 3,4 e 4,1 ppm. Porém nessa região mais desblindada existe uma

sobreposição de diversos sinais, que impossibilita a atribuição precisa dos sinais. Isso impediu afirmar com assertividade a ocorrência dos epóxidos e ainda verificar se ambos os possíveis epóxidos foram formados. Assim, apesar dos fortes indícios da formação dos intermediários epóxido devido aos sinais existentes na região de interesse, não foi viável determinar seguramente se os mesmos foram formados e se houve preferência por algum dos dois possíveis epóxidos permitidos pela estrutura **10** ao longo da clivagem.

Figura 24. Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol **10** (0,041 mmol; 0,055M) com 2 equivalentes de *t*-BuOK, a 50 °C, 60 °C e 70 °C em DMSO.

O monitoramento da reação revelou que a degradação do modelo **10** ocorreu muito mais lentamente que a do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol (**2**). No monitoramento da reação de **10** nas mesmas condições e intervalo de tempo empregados para a clivagem do modelo **2** (1 eq. t-BuOK em DMSO a 50 °C), foi observado a formação de quantidades muito pequenas de PhOK (abaixo de 2% de rendimento). Visando possibilitar um estudo mais aprofundado da degradação do modelo **10** seria necessário acompanhar a reação por muito mais tempo ou fazer o monitoramento em uma temperatura mais elevada. Contudo, para o segundo caso seria necessário encontrar um padrão interno adequado a essas condições mais drásticas, que não apresente sinais que se sobreponham aos sinais da amostra no RMN de ^1H e ou que se desdobrem em temperaturas superiores a 50 °C.

Apesar de tudo, qualitativamente pode-se dizer com segurança que a reação de degradação do modelo **10** procede de forma muito mais lenta em relação às demais reações estudadas até aqui. Isso indica que o carbono γ ligado a uma hidroxila confere uma estabilidade adicional para a lignina frente a reações de degradação via intermediário epóxido. Provavelmente esse efeito está ligado ao fato do maior efeito estérico nas proximidades do centro reativo, deixando o epóxido que se forma como intermediário mais impedido e assim menos susceptível ao ataque nucleofílico, de forma então que a reação progride mais lentamente.

3.2.2 Modelo 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenoxypropan-1-ol

Visando detectar o intermediário epóxido a partir de um modelo mais complexo e que não acarretasse no problema da sobreposição de sinais, decidiu-se utilizar um composto modelo que possuísse o carbono γ sem o grupo hidroxila conectado a este. Com isso foi sintetizado o modelo **14** na forma de uma mistura de diastereoisômeros (69:31) a partir do ílideo de enxofre **11**, seguindo procedimentos da literatura (Figura 25).^{30,52} Esse composto conta com a presença do carbono γ e adicionalmente possui um grupo metoxila na posição *para* do anel aromático conectado diretamente ao carbono α .

Figura 25. Rota sintética utilizada para sintetizar o modelo **14**.

Para fins de comparação também foi sintetizado o padrão do suposto intermediário epóxido mais complexo **16** a partir da epoxidação do *p*-anisalaldeído **15**, utilizando procedimentos adaptados da literatura.⁵³ O epóxido **16** foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros (91:9) como se pode observar na Figura 26.

Figura 26. Síntese do intermediário epóxido mais complexo **16**.

Na expansão do espectro de RMN de ^1H do produto (Figura 27) é possível observar a presença dos dois diastereoisômeros, sendo que pela magnitude das constantes de acoplamento e pelo valor das integrais foi possível definir qual conjunto pertence ao diastereoisômetro *cis* e ao *trans*. O diastereoisômero majoritário possui um dubleto 0,99 ppm (Ha) com $J = 5,4$ Hz referente a metila do anel epóxido, um duplo quarteto em 3,28 ppm (Hb) com $J = 5,4$ e 4,2 Hz referente ao hidrogênio no anel de 3 membros vicinal a metila, um dubleto em 4,02 ppm (Hc) com $J = 4,2$ Hz e um singlete em 3,75 ppm (Hd) referente a metoxila do anel como sinais característicos. A este diastereoisômero foi atribuído a estereoquímica relativa *cis*, devido à magnitude da constante de acoplamento menor do duplo quarteto em 3,28 ppm ser de 4,2 Hz, ou seja, 2,1 Hz maior que a magnitude da constante análoga do diastereoisômero *trans* cujo sinal correspondente encontra-se em 3,06 ppm com $J = 5,1$ e 2,1 Hz. A literatura relata que a constante de acoplamento vicinal entre os hidrogênios *cis* de um anel de 3 membros epóxido é de 1-3 Hz maior que a constante de acoplamento entre os hidrogênios *trans*.⁵⁴

Assim sendo, definiu-se que o diastereoisômero minoritário se tratava do *trans* e a este foi atribuído os seguintes sinais: dubleto em 1,33 ppm (Ha) com $J = 5,1$ Hz referente a metila do anel; duplo quarteto em 3,06 ppm (Hb) com $J = 5,1$ e 2,1 Hz referente ao hidrogênio do anel de 3 membros vicinal a metila; dubleto em 3,60 ppm (Hc) $J = 2,3$ Hz referente ao outro hidrogênio do anel epóxido e o singlete em 3,74 ppm (Hd) referente a metoxila ligada ao anel aromático. Os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromáticos se sobrepõem e assim não puderam ser propriamente atribuídos para cada diastereoisômero. Contudo, os sinais característicos observados permitiu diferenciar os dois diastereoisômeros sintetizados como padrões o que foi útil na identificação dos epóxidos no meio reacional de degradação do modelo **14** como será discutido adiante.

Figura 27. Expansão do espectro de RMN de ^1H do 2-(4-metoxifenil)-3-metiloxirano **16**.

Retornando a discussão referente ao estudo da degradação da substância modelo **14**, novamente a fragmentação foi induzida por *t*-BuOK (2 eq.) em DMSO e foi monitorada na temperatura de 50 °C. A partir do deslocamento químico, padrão de acoplamento dos sinais e comparação com padrão de referência foi possível detectar a formação do intermediário epóxido de interesse. Como a substância modelo **14** era constituída de uma mistura de diastereoisômeros, a degradação dela também resultou na formação de dois intermediários epóxidos que são diastereoisômeros entre si. Isso pode ser observado pela comparação entre os espectros de RMN de ^1H da reação e do padrão do epóxido ilustrado na Figura 28.

Figura 28. (A) Expansão do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenoxypropan-1-ol **14** (0,041 mmol; 0,055 M) com 2 equivalentes de *t*-BuOK, a 50°C em DMSO- d_6 . (B) Expansão do espectro de RMN de ^1H do epóxido padrão **16** (DMSO- d_6).

Os sinais mais característicos que permitiram afirmar com segurança a presença dos epóxidos no meio reacional se encontram entre 3,0 e 3,3 ppm, conforme a expansão adicional do espectro de RMN de ^1H mostrado na Figura 29. O sinal em 3,05 ppm (expansão adicional na Figura 29) é um duplo quarteto com constante de acoplamento 5,1 e 2,1 Hz referente ao hidrogênio do anel de 3 membros vizinho ao grupo metila, o que concorda com o observado no espectro do padrão referente ao epóxido *trans*.

Por sua vez o sinal em 3,27 ppm corresponde ao hidrogênio análogo do epóxido *cis*. Contudo, apesar de o deslocamento químico ser consistente com o do padrão *cis* (Figura 29B), a multiplicidade observada no espectro reacional (Figura 29A) não ficou bem definida devido a maior complexidade do meio, o que dificulta a resolução dos

sinais em relação aos sinais do composto puro. Entretanto acredita-se que pelo deslocamento químico correspondente deste sinal e dos outros sinais em 0,99, 3,75 e 4,01 ppm observados na Figura 28, este composto se trata do epóxido *cis*.

Figura 29. (A) Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenoxypropan-1-ol **14** (0,041 mmol; 0,055 M) com 2 equivalentes de *t*-BuOK, a 50°C em DMSO. (B) Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H do epóxido padrão **16** (DMSO- d_6).

A proporção entre os sinais *trans*:*cis* de 45:55 no tempo reacional de 40 minutos indica que não houve uma grande diferença na seletividade para formar o epóxido *cis* ou *trans*, havendo apenas um ligeiro favorecimento do epóxido *cis*. Esta pequena seletividade observada deve depender do modelo **14** degradado, o qual consistia de uma mistura de diastereoisômeros (69:31).

3.2.3 Modelo 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenoxyethan-1-ol

Outro modelo estudado foi o modelo **21** ilustrado na Figura 30 que foi sintetizado a partir da acetovanilona **17**. Primeiramente efetuou-se a metilação do grupo fenol da acetovanilona originando o composto **18**, o qual foi bromado e uma substituição nucleofílica com fenol permitiu sintetizar o composto **20**. Por fim, a redução da carbonila gerou o modelo **21** de interesse. Todos os procedimentos utilizados encontram-se descritos na literatura.

Figura 30. Rota sintética utilizada para sintetizar o modelo 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenoxyethan-1-ol **20**.

A degradação do modelo **21** monitorada por RMN de 1H foi feita utilizando as condições padrão de 2 eq. de *t*-BuOK em $DMSO-d_6$ a 50 °C. Na expansão do espectro de RMN de 1H da reação ilustrado na Figura 31 é possível observar os dois duplos dubletos (δ 3,04 (dd, $J = 5,4; 4,1$ Hz, 1H); 2,83 (dd, $J = 5,3; 2,6$ Hz, 1H)) característicos dos hidrogênios diastereotópicos do anel epóxido. O deslocamento químico dos sinais e as constantes de acoplamento observadas são condizentes com os padrões característicos esperados para epóxidos e observados nos demais casos estudados nesse trabalho. Para este caso não foi sintetizado um padrão de referência do epóxido.

Figura 31. Expansão do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenoxyethan-1-ol **21** (0,037 mmol; 0,05M) com 2 equivalentes de *t*-BuOK, a 50°C em $\text{DMSO-}d_6$.

