Universidade de São Paulo

Instituto de Química de São Carlos

Gabriela Pilli de Oliveira

“Uma nova metodologia para a síntese de modelos de lignina a partir de reações de inserção O–H entre fenóis e α -aril diazocetonas”

São Carlos

2016

Gabriela Pilli de Oliveira

Uma nova metodologia para a síntese de modelos de lignina a partir de reações de inserção O–H entre fenóis e α -arildiazocetonas

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

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura:

Data:

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Oliveira, Gabriela Pilli de

Uma nova metodologia para a síntese de modelos de lignina a partir de reação de inserção O-H entre fenóis e alfa-aril diazocetonas. / Gabriela Pilli de Oliveira. — São Carlos, 2016.
159 f.

Dissertação (Mestrado em Química Orgânica e Biológica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2016.
Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

1. Lignina. 2. Inserção O-H. 3. Biomassa. 4. Alfa-arildiazocetonas. 5. Fenol.
I. Título.

*Referências Bibliográficas
conferidas pelo SBI/IQSC*

Aos meus eternos amores, Luiz e Beth, que confiaram em mim e me apoiaram em todas as minhas decisões. Sem vocês eu não sou nada, nem ninguém.

Aos meus irmãos, Luis Felipe e Camila, pelo carinho e companheirismo. Obrigada por tudo.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por estar sempre ao meu lado, iluminando meu caminho e todas as minhas decisões.

Ao professor Antonio, pela oportunidade de trabalhar no seu grupo, me desafiando e incentivando sempre a vencer meus medos. Obrigada pela confiança, amizade e orientação. Esse dois anos fizeram uma diferença enorme em minha vida e jamais será esquecida. “A suprema arte do professor é despertar a alegria na expressão criativa do conhecimento. Dar liberdade para que cada estudante desenvolva sua forma de pensar e entender o mundo. Assim, criamos pensadores, cientistas e artistas que expressarão em seus trabalhos aquilo que aprenderam com seus mestres.” (Albert Einstein)

Aos professores Antonio Aprigio da Silva Curvelo e Kleber T. de Oliveira, por se mostrarem sempre solícitos em me ajudar, transmitir seus conhecimentos e acrescentar valores ao meu sucesso profissional.

A todos os membros e ex-membros do Laboratório de Síntese Orgânica Warner Bruce Kover. O convívio com cada um de vocês permitiu meu crescimento pessoal e profissional. Em especial ao Rafael e Gustavo, pelas risadas, conselhos, discussões científicas e ensinamentos. Isso foi essencial para a minha formação. Também as meninas Meire, Juliana e Barbara pela amizade, companheirismo e bons momentos. A amizade de vocês para mim será eterna.

Aos meus eternos amigos Dawany e Lucas, por estarem comigo sempre, onde quer que eu esteja, me dizendo sempre “a verdade nua e crua” quando eu precisava, sem muitas delongas (rs).

Ao Júlio, pela amizade, companheirismo e palavras de consolo.

A Edvania e Jhenifer pela amizade e preocupação.

A todos os professores que participaram da minha formação acadêmica e cidadã.

À Universidade de São Paulo, em especial ao Instituto de Química de São Carlos, pela estrutura e oportunidade de ter mais uma formação acadêmica.

À Central de Análises Químicas e Instrumentais (CAQUI) do IQSC, em especial, à Silvana e André pelas análises de RMN.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de mestrado; e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte financeiro aos projetos do grupo.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para que esse trabalho fosse realizado. Meu muito obrigada a todos.

“Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes, mas não esqueço de que minha vida é a maior empresa do mundo...E que posso evitar que ela vá à falência.

Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise.

Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar um autor da própria história...É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar um oásis no recôndito da sua alma...É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.

Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos. É saber falar de si mesmo. É ter coragem para ouvir um “Não”!!! É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta...

Pedras no caminho?

Guardo todas, um dia vou construir um castelo...”

(Fernando Pessoa)

Resumo

A biomassa lignicelulósica tem sua estrutura composta por celulose, hemicelulose e lignina. Dentre essas, a lignina tem se mostrado interessante por ser uma fonte precursora sustentável de fragmentos aromáticos antes obtidos apenas de combustíveis fósseis. Sua estrutura é composta por resíduos de fenilpropanóides *p*-hidroxibenzeno (H), guaiacil (G) e siringil (S) unidas por ligações C–C e C–O em que a ligação β –O–4 é a predominante (mais de 50%). Devido à complexidade estrutural e conformacional da macromolécula de lignina, o emprego de modelos mais simples permite o desenvolvimento de condições reacionais mais seletivas no que diz respeito à clivagem de suas ligações e a caracterização dos fragmentos resultantes. Entretanto, poucas metodologias são reportadas na literatura para a sua síntese e a maioria delas envolve o emprego de halocetonas. O presente trabalho desenvolveu duas novas metodologias promissoras para síntese desses oligômeros, contendo ligação β –O–4 por meio da química de diazo: (a) reação de inserção O–H entre fenol e α -arildiazocetonas, e (b) compostos α -diazo β -cetoéster. Ademais, a utilização de monômeros contendo a função fenol e diazocetona no mesmo anel permitiria a síntese de cadeias de diversos tamanhos em uma única etapa. Como ponto de partida para o estudo, limitou-se à síntese de dímeros, visando entender a reação de inserção O–H. Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos de 27–51% após catálise com $\text{Cu}(\text{hfac})_2$. Por fim, os modelos de lignina propriamente ditos foram sintetizados após simples adição aldólica e redução em rendimentos globais de 51–78%. Os estudos envolvendo a inserção de fenol em α -diazo β -cetoéster mostraram resultados promissores, corroborando para uma nova estratégia sintética para a obtenção de modelos de lignina.

Abstract

Lignocellulosic biomass is composed of cellulose, hemicellulose and lignin. Among these, the macromolecule lignin has widely received attention as an interesting source of aromatic building blocks to replace those currently obtained from fossil-based fuels. Lignin is composed by units of phenylpropanoids *p*-hydroxyphenyl (H), guaiacyl (G) and syringyl (S) linked by C–C and C–O bonds which β –O–4 linkages are dominant by more than 50%. Unfortunately, due to the complex structure and 3D arrangement of lignin, it is difficult to control selectivity during its degradation as well as characterize the resulting fragment. A common strategy to avoid these challenges is the use of model substrates; however, few methods exist for the synthesis of these models oligomers. The present work developed two promising routes towards the synthesis of these oligomers containing β –O–4 linkages through use of diazo chemistry: (a) O–H insertion with a phenol and α –aryldiazoketones, and (b) α –diazo β –ketoether compounds. Additionally, monomers containing a phenol and diazoketone unit on the same aromatic ring could allow for the synthesis of a variety of side chains in a single step. We began our studies on the synthesis of dimers via O–H insertion and obtained 27–51% yield of the desired products using catalytic $\text{Cu}(\text{hfac})_2$. The mimetic lignin models were synthesized after simple Aldol addition and reduction in 51–78% overall yield.

Lista de Figuras

Figura 1 – Estruturas de ressonância principais para diazocompostos.	3
Figura 2 – Algumas transformações empregando diazocompostos.	3
Figura 3 – Representação esquemática para a estrutura da celulose (A), hemicelulose – glicose (verde), arabinose (amarelo), xilose (rosa), galactose (azul) – (B) e lignina (C). .	10
Figura 4 – Representação dos possíveis compostos aromáticos obtidos a partir da despolimerização da lignina.	12
Figura 5 – Plano de trabalho para o período de Mestrado.	17
Figura 6 – Espectro de RMN ^1H e ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) da diazoacetofenona.	19
Figura 7 – Espectro de infravermelho da diazoacetofenona.	19
Figura 8 – Espectro de RMN ^1H comparativo entre diazoacetofenona 15a (abaixo) e 2- fenoxi-1-feniletanona 17a (acima).	23
Figura 9 – Espectros (A) RMN ^{13}C comparativo para o deslocamento do sinal do carbono do grupo diazo da diazoacetofenona (azul) para o carbono da ligação C-O formada do produto de inserção (vermelho); (B) Espectro de infravermelho do produto de inserção 2-fenoxi-1-feniletanona.	24
Figura 10 – Espectro de RMN ^1H de (A) 2-(4-fenoxibutoxi)-1-feniletanona e (B) 2- fenoxi-1-feniletanona.	30
Figura 11 – Cromatograma do bruto da reação de inserção O–H (acima) e os espectros de cada produto majoritário formado (1, 2, 3 e 4).	33
Figura 12 – Micro reator em fluxo contínuo Asia 250 μL , Microreactor Chip 3 input: micro reator, (B) sistema de bombeamento e (C) sistema coletor.	35
Figura 13 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-(4-metoxifenoxi)-1- feniletanona 2b.	40
Figura 14 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropan- 1-ona.	44
Figura 15 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol.	46
Figura 16 – Projeção de Fischer e conformações para D-Eritrose e D-treose.	47
Figura 17 – Projeção de Fischer e conformações em “zigzag” para o modelo 21a.	47
Figura 18 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz) expandido para a conformação eritro do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol.	48

Figura 19 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) expandido para a conformação treó do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol.	49
Figura 20 – Estrutura geral de um composto diazocarbonílico e de um composto α -diazó β -cetoéster.....	51
Figura 21 – Sítios reativos de α -arildiazocetonas.	55
Figura 22 – Comparação entre os espectros de infravermelho entre o produto 7 protegido e o 6 desprotegido.....	59
Figura 23 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 2-(4-metoxifenoxi)-1-(4-(4-(2-oxo-2-feniletóxi)butoxi)fenil)etanona.	61
Figura 24 – Esquema do aparato experimental para a síntese do diazometano.	64

Lista de Esquemas

Esquema 1 – Métodos clássicos empregados para a síntese de compostos diazocarbonílicos: (A) Diazotação, (B) Acilação do diazometano e (C) Transferência de diazo.	2
Esquema 2 – Mecanismo para formação do metalocarbeno via catálise metálica.....	4
Esquema 3 – Proposta de mecanismo para reação de inserção O–H em diazocompostos.	5
Esquema 4 – Principais metodologias (Quadros A - D) e aplicação (Quadro E).	7
Esquema 5 – Inserção assimétrica de álcoois em arildiazocetonas.	8
Esquema 6 – Estratégia sintética desenvolvida por Adler para a preparação de dímeros de lignina.	13
Esquema 7 – Rota sintética desenvolvida por Nakatsubo para a síntese do composto 5.	14
Esquema 8 – Abordagem sintética empregada por Pearl e Gratzl para a preparação do dímero β -guaiacil veratrilglicerol.	15
Esquema 9 – Modelo reacional utilizado no estudo: inserção do fenol em diazoacetofenona.	18
Esquema 10 – Estratégia sintética empregada para a síntese da aril diazocetona 15a.	18
Esquema 11 – Protocolo experimental para a síntese da diazocetona 15a utilizando TMSD.	20
Esquema 12 – Procedimento experimental para a síntese das diazocetonas 15b e 15c.	21
Esquema 13 – Condição reacional para síntese do composto 18, empregando n-butanol.	24
Esquema 14 – Mecanismo proposto para a reação de inserção O–H em THF.....	30
Esquema 15 – Preparação dos dímeros do modelo de lignina.	42
Esquema 16 – Mecanismo de reação para a síntese dos modelos 21a–e: adição aldólica (acima) e redução da carbonila (abaixo).....	43
Esquema 17 – Preparação de diazocompostos via transferência de diazo.....	51
Esquema 18 – Protocolo experimental para a síntese do composto 4.....	52

Esquema 19 – Mecanismo de reação para a síntese do composto α -diazó β -cetoéster 24.	52
Esquema 20 – Estratégia sintética para a preparação do modelo de lignina a partir de α -diazó β -cetoéster.....	54
Esquema 21 – Representação de um processo de polimerização empregando α -arildiazocetonas substituídas.	55
Esquema 22 – Nova estratégia para a síntese de oligômeros de diversos tamanhos. ...	57
Esquema 23 – Metodologia empregada para a síntese do dímero 27: (A) Reação sem isolamento do intermediário 26; (B) Reação com isolamento do intermediário 26.	58
Esquema 24 – Estratégia sintética para a síntese do trímero 28.....	60

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Estudo metodológico para reação de inserção O-H com $\text{In}(\text{OTf})_3$ como catalisador.	22
Tabela 2 – Aumento do escopo para reação de inserção O-H para diferentes catalisadores.	25
Tabela 3 – Condições experimentais para o catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$	27
Tabela 4 – Condições experimentais para os catalisadores $\text{Cu}(\text{tfac})_2$	27
Tabela 5 – Condições avaliadas na otimização da reação de inserção O-H utilizando $\text{Cu}(\text{hfac})_2$	28
Tabela 9 – Reação de inserção entre <i>p</i> -metoxifenol e 2-diazo-1-feniletanona com adição lenta de <i>p</i> -metoxifenol.	40
Tabela 11 – Síntese dos modelos 21b e 21d com diferentes agentes redutores.	45
Tabela 12 – Comparação dos δ (ppm) do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol (4a) com os dados da literatura.	48
Tabela 14 – Condições avaliadas para a síntese do composto metil 3-oxo-2-fenoxi-3-fenilpropanoato.	53
Tabela 15 – Condições reacionais para a síntese de oligômeros a partir da diazocetona 1c e <i>p</i> -metoxifenol.	56
Tabela 16 – Condições experimentais empregadas para a síntese do intermediário 26.	Erro! Indicador não definido.
Tabela 17 – Condições experimentais para a síntese do trímero.	60

Lista de Abreviaturas e Siglas

α – alfa

β – beta

δ – deslocamento químico

CCD – cromatografia em camada delgada

TMDS – trimetilsilil diazometano

LDA – diisopropilamida de lítio

p-ABSA – *p*-amidabenzenosulfonil azida

STAB – triacetoxiboroidreto de sódio

TEA – trietilamina

TMEDA – tetrametiletilenodiamina

DCE – dicloroetano

DCM – diclorometano

THF – tetraidrofurano

DMSO – dimetilsulfóxido

RMN ^1H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ^{13}C – ressonância magnética nuclear de carbono 13

s – simpleto

d – duplete

dd – duplo duplete

t – tripleto

tt – triplo tripleto

m – multiplete

eq. – equivalentes

Hz – Hertz

MHz – Megahertz

IV – infravermelho

J – constante de acoplamento

Sumário

1	Introdução.....	1
1.1	Diazocetonas.....	1
1.2	Reação de Inserção X–H com compostos diazocarbonílicos aromáticos.....	4
1.3	Síntese de Compostos Aril Cetoéteres na Química de Lignina	9
1.3.1	Modelos de Lignina	12
2	Objetivos	17
3	Resultados e Discussão	18
3.1	Síntese de aril diazocetona	18
3.2	Estudo de aril diazocetonas em reações de inserção O–H	21
3.2.1	Avaliação do catalisador e solvente	21
3.2.2	Reação em Fluxo	34
3.2.3	Avaliação de diferentes fenóis	36
3.3	Síntese Modelos de Lignina: Reação de Adição Aldólica e Redução	42
3.4	Síntese de Modelos via Compostos Dicarbonílicos	50
3.5	Reação de Polimerização.....	55
4	Conclusão	62
	Parte Experimental.....	63
	Referência Bibliográfica	88
	Anexos.....	96

1 Introdução

1.1 Diazocetonas

Compostos diazocarbonílicos são uma classe de compostos considerados de grande importância em síntese orgânica devido à sua versatilidade como blocos construtores em inúmeras transformações¹.

O primeiro relato a respeito da síntese desses compostos data de 1883, por Theodore Curtius.² Em seu estudo, Curtius descreveu o preparo do primeiro composto α -diazocarbonílico alifático, o diazoacetato de etila, através da reação de diazotação do aminoácido glicina (Esquema 1A), abrindo um amplo campo para a química dos diazocompostos. Posteriormente, somados à contribuição de Ludwig Wolff³ (em 1902, com o estudo de rearranjos empregando tais compostos), Arndt e Eistert⁴ desenvolveram, em 1927, uma nova metodologia para a síntese de compostos diazocarbonílicos a partir de uma reação de acilação do diazometano com cloreto de ácido e anidridos mistos (Esquema 1B). Mais tarde, Regitz⁵ e colaboradores introduziram um protocolo para a síntese de compostos α -diazocarbonílicos cíclicos e acíclicos e diazoésteres por meio da técnica de transferência de diazo. Neste método, emprega-se sulfonilazidas como fonte de diazo e compostos dicarbonílicos com relativa acidez na posição α -carbonila, além de uma base (Esquema 1C).

Esquema 1 – Métodos clássicos empregados para a síntese de compostos diazocarbonílicos: (A) Diazotação, (B) Acilação do diazometano e (C) Transferência de diazo.

(A)

(B)

(C)

A função diazo em diazocompostos apresenta a forma linear da unidade N_2 e duas estruturas de ressonância que contribuem para as propriedades desse grupo. Adicionalmente, estes compostos são considerados bastantes reativos devido à perda termodinamicamente favorável de nitrogênio molecular se submetidos às condições térmicas ou fotoquímicas, gerando na maioria das vezes carbenos livres ou metalocarbenos (quando associados a um metal de transição). Sua estabilidade, por sua vez, está relacionada à contribuição mesomérica dos grupos substituintes presentes em sua estrutura, no qual é mais bem evidenciada quando grupos

retiradores de elétrons contribuem para a deslocalização da carga negativa⁶ (Figura 1).

Figura 1– Estruturas de ressonância principais para diazocompostos.

Inúmeras transformações químicas podem ser obtidas com sucesso dentro da síntese orgânica, empregando compostos diazocarbonílicos. Reações de ciclopropanação de alcenos, homologação de cadeias e contração de anel por rearranjo de Wolff, inserção a ligações apolares (C–H ou C–Si) ou polares (N–H, O–H, S–H, P–H, Se–H) e formação de íldeos são alguns exemplos de reações de diazocompostos mais empregadas.⁷ A Figura 2 mostra outras aplicações dos diazocompostos.⁸

Figura 2 – Algumas transformações empregando diazocompostos.

Fonte: Adaptação de Oliveira (2016) a partir de Burtoloso, A. C. B. et al., Accounts Of Chemical Reserach, 2015, p. 921.

Diante da pluralidade de transformações químicas nos quais os compostos diazocarbonílicos são empregados, o presente trabalho destacará a porção diazo para reações de inserção O–H com uma discussão a respeito de suas características para posteriores aplicações.

1.2 Reação de Inserção X–H com compostos diazocarbonílicos aromáticos

Reações de inserção entre compostos diazocarbonílicos e substratos orgânicos contendo ligações polares do tipo X–H (X= N, O, S, P, Se e halogênios) são empregadas em síntese orgânica quando se deseja esqueletos contendo ligações C–X. Dentre a diversidade de heteroátomos empregados, nitrogênio e oxigênio são os mais utilizados e encontrados em etapas-chave em sínteses de produtos naturais e farmacêuticos.⁹

O mecanismo de decomposição de diazocetonas está atrelado diretamente à condição reacional empregada, já que pode ocorrer tanto na presença de ácido de Brønsted como com catalisadores metálicos ou luz.

Comparada às reações de inserção C–H,^{10–12} reações envolvendo N–H e O–H catalisadas por metais de transição são pouco estudadas ainda hoje. Porém, em todos os casos ocorre a formação de um metalocarbeno, ou carbenóide, com a concomitante extrusão de nitrogênio (Esquema 2).

Esquema 2 – Mecanismo para formação do metalocarbeno via catálise metálica.

Diferentemente das ligações C–H, nitrogênio e oxigênio possuem elétrons não ligantes e dessa forma não se pode afirmar que as reações de inserção, envolvendo tais átomos, passam pelo mesmo mecanismo. A proposta de mecanismo atualmente mais aceita é aquela na qual ocorre a formação de um ilídeo^{13,14} decorrente da adição nucleofílica do álcool ou amina no carbono do

carbenóide, cujo metal pode estar associado ou livre. Por fim, tem-se uma transferência de hidrogênio para originar o produto de inserção desejado (Esquema 3). Adicionalmente, há fortes evidências de que em inserções C–H a etapa limitante corresponde à formação do metalocarbeno, enquanto que em inserções N–H e O–H, a etapa determinante mais aceitável está associada à transferência de hidrogênio.^{15,16}

Esquema 3 – Proposta de mecanismo para reação de inserção O–H em diazocompostos.

Fonte: Adaptação de Oliveira (2016) a partir de Burtoloso, A. C. B. et al., Current Organic Synthesis, 2015, p. 650.

O primeiro exemplo relatado de inserção X–H empregando metais de transição foi realizado por Casanova e Reichstein,¹⁷ em 1950, no qual um derivado de α -diazocetona foi convertida a uma α -metoxicetona, na presença de óxido de cobre(II) em metanol, sem que se formasse o produto proveniente do rearranjo de Wolff (Quadro A – Esquema 4). Mais tarde, Yates¹⁸ publicou o primeiro estudo metodológico empregando cobre como catalisador e uma variedade de substratos orgânicos contendo ligação X–H (tiofenol, fenol, anilina, piridina e etanol) em α -diazocetonas, nos quais também levaram a formação de produtos de inserção X–H sem que sofressem rearranjos (Quadro B – Esquema 4).

Ademais, em 1973, a catálise metálica entrou em nova fase com os estudos de Teyssié¹⁹ e colaboradores, empregando acetato de ródio, Rh₂(OAc)₄, em reações com diazocompostos e derivados de álcoois (Quadro C – Esquema 4). Os resultados

obtidos em seus estudos contribuíram, posteriormente, para o desenvolvimento do antibiótico tienamicina, em 1980 pela Merck (Quadro D – Esquema 4),²⁰ em que a etapa-chave correspondia à uma reação de inserção N–H intramolecular catalisada por 0,1 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (Quadro E – Esquema 4). Yang²¹ e colaboradores também demonstraram mais uma importante aplicação com a síntese total do produto natural Maoecrystal V na qual um dos intermediários passavam por uma inserção O–H intramolecular também empregando $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (Quadro D – Esquema 4).

