

ADRIANO MARTENDAL

**CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE
2-(ω -BROMOALQUILOXI) ANILINAS**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do grau de Mestre em Química Orgânica. Curso de pós-graduação em Química, Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina.

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR ZUCCO

FLORIANÓPOLIS – SC – BRASIL

1999

**CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE
2-(ω -BROMOALQUILOXI) ANILINAS**

ADRIANO MARTENDAL

**Esta dissertação foi julgada e aprovada em sua forma final pelo
Orientador e demais membros da Banca Examinadora**

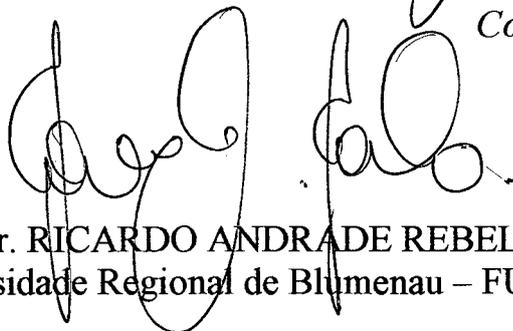


Prof. Dr. CÉSAR ZUCCO
Orientador

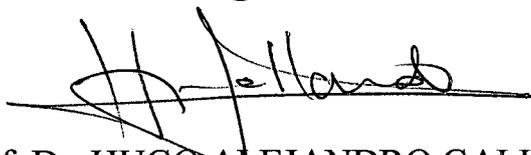


Prof. Dr. VALDIR SOLDI
Coordenador

Banca Examinadora:



Prof. Dr. RICARDO ANDRADE REBELO
Universidade Regional de Blumenau – FURB



Prof. Dr. HUGO ALEJANDRO GALLARDO OLMEDO
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC



Prof. Dr. CÉSAR ZUCCO
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC



Prof. Dr. JOSÉ CARLOS GESSER
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

“A incerteza que a recompensa vem depois de muito trabalho é como regar a semente da vida. Com dedicação e paciência podemos mudar o curso de várias coisas. As rosas têm espinhos e no entanto colhem-se”

Fernanda Priscila Weigmann

*Aos meus pais,
Jessi e Dalilo*

AGRADECIMENTOS

Ao professor César Zucco, pela orientação, ensinamentos, incentivo para superar as adversidades e, principalmente à oportunidade oferecida.

Ao meu companheiro de laboratório, Evandro Luiz Dall'Oglio, sempre presente com sugestões certeiras para as dificuldades de síntese que surgiram no trabalho.

Ao colega Santiago Francisco Yunes, pelos cálculos computacionais que enriqueceram a discussão do trabalho.

Ao professor Ricardo Andrade Rebelo, que desde os tempos da minha iniciação científica acreditou em meu potencial e soube me contagiar com seu entusiasmo pela química.

Aos professores Hugo Gallardo e José Carlos Gesser, pelas sugestões, correções e discussão do tema desenvolvido nesta dissertação.

Aos professores Miguel S. Balparda Caro, Antônio Carlos Joussef e demais professores do departamento de química, que contribuíram para minha formação.

Aos colegas de laboratório: Ângelo, Alex, Edson, Elisane, Gesser, Heloísa, Jaime, Vanderlei, Vera, Josiel, Patrícia, Sandro, Sônia, Renata entre outros, que me proporcionaram companheirismo ao longo desta jornada.

Aos funcionários do departamento de química, em especial a Vanilde pelos espectros de ressonância, à Marta e ao Argenor pelos reagentes de última hora, ao Jadir e a Graça que, com alegria, tão bem coordenam nosso curso.

Ao professor Dalilo Pedro Martendal, meu pai, por sempre me mostrar, com sua calma e serenidade, que tudo é mais simples.

Ao PRONEX e a CAPES pelo auxílio financeiro.

ÍNDICE GERAL

RESUMO _____	xii
ABSTRACT _____	xiii

CAPÍTULO I

1. - Introdução _____	01
1.1 - Reações intramoleculares _____	01
1.1.1- Substituição nucleofílica intramolecular _____	02
1.1.1.1 - Nucleofilicidade _____	08
1.1.1.2 - Efeito do solvente _____	09
1.1.2 - Modelos miméticos para catálise enzimática _____	11
1.1.2.1 - Direcionamento de orbitais _____	12
1.1.2.2 - Controle estereopopulacional _____	14
1.1.2.3 - Teoria espaço-temporal _____	16
1.2 - Objetivos _____	18

CAPÍTULO II

2 - Parte experimental _____	19
2.1 - Equipamentos _____	19
2.2 - Reagentes _____	20
2.3 - Sínteses _____	21
2.3.1 - Sínteses dos dibrometos de alquila _____	21
2.3.2 - Síntese do 6-nitro-2-metilfenol _____	21

2.3.3 - Sínteses dos 2-(ω -bromoalquiloxi) nitrobenzeno e 2-(ω -bromoalquiloxi)-3-nitrotolueno _____	22
2.3.4 - Sínteses dos brometos de 2-(ω -bromoalquiloxi) anilínio e 2-(ω -bromoalquiloxi)-3-metilaniônio _____	24
2.3.5 - Sínteses dos produtos de ciclização _____	26
2.4 - Estudos cinéticos _____	28
2.5 - Cálculos computacionais _____	29

CAPÍTULO III

3 - Resultados e discussão _____	31
3.1 - Sínteses e caracterização _____	31
3.1.1 - Dibrometos de alquila _____	31
3.1.2 - 6-nitro-2-metilfenol _____	32
3.1.3 - Alquilação _____	33
3.1.4 - Brometos de aniônio _____	39
3.1.5 - Ciclização _____	48
3.2 - Cinéticas das reações de ciclização intramolecular _____	54
3.3 - Modelagem molecular _____	63
3.4 - Experimento para sínteses do 2-(ω -bromoalquiloxi)-3-metilfenol _____	69
4 - Conclusões _____	71
5 - Referências bibliográficas _____	72

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01	Espectro de IV do composto 2-(3-bromopropiloxi)-3-nitrotolueno (17), em pastilha de KBr _____	36
Figura 02	Espectro de RMN ^1H do composto 2-(3-bromopropiloxi)-3-nitrotolueno (17), em CDCl_3 _____	37
Figura 03	Espectro de IV do composto brometo de 2-(3-bromopropiloxi)-3-metilnilíno (21), em pastilha de KBr __	42
Figura 04	Espectro de RMN ^1H do composto brometo de 2-(3-bromopropiloxi)-3-metilnilíno (21), em CDCl_3 _____	43
Figura 05	Espectro de RMN ^{13}C do composto brometo de 2-(3-bromopropiloxi)-3-metilnilíno (21), em CDCl_3 _____	44
Figura 06	Espectro de massa do composto brometo de 2-(3-bromopropiloxi)-3-metilnilíno (21) _____	45
Figura 07	Espectro de UV/Vis do composto 2-(3-bromopropiloxi)-3-metilnilina, forma deprotonada de (21) _____	46
Figura 08	Espectro de RMN ^1H do composto 2-propiloxi-3-metilnilina, em CDCl_3 _____	47
Figura 09	Espectro de UV/Vis do composto 2,3,4,5-tetrahydro-9-metil-1,5-benzoxazepina (25) _____	51
Figura 10	Espectro de IV do composto 2,3,4,5-tetrahydro-9-metil-1,5-benzoxazepina (25), em pastilha de KBr _____	52
Figura 11	Espectro de RMN ^1H do composto 2,3,4,5-tetrahydro-9-metil-1,5-benzoxazepina (25), em CDCl_3 _____	53

- Figura 12** Variação espectral da ciclização intramolecular do composto **(22)**, em solução de NaOH 10^{-3} M, a 75 °C _____ **54**
- Figura 13** Corrida cinética, em 245 nm, da ciclização intramolecular do composto **(22)**, em solução de NaOH 10^{-3} M, a 75 °C _____ **54**
- Figura 14** Espectros de UV/Vis do composto 2-(4-bromobutiloxi)-3-metilanilina, forma deprotonada de **(22)** (—) e do composto **(26)** (—) _____ **55**
- Figura 15** Gráfico de $\ln k_{\text{obs}}$ versus $1/T$ da reação de ciclização dos compostos **(19)** (5), **(20)** (◆), **(21)** (■) e **(22)** (●) _____ **59**
- Figura 16** Perfil da energia potencial ao longo da coordenada de reação do composto **(21)**, usando as energias e distâncias calculadas **66**

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 01	Velocidades relativas de ciclização de brometos de ω -aminoalquila, em água a 25 °C _____	02
Tabela 02	Dados cinéticos e parâmetros de ativação do 2-(ω -bromoalquiloxi) fenóxidos em 75% água/etanol e 0,03 M NaOH _____	03
Tabela 03	Dados cinéticos e parâmetros de ativação de ω -haloalquilaminas _____	05
Tabela 04	Constantes de nucleofilicidade _____	08
Tabela 05	Efeito do solvente em reações S_N2 _____	09
Tabela 06	Efeito do solvente na ciclização de 2-(3-halopropiloxi) fenóxidos _____	10
Tabela 07	Comparação entre velocidades de reações enzimáticas e velocidades de reações intermoleculares similares _____	11
Tabela 08	Efeito do componente orientacional sobre a velocidade de lactonização de ácidos γ -hidroxicarboxílicos _____	13
Tabela 09	Efeito da substituição de hidrogênio por metila sobre a velocidade relativa de ciclização dos compostos (12) , (13) e (14) _____	15
Tabela 10	Rendimentos e caracterização dos dibrometos de alquila ____	31
Tabela 11	Rendimentos dos dibrometos de alquila sob irradiação de microondas _____	32
Tabela 12	Rendimentos das alquilações _____	34
Tabela 13	Dados espectroscópicos dos compostos alquilados _____	34
Tabela 14	Resultados das alquilações sob irradiação de microondas ____	38
Tabela 15	Rendimentos das reduções _____	39

Tabela 16	Dados espectroscópicos dos brometos de anilínio _____	40
Tabela 17	Análise elementar de CHN dos brometos de anilínio _____	40
Tabela 18	Dados espectroscópicos dos produtos ciclizados _____	50
Tabela 19	Constantes de velocidade da reação de ciclização dos compostos (19) , (20) , (21) e (22) em solução de NaOH 10^{-3} M a diferentes temperaturas _____	55
Tabela 20	Constantes de velocidade de reação do composto (21) em água, metanol, etanol e acetonitrila a 40 °C _____	56
Tabela 21	Constantes de velocidade de reação dos compostos (19) , (21) e (22) em misturas solvente orgânico e água (1 : 1), a 40 °C _____	57
Tabela 22	Parâmetros de ativação da reação de ciclização dos compostos (19) , (20) , (21) e (22) a 55 °C _____	60
Tabela 23	Energia de ativação da reação de ciclização dos compostos (19) , (21) e 2-(3-bromopropiloxi)-3-t-butilanilina, resultado do MOPAC versão 6.0 _____	67

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

RMN ^1H	Ressonância magnética nuclear de próton
RMN ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono
p.f. exp.	Ponto de fusão experimental
p.f. lit.	Ponto de fusão da literatura
Rend.	Rendimento
UV/Vis	Ultra-violeta/Visível
IV	Infravermelho
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
ω	Último carbono da cadeia alquílica
$\lambda_{\text{máx}}$	Comprimento de onda máximo
ϵ	Absortividade molar
δ	Deslocamento químico
δ^-	Carga parcial negativa
δ^+	Carga parcial positiva
ppm	Parte por milhão
Hz	Hertz
Cal.	Calculado
Obs.	Observado

RESUMO

Ciclizações intramoleculares podem ser estudadas como modelos miméticos de catálise enzimática. Esses modelos fundamentam-se no princípio de que os parâmetros físico-químicos que governam a reatividade entre dois grupamentos funcionais em uma reação intramolecular, estejam presentes também no mecanismo da ação enzimática. Os brometos de 2-(ω -bromoalquiloxi) anilínio e 2-(ω -bromoalquiloxi)-3-metilaniônio foram sintetizados com o objetivo de formular novos modelos miméticos. A rota sintética utilizada foi a alquilação do 2-nitrofenol e 6-nitro-2-metilfenol com dibrometos de alquila, com subsequente hidrogenação catalítica dos nitrocompostos. As reações de ciclização das anilinas foram acompanhadas por espectroscopia de UV/Vis, em meio aquoso (solução de hidróxido de sódio 10^{-3} M) e em solventes orgânicos (metanol, etanol e acetonitrila, e misturados na proporção 1 : 1 com água), monitorando o aparecimento do produto ciclizado. Os resultados cinéticos indicam que as reações de ciclização dos compostos com o grupo metila são aproximadamente 3 e 14 vezes mais rápidas, para os anéis de 8 e 7 membros respectivamente, comparadas às ciclizações dos compostos sem metila. Cálculos de modelagem molecular sustentam o mecanismo via substituição nucleofílica intramolecular.

ABSTRACT

Intramolecular cyclizations can be used as mimetic models for enzymatic catalysis. These models are based in the same physical-chemical parameters that govern the reactivity between two functional groups in a intramolecular reaction. The compounds 2-(ω -bromoalkoxy) anilinium and 2-(ω -bromoalkoxy)-3-methylanilinium were synthesized to formulate new mimetic models. The synthetic route used was alkylation of 2-nitrophenol and 6-nitro-2-methylphenol with alkyldibromides, with subsequent catalytic hydrogenation of the nitro compounds. The cyclization reactions of the anilines were accompanied by UV/Vis spectroscopy, in sodium hydroxide 10^{-3} M and in organic solvents containing 10^{-3} M NaOH (methanol, ethanol and acetonitrile) and in mixture of water and organic solvent 1 : 1, following the product appearance. The kinetic results indicate that the methyl compounds forming 8 and 7 member rings are, respectively, ca 3 and 14 times faster than the compounds without the methyl group. Molecular model calculations sustain the proposed intramolecular nucleophilic substitution mechanism.

CAPÍTULO I

1 – Introdução

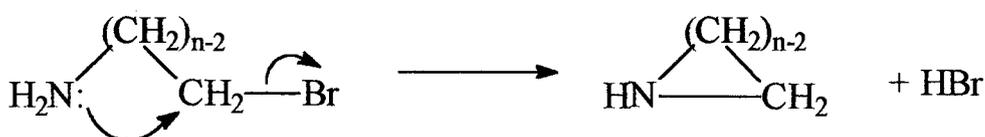
1.1 – Reações Intramoleculares

Reações intramoleculares são mais rápidas que as suas reações intermoleculares análogas. O efeito na velocidade de reação pode ser atribuído a diferenças na entalpia e entropia de ativação e, conseqüentemente, na energia livre de ativação.

Uma reação bimolecular, em geral, é acompanhada pela perda de seis graus de liberdade, três translacionais e três rotacionais, o que significa uma contribuição negativa para a entropia do processo. As reações de ciclização intramoleculares, em contraste, perdem apenas os três graus de liberdade rotacionais, o que é uma considerável vantagem entrópica¹.

As desvantagens entrópicas, apresentadas pelas reações de ciclização, são decorrentes da conversão de átomos de uma cadeia móvel em átomos de um ciclo rígido, obrigando a transformação de algumas rotações internas de baixas frequências em vibracionais de alta frequência. Esta soma é aproximadamente $3,6 \text{ calK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ por CH_2 rotacional imobilizado no anel formado, e torna-se menor quanto maior e mais móvel for o anel².

Em termos de entalpia, a formação de anéis pequenos (menos de cinco membros), é prejudicada pela tensão no anel³. Este efeito pode ser observado nas velocidades relativas de ciclização de uma série de brometos de ω -aminoalquila⁴, Esquema 01, indicadas na Tabela 01.



Esquema 01

Tabela 01: Velocidades relativas de ciclização dos brometos de ω -aminoalquila, em água a 25°C.

Número de membros no anel (n)	k_{rel}
3	70
4	1
5	6×10^4
6	1×10^3
7	17

Conforme observado na ciclização intramolecular de brometos de ω -aminoalquila, Tabela 01, a formação de anéis de cinco e seis membros apresenta um aumento de velocidade da ordem de 10^4 , quando comparados a ciclização de anéis de sete ou mais membros.

Estrategicamente, essa diferença de velocidade é importante para o estudo da ciclização de anéis maiores de seis membros por espectroscopia de UV/Vis. Posteriormente, analisa-se o interesse na ciclização dos anéis de cinco e seis membros, estudados pela técnica de fluxo-retido.

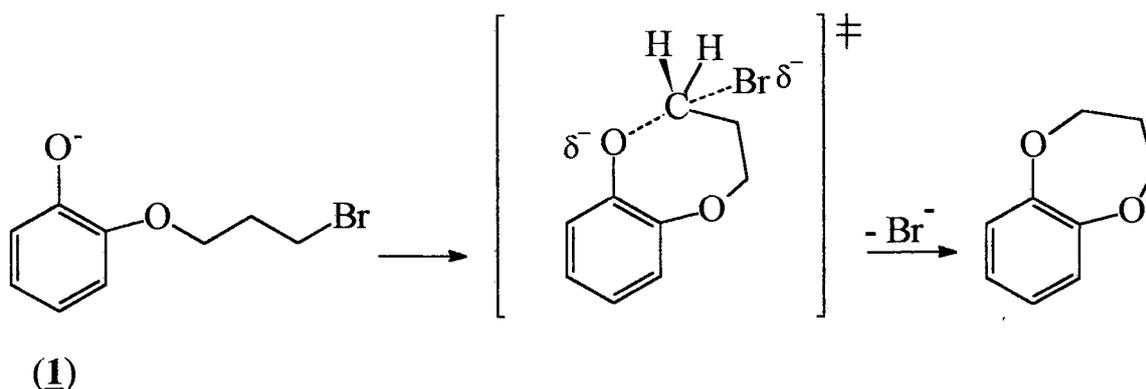
1.1.1 – Substituição nucleofílica intramolecular

Uma interpretação mecanística coerente para substituições nucleofílicas foi realizada, principalmente, por Ingold e Hughes⁵, por volta de 1930. Seus estudos contribuíram para o entendimento mecanístico atual.

Reações de substituição nucleofílica intramolecular têm sido alvo de muitos estudos mecanísticos, inspirados, principalmente, nas diferenças cinéticas, obtidas da comparação com as reações intermoleculares.

Os trabalhos realizados por Illuminati et alii^{6,7}, no estudo da ciclização intramolecular de 2-(ω -bromoalquiloxi) fenóxidos, apresentam a avaliação dos parâmetros de ativação e constantes de velocidade⁷, Tabela 02, e sugerem

o mecanismo da reação exemplificado pelo 2-(3-bromopropiloxi) fenóxido (1), Esquema 02.



Esquema 02

Tabela 02: Dados cinéticos e parâmetros de ativação do 2-(ω -bromoalquiloxi) fenóxidos em 75% água/etanol e 0,03 M de NaOH.

n ^a	Temp, °C	k _{obs} , sec ⁻¹ d	k, sec ⁻¹	k (50°C), sec ⁻¹	k _{rel} (50°C)	k _n / k _{n+1} (50°C)	ΔH^\ddagger , Kcal/mol ^f	ΔS^\ddagger , ue ^f
6 ^b	-10,0	8,31±0,06 x 10 ⁻⁴	8,31 x 10 ⁻⁴					
	0,0	3,78±0,11 x 10 ⁻³	3,78 x 10 ⁻³	1,55 ^e	2,55x10 ⁴	107	20,6	+6,2
	10,0	1,40±0,02 x 10 ⁻²	1,40 x 10 ⁻²					
	20,0	5,38±0,21 x 10 ⁻²	5,38 x 10 ⁻²					
7 ^b (1)	10,0	9,83±0,02 x 10 ⁻⁵	9,83 x 10 ⁻⁵					
	20,0	3,99±0,07 x 10 ⁻⁴	3,99 x 10 ⁻⁴	1,45x10 ^{-2e}	2,39x10 ²	21,9	22,0	+1,2
	30,0	1,48±0,04 x 10 ⁻³	1,48 x 10 ⁻³					
	40,0	4,55±0,01 x 10 ⁻³	4,55 x 10 ⁻³					
8 ^c	20,0	1,27±0,07 x 10 ⁻⁵	1,46 x 10 ⁻⁵					
	30,5	5,79±0,07 x 10 ⁻⁵	6,77 x 10 ⁻⁵	6,61x10 ⁻⁴	10,9	5,37	23,1	-1,3
	40,0	1,70±0,01 x 10 ⁻⁴	2,02 x 10 ⁻⁴					
	50,0	5,46±0,14 x 10 ⁻⁴	6,61 x 10 ⁻⁴					
9 ^c	40,0	3,21±0,01 x 10 ⁻⁵	3,90 x 10 ⁻⁵					
	50,0	9,91±0,49 x 10 ⁻⁵	1,23 x 10 ⁻⁴	1,23x10 ⁻⁴	2,03	2,03	23,1	-4,9
	60,0	3,06±0,10 x 10 ⁻⁴	3,86 x 10 ⁻⁴					
	70,0	8,36±0,05 x 10 ⁻⁴	1,07 x 10 ⁻³					
10 ^c	50,0	4,86±0,09 x 10 ⁻⁵	6,07 x 10 ⁻⁵					
	60,0	1,38±0,01 x 10 ⁻⁴	1,75 x 10 ⁻⁴	6,07x10 ⁻⁵	1,00		21,5	-11,1
	70,0	3,89±0,05 x 10 ⁻⁴	5,03 x 10 ⁻⁴					
	80,0	8,40±0,00 x 10 ⁻⁴	1,11 x 10 ⁻³					

a) Número de membros no anel formado; b) Cinética obtida em solução de hidróxido de sódio 0,03M;

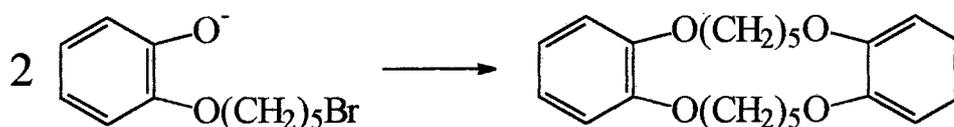
c) Cinética obtida em solução de carbonato de potássio 0,01M; d) Média de duas ou três corridas cinéticas;

e) Extrapolado do gráfico de Arrhenius; f) 50°C, ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger são provavelmente corrigidos com $\pm 0,3$ Kcal/mol e ± 1 ue, respectivamente. Referência 07.

Os dados da Tabela 02 mostram a grande influência do tamanho da cadeia alifática na reatividade intramolecular. Observa-se que a ciclização do anel de seis membros é vinte e cinco mil vezes mais rápida que a do anel de

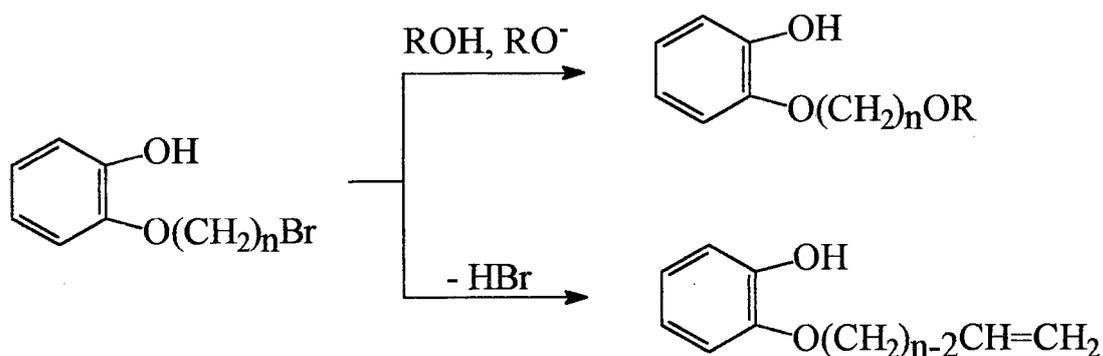
dez membros. O decréscimo da reatividade em relação ao tamanho da cadeia pode ser acompanhado pelos valores de k_n / k_{n+1} . Os valores de ΔS^\ddagger diminuem com o aumento do tamanho do anel formado. Na tabela apresentada, as comparações entre os valores de ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger indicam a importância dos fatores de tensão do anel formado e, a probabilidade de choque entre os centros ativos, na determinação de uma curva cinética.

