

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC
Graduação Bacharelado em Química

Ronaldo Spinelli Junior

Estudo do mecanismo de reações de sistemas benzílicos derivados
da *4-metil-7-hidroxycumarina*.

Trabalho de Conclusão de Curso

Santo André – SP
2018

Ronaldo Spinelli Junior

Estudo do mecanismo de reações de sistemas benzílicos derivados
da *4-metil-7-hidroxicumarina*.

Trabalho de Conclusão de Curso

Trabalho apresentado ao Curso de Graduação na Universidade
Federal do ABC, como requisito parcial para obtenção do grau de
Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Bueno Filho

Santo André – SP

2018

Agradecimentos

À Universidade Federal do ABC

Ao orientador Prof. Dr. Marco Antonio Bueno Filho, pelo acompanhamento pontual e competente, pela paciência e amizade.

Ao colega e amigo Leonardo Costa Strajanelli cuja ajuda e colaboração foram essenciais para a realização deste trabalho

Aos professores do Curso de Bacharelado em Química.

Aos amigos e colegas do curso do Bacharelado em Química e dos outros cursos da UFABC que em algum momento tive contato.

Aos Técnicos Administrativos pela ajuda e treinamento necessário para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, pelo apoio, carinho e amizade, e por acreditarem em mim, mesmo quando eu mesmo não acreditava.

À todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho

Índice de siglas e abreviaturas

CCD	Cromatografia de camada delgada
DMF	Dimetilformamida
IV	Espectrometria de infravermelho
RF	Fator cromatográfico de retenção
RMN	Espectrometria de ressonância magnética nuclear
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado

Sumário

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	6
3. Instrumentos.....	7
4. Metodologia.....	7
4.1.Síntese das alquicumarinas.....	7
4.2.Estudo cinético.....	8
4.2.1. Efeito da temperatura.....	9
4.2.2. Efeito do pH.....	10
5. Procedimentos.....	10
5.1.Síntese das alquicumarinas.....	10
5.1.1. Redução das <i>p</i> -acetofenonas.....	10
5.1.1.1.Redução da 4-metilacetofenona (1a).....	10
5.1.1.2.Redução da 4-nitroacetofenona (1b).....	11
5.1.2. Halogenação dos compostos 2a e 2b	13
5.1.2.1.Halogenação do composto 2a.....	13
5.1.2.2.Halogenação do composto 2b.....	14
5.1.3. Alquilação da 4-metil-7-hidroxycumarina	15
5.1.3.1.Alquilação com o composto 3a.....	15
5.1.3.2.Alquilação com o composto 3b.....	16
5.2.Estudo cinético	17
6. Resultados e discussões	19
6.1.Síntese das alquicumarinas	19
6.1.1. Redução das <i>p</i> -acetofenonas.....	19
6.1.1.1.Redução da 4-metilacetofenona (1a).....	19
6.1.1.2.Redução da 4-nitroacetofenona (1b).....	20
6.1.2. Halogenação dos compostos 2a e 2b	21

6.1.2.1. Halogenação do composto 2a.....	21
6.1.2.2. Halogenação do composto 2b.....	22
6.1.3. Alquilação da 4-metil-7-hidroxycumarina	22
6.1.3.1. Alquilação com o composto 3a.....	22
6.1.3.2. Alquilação com o composto 3b.....	23
6.2. Estudo cinético	24
7. Considerações Finais.....	34
8. Referências bibliográficas.....	35
9. Anexos	37
Anexo A – Espectros de RMN de ¹H.....	37
A.1. 2a: 1-(4-metilfenil)etanol. CDCl ₃ , 500 MHz.....	37
A.2. 3a: 1-(1-cloroetil)-4-metilbenzeno. CDCl ₃ , 500 MHz.....	38
A.3. 2b: 1-(4-nitrofenil)etanol. CDCl ₃ , 60 MHz.....	39
A.4. 3b: 1-(1-cloroetil)-4-nitrobenzeno. CDCl ₃ , 60 MHz.....	40
A.5. 4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl ₃ , 500MHz.....	41
A.6. 4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl ₃ , 500MHz.....	52
Anexo B – Espectros de IV-ATR.....	62
B.1. 3a: 1-(4-metilfenil)etanol.....	62
B.2. 3b: 1-(4-nitrofenil)etanol.....	62
B.3. 3. 4a: 1-(1-cloroetil)-4-metilbenzeno.....	63
B.4. 4b: 1-(1-cloroetil)-4-nitrobenzeno.....	63
B.5. 1a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona.....	64
B.6. 1b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona.....	64
Anexo C – Aparato usado na evaporação dos solventes.....	65

Resumo

O presente trabalho teve como objetivo realizar o estudo dos mecanismos de reações de sistemas benzílicos, usando como referencial a Teoria do Estado de Transição de Eyring e as Relações Lineares de Hammett.

Para realizar este estudo foi necessário realizar a síntese de compostos derivados da *4-metil-7-hidroxycumarina*, compostos até então não descritos na literatura, a escolha da utilização dessa classe de composto se deu por este ser um composto estável, atóxico e detectável por espectrometria UV-Vis e fluorescência.

Os compostos sintetizados foram submetidos ao estudo cinéticos em diferentes temperaturas e pH's o que permitiu determinar as constantes de velocidades ($k_{obs.}$), dessa forma a partir da aplicação da Teoria do Estado de Transição de Eyring e das Relações Lineares de Hammett aos dados cinéticos foi possível obter parâmetros relativos ao Estado de Transição ($ET^\ddagger$).

A partir de dados relacionados ao $ET^\ddagger$ verificou-se que os grupos retiradores de elétrons (NO_2 e Br) tendem a favorecer o mecanismo que se aproxima do bimolecular, enquanto grupos doadores (CH_3) favorecem a formação de pares iônicos, onde o grupo de partida está fortemente associado ao carbocátion por meio de atrações eletrostáticas, esse fato altera de forma considerável os parâmetros do $ET^\ddagger$ indicando a ocorrência de um mecanismo que apresenta características de uma reação unimolecular.

Palavras-chave: Mecanismo de reações, *4-metil-7-hidroxycumarina*, Estudo cinético, Teoria do Estado de Transição, Relações lineares de energia livre, Correlação de Hammett.

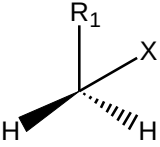
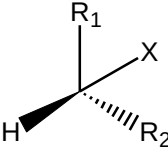
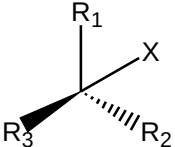
1. Introdução

O mecanismo de uma reação pode ser definido como as diferentes etapas elementares de uma reação química que levam a formação dos produtos, identificar o possível mecanismo de uma reação e de grande valia permitindo, por exemplo, prever ou desenvolver rotas sintéticas para a obtenção de um determinado composto.

O mecanismo de reações orgânicas são geralmente caracterizados como unimolecular ou bimolecular, isso significa que a reação ou mais especificamente a taxa da reação é dependente de apenas um ou dos dois reagentes, esse comportamento foi descoberto por Hughes e Ingold na década de 1930 enquanto estudavam reações de substituições nucleofílicas com haletos de alquila (CAREY, 2011).

Uma maneira relativamente simples de determinar o possível mecanismo de uma reação é analisando a estrutura dos reagentes, pois compostos que podem formar carbocátions terciários que são mais estáveis por serem estabilizados por hiperconjugação, favorecem o mecanismo unimolecular, já compostos que formam carbocátions primários que são menos estáveis, tendem a favorecer o mecanismo bimolecular. Na Tabela 1 são apresentados os possíveis mecanismos levando em consideração o carbocátion (CAREY, 2011).

Tabela 1: Mecanismo de reação em relação ao carbocátion.¹

			
Tipo de mecanismo	Primário	Secundário	Terciário
Unimolecular	Não	Sim	Sim
Bimolecular	Sim	Sim	Não

Apesar de simples e eficiente, essa forma de determinar o possível mecanismo de uma reação é útil para casos extremos (carbocátion primário e terciário), mas de difícil aplicação para casos onde pode ocorrer a formação de carbocátions secundários, pois há a possibilidade de a reação ocorrer por qualquer um desses mecanismos.

¹ A letra X presente nas estruturas representa o grupo de partida.

O estudo do mecanismo de reações é ainda mais complexo quando a reação envolve sistemas benzílicos que podem formar carbocátions secundários, nesses casos as reações dificilmente podem ser caracterizadas como tipicamente unimolecular ou bimolecular, mas sim como casos chamados de “borderline” ou limítrofes, onde admitesse que os mecanismos unimolecular e bimolecular são os extremos de um contínuo mecanístico, e entre esses extremos as reações podem apresentar características que as aproximam mais de um ou outro mecanismo, uma representação desse contínuo é apresentado na Figura 1 (CAREY & SUNDBERG, 2007).

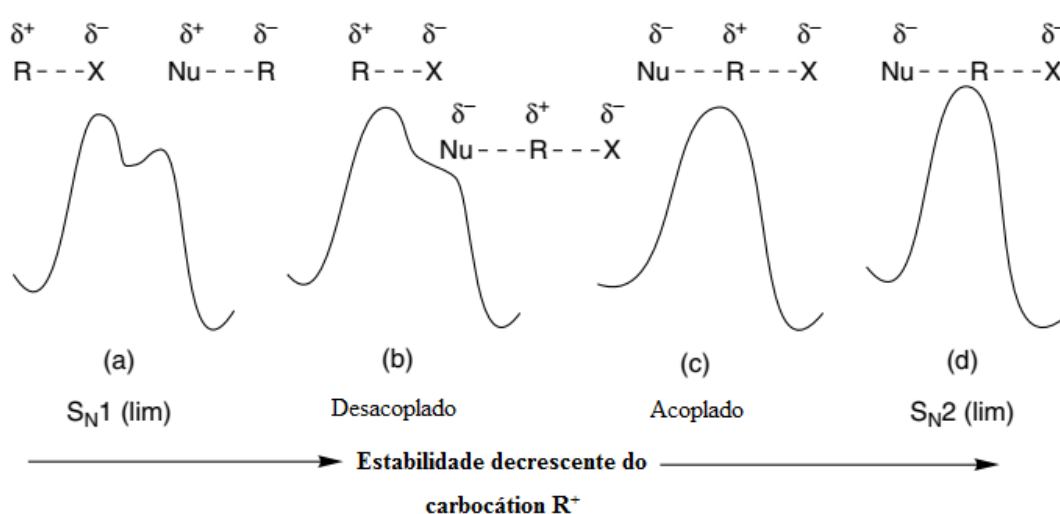


Figura 1: Perfis energéticos de reação mostrando a estabilidade decrescente do carbocátion na mudança de S_N1 para S_N2. (Adaptado de CAREY & SUNDBERG, 2007)

Na Figura 1 é representado o mecanismo unimolecular (a), onde ocorre a formação do carbocátion e o mecanismo bimolecular (d) onde há uma reação concertada, esses dois casos são representados nos extremos do contínuo mecanístico, já entre esses extremos se situam os casos que são definidos como limítrofes (b) e (c).

Para o estudo de casos que podem estar situados entre esses extremos analisar unicamente a estrutura do possível carbocátion formado pode ser insuficiente, sendo necessário analisar outros fatores como, por exemplo, a presença de grupos que alteram a densidade eletrônica na região onde ocorrerá a reação, entretanto é imprescindível que essa análise não seja apenas qualitativa, mas que sejam utilizadas estratégias ou metodologias que permitam acessar informações quantitativas acerca das etapas elementares da reação.

Algumas estratégias para elucidar o mecanismo de uma reação são apresentadas no trabalho de Meek *et al.* (2015) cujos autores apresentam um guia para a dedução do mecanismo, esse guia consiste em uma série de etapas ou estratégias que podem ser seguidas para a elucidação do mecanismo, como conhecer a identidade dos reagentes e produtos, assegurar que a reação é a mais limpa possível, considerar vários mecanismos possíveis, obter uma lei empírica da taxa de reação e estabelecer a natureza do Estado de Transição ($ET^\ddagger$).

Tendo como foco neste trabalho obter informações sobre o $ET^\ddagger$ é necessário defini-lo de forma adequada, a espécie ou estrutura chamada de $ET^\ddagger$ ocorre no máximo de uma curva em um diagrama de coordenada de reação, como apresentado na Figura 2, é uma estrutura que representa o máximo de energia na passagem dos reagentes para os produtos (Figura 2), não é considerado uma estrutura real, pois as ligações estão sendo quebradas e/ou formadas, além disso, o $ET^\ddagger$ não pode ser isolado. Entretanto a partir do estudo sobre o $ET^\ddagger$ é possível obter informações sobre a quebra e formação de ligações, sobre a ordenação do sistema e a formação de cargas, além de estar baseada no estudo das taxas de reação (MEEK *et al.*, 2015).

Para obter informações sobre o $ET^\ddagger$ pode-se utilizar a Teoria do $ET^\ddagger$, formulada por Henry Eyring na década de 1930, nesta teoria é assumida a existência de um quase-equilíbrio entre os reagentes e o $ET^\ddagger$, esse quase-equilíbrio é representado pela Equação 1 (LAIDLER & KING, 1987).

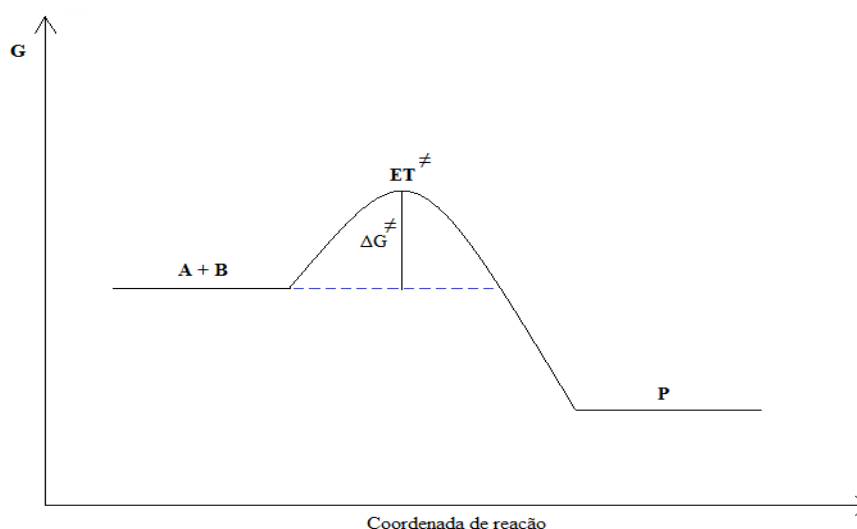


Figura 2: Diagrama de coordenada de reação

A teoria do $ET^\ddagger$ é considerada uma das mais importantes contribuições de Henry Eyring, que combinou nesta teoria de forma bem sucedida, tratamentos termodinâmicos relacionados à influência da temperatura no equilíbrio de reações, tratamentos cinéticos baseados na teoria de Arrhenius e tratamentos da mecânica estatística, permitindo que a partir de dados cinéticos sejam determinados parâmetros relacionados ao $ET^\ddagger$ como o $\Delta G^\ddagger$ que é a energia livre de Gibbs do $ET^\ddagger$, a entalpia do estado de transição ($\Delta H^\ddagger$), que está relacionada a energia envolvida na quebra e formação de ligações e a entropia do estado de transição ($\Delta S^\ddagger$) que reflete a organização do $ET^\ddagger$.

A equação assim formulada por Eyring é apresentada a seguir (Eq. 2).

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (2)$$

Onde:

k = constante cinética (s^{-1});

k_B = constante de Boltzmann ($J.K^{-1}$);

T = temperatura (K);

h = constante de Planck (J.s);

$\Delta G^\ddagger$ = Energia livre de Gibbs do $ET^\ddagger$;

R = constante cinética dos gases ideais ($J.mol^{-1}.K^{-1}$).

Os aspectos mais importantes dessa teoria é a sua facilidade de aplicação, permitindo até mesmo uma melhor compreensão como reações mais complexas ocorrem.

Além da teoria do $ET^\ddagger$ pode-se utilizar outra abordagem que permita acessar informações sobre o mecanismo, essa abordagem recebe o nome de “Relações Lineares de Energia Livre” que são relações entre logaritmos de constantes de equilíbrio que permite avaliar a estrutura e reatividade de uma série de compostos, a relação mais utilizada é a equação de Hammett, obtida experimentalmente por Louis Plack Hammett na década de 1930, ao realizar o estudo de ionização de ácidos benzoicos e seus derivados *meta* e *para-substituídos* em água à 25 °C (BASTOS-CENEVIVA, 1984).

Hammett verificou que a relação logarítmica entre a constante de dissociação do ácido benzoico não substituído (K_H) e a constante de dissociação de ácidos *meta* e *para*-

substituídos (K_x), apresentam um valor característico para cada substituinte, esse valor característico é representado pelo símbolo σ (Eq. 3).

$$\sigma = \log \frac{K_x}{K_H} \quad (3)$$

Onde:

K_x = constante de dissociação do ácido substituído;

K_H = constante de dissociação do ácido benzóico;

σ = constante do grupo substituinte.

O valor de σ reflete o efeito que o grupo substituinte tem sobre o ΔG de dissociação, sendo esse resultado influenciado pela combinação da ressonância e efeitos polares, para grupos retiradores de elétrons o valor de σ é positivo, pois grupos retiradores de elétrons aumentam o valor da constante de dissociação, enquanto grupos doadores de elétrons apresentam um σ negativo, pois diminuem a constante de dissociação (CAREY & SUNDBERG, 2007).

Hammett correlacionou os valores de σ definidos pelas constantes de dissociação com as constantes de velocidades da reação, formulando assim a Equação de Hammett (Eq. 4) que é possivelmente a mais conhecida e utilizada correlação linear de energia livre.

$$\sigma\rho = \log \frac{k_x}{k_H} \quad (4)$$

Onde:

k_x = constante de dissociação do ácido substituído;

k_H = constante de dissociação do ácido benzóico;

σ = constante do grupo substituinte;

ρ = constante de proporcionalidade da reação, dependente da reação, do meio e temperatura.

Essas correlações, como o nome indica são geralmente lineares, entretanto em alguns casos ocorre um desvio da linearidade, que podem se causados por erros experimentais ou propriedades catalíticas dos reagentes, entretanto um tipo de desvio diferente surge quando ocorre uma mudança no mecanismo da reação, gerando um

gráfico onde ocorrem desvios da linearidade como apresentado na Figura 3 (SCHRECK, 1971).

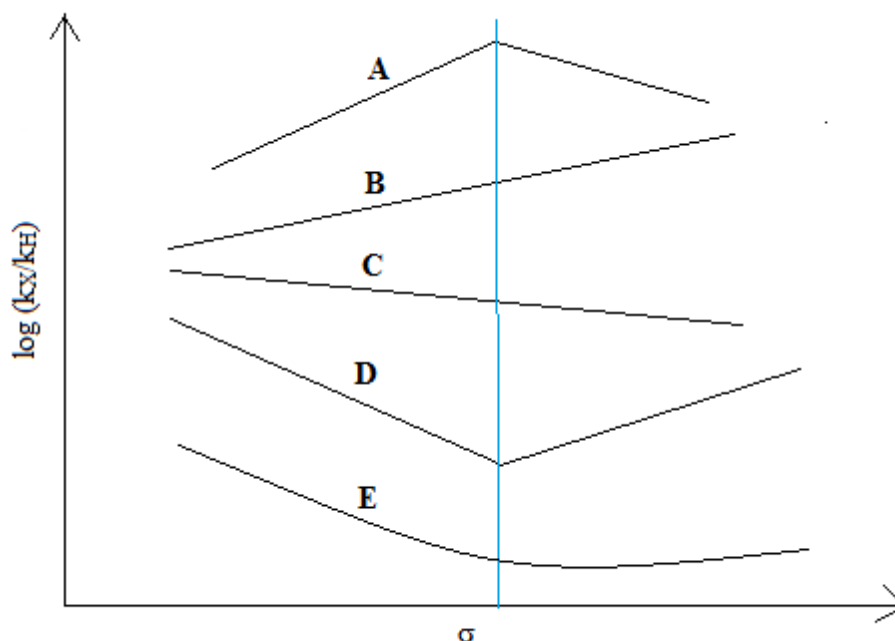


Figura 3: Tipos de curvas de Hammett lineares e não lineares (Adaptado de Schreck, 1971).

Estudos onde foram encontrados desvios da linearidade de forma semelhante às curvas A, D e E na Figura 3, é apontada como possível explicação para esse fenômeno uma mudança do mecanismo da reação ou no $ET^\ddagger$, mudanças provocadas pela atuação de diferentes grupos que atuam retirando ou doando elétrons no percurso da reação (BENDER *et al.*, 1970; UM *et al.*, 2010).

Tendo então como base a Teoria do $ET^\ddagger$ de Eyring e a Correlação de Hammett, aplicados a dados obtidos pelo estudo cinético, pretende-se obter informações que permitam fazer considerações acerca do possível mecanismo de reação para uma série de compostos *p*-substituído derivados da 4-metil-7-hidroxycumarina, compostos até então não descritos na literatura.

2. Objetivos

Sintetizar e caracterizar compostos inéditos *p*-substituídos derivados da 4-metil-7-hidroxycumarina, realizar o estudo cinético dos compostos em diferentes temperaturas e pH's para determinar os parâmetros relativos ao $ET^\ddagger$, sendo utilizado para esse

propósito a Teoria do ET[‡] de Eyring e a Equação de Hammett, tornando possível dessa forma determinar a influência dos diferentes grupos funcionais no mecanismo de reação.

3. Instrumentos

As determinações de ponto de fusão foram feitas em um aparelho da empresa Stanford Research Systems, modelo EZ-Melt.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um equipamento Perkin Elmer, modelo Spectrum Two, por meio de espectroscopia ATR, usando a faixa entre 4000-700 cm⁻¹ com número de scans igual a 32.

Os espectros de RMN de ¹H foram realizados nos equipamentos da Anasazi Instruments, modelo EM360 e da Varian de 500 MHz.

O estudo cinético foi realizado em um aparelho Cary 60 UV-Vis modelo G6860A da empresa *Agilent Technologies*.

4. Metodologia

4.1. Síntese das alquilcumarinas

Para realizar a síntese dos compostos foi necessário compilar estratégias sintéticas de diferentes referenciais, cujo objetivo foi obter como produto a *4-metil-7-alquilhidroxicumarina* (4), na Figura 4 é apresentado um esquema das etapas reacionais necessárias para a síntese².

² A letra X presente da estrutura 4 representa os diferentes grupos funcionais dos compostos sintetizados.

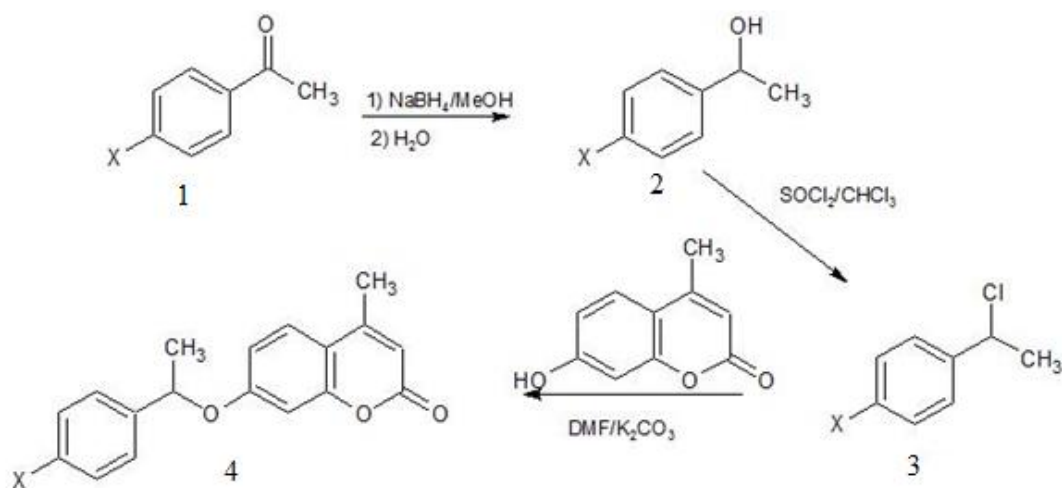


Figura 4: Representação da proposta sintética para síntese da 4-metil-7-alkilhidroxycumarinas

A primeira etapa da síntese consistiu na redução de *acetofenonas p-substituídas* (**1**) obtendo o álcool correspondente, na etapa seguinte é realizada a reação de substituição nucleofílica de **2**, que tem como objetivo substituir a hidroxila (OH) pelo átomo de cloro, por fim é realizada a reação de alquilação entre a 4-metil-7-hidroxycumarina com o composto **3** obtendo dessa forma o composto de interesse (**4**).

Além das metodologias descritas nos referenciais, foi necessário utilizar técnicas comumente aplicadas na Química Orgânica para a determinação estrutural dos compostos sintetizados, como a espectroscopia no infravermelho (IV) e espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN), assim como a determinação de parâmetros físicos como o fator cromatográfico de retenção (RF) e quando possível o ponto de fusão dos compostos.

4.2. Estudo cinético

O estudo cinético foi realizado por espectroscopia no ultravioleta, sendo os compostos adicionados em uma solução tampão de bicarbonato/carbonato, na Figura 5 são apresentadas as possíveis reações que ocorrem durante o estudo cinético.

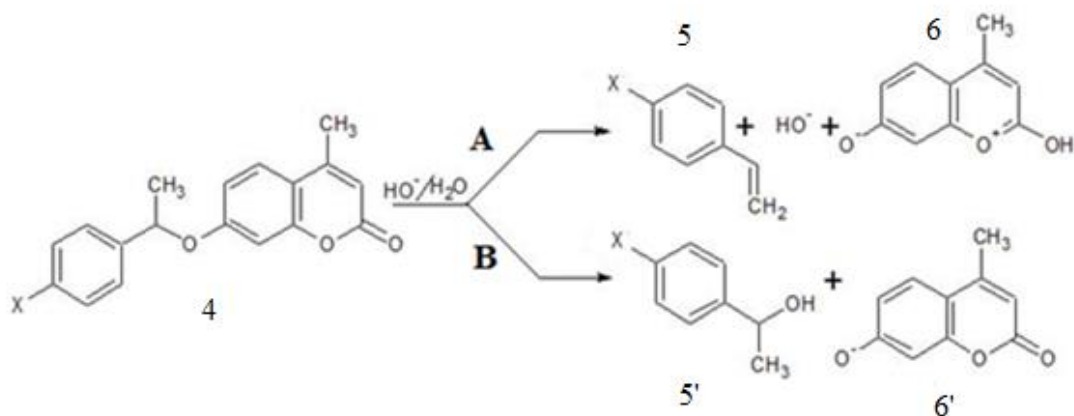


Figura 5: Proposta das possíveis reações durante estudo cinético. Em A é representada a reação de eliminação enquanto em B é representada a reação de substituição.