Esquema 4 – Principais metodologias (Quadros A - D) e aplicação (Quadro E).

- Casanona e Reichstein, 1950

Quadro A

- Peter Yates, 1952

Quadro B

- Teyssié e colaboradores, 1973

Quadro C

- Merck, 1980

Quadro D

- Yang e colaboradores, 2010

Quadro E

Fonte: Adaptado por Oliveira (2016) a partir de Gillingham, D., Fei, N., Chem. Soc. Ver., 2013, p. 4918.

Em função dos altos rendimentos e baixa quantidade de catalisador empregada nesses processos, a utilização da catálise com ródio imperou por muitos anos na química de diazocompostos. Entretanto, novos pesquisadores voltaram a estudar outros metais. Fu e Maier demonstraram em seus estudos que a associação

de cobre com um ligante quiral de ferro poderia ter resultados surpreendentes em inserções de álcoois com excelentes excessos enantioméricos (Esquema 5).

Esquema 5 – Inserção assimétrica de álcoois em arildiazocetonas.

Fonte: Adaptado por Oliveira (2016) a partir de Maier, T. C., Fu, G. C., J. Am. Chem. Soc., 2006, p. 4594.

Neste contexto, dentro do imenso campo na qual as reações de inserção se enquadram, a inserção O–H a diazocompostos catalisadas por metais tem demonstrado ser uma interessante transformação para a construção de ligações C–O para a preparação de α-alcoxicetonas e éteres. Muito se sabe a respeito da reação empregando arildiazocetonas e álcoois.^{13,22–27} Porém, poucos relatos são encontrados empregando fenol como nucleófilo,^{25,27–29} e geralmente apenas catalisadores de Cu,^{18,25} Rh³⁰ e Ru²⁷ são avaliados, obtendo 45–74%derendimento.Diante da limitação de precedentes reportados até o momento para a utilização de fenóis em reações de inserção O–H, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um estudo mais abrangente para a melhor compreensão dessa reação, empregando a química de diazo. Esse método permite a preparação de substratos com ampla aplicação em química. Um exemplo é a síntese de modelos de lignina. A macromolécula de lignina tem sua estrutura composta, majoritariamente, por ligações aril cetoésteres e a síntese de modelos mais simples, contendo essas ligações, permite um maior conhecimento a respeito de sua degradação e caracterização dos fragmentos formados.

1.3 Síntese de Compostos Aril Cetoéteres na Química de Lignina

Em função do aumento da demanda, devido ao crescimento da população mundial, e de problemas climáticos associados ao uso de combustíveis fósseis, cresce a busca por novas alternativas de energia e fontes de compostos orgânicos provenientes de fontes renováveis. A biomassa é considerada, hoje, uma aposta para a substituição ou complementação ao uso de petróleo³¹⁻³⁸ para a produção de combustível e insumos químicos.³⁹

O termo biomassa está relacionado a qualquer matéria orgânica como madeira, grama, algas, cultivos agrícolas e seus resíduos ou resíduos animais.³⁹ Dentre as várias fontes de biomassa, a maior delas corresponde à biomassa lignocelulósica – composta por celulose (35-50%), hemicelulose (20-35%) e lignina(10-20%)⁴⁰ (como, por exemplo, bagaço da cana-de-açúcar e rejeitos de cultivos agrícolas).

Celulose consiste em um polímero de cadeia linear de unidades glicosídicas unidas por ligação β -1,4 no qual o segmento que se repete corresponde ao dímero de glicose, conhecido como celubiose⁴¹ (Figura 3A). Hemicelulose, assim como a celulose, também é um polímero, porém, não somente composto de glicose, mas também de outros açúcares (manose, galactose e xilose, por exemplo) e suas formas ácidas (por exemplo, ácido glicurônico e galacturônico) (Figura 3B). Por fim, a lignina corresponde a uma macromolécula complexa de estrutura tridimensional no qual a unidade monomérica é composta por fenilpropanoides com diferentes graus de substituição⁴² (Figura 3C).

Figura 3 – Representação esquemática para a estrutura da celulose (A), hemicelulose – glicose (verde), arabinose (amarelo), xilose (rosa), galactose (azul) – (B) e lignina (C).

Fonte: Adaptado por Oliveira (2016) a partir de Zhu, H. et al., RSC Advances, 2014, p. 6232 e Uzal, E. N. et. al., Physiologia Plantarum, 2009, p. 196.

Como pode ser visto na Figura 4C, a lignina é uma macromolécula complexa cujos monômeros são resíduos de fenilpropanóides: *p*-hidroxibenzeno (H), guaiacil (G) e siringil (S) unidas por ligações C–C (β -1, β -5, β - β , 5-5) e C–O (4–O-5, α -O-4, β -O-4), em que a ligação β -O-4 é a predominante (mais de 50%).⁴² As proporções

das unidades monoméricas está diretamente relacionada à fonte oriunda da biomassa. Em geral, as gimnospermas são compostas basicamente por fragmentos de guaiaçil (G), enquanto que as angiospermas apresentam fragmentos contendo de um a dois substituintes metoxila por unidade aromática (guaicil – G e siringil – S).⁴³

A diferença tanto na estrutura como na composição química da celulose, hemicelulose e lignina influencia diretamente na sua reatividade,⁴⁴ de forma que o conhecimento a respeito da quantidade de cada componente na biomassa se faz necessário para prever o melhor procedimento para a total conversão nos produtos desejados.^{42,45–49}

O processamento da celulose e hemicelulose em compostos químicos já é bem fundamentado e reportado na literatura.^{50,51} Do ponto de vista industrial, a macromolécula de lignina tem se mostrado muito interessante por ser uma fonte precursora sustentável de fragmentos aromáticos antes obtidos apenas de combustíveis fósseis^{26,51,52} (Figura 4).

The diagram illustrates the fragmentation of a complex polyphenolic compound. The central molecule is a large, multi-ring structure with various functional groups, including hydroxyl, methoxy, and carbonyl groups. It is surrounded by 16 arrows pointing to 16 different chemical structures, each representing a fragment of the central molecule. The fragments are arranged in a circular pattern around the central structure, with arrows indicating the direction of fragmentation. The fragments include various phenolic compounds, such as 4-hydroxybenzoic acid, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxybenzyl alcohol, 4-hydroxybenzoic acid, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxybenzyl alcohol, 4-hydroxybenzoic acid, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxybenzyl alcohol, 4-hydroxybenzoic acid, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxybenzyl alcohol, 4-hydroxybenzoic acid, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxybenzyl alcohol, and 4-hydroxybenzoic acid.

Sendo assim, devido à complexidade estrutural e conformacional da macromolécula de lignina, estudos mais aprofundados a seu respeito devem ser realizados. Com o intuito de se obter maior seletividade na clivagem de suas ligações, bem como reduzir a dificuldade analítica de caracterização dos produtos obtidos após a degradação, modelos de lignina – em especial dímeros contendo a ligação β -O-4 majoritária – são comumente empregados.

O emprego de modelos mais simples para o estudo da macromolécula de lignina tem por objetivo a maior compreensão da química envolvida em suas ligações. A partir dos conhecimentos obtidos durante o estudo de síntese desses modelos, o desenvolvimento de estratégias mais específicas para a clivagem da matriz complexa através de processos de degradação já descritos na

literatura^{42,51,53–56,56,57} se torna mais vantajosa em termos químicos e econômicos, já que produtos específicos serão obtidos e menos resíduos ou gastos em processos serão gerados.

Existem vários exemplos de síntese de modelos de lignina reportados na literatura.^{58–64} Em todas elas, apenas três abordagens sintéticas são empregadas e são utilizadas α -bromocetonas ou α -bromoésteres como material de partida. O primeiro relato a respeito da síntese desses modelos foi desenvolvido em 1952 por Erich Adler⁶⁵ em que derivados de acetofenona (**1**) são submetidos à uma reação de bromação, resultando na formação de α -bromocetonas (**2**). Em seguida, ocorre uma reação de substituição nucleofílica em **2** por derivados fenólicos, originando o composto aril-cetoéter **3**. Por fim, após adição aldólica com formaldeído e redução do composto β -hidroxicetona **4** com NaBH_4 , obtêm-se uma mistura de diastereoisômeros (*eritro* e *treo*) dos diois **5A** e **5B**, respectivamente (Esquema 6).

Esquema 6 – Estratégia sintética desenvolvida por Adler para a preparação de dímeros de lignina.

Outra rota sintética alternativa para a síntese desses modelos foi descrita por Nakatsubo⁶³ e colaboradores. Inicialmente ocorre uma reação de substituição nucleofílica entre α -bromoésteres (**6**) e derivados de fenol, na presença de K_2CO_3 e acetona, formando o composto **7**. Este, por sua vez, reage com diisopropilamida de lítio (LDA), e aldeído (**8**), obtendo uma mistura enriquecida em um dos

diastereoisômeros do β -hidroxiéster (**9**). Por fim, ocorre uma redução da carbonila do éster com LiAlH_4 levando a formação dos diastereoisômeros **5A**, majoritariamente, e **5B** (Esquema 7).

Esquema 7 – Rota sintética desenvolvida por Nakatsubo para a síntese do composto 5.

Em estudos reportados por Irwin Pearl e Josef Gratzl,⁶⁴ outra estratégia sintética é empregada para a obtenção do composto **15**. A síntese parte de uma reação de bromação do composto 1,3-dicarbonilado etil veratroilacetato **10**, resultando na formação do α -bromo- α -veratroilacetato **11**. Posteriormente, uma reação de substituição nucleofílica com guaiacol (**12**), em DMF, leva a formação do composto α -(2-metoxifenoxi)- α -veratroilacetato **13**. Por fim, o dímero β -guaiacil veratrilglicerol **14** foi obtido através de uma reação de redução com LiAlH_4 , em THF (Esquema 8).

Esquema 8 – Abordagem sintética empregada por Pearl e Gratzl para a preparação do dímero β-guaiacil veratrilglicerol.

A síntese de modelos contendo a ligação β-O-4 é de grande importância para o melhor conhecimento da química da lignina, uma vez que este tipo de ligação é encontrada majoritariamente em sua estrutura. Como mostrado anteriormente, os modelos até então sintetizados partem da utilização de bromocetonas. Para a preparação das mesmas é utilizado fontes de bromo, como bromo molecular ou N-bromosuccinimida. Entretanto, reações envolvendo halogênios apresentam problemas de manuseio dos reagentes (haja vista seu caráter lacrimogênico) e a possibilidade do desencadeamento de polialogenações (mono, di ou tribromação, por exemplo).

O pouco conhecimento a respeito de reações de inserção O–H com fenóis, e o emprego de halocetonas como materiais de partida para a síntese de modelos de lignina, faz com que seja necessário o desenvolvimento de novas metodologias para aumentar o escopo de estudo para tal reação. Duas alternativas interessantes, empregando a química de diazo, consistem: (a) no emprego de aril diazocetona sem reações de inserção com fenóis; e (b) utilizando compostos α-diazo β-cetoéster.

Em ambos, a reação se passa em condições neutras. Ademais, pelo método (a) também se faz possível o emprego de monômeros contendo a função fenol e diazocetona no mesmo anel. Isso implica na possibilidade da síntese de polímeros de cadeias de diversos tamanhos em uma única etapa.

2 Objetivos

Tendo em vista a versatilidade do emprego das diazocetonas como blocos construtores em síntese orgânica, o objetivo geral do trabalho consiste no desenvolvimento de uma nova metodologia para a formação de modelos de lignina a partir da reação de inserção O–H entre arildiazocetonas e fenol. Os objetivos específicos do trabalho são:

- 1) Investigar condições reacionais para a reação de inserção O–H entre fenol em α -arildiazocetonas por meio da utilização de catálise metálica, bem como de fenóis mono e di-substituídos nas posições *orto* e *para*
- 2) Investigar condições reacionais para a reação de inserção O–H entre fenol e compostos dicarbonílicos contendo grupo diazo
- 3) Síntese de modelos de dímeros de lignina a partir dos intermediários sintetizados nos itens 1 e 2
- 4) Polimerização de α -diazocetonas substituídas

Figura 5 –Plano de trabalho para o período de Mestrado.

3 Resultados e Discussão

A síntese dos dímeros de lignina via reação de inserção O–H a partir de arildiazocetonas se deu através de um estudo metodológico, empregando como modelo reacional a inserção de fenol na diazoacetofenona – Esquema 9.

Esquema 9 – Modelo reacional utilizado no estudo: inserção do fenol em diazoacetofenona.

A escolha desta diazocetona está relacionada com o fato de já serem reportados outros estudos de inserção com a mesma, facilitando a comparação com a literatura previamente descrita.^{1,66} Ademais, tal método se procede em condições brandas e com rendimentos entre 50-78% para diversos substratos orgânicos^{22,25}. Já o emprego do fenol se deve por resultar na obtenção de um modelo mais simples que permite um entendimento mais sólido a respeito da reação de inserção O–H.

3.1 Síntese de aril diazocetona

Com início ao estudo, fez-se necessário a preparação da aril diazocetona²² **15a**, na qual partiu-se do reagente comercial cloreto de benzoíla. Sua síntese se deu através de uma reação de diazotação entre o cloreto de benzoíla e uma solução etérea de diazometano,⁶⁷ previamente preparada, de concentração 0,4 mol/L.

Esquema 10 – Estratégia sintética empregada para a síntese da arildiazocetona 15a.

O método empregado para a síntese da diazocetona de interesse tem por diferencial o uso de trietilamina (TEA) como base. Sua utilização tem por objetivo reduzir a quantidade de equivalentes de diazometano necessário para que a reação ocorra, levando a uma economia atômica frente ao método clássico para a preparação desses substratos.

A formação da diazocetona **15a** foi evidenciada no espectro de RMN ^1H em que se observou um simpleto em 5,91 ppm referente ao grupo metino da função diazocetona e pelo RMN ^{13}C , um sinal em 54,2 ppm referente ao carbono do grupo diazo. Além disso, a espectroscopia vibracional na região do infravermelho apresenta uma banda intensa em torno de 2100 cm^{-1} , característico do estiramento axial do grupo N_2 em diazocetonas – Figuras 6 e 7.

Figura 6 – Espectro de RMN ^1H e ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) da diazoacetofenona.

Figura 7 – Espectro de infravermelho da diazoacetofenona.

A química dos diazocompostos, como já explanado anteriormente no documento, é comumente conhecida por suas características explosivas,⁶⁷ além de utilizar para sua síntese o reagente diazometano conhecido por apresentar propriedades carcinogênicas.⁶⁸ Uma outra metodologia parte da utilização do reagente trimetilsilil diazometano (TMSD). Este é conhecido por ter uma toxicidade muito menor que o diazometano, além de ser termicamente mais estável e não explosivo.⁶⁹ Dessa forma, um teste com este reagente foi realizado seguindo procedimento experimental descrito por Inouye⁷⁰ e colaboradores para verificar a viabilidade do seu uso como fonte alternativa ao diazometano – Esquema 11.

Esquema 11 – Protocolo experimental para a síntese da diazocetona 15a utilizando TMSD.

Comparando as duas metodologias, o rendimento empregando diazometano é mais expressivo do que aquele obtido utilizando TMSD como fonte de diazo. Além disso, trata-se de um reagente caro e com uma pureza limitada.⁷ Logo, todo o escopo metodológico será realizado empregando diazometano como precursor para a síntese das arildiazocetonas.

Além da diazocetona **15a**, também foram sintetizadas outros dois compostos da mesma classe para o presente trabalho. Para o preparo da diazocetona **15b**, primeiramente foi realizada a ativação do ácido carboxílico comercial 4-acetoxibenzóico com cloreto de tionila, resultando no respectivo cloreto de ácido 4-(clorocarbonil)fenil acetato.⁷¹ Posteriormente, o mesmo procedimento realizado na síntese de **15a** foi empregado. Por fim, a diazocetona **15c** foi sintetizada a partir de uma reação de desproteção⁷² do grupo acetil na posição 4 da diazocetona **15b**. O Esquema 12 mostra o esquema de reação para a obtenção das arildiazocetonas **15b** e **15c**. O mesmo padrão de espectro foi observado para as demais diazocetonas sintetizadas.

Esquema 12 – Procedimento experimental para a síntese das diazocetonas 15b e 15c.

3.2 Estudo de arildiazocetonas em reações de inserção O–H

3.2.1 Avaliação do catalisador e solvente

Estudos na literatura a respeito do uso de catalisadores metálicos em reações de inserção O–H em arildiazocetonas já são conhecidos.⁵ Entretanto, poucos precedentes são encontrados na literatura quando empregado fenóis nesse tipo de reação. Sendo assim, o presente trabalho realizou um estudo metodológico para a

melhor compreensão da atuação desses compostos fenólicos em reações de inserção O–H em diferentes condições reacionais.

Nesse sentido, a Tabela 1 apresenta os resultados encontrados para os primeiros testes experimentais. No protocolo descrito por Muthusamy²⁵ para a reação envolvendo fenol (**16**) e diazoacetofenona (**15a**), utiliza-se como catalisador triflato de índio, In(OTf)₃, benzeno como solvente e temperatura ambiente. Dessa forma, a primeira condição avaliada teve por base esse trabalho, no qual após 24 horas de reação obteve-se o produto de inserção **17a** desejado.

Tabela 1 – Estudo metodológico para reação de inserção O-H com In(OTf)₃ como catalisador.

Entrada	Fenol (equivalentes)	Catalisador (mol%)	Solvente	Rend. (%)	
1	1,3	10	Benzeno	16	
2	1,5	3	Benzeno	16	
3	1,5	10	Benzeno	15	
4	1,5	3	DCM	46	
5	1,5	10	DCM	18	
6	1,5	10	Nitrometano	7	
7 ^[a]	1,5	3	Tolueno	-	
8 ^[b]	1,5	10	Tolueno	5	
9	1,5	10	Tolueno	25	
10 ^[a]	1,5	3	THF	-	
11 ^[a]	1,5	10	THF	-	
12 ^[a]	1,5	3	Acetonitrila	-	
13 ^[a]	1,5	10	Acetonitrila	-	

Concentração reacional: 0,17 mol/L; tempo de reação: 24 horas; DCM: Diclorometano; THF: Tetrahidrofurano; [a] – recuperação do material de partida; [b] – concentração reacional: 0,25M

A Entrada 1 faz menção a condição descrita no procedimento experimental de Muthusamy. Porém, o rendimento obtido foi de 16% frente a 51% reportado pelo autor, além de a reação ter o consumo total do material de partida em 24 horas (e não em 5 minutos como relatado).

A elucidação da estrutura do produto **17a** formado foi realizada por RMN ¹H no qual se observou a ausência do sinal em 5,91 ppm, característico do hidrogênio do grupo metino do diazo, e a presença de um simpleto em 5,27 ppm referente aos hidrogênios metilênicos provenientes do carbono da ligação C–O formada. Pelo

espectro de RMN de ^{13}C verificou-se a ausência do sinal do carbono contendo o grupo diazo de 54,2 ppm e a presença do sinal em 70,9 ppm referente ao carbono da ligação C–O. Adicionalmente, a espectroscopia vibracional na região do infravermelho apresenta informações adicionais à elucidação estrutural com a ausência da banda em 2100 cm^{-1} (característico do grupo diazo) e a presença da banda em 1323 cm^{-1} atribuída ao estiramento axial da ligação C–O (Figuras 8 e 9).

Figura 8 – Espectro de RMN ^1H comparativo entre diazoacetofenona 15a (abaixo) e 2-fenoxi-1-feniletanona 17a (acima).

Figura 9 – Espectros (A) RMN ^{13}C comparativo para o deslocamento do sinal do carbono do grupo diazo da diazoacetofenona (azul) para o carbono da ligação C-O formada do produto de inserção (vermelho); (B) Espectro de infravermelho do produto de inserção 2-fenoxi-1-feniletanona.

Frente a esta divergência, um segundo teste foi realizado com *n*-butanol para verificar se o problema estava relacionado à estrutura do fenol ou na eficiência do catalisador. A utilização de uma espécie alquílica originou o produto de inserção 2-butoxi-1-feniletanona (**18**) em 75% de rendimento nas mesmas condições reacionais, evidenciando que o baixo rendimento da Entrada 1 pode estar relacionada com a menor basicidade do fenol (Esquema 13).

Esquema 13. Condição reacional para síntese do composto 18, empregando *n*-butanol.

Como forma de substituir o benzeno como solvente devido a sua toxicidade, outros solventes também foram avaliados, assim como a concentração do catalisador. Para os solventes tolueno, THF e acetonitrila (Entradas 7, 10–13) todo o

material de partida foi recuperado. Mediante isso, o melhor resultado apresentado para o $\text{In}(\text{OTf})_3$ é com a utilização de diclorometano (Entrada 4).

A atividade do catalisador depende da coordenação do centro metálico ao substrato. Dependendo da coordenação, o metal poderá atuar como eletrófilo em reações com diazocompostos.⁷³ Ademais, a eletrofilicidade do centro metálico está relacionado a vários fatores. A atividade dos catalisadores para as reações propostas está fortemente relacionada com a possibilidade da formação do metal-carbeno, resultando na saída do nitrogênio molecular (N_2). Para tanto, foram testados diversos catalisadores com características eletrônicas diferentes, variando-se o centro metálico e os ligantes na esfera de coordenação (Tabela 2).

Tabela 2 – Aumento do escopo para reação de inserção O-H para diferentes catalisadores.