As condições reacionais, utilizadas para o estudo cinético, permitem desconsiderar reações intermoleculares, uma vez que observou-se um rendimento de apenas 3,4% na dimerização, Esquema 03.



Esquema 03

Também não são observadas reações do tipo substituição nucleofílica intermolecular ou eliminação, Esquema 04.



Esquema 04

O estudo realizado por Bird et alii⁸, no qual uma série de ω -haloalquilaminas são ciclizadas, define os parâmetros de ativação, Tabela 03, e sugere os estados de transição desses compostos, Esquemas 05-08.

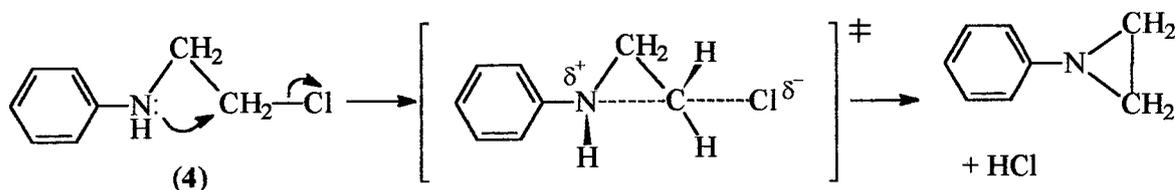
Tabela 03: Dados cinéticos e parâmetros de ativação de ω -haloalquilaminas.

50% dioxano-água						
Substrato	Temp. °C	k_{rel} 25 °C	$10^4 k/s^{-1}$	$\Delta G_{25}^\ddagger/kcal mol^{-1}$	$\Delta H^\ddagger/kcal mol^{-1}$	$\Delta S^\ddagger/kcal mol^{-1}$
(2) $NH_2[CH_2]_2Cl$	39,0		$0,85 \pm 0,02$			
(2) $NH_2[CH_2]_2Cl$	50,0	5,3	$2,43 \pm 0,03$	$23,9 \pm 0,7$	$19,3 \pm 0,4$	-15
(2) $NH_2[CH_2]_2Cl$	59,9		$5,80 \pm 0,07$			
(3) $NH_2[CH_2]_4Cl$	14,5		$20,0 \pm 1,0$			
(3) $NH_2[CH_2]_4Cl$	25,0	1777	$58,4 \pm 2,0$	20,4	16,5	-13
(3) $NH_2[CH_2]_4Cl$	35,0		$149,0 \pm 6$			
(4) $PhNH[CH_2]_2Cl$	50,0		$0,48 \pm 0,01$			
(4) $PhNH[CH_2]_2Cl$	60,1	1	$1,18 \pm 0,01$	24,8	19,8	-17
(4) $PhNH[CH_2]_2Cl$	70,1		$3,22 \pm 0,06$			
(5) $PhNH[CH_2]_2Br$	40,0	28*	$7,46 \pm 0,09$			
(6) $PhNH[CH_2]_4Cl$	20,0		$16,5 \pm 0,08$			
(6) $PhNH[CH_2]_4Cl$	30,0	833	$43,7 \pm 0,40$	20,9	16,4	-15
(6) $PhNH[CH_2]_4Cl$	39,9		$108,0 \pm 6$			
(7) 2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ NH[CH ₂] ₂ Cl	50,0		$0,92 \pm 0,02$			
(7) 2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ NH[CH ₂] ₂ Cl	59,9	1,7	$2,44 \pm 0,09$	24,5	20,7	-13
(7) 2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ NH[CH ₂] ₂ Cl	69,9		$6,39 \pm 0,09$			
(8) $NH_2CHPhCH_2Cl$	40,1		$1,15 \pm 0,01$			
(8) $NH_2CHPhCH_2Cl$	50,1	5,5	$3,48 \pm 0,07$	23,9	21,9	-7
(8) $NH_2CHPhCH_2Cl$	60,1		$10,2 \pm 0,10$			
(9) $NH_2CHPh[CH_2]_3Cl$	9,9		$10,8 \pm 0,3$			
(9) $NH_2CHPh[CH_2]_3Cl$	15,0	1680	$19,2 \pm 0,1$	20,5	17,5	-10
(9) $NH_2CHPh[CH_2]_3Cl$	20,0		$33,3 \pm 0,6$			
	25,0		$54,4 \pm 0,8$			
60% Etanol em solução de carbonato de potássio						
(5) $PhNH[CH_2]_2Br$	25,6		$1,37 \pm 0,03 \times 10^{-4}$			
(5) $PhNH[CH_2]_2Br$	40,0	1	$7,15 \pm 0,31 \times 10^{-4}$	$22,7 \pm 1,1$	$19,4 \pm 0,7$	$-11 \pm 1,2$
(5) $PhNH[CH_2]_2Br$	55,0		$2,91 \pm 0,18 \times 10^{-3}$			
(10) $PhNH[CH_2]_3Br$	25,3		$2,68 \pm 0,05 \times 10^{-6}$			
(10) $PhNH[CH_2]_3Br$	55,0	0,019	$8,29 \pm 0,06 \times 10^{-5}$	$25,2 \pm 0,7$	$21,7 \pm 0,4$	$-11 \pm 1,0$
(10) $PhNH[CH_2]_3Br$	74,0		$5,08 \times 10^{-4}$			
(11) $PhNH[CH_2]_5Br$	25,0		$1,33 \pm 0,01 \times 10^{-3}$			
(11) $PhNH[CH_2]_5Br$	10,4	9,55	$3,07 \pm 0,06 \times 10^{-4}$	$21,3 \pm 1,2$	$16,2 \pm 0,8$	$-17 \pm 1,3$
(11) $PhNH[CH_2]_5Br$	0,2		$9,85 \times 10^{-5}$			

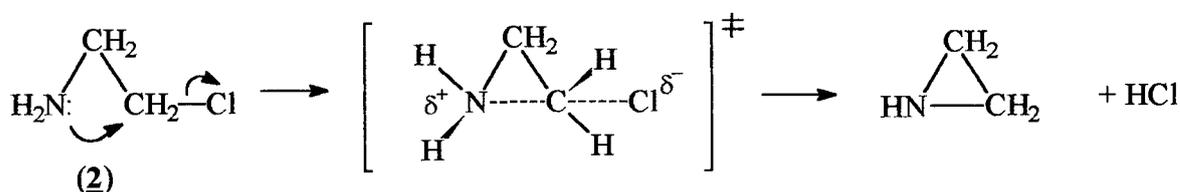
* 40°C, com valores para $PhNH[CH_2]_2Cl$ a 40°C do gráfico de ativação

A diferença de reatividade na formação de anéis de três ou cinco membros, e o pequeno efeito conjugativo do anel de três membros e o aromático são observados na Tabela 03.

A conjugação entre o anel aromático e o anel aziridínico, formado a partir do composto (4), Esquema 05, foi desconsiderada após a comparação com a ciclização do composto (2), Esquema 06. O resultado mostra que a razão entre $k_{3\text{-anel}}$ e $k_{5\text{-anel}}$, dos compostos com e sem anel aromático, é semelhante.



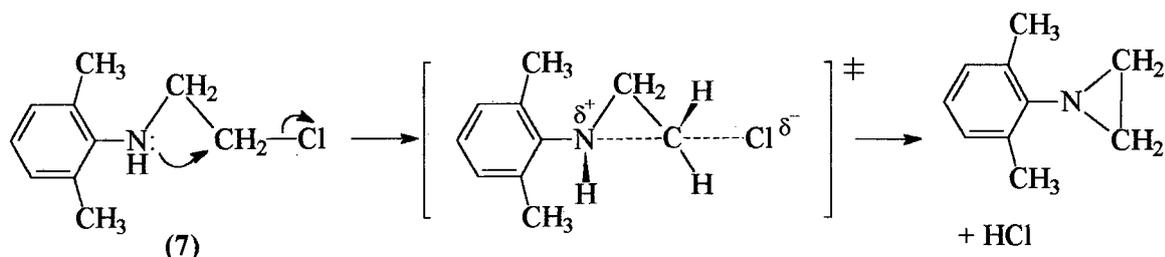
Esquema 05



Esquema 06

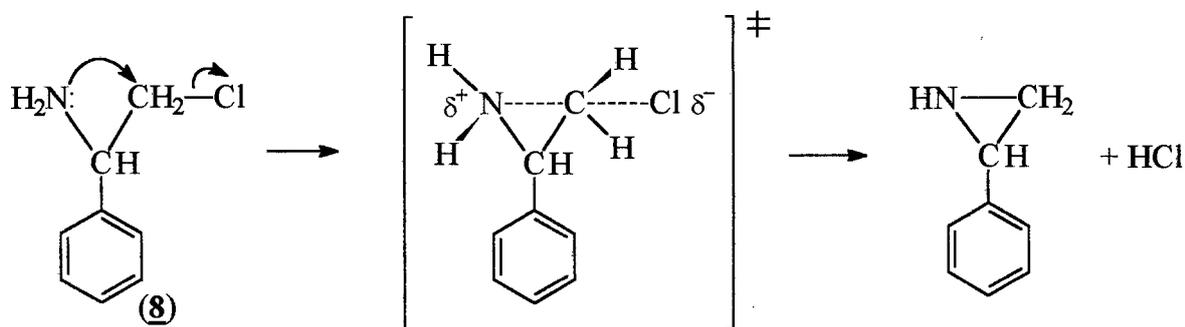
Os resultados sugerem que a conjugação entre o anel aromático e o grupo amina pouco interfere na ciclização do anel de três membros do composto (4). Provavelmente, os orbitais “ π ” do anel e o orbital “ sp^3 ”, com par de elétrons, do grupo amina são coplanares (conjugados) e, o anel formado não sofre interação, por ser ortogonal a eles.

A dúvida, com relação à disposição espacial, é discutida, novamente, com o composto (7), Esquema 07, no qual duas metilas substituintes, em posição *orto*, podem tornar possível a interação entre o anel aromático e o anel aziridínico. Observou-se, porém, um grau desprezível de aceleração da ciclização.



Esquema 07

Nos compostos (8), Esquema 08, e (9) o grupo fenil está ligado ao carbono α do nucleófilo, impossibilitando qualquer conjugação com o nitrogênio.



Esquema 08

A ausência de conjugação, nos compostos (8) e (9), está evidenciada pela íntima correspondência com os compostos (2) e (3).

A razão obtida entre os compostos com cloro (4) e com bromo (5) ($k_{\text{PhNH}[\text{CH}_2]_2\text{Br}}/k_{\text{PhNH}[\text{CH}_2]_2\text{Cl}}$) foi de 28. Este resultado sugere um estado de transição típico de substituição nucleofílica.

Também, é postulada um estado de transição tardio, devido à pequena alteração de reatividade dos compostos com e sem anel aromático. Parece que, no estado de transição, o próton do nitrogênio positivo é removido, em uma etapa subsequente rápida. Nas cinéticas de ciclização não se evidenciou componente de segunda ordem, o que confirma a hipótese. A remoção

concertada do próton do nitrogênio com a ciclização também foi discutida, merecendo a mesma ser considerada.

1.1.1.1 – Nucleofilicidade

A nucleofilicidade de um reagente pode ser determinada pela relação de uma reação de substituição nucleofílica padrão⁹ com a reação de substituição nucleofílica do nucleófilo. Por exemplo, o logaritmo da razão entre a reação CH_3I com um reagente nucleofílico e a reação do CH_3I com CH_3OH , Equação 01, pode ser usado para determinar a nucleofilicidade relativa de algumas espécies, Tabela 04.

$$n_{\text{CH}_3\text{I}} = \log \frac{k_{(\text{CH}_3\text{I} + \text{Y})}}{k_{(\text{CH}_3\text{I} + \text{CH}_3\text{OH})}}$$

Equação 01

Tabela 04: Constantes de nucleofilicidade.

Nucleófilo (Y)	$n_{\text{CH}_3\text{I}}$	pK_a
CH_3OH	0,00	-1,70
Ph-NH_2	5,70	4,58
Ph-O^-	5,75	9,89
Br^-	5,79	-7,77
CH_3O^-	6,29	15,7

Pode-se observar que o fenóxido tem um pK_a maior que a anilina, mas, em termos de nucleofilicidade são equivalentes.

1.1.1.2 – Efeito do solvente

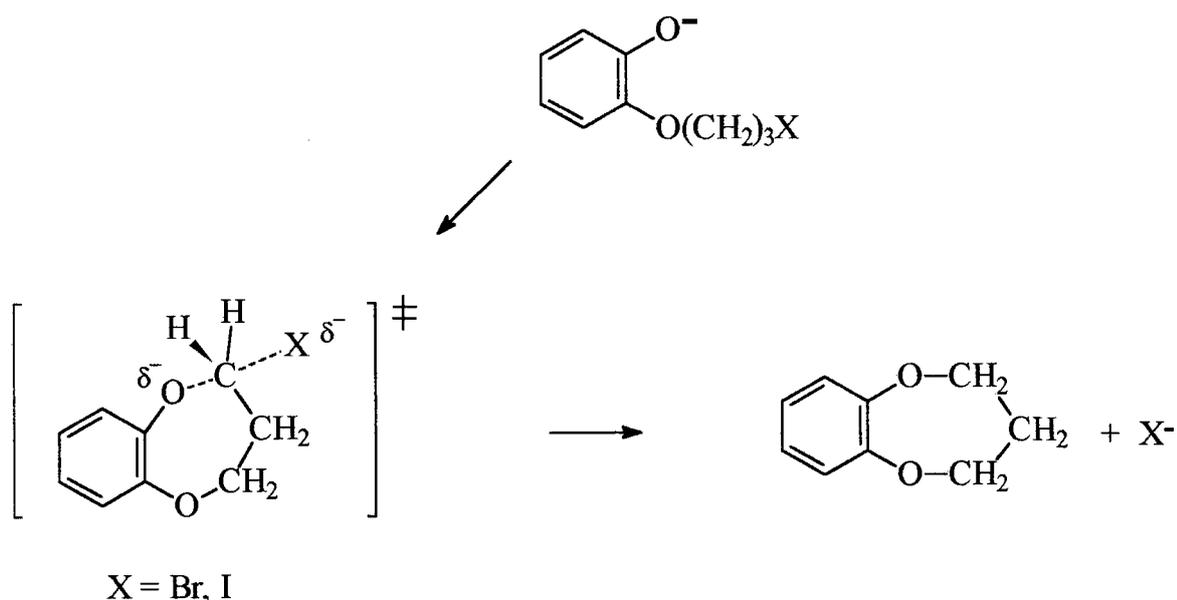
A polaridade e as ligações de hidrogênio, no caso de solventes polares próticos, determinam a maior ou menor solvatação de reagentes, intermediários e produtos, estabilizando ou desestabilizando, respectivamente, estas espécies. Esse efeito do solvente é importante na determinação mecanística das reações. A Tabela 05 indica a eficiência da solvatação dos solventes relacionados, com moléculas carregadas, parcialmente carregadas ou neutras¹¹.

Tabela 05: Efeito do solvente em reações S_N2.

Reagentes ^a	Estado de transição	Carga no Estado de transição	Efeito do aumento da polaridade do solvente na velocidade da reação
RX + Y	$\delta^+Y\cdots R\cdots X^{\delta-}$	aumento	grande aumento
RX + Y ⁻	$\delta^-Y\cdots R\cdots X^{\delta-}$	dispersão	pequena diminuição
RX ⁺ + Y	$\delta^+Y\cdots R\cdots X^{\delta+}$	dispersão	pequena diminuição
RX ⁺ + Y ⁻	$\delta^-Y\cdots R\cdots X^{\delta+}$	diminuição	grande diminuição

a) X = grupo de saída e Y = nucleófilo

As constantes de velocidade de ciclização intramolecular, de 2-(3-halopropiloxi) fenóxidos, Esquema 09, determinadas por Cerichelli et alii¹²⁻¹⁴, exemplificam o efeito do solvente, Tabela 06.



Esquema 09

Tabela 06: Efeito do solvente na ciclização de 2-(3-halopropiloxi) fenóxidos.

Solvente ^a	$10^4 \times k_{\text{obs}}, \text{s}^{-1}$		$k^{\text{I}}/k^{\text{Br}}$
	X = Br (<u>1</u>)	I	
acetonitrila	107,00	320,00	3,03
isopropanol	15,00	22,00	1,47
etanol	5,80	8,98	1,55
metanol	1,02	1,58	1,56
água	2,33	1,40	0,60

a) A 25 °C em 97% de solvente orgânico com KOH (0,1 mL; 0,3 M). Referência 12.

A Tabela 06 apresenta constantes de velocidade, aumentadas inversamente à polaridade do solvente na ordem água < metanol < etanol < isopropanol < acetonitrila. O efeito do solvente na velocidade é justificado considerando-se a maior solvatação do nucleófilo por solventes próticos. Nestes casos o nucleófilo, para reagir, precisa “livrar-se” das moléculas do solvente. Em acetonitrila, um solvente polar aprótico, o nucleófilo encontra-se livre para reagir; razão pela qual a reação ocorre mais rapidamente.

1.1.2 - Modelos miméticos para catálise enzimática.

Reações enzimáticas são extremamente rápidas e estereoespecíficas e ocorrem, geralmente, sob condições brandas de pH, temperatura e pressão. Reações intermoleculares, que ocorreriam naturalmente por catálise enzimática, podem não ocorrer na ausência de enzimas, mesmo sob condições extremas, conforme observado na Tabela 07¹⁵.

Tabela 07: Comparação entre velocidades de reações enzimáticas e velocidades de reações intermoleculares similares.

Enzimas	Análogo não enzimático	Velocidade enzimática($V_e.s^{-1}$) ^a	Velocidade não enzimática($V_o.s^{-1}$) ^b	Ve/Vo
Lisozima	Hidrólise de acetais catalisada por base geral	5×10^{-1}	3×10^{-9}	2×10^8
Quimotripsina	Hidrólise de amidas catalisada por base geral	4×10^{-2}	1×10^{-5}	4×10^3
Fumarase	Hidratação de alcenos catalisada por ácido geral	5×10^2	3×10^{-9}	2×10^{11}

a) Velocidades obtidas a partir do número de conversões para a saturação da enzima.

b) Velocidades obtidas a partir do melhor análogo, baseado nos resíduos de aminoácidos do sítio ativo da enzima e conhecidos como modelos para a velocidade de reação. As velocidades de reação são corrigidas em função do fator de proximidades relativo a cada substrato e grupo catalítico, tornando V_e e V_o comparáveis em termos de unidades e efeito de proximidade. Referência 15.

Explicar, mecanisticamente, a ação enzimática e, conseqüentemente, desvendar os fatores responsáveis pelo poder catalítico das enzimas, têm sido estudo de inúmeros trabalhos científicos¹⁶.

Para tanto, as técnicas de difração de raio-x representaram grande advento para a determinação da estrutura tridimensional de algumas enzimas. Um crescente volume de informações vêm se acumulando passando a ser elaboradas algumas relações de estrutura-atividade. Estas resultaram em um modelo no qual, acredita-se, as enzimas realizam suas funções catalíticas,

fixando o substrato, num processo de complementariedade geométrica e eletrônica, de modo a aproximar os grupos reacionais.

A dificuldade de estudar as enzimas, devido a sua grande complexidade, faz com que sejam criados sistemas mais simples, que imitem a reação enzimática como um todo, denominados modelos miméticos.

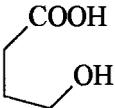
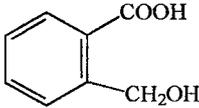
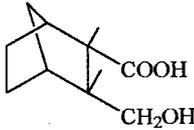
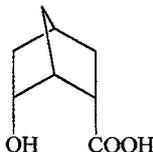
Reações de ciclização intramoleculares têm sido apresentadas como modelos simples para explicar o poder catalítico de enzimas em sistemas biológicos. Tais modelos estão fundamentados no princípio de que os parâmetros físico-químicos que governam a reatividade entre dois grupamentos funcionais em uma reação intramolecular, também estão presentes para os mesmos grupamentos funcionais que constituem o sítio ativo da enzima.

Através do estudo de reações intramoleculares, foram geradas, entre outras, as teorias Direcionamento de Orbitais, Controle Estereopopulacional e Espaço-Temporal. Essas teorias tentam explicar o aumento de velocidade, observado em sistemas intramoleculares, quando comparados às reações intermoleculares similares, e estabelecem uma analogia com os fatores que determinam os enormes efeitos catalíticos exercidos pelas enzimas¹⁷.

1.1.2.1 – Direcionamento de orbitais

A velocidade das reações de ciclização intramolecular de esterificação e lactonização de γ -hidróxiácidos^{18,19} ocorre 10^6 vezes mais rapidamente que a reação intermolecular de esterificação do ácido acético e etanol. Mesmo depois de feitas correções para o efeito de proximidade, tensão e efeitos conformacionais, um fator de aumento de velocidade de 10^4 ainda é observado, Tabela 08.

Tabela 08: Efeito do componente orientacional sobre a velocidade de lactonização de ácidos γ -hidroxicarboxílicos.

Composto	<chem>CH3CH2OH + CH3COOH</chem>				
$V_{\text{relativas}}$	1	79	305	6630	1.027.000
$V_{\text{rel. Corrig.}}^a$	1	413	17	1660	18.700

a) velocidades relativas corrigidas, conforme referência 18.

Segundo Koshland²⁰, nas reações de ciclização, os grupos reativos têm uma orientação limitada, se comparada às orientações das colisões que ocorrem ao acaso em processos bimoleculares.

Uma aceleração de 10^4 não confere às reações intramoleculares análogas a mesma velocidade das reações enzimáticas. Porém, a combinação de vários grupos catalíticos, presentes numa única estrutura carbônica, a exemplo do que ocorre num complexo enzima-substrato, pode revelar fatores tão grandes quanto 10^{12} , justificando a origem do alto poder catalítico das enzimas.

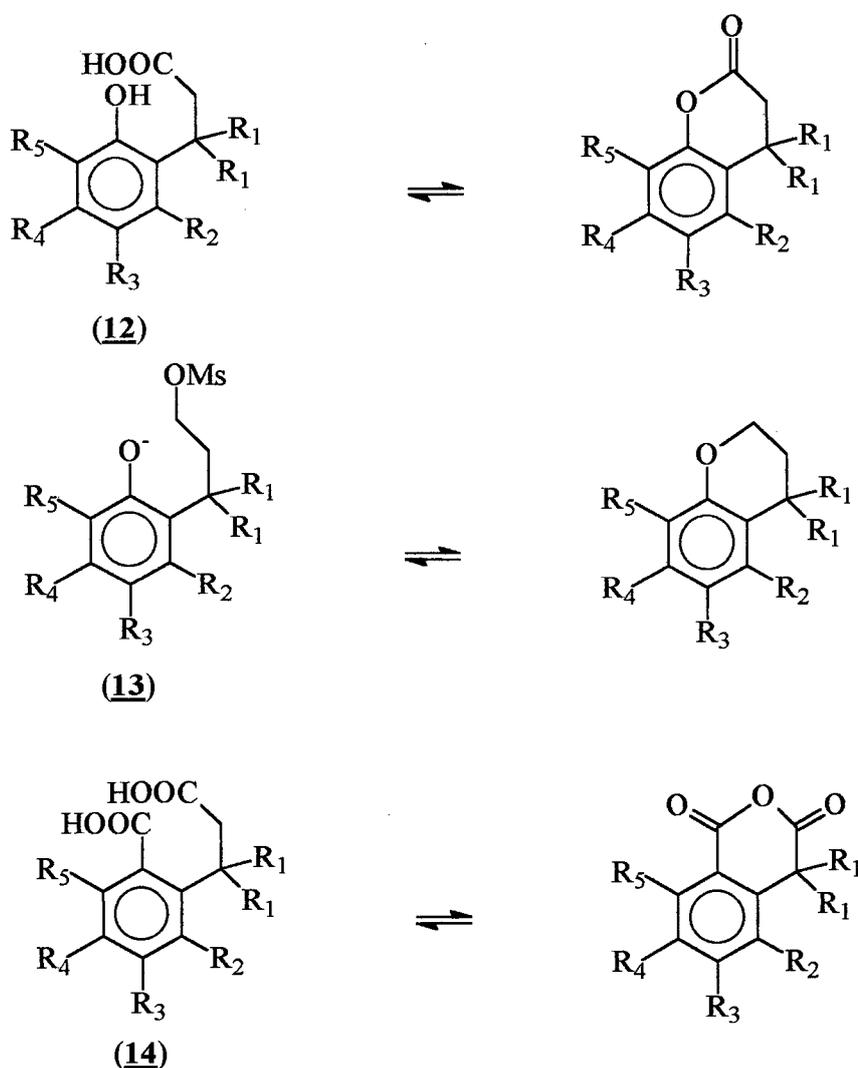
Dentre as contestações às idéias de Koshland, Bruice²¹ demonstra que, para átomos ou grupos de átomos de simetria esférica, uma razão de velocidade $k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}} = 10^6$ requer uma orientação crítica de $0,1^\circ$ entre os grupos participantes da reação.

