

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

**Este exemplar corresponde à redação final da
Dissertação de Mestrado defendida por
João Henrique Simon Nery
e aprovada por Comissão Julgadora**

17/4/95 Ulf Schuchardt

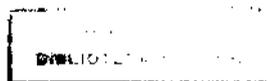
Prof. Dr. Ulf F. Schuchardt

**"Estudo da reação de Simmons-Smith:
obtenção de metilenociclopropanos
substituídos, de interesse industrial"**

João Henrique Simon Nery

1995

Orientador: Prof. Dr. Ulf Schuchardt



UNIDADE	EQ
N.º CHAMADA	7/UM/CAMP
	M.359 e
V.	Ex.
TRANS. Nº	80/24493
PROC.	43393
C	0 12
PREÇO	1000,00
DATA	10/05/75
N.º CPU	



CM-00070071-1

**Dedico este trabalho
aos meus pais, Da.
Lidia e Sr. Gerson, aos
quais devo tudo o que
tenho e tudo o que sou.**

Agradeço,

À Direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pelas condições oferecidas para realização do projeto.

Ao CNPq e à UNICAMP, pelas bolsas de estudo concedidas.

À FAPESP, pelo auxílio financeiro.

Ao Prof. Edson Corrêa da Silva (IFGW - UNICAMP), pela obtenção e interpretação dos espectros de EPR, ao Prof. Fernando Lanças (USP - São Carlos), pelas análises GC/MS, ao Prof. Marco Aurélio de Paoli (IQ - UNICAMP), pelo uso de equipamentos, à Profa. Raquel Marques (IQ - UNICAMP), pelo valioso apoio em todos os momentos, ao Prof. Armin de Meijere (Universidade de Hamburgo - Alemanha), pelas sugestões oferecidas e à Profa. Regina Buffon (IQ - UNICAMP), pela revisão final da redação.

A todos os funcionários da UNICAMP, especialmente ao Fontana, Márcia, Maria Luiza, Angélica e Vera, pelos serviços prestados.

À Raquel de Cássia Rodrigues Sofia, pelo incentivo e pela inestimável convivência de anos.

A todos os colegas de laboratório e de UNICAMP, particularmente à Bete, ao Valdir e ao José Márcio, com os quais solidifiquei uma forte amizade.

Ao Marcelo Zuiani, com quem a primeira parte do trabalho foi desenvolvida.

Ao Prof. Ulf Schuchardt, pela sugestão do tema e pela preciosa orientação durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

Índice

Sumário	1
Summary	2
1. Introdução	3
1.1. Ciclopropanos	3
1.1.1. Estrutura do anel ciclopropânico	3
1.1.2. Tensão do anel ciclopropânico	5
1.1.3. Propriedades químicas do ciclopropano	5
1.1.4. Formação de anéis ciclopropânicos	6
1.2. Reação de Simmons-Smith	11
1.2.1. Histórico	11
1.2.2. Estrutura do reagente organozinco	11
1.2.3. Mecanismo da reação	13
1.3. Metilenociclopropanos	15
1.3.1. Estrutura	15
1.3.2. Propriedades	15
1.3.3. Formação de metilenociclopropanos	16
1.3.4. Reações dos metilenociclopropanos	20
1.3.4.1. Anéis de quatro membros	20
1.3.4.2. Anéis de cinco membros	21
1.3.4.3. Anéis de sete membros	23
2. Objetivos	24
3. Experimental	25
3.1. Reagentes	25
3.2. Solventes	26
3.3. Síntese do biciclo[4.1.0]heptano	26
3.3.1. Procedimento geral	26
3.3.1.a. Ordem de adição dos reagentes	27
3.3.1.b. Proporção dos reagentes	27
3.3.1.c. Modo de ativação do zinco	27
3.3.1.d. Tempo de adição	29
3.3.1.e. Tempo de reação	29
3.3.1.f. Proporção zinco:sal de cobre ou prata	29
3.3.1.g. Granulação do zinco	29
3.3.1.h. Utilização de irradiação ultrassônica	30

3.3.2.	Quantificação dos resultados	30
3.4.	Ciclopropanação de metilaleno pela reação de Simmons-Smith.....	30
3.5.	Síntese do 1,2,6-ciclononatrieno	31
3.5.1.	9,9-dibromobiciclo[6.1.0]non-4-eno	31
3.5.2.	1,2,6-ciclononatrieno	31
3.6.	Ciclopropanação de 1,2,6-ciclononatrieno pela reação de Simmons-Smith..	32
3.7.	Obtenção do ciclopropilcarbinol	32
4.	Resultados/Discussão	33
4.1.	Estudo dos parâmetros da reação de Simmons-Smith	33
4.1.1.	Ordem de adição dos reagentes	33
4.1.2.	Solvente	36
4.1.3.	Proporção dos reagentes	37
4.1.4.	Fonte de carbeno	38
4.1.5.	Tempo de adição do halogeneto de metileno	38
4.1.6.	Tempo de reação	40
4.1.7.	"Couple" utilizado	42
4.1.8.	Contra-íon dos sais de cobre e de prata	43
4.1.9.	Outros métodos de ativação do zinco	45
4.1.10.	Relação Zn:CuCl	47
4.1.11.	Irradiação ultrassônica	48
4.1.12.	Granulação do zinco	50
4.2.	Ciclopropanação de alcenos	51
4.2.1.	Metilaleno	51
4.2.2.	1,2,6-ciclononatrieno	54
4.3.	Ciclopropanação do álcool alílico	56
5.	Conclusão e perspectivas	60
6.	Bibliografia	61
7.	Apêndice	66

Índice das Figuras

Figura 1 - Ligações de ciclopropano baseadas na teoria dos Orbitais Moleculares	3
Figura 2 - Pares de orbitais equivalentes sp^2 e sp^3 de um átomo de carbono do ciclopropano	4
Figura 3 - Interação dos orbitais do ciclopropano	4
Figura 4 - Conformações de α -ciclopropilalcenos. A conformação a (Antiperiplanar) leva a uma máxima conjugação e a conformação b (sinclinal) a uma mínima conjugação	6
Figura 5 - Estrutura do spiroeptadieno.....	6
Figura 6 - Reações de inserção e adição do metileno	8
Figura 7 - Representação esquemática da configuração fundamental do $:CH_2$ singlete	8
Figura 8 - Formação do anel ciclopropânico, passando por um intermediário zwitteriônico	9
Figura 9 - Representação esquemática da configuração fundamental do $:CH_2$ triplete	9
Figura 10 - Formação do anel ciclopropânico, passando por um intermediário biradicalar	9
Figura 11 - Reações do composto organozinco	12
Figura 12 - Estruturas propostas para o intermediário organozinco	12
Figura 13 - Formação de estruturas diorganozinco	12
Figura 14 - Formação de espécies dizinco e trizinco	13
Figura 15 - Mecanismo proposto de dissociação homolítica	13
Figura 16 - Mecanismo proposto de adição através de um carbânion	13
Figura 17 - Mecanismo de transferência do grupo metileno	14
Figura 18 - Comparação dos ângulos e comprimentos de ligação do ciclopropano e do metilenciclopropano	15
Figura 19 - Estrutura da Hipoglicina A	15
Figura 20 - Rearranjo térmico de metilenciclopropano	16
Figura 21 - Análise retrossintética de metileno- e alquilidenciclopropanos	16
Figura 22 - Obtenção de metilenciclopropano pela rota A	17
Figura 23 - Obtenção de metilenciclopropanos pela rota B	17
Figura 24 - Obtenção de metilenciclopropanos pela rota C	18
Figura 25 - Obtenção de metilenciclopropanos pela rota B + C	18
Figura 26 - Adição de dialcarbano a alenos	19
Figura 27 - Reação de alenos com diazometano	19
Figura 28 - Adição de carbenos insaturados a tetrametilaleno.....	19
Figura 29 - Reação de isopropilidencarbano a 1,1-dimetilaleno	20
Figura 30 - Cicloadição [2 + 2] de metilenciclopropano	20
Figura 31 - Cicloadição [2 + 2] catalisada por complexo de Co(I)	21

Figura 32 - Formação de anéis de cinco membros	21
Figura 33 - Formação de metilenociclopentanos <i>via</i> compostos zwitteriônicos	22
Figura 34 - Metilenociclopropano como precursor para a obtenção de anéis de cinco membros	22
Figura 35 - Cicloadições [3 + 2 + 2]	23
Figura 36 - Cicloadição [4 + 3]	23
Figura 37 - Espectro de RMN- ¹ H do norcarano em tetracloreto de carbono.....	66
Figura 38 - Espectro de I.V. do norcarano (filme).....	66
Figura 39 - Espectro de RMN- ¹ H do 9,9-dibromobiciclo[6.1.0]non-4-eno em tetracloreto de carbono.....	67
Figura 40 - Espectro de I.V. do 9,9-dibromobiciclo[6.1.0]non-4-eno (filme).....	67
Figura 41 - Espectro de RMN- ¹ H do 1,2,6-ciclononatrieno em tetracloreto de carbono... 68	68
Figura 42 - Espectro de I.V. do 1,2,6-ciclononatrieno (filme).....	68
Figura 43 - Formação de etilisopropileter pela inserção de metileno em ligação C-H	35
Figura 44 - Mecanismos propostos para a formação de ciclopropanos	38
Figura 45 - Formação do intermediário metal-carbeno	39
Figura 46 - Mecanismo proposto para a reação de Simmons-Smith	40
Figura 47 - Rendimento de norcarano em função do tempo de reação, em presença de CH ₂ I ₂	41
Figura 48 - Etapa lenta da reação de Simmons-Smith	48
Figura 49 - Possíveis produtos da ciclopropanação de metilaleno	53
Figura 50 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 3,9 min	69
Figura 51 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 4,4 min	69
Figura 52 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 6,6 min	70
Figura 53 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 3,0 min	70
Figura 54 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 7,0 min	71
Figura 55 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 9,0 min	71
Figura 56 - Espectro de RMN- ¹ H do composto com tempo de retenção 7,0 min em tetracloreto de carbono.....	72
Figura 57 - Possíveis produtos da monociclopropanação do 1,2,6-ciclononatrieno	55
Figura 58 - Possíveis produtos da diciclopropanação do 1,2,6-ciclononatrieno	55
Figura 59 - Espécie organometálica que direciona o grupo metileno à olefina	56
Figura 60 - Espectro de massa do ciclopropilcarbinol	72
Figura 61 - Espectro de RMN- ¹ H do ciclopropilcarbinol em tetracloreto de carbono.....	73
Figura 62 - Ciclopropanação do álcool alílico	58
Figura 63 - Estrutura do diciclopropilcarbinóximetano	59

Índice das tabelas

Tabela 1 - Rendimento de norcarano em função da ordem de adição dos reagentes.	34
Tabela 2 - Rendimento de noracarno em função do solvente utilizado.	36
Tabela 3 - Rendimento de norcarano em função da proporção dos reagentes.	37
Tabela 4 - Rendimento da ciclopropanação como função da velocidade de adição da fonte de carbeno.	39
Tabela 5 - Dependência do rendimento com o tempo de reação.	41
Tabela 6 - Comparação dos diferentes "couples" descritos na literatura.	42
Tabela 7 - "Couple" de Rawson e Harrison modificado com sais de cobre e prata.	43
Tabela 8 - Rendimentos de norcarano obtidos com zinco ativado de diversas maneiras. ...	46
Tabela 9 - Rendimento de norcarano como função da relação Zn:CuCl.	47
Tabela 10 - Rendimento de norcarano sob irradiação ultrassônica.	49
Tabela 11 - Rendimento de norcarano em função da granulometria do zinco utilizado, sob irradiação ultrassônica.	50
Tabela 12 - Picos cromatográficos da ciclopropanação de metilaleno em éter etílico.	51
Tabela 13 - Picos cromatográficos da ciclopropanação de metilaleno em 1,2-dimetoxietano.	52
Tabela 14 - Atribuições dos picos cromatográficos da ciclopropanação de metilaleno em 1,2-dimetoxietano.	52
Tabela 15 - Picos cromatográficos da ciclopropanação de 1,2,6-ciclononatrieno.	54
Tabela 16 - Atribuições dos prótons do ciclopropilcarbinol no espectro de RMN- ¹ H.	57
Tabela 17 - Rendimento de ciclopropilcarbinol em função da fonte de carbeno e da proporção Cu:Zn.	58

Abreviações e símbolos

acac - acetilacetato

Ch - cicloexeno

e⁻ - elétron

E⁰ - potencial de oxidação

EPR - ressonância paramagnética eletrônica

Et₂O - éter etílico

FID - detector de ionização em chama

I.V. - espectroscopia na região do infra-vermelho

lit. - literatura

MO - orbital molecular

m/z - razão massa carga

OAc - acetato

pa - para análise

p.e. - ponto de ebulição

p.f. - ponto de fusão

Rend. - rendimento

RMN-¹H - ressonância magnética nuclear de próton

THF - tetraidrofurano

TMM - trimetilenometano

TMS - tetrametilsilano

VB - ligação de valência

vs - "versus"

δ - deslocamento químico em relação ao tetrametilsilano

ESTUDO DA REAÇÃO DE SIMMONS-SMITH: OBTENÇÃO DE METILENOCICLOPROPANOS SUBSTITUÍDOS, DE INTERESSE INDUSTRIAL

AUTOR: João Henrique Simon Nery

ORIENTADOR: Ulf Schuchardt

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas

Caixa Postal 6154 - 13081-970 - Campinas, SP

Sumário

A reação de Simmons-Smith é uma rota sintética bastante utilizada para a obtenção de ciclopropanos substituídos, a partir de suas olefinas correspondentes e de uma fonte de carbeno. Como na literatura não existe uma concordância entre os autores a respeito do melhor procedimento para esta reação, estudaram-se diversos parâmetros que interferem no rendimento da mesma. Para a obtenção de biciclo[4,1,0]heptano (norcarano) a partir do cicloexeno, a reação é melhor conduzida sob as seguintes condições: fonte de carbeno - iodeto de metileno; par Zn:Cu - Rawson e Harrison; solvente - éter etílico; condições - agitação magnética e refluxo; ordem de adição dos reagentes - olefina seguida da fonte de carbeno; tempo de adição da fonte de carbeno - 4 h; tempo de reação - 15 h; granulação do zinco - em pó.

A ciclopropanação de metilaleno conduzida em éter di-n-butílico não forneceu produtos ciclopropanados. Em éter etílico, o rendimento obtido, com base no metilaleno, foi de 40 %, sendo a seletividade para metilespiropentano de 80 % e para 2-metil-metilenociclopropano, de 20 %. Quando 1,2-dimetoxietano foi usado como solvente, o rendimento caiu para 30 %, enquanto que a seletividade foi de 60 % para a formação de 2-metil-metilenociclopropano, de 30 % para etilidenociclopropano e de 10 % para metilespiropentano. Notou-se, assim, que a dupla ligação mais substituída é ciclopropanada com maior facilidade.

A ciclopropanação de 1,2,6-ciclononatrieno em éter etílico ocorreu com um rendimento de 90 %, dos quais 80 % foram convertidos ao produto monociclopropanado em uma das insaturações do aleno, enquanto os outros 20 % foram convertidos para o produto dicitlopropanado, na outra insaturação do aleno. Observou-se a maior reatividade de duplas ligações de alenos frente a reação de Simmons-Smith, quando comparada com aquela de uma olefina.

Álcool alílico foi ciclopropanado com rendimento da ordem de 60 %. O grupo hidroxila, além de não prejudicar a reação de Simmons-Smith, direciona o metileno à dupla ligação.

STUDY OF THE SIMMONS-SMITH REACTION: OBTAINMENT OF SUBSTITUTED METHYLENECYCLOPROPANES, OF INDUSTRIAL INTEREST

AUTHOR: João Henrique Simon Nery

SUPERVISOR: Ulf Schuchardt

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas

Caixa Postal 6154, 13081-970 Campinas SP

Summary

The Simmons-Smith reaction is a very useful synthetic route to obtain substituted cyclopropanes from the corresponding olefins and a carbene source. Since there is no agreement in the literature with respect to the best procedure for this reaction, some parameters that influence its yield were studied. To obtain bicyclo[4,1,0]heptane (norcarane) from cyclohexene, the best conditions of the reaction are: source of carbene - methylene iodide; couple Zn.Cu - Rawson and Harrison; solvent - diethyl ether; conditions - magnetic stirring and reflux; reagents addition order - olefin followed by the carbene source; addition time of the carbene source - 4h; reaction time - 15h; zinc granulation - powder.

The cyclopropanation of methylalene in di-n-butyl ether does not give cyclopropanated products. In diethyl ether, the yield obtained, with respect to the methylalene, was 40 %, with a selectivity for methylspiropentane equal to 80 % and for 2-methyl-methylene cyclopropane, 20 %. When the solvent was 1,2-dimethoxyethane, the yield fell to 30 %, while the selectivity was 60 % for the 2-methyl-methylene cyclopropane formation, 30 % for ethylidene cyclopropane and 10 % for methylspiropentane. It is concluded, thus, that the more substituted double bond is cyclopropanated more easily.

The cyclopropanation of 1,2,6-cyclononatriene in diethyl ether occurred with yield of 90 %, from which 80 % were monocyclopropanated in one of the alene insaturations, while 20 % were dicyclopropanated in the other alene insaturation. The alene double bonds were more reactive for the Simmons-Smith reaction than the olefinic double bonds.

Allylic alcohol were cyclopropanated with 60 % yield. The hydroxy group has no effect on the Simmons-Smith reaction and directs the methylene group to the double bond.

1 - Introdução

1.1 - Ciclopropanos

1.1.1 - Estrutura do anel ciclopropânico

Existem duas descrições que procuram explicar as ligações do anel ciclopropânico. A primeira delas é proposta por Walsh¹ e baseia-se na teoria do Orbital Molecular (MO). Três orbitais moleculares (MOs) definem a estrutura da anel do ciclopropano. O de menor energia (σ) é o resultado da combinação linear de 3 orbitais atômicos híbridos sp^2 . Os outros dois (e_S e e_A) são combinações lineares, de mesma energia, de 3 orbitais atômicos p (Figura 1).

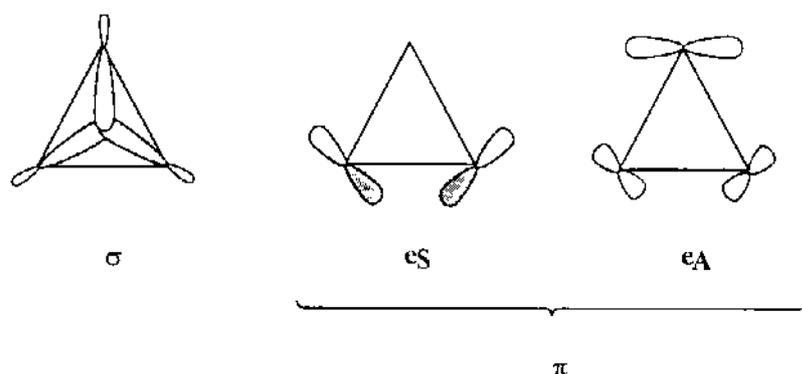


Figura 1 - Ligações de ciclopropano baseadas na teoria dos Orbitais Moleculares.²

A outra explicação, proposta por Förster³ e posteriormente melhorada por Coulson e Moffitt,⁴ baseia-se no modelo de Ligação de Valência (VB). O anel ciclopropânico é, formalmente, um composto saturado no qual os átomos de carbono deveriam possuir um estado de hibridização do tipo sp^3 . Entretanto, a estrutura desta unidade mostra que os ângulos entre os orbitais dos átomos de carbono são distorcidos e não são tetraédricos, em contradição com a orientação dos orbitais híbridos sp^3 de compostos carbônicos livres de tensão.⁵ Além do ângulo entre os orbitais híbridos de um átomo de carbono tetraédrico ser $109,28^\circ$, estes orbitais são equivalentes e possuem 25 % de caráter s. Nos átomos de carbono que formam o anel ciclopropânico, a situação é diferente: os 4 orbitais híbridos não são equivalentes. Dois destes orbitais, direcionados para as ligações externas do anel, têm mais caráter s do que um sp^3 normal, enquanto que os outros dois, que formam as ligações do próprio anel, têm menos caráter s.⁶ O maior caráter p dos orbitais internos tende a aliviar parte da tensão do anel já que o ângulo entre estes orbitais tende a se aproximar mais de 90° que de $109,28^\circ$. Os orbitais externos têm por volta de 33 % de

caráter s, sendo considerados aproximadamente sp^2 , enquanto que os internos têm apenas 17 %, podendo ser considerados aproximadamente orbitais com hibridização sp^5 (Figura 2).⁷⁻⁹ Estas estimativas de caráter s são baseadas nas medidas das constantes de acoplamento spin-spin nuclear de ^{13}C com 1H .¹⁰

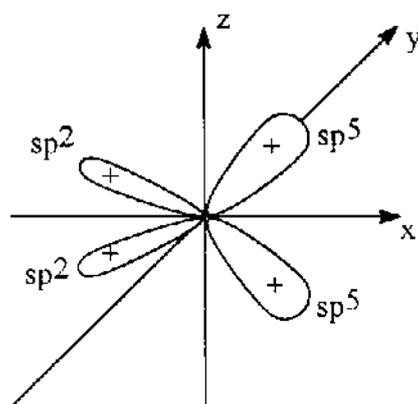


Figura 2 - Pares de orbitais equivalentes sp^2 e sp^5 de um átomo de carbono do ciclopropano.¹¹

Em 1931 foi introduzida por Pauling¹² a teoria de que as ligações químicas são formadas na direção de maior concentração eletrônica, isto é, a máxima interação entre os elétrons de orbitais de átomos distintos forma a ligação química.

Em uma ligação normal C-C, a interação entre os orbitais sp^3 é de tal forma que a linha entre os núcleos dos átomos se torna um eixo, sobre o qual a densidade eletrônica é simétrica. Já no ciclopropano, a densidade eletrônica é direcionada para fora do anel e a ligação dá a impressão de ser do tipo "banana". Na Figura 3 é mostrada a direção da densidade eletrônica, onde o ângulo entre os orbitais híbridos é aproximadamente 104° .

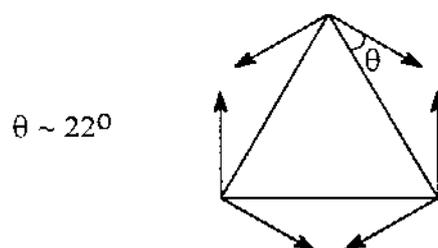


Figura 3 - Interação dos orbitais do ciclopropano. As setas indicam a direção de maior densidade eletrônica.^{5,6}

1.1.2 - Tensão do anel ciclopropânico

Tensão estérica existe em uma molécula onde as ligações são forçadas a formar ângulos anormais. Tensões deste tipo existem em compostos que possuem pequenos anéis, tais como o ciclopropano, onde os ângulos precisam ser menores que aqueles resultantes da interação normal entre orbitais.⁶ Aplicando-se o critério proposto por Kilpatrick e Spitzer¹³ ao anel ciclopropânico, pode-se ter uma estimativa da energia de tensão desta molécula:¹¹ cada ligação C-C é "tensionada" por 8,68 kcal/mol, correspondendo a uma energia total de tensão estérica do anel ciclopropânico de 26,04 kcal/mol. O valor experimental para a energia de tensão do ciclopropano, baseado em seu calor de hidrogenação, é de 27,15 kcal/mol.¹⁴

1.1.3 - Propriedades químicas do ciclopropano

O fato da densidade eletrônica do ciclopropano estar voltada para fora do anel confere ao composto propriedades químicas pouco usuais. De fato, o anel ciclopropânico se assemelha mais a uma dupla ligação que a um anel carbocíclico saturado: é um pequeno anel com características de uma olefina.^{2,15} Estas semelhanças estão em perfeito acordo com as idéias propostas por Walsh¹ e Coulson e Moffitt.⁴ Existe uma vasta literatura onde são exemplificadas reações semelhantes de derivados ciclopropânicos e olefinas:

- reações com halogêneos;¹⁶⁻¹⁸
- hidrogenações catalíticas;^{19,20}
- reações com eletrófilos;^{21,22} e
- complexações com metais.²³⁻²⁵

Além destas, existe uma evidência que definitivamente mostra a similaridade entre um anel ciclopropânico e uma dupla ligação: a conjugação deste anel com grupos insaturados. A natureza mais difusa dos orbitais sp^5 , quando comparados aos sp^3 , torna-os hábeis a interagir com orbitais p adjacentes, se a orientação for adequada.¹¹ A interação do anel ciclopropânico com o grupo vizinho é máxima quando o eixo do orbital p deste grupo é alinhado paralelamente ao plano do anel de 3 membros (Figura 4a).¹⁰



Figura 4 - Conformações de α -ciclopropilalcenos. A conformação a (Antiperiplanar) leva a uma máxima conjugação e a conformação b (sinclinal) a uma mínima conjugação.⁷

A conjugação entre um anel ciclopropânico e uma dupla ligação é menor que entre duas duplas ligações, já que a predominância da conformação antiperiplanar de vinilciclopropanos se estende a apenas 75 % das moléculas, tanto na fase líquida quanto na gasosa.¹¹ Apesar disso, a conjugação é suficiente para gerar um caráter aromático no anel de 5 membros do spiroeptadieno:⁵



Figura 5 - Estrutura do spiroeptadieno.

Na literatura são encontrados inúmeros trabalhos onde é investigada a interação de anéis de 3 membros com grupos insaturados.^{16, 26-28}

1.1.4 - Formação de anéis ciclopropânicos

Deve-se definir o que é uma reação de cicloadição, visto que, normalmente, anéis ciclopropânicos são obtidos por este tipo de rota sintética. Para esta definição, algumas regras devem ser enumeradas.²⁹

Regra 1 - O produto de uma cicloadição corresponde à soma dos componentes. Cicloadições não são acompanhadas pela eliminação de pequenas moléculas.