Na Figura 6 são apresentadas as reações que podem ocorrer durante o estudo cinético, em **A** ocorre a de eliminação com a saída da base conjugada da 4-metil-7-hidroxycumarina (**6**) e a formação do estireno *p*-substituído (**5**), já em B é representada a reação de substituição, onde também ocorre a saída da base conjugada da 4-metil-7-hidroxycumarina (**6'**), entretanto ocorre a formação do álcool correspondente à acetofenona *p*-substituída (**5'**). O estudo cinético foi realizado em duas etapas, na primeira foi realizado estudo cinético em diferentes temperaturas, mas no mesmo pH, já segunda etapa a temperatura foi mantida constante e alterou-se o pH.

4.2.1 Efeito da temperatura

Na primeira parte do estudo cinético o pH foi mantido constante (pH = 10,00), mas a temperatura foi alterada, mais especificamente o estudo foi realizado em 5 diferentes temperaturas (22, 25, 30, 35 e 40 °C).

Essa abordagem foi utilizada para tornar possível a aplicação do modelo de Eyring, pois para a construção do gráfico e a realização dos cálculos para determinar os parâmetros relativos ao $\text{ET}^\ddagger$ é necessário plotar os dados obtidos no estudo cinético em função das diferentes temperaturas.

4.2.2 Efeito do pH

Na segunda parte do estudo cinético a temperatura foi mantida constante (25 °C) e alterou-se o pH, sendo usado nessa etapa 3 soluções tampões de bicarbonato/carbonato com diferentes pH's (9,60; 10,00 e 10,40).

A escolha por realizar o estudo em diferentes pH's está relacionada ao fato de que como abordado anteriormente o valor de ρ de Hammett (Eq. 4) é influenciado por fatores como o tipo de reação, a temperatura e o pH, dessa forma considerou-se adequado verificar a influência desse parâmetro na estrutura do $ET^\ddagger$ e consequentemente no mecanismo da reação.

A faixa estreita de pH usada no estudo se deve ao fato de que os compostos estudados quando expostos a pH's muito alcalinos ($pH > 11$) ou à valores mais baixos ($pH < 9,00$) podem sofrer reações não desejadas como a abertura da lactona do composto **4** apresentado na Figura 5.

5. Procedimentos

Os procedimentos são apresentados em duas partes, a primeira se refere a síntese e caracterização dos compostos e a segunda ao estudo cinético.

5.1. Síntese das alquilmumarinas

5.1.1 Redução das *p*-acetofenonas

5.1.1.1 Redução da 4-metilacetofenona (**1a**)

Na síntese envolvendo o composto **1a** foi usado como referencial o trabalho de Levin *et al.* (2013), nesse referencial é usado $NaBH_4$ (boroidreto de sódio) como agente redutor e metanol como solvente, a seguir na Figura 6 é representada a reação realizada nessa etapa e na Tabela 2 são apresentadas as massas dos reagentes usados.

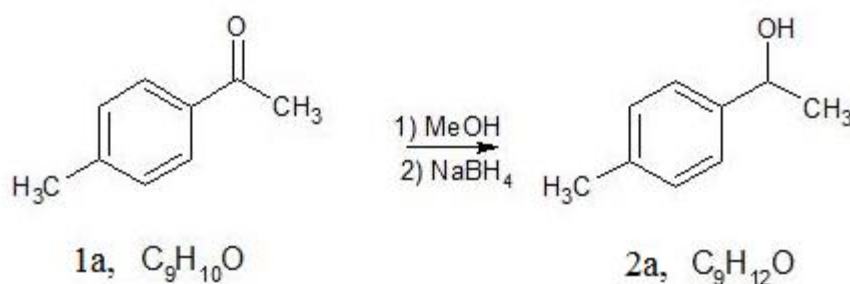


Figura 6: Esquema da reação de redução da 4-metilacetofenona (1a)

Tabela 2: Massa dos reagentes e rendimento teórico na redução de **1a**.

	1a, C₉H₁₀O	NaBH₄	2a, C₉H₁₂O
MM (g.mol⁻¹)	134	37,8	135
Massa (g)	4	0,56	4,023*
Mols	0,03mmol	0,015mmol	0,03 mmol*

* Rendimento teórico

Foram adicionados **4 g.** do composto **1a** e 15 mL de metanol em um balão de fundo redondo (**125 ml**), o balão foi então colocado em um banho de gelo.

Em seguida adicionou-se **0,56 g** de NaBH₄ ao meio sendo deixado em agitação por **2,5 horas**, após esse período realizou-se a extração líquido-líquido.

Para realizar a extração foi adicionado ao balão **30 mL** de água para eliminar as espécies solúveis em meio aquoso (Na⁺ e B³⁺) e **20 ml** de hexano (fase orgânica).

A fase aquosa foi lavada **2 vezes** com **20 ml** de hexano e após a combinação das fases orgânicas adicionou-se como secante sulfato de sódio (Na₂SO₄), em seguida foi realizada a filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida (360 mbar), usando o aparato apresentado no Anexo C.

5.1.1.2. Redução da 4-nitroacetofenona (1b)

Para realizar a reação de redução do composto **1b** também foi usado como referencial o trabalho de LEVIN *et al.* (2013), na Figura 7 é representada a reação e na Tabela 3 são apresentadas a massas dos reagentes utilizados.

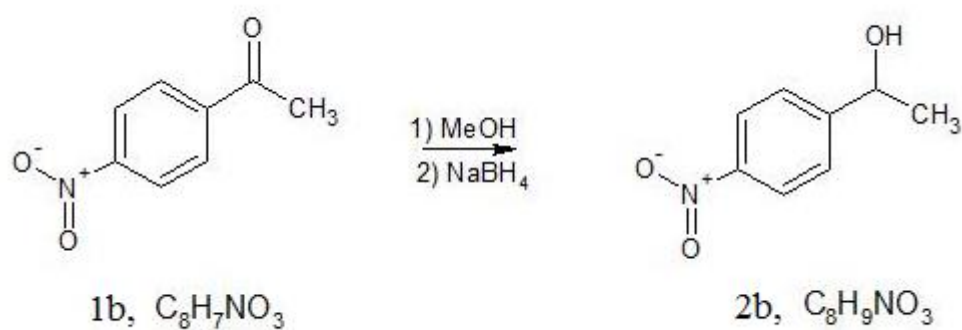


Figura 7: Esquema da reação de redução da 4-nitroacetofenona (1b)

Tabela 3: Massa dos reagentes e rendimento teórico na redução de **1b**.

Unidade	1b, C₈H₇NO₃	NaBH₄	2b, C₈H₉NO₃
MM (g.mol⁻¹)	165,1	37,83	167,1
Massa (g)	4	0,46	4,04*
Mols	24,2 mmol	12 mmol	24,2 mmol*

* Rendimento teórico

Adicionou-se **4 g.** do composto **1b** em um balão de fundo redondo (**125 mL**), foi então acrescentado **15 mL** de metanol, o meio reacional foi colocado em agitação sob um banho de gelo e aos poucos foi adicionado **0,46 g.** de NaBH₄.

A reação foi monitorada por CCD, após um período de **3 horas** foi realizada a extração líquido-líquido com **hexano** e **água**, mas devido a problemas na extração (formação de 3 fases), possivelmente ocasionado pela baixa solubilidade do produto em um solvente tão apolar (hexano), decidiu-se utilizar outros solventes.

Tentou-se realizar a extração com clorofórmio, mas também foi verificada a baixa interação com o produto, dessa forma decidiu-se utilizar éter dietílico que se mostrou eficiente na extração do possível composto **2b**.

Foi adicionado o secante Na₂SO₄ em todas as fases orgânicas (hexano, clorofórmio e éter dietílico), posteriormente foi realizada a evaporação dos solventes à pressão de 850 mbar, como produto da redução do composto **1b** foi obtido um óleo de cor verde proveniente da fração extraída com éter dietílico.

5.1.2. Halogenação dos compostos 2a e 2b

5.1.2.1 Halogenação do composto 2a

Após a confirmação da obtenção do composto **2a** foi realizada a segunda etapa da síntese, que consistiu em substituir a hidroxila por um átomo de cloro, seguindo o procedimento descrito no trabalho de Brondel *et al.* (2010) realizou-se a reação do composto **2a** com cloreto de tionila (SOCl_2), a reação é representada na Figura 8, já na Tabela 4 são apresentadas as massas dos reagentes usadas e o rendimento teórico.

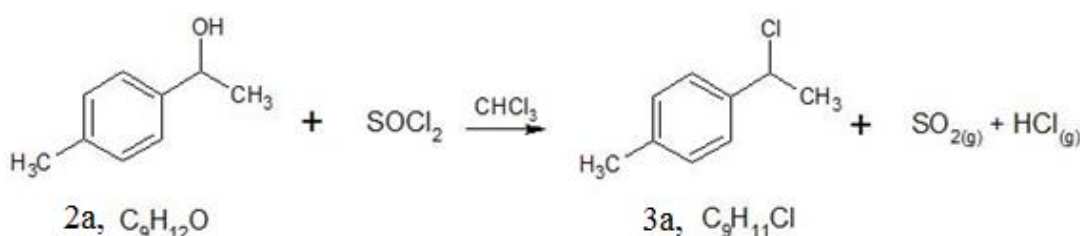


Figura 8: Halogenação do composto 2a.

Tabela 4: Massa dos reagentes e rendimento teórico da halogenação de 2a.

Unidades	2a, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$	SOCl_2	3a, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}$
MM (g.mol^{-1})	136	119	154,5
Massa (g)	2	2,4	2,27 *
Mols	14,7 mmol	35,3 mmol	14,7mmol*

Foi adicionado em um balão de fundo redondo (**125 ml**) **2 g.** do composto **2a** e **15mL** de clorofórmio, o meio reacional foi colocado em um banho de gelo, aos poucos e sob agitação foi adicionado **2,4 g.** de cloreto de SOCl_2 , deixando o meio reacional sob agitação por um período de **16 horas**, após esse período foi adicionado **20 ml** de água para eliminar o excesso de SOCl_2 .

A extração líquido-líquido foi realizada **3 vezes** com **20 ml** de água, após a extração foi adicionado à fase orgânica o secante sulfato de magnésio (MgSO_4), em seguida realizou-se a evaporação do solvente a pressão reduzida (470 mbar).

5.1.2.2 Halogenação do composto 2b

Nessa etapa reacional foi também usado como referencial o trabalho de Brondel *et al.* (2010), a seguir na Figura 9 é apresentado o esquema da reação, e na Tabela 5 são apresentadas as massas dos reagentes usados.

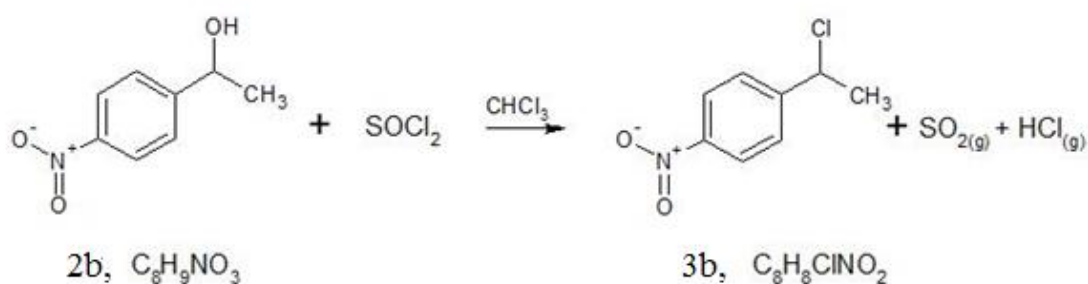


Figura 9: Representação da reação de 2b com cloreto de tionila.

Tabela 5: Massa dos reagentes e rendimento teórico na halogenação de 2b.

Unidade	2b, C ₈ H ₉ NO ₃	SOCl ₂	3b, C ₈ H ₈ ClNO ₂
MM (g.mol ⁻¹)	167,1	119	185,5
Massa (g)	1,216	2,08	1,35*
Mols	7,28 mmol	17,46 mmol	7,28 mmol*

*Rendimento teórico

Colocou-se em um balão de fundo redondo (125mL) cerca de **1,216g.** do composto **2b** e **15 mL** de clorofórmio, o balão foi colocado em um banho de gelo e aos poucos adicionou-se **2,08 g.** de SOCl₂.

O meio reacional foi deixado em agitação por **16 horas**, após esse período adicionou-se **20 mL** de água para eliminar o excesso de SOCl₂, realizou-se então a extração líquido-líquido com clorofórmio. Foi então adicionado MgSO₄ à fase orgânica, e após a filtragem realizou-se a evaporação do solvente à pressão reduzida (470 mbar).

5.1.3 Alquilação da 4-metil-7-hidroxicumarina

5.1.3.1 Alquilação com o composto 3a

A alquilação da 4-metil-7-hidroxicumarina foi realizada seguindo o procedimento descrito no trabalho de Kwon OH *et al.* (2004), a seguir da Figura 10 é representado o esquema da reação e na Tabela 6 as massas dos reagentes.

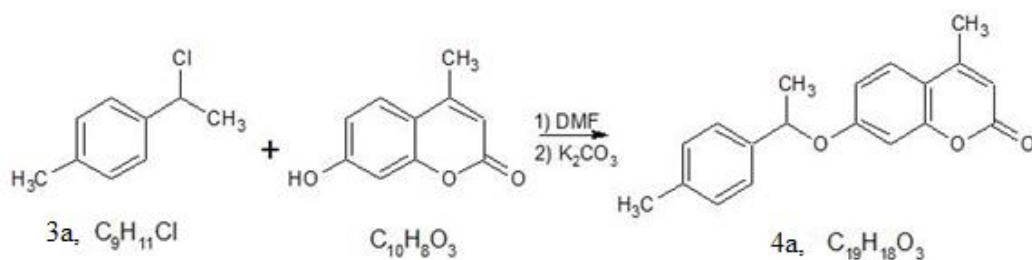


Figura 10: Alquilação da 4-metil-7-hidroxicumarina com o composto 3a.

Tabela 6: Massa dos reagentes usados na etapa de alquilação da 4-metil-7-hidroxicumarina com 3a.

	3a, C ₉ H ₁₁ Cl	C ₁₀ H ₈ O ₃	4a, C ₁₉ H ₁₈ O ₃
MM (g.mol ⁻¹)	145,5	176	294,3
Massa (g)	1	0,77	1,306 *
Mols	6,4mmol	4,4mmol	4,4mmol*

*Rendimento teórico

Colocou-se **0,77 g.** da 4-metil-7-hidroxicumarina em um balão de fundo redondo (25 ml), adicionou-se **2,52 g.** de carbonato de potássio (K₂CO₃) e **10 ml** de **DMF (dimetilformamida) anidro**.

Sob agitação foi adicionado gota a gota **1 g.** do composto **3a**, segundo o referencial adotado (Kwon OH *et al.*, 2004) o meio reacional deveria ser mantido sob aquecimento à uma temperatura de **100°C** durante **24 horas**, entretanto após **4 horas** notou-se que o meio passou de uma cor amarelo claro para um tom levemente marrom, dessa forma decidiu-se diminuir a temperatura para **60° C**.

A reação foi acompanhada por CCD, após 48 horas decidiu-se prosseguir com os procedimentos, que consistiu em preparar 100 mL de uma solução de **HCl 10% (m/m)** e verter nessa solução o conteúdo do balão.

Ao realizar essa última etapa o meio foi deixado em repouso e após alguns minutos notou-se a formação de um precipitado de cor amarela, que foi filtrado em um funil de Büchner e colocado em um dessecador para remover a umidade.

5.1.3.2 Alquilação com o composto 3b

Assim como na síntese apresentada anteriormente, nessa etapa seguiu-se inicialmente como referencial o trabalho de Kwon OH *et al.* (2004), entretanto foram realizadas modificações cujos motivos serão apresentados mais à frente.

Na Figura 11 é representada a reação de alquilação da 4-metil-7-hidroxicumarina com o composto **3b**, já na Tabela 7 são apresentadas as massas dos reagentes.

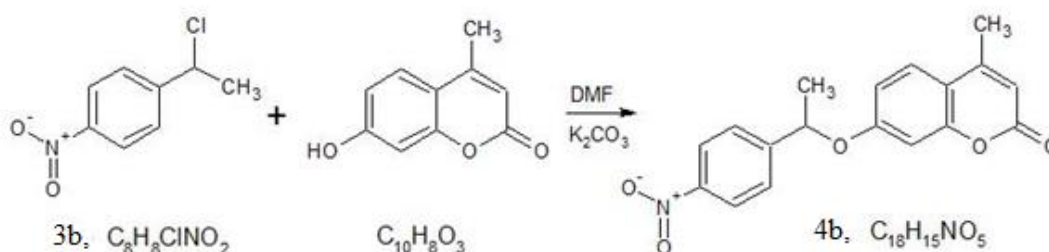


Figura 11: Representação da reação de alquilação da 4-metil-7-hidroxicumarina com o composto 3b.

Tabela 7: Massa dos reagentes usados na etapa de alquilação da 4-metil-7-hidroxicumarina com **3b**.

Unidade	3b , C ₈ H ₈ ClNO ₂	C ₁₀ H ₈ O ₃	4b , C ₁₈ H ₁₅ NO ₅
MM (g.mol ⁻¹)	185,5	176	325
Massa (g)	0,54	0,35	0,65 *
Mols	2,90mmol	2,00mmol	2,00mmol *

*Rendimento teórico

Preparou-se em um balão de fundo redondo (25 mL) uma suspensão contendo **0,35 g.** da 4-metil-7-hidroxicumarina, **1,14 g.** de K₂CO₃ em **10 mL** de DMF anidro, o meio reacional foi colocado em agitação e adicionou-se gota a gota **0,54 g.** do composto **3b**.

A reação foi acompanhada por CCD e após **24 horas** deu-se prosseguimento aos procedimentos, entretanto devido a problemas na obtenção do composto **1b** em sínteses anteriores, ocasionadas possivelmente pela etapa onde o conteúdo do balão é vertido em uma solução de HCl (10% m/m), nesta síntese foi decidido então realizar uma extração líquido-líquido usando água e acetato de etila.

A extração foi realizada com **20 mL** de acetato de etila e **20 mL** de água, a fase orgânica (acetato de etila) foi então recolhida e lavada **10 vezes** com **20 mL** de água, sendo realizado esse procedimento para eliminar o excesso de **K₂CO₃** e **DMF**, à fase orgânica foi adicionado o secante Na₂SO₄ e o solvente foi removido à pressão reduzida (240 mbar).

Como produto foi obtido um sólido de cor castanho escuro e de massa **0,453 g**., aparentemente impuro, decidiu-se então realizar a cromatografia em coluna na tentativa de obter o composto puro, como eluente foi escolhida a mistura de hexano e acetona (1:1).

A coluna foi preparada, mas ao tentar dissolver o produto com um pouco do eluente para posterior aplicação na coluna, foi verificado que um sólido de cor amarela era insolúvel no eluente, entretanto a possível impureza (sólido de cor vermelha) se mostrou solúvel no eluente.

Dessa forma diante da impossibilidade de realizar a cromatografia em coluna, pois o sólido amarelo poderia ser o produto de interesse (**4b**), decidiu-se realizar a lavagem do sólido com a mistura de hexano e acetona (1:1), realizou-se então a lavagem diversas vezes com o eluente, sendo interrompida quando visualmente a impureza havia sido removida, como produto desse procedimento foi obtido **0,140 g**. de um sólido amarelo.

5.2 Estudo cinético

A etapa de síntese consistiu na obtenção dos compostos **4a** (X = NO₂) e **4b** (X = CH₃), entretanto para o estudo cinético foram também utilizados outros dois compostos derivados a *4-metil-7-hidroxycumarina* e foram identificados como composto **4c** (X = Br) e **4d** (X = H)³.

O estudo cinético foi realizado por espectroscopia no ultravioleta, para cada um dos compostos foram preparados 10 mL de soluções estoque com concentração de 10,00 mM em acetonitrila, com exceção do composto **4b** no qual foi necessário utilizar dimetilformamida (DMF) como solvente. As temperaturas utilizadas no estudo foram 22, 25, 30, 35 e 40°C, e os pH's 9,60; 10,00 e 10,40. Inicialmente foi necessário

³ Compostos sintetizados pelo Mestrando Leonardo Costa Strajanelli.

determinar o máximo de absorvência de cada um dos compostos, para isso foi gerado o espectro de absorvência por comprimento de onda (λ).

Para determinar o máximo de absorvência foi transferido **2 mL** da solução tampão (pH = 10,00) para a cubeta, que foi colocada no equipamento para a obtenção do branco, em seguida foi injetado 10 μ L da solução estoque dando início a reação e o seu acompanhamento por espectroscopia. Na Figura 12 são apresentados os espectros de absorção máxima dos compostos estudados.

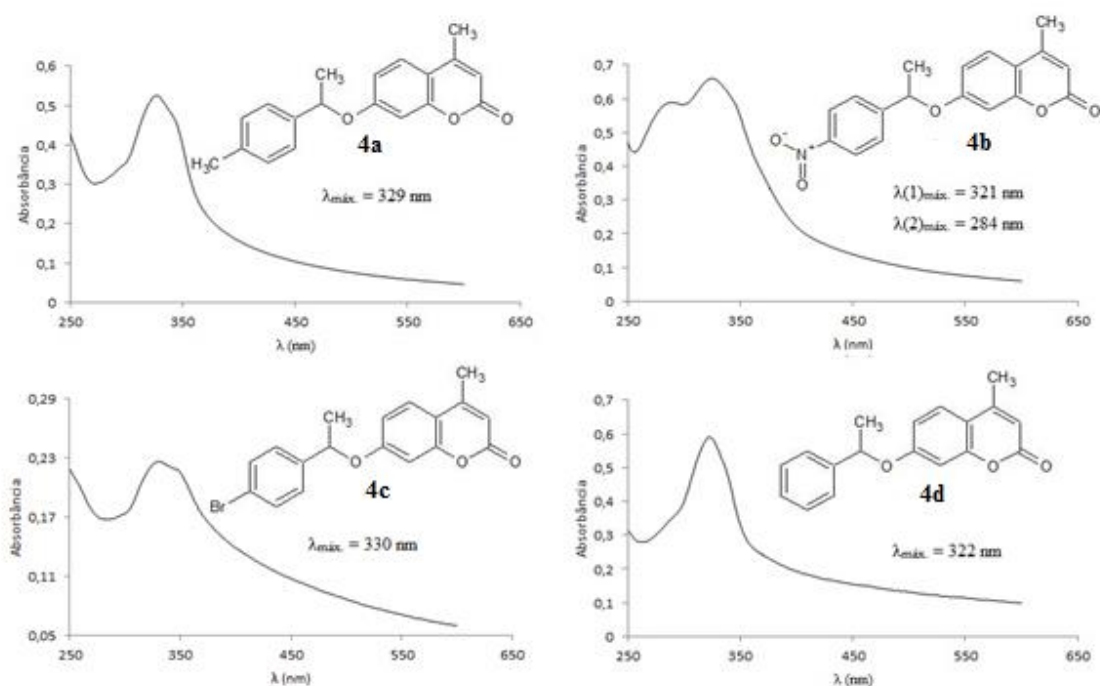


Figura 12: Espectros de absorção no ultravioleta dos compostos **4a**, **4b**, **4c** e **4d**.

Depois de definidos os valores máximos de absorvência, apresentados na Figura 12 realizou-se os experimentos cinéticos, sendo estes realizados em quintuplicatas para cada temperatura e pH, esse procedimento foi adotado para submeter os dados ao teste do valor extremo também conhecido como Teste de Grubbs.

6 Resultados e discussões

6.1 Síntese das alquilcumarinas

6.1.1 Redução das *p*-acetofenonas

6.1.1.1 Redução da 4-metilacetofenona (**1a**)

A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada (CCD), dessa forma foi possível verificar o consumo do composto de partida (**1a**), após a extração e evaporação do solvente como produto de redução do composto **1a** foi obtido um óleo incolor cujas características são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Rendimento e características do composto **2a**.

Composto	Rendimento (%)	Estado físico/características	RF
2a	78	Óleo incolor	0,37*

*Suporte de sílica; hexano e acetona (8:2)

A partir da análise de espectroscopia de infravermelho (IV) foi possível identificar os sinais característicos do composto sintetizado, cujo espectro é apresentado no Anexo B.1, no espectro verifica-se a presença em 3300 cm^{-1} de uma banda larga e intensa proveniente da hidroxila (OH), assim como a ausência do sinal da carbonila (C=O) em 1700 cm^{-1} (Silverstein & Webster, 2006).

Esses resultados indicam a possível obtenção do composto **2a**, entretanto para confirmar a síntese do composto de interesse foi realizada a análise de RMN de ^1H , dessa forma foi possível confirmar a síntese do composto **2a** cuja estrutura é apresentada na Figura 13, o espectro do RMN de ^1H assim como as atribuições dos sinais são apresentadas no Anexo A.1.

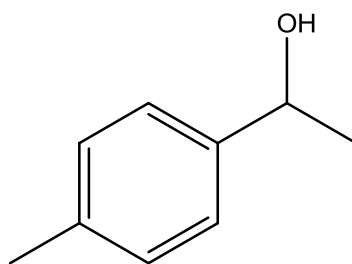


Figura13: 1-(4-metilfenil)etanol (2a)

6.1.1.2 Redução da 4-nitroacetofenona (1b)

Após as etapas de extração e evaporação do solvente foi obtido como produto da redução de **1b** um óleo de cor verde, o rendimento assim como as características são apresentados na Tabela 9, em relação ao RF não foi possível determinar esse parâmetro, pois os reveladores disponíveis (vanilina, iodo, ácido sulfúrico e permanganato de potássio) não possibilitaram a identificação do composto na placa de CCD.

Tabela 9: Rendimento e características do composto **2b**.