Entrada	Catalisador (mol%)	T (°C)	M (mol/L)	Tempo	Solvente	Rend. (%)
1	$\text{Au}(\text{Cl})_3$ (3)	t.a.	0,17	1h	DCM	10
2	BF_3OEt_2 (5)	t.a.	0,17	24h	Benzeno	4
3 ^a	Difenilfosfato (30)	t.a.	2,28	2h	Nitrometano	3
4	Tiouréia (2,5)	t.a.	0,25	48h	Tolueno	-
5	$\text{Cu}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ (1)	t.a.	0,17	24h	Benzeno	25
6	$\text{Cu}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ (2)	t.a.	0,17	22h	Benzeno	23
7	RuCl_3 (3)	t.a.	0,17	2h	Benzeno	23
8 ^b	Porfirina Cu (5)	t.a. - 80	0,17	24h	Benzeno	12
9	$\text{RuCl}_2(\text{PPh})_3$ (10)	t.a.	0,17	3h	Benzeno	17
10	$\text{RuCl}_2(\text{PPh})_3$ (3)	80	0,17	3h	Benzeno	29
11	CH_3ReO_3 (0,4)	t.a.	0,5	21h	Benzeno	4
12	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3)	t.a.	0,17	24h	Benzeno	11
13 ^c	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1)	t.a.	0,02	18h	DCM	17
14	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3)	t.a.	0,17	45min	DCM	25
15	$\text{Cu}(\text{hfac})_2$ (10)	t.a.	0,17	inst.	Benzeno	39
16	$\text{Cu}(\text{tfac})_2$ (10)	t.a.	0,17	inst.	DCM	33
17	$\text{Cu}(\text{acac})_2$ (5)	40	0,17	inst.	DCM	31
18	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10)	80	0,17	inst.	Benzeno	30

Uso de 1,5 equivalentes de fenol na reação; [a] – 3,0 equivalentes de fenol; [b] – Porfirina de Cu utilizada: $\text{Cu}(\text{II})$ -tetrafenilporfirina; [c] – Excesso de diazocetona // inst. = instantânea

A utilização de um ácido de Lewis, Entrada 2, nesse tipo de reação confirmou o baixo rendimento para a formação do produto de inserção **17a**, como relatado nos estudos de Muthusamy. Tal fato pode ser explicado pela formação de um complexo

entre o catalisador e o fenol, tornando aquele menos disponível no meio reacional.²⁵ Organocatalisadores também estão sendo empregados para o estudo de inserção O–H a diazocompostos.⁷⁵ As Entradas 3, 4 e 8 são exemplos de organocatalisadores testados para tal reação. Nos três casos, não foi observado eficiência em termos de rendimento. Ademais, o emprego de catalisadores metálicos como Rh e Ru também são aplicados para reações de inserção O–H. Mais especificamente, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ é bastante eficiente em alquildiazocetonas, com rendimentos entre 65-88%.⁷⁶ Entretanto, para arildiazocetonas não foi observado rendimentos tão expressivos (Entradas 11 – 13).

Estudos realizados por Sengupta²⁷ e colaboradores demonstraram que o catalisador de rutênio, $\text{RuCl}_2(\text{PPh})_3$, poderia apresentar melhor eficácia frente ao $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ em reações de inserção a compostos diazocarbonílicos. A condição desenvolvida por Sengupta tinha por base a adição de uma solução de diazocetona a uma solução, em benzeno, de fenol e catalisador sob refluxo, obtendo o produto **17a** em 74% de rendimento. Todavia, o mesmo protocolo experimental foi realizado e o rendimento obtido foi de 29% – Entrada 10. Com o intuito de nova investigação, um teste adicional a temperatura ambiente também foi realizado. Porém, mesmo com quantidade maior de catalisador, a reação foi menos eficiente – Entrada 9.

Além dos catalisadores de Ru e Rh, comumente empregados para este tipo de reação, foram avaliados aqueles a base de Cu. Dentre os vários tipos, deu-se prioridade aos catalisadores $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{tfac})_2$ e $\text{Cu}(\text{hfac})_2$. Pela série de catalisadores de Cu utilizados podemos destacar que o fator eletrônico também é relevante. Conforme o esperado, a utilização de diferentes ligantes do tipo acetilacetato levou a diferentes rendimentos, sendo os maiores rendimentos obtidos quando se utiliza o acetilacetato substituído com flúor. Considerando que no metal-carbeno formado há uma ligação σ (proveniente da doação do par de elétrons do carbeno para o orbital d vazio do metal) e uma ligação π (resultante da retrodoação de um par de elétrons do orbital do metal com o orbital vazio p_z do carbono),⁷⁷ a presença de ligantes que diminuem a densidade eletrônica do metal faz com que essa retrodoação não seja muito efetiva. Logo, a ligação se torna mais fraca e o complexo mais reativo.

Como mostrado na Tabela 2, testes preliminares foram feitos tendo por base os resultados obtidos para o catalisador $\text{In}(\text{OTf})_3$. Pela análise da tabela, a variação de rendimento entre eles não se mostrou muito significativa (Entradas 15–18), sendo necessário um estudo mais aprofundado entre eles. Entretanto, frente aos demais, é notório que em reações de inserção O–H sua utilização traz melhoras nos rendimentos.

Tomando como inicial o $\text{Cu}(\text{acac})_2$, avaliações de solvente, temperatura e concentração de catalisador foram investigadas e os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Condições experimentais para o catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$.

Entrada	Temperatura (°C)	Catalisador (mol%)	Solvente	Rend. (%)
1	40	10	DCM	31
2	110	10	Tolueno	21
3	t.a.	5	Tolueno	28
4	t.a.	5	DCM	21
5	t.a.	10	DCM	18
6	t.a.	20	DCM	21
7	80	10	Benzeno	21
8	t.a.	10	Benzeno	28

Concentração reacional: 0,17 mol/L; 1,5 equivalentes fenol; tempo reacional: instantâneo

Seguindo o mesmo raciocínio, avaliou-se os mesmos parâmetros para $\text{Cu}(\text{tfac})_2$ – Tabela 4.

Tabela 4– Condições experimentais para os catalisadores $\text{Cu}(\text{tfac})_2$.

Entrada	Temperatura (°C)	Solvente	Rend. (%)
1	40	DCM	33
2	t.a.	DCM	27
3	80	Benzeno	32
4	t.a.	Benzeno	29

Concentração reacional: 0,17 mol/L; 1,5 equivalente fenol; tempo reacional: instantâneo; concentração cat.: 10 mol%

A análise de ambas as tabelas (Tabelas 3 e 4) nos permite verificar que o aumento da eletrofilicidade do metal (quando o ligante passa a ter grupos que diminuem a densidade eletrônica do mesmo), em geral, pode levar a ligeiro aumento no rendimento da reação, como verificado experimentalmente.

Tendo isso em vista e ainda, sabendo que o $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ apresentou o melhor resultado pelas primeiras avaliações (Entrada 15, Tabela 2), um estudo detalhado foi realizado com o mesmo para averiguar se alterações nas condições reacionais implicaria em maiores rendimentos. Os resultados estão reportados na Tabela 5.

Tabela 5 – Condições avaliadas na otimização da reação de inserção O–H utilizando $\text{Cu}(\text{hfac})_2$.

Entrada	n(mmol)	Temperatura	Catalisador (mol%)	Solvente	Rend. (%)
1	0,34	t.a.	10	Sem	23
2	0,34	t.a.	Sem	Benzeno	-
3	0,34	t.a.	3	DCM	31
4	0,34	t.a.	5	DCM	29
5	0,34	t.a.	6	DCM	33
6	0,34	40°C	5	DCM	33
7	0,34	40°C	10	DCM	35
8	0,34	40°C	20	DCM	31
9	0,34	110°C	5	Tolueno	17
10	0,34	t.a.	10	Tolueno	37
11	0,34	t.a.	10	THF	30
12	0,34	t.a.	10	Trifluortolueno	35
13	0,34	t.a.	5	Benzeno	34
14	0,34	0°C	10	Benzeno/DCM	41
15	0,34	80°C	10	Benzeno	41
16	0,34	t.a.	10	Benzeno	39
17 ^[a]	0,34	t.a.	10	Benzeno	37
18 ^[b]	0,34	t.a.	10	Benzeno	47
19 ^[c]	0,34	t.a.	10	Benzeno	-
21 ^[d]	0,34	t.a.	10	Benzeno	29
22 ^[e]	0,68	t.a.	10	Benzeno	48
23 ^[d,e]	0,68	10°C	10	Benzeno	46
24	1,71	t.a.	10	Benzeno	47
25	1,71	50°C	10	Benzeno	43
26	2,05	t.a.	10	Benzeno	35
27	3,42	t.a.	10	Benzeno	43

Concentração reacional: 0,17 mol/L; 1,5 equivalentes de fenol; [a] –adição lenta de diazocetona; [b] – 1 equivalente de fenol; [c] – Adição lenta de fenol; [d] – Adição lenta de catalisador; [e] – concentração reacional: 0,34 mol/L

A avaliação de tal catalisador teve com ponto de partida a realização de dois experimentos básicos: um branco sem solvente e um branco sem catalisador (Entradas 1 e 2). No caso da reação sem catalisador, não houve formação de produto, enquanto que quando realizada sem solvente o produto foi obtido em

23% de rendimento (reação ocorreu de forma instantânea com muita evolução de N_2). O próximo passo foi a variação de diferentes tipos de solventes. O primeiro deles foi o diclorometano, tanto a temperatura ambiente como em refluxo (40°C). Mesmo em diferentes concentrações de catalisador, os rendimentos da reação com a utilização deste solvente não sofreu significativas alterações, como mostrado nas Entradas 3-8.

Ainda em busca de uma alternativa ao uso de benzeno, foi realizado um teste com THF para verificar seu comportamento frente à reação (Entrada 11). Apesar de ter apresentado rendimento parecido aos obtidos com tolueno, a elucidação estrutural mostrou que o produto formado não corresponde ao 2-fenoxi-1-feniletanona (**17a**), mas assim o 2-(4-fenoxibutoxi)-1-feniletanona (**19**). Após consulta na literatura, verificou-se que estudos publicados por Ihara²⁹ e colaboradores também mostraram que a utilização de éteres cíclicos na presença de $Rh_2(OAc)_4$ em reações de inserção entre fenóis e diazoacetofenona teria como produto majoritário não **17a**, e sim **19**, devido à incorporação do anel do THF ao carbenóide formado.

O mecanismo proposto para a formação de **19** tem por base o ataque nucleofílico do oxigênio do THF ao carbono do carbenóide, formado pela reação de $Cu(hfac)_2$ com a diazocetona. Em tal etapa haverá a formação de um ílideo de oxigênio. Este, sofrerá ataque pelo oxigênio do fenol em um dos carbonos adjacentes ao oxigênio do anel do THF. Como consequência, ocorre a abertura do anel de cinco membros e formação do produto **19** (Esquema 14). Já para o composto **17a**, o mecanismo se procede o mesmo mencionado anteriormente no documento (Esquema 3, página 20).

Esquema 14 – Mecanismo proposto para a reação de inserção O–H em THF.

A comparação do espectro de RMN de ^1H de **19** (Figura 10A) com **17a** corrobora com a proposta de mecanismo mostrada acima. O sinal em 4,74 ppm no espectro de **19** é atribuído ao hidrogênio metilênico α -carbonila, enquanto que para o produto **17a** o mesmo sinal aparece em 5,27 ppm (Figura 10B). Ademais, no RMN ^1H de **19** aparecem mais três sinais em 3,98; 3,65; 1,93–1,81 ppm que são atribuídos aos hidrogênios da estrutura aberta do anel do THF. A análise do RMN ^{13}C para ambos também está de acordo com a proposta evidenciada.

Figura 10 – Espectro de RMN ^1H de (A) 2-(4-fenoxibutoxi)-1-feniletanona e (B) 2-fenoxi-1-feniletanona.

Dando continuidade à avaliação dos solventes mais comumente empregados para tais reações, com a utilização de benzeno, variando concentração do catalisador (de 5 para 10mol%, a temperatura ambiente – Entradas 13 e 16), os rendimentos também não sofreram significativas alterações. O mesmo pode ser dito quando comparado diferentes temperaturas (Entradas 14 e 15). Porém, ao aumentar a concentração da solução de 0,17 mol/L para 0,34 mol/L é possível notar um aumento de 20% no rendimento da reação (Entrada 22). Outro parâmetro a ser avaliado foi o aumento da escala reacional. Pelas Entradas 23-27 nota-se que a variação neste parâmetro não ocasionou aumento relevante no rendimento da reação.

Por fim, fez-se uma análise com relação à ordem de adição dos reagentes: diazocetona, fenol e catalisador. Para os três testes, foram feitas duas soluções distintas: 1) a) fenol + catalisador e b) diazocetona; 2) a) diazocetona + catalisador e b) fenol; 3) a) fenol + diazocetona e b) catalisador. Em todos os casos foi estipulado uma velocidade de adição do reagente unitário ($v = 0,05$ mL/min por 20 min) e a reação acompanhada de tempos em tempos por CCD. As reações contendo os sistemas 1 e 3 se deram com o aumento gradativo da evolução de nitrogênio, característica da reação, e variação gradual da coloração da solução (de amarelada para marrom). Porém, não se verificou melhora no rendimento (37% e 29%, respectivamente – Entradas 17 e 21). Já para o sistema 2, o contato direto entre a diazocetona e catalisador provocou a extrusão imediata de N_2 antes mesmo da adição de solvente. Não foi realizada a purificação desta reação uma vez que houve a formação de uma mistura complexa de produtos (Entrada 19).

Tendo em conta que os rendimentos obtidos para as reações de inserção O-H de aril diazocetonas e fenol foram baixos perante aqueles descritos na literatura, fez-se necessário a identificação dos possíveis subprodutos formados na reação. Sendo assim, foi realizada uma análise cromatográfica do bruto reacional em um cromatógrafo (Shimadzu GC 2010 Plus) acoplado ao espectrômetro de massas (também da Shimadzu, modelo QP 2010 Plus). Todos os sinais foram analisados, porém, apenas quatro foram identificados (Figura 11).

A análise do íon molecular de cada sinal permitiu atribuir uma possível estrutura para esses compostos. O sinal 1, em 8,497 min, refere-se ao produto principal da reação, 2-fenoxi-1-feniletanona (**17a**), enquanto que o sinal 2 – em 9,024 min – diz respeito a um isômero de **17a**, o composto α -(*o*-hidroxifenil)-acetofenona. Este provém da formação da ligação C–H oriunda da inserção do carbono adjacente à hidroxila fenólica, e sua estrutura já foi anteriormente identificada por Yates¹⁸ em 1952. As outras duas estruturas (sinal 3 em 9,708 min e sinal 4, 9,922 min) correspondem aos estereoisômeros do produto de acoplamento da diazocetona **15a**, (*Z*)-1,4-difenilbut-2-ene-1,4-dione e (*E*)-1,4-difenilbut-2-ene-1,4-dione, respectivamente.

Figura 11 –Cromatograma do bruto da reação de inserção O–H (acima) e os espectros de cada produto majoritário formado (1,2,3 e 4).

Condições de análise: temperatura do injetor= 300°C; temperatura da interface= 300°C; temperatura da face de íons= 300°C; gás de arraste: nitrogênio com fluxo de 1,62 mL/min; SCAN de aquisição de 20 a 500 Daltons; rampa de aquecimento= temperatura inicial de 80°C permanecendo por 2 minutos, seguido de aquecimento de 25°C/min até 300°C mantido por 15 min; SPLIT utilizado de 1:50.

3.2.2 Reação em Fluxo

A tecnologia de reação em regime de fluxo contínuo tem sido incorporada tanto na academia como em indústrias de química fina (farmoquímicas), atuando de forma comparativa perante o processo usualmente empregado em batelada. É sabido que nem todos os processos podem ser beneficiados por esta técnica. Porém, a comparação dos resultados de ambos os processos permite a busca de uma solução inteligente para a resolução de problemas, ampliando os horizontes da química bem como a expansão de ferramentas que podem ser utilizadas para tal. Diante disso, tem-se observado um aumento no estudo de novas estratégias que buscam eficiência sintética em transformações químicas.⁷⁸⁻⁸³ A química em fluxo contínuo tem ganhado destaque frente ao método clássico em batelada por ser ambientalmente compatível, eficiente e seguro,^{82,84-86} indo ao encontro com os 12 princípios da Química Verde.⁸⁷

Parâmetros como temperatura, tempo, quantidade de reagentes e solventes, pressão, luz, sistema de misturas, dispersão e economia energética e transferência de massa são precisamente controlados por esta técnica frente às condições em batelada. Tais pontos são considerados ideais quando se trabalha com reagentes altamente reativos e/ou reações com intermediários instáveis.⁸⁵ Ainda, a segurança do processo/pesquisador, quando da necessidade de manipulação de reagentes e/ou solventes perigosos,^{80,82,88} é outro ponto vantajoso do uso dessa tecnologia. Adicionalmente, reatores em fluxo são menores do que os utilizados em batelada, o que implica em – obtidas as condições ideais – serem capazes de produzir grandes quantidades de produto em um pequeno intervalo de tempo em regime contínuo.⁸³ A precisão no controle de tais variantes, juntamente com o tempo de residência no caminho reacional, permite resultados satisfatórios no que diz respeito a velocidade da reação, rendimento⁸⁹ e regioseletividade.⁸⁵

Tendo isso em vista, foram feitos testes iniciais para averiguar a potencialidade desta técnica frente ao método tradicional em batelada para a reação de inserção entre fenol (**16**) e a diazoacetofenona **15a**. Estudos preliminares foram realizados no Laboratório de Química Bio-Orgânica do Prof. Dr. Kleber T. de Oliveira (UFSCar – São Carlos, São Paulo). A reação foi executada em regime de

fluxo contínuo utilizando-se um microreator de 250 μL (Asia 250 μL , Microreactor Chip 3 input – Figura 12) sendo que uma solução de $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ (0,03 mol/L em benzeno) foi bombeada através de um dos canais (bomba 1) e a outra bombeada através da bomba 2 contendo uma mistura de diazoacetofenona (**15a**) e fenol (0,34mol/L, em benzeno). Os fluxos foram mantidos à 125, 250 e 500 $\mu\text{L}.\text{min}^{-1}$ para cada uma das bombas. No total foram bombeados continuamente 5mL de cada uma das soluções (concentração final 0,17 mol/L). Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 6.

Figura 12 – Micro reator em fluxo contínuo Asia 250 μL , Microreactor Chip 3 input: micro reator, (B) sistema de bombeamento e (C) sistema coletor.

Tabela 6 – Condições experimentais para reação de inserção O–H em fluxo contínuo.

Entrada	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Fluxo total($\mu\text{L}/\text{min}$)	Tempo residência	Rend. fluxo(%)	Rend. batelada(%)
1	t.a.	250	1 min	34	47
2	t.a.	500	30 s	46	-
3	t.a.	1000	25 s	34	-
4	50	1000	25 s	29	43

Concentração reacional: 0,17 M; 1,5 equivalentes fenol; 10mol% catalisador; m= 250 mg (1,71 mmol) // tempo (batelada): instantâneo.

Fazendo uma comparação entre os resultados obtidos em fluxo com aqueles obtidos em batelada observamos que, para a reação de inserção entre fenol e arildiazocetonas, não obtivemos resultados significativos no aumento do rendimento da reação. Assim, não se pode ter uma conclusão a respeito das vantagens do uso de fluxo contínuo para essas reações. Contudo, novos estudos de otimização de processo ainda devem ser testados para um resultado mais conclusivo.

3.2.3 Avaliação de diferentes fenóis

A classe dos fenóis é largamente empregada em síntese orgânica por serem blocos construtores de inúmeros produtos de valor comercial como medicamentos,⁹⁰ conservantes de alimentos (BHT – di-tercbutil metil fenol, do inglês, butylated hidroxytoluene),⁹¹ agroquímicos,⁹² desinfetantes,⁹³ polímeros⁹⁴ e antioxidantes.⁹⁵

Em reações orgânicas, a introdução de substituintes em determinadas posições do anel aromático do fenol pode causar mudanças na velocidade da reação, bem como no seu rendimento.⁹⁶ Com relação à classificação dos substituintes, estes podem ser ERGs (do inglês, *electron-releasing groups* – grupos doadores de elétrons) ou EWGs (do inglês, *electron-withdrawing groups* – grupos retiradores de elétrons). Os efeitos causados por esses substituintes podem ou não convergir para a mesma direção. Isso dependerá da natureza da carga formada no estado de transição ou do intermediário da reação.⁹⁶ Durante a discussão deste tópico, grupos doadores de elétrons serão mencionados como ERGs, ao passo que grupos retiradores de elétrons, EWGs.

Como continuidade ao trabalho metodológico, diferentes fenóis foram investigados com o intuito de se averiguar os efeitos estéricos e eletrônicos provocados pela substituição da porção aromática do fenol. Após extenso estudo empregando fenol como nucleófilo, foi realizado testes com quatro outros fenóis com substituintes diferentes: 4-propilfenol, *p*-metoxifenol, *p*-bromofenol e *p*-nitrofenol. Para os três testes, a condição reacional empregada, *a priori*, foi a melhor obtida pelos experimentos realizados com o fenol: 10 mol% Cu(hfac)₂,

benzeno como solvente e temperatura ambiente. Os dados obtidos são encontrados na Tabela 7.

Tabela 7 – Reação de inserção O–H com fenol *p*-substituído.

Entrada	<i>p</i> -R	Rend. (%)	pK _a ⁹⁷
1	H	41	9,98
2	Propil	26	10,14 ^[a]
3	OMe	41	10,21
4	Br	18	9,17
5	NO ₂	-	7,15

[a] –Valor de pKa para o *p*-metilfenol

Pela análise da tabela podemos observar claramente o efeito do substituinte quanto a sua natureza. Como mencionado anteriormente no documento, o mecanismo mais aceito para reações de inserção O–H de álcoois e aminas tem como etapa determinante a transferência de hidrogênio (Esquema 3, página 5). Tendo por base essa informação e ainda, tomando os rendimentos obtidos experimentalmente, podemos propor que a variação de rendimento observada pode estar relacionada com as características do fenol empregado. A análise da Tabela 7 nos leva a presumir que o substrato fenólico deve atuar tanto como uma base quanto como um ácido de Brønsted. De forma geral, compostos cujo pK_a é muito alto tendem a apresentar características de um excelente ácido de Brønsted. Já aqueles cujo pK_a é muito baixo, adquirem características de uma excelente base de Brønsted. Isso significa que, para a reação de inserção investigada, o melhor substrato é aquele com pK_a intermediário a esses extremos. Logo, a reação é mais bem evidenciada para aqueles fenóis com pK_a igual ou próximos ao fenol, como é verificado experimentalmente.