3.2.4 Modelo 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropanol

Para finalizar os estudos de degradação, a hidroxila do composto **9** foi protegida com TBDPS e teve sua carbonila reduzida para gerar o modelo **23** como uma mistura de diastereoisômeros (67:33) ilustrado na Figura 32. Esse modelo foi sintetizado com o objetivo de simplificar os sinais observados na reação de degradação para tentar observar mais claramente a possível presença do intermediário epóxido, porém mantendo a complexidade estrutural do modelo.

Figura 32. Rota sintética utilizada para sintetizar o modelo 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol **23**.

3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol

Assim como o modelo **10** que possui a hidroxila ligada ao carbono γ , o modelo **23** se mostrou resistente às condições de degradação padrões como já era esperado. Com isso, a condição de 50°C utilizando 2 equivalentes de base em DMSO promoveu a degradação do modelo **23** apenas em pequena extensão (Figura 33). Portanto, foi necessário elevar a temperatura para se observar por RMN de ¹H o momento em que a reação de fato mostrava uma evolução notória. Então se constatou que a partir de 65 °C foi possível detectar a ocorrência da reação por meio da observação dos sinais em RMN de ¹H referentes à liberação de fenóxido no meio reacional entre 5,7 e 6,7 ppm (Figura 34). Nessa temperatura também foi possível observar mais evidentemente um duplo

dubleto em 3,07 ppm com constantes de acoplamento 10,6 Hz e 6,5 Hz e outro duplo dubleto em 3,28 ppm com constantes de acoplamento 10,6 Hz e 2,7 Hz. Como já visto nos demais casos, essa região do espectro de RMN de ^1H é muito característica de sinais de hidrogênios de anéis epóxido. Com isso, os sinais citados são um forte indicativo da presença do intermediário epóxido na reação de degradação do modelo **23**. Contudo, a multiplicidade dos sinais observados não é condizente com o esperado para o intermediário epóxido nesse caso. Isso pode ser uma consequência da baixa resolução dos sinais no espectro, porém mais investigações são necessárias para confirmar que os sinais observados de fato pertencem a um intermediário epóxido.

Aumentando mais 15°C para uma temperatura final de 80°C a reação ocorreu em muito maior extensão ainda sendo possível observar os mesmos sinais que a 65 °C, porém com os sinais do fenóxido aparecendo em maior intensidade (Figura 35). Acredita-se que quanto mais volumoso for o grupo ligado ao carbono γ , maior é a barreira de energia (energia de ativação) para ocorrer à degradação, uma vez que o ataque intermolecular da hidroxila vicinal a ligação β -O-4 é dificultado estericamente. Isso é atestado uma vez que os modelos **10** e **23** se degradam com uma dificuldade muito maior que o modelo **14** que possui apenas hidrogênios ligados ao carbono γ (grupo metila). Esse resultado é condizente com o fato de que na polpação Kraft são exigidas as condições drásticas fortemente alcalinas citadas na introdução, com temperaturas superiores a 70°C, uma vez que as conexões alvo de clivagem da lignina são altamente impedidas devido à presença de muitas substituições.

Figura 33. Expansões adicionais do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol **23** (0,05 mmol; 0,066 M) com 2 equivalentes de *t*-BuOK, a 50 °C em DMSO.

Figura 34. Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol **22** (0,05 mmol; 0,066 M) com 2 equivalentes de *t*-BuOK, a 65 °C em DMSO.

Figura 35. Expansão adicional do espectro de RMN de ^1H da reação de degradação do modelo 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol **22** (0,05 mmol; 0,066 M) com 2 equivalentes de *t*-BuOK, a 80 °C em DMSO.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Inicialmente, utilizando e adaptando metodologias descritas na literatura, foi possível sintetizar de forma eficiente os modelos de lignina simples 2-fenoxi-1-feniletanol **2** e 2-fenoxi-1-feniletanotiol **5** com rendimento em duas etapas de 71% e 55%, respectivamente.

A partir do monitoramento da degradação em meio alcalino dos modelos de lignina (**2** e **5**) por RMN de ^1H e GC-MS, foi possível detectar a formação dos intermediários 2-fenilepóxido e 2-fenil-tiirana no curso da reação. Esses resultados forneceram evidências fortíssimas para a comprovação de parte da proposta de mecanismo de Gierer e colaboradores para a degradação da lignina na polpação Kraft, a qual sugere que a ligação $\beta\text{-O-4}$ se rompe via formação dos intermediários chave epóxido e tiirana. Com isso, foi cumprido o objetivo principal deste projeto de pesquisa de mestrado que era a síntese e degradação dos modelos de lignina **2** e **5** apresentados, visando a detecção dos intermediários citados. Contudo, tendo em vista a complementação do trabalho, foi realizado o monitoramento da formação de fenóxido de potássio no meio reacional que está diretamente atrelado à degradação dos compostos modelos. Por meio do acompanhamento da reação de degradação do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol **2** e -fenoxi-1-feniletanotiol **5** ao longo do tempo por RMN de ^1H quantitativo, foi possível determinar que de fato a reação de degradação do tiol é mais rápida que a reação de degradação do álcool, o que comprova a importância do uso de sulfeto no processo Kraft para acelerar a polpação e aumentar sua eficiência.

O estudo com modelos mais complexos permitiu detectar a formação de intermediários epóxido na degradação de estruturas que se aproximam mais da lignina nativa. A partir da degradação dos modelos **14** e **21** foi possível observar os sinais referentes aos intermediários epóxido correspondentes com êxito. Na reação com os modelos **10** e **23** foram observados sinais na região característica dos epóxidos que são fortes indicativos da formação dessas espécies reativas, porém uma comparação com padrões de referência se faz necessário para confirmar a presença dessas espécies no meio reacional.

O monitoramento da degradação do modelo **10** se mostrou demasiadamente lento em relação aos modelos **2** e **5**. Com isso, foi possível concluir que a presença de um carbono γ substituído aumenta a energia de ativação necessária para fragmentar a

lignina, uma vez que a reação com os modelos contendo essa porção foi mais lenta em relação aos demais modelos nas mesmas circunstâncias.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Informações Gerais

Os reagentes e solventes necessários para esse trabalho foram adquiridos de fontes comerciais e foram previamente purificados de acordo com a necessidade, seguindo procedimentos descritos na literatura. O acompanhamento das reações foi feito por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando folhas cromatográficas de sílica-gel 60 F254 suportadas em placa de alumínio (Merck). Reveladores: lâmpada UV (254 nm), solução de *p*-anisaldeído e solução de vanilina. A purificação dos compostos sintetizados foi realizada pelas seguintes técnicas: cromatografia em coluna, seguindo-se a técnica cromatografia flash (sílica-gel 230 – 400 mesh, Aldrich); cromatografia em camada delgada em escala preparativa; extração e recristalização.

Para a aquisição dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e carbono desacoplado (RMN de ^{13}C) foram utilizados os equipamentos da Agilent Technologies, Campo 500/54 Hz e 400/52 Hz Premium Shielded.

Os espectros na região do infravermelho foram adquiridos no Espectrômetro FT-IR ALPHA II-Bruker, com janela ZnSe. As amostras foram aplicadas em solução na janela ZnSe, deixando-se o solvente evaporar para formar um filme fino.

As análises por cromatografia a gás acoplada ao espectrômetro de massas (GC-MS) foram realizadas em um equipamento da marca Shimadzu, modelo QP2010 Ultra, equipado com uma coluna capilar HP-5 (30m; 0,25mm; 25 μm), 5% metil-fenil-silicone. O gás de arraste utilizado foi o Hélio, em um fluxo constante de 1,5 mL/min à 130 kPa. O volume de injeção foi de 1,0 μL e temperatura de injeção de 200°C. O método de análise consistiu em manter a coluna inicialmente a 45°C por 2 minutos e depois elevar essa temperatura até 270°C a uma taxa de 10 °C/min. As injeções foram realizadas no modo split na razão 1:30. Os íons fragmento foram detectados no intervalo de m/z 20-500.

5.2 Monitoramento das reações de degradação por RMN de ^1H

No monitoramento reacional acompanhado por RMN de ^1H quantitativo as reações foram realizadas diretamente dentro do tubo de RMN. Para cada experimento foi preparada uma solução de concentração 0,05 – 0,06 M do composto modelo estudado (0,038 – 0,045 mmol para 750 μL de solvente deuterado ou 0,036 mmol para 600 μL de acordo com volume da ampola) no solvente deuterado adequado (DMSO-d_6 – ampola de 750 μL ; MeCN-d_3 – ampola de 600 μL ou mistura de 400 μL uma solução $\text{NaOD/D}_2\text{O}$ (1% m/v) com 200 μL de MeCN-d_3), contendo uma massa cuidadosamente pesada de padrão interno (3-5 mg de 1,3,5-trimetoxibenzeno ou 1,2,4,5-tetrametilbenzeno conforme o caso). A solução em questão foi transferida para um segundo frasco contendo de 0,5-6 equivalentes de t-BuOK, conforme o caso. Em seguida a mistura resultante foi rapidamente transferida para um tubo de RMN e este inserido no equipamento de RMN com a temperatura interna previamente ajustada. Os espectros foram adquiridos no intervalo de tempo e temperaturas desejadas, utilizando pulsos de 90° , tempo de relaxação de 40s e 4 *scans*.

5.3 Monitoramento das reações de degradação do modelo 5 por GC-MS

A 143 μL de uma solução 0,3 M (0,043 mmol) do modelo 2-fenoxi-1-feniletanol (5) em terc-butanol (t-BuOH), foi adicionado 1 equivalente de terc-butoxido de potássio (t-BuOK) e a mistura reacional foi mantida a 60°C com auxílio de um banho de óleo. Alíquotas de 20 μL do meio reacional foram coletadas em intervalos de 30 minutos, diluídas em 980 μL de metanol grau HPLC e 1,0 μL das soluções resultantes foram injetadas no cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas (GC-MS). O método cromatográfico está descrito na seção Informações Gerais da Parte Experimental.