Composto	Rendimento (%)	Estado físico/características	RF
3b	65	Óleo de cor verde	-

O composto foi então submetido a análise por IV e RMN de ^1H , na análise de IV foi possível identificar grupos característicos da molécula alvo, no espectro apresentado no Anexo B.2 em 3300 cm^{-1} é observada a banda característica da hidroxila (OH), em 3000 cm^{-1} nota-se os sinais típicos do anel aromático, nota-se também a ausência do sinal da carbonila (C=O) em 1700 cm^{-1} sendo esse um forte indicativo de que a reação ocorreu como esperado, são ainda observados sinais intensos próximos de 1500 cm^{-1} e 1300 cm^{-1} que são característicos do grupo nitro (NO_2) (Silverstein & Webster, 2006).

Aplicando a técnica de RMN de ^1H foi possível confirmar a síntese do composto de interesse (**2b**) cuja estrutura é apresentada na Figura 14, já o espectro assim como as atribuições dos sinais é apresentado no Anexo A.2.

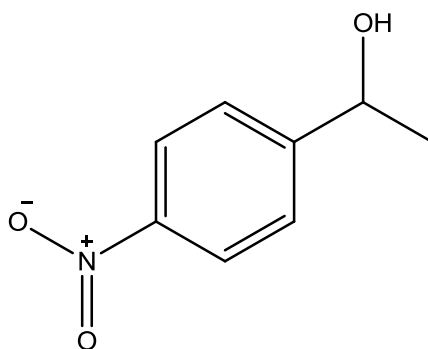


Figura 14: 1-(4-nitrofenil)etanol (2b)

6.1.2 Halogenação dos compostos 2a e 2b

6.1.2.1 Halogenação do composto 2a

Como produto na etapa de halogenação do composto 2a foi obtido um óleo de cor amarela, que foi submetido à análise para determinar sua estrutura, na Tabela 10 são apresentadas as características do composto assim como o rendimento da reação.

Tabela 10: Rendimento e características dos compostos 3a.

Composto	Rendimento (%)	Estado físico/características	RF
3a	65	Óleo amarelo	0,56*

*Suporte de sílica; hexano e acetato de etila (8:2)

A análise por IV cujo espectro é apresentado no Anexo B.3 é possível perceber a ausência da banda característica da hidroxila (OH) que era observado no espectro do composto 2a, sendo esse o principal indicativo de que a síntese ocorreu como esperado.

Utilizando a RMN de ^1H foi possível confirmar a síntese do composto de interesse, a estrutura do composto é apresentada da Figura 15 já o espectro com a atribuição dos sinais é apresentado no Anexo A.3.

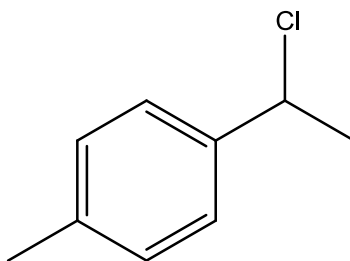


Figura 15: 1-(1-cloroetil)-4-metilbenzeno (3a)

6.1.2.2 Halogenação do composto 2b

Na halogenação do composto **2b** foi também obtido um óleo de cor amarela, a partir da análise de IV (Anexo B.4) foi possível confirmar a ausência da banda característica da hidroxila (OH) indicando que a reação havia ocorrido como esperado, a seguir na Tabela 11 são apresentadas algumas características do produto obtido.

Tabela 11: Rendimento e características dos compostos **3b**

Composto	Rendimento (%)	Estado físico/características	RF
3b	56	Óleo de cor amarela	0,67*

*Suporte de sílica; hexano e acetato de etila (6:4)

A síntese do composto de interesse (**3b**) foi confirmada utilizando a RMN de ^1H , cujo espectro e atribuições dos sinais são apresentados no Anexo A.4, já a estrutura do composto **3b** é apresentado na Figura 16 a seguir.

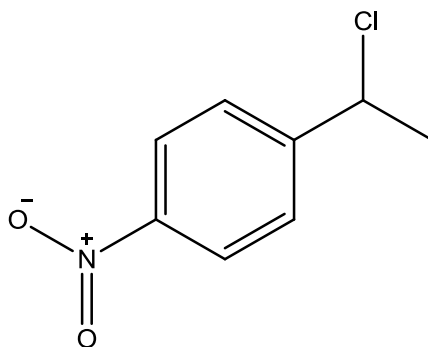


Figura 16: 1-(1-cloroetil)-4-nitrobenzeno (**3b**)

6.1.3 Alquilação da 4-metil-7-hidroxycumarina

6.1.3.1 Alquilação com o composto 3a

Após eliminar a umidade do composto sintetizado determinou-se a sua massa, tendo sido obtido **1,07 g.** de um sólido amarelo, algumas características do produto são apresentadas na Tabela 12.

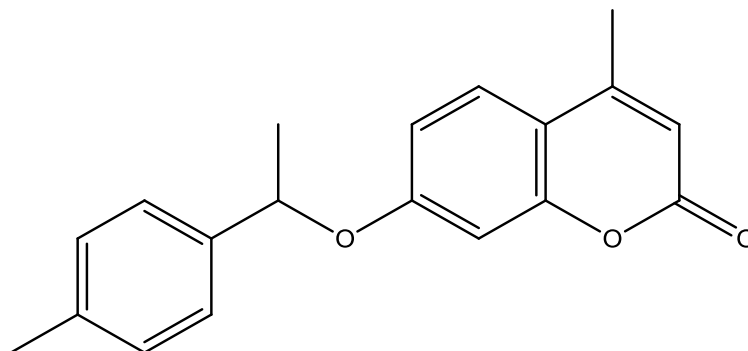
Tabela 12: Rendimento e características dos compostos 4a.

Composto	Rendimento (%)	Estado físico/características	RF	PF (°C)
4a	82,3	Sólido amarelo	0,65*	136-140

* Suporte de sílica; hexano e acetona (8:2).

O sólido foi submetido à análise por espectroscopia do IV e RMN de ^1H , na análise de IV cujo espectro é apresentado no Anexo B.5 é possível notar os sinais relativos ao anel aromático em 2980 cm^{-1} , já próximo de 1700 cm^{-1} observa-se um sinal intenso em característico da carbonila (C=O) (Silverstein & Webster, 2006).

Apesar de a análise de IV ser relevante, pois permite identificar os grupos presentes molécula, a utilização de RMN de ^1H é essencial para elucidar a estrutura de um composto mais complexo do ponto de vista estrutural, essa análise permitiu que fosse confirmado a síntese do composto de interesse (**4a**), cuja estrutura é apresentada a seguir na Figura 17, já os espectros assim como as atribuições dos sinais são apresentados no Anexo A.5 (p. 41 à 51).

**Figura 17:** 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona (4a)

5.1.3.2 Alquilação com o composto 3b

Nessa etapa da síntese foi obtido um sólido de cor amarela cujas características são apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13: Rendimento e características dos compostos 4b.

Composto	Rendimento (%)	Estado físico/características	RF	PF (°C)
4b	9,8	Sólido amarelo	0,18	202-206

* Suporte de sílica; hexano e acetona (6:4).

A partir da análise de IV cujo espectro é apresentado no Anexo B.6 é possível destacar os sinais próximos de 3000 cm^{-1} típicos do anel aromático, o sinal intenso em 1700 cm^{-1} característico da carbonila ($\text{C}=\text{O}$) e os sinais intensos próximo de 1500 cm^{-1} e 1300 cm^{-1} característicos do grupo nitro (NO_2) (Silverstein & Webster, 2006).

Assim como na síntese do composto **4a** a análise de RMN de ^1H foi essencial para confirmar a síntese do composto **4b**, cuja estrutura é apresentada na Figura 18 a seguir, já os espectros de RMN assim como as atribuições dos sinais são apresentados no Anexo A.6 (p. 52 à 61).

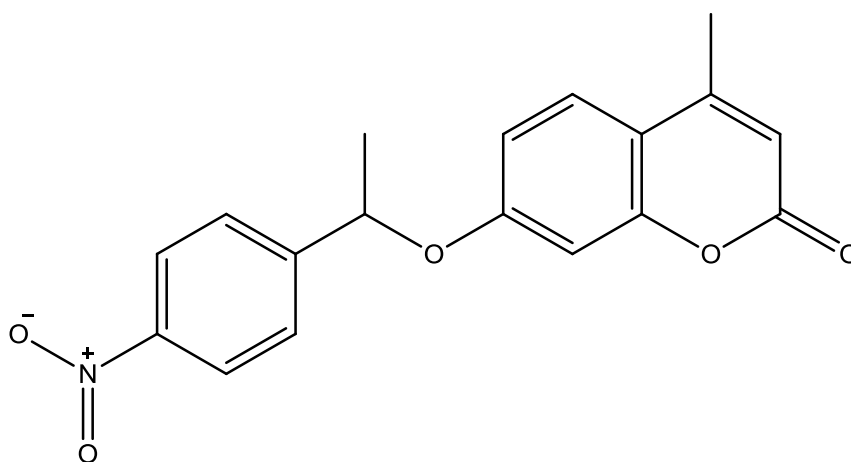


Figura 18: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona (**4b**)

6.2 Estudo cinético

Após coletar os dados cinéticos foi realizado o tratamento dos mesmos, que consistiu em um primeiro momento determinar os k_{obs} em cada uma das temperaturas, para isso foram construídos gráficos do $\ln A_{\text{obs}}$ em função do tempo (s), dessa forma foram obtidas as equações da reta onde o coeficiente angular é proporcional ao k_{obs} . Na Figura 19 são apresentados alguns exemplos dos gráficos construídos. No gráfico do composto **4b** a menor quantidade de pontos se deve ao fato de a reação ocorrer de forma mais rápida, dessa forma a faixa de interesse para calcular a velocidade da reação é muito menor.

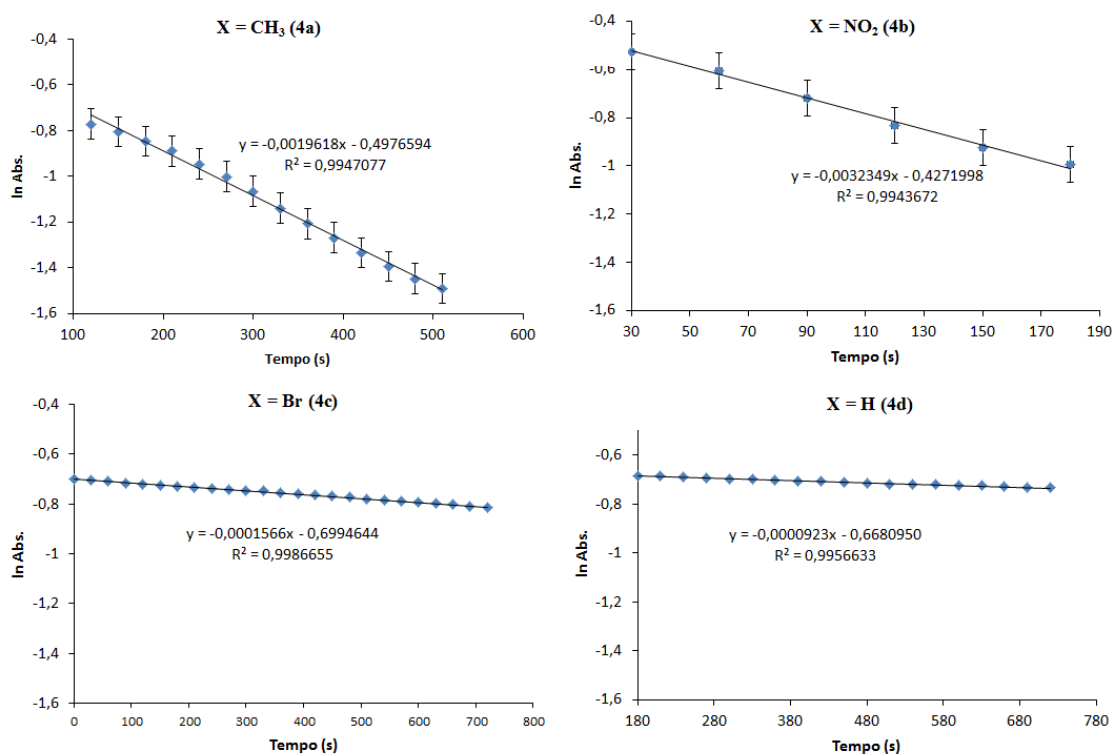


Figura 19: Gráficos do ln Abs. em função do tempo (s) para os compostos 4a, 4b, 4c e 4d à 22 °C.

Após a determinação do k_{obs} , foi aplicado o Teste de Grubbs para eliminar os valores discordantes, após o tratamento dos dados foi então construído o gráfico segundo o modelo de Eyring (Figura 20).

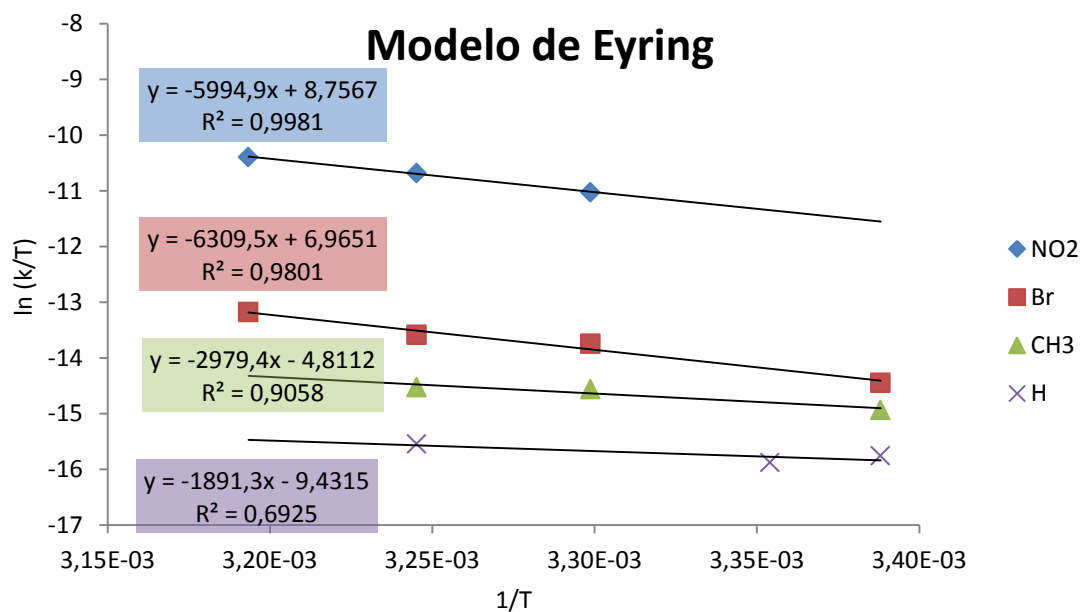


Figura 20: Gráfico construído segundo o modelo de Eyring.

No gráfico apresentado da Figura 20 construído segundo o modelo de Eyring foram obtidos valores com R^2 relativamente altos, com exceção para o composto não substituído (**4d**), isso se deve ao fato de que durante o estudo cinético houve problemas relacionado a coleta de dados, mais especificamente foi observado a formação de bolhas durante o estudo cinético dos compostos **4b** e **4c**, exatamente os que apresentam os valores mais baixo de R^2 , a formação de bolhas provavelmente influenciou de forma significativa os dados obtidos no estudo cinético, ainda assim foi possível realizar as análises.

Para determinação dos parâmetros do $ET^\ddagger$ após determinar o k_{obs} em diferentes temperaturas foi realizado o tratamento gráfico de Eyring de forma linearizada como representado na equação 5 (MEEK *et al.*, 2016).

$$\ln \frac{k}{T} = - \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln \frac{k_b}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \quad (5)$$

Onde:

k = constante cinética (s^{-1});

T = temperatura (K);

$\Delta H^\ddagger$ = Entalpia do Estado de Transição ($KJ.mol^{-1}$);

R = constante cinética dos gases ideais, ($J.mol^{-1}.K^{-1}$);

h = constante de Planck (J.s);

$\Delta S^\ddagger$ = Entropia do Estado de Transição ($J.mol^{-1}.K^{-1}$).

Utilizando esse modelo aplicado aos dados obtidos pelo tratamento gráfico foi possível determinar os parâmetros do $ET^\ddagger$ que são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Parâmetros de ativação para os derivados da 4-metil-7-hidroxycumarina em diferentes temperaturas em meio tamponado.

Substituinte	$\Delta H^\ddagger$ ($KJ.mol^{-1}$)	$\Delta S^\ddagger$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	$\Delta G^\ddagger$ ($KJ.mol^{-1}$)
<i>p</i> -NO ₂	49,84 ($\pm$ 2,17)	-124,74 ($\pm$ 7,04)	87,04 ($\pm$ 3,02)
<i>p</i> -Br	52,46 ($\pm$ 5,29)	-139,64 ($\pm$ 17,36)	94,09 ($\pm$ 7,4)
<i>H</i>	15,72 ($\pm$ 10,48)	-275,97 ($\pm$ 34,89)	98,01 ($\pm$ 14,76)
<i>p</i> -CH ₃	24,77 ($\pm$ 7,99)	-237,55 ($\pm$ 26,45)	95,6 ($\pm$ 11,22)

Os valores de $\Delta H^\ddagger$ e $\Delta S^\ddagger$ refletem a estrutura do estado de transição, a magnitude de $\Delta H^\ddagger$ está relacionada à quebra e a formação das ligações, ou seja, a energia necessária para a reestruturação é refletido no maior conteúdo energético do complexo ativado e corresponde a entalpia de ativação, dessa forma quanto maior o valor de $\Delta H^\ddagger$ maior é a energia necessária para alcançar o $ET^\ddagger$.

Analizando os resultados apresentados na Tabela 14, é importante em um primeiro momento separar os resultados em dois grupos, o grupo dos substituintes *p*-NO₂ e *p*-Br que são retiradores de elétrons e o grupo dos substituintes *p*-CH₃ e *H*, onde o grupo *p*-CH₃ é doador de elétrons.

A primeira análise pode ser feita com base nos valores de $\Delta H^\ddagger$, esse parâmetro está relacionado à energia envolvida na quebra e formação de ligações, para os grupos retiradores de elétrons (*p*-NO₂ e *p*-Br) são observados valores mais altos de $\Delta H^\ddagger$, isso indica que é necessário uma maior energia para alcançar o $ET^\ddagger$, em outras palavras a quebra da ligação para a formação do carbocátion requer uma maior energia, favorecendo dessa forma um mecanismo bimolecular.

Já para os compostos doadores de elétrons (*p*-CH₃ e *H*) os valores mais baixos indicam a necessidade de uma quantidade menor de energia para alcançar o $ET^\ddagger$, ou seja, a quebra da ligação ocorre com maior facilidade, favorecendo a formação do carbocátion como esperado para grupos doadores de elétrons.

A entropia de ativação ($\Delta S^\ddagger$) é uma medida do grau de organização na formação do $ET^\ddagger$, se os graus de liberdade são perdidos no $ET^\ddagger$ ocorre uma diminuição da entropia, entretanto se ocorre um aumento dos graus de liberdade do $ET^\ddagger$ a entropia do sistema aumenta (CAREY & SUNDBERG, 2007).

Os valores de $\Delta S^\ddagger$ relativamente baixos são típicos de reações bimoleculares, analisando os valores de $\Delta S^\ddagger$ dos compostos *p*-NO₂ e *p*-Br (Tabela 14) verifica-se valores baixos indicando que grupos retiradores de elétrons tendem a desfavorecer a formação do carbocátion, indicando um mecanismo próximo ao bimolecular.

Entretanto ao realizar a comparação com valores dos substituintes *p*-CH₃ e *H* nota-se que o valores para estes substituintes são ainda mais baixos, o que é incompatível com o que seria esperado, pois mesmo o grupo metil (CH₃) sendo fracamente doador ele estabilizaria a formação de uma carga positiva (carbocátion) o que resultaria em valores de $\Delta S^\ddagger$ maiores do que as observadas para os compostos *p*-NO₂ e *p*-Br (CAREY & SUNDBERG, 2007).

Entretanto essa incoerência entre os resultados experimentais e a teoria é descrita no trabalho de Stein *et al.* (1980) que ao investigarem a racemização de 1-fenilbromoetanos *p*-substituídos na presença de LiBr_{aq} verificaram que os valores de $\Delta S^\ddagger$ se tornavam mais negativos quando haviam grupos doadores de elétrons, resultados semelhantes aos encontrados neste trabalho.

Como possível explicação para esse fenômeno os autores propuseram a formação de um par iônico entre o grupo abandonador e o carbocátion transitório durante o $\text{ET}^\ddagger$, como representado na Figura 21.

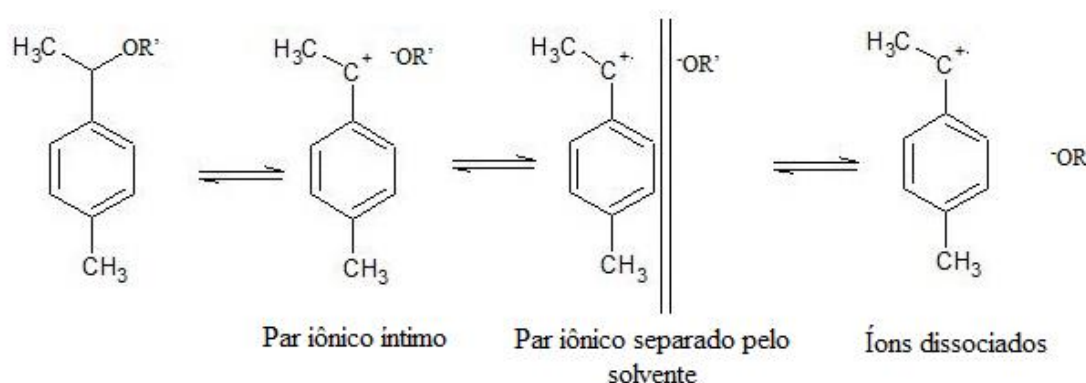


Figura 21: Representação da formação de pares iônicos (Adaptado de Carey & Sundberg, 2007)

Na teoria do par iônico assume-se que ocorre a formação do carbocátion, entretanto há uma forte interação entre o carbocátion formado e o grupo de saída, sendo essa interação ocasionada por atrações eletrostáticas.

Dessa forma para os substituintes *p*- CH_3 e *H* não é possível definir o mecanismo como tipicamente unimolecular, pois supõe-se que ocorra a formação do carbocátion fortemente associado ao grupo de partida (base cumarínica) o que explicaria o valor negativamente crescente de $\Delta S^\ddagger$. Já para os compostos com grupos retiradores de elétrons (*p*- NO_2 e *p*- Br) ocorre a formação de um $\text{ET}^\ddagger$ onde há o ataque nucleofílico concomitante à saída do grupo de partida, apresentando assim características que o aproximam de um mecanismo bimolecular.

Tendo como base os valores de $\Delta H^\ddagger$ são apresentadas na Figura 22 as propostas para os $\text{ET}^\ddagger$ dos compostos estudados.

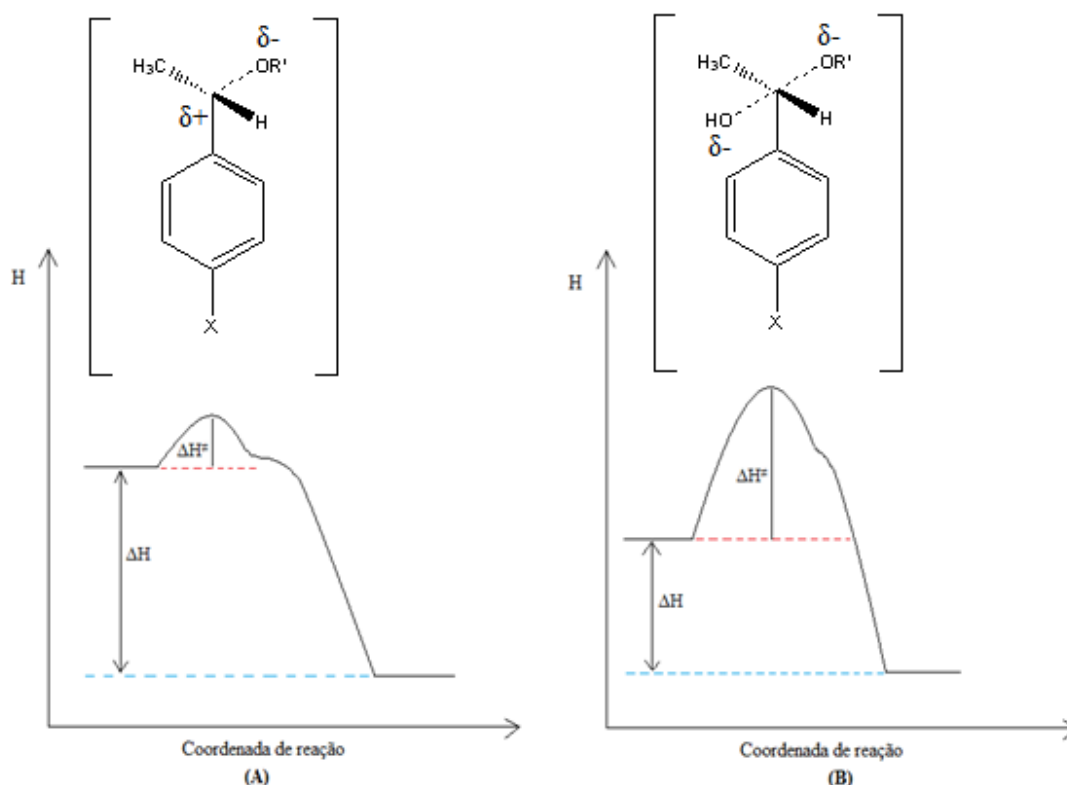


Figura 22: Proposta para o $ET^{\ddagger}$ das reações dos compostos *p*-CH₃, *H* (A), *p*-NO₂ e *p*-Br (B).

Para os compostos *p*-CH₃ e *H* o diagrama A é o que melhor representa o perfil da reação, pois as entalpias do estado de transição ($\Delta H^{\ddagger}$) apresentam valores relativamente baixos (Tabela 14), o que indica, como já mencionado, uma menor quantidade de energia necessária para alcançar o $ET^{\ddagger}$.

Com base no postulado de Hammond, que compara a estrutura molecular dos reagentes e dos produtos com o $ET^{\ddagger}$, é possível inferir que para os compostos *p*-CH₃ e *H* a estrutura do $ET^{\ddagger}$ se parece mais com os reagentes do que com os produtos, pois a diferença do $\Delta H^{\ddagger}$ entre os produtos e o $ET^{\ddagger}$ é baixa, nesse caso temos o que Hammond postulou como um $ET^{\ddagger}$ “precoce”.