Pela análise do pK_a dos fenóis empregados, juntamente com os rendimentos obtidos, podemos verificar que, de certa forma, a característica de base de Brønsted é mais relevante do que a de ácido nesse tipo reação. O grupo nitro (Entrada 5), característico por ser EWGs, possui tanto efeito de ressonância quanto polar no sentido de diminuir a densidade eletrônica do anel aromático. Tal fato faz com que

o *p*-nitrofenol tenha valor de pK_a muito baixo e, assim, tenha características de um excelente ácido. Todavia, uma base de Brønsted muito fraca se comparado ao fenol. Sendo assim, o produto desejado não é formado. Já o grupo bromo – Entrada 4 – possui um efeito semelhante, entretanto, menos intenso que o grupo nitro. Isso implica em uma maior força do *p*-bromofenol em atuar como base de Brønsted, levando ao produto de inserção com baixo rendimento. Por outro lado, os grupos propil (Entrada 2) e metóxi (Entrada 3) são caracteristicamente ERGs e apresentam valores de pK_a próximos ao do fenol. Tal fato os tornam exemplos típicos de substratos que atuam de forma similar ao mesmo: tanto como um bom ácido quanto como uma boa base de Brønsted. Por isso são obtidos produtos com rendimentos razoáveis. Cabe ressaltar que outros experimentos e estudos devem ser realizados para uma conclusão mais assertiva a respeito das suposições acima mencionadas.

Tendo esta pequena perspectiva e ainda, sabendo que modelos de lignina são constituídos basicamente por fenóis metoxi-substituídos, novos estudos foram realizados com o *p*-metoxifenol para averiguar o efeito de substituição do anel em reações com arildiazocetonas para a síntese de modelos de lignina. Os resultados estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 – Condições experimentais para a reação de inserção com *p*-metoxifenol.

Entrada	n(mmol)	T (°C)	M (mol/L)	Catalisador (mol%)	Solvente	Rend. (%)
1	0,34	40	0,17	5	DCM	5
2	0,34	80	0,17	5	Benzeno	8
3	0,34	t.a.	0,17	10	Benzeno	41
4	0,34	t.a.	0,34	10	Benzeno	36
5	0,34	t.a.	0,5	10	Benzeno	37
6	0,34	t.a.	1,0	10	Benzeno	42
7	0,68	t.a.	0,34	10	Benzeno	38
8	0,68	10	0,34	10	Benzeno	33
9	0,68	t.a.	0,17	10	Fluorbenzeno	31
10	0,34	t.a.	0,17	10	DMF	-
11	0,34	t.a.	0,17	10	TMEDA	n.r.
12	0,34	t.a.	0,17	10	AcOEt	5
13	0,34	t.a.	0,17	10	Benzeno/TMEDA	n.r.
14	0,34	t.a.	0,17	10	Acetona	-

n.r. – não reagiu

Mediante o resultado obtido, empregando a melhor condição com os experimentos com fenol (Entrada 3), decidimos variar a concentração da solução para verificar se este parâmetro altera ou não o rendimento da reação (Entradas 4 – 6). Porém, não foram conseguidos resultados significativos. Outra questão averiguada foi a substituição do benzeno por outros solventes, polares e apolares apróticos, em detrimento à sua toxicidade. Entretanto, mais uma vez não foram observadas melhoras nos rendimentos (Entradas 1, 9–14). O produto de inserção **17c** obtido pôde ser confirmado pela análise do espectro de RMN ^1H , no qual o sinal característico do hidrogênio metilênico aparece em deslocamento químico de 5,22 ppm (Figura 13).

Figura 13 – Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 2-(4-metoxifenoxi)-1-feniletanona 2b.

Como se trata de um estudo metodológico e, diante da diversidade dos resultados obtidos com fenol, achamos interessante também a análise da adição lenta dos reagentes como forma comparativa ao melhor resultado obtido com o fenol – Entradas 24, Tabela 5. Os resultados estão mostrados na Tabela 9.

Tabela 9 – Reação de inserção entre *p*-metoxifenol e 2-diazo-1-feniletanona com adição lenta de *p*-metoxifenol.

Entrada	n(mmol)	Temperatura (°C)	M (mol/L)	Solvente	Rend. (%)
1	0,34	t.a.	0,17 M	Benzeno	40
2	0,34	0	0,17 M	Benzeno	24
3	0,34	10	0,34 M	Benzeno	27
4 ^[a]	0,34	t.a.	0,17 M	Benzeno	39
5	0,68	t.a.	0,17 M	Benzeno	39
6	0,68	t.a.	0,34 M	Benzeno	51
7 ^[b]	0,68	10	0,17 M	Benzeno	47

[a] – Adição lenta de diazocetona; [b] – 1,5 equivalente de água como nucleófilo.

Pela análise da tabela, podemos averiguar que houve aumento no rendimento com a adição lenta do catalisador quando aumentada a concentração da reação (Entrada 6). As outras condições não apresentaram significativa variação. Adicionalmente, para verificar a hipótese de que realmente a etapa determinante

da reação corresponde à transferência de hidrogênio, e não a etapa de inserção, uma reação de competição entre o *p*-metoxifenol e água foi realizada. Pelo resultado obtido (Entrada 7), tem-se uma maior evidência de que realmente a força do nucleófilo não implica na formação do produto desejado.

Novos modelos de lignina foram sintetizados de maneira a ampliar o escopo metodológico por meio do emprego de fenóis com diferentes graus de substituição (di e trissubstituídos nas posições *orto* e *para*). Como, para cada substrato até então empregado, os rendimentos foram variantes para as mesmas condições, adotou-se como ponto de partida a adição rápida de catalisador (Entradas 1-9). Adicionalmente, outras variações nas condições reacionais foram realizadas para abranger o máximo possível os parâmetros do estudo (adição lenta do catalisador, aumento de escala e temperatura). Os resultados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 – Reação de inserção O - H com fenóis di e trissubstituídos.

Entrada	Fenol	n(mmol)	M	Rend. (%)
1	2-metoxifenol	0,34	0,17 M	28
2	2,6-dimetoxifenol	0,34	0,17 M	37
3	2,6-dimetoxifenol	0,34	0,34 M	26
4 ^[a]	2,6-dimetoxifenol	0,34	0,17 M	29
5	2,6-dimetoxi-4-metilfenol	0,34	0,17 M	33
6	2-metoxi-4-metilfenol	0,34	0,17 M	27
7	2-metoxifenol	2,05	0,17 M	41
8	2,6-dimetoxifenol	2,05	0,17 M	29
9	2,6-dimetoxi-4-metilfenol	2,05	0,17 M	26
10 ^[b]	2-metoxifenol	0,68	0,34 M	33
11 ^[b]	2,6-dimetoxifenol	0,68	0,34 M	36
12 ^[b]	2,6-dimetoxifenol	0,68	0,17 M	29
13 ^[b]	2,6-dimetoxi-4-metilfenol	0,68	0,34 M	28
14 ^[b]	2-metoxi-4-metilfenol	0,68	0,34 M	25

[a] – Adição lenta de catalisador; Temperatura da reação = 10°C; [b] – Adição lenta de catalisador.

A substituição do anel aromático do fenol por grupos metoxila não levaram ao aumento do rendimento da reação, mesmo variando as condições reacionais. Tal fato corrobora ainda mais para a hipótese de que a etapa determinante para

reações de inserção com fenóis seja, de fato, a transferência de hidrogênio e não a força do nucleófilo.

A caracterização estrutural dos compostos sintetizados **17f–i** foi realizada por RMN ^1H e o padrão de espectro foi o mesmo observado, com sinal do hidrogênio metilênico característico na região de 5,21 ppm, 3,76 ppm para o grupo metoxila e 2,30 ppm para o grupo metila.

3.3 Síntese Modelos de Lignina: Reação de Adição Aldólica e Redução

Dado por fim o estudo metodológico e sintetizados os dímeros do modelo de lignina, a próxima etapa para a obtenção dos modelos propriamente ditos diz respeito à uma adição aldólica com formaldeído,⁹⁸ seguida por redução da carbonila com boroidreto de sódio,⁹⁹ como mostrado no Esquema 15.

Esquema 15 – Preparação dos dímeros do modelo de lignina.

Esquema 16 – Mecanismo de reação para a síntese dos modelos 21a–e: adição aldólica (acima) e redução da carbonila (abaixo).

A formação do intermediário alquilado **20a** ocorre por meio da adição de formaldeído a uma suspensão de K_2CO_3 em 1,4-dioxano, com brando aquecimento do meio reacional conforme procedimento experimental descrito por Gall⁹⁸ e colaboradores. Após término da reação, o produto purificado é obtido como uma mistura racêmica. A estrutura desses intermediários pôde ser confirmada através do RMN de 1H , no qual observou-se a ausência do sinal dos hidrogênios metilênicos em torno de 5,25 ppm e o aparecimento de um duplo duplete em 5,58 ppm inerente ao hidrogênio na posição α -carbonila. Adicionalmente, observou-se a presença de mais dois sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos em 4,12 ppm e 4,19 ppm – Figura 14. A espectroscopia vibracional na região do infravermelho apresenta resultados adicionais à elucidação estrutural com uma banda em 3480 cm^{-1} atribuída ao estiramento axial da ligação O–H. Independente do substituinte, o padrão de espectro obtido não sofrerá grandes variações no deslocamento químico desses sinais característicos.

Figura 14 – Espectro de RMN 1H (CDCl₃, 500MHz) do 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ona.

Por fim, a última etapa diz respeito à reação de redução⁹⁹ da carbonila. Nesta etapa, o intermediário **20a** é adicionado a uma suspensão de NaBH₄ em metanol e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 45 minutos, no qual após purificação por cromatografia em coluna *flash*, obtêm-se o modelo mais simples de lignina (**21a**) em uma mistura de diastereoisômeros.

Com o intuito de se obter um único diastereoisômero e fazer uma comparação no que diz respeito à eficiência de agentes redutores volumosos, foram realizados alguns experimentos empregando diferentes agentes redutores utilizando os modelos **20b** e **20d**– Tabela 11.

Tabela 11 – Síntese dos modelos 21b e 21d com diferentes agentes redutores.

Entrada	Intermediário	Modelo	Ag. Redutor (Mistura de Isômeros)		
			NaBH ₄ ^[a]	STAB ^{[a],100}	Zn(BH ₄) ₂ ^[b]
1	(±) 20b	(±) 21b	1:3	1:2	1:1
2	(±) 20d	(±) 21d	3:1	9:1	3:1

[a] – Reação se procedeu em metanol por 45 min usando 6 eq. de agente redutor; [b] – Reação se procedeu em THF por 3h usando 6 eq. de agente redutor; STAB – triacetoxiborohidreto de sódio

A comparação entre os agentes redutores para cada substrato não se mostrou muito distinta. Apenas para o modelo **21d** é que foi observado uma diastereosseletividade maior frente aos demais, utilizando STAB (do inglês *sodium triacetoxyhydroborate*). Isso pode ser explicado em função do maior impedimento estérico tanto do agente redutor como dos grupos substituintes do anel, o que direcionaria o ataque para uma face específica. Para a síntese dos demais modelos de lignina, a reação foi realizada com NaBH₄ como redutor utilizando o procedimento experimental descrito por Hishiyama⁹⁹ e colaboradores.

O produto **21a** obtido da reação de redução da carbonila também foi confirmado pela análise do espectro de RMN ¹H e ¹³C. Nessa reação ocorre a criação de mais um centro estereogênico, agora no carbono α, no qual, pelo espectro de RMN ¹H, pode ser observada a proporção dos diastereoisômeros formados a partir do sinal na região em 5,10–5,05 ppm (proporção de 1:2 – Figura 15). Além disso, no espectro de RMN ¹³C podemos observar a ausência do sinal característico do carbono carbonílico em 196,8 ppm e a presença de dois sinais: um em 74,2 ppm e outro em 74,1 ppm correspondente ao carbono adjacente ao grupo hidroxila formado de cada diastereoisômero. O mesmo padrão de espectro foi observado para os demais modelos sintetizados (**21b-e**).

Figura 15 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol.

A nomenclatura empregada para a determinação da estereoquímica relativa do modelo sintetizado **21a** é baseada na estereoquímica relativa dos açúcares eritrose e treose. Em 1891, Emil Fischer designou uma maneira de determinar a estereoquímica de açúcares com dois ou mais centros estereogênicos.¹⁰¹ Como mostrado na Figura 16, na eritrose as hidroxilas estão localizadas do mesmo lado do esqueleto carbônico, enquanto na treose em lados opostos na projeção de Fischer.¹⁰² Quando passados para a cadeia estendida ou “zigzag”, os grupos hidroxilas localizados do mesmo lado passam a se apresentar em lados opostos e aqueles antes em lados opostos passam a estar do mesmo lado.¹⁰¹ A mesma regra pode ser aplicada aos dímeros de lignina – Figura 17.

Figura 16 – Projeção de Fischer e conformações para D-Eritrose e D-treose¹⁰¹.

Figura 17 – Projeção de Fischer e conformações em “zigzag” para o modelo 21a.

A confirmação da estereoquímica dos diastereoisômeros formados foi realizada com o modelo mais simples **21a** por comparação com dados reportados na literatura^{56,103} e é mostrado na Tabela 12. Os espectros de RMN ¹H expandidos mostra a elucidação para os hidrogênios da cadeia principal para as conformações *eritro* e *treo* – Figuras 18 e 19.

Tabela 12 – Comparação dos δ (ppm) do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol (4a) com os dados da literatura.

	Eritro		Treo	
	Obtido	Referência ^{56,103}	Obtido	Referência ^{56,103}
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
CH (α)	5,11	5,09	5,06	5,04
CH (β)	4,46-4,41	4,41	4,46-4,41	4,42 – 4,25
CH ₂ (γ)	3,98-3,92	3,95	3,84-3,79	3,82
CH ₂ (γ)	3,89-3,84	3,86	3,61-3,55	3,58

Figura 18 – Espectro de RMN 1H (CDCl₃, 500MHz) expandido para a conformação eritro do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol.

Figura 19 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) expandido para a conformação *treo* do modelo 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol.

Para os demais modelos (**21b-e**), a estereoquímica não foi determinada por não ter dados descritos na literatura que corroborem para a elucidação dos mesmos. Uma suposição pode ser feita através da análise do espectro de RMN ^1H . Os sinais característicos dos hidrogênios do carbono α sofrem uma alteração na proporção dos diastereoisômeros de acordo com o substituinte presente. Para o modelo **21b** a conformação *eritro* é a predominante ao passo que para o modelo **21d** corresponde a forma *treo*. Devido a sobreposição dos sinais do hidrogênio α não permitiu inferir a proporção diastereotópica para os modelos **21c** e **21e**. A proporção dos diastereoisômeros é mostrada na Tabela 13. Novos experimentos e estudos a respeito da determinação da estereoquímica relativa desses modelos devem ser realizados para a sua confirmação.

Tabela 13 – Proporção entre as conformações *eritro* e *treo* para os modelos 21b-e.

Modelo	Proporção Eritro:Treo
<p>21b</p>	1:3
<p>21c</p>	n.d.
<p>21d</p>	3:1
<p>21e</p>	n.d.

Reação de redução realizada com suspensão de NaBH₄ em metanol, a temperatura ambiente, por 45 minutos; n.d: não determinado

Cabe ressaltar que para o presente estudo, a determinação da estereoquímica dos modelos de lignina não foi considerada de substancial importância, uma vez que o objetivo da síntese desses modelos está no posterior estudo da clivagem de suas ligações, o que torna indiferente o conhecimento da estereoquímica do substrato.

3.4 Síntese de Modelos via Compostos Dicarbonílicos

A síntese de modelos de lignina têm sido bastante estudada com o intuito de se conhecer mais a fundo a química envolvida em processos de degradação de compostos lignocelulósicos. O emprego de diazocetonas, em especial para o caso de arildiazocetonas, tem grande potencialidade para suprimir deficiências encontradas pelo método clássico que emprega compostos halogenados como material de partida. Entretanto, a eficiência em termos de rendimento não têm sido tão efetiva quando comparado à metodologia clássica.

Mesmo apresentando grande versatilidade sintética, as diazocetonas ainda possuem uma limitação no que diz respeito ao emprego do diazometano para a sua síntese. Apesar dos avanços tecnológicos no que diz respeito à manipulação de

diazometano, sua toxicidade bem como seu potencial como agente carcinogênico⁶⁸ e caráter explosivo,⁶⁷ são características que ainda hoje são consideradas obstáculos para seu uso. Mediante essas limitações, outras estratégias são reportadas na literatura para a síntese de diazocompostos na ausência de diazometano¹⁰⁴ ou da sua utilização *in situ* ou sob condições de fluxo contínuo.^{105,106}

Partindo desse contexto, a busca por substitutos sintéticos equivalentes que apresentem menores riscos atrelados à sua síntese e características químicas é de grande interesse. Uma classe de compostos com grande potencial para tal fim são os compostos α -diazó β -cetoésteres – Figura 20. Considerados mais estáveis do que os α -diazocompostos, em muitos casos reações empregando esses substratos requerem maiores temperaturas e tempo reacional¹⁰⁷.

Figura 20 – Estrutura geral de um composto diazocarbonílico e de um composto α -diazó β -cetoéster.

Sua síntese¹⁰⁸ parte da ativação de ácidos carboxílicos e/ou cetonas com a introdução de um grupo EWG, criando um carbono α -carbonila com relativa acidez. Em seguida, ocorre uma reação de transferência de diazo na presença de uma sulfonilazida em meio básico, originando o respectivo α -diazó β -cetoéster em bons rendimentos (Esquema 17).

Esquema 17 – Preparação de diazocompostos via transferência de diazo.

O procedimento inicial utilizado para os estudos da síntese dos dímeros de lignina por esta metodologia tem como ponto de partida a preparação do composto α -diazó β -cetoéster **24**. Sua síntese ocorre através de uma reação de condensação de Claisen¹⁰⁹ entre acetofenona **22** e dimetil carbonato, na presença de NaH, formando o intermediário dicarbonílico **23**. Posteriormente, ocorre uma reação de transferência de diazo¹¹⁰ com 4-acetamidobenzenossulfonil azida (*p*-ABSA) em acetonitrila e trietilamina como base, originando o composto **24** com 70% de rendimento global (Esquema 18).

Esquema 18 – Protocolo experimental para a síntese do composto 4.

Esquema 19– Mecanismo de reação para a síntese do composto α -diazó β -cetoéster **24.**

O produto **24** formado foi confirmado através da comparação com o espectro de RMN ^1H do intermediário dicarbonílico no qual foi observado a

ausência do sinal característico dos hidrogênios α -carbonila em 4,00 ppm. A espectroscopia vibracional na região do infravermelho corroborou com a elucidação estrutural pela presença de uma banda em 2100 cm^{-1} inerente ao estiramento axial do grupo diazo.

Sintetizado o composto α -diazo β -cetoéster desejado, foram realizados experimentos para avaliar as reações de inserção O–H com fenol na presença de diferentes catalisadores. Os resultados estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 – Condições avaliadas para a síntese do composto metil 3-oxo-2-fenoxi-3-fenilpropanoato.

Entrada	Temperatura (°C)	Tempo reação	Catalisador (mol%)	Solvente	Rend. (%)
1	t.a.	24h	Cu(hfac) ₂ (10)	Benzeno	n.r.
2	80	2h	Cu(hfac) ₂ (10)	Benzeno	44
3	60	30 min	Rh(OAc) ₂ (3)	DCM	22
4	40	24h	Cu(hfac) ₂ (10)	DCM	49
5	40	1h	Rh ₂ (OAc) ₄ (3)	DCM	25
6	40	24h	Cu(acac) ₂ (10)	DCM	-
7^[a]	50	3h	Cu(hfac)₂ (10)	DCE	53

Condição reacional: 0,17 mol/L; 1,5 eq. Fenol; [a] – Condição reacional: 0,12 mol/L; 2 eq. fenol

A condição inicial empregada, Entrada 1, diz respeito à condição mais investigada para o caso da inserção com a diazoacetofenona (**15a**). Como observado, a temperatura ambiente, não foi obtido o produto de inserção desejado, no qual todo o material de partida foi recuperado após 24 horas de reação. Partindo dessa premissa, um novo experimento foi realizado, agora submetendo a reação ao refluxo (Entrada 2). Como resultado, obteve-se 44% de rendimento (frente aos 41% empregando diazoacetofenona – Entrada 16, Tabela 5, página 44), indicando que de fato compostos α -diazo β -cetoésteres podem ser considerados melhores substratos para reações de inserção com fenóis.

Frente aos resultados prévios, variações em termos de catalisadores e solventes também foram realizadas. A utilização de Cu(acac)₂ não foi bem sucedida

e todo o material de partida foi recuperado após 24 horas (Entrada 6). Já a utilização de dicloroetano e $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ forneceu um melhor rendimento (53%, Entrada 7) se comparado ao diclorometano com o mesmo catalisador (Entrada 4). Esse resultado viabiliza ainda mais a utilização dessa metodologia pelo fato de substituir o benzeno como solvente da reação.

Para a caracterização estrutural do composto **25** foi realizado RMN ^1H no qual foi observado um sinal em 5,79 ppm referente ao hidrogênio diastereotópico da ligação C–O formada. A espectroscopia vibracional na região do infravermelho também confirmou a estrutura proposta devido a ausência da banda em 2100 cm^{-1} característico do grupo diazo.

Da mesma maneira que para os modelos provenientes das α -diazocetonas, a última etapa para a síntese do modelo de lignina propriamente dito a partir de **25** corresponde à reação de redução da carbonila. Sendo assim, seguimos o procedimento descrito por Tanaka¹¹¹ e colaboradores no qual o composto **25** foi dissolvido em THF a 0°C com adição gradual de LiBH_4 , mantendo a mistura reacional sob agitação por 45 min – Esquema 20. O produto **21a** obtido como uma mistura racêmica teve sua estrutura confirmada por RMN ^1H e corroboram com os dados encontrados na literatura⁵⁶ e com aquele previamente obtido com a diazocetona **15a**.