Conclui-se, portanto, que qualquer desvio na orientação dos orbitais desta ordem de magnitude deverá reduzir, drasticamente, a velocidade da reação. Além disso, a amplitude das vibrações angulares numa molécula, à temperatura ambiente, oscila entre 5° e 10° e, obviamente, tende a aumentar com o aumento da temperatura. Este fato, aplicado a teoria de Koshland, requer que a velocidade de uma reação química diminua com o aumento da temperatura, contrariando o que, naturalmente, é observado.

1.1.2.2 - Controle estereopopulacional

A teoria do Controle Estereopopulacional surge da observação que, durante a formação do complexo enzima-substrato, a enzima limita o substrato a uma única conformação, possivelmente, aquela mais favorável ao desempenho de sua função catalítica.

Os trabalhos de Milstien e Cohen quantificaram o fator de aumento de velocidade como devido à restrição conformacional, estudando como reação modelo a lactonização de derivados do ácido o-hidroxi-hidrocinâmico²², (**12**); a ciclização de mesilatos de 3-(o-hidroxifenil)-1-propila²³, (**13**), e a formação de anidridos derivados do ácido homoftálico²⁴, (**14**), Esquema 10 e Tabela 09.



Esquema 10

Tabela 09: Efeito da substituição de hidrogênio por metila sobre a velocidade relativa de ciclização dos compostos **(12)**, **(13)** e **(14)**.

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	(12)	(12) ^a	(13)	(13) ^a	(14)	(14) ^a
H	H	H	H	H	1	1	1	1	1	1
H	H	H	H	CH ₃	---	---	---	---	10	---
H	H	H	CH ₃	CH ₃	---	---	3,5	---	---	---
H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6,8	---	7	---	---	---
H	CH ₃	H	H	H	---	1b	---	1,6b	52	1
H	CH ₃	H	H	CH ₃	---	---	---	---	50	---
CH ₃	H	H	H	H	4.440	4.440	3.100	3.100	82.000	82.000
CH ₃	H	H	H	CH ₃	16.700	---	---	---	---	---
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	---	---	10.464	---	---	---
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	8x10 ¹⁰	---	---	---	---	---
CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	3x10 ¹¹	---	---	---	---	---
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	3x10 ¹¹	---	9x10 ⁴	---	---	---
CH ₃	---	---	---	2x10 ⁵	8x10 ⁵	---				
CH ₃	CH ₃	H	H	H	---	5x10 ^{10(b)}	---	---	---	16.000 ^b

a) corrigidas para efeitos estéreos e eletrônicos, conforme referência 25; b) Valores obtidos por extrapolação.

Observa-se que, quando R₄ é um grupamento CH₃, a velocidade relativa de reação é 10⁴ vezes maior que a velocidade da reação para o composto não substituído. Atribui-se a este fator de aumento de velocidade a explicação de que os grupos metílicos produzem um congelamento conformacional da cadeia lateral no rotâmero mais produtivo para a reação, aumentando a população deste confômero.

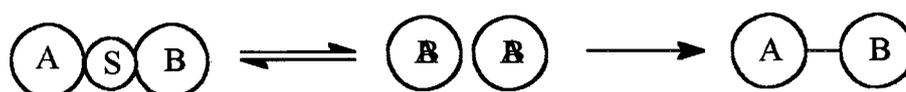
Contestações surgem com a observação de valores de 10¹¹ vezes maior do que a velocidade da reação para o composto não substituído, em que a reação de **(12)**, estaria recebendo contribuições de variáveis não identificadas até aquele momento. Uma explicação provável seria a presença de barreiras reacionais, introduzidas nas reações de substituição nucleofílica e na formação do anidrido, as quais diminuem o aumento global de velocidade. Essas barreiras podem surgir de fatores estéreos ou orientacionais²⁶.

1.1.2.3 – Teoria espaço-temporal

Segundo Menger²⁷, conceitos como entropia, orientação e proximidade, não reúnem evidências suficientes para explicar os fatores responsáveis pelo grande aumento de velocidade, observado em reações intramoleculares, e pela eficiência da catálise enzimática.

Menger sugere que as reações intramoleculares sejam abordadas por uma nova teoria, denominada Teoria Espaço-Temporal, enunciada da seguinte forma: “A velocidade de reação entre dois grupamentos funcionais A e B é proporcional ao tempo em que A e B permanecem a uma distância crítica menor ou igual à soma dos raios de Van der Waals dos grupos que participam da reação”. A ênfase à distância, em detrimento dos fatores orientacionais, é uma decorrência natural da teoria, pois, a amplitude da energia de estiramento de uma ligação é maior que a amplitude da energia de vibração angular.

Em termos das leis formais de equilíbrio, a teoria é descrita considerando-se que duas moléculas separadas pelo solvente geram um complexo no qual os componentes do sítio reacional estão dentro de uma distância limite, que impede sua solvatação. O produto fornecido numa segunda etapa é caracterizado por uma constante de velocidade intrínseca¹⁶, Esquema 11.



Esquema 11

Menger, em seus experimentos posteriores, propõe a consolidação de sua hipótese Espaço-Temporal. Assim, cálculos computacionais, usando o método AMPAC, para a transferência intramolecular de hidreto em alcocicetonas, Esquema 12, fornecem uma energia para o processo global

igual a 18 Kcal.mol^{-1} , dos quais 5 Kcal.mol^{-1} são usados para a transferência do hidreto. Os 13 Kcal/mol^{-1} restantes são usados para posicionar os centros reacionais a uma distância crítica para a reação²⁸.



Esquema 12

1.2 - Objetivos

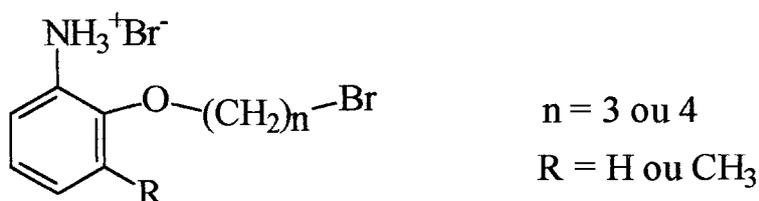
GERAIS:

Contribuir para as linhas de pesquisa desenvolvidas pelo Núcleo de Catálise e Mecanismos de Reações Orgânicas:

- Aumentar o conhecimento na área de mecanismos de reações orgânicas e dos diferentes fatores, que contribuem para a catálise enzimática, através de estudos de modelos miméticos;
- Identificar e desenvolver modelos teóricos que possam contribuir para a elucidação do mecanismo de ação enzimática;

ESPECÍFICOS:

- Sintetizar e caracterizar os brometos de 2-(ω -bromoalquilóxi) anilínio e 2-(ω -bromoalquilóxi)-3-metilanilínio, com alquil = propil e butil;



- Medir os valores das constantes de velocidade, em função de diferentes solventes e temperaturas, analisando os resultados, principalmente, sob a ótica estrutural (orientação espacial, rigidez e proximidade dos grupos funcionais reagentes, efeito estereo do grupo metila);
- Realizar cálculos computacionais, visando a modelagem molecular dos sistemas formados pelos compostos 2-(ω -bromoalquilóxi) anilina e 2-(ω -bromoalquilóxi)-3-metilanilina.

CAPÍTULO II

2 – Parte experimental

2.1 – Equipamentos

Os equipamentos utilizados nas preparações e purificações dos compostos foram os seguintes:

- aparelho de ponto de fusão Microquímica MQAPF-301;
- balança sartorius B120S;
- banho termostaticado Microquímica MQBTZ99-20;
- bomba de vácuo Edwards 5 (dois estágios);
- rotavapor Büchi RE111/water bath Büchi 461;
- pHmetro Beckman ϕ 71 (eletrodo Corning);
- forno de microondas Panasonic 1200 W de potência útil.

As análises realizadas para a determinação das estruturas dos compostos preparados foram as seguintes:

- Análise elementar: as análises foram realizadas em um analisador de C, H, N Perkin-Elmer –2400;
- Espectroscopia de UV/Vis: os espectros de UV/Vis foram obtidos em um espectrofotômetro Hewlett-Packard modelo 8453, utilizando-se celas de quartzo de 3 mL de capacidade e 1 cm de caminho ótico;
- Espectroscopia de IV: os espectros de infravermelho foram realizados em um espectrofotômetro Bomem Hartmann & Braun – MB Séries, em pastilhas de KBr;

- Espectroscopia de RMN: os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram realizados em um espectrômetro Brücker AW-200 MHz, usando TMS como padrão interno e os solventes deuterados de acordo com a solubilidade dos compostos.

Os estudos cinéticos de ciclização dos compostos sintetizados foram realizados utilizando espectroscopia de UV/Vis. Os espectros foram realizados em um espectrofotômetro Hewlett-Packard modelo 8453, utilizando-se celas de quartzo de 3 mL de capacidade e 1 cm de caminho ótico;

Os cálculos computacionais mecânico-moleculares e mecânico-quânticos foram realizados usando os programas PCMODEL para windows, versão 5.0, licença nº 42921445A, e o MOPAC versão 6.0, compilado para ambiente windows 95 ao nível do hamiltoniano PM3, em um microcomputador PC pentium de 166 Mhz.

2.2 - Reagentes

Todos os reagentes utilizados eram de pureza analítica. O *o*-cresol 99% foi adquirido da Riedel-de Haën e o 2-nitrofenol da Aldrich. Os demais reagentes eram de procedência Aldrich, Merck, Vetec, Nuclear e Grupo Química.

Os adsorventes utilizados para os métodos de cromatografia de camada delgada e de coluna foram sílica-gel (Merck; 60 mesh) e sílica-gel (Aldrich; 60 mesh) respectivamente.

Os solventes utilizados para leituras de UV/Vis eram de pureza espectrocópica.

2.3 – Sínteses

2.3.1 – Sínteses dos dibrometos de alquila

1,3-dibromopropano: Utilizou-se 1,3-propanodiol e ácido bromídrico 48%, como agente halogenante, prepara-se o 1,3-dibromopropano conforme a literatura³⁰. Obteve-se rendimento de 85%, p.e. 160 °C, p.e. lit.³¹ 162-165 °C .

IV (cm⁻¹): 2965, 1435, 1243, 553.

δ(ppm) RMN ¹H (200 MHz CDCl₃): 3,55 (4H,t); 2,35 (2H, m).

1,4-dibromobutano: Preparou-se o 1,4-dibromobutano com 1,4-butanodiol recém destilado e ácido bromídrico 48%, conforme a literatura³⁰. Obteve-se rendimento de 85%, p.e. 79 °C/10mmHg, p.e. lit.³¹ 83-84 °C/12mmHg

IV (cm⁻¹): 2954, 1440, 1265, 565;

δ(ppm) RMN ¹H (200 MHz CDCl₃): 3,45 (4H, m); 2,04 (4H, m).

2.3.2 – Síntese do 6-nitro-2-metilfenol

6-nitro-2-metilfenol: Em balão de fundo redondo de 1,0 L e duas bocas, imerso em um banho refrigerante (-10 °C), provido de um condensador de refluxo e um termômetro, adicionou-se 150 mL de água e, cautelosamente, 55 mL, 1 mol, de ácido sulfúrico. Sob forte agitação e a uma temperatura de -3 °C adicionou-se 60 g, 0,7 moles, de nitrito de sódio e 43 mL, 0,4 moles, de *o*-cresol em 300 mL de benzeno³². Manteve-se o sistema a 5 °C durante 2 horas e sob agitação por mais 12 horas. Separou-se a fase benzênica da aquosa, e, com a primeira procedeu-se a separação dos produtos em coluna cromatográfica com eluente

hexano. p.f. 69 °C, p.f. lit.³² 70 °C. Obteve-se rendimento de 17% do 6-nitro-2-metilfenol.

IV (cm⁻¹): 3100, 3085, 2960, 2855, 1540, 1355, 1320, 1215, 890.

δ(ppm) RMN ¹H (200 MHz CDCl₃): 10,8 (1H, s); 7.95 (1H, dd); 7.55 (1H, dd); 6.95 (1H, t); 2.31 (3H, s);

2.3.3 – Sínteses dos 2-(ω-bromoalquilo) nitrobenzeno e 2-(ω-bromoalquilo)-3-nitrotolueno

2-(3-bromopropilo) nitrobenzeno, (15) método A: Em balão de fundo redondo de 250 mL, provido de um condensador de refluxo, adicionou-se 4 g, 28,8 mmoles, de 2-nitrofenol, 6,9 g, 50 mmoles, de carbonato de potássio anidro e 100 mL de acetona. Sob forte agitação 5,8 mL, 57 mmoles, do 1,3-dibromopropano foram adicionados e refluxou-se por 5 horas. Em seguida, evaporou-se a acetona e purificou-se o produto por coluna cromatográfica, usando hexano/clorofórmio (1 : 1). Obteve-se 58% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 3078, 2941, 2885, 1604, 1516, 1353, 1270, 753, 665.

δ(ppm) RMN ¹H (200 MHz CDCl₃): 7,8-7,0 (4H); 4,2 (2H, t); 3,6 (2H, t); 2,3 (2H, m).

Método B (microondas): Em balão de 125 mL adaptado para refluxo, adicionou-se 4 g, 28,8 mmoles, de 2-nitrofenol, 6,9 g, 50 mmoles, de carbonato de potássio anidro e 30 mL, 300 mmoles, de 1,3-dibromopropano. Programou-se o microondas em 50%, 600 W. Observou-se formação de brometo de potássio e desaparecimento da coloração avermelhada, proveniente do íon

fenóxido. A purificação foi realizada conforme método A. Obteve-se um rendimento de 80% após 60 minutos.

2-(3-bromopropiloxi)-3-nitrotolueno, (17), método A: Adicionou-se a um balão de fundo redondo de 250 mL, 4 g, 26,1 mmoles, de 6-nitro-2-metilfenol, 6,9 g, 50 mmoles, de carbonato de potássio anidro e 100 mL de acetona. Após iniciar agitação adicionou-se 5,8 mL, 58 mmoles, do 1,3-dibromopropano e refluxou-se por 3 horas. Em seguida, evaporou-se a acetona e o produto foi purificado em coluna cromatográfica, usando hexano/clorofórmio (1 : 1). Obteve-se 93% de rendimento.

IV (cm^{-1}): 3083, 2956, 2891, 1603, 1530, 1468, 1359, 1230, 794, 747, 637.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz CDCl_3): 7,6-7,1 (3H); 4,1 (2H, t); 3,6 (2H, t); 2,4 (3H, s); 2,4 (2H, m).

Método B (microondas): Adicionou-se a um balão de 125 mL 4 g, 26,1 mmoles, de 6-nitro-2-metilfenol, 6,9 g, 50 mmoles, de carbonato de potássio anidro e 30 mL, 300 mmoles, de 1,3-dibromopropano. Programou-se o microondas em 50%, 600 W. Observou-se formação de brometo de potássio e desaparecimento da coloração avermelhada, proveniente do íon fenóxido. A purificação foi realizada conforme método A. Obteve-se um rendimento de 96% após 40 minutos.

2-(4-bromobutiloxi) nitrobenzeno, (16): Em balão de fundo redondo de 250 mL, provido de um condensador de refluxo, adicionou-se 4 g, 28,8 mmoles, de 2-nitrofenol, 7,6 g, 55 mmoles, de carbonato de potássio anidro e 7,0 mL, 58 mmoles, do 1,4-dibromobutano diluídos em 100 mL de acetona. Aqueceu-se, sob refluxo, com agitação, por 5 horas. Em seguida, evaporou-se a acetona e

purificou-se o produto por coluna cromatográfica, usando hexano/clorofórmio (7 : 3). Obteve-se 47% de rendimento.

IV (cm^{-1}): 3085, 2948, 2881, 1606, 1525, 1353, 1279, 745.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz CDCl_3): 7,7-7,0 (4H); 4,1 (2H, t); 3,5 (2H, t); 2,0 (4H, m).

2-(4-bromobutiloxi)-3-nitrotolueno, (18): Conforme procedimento anterior, usou-se 4 g, 26,1 mmoles, de 6-nitro-2-metilfenol, 6,9 g, 50 mmoles, de carbonato de potássio anidro e 100 mL de acetona. Após iniciar a agitação, adicionou-se 7,2 mL, 60 mmoles, do 1,4-dibromobutano e refluxou-se por 5 horas. Em seguida, evaporou-se a acetona e o produto foi purificado através de coluna cromatográfica usando hexano/clorofórmio (7 : 3). Obteve-se 87% de rendimento.

IV (cm^{-1}): 3081, 2949, 2885, 1603, 1529, 1463, 1360, 1232, 794, 748, 638.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz CDCl_3): 7,6-7,0 (4H); 4,0 (2H, t); 3,5 (2H, t); 2,3 (3H, s); 2,0 (4H, m).

2.3.4 – Sínteses dos brometos de 2-(ω -bromoalquiloxi) anilínio e 2-(ω -bromoalquiloxi)-3-metilanilínio

Procedimento para a preparação dos brometos de anilínio: Adicionou-se ao frasco do hidrogenador, contendo 50 mL de uma mistura etanol/metanol (1 : 1) e 0,01 g de Pd/C 10%, e quantidades estequiométricas do apropriado nitrocomposto e ácido bromídrico 48%. Foi aplicado uma pressão de 55psi de hidrogênio. Acompanhou-se a reação através de cromatografia em camada delgada. O produto foi purificado por recristalização em acetonitrila.

Brometo de 2-(3-bromopropiloxi) anilínio, (19): Preparou-se com 4,5 g, 32 mmoles, de 2-(3-bromopropiloxi) nitrobenzeno e 3,7 mL, 32 mmoles, de ácido bromídrico 48%. Obteve-se um rendimento de 52%.

IV (cm^{-1}): 3150-2300, 1628, 1565, 1498, 1460, 1266, 1124, 1023, 929, 757.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz DMSO- d_6): 9,7 (3H, s, largo); 7,4-7,0 (4H); 4,2 (2H, t); 3,8 (2H, t); 2,3 (2H, m).

CHN_{cal.}: C = 34,75% H = 4,21% N = 4,50%

CHN_{obs.}: C = 34,82% H = 4,06% N = 4,69%

Brometo de 2-(3-bromopropiloxi)-3-metilanilínio,(21): Usou-se 10 g, 36,5 mmoles, de 2-(3-bromopropiloxi)-3-nitrotolueno e 4,2 mL, 36,5 mmoles, de ácido bromídrico 48%. Obteve-se um rendimento de 55%.

IV (cm^{-1}): 3150-2300, 1621, 1557, 1469, 1267, 1207, 1089, 1051, 1000, 913, 776.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz CDCl_3): 10,0 (3H, s, largo); 7,6-7,0 (3H); 4,1 (2H, t); 3,6 (2H, t); 2,4 (2H, m); 2,3 (3H, s).

CHN_{cal.}: C = 36,95% H = 4,61% N = 4,31%

CHN_{obs.}: C = 37,74% H = 4,50% N = 4,24%

Brometo de 2-(4-bromobutiloxi) anilínio, (20): Preparado com 5 g, 18,2 mmoles, de 2-(4-bromobutiloxi) nitrobenzeno e 2,2 mL, 19 mmoles, de ácido bromídrico 48%. Obteve-se um rendimento de 70%.

I.V. (cm^{-1}): 3150-2300, 1628, 1558, 1500, 1465, 1264, 1127, 1046, 760.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz DMSO- d_6): 9,7 (3H, s, largo); 7,4-7,1 (4H); 4,2 (2H, t); 3,7 (2H, t); 2,0 (4H, m).

CHN_{cal.}: C = 36,95% H = 4,61% N = 4,31%

CHN_{obs.}: C = 37,98% H = 4,54% N = 4,27%

Brometo de 2-(4-bromobutiloxi)-3-metilanilínio, (22): Preparou-se com 4,5 g, 15,5 mmoles, de 2-(4-bromobutiloxi)-3-nitrotolueno e 1,8 mL, 16 mmoles, de ácido bromídrico 48%. Obteve-se um rendimento de 46%.

IV (cm^{-1}): 3150-2300, 1566, 1518, 1471, 1269, 1211, 1036, 989, 778.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz CDCl_3): 10,1 (3H, s, largo); 7,7 (1H, dd); 7,2 (1H, dd); 7,1 (1H, t); 4,1 (2H, t); 3,5 (2H, t); 2,4 (3H, s); 2,1 (4H, m).

$\text{CHN}_{\text{cal.}}$: C = 39,00% H = 5,02% N = 4,13%

$\text{CHN}_{\text{obs.}}$: C = 40,16% H = 5,18% N = 4,12%

2.3.5 – Sínteses dos produtos de ciclização

Procedimento para a preparação dos produtos ciclizados: Em balão de fundo redondo de 1,0 L adicionou-se o apropriado brometo de anilínio e 600 mL de uma solução etanol/água (1 : 1), sob forte agitação. Iniciou-se o refluxo e o meio reacional foi basificado a $\text{pH}=10$ pela adição de hidróxido de sódio 1,0 molar. O final da reação foi observado por cromatografia em camada delgada. O etanol foi evaporado e o produto extraído com clorofórmio.

2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepina, (23): Preparado com 2 g de 2-(3-bromopropiloxi) anilínio.

IV (cm^{-1}): 3415, 2932, 2859, 1602, 1250, 727.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz CDCl_3): 6,8-6,5 (4H); 4,2 (1H, s); 4,0 (2H, t); 3,2 (2H, t); 2,0 (2H, m).

2,3,4,5-tetrahidro-9-metil-1,5-benzoxazepina, (25): Preparou-se com 4 g de 2-(3-bromopropiloxi)-3-metilanilínio.

IV (cm^{-1}): 3366, 2942, 2865, 1595, 1270, 775, 744.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200MHz CDCl_3): 6,7-6,4 (3H); 4,1 (2H, t); 3,4 (1H, s); 3,2 (2H, t); 2,3 (3H, s); 2,1 (2H, m).

2,3,4,5,6-pentahidro-1,6-benzoxazocina, (24): Usou-se 3 g, de 2-(4-bromobutiloxi) anilínio.

IV (cm^{-1}): 3415, 2932, 2859, 1602, 1250, 727.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz CDCl_3): 6,8-6,5 (4H); 4,2 (1H, s); 4,0 (2H, t); 3,2 (2H, t); 2,0 (4H, m).

2,3,4,5,6-pentahidro-10-metil-1,6-benzoxazocina, (26): Preparado com 4 g de 2-(4-bromobutiloxi)-3-metilanilínio.

IV (cm^{-1}): 3366, 2942, 2865, 1595, 1270, 775, 744.

$\delta(\text{ppm})$ RMN ^1H (200 MHz CDCl_3): 6,7-6,4 (3H); 4,1 (1H, t); 3,4 (1H, s); 3,2 (2H, t); 2,3 (3H, s); 2,1 (4H, m).

2.4 – Estudos cinéticos

As cinéticas das reações de ciclização intramolecular dos sais de anilínio foram efetuadas sob condições de primeira ordem, adicionando-se 20 μL de uma solução estoque 10^{-2} M do respectivo composto em acetonitrila, a 2 mL das respectivas soluções:

- hidróxido de sódio 10^{-3} M
- carbonato de potássio (pH = 11)
- hidróxido de sódio 10^{-3} M e metanol (1 : 1)
- hidróxido de sódio 10^{-3} M e etanol (1 : 1)
- hidróxido de sódio 10^{-3} M e acetonitrila (1 : 1)
- metanol (adicionado 20 μL de NaOH 0,1 M)
- etanol (adicionado 20 μL de NaOH 0,1 M)
- acetonitrila (adicionado 20 μL de NaOH 0,1 M)

Todas as cinéticas foram acompanhadas por, no mínimo, 4 a 5 tempos de meia vida. Em cada corrida cinética, 200 leituras de absorvância, em média, foram adquiridas e processadas por um programa HP 8453, que forneceu constantes de velocidade com desvios padrões até 10^{-3} vezes menores que as constantes de velocidades calculadas; cada constante de velocidade relatada representa a média de dois experimentos.