Regra 2 - Cicloadições não envolvem a quebra de ligações.

Regra 3 - Em uma cicloadição, o número de ligações é aumentado.

Regra 4 - Cicloadições de mais de dois reagentes não são processos multi-etapas. Apenas a última etapa, que leva à estrutura do anel, é chamada cicloadição.

Regra 5 - Cicloadições intramoleculares são possíveis se os grupos funcionais necessários são ligados à mesma molécula.

Regra 6 - O termo cicloadição só pode ser usado se o produto é estável na forma de um intermediário que pode ser isolado em determinadas condições.

Cicloadições podem ser classificadas de acordo com o número de novas ligações formadas. São encontrados exemplos onde são formadas uma (reações intramoleculares), duas, três ou quatro novas ligações.²⁹ As cicloadições onde são formadas duas novas ligações podem ainda ser subdivididas de acordo com o número de átomos que contribuem para a formação do anel:²⁹

Cicloadição [2 + 1]	→	anel de três membros
Cicloadição [2 + 2]	→	anel de quatro membros
Cicloadição [3 + 2] ou [4 + 1]	→	anel de cinco membros
Cicloadição [3 + 3] ou [4 + 2]	→	anel de seis membros
Cicloadição [4 + 3]	→	anel de sete membros
Cicloadição [4 + 4] ou [6 + 2]	→	anel de oito membros
Cicloadição [8 + 4]	→	anel de doze membros

Dessa forma, o anel ciclopropânico pode ser gerado pela reação entre uma dupla ligação e uma espécie do tipo :CR_2 (cicloadição [2 + 1]). O grupo carbeno, intermediário que possui um átomo de carbono divalente, pode ser gerado *in situ* ou ser transferido à olefina através de um reagente organometálico. O estudo de geração de carbenos *in situ* foi iniciado por Buchner e Hediger³⁰ em 1885, em reações entre benzeno e um éster do ácido diazoacético. O mais simples dos carbenos é o metileno, que pode ser facilmente gerado pela termólise ou pela fotólise de diazometano, ou pode ser preparado a partir de ceteno.²⁹

O metileno gerado pela fotólise de diazometano não apenas se adiciona a uma dupla ligação, como também se insere em ligações saturadas C-C e C-H,²⁹ como mostrado na Figura 6:

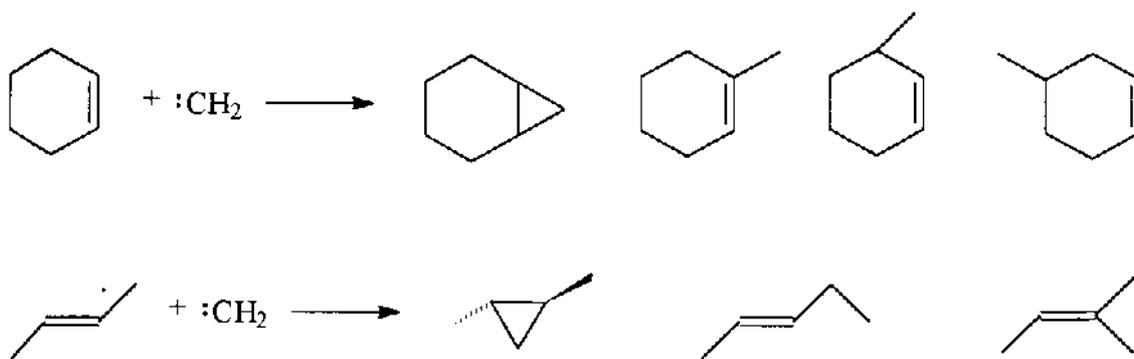


Figura 6 - Reações de inserção e adição do metileno.

Diante da variedade de reações que o grupo metileno promove, Doering *et al.*³¹ chegaram a afirmar que "o metileno deve ser classificado como o mais indiscriminado reagente conhecido na química orgânica".

Atualmente são atribuídas às estruturas dos carbenos duas possibilidades simplificadas, as quais diferem caracteristicamente em suas reatividades. A primeira delas é o estado singlete, onde a hibridização do átomo de carbono é do tipo sp^2 e o ângulo entre os orbitais que formam as ligações com os átomos de hidrogênio é obtuso. O terceiro par de elétrons, que não é utilizado nas ligações, ocupa o terceiro orbital sp^2 . Resta ainda um orbital p vazio, perpendicular ao plano destes orbitais (Figura 7).²⁹



Figura 7 - Representação esquemática da configuração fundamental do :CH₂ singlete.^{29,32}

Com uma deficiência de elétrons bem como com um par de elétrons livre, o carbeno singlete apresenta ao mesmo tempo caráter nucleo- e eletrofilico. Um ataque eletrofilico a um átomo de carbono de uma olefina levaria a um intermediário energético zwitteriônico, o qual poderia então fechar o anel com neutralização das cargas (Figura 8). Entretanto, uma situação mais favorável seria um processo concertado onde o anel seria formado por uma adição simultânea de três centros.²⁹

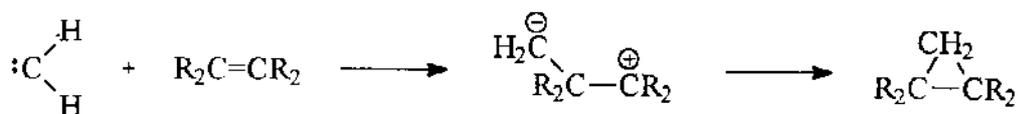


Figura 8 - Formação do anel ciclopropânico, passando por um intermediário zwitteriônico.²⁹

A outra possibilidade para a estrutura do carbeno corresponde a um estado triplete, a qual é linear. Nesta situação, o carbono possui uma hibridização sp e os dois elétrons restantes vão ocupar cada um dos outros orbitais p , tornando-os equivalentes (Figura 9).²⁹



Figura 9 - Representação esquemática da configuração fundamental do $:\text{CH}_2$ triplete.^{29,32}

Como um bi-radical, o metileno triplete reage com uma dupla ligação em uma adição de duas etapas. O aduto primário é ainda um bi-radical, e o fechamento do anel envolve uma transição proibida por simetria, de um átomo triplete a um singlete (Figura 10).²⁹

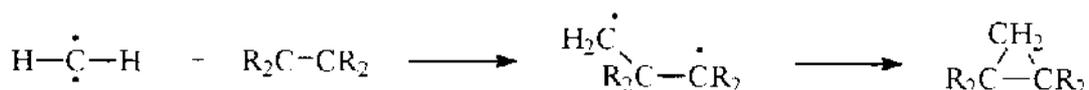


Figura 10 - Formação do anel ciclopropânico, passando por um intermediário bi-radicalar.²⁸

A adição estereoespecífica *cis* do metileno à olefina oferece um forte argumento a favor do estado singlete.²⁹ Como já foi dito, o grupo metileno pode ser transferido à dupla ligação através de um reagente organometálico. Em 1958, Simmons e Smith³³ já destacavam a versatilidade e conveniência deste método para a síntese de ciclopropanos. Ao contrário da reação com carbenos livres, gerados *in situ*, esta síntese é estereoespecífica com relação à estereoquímica do reagente insaturado e é, geralmente, livre de reações laterais.³⁴ A chamada reação de Simmons-Smith envolve, inicialmente, a formação de uma espécie α -halometilzinco que, numa segunda etapa, promove a transferência do grupo

metileno à dupla ligação, gerando o anel ciclopropânico. Existem três métodos principais para a formação do intermediário organozinco:³⁴

A - Reação de iodeto de metileno ou alquilideno com dietilzinco em um solvente apropriado (éteres ou hidrocarbonetos);

B - Reação de diazoalcano com haletos de zinco em um solvente etéreo, e

C - Reação de iodeto de metileno com um "couple" zinco-cobre em um solvente etéreo (reação de Simmons-Smith).

Método A - Iodeto de alquilideno/dietilzinco

Neste método, a mistura do composto insaturado, do etilzinco e do solvente, é agitada sob atmosfera inerte e iodeto de metileno é lentamente adicionado. Deste modo, promove-se a ciclopropanação do composto insaturado. O intermediário organozinco formado é, provavelmente, diferente daqueles envolvidos nos métodos B e C, porém, se comporta similarmente com respeito ao rendimento e à velocidade de transferência do grupo metileno ao substrato.³⁴ É reportado na literatura que ciclopropanações que falharam utilizando-se o método C tiveram sucesso com este procedimento.³⁵ Apesar disto, este método não oferece vantagens em relação ao método C, já que o dietilzinco é relativamente caro e é inflamável em contato com o ar.³⁴ Dependendo da maneira como são adicionados os reagentes, a mistura reacional pode se tornar explosiva

Método B - Diazoalcanos/Haletos de zinco

Diazometano e iodeto de zinco reagem em solução etérea para formar iodeto de iodometilzinco e bis(iodometil)zinco, dependendo da proporção dos reagentes.³⁴ Cloreto e brometo de zinco se comportam de maneira similar.^{36,37} Este método não oferece vantagens em relação ao método C, já que o diazometano precisa ser preparado e seco por destilação, iodeto de zinco precisa ser especialmente seco e os rendimentos em ciclopropanos obtidos são, geralmente, mais baixos que aqueles obtidos com o método C.³⁴ Por outro lado, o método B é importante para a síntese de ciclopropanos substituídos, visto que diazometanos substituídos, como por exemplo fenildiazometano,^{38,39} podem ser empregados.

Método C - Iodeto de metileno/"couple" zinco-cobre

Neste método, iodeto de metileno reage com o "couple", em um solvente etéreo, formando um intermediário organozinco que reage com o composto insaturado de maneira semelhante àquele preparado pelo método B.³⁴ Por ou "couple", termo que procuraremos usar daqui para frente, é uma mistura de zinco metálico e um sal de um metal mais nobre que o zinco. O método C é o mais simples, conveniente e menos oneroso. Além disso, é o que possui maiores e mais importantes variações descritas na literatura. Por estas razões, foi o escolhido para o desenvolvimento deste trabalho.

1.2 - Reação de Simmons-Smith

1.2.1 - Histórico

Em 1958 Simmons e Smith³³ comunicaram a obtenção de ciclopropanos pela reação de compostos insaturados com um reagente organozinco, preparado a partir de iodeto de metileno e de "couple" zinco-cobre. No ano seguinte os mesmos autores⁴⁰ publicaram um artigo mais completo, onde foram abordados aspectos a respeito do mecanismo e da importância da preparação do "couple" no rendimento da reação.

1.2.2 - Estrutura do reagente organozinco

Emschwiller⁴¹ descreveu pela primeira vez a reação de iodeto de metileno com um "couple" zinco-cobre, fornecendo uma solução etérea de um composto organozinco: iodeto de iodometilzinco.

Quando a solução deste composto foi tratada com iodo ou com água, o mesmo se decompôs, gerando iodeto de metileno ou iodeto de metila, respectivamente. Mantida por prolongados períodos de tempo sob aquecimento, a evolução de etileno a partir da solução de $[ICH_2ZnI]$ é observada.⁴⁰ Na reação com olefinas, fornece ciclopropanos,⁴² como mostrado na Figura 11.

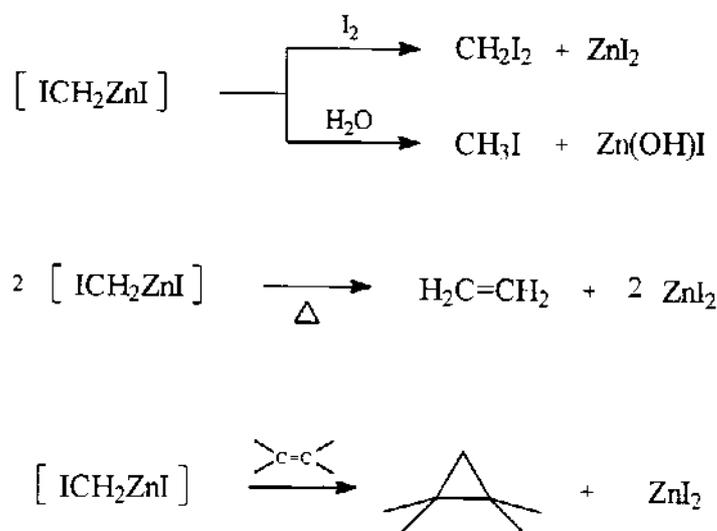


Figura 11 - Reações do composto organozinco.

São propostas diferentes estruturas para iodeto de iodometilzínco, que pode ser representado também como um complexo de metileno e iodeto de zinco ou por uma estrutura onde se tem alguma coordenação do iodo ligado ao carbono ao átomo de zinco.⁴⁰ No entanto, não há evidências da real estrutura deste intermediário.

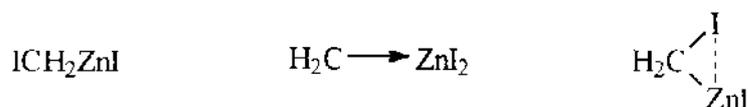


Figura 12 - Estruturas propostas para o intermediário organozinco.

Mesmo que a solução do reagente organozinco tenha sido preparada a partir de 1 mol de iodeto de metileno e de 1 atm-g de zinco, espécies diorganozinco também devem ser consideradas.³⁴

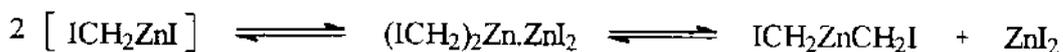


Figura 13 - Formação de estruturas diorganozinco.

Quando $[\text{ICH}_2\text{ZnI}]$ é mantido sob prolongado aquecimento ou é tratado com excesso de zinco, algumas espécies dizínco e trizínco podem se formar em pequenas quantidades.³⁴

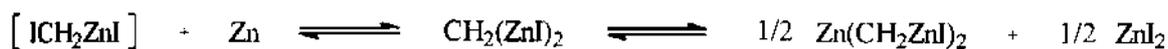


Figura 14 - Formação de espécies dizinco e trizinco.

1.2.3 - Mecanismo da reação

Considerando o caráter radicalar destes compostos organometálicos (reagentes de Grignard na presença de metais e sais de metais, por exemplo⁴³), foi proposto um mecanismo baseado na dissociação homolítica de $[\text{ICH}_2\text{ZnI}]$ (Figura 15).⁴⁰

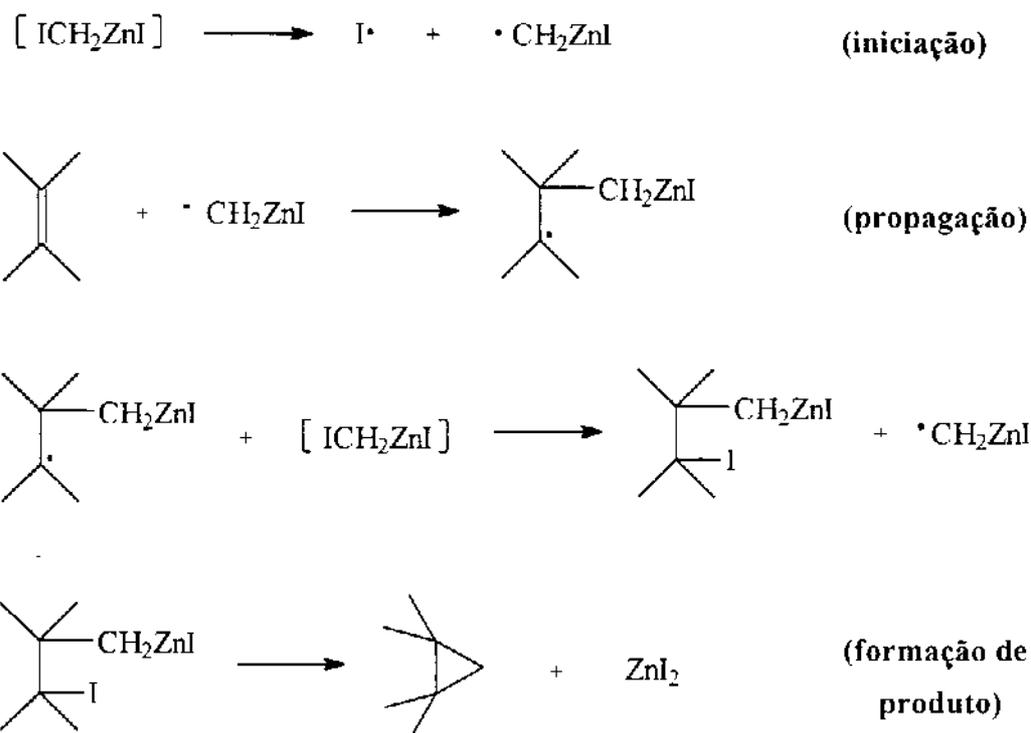


Figura 15 - Mecanismo proposto de dissociação homolítica.

Outros esquemas de iniciação homolítica, tal como $\text{ICH}_2\text{ZnI} \longrightarrow \text{ICH}_2\cdot + \cdot\text{ZnI}$ implicam em etapas similares de propagação e formação do produto.³⁴ Um outro mecanismo propõe a adição do iodeto de iodometilzinco como um carbânion à ligação olefínica, seguida de uma ciclização por deslocamento intramolecular:⁴⁰

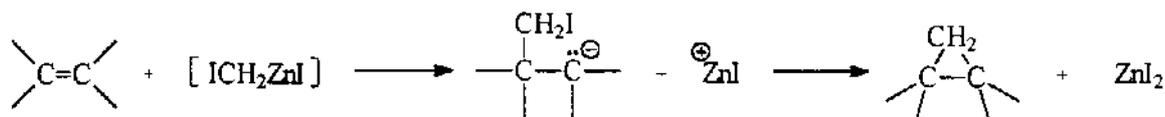


Figura 16 - Mecanismo proposto de adição através de um carbânion.

Algumas observações experimentais podem ajudar a esclarecer o mecanismo envolvido nesta reação:

1. Em reações de $[ICH_2ZnI]$ com olefinas, apenas a dupla ligação é atacada.⁴² Nenhum isômero deste hidrocarboneto, que seria esperado se metileno livre fosse formado, é observado nos produtos;³⁴
2. Esta reação segue uma cinética de segunda ordem (primeira ordem em relação a $[ICH_2ZnI]$ e à olefina), o que está de acordo com um processo bimolecular;⁴²
3. A formação do ciclopropano ocorre de maneira estereoespecífica.^{33,40,44,45} Assim, amostras altamente puras de *cis*- e *trans*-3-hexeno fornecem, como produto da reação de Simmons-Smith, *cis*- e *trans*-dietilciclopropano, respectivamente;⁴⁰ e
4. Duplas ligações com elevada densidade eletrônica têm o rendimento e a velocidade de ciclopropanação aumentados.⁴⁰ Desta forma, olefinas com um maior número de substituintes alquil têm sua reatividade aumentada, podendo este efeito ser anulado por um simultâneo impedimento estérico.³⁴

Diante destas observações, é razoável propor um mecanismo de transferência do grupo metileno em uma etapa, na qual as duas novas ligações C-C são formadas simultaneamente,^{34,40} como mostrado na Figura 17:

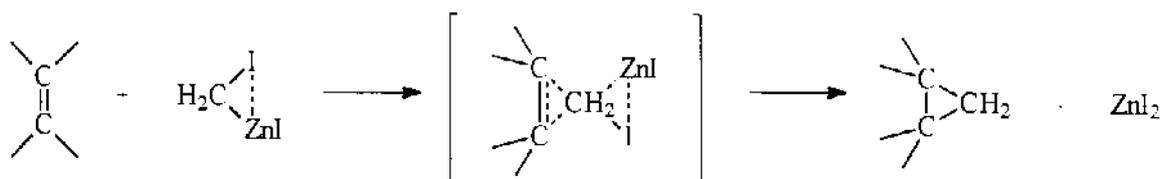


Figura 17 - Mecanismo de transferência do grupo metileno.

Em trabalhos posteriores, Blanchard e Simmons⁴² e Wittig e Wingler^{46,47} confirmaram este mecanismo.

1.3 - Metilenociclopropanos

1.3.1 - Estrutura

A dupla ligação externa ao ciclo de três membros faz com que o ângulo entre os orbitais híbridos deste carbono tenda a ser maior que os 104° de um ciclopropano normal, originando então uma tensão extra na estrutura do metilenociclopropano.⁴⁸ Esta tensão é refletida por um aumento do comprimento da ligação C₂-C₃, comparando com a estrutura do ciclopropano, e do ângulo C₂-C₁-C₃,^{49,50} como mostrado na Figura 18.

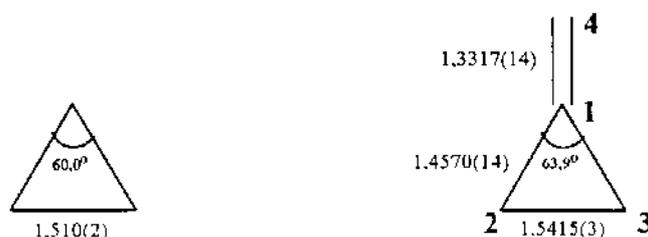


Figura 18 - Comparação dos ângulos e comprimentos de ligação do ciclopropano e do metilenociclopropano.⁴⁸

1.3.2 - Propriedades

Intuitivamente somos levados a pensar que a tensão de uma estrutura está diretamente relacionada à sua reatividade. Entretanto, a situação não é tão simples assim. Muitos compostos com energias de tensão iguais ou muito próximas, têm estabilidade e reatividade térmica bastante distintas entre si.⁴⁸ Apesar de muito tensionados, os metilenociclopropanos são estruturas perfeitamente estáveis à temperatura ambiente e são de ocorrência natural em algumas substâncias,⁴⁸ como por exemplo a Hipoglicina A (*Blighia sapida*).^{51,52}

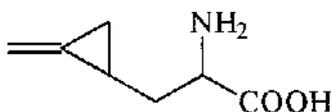


Figura 19 - Estrutura da Hipoglicina A.

As propriedades químicas dos metilenociclopropanos são muito complexas, já que a estrutura possui três ligações diferentes: C₁-C₄, C₁-C₂ e C₂-C₃.⁴⁸ Metilenociclopropanos podem sofrer um rearranjo térmico, provavelmente *via* formação do bi-radical singlete perpendicular trimetilenometano (TMM), formado pela clivagem da ligação C₂-C₃.^{53,54}

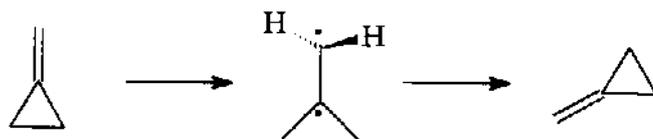


Figura 20 - Rearranjo térmico de metilenociclopropano.

1.3.3 - Formação de metilenociclopropanos

A análise retróssintética de metilenociclopropanos sugere algumas rotas para a formação destas unidades (Figura 21).⁴⁸

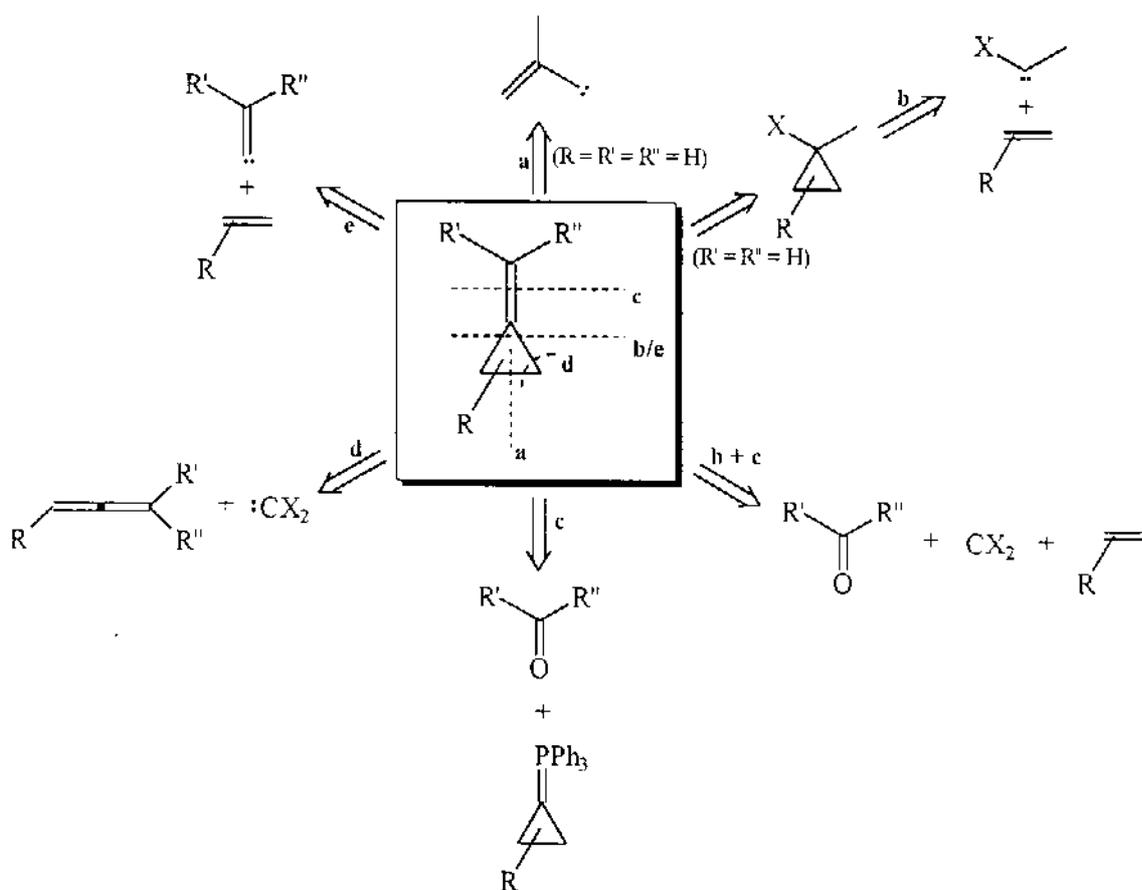


Figura 21 - Análise retróssintética de metileno- e alquilidenociclopropanos.^{48,55}

Rota a - Metilenociclopropano pode ser mais facilmente preparado pelo rearranjo catalisado por base, de metilciclopropeno, o qual, por sua vez, é obtido por uma reação intramolecular de vinilcarbeno, gerado a partir de cloreto de metalila (3-cloro-2-metilpropeno).⁴⁸ Utilização de bases apropriadas e variações das condições reacionais

usadas permitem obter rendimentos globais de até 70 %, com base no cloreto de metalila:^{56,57}

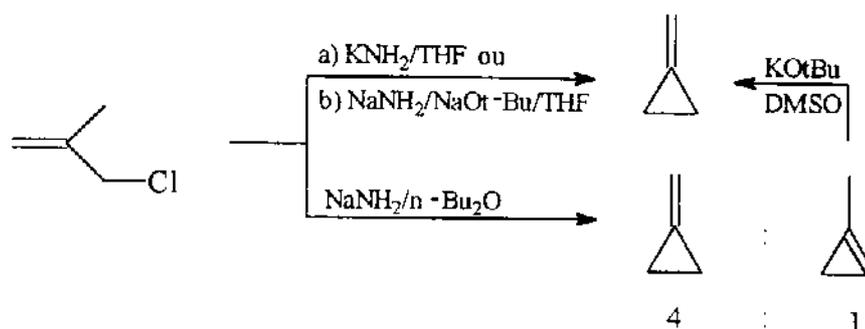


Figura 22 - Obtenção de metilenociclopropano pela rota a.