Já para os compostos *p*-NO₂ e *p*-Br teríamos um perfil mais próximo do diagrama B, nesse caso o $ET^{\ddagger}$ não poderia ser considerado “precoce”, devido ao valor relativamente alto $\Delta H^{\ddagger}$, assim como não pode ser considerado “tardio” onde a sua estrutura seria mais próxima dos produtos, pois a diferença de energia é ainda maior. (CAREY & SUNDBERG, 2007).

A teoria de Eyring é de grande relevância para o estudo do $ET^{\ddagger}$ e consequentemente sobre o mecanismo de reação, mas decidiu-se de forma complementar utilizar outra

abordagem para obter uma maior quantidade de informações acerca do mecanismo, essa abordagem como citada anteriormente consiste na aplicação das Relações lineares de energia livre, mais especificamente da Correlação de Hammett.

Para aplicar o modelo de Hammett realizou-se o estudo cinético dos compostos em uma única temperatura (25°C), mas em diferentes pH's⁴ em meios tamponados, na Tabela 15 são apresentadas as constantes cinéticas de pseudo-primeira ordem (k_{obs}), obtidas mediante tratamento gráfico a partir dos dados experimentais.

Tabela 15: Valores de k_{obs} para os derivados da 4-metil-7-hidroxycumarina à 25°C e 0,05 mM em meio tamponado.

<i>p</i> -X	Composto	Massa molar (g/mol)	pH	[OH ⁻¹]	k_{obs} *
NO₂	1a	325,30	9,60	3,9811E-05	2,8680E-03
			10,00	1,0000E-04	2,4600E-03
			10,40	2,5119E-04	2,5880E-03
CH₃	1b	359,20	9,60	3,9811E-05	1,0051E-04
			10,00	1,0000E-04	1,7409E-04
			10,40	2,5119E-04	2,9900E-04
H	1c	280,30	9,60	3,9811E-05	8,8085E-05
			10,00	1,0000E-04	1,0577E-04
			10,40	2,5119E-04	1,2049E-04
Br	1d	294,30	9,60	3,9811E-05	2,3428E-04
			10,00	1,0000E-04	1,2904E-04
			10,40	2,5119E-04	1,2586E-04

*Valores obtidos por meio de quintuplicatas submetidas ao Teste Grubbs, com R^2 superior à 0,86883

A partir dos dados apresentados na Tabela 15 foram calculados os valores do log das constantes cinéticas (Tabela 16), sendo possível construir o gráfico (Figura 23) desses valores em função das constantes dos substituintes (σ).

⁴ A aplicação do modelo de Hammett não necessitava de mudanças no pH, tendo isso sendo feito apenas para verificar a influência desse parâmetro no estudo cinético.

Tabela 16: Dados para a construção do gráfico segundo modelo de Hammett.

$p-X$	σ	$\log(kX/kH)$ pH = 9,6	$\log(kX/kH)$ pH = 10,00	$\log(kX/kH)$ pH = 10,40
CH₃	-0,17	0,425	0,086	0,019
H	0	0	0	0
Br	0,23	0,057	0,216	0,395
NO₂	0,78	1,513	1,367	1,332

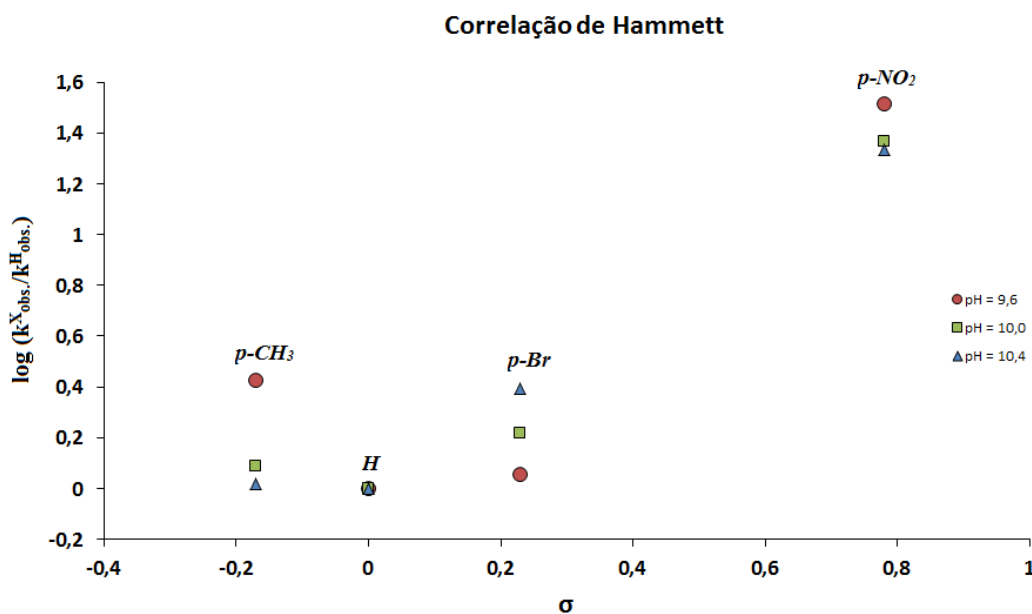


Figura 23: Gráficos do log das constantes cinéticas em função de σ .

Estabelecendo a correlação de Hammett e determinando as equações da reta obteve-se os valores de ρ que corresponde ao coeficiente angular das retas, os dados obtidos para os três pH's são apresentados na Tabela 17 (Carrol, 2010).

Tabela 17: Valores de ρ para reações em diferentes pH's.

pH	ρ	ρ'	R^2	$R^{2'}$
9,60	-2,50	+2,07	1	0,93
10,00	-0,50	+1,81	1	0,98
10,40	-0,11	+1,71	1	1

Nota: Valores de ρ e R^2 estão relacionados à parte decrescente do gráfico, já ρ' e $R^{2'}$ foram obtidos da parte crescente.

Os valores de ρ (sinal e magnitude) fornecem indicativos sobre o $ET^\ddagger$ da etapa limitante da reação, quando $\rho > 0$ o $ET^\ddagger$ é afetado pelo desenvolvimento de uma carga negativa ou a diminuição da intensidade de uma carga positiva no local onde ocorre a quebra e formação de ligações, já um $\rho < 0$ indica o comportamento inverso, ou seja, a formação de uma carga positiva ou a diminuição de uma carga negativa no $ET^\ddagger$ (CAREY & SUNDBERG, 2007).

No gráfico apresentado na Figura 23 em todos os pH's foram obtidas correlações não lineares, esse tipo de comportamento é descrito na literatura quando temos em estudo um sistema benzílico. (SCHRECK, 1971; RICHARD & JENCK, 1982; STEIN *et al.* 1980) essa não linearidade foi constatada como curvaturas em forma de L, U ou V em reações envolvendo haletos benzílicos em diferentes solventes (próticos e apróticos) e nucleófilos neutros ou carregados (SCHRECK, 1971; STEIN *et al.* 1980). Em todos esses trabalhos a não linearidade é apontada como um indicativo da mudança do mecanismo da reação de unimolecular para o bimolecular.

Dessa forma é possível afirmar que os resultados obtidos indicam uma mudança no mecanismo de reação provocada pelos diferentes grupos presentes nas moléculas estudadas, pois o grupo metil (CH_3) ainda que seja um fraco doador de elétrons por hiperconjugação, estabilizaria a carga positiva durante a formação do $ET^\ddagger$, hipótese compatível como valor negativo de ρ .

Já os grupos retiradores de elétrons como o grupo nitro (NO_2) e os halogênios (Br) desestabilizariam o caminho unimolecular, favorecendo dessa forma o mecanismo bimolecular, confirmada pelo valor positivo de ρ .

A magnitude de ρ está relacionada a sensibilidade da reação aos grupos retiradores ou doadores de elétrons, quanto maior o valor mais sensível será a reação à ação desses grupos (CARROL, 2010). Para os pH's estudados é possível observar que no pH 9,60 a reação é bastante sensível tanto aos grupos doadores de elétrons ($p-CH_3$) como os grupos retiradores de elétrons ($p-NO_2$ e $p-BR$), pois os valores de ρ são os maiores (magnitude).

Entretanto com o aumento do pH há uma diminuição da magnitude de ρ indicando que em pH's mais altos a reação é menos sensível a presença dos grupos, especialmente para grupos doadores de elétrons, pois em pH 9,60 temos um valor de ρ igual à -2,50, já em pH 10,40 o valor de ρ é igual à -0,11 esse resultado indica que em pH's mais altos a reação é muito pouco influenciada por grupos que doam elétrons.

Em relação aos mecanismos uma forma apropriada de representar os sistemas estudados neste trabalho é o diagrama bidimensional de More O’Ferrall-Jencks, apresentado na Figura 24, onde a quebra e formação de ligações são representadas em diferentes coordenadas (CARROL, 2010).

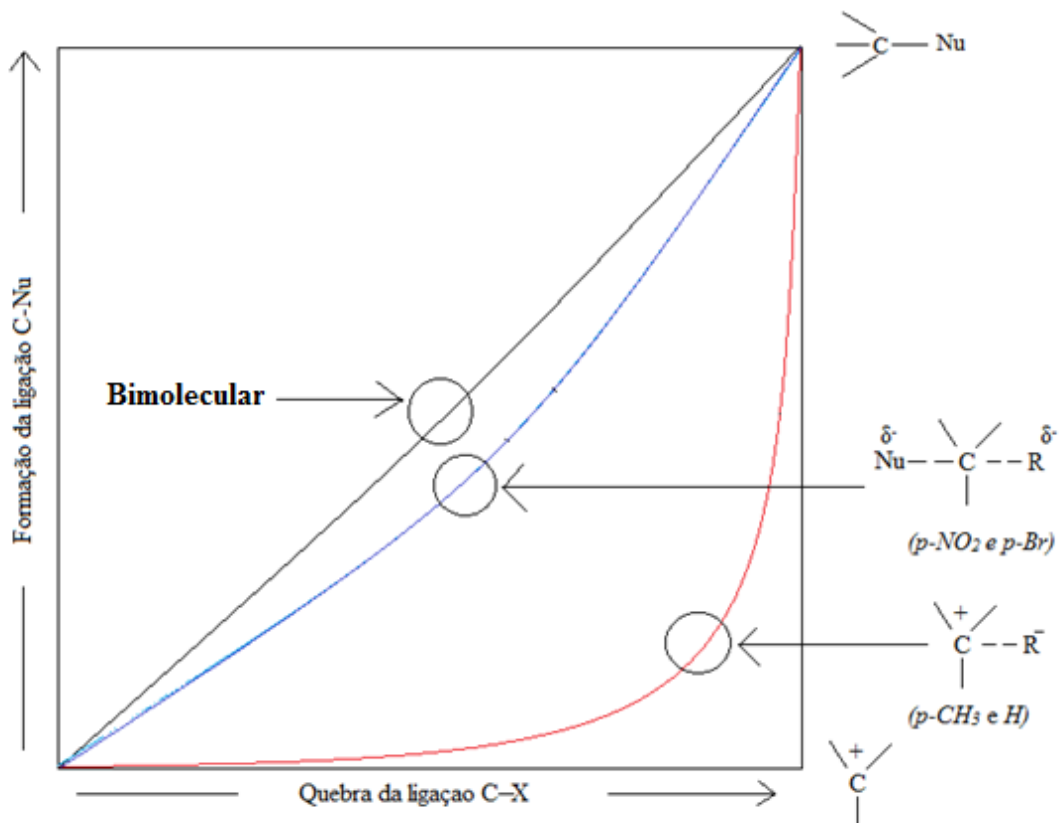


Figura 24: Diagrama bidimensional de More O’Ferrall-Jencks para a reação das alquilcumarinas.

Para os compostos *p-CH* e *H*, como discutido anteriormente, há possivelmente a formação de um par iônico, onde o grupo de partida e o carbocátion apresentam uma interação eletrostática intensa, esse fenômeno influencia de forma significativa os parâmetros do $\text{ET}^\ddagger$, diante disso não há uma reação tipicamente unimolecular, mas sim um caso que podemos caracterizar como limítrofe, ou seja, que se encontra dentro do contínuo mecanístico com características que a aproximam de uma reação unimolecular, o mecanismo proposto é representado pela linha vermelha no diagrama da Figura 24.

Já para as reações envolvendo os compostos *p-NO₃* e *p-Br*, as reações podem ser caracterizadas como reações cujo mecanismo se aproxima do mecanismo bimolecular, dentro do que foi apresentado como um contínuo mecanístico, sendo representado pela linha azul no diagrama da Figura 2.

7 Considerações finais

A partir aplicação da Teoria do Estado de Transição de Eyring e da Correlação Hammett à dados cinéticos, foi possível acessar informações quantitativas sobre o $ET^\ddagger$ de compostos derivados da *4-metil-7-hidroxycumarina*.

Utilizando a Teoria do Estado de Transição de Eyring foram obtidos os valores de $\Delta H^\ddagger$ que indicam a energia envolvida na quebra e formação de ligações do $ET^\ddagger$, verificou-se que para grupos que doam elétrons (*p-CH₃*) os valores são relativamente baixos, o que é coerente com a teoria, pois grupos que doam elétrons tendem a favorecer a formação do carbocátion, dessa forma a quebra da ligação para formar o carbocátion seria relativamente mais fácil, indicando um mecanismo próximo ao unimolecular.

Já para os compostos onde temos grupos retiradores de elétrons (*p-NO₂* e *p-Br*) os valores de $\Delta H^\ddagger$ são maiores, o que indica uma maior dificuldade para formar o carbocátion, sendo esse um indicativo de uma reação próxima a bimolecular.

Em relação aos valores de $\Delta S^\ddagger$ como esperado para grupos que retiram elétrons, foram encontrados valores relativamente baixos, sendo esse um indicativo de uma reação bimolecular, entretanto os grupos doadores de elétrons tornam o valor de $\Delta S^\ddagger$ mais negativo, resultado que contradiz a teoria, uma possível explicação para esse resultado é a formação de um par iônico entre o carbocátion e o grupo abandonador, ocasionado por atrações eletrostáticas.

Utilizando a Correlação de Hammett foi possível verificar que grupos que doam elétrons apresentam um valor de ρ negativo, indicando o aumento de uma carga positiva no $ET^\ddagger$ o que significa que possivelmente ocorre a formação de um carbocátion em um mecanismo próximo do unimolecular, já para grupos retiradores de elétrons o valor positivo de ρ indica uma diminuição da carga positiva no $ET^\ddagger$ sendo esse o indicativo de um mecanismo próximo ao bimolecular.

Pode-se concluir que para o sistema estudado, formado por derivados da *4-metil-7-hidroxycumarina*, onde há a possibilidade de formação de carbocátions secundários em um sistema benzílico é de grande relevância estudos que permitam acessar informações sobre o $ET^\ddagger$, permitindo que a partir dessas informações sejam realizadas considerações acerca do mecanismo de reação desses sistemas.

8 Referências bibliográficas

BASTOS-CENEVIVA, M. P. Relações Lineares de Energia Livre e Atividade Farmacológica. *Química Nova*. 1984

BENDER, D. F.; THIPPESWAMY, T.; RELLAHAN, W. L. Nonlinear Hammett plot. Substituent effects in the substitution and elimination-rearrangement reactions of 1,1-diaryl-2-bromoethenes with potassium tert-butoxide in an aprotic solvent. *The Journal of Organic Chemistry*. 35. p. 939-943. 1970.

BRONDEL, N.; MOYNIHAN, E. J. A.; LEHANE, K. N.; ECCLES, K. S.; ELCOATE, C. J. Does intermolecular $S=O\cdots H-C-S=O$ hydrogen bonding in sulfoxides and sulfones provide a robust supramolecular synthon in the solid state? *CrystEngComm*. V. 12, 2910-2927. 2010.

CARROLL, F. A. *Perspectives on Structure and Mechanism in Organic Chemistry*. Brooks/Cole Publishing Company, 2010.

CAREY, F. A. *Química Orgânica*. 7. ed. São Paulo: AMGH, 2011.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*. 5. ed. Springer, 2007.

KWON OH, J.; STOEVA, V.; RADEAMACHER, J.; FARWAHA, R.; WINNIK, M. A. Synthesis, Characterization, and Emulsion Polymerization of Polymerizable Coumarin Derivatives. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. V. 42, 3479-3489. 2004.

LAIDLER, K. J.; KING, M. C. The Development of Transition-State Theory *Journal Physical Chemistry*. n. 87. p. 2657-2664. 1987.

LEVIN, V. V.; ZEMTSOV, A. A.; STRUCHKOVA, M. I.; DILMAN, A. D. Reactions of difluorocarbene with organozinc reagents. *Organic Letters*. V. 15, n. 4. p. 917-919, 2013.

MEEK, S. J.; PITMAN, C. L.; MILLER, A. J. M. Deducing Reaction Mechanism: A Guide for Students, Reseachers and Instructors. *Journal of Chemical Education*. 93, 275-286. 2016.

RICHARD, J. P.; JENCKS, W. P. Concerted $\text{sn}2$ displacement reactions of 1-phenylethyl chlorides. *Journal of the American Chemical Society*, v. 104, n. 17, p. 4691-4692, 1982.

SCHRECK, J. O. Nonlinear Hammett Relationships. *Journal of Chemical Education*. 48. 1971.

SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F.; KIEMKE, D. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 6. LTC LTDA, 2006.

SOLOMONS, T. W. G., FRYHLE, C. B. *Química Orgânica*, 8. LTC LTDA, 2005.

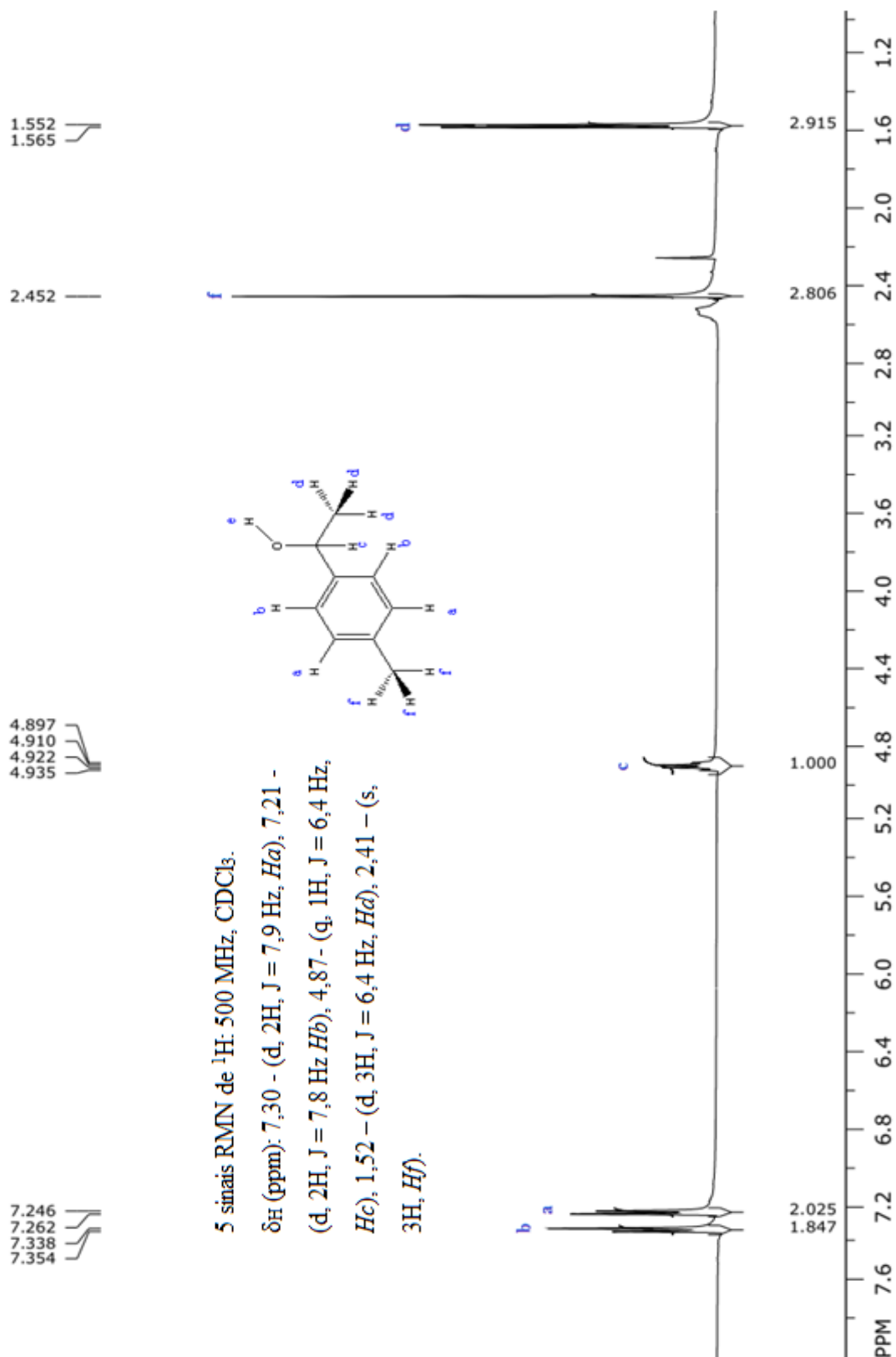
STEIN, A. R., Tencer, M., Moffatt, E. A., Dawe, R., Sweet, J. Nonlinearity of Hammett σ_p correlations fo benzylic systems: activation parameters and their mechanistic implications. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 45, n. 17, p. 3539-3549, 1980.

UM, I.; IM, L. KIM. E.; SHIM. J. Nonlinear Hammet plots in pyridinolysis of 2,4 dinitrophenil X-sustitued benzoates: change in RDS versus resonance contribution. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2010.

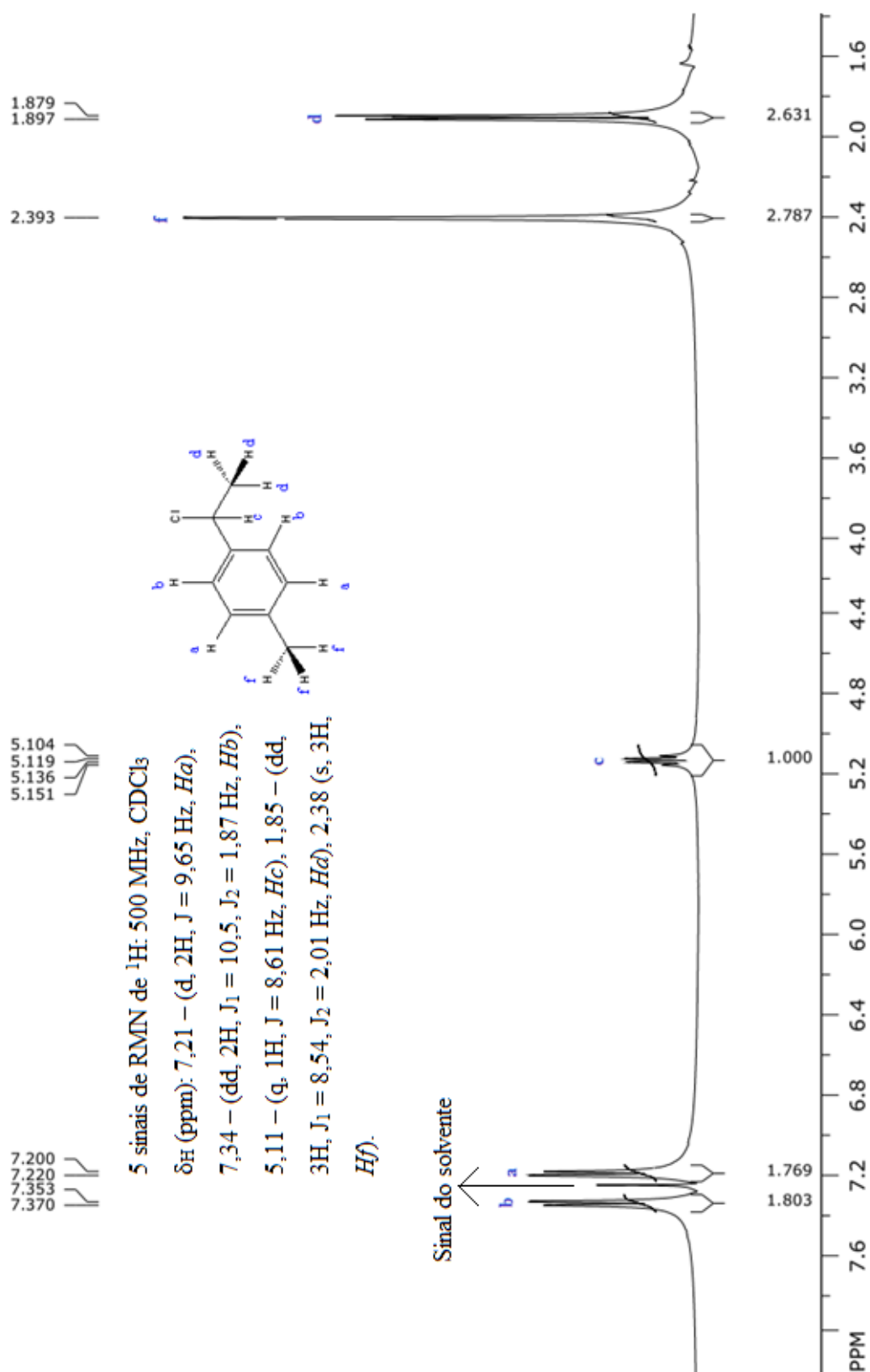
9 Anexos

Anexo A– Espectros de RMN de ^1H

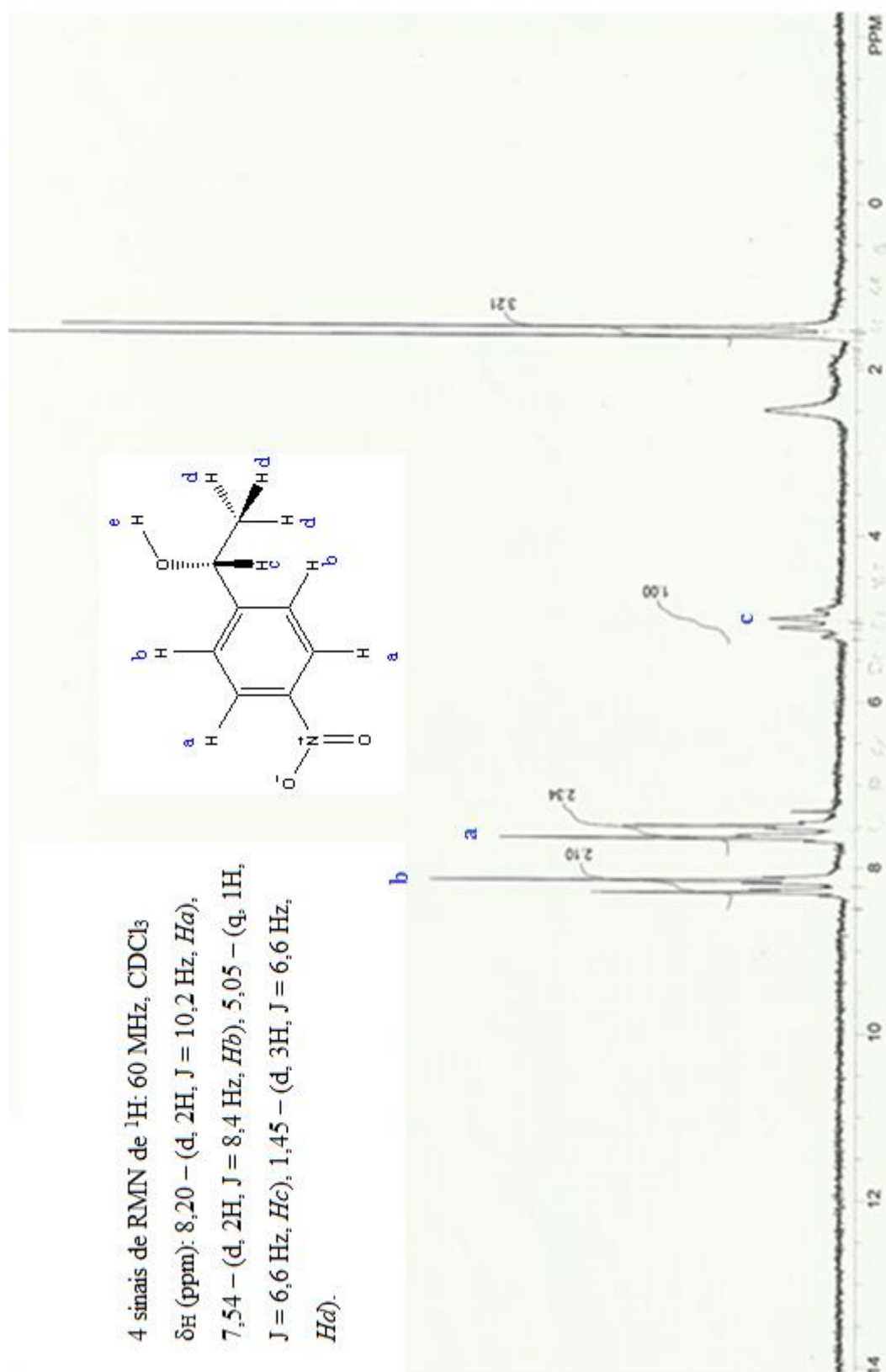
A.1. 2a: 1-(4-metilfenil)etanol. CDCl_3 , 500 MHz.



