MARCELLO MOURA CAMPOS

O EFEITO DA SUBSTITUIÇÃO EM ALFA NA LACTONIZAÇÃO DE ÁCIDOS GAMA, DELTA - INSATURADOS

Tese apresentada à Comissão Julgadora do Concurso à Cadeira de Química Orgânica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo

SÃO PAULO, 1956

PREFÁCIO

Os estudos da participação de grupos vizinhos, em reações orgânicas, têm contribuído consideràvelmente para o esclarecimento do mecanismo de muitas reações.

Pesquisas sistemáticas dêste assunto tiveram seu prelúdio, sòmente há, aproximadamente, duas décadas, quando Lucas e Winstein, dois eminentes cientistas do California Institut of Technology, se preocuparam com a estereoquímica da reação de 3-bromo-2-butanol com ácido bromídrico.

Desde então, êste novo aspecto da Química Orgânica passou a ser abordado por vários pesquisadores, dentre os quais o Dr. Richard T. Arnold da University of Minnesota, que tem se interessado especialmente pela participação de grupos vizinhos em reações de adição.

Tendo sido agraciado em 1951 com uma bolsa da Rockefeller Foundation, tivemos a oportunidade de trabalhar sob a orientação do Professor Arnold, a quem muito devemos, dedicando-nos ao estudo do esclarecimento da reação de ácidos e ésteres γ,δ-insaturados com bromo.

Continuando êstes estudos, já de volta

dos Estados Unidos, tivemos a oportunidade de constatar a importância que a densidade eletrônica, ao redor do grupo carbonila de ácidos γ, δ-insaturados e seus derivados, exerce sôbre a participação dêsse grupo em reações de adição.

No presente trabalho, abordando o mesmo problema geral sob um ângulo diferente, iniciamos um estudo sistemático da influência de substituintes na posição α de ácidos γ, δ-insaturados na formação de γ-lactonas, procurando assim estabelecer um ponto de contacto entre "efeito de vizinhança" e "influência de substituintes nas ciclizações".

Apesar de já ter sido constatado de há muito, que a entrada de substituintes em compostos orgânicos favorece as ciclizações, foi sòmente no início dêste século, através dos estudos de Thorpe, Ingold e colaboradores, eméritos pesquisadores do Imperial College of Science and Technology, que esta questão passou a ser alvo da atenção geral dos cientistas.

Como teremos ocasião de ressaltar através desta tese, a facilidade de formação de anéis, proporcionada pela presença de substituintes, é um problema complexo, cuja elucidação carece ainda de muitas observações experimentais.

Um dos objetivos do nosso trabalho é o de fornecer alguns dados a mais neste particular,

esperando, assim, contribuir, embora em mínima parcela, para o esclarecimento da importante questão.

Deixamos aqui consignados os nossos agradecimentos ao Prof. Dr. Heinrich Hauptmann pela dedicação e interêsse com que seguiu o andamento dêste trabalho, à Rockefeller Foundation pelo auxílio financeiro, à Snra. Adelaide Faria Betta pela execução de várias análises e à Snrta. Regina Gusmão de Andrade pela valiosa colaboração prestada na impressão desta tese.

CAPÍTULO I

A INFLUENCIA DE SUBSTITUINTES NAS CICLIZAÇÕES

Parte I

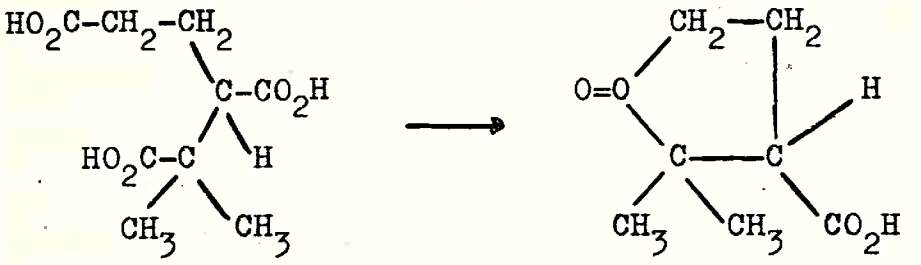
Introdução

O estudo da formação de compostos cíclicos a partir de substâncias de cadeia aberta deixa patente que a introdução de substituintes na cadeia aumenta a tendência de ciclização.

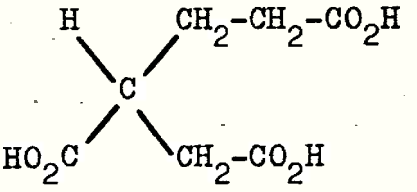
Observações neste sentido encontram-se já em trabalhos executados no século passado. Assim, por exemplo, Auwers e Meyer[1] observaram que o ácido tetrametil-succínico se transforma no anidrido muito mais fàcilmente do que o ácido succínico.

Que os substituintes também influenciam na estabilidade de anéis mostram as experiências feitas com ácidos glutáricos substituídos por Perkin e Thorpe[2], que constataram que o anidrido do ácido β,β-dimetil-glutárico pode ser recuperado após aquecimento de algumas horas em solução aquosa, e que o anidrido α,β,β-trimetil-glutárico pode ser recristalizado de água, ao passo que o anidrido glutárico é hidrolisado nessas condições.

Os mesmos autores[3] demonstraram que o sal sódico do ácido 2,2-dimetil-3-carboxiadípico I é transformado no ácido 2,2-dimetil-ciclopentanona-3 carboxílico II, no tratamento com anidrido acético, não se formando nenhum composto cíclico, quando o ácido III, que não possui os dois grupos metila geminados na posição α, é tratado do mesmo modo.



I II



III

O efeito não é limitado a ácidos dicarboxílicos, mas pode ser encontrado também na lactonisação de β-hidroxiácidos. Assim é que Baeyer e Villiger[4] prepararam a lactona do ácido α,α-dimetil-málico e Meldrum[5], a do ácido α-hidroxi-isopropilmalônico, com relativa facilidade.

Por outro lado o ácido β-hidroxipropiô

nico não substituído forma β-lactonas muito difi cilmente[6].

Estudos mais extensos e profundos do pro blema em foco foram executados por Thorpe, Ingold e col. que lhe dedicaram grande número de publica ções, onde se acha depositado copioso material ex perimental e valiosas observações, obtidas em experiências com vários tipos de compostos. Relataremos os resultados principais dêsses trabalhos em três capítulos, que correspondem, aproximadamen te, às diversas diretrizes dadas por aquêles pesquisadores às suas clássicas investigações.

Assim, esperamos tornar mais compreensí vel e lógico o estudo retrospectivo dessas pesqui sas, o que se faz mais necessário, uma vez que as conclusões teóricas dos autores inglêses devem ho je em dia, ser consideradas com as devidas reservas. Quiseram êles, como teremos o ensejo de expor, relacionar as influências dos diversos substituintes nas ciclizações às mudanças que êles pro vocam nos ângulos entre as valências do carbono a que se acham ligados. Embora medidas recentes dos momentos dipolares de ésteres malônicos substituí dos[7] não estejam em contradição com a teoria das deflexões de valências, nem o próprio Ingold a men ciona mais no seu livro recente "Structure and Me chanism in Organic Chemistry", chegando mesmo, em um estudo sôbre "Mecanismo de Substituição em Car

bonos Saturados" que empreendeu com Hughes, Dostrovsky e outros col., a propor explicações diferentes para algumas de suas observações, revogando assim veladamente a teoria das deflexões das valências. Se a mencionamos na exposição histórica é para bem compreender-se o raciocínio de Thorpe e Ingold e a orientação que deram a seus estudos. Teremos, então, oportunidade de dirigir a atenção às conclusões forçadas dos autores, tiradas a base de cálculos e hipóteses feitas "ad hoc", que aliás provocaram as dúvidas de Farmer e Kracovski[8] em relação às idéias de seus mestres.

Já aqui, porém, vemo-nos obrigados a chamar a atenção para as severas críticas de Hückel,[9] quanto às bases em que a teoria foi assentada. Hückel é de parecer que sòmente em função de dados termoquímicos se pode concluir sôbre modificações do ângulo tetraédrico, ao passo que rendimentos obtidos ou diferenças nas velocidades de reação*, usados por Thorpe e Ingold, não representam fundamento suficientemente seguro para tais deduções.

Caber-nos-á, finalmente, provar, em várias ocasiões, que certos mecanismos de reações,

---

(*) Cumpre, porém, ressaltar que a velocidade de reação permite conclusões sôbre a tendência de formação de anéis, sem, contudo, permitir conclusões inequívocas sôbre as causas das diferenças observadas[9b].

admitidos pelos autores inglêses, não podem mais ser aceitos hoje em dia, com que considerável apoio às deduções teóricas se invalidaria.

É surpreendente que nenhuma teoria geral existe hoje para a explicação da influência de substituintes nas ciclizações. Também nós, com nosso modesto trabalho, não pretendemos interpretá-la em bases gerais, mas tão sòmente contribuir com mais dados experimentais, que possam ser úteis (assim o esperamos), futuramente, para a compreensão do fenômeno.

PARTE II

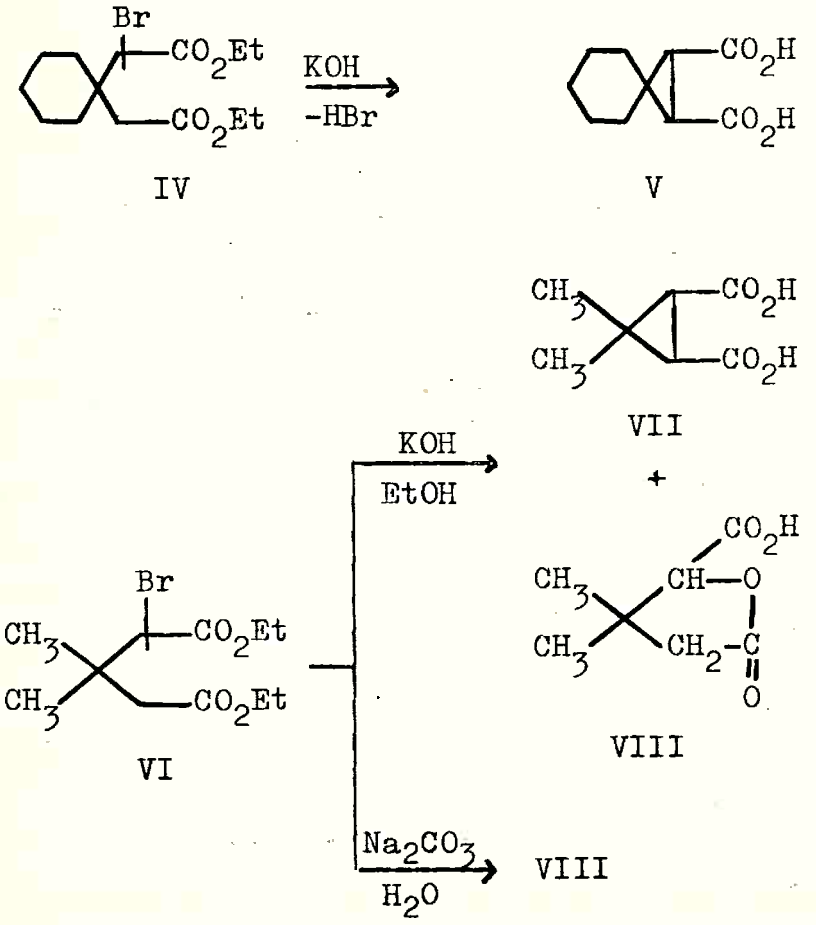
Os trabalhos de Thorpe, Ingold e sua escola

A partir de 1915, Thorpe, Ingold e col. publicaram um grande número de trabalhos referentes à influência de substituintes nas ciclizações, e tais trabalhos se estenderam até 1931;neste ano, talvez devido à bem fundamentada crítica de Hückel sôbre a base teórica em que êles se apoiaram, ou, devido talvez, aos resultados contraditórios a que chegaram, foram relegados a um plano secundário.