Esquema 20 – Estratégia sintética para a preparação do modelo de lignina a partir de α -diazo β -cetoéster.

3.5 Reação de Polimerização

A compreensão da química de lignina para a obtenção de compostos fenólicos de maior valor agregado é notoriamente uma temática mundialmente estudada atualmente, como já explanado anteriormente no documento. A síntese de modelos contendo a ligação β -O-4, mais abundante na molécula de lignina, empregando α -diazocetonas aromáticas em reações de inserção O-H com compostos fenólicos também continua sendo um desafio para os químicos sintéticos devido aos baixos rendimentos associados a estes substratos.

A utilização de monômeros contendo a função fenol e diazocetona no mesmo anel são promissores blocos de construção para esta química já que apresentam em sua estrutura três sítios reativos (Figura 21): o carbono na função carbonila (posição 1), o carbono ligado ao grupo diazo (posição 2) e a função hidroxila na posição 4 ao grupo carbonílico (posição 3).

Figura 21 – Sítios reativos de α -arildiazocetonas.

Este monômero permite uma pluralidade de reações mas, em especial, podem ser empregados para a síntese de cadeias de diversos tamanhos em reações de polimerização, podendo originar, por exemplo, trímeros, tetrâmeros, hexâmetro e octâmeros – Esquema 21.

Esquema 21 – Representação de um processo de polimerização empregando α -arildiazocetonas substituídas.

Partindo deste princípio, foram estudadas condições reacionais para a síntese desses oligômeros a partir da 2-diazo-(4-hidroxifenil)etanona (**15c**). Primeiramente, uma reação de competição entre o fenol e o *p*-metoxifenol foi realizada para verificar quais dímeros seriam preferencialmente obtidos (**17a** ou **17c**). Dessa forma, o maior rendimento obtido foi aquele empregando o *p*-metoxifenol. Tendo este ponto de partida, todas as reações para a investigação do preparo dos oligômeros foram feitas utilizando este derivado do fenol. De início, devido às características bifuncionais da diazocetona **15c**, preferimos adicionar um excesso da mesma para tentar sintetizar algum oligômero. Entretanto, observamos que no decorrer do processo começava-se formar uma mistura complexa de produtos que, por sua vez, foram isolados e caracterizados. O produto majoritário dessa reação não correspondia aos possíveis oligômeros, mas sim ao produto de inserção do *p*-metoxifenol com a diazocetona (**27**). Os dados obtidos estão reportados na Tabela 15.

Tabela 15 – Condições reacionais para a síntese de oligômeros a partir da diazocetona **15c e *p*-metoxifenol.**

Entrada	M (mol/L)	Solvente	Tempo	Rend. (%)
1	0,09	Benzeno/THF	24h	11
2	0,15	Benzeno	1 h	35
3	0,15	DCM	2 min	39
4 ^[a]	0,15	Benzeno	45 min	18
5	0,30	Benzeno	7 dias	20
6	0,30	DCM	7 dias	20

[a] – Reação realizada com 1 eq. de diazocetona

Mediante os resultados prévios e a dificuldade na manipulação da diazocetona **15c** (baixa solubilidade nos solventes empregados), preferiu-se adotar outra estratégia para a síntese dos oligômeros. Ao invés de realizar a polimerização em uma única etapa, o aumento da cadeia seria realizada em blocos. Primeiro seria preparado o dímero a partir da reação de inserção entre a diazocetona **15b** e *p*-metoxifenol(intermediário **26**) e, depois de uma reação de desproteção do grupo

hidroxila, o produto formado (**27**) reagiria com mais um equivalente da diazocetona, e assim sucessivamente (Esquema 22).

Esquema 22 – Nova estratégia para a síntese de oligômeros de diversos tamanhos.

A síntese do intermediário **26** foi realizada empregando a condição reacional obtida nos estudos de inserção O–H anteriormente discutidos. Adicionalmente, algumas variações foram feitas para verificar possíveis melhoras no rendimento e/ou a substituição do benzeno como solvente. Os dados experimentais obtidos estão mostrados na Tabela 16.

Tabela 16 – Condições experimentais empregadas para a síntese do intermediário 26.

Entrada	M	Solvente	Rend. (%)
1	0,05 M	Benzeno	26
2	0,17 M	Benzeno	27
3 ^[a]	0,17 M	Benzeno	45
4 ^[a]	0,17 M	DCM	38

[a]– Adição lenta de diazocetona

A variação da concentração da solução não se mostrou determinante para o aumento do rendimento para a síntese do composto **26** (Entradas 1 e 2). Já com

respeito ao tempo de adição da diazocetona à solução de *p*-metoxifenol e catalisador, por outro lado, mostrou-se promissora com incremento de 67% no rendimento da reação (Entrada 3). Por fim, pensando na substituição do benzeno, o mesmo procedimento foi realizado, mas agora com diclorometano (Entrada 4). Entretanto, o rendimento obtido não foi igual ou superior ao obtido com o benzeno. O produto de inserção **26** obtido pôde ser confirmado pela análise do espectro de RMN ^1H , no qual além dos sinais característicos dos hidrogênios metilênicos em deslocamento químico de 5,18 ppm e 3,76 ppm referente ao grupo metoxila, observou-se um sinal em 2,33 ppm inerente a metila do grupo acetil da porção da diazocetona utilizada. A próxima etapa foi a desproteção do grupo acetil da diazocetona **15b** com NH_4OAc em uma solução aquosa de metanol, segundo procedimento experimental descrito por Ramesh⁷² e colaboradores.

Dois métodos para a síntese do dímero **27** foram estudados para verificar se a reação melhor seria evidenciada se ocorresse sem a necessidade de isolamento (Método A) ou quando isolado o intermediário **26** (Método B) – Esquema 23.

Esquema 23. Metodologia empregada para a síntese do dímero 27: (A) Reação sem isolamento do intermediário 26; (B) Reação com isolamento do intermediário 26.

A avaliação dos dois métodos nos permite a conclusão de que, independente do método escolhido, o rendimento global da reação não sofrerá mudança

considerável. O produto **27** obtido teve sua estrutura confirmada através da análise do espectro de RMN ^1H em que se pôde observar a ausência do sinal em deslocamento químico de 2,33 ppm da metila do grupo acetil. Ademais, a espectroscopia vibracional na região do infravermelho adicionou informações complementares que corroboraram para a elucidação, uma vez observado a presença de uma banda intensa em 3310 cm^{-1} referente ao estiramento axial da ligação O–H da hidroxila fenólica livre (Figura22).

Figura 22 – Comparação entre os espectros de infravermelho entre o produto 7protegido e o 6 desprotegido.

Por fim, foi realizado o estudo para a síntese dos oligômeros de lignina. Como ponto inicial, foi realizada uma reação entre a diazocetona **15c** e o dímero **27** em quantidade equimolar. Ao adicionar benzeno aos reagentes foi observada a formação de uma suspensão quando submetidos à agitação. A reação se procedeu

por 24 horas, porém, todo o material de partida foi recuperado. Como já observado em experimentos anteriores, a diazocetona **15c** não é solúvel em solventes apolares como o benzeno. Assim, desconsiderou-se a utilização da mesma para o estudo em questão e como alternativa, empregou-se a diazocetona **15b** para a síntese de um trímero (Esquema 24).

Esquema 24 – Estratégia sintética para a síntese do trímero 28.

Entretanto, também foi observado que, quando utilizado benzeno, o composto **27** é insolúvel no mesmo, ficando em suspensão. Mesmo assim, realizou-se um experimento empregando excesso de **27**. A ideia seria que mesmo em suspensão, uma mínima quantidade do reagente poderia estar solúvel no solvente e assim a reação ocorreria com deslocamento no sentido da formação do trímero desejado. Porém, mais uma vez todo o material de partida foi recuperado.

Um teste de solubilidade do composto **27** foi realizado para verificar em quais solventes o mesmo seria solúvel. Dentre os apolares testados (benzeno, tolueno, trifluortolueno, fluorbenzeno e DCM) não foi observado total solubilidade em nenhum dos solventes. Outros testes também foram feitos com solventes polares apróticos (acetona, AcOEt e THF). Em todos eles, o composto **27** foi solúvel. Logo, foi realizados novos experimentos empregando tais solventes. Os resultados estão apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 – Condições experimentais para a síntese do trímero.

Entrada	Solvente	Tempo	Rend. (%)
1	Benzeno:AcOEt	24 h	mistura complexa
2	Benzeno:Acetona	24 h	mistura complexa
3	THF	1 h	17*

Condições reacionais: 0,08 M; temperatura ambiente; 1 eq. reagente

As reações com acetato de etila (AcOEt) e acetona (Entradas 1 e 2) foram realizadas utilizando uma quantidade mínima desses solventes em benzeno. O intuito era apenas a total solubilização do composto **27** no benzeno e, assim, a

reação poderia acontecer. Entretanto, não foi observada a formação do produto de interesse. Diante disso, decidimos fazer um experimento no qual o solvente da reação passaria a ser 100% polar aprótico. Sendo assim, a reação se procedeu em THF e todo o material de partida foi consumido.

O produto formado foi analisado pelo espectro de RMN ^1H e observou-se que, na verdade, o produto obtido não correspondia ao composto **28**. Da mesma forma como ocorreu com o composto **19** (Entrada 12 – Tabela 5, página 28), o produto formado foi aquele oriundo da abertura do anel do THF (**29**), sendo o mecanismo da reação o mesmo para a obtenção de **19** (Esquema 13, página 30). A confirmação deste mecanismo foi feita em função da presença de dois tripletos em 4,09 e 3,65 ppm referentes aos hidrogênios adjacentes aos oxigênios (posições 1 e 4) e a dois multipletos em 1,98-1,92 e 1,89-1,82 ppm referente aos hidrogênios metilênicos das posições 2 e 3 (Figura 23).

Figura 23 – Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 2-(4-metoxifenoxi)-1-(4-(4-(2-oxo-2-feniletossi)butoxi)fenil)etanona.

4 Conclusão

O presente trabalho permitiu demonstrar a aplicação de arildiazocetonas em reações de inserção O–H com fenóis. Após extensa investigação com as reações envolvendo α -diazocetonas, não se pôde obter um protocolo experimental padrão para todos os fenóis estudados. Os produtos sintetizados foram obtidos com rendimentos entre 27–51% após catálise com $\text{Cu}(\text{hfac})_2$. Já com relação à utilização de compostos β -cetoéster, rendimentos maiores foram obtidos na etapa de inserção do fenol (58%) quando comparados aos do método anterior. Dessa forma, o emprego desses substratos podem ser considerados como um ponto forte perante as α -diazocetonas. Como ponto adicional à utilização desse método é importante destacar a substituição do benzeno por dicloroetano como solvente.

Ademais, a aplicação dos dímeros sintetizados a partir das α -diazocetonas e do α -díazo β -cetoéster permitiu a obtenção, com êxito, dos modelos propriamente ditos de lignina após duas etapas reacionais, obtendo um rendimento global de 51–78%. A determinação da estereoquímica relativa nesses modelos (isômeros *treo* e *eritro*) foi realizada apenas para o modelo mais simples (2-fenoxi-2-fenilpropan-1,3-diol) por sua estrutura já ter sido elucidada anteriormente. Dessa forma, por simples comparação com o espectro de RMN ^1H e ^{13}C foi possível a confirmação desses isômeros. Para os demais modelos, por não haver relatos na literatura, sua estereoquímica poderia ser determinada por derivatização através do preparo de éster de Mosher ou ciclização com benzaldeído e posterior análise por RMN.

Com respeito à proposta para a síntese dos oligômeros, esta ainda se mostra interessante, haja vista um amplo campo a ser investigado. Isso inclui a avaliação de outros catalisadores, solventes e condições reacionais não exploradas no presente trabalho.

Parte Experimental

Os reagentes provenientes de fontes comerciais utilizados no trabalho não foram previamente purificados. O reagente diazometano foi preparado a partir de Diazald® de acordo com procedimento descrito na literatura. Condições reacionais sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio em vidraria previamente flambada.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando cromato folhas de sílica-gel 60 da Merck e Aldrich suportadas em placa de alumínio. Os reveladores empregados consistem: lâmpada de UV (254 nm), solução básica de permanganato de potássio, solução de *p*-anisaldeído, solução etanólica de ácido de fosfomolibdico 7%, solução etanólica de vanilina 6%. A purificação dos produtos obtidos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna cuja fase estacionária foi sílica-gel (230 – 400 mesh) de acordo com a técnica denominada cromatografia flash e as misturas de solventes empregadas nas análises por CCD e em purificações por cromatografia *flash* são apresentados como volume/volume. Para análise estrutural dos produtos obtidos, foram utilizadas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono desacoplado (RMN ^{13}C) (em equipamentos Agilent Technologies, para RMN ^1H foram utilizados equipamentos de 400 ou 500 MHz e RMN ^{13}C , equipamentos de 101 ou 126 MHz), espectrometria vibracional com absorção na região do infravermelho (em espectrômetro com transformada de Fourier, FTIR, BOMEN HARTMANN & BRAUN, modelo MB-102, em celas de SiO para líquidos e pastilhas de KBr para sólidos. As frequências de absorção foram expressas em cm^{-1}). Os deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^1H são expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do padrão interno tetrametilsilano (TMS; 0,00 ppm), clorofórmio deuterado (CDCl_3 ; 7,26 ppm), dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6 ; 2,5 ppm) e metanol deuterado (CD_3OD , 3,31 ppm). Todas as constantes de acoplamento (J) estão reportadas em Hertz (Hz). As multiplicidades são apresentadas como: s, singleto; d, duplete; t, tripleto; m, multiplete; dd, duplo duplete; tt, triplo tripleto. Os deslocamentos químicos (δ) de RMN de ^{13}C são dados a partir de CDCl_3 (77,0 ppm), DMSO-d_6 (39,5 ppm) ou CD_3OD (49,0 ppm). Os dados

foram tratados utilizando os Softwares MestreNova 6.0 (RMN ^1H e ^{13}C) e ACD Labs 6.0 (FT-IR)

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos utilizando ionização por “electrospray” (ESI). As análises foram realizadas utilizando uma solução dos compostos em acetonitrila. Os pontos de fusão foram lidos em um aparelho Fisatom com termômetro não aferido.

Preparação do reagente diazometano⁶⁷

A Figura 24 ilustra o aparato de destilação utilizado para a preparação do diazometano.

Figura 24 – Esquema do aparato experimental para a síntese do diazometano.

Uma solução de KOH etanólica (10g de hidróxido de potássio em 15 mL de água e 50 mL de etanol 95% – Solução 1) foi adicionada ao sistema de destilação. A esta vidraria, foi conectado um funil contendo uma solução etérea de Diazald (43g de Diazald em 250 mL de éter etílico – Solução 2). Na extremidade à vidraria contendo a solução 1, foi acoplado um balão de recolhimento de 500 mL com 40 mL de éter etílico. A temperatura para o aquecimento da Solução 1 foi ajustada entre 60–65°C com o auxílio de um banho de água, enquanto que o balão de recolhimento permaneceu sob banho de gelo. Posteriormente, gotejou-se a Solução 2 à esta solução a uma velocidade constante por 2 horas. Durante o decorrer da

reação, foi observado o gotejamento de uma solução amarelada no balão de recolhimento. Finalizada a adição da solução de Diazald, mais 30 mL de éter etílico foi adicionado para a limpeza do sistema. O diazometano preparado foi transferido à um frasco limpo e seco e armazenado em *freezer*.

Observação: Todo o aparato para a destilação deve conter juntas lisas (tipo clear seal®) e protegido do operador através de um escudo de proteção de acrílico.

Síntese do 2-diazo-1-feniletanona (15a)

A síntese do 2-diazo-1-feniletanona foi realizada de acordo com procedimento descrito por Peter Yates e Bernard L. Shapiro²² com algumas modificações. Em uma solução etérea de diazometano 0,4M (178 mL, 71 mmol, 2 equivalentes) e trietilamina (5 mL, 35,6 mmol, 1 equivalente) a -10°C foi adicionado gota-a-gota e sob agitação cloreto de benzoíla (4 mL, 36 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por mais 30 minutos e mantida resfriada por mais 4 horas. Após esse período, o precipitado branco formado foi filtrado, lavado com éter até não se observar mais coloração amarelada. A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida e deixada em autovácuo para total remoção de traços de trietilamina. O material remanescente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt 8:2 obtendo um sólido amarelo em 86% de rendimento (4,4 g, 30,4 mmol).

CCD: $R_f = 0,32$ (8:2 hexano:AcOEt)

$P_f = 51^\circ\text{C}$ (lit. 49 – 54°C).

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78–7,72 (m, 2H); 7,53 (tt; $J = 7,2; 1,2$ Hz; 1H); 7,46–7,40 (m, 2H); 5,91 (s, 1H).

RMN¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 186,4; 136,8; 132,8; 128,7; 126,8; 54,2

IV $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3067; 2106; 1717; 1612; 1574; 1497; 1449; 1368; 1315; 1229; 1146; 1016; 935; 870; 785; 698; 675; 557; 528.

Síntese do 4-(2-diazoacetil)fenil acetato (15b)

Em um balão de 25 mL, foi adicionado o ácido *p*-acetoxibenzóico (5 g, 27,7 mmol) e o cloreto de tionila (5,1 mL, 69,4 mmol, 2,5 equivalentes)

previamente destilado e a mistura reacional foi refluxada por 3,5 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada a pressão reduzida, lavado com tolueno três vezes e concentrado em vácuo, obtendo um óleo incolor utilizado na etapa subsequente sem necessidade de purificação⁷¹. A uma solução etérea recém-preparada de diazometano 0,4M (139 mL, 55,5 mmol, 2 equivalentes) à -10°C e trietilamina (3,9 mL, 27,8 mmol, 1 equivalente) foi adicionado gota-a-gota e sob agitação o cloreto previamente sintetizado. A mistura foi agitada a 0°C por 30 minutos e mantida resfriada por mais 4 horas. Após esse período, o precipitado branco formado foi filtrado, lavado com éter até não se observar mais coloração amarelada. A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida e deixada em altovácuo para total remoção de traços de trietilamina. O bruto reacional foi purificado por coluna cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt 7:3 obtendo um sólido amarelo pálido em 58% de rendimento (3,35 g, 16,4 mmol).

CCD: $R_f = 0,27$ (7:3 hexano:AcOEt)

$P_f = 103^\circ\text{C}$ (lit. $105 - 107^\circ\text{C}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81–7,76 (m, 2H); 7,20–7,16 (m, 2H); 5,87 (s, 1H); 2,32 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 185,2; 169,0; 154,2; 134,3; 132,3; 132,2; 128,3; 122,0; 54,4; 21,3.

IV $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3067, 2181, 2114, 1757, 1609, 1574, 1508, 1418, 1369, 1211, 1167, 1103, 1015, 916, 874, 837, 748, 694, 669, 583, 527, 500.

Síntese do 2-diazo-1-(4-hidroxifenil)etanona (15c)

Síntese feita seguindo procedimento descrito por C. Ramesh e colaboradores⁷², com algumas modificações. A uma solução do 4-(2-diazoacetil)fenil acetato (50 mg, 0,24 mmol) em metanol (1:1, 2,4 mL) foi adicionado NH_4OAc (189 mg, 2,45 mmol, 10 equivalentes). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi evaporado e a mistura residual extraída com AcOEt (3x 5 mL). A fase orgânica foi concentrada em pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como

eluente uma mistura de hexano/AcOEt 1:1 obtendo o produto desprotegido como um sólido amarelo pálido em 93% de rendimento (37,5 mg, 0,23 mmol).

CCD: $R_f = 0,55$ (1:1 hexano:AcOEt)

$P_f = 144^\circ\text{C}$

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,72 – 7,68 (m, 2H); 6,85 – 6,81 (m, 2H); 6,43 (s, 1H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CD_3OD) δ 188,3; 163,6; 130,2; 129,3; 116,3; 54,7.

IV $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3262, 3134, 2170, 2120, 1672, 1605, 1560, 1508, 1447, 1387, 1369, 1285, 1229, 1173, 1111, 1026, 878, 851, 754, 689, 617, 521, 484.

Procedimento geral para as reações de inserção O – H

Em um balão de 5 mL foram adicionados a diazocetona **15a** (50 mg, 0,34 mmol, 1,0 equivalente), o fenol (48,3 mg, 0,51 mmol, 1,5 equivalentes) e o benzeno (2 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente e em seguida foi adicionado o catalisador $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ (17 mg, 0,0342 mmol, 0,1 equivalente). Instantaneamente observou-se a evolução de N_2 e o total consumo do material de partida. O solvente foi removido da mistura sob pressão reduzida com evaporador rotatório, o material residual dissolvido em diclorometano e lavado com solução básica 10% de NaOH (3x 10 mL), seguido de NaCl saturado. Por último, o solvente foi seco com Na_2SO_4 , a suspensão filtrada e o solvente evaporado. O material remanescente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt 8:2. O composto **21a** foi obtido em 47% de rendimento (34,5 mg, 0,16 mmol) como um sólido amarelo.

2-fenoxi-1-feniletanona (**17a**)

Rendimento: 47%

Sólido amarelo

$P_f = 65\text{-}68^\circ\text{C}$ (lit. $70\text{-}74^\circ\text{C}$)

CCD: $R_f = 0,39$ (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 – 7,99 (m, 2H); 7,65 – 7,58 (m, 1H); 7,53 – 7,48 (m, 2H); 7,32 – 7,26 (m, 2H); 7,01 – 6,98 (m, 1H); 6,98 – 6,94 (m, 2H); 5,27 (s, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 194,7; 158,1; 134,7; 134,0; 129,7; 129,0; 128,3; 121,8; 115,0; 70,9.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3063, 2901, 2845, 1709, 1599, 1499, 1449, 1387, 1323, 1292, 1250, 1227, 1175, 1074, 1001, 976, 872, 750, 689, 665.