5.4 Procedimentos de Síntese

2-fenoxi-1-feniletanona (**1**)³⁰

Em um balão de duas bocas de fundo redondo de 500 mL equipado com um condensador de refluxo foram adicionados 1,56 g de fenol (16,5 mmol; 1,1 eq.) e 3,12 g de K_2CO_3 (22,8 mmol; 1,52 eq.) dissolvidos em acetona (150 mL), deixando-se agitar a temperatura ambiente. A esta mistura foram adicionados cautelosamente, durante 30 minutos, com auxílio de uma seringa, 150 mL de uma solução 0,033 M de 2-bromoacetofenona (3,00 g, 15 mmol) em acetona (150 mL). A suspensão resultante foi mantida sob agitação e a temperatura foi elevada para a temperatura de refluxo por 4h. Ao final da reação a suspensão foi filtrada e concentrada sob vácuo no evaporador rotativo. O bruto reacional foi purificado por recristalização utilizando éter de petróleo para fornecer o produto 2-fenoxi-1-feniletanona **1** com 75% de rendimento (2,37 g, 11,2 mmol) como um sólido branco. O procedimento descrito encontra-se reportado na literatura.³⁰

Rendimento: 75%.

Sólido Branco; P.F. = 72 – 73 °C (lit.: 71-72 °C⁵⁵).

CCD: Rf = 0,31 (9:1 Hexano/AcOEt).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,01-7,99 (m, 2H); 7,64 – 7,57 (m, 1H); 7,51-7,48 m, 2H); 7,31 – 7,26 (m, 2H); 7,00-6,96 (m, 2H); 6,95 – 6,93 (m, 2H); 5,26 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 194,5; 158,0; 134,6; 133,8; 129,6; 128,8; 128,1; 121,6; 114,8; 70,8 ppm.

IV v_{max}: 3062, 2924, 2898, 2846, 1694, 1596, 1496, 1447, 1431, 1389, 1369, 1314, 1301, 1247, 1217, 1174, 1092, 1075, 1026, 999, 973, 928, 885, 871, 809, 787, 748, 686, 665, 614 cm⁻¹.

2-fenoxi-1-feniletanol (**2**)³⁰

Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram adicionados 3,14 g de 2-fenoxi-1-feniletanona (14,8 mmol), o qual foi dissolvido em 110 mL metanol e a mistura foi resfriada a 0 °C sob agitação. Em seguida adicionou-se 0,61 g de borohidreto de sódio (16,1 mmol, 1,1 eq) em pequenas porções e ao término da adição deixou-se a temperatura se elevar até a temperatura ambiente. Após 4 horas, a reação foi suprimida com 275 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ e extraída com acetato de etila (3x100 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x185 mL) e solução saturada de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (2x100 mL). Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo no evaporador rotativo, fornecendo o produto 2-fenoxi-1-feniletanol **2** com 95% de rendimento (3,01 g, 14,1 mmol) como um sólido branco sem necessidade de purificações adicionais. O procedimento descrito encontra-se reportado na literatura.³⁰

Rendimento: 95%.

Sólido Branco; P.F. = 62 – 64 °C (lit.: 63 – 64 °C⁵⁵).

CCD: R_f = 0,19 (9:1 Hexano/AcOEt).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,47 – 7,42 (m, 2H); 7,41 – 7,35 (m, 2H); 7,36 – 7,24 (m, 3H); 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 6,94 – 6,88 (m, 2H); 5,11 (dt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H); 4,09 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H); 4,00 (dd, J = 9,6, 8,8 Hz, 1H); 2,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 158,33; 139,61; 129,54; 128,54; 128,16; 126,26; 121,28; 114,60; 73,25; 72,56 ppm.

IV ν_{max} : 3564, 3410, 3062, 3031, 2925, 2871, 1598, 1586, 1494, 1453, 1377, 1300, 1291, 1240, 1194, 1172, 1154, 1078, 1061, 1038, 995, 914, 885, 861, 819, 789, 751, 698, 634, 614 cm^{-1} .

2-fenoxi-1-feniletil metanosulfonato (3c)

33,4 mg do 2-fenoxi-1-feniletanol (0,15 mmol) foram dissolvidos em 1,5 mL de diclorometano seco. Em seguida foi adicionado 41,8 μ L de trietilamina (0,30 mmol; 2 eq.) e a solução foi resfriada a 0 °C sendo mantida sob agitação. Após o resfriamento foram adicionados 23 μ L de cloreto de mesila (MsCl; 0,30 mmol; 2 eq) vagarosamente. Ao término da adição retirou-se o banho de gelo e manteve-se a agitação por aproximadamente 1h, até que se observou o total consumo do material de partida por CCD, bem como o surgimento de um único produto de maior polaridade (menor Rf). Ao final da reação o solvente foi evaporado sob vácuo no evaporador rotativo e o bruto reacional contendo o produto 2-fenoxi-1-feniletil metanosulfonato (3c) foi utilizado na reação subsequente visando à síntese do (2-fenoxi-1-feniletil) etanotioato (4). O procedimento descrito foi adaptado da literatura.^{32,56}

Observação: Não foi possível isolar o produto por cromatografia em coluna, porém devido à observação do total consumo do material de partida bem como a formação de um único produto por CCD, optou-se por utilizar diretamente o bruto reacional concentrado na reação subsequente.

Bruto reacional não isolável.

CCD: Rf = 0,28 (8:2 Hexano/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) Bruto: δ 7,52 – 7,40 (m, 5H); 7,34 – 7,25 (m, 2H); 7,04 – 6,96 (m, 1H); 6,92 – 6,88 (m, 2H); 5,90 (dd, J = 8,6; 3,3 Hz, 1H); 4,37 (dd, J = 10,9; 8,6 Hz, 1H); 4,19 (dd, J = 10,9; 3,4 Hz, 1H); 2,99 (s, 3H) ppm.

(2-fenoxi-1-feniletil) etanotioato (4)

Ao bruto reacional concentrado da reação de geração do 2-fenoxi-1-feniletil metanosulfonato (3c) (0,15 mmol) foram adicionados 18,8 mg de tioacetato de potássio (0,165 mmol, 1,1 eq) e a mistura foi dissolvida em 0,43 mL de acetonitrila seca em banho de gelo. A reação foi mantida sob agitação por 24 h entre 0-5 °C no congelador em atmosfera inerte de argônio. Ao final da reação o solvente foi evaporado sob vácuo no evaporador rotativo e a purificação foi feita por cromatografia em coluna purificado por cromatografia em coluna *flash* (eluente: 100% Hexano – 8:2 Hexano/AcOEt), fornecendo produto (2-fenoxi-1-feniletil) etanotioato **4** como um sólido amarelo pálido em 58% de rendimento (23,7 mg, 0,087 mmol). O procedimento descrito foi adaptado da literatura.³²

Observação: para a preparação do (2-fenoxi-1-feniletil) etanotioato **4** em escalas maiores de 100 – 200 mg, a purificação por cromatografia *flash* em coluna no sistema automatizado Isolera™ Prime (Biotage) (eluente: 100% Hexano – 9:1 Hexano/AcOEt; fluxo: 32 mL.min⁻¹; coluna: SNAP Ultra 25g) foi mais eficiente, porém o rendimento caiu para aproximadamente 50%.

Rendimento: 58%

Sólido amarelo pálido; P.F. = 66 – 68 °C

CCD: R_f = 0,50 (8:2 Hexano/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 – 7,16 (m, 7H); 7,09 – 6,82 (m, 3H); 5,03 (dd, J = 6,9; 5,8 Hz, 1H); 4,34 (dd, J = 9,8; 5,8 Hz, 1H); 4,31 (dd, J = 9,8; 7,0 Hz, 1H); 2,35 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 194,4; 158,3; 138,5; 129,4; 128,6; 128,2; 121,2; 114,8; 70,0; 46,9; 30,4 ppm.

IV ν_{max} : 3062, 3031, 2923, 2870, 1690, 1598, 1493, 1456, 1424, 1382, 1353, 1300, 1237, 1172, 1129, 1107, 1081, 1043, 997, 952, 884, 849, 795, 753, 730, 693, 651, 627 cm^{-1} .

HRMS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ Encontrado: 273,0947 (Calculado: 273,0944).

Nota: Preparação do tioacetato de potássio - Em um balão de fundo redondo de 25 mL dissolveu-se 777,8 mg de hidróxido de potássio (13,9 mmol; 1,0 eq.) em 11,7 mL de etanol. Adicionou-se 0,988 mL (13,8 mmol) de ácido tioacético e manteve-se a mistura sob agitação magnética a temperatura ambiente por 5 minutos. Em seguida concentrou-se a mistura reacional sob vácuo no evaporador rotativo, filtrou-se a vácuo com funil de Buchner e lavou-se o resíduo com THF. Após a secagem do resíduo filtrado foram obtidos 863 mg do sal branco tioacetato de potássio (55% de rendimento).

2-fenoxi-1-feniletanotiol (**5**)

Adicionou-se 30 mg de (2-fenoxi-1-feniletil) etanotioato **4** (0,11 mmol) e 6,2 mL de MeOH-HCl 1,25 M em um tubo selado. Com auxílio de banho de óleo, a mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 1h em atmosfera inerte de Ar. Após esse período a reação foi suprimida com 6,2 mL de água destilada gelada. Em seguida realizou-se uma extração com CHCl₃ (3x25mL), lavou-se com água destilada, secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida no evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia em camada delgada em escala preparativa (eluente: 95:5 Hexano/Éter etílico), fornecendo o produto 2-fenoxi-1-feniletanotiol **5** como um óleo incolor em 95% de rendimento (24 mg, 0,104 mmol). O procedimento descrito foi adaptado da literatura. ²

Rendimento: 95%

Óleo incolor

CCD: R_f = 0,50 (95:5 Hexano/Éter etílico)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,22 (m, 7H); 6,99 – 6,94 (m, 1H); 6,93 – 6,86 (m, 2H); 4,42 (dt, J = 8,0; 5,4 Hz, 1H); 4,31 (dd, J = 9,5; 5,8 Hz, 1H); 4,21 (dd, J = 9,5; 8,0 Hz, 1H); 2,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 158,2; 140,0; 129,5; 128,8; 127,9; 127,6; 121,3; 114,8; 73,2; 43,1 ppm.

IV v_{max}: 3061, 3029, 2959, 2923, 2860, 2570, 1947, 1597, 1586, 1493, 1453, 1382, 1335, 1300, 1289, 1236, 1171, 1153, 1078, 1040, 994, 926, 912, 883, 834, 818, 795, 751, 719, 690, 612 cm⁻¹.