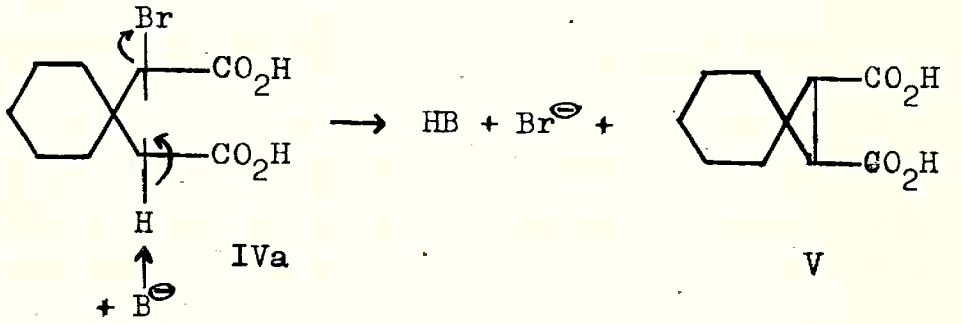
A - Formação e estabilidade de compostos espirânicos

Dentre os vários aspectos que as pesquisas de Thorpe e Ingold apresentam, a formação e estabilidade de compostos espirânicos merece destaque.

Thorpe e Ingold[10] constataram que o α-bromociclohexano-1,1-diacetato de etila (IV) produz o ácido derivado do ciclopropano (V) em muito maior rendimento do que o éster (VI) produz o ácido 3,3-dimetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico(VII).



Esta ciclização provàvelmente se processa pelo seguinte mecanismo (E_2):

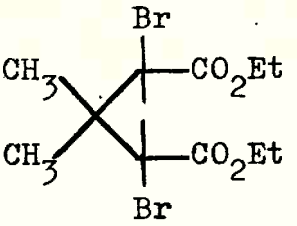


A reação do composto VI, com bases, já havia sido executada por Thorpe e Perkin[11] no fim do século passado.

Verificaram êsses pesquisadores que, enquanto uma solução alcoólica de KOH originou uma mistura das substâncias VII e VIII, uma solução aquosa de carbonato de sódio produziu sòmente a lactona VIII.

O comportamento dos produtos correspondentes dibromados IX e X também serviu para ressaltar a maior tendência de ciclização do composto derivado do ciclohexano.

Enquanto o α,α'-dibromo-β,β'-dimetil-glutarato de etila (IX) destila sem decomposição, o composto X perde, nessas condições, brometo de etila, dando origem à bromolactona (XI).

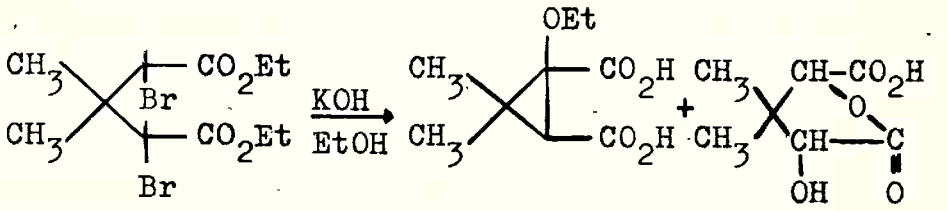


IX

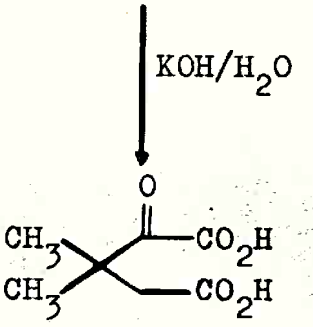
X XI

Grandes diferenças também se observam entre os compostos IX e X, quando submetidos à ação de bases. O composto IX produz, em presença de KOH e etanol, uma mistura do ácido etoxi carônico (XII) e uma hidroxilactona (XIII)[12], sendo que em meio aquoso se obtém um α-cetoácido de cadeia aberta (XIV).

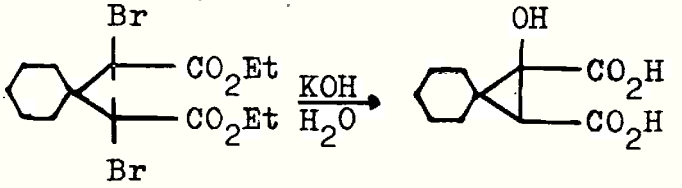
O éster derivado do ciclohexano (X) produz, em idênticas condições, exclusivamente, o produto derivado do ciclopropano (XV).



IX XII XIII

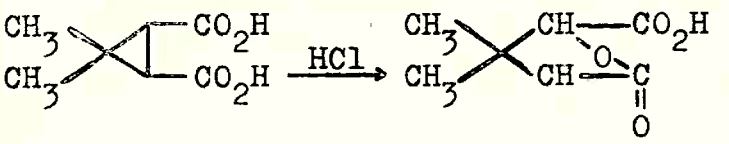


XIV



X XV

Também a estabilidade dos compostos derivados do ciclopropano (V) e (VII) não é a mesma[10]. Enquanto o ácido trans-carônico (VII) é, ao ser tratado com ácido clorídrico concentrado a 240°, transformado em ácido terêbico (XVI), o ácido ciclohexano-espirociclopropano-1,2-dicarboxílico (V) permanece inalterado, nas mesmas condições.



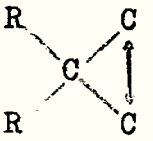
VII XVI

Dos resultados expostos, fica patente que os derivados do ácido ciclohexanodiacético formam anéis, com maior facilidade do que os do ácido β,β-dimetil-glutárico. Thorpe, Ingold e col., para explicar esta observação e outras feitas anteriormente e citadas por nós na introdução, formularam a seguinte hipótese: "A introdução de substituintes, em virtude de seu maior volume quando comparados com o hidrogênio, produz uma deflexão no ângulo normal tetraédrico do carbono a que se acham ligados". Assim, a formação de anéis seria facilitada, pois uma menor tensão seria requerida para a ciclização. Baseando-se em cálculos de trignometria espacial e nos volumes de grupos, chegaram os autores[10,13,14] aos seguintes valores para o ângulo tetraédrico modificado*:

(*) Este ângulo é geralmente denominado por Thorpe, Ingold e col. como teta.

Tabela 1

Diversos valores de teta



Substituintes	Valor do ângulo teta
H,H	115,3
CH_3,H	112,5
C_2H_5,H	-
$(CH_2)_4$	109,7
CH_3,CH_3	109,5
$(CH_2)_5$	107,2

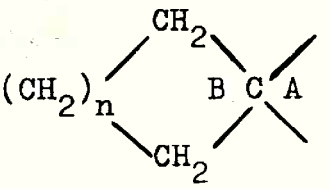
Como se observa pelos dados da tabela 1, o ângulo teta, no caso dos compostos contendo 2 metilas geminados, assume um valor maior do que no caso dos compostos derivados do ciclohexano. Em consequência, os carbonos α e α', nestes últimos compostos, estariam mais próximos um do outro, facilitando a ciclização.

O problema da deflexão do ângulo tetraédrico do átomo de carbono continuou sendo alvo das atenções de Thorpe, Ingold e sua escola.

Em 1920 Thorpe e Becker[14] publicaram um

trabalho no qual deduziram uma fórmula que permite, conhecendo-se o ângulo que duas valências formam na composição de um anel (B), calcular o ângulo formado pelas valências que emanam dêsse ciclo (A). Chegaram êsses autores britânicos aos seguintes valores*:

Tabela 2



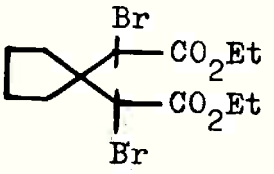
Anel	B	A
Ciclopropano	60, 00	116,55'56"
Ciclobutano	90, 0 0	112,58' 44"
Ciclopentano	108, 0 0	109,46'13"
Ciclohexano	120,0 0	107,14' 58"
Cicloheptano	128,34' 17"	105,16' 3"
Ciclooctano	135,0 0	103,40' 36"
Acíclico	109,26' 16"	109,28' 16"

(*) Estes cálculos teóricos só têm valor para os três primeiros ciclanos, pois do ciclohexano em diante não há mais planaridade.

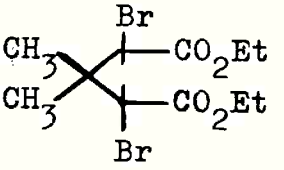
Como se pode observar, no caso do ciclopentano, o ângulo de valência, que emana dêsse ciclo (A), assume um valor muito semelhante ao dos compostos acíclicos. Êste fato, na opinião dos autores, explica porque os compostos do tipo XVII e XXI comportam-se antes como os do tipo XVIII e XXII do que como os do XIX e XXIII.

Tabela 3

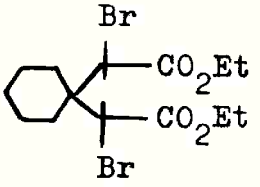
Comparação do comportamento de alguns compostos cíclicos



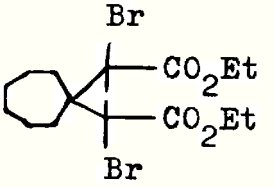
XVII



XVIII

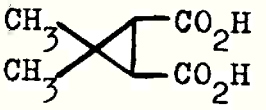


XIX



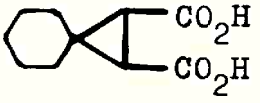
XX

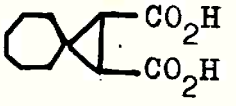
XXI



XXII

XXIII





XXIV

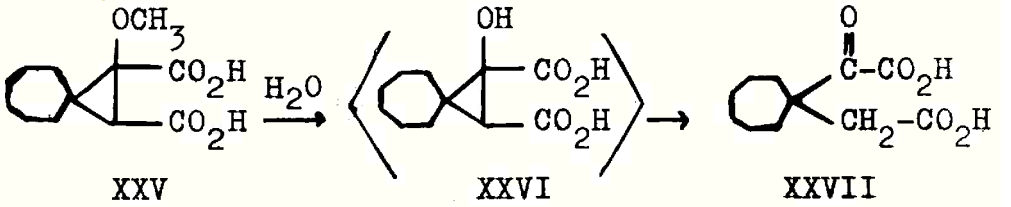
Composto	Ação HCl 20% t = 200-240°	Destilação
XVIII	-	inalterado
XVII	-	10% lactonisado
XIX	-	lactonisado
XX	-	lactonisado
XXI	atacado	-
XXII	atacado	-
XXIII	inalterado	-
XXIV	atacado	-

Baseados nos cálculos relatados na tabela 2, Thorpe e col. previram que o derivado do ciclopheptano (XX) originaria um anel trigonal com muita facilidade. O ácido cicloheptano-espirociclopropano-1,2-dicarboxílico (XXIV), à base dessas mesmas considerações, deveria ser o mais estável da série anotada na tabela 3. Entretanto, observações experimentais não confirmaram tal previsão. Constataram êsses pesquisadores[15] que tais substâncias ora se comportam como derivados de um pentanel, ora como derivados de um anel de seis membros (v. tabela 3).