1-fenil-2-(4-propilfenoxi)etanona (17b)

Rendimento: 41%

Sólido marrom

P_f = 85-87°C

CCD: R_f = 0,29 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 – 7,99 (m, 2H); 7,61 (d, J = 1,2 Hz; 1H); 7,52 – 7,47 (m, 2H); 7,11 – 7,06 (m, 2H); 6,90 – 6,84 (m, 2H); 5,24 (s, 2H); 2,53 (t, J = 7,2 Hz; 2H), 1,60 (dq, J = 14,8; 7,4 Hz; 3H); 0,93 (t, J = 7,3 Hz; 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, cdcl_3) δ 194,9; 156,3; 136,0; 134,8; 133,9; 129,5; 128,8; 128,3; 114,8; 71,2; 37,3; 24,8; 13,9.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3416, 3393, 3065, 3028, 2957, 2926, 2870, 2859, 1759, 1705, 1597, 1510, 1449, 1418, 1300, 1227, 1179, 1090, 976, 874, 827, 802 758, 689, 658, 584, 519.

2-(4-metoxifenoxi)-1-feniletanona (17c)

Rendimento: 51%*

Sólido amarelo

P_f = 66°C (lit. 66,5-69°C)

CCD: $R_f = 0,33$ (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 – 7,90 (m, 2H); 7,65 – 7,57 (m, 1H); 7,54 – 7,46 (m, 2H); 6,95 – 6,87 (m, 2H); 6,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 5,22 (s, 2H); 3,76 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 195,0; 154,6; 152,4; 134,8; 133,9; 128,9; 128,2; 116,1; 114,8; 71,9; 55,8.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3370, 3057, 2963, 2920, 2839 2052, 1969, 1904, 1857, 1695, 1597, 1506, 1449, 1371, 1308, 1215, 1186, 1074, 1028, 972, 824, 718, 687, 673, 577, 523, 494.

*Rendimento obtido em escala reacional de 100 mg, 0,68 mmol, com adição lenta do catalisador ($t_{\text{adição}} = 20$ min).

2-(4-bromofenoxi)-1-feniletanona (17d)

Rendimento: 18%

Sólido amarelo

$P_f = 96-98^\circ\text{C}$ (lit. 108°C)

CCD: $R_f = 0,63$ (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,00 – 7,97 (m, 2H); 7,65 – 7,61 (m, 1H); 7,56 – 7,48 (m, 2H); 7,39 – 7,35 (m, 2H); 6,84 – 6,80 (m, 2H); 5,26 (s, 2H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 194,2; 157,3; 134,2; 132,5; 129,0; 128,2; 116,8; 114,1; 71,0.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3088, 3063, 2901, 2849, 1701, 1593, 1487, 1449, 1323, 1290, 1229, 1119, 1070, 999, 976, 868, 818, 756, 685, 673, 635, 505.

2-(2-metoxifenoxi)-1-feniletanona (17f)

Rendimento: 58%*

Sólido amarelo

P_f = 105°C (lit. 106°C)

CCD: R_f = 0,27 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 – 7,99 (m, 2H); 7,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,51 – 7,46 (m, 2H); 7,00 – 6,95 (m, 1H); 6,94 – 6,90 (m, 1H); 6,87 – 6,84 (m, 2H); 5,34 (s, 2H); 3,88 (s, 3H).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 194,7; 150,0; 147,7; 134,8; 133,9; 128,9; 128,3; 122,7; 121,0; 115,1; 112, 4; 72,3; 56,1.

IV $\bar{u}$ (cm⁻¹): 3364, 3061, 3013, 2922, 2839, 2714, 2602, 2590, 2506, 2259, 2037, 1975, 1906, 1859, 1690, 1595, 1504, 1449, 1335, 1256, 1211, 1180, 1128, 1072, 968, 908, 799, 748, 737, 687, 594, 561, 494, 420.

*Rendimento obtido em escala reacional de 200 mg, 1,37 mmol.

2,6-dimetoxifenoxi)-1-feniletanona (17g)

Rendimento: 37%

Óleo amarelado

CCD: R_f = 0,24 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (dt, *J* = 8,5; 1,5 Hz, 2H); 7,59 – 7,54 (m, 1H); 7,46 (td, *J* = 8,2; 4,1 Hz, 2H); 7,00 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,57 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 3,80 (s, 6H).

RMN ¹³C (126 MHz, cdcl₃) δ 195,3; 153,3; 136,8; 135,3; 133,4; 128,6; 128,5; 124,2; 105,5; 75,5; 56,2.

IV $\bar{u}$ (cm^{-1}): 3383, 3076, 3009, 2965, 2918, 2895, 2841, 1703, 1595, 1495, 1477, 1450, 1377, 1256, 1223, 1182, 1109, 1026, 972, 870, 760, 727, 687, 656, 615, 515.

2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-1-feniletanona (17h)

Rendimento: 33%

Sólido marrom

P_f = 85-87°C

CCD: R_f = 0,29 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,06 – 8,03 (m, 2H); 7,58 – 7,54 (m, 1H); 7,48 – 7,44 (m, 2H); 6,38 (s, 2H); 5,16 (s, 2H); 3,78 (s, 6H); 2,31 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 195,4; 152,8; 135,4; 134,5; 134,2; 133,3; 128,6; 128,6; 106,2; 75,6; 56,1; 22,0.

IV $\bar{u}$ (cm^{-1}): 3383, 3075, 3009, 2941, 2903, 2841, 2733, 2569, 2450, 2415, 2237, 2151, 2089, 2062, 1971, 1938, 1823, 1701, 1593, 1506, 1464, 1414, 1331, 1225, 1123, 999, 968, 864, 816, 758, 685, 575, 525.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 309,11028; encontrado 309,10913.

2-(2-metoxi-4-metilfenoxi)-1-feniletanona (17i)

Rendimento: 27%

Óleo amarelado

CCD: R_f = 0,43 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 – 7,95 (m, 2H); 7,62 – 7,57 (m, 1H); 7,51 – 7,45 (m, 2H); 6,74 (dd, J = 12,6; 5,0 Hz, 2H); 6,64 (ddd, J = 8,1; 2,0; 0,7 Hz, 1H); 5,30 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 194,9; 149,7; 145,5; 134,9; 133,8; 132,5; 128,9; 128,2; 121,0; 115,4; 113,4; 72,7; 56,0; 21,2.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3368, 3057, 2953, 2918, 2833, 1692, 1593, 1514, 1447, 1337, 1269, 1219, 1161, 1144, 1036, 970, 841, 804, 754, 689, 604, 590.

2-(4-fenoxibutoxi)-1-feniletanona (19)

Rendimento: 30%*

Sólido branco

$P_f = 45\text{-}47^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,31$ (9:1 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,95 – 7,92 (m, 2H); 7,60 – 7,55 (m, $J = 7,4$; 1,2 Hz; 1H); 7,48 – 7,43 (m, 2H); 7,29 – 7,23 (m, 2H); 6,94 – 6,84 (m, 3H); 4,74 (s, 2H); 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz; 2H), 3,65 (t, $J = 6,2$ Hz; 2H); 1,93 – 1,81 (m; 4H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 196,7; 159,1; 135,1; 133,6; 129,5; 128,8; 128,0; 120,6; 114,6; 73,9; 71,5; 67,5; 26,4; 26,1.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3414, 3048, 3040, 2951, 2928, 2909, 2878, 1695, 1601, 1499, 1474, 1449, 1302, 1256, 1163, 1123, 1080, 972, 957, 806, 748, 687, 673 567 515.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 285;14907; encontrado 285;14795.

*Composto obtido quando utilizado como solvente THF. Condições reacionais as mesmas descritas no procedimento geral.

2-butoxi-1-feniletanona (18)

Síntese realizada segundo protocolo experimental de Muthusamy e colaboradores²⁵. Em um balão de 10 mL previamente flambado em alto-vácuo, a uma solução contendo 2-diazo-1-feniletanona (50,0 mg, 0,34 mmol) e n-butanol (33,7 mg, 0,46 mmol, 1,33 equivalentes) em benzeno seco (2,0 mL) foi adicionado o catalisador

$\text{In}(\text{OTf})_3$ (19,2 mg, 0,034 mmol, 0,10 equivalente). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Após término da reação, o solvente foi concentrado em pressão reduzida. O material remanescente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano/ AcOEt 8:2, obtendo o produto de inserção como um óleo amarelo em 74% de rendimento (49,4 mg, 0,26 mmol).

CCD: $R_f = 0,63$ (8:2 hexano: AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,00 – 7,89 (m; $J = 8,5$; 1,5 Hz; 2H); 7,61 – 7,53 (m, 1H); 7,53 – 7,39 (m, 2H); 4,72 (s, 2H); 3,57 (t; $J = 6,7$ Hz; 2H); 1,69 – 1,56 (m, 2H); 1,48 – 1,30 (m, 2H); 0,92 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 196,9; 135,2; 133,6; 128,8; 128,1; 74,0; 71,8; 31,8; 19,3; 14,0.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3065, 2959, 2934, 2872, 1722, 1703, 1599, 1584, 1450, 1315, 1275, 1227, 1059, 1024, 756, 712, 689, 515.

4-(2-(metoxifenoxi)acetil)fenil acetato (26)

Em um balão de 5 mL foi preparada uma solução, em benzeno destilado, de *p*-metoxifenol (46,3 mg, 0,37 mmol, 1,5 equivalentes) e catalisador $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ (12,1 mg, 0,02 mmol, 0,1 equivalente). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente e adicionada uma solução, em benzeno, de 4-(2-diazoacetil)fenil acetato (50 mg, 0,24 mmol) gota-a-gota. Após 40 minutos, verificou-se o total consumo do material de partida. O solvente foi concentrado em pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano/ AcOEt 7:3, obtendo o produto protegido como um sólido amarelado pálido em 49% de rendimento (37 mg, 0,12 mmol).

$P_f = 65\text{--}70^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,34$ (7:3 hexano: AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 – 8,03 (m, 2H); 7,25 – 7,21 (m, 2H); 6,90 – 6,86 (m, 2H); 6,85 – 6,80 (m, 2H); 5,18 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 193,9; 168,9; 155,0; 154,6; 152,3; 132,4; 130,1; 122,2; 116,1; 114,9; 72,0; 55,8.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3487, 3420, 3370, 3076, 2953, 2914, 2839, 1749, 1694, 1599, 1447, 1375, 1240, 1206, 1169, 1109, 1036, 918, 826, 737, 592, 532.

1-(4-hidroxifenil)-2-(4-

metoxifenoxi)etanona (27)

Desproteção feita seguindo procedimento descrito por C. Ramesh e colaboradores⁷²

com algumas modificações. Em um balão de 5 mL foi pesado o 4-(2-(metoxifenoxi)acetil)fenil acetato (46 mg, 0,15 mmol) e dissolvido em 1,5 mL de uma solução aquosa de metanol (proporção H_2O /Metanol 1:1). Em seguida; foi adicionado NH_4OAc (118 mg, 1,54 mmol, 10 equivalentes) e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Após consumo do material de partida, evaporou-se o solvente e o resíduo foi diluído em água e extraído com AcOEt (3x 25 mL). Por fim, o material remanescente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano/ AcOEt 7:3, obtendo o produto desprotegido como um sólido branco em 58% de rendimento (23 mg; 0,09 mmol).

$P_f = 62-65^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,17$ (7:3 hexano: AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 – 7,92 (m, 2H); 6,91 – 6,86 (m, 4H); 6,85 – 6,81 (m, 2H); 5,26 (s, 2H); 3,73 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz; CD_3OD) δ 195,7; 164,4; 155,8; 153,8; 131,8; 127,6; 116,9; 116,5; 115,7; 72,1; 56,1.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3310, 2982, 2970, 2940, 2897, 2843, 1730, 1674, 1603, 1578, 1510, 1435, 1294, 1231, 1169, 1092, 988, 843, 820, 725, 613, 586.

Procedimento geral para o preparo 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ona

A síntese do 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ona foi realizada segundo procedimento descrito por Daniel L. Gall e colaboradores⁹⁸. A uma solução sob agitação de 1,4-dioxano (1,2 mL), 2-fenoxi-1-feniletanona (50 mg, 0,24 mmol) e formaldeído (20,4 mg, 0,24 mmol, 1,03 equivalentes; 18,5 μ L de 36,5 wt% de formaldeído em água) em um balão de 10 mL foi adicionado K_2CO_3 (65 mg, 0,47 mmol, 2 equivalentes) e a mistura foi aquecida a 40°C. Depois de 3 horas, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente evaporado sob pressão reduzida com evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em AcOEt, lavado três vezes com água e uma vez com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 e o solvente evaporado em pressão reduzida em evaporador rotatório. O material remanescente foi purificado por cromatografia em coluna *flash* empregando sistema de eluente hexano/AcOEt 8:2, obtendo o produto alquilado desejado como um óleo amarelo em 59% de rendimento (34 mg, 0,14 mmol).

3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ona (20a)

Rendimento: 59%

Óleo amarelo

CCD: $R_f = 0;20$ (8:2 hexano:AcOEt)

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 – 8,04 (m, 2H); 7,64 – 7,60 (m, 1H); 7,52 – 7,47 (m, 2H); 7,29 – 7,24 (m, 2H); 7,00 – 6,96 (m, 1H); 6,93 – 6,89 (m, 2H); 5,58 (dd; $J = 6,1$; 4,0 Hz; 1H); 4,19 (dd; $J = 12,1$; 4,0 Hz; 1H); 4,12 (dd; $J = 12,1$; 6,1 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ 196,8; 157,4; 134,9; 134,2; 129,8; 129,0; 128,9; 122,1; 115,4; 81,2; 63,4.

IV $\bar{u}$ (cm^{-1}): 3480, 3059, 2955, 2924, 2876, 2855, 1686, 1597, 1493, 1449, 1395, 1290, 1227, 1175, 1074, 974, 955, 870, 851, 750, 691, 610, 507.

3-hidroxi-2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20b)

Rendimento: 69%*

Óleo branco

CCD: $R_f = 0,32$ (6:4 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (dt; $J = 8,5; 1,6$ Hz; 2H); 7,60 (tt, 1H); 7,51 – 7,44 (m, 2H); 6,88 – 6,82 (m, 2H); 6,81 – 6,75 (m, 2H); 5,46 (dd; $J = 6,1; 4,1$ Hz; 1H); 4,23 – 3,99 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,46 (t; $J = 6,6$ Hz; 1H).

RMN ^{13}C (101 MHz; CDCl_3) δ 196,2; 154,9; 151,5; 135,0; 134,1; 129,0; 128,9; 116,9; 114,9; 82,3; 63,4; 55,8.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3420, 3055, 2988, 2932, 2833, 1697, 1597, 1508, 1450, 1308, 1360, 1267, 1238, 1215, 1182, 1061, 1038, 962, 937, 827, 718, 691, 592, 567, 523, 471.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 295,09463; encontrado 327,09408.

*Tempo de reação: 3 horas.

3-hidroxi-2-(2-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20c)

Rendimento: 85%*

Óleo branco

CCD: $R_f = 0,2$ (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 – 8,03 (m, 2H); 7,59 (tt; $J = 7,5; 1,2$ Hz; 1H); 7,47 (dd; $J = 10,7; 4,9$ Hz; 2H); 7,02 – 6,97 (m, 1H); 6,92 – 6,87 (m, 2H); 6,85 – 6,79 (m, 1H); 5,46 (dd; $J = 6,1; 4,0$ Hz; 1H); 4,11 – 4,04 (m, 2H); 3,84 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 196,7; 150,6; 147,0; 135,1; 133,9; 128,9; 123,8; 121,3; 118,7; 112,5; 84,8; 63,5; 55,9.

IV $\bar{u}$ (cm^{-1}): 3341, 3069, 2961, 2922, 2833, 1684, 1593, 1504, 1449, 1368, 1327, 1258, 1227, 1128, 1070, 1028, 974, 804, 775, 741, 698.

*Tempo de reação: 3 horas.

3-hidroxi-2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20d)

Rendimento: 85%*

Óleo amarelado

CCD: $R_f = 0;16$ (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) δ 8;10 – 8;05 (m; 2H); 7;60 – 7;54 (m; 1H); 7;49 – 7;44 (m; 2H); 7;02 (t; $J = 8;4$ Hz; 1H); 6;57 (d; $J = 8;4$ Hz; 2H); 5;10 (dd; $J = 7;7$; 3;1 Hz; 1H); 4;06 – 3;93 (m; 2H); 3;72 (s; 6H).

RMN ^{13}C (126 MHz; CDCl_3) δ 196,8; 152,8; 136,8; 135,8; 133,3; 128,9; 128,7; 128,5; 124,4; 105,4; 88,1; 63,6; 56,0.

IV $\bar{u}$ (cm^{-1}): 3497, 3063, 3003, 2941, 2839, 1694, 1597, 1479, 1447, 1296, 1256, 1225, 1109, 957, 899, 775, 700, 617.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 303;12325; encontrado 303;12225.

*Tempo de reação: 8h.

2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-3-hidroxi-1-fenilpropan-1-ona (20e)

Rendimento: 78%*

Óleo incolor

CCD: $R_f = 0;26$ (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,10 – 8,05 (m, 2H); 7,60 – 7,54 (m, 1H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,02 (t; $J = 8,4$ Hz; 1H), 6,57 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 5,10 (dd; $J = 7,7$; 3,1 Hz; 1H); 4,06 – 3,93 (m, 2H); 3,72 (s, 6H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 196,9; 152,3; 135,8; 134,5; 134,3; 133,2; 128,8; 128,6; 106,0; 88,0; 63,4; 55,9; 29,8; 22,0.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3493, 3065, 3001, 2940, 2872, 2841, 1694, 1593, 1504, 1464, 1450, 1418, 1333, 1240, 1155, 1126, 1061, 1040, 968, 853, 816, 785, 700.

*Tempo de reação: 8 horas.

3-hidroxi-1-fenil-2-(4-propilfenoxi)propano-1-ona (20f)

Rendimento: 46%*

Óleo branco

CCD: $R_f = 0,59$ (6:4 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 – 8,02 (m, 2H); 7,60 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H); 7,47 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 7,04 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 6,81 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 5,52 (dd; $J = 6,0$; 4,2 Hz; 1H); 4,26 – 4,06 (m, 2H); 2,49 (t, 2H), 1,57 (dq, $J = 14,8$; 7,4 Hz; 2H), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 197,7; 155,5; 136,4; 134,9; 134,1; 129,7; 129,0; 128,9; 115,3; 81,4; 63,4; 37,2; 24,8; 13,9.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3483, 3063, 2959, 2928, 2872, 1695, 1597, 1510, 1449, 1377, 1236, 1180, 1074, 1001, 974, 957, 698, 637, 571, 534.

*Tempo de reação: 3,5 horas.

Procedimento geral para a síntese do 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol

O preparo do 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol foi realizado segundo procedimento descrito por S. Hishiyama e colaboradores⁹⁹. A uma solução de 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ona (31 mg, 0,12 mmol) em metanol (4 mL), foi adicionado NaBH_4 (29 mg, 0,76 mmol, 6 equivalentes) a temperatura ambiente. A

mistura reacional por agitada por 45 minutos e o *work up* feito com NH_4Cl (0,8 mL). A mistura foi extraída com AcOEt (2x 10 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl. O solvente foi seco com Na_2SO_4 e o filtrado concentrado em pressão reduzida em evaporador rotatório. O material residual foi purificado por cromatografia em coluna *flash* empregando sistema de eluente hexano/AcOEt 6:4, obtendo o produto reduzido desejado como um óleo amarelo em 86% de rendimento (26,4 mg, 0,11 mmol).

2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol (21a)

Rendimento: 86%

Óleo transparente

CCD: $R_f = 0,27$ (6:4 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , D_2O) Isômero Eritro δ 7,48 – 7,23 (m, 7H); 7,02 – 6,90 (m, 3H); 5,10 (d; $J = 5,2$ Hz; 1H); 4,73 (br, s, 2H); 4,46 – 4,41 (m, 2H); 3,94 (dd; $J = 12,1$; 4,6 Hz; 1H); 3,85 (dd; $J = 12,0$; 3,9 Hz; 1H); 3,81 (dd; $J = 12,1$; 4,0 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) Isômero Eritro δ 157,7; 140,4; 129,8; 128,7; 128,1; 126,4; 122,1; 116,8; 82,0; 74,2; 61,4.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3 , D_2O) Isômero Treo δ 7,48 – 7,23 (m, 7H); 7,02 – 6,90 (m, 3H); 5,05 (d; $J = 6,6$ Hz; 1H); 4,73 (br.s, 2H); 4,46 – 4,41 (m, 2H); 3,81 (dd; $J = 12,1$; 4,0 Hz; 1H); 3,58 (dd; $J = 12,1$; 4,1 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) Isômero Treo δ 158,2; 139,8; 129,9; 128,7; 128,5; 127,1; 122,2; 116,7; 83,2; 74,1; 61,2.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3414, 3088, 3063, 2926, 2855, 1954, 1719, 1597, 1495, 1454, 1420, 1236, 1082, 1042, 912, 889, 791, 754, 700, 660, 594, 507.

2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (21b)

Rendimento: 97%

Óleo amarelo

CCD: $R_f = 0,32$ (6:4 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros δ 7,46 – 7,27 (m, 5H), 6,92 – 6,76 (m, 4H), 5,02 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,28 – 4,21 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 3,54 (dd, $J = 12,1, 4,0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros δ 154,9; 152,2; 151,7; 140,5; 139,9; 128,7; 128,4; 127,0; 126,4; 118,5; 118,3; 114,9; 114,9; 114,9; 84,7; 83,6; 74,1; 61,3; 61,2; 55,8.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3418, 3063, 3032, 2934, 2835, 1715, 1504, 1454, 1290, 1227, 1105, 1038, 895, 829 745, 702.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 297,11028, encontrado 297,10973.