Apesar dos bons resultados, este método é aplicável, além do metalilcloreto, apenas ao cloreto de etilila, o qual fornece etilidenociclopropano com rendimento de 47 %.⁵⁸

Rota b - Metilenociclopropanos podem ser obtidos pela cicloadição de um carbeno a uma olefina. Esta reação é limitada ao 1,1-dicloroetano como fonte de carbeno, já que os homólogos de cadeia maior fornecem baixos rendimentos. Todos os tipos de alcenos (alquilados ou arilados) bem como dienos (conjugados ou não) podem ser usados e, em todos os casos, a estereoquímica da olefina é retida.⁴⁸ Grupos carbonílicos ligados ao alceno precisam ser protegidos.⁵⁹ A etapa final envolve a dehidrocloração do 1-cloro-1-metilciclopropano formado:⁶⁰

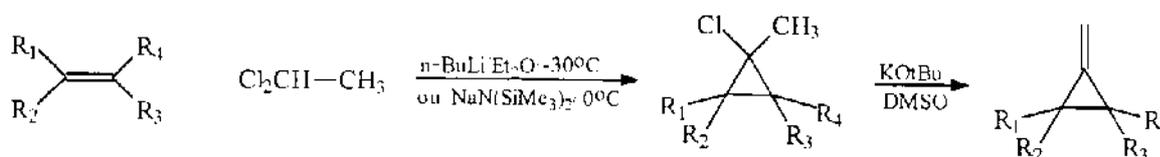


Figura 23 - Obtenção de metilenociclopropanos pela rota b.

Partindo-se de 1,1-dihalo- ou 1-halociclopropanos (Halogêneo = Cl, Br) bons rendimentos de dehidrohalogenação são obtidos quando o anel de três membros é alquilado nas posições 2 e 3.^{61,62}

Rota c - A reação de Wittig também pode ser usada para se obter metilenociclopropanos substituídos.⁴⁸ A reação de trifenilciclopropilidenofosforano com aldeídos e cetonas fornece metilenociclopropanos mono- e di-substituídos na dupla ligação, com rendimentos satisfatórios a bons.⁶³

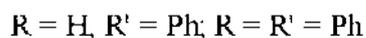
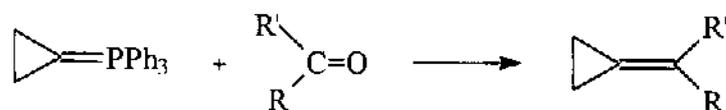
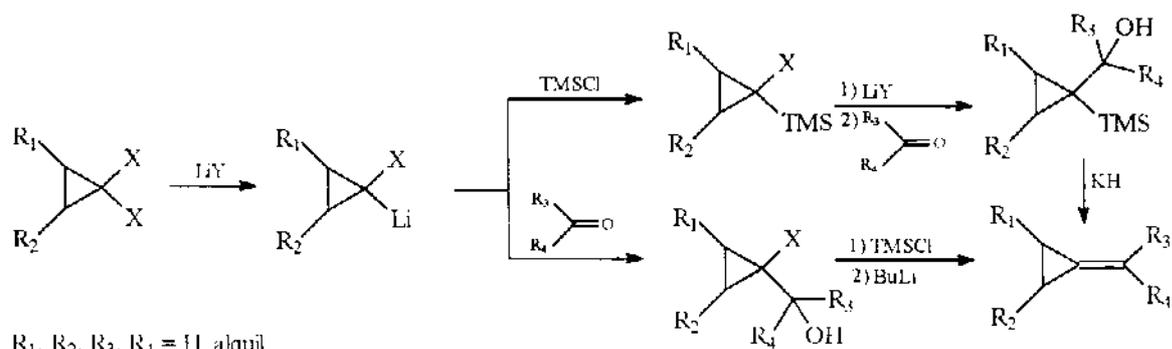


Figura 24 - Obtenção de metilenociclopropanos pela rota c.

Rota b + c - Nesta rota, parte-se de 1,1-dibromo-, 1,1-bis(fenilseleno)- ou 1,1-bis(feniltio)ciclopropanos, sendo a etapa chave da síntese, a olefinação de Peterson.^{64,65} Deste modo, alquilidenociclopropanos substituídos no anel podem ser obtidos de uma maneira fácil.⁴⁸



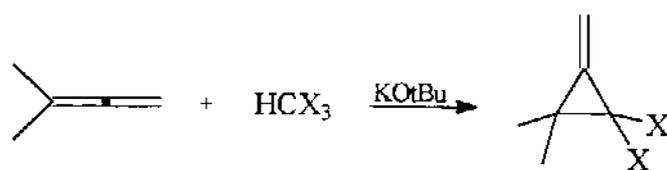
$R_1, R_2, R_3, R_4 = 1^{\circ}$ alquíil

$X = Br, SePh, SPh$

$Y = C_4H_9, 1-(dimetilamino)naftaleno$

Figura 25 - Obtenção de metilenociclopropanos pela rota b + c.

Rota d - A monoadição de carbenos ou carbenóides a alenos substituídos leva à formação dos correspondentes metilenociclopropanos. Apesar disto, a adição de dois carbenos, gerando spiropentanos é difícil de ser evitada e bons rendimentos da monoadição são obtidos apenas em reação de dihalocarbenos.^{66,67}



X = Cl, Br

Figura 26 - Adição de dialocarbeno a alenos.

Quando o carbeno é gerado pela decomposição de diazometano em presença de alenos, o principal produto é o spiropentano.^{68,69}

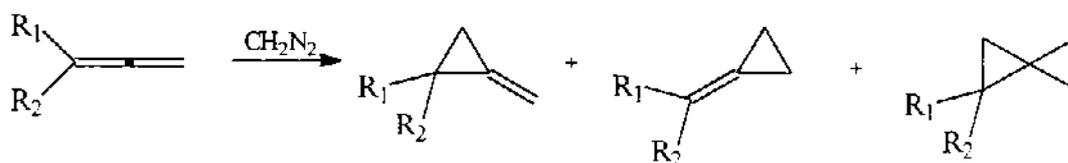


Figura 27 - Reação de alenos com diazometano.

Rota e - É publicada também a adição de carbenos insaturados a alenos, mas este método não tem se mostrado aplicável para sínteses em larga escala.⁷⁰ Um sólido branco cristalino de baixo ponto de fusão foi obtido por Bleiholder e Schechter⁷¹ como produto da reação entre tetrametilaleno e isopropilidenocarbeno:

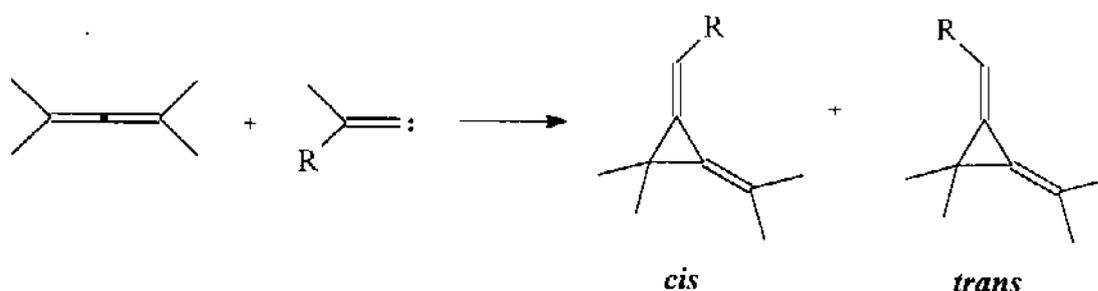


Figura 28 - Adição de carbenos insaturados a tetrametilaleno.

O rendimento deste tipo de reação normalmente não é alto, sendo de 12 % neste exemplo. 1,2-diisopropilidenociclopropano foi obtido em rendimento de apenas 9 %, ⁷¹ aparentemente pela adição de isopropilidenocarbeno à insaturação terminal do 1,1-dimetilaleno. Verificou-se, no entanto, que a adição inicial do carbeno ocorre à dupla ligação mais substituída e o produto formado sofre um rearranjo ao mais estável 1,2-diisopropilidenociclopropano.⁷²

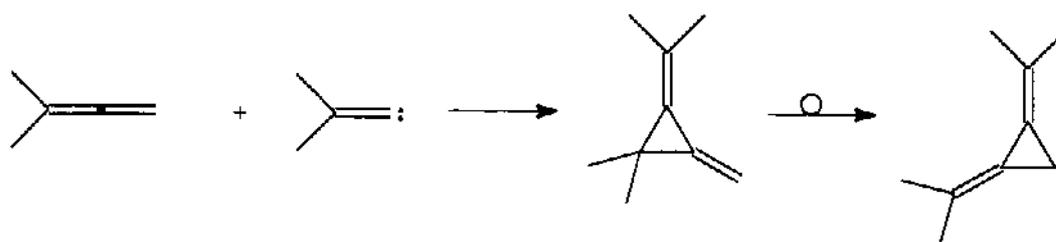


Figura 29 - Adição de isopropilidenocarbeno a 1,1-dimetilaleno.

1.3.4 - Reações dos metilenociclopropanos

Como já foi mencionado, metilenociclopropanos substituídos possuem alta reatividade. Porém, metilenociclopropano é termicamente estável até 150°C.²⁵ Entre 200 e 250°C, o composto sofre uma cicloadição [2 + 2], proibida segundo as regras de Woodward-Hoffmann,⁷³ gerando dispiro[2.0.2.2]octano e dispiro[2.1.2.1]octano com rendimento de até 27 % e numa relação de aproximadamente 10:1.⁷⁴

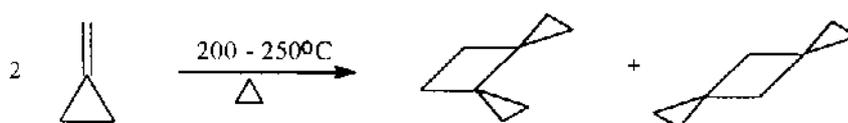


Figura 30 - Cicloadição [2 + 2] de metilenociclopropano.

Na presença de complexos de metais de transição, metilenociclopropanos são empregados para a síntese de uma grande variedade de compostos, como mostrado a seguir.

1.3.4.1 - Anéis de quatro membros

Ciclobutanos podem ser obtidos por cicloadições do tipo [2 + 2]. Cicloadições térmicas [2 + 2] são limitadas a apenas alguns casos pelo fato da violação da regra de conservação da simetria dos orbitais.⁷⁵ Cicloadições deste tipo podem ser promovidas em condições brandas por metais de transição, visto que a reação não é mais concertada.⁴⁸ Todas as cicloadições [2 + 2], catalisadas por complexos de metais de transição, passam por um intermediário do tipo metalacíclopentano.^{76,77} Estas cicloadições são restritas apenas a moléculas tensionadas como ciclopropenos, metilenociclopropanos e norborneno.⁷⁸ Em ciclodimerizações [2 + 2] na presença de metais de transição, o controle estereoespecífico é baixo, porém o regioespecífico é surpreendente.⁴⁸ Enquanto a ciclodimerização térmica

fornece uma mistura de produtos, aquela catalisada por complexos de metais de transição gera exclusivamente compostos do tipo dispiro[2.1.2.1]octano:

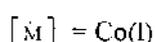
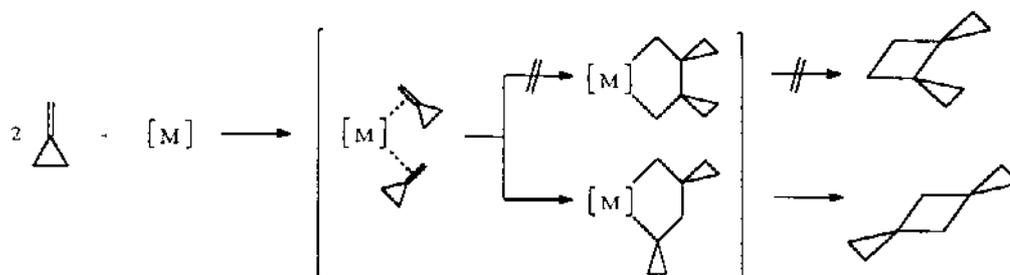


Figura 31 - Cicloadição [2 + 2] catalisada por complexo de Co(I).

1.3.4.2 - Anéis de cinco membros

A síntese de anéis carbocíclicos de cinco membros é ainda pouco explorada, visto que não existe um método geral como o de síntese de anéis de seis membros, que é geralmente feita pela reação de Diels-Alder⁷⁸ ou pela anelação de Robinson⁷⁹ (ou similares a esta).⁴⁸ Ambos estes métodos têm em comum o fato de acarretarem a formação de mais de uma ligação carbono-carbono em reação única, o que permite uma rápida e eficiente construção de moléculas orgânicas complexas a partir de outras mais simples. Tais ferramentas não são disponíveis para a formação de anéis homocíclicos de cinco membros⁴⁸

Desde o início dos anos 60, um impressionante número de produtos naturais contendo anéis de cinco membros e possuindo importantes atividades biológicas tem sido descoberto. Isto contribuiu para o desenvolvimento de uma série de novos métodos para preparação destes anéis. Uma estratégia comparável à reação de Diels-Alder tem sido bastante explorada.⁴⁸

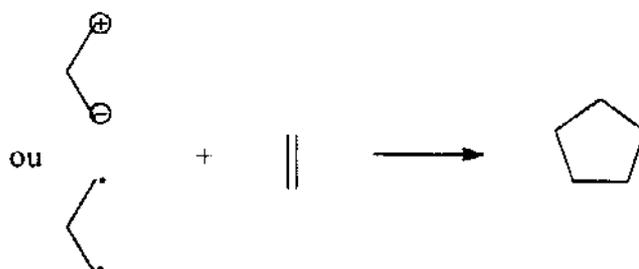


Figura 32 - Formação de anéis de cinco membros.

Em meados da década de 80 foi descoberta uma classe de compostos que podem ser transformados no trimetilenometano-Synthon, na presença de metais de transição.⁴⁸ TMM-

Synthon possui uma estrutura relativamente simples, que é utilizada na construção de outras mais complexas. Na presença de catalisadores de paládio (0), certos compostos geram compostos zwitteriônicos trimetilenometano-paládio que, com olefinas deficientes de elétrons, formam os correspondentes derivados metilenociclopentanos.⁸⁰⁻⁸²

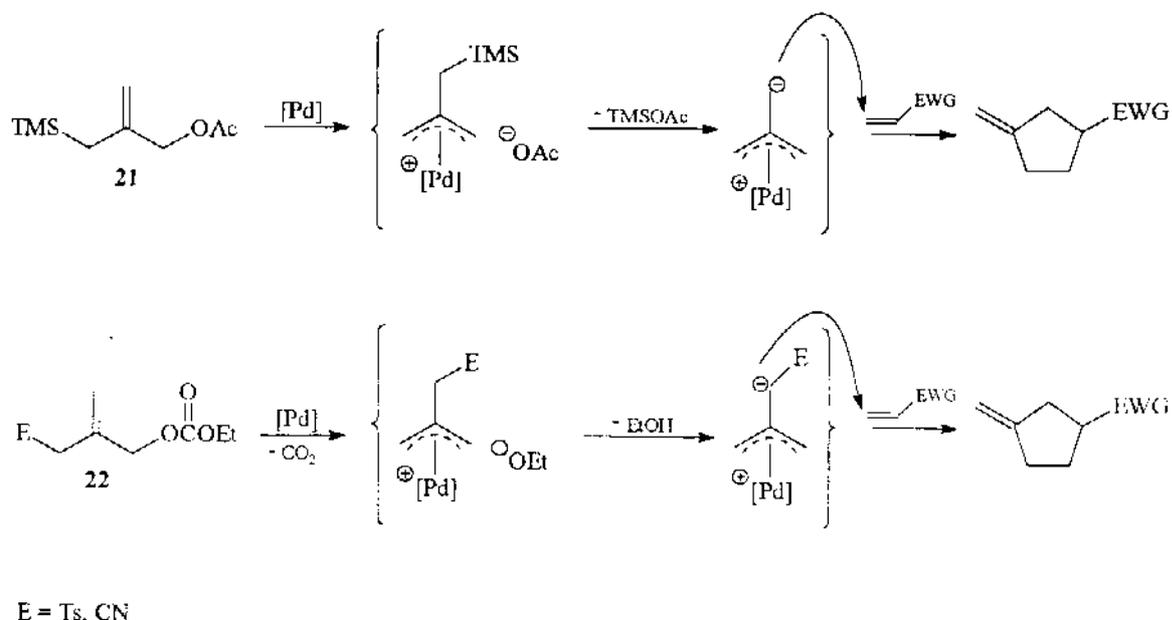


Figura 33 - Formação de metilenociclopentanos *via* compostos zwitteriônicos.

Uma outra classe de precursores para a síntese de anéis de cinco membros são os metilenociclopropanos, através da geração de dois diferentes tipos de intermediários em uma cicloadição [3 + 2].⁴⁸

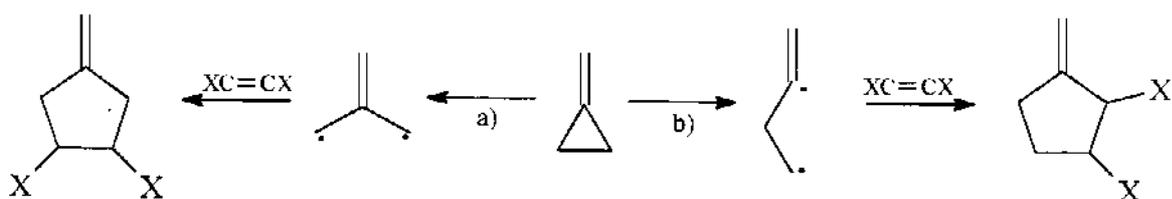


Figura 34 - Metilenociclopropano como precursor para a obtenção de anéis de cinco membros.

Alguns fatores tais como qual o metal de transição do complexo utilizado, o tipo e o número de ligantes do complexo, o tipo, o número e a posição dos substituintes do

derivado metilenociclopropano e as propriedades eletrônicas da olefina determinarão o curso da cicloadição (a ou b).⁴⁸

1.3.4.3 - Anéis de sete membros

Apesar de poucos exemplos disponíveis na literatura, duas estratégias básicas são usadas para a síntese destes anéis:⁴⁸

- cicloadições [3 + 2 + 2]^{83,84}

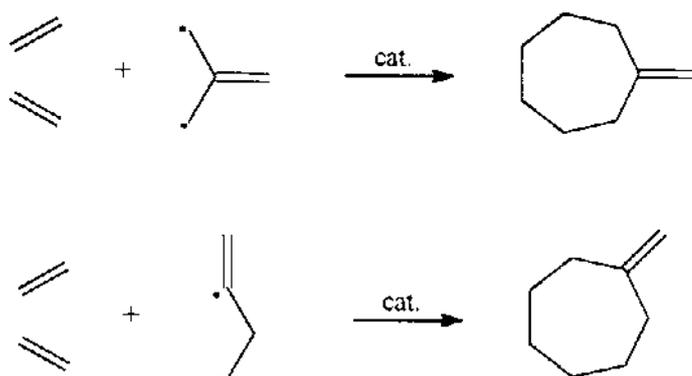


Figura 35 - Cicloadições [3 + 2 + 2].

Cicloadições deste tipo podem ser exemplificadas pela reação de metilenociclopropano e aleno, na presença de um catalisador de paládio.⁸³ A reação forma 1,3,5-trimetilenocicloheptano como único produto com anel carbocíclico de sete membros.

- cicloadições [4 + 3]⁸⁵

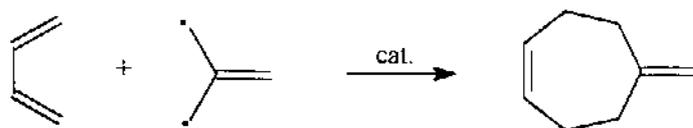


Figura 36 - Cicloadição [4 + 3].

A reação de *trans,trans*-muconato de dimetila com metilenociclopropano na presença de um catalisador de paládio, fornece um metilenocicloheptano como produto.⁴⁸

2 - Objetivos

Os objetivos deste trabalho são:

- Estabelecer as condições necessárias para a obtenção de rendimentos mais elevados para a ciclopropanação de olefinas, através da reação de Simmons-Smith. Para isto será estudada a síntese do biciclo[4,1,0]heptano (norcarano) a partir do cicloexeno, onde os seguintes parâmetros serão alterados: proporção, ordem e tempo de adição dos reagentes, granulação e modo de ativação do zinco, tempo de reação, solvente e utilização de irradiação ultrassônica;
- Verificar a sítiosseletividade desta reação quando aplicada a alenos não simetricamente substituídos. Para isto será utilizado o metilaleno;
- Utilizando o 1,2,6-ciclononatrieno, comparar a reatividade de uma dupla ligação simples com a de insaturações de alenos, frente à reação de Simmons-Smith; e
- Obter informações sobre a influência do grupo hidroxila de álcoois β,γ -insaturados na reação de ciclopropanação. Álcool alílico será utilizado para este estudo.

3 - Experimental

A maioria das reações foi conduzida em uma linha dupla de vácuo e argônio. O argônio utilizado foi da White-Martins e purificado passando-o através de uma coluna de catalisador de BTS mantida a 120°C, por hidróxido de potássio e, finalmente, por peneira molecular de 4Å. A vidraria utilizada foi do tipo Schlenk com juntas esmerilhadas 14/23 ou 24/40.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Fischer-Johns e não sofreram correções. A cromatografia gasosa foi realizada em cromatógrafos CG Instrumentos Científicos ou Siemens, modelos CG 37 e Sichromat 1, respectivamente, utilizando detetor de ionização em chama (FID). As colunas cromatográficas utilizadas, sempre do tipo empacotada, foram OV-101, 3 m x 1/8", Carbowax 20M, 4m x 1/8" e SE 30 10 % sobre Cromosorb W-HP 80 a 100 mesh, 1,5 m x 1/8". Utilizou-se também um integrador-processador da CG Instrumentos Científicos modelo CG 300. Os gases de combustão e arraste foram da White-Martins quimicamente puros.

Os espectros de ressonância protônica foram obtidos em um aparelho Bruker AW-80 e Varian T-60, utilizando tetrametilsilano ou cloreto de metileno como referência e tetracloreto de carbono como solvente. Para obter espectros na região do infra-vermelho foram utilizados aparelhos Jasco modelo A-202 e Perkin-Elmer modelo 1430, utilizando a banda de absorção a 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno como referência. Estes espectros foram obtidos na forma de um filme em janelas de cloreto de sódio ou a 0,5 % em pastilhas de brometo de potássio. O espectrômetro de massas Varian MAT 311A foi empregado para obter os espectros de massas a 70 eV, com baixa resolução. Espectros de massas também foram obtidos em um aparelho modelo 5970B, da Hewlett Packard, acoplado a um cromatógrafo a gás modelo 5890A de mesma marca. Espectros de ressonância paramagnética eletrônica foram obtidos no Instituto de Física da UNICAMP em um aparelho Varian modelo E 12, operando na banda X (9,51 GHz). Experimentos realizados sob irradiação ultrassônica foram conduzidos em um aparelho Bandelin Sonorex modelo RK 1028H de 35 kHz e 500 W.

3.1 - Reagentes

O cicloexeno foi obtido pela desidratação de cicloexanol segundo o método descrito por Fessenden⁸⁶. A olefina, depois de destilada, foi previamente seca em cloreto de cálcio anidro, então refluxada sobre fitas de sódio metálico e finalmente destilada sobre peneira molecular de 4Å. O cicloexeno, obtido com um rendimento de 70 %, apresentou ponto de ebulição de 83°C (lit.⁸⁶ rendimento 73 %, p.e. 83°C)

Cloreto de prata foi precipitado a partir de uma solução de acetato de prata com ácido clorídrico 2 N. O sólido foi seco em estufa a 110°C durante 3 horas, antes do uso.

De acordo com o sugerido por Jones,⁸⁷ uma solução de nitrato cúprico foi tratada com outra de amônia e, finalmente, com acetilacetona para obter acetilacetonato cúprico. O rendimento do precipitado azul obtido, depois de seco em estufa a 110°C por 3 horas, foi de 90 % (lit.⁸⁷ 98 %). O sólido apresentou ponto de fusão, com decomposição, de 215°C (lit.⁸⁷ p.f. > 230°C).