As cinéticas realizadas em solventes orgânicos foram acompanhadas por um período máximo de 24 horas.

2.5 – Cálculos computacionais

Os cálculos computacionais realizados neste trabalho envolveram tanto cálculos mecânico-moleculares, quanto mecânico-quânticos, usando os programas PCMODEL para windows, versão 5.0, licença nº 42921445A e o MOPAC³³, versão 6.0, compilado para ambiente windows 95. O primeiro foi usado como recurso inicial de minimização das estruturas estudadas e como gerador das matrizes de entrada para os cálculos semi-empíricos.

De posse das coordenadas internas, a otimização da geometria para os compostos estudados seguiu uma rotina padrão na qual o método PM3 foi usado. O critério de precisão para o término dos cálculos foi incrementado pela palavra PRECISE, e as minimizações foram obtidas sem imposição de restrições ao sistema, usando a rotina do EF³⁴ (Eigenvector Following), incorporadas no MOPAC 6.0.

Os estados de transição foram, primeiramente, localizados ao calcular-se a variação do calor de formação com a variação da distância entre os átomos (N...C) dos grupos reativos, que formariam a ligação nos estados de transição. Estas estruturas foram, então, refinadas pela minimização da norma do gradiente, usando o rotina de minimização TS³⁵ e também NLLSQ³⁵ (Non-Linear Least Squares Gradient). Para assegurar a precisão dos resultados, foram empregadas as palavras chaves PRECISE e GNORM=0,01. Finalmente, a natureza de cada ponto estacionário foi estabelecida pelo cálculo da matriz das constantes de força e determinado o número de frequências imaginárias, nenhuma para os mínimos locais e uma para os estados de transição. A existência de uma única frequência de vibração negativa é um indicativo de tratar-se de um ponto de sela. O eigenvector, associado com o único valor negativo na matriz de constante de força foi caracterizado em cada caso confirmando o movimento com aquele esperado para o estado de transição.

As opções para todos estes procedimentos, estão incluídas no MOPAC 6.0. Em seguida, usou-se as geometrias otimizadas dos estados de transição para os cálculos da coordenada de reação, usando a palavra chave IRC³⁶.

CAPÍTULO III

3 – Resultados e discussão

3.1 – Sínteses e caracterizações

3.1.1 – Dibrometos de alquila

O 1,3-dibromopropano e o 1,4-dibromobutano foram sintetizados, conforme descrito na literatura³⁰. A caracterização e os rendimentos são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Rendimentos e caracterização dos dibrometos de alquila.

Composto	Rend.(%)	Rend. Lit. (%)	IV ^a (cm ⁻¹)	RMN ¹ H δ(ppm) ^b
1,3-dibromopropano	85	91	2965 1435 1243 553	3,55 [4H,t]
				2,35 [2H,m]
1,4-dibromobutano	75	76	2954 1440 1265 565	3,45 [4H,m]
				2,04 [4H,m]

a) espectros realizados em pastilhas de KBr; b) 200 Mz em CDCl₃.

Observou-se reprodutibilidade dos rendimentos mencionados pela literatura, e os dibrometos de alquila foram caracterizados facilmente por espectros de IV e RMN de ¹H.

A irradiação de microondas, também, foi utilizada na síntese dos dibrometos de alquila, no intuito de desenvolver-se uma nova metodologia para obtenção de tais compostos. Porém, não foi possível realizar as reações descritas com ácido sulfúrico e bromídrico em microondas, devido à decomposição do ácido sulfúrico. Realizou-se, então, experimentos para as sínteses dos dibrometos de alquila, sob irradiação de microondas, utilizando-

se pentóxido de fósforo, ácido orto-fosfórico 85%, brometo de potássio e o diol, sendo os rendimentos descritos na Tabela 11.

Tabela 11: Rendimentos dos dibrometos de alquila sob irradiação de microondas.

Composto	Rend.refluxo ^a	MW (600 W)	
	convencional (%)	Tempo (min.)	Rend. (%)
1,3-dibromopropano	85	25	12
1,4-dibromobutano	75	15	28

a) tempo de refluxo de 3 horas.

A utilização de irradiação de microondas resultou em rendimentos ruins. Provavelmente o pequeno tempo reacional e a observação de grande perda de ácido bromídrico, causaram os baixos rendimentos.

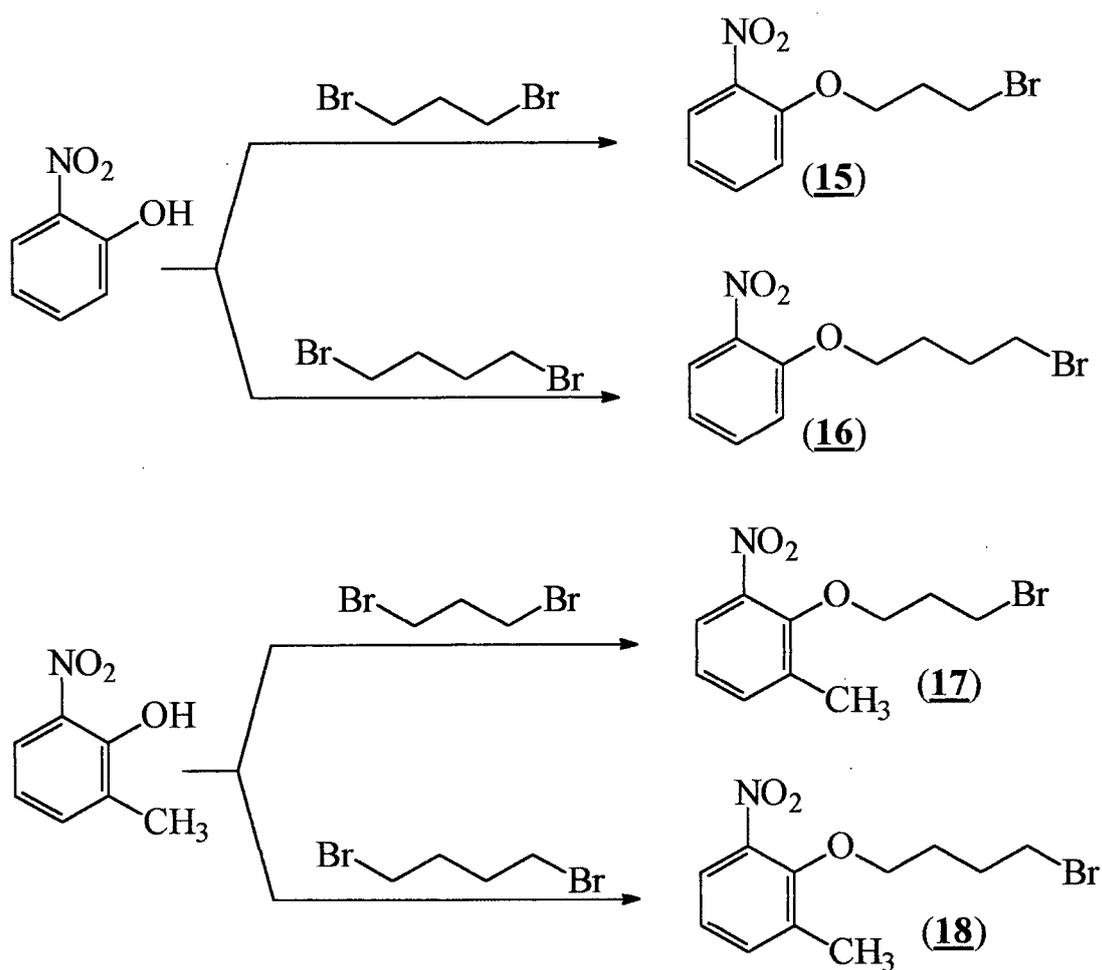
3.1.2 – 6-nitro-2-metilfenol

A nitração do *o*-cresol resultou em três produtos: o “orto”, o “para” e o dinitrado nas posições “orto” e “para”. Para evitar-se a dinitração, deve-se manter a temperatura em 5 °C nas primeiras horas de reação.

Utilizou-se benzeno para facilitar a extração do 6-nitro-2-metilfenol, insolúvel em água. A purificação indicada na literatura³⁰, arraste a vapor, não foi eficiente para esse processo; foi realizada, então, por coluna cromatográfica, utilizando-se hexano como eluente. Obteve-se rendimento de 17%.

3.1.3 – Alquilação

Nas reações do 2-nitrofenol e 6-nitro-2-metilfenol com dibrometos de alquila, os produtos obtidos foram os respectivos nitro-alquilados, conforme Esquema 12. Os rendimentos são apresentados na Tabela 12.



Esquema 12

Tabela 12: Rendimentos das alquilações.

Composto	Tempo de refluxo (h)	Rend. (%)
(15)	5	58
(16)	5	47
(17)	3	93
(18)	3	87

O tempo de refluxo (3 horas) para alquilação foi, inicialmente, adotado conforme a literatura³⁰. Porém, o baixo rendimento apresentado na alquilação do 2-nitrofenol, resultou em um aumento do tempo de refluxo para este composto.

O melhor rendimento e o menor tempo de reação para a alquilação do composto 6-nitro-2-metilfenol indicam que o grupo metila exerce forte influência eletrônica na etapa de alquilação. O efeito ativador do grupo metila sobre o anel aromático intensifica a carga do fenóxido gerado na reação.

A identificação dos compostos **(15)**, **(16)**, **(17)** e **(18)** por espectroscopia de IV e RMN ¹H é apresentada na Tabela 13.

Tabela 13 : Dados espectroscópicos dos compostos alquilados.

Composto	IV ^a (cm ⁻¹)	RMN ¹ H ^b δ(ppm)
(15)	3078; 2941; 2885; 1604; 1516; 1353; 1270; 753; 665	7,8-7,0 (4H) 4,2 (2H, t) 2,3 (2H, m) 3,6 (2H, t)
(16)	3085; 2948; 2881; 1606; 1525; 1353; 1279; 745	7,7-7,0 (4H) 4,1 (2H, t) 2,0 (4H, m) 3,5 (2H, t)
(17)	3083; 2956; 2891; 1603; 1530; 1359; 1230; 794; 747; 637	7,6-7,1 (3H) 4,1 (2H, t) 2,4 (3H, s) 3,6 (2H, t) 2,4 (2H, m)
(18)	3081; 2949; 2885; 1603; 1529; 1360; 1232; 794; 748; 638	7,6-7,0 (3H) 4,0 (2H, t) 2,3 (3H, s) 3,5 (2H, t) 2,0 (4H, m)

a) espectros realizados em pastilhas de KBr; b) 200 Mz em CDCl₃

Os compostos alquilados foram obtidos na forma de óleos, com alto ponto de ebulição, mesmo sob pressão reduzida, não sendo possível a determinação exata desses pontos de ebulição.

Os espectros de IV dos compostos **(15)**, **(16)**, **(17)** e **(18)** apresentam absorções que identificam os principais grupos funcionais presentes nas moléculas. A Figura 01 mostra o espectro de IV do composto **(17)**, semelhante ao obtido para **(18)** e diferindo, apenas pelas bandas de absorção, de anéis aromáticos *o*-substituídos no espectro dos compostos **(15)** e **(16)**. As bandas foram interpretadas da seguinte forma: $\nu_{(\text{C-H, Ar})} = 3083$, $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)} = 2956$, $\nu_{\text{as}(\text{CH}_2)} = 2891$, $\nu_{(\text{C=C, Ar})} = 1603$, $\nu_{\text{as}(\text{N=O}_2, \text{ArNO}_2)} = 1530$, $\nu_{\text{s}(\text{N=O}_2, \text{ArNO}_2)} = 1359$, $\nu_{\text{as}(\text{C-O-C})} = 1230$, $\nu_{(\text{C-H, Ar})} = 794$, $\nu_{(\text{C-H, Ar})} = 747$, $\nu_{(\text{C-Br})} = 637$.

Os espectros de RMN de ^1H confirmam as estruturas propostas, apresentando sinais em 7,8-7,0 ppm, referentes ao prótons ligados ao anel aromático, em 4,1 ppm, referente aos prótons do carbono ligado ao oxigênio e, em 3,6 ppm, aos prótons do carbono ligado ao bromo, em 2,2 ppm a os prótons do(s) carbono(s) central da cadeia alifática e, para os compostos **(17)** e **(18)**, um singlete em 2,4 ppm, referente aos prótons da metila ligada ao anel. A Figura 02 mostra o espectro de RMN ^1H do composto **(17)**, no qual observa-se os prótons indicados.

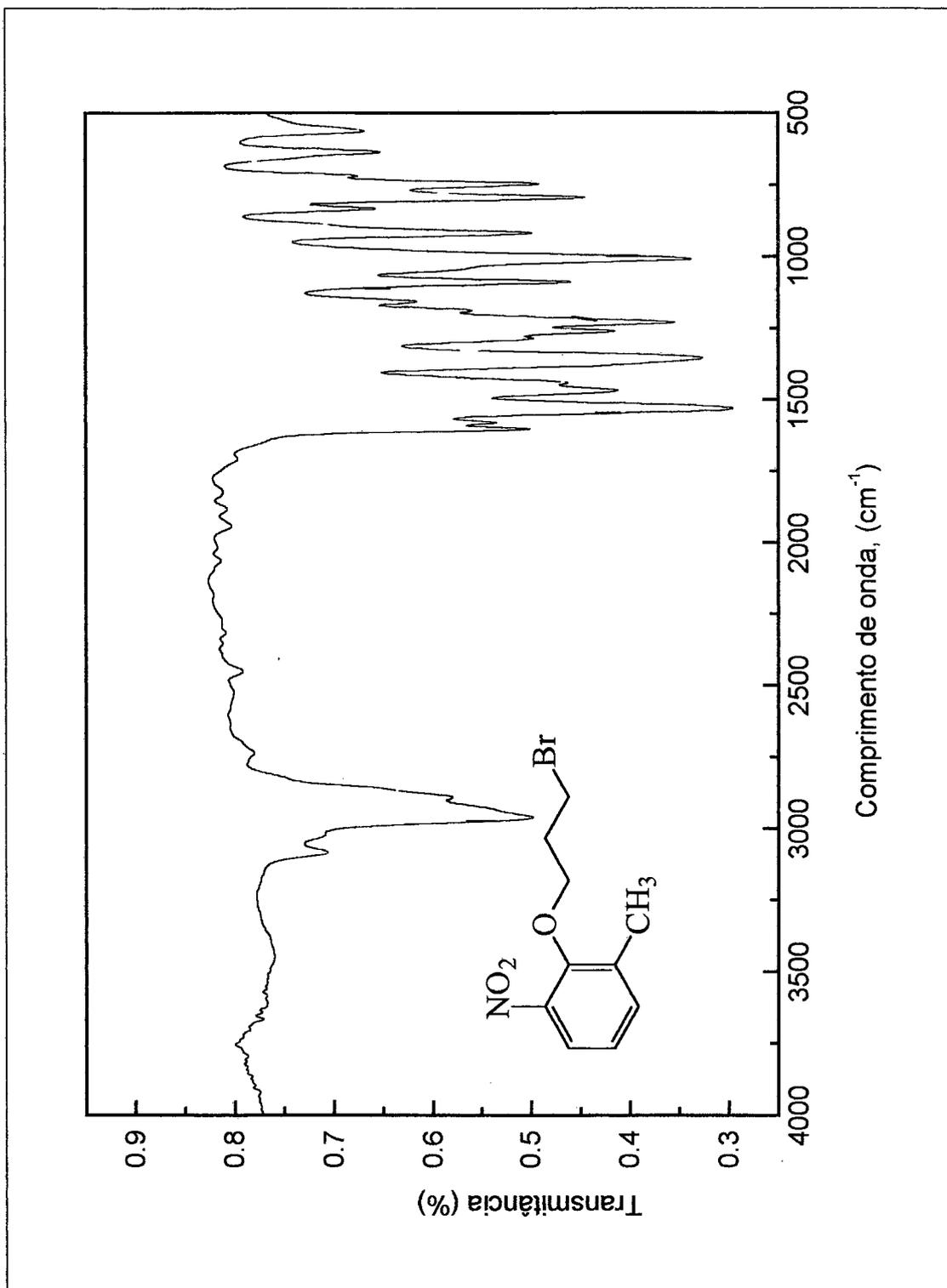


Figura 01: Espectro de IV do composto 2-(3-bromopropoxi)-3-nitrotolueno (**17**), em pastilha de KBr.

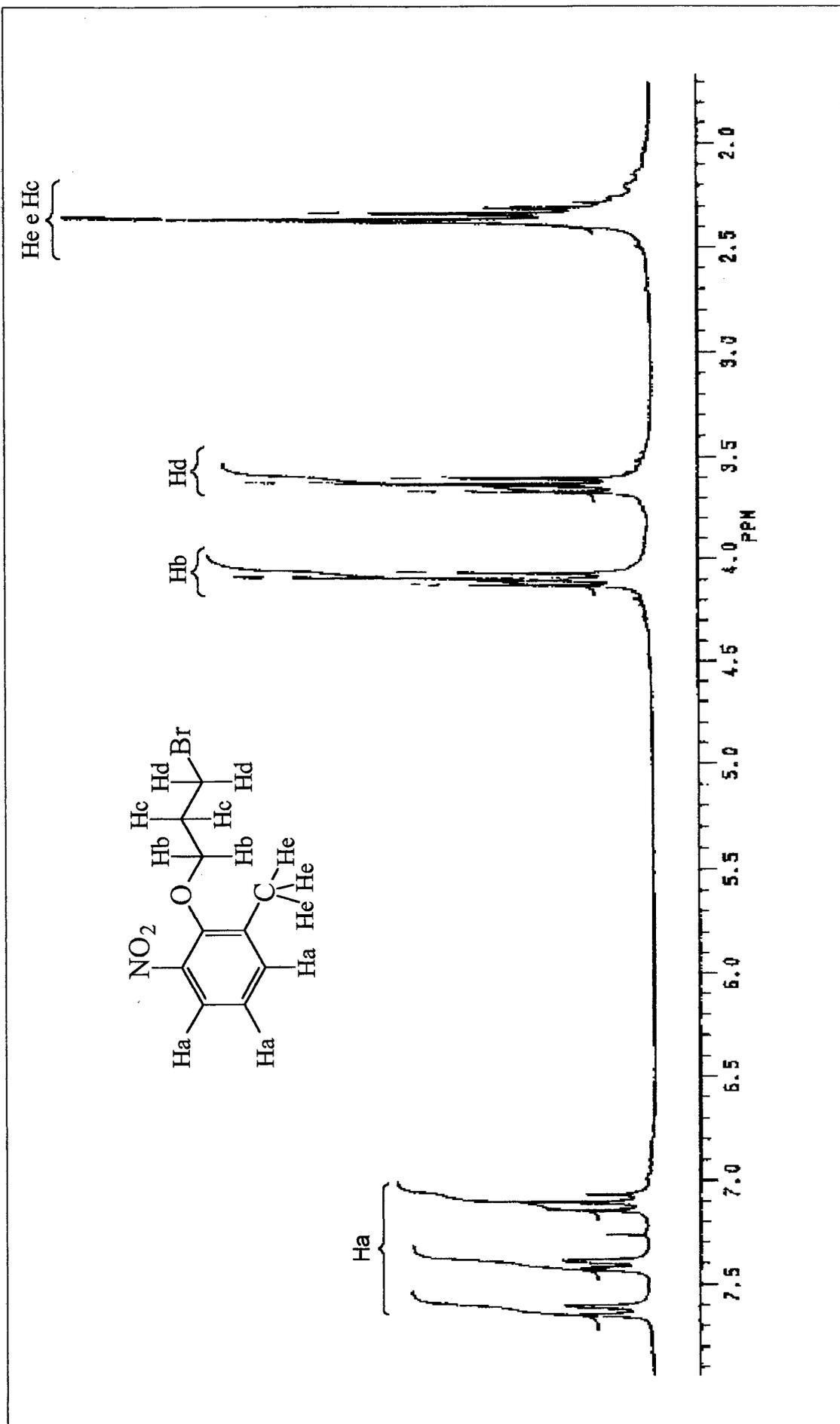


Figura 02: Espectro de RMN ^1H do composto 2-(3-bromopropoxi)-3-nitrotolueno (17), em CDCl_3 .

As alquilações sob irradiação de microondas foram realizadas com o objetivo de desenvolver-se uma nova metodologia, mais rápida, para síntese dos compostos **(15)** e **(17)**. As reações foram conduzidas usando-se 1,3-dibromopropano como solvente, obtendo os rendimentos e tempo reacionais descritos na Tabela 14.

Tabela 14: Resultados das alquilações sob irradiação de microondas.

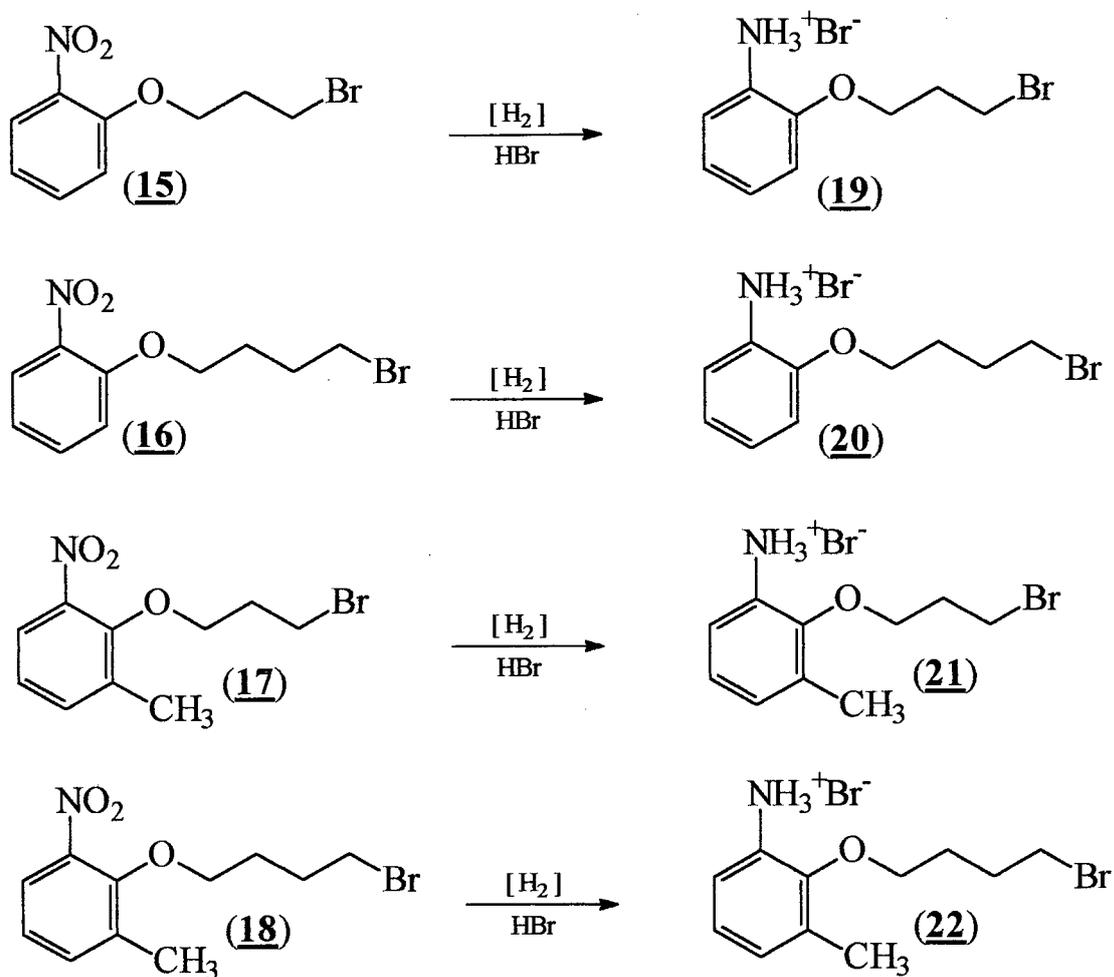
Composto	MW (600W)	
	Tempo (min.)	Rend. (%)
(15)	60	80
(17)	40	96

O tempo necessário para a reação em microondas demonstra que é necessário melhorar as condições reacionais usando um solvente que absorva mais na frequência das microondas emitidas. Observou-se carbonização nas alquilações em microondas, porém, os rendimentos foram bons.