HRMS: [M + H]⁺ Encontrado: 231,0834 (Calculado: 231,0838).

2-(*terc*-butoxi)-1-feniletanol (7a) ⁵⁷

A um balão de fundo redondo de 10 mL transferiu-se 85,4 μ L de óxido de estireno (90 mg ;0,75 mmol). Em seguida, adicionou-se 6 mL de DMSO destilado e 400 mg de t-BuOK (3,6 mmol; 5 eq). A reação foi conduzida a 90 °C por 2h. Após esse período a reação foi suprimida com água destilada, extraiu-se com AcOEt e lavou-se com água destilada. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o resíduo purificado por cromatografia em coluna *flash* (eluente: 100% Hexano – 95:5 Hexano/AcOEt). O produto 2-(*terc*-butoxi)-1-feniletanol 7a foi obtido como um óleo em 24% de rendimento (34,9 mg, 0,18 mmol).

Rendimento: 24%

Óleo amarelo

CCD: R_f = 0,10 (95:5 Hexano/AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,45 – 7,26 (m, 5H); 4,79 (dd, J = 9,3; 3,1 Hz, 1H); 3,51 (dd, J = 9,2; 3,2 Hz, 1H); 3,32 (t, J = 9,2 Hz, 1H); 3,03 (s, 1H); 1,22 (s, 9H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 140,5; 128,2; 127,7; 126,2; 73,6; 73,1; 67,8; 27,5 ppm.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,39 – 7,27 (m, 4H); 7,27 – 7,18 (m, 1H); 5,14 (d, J = 4,3 Hz, 1H); 4,55 (dt, J = 6,9; 4,8 Hz, 1H); 3,36 (dd, J = 9,3; 7,0 Hz, 1H); 3,32 (dd, J = 9,3; 5,1 Hz, 1H); 1,08 (s, 9H) ppm.

IV ν_{max} : 3442, 3062, 3030, 2973, 2924, 2869, 1679, 1603, 1490, 1454, 1389, 1364, 1323, 1229, 1192, 1078, 1023, 905, 821, 756, 699, 669, 623 cm⁻¹.

2-feniltiirana (8) ⁴¹

Em um tubo selado adicionou-se 240 mg do oxido de estireno (2 mmol), 304 mg de tiourea (4 mmol; 2 eq.) e 1 g de NH₄Cl. O sistema foi fechado e a mistura foi mantida entre 60-70 °C com auxílio de um banho de óleo, sendo mantida sob agitação magnética em atmosfera inerte de Ar por 30 minutos. Após esse tempo, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3x10 mL). A fase orgânica foi evaporada sob vácuo no evaporador rotativo cuidadosamente, utilizando banho de gelo para evitar ao máximo a evaporação do produto volátil 2-feniltiirana **8** (ponto de ebulição 87 - 88 °C a 4 Torr ⁵⁸) juntamente com o solvente. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (eluente: 100% Hexano), fornecendo o produto 2-feniltiirana **8** como um óleo incolor com 48% de rendimento (130 mg, 0,96 mmol). O procedimento descrito encontra-se reportado na literatura. ⁴¹

Rendimento: 48%

Óleo incolor

CCD: R_f = 0,49 (98:2 Hexano/AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 – 7,20 (m, 5H); 3,90 (dd, J = 6,4; 5,8 Hz, 1H); 2,87 (dd, J = 6,6; 1,5 Hz, 1H); 2,65 (dd, J = 5,6; 1,5 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 139,10; 128,56; 127,60; 126,73; 36,12; 27,32 ppm.

RMN ¹H (400 MHz, MeCN-*d*₃): δ 7,35 – 7,23 (m, 5H); 3,97 (dd, J = 6,6; 5,7 Hz, 1H); 2,89 (dd, J = 6,6; 1,6 Hz, 1H); 2,73 (dd, J = 5,7; 1,6 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,40 – 7,10 (m, 5H); 4,09 (dd, J = 6,6; 5,9 Hz, 1H); 2,94 (dd, J = 6,6; 1,6 Hz, 1H); 2,86 (dd, J = 5,8; 1,6 Hz, 1H) ppm.

IV v_{max}: 3060, 3029, 2988, 1950, 1879, 1805, 1746, 1670, 1601, 1493, 1453, 1430, 1357, 1308, 1207, 1180, 1155, 1068, 1039, 997, 954, 912, 840, 759, 693 cm⁻¹.

3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropanona (**9**) ⁴⁶

Em um balão de fundo redondo de 25 mL pesou-se 212 mg de 1-fenil-2-fenoxietanona **1** (1,0 mmol) e dissolveu-se em 10 mL de etanol/acetona (1:1 v/v). Em seguida, adicionaram-se 115 μ L de uma solução aquosa 36% de formaldeído (1,5 mmol; 1,5 eq.) e tratou-se a mistura com 138 mg de K_2CO_3 (1,0 mmol; 1,0 eq). A suspensão resultante foi mantida sob agitação por 1,5h a temperatura ambiente. Ao final da reação evaporou-se o solvente sob vácuo no evaporador rotativo, diluiu-se o resíduo em acetato de etila e lavou-se com água destilada e solução saturada de $NaCl_{(aq)}$. Após a lavagem, a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (eluente: 9:1 Hexano/AcOEt – 1:1 Hexano/AcOEt), fornecendo produto 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropanona **9** como um sólido branco em 45% de rendimento (109 mg, 0,45 mmol). O procedimento descrito encontra-se reportado na literatura. ⁴⁶

Rendimento: 45%

Sólido Branco; P.F. = 75 – 77 °C (lit.: P.F. = 68 – 69 °C ⁴⁶).

CCD: Rf = 0,31 (7:3 Hexano/AcOEt).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,07 – 8,05 (m, 2H); 7,66 – 7,59 (m, 1H); 7,51 - 7,48 (m, 2H); 7,30 – 7,23 (m, 2H); 7,02 – 6,95 (m, 1H); 6,92 – 6,90 (m, 2H); 5,58 (dd, J = 6,1; 4,0 Hz, 1H); 4,26 – 4,04 (m, 2H); 2,48 (t, J = 6,7 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 196,6; 157,2; 134,7; 134,0; 129,7; 128,8; 128,7; 122,0; 115,3; 81,0; 63,2 ppm.

IV ν_{max} : 3447, 3063, 2925, 2879, 1689, 1592, 1490, 1450, 1378, 1280, 1227, 1177, 1100, 1070, 1002, 962, 916, 880, 852, 753, 691 cm^{-1} .

2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol (**10**)^{47,59}

Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 99 mg de 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropanona **9** (0,4 mmol) em 2,4 mL de THF:MeOH (2:1 v/v). A mistura foi resfriada a 0 °C com banho de gelo e adicionou-se 320 mg de NaBH₄ (8,4 mmol) em porções, sob agitação. Deixou-se a mistura agitando por 24 h a temperatura ambiente. Após esse período a mistura reacional foi concentrada sob vácuo no evaporador rotativo. Eliminou-se o excesso de NaBH₄ com solução saturada de NH₄Cl_(aq) e extraiu-se com acetato de etila. Lavou-se com água destilada e solução saturada de NaCl. Após a lavagem, a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna no sistema automatizado IsoleraTM Prime (Biotage) (eluente: 95:5 Hexano/AcOEt – 60:40 Hexano/AcOEt; fluxo: 18 mL.min⁻¹; coluna: SNAP Ultra 10g), fornecendo o produto 2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol **10** como um óleo incolor, em 94% de rendimento (91,7 mg, 0,38 mmol), como uma mistura de diastereoisômeros na proporção 60:40. O procedimento descrito foi adaptado da literatura.⁴⁷

Rendimento: 94% (mistura de diastereoisômeros - 60:40)

Óleo Incolor

CCD: R_f = 0,28 (1:1 Hex/AcOEt).

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) isômero Erythro: δ 7,44 -7,21 (m, 7H); 7,00-6,87 (m, 3H); 5,07(d, J= 5,2Hz, 1H); 4,44 - 4,39(m, 1H); 3,92 (dd, J = 12,1; 4,6 Hz, 1H); 3,83 (dd, J = 12,1; 4,1 Hz, 1H); 3,15 (sl, 1H, OH); 2,48 (sl, 1H, OH) ppm.

RMN ¹³C (101MHz, CDCl₃) isômero Erythro: δ 157,5; 140,3; 129,6; 128,4; 127,9; 126,2; 121,8; 116,6; 81,8; 74,0; 61,2 ppm.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) isômero Threo: δ 7,44 -7,21 (m, 7H); 7,00-6,87 (m, 3H); 5,03 (d, J = 6,4Hz, 1H); 4,44 - 4,39(m, 1H); 3,79 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 1H); 3,55 (dd, J = 12,1; 4,1 Hz, 1H); 3,03 (sl, 1H, OH); 2,11 (sl, 1H, OH) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) isômero Threo: δ 158,0; 139,6; 129,7; 128,5; 128,2; 126,9; 122,0; 116,5; 82,9; 73,8; 61,0 ppm.

IV ν_{max} : 3375, 3087, 3062, 3032, 2928, 2887, 1595, 1587, 1491, 1453, 1391, 1362, 1334, 1290, 1226, 1171, 1081, 1025, 912, 887, 857, 792, 750, 689 cm^{-1} .

2-iodo-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ona (12)

Em um frasco de 5 mL contendo uma barra de agitação magnética pesou-se 300 mg de 2-(dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilídeona)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona **11** (1,3 mmol), dissolveu-se em 1,3 mL de THF seco e adicionou-se 164 μL de iodeto de metila (2,6 mmol; 2 eq.). O frasco reacional foi tampado com um septo de PTFE e tampa e a reação foi mantida sob agitação por 24h a 40 °C. Após esse período, resfriou-se até temperatura ambiente e o bruto reacional foi concentrado sob vácuo no evaporador rotativo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia *flash* em coluna no sistema automatizado Isolera™ Prime (Biotage) (eluente: 99:1 Hexano/AcOEt – 92:8 Hexano/AcOEt; fluxo: 50 mL.min⁻¹; SNAP Ultra 50g) fornecendo o produto 2-iodo-1-(4-metoxifenil)propan-1-ona **12** como um sólido cristalino branco (após poucos minutos começa a amarelar) em 44 % de rendimento (165 mg, 0,57 mmol). O procedimento descrito foi adaptado da literatura.⁵²

Rendimento: 44%

Sólido Branco Cristalino (torna-se amarelado poucos minutos após a purificação); P.F = 58 – 60 °C.