O zinco em pó utilizado foi de grau analítico, da Riedel de Haën. Quando não estiver especificado, os reagentes utilizados foram de grau analítico, normalmente com pureza acima de 99 %, e utilizados sem prévia purificação.

3.2 - Solventes

Éter etílico foi previamente seco com cloreto de cálcio anidro durante uma noite. Depois de filtrado, foi refluxado sobre fitas de sódio metálico em atmosfera de argônio, e destilado imediatamente antes do uso. Éter de petróleo (p.e. 30 a 60°C), éter di-n-butílico e dimetoxietano foram tratados da mesma maneira. Tetraidrofurano foi seco inicialmente com hidróxido de potássio por uma noite, refluxado sobre potássio metálico e destilado antes do uso.

3.3 - Síntese do biciclo[4.1.0]heptano⁸⁸

3.3.1 - Procedimento geral

Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo e um funil de adição foi promovida, sob atmosfera de argônio, a ativação do "couple", adicionando-se sais de cobre ou de prata a 0,130 atm-g de zinco em solvente anidro. A suspensão do "couple" foi mantida sob refluxo e agitação magnética. Adicionou-se 4,10 g de cicloexeno (0,050 mol) e a fonte de carbeno (0,065 mol). A mistura reacional foi refluxada por 15 h e centrifugada a 2500 rpm por 20 min. A fase líquida foi removida e os sólidos lavados com duas porções de éter etílico (30 ml cada), também utilizando centrifugação. As soluções etéreas combinadas foram lavadas com três porções de solução aquosa saturada de cloreto de amônio (40 ml cada), três porções de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (40 ml cada) e três porções de água destilada (40 ml cada). A fase etérea foi seca com sulfato de magnésio mono-hidratado, filtrada e destilada a pressão reduzida para análise por cromatografia gasosa. O produto foi isolado, depois de destilado o éter etílico a pressão ambiente, por destilação através de uma coluna tipo Vigreux de 12 cm, a pressão reduzida. Os espectros de RMN-¹H e I.V. são mostrados nas Figuras 37 e 38 do Apêndice. Quando

não estiver indicado, certos parâmetros foram mantidos constantes, para uma investigação sistemática da reação de Simmons-Smith:

- proporção cicloexeno:halogeneto de metileno:zinco de 1:1,3:2,6;
- "couple" de Rawson e Harrison;⁸⁸
- proporção molar Zn:CuCl de 10:1;
- reação mantida sob refluxo e agitação magnética;
- tempo de refluxo após o término da adição dos reagentes de 15 h;
- éter etílico como solvente; e
- utilização de zinco em pó.

A fim de se determinar as melhores condições de se promover a reação de Simmons-Smith, foram feitos experimentos onde procurou-se alterar cada um dos parâmetros separadamente:

A - Ordem de adição dos reagentes

Foram testados diferentes modos de adição do cicloexeno e do halogeneto de metileno à suspensão do "couple".

Modo 1 - À suspensão do "couple" em éter etílico foi adicionado todo o halogeneto de metileno seguido de todo o cicloexeno.

Modo 2 - Desta vez, apenas 20 % de todo o halogeneto de metileno foi inicialmente adicionado, seguido de uma mistura do restante do halogeneto de metileno com o cicloexeno.

Modo 3 - Foi adicionada a mistura de todo o halogeneto de metileno e do cicloexeno.

Modo 4 - Inicialmente foi feita a adição do cicloexeno, seguida da adição do halogeneto de metileno.

B - Proporção dos reagentes

Foi testada a relação cicloexeno:iodeto de metileno:zinco de 1:1,1:1,1 baseado no mesmo procedimento geral descrito.

C - Modo de ativação do zinco

I - "Couple" de Rawson e Harrison⁸⁸

Em um balão de 125 ml foram colocados 8,50 g de zinco em pó (0,130 atm-g) e 1,29 g de cloreto cuproso (0,013 mol). O sistema foi submetido a vácuo (0,1 mmHg) por 30 min e então submetido a atmosfera de argônio. Éter etílico anidro (25 ml) foi adicionado e refluxado com agitação magnética por mais 30 min.

II - "Couple" de LeGoff⁸⁹

Suspendeu-se, em um balão de 125 ml, 0,49 g de acetato cúprico mono-hidratado (0,002 mol) em 12,5 ml de ácido acético glacial, levando a suspensão até quase a ebulição. Adicionou-se então 8,50 g de zinco em pó (0,130 atm-g), mantendo-se a agitação por 1 min. Depois de retirados o aquecimento e a agitação, o material sólido foi lavado por decantação com duas porções de 12,5 ml de ácido acético glacial e três porções de 25,0 ml de éter etílico. O "couple" foi seco sob vácuo (0,1 mmHg) à temperatura ambiente por 3 h.

III - "Couple" de Rawson e Harrison modificado com cloreto de prata

O procedimento adotado foi o mesmo descrito por Rawson e Harrison⁸⁸ ("couple" I), porém o cloreto cuproso foi substituído por 1,86 g de cloreto de prata (0,013 mol).

IV - "Couple" de Rawson e Harrison modificado com acetato de prata

O procedimento usado foi o mesmo do "couple" I. Neste caso, o cloreto cuproso foi substituído por 2,17 g de acetato de prata (0,013 mol).

V - "Couple" de Rawson e Harrison modificado com acetato cúprico

Novamente o procedimento usado foi semelhante àquele descrito por Rawson e Harrison⁸⁸ com exceção do cloreto cuproso, que foi substituído por 2,36 g de acetato cúprico (0,013 mol).

VI - "Couple" de Rawson e Harrison modificado com acetilacetato cúprico

Neste caso, o cloreto cuproso foi substituído por 3,40 g de acetilacetato cúprico (0,013 mol).

VII - "Couple" de Rawson e Harrison modificado com sulfato cúprico

O procedimento seguido foi aquele descrito para o "couple" I, onde o cloreto cuproso foi substituído por 2,07 g de sulfato cúprico (0,013 mol).

VII - "Couple" de Rawson e Harrison modificado com cianeto cuproso

Mais uma vez o procedimento usado foi aquele descrito por Rawson e Harrison,⁸⁸ porém o sal utilizado em substituição ao cloreto cuproso foi cianeto cuproso (1,16 g; 0,013 mol).

IX - "Couple" de Rawson e Harrison modificado com iodeto cuproso

Neste caso, iodeto cuproso (2,48 g; 0,013 mol) foi utilizado no lugar de cloreto cuproso.

X - "Couple" de Conia⁹⁰

O modo de preparação é bem parecido com o descrito para o "couple" de LeGoff⁸⁹ ("couple" II). Neste caso, o acetato cúprico mono-hidratado é substituído por acetato de prata.

XI - Zinco ativado pelo método de Rieke⁹¹

8,86 g de cloreto de zinco (0,065 mol) foram submetidos a vácuo (0,1 mmHg), a 180°C (medidos no banho de óleo), durante 15 h. Depois de resfriado à temperatura ambiente,

adicionou-se ao balão tetraidrofurano anidro (45 ml) sob atmosfera de argônio e agitação magnética, até dissolução do sal. A agitação foi interrompida e 5,08 g de potássio metálico recentemente cortado (0,130 atm-g) foram adicionados. A mistura reacional foi lentamente aquecida até a fusão do potássio. Ao final da reação (cerca de 30 min), a mistura foi esfriada naturalmente. Reiniciou-se a agitação e a mistura foi levada ao refluxo, o qual foi mantido por 4 h. O tetraidrofurano foi removido sob vácuo e substituído por éter etílico anidro (15 ml).

XII - Zinco suportado em grafite⁹²

Em um balão de 100 ml de duas bocas, 5,76 g de grafite em pó (0,480 atm-g) foram aquecidos, sob atmosfera de argônio, a 150°C (medidos no banho de óleo) durante 1 h. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente e 2,40 g de potássio metálico em pedaços (0,060 atm-g) foram adicionados. A temperatura foi elevada até a fusão do potássio e o potássio-grafite (C₈K) formado foi mantido sob agitação magnética por 3 h. O sólido bronze foi coberto com 60 ml de tetraidrofurano anidro e foram adicionados 4,10 g de cloreto de zinco (0,030 mol). Depois que a reação exotérmica espontânea cessou, a mistura foi agitada sob refluxo por mais 30 min. O solvente foi removido sob vácuo e substituído por 10 ml de éter etílico anidro.

D - Tempo de adição

Utilizando o modo 4 de adição dos reagentes, o tempo de adição do halogeneto de metileno foi de 2 ou 4 h.

E - Tempo de reação

O tempo de reação foi estipulado como sendo o período em que a mistura reacional permaneceu sob refluxo e agitação magnética após o final da adição dos reagentes. Este período variou entre 2,5 e 40 h.

F - Proporção zinco:sal de cobre ou prata

Mantendo-se todos os outros parâmetros constantes, variou-se a proporção zinco:sal do metal mais nobre, utilizada para a obtenção do "couple", entre 10:1 e 100:1.

G - Granulação do zinco

Além do zinco em pó, utilizado na maioria dos experimentos, foram utilizados também zinco granular de 30 mesh e em raspas de aproximadamente 3 mm de diâmetro.

H - Utilização de irradiação ultrassônica

A irradiação ultrassônica foi utilizada em lugar de agitação magnética. O frasco de reação foi colocado no centro do banho ultrassônico, a 3 cm do fundo, e o termostato ajustado para 30°C; (devido à energia transmitida, ao final dos experimentos a temperatura alcançava cerca de 50°C). A irradiação ultrassônica foi mantida desde a ativação do "couple" até o final do tempo de reação. O tratamento da mistura reacional foi feito como descrito para as condições de refluxo e agitação magnética.

3.3.2. - Quantificação dos resultados

Foram feitas misturas com quantidades conhecidas de cicloexeno e norcarano em éter etílico, as quais foram injetadas em cromatógrafo, em determinadas condições. De posse das áreas dos dois compostos de interesse, obteve-se uma curva de calibração (razão das áreas vs razão das massas). Cada mistura reacional tratada foi injetada nas mesmas condições utilizadas para a construção da curva de calibração. A razão das áreas obtida foi interpolada nesta curva para a obtenção do rendimento da reação.

3.4 - Ciclopropanação de metilaleno pela reação de Simmons-Smith

O procedimento adotado nesta etapa é semelhante àquele da síntese do biciclo[4.1.0]heptano, descrito na seção 3.3.1 utilizando o "couple" de Rawson e Harrison.⁸⁸ Um balão de 100 ml equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição foi carregado, sob atmosfera de argônio, com 6,38 g de zinco em pó (0,098 atm-g), 1,00 g de cloreto cuproso (0,010 mol) e 25 ml de solvente anidro (éter dietílico, éter di-n-butílico ou 1,2-dimetoxietano). A suspensão foi agitada e refluxada durante 30 min. Adicionou-se ao balão 30,0 ml de metilaleno (0,130 mol) seguida de uma lenta adição (4 h) de 5,25 ml de iodeto de metileno (0,065 mol). O sistema de condensação utilizado nesta etapa deve ser bastante eficiente, devido ao baixo ponto de ebulição do metilaleno (10°C). Uma condensação eficiente foi obtida através de um "dedo frio" carregado com gelo seco e acetona. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 50°C (medidos no banho de óleo) durante 15 h, sendo então centrifugada e a fase líquida lavada com soluções aquosas saturadas de cloreto de amônio (3 porções de 40 ml cada), de bicarbonato de sódio (3 porções de 40 ml cada) e com água (3 porções de 40 ml cada). Depois de seca com sulfato de magnésio mono-hidratado, a solução foi destilada e analisada por cromatografia gasosa.

3.5 - Síntese do 1,2,6-ciclononatrieno

3.5.1 - 9,9-dibromobiciclo[6.1.0]non-4-eno⁹³

Em um balão de 500 ml equipado com um condensador de refluxo, um funil de adição e um termômetro, foram misturados 33,25 g de terc-butóxido de potássio (0,29 mol), 165 ml de 1,5-ciclooctadieno (0,96 mol) e 60 ml de éter de petróleo anidro (p.e. 30 a 60°C). A mistura foi resfriada a -15°C e o funil carregado com uma solução de 22,0 ml de bromofórmio (0,24 mol) em 30 ml de éter de petróleo anidro (p.e. 30 a 60°C). A solução do funil foi lentamente adicionada à do balão (4h), sob vigorosa agitação, de modo que a temperatura não ultrapassasse -10°C. Depois de permanecer durante a noite sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi tratada com água destilada (250 ml) e, depois de separada, a fase aquosa foi extraída com três porções de 50 ml de éter de petróleo (p.e. 30 a 60°C). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com três porções de água destilada (100 ml cada) e secas com sulfato de sódio anidro. Depois de evaporado o solvente, o produto foi isolado através de uma destilação fracionada a pressão reduzida (1 mmHg). O rendimento obtido foi de 75 % (lit.⁹³ 85 %), apresentando-se o produto como um líquido amarelo com ponto de ebulição de 102°C a 1 mmHg (lit.⁹³ p.e. 96°C a 0,5 mmHg). Os espectros de RMN-¹H e I.V. são mostrados nas Figuras 39 e 40 do apêndice.

3.5.2 - 1,2,6-ciclononatrieno⁹⁴

Em um balão de 500 ml de quatro bocas, equipado com um funil de adição, um condensador de refluxo, um sistema de agitação mecânica com selo de mercúrio e um termômetro, foram dissolvidos, sob atmosfera de argônio, 16,80 ml de 9,9-dibromobiciclo[6.1.0]non-4-eno (0,100 mol) em 130 ml de éter etílico anidro. Esta solução foi resfriada a -70°C e, sob eficiente agitação, foram lentamente adicionados (1,5 h) através do funil, 100 ml de uma solução 1,23 M de metil-lítio em éter etílico anidro. A mistura permaneceu a -70°C, sob agitação, por mais 30 min. Após retornar à temperatura ambiente e permanecer sob agitação por mais 30 min, a mistura foi tratada com 200 ml de água destilada, a fase aquosa separada e extraída com três porções de éter etílico (70 ml cada). Depois de combinadas, as fases orgânicas foram lavadas com três porções de água destilada (70 ml cada) e secas com sulfato de magnésio mono-hidratado. Após a filtração, o solvente da fase orgânica foi removido e o líquido incolor obtido destilado a 67°C sob 18 mmHg (lit.⁹⁴ 67°C a 18 mmHg). O rendimento foi de 57 % (lit.⁹⁴ 64%) e as Figuras 41 e 42 do apêndice mostram, respectivamente, os espectros de RMN-¹H e I.V. do produto.

3.6 - Ciclopropanação de 1,2,6-ciclononatrieno pela reação de Simmons-Smith

Sob atmosfera de argônio, misturou-se 5,23 g de zinco em pó (0,080 atm-g), 0,79 g de cloreto cuproso (0,008 mol) e 20 ml de éter etílico anidro recém destilado. A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 30 min. Adicionou-se 2,80 ml de 1,2,6-ciclononatrieno (2,42 g; 0,020 mol) e então, durante 5,5 h, 2,68 g de iodeto de metileno (0,010 mol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 41,5 h. Depois de centrifugada a 2.500 rpm durante 20 min, a fase líquida foi lavada com soluções saturadas de cloreto de amônio (3 porções de 40 ml cada), de bicarbonato de sódio (3 porções de 40 ml cada) e com água destilada (3 porções de 40 ml cada). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio mono-hidratado, filtrada e destilada a pressão reduzida. O destilado foi analisado por cromatografia gasosa.

3.7 - Obtenção do ciclopropilcarbinol

Sob atmosfera de argônio, foram colocados 8,50 g de zinco em pó (0,130 atm-g), cloreto cuproso na quantidade desejada e 25 ml de éter etílico anidro e a suspensão foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 30 min. 3,40 ml de álcool alílico seco (0,050 mol) foram adicionados, seguidos de uma lenta adição de 0,065 mol do halogeneto de metileno (4 h). A mistura permaneceu sob agitação magnética e refluxo por 15 h. Decorrido este tempo, a mistura reacional foi tratada de maneira convencional: centrifugação, lavagem da fase orgânica com soluções saturadas de cloreto de amônio (3 porções de 40 ml cada), de bicarbonato de sódio (3 porções de 40 ml cada) e com água destilada (3 porções de 40 ml cada), seguidas de secagem com sulfato de sódio mono-hidratado e destilação a pressão reduzida para análise cromatográfica, onde foi utilizada coluna Carbowax 20M para separação dos produtos. Após evaporado o solvente através de uma coluna Vigreux a pressão ambiente, o produto foi destilado a pressão reduzida (70 mmHg). Devido ao equipamento utilizado para esta destilação, não foi determinado o ponto de destilação do produto. Valores de rendimento são discutidos na seção 4.5.

4 - Resultados e Discussão

4.1 - Estudo dos parâmetros da reação de Simmons-Smith

A reação de Simmons-Smith é um importante modo de se obter derivados ciclopropânicos. Além de se tratar de uma síntese estereoespecífica, é geralmente livre de reações laterais e pode ser conduzida em condições suaves.^{33,83} Apesar de bastante explorada, esta rota sintética encontra na literatura muitas divergências quanto à melhor maneira de ser conduzida. Estas divergências vão desde o modo de adição dos reagentes até a possibilidade do uso de irradiação ultrassônica. Simmons *et al.*³⁷ reagiram uma mistura de olefina e dialometano com um "couple" previamente preparado. Um diferente "couple" foi usado por LeGoff,⁸⁹ que o ativou com algumas gotas do halogeneto de metileno, antes da adição da mistura dos outros reagentes. Rawson e Harrison⁸⁸ usaram uma mistura de zinco em pó com um haleto cuproso como "couple" e promoveram a adição de olefinas antes da fonte de carbeno. Conia *et al.*⁹⁰ por sua vez, prepararam um "couple" zinco-prata, adicionaram primeiro o halogeneto de metileno para então adicionarem a olefina, reportando, como os outros autores, excelentes rendimentos.

É encontrado em publicações mais recentes que o "couple" pode ser substituído por cobre metálico,⁴⁰ que bons rendimentos são obtidos com brometo de metileno como fonte de carbeno, se tetraidrofurano é usado como solvente,⁹⁵ ou ainda, que irradiação ultrassônica promove esta reação dando bons rendimentos em curtos períodos de tempo.⁹⁰

Diante da diversidade de informações disponíveis, foi feito um estudo sistemático da síntese do biciclo[4,1,0]heptano, no qual foram variados a ordem e o tempo de adição dos reagentes, o ânion do sal de cobre ou prata utilizado, o solvente, o tempo de reação, entre outros parâmetros. Os resultados deste estudo são apresentados a seguir, onde cada um destes parâmetros é discutido separadamente.

4.1.1 - Ordem de adição dos reagentes

A reação de Simmons-Smith é promovida quando, em condições adequadas, são misturados um "couple" de zinco, uma fonte de carbeno e uma olefina, em solvente anidro. Apesar disto, diversas são as maneiras de se misturar estes reagentes. Em 1964, Simmons *et al.*³⁷ simplesmente os mantiveram sob refluxo e agitação, não precisando a ordem em que foram colocados no frasco reacional. De modo também pouco claro, Simmons e Smith⁴⁰ adicionaram iodeto de metileno e a olefina a uma suspensão do "couple". Friedrich *et al.*,⁹⁵ por outro lado, adicionaram toda a fonte de carbeno à suspensão do "couple" em éter etílico anidro procedendo, então, a adição da olefina ao meio reacional. Modo de adição semelhante também foi adotado por Conia *et al.*,⁹⁰ ou por Shank e

Shechter.⁹⁶ LeGoff⁸⁹ optou por adicionar poucos mililitros da fonte de carbeno à suspensão do "couple", para então adicionar uma mistura do restante da fonte de carbeno e da olefina. Outros autores^{97,98} adicionaram simplesmente uma mistura da olefina e da fonte de carbeno ao "couple". Rawson e Harrison⁸⁸ efetuaram inicialmente a adição da olefina à suspensão do "couple", seguida da fonte de carbeno. Este procedimento está de acordo com aquele utilizado por outros autores.⁹⁹

A fim de se verificar a influência de alguns dos modos de adição discutidos sobre o rendimento da reação, todas as outras condições experimentais foram mantidas constantes, variando-se apenas este parâmetro. As variações dos procedimentos são descritas a seguir e os resultados mostrados na Tabela 1.

Modo de adição I - adicionou-se todo o iodeto de metileno (em cerca de 5 min) seguido da adição de cicloexeno (em cerca de 2 h);

Modo de adição II - foram adicionados 20 % da quantidade da fonte de carbeno a ser utilizada (em cerca de 5 min) seguida de uma mistura dos 80 % restantes deste reagente com o cicloexeno (em cerca de 2 h);

Modo de adição III - durante cerca de 2 h adicionou-se uma mistura do iodeto de metileno com a olefina; e

Modo de adição IV - exatamente de maneira inversa à do modo de adição I, adicionou-se, durante 5 min, todo o cicloexeno, seguido de uma lenta adição (entre 2 e 4 h) do iodeto de metileno

Tabela 1 - Rendimento de norcarano em função da ordem de adição dos reagentes.

Entrada	Modo de adição	Tempo de reação (h)	CH ₂ X ₂	Rend. (%)
1	I	36	CH ₂ I ₂	47
2	II	36	CH ₂ I ₂	58
3	III	36	CH ₂ I ₂	68
4	IV	36	CH ₂ I ₂	80

Percebe-se que a maneira como são misturados os reagentes tem uma influência muito importante no rendimento da reação. Em uma reação semelhante à estudada neste trabalho, Blanchard e Simmons⁴² fizeram um estudo dos diferentes compostos formados a fim de esclarecer alguns aspectos da reatividade do intermediário organozinco. Além do produto desejado, outros compostos foram identificados, entre os quais etilisopropileter e etileno. O intermediário organometálico envolvido na reação é bastante reativo e sofre três importantes tipos de reação: transferência de metileno ao cicloexeno para formar norcarano, conversão a etileno e reações de inserção em ligações C-C e C-H do próprio solvente. A presença de etilisopropileter é explicada pela reação de $[ICH_2ZnI]$ com o éter etílico. O produto é formado pela inserção do grupo metileno em uma ligação C-H do solvente, passando por um intermediário do tipo ilideo, segundo a Figura 43:

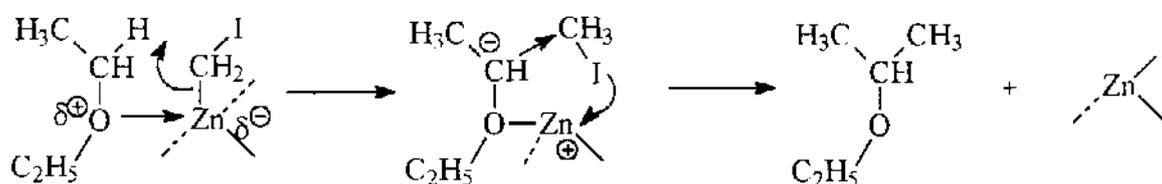


Figura 43 - Formação de etilisopropileter, pela inserção de metileno em uma ligação C-H

Desta maneira, parte dos reagentes é consumida em uma reação não desejada com o solvente. Outra reação lateral que consome boa parte do intermediário é a formação de etileno. Observa-se que quando uma mistura de "couple" e iodeto de metileno, gerando o intermediário organozinco, é mantida sob refluxo e agitação, forma-se etileno com 80 % de rendimento. O etileno é formado pela transferência de um grupo metileno de um a outro intermediário.³⁴

Para que as reações laterais sejam evitadas, o intermediário organozinco deve ser gerado em uma mistura reacional onde a olefina a ser ciclopropanada já esteja presente. Evita-se assim, a formação de elevadas concentrações do reagente organozinco e minimiza-se as reações laterais. Os resultados obtidos são concordantes com este raciocínio. À medida que, ao invés da fonte de carbeno, a olefina passou a ser o primeiro reagente a ser adicionado à suspensão do "couple" Zn-Cu, observa-se um aumento gradativo no rendimento da reação. O modo de adição IV fornece resultado cerca de 70 % mais elevado que aquele obtido pelo modo de adição I e, portanto, passou a ser empregado em todos os outros ensaios deste trabalho.

4.1.2 - Solvente

Para que um solvente seja adequado para a reação de Simmons-Smith, alguns requisitos devem ser preenchidos:¹⁰⁰

- precisa promover a reação heterogênea entre o iodeto de metileno e o zinco metálico;
- precisa estabilizar o intermediário organozinco responsável pela transferência do grupo metileno;
- não deve sofrer rápido ataque por este intermediário, ou espécie equivalente, em temperaturas entre 25 e 60°C;
- não deve acelerar a decomposição do intermediário organozinco; e
- não deve solvatar fortemente este intermediário, pois dificultaria a transferência do carbeno.

São reportadas na literatura sínteses onde foram utilizados, como solventes, hidrocarbonetos aromáticos,¹⁰¹ álcoois ou ésteres.⁴⁰ Apesar disto, os compostos que melhor satisfazem às exigências citadas são os éteres.¹⁰⁰ Dentre eles, os mais usados são 1,2-dimetoxietano,⁹⁹ tetraidrofurano^{40,97,102} e éter etílico,^{37,42,98,100} mas também encontram-se procedimentos onde o éter metílico é empregado.⁴⁰ A formação do norcarano por nós investigada, foi conduzida em éter etílico e em tetraidrofurano (Tabela 2), utilizando diferentes fontes de carbeno.

Tabela 2 - Rendimento de norcarano em função do solvente utilizado.

Entrada	Solvente	CH ₂ X ₂	Rend. (%)
5	Et ₂ O	CH ₂ I ₂	75
6	THF	CH ₂ I ₂	8
7	Et ₂ O	CH ₂ Br ₂	53
8	THF	CH ₂ Br ₂	8

É nítido que a ciclopropanação da olefina é bastante limitada quando se utiliza tetraidrofurano como solvente, nas condições em que foram conduzidos os ensaios. Conclusão semelhante pode ser encontrada na literatura,⁴² onde os rendimentos obtidos

neste solvente foram cerca de 46 % menores que os obtidos em éter etílico. Os rendimentos de ciclopropanos são mais baixos porque o tetraidrofurano permite com mais facilidade a transferência do grupo metileno de um intermediário a outro, havendo dessa maneira, perdas na formação de etileno.