Realizou-se a reação de alquilação em refluxo convencional, com o 1,3-dibromopropano como solvente, e o tempo de reação para obtenção do composto **(17)** foi entre 10 a 15 minutos; o resultado confirma serem necessárias condições mais adequadas para realizar alquilações em microondas.

3.1.3 – Brometos de anilínio

Através de uma hidrogenação catalítica, com Pd/C 10%, em presença de ácido forte, foram obtidos os sais de anilínio, conforme Esquema 13 e os rendimentos são apresentados na Tabela 15.



Esquema 13

Tabela 15: Rendimentos das reduções.

Composto	Rend. (%)	Solvente de recristalização
(19)	52	acetonitrila
(20)	70	
(21)	55	
(22)	46	

Todos os sais de anilínio foram obtidos com pureza espectroscópica, sendo necessárias duas a três recristalizações.

Os dados espectroscópicos e de análise elementar dos compostos **(19)**, **(20)**, **(21)** e **(22)** são apresentados nas Tabelas 16 e 17, respectivamente.

Tabela 16: Dados espectroscópicos dos brometos de anilínio.

Composto	IV ^a (cm ⁻¹)	RMN					
		¹ H δ(ppm)			¹³ C δ(ppm)		
(19)	3150-2300; 1628; 1498; 1266; 1023; 757	9,7 (3H, s) ^c	7,4-7,0 (4H)	28 (C ₈) ^c	35 (C ₉)		
		4,2 (2H, t)	3,8 (2H, t)	67 (C ₇)	113 (C ₃)		
		2,3 (2H, m)		120 (C ₁)	120 (C ₅)		
				123 (C ₆)	129 (C ₄)		
				151 (C ₂)			
(20)	3150-2300; 1628; 1264; 760	9,7 (3H, s) ^c	7,4-7,1 (4H)	27 (C ₉) ^c	28 (C ₈)		
		4,2 (2H, t)	3,7 (2H, t)	35 (C ₁₀)	67 (C ₇)		
		2,0 (4H, m)		114 (C ₃)	121 (C ₁)		
				121 (C ₅)	124 (C ₆)		
				129 (C ₄)	151 (C ₂)		
(21)	3150-2300; 1621; 1267; 1207; 776	10,0 (3H, s) ^b	7,6-7,0 (3H)	16 (C ₁₀) ^b	30 (C ₈)		
		4,1 (2H, t)	3,6 (2H, t)	34 (C ₉)	73 (C ₇)		
		2,4 (2H, m)	2,3 (3H, s)	121 (C ₆)	122 (C ₃)		
				125 (C ₅)	132 (C ₄)		
				132 (C ₁)	151 (C ₂)		
(22)	3150-2300; 1269; 1211; 778	10,1 (3H, s) ^b	7,7-7,1 (3H)	16 (C ₁₁) ^b	28 (C ₈)		
		4,1 (2H, t)	3,4 (2H, t)	29 (C ₉)	34 (C ₁₀)		
		2,4 (3H, s)	2,1 (4H, m)	73 (C ₇)	122 (C ₆)		
				123 (C ₃)	124 (C ₅)		
				132 (C ₄)	132 (C ₁)		
				151 (C ₂)			

a) espectros realizados em pastilhas de KBr; b) 200Mz em CDCl₃; c) 200Mz em DMSO-d₆

Tabela 17: Análise elementar de CHN dos brometos de anilínio.

Composto	CHN (%)					
	Calculado			Observado		
	C	H	N	C	H	N
(19)	34,75	4,21	4,50	34,82	4,06	4,69
(20)	36,95	4,61	4,31	37,98	4,54	4,27
(21)	36,95	4,61	4,31	37,74	4,50	4,24
(22)	39,00	5,02	4,13	40,16	5,18	4,12

Os brometos de anilínio têm, como uma das características, a decomposição a altas temperaturas, sendo esta característica observada, também, nos compostos sintetizados, que sofrem decomposição em temperaturas maiores que 180 °C.

Os espectros de IV dos brometos de anilínio sintetizados apresentam banda intensa e larga na região de 2300 a 3150 cm^{-1} , típica absorção dos sais de amônio, referente ao estiramento das ligações N-H do NH_3^+ ; observa-se, também, absorções que identificam os principais grupos funcionais presentes nas moléculas. A Figura 03 mostra o espectro de IV do composto **(21)**, semelhante aos demais, no qual observa-se as seguintes bandas de absorção: $\nu_{(+\text{NH}_2)} = 3150\text{-}2300$, $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)} = 2803$, $\nu_{(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})} = 1621$, $\nu_{(\text{C}=\text{C}, \text{Ar})} = 1469$, $\nu_{\text{as}(\text{C}-\text{O}-\text{C})} = 1267$, $\nu_{\text{s}(\text{C}-\text{O}-\text{C})} = 1051$, $\nu_{(\text{C}-\text{H}, \text{Ar})} = 776$.

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **(19)**, **(20)**, **(21)** e **(22)** apresentam sinal largo em 10,0 ppm, referente aos prótons ligados ao nitrogênio; sinais na região de 7,6-7,0 ppm, referentes aos prótons do anel aromático; os prótons do carbono ligado ao oxigênio aparecem em 4,0 ppm; os prótons do carbono ligado ao bromo em 3,6 ppm e os prótons do(s) carbono(s) central da cadeia alifática em 2,2 ppm; para os compostos **(21)** e **(22)** observa-se em 2,4 ppm os prótons referentes à metila ligada ao anel. A Figura 04 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto **(21)**.

Os espectros de RMN de ^{13}C apresentam seis sinais acima de 115 ppm referentes aos carbonos do anel aromático; em 70 ppm o carbono ligado ao oxigênio; em 35 ppm o carbono ligado ao bromo; em 28 ppm o(s) carbono(s) central da cadeia alifática, e para os compostos **(21)** e **(22)** observou-se, ainda, em 16 ppm o carbono da metila ligada ao anel. O espectro de RMN de ^{13}C do composto **(21)** apresentado na Figura 05, apresenta sinais de absorção nas regiões de: $\delta = 16$ (C_{10} , Ph- CH_3); $\delta = 30$ (C_8 , - CH_2 -); $\delta = 34$ (C_9 , $\text{CH}_2\text{-Br}$); $\delta = 73$ (C_7 , $\text{CH}_2\text{-O}$); $\delta = 121$ (C_6 , anel); $\delta = 122$ (C_3 , anel); $\delta = 125$ (C_5 , anel); $\delta = 132$ (C_4 , anel); $\delta = 132$ (C_1 , anel) e $\delta = 151$ (C_2 , anel).

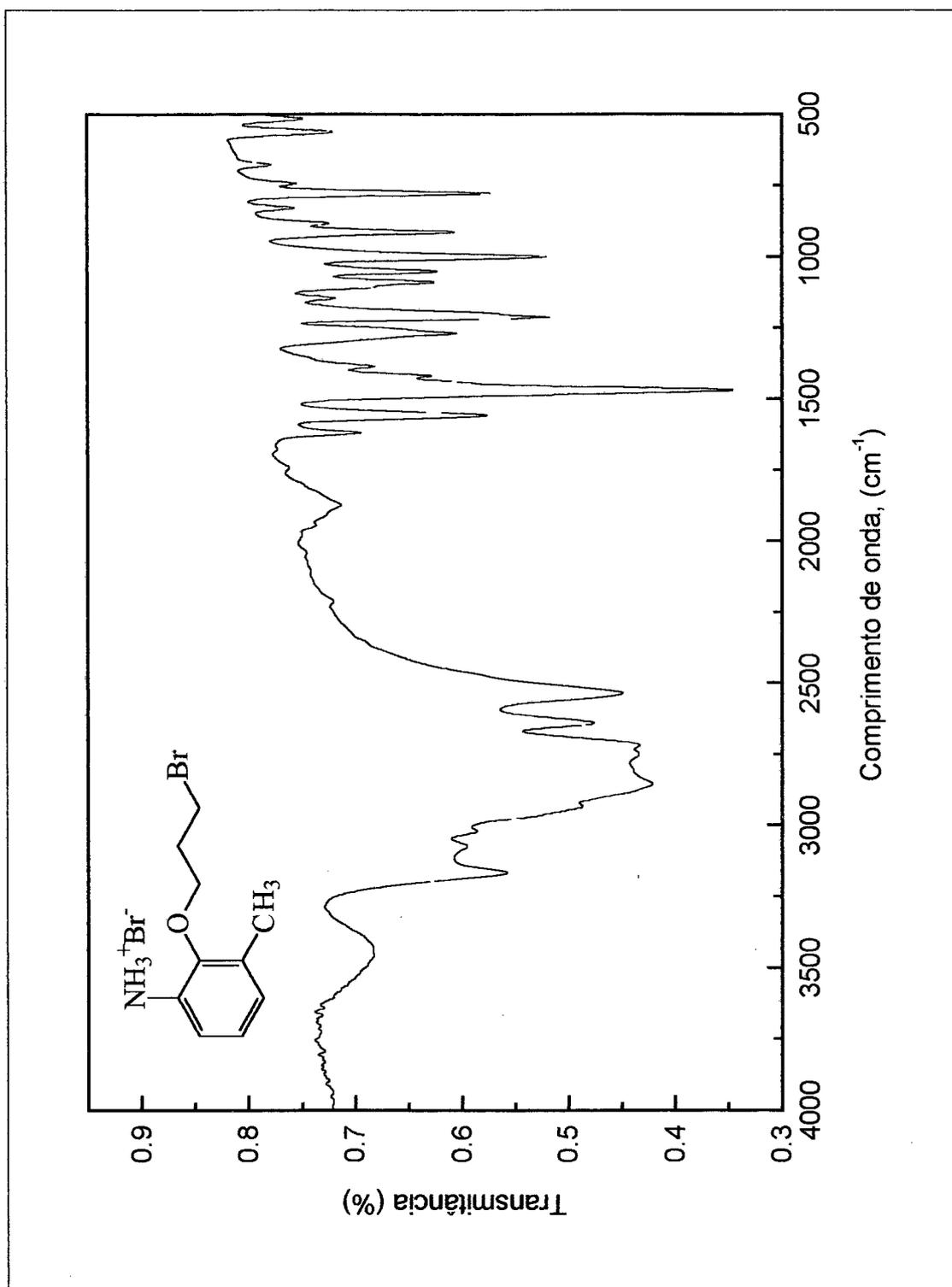


Figura 03: Espectro de IV do composto brometo de 2-(3-bromopropoxi)-3-metilaniônio (21), em pastilha de KBr.

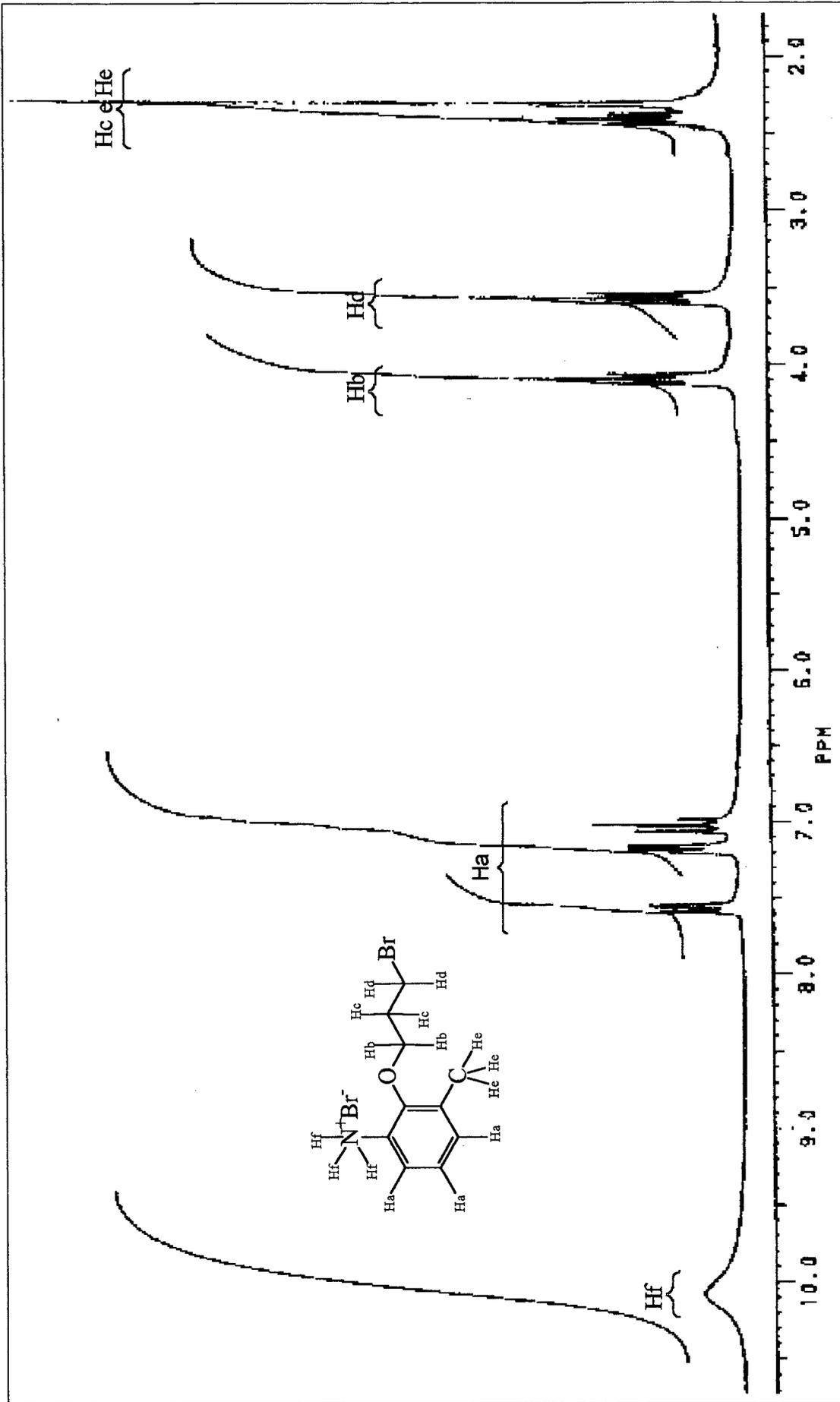


Figura 04: Espectro de RMN ^1H do composto brometo de 2-(3-bromopropoxi)-3-metilaniônio (21), em CDCl_3 .

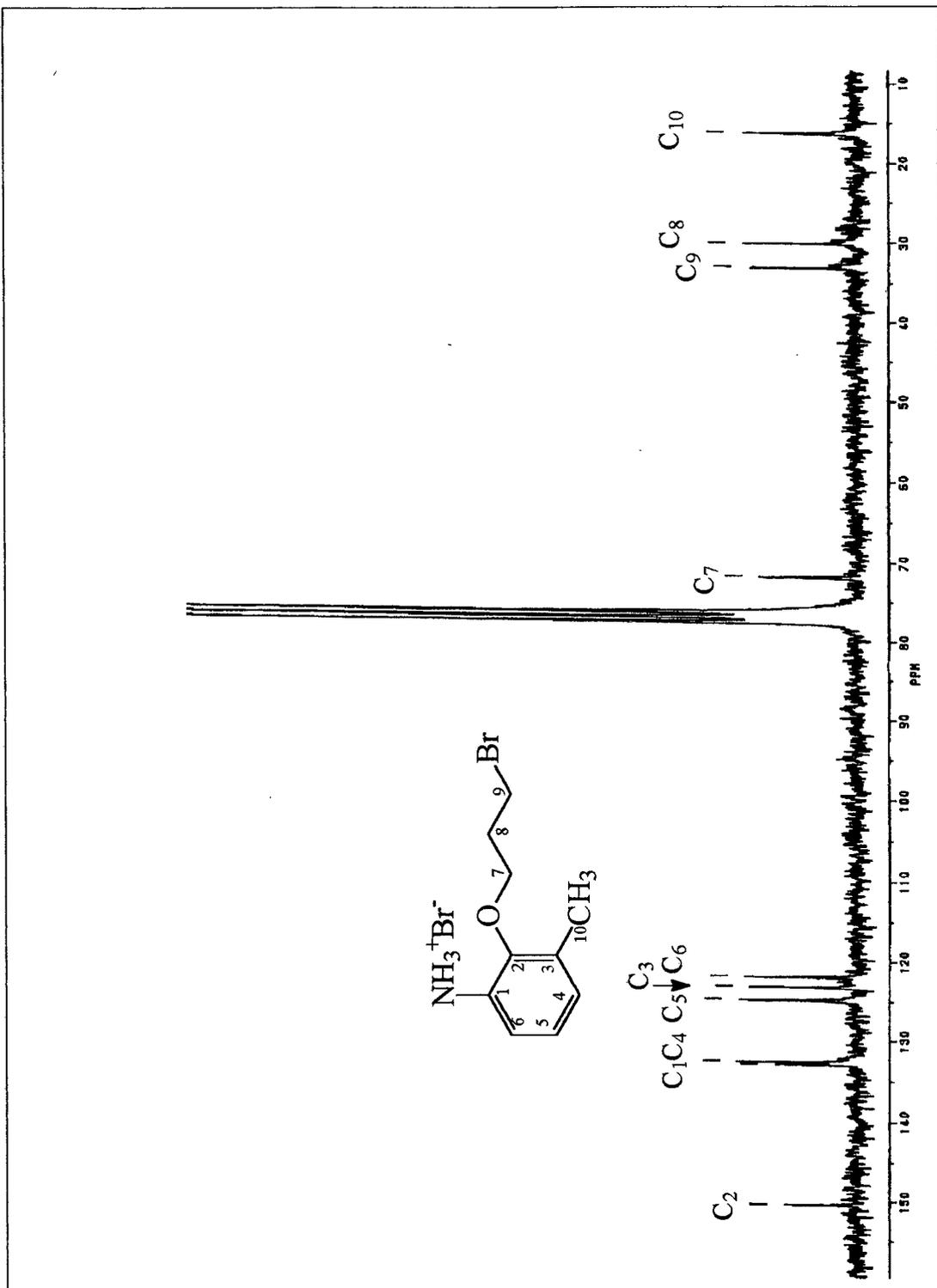


Figura 05: Espectro de RMN ^{13}C do composto brometo de 2-(3-bromopropiloxi)-3-metilaniônio (**21**), em CDCl_3 .

A espectrometria de massa confirmou o peso molecular dos compostos (19), (20), (21) e (22), e apresentou sinais do íon molecular duplicados, característico de compostos com bromo. A fragmentação, resultante da perda dos carbonos da cadeia alifática, foi o sinal base nos espectros. A Figura 06 mostra o espectro de massa do composto (21), onde pode-se observar os sinais em $m/z=245$, 122. $m/z=245$ refere-se ao íon molecular M^+ , que, somado ao íon brometo, resulta no peso molecular do composto 325 g/mol; $m/z=122$ é resultado da perda dos carbonos da cadeia alifática.

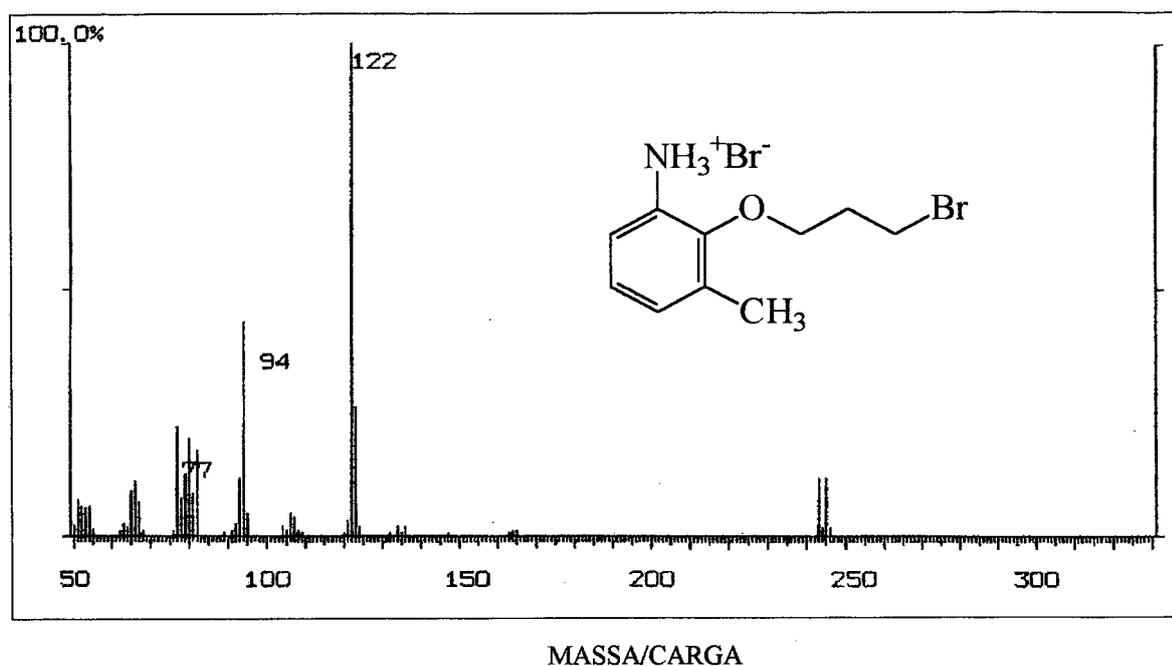


Figura 06: Espectro de massa do composto brometo de 2-(3-bromopropoxi)-3-metilanilínio (21).

Os espectros de UV/Vis dos compostos (19), (20), (21) e (22), em suas formas deprotonadas, apresentam a banda característica da anilina, em 234–236 nm, aproximadamente, Figura 07.

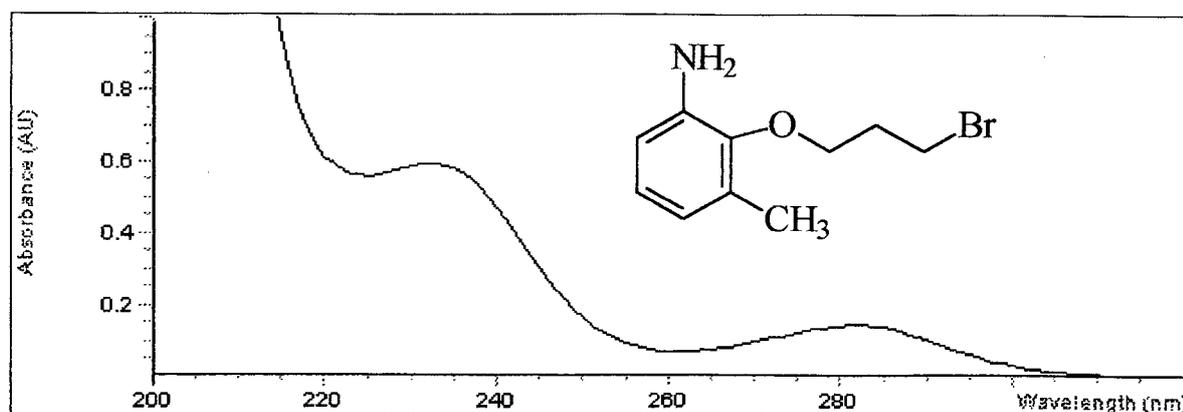


Figura 07: Espectro de UV/Vis do composto 2-(3bromopropiloxi)-3-metil-anilina, forma deprotonada de **(21)**.

As reações de síntese dos brometos de anilino apresentaram muitas dificuldades. A hidrogenação catalítica, inicialmente realizada em pH levemente ácido (com ácido acético), reduzia o grupo nitro, porém, conduzia à ciclização; as reduções com NaBH_4 e com Sn/HCl demonstraram-se muito drásticas, sendo observado a redução da porção haleto, conforme espectro de RMN ^1H , Figura 08, em que o tripleto, referente aos prótons ligados ao carbono do bromo (3,5 ppm) aparece em 1,0 ppm, região própria de hidrocarbonetos.

As condições reacionais que apresentaram melhores resultados foram a utilização de ácido bromídrico na hidrogenação catalítica, forçando a formação do brometo de anilínio, mais estável que a anilina livre, evitando reação de ciclização intramolecular. Evitou-se, também, uma possível substituição do bromo da cadeia alifática dos compostos por outro íon, cloreto por exemplo, no caso de ter sido usado ácido clorídrico.