A.2. 3a: 1-(1-cloroetil)-4-metilbenzeno. CDCl_3 , 500 MHz

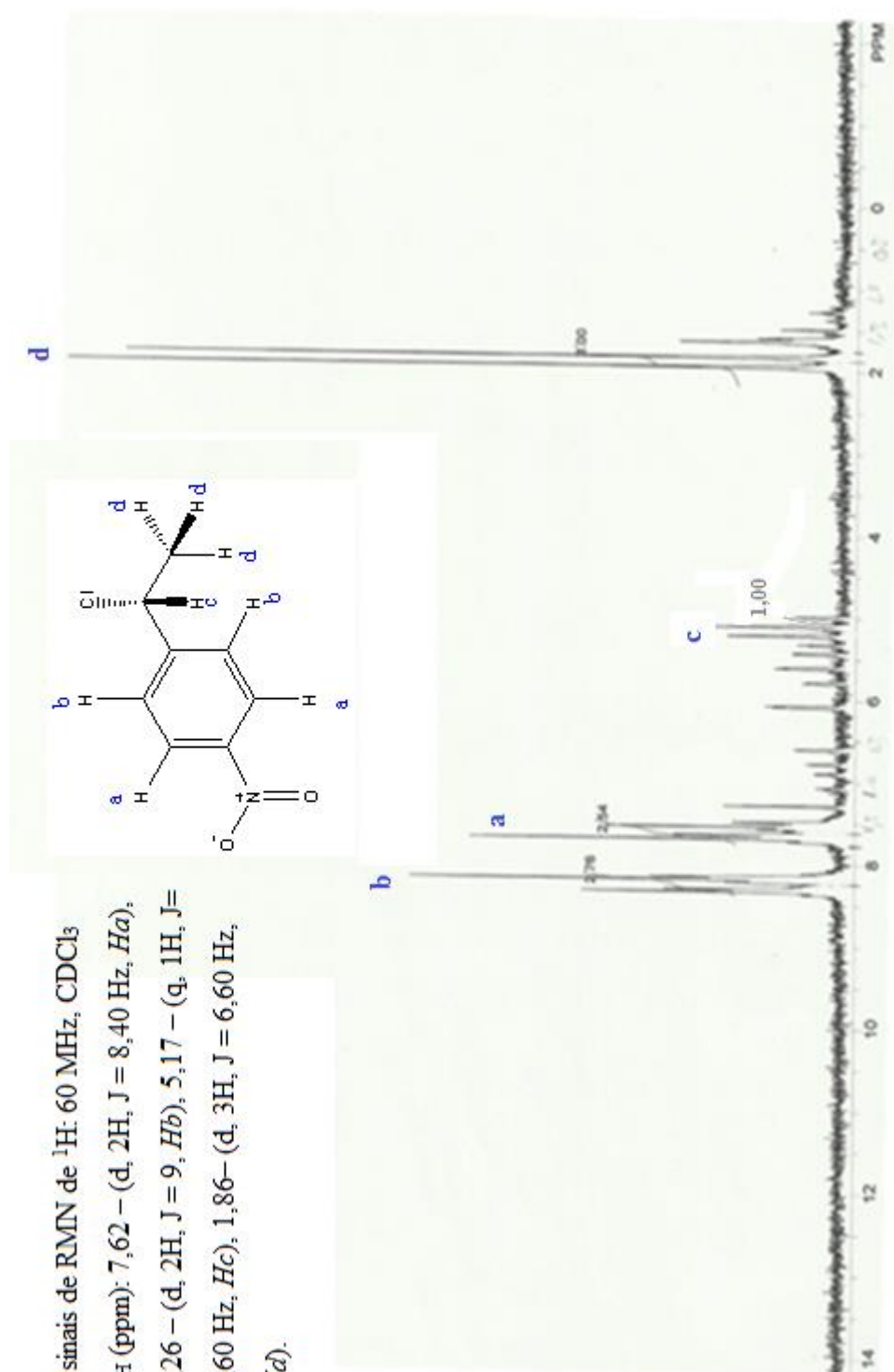


A.3. 2b: 1-(4-nitrophenyl)etanol. CDCl_3 , 60 MHz

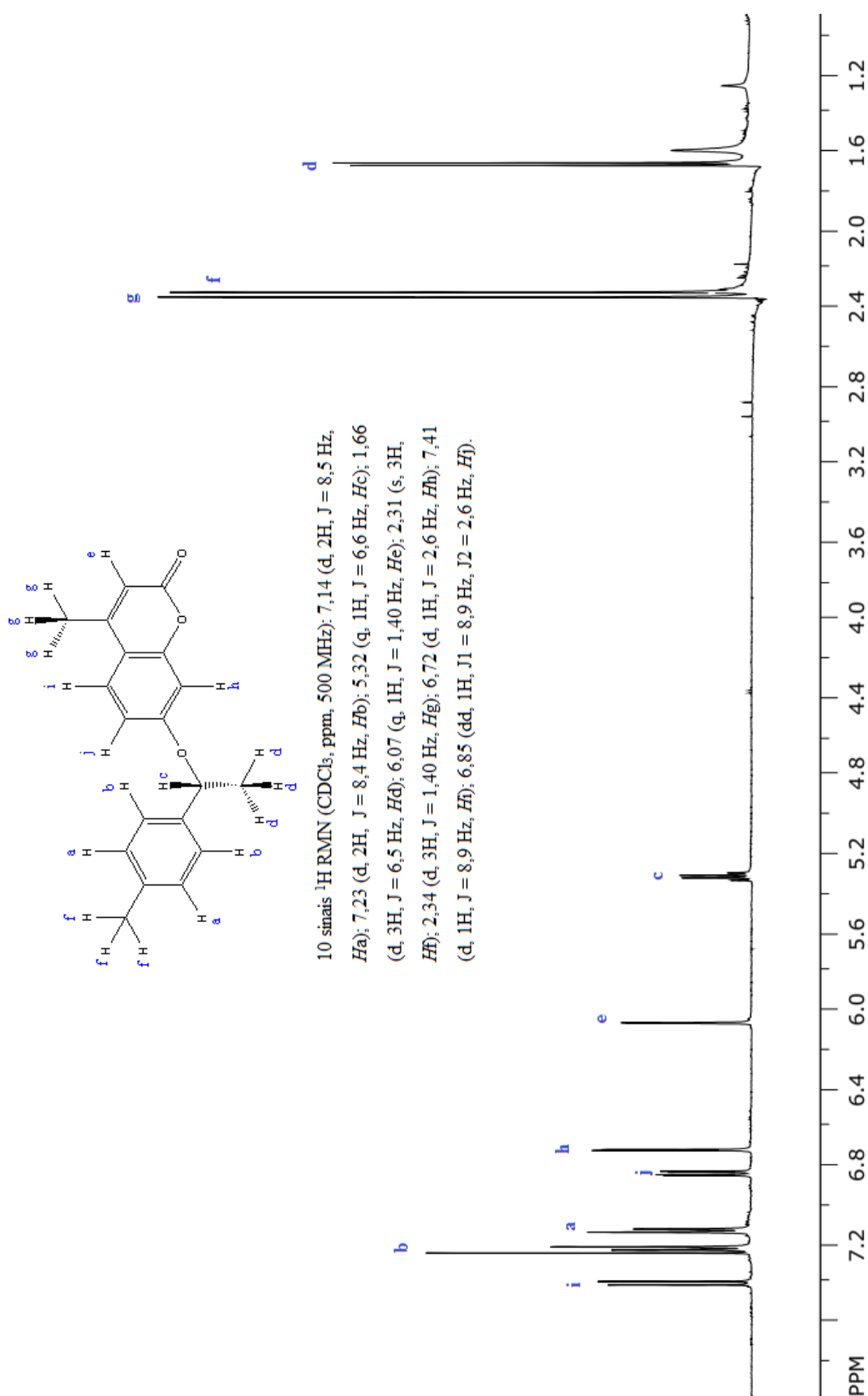


A.4. 3b: 1-(1-cloroetil)-4-nitrobenzeno. CDCl₃, 60 MHz.

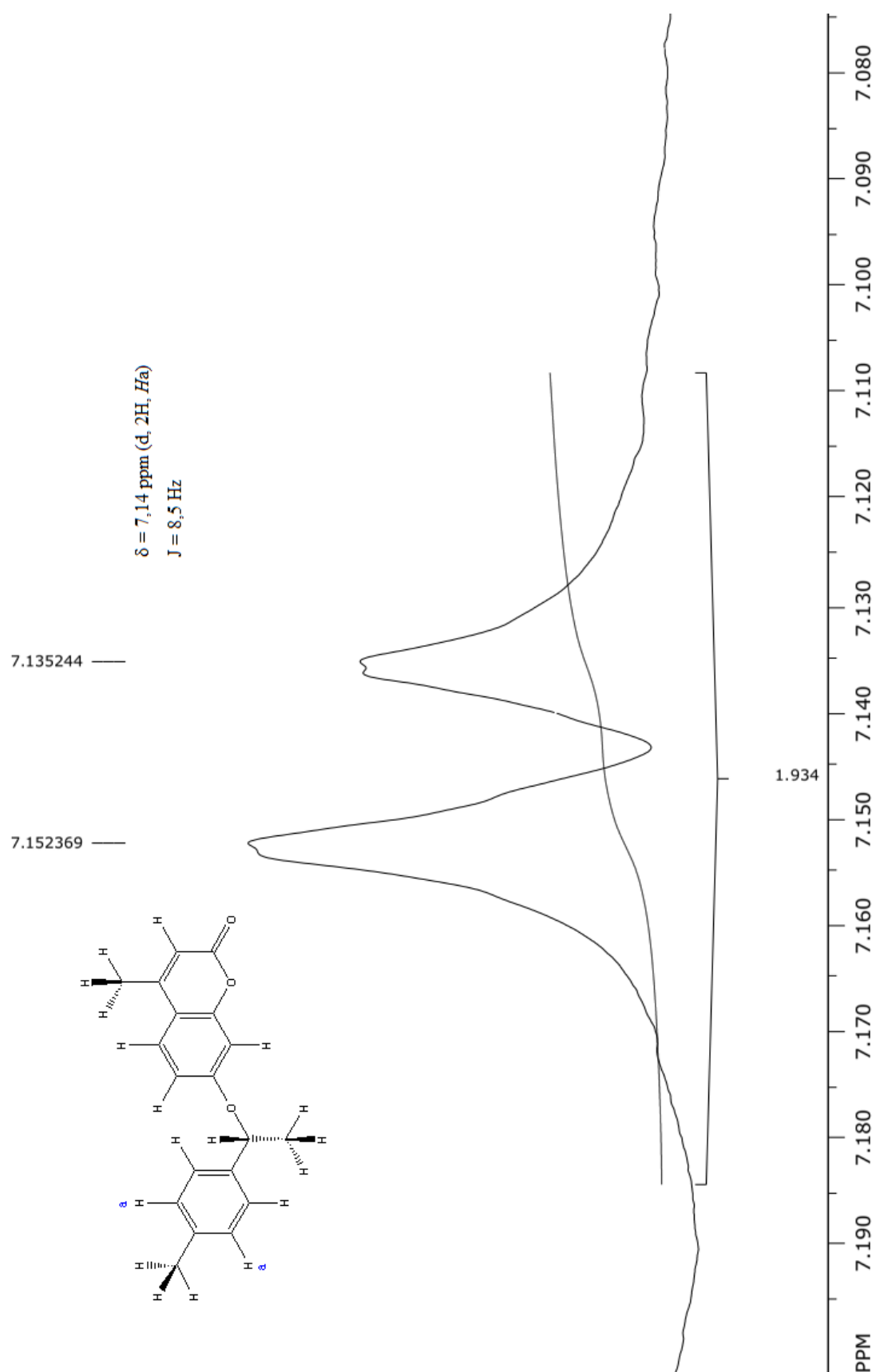
4 sinais de RMN de ¹H: 60 MHz, CDCl₃
 δ_H (ppm): 7,62 – (d, 2H, J = 8,40 Hz, *Ha*),
 8,26 – (d, 2H, J = 9, *Hb*), 5,17 – (q, 1H, J =
 6,60 Hz, *Hc*), 1,86 – (d, 3H, J = 6,60 Hz,
Ha).



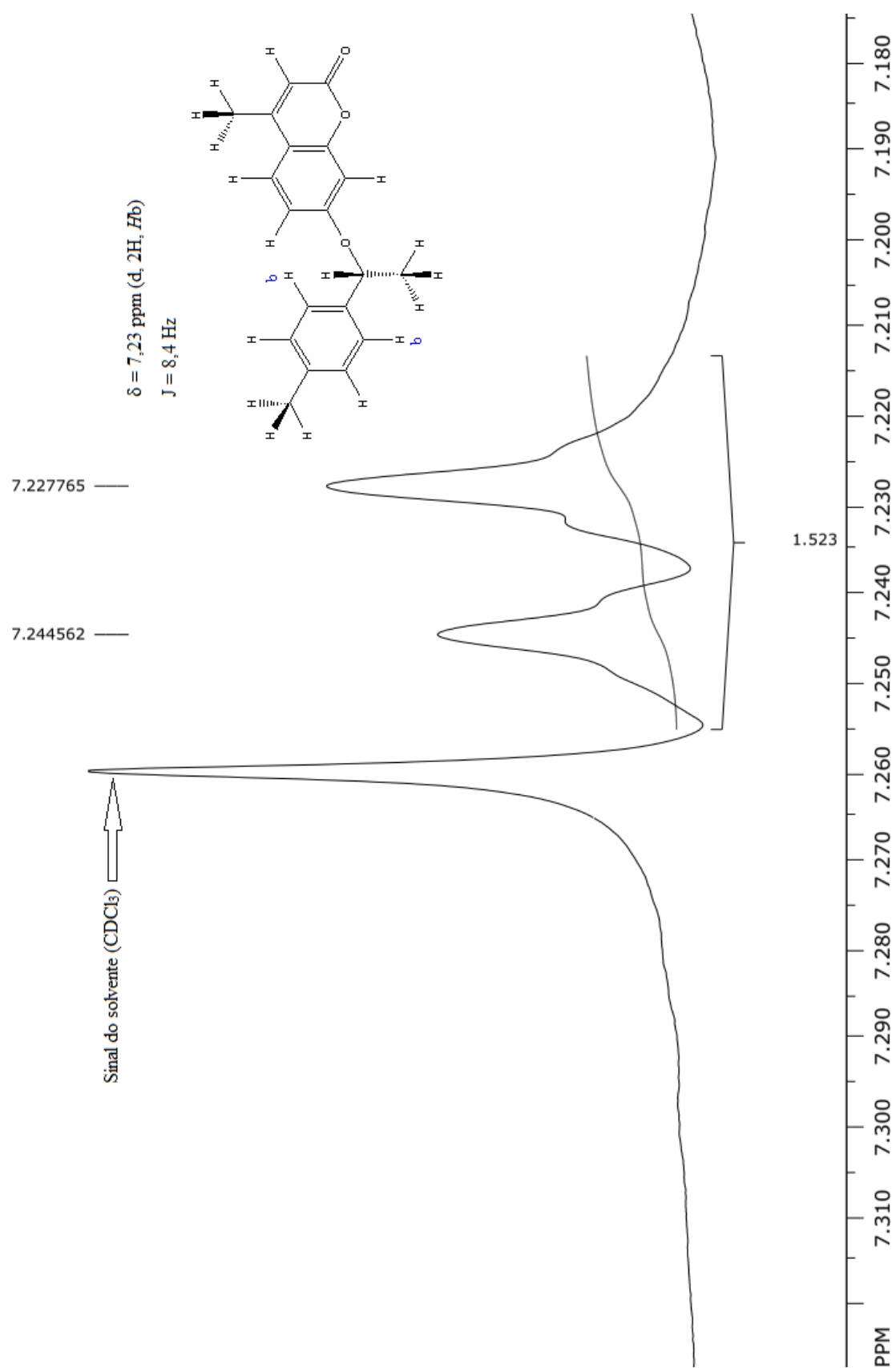
A.5. 4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz.



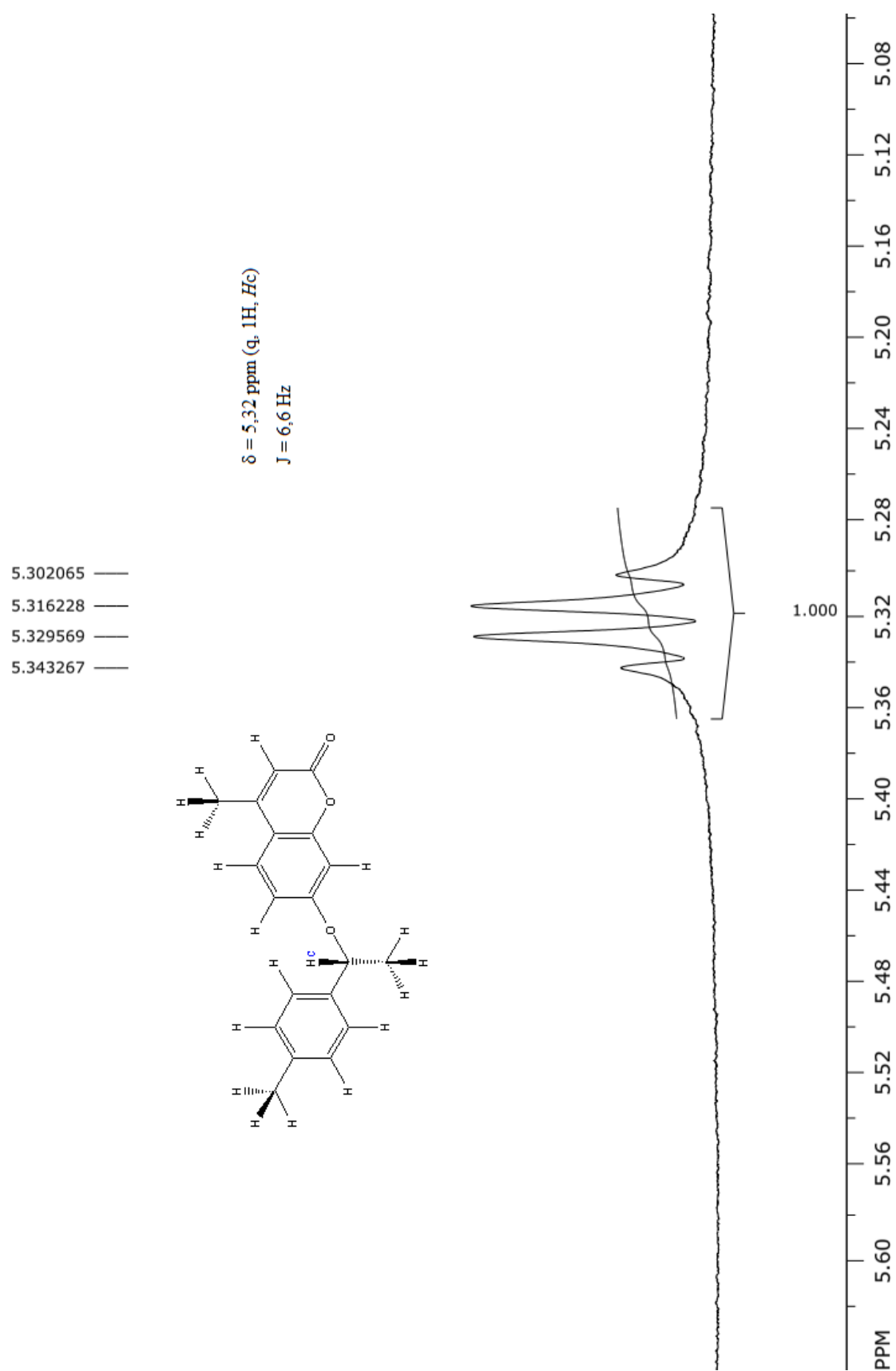
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz.



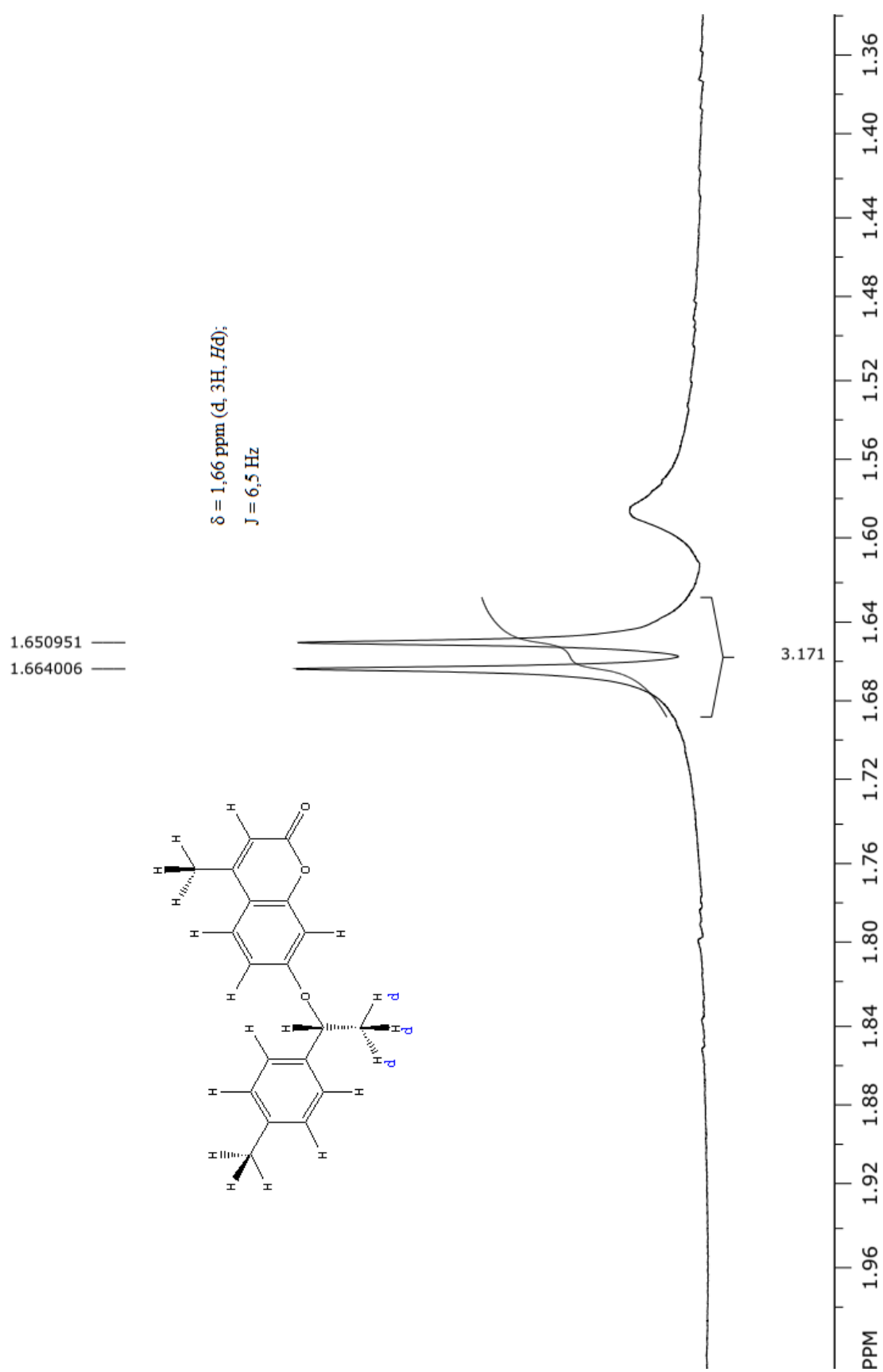
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl_3 , 500MHz.