Diferentes solventes têm diferentes capacidades de promover a reação entre o halogeneto de metileno e o "couple" zinco-cobre.¹⁰⁰ Alguns éteres são dispostos, segundo esta capacidade, em ordem decrescente:



Entretanto, a velocidade com que o solvente sofre ataque por $[\text{ICH}_2\text{ZnI}]$ também apresenta a mesma ordem, isto é, o éter etílico é o menos susceptível ao ataque. Desta forma, o éter etílico é considerado o solvente mais apropriado para a reação de Simmons-Smith.

4.1.3 - Proporção dos reagentes

A relação composto insaturado:fonte de carbeno:"couple" encontrada na literatura é também bastante conflitante. Certos autores⁴⁰ optam por um excesso do composto a ser ciclopropanado, utilizando a relação molar 1:0,5:0,7. Apesar disto, a relação estequiométrica também é utilizada.³⁷ Grande parte dos pesquisadores,^{88,97,98,101} por outro lado, prefere aplicar um excesso da fonte de carbeno e do zinco, de modo a garantir a ciclopropanação da olefina. Um grande excesso do "couple" Zn/Cu é utilizado por Conia *et al.*,¹⁰³ para garantir a conversão da 2-metilenobornan-3-ona. O rendimento do composto ciclopropanado, que era de apenas 33 % quando a proporção olefina:Zn utilizada foi 1:1,4, foi elevado a 100 % quando esta proporção foi de 1:22.

Duas das muitas proporções encontradas na literatura foram investigadas neste trabalho e são mostradas na Tabela 3.

Tabela 3 -Rendimento de norcarano em função da proporção dos reagentes.

Entrada	Tempo de reação (h)	Ch:CH ₂ X ₂ :Zn	Rend. (%)
4	36	1:1,3:2,6	80
9	36	1:1,1:1,1	64

Um maior excesso da fonte de carbeno e do zinco (entrada 4) incrementa o rendimento de norcarano em 25 %. Isto era esperado, diante do que foi discutido nos itens anteriores. Um excesso da fonte de carbeno permite que as perdas em reações laterais possam ser

compensadas. Blanchard e Simmons⁴² observaram que 40 % de excesso de iodeto de metileno e de zinco aumentam o rendimento em norcarano em cerca de 27 %, quando comparado com o rendimento obtido com relação estequiométrica dos reagentes.

4.1.4 - Fonte de carbeno

Os resultados utilizados para esta discussão estão dispostos na Tabela 2, item 4.1.2. Grande parte das sínteses disponíveis na literatura utilizam iodeto de metileno como fonte de carbeno.^{37,42,96,97} No entanto, são encontrados também artigos onde brometo de metileno,⁸⁹ bromiodometano¹⁰⁰ ou cloriodometano são empregados. O rendimento do produto de ciclopropanação segundo Fabisch e Mitchell¹⁰² é pouco comprometido se brometo de metileno é usado no lugar do iodeto correspondente. Outros autores⁹⁵ relatam rendimentos competitivos, independente de qual fonte de carbeno é utilizada. Este fato foi também observado neste trabalho, quando as reações foram conduzidas em tetraidrofurano, isto é, o rendimento de biciclo[4,1,0]heptano se mostrou independente da fonte de carbeno utilizada. Quando o solvente é éter etílico, a maior reatividade do iodeto de metileno frente ao brometo é flagrante. Quando CH_2I_2 foi utilizado em substituição a CH_2Br_2 , o rendimento do produto ciclopropanado foi elevado de 53 para 75 %. Apesar do rendimento do produto de interesse ter sido incrementado em cerca de 40 %, outros fatores devem ser considerados: brometo de metileno é um reagente mais fácil de purificar e de guardar e tem um preço bem menor (um mol de CH_2Br_2 custa US\$ 3,49 enquanto um mol de CH_2I_2 custa US\$ 47,46).

4.1.5 - Tempo de adição do halogeneto de metileno

A variação na velocidade de adição do iodeto de metileno ao meio reacional, segundo o modo de adição IV (item 4.1.1), permite-nos tirar conclusões com respeito à cinética de reação de formação do anel ciclopropânico. Alguns mecanismos para esta formação têm sido propostos (Figura 44):⁴²

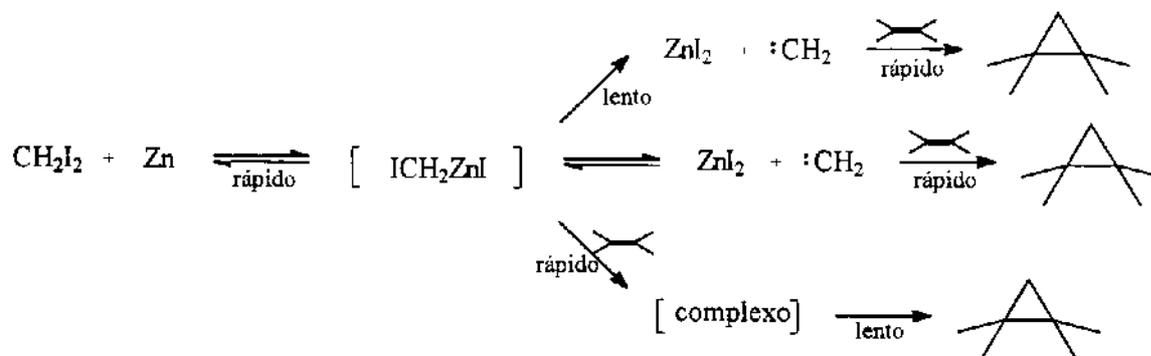


Figura 44 - Mecanismos propostos para a formação de ciclopropanos.

Todos estes mecanismos têm em comum o fato da olefina não participar da etapa lenta da reação, deixando, portanto, de influenciar na velocidade da mesma. Experimentos realizados por aqueles mesmos autores, no entanto, mostram que a velocidade de formação do produto é dependente da concentração da olefina, isto é, quanto maior a concentração do cicloexeno, maior a velocidade de formação do norcarano. Desta forma, a olefina deve, necessariamente, participar da etapa lenta de reação global.

De maneira geral, os autores não especificam o tempo utilizado para adição dos reagentes. Resultados obtidos neste trabalho, dispostos na Tabela 4, mostram uma grande influência deste parâmetro no rendimento da reação. Quando o tempo de adição do iodeto de metileno foi reduzido a 2 h, o rendimento do produto desejado caiu em cerca de 30 %.

Tabela 4 - Rendimento da ciclopropanação como função da velocidade de adição da fonte de carbeno.

Entrada	CH ₂ X ₂	Tempo de reação (h)	Tempo de adição (h)	Rend. (%)
10	CH ₂ I ₂	15	2	51
5	CH ₂ I ₂	15	4	75

Em 1966, Noyori *et al.*¹⁰⁴ já citavam a formação de complexos cobre-carbeno. De maneira semelhante, Moser¹⁰⁵ cita a adição de diazoalcanos a substratos orgânicos catalisada por cobre, passando por um intermediário do tipo metal-carbeno. Salomon e Kochi¹⁰⁶ exploraram ciclopropanações com compostos diazo catalisadas por Cu(I). Nesta publicação, os autores propõem um mecanismo onde a olefina se encontra coordenada ao ion metálico, como mostrado na Figura 45:

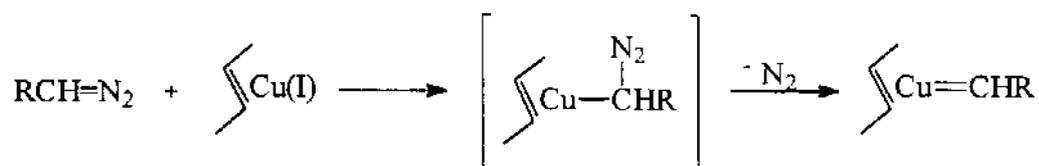


Figura 45 - Formação do intermediário metal-carbeno.

Com base no que foi exposto, propomos na Figura 46 um mecanismo para a reação de Simmons-Smith do cicloexeno:

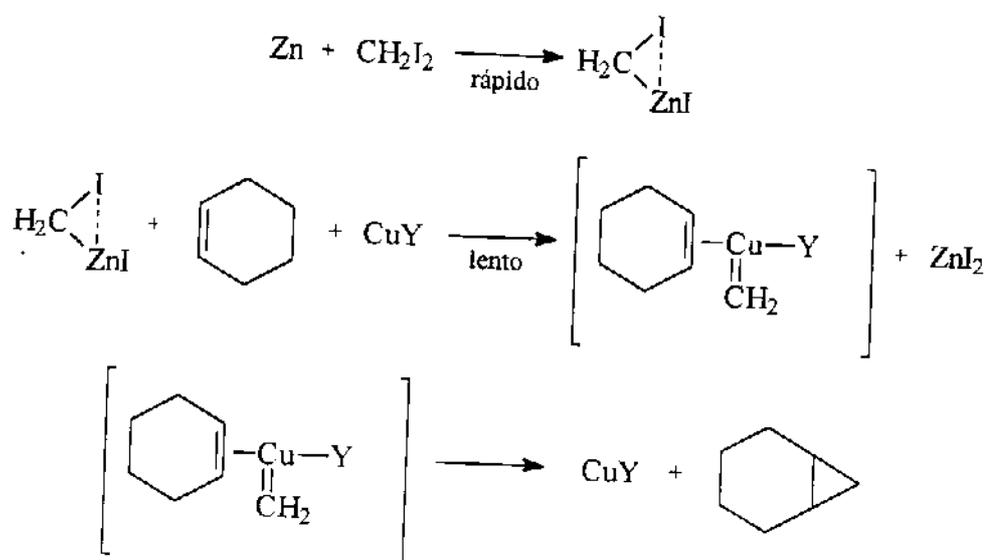


Figura 46 - Mecanismo proposto para a reação de Simmons-Smith.

Este mecanismo está em perfeito acordo com tudo o que foi discutido. A olefina participa da etapa lenta da reação, tendo sua concentração influência na velocidade da mesma. Este mecanismo explica também a dependência do rendimento da reação com a velocidade de adição do iodeto de metileno. Se esta adição é feita de modo rápido, proporciona-se a formação de uma elevada concentração do intermediário organozinco. Esta alta concentração é parcialmente consumida na formação de etileno ou na reação com o próprio solvente, como já foi discutido na seção 4.1.2. De maneira inversa, um tempo de adição maior permite que o intermediário organometálico formado seja consumido na etapa lenta da reação, minimizando sua perda. É difícil avaliar a velocidade da ciclopropanação do cicloexeno no complexo cobre-carbeno, porém esta deve ser maior que a velocidade de formação deste complexo.

4.1.6 - Tempo de reação

O tempo de reação é considerado a partir do momento em que todos os reagentes foram adicionados. Para diminuir os custos e aumentar a eficiência da reação, torna-se importante determinar o tempo mínimo necessário para que a reação se complete, ou para que atinja o máximo rendimento.

Na literatura são encontrados diversos períodos de tempo para a reação de Simmons-Smith. Simmons *et al.*³⁷ empregaram 12 h de refluxo. De modo similar a LeGogg,⁸⁹ que manteve um refluxo de 25 h, Rawson e Harrison⁸⁸ o mantiveram durante 24 h. Tempos de reação da ordem de 50 h são também encontrados.^{40,97,101} De maneira geral, os tempos

empregados para reações com CH_2Br_2 são mais elevados que aqueles necessários para CH_2I_2 . O rendimento de norcarano em função do tempo de reação foi investigado e os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 5. Estima-se um erro de 2 % nos rendimentos.

Tabela 5 - Dependência do rendimento com o tempo de reação.

Entrada	CH_2X_2	Tempo de adição (h)	Tempo de reação (h)	Rend. (%)
11	CH_2Br_2	4	40	64
7	CH_2Br_2	4	15	53
4	CH_2I_2	4	36	80
12	CH_2I_2	4	22	81
5	CH_2I_2	4	15	75
13	CH_2I_2	4	7	75
14	CH_2I_2	4	3	58

Comparando-se os resultados obtidos para as diferentes fontes de carbeno, verifica-se que o brometo de metileno, além de fornecer rendimentos mais baixos de norcarano, proporciona uma velocidade de reação mais baixa que aquela observada para o correspondente iodeto. Quando o tempo de reação passou de 15 para 40 h, o rendimento aumentou em cerca de 20 %, mostrando que a reação não estava completa. Já para o CH_2I_2 verifica-se que, quando o tempo de reação foi elevado de 7 para 36 h, o rendimento subiu apenas cerca de 7 %. Os resultados obtidos para esta fonte de carbeno foram utilizados para a construção da Figura 47, onde se pode visualizar melhor estes resultados.

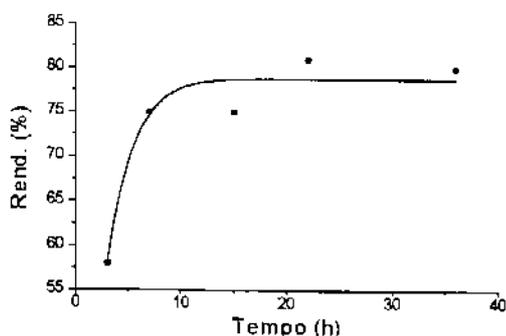


Figura 47 - Rendimento de norcarano em função do tempo de reação, em presença de CH_2I_2 .

Por este gráfico observa-se que o tempo de reação com CH_2I_2 pode ser menor que o utilizado na literatura.

4.1.7 - "Couple" utilizado

Assim como todos os outros parâmetros envolvidos na reação de Simmons-Smith, o modo como é obtido o "couple" de zinco tem grande influência nos rendimentos da síntese e, na maioria das vezes, contribui decisivamente para o sucesso ou fracasso da mesma. São encontrados na literatura diversos procedimentos para a obtenção deste "couple". Algumas destas metodologias proporcionam baixos rendimentos de ciclopropanos¹⁰⁷ enquanto outras se mostram inativas, como por exemplo a redução de uma mistura de zinco em pó e óxido cuproso em atmosfera de hidrogênio a 500°C .⁴⁰ Um "couple" zinco-cobre pode também ser obtido pela lavagem ácida do zinco em pó, seguida da precipitação do cobre a partir de sulfato cúprico.⁹⁸ Este procedimento envolve diversas lavagens, se tornando bastante trabalhoso. Rawson e Harrison⁸⁸ obtiveram um "couple" *in situ* a partir de zinco em pó e um halogeneto cuproso. Segundo LeGoff,⁸⁹ um "couple" zinco-cobre altamente ativo pode ser obtido seguindo uma simples preparação, a partir do tratamento de zinco em pó ou granular com uma solução de acetato cúprico em ácido acético. O zinco pode também formar um "couple" com a prata, reativo frente ao iodeto de metileno. São reportadas na literatura⁹⁰ muitas vantagens do "couple" assim obtido sobre aquele obtido por zinco e cobre:

- é mais reativo frente ao diiodometano;
- fornece melhores rendimentos frente a olefinas;
- apenas um pequeno excesso do diiodometano é necessário para completar a reação; e
- o tempo de reação é consideravelmente menor.

Três dos "couples" citados tiveram suas reatividades comparadas (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação dos diferentes "couples" descritos na literatura.

Entrada	"couple"	MX_n	$\text{MX}_n:\text{Zn}$	Rend. (%)
5	Rawson/Harrison	CuCl	1:10	75
15	LeGoff	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	1:65	31
16	Conia/Girard/Denis	AgOAc	1:310	75

O procedimento proposto por LeGoff forneceu rendimento da ordem de apenas 40 % daqueles obtidos com outros procedimentos. Em termos de custo, o "couple" zinco-prata é mais oneroso que o zinco-cobre. Apesar disso, a proporção Ag:Zn é tão pequena que este fator não deve ser o determinante na escolha do melhor "couple". O método de preparação do "couple" zinco-cobre ou zinco-prata é um fator que exerce grande influência em sua reatividade, bem como na reprodutibilidade dos rendimentos obtidos. Pequenas alterações na condução desta preparação variam consideravelmente a reatividade. É desejável, portanto, que um "couple" seja capaz de aliar bons rendimentos com uma simples e rápida manipulação. O "couple" zinco-cobre proposto por Rawson e Harrison é preparado *in situ*, sendo a olefina e a fonte de carbeno adicionados ao mesmo frasco reacional. Daí o motivo pelo qual este "couple" foi exaustivamente utilizado neste trabalho.

4.1.8 - Contra-íon dos sais de cobre e de prata

De acordo com a literatura,⁴² sobre a superfície do zinco forma-se uma fina camada de óxido, tornando-o menos ativo. Esta camada pode ser removida tratando-se o zinco com soluções de ácido clorídrico,⁹⁸ com cristais de iodo⁸⁹ ou pela adição de pequenas quantidades do halogeneto de metileno ou de iodeto de zinco.⁴² Segundo estes autores, o cobre, que juntamente com o zinco forma o "couple", não tem outro papel se não o de limpar a superfície do metal, tornando-o ativo frente ao dialometano.

Foram obtidos "couples" zinco-cobre com o procedimento descrito por Rawson e Harrison, onde o cloreto cuproso foi substituído, nas mesmas proporções molares, por outros sais, de cobre ou de prata. A Tabela 7 mostra os rendimentos obtidos com estes "couples" modificados.

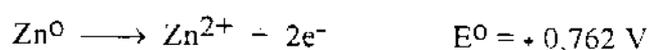
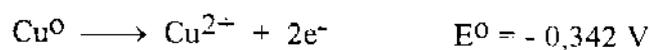
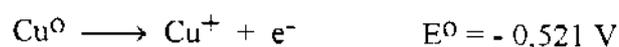
Tabela 7 - "Couple" de Rawson e Harrison modificado com sais de cobre e de prata.

Entrada	CH ₂ X ₂	MX _n	MX _n :Zn	Rend. (%)
17	CH ₂ I ₂	AgOAc	1:10	54
18	CH ₂ I ₂	AgCl	1:10	53
5	CH ₂ I ₂	CuCl	1:10	75
19	CH ₂ I ₂	CuSO ₄	1:10	67
20	CH ₂ I ₂	CuI	1:10	67
21	CH ₂ I ₂	Cu(OAc) ₂	1:10	49
22	CH ₂ I ₂	Cu(acac) ₂	1:10	2
23	CH ₂ I ₂	CuCN	1:10	0

Tendo a prata um maior potencial de redução que Cu(I) ou Cu(II), deveria ser mais eficiente na ativação da superfície do zinco. Deveríamos, portanto, obter os maiores rendimentos com "couples" modificados com sais de prata. Os resultados obtidos mostram que, independentemente de se utilizar cloreto ou acetato de prata, os rendimentos obtidos com estes "couples" modificados foram pouco superiores a 50 %. Esta observação permite-nos concluir que, nas condições experimentais utilizadas, a substituição de cloreto de cobre por sais de prata causa uma redução no rendimento e não é aconselhada.

Se o cobre tivesse o simples papel de limpar a superfície do zinco, o contra-íon do sal utilizado não teria qualquer influência no rendimento da reação. Os resultados da tabela acima mostram porém que, de alguma maneira, o cobre participa da reação de ciclopropanação.

De acordo com o discutido na seção 4.1.5, compostos de Cu(I) ou Cu(II) exercem grande influência em reações onde são envolvidas espécies carbenóides. Os potenciais de oxidação do cobre e do zinco¹⁰⁸ sugerem a redução do cobre ao estado fundamental, que assim não poderia reagir com a espécie carbenóide:



Através de medidas de Ressonância Paramagnética de Elétrons (EPR) procurou-se mesmo que por medidas indiretas, verificar se esta possível redução acontece ou não. É conveniente esclarecer que apenas sinais correspondentes a íons Cu(II) podem ser observados neste tipo de medida, já que Cu(0) e Cu(I) são espécies metálica e diamagnética, respectivamente. Medidas de EPR foram obtidas do "couple" zinco-cobre proposto por LeGoff,⁸⁹ onde um sal cúprico é utilizado. Verificou-se que, independentemente da atmosfera onde é mantida a amostra, sob argônio seco ou exposta ao ar, a intensidade do sinal correspondente ao Cu(II) não diminui, mesmo após 1 semana. Isto indica que parte do cobre adicionado ao zinco, se não todo ele, permanece em sua forma oxidada. De modo semelhante, foram obtidos espectros do "couple" de Rawson e Harrison.⁸⁸ Uma amostra mantida sob atmosfera de argônio seco não apresenta qualquer sinal, mesmo depois de 1 semana. Por outro lado, quando exposta ao ar, observou-se o aparecimento do sinal correspondente ao Cu(II) que, com o passar do tempo, teve sua intensidade aumentada. Estas duas observações comprovam a presença de Cu(I) no

"couple", já que apenas esta espécie pode, à temperatura ambiente, ser oxidada ao íon cúprico por oxigênio molecular. Diante dos resultados obtidos com medidas de EPR, podemos afirmar que nem todo o cobre utilizado para a obtenção do "couple" é reduzido a cobre metálico, independentemente do seu estado de oxidação original.

De acordo com o mecanismo por nós proposto na seção 4.1.5, o íon cobre deve possuir sítios de coordenação vazios para exercer seu papel de catalisador na transferência do grupo metileno. Dos contra-íons mostrados na Tabela 7, o cloreto, o sulfato e o iodeto são lábeis. Isto permite que sítios de coordenação do cobre se mantenham livres e os rendimentos obtidos para a reação sejam elevados. Os íons acetilacetato e cianeto são fortemente coordenados ao cobre, bloqueando sítios de coordenação do metal. O íon acetato é um caso intermediário entre estes dois extremos: pode ocupar dois sítios de coordenação e é menos lábil que o cloreto ou o sulfato, diminuindo em certa extensão a atividade catalítica. Estes resultados mostram claramente que o cobre não é reduzido para cobre metálico, mas exerce a função de catalisador.

4.1.9 - Outros métodos de ativação do zinco

O uso de "couples" zinco-cobre ou zinco-prata são maneiras de se obter o zinco em uma forma ativada. Em 1973 Rieke *et al.*¹⁰⁹ descreveram um método para a obtenção de zinco altamente reativo. Nesta preparação, um halogeneto anidro de zinco, cloreto ou brometo, é reduzido em solvente etéreo também anidro, obtendo-se um pó preto finamente dividido. Um procedimento mais detalhado foi publicado dois anos mais tarde.⁹¹ A análise do tamanho de partículas mostra que o zinco zerovalente obtido possui partículas sólidas de 1 ou 2 microns. Em outra preparação, com a finalidade de obter zinco altamente ativo, Boldrini *et al.*⁹² suportaram zinco em grafite. O zinco-grafite é preparado pela redução de haletos de zinco por potássio-grafite (C₈K). O produto obtido, um sólido pirofórico, tem átomos de zinco altamente dispersos nas camadas lamelares do grafite e pode ser representado por C₁₆Zn.

Outros autores^{102,110} relatam que, em reações de Simmons-Smith, o uso de irradiação ultrassônica permite que o "couple" zinco-cobre seja substituído por zinco metálico. A irradiação ultrassônica deve ativar o zinco em tal extensão que este reage com diiodometano, na presença de olefinas, para gerar ciclopropanos em altos rendimentos.⁹⁹

Estas três maneiras de ativar o zinco descritas na literatura foram investigadas e os resultados são mostrados na Tabela 8. Tentou-se também melhorar o rendimento através da adição de cloreto cuproso.

Tabela 8 - Rendimentos de norcarano obtidos com zinco ativado de diversas maneiras.

Entrada	Ativação do zinco	MX_n	$MX_n:Zn$	Rend. (%)
24	Método de Rieke	-	-	6
25	Método de Rieke	CuCl	1:10	9
26	Suportado em grafite	-	-	0
27	Suportado em grafite	CuCl	1:10	1
28	Irradiação ultrassônica	-	-	0

Os rendimentos obtidos com zinco ativado foram muito baixos, independentemente da maneira como foi feita essa ativação. Ao contrário do observado aqui, Rieke *et al.*¹¹¹ reportam um excelente rendimento de norcarano, utilizando zinco reduzido por lítio metálico. Conforme descrito por Boldrini *et al.*,⁹² metais zerovalentes em uma forma altamente ativa são obtidos pela redução de seus correspondentes haletos. Estes metais podem ser usados como catalisadores ou reagentes da química orgânica. Não descrevem, no entanto, qualquer resultado de sua utilização em reações de Simmons-Smith. Mesmo com a adição de cloreto cuproso ao zinco ativado de ambas as formas, nossos rendimentos foram pouco melhorados. Tanto o zinco obtido pelo método de Rieke quanto aquele suportado em grafite têm uma área superficial bastante grande, o que lhes proporciona elevada reatividade. Desta forma, boa parte, se não todos os íons cuprosos adicionados, são reduzidos pelo zinco ao estado fundamental, deixando de atuar cataliticamente. Reações em que este tipo de ativação é empregada e onde bons rendimentos foram obtidos mesmo na ausência de um catalisador, foram, aparentemente, catalisadas por impurezas do zinco utilizado.¹¹²

Os efeitos que o ultra-som exerce sobre as reações químicas podem ser atribuídos ao fenômeno da cavitação. Quando as ondas ultrassônicas atravessam um meio, as partículas que o compõem são submetidas a oscilações que levam à formação de regiões de compressão e rarefação. No caso específico de um líquido, as regiões de rarefação propiciam a formação de bolhas. As bolhas assim formadas têm um tempo de vida curto e sofrem um colapso liberando, então, considerável quantidade de energia. Estima-se que nas regiões destes colapsos a temperatura alcance até cerca de 3000°C e a pressão varie entre 1 e 10 kbar.¹¹³ Desta forma, erosões podem ser formadas na superfície de sólidos em um meio líquido, aumentando sua área superficial e removendo impurezas ali depositadas,

tornando-os bastante ativos. Apesar disto, não observamos formação de norcarano quando utilizou-se apenas a irradiação ultrassônica como ativador do zinco.