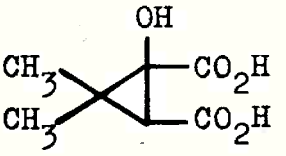
Para a explicação destas observações, Ingold e Baker[15] admitiram que o comportamento inesperado dos compostos derivados do cicloheptano fosse devido à configuração multiplanar do anel de se

te membros, que tornaria sem efeito o valor de 103°40'36" para o ângulo A, mencionado na tabela 2 da página 12.

Outras evidências de tal multiplanaridade de configuração, que acarreta, em conseqüência, uma diminuição na tensão do anel, foram colhidas por Baker[16]. Quando o composto XXV foi tratado com agentes hidrolisantes, formou-se sòmente o cetoácido de cadeia aberta (XXVII). A ausência do hidroxiácido derivado do ciclopropano (XXVI), como produto dessa reação, evidência a grande semelhança que há entre essa substância e o ácido 2,2-dimetil-1-hidroxiciclopropano-1,2-dicarboxílico (XXVIII) (v. parte referente à tautomeria em anéis).



XXV XXVI XXVII



XXVIII

Quando se publicaram êstes trabalhos, já era do conhecimento geral o fato de que o ciclohe

xano não se apresenta na forma plana, mas num equilíbrio dinâmico entre as formas denominadas de barco e poltrona (Sachs e Mohr), formas estas livres de tensão. Assim sendo, a multiplanaridade é propriedade de ambos os tipos de compostos e não pode ser usada para explicar a diversidade do seu comportamento.

Baker[16] admitiu, então, que as formas planas estão presentes em maior proporção, em se tratando dos derivados do ciclohexano, do que no caso dos derivados do cicloheptano, isto porque aquela forma envolve uma menor tensão do que esta. É evidente que esta explicação é falha, mesmo à base dos conhecimentos daquela época. Hoje em dia, não pode ser considerada válida, de maneira alguma, pois sabemos que, à base dos trabalhos de Hassel[17] e de Barton[18], para citar só alguns autores, a idéia de Baker era completamente errada. Assim sendo, o comportamento dos compostos XX e XXIV constitui uma forte objeção à teoria geral de Thorpe e Ingold.

O efeito de substituintes na formação de ciclanonas

Em 1922, Kon[19], um dos membros da escola de Thorpe, voltou sua atenção para o conhecido método de Wislicenus[20], usado para preparar cicla

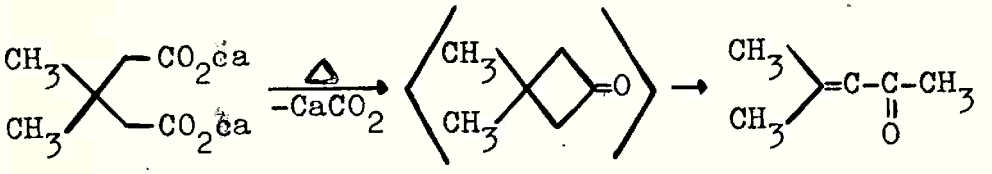
nonas, pois êste processo poderia fornecer dados valiosos sôbre o efeito de substituintes nas ciclizações.

É sabido que a destilação de sais de calcio dos ácidos dicarboxílicos, conduzindo a ciclanonas, produz bons resultados nos casos da obtenção da ciclopentanona e ciclohexanona (partindo, respectivamente, dos ácidos adípico e pimélico). As tentativas para se obter por êste método a ciclobutanona falharam, resultado perfeitamente compreensível à base da teoria das tensões de Baeyer.

A introdução de substituintes no carbono β do ácido glutárico, segundo a idéia geral de Beesley, Ingold e Thorpe, deveria facilitar a formação das ciclobutanonas. Realmente, Kon[19], utilizando-se do método de Wislicenus, embora não tenha isolado as ciclobutanonas livres*, colheu evi

(*) No fim do século passado, Zelinsky[21] ressaltou que dois de seus colaboradores haviam preparado em mínimas quantidades a dimetil e dietil--ciclobutanonas, destilando o sal de bário dos ácidos glutáricos correspondentes. Entretanto, nenhuma prova de estrutura foi levada a efeito por aquêles pesquisadores russos, de tal forma que Kon[19] chegou a duvidar dos resultados por êles obtidos.

dências de sua formação intermediária. Assim, por exemplo, no caso do β,β-dimetil-glutarato de cálcio (XXIX) obteve óxido de mesitilo (XXXI), que segundo o autor só se pode ter formado a partir de 3,3-dimetil-ciclobutanona-1 (XXX).

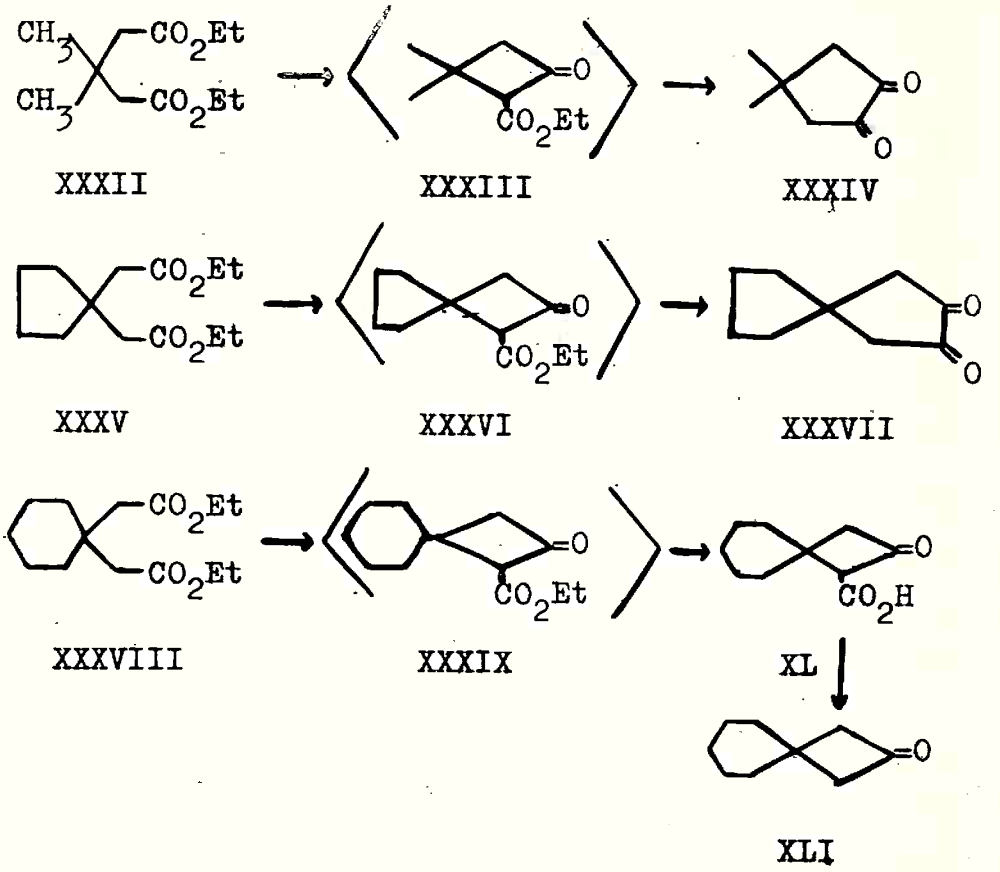


XXIX XXX XXXI

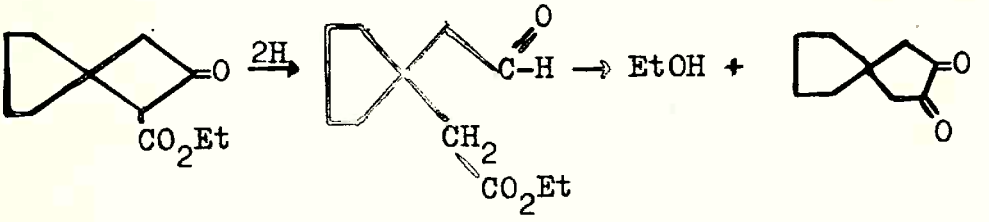
Os sais de cálcio dos ácidos glutárico e β-metil-glutárico, porém, quando submetidos a idênticas condições experimentais, não deram origem a compostos que pudessem provir das respectivas ciclobutanonas.

Um ano depois de ter-se dedicado ao problema do efeito das substituições na formação de ciclanonas, pelo método de Wislicenus, Kon[22] voltou suas atenções ao método de Dieckmann[23]. A reação de glutarato de etila com sódio ou potássio, que já havia sido executada por Dieckmann[23], não conduziu a nenhuma substância definida. A mesma reação, aplicada aos ésteres glutáricos β,β-di-substituídos XXXII, XXXV e XXXVIII, comprovou mais uma vez que a ciclização é enormemente favorecida pela entrada de substituintes na posição β.

Apesar de não terem sido isoladas em forma livre, as carbetoxiciclobutanonas XXXIII, XXXVI e XXXIX, respectivamente nas reações de β,β-dimetil-glutarato de etila (XXXII), de 1,1-ciclopentanodiacetato de etila (XXXV) e de 1,1-ciclohexanodiacetato de etila (XXXVIII) com potássio, não se pode duvidar da sua formação intermediária.

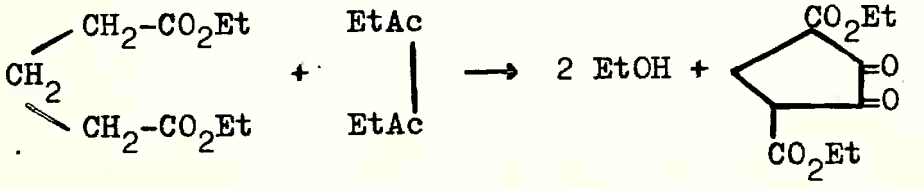


Esta é atestada pela obtenção das ciclopentanodionas XXXIV e XXXVII e da ciclobutanona XLI, que, embora em baixo rendimento, atestam, segundo a opinião de Kon, a formação intermediária das carbetoxiciclobutanonas XXXIII, XXXVI e XXXIX, produtos normais da condensação de Dieckmann. A obtenção da ciclohexanoespirociclobutanona-3 (XLI) a partir do composto XXXIX é perfeitamente compreensível. O mesmo não acontece com os compostos XXXIV e XXXVII, cuja formação a partir dos compostos XXXIII e XXXVI foi explicada por Kon[22], admitindo uma cisão redutora seguida por uma eliminação de etanol, segundo a equação seguinte:



XXXVI XLII XXXVII

A condensação de Dieckmann[24] também se processa quando se emprega uma mistura de glutarato e oxalato de etila, originando, neste caso, a 3,5-dicarbetoxiciclopentanodiona-1,2 (XLVI).