CCD: R_f = 0,16 (95:5 Hexano/AcOEt).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,01 – 7,98 (m, 2H); 6,96-6,93 (m, 2H); 5,46 (q, J = 6,7 Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 2,06 (d, J = 6,7 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 193,4; 163,8; 131,0; 126,3; 113,9; 55,5; 22,1; 18,0 ppm.

IV v_{max}: 2958, 2922, 2848, 1715, 1668, 1599, 1510, 1458, 1344, 1312, 1261, 1234, 1175, 1130, 1075, 1027, 983, 946, 842, 805, 758, 693 cm⁻¹.

1-(4-metoxifenil)-2-fenoxipropanona (13)

Em um tubo selado foram adicionados 28 mg de fenol (0,30 mmol; 1,1 eq.) e 56 mg de K_2CO_3 (0,4 mmol; 1,5 eq.) dissolvidos em acetona (3,4 mL), deixando-se agitar a temperatura ambiente. A esta mistura foram adicionados cautelosamente, com auxílio de uma seringa, 3,4 mL de uma solução 0,1 M de 2-iodo-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ona **12** (78 mg, 0,27 mmol) em acetona (3,4 mL). A suspensão resultante foi mantida sob agitação e a temperatura foi elevada para a temperatura de refluxo e mantida ao longo da noite. No dia seguinte a suspensão foi filtrada e concentrada no sob vácuo no evaporador rotativo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* em coluna no sistema automatizado IsoleraTM Prime (Biotage) (eluente: 98:2 Hexano/AcOEt – 84:16 Hexano/AcOEt; fluxo: 18 mL.min⁻¹; SNAP Ultra 10g) fornecendo o produto 1-(4-metoxifenil)-2-fenoxipropanona **13** em 40% de rendimento (27,6 mg, 0,108 mmol) como um óleo incolor. O procedimento foi adaptado da literatura.³⁰

Rendimento: 40%

Óleo incolor

CCD: R_f = 0,26 (9:1 Hexano/AcOEt).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 – 8,02 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 6,95 – 6,84 (m, 5H), 5,40 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 197,5; 163,8; 157,4; 131,2; 129,5; 127,0; 121,3; 115,0; 113,9; 76,7; 55,4; 19,0 ppm.

IV v_{max}: 3065, 2983, 2933, 2841, 1685, 1597, 1491, 1455, 1420, 1375, 1309, 1257, 1231, 1175, 1133, 1086, 1028, 968, 926, 844, 806, 755, 691 cm⁻¹.

1-(4-metoxifenil)-2-fenoxipropanol (14)

Em um balão de fundo redondo de 5 mL foram adicionados 30 mg de 1-(4-metoxifenil)-2-fenoxipropanona **13** (0,12 mmol), o qual foi dissolvido em 0,9 mL metanol e mistura foi resfriada a 0 °C sob agitação. Em seguida adicionou-se 5 mg de borohidreto de sódio (0,132 mmol, 1,1 eq) em pequenas porções e ao término da adição deixou-se a temperatura se elevar até a temperatura ambiente. Após 2,5 horas, a reação foi suprimida com 2 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ e extraída com acetato de etila (3x1 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x1,5 mL) e solução saturada de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (2x1 mL). Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo no evaporador rotativo, fornecendo o produto 1-(4-metoxifenil)-2-fenoxipropanol **14** em 70% de rendimento (21,7 mg, 0,084 mmol), como uma mistura de diastereoisômeros na proporção 69:31, sob a forma de um óleo incolor. Não houve necessidade de purificações adicionais. O procedimento descrito foi adaptado da literatura.³⁰

Rendimento: 70% (mistura de diastereoisômeros - 69:31)

Óleo incolor

CCD: $R_f = 0,15$ (9:1 Hexano/AcOEt).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Diastereoisômero majoritário: δ 7,37 – 7,26 (m, 4H); 7,01 – 6,89 (m, 5H); 4,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 4,41 (dq, $J = 7,7$; 6,1 Hz, 1H); 3,81 (sl, 3H); 3,03 (s, 1H); 1,10 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Diastereoisômero majoritário: δ 159,5; 157,6; 131,9; 129,6; 128,4; 121,4; 116,2; 113,8; 78,9; 77,6; 55,2; 15,7 ppm.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Diastereoisômero minoritário: δ 7,37 – 7,26 (m, 4H); 7,01 – 6,89 (m, 5H); 4,97 (sl, 1H); 4,53 (qd, $J = 6,3$; 3,7 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 1,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Diastereoisômero minoritário: δ 159,0; 157,4; 132,2; 129,6; 127,5; 121,2; 116,2; 113,7; 77,8; 74,8; 55,2; 13,0.

IV ν_{max} : 3440, 3062, 3038, 2979, 2957, 2933, 2909, 2836, 1612, 1597, 1586, 1512, 1491, 1455, 1420, 1377, 1319, 1301, 1235, 1196, 1173, 1152, 1136, 1111, 1078, 1031, 995, 931, 887, 830, 806, 752, 692, 639 cm^{-1} .

Iodeto de trietilsulfonio ⁶⁰

Em um balão de fundo redondo adicionaram-se 2,4 mL de sulfeto de dietila (2,0 g, 22,2 mmol), 2,01 mL de Iodeto de Etila (3,9 g, 25,0 mmol, 1,1 eq.) e 2,9 g de I₂ (11,4 mmol, 0,5 eq.). A reação foi mantida sob agitação a 70 °C durante a noite. Após esse período, adicionou-se 70 mL de água destilada ao bruto reacional e lavou-se com diclorometano (5x30 mL). A fase aquosa foi evaporada sob vácuo em evaporador rotativo, fornecendo o produto Iodeto de trietilsulfonio em 28% de rendimento (1,53 g, 6,22 mmol) como um sólido branco, sem necessidade de purificações adicionais. O procedimento descrito encontra-se reportado na literatura. ⁶⁰

Rendimento: 28%

Sólido branco; Degrada a 140 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,36 (q, J = 7,4 Hz, 6H); 1,34 (t, J = 7,4 Hz, 9H).

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ 31,7; 8,6.

IV ν_{max}: 3473, 2977, 2935, 2904, 2830, 1446, 1418, 1385, 1212, 1083, 1050, 1014, 973, 912, 845, 776, 667 cm⁻¹.

2-(4-metoxifenil)-3-metiloxirano (16) ⁵³

A uma solução de *p*-anisaldeído (69,2 mg; 60,7 μ L; 0,5 mmol) em diclorometano (0,5 mL) foram adicionados 108,5 mg de iodeto de trietilsulfônio (0,44 mmol) e 500 μ L de uma solução de NaOH 50% (m/v). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, adicionou-se 2,5 mL de água e separou-se a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com éter (2x2,0 mL) e a solução etérea foi combinada com a fase orgânica previamente separada. Lavou-se a fase orgânica duas vezes com água, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo no evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna no sistema automatizado IsoleraTM Prime (Biotage) (eluente: 98:2 Hexano/AcOEt – 85:15 Hexano/AcOEt; fluxo: 18 mL.min⁻¹; SNAP Ultra 10g) fornecendo o produto 2-(4-metoxifenil)-3-metiloxirano **16** como um óleo incolor em 14% de rendimento (10,1 mg, 0,062 mmol) e mistura de diastereoisômeros na proporção 91:9. O procedimento descrito encontra-se reportado na literatura. ⁵³

Rendimento: 14% (mistura de diastereoisômeros - 91:9).

Óleo incolor.

CCD: R_f = 0,30 (9:1 Hexano/AcoEt).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) Diastereoisômero majoritário (*cis*): δ 7,26 – 7,14 (m, 2H); 6,92 – 6,84 (m, 2H); 4,01 (d, J = 4,1 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,30 (qd, J = 5,4; 4,1 Hz, 1H); 1,08 (d, J = 5,4 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) Diastereoisômero majoritário (*cis*): δ 7,23 – 7,16 (m, 2H); 6,96 – 6,88 (m, 2H); 4,02 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,28 (qd, J = 5,4; 4,2 Hz, 1H); 0,99 (d, J = 5,4 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) Diastereoisômero majoritário (*cis*): δ 159,0; 127,7; 127,4; 113,5; 57,3; 55,2; 55,2; 12,4 ppm.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Diastereoisômero minoritário (*trans*): δ 7,26 – 7,14 (m, 2H); 6,92 – 6,84 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 3,03 (qd, $J = 5,2; 2,1$ Hz, 1H); 1,43 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Diastereoisômero minoritário (*trans*): δ 7,23 – 7,16 (m, 2H); 6,96 – 6,88 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 3,07 (qd, $J = 5,1; 2,1$ Hz, 1H); 1,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C Diastereoisômero minoritário (*trans*): não atribuído devido à baixa intensidade dos sinais.

IV ν_{max} : 2996, 2961, 2931, 2836, 1712, 1614, 1583, 1513, 1459, 1442, 1425, 1407, 1383, 1357, 1302, 1244, 1204, 1172, 1150, 1123, 1107, 1059, 1034, 955, 858, 835, 801, 770, 740, 707, 634 cm^{-1} .

1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (18) ⁶¹

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, 5,0021 g de acetovanilona (30,1 mmol) foram dissolvidos em 15 mL de N,N-dimetilformamida seca. O recipiente foi selado e a mistura foi aquecida a 40 °C em banho de óleo. Em seguida adicionou-se 9,19 g de K₂CO₃ (66,5 mmol; 2,2 eq.) e a suspensão formada foi mantida sob agitação por 40 minutos a 40 °C. Após esse período, adicionou-se 2,0 mL de iodeto de metila (4,5 g; 31 mmol; 1,05 eq.) com auxílio de uma seringa e o recipiente foi novamente selado. A reação foi mantida sob agitação a 40 °C por 17 horas. Finalizada a reação, a mistura reacional foi vertida em um béquer com gelo, adicionou-se 100 mL de éter etílico e agitou-se até o completo derretimento do gelo. Em seguida, separou-se a fase orgânica e a fase aquosa foi extraída novamente com éter etílico (2x30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água destilada (2x30 mL) e solução saturada de NaCl (1x30 mL). Por fim, secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se sob vácuo em evaporador rotativo, fornecendo o produto 1-(3,4-dimetoxifenil)etanona **18** como um sólido branco em 83% de rendimento (4,515 g, 25,1 mmol), sem necessidade de purificações adicionais. O procedimento descrito encontra-se reportado na literatura. ⁶¹

Rendimento: 83%

Sólido Branco; P.F. = 49 – 51 °C (lit.: P.F. = 48 – 50 °C ⁶²).