4.1.10 - Relação Zn:CuCl

A proporção Zn:Cu utilizada para a obtenção do "couple" é outro fator bastante controverso. O objetivo desta investigação é obter dados para responder a seguinte questão: qual a melhor relação molar para uma determinada fonte de carbeno?

Em 1964 LeGoff⁸⁹ obteve um rendimento cromatográfico de 61 % em norcarano. Neste artigo, a relação Zn:Cu foi de 200:1 e CH_2Br_2 foi utilizado como fonte de carbeno. Friedrich *et al.*⁹⁵ relatam rendimento em produto isolado de 60 %, se a relação utilizada for de 10:1. Diferentes proporções Zn:Cu são também encontradas na literatura quando CH_2I_2 é utilizado como fonte de carbeno.^{40,42,88}

Procurou-se fazer um estudo sistemático para os dois haletos de metileno, verificando-se a influência da quantidade de cobre no "couple" sobre o rendimento da reação. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Rendimento de norcarano como função da relação Zn:CuCl.

Entrada	CH_2X_2	Zn:CuCl	Rend. (%)
5	CH_2I_2	10:1	75
29	CH_2I_2	20:1	82
30	CH_2I_2	50:1	90
7	CH_2Br_2	10:1	53
31	CH_2Br_2	20:1	29
32	CH_2Br_2	50:1	3

A primeira observação a ser feita, é que com CH_2Br_2 necessita-se de uma maior quantidade do sal de cobre. De acordo com o que foi discutido nas seções 4.1.5 e 4.1.8, é proposto neste trabalho que o cobre tem um papel muito importante na reação de Simmons-Smith, participando da etapa lenta desta reação que, segundo o que foi discutido, pode ser representada pela Figura 48:

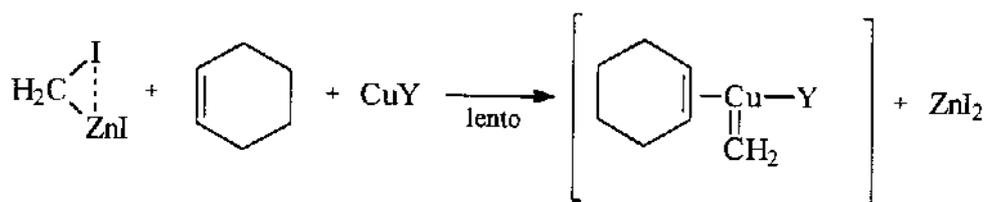


Figura 48 - Etapa lenta da reação de Simmons-Smith.

Para que se forme o complexo cobre-carbeno, é necessário que ocorra a quebra da ligação C-X. Tendo em vista que a energia de dissociação da ligação C-Br é maior que a da ligação C-I, uma maior quantidade do catalisador deverá acelerar a reação, quando brometo de metileno é utilizado como fonte de carbeno.

Dentre as proporções investigadas, o maior rendimento com CH_2I_2 foi obtido quando a proporção molar Zn:CuCl foi de 50:1. Este resultado está de acordo com valores disponíveis na literatura.¹⁰⁰

4.1.11 - Irradiação ultrassônica

Os efeitos causados por irradiações ultrassônicas são os mais variados possíveis.¹¹³ O ponto de ebulição de líquidos apresenta uma depressão aparente se ultra-som é utilizado; a irradiação ultrassônica tem interferência na velocidade de hidrólise de certos compostos, na solubilidade de gases em água ou mesmo na velocidade de evaporação de líquidos superaquecidos.¹¹³

Um grande número de artigos descrevem variadas aplicações de ultra-som em sínteses químicas.¹¹⁴ A aplicação desta técnica à reação de Simmons-Smith é mais restrita. Em 1982, Répic e Vogt⁹⁹ observaram a queda na velocidade de uma ciclopropanação, quando a fonte de irradiação ultrassônica foi desligada. Através do uso de ultra-som, diiodometano pode ser substituído por dibromometano, sem abaixamento considerável do rendimento.¹⁰² Conclusão semelhante foi obtida por Friedrich *et al.*⁹⁵

Muitas vantagens são atribuídas à utilização de ondas ultrassônicas na reação de Simmons-Smith.⁹⁹

- o zinco não necessita de ativador químico;
- a exotermia da reação é mais facilmente controlada;
- a reação procede mais suave e rapidamente;

- altos e reprodutíveis rendimentos são obtidos; e
- não é necessária a utilização de zinco em pó.

A viabilidade de se utilizar ultra-som em reações de ciclopropanação foi também objeto de estudo deste trabalho. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 10.

Tabela 10 - Rendimento de norcarano sob irradiação ultrassônica.

Entrada	Condição	CH ₂ X ₂	Tempo de adição (h)	Tempo de reação (h)	Rend. (%)
10	Refluxo	CH ₂ I ₂	2	15,0	51
33	Ultra-som	CH ₂ I ₂	2	2,5	71
5	Refluxo	CH ₂ I ₂	4	15,0	75
34	Ultra-som	CH ₂ I ₂	4	2,5	88
35	Ultra-som	CH ₂ Br ₂	2	2,5	23
36	Ultra-som	CH ₂ Br ₂	2	5,0	29
7	Refluxo	CH ₂ Br ₂	4	15,0	53
37	Ultra-som	CH ₂ Br ₂	4	5,0	47
38	Ultra-som	CH ₂ Br ₂	4	15,0	58

Algumas observações feitas a partir de reações conduzidas sob refluxo e agitação magnética foram confirmadas quando se utilizou irradiação ultrassônica: o CH₂I₂ é uma melhor fonte de carbênio que o brometo de metileno, proporcionando melhores rendimentos em períodos de reação mais curtos; um tempo de adição maior contribui para a elevação do rendimento. Além disso, outras conclusões podem ser tiradas. Quando se utilizou iodeto de metileno e tempo de adição de 4 h, a reação é completa após apenas 2,5 h de irradiação ultrassônica. De maneira semelhante, o rendimento obtido com 2 h de adição e 2,5 h de irradiação foi cerca de 40 % mais elevado que com 15 h de refluxo. Com brometo de metileno como fonte de carbênio, o ultra-som se mostrou bem menos efetivo. Os rendimentos obtidos são comparáveis àqueles obtidos com refluxo. Mesmo após 15 h de irradiação ultrassônica, o rendimento de norcarano aumentou em menos que 10 % (entradas 7 e 38).

O fenômeno de cavitação é capaz de promover a agitação da mistura reacional mas, segundo Boudjouk,¹¹³ em escala macroscópica é provavelmente menos efetivo que uma

eficiente agitação mecânica. Diante de tal afirmação, foi feito um ensaio onde, além da irradiação ultrassônica, utilizou-se também agitação mecânica. O rendimento foi semelhante ao obtido com o uso de ultra-som sem agitação.

4.1.12 - Granulação do zinco

A granulometria do zinco metálico utilizado para a obtenção do "couple" exerce sensível influência no rendimento, já que ela está relacionada à superfície disponível para a reação. A maioria dos autores prefere optar pela utilização de zinco em pó.^{88,95} Conia *et al.*⁹⁰ obtém o "couple" zinco-prata a partir de zinco granular. LeGoff⁸⁹ descreve a preparação de "couples" a partir de zinco em pó ou granular (30 mesh). Segundo este autor, apesar do "couple" zinco-cobre granular ser menos reativo que o em pó, apresenta a vantagem de proporcionar uma reação mais suave e, conseqüentemente, mais fácil de ser controlada. Se irradiação ultrassônica é utilizada a reação de ciclopropanação pode ser conduzida com sucesso mesmo que zinco em barras ou folhas seja empregado para a obtenção do "couple".⁹⁹

Tanto para brometo quanto para iodeto de metileno, foi feita uma avaliação da influência da granulometria do zinco no rendimento da reação. Para a obtenção dos resultados da Tabela 11, utilizou-se zinco em pó e dois tipos de zinco granular: de 30 mesh e com diâmetro entre 3 e 5 mm.

Tabela 11 - Rendimento de norcarano em função da granulometria do zinco utilizado, sob irradiação ultrassônica.

Entrada	CH ₂ X ₂	Granulação do zinco	Rend. (%)
34	CH ₂ I ₂	Zinco em pó	88
39	CH ₂ I ₂	30 mesh	78
40	CH ₂ I ₂	3 a 5 mm	68
35	CH ₂ Br ₂	Zinco em pó	23
41	CH ₂ Br ₂	30 mesh	0
42	CH ₂ Br ₂	3 a 5 mm	0

Percebe-se a grande influência da granulometria do zinco. No caso de iodeto de metileno, o rendimento da reação caiu à medida que se utilizou um zinco de granulação maior. De modo ainda mais drástico, não se observou a formação do produto desejado quando CH₂Br₂ foi utilizado como fonte de carbeno e o zinco empregado foi granulado.

4.2 - Ciclopropanação de alenos

4.2.1 - Metilaleno

Na reação de Simmons-Smith de alenos não-simetricamente substituídos, existe a possibilidade de formação de 2 sitioisômeros. Ullman e Fanshawe¹¹⁵ observaram que, para o caso do 3,4-pentadienoato de metila, apenas a dupla ligação mais substituída foi ciclopropanada. Já para o metilaleno,¹¹⁶ os 2 isômeros foram observados, sendo o 2-metilmetilenociclopropano obtido com rendimento cerca de 20 % maior que o etilidenociclopropano. Tanto para 1,2-hexadieno quanto para o 1,2-heptadieno, os rendimentos para os dois isômeros possíveis são bastante similares.¹¹⁷ Torna-se assim, difícil prever qual das duplas ligações, a mais ou a menos substituída, será ciclopropanada.

Os rendimentos de metilenociclopropanos normalmente não são muito elevados utilizando este tipo de reação. Procurando-se aumentar a conversão do aleno, deve-se utilizar um maior excesso dos reagentes que vão gerar o intermediário organozinco e/ou um maior tempo de reação. No entanto, o efeito conseguido não é aquele desejado, já que uma maior quantidade de espiropentano é produzido. No caso de alenos mono-substituídos, a formação de espiropentanos é favorecida mais por um excesso de zinco e halogeneto de metileno que pelo prolongamento da reação.⁶⁷

O metilaleno foi submetido à reação de Simmons-Smith nas condições descritas na seção 3.4. Quando a reação foi conduzida em éter di-n-butílico, não foi observada a formação de qualquer produto. Por outro lado, a análise cromatográfica da reação feita em éter etílico mostrou a presença de 4 picos, descritos na Tabela 12:

Tabela 12 - Picos cromatográficos da ciclopropanação de metilaleno em éter etílico.

Tempo de retenção (min)	Área relativa (%)
1,9	2,0
2,9	54,3
3,9	8,9
6,6	34,1

Foi injetada nas mesmas condições cromatográficas, uma solução de metilaleno em éter etílico e apenas 2 picos, com tempos de retenção 1,9 e 3,0 min puderam ser observados. Uma nova injeção foi feita, sendo apenas de éter etílico e o pico observado apresentou como tempo de retenção 2,9 min. Conseqüentemente, atribuímos o pico a 1,9 min ao metilaleno.

Esta reação também foi feita em 1,2-dimetoxietano, nas mesmas condições que em éter etílico. Neste caso, a análise cromatográfica mostrou a presença de mais 2 picos (Tabela 13):

Tabela 13 - Picos cromatográficos da ciclopropanação de metilaleno em 1,2-dimetoxietano.

Tempo de retenção (min)	Área relativa (%)
2,0	16,4
2,9	10,0
3,9	9,5
4,4	5,0
6,6	1,5
10,2	54,9

De maneira semelhante à da reação anterior, foi injetada uma solução de metilaleno em 1,2-dimetoxietano e o resultado foi um cromatograma com 2 picos de tempos de retenção 2,0 e 10,0 min. Sendo assim, podemos interpretar o cromatograma anterior da seguinte maneira (Tabela 14):

Tabela 14 - Atribuições dos picos cromatográficos da ciclopropanação de metilaleno em 1,2-dimetoxietano.

Tempo de retenção (min)	Atribuição
2,0	Metilaleno
2,9	Éter etílico ^(a)
3,9	Provável produto
4,4	Provável produto
6,6	Provável produto
10,2	1,2-dimetoxietano

(a) Proveniente do tratamento da mistura reacional

Segundo Chesick,¹¹⁶ o cromatograma da reação entre metilaleno e diazometano apresenta 4 picos, sendo 2 deles correspondentes a produtos de ciclopropanação. O pico com menor tempo de retenção é, segundo o autor, devido ao 2-metil-metilenociclopropano, isto é, produto da ciclopropanação da dupla ligação mais substituída. Já aquele com tempo

de retenção maior é o etilidenociclopropano, correspondente à ciclopropanação da insaturação menos substituída (Figura 49).

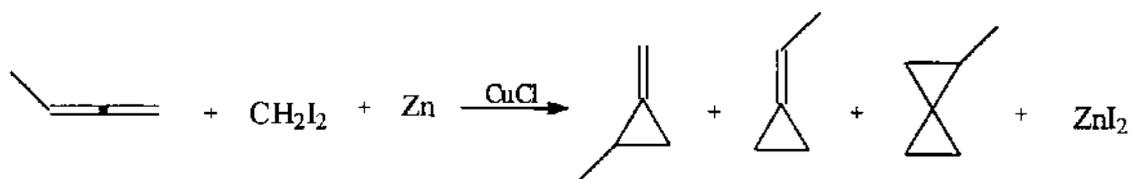


Figura 49 - Possíveis produtos da ciclopropanação de metilaleno.

Esta observação é concordante com outros dados da literatura:¹¹⁷ 2-n-propil-metilenociclopropano e 2-n-butil-metilenociclopropano eluem da coluna antes que os isômeros correspondentes butilidenociclopropano e pentilidenociclopropano. Como regra geral, parece que ciclopropanos mais substituídos são mais voláteis que os isômeros com menor número de substituintes do anel de 3 membros.

Uma amostra da solução resultante da reação conduzida em 1,2-dimetoxietano foi injetada em cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas. Foram obtidos espectros de massas dos picos com tempo de retenção 3,9, 4,4 e 6,6 min, (Figuras 50, 51 e 52 do Apêndice, respectivamente). O pico com tempo de retenção mais elevado apresenta os fragmentos com $m/z = 81$, 67 e 39, além do íon molecular ($m/z = 82$). A literatura^{67,118} cita a presença de um pico "dominante" com $m/z = 67$ em espectros de massas de espiropentanos. Baseados nestas indicações, acreditamos que o pico com tempo de retenção 6,6 min corresponde a metielspiropentano.

Os outros dois picos cromatográficos apresentam os espectros de massas das Figuras 50 e 51 do Apêndice. Além do íon molecular $m/z = 68$, foram observados fragmentos com $m/z = 67$, 53, 41, 40 e 39. No entanto, pouca ou nenhuma diferença pode ser observada entre os dois espectros. Deve ser destacada a grande concordância dos fragmentos listados na literatura¹¹³ para 2-metil-metilenociclopropano e etilidenociclopropano: principais picos com $m/z = 68$, 67, 53, 41, 40, 39 e 27. Atribuímos portanto os picos cromatográficos com tempo de retenção 3,9 e 4,4 min a 2-metil-metilenociclopropano e etilidenociclopropano, respectivamente, já que, segundo o que foi discutido, ciclopropanos mais substituídos apresentam menores tempos de retenção que os isômeros menos substituídos.

Algumas observações devem ser feitas:

- Os fragmentos com razão massa/carga maiores, observados nos espectros de massas citados, devem ser atribuídos a um sangramento da coluna cromatográfica, contaminando o espectrômetro de massas;
- a determinação de conversão do metilaleno ficou bastante prejudicada, devido à volatilidade do composto. Baseado na concentração de cada um dos produtos na mistura reacional, estima-se que, quando o solvente utilizado foi éter etílico, uma conversão da ordem de 40 % foi conseguida, caindo para 30 % quando 1,2-dimetoxietano foi o solvente;
- não foi observada a formação de etilidenociclopropano, quando a reação foi conduzida em éter etílico; e a seletividade para metilespiropentano foi de aproximadamente 80 %; e
- em 1,2-dimetoxietano, a seletividade para 2-metil-metilenociclopropano foi de aproximadamente 60 % e do etilidenociclopropano de aproximadamente 30 %, sendo o metilespiropentano o produto minoritário.

4.2.2 - 1,2,6-ciclononatrieno

A ciclopropanação de 1,2,6-ciclononatrieno pela reação de Simmons-Smith oferece a oportunidade de comparar a reatividade de uma ligação dupla com uma ligação 1,2-dieno. Após o final da reação, a mistura reacional foi convenientemente tratada e analisada por cromatografia gasosa. O cromatograma obtido apresentou quatro picos principais:

Tabela 15 - Picos cromatográficos da ciclopropanação de 1,2,6-ciclononatrieno.

Tempo de retenção (min)	Área relativa (%)
1,0	35,7
3,0	6,6
7,0	43,5
9,0	12,0

Nas mesmas condições de análise, foi injetada uma solução de 1,2,6-ciclononatrieno em éter etílico e o cromatograma obtido apresentou dois picos com tempos de retenção 1,0 (maior intensidade) e 3,1 min (menor intensidade). Atribuímos estes tempos de retenção ao éter etílico e ao 1,2,6-ciclononatrieno, respectivamente. Foram feitos espectros de massas do 1,2,6-ciclononatrieno e dos dois prováveis produtos, através de um cromatógrafo a gás

acoplado a um espectrômetro de massas. Os espectros são mostrados nas Figuras 53, 54 e 55 (Apêndice).

O composto com tempo de retenção de cerca de 7,0 min apresenta no espectro de massas o íon molecular com $m/z = 134$, além do pico base $m/z = 80$ e fragmentos com $m/z = 120, 106, 92$ e 40 . Por sua vez, o composto com tempo de retenção maior apresenta íon molecular $m/z = 148$, pico base com $m/z = 80$ e os principais fragmentos com $m/z = 134, 120, 94, 92$ e 42 . Com base nestes dados concluímos que obtivemos produtos de mono- e diciticlopropanação do 1,2,6-ciclononatrieno. Diversas técnicas de separação foram testadas a fim de isolá-los, sendo que a cromatografia gasosa preparativa se mostrou a mais apropriada. A amostra injetada, após separada na coluna cromatográfica, foi condensada em banho de etanol/gelo seco. Apenas o condensado correspondente ao produto da monociclopropanação se mostrou suficientemente puro para a obtenção de um espectro de RMN- ^1H (Figura 56 - Apêndice).

Apesar do espectro ser relativamente complexo, uma informação é suficiente para concluirmos qual dos isômeros de ciclopropanação foi formado. Os multipletes com deslocamento a 4,40 e 5,80 e integrações relativas 1:2 mostram a existência de dois tipos de prótons olefinicos distintos. Com base na estrutura dos possíveis produtos (Figura 57), concluímos que o produto formado é aquele obtido pela ciclopropanação de uma das insaturações do aleno, já que somente desta maneira vamos obter prótons olefinicos não equivalentes.

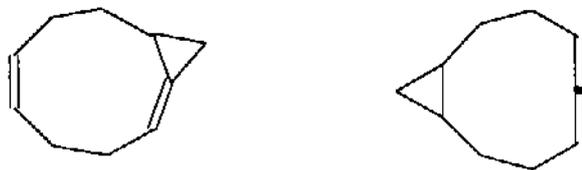


Figura 57 - Possíveis produtos da monociclopropanação do 1,2,6-ciclononatrieno.

Portanto, a insaturação do aleno se mostrou mais reativa frente à reação de Simmons-Smith, nas condições em que foi conduzida a síntese. O produto resultante da adição de dois carbenos, isto é, mais um carbono ao produto monociclopropanado, é um dos compostos na Figura 58:



Figura 58 - Possíveis produtos da diciticlopropanação do 1,2,6-ciclononatrieno.

Infelizmente não conseguimos isolar o produto, a fim de caracterizá-lo. Acreditamos porém, que o produto da diciclopropanação seja o derivado espiropentano. Com base em valores de tensão de anel de estruturas cíclicas,¹¹⁹ estima-se uma tensão de 65,05 kcal/mol para o derivado espiropentano, enquanto para o derivado metilenociclopropano o valor estimado é de 69,83 kcal/mol.

Com base nas áreas relativas do reagente e dos dois produtos formados, estima-se que uma conversão da ordem de 90 % tenha sido obtida, dos quais 80 % foram convertidos ao derivado metilenociclopropano e 20 % ao espiropentano.

4.3 - Ciclopropanação do álcool alílico

Em 1967, Bertrand e Maurin¹²⁰ já destacavam a determinante influência exercida pela presença de grupamentos hidroxilas ligados a um carbono α , β ou γ em relação a uma dupla ligação submetida à reação de Simmons-Smith. Segundo estes autores, esta influência é traduzida em um aumento do rendimento de ciclopropanação desta insaturação. Esta observação é confirmada por Majerski e Schleyer,¹²¹ ao dizer que o grupo hidroxila direciona o curso estequiométrico facilitando a reação. Apesar disto, destacam uma ativação da reação de Simmons-Smith apenas para álcoois β,γ -insaturados. Com base nisto, percebe-se a grande influência do grupo hidroxila que, devido à proximidade da dupla ligação, é capaz de direcionar adequadamente o intermediário organometálico, para que transfira o carbeno à dupla ligação.

Chan e Rickborn¹²² fizeram um estudo da ciclopropanação do 2-cicloexanol e, com base em modelos atômicos, concluíram que uma espécie monomérica do tipo ICH_2ZnI não permitiria uma aproximação suficiente do grupo metileno à dupla ligação, mesmo que a ligação Zn-O seja relativamente longa. Uma espécie organometálica dimérica tal qual é descrita por Simmons *et al.*,³⁴ por outro lado, pode ter flexibilidade suficiente para permitir esta aproximação. Isto não implica, porém, que a espécie dimérica seja majoritária em solução. Acreditamos, porém, que a espécie envolvida seja aquela mostrada na Figura 59:

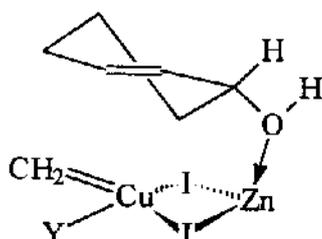


Figura 59 - Espécie organometálica que direciona o grupo metileno à olefina.

Neste trabalho, alguns ensaios de ciclopropanação do álcool alílico foram feitos. Como discutido na parte experimental (Seção 3.7), alguns parâmetros foram mantidos constantes para as reações discutidas a seguir: o álcool alílico foi adicionado à suspensão do "couple", seguido de uma lenta adição (4 h) da fonte de carbeno; foi usada a proporção álcool alílico:CH₂X₂:Zn de 1:1,3:2,6, éter etílico como solvente e 15 h de refluxo com agitação magnética; o "couple" zinco-cobre empregado foi aquele proposto por Rawson e Harrison, obtido a partir de zinco em pó. Para a quantificação dos resultados foi utilizada a normalização das áreas para 100 %.

O cromatograma da mistura reacional apresentou três picos principais com tempos de retenção 1,3, 3,5 e 5,7 min. A fim de se caracterizar cada um dos picos observados, foi injetado éter etílico, o qual apresentou um tempo de retenção de 1,3 min. Uma solução de álcool alílico em éter etílico também foi injetada nas mesmas condições da análise da mistura reacional, resultando em um cromatograma formado de dois picos com tempos de retenção 1,3 e 3,5 min. Falta, desta forma, apenas a caracterização do pico a 5,7 min que deve ser o ciclopropilcarbinol.

Para o isolamento do ciclopropilcarbinol, evaporou-se o solvente através de uma coluna Vigreux de 7 cm à pressão ambiente. A destilação da mistura reacional então concentrada foi feita a pressão reduzida e a temperatura do banho de óleo foi rigidamente controlada, não permitindo que ultrapassasse os 70°C. Sob 70 mmHg foram destilados 150 mg de um líquido incolor. Desta fração destilada foram obtidos espectros de massas e de ressonância magnética nuclear de próton (Figuras 60 e 61 do Apêndice, respectivamente). O espectro de ressonância de próton apresentou os sinais mostrados na Tabela 16:

Tabela 16 - Atribuição dos prótons do ciclopropilcarbinol no espectro de RMN-¹H.

Próton	δ	Multiplicidade	Integração
a	0,0 a 0,7	Multiplete	4
b	0,9 a 1,3	Multiplete	1
c	1,1	Singlete	1(a)
d	3,4	Duplete	2
-	3,9	Singlete	-(b)

(a)Este singlete aparece sobreposto ao multiplete referente ao próton b; (b)Singlete atribuído à contaminação da amostra por CH₂I₂.

Com a destilação do produto, parte do CH_2I_2 ainda presente na mistura reacional também foi destilado (caracterizado pelo pico a 3,9 ppm), contaminando o produto. O singlete que aparece a 1,1 ppm apareceu sobreposto ao multiplete devido a um dos próton do anel ciclopropânico (b), mostrado na Figura 62:

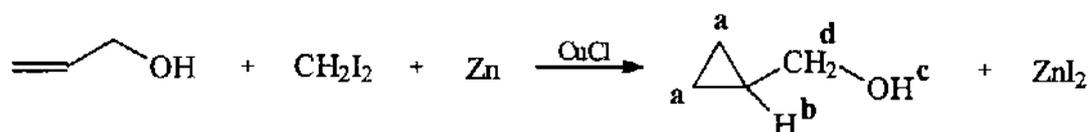


Figura 62 - Ciclopropanação do álcool alílico.