XLIV XLV XLVI

Introduzindo neste método uma modificação proposta por Komppa[25], Thorpe, Kon e Dickens[26] aplicaram esta reação no caso de ésteres glutáricos β-substituídos.

O resultado por êles obtido lhes pareceu, a primeira vista, inesperado, uma vez que o rendimento em ciclopentanodionas (tipo XLVI) decresceu com a diminuição do valor do ângulo teta. (V. tabela 4).

Tabela 4

Reatividade de glutaratos de etila com oxalato de etila

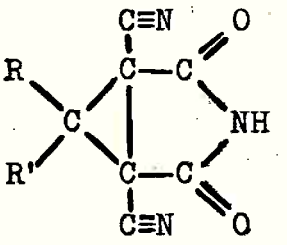
éster glutárico	ângulo teta	rend. ciclopentanodiona
glutarato	115,3	80%
β-metil-glutarato	112,5	quantitativo
ciclopentanodiacetato	109,5	60-70%
β,β-dimetil-glutarato	109,3	66%
β,β-metiletil-glutarato	-	20%
β,β-dietil-glutarato	-*	0%
ciclohexanodiacetato	107,2	0%

(*) À base da velocidade de saponificação do éster dietil malônico, o valor do ângulo teta foi neste caso calculado como 105,3[27].

A fim de poderem encaixar êstes resultados dentro da teoria geral da deflexão do ângulo tetraédrico do carbono, os autores[26] introduziram "ad hoc" a hipótese segundo a qual as condições ideais para formação de um pentanel foram ultrapassadas.

Formação e estabilidade de compostos espirânicos envolvendo os compostos de Guareschi

Outra série de substâncias foi alvo de estudos por parte da escola de Thorpe, a dos chamados compostos de Guareschi[28] (XLVII).



XLVII

O tratamento de tais produtos com álcali aquoso permitiu a Birch, Gough e Kon[29,30] comprovarem mais uma vez que a natureza dos radicais R e R' têm decisiva importância no que concerne à estabilidade dos anéis trigonais. Ao serem submetidos à ação de hidróxido de potássio aquoso, os

compostos de Guareschi dão primeiramente origem a um ácido dicarboxílico (XLVIII), produto esperado à base do conhecido comportamento das imidas cíclicas. Dos vários compostos do tipo XLVIII, sòmente o derivado do ciclohexanoespirociclopropano se mostrou estável nas condições experimentais(v. tabela 5). Todos os outros foram rompidos hidroliticamente, originando os hidroxiácidos IL.

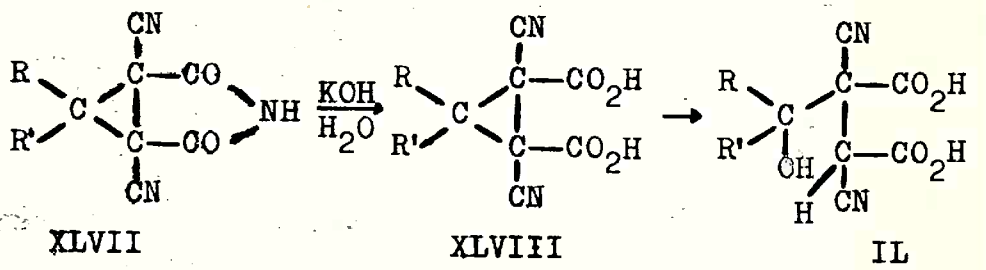


Tabela 5

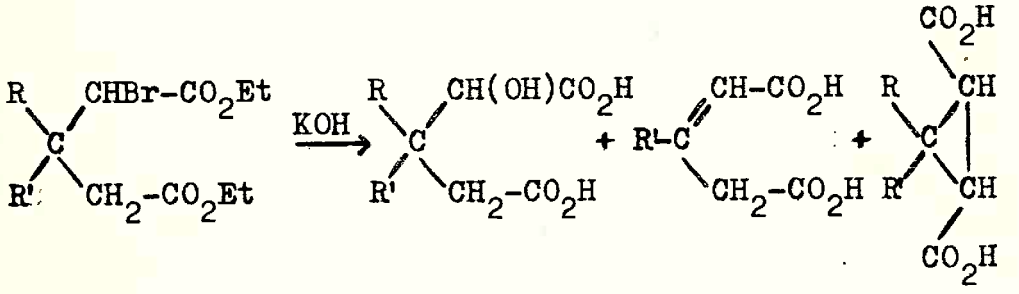
Reação dos compostos de Guareschi com base	
Composto de Guareschi usado	Produto obtido
$R=CH_3$, $R'=CH_3$	hidroxiácido IL
$R=C_2H_5$, $R'=C_2H_5$	"
$R=CH_3$, $R'=C_6H_{13}$	"
$R=CH_3$, $R'=CH_2C_6H_5$	"
R,R'=ciclopentano	"
R,R'=ciclohexano	ac.cíclico XLVIII
R,R'=3-metil-ciclohexano	hidroxiácido IL*
R,R'=4-metil-ciclohexano	"*

(*) O comportamento anormal dêsses metil derivados não pôde ser explicado pelos autores.

B - As condições que determinam a formação de compostos cíclicos e insaturados

Tendo Thorpe, Ingold e col. constatado a grande influência que substituintes diversos exercem sôbre as ciclizações em geral, voltaram suas atenções à busca de métodos, segundo os quais tal influência pudesse ser estudada mais detalhadamente.

A reação de α-bromoglutarato com bases, já mencionada na Parte II-A, pareceu àqueles pesquisadores inglêses um bom método para o estudo sistemático desta questão. Duas reações secundárias acompanham a formação dos ácidos ciclopropânicos LIII: a primeira se processa pela substituição do bromo pela hidroxila, dando origem a ácidos α-hidroxiglutáricos (LI), e a segunda, que se realiza quando R=H, produz ácidos dicarboxílicos α,β-insaturados (LII).



L LI LII LIII

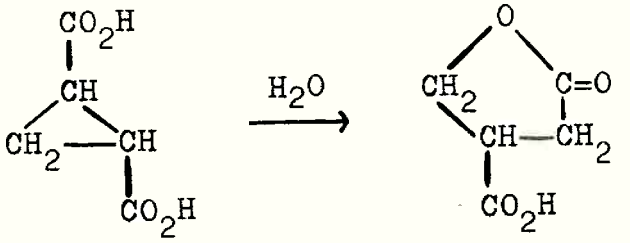
Assim é que Ingold[13], tratando α-bromoglutarato de etila com bases, obteve os compostos LI, LII e LIII (R = R' = H) em proporções que variam conforme as condições experimentais empregadas. Esta reação já havia sido executada por Perkin e Tattersall[31], que da mistura complexa da reação conseguiram isolar o ácido 1,2-ciclopropanodicarboxílico (LIII)(R = R' = H).

Ao ser submetido à ação de uma solução de hidróxido de potássio em metanol (6N), o mesmo éster produziu os compostos LI, LII e LIII, além do ácido paracônico (LIV). A porcentagem dos diferentes compostos está anotada na tabela 6.

Tabela 6

Produtos da reação do composto L (R=R'=H) com hidróxido de potássio em metanol			
Composto obtido	nº da fórmula	%	
Ac. α-hidroxiglutárico	LI	16%	
Ac. glutacônico	LII	3%	
Ac. ciclopropano-1,2-dicarboxílico (trans)	LIII	35%	47%
Ac. ciclopropano-1,2-dicarboxílico (cis)	LIII	4%	
Ac. paracônico	LIV	8%	
total		66%	

Considerando que o ácido paracônico(LIV.) se forma pela ruptura do ácido ciclopropanodicarboxílico (LIII), o rendimento em derivados do ciclopropano atinge 47% (35+4+8).



LIII LIV

A introdução de um grupo metila no carbono β do ácido glutárico* provoca como é de se esperar,maior tendência de ciclização. Enquanto que no tratamento de α-bromoglutarato de etila (L) com uma solução de hidróxido de potássio em metanol (v. tabela 6) obteve-se 47% de compostos cíclicos, em se tratando do β-metil-α-bromoglutarato (LV), o rendimento em compostos cíclicos elevou-se a 67%, como está demonstrado na tabela 7[32].

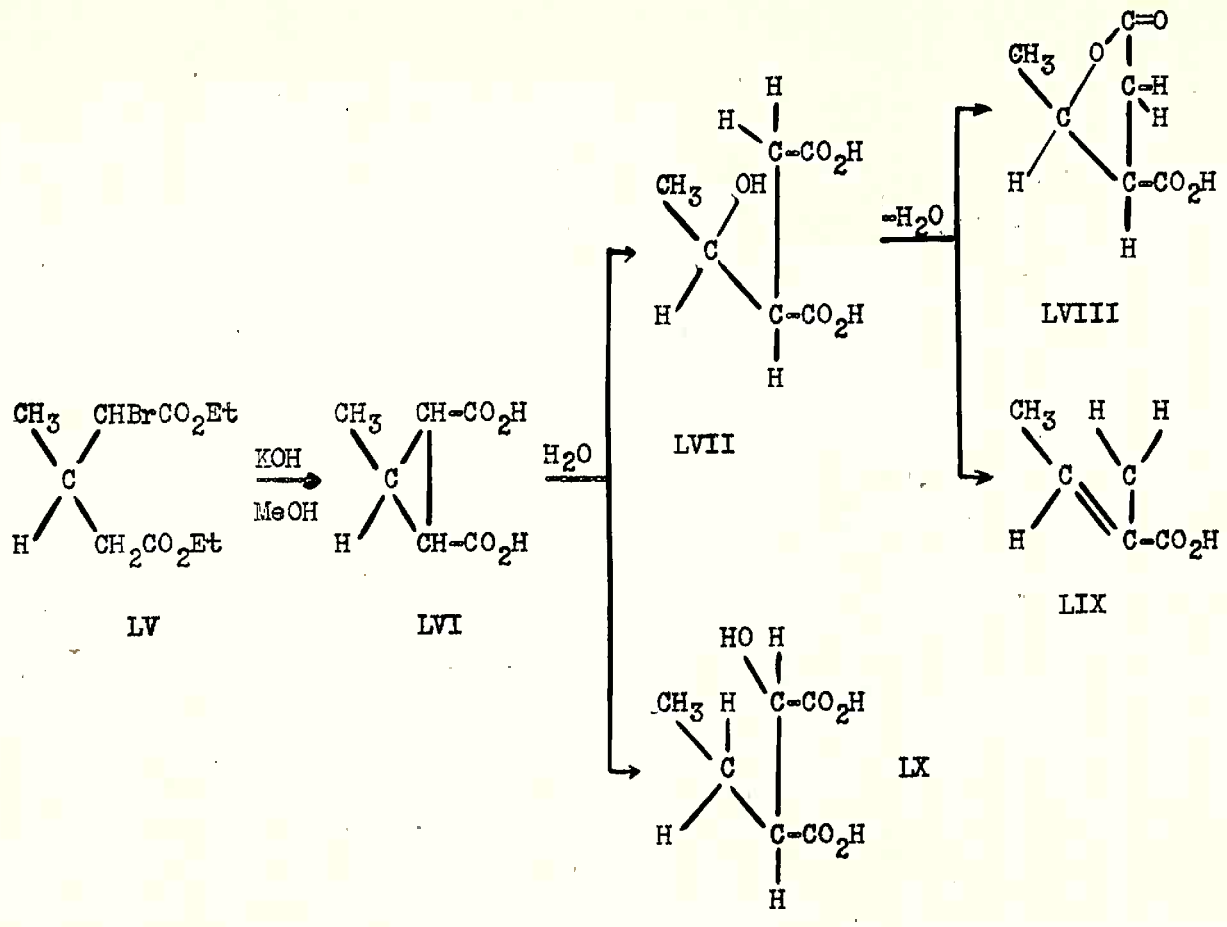
(*) O ângulo teta neste caso assume, segundo Ingold, um valor de 112,5,

Tabela 7

Produtos da reação de α-bromo-β-metil-glutarato de etila(LV) com hidróxido de potássio em metanol		
Compostos formados	%	
Lactona do ac.α-hidroxi-β-metil glutárico	8%	
Ac.β-metil-glutacônico	9%	
Ácidos cis e trans 3-metil-ciclo-propano-1,2-dicarboxílico	53%	67%
Ac.metil-paracônico*	5%	
Ac.metilitacônico*	3%	
Ac.etil-málico*	3%	
Total	81%	

(*) Compostos obtidos de derivados do ciclopropano.