2-(2-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (21c)

Rendimento: 90%

Óleo branco

CCD: $R_f = 0,13$ (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros δ 7,48–7,28 (m, 5H); 7,12–7,06 (m, 1H); 7,00–6,90 (m, 3H); 5,08–5,05 (m, 1H); 4,22–4,19 (m, 1H); 4,09–4,05 (m, 1H); 3,93–3,89 (m, 3H); 3,67–3,62 (m, 1H); 3,52–3,48 (m, 1H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros δ 151,8; 151,5; 147,7; 146,9; 139,9; 139,8; 128,7; 128,6; 128,4; 127,8; 127,3; 126,2; 124,5; 124,5; 121,8; 121,8; 121,3; 121,3; 112,4; 112,3; 89,6; 87,6; 74,3; 73,1; 61,1; 60,7; 56,1.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3452, 3061, 3028, 2835, 2835, 1591, 1500, 1452, 1256, 1217, 1178, 1117, 1022, 910, 804, 754, 702.

2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (21d)

Rendimento: 92%

Óleo alaranjado

CCD: R_f = 0,26 (6:4 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros δ 7,49 – 7,46 (m, 2H); 7,37 – 7,32 (m, 2H); 7,30 – 7,26 (m, 1H); 7,05 (t; J = 8,4 Hz; 1H); 6,63 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 5,11 (dd; J = 15,1; 6,2 Hz; 1H); 4,40 (s; J = 13,6 Hz; 1H); 3,95 (dt; J = 8,7; 2,6 Hz; 1H); 3,90 (s, 6H); 3,88 (s; 1H); 3,57 (dd; J = 12,5; 2,9 Hz; 1H); 3,30 (d; J = 12,5 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 153,2; 140,1; 135,3; 128,4; 128,0; 127,4; 124,5; 105,3; 88,8; 74,2; 60,4; 56,1.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3489, 3088, 3063, 3028, 2940, 2841, 1597, 1495, 1479, 1339, 1296, 1256, 1219, 1109, 1028, 914, 773, 731, 702, 667, 648, 600.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]$: 327,12084, encontrado 327,12029.

2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (21e)

Rendimento:92%

Óleo alaranjado

CCD: $R_f = 0,26$ (6:4 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros δ 7,48 – 7,44 (m, 1H); 7,37 – 7,24 (m, 4H); 6,44 (d; $J = 6,1$ Hz; 2H); 5,09 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 4,40 (s, 1H); 4,17 – 4,11 (m, 1H); 3,88 (s, 6H); 3,86 (s, 6H); 3,55 (d; $J = 12,5$ Hz; 1H); 3,42 (dd; $J = 24,2; 10,6$ Hz; 1H); 3,32 – 3,24 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros δ 153,2; 152,8; 140,3; 139,6; 134,7; 133,1; 128,5; 128,4; 128,1; 127,5; 127,4; 125,9; 106,2; 89,1; 87,1; 74,4; 72,9; 60,7; 60,5; 56,2; 22,1.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3497, 3088, 3063, 3030, 3003, 2940, 2841, 2245, 1950, 1591, 1504, 1466, 1418, 1333, 1240, 1128, 1026 968, 816, 764, 702, 590, 544.

Procedimento para a preparação do 2-(4-metoxifenoxi)-1-(4-(4-(2-oxo-2-feniletoxi)butoxi)fenil)etanona

Em um balão de 5 mL, foi feita uma solução em THF (1 mL) do 1-(4-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenoxi)etanona (27,8 mg, 0,11 mmol, 1,1 equivalente) e o catalisador $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ (4,9 mg, 0,01 mmol, 0,1 equivalente). A solução foi agitada a temperatura ambiente e posteriormente foi adicionado, gota-a-gota, uma solução em THF (0,5 mL) de 4-(2-diazoacetil)fenil acetato (20 mg, 0,10 mmol). A solução foi, então, aquecida até o refluxo. Após consumo do material de partida, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, o solvente evaporado e o material remanescente dissolvido em acetona para a preparação de pastilha em sílica. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica *flash* com sistema de eluição

hexano/AcOEt 8:2, obtendo um sólido branco em 18% de rendimento (7,5 mg, 0,02 mmol).

2-(4-metoxifenoxi)-1-(4-(4-(2-oxo-2-feniletoksi)butoxi)fenil)etanona
(29)

Rendimento: 18%

Sólido branco

P_f = 60-62°C

CCD: R_f = 0,17 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ¹H(500 MHz, CDCl₃) δ 8,01 – 7,97 (m, 4H); 7,23 – 7,20 (m, 2H); 6,96 – 6,93 (m, 2H); 6,92 – 6,88 (m, 2H); 6,85 – 6,81 (m, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,73 (s; *J* = 3,9 Hz; 2H); 4,09 (t; *J* = 6,2 Hz; 2H); 3,77 (s, 3H); 3,65 (t; *J* = 6,2 Hz; 2H); 2,34 (s, 3H); 1,98 – 1,92 (m, 2H); 1,89 – 1,82 (m, 2H).

RMN ¹³C(126 MHz; CDCl₃) δ 195,5; 193,6; 168,9; 163,7; 154,8; 154,5; 152,5; 132,6; 130,7; 129,8; 127,7; 122,1; 116,1; 114,8; 114,6; 74,0; 71,8; 71,4; 68,0; 55,8; 26,3; 26,0; 21,3.

IV $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3071, 2955, 2955, 2938, 2918, 2889, 1761, 1694, 1603, 1508, 1306, 1271, 1233, 1202, 1177, 1140, 1013, 970, 910, 831, 721, 677, 631, 583.

Procedimento para a preparação do metil 3-oxo-3-fenilpropanoato

Síntese realizada seguindo procedimento descrito por P. Yang e colaboradores¹⁰⁹. Em um balão de duas bocas (previamente flambado, acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio), preparou-se uma suspensão de NaH (2,2 g, 60% w/w, 56 mmol, 2,8 equivalentes), em tolueno anidro (20 mL), e dimetil carbonato previamente destilado (3,6 mL, 40 mmol, 2 equivalentes). Após a mistura ser aquecida até o refluxo, uma solução de

acetofenona destilada (2,3 mL, 20 mmol) em tolueno anidro (10 mL) foi adicionada gota-a-gota por 30 minutos. Após a cessão de evolução de bolhas (em torno de 15-20 minutos), a reação foi resfriada a temperatura ambiente. Ácido acético glacial (6 mL) foi adicionado gota-a-gota e uma pasta sólida foi formada. Por fim, foi adicionada, lentamente, água gelada até a dissolução total do sólido. Então, o material residual foi diluído em 200 mL de AcOEt. A fase orgânica foi separada, lavada com água (20 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL). Por fim, o solvente orgânico foi seco com Na₂SO₄ e evaporado em pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia *flash* com sistema de eluição hexano/AcOEt98:2, obtendo o β-cetoéster desejado como um óleo não viscoso incolor em 78% de rendimento (2,79g, 15,7 mmol).

Metil 3-oxo-3-fenilpropanoato (23)

Rendimento: 18%

Óleo incolor

CCD: R_f = 0,17 (98:2 hexano/AcOEt – 2x eluição)

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 – 7,92 (m, 2H); 7,62 – 7,57 (m, 1H); 7,50 – 7,45 (m, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,75 (s, 3H).

RMN ¹³C(101 MHz, CDCl₃) δ 192,5; 168,1; 136,1; 133,9; 131,4; 128,9; 128,6; 126,2; 87,2; 52,6; 45,8.

IV $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3063, 2955, 2845, 1746, 1686, 1599, 1580, 1495, 1450, 1439, 1331, 1273, 1211, 1152, 1078, 989, 839, 810, 777, 758, 691, 652, 575.

Procedimento geral para a preparação do metil 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropanoato

Procedimento realizado segundo protocolo descrito por J. R. Davies e colaboradores¹¹⁰. A uma solução em acetonitrila (23 mL) do metil 3-oxo-3-

fenilpropanoato (700 mg, 3,9 mmol) e 4-acetamidobenzenosulfonil azida (1,0 g, 4,2 mmol, 1,1 equivalente) a 0°C, foi adicionado trietilamina (1,6 mL, 11,6 mmol, 3 equivalentes) gota-a-gota. Sob agitação a temperatura ambiente, foi formado um precipitado branco amarelado e a reação se prosseguiu por mais 45 minutos. A mistura foi concentrada a pressão reduzida e o bruto triturado com éter de petróleo. O filtrado foi concentrado a vácuo em evaporador rotativo e purificado por cromatografia *flash* com eluente hexano/AcOEt 90:10, obtendo um sólido amarelo claro em 90% de rendimento (711,5 mg, 3,5 mmol).

2-diazo-3-oxo-3-fenilpropanoato (24)

Rendimento: 90%

Sólido amarelo

$P_f = 85-86^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,26$ (9:1 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.53 (tt, $J = 5.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.4, 4.6, 1.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 186,8; 161,5; 137,1; 132,5; 128,4; 128,0; 52,5.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3422, 3211, 3055, 2957, 2845, 2359, 2324, 2290, 2160, 1721, 1616, 1491, 1435, 1350, 1265, 1196, 1128, 1028, 972, 901, 785, 746, 696, 669, 557, 525.

Procedimento geral para as reações de inserção O–H em compostos dicarbonílicos

Em um *vial* foi pesado uma quantidade a mais do fenol e colocado em autovácuo para a remoção de traços de água. Atingida a massa necessária (52,5 mg, 0,56 mmol, 2 equivalentes), o sistema reacional foi montado. Em um balão de 10 mL foi feita uma solução do catalisador $\text{Cu}(\text{hfac})_2$ (13,8 mg, 0,03 mmol, 0,1 equivalente) em dicloroetano (2,3 mL) e a mistura foi aquecida a 50°C. Atingida a temperatura, o fenol foi adicionado, seguido do 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropanoato

(57,0 mg, 0,28 mmol) em pequenas quantidades. O sistema reacional foi agitado por 1 hora. O solvente foi, então, evaporado e o material remanescente purificado por cromatografia *flash* com eluente diclorometano, obtendo um sólido branco com 53% de rendimento (40,4 mg, 0,15 mmol).

Metil 3-oxo-2-fenoxi-3-fenilpropanoato (25)

Rendimento: 53%

Sólido branco

$P_f = 73-75^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,58$ (100% diclorometano)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 – 8,07 (m, 2H); 7,62 – 7,57 (m, 1H); 7,50 – 7,44 (m, 2H); 7,31 – 7,26 (m, 2H); 7,04 – 6,99 (m, 1H); 6,97 – 6,93 (m, 2H); 5,79 (s, 1H); 3,82 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 191,4; 167,3; 156,9; 134,4; 134,0; 129,9; 129,7; 128,88; 128,5; 128,4; 122,8; 122,2; 115,5; 114,9; 81,1; 53,3.

IV $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3055, 3032, 2957, 2930 1747, 1688, 1597, 1491, 1446, 1359, 1213, 1090 964, 885, 779, 752, 687.

Procedimento geral para a síntese do 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol (21a) a partir de compostos α -diazó β -cetoéster

Protocolo experimental descrito por Tanaka¹¹¹ e colaboradores. Em um balão 10 mL, o metil 3-oxo-2-fenoxi-3-fenilpropanoato (21 mg, 0,08 mmol) foi dissolvido em THF seco (1,1 mL) a 0°C e o LiBH_4 (215 μL , 2 M em THF, 6 equivalentes) foi adicionado gradualmente. A mistura reacional foi mantida sob agitação a esta temperatura por 45 min. Em seguida, foi adicionado água gelada e feito uma extração com AcOEt , seguido de lavagem com solução saturada de NaCl e secagem com Na_2SO_4 . A fase orgânica foi separada e concentrada em evaporador

rotatório. O material remanescente foi purificado por cromatografia flash com sistema de eluente hexano:AcOEt 8:2, obtendo uma mistura racêmica dos diastereoisômeros em 65% de rendimento (12,2 mg, 0,05 mmol). Os sinais obtidos no espectro de RMN ^1H conferem com os valores encontrados na literatura⁵⁶.

Referência Bibliográfica

- 1 DOYLE, M.P.; MCKERVEY, M.A.; YE, T. **Modern catalytic methods for organic synthesis with diazo compounds: from cyclopropanes to ylides**. Wiley, 1998. 676 p.
- 2 CURTIUS, T. Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocoläther. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 16, n. 2, p. 2230–2231, 1883.
- 3 WOLFF, L. Ueber Diazoanhydride. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 325, n. 2, p. 129–195, 1902.
- 4 ARNDT, F.; EISTERT, B.; PARTALE, W. Diazo-methan und o-Nitroverbindungen, II.: N-Oxy-isatin aus o-Nitro-benzoylchlorid. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 60, n. 6, p. 1364–1370, 1927.
- 5 REGITZ, M.; MENZ, F.; LIEDHEGENER, A. Reaktionen CH-aktiver Verbindungen mit Aziden, XXVIII(1) Synthese α,β -ungesättigter Diazoketone durch entformylierende Diazogruppen-Übertragung. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 739, n. 1, p. 174–184, 1970.
- 6 REGITZ, M., MAAS, G. Chapter 1 - Structure and Spectroscopic Properties. In: **Diazo Compounds**. Academic Press, 1986, p. 3–64.
- 7 MAAS, G. New Syntheses of Diazo Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 44, p. 8186–8195, 2009.
- 8 BURTOLOSO, A.C.B.; DIAS, R.M.P.; BERNARDIM, B. α,β -Unsaturated Diazoketones as Useful Platforms in the Synthesis of Nitrogen Heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 4, p. 921–934, 2015.
- 9 CB BURTOLOSO, A.; V SANTIAGO, J.; BERNARDIM, B.; G TALERO, A. Advances in the Enantioselective Metal-catalyzed NH and OH Insertion Reactions with Diazocarbonyl Compounds. **Current Organic Synthesis**, v. 12, n. 5, p. 650–659, 2015.
- 10 NAKAMURA, E.; YOSHIKAI, N.; YAMANAKA, M. Mechanism of C–H Bond Activation/C–C Bond Formation Reaction between Diazo Compound and Alkane Catalyzed by Dirhodium Tetracarboxylate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 24, p. 7181–7192, 2002.
- 11 TABER, D.F.; YOU, K.K.; RHEINGOLD, A.L. Predicting the Diastereoselectivity of Rh-Mediated Intramolecular C–H Insertion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 3, p. 547–556, 1996.
- 12 YAMAGUCHI, J.; YAMAGUCHI, A.D.; ITAMI, K. C–H Bond Functionalization: Emerging Synthetic Tools for Natural Products and Pharmaceuticals. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 36, p. 8960–9009, 2012.
- 13 HUANG, H.; WANG, Y.; CHEN, Z.; HU, W. Rhodium-Catalyzed, Three-Component Reaction of Diazo Compounds with Amines and Azodicarboxylates. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 347, n. 4, p. 531–534, 2005.

- 14 LU, C.-D.; LIU, H.; CHEN, Z.-Y.; HU, W.-H.; MI, A.-Q. Three-component reaction of aryl diazoacetates, alcohols, and aldehydes (or imines): evidence of alcoholic oxonium ylide intermediates. **Organic Letters**, v. 7, n. 1, p. 83–86, 2005.
- 15 LIANG, Y.; ZHOU, H.; YU, Z.-X. Why Is Copper(I) Complex More Competent Than Dirhodium(II) Complex in Catalytic Asymmetric O–H Insertion Reactions? A Computational Study of the Metal Carbenoid O–H Insertion into Water. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 49, p. 17783–17785, 2009.
- 16 WANG, X.-C.; SONG, X.-S.; GUO, L.-P.; QU, D.; XIE, Z.-Z.; VERPOORT, F.; CAO, J. Mechanistic Insight into Asymmetric N–H Insertion Cooperatively Catalyzed by a Dirhodium Compound and a Spiro Chiral Phosphoric Acid. **Organometallics**, v. 33, n. 15, p. 4042–4050, 2014.
- 17 CASANOVA, R.; REICHSTEIN, T. Methoxyketone aus Diazoketonen. Steroide, 5. Mitteilung. **Helvetica Chimica Acta**, v. 33, n. 2, p. 417–422, 1950.
- 18 YATES, P. The Copper-catalyzed Decomposition of Diazoketones¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, n. 21, p. 5376–5381, 1952.
- 19 PAULISSEN, R.; REIMLINGER, H.; HAYEZ, E.; HUBERT, A.J.; TEYSSIÉ, P. Transition metal catalysed reactions of diazocompounds - II insertion in the hydroxylic bond. **Tetrahedron Letters**, v. 14, n. 24, p. 2233–2236, 1973.
- 20 SALZMANN, T.N.; RATCLIFFE, R.W.; CHRISTENSEN, B.G.; BOUFFARD, F.A. A stereocontrolled synthesis of (+)-thienamycin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 19, p. 6161–6163, 1980.
- 21 GONG, J.; LIN, G.; SUN, W.; LI, C.-C.; YANG, Z. Total Synthesis of (±) Maoecrystal V. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 47, p. 16745–16746, 2010.
- 22 YATES, P.; SHAPIRO, B.L. Aliphatic Diazo Compounds. V. The Reaction of Diazoketones with Bases^{1,2}. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, n. 1, p. 212–217, 1959.
- 23 NEWMAN, M.S.; BEAL III, P.F. A New Synthesis of α -Alkoxy Ketones¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 72, n. 11, p. 5161–5163, 1950.
- 24 MAIER, T.C.; FU, G.C. Catalytic Enantioselective O–H Insertion Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 14, p. 4594–4595, 2006.
- 25 MUTHUSAMY, S.; BABU, S.A.; GUNANATHAN, C. Indium triflate: a mild and efficient Lewis acid catalyst for O–H insertion reactions of α -diazo ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 17, p. 3133–3136, 2002.
- 26 ZHU, Z.; ESPENSON, J.H. Organic Reactions Catalyzed by Methylrhenium Trioxide: Reactions of Ethyl Diazoacetate and Organic Azides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 41, p. 9901–9907, 1996.
- 27 SENGUPTA, S.; DAS, D.; SARMA, D.S. $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$: A new catalyst for diazocarbonyl insertions into heteroatom-hydrogen bonds. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 48, p. 8815–8818, 1996.

- 28 SOSA, J.R.; TUDJARIAN, A.A.; MINEHAN, T.G. Synthesis of Alkynyl Ethers and Low-Temperature Sigmatropic Rearrangement of Allyl and Benzyl Alkynyl Ethers. **Organic Letters**, v. 10, n. 21, p. 5091–5094, 2008.
- 29 IHARA, E.; SAIKI, K.; GOTO, Y.; ITOH, T.; INOUE, K. Polycondensation of Bis(diazocarbonyl) Compounds with Aromatic Diols and Cyclic Ethers: Synthesis of New Type of Polyetherketones. **Macromolecules**, v. 43, n. 10, p. 4589–4598, 2010.
- 30 SENADHEERA, S.N.; EVANS, A.S.; TOSCANO, J.P.; GIVENS, R.S. 2-Diazo-1-(4-hydroxyphenyl)ethanone: a versatile photochemical and synthetic reagent. **Photochem. Photobiol. Sci.**, v. 13, n. 2, p. 324–341, 2014.
- 31 FOSTON, M.; SAMUEL, R.; HE, J.; RAGAUSKAS, A.J. A review of whole cell wall NMR by the direct-dissolution of biomass. **Green Chemistry**, 2016.
- 32 ZHOU, C.-H.; XIA, X.; LIN, C.-X.; TONG, D.-S.; BELTRAMINI, J. Catalytic conversion of lignocellulosic biomass to fine chemicals and fuels. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 11, p. 5588–5617, 2011.
- 33 LUTERBACHER, J.S.; ALONSO, D.M.; DUMESIC, J.A. Targeted chemical upgrading of lignocellulosic biomass to platform molecules. **Green Chemistry**, v. 16, n. 12, p. 4816–4838, 2014.
- 34 Chen, P., Peng, L. CHAPTER 6. In: **CHAPTER 6: The Diversity of Lignocellulosic Biomass Resources and their Evaluation for Use as Biofuels and Chemicals**. 2013,
- 35 BJØRSVIK, H.-R.; MINISCI, F. Fine Chemicals from Lignosulfonates. 1. Synthesis of Vanillin by Oxidation of Lignosulfonates. **Organic Process Research & Development**, v. 3, n. 5, p. 330–340, 1999.
- 36 BJØRSVIK, H.-R.; NORMAN, K. Fine Chemicals from Lignosulfonates. 2. Synthesis of Veratric Acid from Acetovanillon. **Organic Process Research & Development**, v. 3, n. 5, p. 341–346, 1999.
- 37 MCKENDRY, P. Energy production from biomass (part 1): overview of biomass. **Bioresource technology**, v. 83, n. 1, p. 37–46, 2002.
- 38 PICART, P.; MÜLLER, C.; MOTTWEILER, J.; WIERMANS, L.; BOLM, C.; DOMÍNGUEZ DE MARÍA, P.; SCHALLMEY, A. From Gene Towards Selective Biomass Valorization: Bacterial β -Etherases with Catalytic Activity on Lignin-Like Polymers. **ChemSusChem**, v. 7, n. 11, p. 3164–3171, 2014.
- 39 BASU, P. **Biomass Gasification and Pyrolysis: Practical Design and Theory**. Academic Press, 2010. 378 p.
- 40 FENGEL, D.; WEGENER, G. **Wood: chemistry, ultrastructure, reactions**. Walter de Gruyter, 1983. 633 p.
- 41 HABIBI, Y.; LUCIA, L.A.; ROJAS, O.J. Cellulose Nanocrystals: Chemistry, Self-Assembly, and Applications. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 6, p. 3479–3500, 2010.