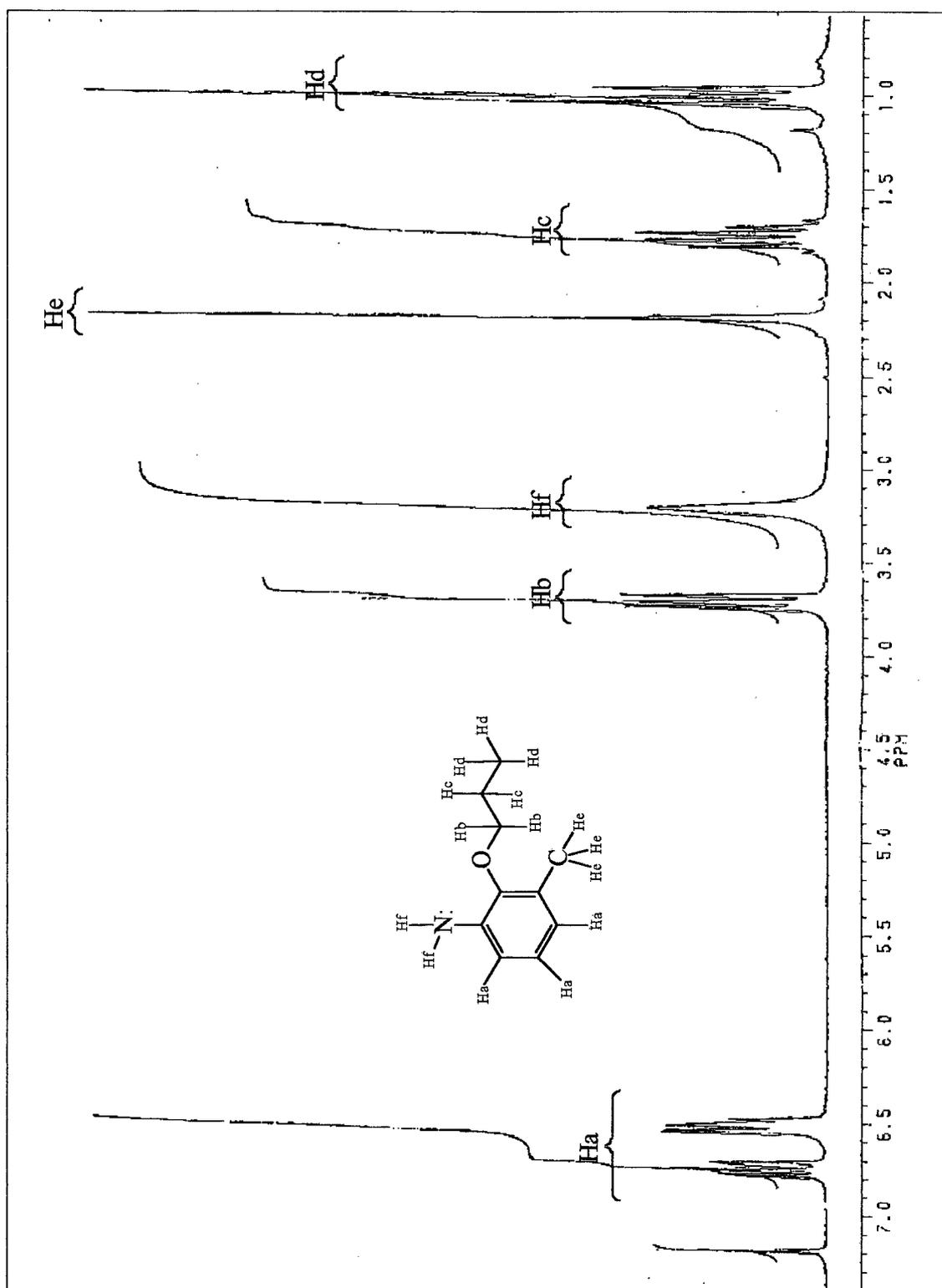


Figura 08: Espectro de RMN ^1H do composto 2-propiloxi-3metilaminina, em CDCl_3 .

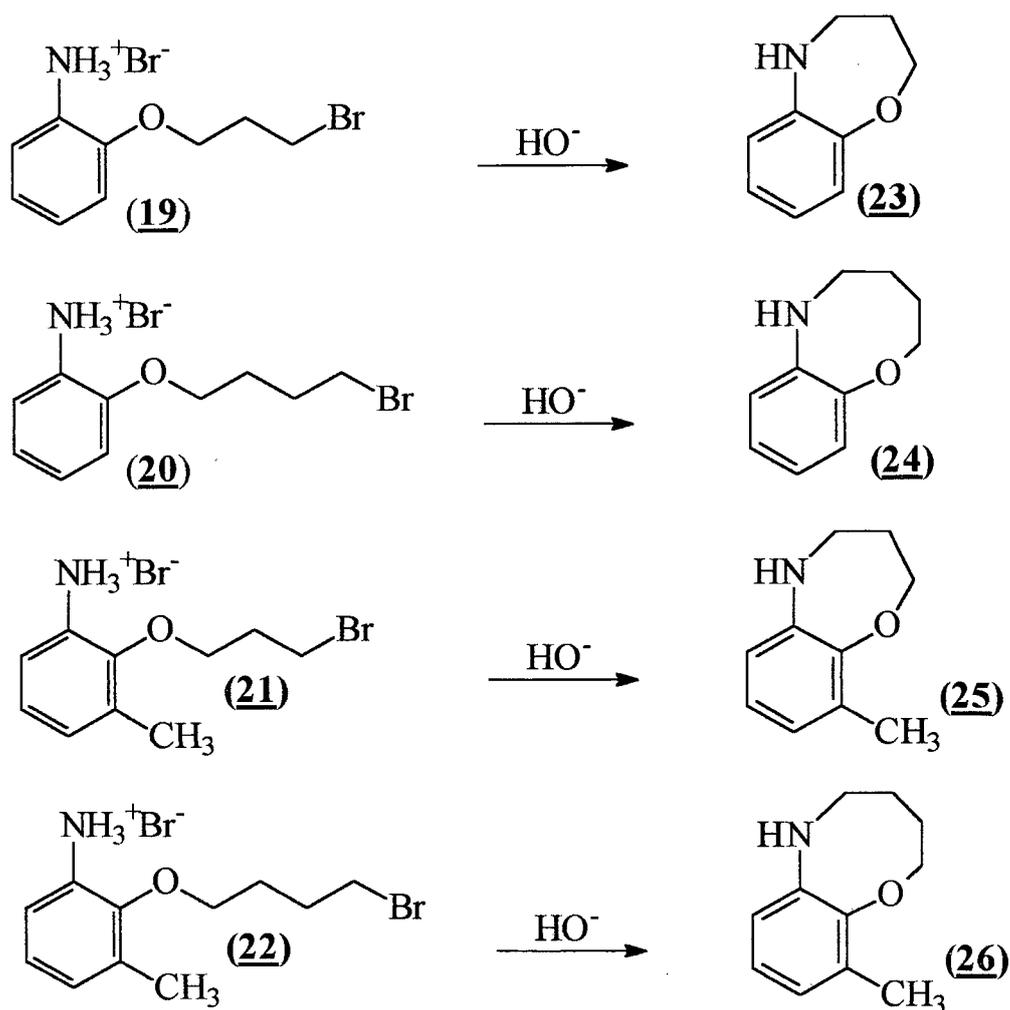
3.1.5 – Ciclização

A determinação das condições reacionais para a ciclização intramolecular dos brometos de anilínio foi resultado de inúmeras tentativas, através da variação do solvente e da temperatura.

Inicialmente usou-se etanol como solvente e meio reacional, adicionando uma solução de NaOH 1 M, para deprotonar o sal, sendo observado, unicamente, a ciclização do composto (**21**). Nestas mesmas condições e refluxo não houve alteração do resultado.

Devido à baixa solubilidade das anilinas formadas em água inviabilizou-se a reação de ciclização neste solvente.

Finalmente, as condições reacionais foram determinadas utilizando um meio reacional composto por etanol e água (1 : 1), basificado a pH=11, com NaOH 1 M, em refluxo, sob forte agitação. Utilizou-se pH=11 com o objetivo de manter o meio reacional moderadamente básico, evitando-se a substituição nucleofílica do bromo por uma hidroxila¹². O final da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada, Esquema 14.



Esquema 14

Os compostos (23), (24), (25) e (26) foram identificados por espectroscopia de IV e RMN de ^1H , conforme Tabela 18, e os espectros de UV/Vis foram utilizados para confirmação dos produtos nos estudos cinéticos.

Tabela 18: Dados Espectroscópicos dos produtos ciclizados.

Composto	IV ^a (cm ⁻¹)	RMN ¹ H δ(ppm)	
(23)	3402; 3052; 2923; 2871; 1604; 1254; 735.	6,8-6,5 (4H) ^c	
		4,0 (2H, t)	3,5 (1H, s)
		3,2 (2H, t)	2,0 (2H, m)
(24)	3415; 3080; 2932; 2859; 1602; 1250; 727.	6,8-6,5 (4H) ^c	
		4,2 (1H, s)	4,0 (2H, t)
		3,2 (2H, t)	2,0 (4H, m)
(25)	3366; 3020; 2942; 2865; 1595; 1270; 775; 744.	6,7-6,4 (3H) ^b	
		4,1 (2H, t)	3,4 (1H, s)
		3,2 (2H, t)	2,1 (2H, m)
		2,3 (3H, s)	
(26)	3363; 3019; 2938; 2864; 1596; 1261; 780; 742.	6,7-6,4 (3H) ^b	
		4,1 (2H, t)	3,6 (1H, s)
		3,2 (2H, t)	2,3 (3H, s)
		2,1 (4H, m)	

a) espectros realizados em pastilhas de KBr; b) 200Mz em CDCl₃; c) 200Mz em DMSO-d₆

A caracterização por RMN de ¹H dos produtos ciclizados mostra, basicamente, o deslocamento do triplete referente aos hidrogênios do carbono ligado ao bromo de 3,6-3,5 ppm para 3,3-3,1 ppm, referente aos hidrogênios do carbono ligado ao nitrogênio, e o aparecimento de um singlete na região de 4,2-3,4 ppm referente ao próton ligado ao nitrogênio.

Os espectros de IV apresentam um único sinal na região de 3360cm⁻¹, aproximadamente, que indica anilina secundária, ou seja, apenas um hidrogênio ligado ao nitrogênio.

As Figuras 10 e 11 mostram os espectros de RMN de ¹H e de IV do composto (**25**), ilustrando as principais alterações nos espectros, quando comparados aos obtidos para os sais de anilínio.

Nos espectros de UV/Vis dos compostos ciclizados é observado o deslocamento da banda referente à anilina primária, em 234-236 nm para 243-247 nm, referente à anilina secundária, conforme observado no espectro de UV/Vis do composto (**25**), Figura 09.

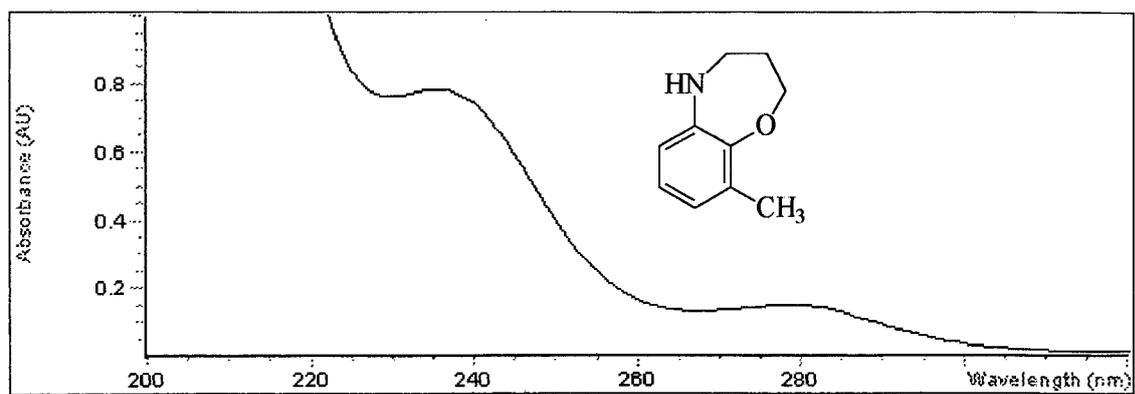


Figura 09: Espectro de UV/Vis do composto 2,3,4,5-tetrahydro-9-metil-1,5-benzoxazepina (**25**).

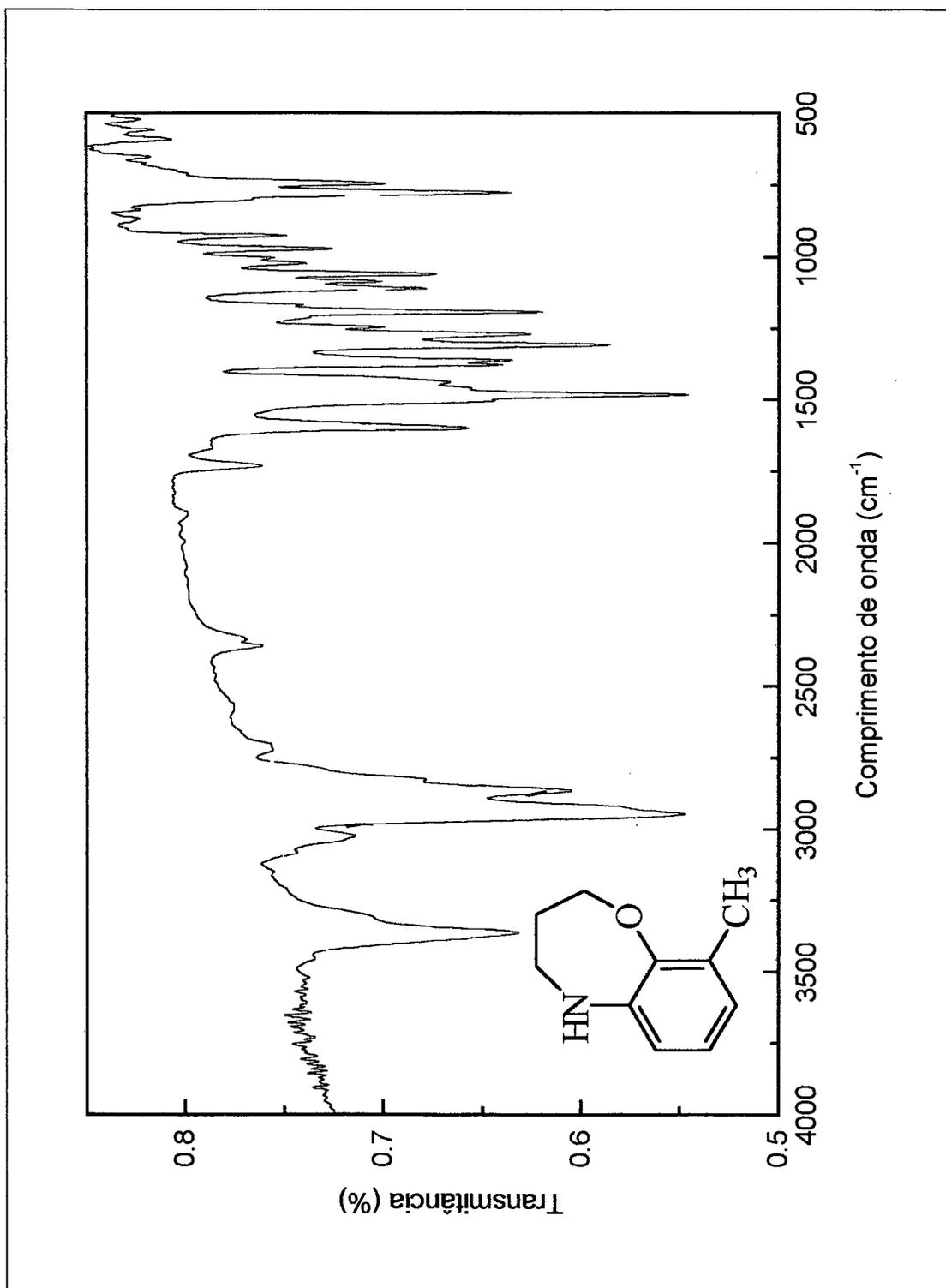


Figura 10: Espectro de IV do composto 2,3,4,5-tetrahydro-9-metil-1,5-benzoxazepina (**25**), em pastilha de KBr.

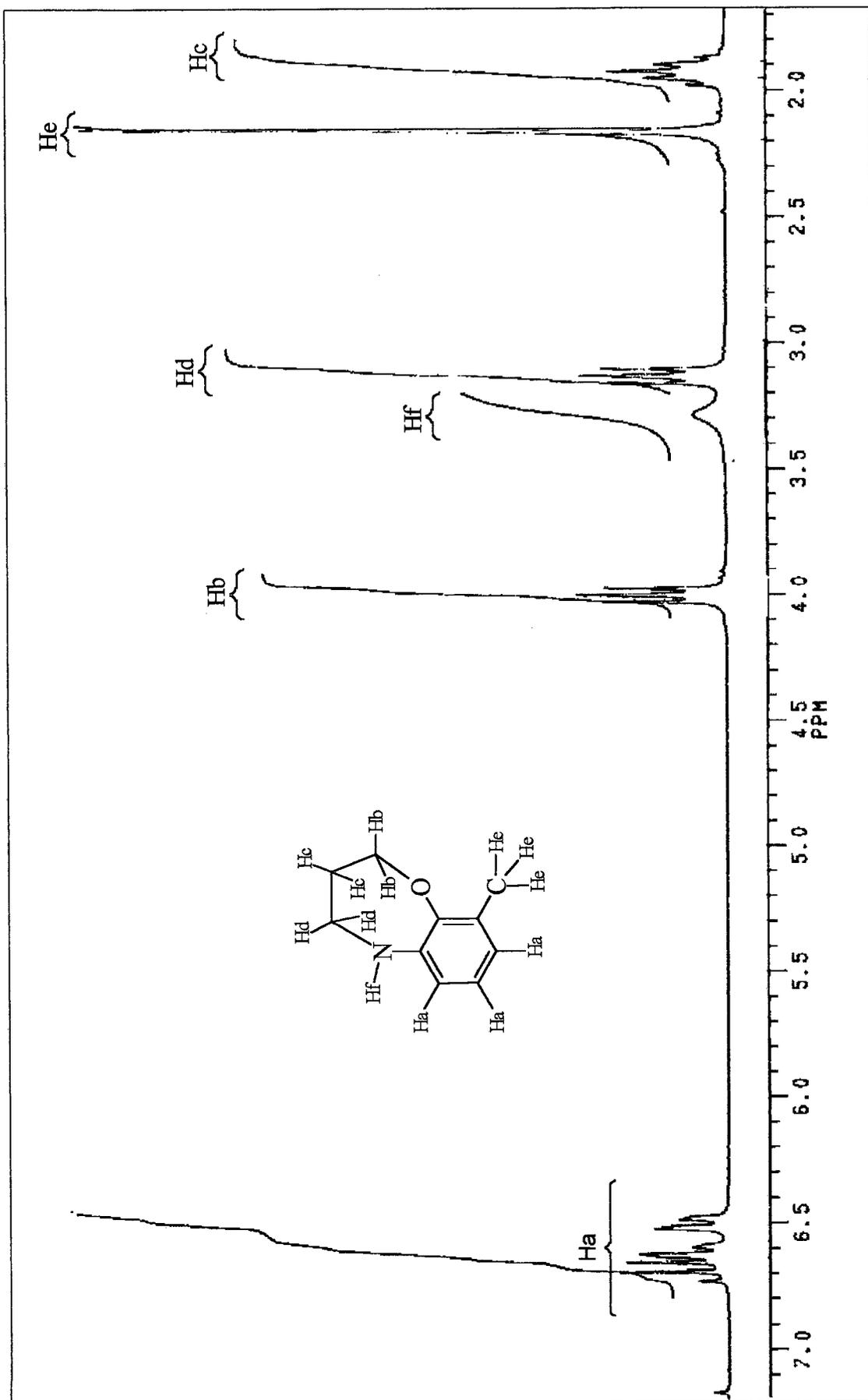


Figura 11: Espectro de RMN ¹H do composto 2,3,4,5-tetrahidro-9-metil-1,5-benzoxazepina (**25**), em CDCl₃.

3.2 – Cinética das reações de ciclização intramolecular

A cinética das reações de ciclização intramolecular dos diferentes brometos de anilínio, (19), (20), (21) e (22), foi estudada por espectroscopia de UV/Vis, em um aparelho HP 8453. Seguiu-se o aparecimento de produto a 245 nm, em diferentes solventes e temperatura, conforme pode ser observado pela variação espectral, Figura 12, e perfil cinético, em 245 nm, da ciclização do composto (22), Figura 13.

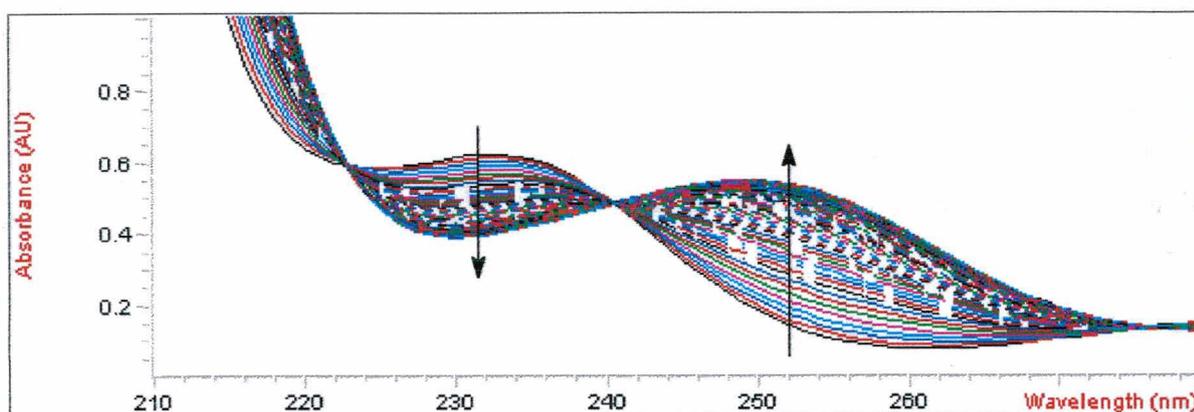


Figura 12: Variação espectral da ciclização intramolecular do composto (22), em solução de NaOH 10^{-3} M, a 75 °C.

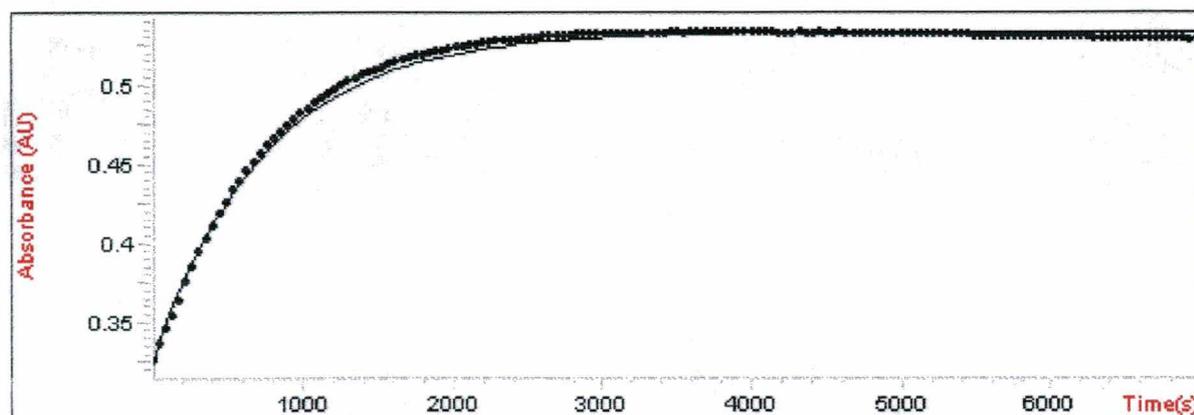


Figura 13: Corrida cinética, em 245 nm, da ciclização intramolecular do composto (22), em solução de NaOH 10^{-3} M, a 75 °C.

Os espectros finais obtidos nas cinéticas dos compostos **(19)**, **(20)**, **(21)** e **(22)** são idênticos àqueles reportados para os compostos **(23)**, **(24)**, **(25)** e **(26)**, como pode ser observado nos espectros da Figura 14.