A presença dos ácidos metil-paracônico (LVIII), metilitacônico (LIX) e etil-málico (LX) se deve à ruptura hidrolítica do anél trigonal (LVI), segundo:


CH3
CHBrCO2Et
C
H
CH2CO2Et
LV
KOH
MeOH
CH3
CH-CO2H
C
H
CH-CO2H
LVI
H2O
H
H
C-CO2H
CH3
OH
C
H
C-CO2H
H
LVII
HO H
CH3 H
C-CO2H
C
H
C-CO2H
H
LX
-H2O
C=O
CH3
O
C-H
H
C
H
C-CO2H
H
LVIII
CH3
H
H
C
C
H
C-CO2H
LIX

A reação de α-bromo-β,β-dimetil-glutarato de etila, com base, que já havia sido executada anteriormente por Perkin e Thorpe[11], foi reexaminada por Ingold[32] em têrmos mais quantitativos. Constatou êste autor que nesse caso o rendimento em derivados do ciclopropano é ainda maior, atingindo a casa dos 84%. Pelos dados da tabela que segue, o assim chamado efeito geminado provocado por 2 grupos metila foi positivado de maneira inconteste.

Tabela 8

Produtos da reação de α-bromo-glutarato de etila, α-bromo-β-metil-glutarato de etila(LV) e α-bromo-β,β-dimetil-glutarato de etila com hidróxido de potássio em metanol

Produtos obtidos	a partir dos derivados bromados dos ésteres		
	glutárico	β-metil glutárico	β,β-dimetil glutárico
α-hidroxi derivados	16	8	4
ácidos glutacônicos	3	9	0
derivados do ciclopropano	47(67,6)* / 66	64(79)* / 81	84(95,5)* / 88

(*) Valores calculados para 100% de rendimento total.

A reação do éster α-bromado do ácido ciclohexano-1,1-diacético com base, como já foi mencionado (v. página 6), produziu exclusivamente o ácido derivado do ciclopropano.

A base de tôdas essas observações, Thorpe e Ingold concluíram que um decréscimo no valor de teta corresponde a um acréscimo no rendimento de derivados do ciclopropano. Esta comparação está anotada na tabela 9.

Tabela 9

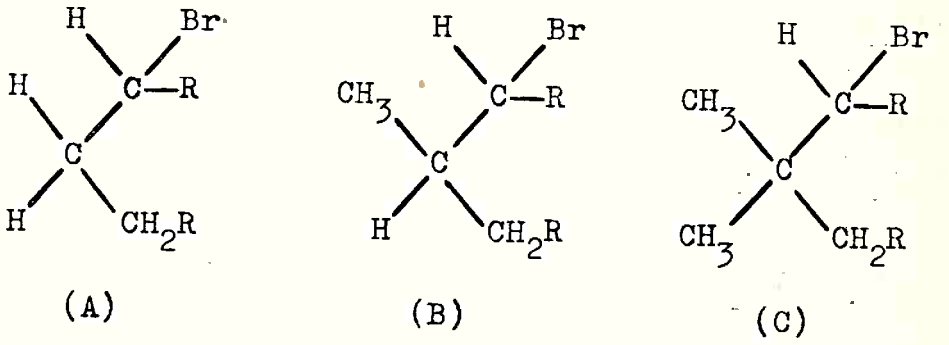
Reação de α-bromoglutaratos de etila β,β-disubstituídos com hidróxido de potássio em metanol

substituintes	ângulo teta	derivados do ciclopropano
H,H	115,3	47%(67,6)*
CH_3,H	112,5	64%(79)*
CH_3,CH_3	109,5	84%(95,5)*
$(CH_2)_5$	107,2	100%(100)*

(*) Valores calculados para 100% de rendimento

Num de seus trabalhos sôbre o papel de impedimento estérico em substituições no átomo de carbono saturado, Ingold e col.[104a] tentam explicar também o diferente comportamento dos ésteres α-bromoglutárico (L ; R=R'=H), α-bromo-β-metilglutárico (LV) e α-bromo-β,β-dimetilglutárico

(L ; R=R'=Me) em hidróxido de potássio metanólico onde, segundo os autores, o mecanismo da substituição do bromo deve ser bimolecular (S_N2). Dest'arte, ao se passar do éster α-bromoglutárico para o β-metil derivado, e dêste para o β,β-dimetil composto, as reações de substituição do átomo de bromo por hidroxila tornam-se mais difíceis de serem realizadas, uma vez que se passa de um brometo do tipo n-propila (A) para um do tipo isobutila (B) e dêste para um do tipo neopentila (C).



R = CO_2Et

Assim sendo, a observada tendência para a formação de ácidos α-hidroxiglutáricos (LI em forma de lactonas) a partir de ésteres α-bromoglutáricos (L), que se dá segundo a sequência A>B>C, pôde ser compreendida.

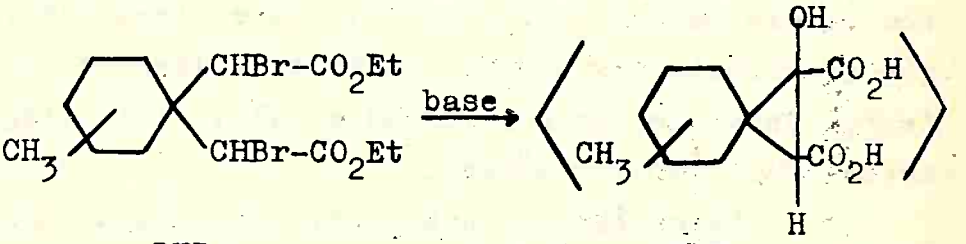
Por outro lado, a formação de derivados

de ciclopropano (LIII), cuja tendência aumenta na ordem A<B<C, representa uma eliminação 1-3 do tipo bimolecular (E_2) (v. mecanismo indicado na página 7). Nessa eliminação, segundo Ingold, o impedimento estérico se faz sentir muito mais moderadamente do que nas reações do tipo S_N2, razão pela qual a eliminação vai se tornando mais acentuada com a crescente substituição no carbono β. A idéia da competição entre as reações de substituição (S_N2) e eliminação (E_2), explica o comportamento dos diferentes ésteres α-bromoglutáricos em presença de bases, mas sua explicação geral às reações estudadas por Thorpe, Ingold e col. encontra dificuldades, pois em um grande número de casos (v. pags. 8,9,14,21,23 e 55), o comportamento de compostos que apresentam todos configuração análoga ao do brometo de neopentila é diferente.

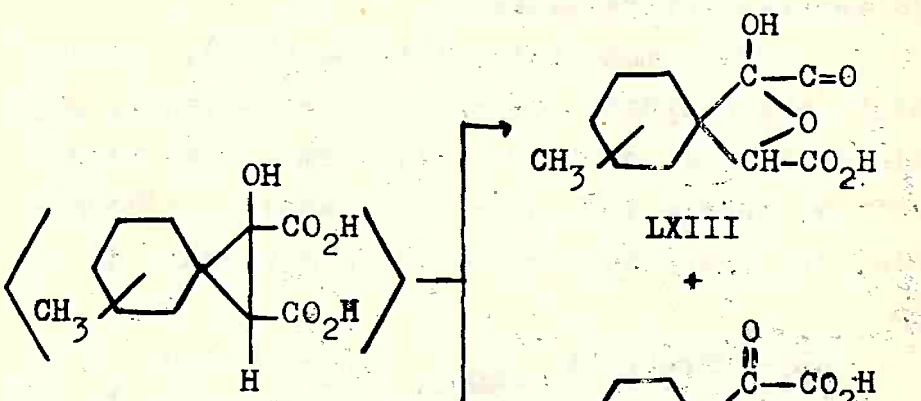
O próprio Ingold julgou indispensável a execução de medidas cinéticas para a comprovação de tal explicação, mas, pelo que nos foi possível constatar, nunca mais voltou a abordar o problema.

Ao se introduzir no éster α,α'-dibromociclohexano-1,1-diacético um grupo metila na posição 3 ou 4 (LXI) os resultados foram surpreendentes[33]. Enquanto o composto não metilado produziu exclusivamente o ácido derivado do ciclopropano(XV)

(página 9), quando tratado com base o composto LXI originou uma mistura do α-cetoácido de cadeia aberta LXII e da hidroxilactona LXIII.



LXI LXIV



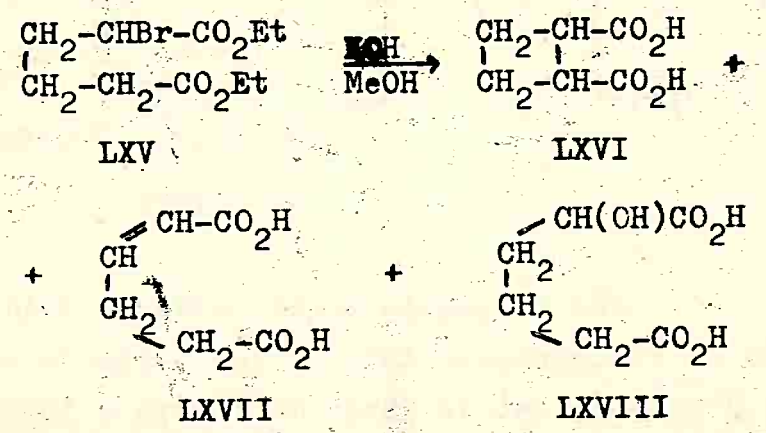
LXIV LXIII LXII

Não conseguiu Desai isolar o ácido derivado do ciclopropano LXIV, o que seria de se esperar, à base da teoria geral de Thorpe e Ingold, uma vez que o ângulo teta nos compostos derivados do ácido metil-ciclohexano-1,2-diacético não deveria diferir do composto correspondente sem o grupo me

tila. Prova de que o valor do ângulo teta nesses compostos deve ter valores muito próximos está no fato das distâncias entre os grupos carboxila serem iguais nesses compostos*[34]. Este resultado, que constitui, sem dúvida, um ponto vulnerável na teoria geral de Thorpe, Ingold e col., foi largamente criticado por Hückel.