- 42 ZHU, H.; CHEN, Y.; QIN, T.; WANG, L.; TANG, Y.; SUN, Y.; WAN, P. Lignin depolymerization via an integrated approach of anode oxidation and electro-generated H₂O₂ oxidation. **RSC Advances**, v. 4, n. 12, p. 6232, 2014.
- 43 UZAL, E.N.; GÓMEZ ROS, L.V.; POMAR, F.; BERNAL, M.A.; PARADELA, A.; ALBAR, J.P.; ROS BARCELÓ, A. The presence of sinapyl lignin in Ginkgo biloba cell cultures changes our views of the evolution of lignin biosynthesis. **Physiologia Plantarum**, v. 135, n. 2, p. 196–213, 2009.
- 44 CARRIER, M.; LOPPINET-SERANI, A.; DENUX, D.; LASNIER, J.-M.; HAM-PICHAVENT, F.; CANSELL, F.; AYMONIER, C. Thermogravimetric analysis as a new method to determine the lignocellulosic composition of biomass. **Biomass and Bioenergy**, v. 35, n. 1, p. 298–307, 2011.
- 45 YANIK, J.; EBALE, S.; KRUSE, A.; SAGLAM, M.; YÜKSEL, M. Biomass gasification in supercritical water: Part 1. Effect of the nature of biomass. **Fuel**, v. 86, n. 15, p. 2410–2415, 2007.
- 46 LOPPINET-SERANI, A.; AYMONIER, C.; CANSELL, F. Current and foreseeable applications of supercritical water for energy and the environment. **ChemSusChem**, v. 1, n. 6, p. 486–503, 2008.
- 47 BOBLETER, O. Hydrothermal degradation of polymers derived from plants. **Progress in Polymer Science**, v. 19, n. 5, p. 797–841, 1994.
- 48 DUTTA, S.; WU, K.C.-W.; SAHA, B. Emerging strategies for breaking the 3D amorphous network of lignin. **Catal. Sci. Technol.**, v. 4, n. 11, p. 3785–3799, 2014.
- 49 SONG, Q.; WANG, F.; XU, J. Hydrogenolysis of lignosulfonate into phenols over heterogeneous nickel catalysts. **Chemical Communications**, v. 48, n. 56, p. 7019, 2012.
- 50 HOLLADAY, J.E.; BOZELL, J.J.; WHITE, J.F.; JOHNSON, D. Top value-added chemicals from biomass. **DOE Report PNNL**, v. 16983, 2007.
- 51 ZAKZESKI, J.; BRUIJNINCX, P.C.A.; JONGERIUS, A.L.; WECKHUYSEN, B.M. The Catalytic Valorization of Lignin for the Production of Renewable Chemicals. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 6, p. 3552–3599, 2010.
- 52 DEUSS, P.J.; SCOTT, M.; TRAN, F.; WESTWOOD, N.J.; VRIES, J.G. DE; BARTA, K. Aromatic Monomers by in Situ Conversion of Reactive Intermediates in the Acid-Catalyzed Depolymerization of Lignin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 23, p. 7456–7467, 2015.
- 53 HE, J.; ZHAO, C.; LERCHER, J.A. Ni-Catalyzed Cleavage of Aryl Ethers in the Aqueous Phase. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 51, p. 20768–20775, 2012.
- 54 SONG, Q.; WANG, F.; CAI, J.; WANG, Y.; ZHANG, J.; YU, W.; XU, J. Lignin depolymerization (LDP) in alcohol over nickel-based catalysts via a fragmentation–hydrogenolysis process. **Energy & Environmental Science**, v. 6, n. 3, p. 994–1007, 2013.
- 55 HOAREAU, W.; TRINDADE, W.G.; SIEGMUND, B.; CASTELLAN, A.; FROLLINI, E. Sugar cane bagasse and curaua lignins oxidized by chlorine dioxide and reacted with furfuryl

alcohol: characterization and stability. **Polymer Degradation and Stability**, v. 86, n. 3, p. 567–576, 2004.

56 DAWANGE, M.; GALKIN, M.V.; SAMEC, J.S.M. Selective Aerobic Benzylic Alcohol Oxidation of Lignin Model Compounds: Route to Aryl Ketones. **ChemCatChem**, v. 7, n. 3, p. 401–404, 2015.

57 NGUYEN, J.D.; MATSUURA, B.S.; STEPHENSON, C.R.J. A Photochemical Strategy for Lignin Degradation at Room Temperature. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 4, p. 1218–1221, 2014.

58 CIOFI-BAFFONI, S.; BANCI, L.; BRANDI, A. Synthesis of oligomeric mimics of lignin. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 19, p. 3207–3218, 1998.

59 KAWAI, S.; OKITA, K.; SUGISHITA, K.; TANAKA, A.; OHASHI, H. Simple method for synthesizing phenolic β -O-4 dilignols. **Journal of Wood Science**, v. 45, n. 5, p. 440–443, 1999.

60 KISHIMOTO, T.; URAKI, Y.; UBUKATA, M. Synthesis of β -O-4-type artificial lignin polymers and their analysis by NMR spectroscopy. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 6, n. 16, p. 2982–2987, 2008.

61 KISHIMOTO, T.; URAKI, Y.; UBUKATA, M. Easy synthesis of β -O-4 type lignin related polymers. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 3, n. 6, p. 1067, 2005.

62 LANCEFIELD, C.S.; WESTWOOD, N.J. The synthesis and analysis of advanced lignin model polymers. **Green Chemistry**, 2015.

63 NAKATSUBO, F.; SATO, K.; HIGUCHI, T. Synthesis of Guaiacylglycerol- β -guaiacyl Ether. **Holzforschung - International Journal of the Biology, Chemistry, Physics and Technology of Wood**, v. 29, n. 5, p. 165–168, 2009.

64 PEARL, I.A.; GRATZL, J. Studies on Lignin and Related Products. XVI.1 Synthesis of Lignin Model Compounds of the Phenylglycerol β -Ether and Related Series. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 27, n. 6, p. 2111–2114, 1962.

Adler, E., Lindgren, B.O., & Saedén, U. The β -guaiacyl ether of α -veratrylglycerol as a lignin model. **1952**, 55, 245–254.

66 MILLER, D.J.; MOODY, C.J. Synthetic applications of the O-H insertion reactions of carbenes and carbenoids derived from diazocarbonyl and related diazo compounds. **Tetrahedron**, v. 51, n. 40, p. 10811–10843, 1995.

67 DIAZOMETHANE. **Organic Syntheses**, v. 36, p. 16, 1956.

68 MAGEE, P.N.; HULTIN, T. Toxic liver injury and carcinogenesis. Methylation of proteins of rat-liver slices by dimethylnitrosamine in vitro. **Biochemical Journal**, v. 83, n. 1, p. 106–114, 1962.

69 PODLECH, J. Trimethylsilyldiazomethane (TMS-CHN₂) and lithiated trimethylsilyldiazomethane – versatile substitutes for diazomethane. **Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung**, v. 340, n. 7, p. 679–682, 1998.

- 70 INOUE, S.; IIMORI, R.; SAHARA, Y.; HISADA, S.; HOSOYA, T. Application of new semisynthetic aequorins with long half-decay time of luminescence to G-protein-coupled receptor assay. **Analytical Biochemistry**, v. 407, n. 2, p. 247–252, 2010.
- 71 ZHAO, X.R. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of a New Preservative, 6-O-Chitosan Ester of P-Hydroxybenzoic Acid. **Advanced Materials Research**, v. 189–193, p. 1049–1055, 2011.
- 72 RAMESH, C.; MAHENDER, G.; RAVINDRANATH, N.; DAS, B. A mild, highly selective and remarkably easy procedure for deprotection of aromatic acetates using ammonium acetate as a neutral catalyst in aqueous medium. **Tetrahedron**, v. 59, n. 7, p. 1049–1054, 2003.
- 73 DOYLE, M.P. Catalytic methods for metal carbene transformations. **Chemical Reviews**, v. 86, n. 5, p. 919–939, 1986.
- 74 ATKINS, P.; OVERTON, T.; ROURKE, J.; WELLER, M.; ARMSTRONG, F. **Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry**. Oxford; New York: OUP Oxford, 2009. 864 p.
- 75 AKIYAMA, T.; ITOH, J.; FUCHIBE, K. Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 348, n. 9, p. 999–1010, 2006.
- 76 QU, Z.; SHI, W.; WANG, J. Linear Free Energy Correlation Analysis on the Electronic Effects of Rh(II) Carbene O–H Insertion. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 1, p. 217–219, 2004.
- 77 FRENKING, G.; SOLÀ, M.; VYBOISHCHIKOV, S.F. Chemical bonding in transition metal carbene complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 690, n. 24–25, p. 6178–6204, 2005.
- 78 BARTRUM, H.E.; BLAKEMORE, D.C.; MOODY, C.J.; HAYES, C.J. Rapid Access to α -Alkoxy and α -Amino Acid Derivatives through Safe Continuous-Flow Generation of Diazoesters. **Chemistry – A European Journal**, v. 17, n. 35, p. 9586–9589, 2011.
- 79 FLETCHER, P.D.I.; HASWELL, S.J.; POMBO-VILLAR, E.; WARRINGTON, B.H.; WATTS, P.; WONG, S.Y.F.; ZHANG, X. Micro reactors: principles and applications in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 58, n. 24, p. 4735–4757, 2002.
- 80 HESSEL, V.; LÖWE, H. Organic Synthesis with Microstructured Reactors. **Chemical Engineering & Technology**, v. 28, n. 3, p. 267–284, 2005.
- 81 WEBB, D.; JAMISON, T.F. Continuous flow multi-step organic synthesis. **Chemical Science**, v. 1, n. 6, p. 675, 2010.
- 82 HASWELL, S.J.; WATTS, P. Green chemistry: synthesis in micro reactors. **Green Chemistry**, v. 5, n. 2, p. 240–249, 2003.
- 83 GEYER, K.; CODÉE, J.D.C.; SEEBERGER, P.H. Microreactors as Tools for Synthetic Chemists—The Chemists' Round-Bottomed Flask of the 21st Century? **Chemistry – A European Journal**, v. 12, n. 33, p. 8434–8442, 2006.
- 84 WEGNER, J.; CEYLAN, S.; KIRSCHNING, A. Flow Chemistry – A Key Enabling Technology for (Multistep) Organic Synthesis. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 354, n. 1, p. 17–57, 2012.

- 85 WEGNER, J.; CEYLAN, S.; KIRSCHNING, A. Ten key issues in modern flow chemistry. **Chemical Communications**, v. 47, n. 16, p. 4583, 2011.
- 86 NEWMAN, S.G.; JENSEN, K.F. The role of flow in green chemistry and engineering. **Green Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 1456, 2013.
- 87 ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 2010.
- 88 MASON, B.P.; PRICE, K.E.; STEINBACHER, J.L.; BOGDAN, A.R.; MCQUADE, D.T. Greener Approaches to Organic Synthesis Using Microreactor Technology. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 6, p. 2300–2318, 2007.
- 89 JENSEN, K.F. Microreaction engineering — is small better? **Chemical Engineering Science**, v. 56, n. 2, p. 293–303, 2001.
- 90 GATTI, R.; GIOIA, M.G.; DI PIETRA, A.M.; CAVRINI, V. Analysis of phenols in pharmaceuticals by liquid chromatography after pre-column labelling and on-line post-column photochemical derivatization. **Analytica Chimica Acta**, v. 447, n. 1–2, p. 89–99, 2001.
- 91 GROSS, K.C.; SEYBOLD, P.G. Substituent effects on the physical properties and pKa of phenol. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 85, n. 4–5, p. 569–579, 2001.
- 92 HRIVNÁK, J.; STOTA, Z. Gas Chromatography of Free Phenolic Pesticides. **Journal of Chromatographic Science**, v. 6, n. 1, p. 9–10, 1968.
- 93 MCDONNELL, G.; RUSSELL, A.D. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 1, p. 147–179, 1999.
- 94 Reihmann, M., Ritter, H. Synthesis of Phenol Polymers Using Peroxidases. In: S Kobayashi, H Ritter, et al. (Ed.); **Enzyme-Catalyzed Synthesis of Polymers**. Springer Berlin Heidelberg, 2006, p. 1–49.
- 95 BURTON, G.W.; INGOLD, K.U. Autoxidation of biological molecules. 1. Antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, n. 21, p. 6472–6477, 1981.
- 96 CAREY, F.A.; Sundberg, Richard J **Advanced organic chemistry. Part A, Part A**,. New York, NY: Springer, 2007.
- 97 LIPTAK, M.D.; GROSS, K.C.; SEYBOLD, P.G.; FELDGUS, S.; SHIELDS, G.C. Absolute pKa Determinations for Substituted Phenols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 22, p. 6421–6427, 2002.
- 98 GALL, D.L.; KIM, H.; LU, F.; DONOHUE, T.J.; NOGUERA, D.R.; RALPH, J. Stereochemical Features of Glutathione-dependent Enzymes in the *Sphingobium* sp. Strain SYK-6 -Aryl Etherase Pathway. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 12, p. 8656–8667, 2014.
- 99 HISHIYAMA, S.; OTSUKA, Y.; NAKAMURA, M.; OHARA, S.; KAJITA, S.; MASAI, E.; KATAYAMA, Y. Convenient synthesis of chiral lignin model compounds via optical resolution: four stereoisomers of guaiacylglycerol- β -guaiacyl ether and both enantiomers of

3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)-propan-1-one (erone). **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 7, p. 842–845, 2012.

100 PARADÍS-BAS, M.; TULLA-PUCHE, J.; ALBERICIO, F. Semipermanent C-Terminal Carboxylic Acid Protecting Group: Application to Solubilizing Peptides and Fragment Condensation. **Organic Letters**, v. 17, n. 2, p. 294–297, 2015.

101 LEVY, D.E.; FÜGEDI, P. **The Organic Chemistry of Sugars**. CRC Press, 2005. 906 p.

102 ELIEL, E.L.; WILEN, S.H. **Stereochemistry of Organic Compounds**. Wiley India Pvt. Limited, 2008. 1290 p.

103 FEGHALI, E.; CANTAT, T. Unprecedented organocatalytic reduction of lignin model compounds to phenols and primary alcohols using hydrosilanes. **Chem. Commun.**, v. 50, n. 7, p. 862–865, 2014.

104 TABER, D.F.; SHETH, R.B.; JOSHI, P.V. Simple Preparation of α -Diazo Esters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 7, p. 2851–2854, 2005.

105 MASTRONARDI, F.; GUTMANN, B.; KAPPE, C.O. Continuous Flow Generation and Reactions of Anhydrous Diazomethane Using a Teflon AF-2400 Tube-in-Tube Reactor. **Organic Letters**, v. 15, n. 21, p. 5590–5593, 2013.

106 MÜLLER, S.T.R.; WIRTH, T. Diazo Compounds in Continuous-Flow Technology. **ChemSusChem**, v. 8, n. 2, p. 245–250, 2015.

107 ZHANG, Y.; WANG, J. Recent development of reactions with α -diazocarbonyl compounds as nucleophiles. **Chemical Communications**, n. 36, p. 5350, 2009.

108 FORD, A.; MIEL, H.; RING, A.; SLATTERY, C.N.; MAGUIRE, A.R.; MCKERVEY, M.A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 18, p. 9981–10080, 2015.

109 YANG, P.; XU, H.; ZHOU, J. (Steve) Nickel-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Olefins for the Synthesis of α - and β -Amino Acids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 45, p. 12210–12213, 2014.

110 DAVIES, J.R.; KANE, P.D.; MOODY, C.J. N–H Insertion reactions of rhodium carbenoids. Part 5: A convenient route to 1,3-azoles. **Tetrahedron**, v. 60, n. 18, p. 3967–3977, 2004.

111 TANAKA, H.; ISHIHARA, M.; ICHINO, K.; ITO, K. Total Synthesis of Coumarinolignans, Aquillochin (Cleomiscosin C) and Cleomiscosin D. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 36, n. 10, p. 3833–3837, 1988.

Anexos

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2-diazo-1-feniletanona (**15a**)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 2-diazo-1-feniletanona (**15a**)

IV 2-diazo-1-feniletanona (**15a**)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 4-(2-diazoacetil)fenil acetato (**15b**)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 4-(2-diazoacetyl)fenil acetato (15b**)**

IV 4-(2-diazoacetyl)fenil acetato (15b**)**

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) 2-diazo-1-(4-hidroxifenil)etanona (15c**)**

RMN ^{13}C (126 MHz, CD_3OD) 2-diazo-1-(4-hidroxifenil)etanona (15c**)**

IV 2-diazo-1-(4-hidroxifenil)etanona (**15c**)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2-fenoxi-1-feniletanona (**17a**)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 2-fenoxi-1-feniletanona (**17a**)

IV2-fenoxi-1-feniletanona (**17a**)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1-fenil-2-(4-propilfenoxi)etanona (17b**)**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 1-fenil-2-(4-propilfenoxi)etanona (17b**)**

IV 1-fenil-2-(4-propilfenoxi)etanona (**17b**)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 2-(4-metoxifenoxi)-1-feniletanona (**17c**)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-(4-metoxifenoxi)-1-feniletanona (**17c**)

IV 2-(4-metoxifenoxi)-1-feniletanona (**17c**)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-bromofenoxi)-1-feniletanona (17d**)**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-(4-bromofenoxi)-1-feniletanona (17d**)**

IV 2-(4-bromofenoxi)-1-feniletanona (17d**)**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-(2-metoxifenoxi)-1-feniletanona (**17f**)

IV2-(2-metoxifenoxi)-1-feniletanona (**17f**)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-feniletanona (**17g**)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-feniletanona (**17g**)

IV 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-feniletanona (**17g**)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-1-feniletanona (**17h**)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-1-feniletanona (**17h**)

IV2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-1-feniletanona (**17h**)

HRMS (ESI-TOF) 2-(2,6-dimethoxy-4-metilfenoxi)-1-feniletanona (**17h**)

GPO_inser26dimetoxi_151113160027 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 4.68E9
T: FTMS + p ESI Full ms [250.00-350.00]

RMN ¹H(400, CDCl₃) 2-(2-metoxi-4-metilfenoxi)1-feniletanona (**17i**)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 2-(2-metoxi-4-metilfenoxi)1-feniletanona (**17i**)

IV 2-(2-metoxi-4-metilfenoxi)1-feniletanona (**17i**)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-(4-fenoxibutoxi)-1-feniletanona (19)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-(4-fenoxibutoxi)-1-feniletanona (19)

IV 2-(4-fenoxibutoxi)-1-feniletanona (19)

HRMS (ESI-TOF) 2-(4-phenoxibutoxi)-1-phenylethanone (19)

GPO_inserTHF_151113160027 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 8.96E6
T: FTMS + p ESI Full ms [250.00-350.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-butoxi-1-feniletanona (18**)**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-butoxi-1-feniletanona (18**)**

IV 2-butoxi-1-feniletanona (18)

RMN ¹H(500 MHz, CDCl₃) 4-(2-(metoxifenoxi)acetil)fenil acetato (26)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(2-(metoxifenoxi)acetil)fenil acetato (**26**)

IV4-(2-(metoxifenoxi)acetil)fenil acetato (**26**)

RMN ^1H (500 MHz, CH_3OD) 1-(4-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenoxi)etanona (27**)**

RMN ^{13}C (500 MHz, CH_3OD) 1-(4-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenoxi)etanona (27**)**

IV 1-(4-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenoxi)etanona (27)

RMN ¹H(500 MHz, CDCl₃) 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ona (20a)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ona (**20a**)

IV3-hidroxi-2-fenoxi-1-fenilpropan-1-ona (**20a**)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 3-hidroxi-2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20b**)**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 3-hidroxi-2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20b**)**

IV 3 hidroxi-2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20b)

HRMS (ESI-TOF) 3-hidroxi-2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20b)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-hidroxi-2-(2-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20c**)**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-hidroxi-2-(2-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20c**)**

IV 3-hidroxi-2-(2-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (**20c**)

RMN ¹H(500 MHz, CDCl₃) 3-hidroxi-2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (**20d**)

RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) 3-hidroxi-2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20d)

IV 3-hidroxi-2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-fenilpropan-1-ona (20d)

HRMS (ESI-TOF) 3-hidroxi-2-(2,6-dimetoxifenoksi)-1-fenilpropan-1-ona (20d)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (2,6-dimetoxi-4-metilfenoksi)-3-hidroxi-1-fenilpropan-1-ona (20e)

RMN ^{13}C (126 HMz, CDCl_3) 2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-3-hidroxi-1-fenilpropan-1-ona (**20e**)

IV 2(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-3-hidroxi-1-fenilpropan-1-ona (**20e**)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 3-hidroxi-1-fenil-2-(4-propilfenoxi)propano-1-ona (20f**)**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 3-hidroxi-1-fenil-2-(4-propilfenoxi)propano-1-ona (20f**)**

IV 3-hidroxi-1-fenil-2-(4-propilfenoxi)propano-1-ona (**20f**)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros 2-fenoxi-1-fenilpropan-1,3-diol (**21a**)

RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$) Mistura de isômeros 2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21b**)

RMN ^{13}C (126, $\text{CDCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$) Mistura de isômeros 2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21b**)

IV 2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21b**)

HRMS (ESI-TOF) 2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21b**)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros 2-(2-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21c**)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros 2-(2-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21c**)

IV2-(2-metoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21c**)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) Mistura de isômeros 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21d**)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21d**)

IV 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (21d**)**

HRMS (ESI-TOF) 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21d**)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros 2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21e**)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Mistura de isômeros 2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol (**21e**)

IV 2-(2,6-dimetoxi-4-metilfenoxi)-1-fenilpropan-1,3-diol(**21e**)

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) 2-(4-metoxifenoxi)-1-(4-(4-(2-oxo-2-feniletoksi)butoxi)fenil)etanona (**29**)

RMN¹³C(126 MHz, CDCl₃) 2-(4-metoxifenoxi)-1-(4-(4-(2-oxo-2-feniletoksi)butoxi)fenil)etanona (**29**)

IV2-(4-metoxifenoxi)-1-(4-(4-(2-oxo-2-feniletoksi)butoxi)fenil)etanona (**29**)

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) metil 3-oxo-3-fenilpropanoato (**23**)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) metil 3-oxo-3-fenilpropanoato (**23**)

IV metil 3-oxo-3-fenilpropanoato (**23**)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropanoato (24**)**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropanoato (24**)**

IV 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropanoato (24)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) Metil 3-oxo-2-fenoxi-3-fenilpropanoato (25)

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) Metil 3-oxo-2-fenoxi-3-fenilpropanoato (25)

IV Metil 3-oxo-2-fenoxi-3-fenilpropanoato (25)