CCD: R_f = 0,22 (8:2 Hexano/AcoEt).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (dd, J = 8,3; 2,1 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 2,57 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 196,7; 153,2; 148,9; 130,4; 123,2; 110,0; 109,9; 56,0; 55,9; 26,1 ppm.

IV v_{max}: 3080, 3003, 2961, 2938, 2839, 1669, 1588, 1511, 1457, 1414, 1353, 1261, 1219, 1175, 1143, 1078, 1020, 971, 875, 809, 765, 676, 642 cm⁻¹.

2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (**19**)⁶³

Em um balão de 2 bocas de 25 mL equipado com condensador de refluxo pesou-se 102,2 g de 1-(3,4-dimetoxifenil)etanona **18** (0,57 mmol), adicionou-se 161 mg de mono-hidrato de ácido *p*-toluenosulfônico (0,68 mmol; 1,2 eq.) e dissolveu-se a mistura em 13 mL de acetonitrila seca. Após a dissolução, adicionou-se 3,3 mL de uma solução 0,17 M de N-bromosuccinimida (102,1 mg; 0,57 mmol; 1,0 eq) em acetonitrila seca e selou-se adequadamente o sistema, equipando-o com purga de argônio. A temperatura do sistema foi elevada até atingir o refluxo e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em atmosfera inerte de argônio por 2 horas. Após o término da reação a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente foi evaporado sob vácuo no evaporador rotativo. O resíduo foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e lavado com água destilada (3x8 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada sob vácuo novamente. O produto foi purificado por cromatografia *flash* em coluna no sistema automatizado IsoleraTM Prime (Biotage) (80:20 Hexano/Diclorometano – 100% Diclorometano; fluxo: 18 mL.min⁻¹; SNAP Ultra 10g), fornecendo o produto 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona **19** como um sólido branco, em 62% de rendimento (91 mg, 0,35 mmol). Essa reação também foi realizada na escala de 3 g em relação ao material de partida, mantendo aproximadamente o mesmo rendimento (62%). O procedimento descrito encontra-se reportado na literatura.⁶³

Rendimento: 62%

Sólido branco; P.F. = 81 – 82 °C (lit.: P.F. = 80 – 81 °C⁶⁴).

CCD: R_f = 0,41 (8:2 Diclorometano/Hexano)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (dd, J = 8,4; 2,1 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,41 (s, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,94 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 190,0; 154,0; 149,2; 127,0; 123,8; 110,8; 110,0; 56,1; 56,0; 30,4 ppm.

IV ν_{max} : 3081, 3004, 2958, 2938, 2839, 1666, 1583, 1513, 1461, 1452, 1415, 1341, 1296, 1271, 1235, 1192, 1174, 1150, 1107, 1017, 874, 809, 767, 727, 681, 622 cm^{-1} .

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenoxietanona (**20**)³⁰

Em um balão de duas bocas de fundo redondo de 250 mL equipado com um condensador de refluxo foram adicionados 0,52 g de fenol (5,5 mmol; 1,1 eq.) e 1,04 g de K₂CO₃ (7,6 mmol; 1,52 eq.) dissolvidos em acetona (50 mL), deixando-se agitar a temperatura ambiente. A esta mistura foram adicionados cautelosamente, durante 30 minutos, com auxílio de uma seringa, 50 mL de uma solução 0,033 M de 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona **19** (1,3 g, 5 mmol) em acetona (50 mL). A suspensão resultante foi mantida sob agitação e a temperatura foi elevada para a temperatura de refluxo por 4h. Ao final da reação a suspensão foi filtrada e concentrada no sob vácuo no evaporador rotativo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* em coluna no sistema automatizado IsoleraTM Prime (Biotage) (eluente: 95:5 Hexano/AcOEt – 60:40 Hexano/AcOEt; fluxo: 50 mL.min⁻¹; SNAP Ultra 100g) fornecendo o produto 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenoxietanona **20** em 73% de rendimento (0,99 g, 3,65 mmol) como um sólido branco. O procedimento descrito encontra-se reportado na literatura.³⁰

Rendimento: 73%

Sólido branco; P.F. = 90 – 92 °C.

CCD: R_f = 0,24 (8:2 Hexano/AcoEt).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (dd, J = 8,4; 2,0 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,33 – 7,22 (m, 2H); 7,02 – 6,85 (m, 4H); 5,22 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,93 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 193,1; 158,0; 153,8; 149,2; 129,5; 127,7; 122,8; 121,5; 114,7; 110,3; 110,1; 70,6; 56,1; 56,0 ppm.

IV v_{max}: 3065, 3040, 3008, 2958, 2934, 2840, 1687, 1595, 1587, 1514, 1494, 1461, 1419, 1263, 1241, 1231, 1202, 1165, 1151, 1132, 1087, 1020, 870, 849, 808, 791, 754, 691, 631, 614 cm⁻¹.

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenoxietanol (**21**)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 297 g de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenoxietanona **20** (1,09 mmol), o qual foi dissolvido em 8,25 mL metanol e mistura foi resfriada a 0 °C sob agitação. Em seguida adicionou-se 45 g de borohidreto de sódio (1,21 mmol, 1,1 eq) em pequenas porções e ao término da adição deixou-se a temperatura se elevar até a temperatura ambiente. Após 2 horas e 50 minutos, a reação foi suprimida com 21 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ e extraída com acetato de etila (3x10 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x15 mL) e solução saturada de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (2x10 mL). Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo no evaporador rotativo, fornecendo o produto 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenoxietanol **21** com 91% de rendimento (272 mg, 0,99 mmol) como um sólido branco sem necessidade de purificações adicionais. O procedimento descrito foi adaptado da literatura.³⁰

Rendimento: 91%

Sólido branco; P.F. = 99 – 101 °C.

CCD: R_f = 0,15 (8:2 Hexano/AcoEt).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 – 7,23 (m, 2H); 7,04 – 6,84 (m, 6H); 5,07 (dt, J = 8,8; 2,7 Hz, 1H); 4,08 (dd, J = 9,6; 3,3 Hz, 1H); 4,00 (dd, J = 9,7; 8,8 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 2,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 158,3; 149,1; 148,8; 132,2; 129,5; 121,2; 118,6; 114,6; 111,0; 109,3; 73,3; 72,3; 55,9; 55,8 ppm.

IV ν_{max} : 3503, 3062, 3000, 2953, 2931, 2871, 2836, 1597, 1517, 1496, 1461, 1418, 1290, 1261, 1172, 1154, 1139, 1079, 1026, 903, 858, 811, 755, 692, 644, 614 cm^{-1} .

3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenylpropanona (**22**)

Em um balão de fundo redondo de 5 mL dissolveu-se 100 mg de 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropanona **9** (0,43 mmol) em 0,11 mL de N,N-dimetilformamida seca. Em seguida foram adicionados 102 mg de imidazol (1,5 mmol; 3,5 eq.) e 0,22 mL de TBDPSCl (0,86 mmol; 236,4 mg; 2 eq.). A reação foi mantida sob agitação magnética por 72h em atmosfera inerte de argônio. Após esse período, o solvente foi evaporado sob vácuo no evaporador rotativo e ao resíduo foi dissolvido em água destilada e acidificado com ácido cítrico 10% até pH 3,0. Extraíu-se com éter etílico (3x de aproximadamente 2 mL) e reservou-se a fase orgânica. A fase aquosa foi saturada com NaCl, acidificada novamente até pH 3,0 com ácido cítrico 10% e extraída mais uma vez com éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e a solução etérea foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada sob vácuo em evaporador rotativo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia *flash* em coluna no sistema automatizado Isolera™ Prime (Biotage) (eluente: 99:1 Hexano/AcOEt – 90:10 Hexano/AcOEt; fluxo: 35 mL.min⁻¹; SNAP Ultra 25g), sendo necessário duas purificações em sequência para se obter o produto 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenylpropanona **22** em 66% de rendimento (136,7 mg, 0,28 mmol) como um óleo incolor que cristaliza após vários dias no freezer se tornando um sólido branco.

Rendimento: 66%

Sólido branco; P.F. = 77 - 79 °C.

CCD: R_f = 0,47 (9:1 Hexano/AcoEt).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,05-9,02 (m, 2H); 7,63-7,50 (m, 4H); 7,56 – 7,52 (m, 1H); 7,43 – 7,32 (m, 8H); 7,22 – 7,18 (m, 2H); 6,93 – 6,90 (m, 1H); 6,86 – 6,83 (m, 2H); 5,46 (dd, J = 5,6; 4,9 Hz, 1H); 4,21 (dd, J = 10,9; 5,7 Hz, 1H); 4,18 (dd, J = 10,9; 4,9 Hz, 1H); 0,96 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 197,8; 157,7; 135,7; 135,7; 135,4; 134,8; 133,6; 132,9; 132,8; 129,8; 129,7; 129,6; 129,0; 128,6; 127,8; 127,7; 121,6; 115,4; 81,7; 64,9; 26,6; 26,6; 19,2 ppm.

IV ν_{max} : 3070, 3052, 2955, 2930, 2889, 2857, 1693, 1597, 1588, 1493, 1472, 1448, 1427, 1390, 1361, 1301, 1286, 1264, 1234, 1222, 1175, 1109, 1077, 1053, 1025, 999, 971, 949, 899, 869, 822, 773, 736, 699, 686, 611 cm^{-1} .