Experiências análogas, executadas com derivados do ácido adípico, conduziram a um resultado deveras interessante[37].

α-Bromoadipato de etila (LXV), quando tratado com hidróxido de potássio em metanol, produziu derivados cíclicos (LXVI) em mínimo rendimento (v. tabela 10), diferindo, assim, radicalmente, dos compostos derivados do glutarato de etila.



(*) As distâncias dos 2 grupos carboxila puderam ser calculadas à base da constante de dissociação dêsses ácidos[34,35,36].

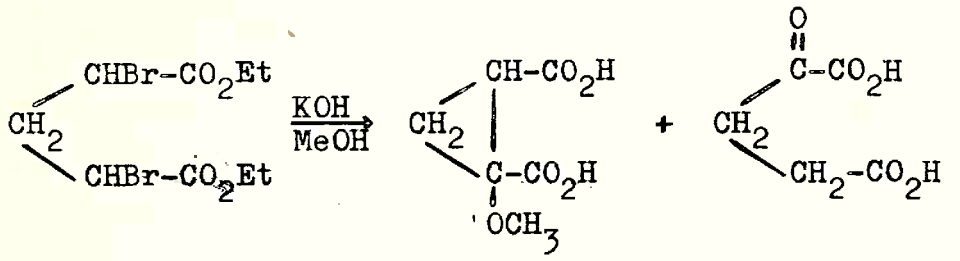
Tabela 10

Produtos da reação do composto LXV com hidróxido de potássio em metanol			
ácido obtido	nº da fórmula	a partir de: cloro éster	bromo éster
α-hidroxiadípico	LXVIII	59%	61%
di-hidromucônico	LXVII	7,2%	6,4%
ciclobutano-1,2-dicarboxílico	LXVI	0,9%	1,3%

Esta série de resultados, que à base das teorias das tensões de Baeyer poderia parecer anormal, concorda perfeitamente com o comportamento previsto por Ingold, à base de suas deduções teóricas relativas à dificuldade de formação de anéis. Ingold chamou a atenção para o fato de essas deduções não se referirem à estabilidade dos anéis formados, mas tão sòmente à dificuldade relativa de sua formação. O anel de 4 membros, uma vez formado, é, sem dúvida, mais estável do que o seu análogo derivado do ciclopropano[38].

A reação de compostos α,α'-dibromados derivados dos ácidos glutárico e adípico forneceu, também, dados que comprovam a maior facilidade de

formação de anéis de 3 membros, quando comparada com os de 4. '-Dibromoglutarato de etila(LIXX), quando tratado com solução metanólica de hidróxido de potássio, forneceu uma mistura dos ácidos 1-metoxi-1,2-ciclopropanodicarboxílico (LXX) e α-cetoglutárico (LXXI).



LIXX LXX LXXI

No caso do α,α'-dibromoadipato de etila[37] o rendimento em derivados cíclicos derivados do ciclobutano foi mínimo, como atestam os dados reproduzidos na tabela 11.

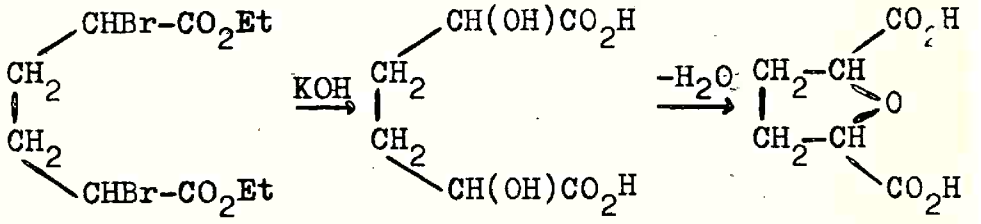
Tabela 11

Reação de α,α'-dibromoadipato de etila(LXXII) com solução metanólica de hidróxido de potássio

Composto obtido (ácido)	a partir do éster: dibromo meso	dibromo dl	di-iodo meso	di-iodo dl
meso di-hidroxiadípico	16	5	22	2
dl di-hidroxiadípico	9	7	14	3
cis-tetra-hidrofurano-1,2-dicarboxílico	13	7	23	2
trans-tetra-hidrofurano-1,2-dicarboxílico	0	10	0	4
mucônico	55	50	37	78
ciclobuteno-1,2-dicarboxílico	0	2	0	4

NB: Neste caso foi possível separar os isômeros meso e dl, em vista de serem compostos sólidos, ao contrário dos dibromoglutaratos, que são líquidos difìcilmente separáveis.

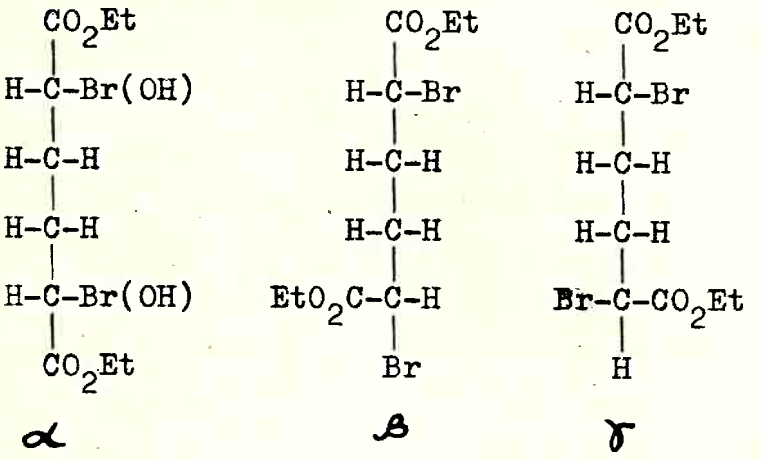
Observa-se, portanto, pelos dados da tabela 11, que neste caso se formam, preferencialmente, pentanéis em forma de ácidos tetra-hidrofurano-2,5-dicarboxílicos. A sua formação foi postulada por Ingold como sendo feita através do ácido di-hidroxiadípico (LXXIII), segundo a equação:



LXXII LXXIII LXXIV

Devemos salientar que as formas meso dão origem exclusivamente ao ácido cis-tetra-hidrofurano-dicarboxílico, enquanto que as racêmicas produzem o ácido trans em maior proporção. O aparecimento da forma cis neste último caso tem sua explicação na fácil isomerização da forma dl em meso. O motivo pelo qual a forma meso dá origem sòmente ao ácido LXXIV de configuração cis foi justificado por Ingold como sendo proveniente da e-

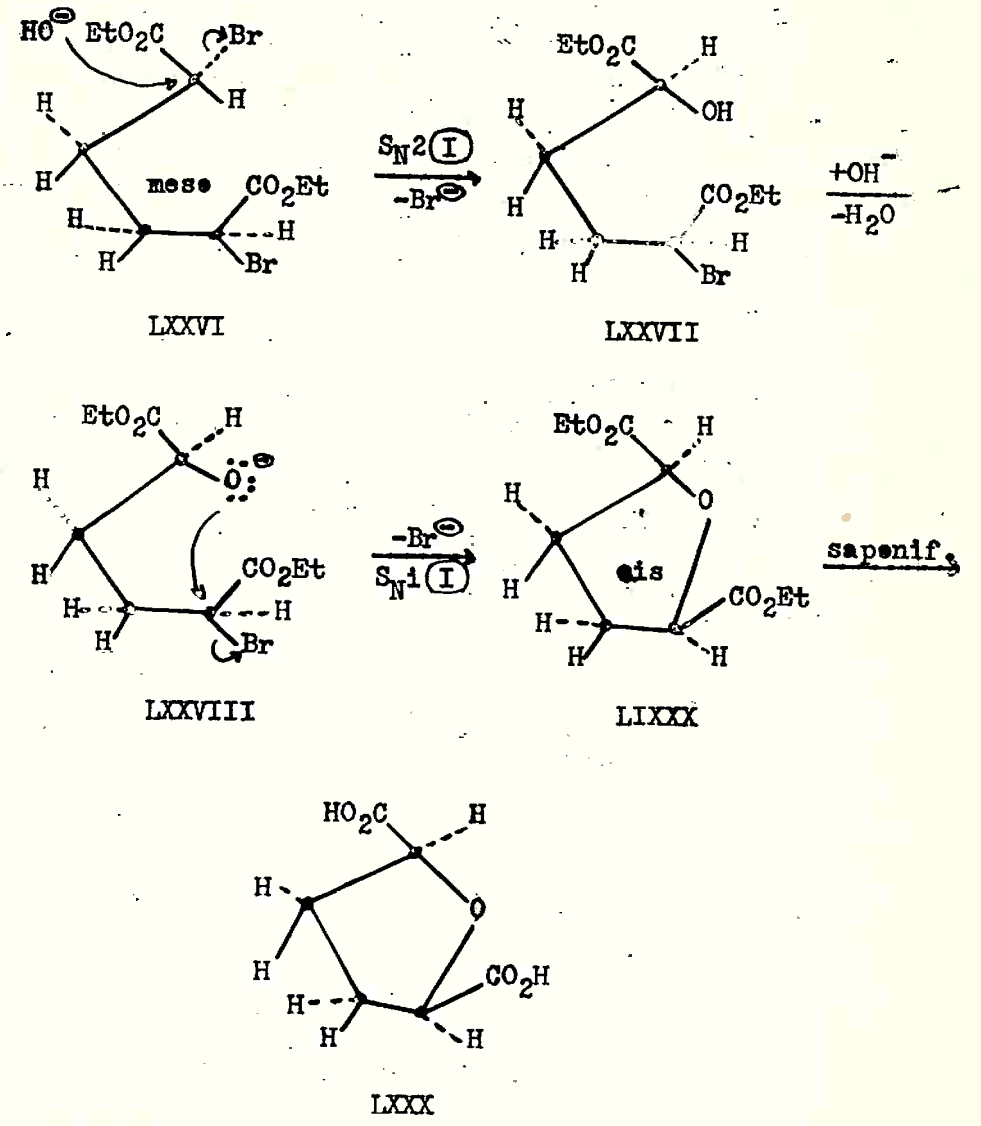
xistência de certas configurações, que facilitam a ciclização. Assim, ao éster meso-α,α'-dibromo-adípico foram por Ingold atribuídas as formas seguintes:

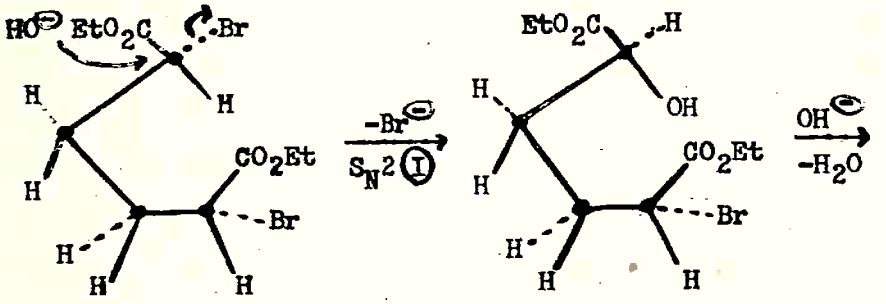


LXXV

Dessas 3 formas a meso α seria a mais estável e a que daria origem ao ácido tetra-hidrofurano-2,5-dicarboxílico (cis), já que os dois OH (no di-hidroxiácido correspondente) estariam em posição favorável para uma condensação. Esta explicação dada por Ingold, que significa dizer que, em certos casos, a rotação livre carbono-carbono é restringida, não nos parece correta. À luz dos conhecimentos mais modernos sôbre reações de substituição e eliminação, postulamos o seguinte mecanismo para a transformação dos ésteres α,α'-dibro-

moadípico, meso (LXXVI) e dl (LXXXI), respectivamente nos ácidos cis e trans tetra-hidrofurano--2,5-dicarboxílicos (LXXX e LXXXV).