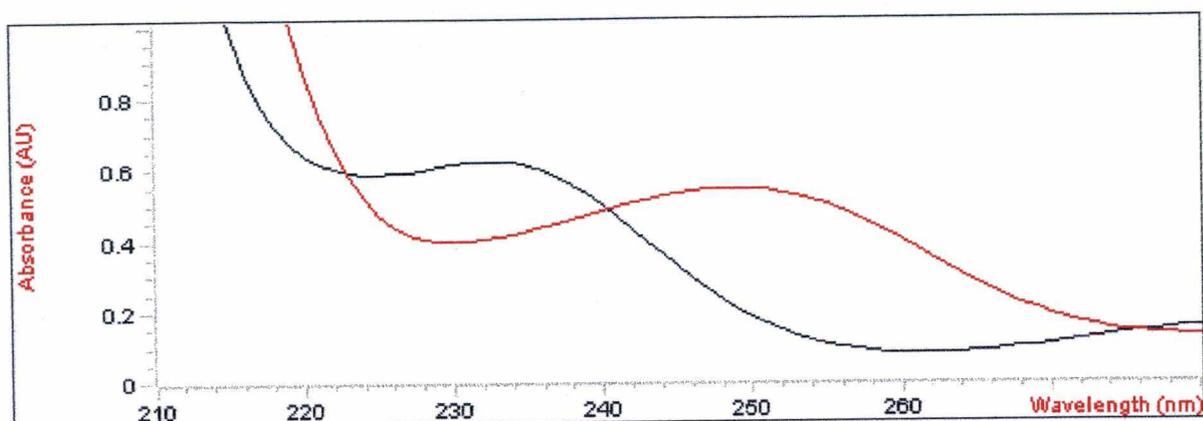


Figura 14: Espectros de UV/Vis do composto 2-(4-bromobutiloxi)-3-metilnilina, forma deprotonada de **(22)** (—) e do composto **(26)** (—).

As constantes de velocidade, observadas nas reações de ciclização intramolecular dos compostos estudados, em solução de NaOH 10^{-3} M, são apresentadas na Tabela 19.

Tabela 19: Constantes de velocidade da reação de ciclização dos compostos **(19)**, **(20)**, **(21)** e **(22)** em solução de NaOH 10^{-3} M a diferentes temperaturas.

Composto	$10^4 \times k_{obs}, s^{-1}$			
	Temperatura			
	40 °C	55 °C	65 °C	75 °C
(19)	0,24	1,5	3,6	8,6
(20)	0,16	0,46	1,2	2,9
(21)	3,40	15,0	35,0	67,0
(22)	0,46	2,3	5,9	13,0

Os resultados cinéticos indicam maior constante de velocidade para o composto **(21)**, provavelmente, devido à maior estabilidade do anel (sete

membros), e ao favorecimento da ciclização, devido à presença do grupo metila.

A constante de velocidade, obtida para a ciclização de **(22)** em carbonato de potássio, pH = 11, a 65 °C, foi igual à obtida para a ciclização do mesmo em hidróxido de sódio 10^{-3} M, a 65 °C. Este experimento, e o deslocamento da banda de amina primária para amina secundária, no UV/Vis, excluem a hipótese de substituição do bromo por uma hidroxila. Este resultado é coerente com o trabalho de Cerichelli¹², no qual, para a ciclização intramolecular da série dos 2-(ω -bromoalquilo)-fenóxidos, não foi observado a substituição do haleto por hidroxila, com a concentração de NaOH, no meio reacional, variando entre 0,008-0,16 M.

Foram obtidas constantes de velocidade em solventes orgânicos apenas para o composto **(21)**, Tabela 20. Os compostos **(19)**, **(20)** e **(22)** não apresentaram reação no período de 24 horas.

Tabela 20: Constantes de velocidade de reação do composto **(21)** em água, metanol, etanol e acetonitrila a 40 °C.

$10^5 \times k_{\text{intra}}, \text{S}^{-1}$	
(21) 40 °C	
Água	34,0
Etanol	4,1
Metanol	3,5
Acetonitrila	1,6

Observa-se que a reatividade do composto **(21)** aumenta com a polaridade do solvente, sendo que, a reação em água foi dez vezes mais rápida que em metanol.

O efeito do solvente, também, foi observado nas reações de ciclização de **(19)**, **(21)** e **(22)**, em misturas de solventes orgânicos e água (1 : 1), Tabela 21. O composto **(20)** não apresentou reação no período de 24 horas.

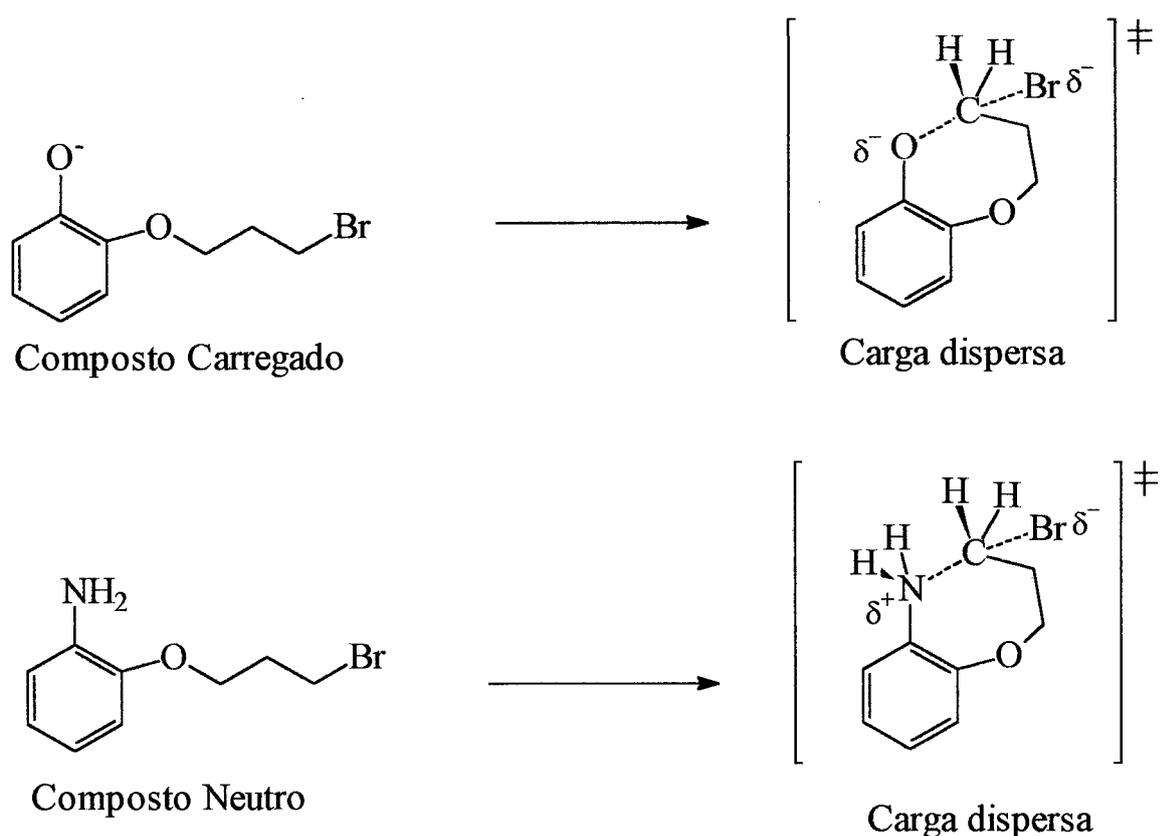
Tabela 21: Constantes de velocidade de reação dos compostos **(19)**, **(21)** e **(22)** em misturas solvente orgânico e água (1 : 1), a 40 °C.

Mistura	$10^5 \times k_{\text{intra}}, \text{ s}^{-1}$		
	(19)	(21)	(22)
Etanol/H ₂ O	1,4	15,5	2,0
Metanol/H ₂ O	0,9	16,0	2,0
Acetonitrila/H ₂ O	1,0	13,5	1,5

A Tabela 21 mostra maior reatividade do composto **(21)** em misturas de solvente orgânico e água, quando comparada a reatividade em solventes orgânico. A reação dos compostos **(19)** e **(22)**, na mistura solvente orgânico e água, confirma o favorecimento do meio aquoso, para tais compostos, e indica a necessidade de mais tempo para a reação do composto **(20)** de menor reatividade.

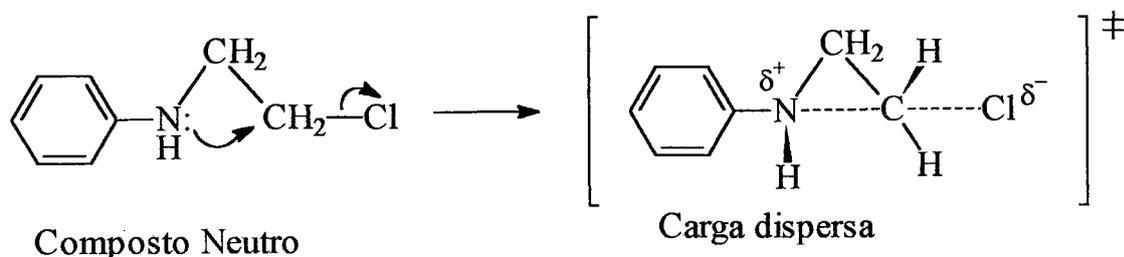
O resultado da avaliação do efeito do solvente na reação de ciclização de **(19)**, **(20)**, **(21)** e **(22)** é observado pelas constantes de velocidade obtidas a 40 °C nos diferentes solventes e misturas. As reações foram mais rápidas em água e pode-se observar um aumento da reatividade dos compostos em acetonitrila < metanol < etanol < água, ou seja, com o aumento da polaridade. Os experimentos realizados em mistura água/solvente orgânico (1 : 1) reafirmam o favorecimento do meio aquoso para a reação, conforme resultados obtidos. Em termos comparativos, os resultados são inversos àqueles encontrados para a ciclização de 2-(3-halopropiloxi) fenóxidos¹², em que as constantes de velocidade aumentavam com o decréscimo da polaridade do solvente na ordem água < metanol < etanol < isopropanol <

acetonitrila. Este fato indica que a solvatação de reagentes e dos estados de transição é inversa. A reação de ciclização de 2-(3-halopropiloxi) fenóxidos parte de um reagente carregado e passa por um estado de transição em que a carga sofre dispersão. No caso dos compostos (19), (20), (21) e (22), o reagente é eletricamente neutro, e sugere-se um estado de transição parcialmente carregado, estabilizado por solventes polares e próticos, aumentando a velocidade de reação, Esquema 15.



Esquema 15

A formação de um estado de transição parcialmente carregado é prevista, também, para as N-(ω -bromoalquil) anilinas, estudadas por Bird⁸, Esquema 16, uma vez que, após o ataque do nitrogênio sobre o carbono halogenado, o nitrogênio passa a ter quatro ligações e, assumir uma carga positiva. A passagem a produto dependeria, então, da perda de um hidrogênio ligado ao nitrogênio.



Esquema 16

Os valores das constantes cinéticas obtidas em meio aquoso, Tabela 19, foram usados para construir um gráfico de $\ln k_{\text{obs}}$ vs. $1/T$, Figura 15, e obter os parâmetros de ativação para os diferentes compostos, Tabela 22.

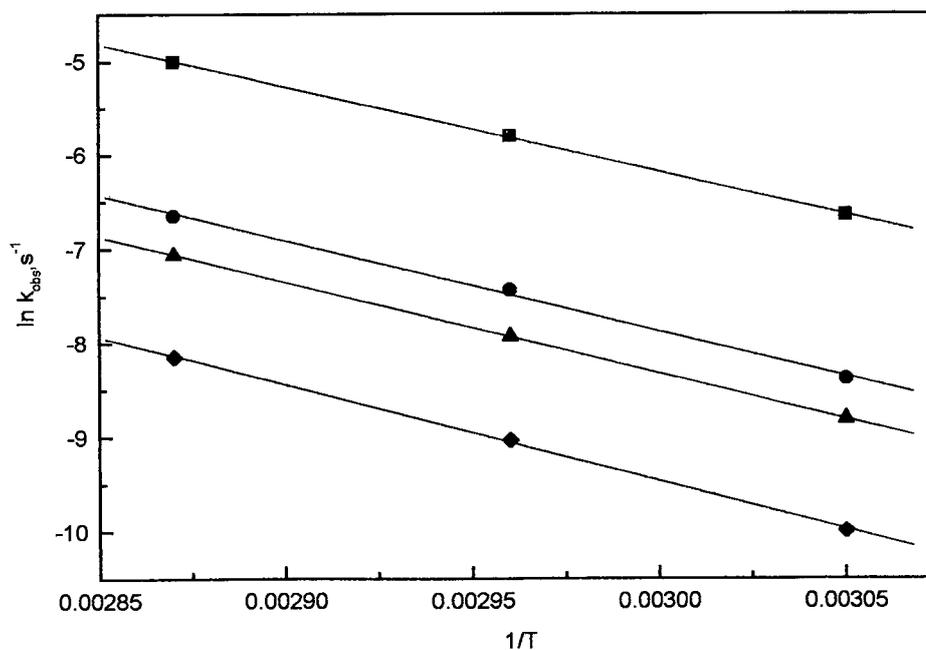


Figura 15: Gráfico de $\ln k_{\text{obs}}$ versus $1/T$ da reação de ciclização dos compostos (19) (▲), (20) (◆), (21) (■) e (22) (●).

Tabela 22: Parâmetros de ativação da reação de ciclização dos compostos **(19)**, **(20)**, **(21)** e **(22)** a 55 °C.

Composto	$10^4 \times k_{\text{obs}}, \text{S}^{-1}$	Ea	ΔH^\ddagger , Kcal.mol ⁻¹	ΔS^\ddagger , u.e.	ΔG^\ddagger , Kcal.mol ⁻¹
(19)	1,50	19,3	18,6	-19,6	25,0
(20)	0,46	20,3	19,6	-18,8	25,8
(21)	16,0	18,0	17,3	-19,2	23,5
(22)	2,3	19,1	18,4	-18,9	24,7

A energia de ativação foi obtida através da equação da reta ($\ln k_{\text{obs}} = \ln A - E_a/RT$).

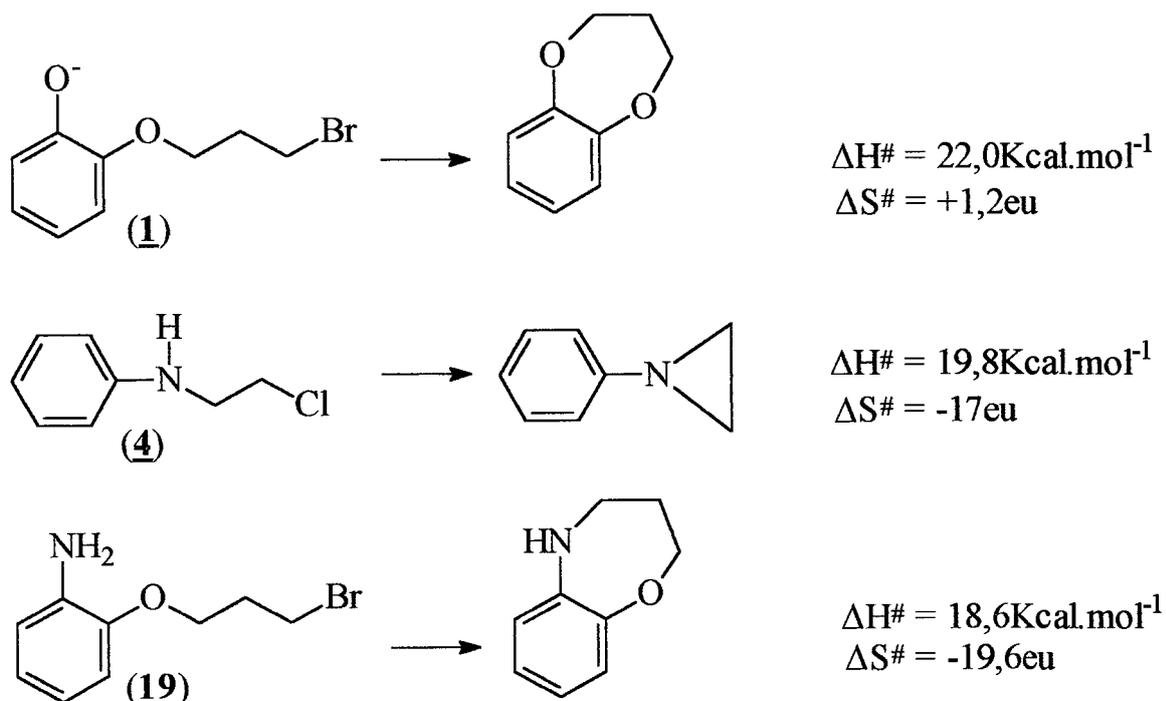
A entalpia de ativação foi calculada diminuindo o produto da constante universal dos gases e da temperatura da energia de ativação ($\Delta H^\ddagger = E_a - RT$)

Para calcular entropia de ativação foi utilizada a Equação 02³⁷.

$$\Delta S^\ddagger = \frac{\Delta H^\ddagger}{T} + 4,58 \log \frac{k_r}{T} - 47,4 \quad \text{Equação (02)}$$

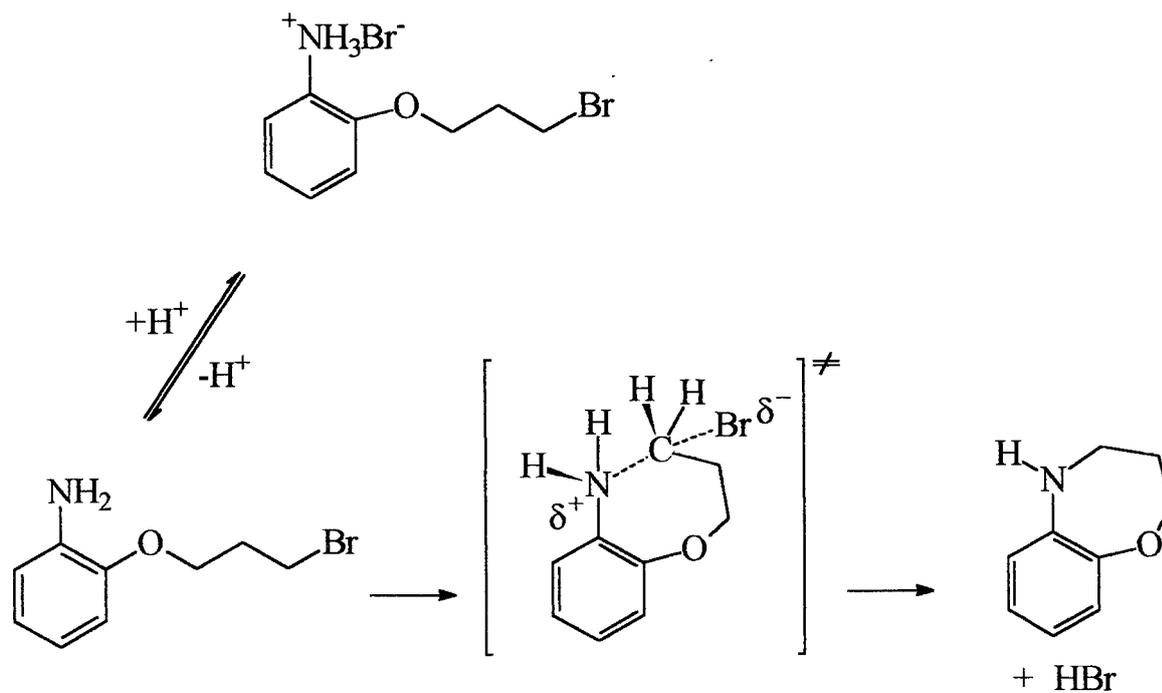
Calculado ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger podemos obter ΔG^\ddagger .

Os valores de entalpias de ativação, calculadas para o compostos **(19)**, **(20)**, **(21)** e **(22)**, são semelhantes aos descritos para a ciclização intramolecular de 2-(ω -bromoalquiloxi) fenóxido⁷ e de N-(ω -bromoalquil) anilinas⁸, Esquema 17, o que leva a crer, a formação de estados de transição parecidos. A pequena variação nas entropias de ativação era esperada, conforme descrito na literatura para ciclização de anéis de sete e oito membros³⁸⁻⁴⁰ e, o erro experimental de ± 1 u.e., não permite discutir a diminuição nos valores de entropia com o aumento do tamanho do anel formado.



Esquema 17

O aumento da reatividade dos compostos (19), (20), (21) e (22) com a polaridade do solvente indica provável formação de cargas parciais no estado de transição, e os valores das entalpias de ativação, parecidos com os de compostos tipo (1) e (4), não permitem afirmar o estado de transição nem o mecanismo. Sugere-se, porém, um mecanismo para a reação de ciclização dos compostos (19), (20), (21) e (22), via substituição nucleofílica intramolecular, com um estado de transição consistente com o Esquema 18.



Esquema 18

Para a compreensão do mecanismo de ciclização intramolecular proposto, iniciar-se-á a próxima sessão com os resultados de modelagem molecular.

3.3 – Modelagem molecular

As geometrias das espécies intermediárias e transientes, devido a limitações técnicas, não são acessíveis aos atuais métodos experimentais. Deste modo, cálculos teóricos são a única ferramenta disponível para este tipo de caracterização. Para os sistemas propostos neste estudo, estão disponíveis alguns parâmetros energéticos experimentais, como a variação de entalpia na reação.

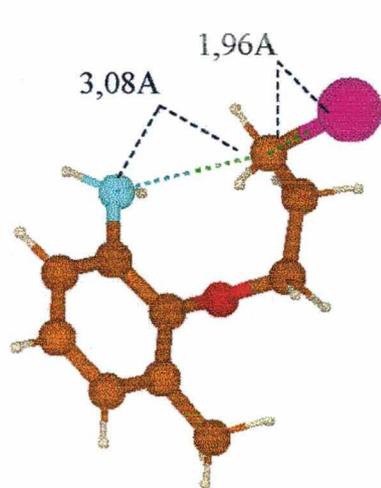
A seleção da metodologia, para a obtenção dos resultados desejados na caracterização da coordenada de reação, está condicionada tanto pela natureza do sistema estudado quanto pelas limitações computacionais. O excessivo tempo computacional envolvido nos procedimentos de cálculos *ab initio*, impossibilita sua aplicação em sistemas maiores e mais usuais da química. Logo, a aplicação de métodos semi-empíricos é uma alternativa para esse tipo de estudo.

A possibilidade de minimizar energeticamente a estrutura do composto por cálculos mecânicos moleculares, oferecida pelo software PcWind, foi utilizada, diminuindo o tempo computacional do cálculo realizado pelo MOPAC versão 6.0, que se utiliza de cálculos mecânicos quânticos do tipo semi-empíricos para tal fim.

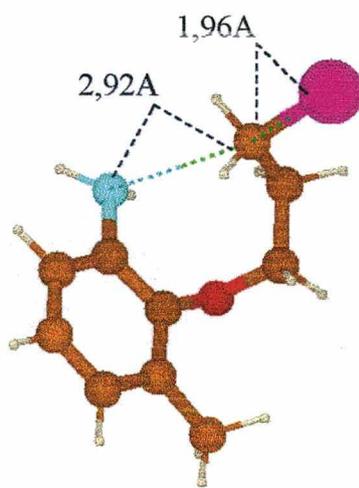
O objetivo de realizar cálculos computacionais foi o de conseguir mais evidências que venham a esclarecer os resultados cinéticos obtidos, bem como uma sustentação para o mecanismo proposto para a ciclização intramolecular dos compostos **(19)**, **(20)**, **(21)** e **(22)**.

Os cálculos computacionais foram realizados apenas para a primeira etapa da reação, o ataque do nitrogênio ao carbono halogenado, visto que esta é a etapa determinante da reação nas condições experimentais estudadas.