3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropanol (**23**)

Em um balão de fundo redondo de 5 mL foram adicionados 30,2 mg de 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenylpropanona **22** (0,063 mmol), o qual foi dissolvido em 0,7 mL metanol e mistura foi resfriada a 0 °C sob agitação. Em seguida adicionou-se 5,4 mg de borohidreto de sódio (0,14 mmol, 2,2 eq) cuidadosamente e ao término da adição deixou-se a temperatura se elevar até a temperatura ambiente. Após 2 horas, a reação foi suprimida com 2 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ e extraída com acetato de etila (3x1,0 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x1,5 mL) e solução saturada de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (2x1,0 mL). Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo no evaporador rotativo, fornecendo o produto 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropanol **23** como uma mistura de diastereoisômeros na proporção 67:33, em 81% de rendimento (24,6 mg, 0,051 mmol), na forma de um óleo incolor sem necessidade de purificações adicionais. O procedimento descrito foi adaptado da literatura.³⁰

Rendimento: 81% (mistura de diastereoisômeros – 67:33)

Óleo Incolor

CCD: $R_f = 0,23$ (9:1 Hexano/AcoEt).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) Diastereoisômero majoritário: δ 7,65 – 7,15 (m, 17H); 6,78 – 6,75 (m, 3H); 5,19 (dl, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,39 (ddd, $J = 5,7; 4,9; 3,7$ Hz, 1H); 3,89 (dd, $J = 11,3; 5,0$ Hz, 1H); 3,65 (dd, $J = 11,2; 3,7$ Hz, 1H); 3,03 (dl, 1H); 1,04 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) Diastereoisômero majoritário: δ 157,9; 140,3; 135,6; 135,5; 135,5; 133,0; 132,6; 129,8; 129,7; 129,4; 128,4; 127,7; 127,6; 127,0; 121,4; 116,1; 82,2; 73,4; 61,7; 26,8; 19,2 ppm.

IV ν_{max} : 3567, 3471, 3069, 3033, 2955, 2930, 2889, 2856, 1597, 1588, 1492, 1471, 1454, 1427, 1390, 1361, 1300, 1289, 1235, 1190, 1172, 1110, 1081, 1042, 1027, 998, 953, 939, 915, 884, 861, 822, 784, 750, 739, 690, 613 cm^{-1} .

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gierer, J.; Nören, I. Über Die Reaktionen Des Lignins Bei Der Sulfatkochung. *Acta. Chem. Scand.* vol. 16 1713–1729 (1962).
2. Gierer J.; Smedman L-A. The Reaktions of Lignin during Sulphate Cooking. *Acta. Chem. Scand.* **19**, 1103–1112 (1965).
3. FitzPatrick, M., Champagne, P., Cunningham, M. F. & Whitney, R. A. A biorefinery processing perspective: Treatment of lignocellulosic materials for the production of value-added products. *Bioresour. Technol.* **101**, 8915–8922 (2010).
4. Klass, D. L. *Biomass for Renewable Energy, Fuels, and Chemicals*. (Elsevier, 1998).
5. de Jong, E. & Gosselink, R. J. A. *Lignocellulose-Based Chemical Products. Bioenergy Research: Advances and Applications* (Elsevier, 2014). doi:10.1016/B978-0-444-59561-4.00017-6.
6. Lynd, L. R. *et al.* Cellulosic ethanol: status and innovation. *Curr. Opin. Biotechnol.* **45**, 202–211 (2017).
7. Larsen, J., Haven, M. Ø. & Thirup, L. Inbicon makes lignocellulosic ethanol a commercial reality. *Biomass and Bioenergy* **46**, 36–45 (2012).
8. Xu, C. & Ferdosian, F. *Conversion of Lignin into Bio-Based Chemicals and Materials*. (Springer, 2017).
9. Lancefield, C. S., Ojo, O. S., Tran, F. & Westwood, N. J. Isolation of Functionalized Phenolic Monomers through Selective Oxidation and C À O Bond Cleavage of the b -O-4 Linkages in Lignin. *Angewandte* **127**, 260–264 (2015).
10. Yang, H. Characteristics of hemicellulose , cellulose and lignin pyrolysis. *Fuel* **86**, 1781–1788 (2007).
11. Norgren, M. & Edlund, H. Current Opinion in Colloid & Interface Science Lignin : Recent advances and emerging applications. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **19**, 409–416 (2014).
12. McCarthy, J. L. & Islam, A. *Lignin: Historical, Biological, and Materials Perspectives. American Chemical Society* vol. 742 (1999).
13. Xu, C., Arancon, R. A. D., Labidi, J. & Luque, R. Lignin depolymerisation strategies : towards valuable chemicals and fuels. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 7485–7500 (2014).
14. Kubo, S.; Uraki, Y.; Sano, Y. Preparation of Carbon Fibers From Softwood Lignin by Atmospheric Acetic Acid Pulpig. *Carbon N. Y.* **36**, 1119–1124 (1998).
15. Chakar, F. S. & Ragauskas, A. J. Review of current and future softwood kraft lignin process chemistry. *Ind. Crops Prod.* **20**, 131–141 (2004).
16. Sakakibara, A. A Structural Model of Softwood Lignin. *Wood Sci. Technol.* **100**, 89–100 (1980).
17. Adler, E. Lignin Chemistry-Past, Present and Future. *Wood Sci. Technol.* **11**, 169–218 (1977).
18. Fengel, D. Wegener, G. *Wood: Chemistry, Ultrastructure, Reactions*. (Walter de Gruyter, 1989).
19. Sangha, A. K. *et al.* Chemical Factors that Control Lignin Polymerization. *J. Phys. Chem. B* **118**, 164–170 (2014).

20. Heitner C.; Dimmel D.; Schmidt J. *Lignin and Lignans: Advances in Chemistry*. (CRC Press, 2010).
21. Gierer, J. Chemical Aspects of Kraft Pulping. *Wood Sci. Technol.* **14**, 241–266 (1980).
22. Miksche, G. E. Zum alkalischen Abbau der p-Alkoxy-arylglycerin-B-arylatherstrukturen des Lignins. Versuche mit erythro-Veratrylglycerin-B-guajacylather. *Acta Chem. Scand.* **26**, 3275–3281 (1972).
23. Miksche, G. E. Über das Verhalten des Lignins bei der Alkalikochung. Zum Abbau von p-Hydroxy-phenylcumaranstrukturen durch Alkali. *Acta Chem. Scand.* **26**, 3269–3274 (1972).
24. Miksche, G. E. Über das Verhalten des Lignins bei der Alkalikochung. Isomerisierung der Phenolatanionen von erythro- and threo Isoeugenolglykol-B-(2-methoxyphenyl)-ather über ein Chinonmethid. 4137–4142 (1972).
25. Miksche, G.; Brunow, G. Über den Abbau des Lignins bei der Sulfatkochung. *Acta Chem. Scand.* **23**, 1444–1445 (1969).
26. Miksche, G.; Illus, T.; Brunow, G. Reactions of Sulphur During Sulphate Pulping. *Acta Chem. Scand.* **26**, 1117–1122 (1972).
27. Gierer, J. Chemistry of Delignification: A general Concept. *Holzforschung* **36**, 43–51 (1982).
28. Page, M. I. & Jencks, W. P. Entropic Contributions to Rate Accelerations in Enzymic and Intramolecular Reactions and the Chelate Effect. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **68**, 1678–1683 (1971).
29. Page, M. I. The energetics of neighbouring group participation. *Chem. Soc. London* **2**, 295–323 (1973).
30. Zhang, J. W., Lu, G. P. & Cai, C. Self-hydrogen transfer hydrogenolysis of β -O-4 linkages in lignin catalyzed by MIL-100(Fe) supported Pd-Ni BMNPs. *Green Chem.* **19**, 4538–4543 (2017).
31. Gauthier, J. Y., Bourdon, F. & Young, R. N. A mild and efficient synthesis of thioesters from alcohols. *Tetrahedron Lett.* **27**, 15–18 (1986).
32. Sasaki, R. & Tanabe, Y. Chiral syntheses of methyl (R)-2-Sulfanylcarmoxylic esters and acids with optical purity determination using HPLC. *Chirality* **30**, 816–827 (2018).
33. Volante, R. P. A new, highly efficient method for the conversion of alcohols to thioesters and thiols. *Tetrahedron Lett.* **22**, 3119–3122 (1981).
34. Nishio, T. A Novel Transformation of Alcohols to Thiols. *Journal Chem. Soc. Chem. Commun.* **4**, 205–206 (1989).
35. Ohno, M. *et al.* Development of dual-acting benzofurans for thromboxane A₂receptor antagonist and prostacyclin receptor agonist: Synthesis, structure-activity relationship, and evaluation of benzofuran derivatives. *J. Med. Chem.* **48**, 5279–5294 (2005).
36. Foot, J. S., Giblin, G. M. P. & Taylor, R. J. K. Synthesis of the Integrastatin Nucleus Using the Ramberg - Bäcklund Reaction. *Org. Lett.* **5**, 4441–4444 (2003).
37. Baughman, T. W., Sworen, J. C. & Wagener, K. B. The facile preparation of alkenyl metathesis synthons. *Tetrahedron* **60**, 10943–10948 (2004).
38. Hojo K.; Yoshino H.; Mukaiyama T. New Synthetic Reactions Based on 1-Methyl-2-Fluoropyridinium Salts. Facile Conversion of Alcohols to Thioalcohols. *Chem. Lett.* 133–136 (1977).