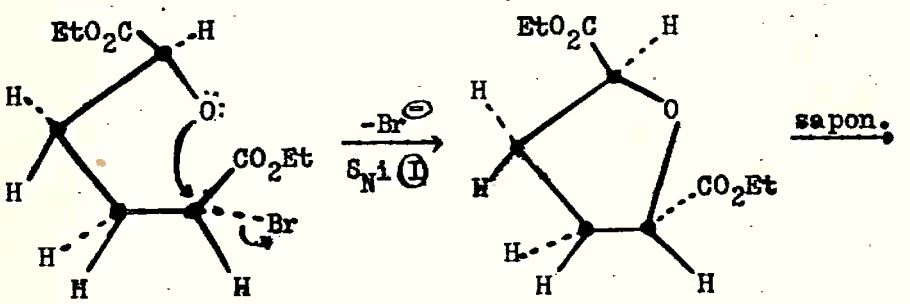




dl

LXXXI

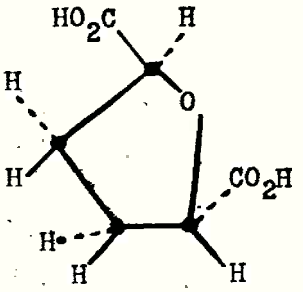
LXXXII



trans

LXXXIII

LXXXIV



LXXXV

A primeira fase da reação admitimos como sendo efetuada por um ataque nucleófilo bimolecular da base ao C- dos compostos LXXVI e LXXXI, provocando neste carbono uma inversão de configuração. Os hidroxicompostos formados (LXXVII e LXXXII pela perda de um próton do grupo hidroxila dão origem, respectivamente, aos ânions LXXVIII e LXXXIII. Em seguida os íons alcóxidos formados atacam o carbono α, segundo uma S_Ni, dando origem aos ésteres cis e trans tetra-hidrofurano-2,5-dicarboxílicos (LIXXX e LXXXIV), que são posteriormente saponificados aos respectivos ácidos LXXX e LXXXV. Se a saponificação antecedesse ao ataque nucleófilo do OH aos ésteres LXXVI e LXXXI, teríamos um outro caminho estereoquímico, já que o grupo carboxila participa em reações de substituição ao carbono α, acarretando, em conseqüência, uma retenção de configuração em lugar de uma inversão[39].

Ingold e col. efetuaram também estudos com derivados dibromados dos ácidos pimélico[40], subérico[41] e azeláico[41]. Enquanto nos 2 primeiros casos o rendimento em compostos cíclicos foi apreciável (anel penta e hexagonal respectivamente), no caso dos derivados do ácido azeláico a formação de anéis foi reduzida ao mínimo.

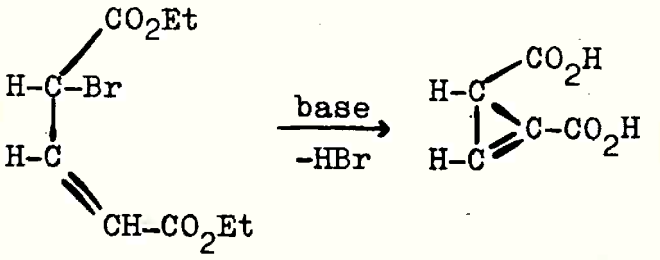
Era de se prever que os compostos bromados derivados do ácido glutárico contendo uma dupla ligação devessem proporcionar, na reação com

bases, um rendimento muito menor de compostos cíclicos, em virtude do aumento considerável da tensão. Realmente, Ingold e Farmer[42] verificaram que, tratando α-bromoglutaconato de etila(LXXXVI) com base, o rendimento em compostos com anéis trigonais é grandemente diminuído, quando comparado com os compostos análogos saturados (v. tabela 12).

Tabela 12

Produtos formados na reação de α-bromoglutaconato de etila (LXXXVI) e α-bromoglutarato de etila (L) com hidróxido de potássio em metanol

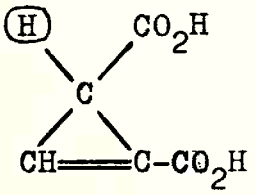
Ester de partida	Produtos obtidos	%
α-bromoglutaconato	derivados do ciclopropano	21%
	outros compostos	37%
	total	58%
α-bromoglutarato	α-hidroxiglutárico	16%
	glutacônico	3%
	derivados do ciclopropano	47%
	total	66%



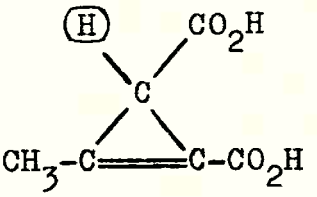
LXXXVI LXXXVII

Influência do grupo fenila na formação de anéis trigonais

A formação de ácidos dicarboxílicos derivados do ciclopropeno (tipo LXXXVII), a partir de compostos bromados derivados do ácido glutacônico (tipo LXXXVI), só é possível quando no anel formado se achar um átomo de hidrogênio na posição α a um dos grupos carboxila. Assim é que Ingold e col.[42,43], tratando α-bromoglutaconato de etila (LXXXVI) com base, obtiveram o ácido 1,2-ciclopropenodicarboxílico (LXXXVII) que, como se observa, possui êsse átomo de hidrogênio. O composto análogo, contendo um grupo metila (LXXXVIII), que foi preparado por Feist[44], também possui o citado átomo.

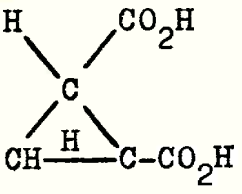


LXXXVII

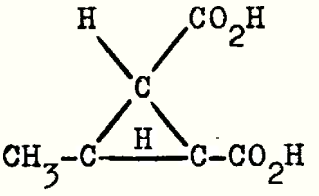


LXXXVIII

Tentativas para a preparação de compostos semelhantes sem o referido átomo de hidrogênio falharam sempre. A influência de tal átomo seria, segundo Thorpe[45], a de provocar "um caráter semiaromático" no anel ciclopropênico, aferindo-lhe maior estabilidade. Assim, teríamos para os compostos LXXXVII e LXXXVIII as seguintes formas semiaromáticas:

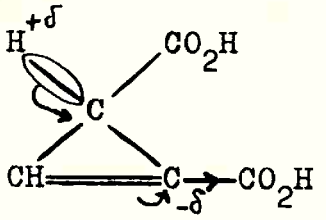


LXXXIX

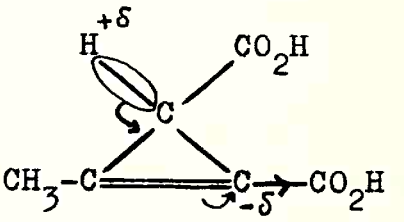


XC

À base de conceitos modernos, somos de opinião que tal estabilidade é provocada pela hiperconjugação, que pode aparecer nesses dois compostos, como se observa pelas fórmulas abaixo descritas:



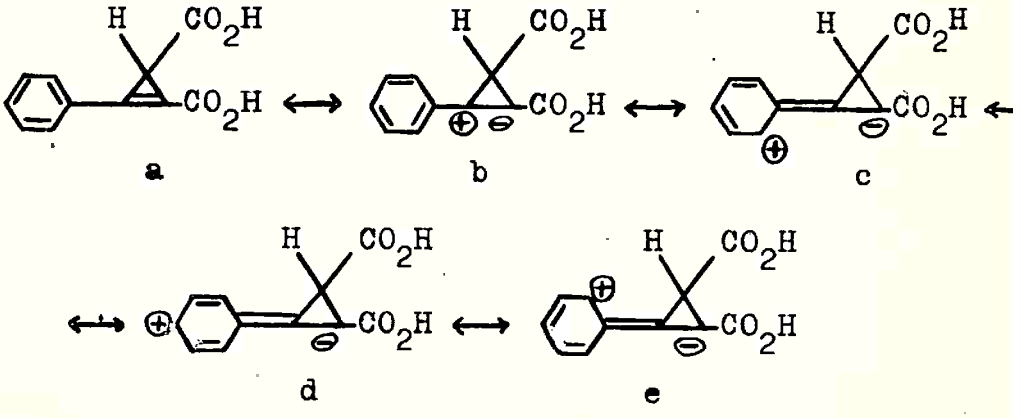
XCI



XCII

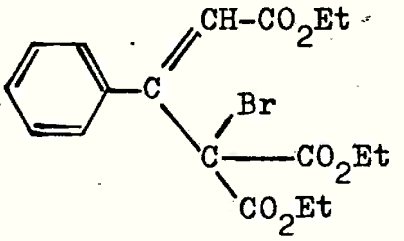
Thorpe previu que a substituição de grupo metila no composto LXXXVIII por um fenila deveria proporcionar maior estabilidade ao anel, pois além de ser êste grupo mais volumoso que aquêle, o caráter semiaromático do anel ciclopropênico seria também aumentado.

Sob o ponto de vista moderno, podemos também prever maior estabilidade para o composto XCIII, pois êste seria estabilizado por ressonância, como se pode observar pelas formas canônicas abaixo descritas:



XCIII

Entretanto Thorpe e col.[45] não conseguiram isolar nem traços do 3-fenil-ciclopropeno-1,2 dicarboxílico (XCIII), quando submeteram o α-bromo-α-carbetoxi-β-fenil-glutaconato de etila(XCIV) à ação de bases. Tentativas para se obter o ácido derivado do ciclopropeno (XCIII) por outros caminhos foram infrutíferas.



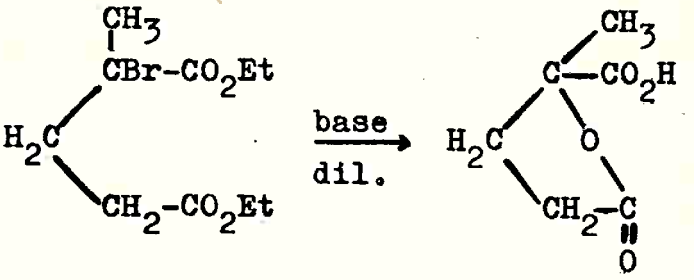
XCIV

A influência da substituição em α

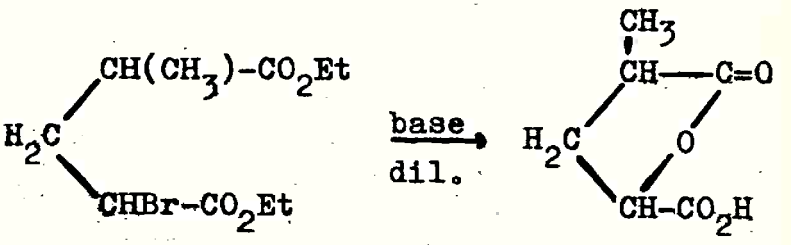
O efeito de substituintes na posição α dos derivados do ácido glutárico não poderia passar despercebido a Ingold; em 1925[46] publicou um artigo no qual êsse problema foi examinado pormenorizadamente.