Este singlete é atribuído ao próton da hidroxila (c), que não possui deslocamento bem definido. Com exceção destas duas diferenças, o espectro obtido é perfeitamente concordante com aquele disponível na literatura.¹²³ Várias outras tentativas foram feitas para separar o produto com grau de pureza maior, mas se mostraram infrutíferas. Apesar disto, a formação do ciclopropilcarbinol foi definitivamente confirmada pela análise do espectro de massas. Neste espectro, observa-se a presença do fragmento com $m/z = 71$, mais intenso que o íon molecular esperado ($m/z = 72$). No entanto, este fato é comum para álcoois. O pico base, $m/z = 43$, é obtido a partir do fragmento $m/z = 71$ pela perda de etileno. Isto está de acordo com o que foi observado por McAdoo *et al.*:¹²⁴ "ciclopropilcarbinol difere dos outros íons C_1 por apresentar intensa perda de etileno"; no contexto, entenda-se íon C_1 como sendo todos os íons onde o oxigênio está ligado a um átomo de carbono terminal. Assim explica-se o pico com $m/z = 43$ ser o de maior intensidade. Os picos com m/z maiores são atribuídos à presença de CH_2I_2 como impureza da amostra.

Uma solução de ciclopropilcarbinol em éter etílico foi injetada no cromatógrafo, confirmando o tempo de 5,7 min para o derivado ciclopropânico. Atribuídos cada um dos picos cromatográficos, pode-se determinar o rendimento da reação de ciclopropanação do álcool alílico. Os resultados são mostrados na Tabela 17:

Tabela 17 - Rendimento de ciclopropilcarbinol em função da fonte de carbeno e da proporção Cu:Zn.

Entrada	CH_2X_2	Cu:Zn	Rend. (%)
43	CH_2I_2	1:50	62
44	CH_2I_2	1:10	45
45	CH_2Br_2	1:10	30

Em perfeito acordo com os resultados obtidos para o cicloexeno e já discutidos, nota-se uma maior reatividade do iodeto de metileno frente ao brometo de metileno e uma proporção Cu:Zn de 1:50 mais eficiente que 1:10, no caso do CH_2I_2 . Os rendimentos cromatográficos conseguidos neste estudo podem ser considerados bastante satisfatórios se comparados com os 15 a 20 % de produto isolado por cromatografia gás-líquido relatados por Majerski e Schleyer.¹²¹ Relatam por outro lado, a formação de diciticlopropilcarbinoximetano em rendimentos de 40 a 45 %.

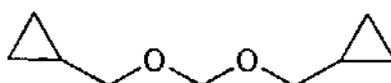


Figura 63 - Estrutura do diciticlopropilcarbinoximetano.

Nas condições em que foram conduzidas as reações, não observamos qualquer formação deste composto. As condições de reação utilizadas por Majerski e Schleyer¹²¹ diferem sensivelmente daquelas aqui empregadas: "couple" Zn-Cu comercial (Vetron/Alfa Inorganics), proporção álcool alílico: CH_2I_2 :Zn de 1:2,3:3 e a ordem de adição exatamente oposta àquela por nós indicada. Em nossa opinião, as "condições ótimas para a formação do ciclopropilcarbino!" por eles utilizadas, propiciam a formação de uma concentração elevada do intermediário organozinco. Isso faz com que uma parte deste reagente seja consumida na geração de etileno. Outra parte, além de ciclopropanar a dupla ligação do álcool alílico, reage com a hidroxila gerando espécies do tipo $\text{C}_3\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, um precursor do produto observado.¹²¹

Friedrich e Biresaw¹²⁵ obtiveram resultados melhores. Álcool alílico foi ciclopropanado com CH_3CHI_2 , utilizando o "couple" de Rawson e Harrison, nas proporções 1:2,2:4. A reação foi conduzido em éter etílico sob refluxo durante 14 h. Novamente, o principal ponto discordante entre o nosso procedimento e o adotado por aqueles autores, está no modo de adição dos reagentes: à suspensão do "couple" foi adicionada uma porção da fonte de carbeno (não é precisada a quantidade adicionada), seguida de uma mistura do restante do reagente com álcool alílico. O rendimento do produto isolado por destilação foi de 52 %.

5 - Conclusões e perspectivas

A reação de Simmons-Smith é uma importante rota sintética para a obtenção de carbociclos de três membros. Uma, entre as várias características desta síntese, sua estereoespecificidade, tem grande importância e deve ser destacada. Para que fosse conduzida adequadamente, uma série de parâmetros, que tem grande influência no rendimento da reação, foi inicialmente estudada. Desta forma, estabelecemos qual a ordem e o tempo de adição dos reagentes, qual a melhor fonte de carbeno bem como sua relação molar com os outros reagentes, qual a melhor forma de se ativar o zinco, entre outros parâmetros. Os resultados obtidos neste trabalho permitem estabelecer um mecanismo para a reação de Simmons-Smith aplicada ao cicloexeno, perfeitamente de acordo também com as observações feitas por outros autores na literatura. Neste mecanismo, são descritas as diferentes etapas da reação, entre as quais, a etapa lenta, e portanto determinante da velocidade, envolve a formação de um intermediário onde o grupo metileno e a olefina encontram-se complexados ao cobre. Este trabalho já foi publicado.¹²⁶

Na ciclopropanação de metilaleno, verificou-se que a reação se dá preferencialmente na dupla ligação mais substituída. Particularmente, quando o solvente utilizado foi éter etílico, não se observou a formação de etilidenociclopropano (produto da ciclopropanação da dupla menos substituída). A dupla ligação mais substituída possui uma maior densidade eletrônica e é mais reativa frente à síntese.

Ao se empregar 1,2,6-ciclononatrieno, tivemos a oportunidade de comparar a reatividade de uma dupla ligação simples com a de um aleno. Neste caso, verificamos a maior reatividade da insaturação do aleno.

Álcoois β,γ -insaturados podem também ser submetidos à reação de Simmons-Smith, sem que o grupo hidroxila destrua ou consuma o intermediário organozinco formado. Pelo contrário, este grupamento contribui para a reação, direcionando a espécie organometálica e facilitando a adição do grupo metileno à dupla ligação.

A reatividade das duplas ligações de uma aleno pode variar consideravelmente, em função dos substituintes a elas ligados. Desta forma, um interessante trabalho pode ser desenvolvido, investigando-se a influência de diferentes substituintes na reatividade de alenos na reação de Simmons-Smith. Considerando que um grande número de produtos naturais com importantes atividades biológicas contém em sua estrutura anéis de cinco membros e que estes compostos podem ser sintetizados *via* metilenociclopropanos substituídos, este estudo poderia contribuir para a obtenção mais seletiva destes produtos.

6 - Bibliografia

1. A D Walsh, *Trans. Faraday Soc.*, 1949, **45**, 179.
2. A de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, **18**, 809.
3. T Förster, *Z. Phys. Chem. (Leipzig)*, 1939, **B43**, 58.
4. C A Coulson e W E Moffitt, *J. Chem. Phys.*, 1947, **15**, 151.
5. M Y Lukina, *Russ. Chem. Rev.*, 1962, **31**, 419.
6. J March, *Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 140-2.
7. M Randic e Z Maksic, *Theor. Chim. Acta*, 1965, **3**, 59.
8. C S Foote, *Tetrahedron Lett.*, 1963, **9**, 579.
9. F J Weigert e J D Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 5962.
10. N Müller e D E Pritchard, *J. Chem. Phys.*, 1959, **31**, 768.
11. W A Bennett, *J. Chem. Educ.*, 1967, **44**, 17.
12. L Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, 1931, **53**, 1367.
13. J E Kilpatrick e R Spitzer, *J. Chem. Phys.*, 1946, **14**, 463.
14. R B Turner, P Goebel, W von E Doering e J F Coburn Jr., *Tetrahedron Lett.*, 1965, **15**, 997.
15. H N C Wong, M Y Hon, C W Tse, Y C Yip, J Tanko e T Hudlecky, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 165.
16. R A Ogg Jr. e W J Priest, *J. Chem. Phys.*, 1939, **7**, 736.
17. M S Kharasch, M Z Fineman e F R Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 2139.
18. S Freed e K M Sancier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 1273.
19. G C Bond e J Sheridan, *Trans. Faraday Soc.*, 1952, **48**, 713.
20. R G Kelso, K W Greenlee, J M Derfer e C E Boord, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 287.
21. T B Dorris e F J Sowa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 358.
22. C D Lawrence e C F H Tipper, *J. Chem. Soc.*, 1955, 713.
23. C-F H Tipper, *J. Chem. Soc.*, 1955, 2045.
24. G F Reynolds, R E Dessy e H H Jaffi, *J. Org. Chem.*, 1958, **23**, 1217.
25. U Schuchardt e P F Santos F^o, *Ciência e Cultura*, 1978, **30(2)**, 161.
26. M T Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2544.
27. S Sarel e E Breuer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 6522.
28. A G Short e J Read, *J. Chem. Soc.*, 1939, 1040.
29. R Huisgen, R Grashey e J Sauer, *The chemistry of alkenes*, S Patai (Ed.), Interscience Publishers, London, 1972, cap. 11, p. 739.

30. E Buchner e S Hediger, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1903, **36**, 3502.
31. W von E Doering, R G Buttery, R G Laughlin e N Chau-dhuri, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 3224.
32. W Kirmse, *Carbene Chemistry*, 2nd Edition, A T Blomquist e H Wasserman (Eds.), Academic Press, New York, 1971, cap. 5, p. 159.
33. H E Simmons e R D Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 5323.
34. H E Simmons, T L Cairns, S A Vladuchick e C M Hoiness, *Organic Reactions*, vol. 20, W G Dauben (Ed.), John Wiley & Sons, New York, 1973, cap. 1, p. 1.
35. P H Mazzocchi, R S Lustig e G W Craig, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 2169.
36. G Wittig e K Schwarzenbach, *Angew. Chem.*, 1959, **71**, 652.
37. H E Simmons, E P Blanchard e R D Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 1347.
38. S H Goh, L E Closs e G L Closs, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 25.
39. L Y Goh e S H Goh, *J. Organometal. Chem.*, 1970, **23**, 5.
40. H E Simmons e R D Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4256.
41. G Emschwiller, *Compt. Rend.*, 1929, **188**, 1555.
42. E P Blanchard e H E Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 1337.
43. K Ziegler, E Eimers, W Heckelhammer e H Wilms, *Liebigs Ann. Chem.*, 1950, **567**, 43.
44. E A Mash e K A Nelson, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 679.
45. T Sugimura, T Futagawa e A Tai, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5775.
46. G Wittig e F Wingler, *Chem. Ber.*, 1964, **97**, 2139.
47. G Wittig e F Wingler, *Chem. Ber.*, 1964, **97**, 2146.
48. P Binger e H M Büch, *Topics in Current Chemistry*, vol. 135, A de Meijere (Ed.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1987, p. 77.
49. O Bastiansen, F N Fritsch e K Hedberg, *Acta Cryst.*, 1964, **17**, 538.
50. V W Laurie e W M Stigliani, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 1485.
51. E Vogel, *Angew. Chem.*, 1960, **72**, 4.
52. R S de Ropp, J C van Meter, E C de Renzo, K W McKerns, C Pidacics, P H Bell, E F Ullman, S R Safir, W J Fanshawe e S B Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 1004.
53. J C Gilbert e J R Butler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2720.
54. M J S Dewar e J S Wasson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 3081.
55. M Tanabe e R A Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3522.
56. R Koester, S Arora e P Binger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1969, **8**, 205.
57. R Koester, S Arora e P Binger, *Synthesis*, 1971, 322.
58. S Arora, P Binger e R Koester, *Synthesis*, 1973, 146.

59. M Rule, A R Matlin, E F Hilinski, D A Dougherty e J A Berson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 5098.
60. S Arora e P Binger, *Synthesis*, 1974, 801.
61. W E Billups, W Y Chow, K H Leavell e E S Lewis, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 274.
62. C L Osborn, T C Shields, B A Sholders, J F Krause, H V Cortez e P D Gardner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 3158.
63. K Utimoto, M Tamura e K Sisido, *Tetrahedron*, 1973, **29**, 1169.
64. S Halasy, W Dumont e A Krief, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 4737.
65. T Cohen, J P Sherbine, J R Matz, R R Hutchins, B M McHenry e P L Willey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 3245.
66. W Rahman e H G Kuivila, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 772.
67. P Battioni, L Vo-Quang e Y Vo-Quang, *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, **11**, 3942.
68. R Noyori, H Takaya, Y Nakanisi e H Nozaki, *Can. J. Chem.*, 1969, **47**, 1242.
69. X Creary, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 1777.
70. D P Fox, J A Bjork e P J Stang, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3994.
71. R F Bleiholder e H Schechter, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 5032.
72. S R Landor, *The Chemistry of Allenes*, ol. 2, S R Landor (Ed.), Academic Press Inc., London, 1982, cap. 5, p. 349.
73. R B Woodward e R Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press Inc., Weinheim, 1971, p. 37.
74. P Binger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1972, **11**, 433.
75. H M Colquhoun, J Houlton, D J Thompson e M V Twigg, *New Pathways for Organic Synthesis*, Plenum Press, New York, 1984, p. 77.
76. K C Bishop III, *Chem Rev.*, 1976, **76**, 461.
77. G Wilke, *J. Organomet. Chem.*, 1980, **23**, 349.
78. A Wassermann, *Diels-Alder Reactions*, Elsevier Publishing Company, New York, 1965, p.46.
79. H O House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Edition, R Breslow (Ed.), W A Benjamin Inc., Menlo Park, California, 1972, p. 606.
80. B M Trost e D M T Chan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 2315.
81. I Shimizu, Y Ohashi e J Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 5183.
82. B M Trost e T N Nanninga, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 721.
83. P Binger e U Schuchardt, *Chem. Ber.*, 1980, **113**, 1063.
84. P Binger, A Brinkman e J McMeeking, *Liebigs Ann. Chem.*, 1977, **7**, 1065.
85. B M Trost, T N Nanninga e D M Chan, *Organomet.*, 1982, 1543.

86. R J Fessenden e J S Fessenden, *Techniques and Experiments for Organic Chemistry*, D M Chelton (Ed.), RWS Publishers, Boston, 1983, p. 184.
87. M M Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 3188.
88. R J Rawson e L T Harrison, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 2057.
89. E LeGoff, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 2048.
90. J M Denis, C Girard e J M Conia, *Synthesis*, 1972, 549.
91. R D Rieke e S J Uhm, *Synthesis*, 1975, 452.
92. G P Boldrini, D Savoia, E Tagliavini, C Trombini e A Umami-Ronchi, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 4108.
93. A C Connell e G H Whitham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1983, **5**, 989.
94. A C Connell e G H Whitham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1983, **5**, 995.
95. E C Friedrich, J M Domek e R Y Pong, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 4640.
96. R S Shank e H Shechter, *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 1825.
97. J F McCarthy, J G Cannon, J P Buckley e W J Kinnard, *J. Med. Chem.*, 1964, **7**, 72.
98. H E Simmons e R D Smith, *Organic Synthesis*, col. vol. **5**, H E Baumgarten (Ed.), John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 855.
99. O Repic e S Vogt, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 2729.
100. H E Simmons, T L Cairns, S A Vladuchick e C M Hoiness, *Organic Reactions*, vol. **20**, W G Dauben (Ed.), John Wiley & Sons, New York, 1973, p. 1.
101. N Kawabata, M Naka e S Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98(9)**, 2676.
102. B Fabisch e T N Mitchell, *J. Organomet. Chem.*, 1984, **269**, 219.
103. J C Limasset, P Amice e J M Conia, *Bull. Soc. Chim. France*, 1969, **11**, 3981.
104. H Nozaki, S Muriuti, H Takaya e R Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1966, **43**, 5239.
105. W R Moser, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91(5)**, 1135.
106. R G Salomon e J K Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95(10)**, 3300.
107. R W Fessenden e O P Chawla, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 2262.
108. *Handbook of Chemistry and Physics*, D R Lide (Ed.), The Chemical Rubber Co., 71st edition, 1990-1991, p. 8-16.
109. R D Rieke, S J Uhm e P M Hudnall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1973, 269.
110. P Boudjouk e B H Han, *183rd National Meeting of the American Chemical Society*, Las Vegas, Nevada, 1982, Abstr. No. ORGN 190.
111. R D Rieke, P T J Li, T P Burns e S T Uhm, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 4323.
112. D B Richardson, L R Durrett, J M Martin Jr., W E Putman, S C Slaymaker e I Dvoretzky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 2763.
113. P Boudjouk, *ACS Symp. Ser.*, 1987, **333**, 209.
114. J Lindley e T J Mason, *Chem. Soc. Rev.*, 1987, **16**, 275.

115. E F Ullman e W J Fanshawe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 2379.
116. J P Chesick, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2720.
117. Y Vo-Quang, L Vo-Quang, G Emptoz e P Savingat, *Comptes Rendus*, 1966, **262**, 220.
118. P Battioni - Savingat, Y Vo-Quang e L Vo-Quang, *Bull. Soc. Chim. France*, 1967, **10**, 3929.
119. P von R Schleyer, J E Williams e K R Blanchard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 2377.
120. M Bertrand e R Maurin, *Bull. Soc. Chim.*, 1967, 2779.
121. Z Majerski e P von R Schleyer, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 3215.
122. J H H Chan e B Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 6406.
123. *Sadtler Standard Spectra*, BIORAD Sadtler Division, Philadelphia, PA, 1966, espectro n^o 2561 M.
124. D J McAdoo, C E Hudson e D N Witiag, *Org. Mass Spectrom.*, 1979, **14(7)**, 350.
125. E C Friedrich e G Biresaw, *J. Org. Chem.*, 1982, **47(9)**, 1615.
126. U Schuchardt, J H S Nery e M Zuiani, *J. Braz. Chem. Soc.*, 1991, **2**, 61.

7 - Apêndice

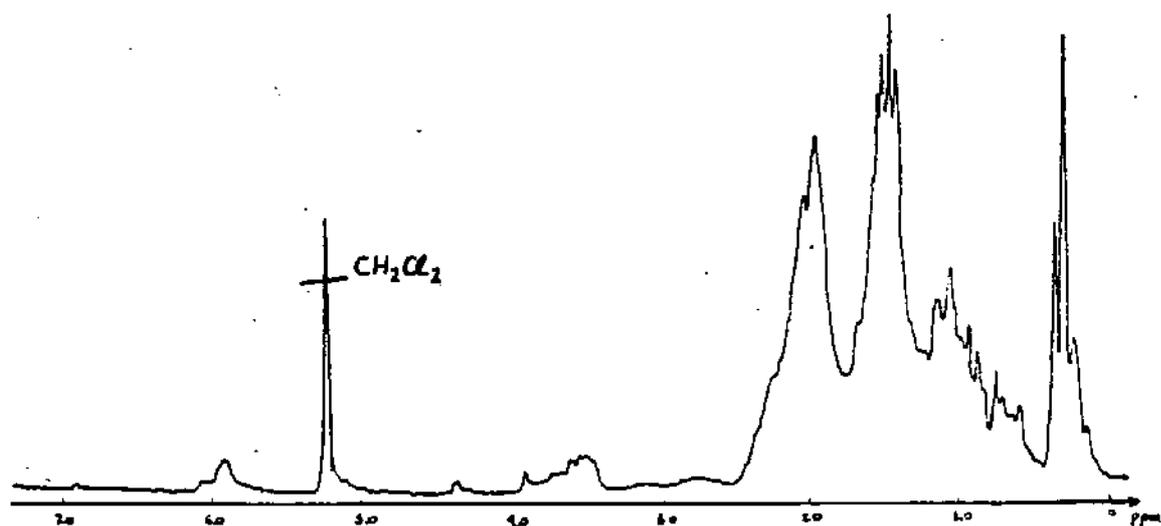


Figura 37 - Espectro de RMN- ^1H do norcarano em tetracloreto de carbono

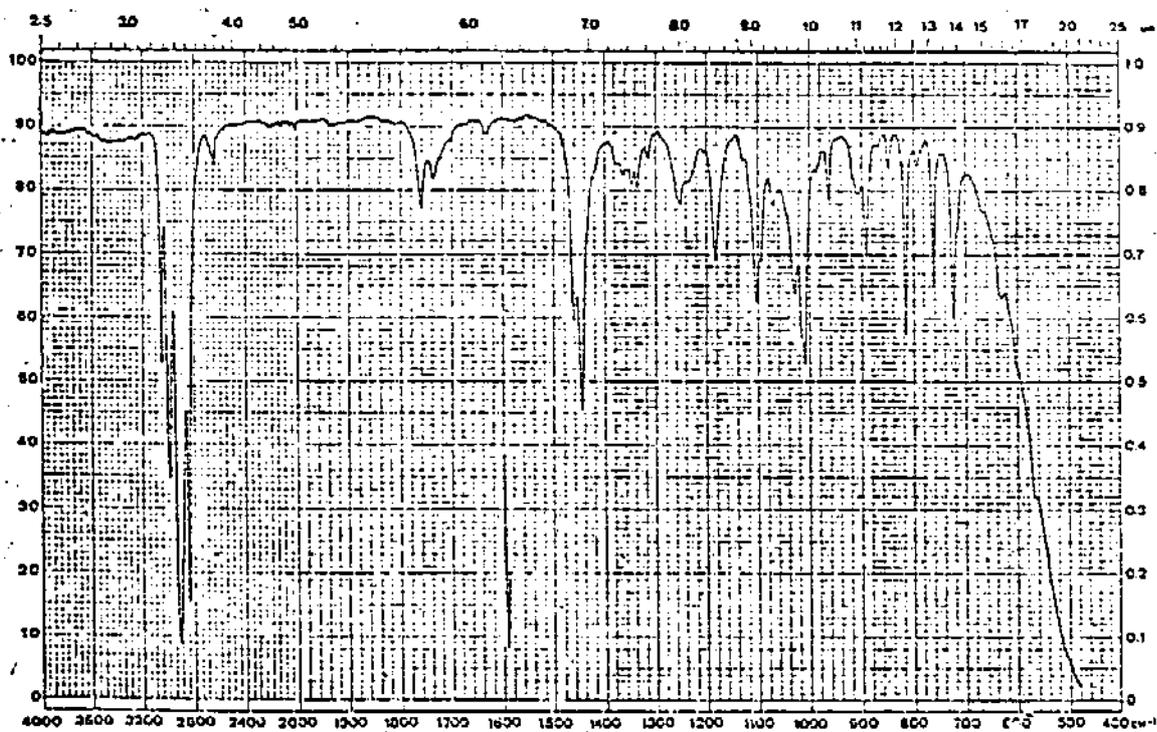


Figura 38 - Espectro de I.V. do norcarano (filme)

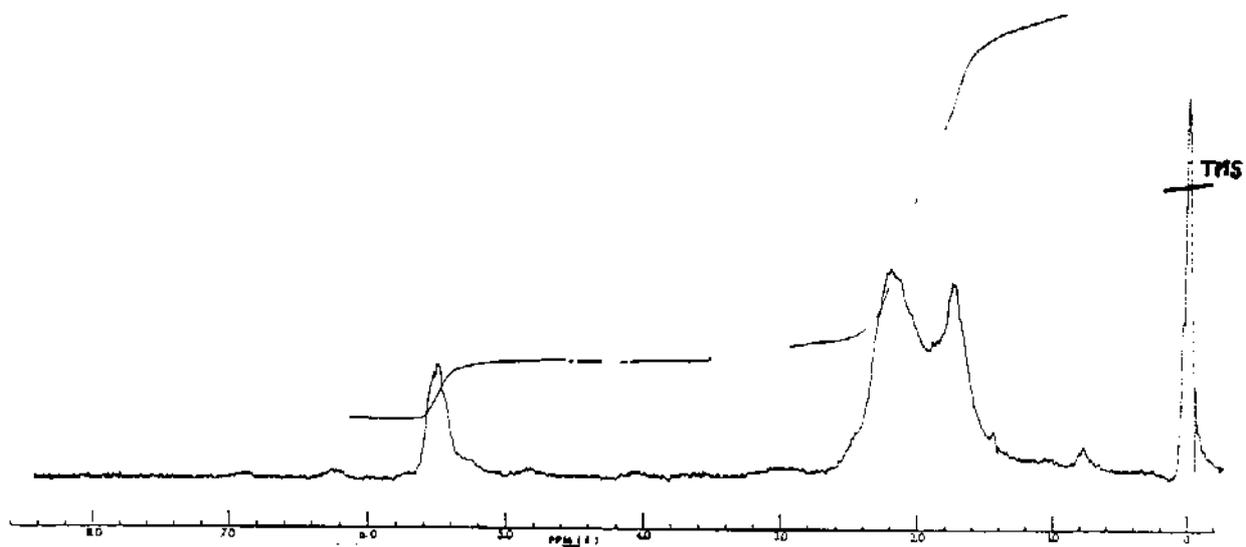


Figura 39 - Espectro de RMN-¹H do 9,9-dibromobicyclo[6.1.0]non-4-eno em tetracloreto de carbono

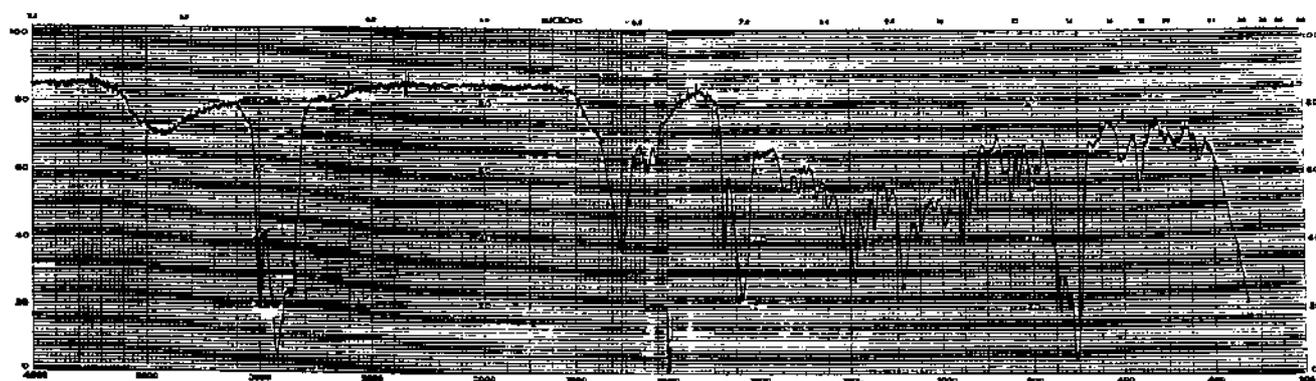


Figura 40 - Espectro de I.V. do 9,9-dibromobicyclo[6.1.0]non-4-eno (filme)