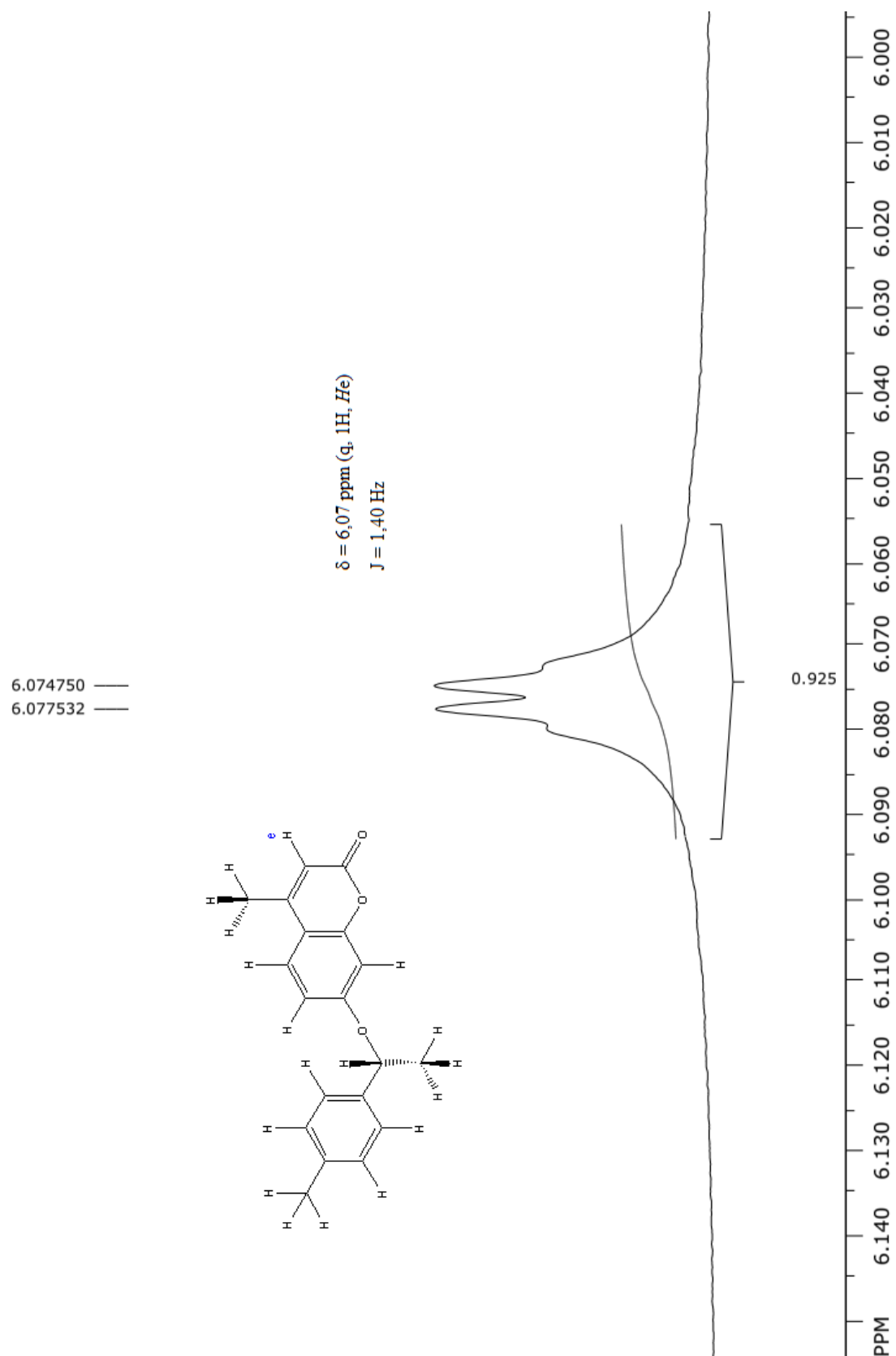
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



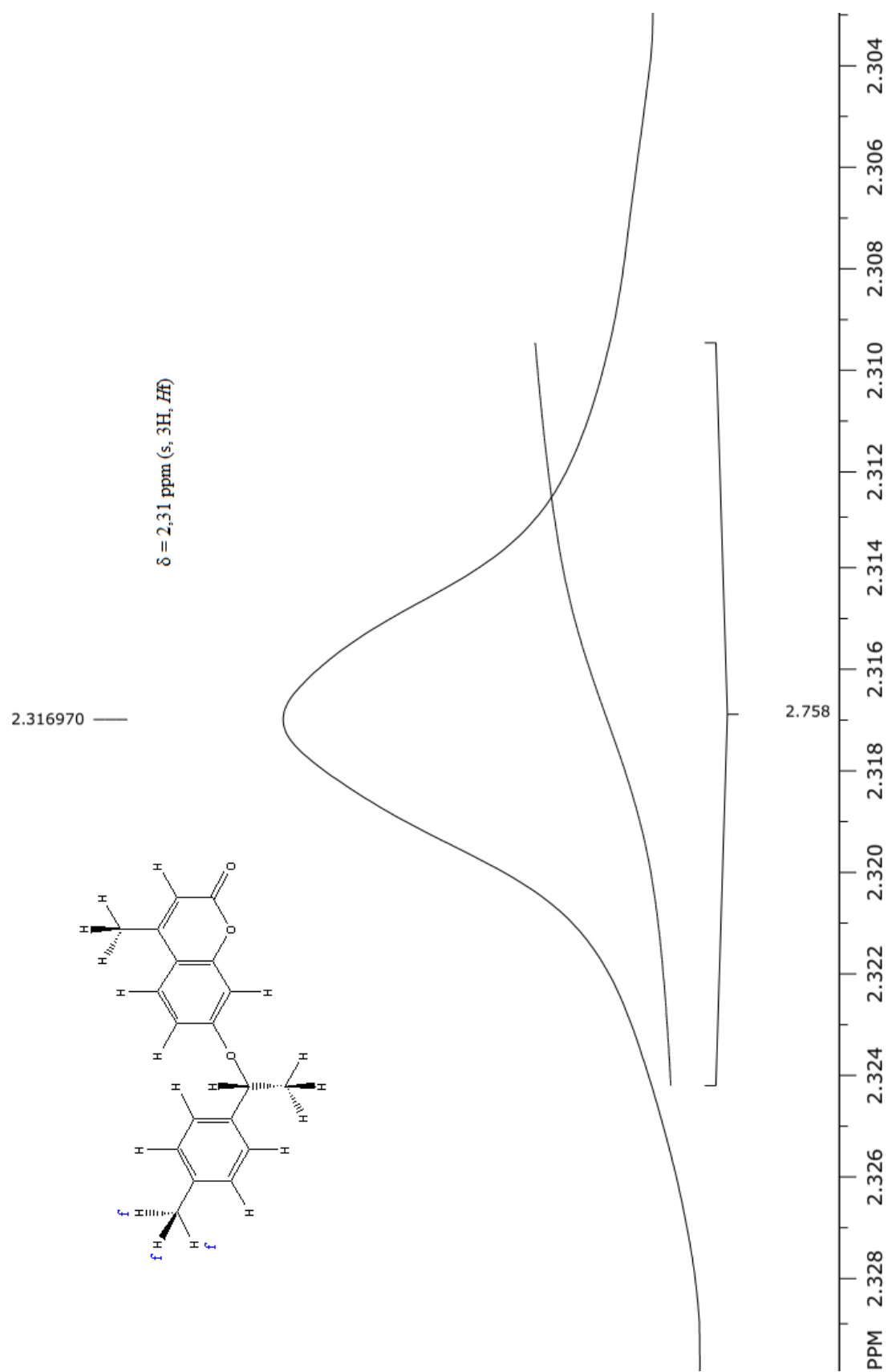
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz.



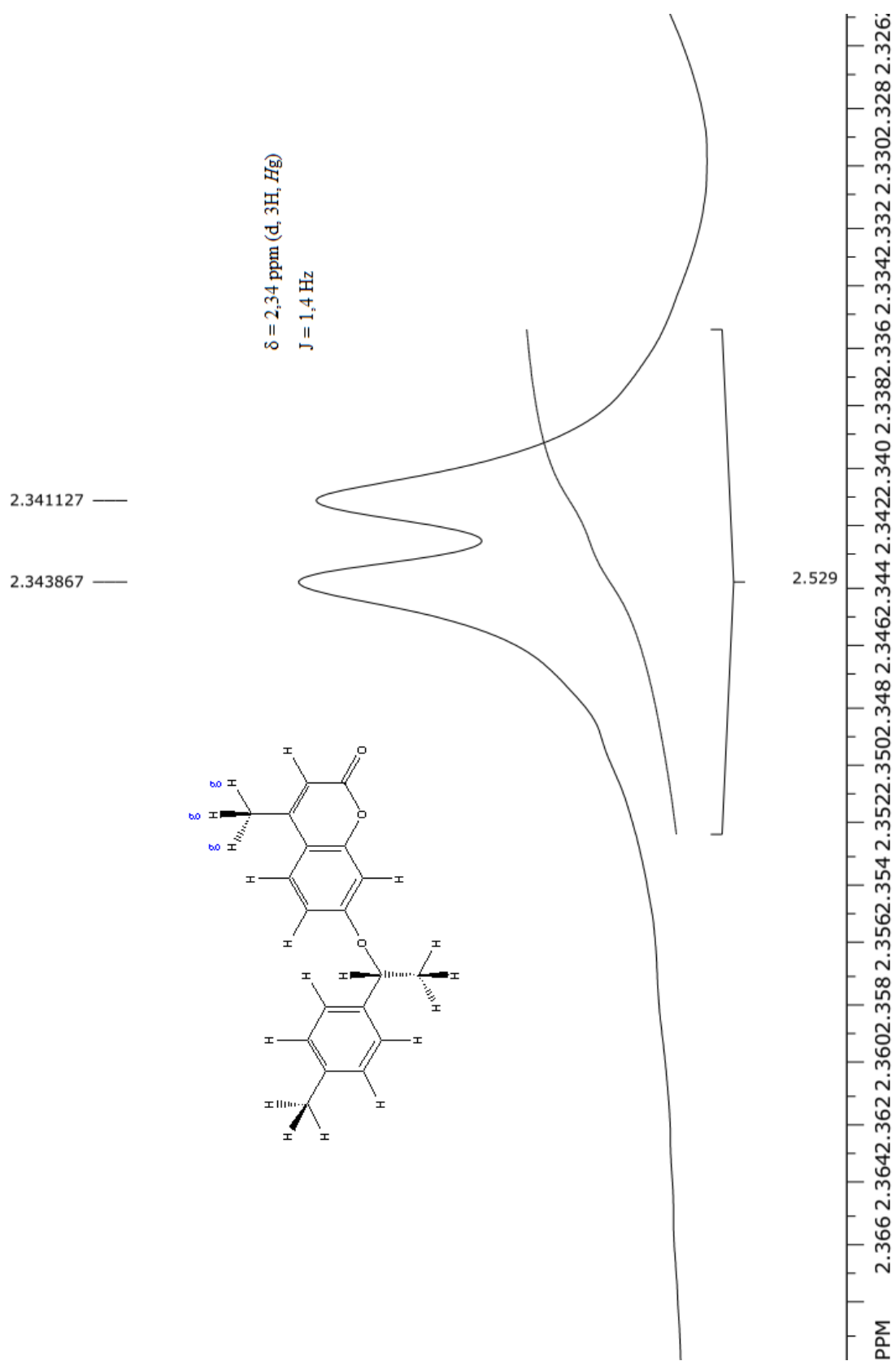
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



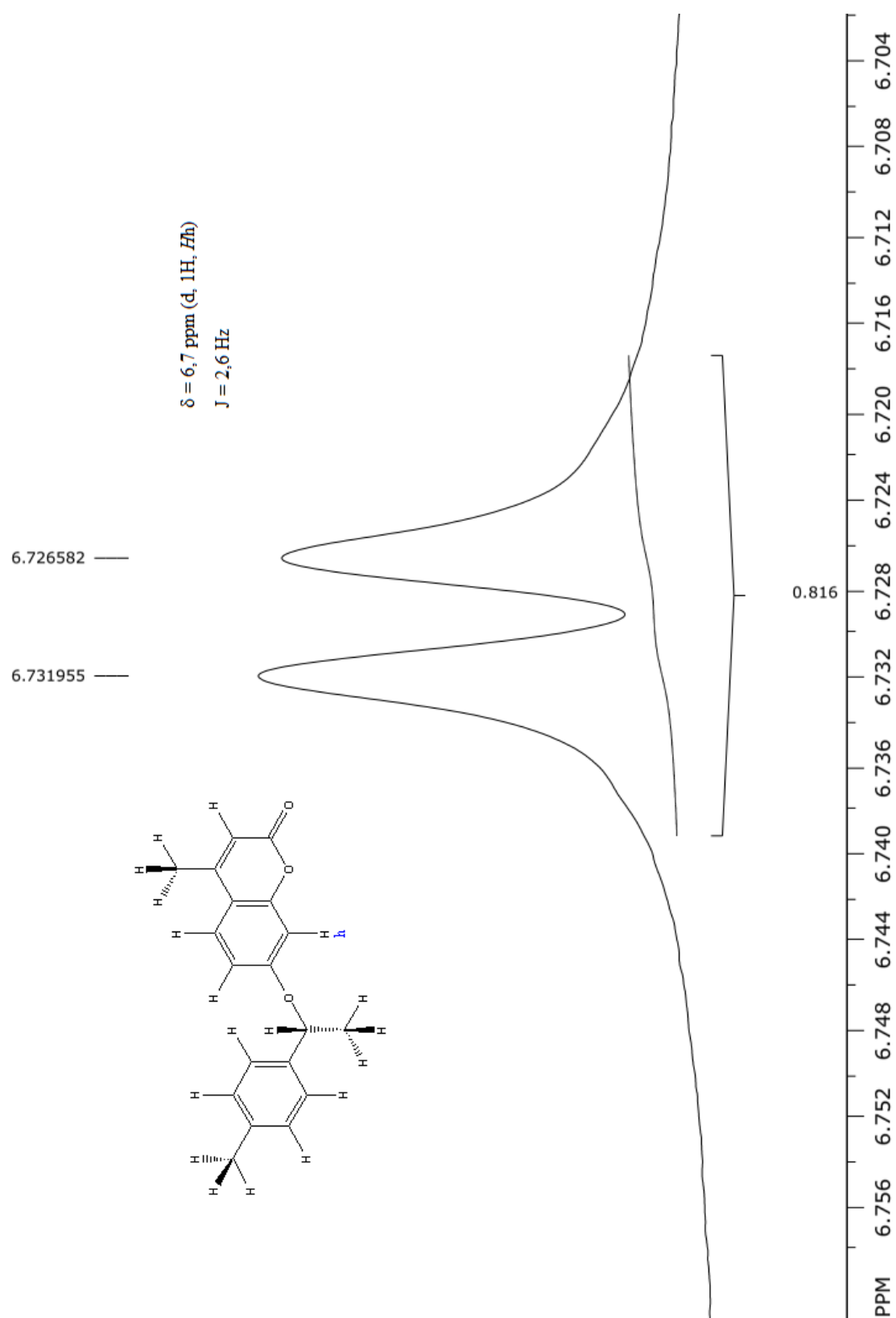
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz.



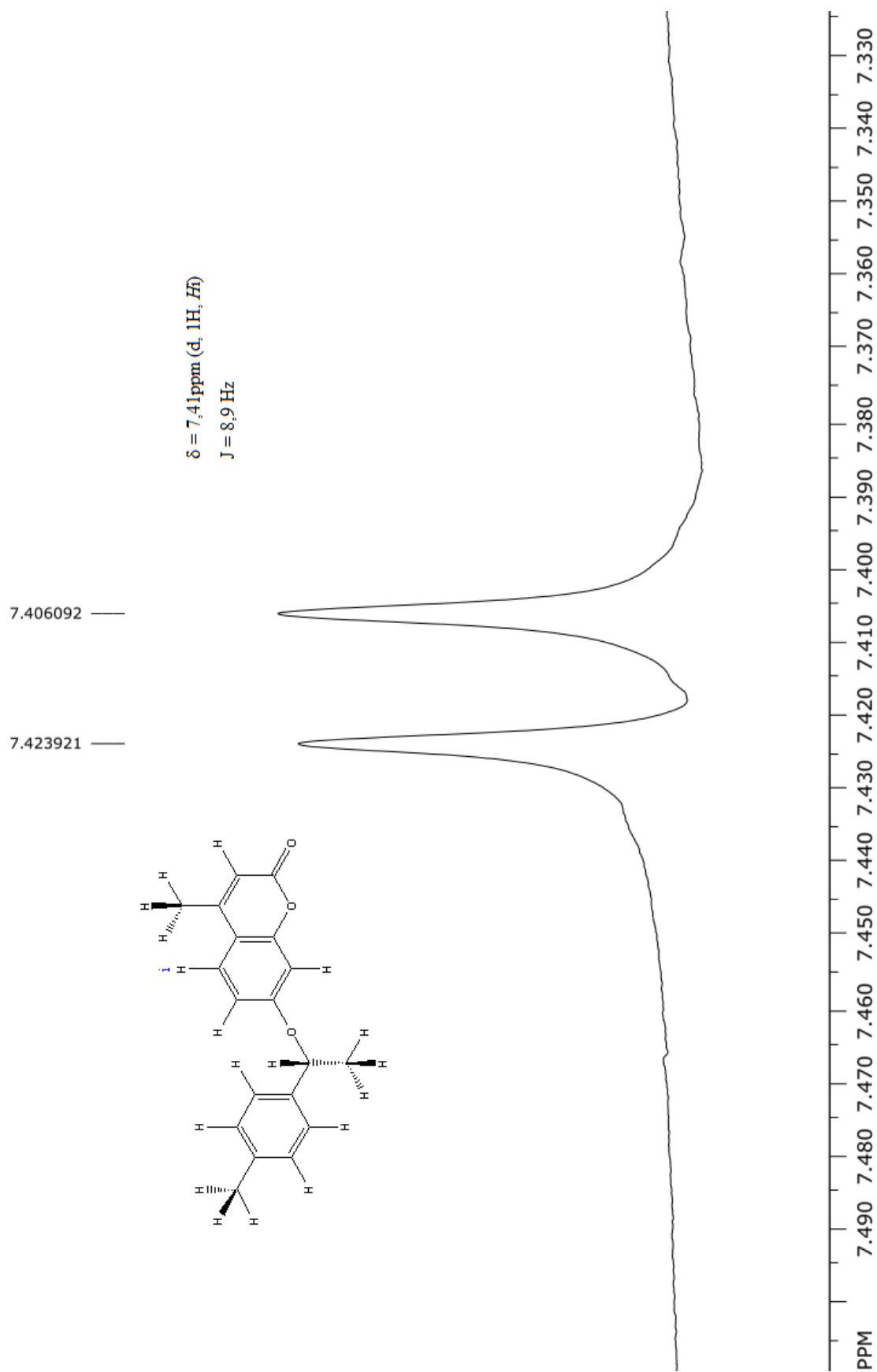
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



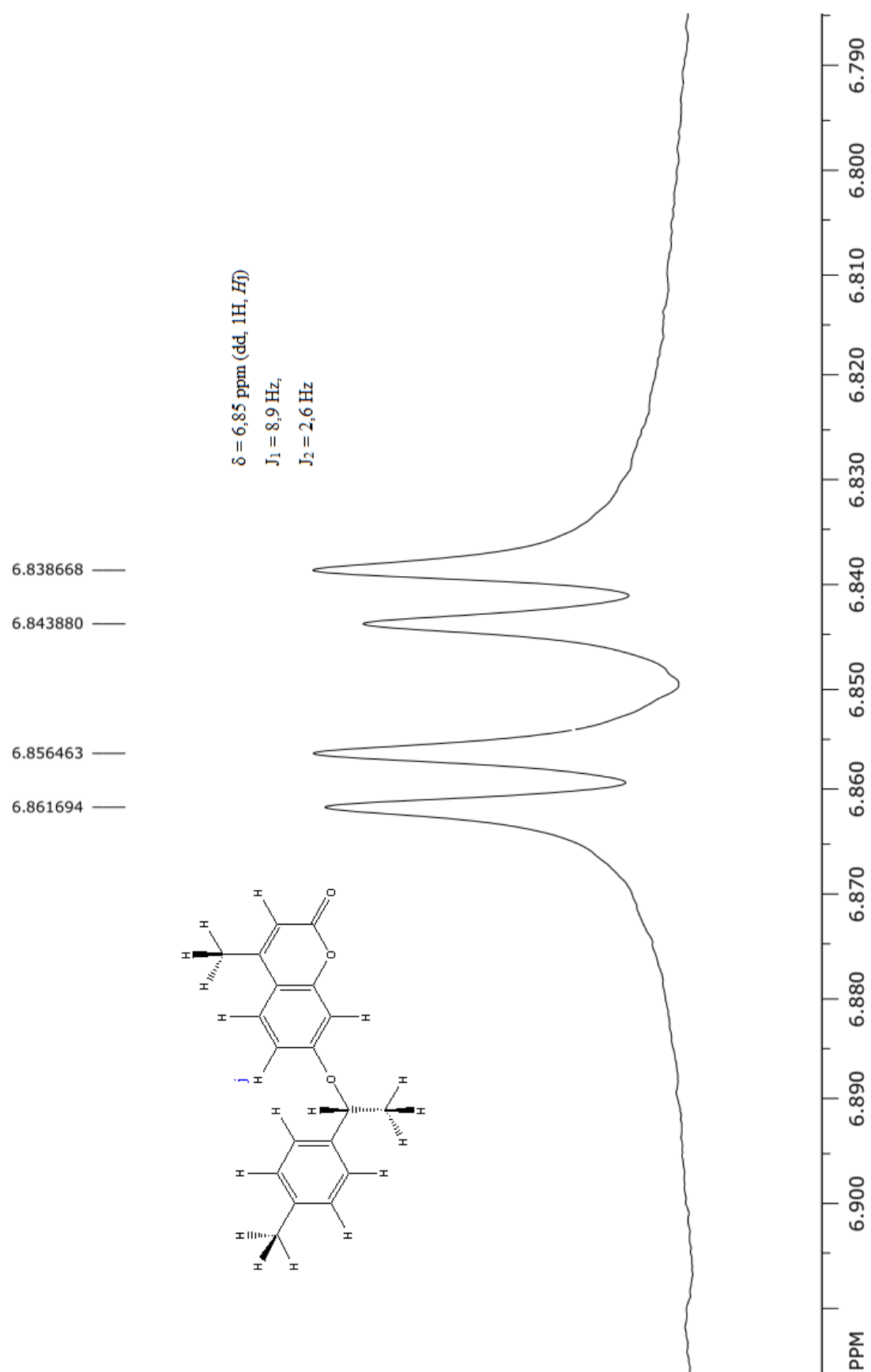
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



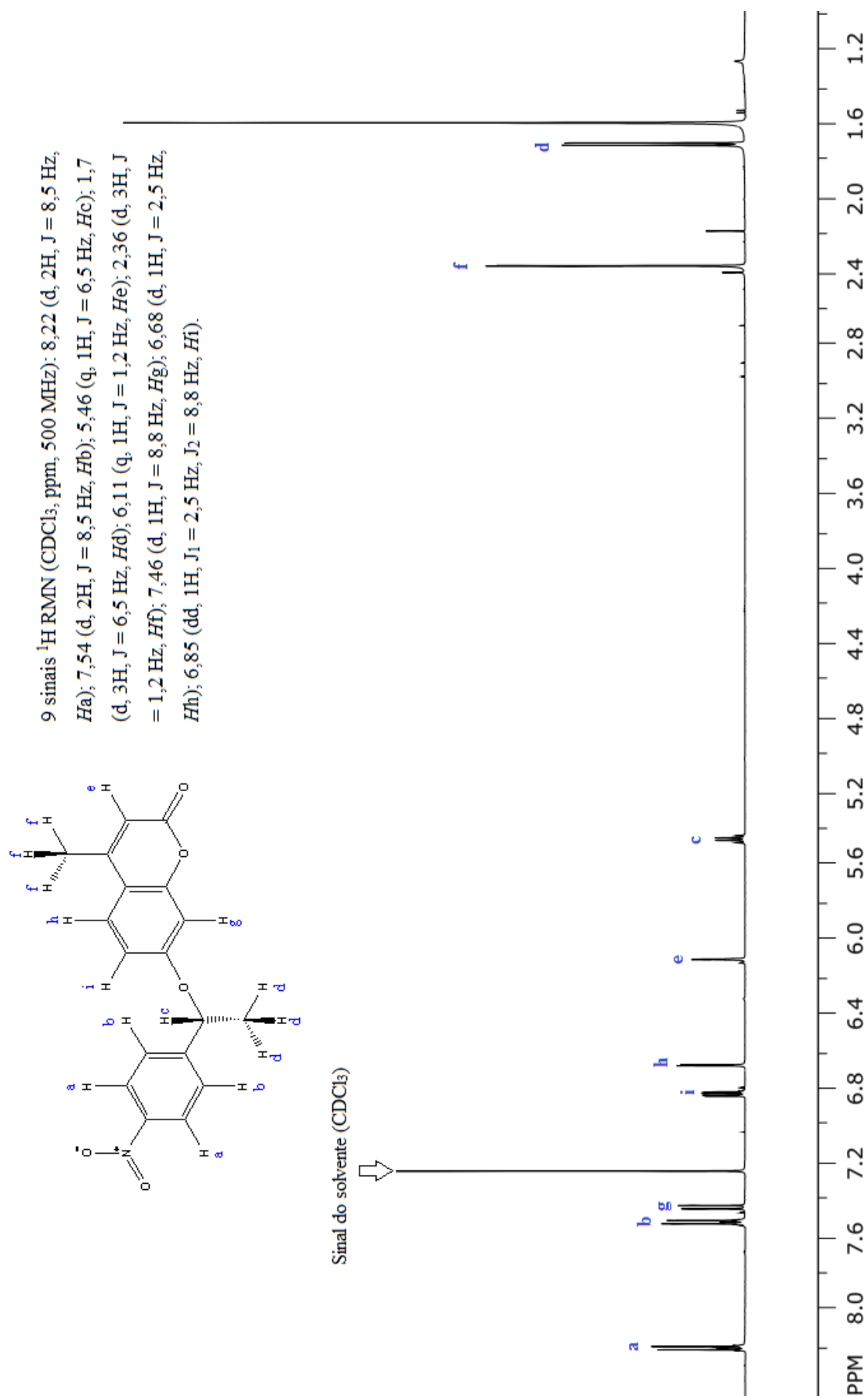
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