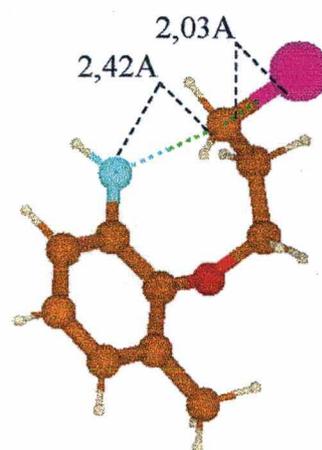
As coordenadas de reação para a etapa estudada foram calculadas para os compostos (19) e (21). A título demonstrativo, o Esquema 19 apresenta as estruturas geométricas extraídas da coordenada de reação obtida para o composto (21). O composto (21), em sua forma deprotonada, tem seu menor calor de formação observado para a estrutura 1. A medida que o nitrogênio vai se aproximando do carbono ligado ao bromo, estruturas 2 e 3, o calor de formação aumenta, e observa-se que o carbono vai adquirindo uma conformação sp^2 , típica de reações de substituição nucleofílica SN_2 . A estrutura 4, de maior calor de formação, corresponde ao estado de transição, sendo coerente com a estrutura proposta pelos estudos cinéticos. Nas estruturas 5 e 6, o calor de formação diminui de acordo com a saída do bromo, chegando à estrutura 7, na qual o carbono centro da reação volta a adquirir uma conformação sp^3 .



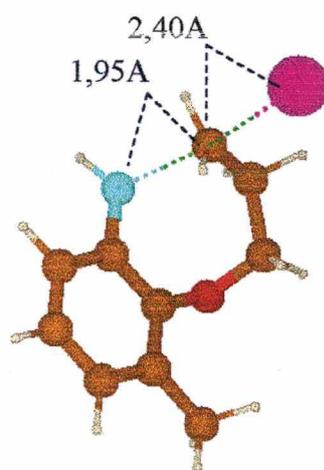
(1)



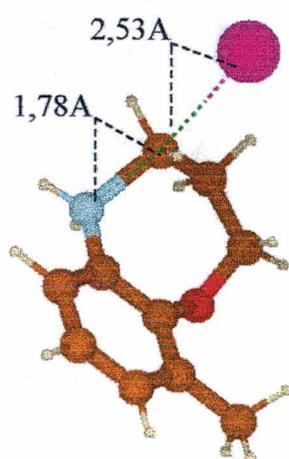
(2)



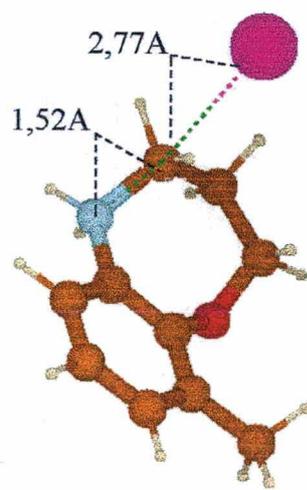
(3)



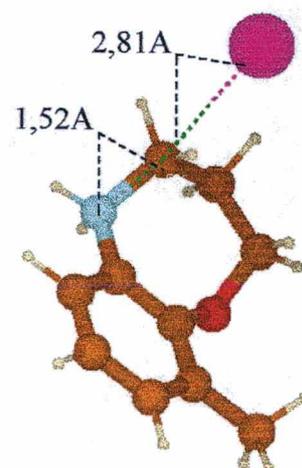
(4)



(5)



(6)



(7)

Esquema 19

A Figura 16 mostra o perfil de energia potencial pela coordenada de reação intrínseca (IRC)⁴¹⁻⁴³ do composto (**21**), relativo ao estado de transição proposto pelos cálculos.

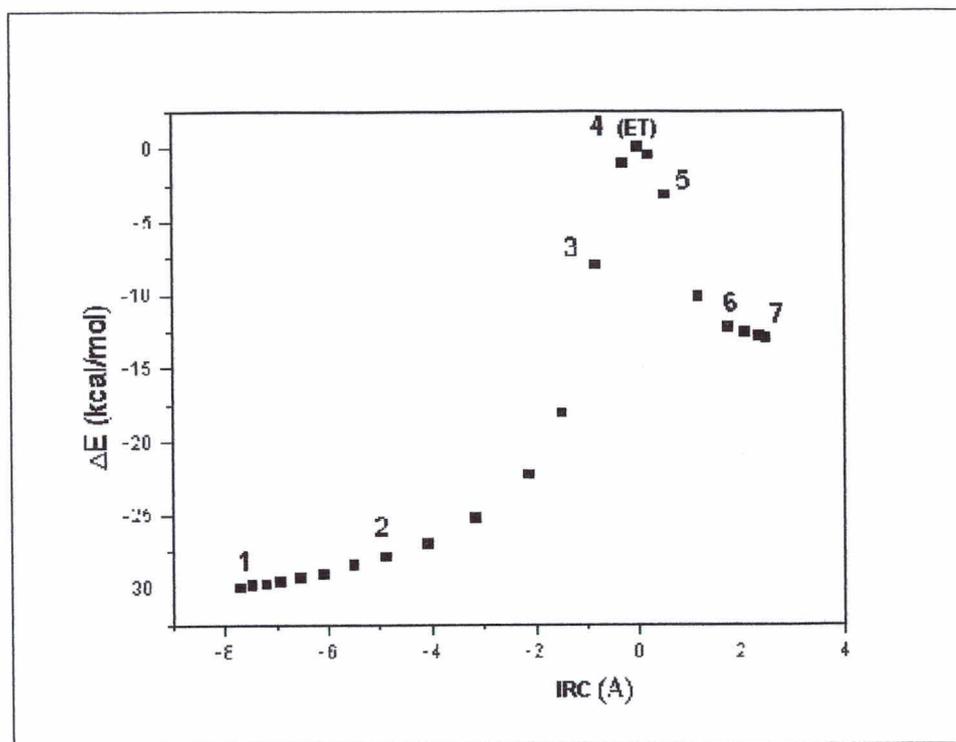


Figura 16: Perfil da energia potencial ao longo da coordenada de reação do composto (**21**), usando as energias e distâncias calculadas.

O gráfico indica um estado de transição tardio, semelhante àquele observado por Bird⁸ para a ciclização de N- ω -cloroalquilaminas e N- ω -cloroalquilaminas, no qual a presença ou não da conjugação do anel aromático com o aziridínico formado não interferiu na reatividade dos compostos.

Obteve-se a energia de ativação da reação de ciclização dos compostos (**19**), (**20**) e 2-(3-bromopropilo)-3-t-butilanilina, Tabela 23.

Tabela 23: Energia de ativação da reação de ciclização dos compostos (**19**), (**21**) e 2-(3-bromopropiloxi)-3-t-butilanilina, resultado do MOPAC versão 6.0.

Composto ciclizado ^a	Ea (Kcal/mol)	
	Resultado Experimental	Resultado do MOPAC 6,0 ^b
(8)	19,3	33.411
(10)	18,0	33.469
2-(3-bromopropiloxi)-3-t-butilanilina		31.741

a) Forma deprotonada; b) Fator de correção do programa $\pm 1,5$ kcal/mol.

As energias de ativação resultantes dos cálculos computacionais, estão longe de serem comparáveis às obtidas, experimentalmente, cujos cálculos são realizados considerando as moléculas no vácuo. Imaginando-se que a etapa determinante do mecanismo proposto tem formação de carga, fica claro que, em meio aquoso, a energia de ativação tende a cair.

A tendência de pouca variação para as energias de ativação obtidas, experimentalmente, foi confirmada pelos resultados obtidos pela química computacional. O efeito estéreo que, possivelmente, seria relevante para um estudo da molécula como modelo mimético não foi evidenciado com a mudança do grupo na posição *orto* à cadeia alifática de hidrogênio para metila. Os cálculos computacionais realizados para o composto 2-(3-bromopropiloxi)-3-t-butilanilina, demonstram uma pequena diminuição da energia de ativação, mostrando que, teoricamente, o objetivo de encontrar um modelo mimético consistente com a catálise enzimática exige a associação de outros fatores ao estudo estéreo na molécula.

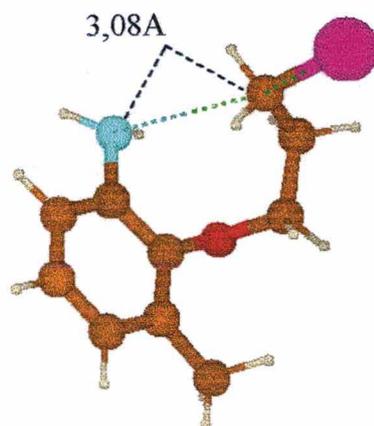
De acordo com a teoria do controle estereopopulacional²⁴, o composto (**14**) tem um aumento da velocidade de 52 vezes quando possui um grupo metila na posição *orto* à cadeia alifática ($R5 = -CH_3$). Fazendo-se a mesma

comparação com os compostos (20) x (22) e (19) x (21) encontrou-se um aumento de velocidade de 3 e 14 vezes, respectivamente.

Conforme era de se esperar, pela teoria do controle estereopopulacional não se obteve grande variação na velocidade com a introdução de um grupo metila *orto* a cadeia alifática, confirmando a pequena contribuição devida à restrição conformacional causada pelo CH₃ nesta posição.

A teoria do direcionamento de orbitais pode ser questionada pelo modelo, devido ao aumento de velocidade da ciclização com a temperatura¹⁹; esta teoria é melhor discutida para comparações com reações intermoleculares.

Analisando os resultados, em termos de teoria espaço-temporal, registrou-se para o composto (21), em sua forma deprotonada, menor calor de formação para a estrutura abaixo, que indica uma distância de 3,08Å entre o nitrogênio e o carbono, ou seja, uma distância menor que a soma dos raios de van der Waals (3,39Å) dos grupos que participam da reação. Não se observou, porém, constantes cinéticas com valores elevados; embora conforme Menger^{25,44}, a estrutura mais estável tenha uma distância crítica, sugere-se que a possibilidade de livre rotação da cadeia alifática diminua a quantidade deste confôrmero.



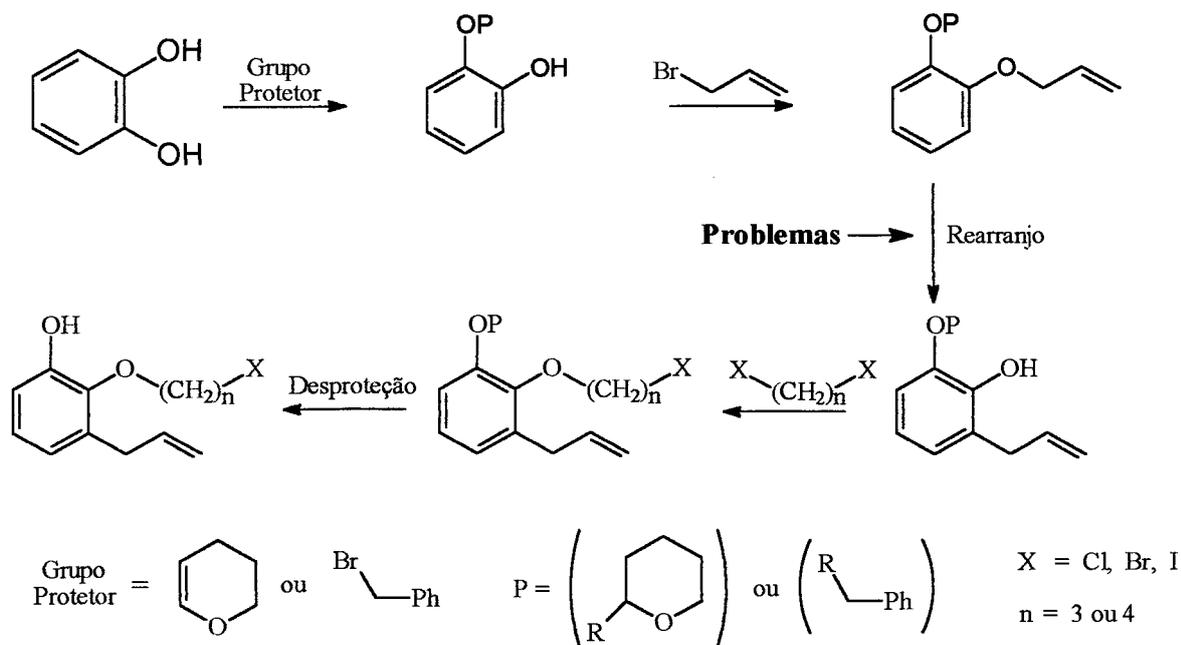
3.4 – Experimento para síntese do 2-(ω -bromoalquiloxy)-3-metilfenol

A síntese e ciclização intramolecular dos 2-(ω -bromoalquiloxy) fenol são encontradas na literatura⁴⁵; suas constantes de velocidade indicam tratar-se de um composto promissor como modelo mimético para a catálise enzimática.

Observou-se que no estudo dos 2-(ω -bromoalquiloxy) fenol não foi explorada a influência de grupos volumosos, vizinhos à cadeia alquílica.

Neste sentido, tentou-se sintetizar 2-(3-bromopropiloxy)-3-metilfenol utilizando o composto (**21**) em uma reação de diazotação⁴⁶. O composto desejado não foi, porém, isolado, tendo-se obtido grande quantidade de subprodutos não identificados.

Tentou-se, ainda, uma rota sintética alternativa em que o composto de partida foi o catecol, Esquema 21.



Esquema 21

A rota proposta pelo Esquema 21 apresentou bons rendimentos nas etapas de monoproteção do catecol⁴⁷, com dihidropirano⁴⁸ ou brometo de benzila, e na etapa de alquilação com brometo de alila⁴⁹. Os problemas de perda do grupo protetor e formação de subprodutos, apresentados pela etapa seguinte, dificultaram os progressos nesta rota sintética.

As dificuldades apresentadas pelas rotas, principalmente, no que se refere á grande quantidade de subprodutos não identificados, requerendo mais tempo de estudos e planejamento de novas metodologias sintéticas, inviabilizaram a síntese e, conseqüentemente, o estudo da influência de grupos volumosos vizinhos à cadeia alquílica em 2-(ω -bromoalquiloxi) fenóis.

4 – Conclusões

As alquilações dos compostos 2-nitrofenol e 6-nitro-2-metilfenol por dibrometos de alquila indicaram a presença de um efeito eletrônico da metila na reação, sendo observado maior reatividade do composto 6-nitro-2-metilfenol.

Os brometos de anilínio (**19**), (**20**), (**21**) e (**22**) foram preparados, respectivamente, via redução catalítica dos compostos (**15**), (**16**), (**17**) e (**18**), sendo caracterizados por espectroscopia de IR, RMN de ^1H e ^{13}C , UV/Vis, massa e análise elementar.

A ciclização intramolecular foi favorecida pela estabilidade do composto formado, e pela presença do grupo metila. Estes resultados indicam a importância do estudo do efeito estereo sobre os compostos 2-(ω -haloalquiloxy) fenóis.

A ciclização apresentou melhores resultados em meio aquoso, favorecida por solventes polares próticos, resultado que se contrapõe aos estudos de ciclização intramolecular de 2-(ω -haloalquiloxy) fenóxidos¹². O efeito do solvente aponta um estado de transição com formação de cargas parciais.

Os resultados cinéticos e os estudos de modelagem molecular sugerem um estado de transição, típico de uma substituição nucleofílica intramolecular.

A observação do aumento da velocidade resultante da introdução da metila *orto* a cadeia alifática de 14 vezes está de acordo com a teoria do controle estereopopulacional.

5 – Referências bibliográficas

1. PAGE, M. I.; JENCKS, W. P., Entropic contributions to rate accelerations in enzymic and intramolecular reactions and chelate effect. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, v. 68, n. 8, p. 1678-1683, ago. 1971.
2. ISAACS, N. S.; *Physical Organic Chemistry*, Longman Scientific & Technical, 1987, p. 598.
3. CAPON, B. and McMANUS, S. P.; *Neighboring Group Participaion*, v.1, Plenum Press, New York, 1976, p. 49.
4. BIRD, R. and STIRLING, C. J. M.; *J. Chem. Soc. (B)*, 1968, 1218.
5. INGOLD, C. K.; *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Second Edition, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1969.
6. ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-Closure Reactions. 9.¹ Kinetics of Ring Formation from *o*- ω -Bromoalkyl Phenoxides in the Range of 11- to 24-Membered Rings. A Comparison with Related Cyclization Series². *J. Am. Chem. Soc.* v. 99, p. 6308-6312, 1977.
7. ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-Closure Reactions. II.¹ Kinetics of Six- to Ten-Membered Ring Formation from *o*- ω -Bromoalkoxyphenoxides. *J. Am. Chem. Soc.* v. 96, p. 1422-1427, 1974.
8. BIRD, R.; KNIPE, A. C.; STIRLING, C. J. M., Intramolecular Reactions. Part X.¹ Transition States in the Cyclisation of *N*- ω -Halogeno-alkylamines and -sulphonamides. *J. Chem. Soc., Perkin II*, n. 9, p. 1215-1220, 1973.
9. LOWRY, T. H.; RICHARDSON, K. S., *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Second Edition, Harper & Row, Publishers, New York, 1981.

10. PEARSON, R. G.; SOBEL, H.; SONGSTAD, J., Nucleophilic Reactivity Constants toward Methyl Iodide and *trans*-[Pt(py)₂Cl₂]. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 90, p. 319-327, 1968.
11. MARCH, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th ed., John Wiley & Sons, New York, 1992, p. 358.
12. CERICHELLI, G.; SAVELLI, G.; BUNTON, C. A. et al, Solvent and Micellar Effects upon the Cyclisation of *o*-3-Halopropoxyphenoxide Ions. *J. Chem. Soc., Perkin II*, n. 8, p. 1081-1085, 1989.
13. CERICHELLI, G.; Di PROFIO, P.; BUNTON, C. A. et al, Cyclisation and decarboxylation in zwitterionic micelles: effects of head group structure. *J. Chem. Soc., Perkin II*, n. 7, p. 1505-1508, 1996.
14. DALLA, A.; ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-closure Reactions. Part 15.¹ Solvent Effects on Cyclic Aralkyl Ether Formation by Intramolecular Williamson Synthesis. *J. Chem. Soc., Perkin II*, n. 12, p. 1774-1777, 1980.
15. STORM, D. R.; KOSHLAND, D. E., A source for the special catalytic power of enzymes: orbital steering. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v.66, n. 2, p. 445-452, jun. 1970.
16. GESSER, J. C., *Reação de Hidrólise Intramolecular de Ácidos N,N-dialquilnaftalâmicos: Um Modelo não Mimético de Catálise Enzimática*, Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, 1997.
17. GANDOUR, R. D., *Transition States of Biochemical Processes*, New York: Plenum Press, 1978, p 529-552.
18. KOSHLAND JR., D. E.; STORM, D. R., An Indication of the Magnitude of Orientation Factors in Esterification. *J. Am. Chem. Soc.* v. 94, p. 5805-5814, 1972.

19. KOSHLAND JR., D. E.; STORM, D. R., Effect of Small Changes in Orientation on Reaction Rate. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, p. 5815-5825, 1972.
20. DAFFORN, A.; KOSHLAND JR., D. E., Theoretical aspects of orbital steering. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 68, n. 10, p. 2463-2467, out. 1971.
21. BRUCE, T. C.; BROWN, A.; HARRIS, D.O., On the concept of orbital steering in catalytic reactions. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 68, p. 658-661, 1971.
22. MILSTIEN, S.; COHEN, L. A., Stereopopulation control. I. Rate enhancement in the lactonizations of *o*-hydroxyhydrocinnamic acids. *J. Am. Chem. Soc.* v. 94, p. 9158-9165, 1972.
23. BORCHARDT, R. T.; COHEN, L. A., Stereopopulation control. II. Rate enhancement in intramolecular nucleophilic displacement. *J. Am. Chem. Soc.* v. 94, p. 9166-9174, 1972.
24. HILLERY, P. S.; COHEN, L. A., Stereopopulation control. VIII. Rate and equilibrium enhancement in the formation of homophthalic anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.* v.105, p. 2760-2770, 1983.
25. BENSON, S. W., *The foundations of kinetics*. Mc Graw-Hill Book Co., Inc., New York, 1960.
26. DOMINGOS, J. B., *Reações Intramoleculares de Amidas e Éster Derivados da Oxima do Ácido 9-Fluorenona-1-Carboxílico. Síntese dos Compostos Modelos e Estudos Mecanísticos*, Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, 1999.
27. MENGER, F. M.; VENKATARAM, U. V., Proximity as a Component of Organic Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* v. 107, p. 4706-4709, 1985.
28. SHERROD, M. J.; MENGER, F. M., "Delivery-control" in Organic Reactivity. *Tetrahedron Letters*, v. 31, p. 459, 1990.

29. MENGER, F. M.; LADIKA, M., Fast Hydrolysis of an Aliphatic Amide at Neutral pH and Ambient Temperature. A Peptidase Model. *J. Am. Chem. Soc.* v. 110, p. 6794-6796, 1988.
30. VOGEL, A. I., *Vogel's, Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5ed. 1978, p. 986.
31. **Handbook of Chemistry and Physics**, 60th edition, CRC PRESS, 1979.
32. MONTI, L.; CIANETTI, E., Sulla nitratozione dei fenoli per meso dei vapori nitrosi, *Gazzeta Química Italiana*, v. 67, p. 628-633, 1937.
33. STEWART, J. J. P., Optimization of Parameters for Semiempirical Methods I. Method. *J. Comp. Chem.* v. 10, p. 209-220, 1989.
34. BAKER, J., *J. Comp. Chem.*, v. 7, p. 385, 1986.
35. WEINER, P. K., Ph. D. Dissertation, The University of Texas at Austin, Austin, Texas, 1975.
36. YUNES, S. F. *Hidrólise de Monoalquil Ésteres do Ácido 1,8-Naftálico. Estudo do Mecanismo de Reação por Métodos Experimentais e Métodos Teóricos com Cálculos Semi-empíricos*, Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, 1997.
37. CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J., *Advanced Organic Chemistry : Structure and Mechanisms*, 2nd ed., Plenum Press, New York, 1984, p. 177.
38. PAGE, M. I., Energetics of neighboring group participation. *Chem. Soc. Rev.* v. 2, p. 295-323, 1973.
39. MANDOLINI, L., Ring-Closure Reactions. 11.¹ The Activation Parameters for the Formation of Four- to Six-Membered Lactones from ω -Bromoalkanoate Ions. The Role of the Entropy Factor in Small- and Common-Ring Formation². *J. Am. Chem. Soc.*, v. 100, p. 550-554, 1978.

40. GALLI, C.; ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L.; TAMBORRA P., Ring-Closure Reactions. 7.¹ Kinetics and Activation Parameters of Lactone Formation in the Range of 3- to 23-Membered Rings². *J. Am. Chem. Soc.*, v. 99, p. 2591-2597, 1977.
41. HORI, K., Theoretical Study of a Reaction Path via a Hydrogen-bonded Intermediate for the Alkaline Hydrolysis of Esters in the Gas Phase. *J. Chem. Soc., Perkin II*, n. 9, p. 1629-1633, 1992.
42. HORI, K.; KAMIMURA, A.; KIMOTO, J.; GOTOH, S.; IHARA, Y., Theoretical Study on the Mechanism of Ester Hydrolysis in Micellar Catalysis Using Model Systems. *J. Chem. Soc., Perkin II*, n. 9, p. 2053-2058, 1994.
43. STEWART, J. J. P., *J. Comp. Chem.*, v. 10, p. 221, 1989.
44. PAGE, M. I.; DAVIS, A. M.; MASON, S. C.; WATT, I., The Effective Concentration of a Hydride transfer Reaction. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, p. 1671-1672, 1984.
45. MANDOLINI, L.; MASCI, B., Ring-Closure Reactions. 8.¹ Synthesis and Ultraviolet Spectra of Macrocyclic Aromatic Ethers. *J. Org. Chem.* v. 42, n.17, p. 2840-2843, 1977.
46. COHEN, T.; DIETZ, A. G.; MISER, J. R., A Simple Preparation of Phenols from Diazonium Ions via the Generation and Oxidation of Aryl Radicals by Copper Salts^{1a}. *J. Org. Chem.* v. 42, p. 2053-2058, 1977.
47. GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M.; *Protective of Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1991, p. 143.
48. GHIRARDELLI, R. G. Circular Dichroism of a Carbocation. (1S,2R)-Dimethyl(2-methylcyclopropyl)carbenium Ion. *J. Am. Chem. Soc.* v. 95, p. 4987-4990, 1973.
49. WARREN, S. *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, John Wiley & Sons, New York, 1993, p. 31.