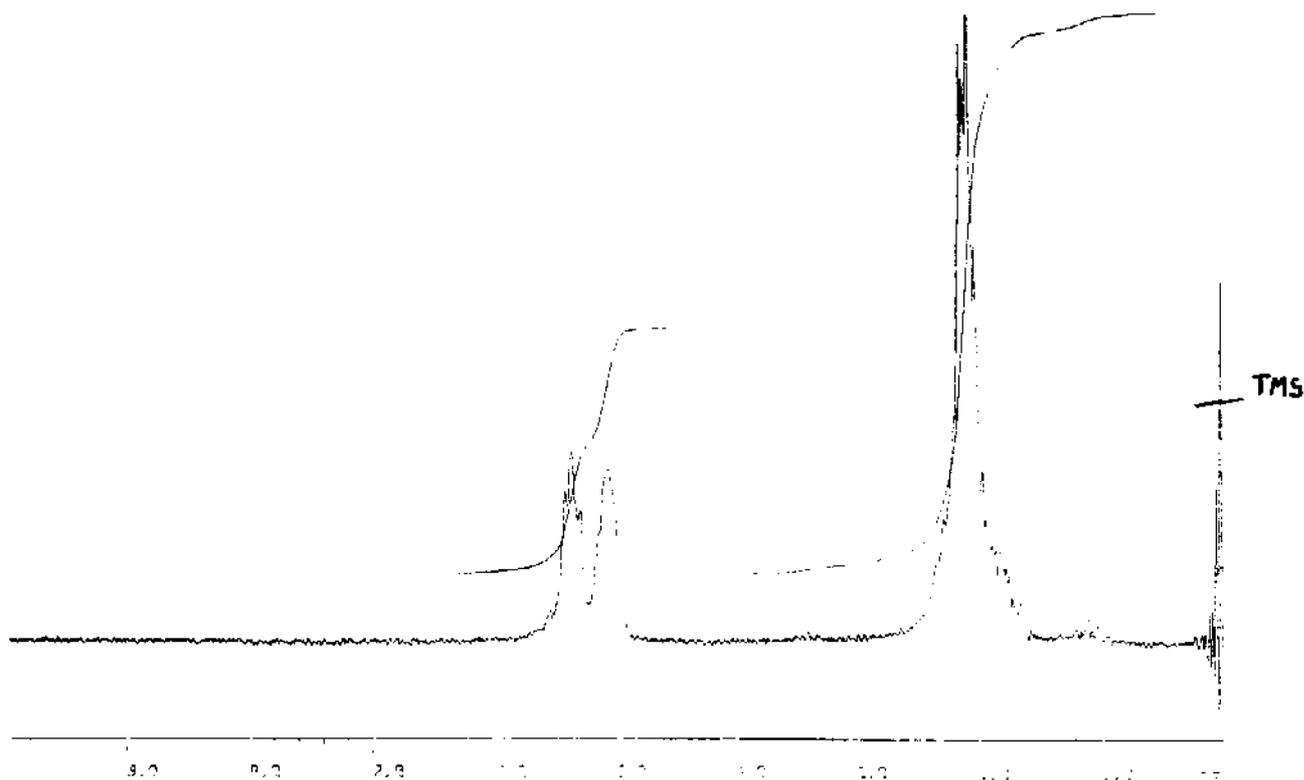


Figura 41 - Espectro de RMN- ^1H do 1,2,6-ciclononatrieno em tetracloreto de carbono

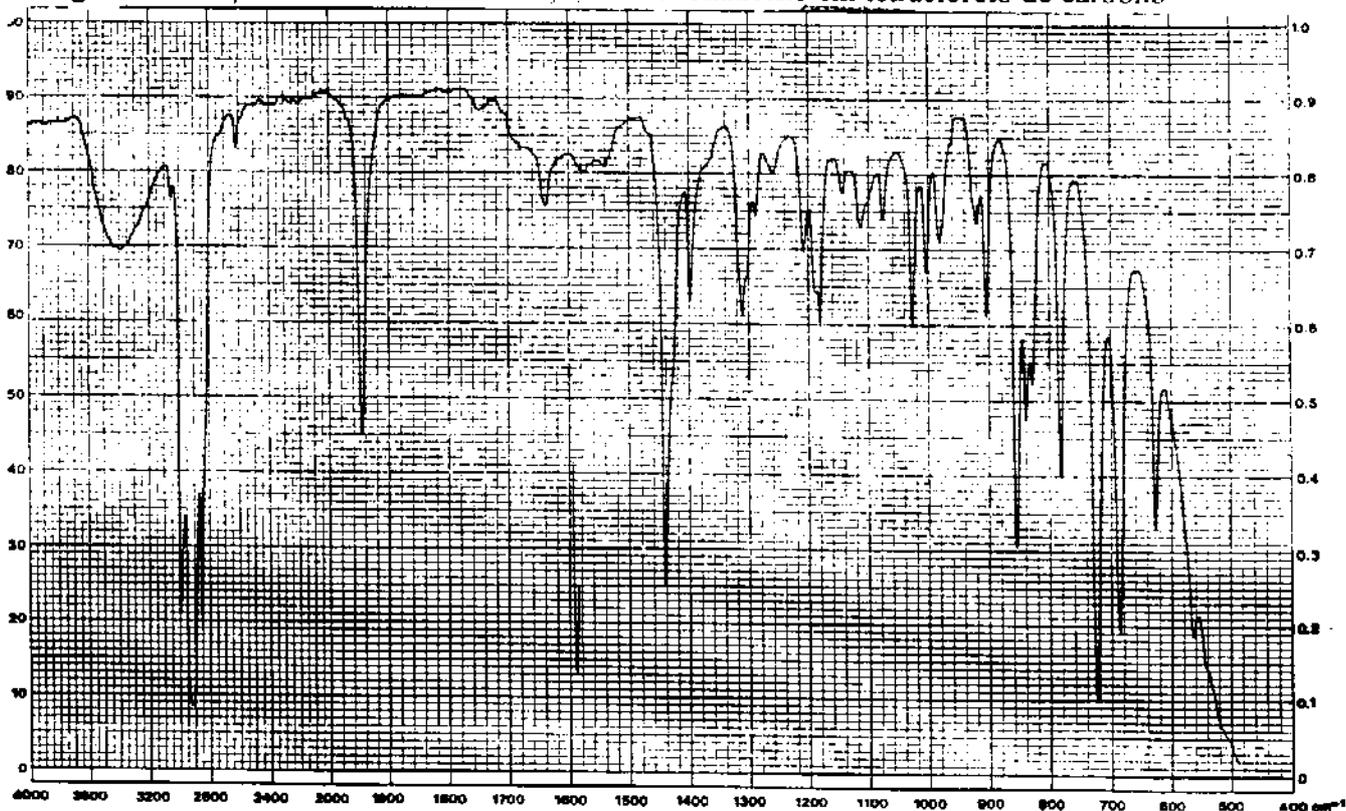


Figura 42 - Espectro de I.V. do 1,2,6-ciclononatrieno (filme)

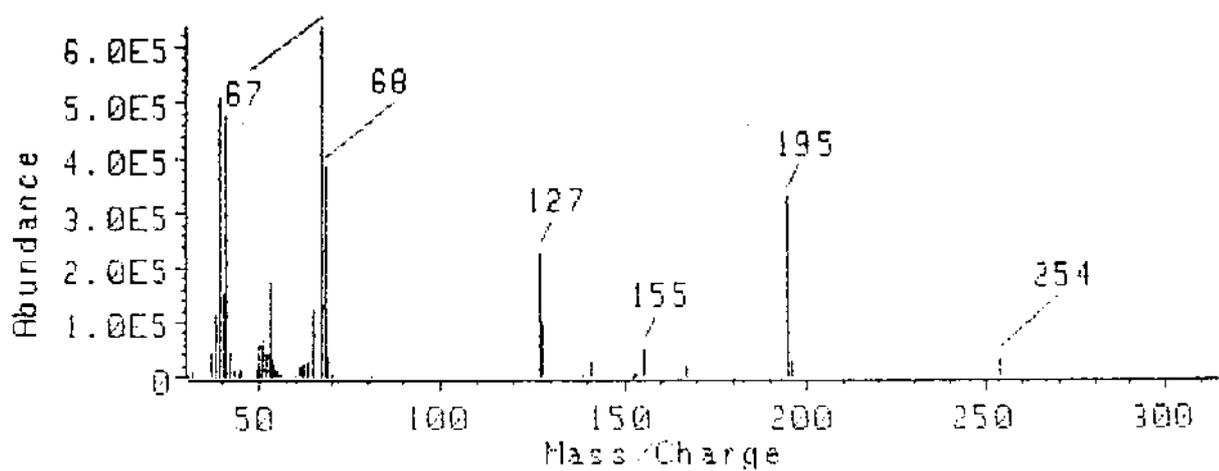


Figura 50 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 3,9 min

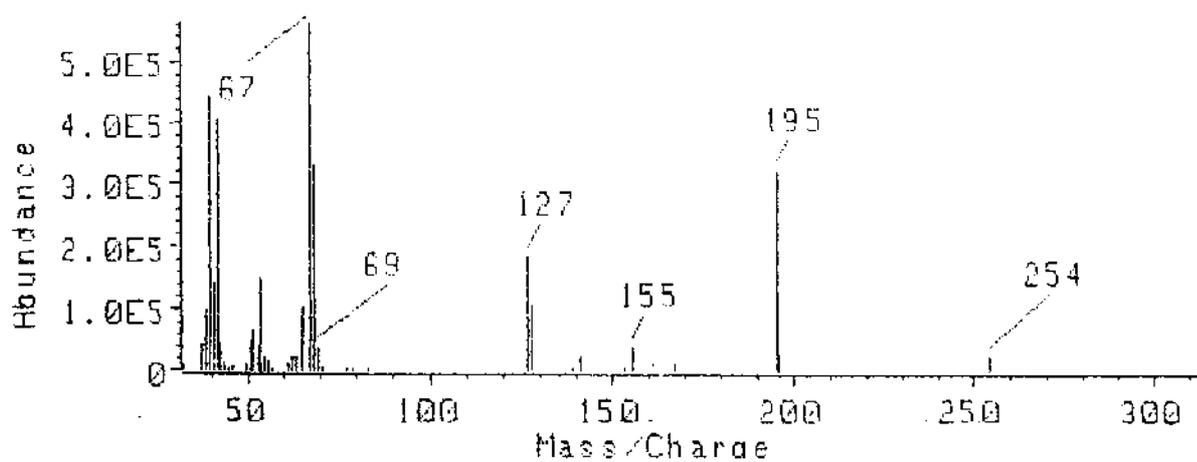


Figura 51 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 4,4 min

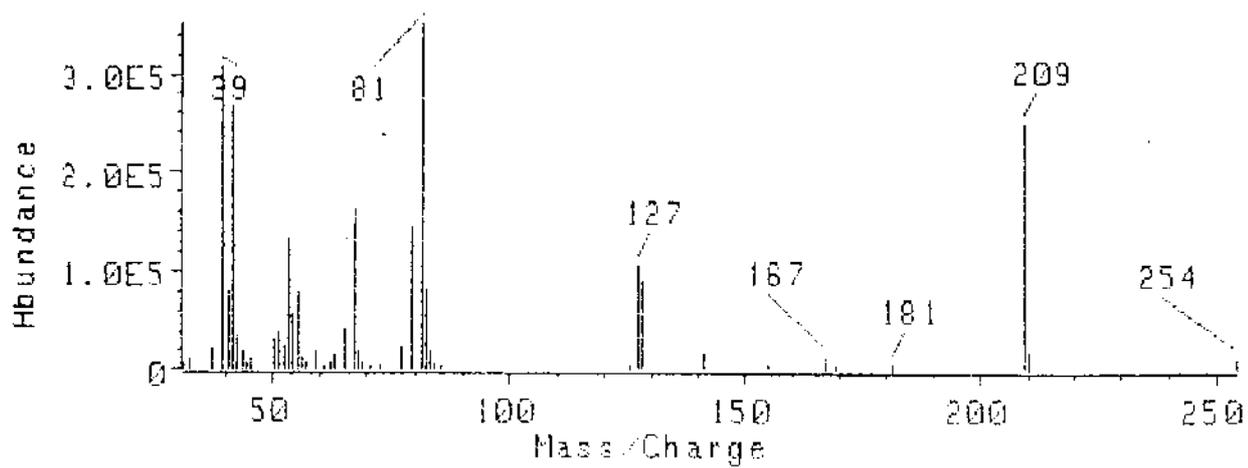


Figura 52 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 6,6 min

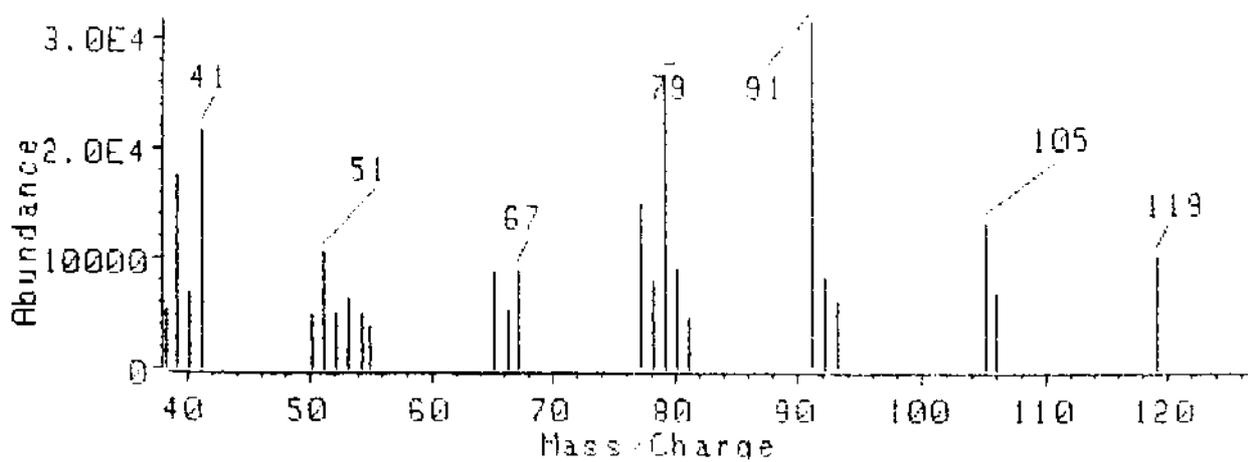


Figura 53 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 3,0 min

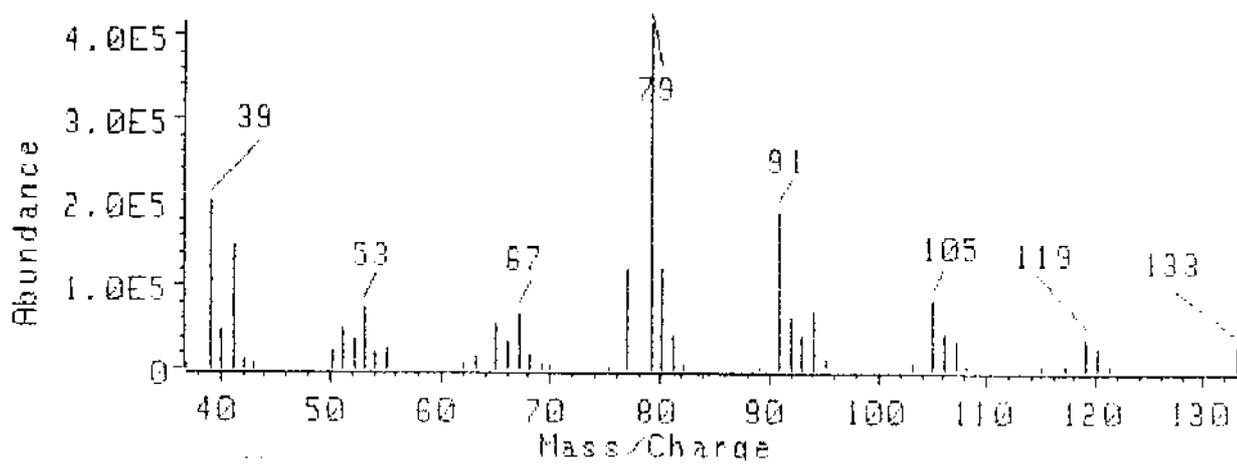


Figura 54 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 7,0 min

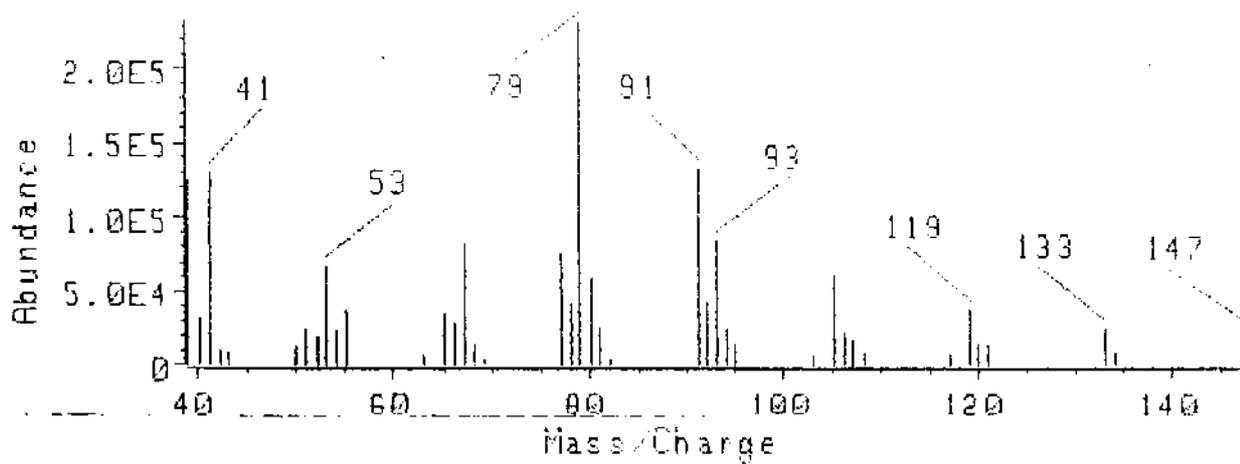


Figura 55 - Espectro de massa do composto com tempo de retenção 9,0 min

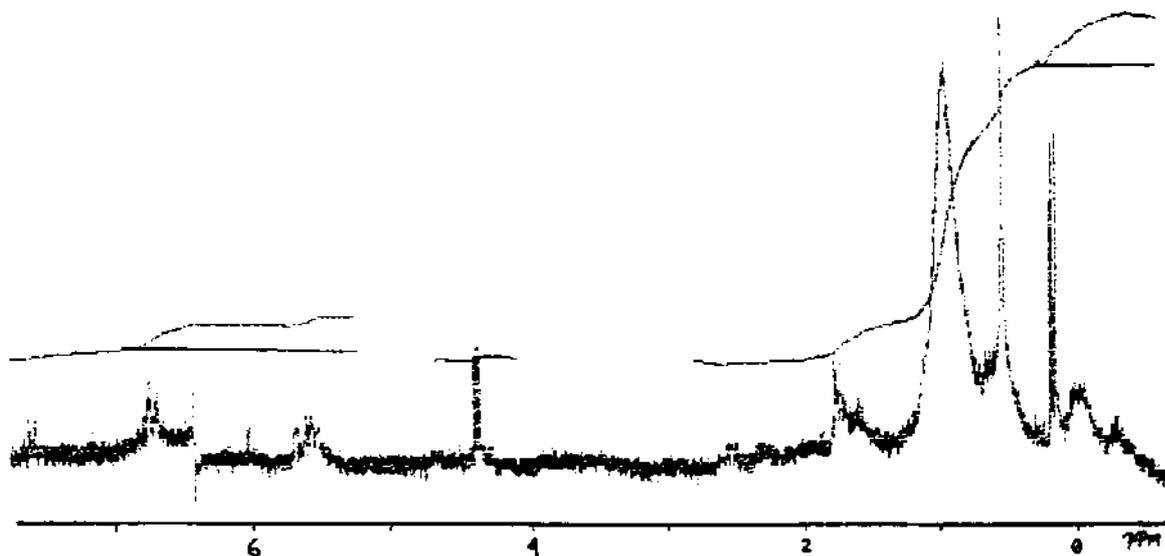


Figura 56 - Espectro de RMN-¹H do composto com tempo de retenção 7,0 min em tetracloreto de carbono

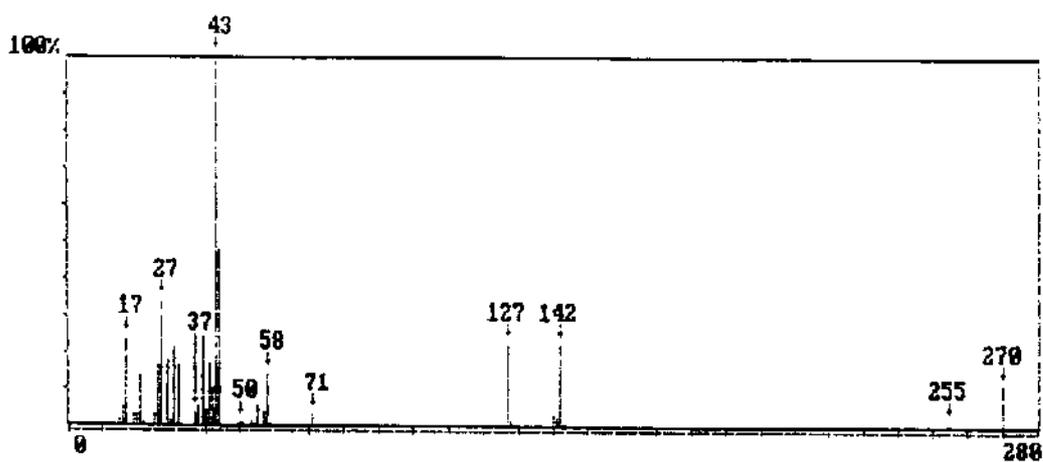


Figura 60 - Espectro de massa do ciclopropilcarbinol

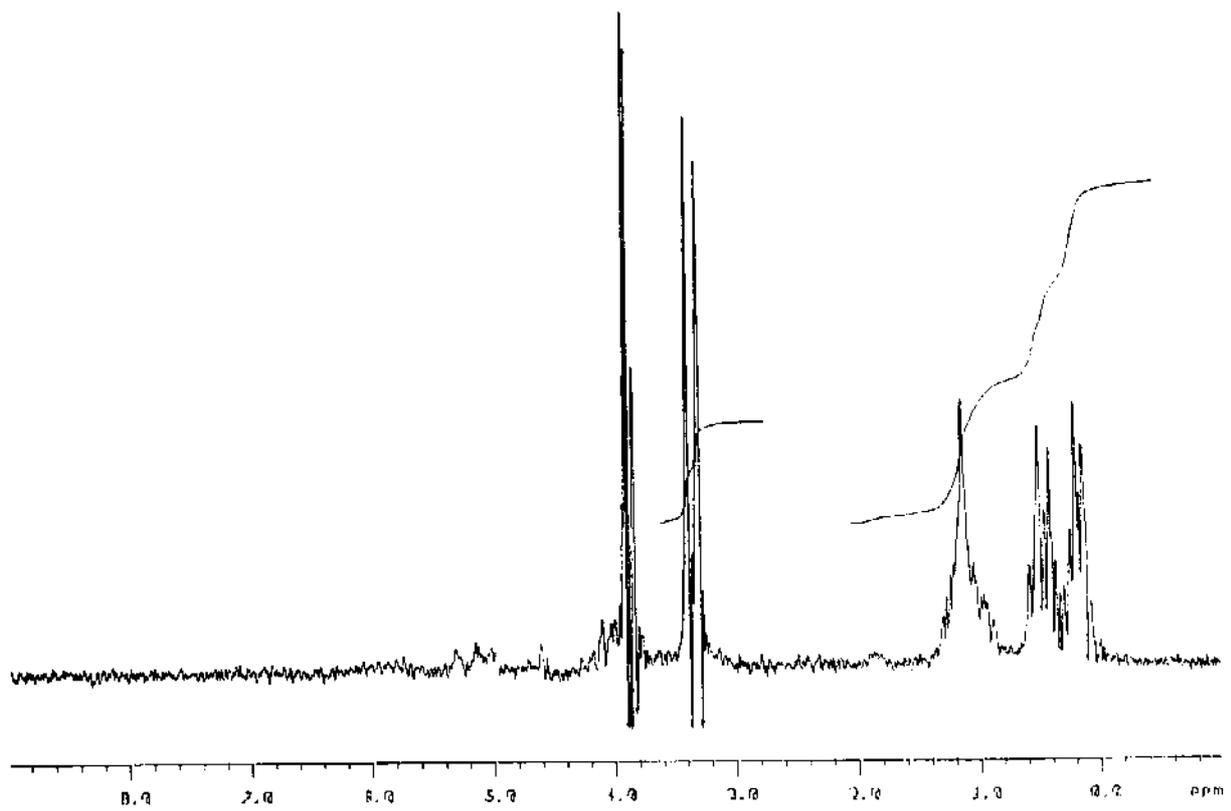


Figura 61 - Espectro de RMN- ^1H do ciclopropilcarbinol em tetracloreto de carbono