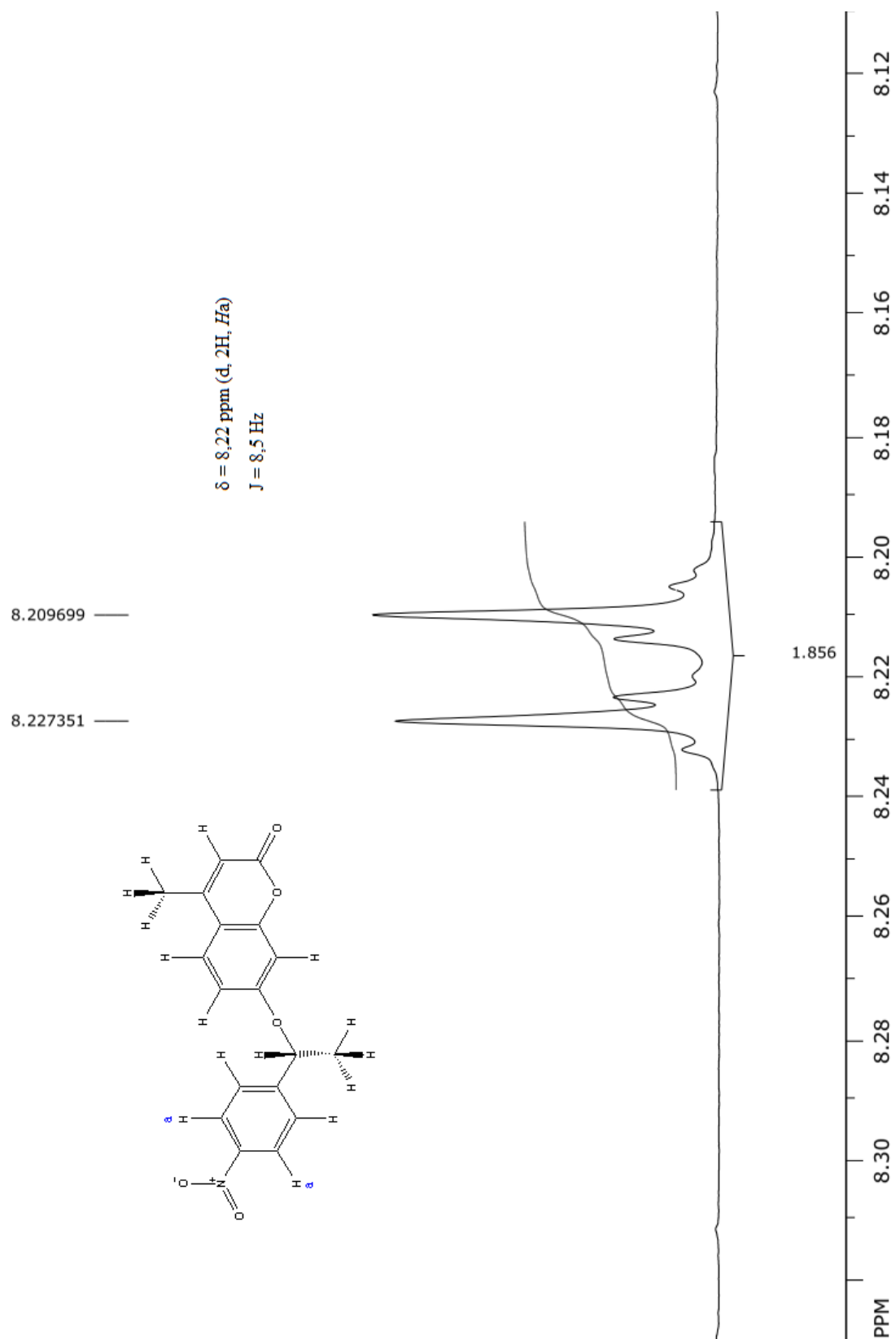
4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



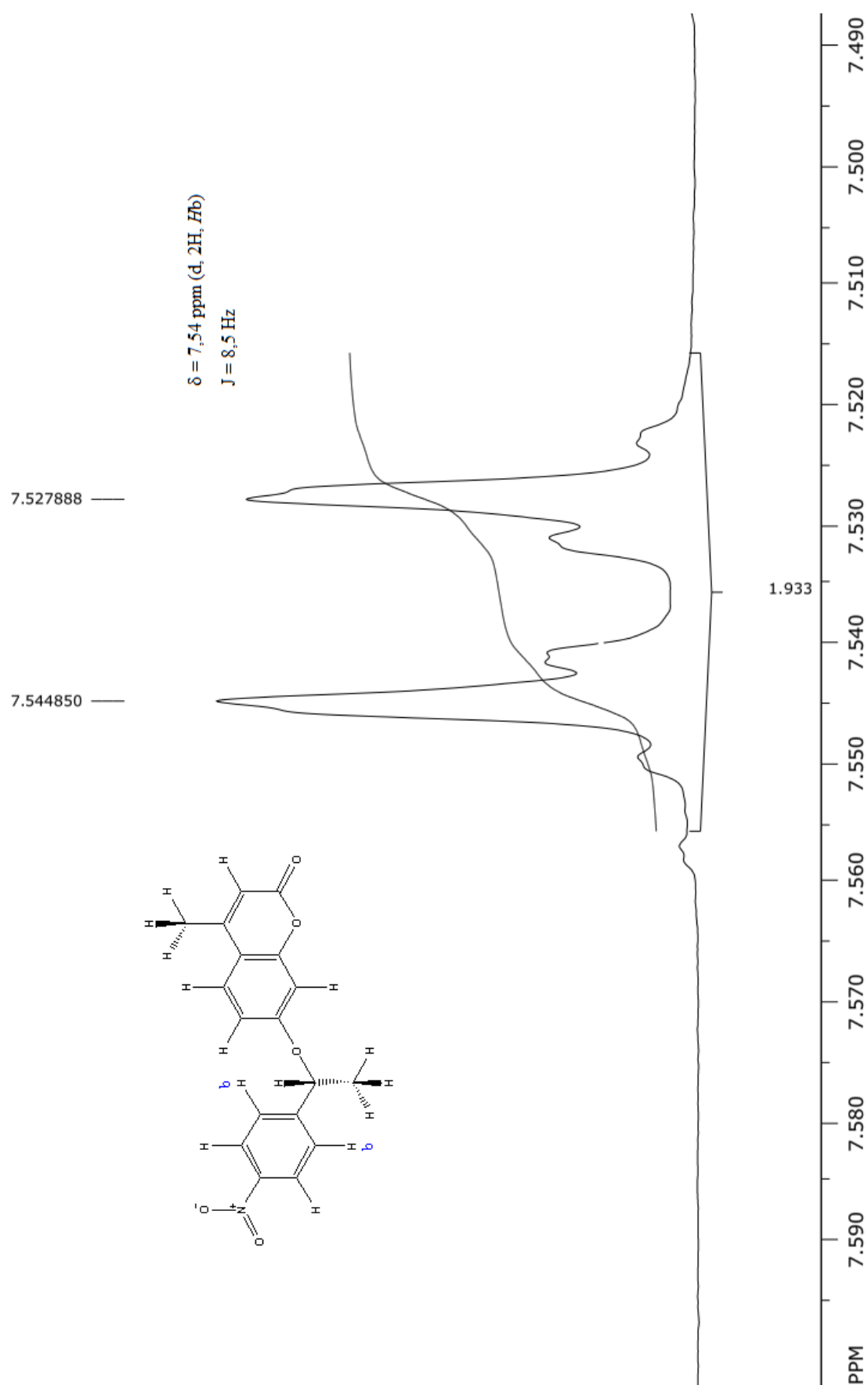
A.6. 4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



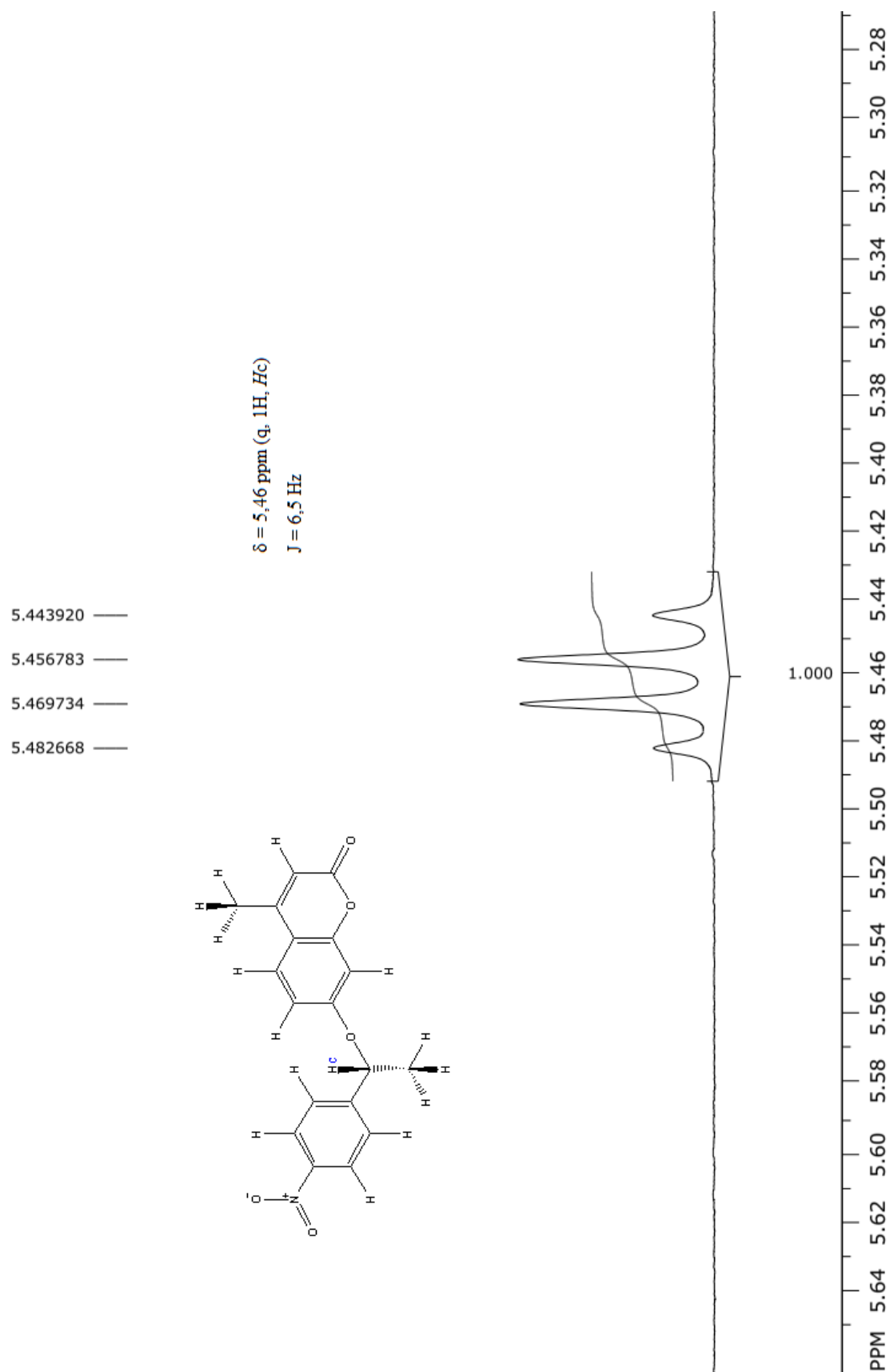
4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



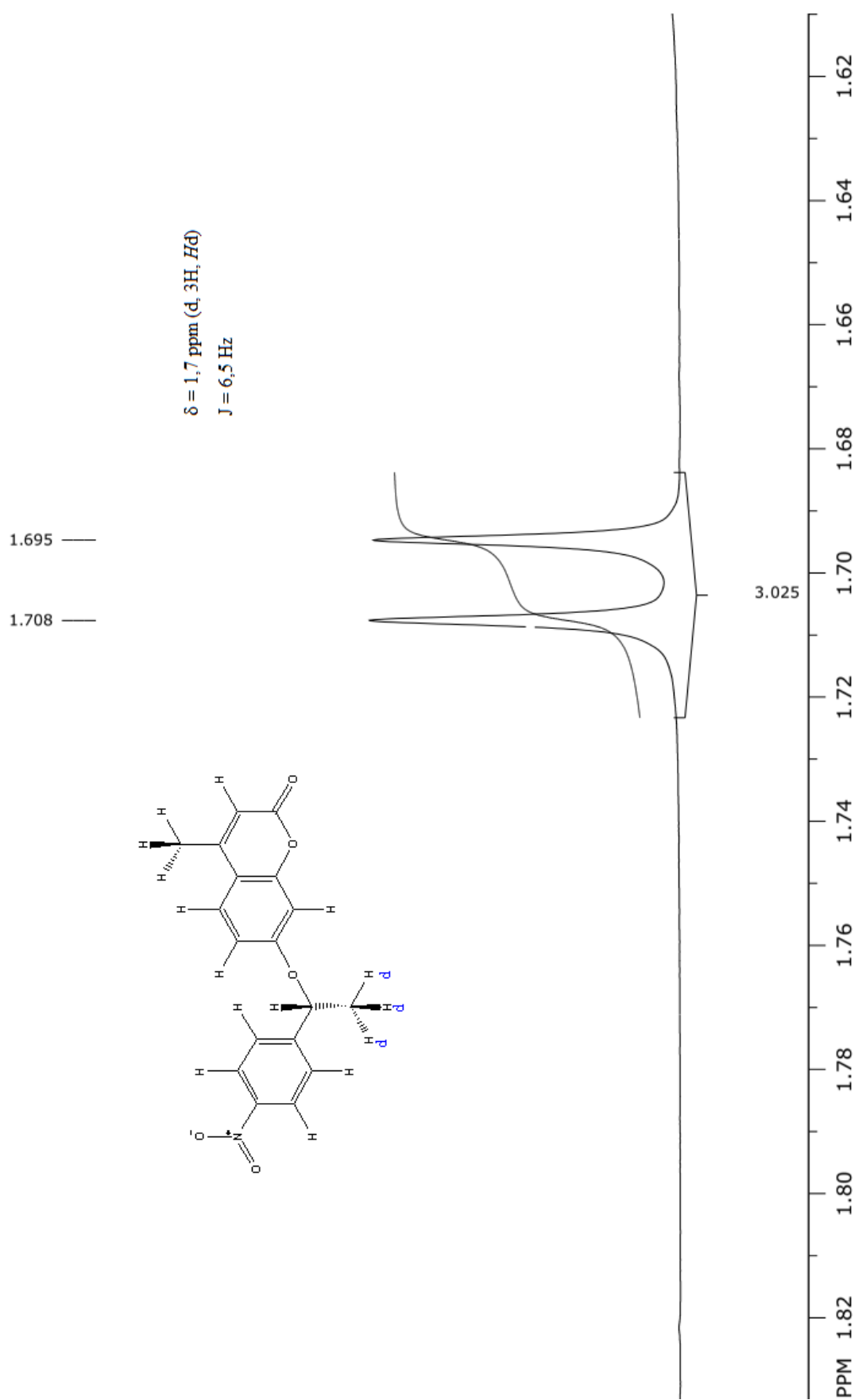
4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



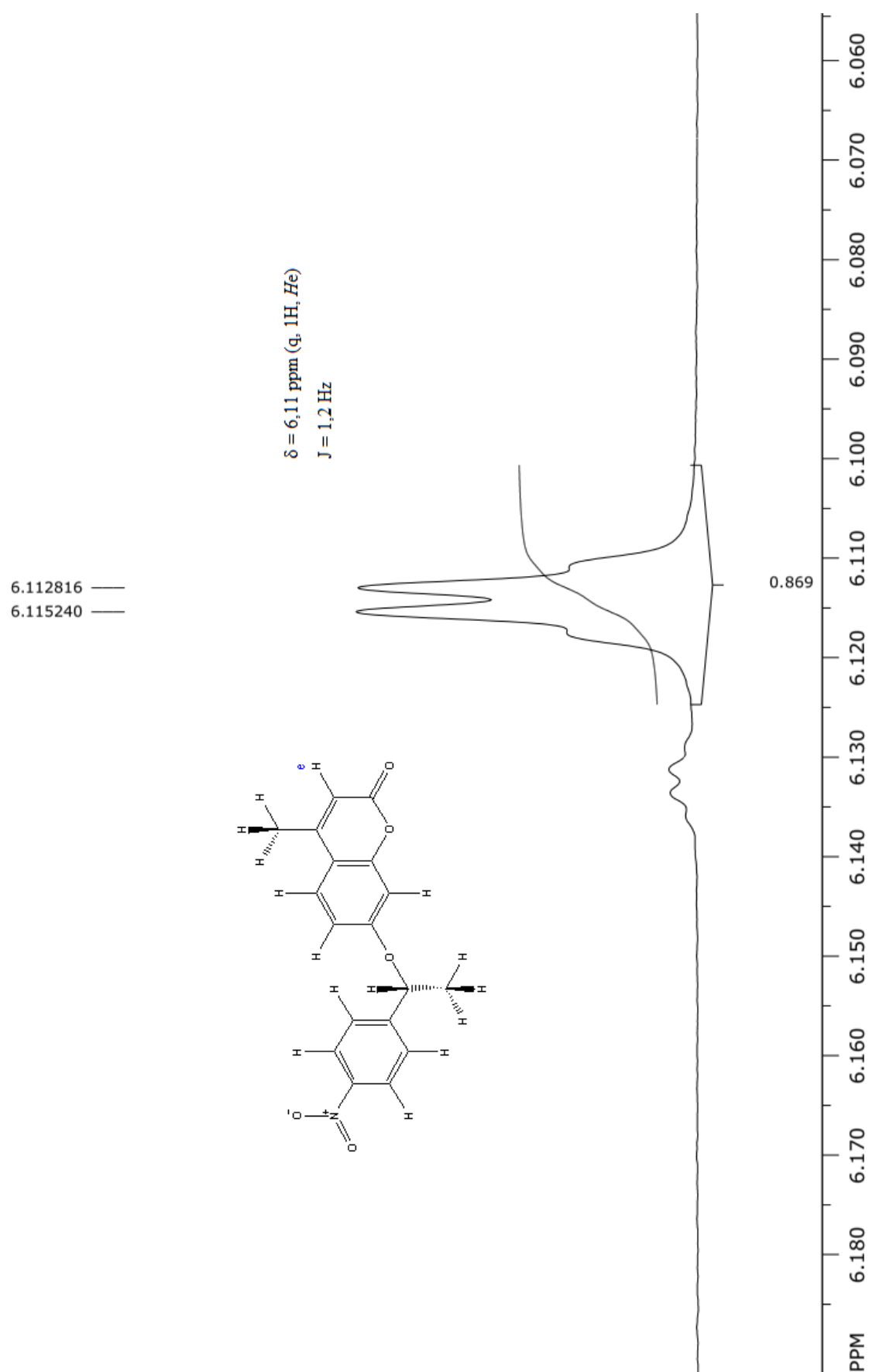
4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



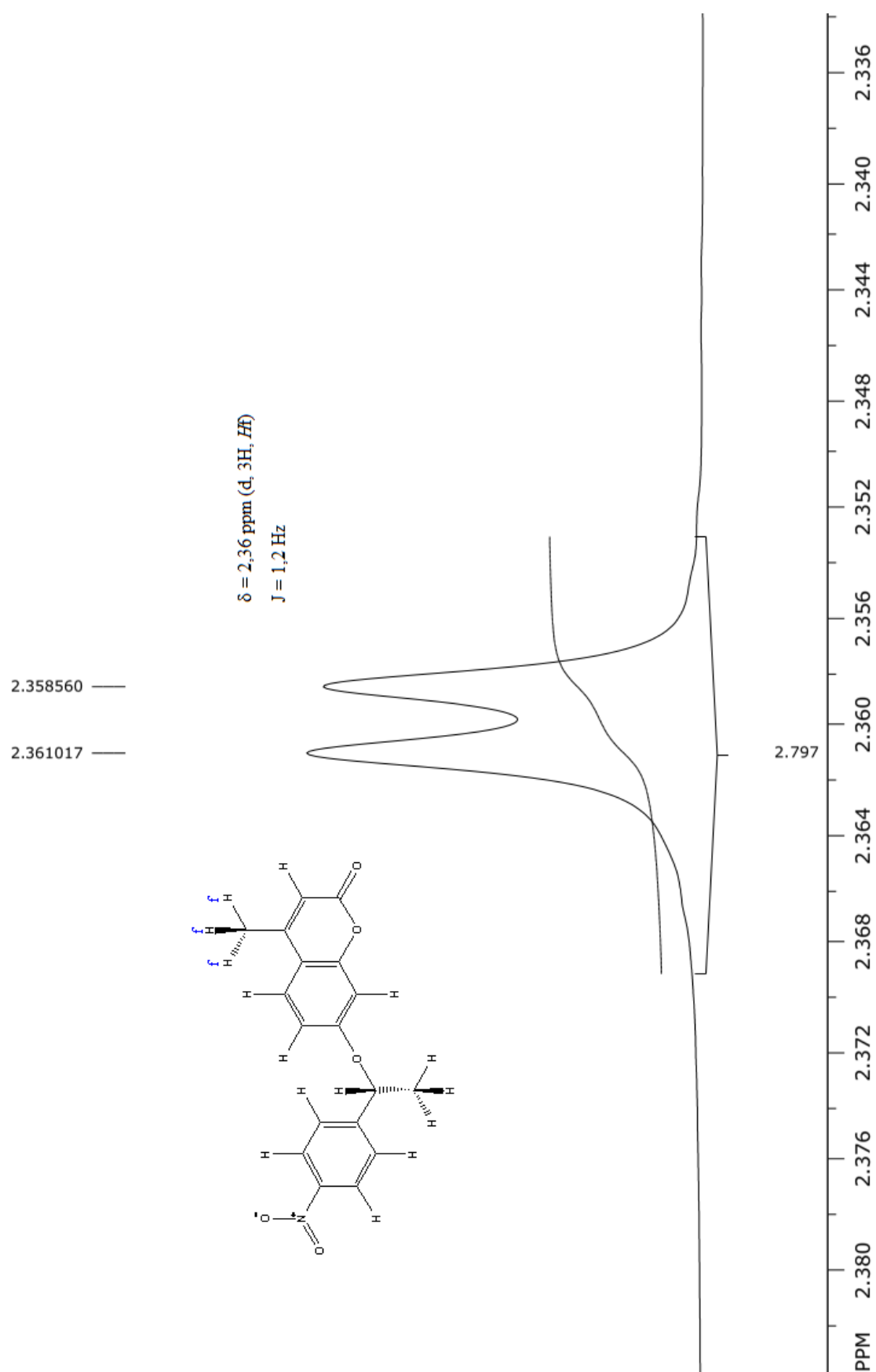
4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



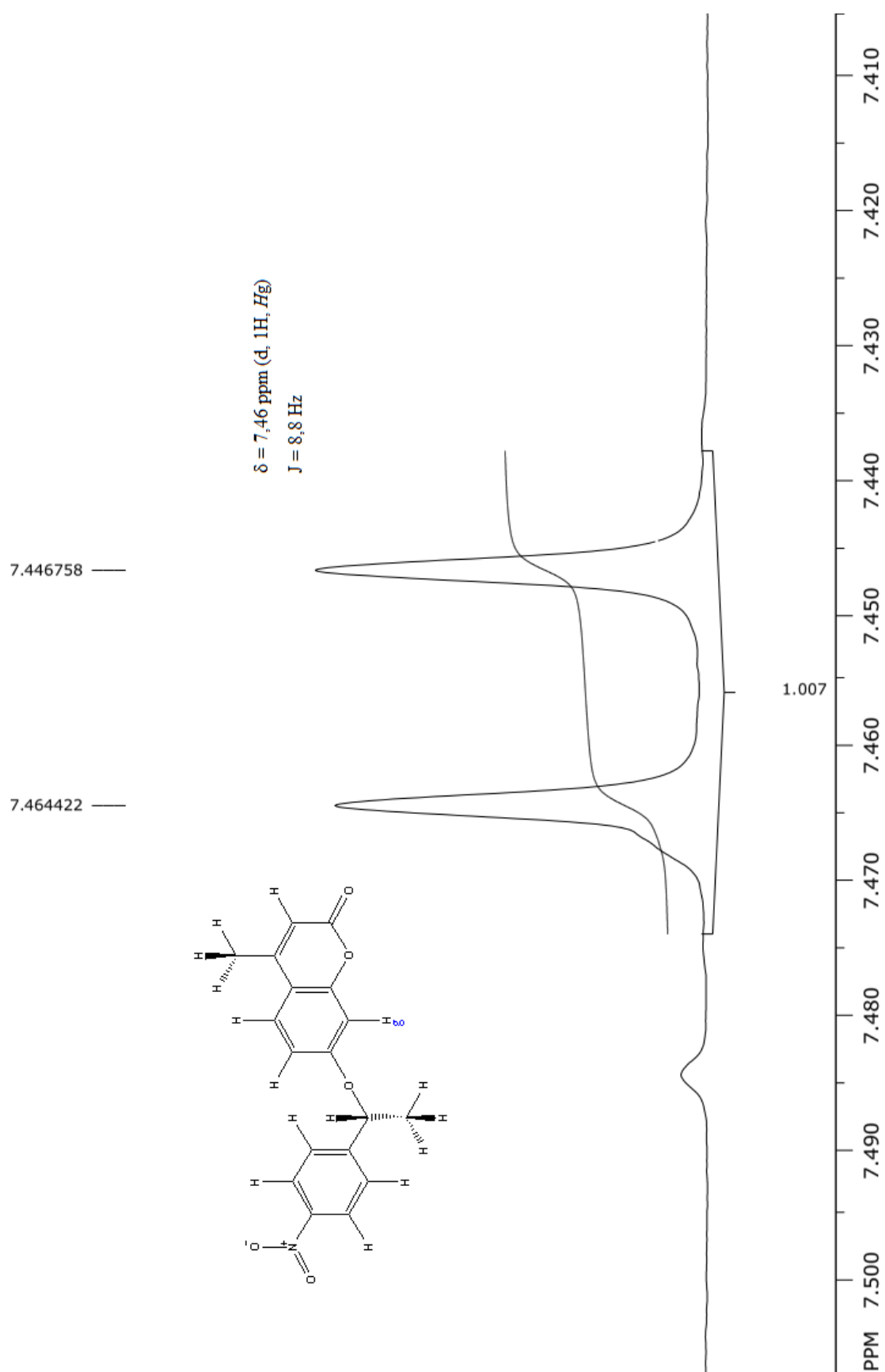
4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