39. Knoppe, S., Kothalawala, N., Jupally, V. R., Dass, A. & Bürgi, T. Ligand dependence of the synthetic approach and chiroptical properties of a magic cluster protected with a bicyclic chiral thiolate. *Chem. Commun.* **48**, 4630–4632 (2012).
40. Kellogg, R. M. *et al.* Dutch Resolution: Separation of enantiomers with families of resolving agents. A status report. *Synthesis (Stuttg.)*. 1626–1638 (2003).
41. Zeynizadeh, B. & Yeghaneh, S. Solvent-free conversion of epoxides to thiiranes by thiourea/NH₄Cl system. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **183**, 2280–2286 (2008).
42. Ibrahim, N., Vilhelmsen, M. H., Pernpointner, M., Rominger, F. & Hashmi, A. S. K. Gold phenolate complexes: Synthesis, structure, and reactivity. *Organometallics* **32**, 2576–2583 (2013).
43. Kittaka, S. *et al.* Low temperature properties of acetonitrile confined in MCM-41. *J. Phys. Chem. B* **109**, 23162–23169 (2005).
44. Papaspyrides, C.D.; Voulzatis, Y.; Pavlidou, S.; Tsenoglou, C.; Feigenbaum, A.; Paseiro, P.; Pastorelli, S.; Aucejo, S. A new experimental procedure for incorporation of model contaminants in polymer hosts. *Prog. Rubber, Plast. Recycl. Technol.* **21**, 243–260 (2005).
45. Iranpoor, N. & Owji, J. Efficient, mild, and regioselective conversion of thiiranes to alkoxy and acetoxy disulphides and dithianes with Ce(IV) based oxidants. *Tetrahedron* **47**, 149–154 (1991).
46. Zhang, J.; Liu, Y.; Chiba, S.; Loh, T. Chemical Conversion of β -O-4 Lignin Linkage Models through Cu-Catalyzed Aerobic Amide Bond Formation. *Chem. Commun.* **49**, 11439–11441 (2013).
47. Song, Y. *et al.* Gold-catalyzed conversion of lignin to low molecular weight aromatics. *Chem. Sci.* **9**, 8127–8133 (2018).
48. Geng, Z.; Wang, Z.; Li, X.; Zhang, C. A Simple Method for Epoxidation of Olefins Using Sodium Chlorite as Oxidant without Catalyst. *J. Org. Chem.* **70**, 9610–9613 (2005).
49. Xie, X. *et al.* A highly diastereoselective formation of 1, 2, 3-trisubstituted cyclopropane derivatives. *Org. Lett.* **7**, 4057–4059 (2005).
50. Lin, H., Liu, Y. & Wu, Z. Highly Diastereo- and Enantio-selective Epoxidation of Secondary Allylic Alcohols Catalyzed by Styrene Monooxygenase. *Chem. Commun.* **47**, 2610–2612 (2011).
51. Jobson, N. K., Crawford, A. R., Dewar, D., Pimlott, S. L. & Sutherland, A. Design and synthesis of (2R, 3S)-iodoreboxetine analogues for SPECT imaging of the noradrenaline transporter. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 4996–4998 (2009).
52. Gallo, R. D. C., Ahmad, A., Metzker, G. & Burtoloso, A. C. B. α,α -Alkylation-Halogenation and Dihalogenation of Sulfoxonium Ylides. A Direct Preparation of Geminal Difunctionalized Ketones. *Chem. - A Eur. J.* **23**, 16980–16984 (2017).
53. Mosset, P. . C. R. Trimethylsulfonium methylsulfate, a simple and efficient epoxidizing agent. *Synth. Commun.* **15**, 749–757 (1985).
54. Pavia, L.; Lampmen, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introduction to Spectroscopy*. (Cengage Learning, 2010).
55. Guss, C. O. The Reaction of Styrene Oxide with Phenol. *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3460–3462 (1949).

56. Burtoloso, A. C. B. 3-AZETIDINONAS E 3-AZETIDINÓIS: PREPARAÇÃO E APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE AZETIDINAS SUBSTITUÍDAS. (UNICAMP).
57. Tenza, K., Northen, J. S., O'Hagan, D. & Slawin, A. M. Z. The role of organic fluorine in directing alkylation reactions via lithium chelation. *J. Fluor. Chem.* **125**, 1779–1790 (2004).
58. Guss, C. O. & Chamberlain, D. L. Styrene Sulfide. *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1342–1343 (1952).
59. Dawange, M., Galkin, M. V & Samec, J. S. M. Selective Aerobic Benzylic Alcohol Oxidation of Lignin Model Compounds: Route to Aryl Ketones. *ChemCatChem* **7**, 401–404 (2014).
60. Barday, M., Janot, C., Halcovitch, N. R., Muir, J. & Aïssa, C. Cross-Coupling of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides with C-H Bonds. *Angew. Chemie* **56**, 13117–13121 (2017).
61. Krall, E.; Serum, E.; Sibi, M.; Webster, D. Catalyst-Free Lignin Valorization by Acetoacetylation. Structural Elucidation by Comparison with Model Compounds Eric. *Green Chem.* **20**, 2959–2966 (2018).
62. Sharma, N., Sharma, A., Kumar, R., Shard, A. & Sinha, A. K. One-pot two-step oxidative cleavage of 1,2-arylalkenes to aryl ketones instead of arylaldehydes in an aqueous medium: A complementary approach to ozonolysis. *European J. Org. Chem.* 6025–6032 (2010) doi:10.1002/ejoc.201000672.
63. Picart, P. *et al.* From gene towards selective biomass valorization: Bacterial β -etherases with catalytic activity on lignin-like polymers. *ChemSusChem* **7**, 3164–3171 (2014).
64. Holshouser, M. H. & Kolb, M. Facile synthesis of glycol metabolites of phenethylamine drugs. *J. Pharm. Sci.* **75**, 619–621 (1986).

ANEXOS

2-fenoxi-1-feniletan-1-ona

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)

IV

2-fenoxi-1-feniletan-1-ol

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

IV

2-fenoxi-1-feniletil metanosulfonato (Bruto)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

(2-fenoxi-1-feniletil) etanotioato

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

IV

2-fenoxi-1-feniletano-1-tiol

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

IV

2-feniltiirana

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)

RMN ^1H (400 MHz, MeCN-d_3)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)

IV

2-(*tert*-butoxy)-1-pheniletan-1-ol

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

IV

3-hidroxi-2-fenoksi-1-fenilpropan-1-ona

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)

IV

2-fenoxi-1-fenilpropano-1,3-diol – mistura de diastereoisômeros (60:40)

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

RMN ^{13}C (101MHz, CDCl_3)

IV

2-iodo-1-(4-metoxifenil)propan-1-ona

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

IV

1-(4-metoxifenil)-2-fenoxipropan-1-ona

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

IV

1-(4-metoxifenil)-2-fenoxipropan-1-ol – mistura de diastereoisômeros (69:31)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)

IV

Iodeto de Trietilsulfonio

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)

RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6)

IV

2-(4-metoxifenil)-3-metiloxirano – mistura de diastereoisômeros (91:9)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

IV

1-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)

IV

2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-ona

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

IV

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenoxietan-1-ona

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)

IV

1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-phenoxyethan-1-ol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)

IV

3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ona

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)

IV

3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ol – mistura de diastereoisômeros (67:33)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)

IV

Espectros das reações de degradação

Degradação do 2-fenoxi-1-feniletanol

Varredura de temperatura, DMSO, 6 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M)

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 2 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M)

Tempo (min)	[PhOK] Rep.01 (M)	[PhOK] Rep.02 (M)	[PhOK] Rep.03 (M)
10	0,0095	0,0094	0,0092
20	0,0179	0,0165	0,0170
30	0,0232	0,0216	0,0227
40	0,0282	0,0248	0,0267
50	0,0310	0,0277	0,0297
60	0,0338	0,0305	0,0327
70	0,0357	0,0321	0,0355
80	0,0374	0,0335	0,0372
90	0,0394	0,0353	0,0387
100	0,0405	0,0360	0,0402
110	0,0416	0,0369	0,0415
120	0,0430	0,0387	0,0425
130	0,0438	0,0392	0,0435
140	0,0447	0,0399	0,0447
150	0,0455	0,0408	0,0452

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 2 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – **Replicata 01**

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 2 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – Replicata 02

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 2 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – **Replicata 03**

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 1 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M)

Tempo (min)	[PhOK] Rep.01 (M)	[PhOK] Rep.02 (M)	[PhOK] Rep.03 (M)
10	0,0067	0,0038	0,0051
20	0,0102	0,0076	0,0089
30	0,0133	0,0111	0,0124
40	0,0154	0,0141	0,0148
50	0,0170	0,0169	0,0173
60	0,0189	0,0189	0,0194
70	0,0204	0,0207	0,0208
80	0,0213	0,0227	0,0221
90	0,0224	0,0240	0,0235
100	0,0228	0,0250	0,0248
110	0,0237	0,0260	0,0256
120	0,0246	0,0270	0,0264
130	0,0252	0,0277	0,0272
140	0,0256	0,0290	0,0281
150	0,0261	0,0300	0,0286

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 1 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – Replicata 01

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 1eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – Replicata 02

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 1 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – Replicata 03

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 0,5 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M)

Tempo (min)	[PhOK] Rep.01 (M)	[PhOK] Rep.02 (M)	[PhOK] Rep.03 (M)
10	0,0014	0,0014	0,0009
20	0,0020	0,0025	0,0015
30	0,0025	0,0036	0,0020
40	0,0032	0,0045	0,0026
50	0,0037	0,0054	0,0031
60	0,0042	0,0065	0,0037
70	0,0047	0,0073	0,0043
80	0,0051	0,0079	0,0049
90	0,0054	0,0086	0,0053
100	0,0059	0,0093	0,0056
110	0,0064	0,0100	0,0061
120	0,0067	0,0106	0,0064
130	0,0071	0,0110	0,0069
140	0,0070	0,0117	0,0072
150	0,0072	0,0120	0,0073

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 0,5 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – Replicata 01

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 0,5 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – Replicata 02

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 0,5 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – Replicata 03

Monitoramento ao longo do tempo - 50 °C, DMSO, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) – Branco

Monitoramento ao longo do tempo - 60 °C , DMSO, 2,0 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M)

Monitoramento ao longo do tempo - 60 °C , DMSO, 2,0 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M) - Branco

Monitoramento ao longo do tempo - 40 °C, DMSO, 2,0 eq. de t-BuOK, 2-fenoxi-1-feniletanol (0,045 mmol 0,06M)

Varredura de temperatura, 2-fenoxi-1-feniletanol **2** (0,036 mmol, 0,06 M), 2 eq. NaOD, NaOD/D₂O (400 μL , 1% m/v) /MeCN-d₃ (200 μL).

Monitoramento ao longo do tempo - 70 °C , 2-fenoxi-1-feniletanol 2 (0,036 mmol, 0,06 M), 2 eq. NaOD, NaOD/D2O (400 µL, 1% m/v) /MeCN-d3 (200 µL).