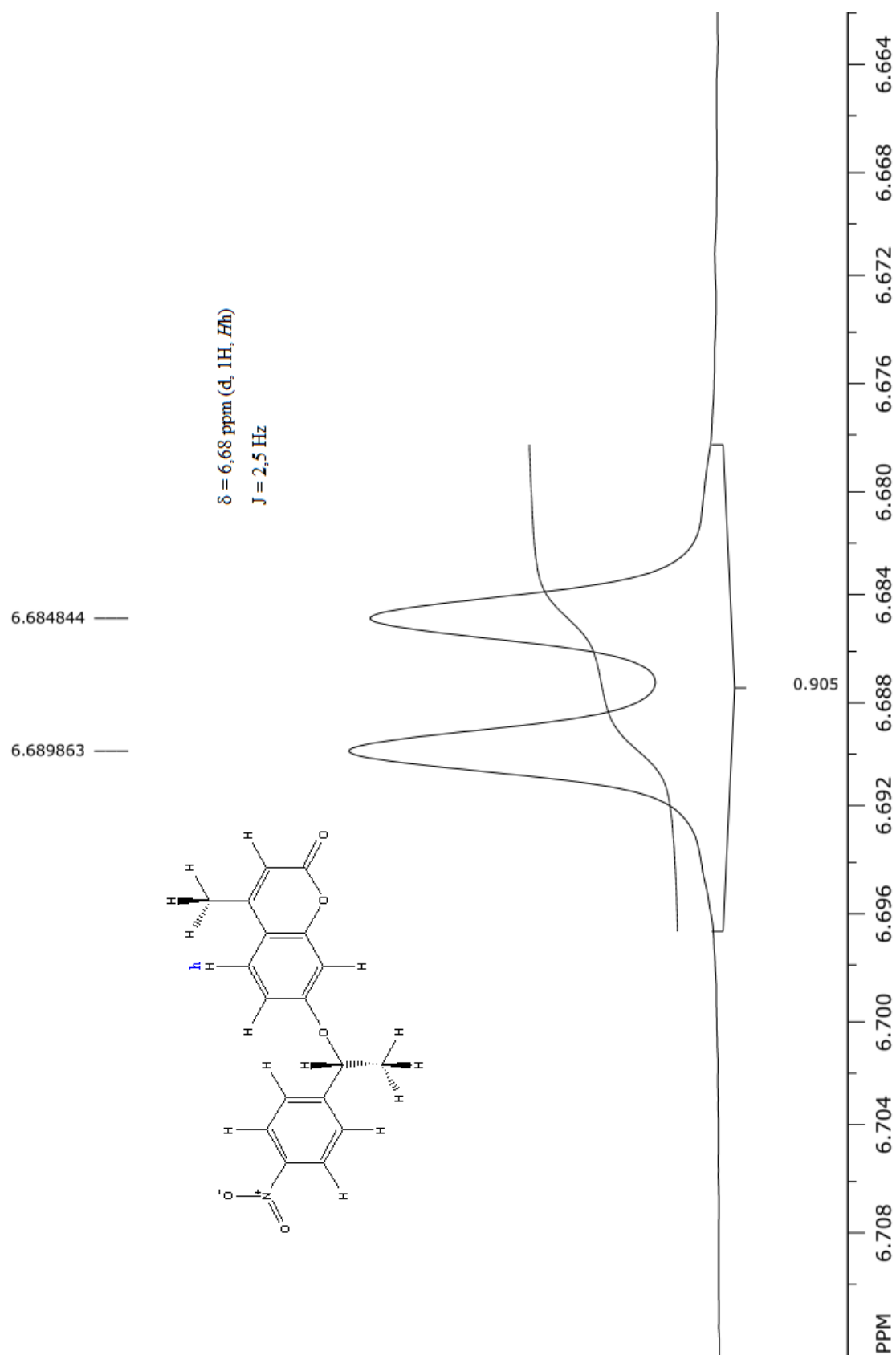
4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



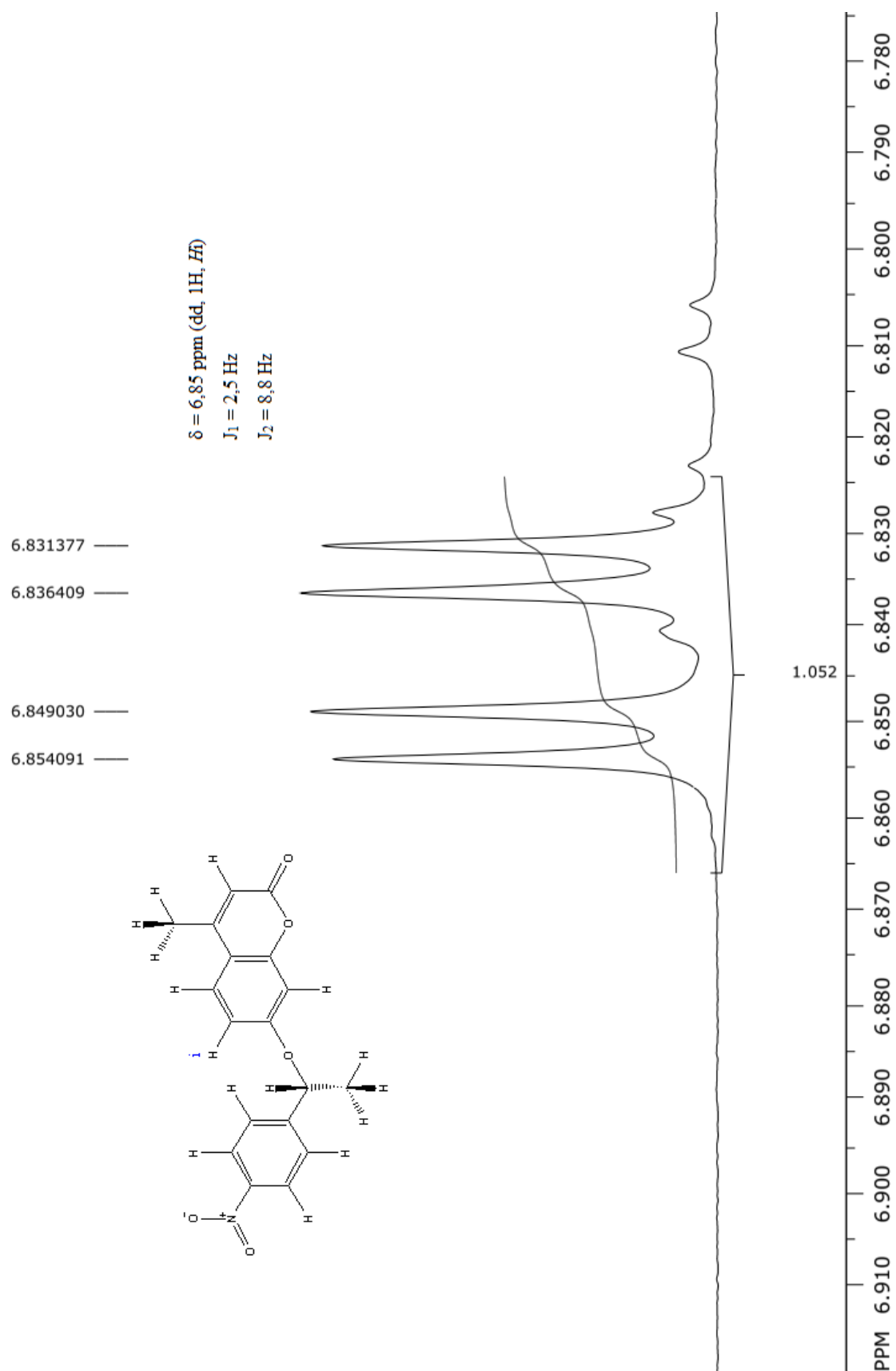
4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz



4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz

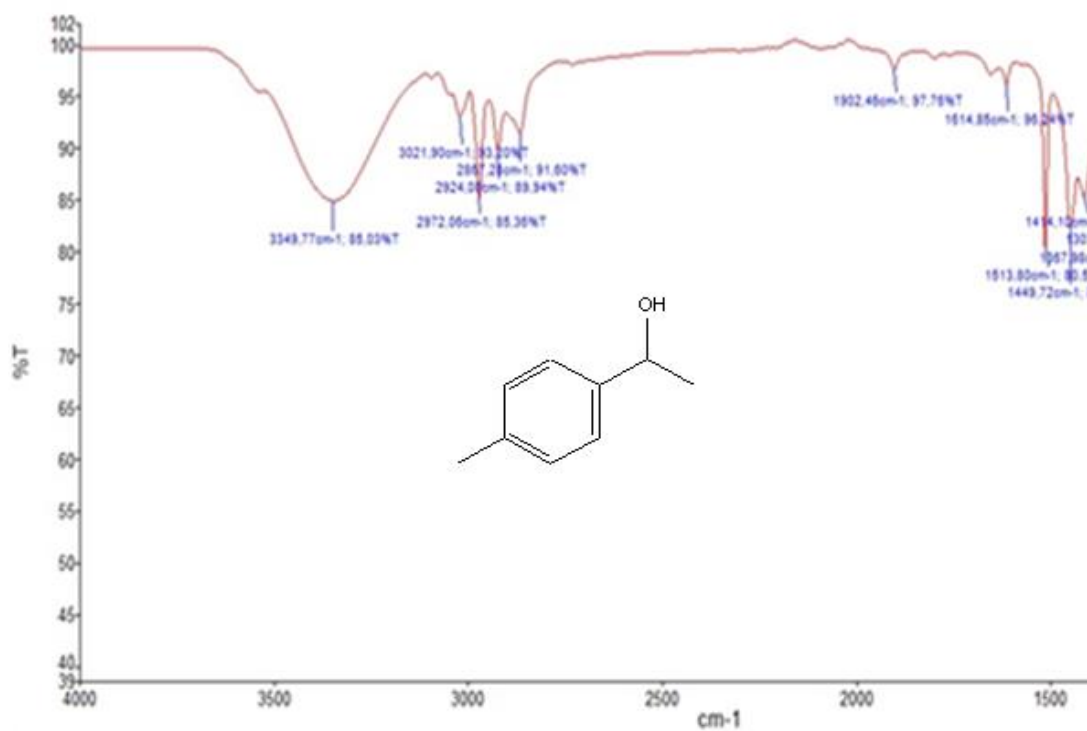


4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona. CDCl₃, 500MHz

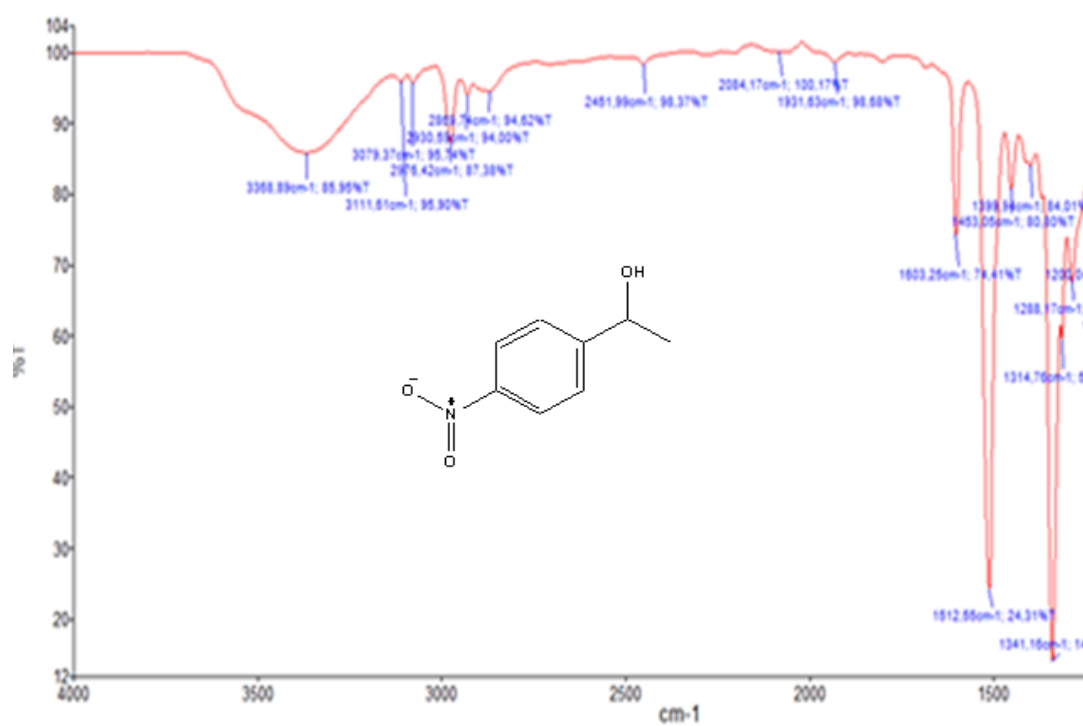


ANEXO B – Espectros de IV – ATR

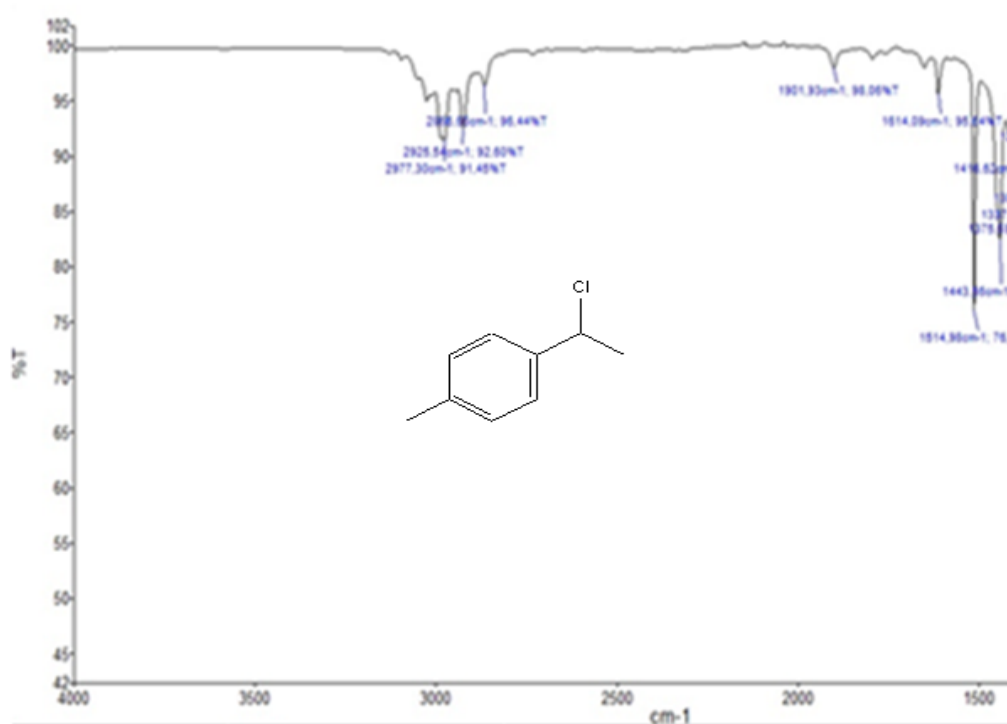
B.1. 2a: 1-(4-metilfenil)etanol



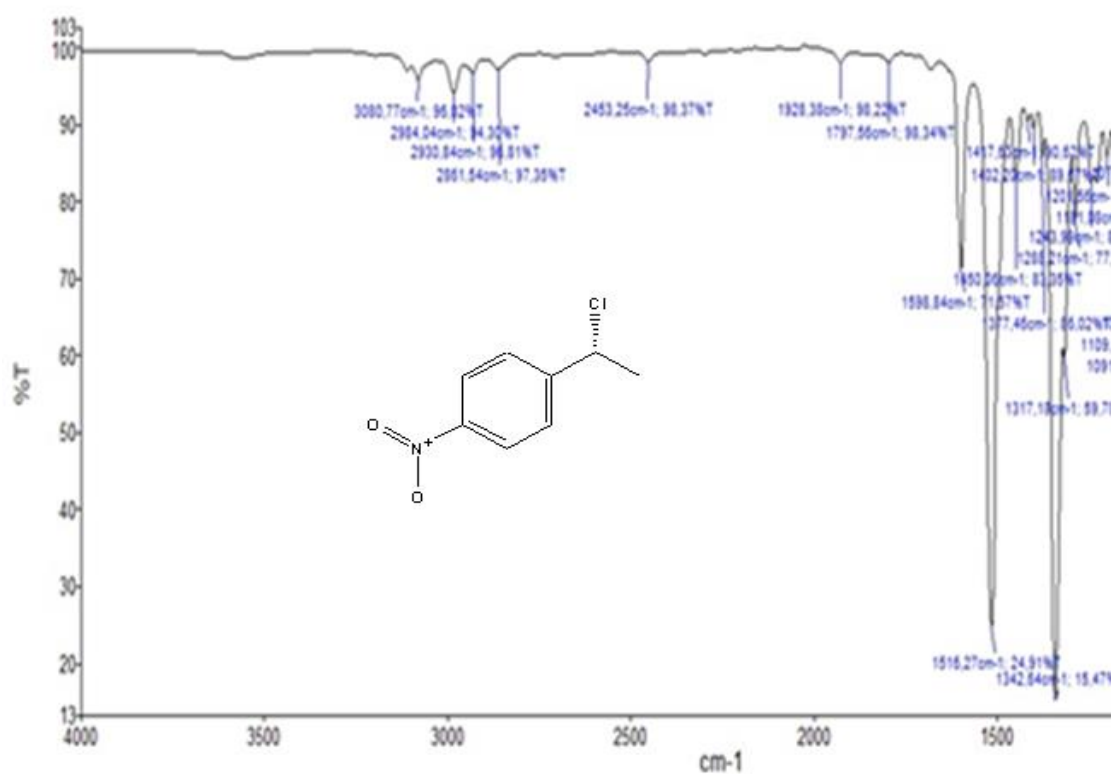
B.2. 2b: 1-(4-nitrofenil)etanol



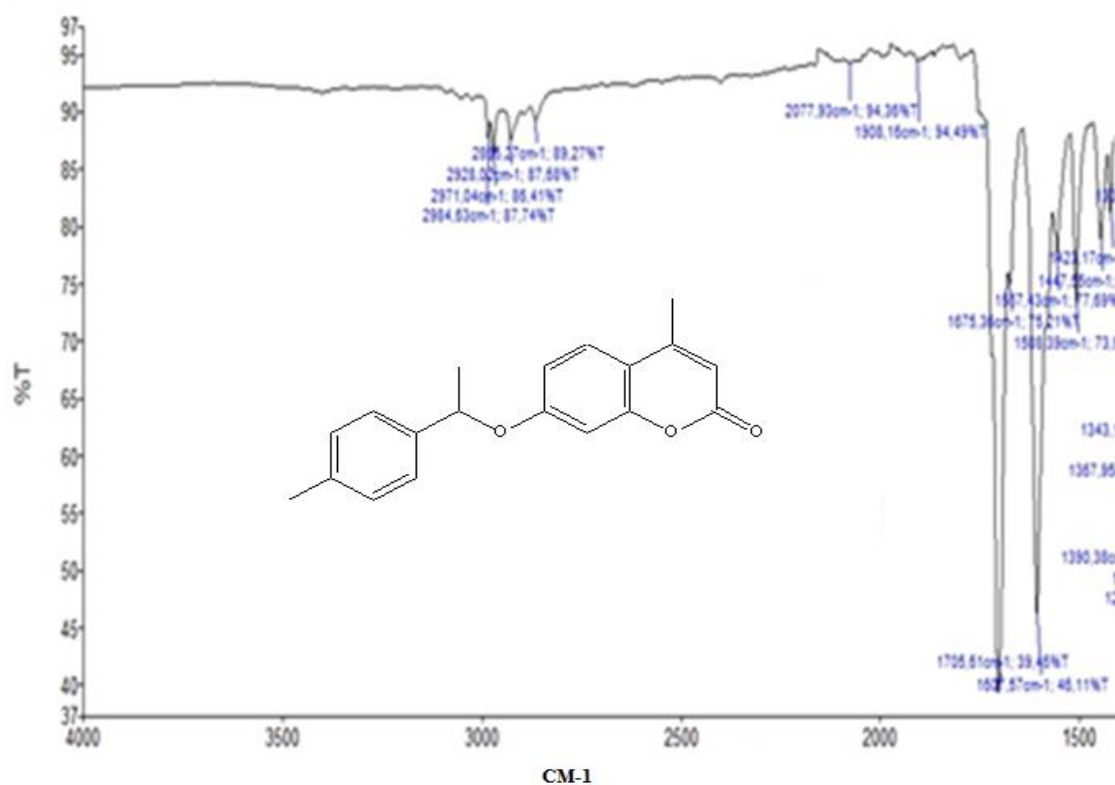
B.3. 3a: 1-(1-cloroetil)-4-metilbenzeno



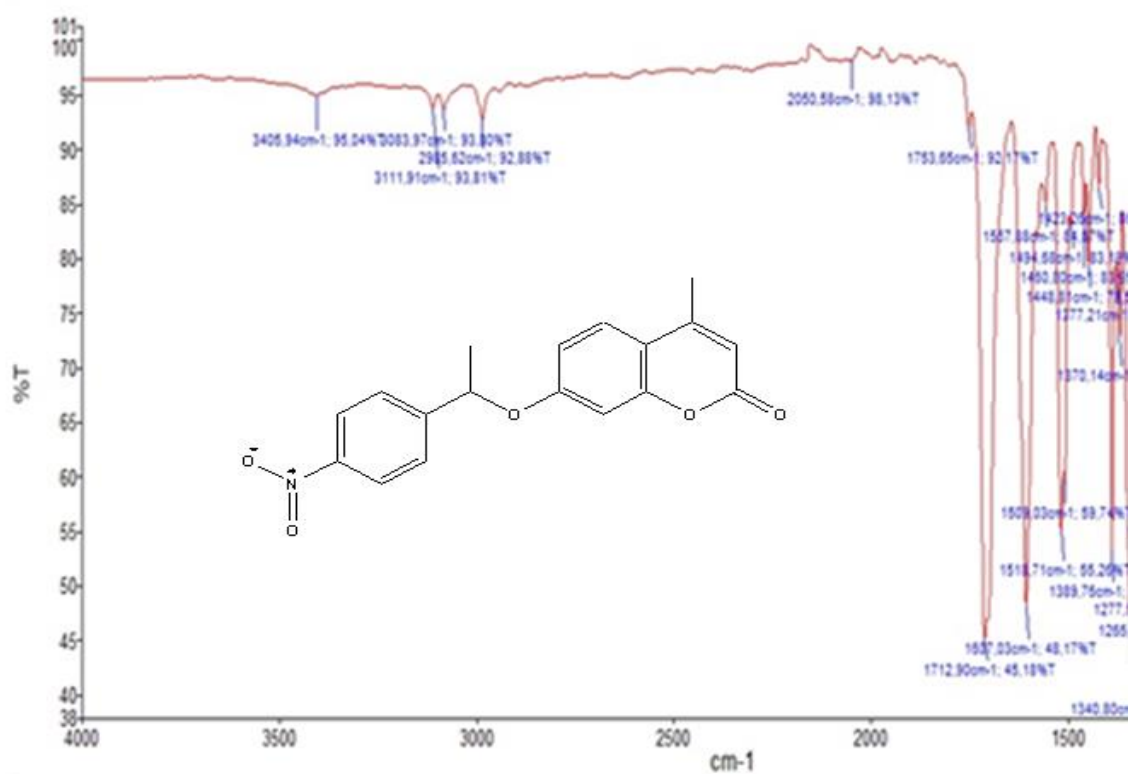
B.4. 3b: 1-(1-cloroetil)-4-nitrobenzeno



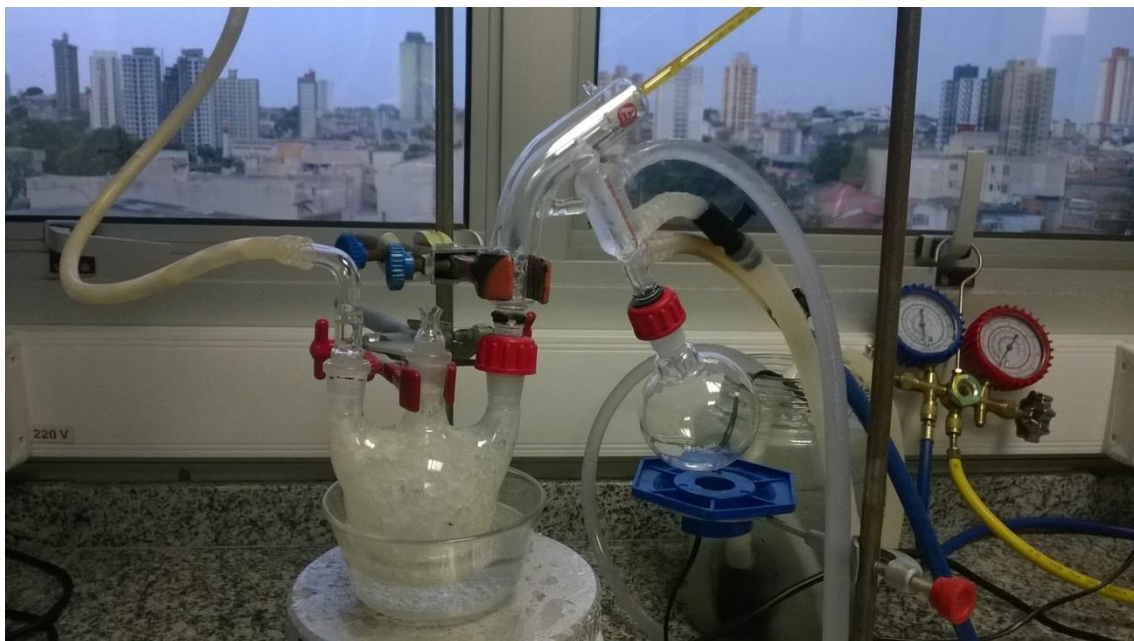
B.5. 4a: 7-(1-(4-metilfenil)etil)-4-metilumbeliferona



B.6. 4b: 7-(1-(4-nitrofenil)etil)-4-metilumbeliferona



ANEXO C – Aparato usado na evaporação dos solventes



Obs.: Para diminuir a pressão do sistema foi utilizada uma bomba de ar.