Ambos os ésteres, α-bromo-α-metil-glutarato (XCV) e α-bromo-α-metil-glutarato(XCVI), quando tratados com álcali diluído (solução 2N de carbonato de sódio), produziram, respectivamente,

as γ-lactonas (XCVII e XCVIII), não tendo sido isolado nenhum composto com anel trigonal.

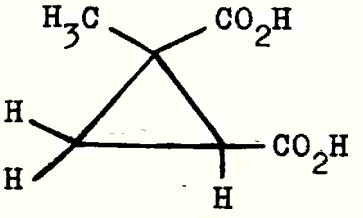


XCV XCVII



XCVI XCVIII

Uma mistura dos derivados bromados(XCV) e (XCVI), quando sujeita à ação de uma solução metanólica de hidróxido de potássio, produziu, entre outras substâncias, o ácido 1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (IC), em rendimento de 25% (v. tabela 13).



IC

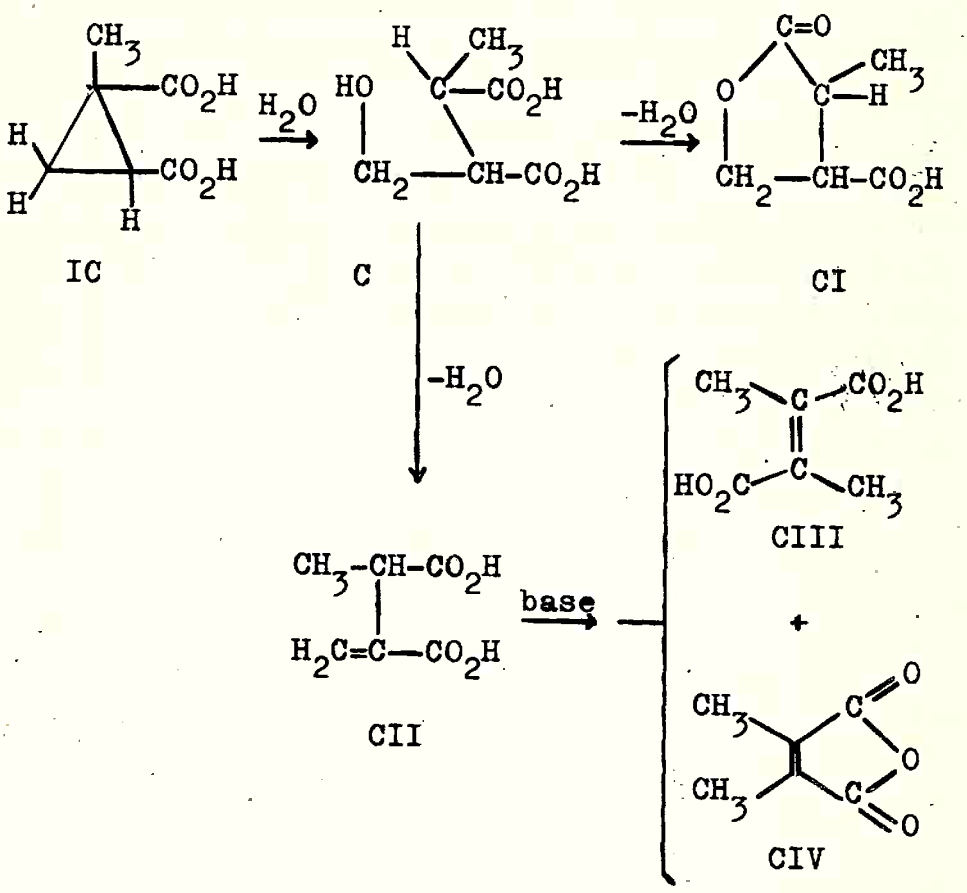
Tabela 13

Compostos isolados na reação de uma mistura dos compostos XCV e XCVI com KOH em metanol		
Compostos obtidos	%	
lactona do ac.α-metil-γ-hidroxiglutárico	23%	
lactona do ac.α-metil-α-hidroxiglutárico	5%	
ac.α-metil-glutacônico	3%	
ac.metilenoglutárico	3%	
ac.cis 1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico	5%	
ac.trans 1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico	20%	
ac.metil-paracônico*	6%	39%
ac.metilenometil-succínico*	3%	
ac.dimetil-fumárico	3%	
anidrido dimetil-maleico	2%	
	73%	

(*) Parte convertido em anidrido dimetil-maleico

Os ácidos metil-paracônico (C), metilenometil-succínico (CII), dimetil-fumárico (CIII)

e o anidrido dimetil-maleico (CIV) formam-se pela ruptura do anel trigonal do composto IC.



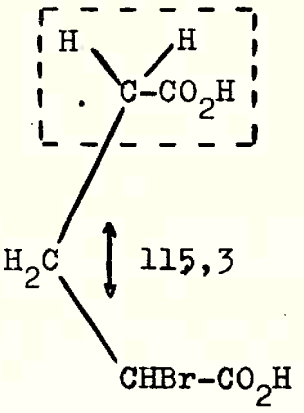
A comparação desses resultados com os obtidos anteriormente levou Ingold[46] a concluir que a introdução de um grupo metila em α diminui o rendimento dos compostos derivados di ciclopropano. Os dados compilados na tabela 14 demonstram êste fato.

Tabela 14

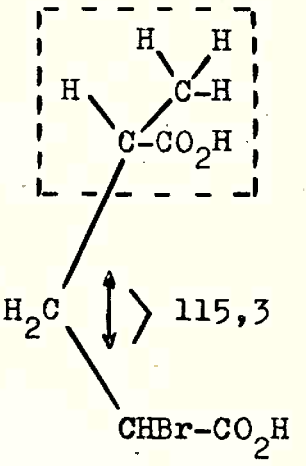
Produtos formados na reação de α-bromoglutarato de etila e de uma mistura dos compostos XCV e XCVI com hidróxido de potássio em metanol

Produtos formados	a partir de derivados do ácido glutárico	α-metil-glutárico
ácidos α-hidroxi-glutáricos	16	28
ácidos glutacônicos	3	3
derivados do ciclopropano	47	38
Total	66	70
	67,6% do rend. total	54,2% do rend. total

Ingold[46] atribuiu o decréscimo no rendimento dos compostos com anéis trigonais, no caso dos derivados do ácido glutárico α-substituídos (XCV e XCVI), a um aumento do valor do ângulo teta (maior que 115,3). Êste acréscimo, segundo êle, seria proporcionado pelo maior volume do grupo 1-carboxietila (v. composto CVI), quando comparado com o do grupo carboximetila (v. composto CV).



CV

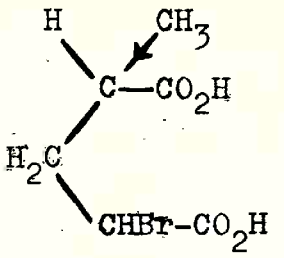


CVI

Ingold ressaltou ainda que êste decréscimo no rendimento de ácidos derivados do ciclopropano é ainda mais significativo, pois sendo o hidrogênio em α do composto CVI ligado a um carbono terciário, deveria ser mais fàcilmente removível. Fundando-nos em conhecimentos modernos sôbre mecanismos de reações orgânicas, pudemos explicar a diversidade no comportamento dos compostos CV e CVI, quando submetidos à ação de bases.

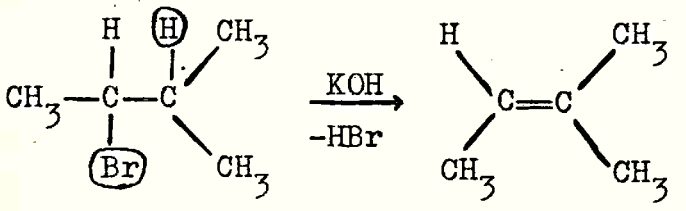
Em primeiro lugar, devemos frisar que a saída do hidrogênio, ligado ao carbono terciário no composto CVI, não é, como afirmou Ingold, facilitada, mas ao contrário, dificultada. Sendo o metila um grupo de caráter +I, o carbono α do composto CVI terá sua densidade eletrônica aumentada, dificultando, em consequência, a saída do próton*.

(*) Short[47] admitiu a existência de fatôres polares, que dificultariam a saída de HBr neste caso.



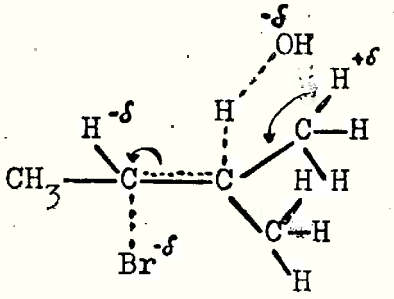
CVI

Por outro lado, as condições que determinam a fácil saída de um hidrogênio ligado a um carbono terciário (em forma de HBr), no que se refere à formação de uma dupla ligação nas reações de eliminação, não são perantes no caso da formação de anéis trigonais. É sabido que, no caso da formação de uma lacuna etilênica a partir de um brometo de alquila, a presença de um hidrogênio ligado a um carbono terciário não só facilita a eliminação de HBr, como também dirige a reação no sentido de que se forme a olefina com maior número de ligantes na dupla ligação. Assim, por exemplo, ao se tratar 2-bromo-3-metil-butano (CVII) com bases, obtém-se fácil e exclusivamente o trimetiletileno (CVIII).

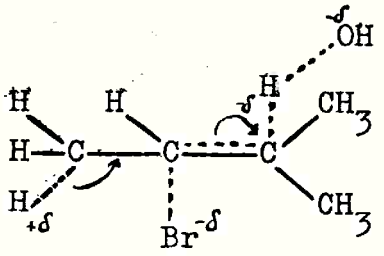


CVII CVIII

A causa de esta eliminação processar-se dêste modo está no fato de a maior estabilização do estado de transição, no caso da saída do HBr, processar-se entre os carbonos 2 e 3, quando comparada ao estado de transição envolvendo os carbonos 1 e 2[48]. Enquanto no primeiro caso aparecem no estado de transição 9 formas de hiperconjugação (CIX), em virtude do aparecimento de uma dupla ligação incipiente, no último caso sòmente uma forma é possível.



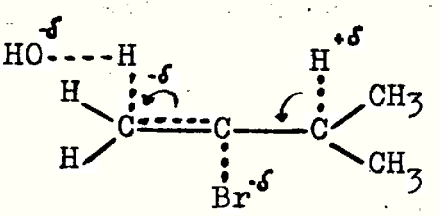
+ 5 formas



+ 2 formas

Eliminação de HBr entre os carbonos 2 e 3

CIX



CIX

Devemos também levar em consideração que a eliminação de HBr no α-bromo-α-metil-glutarato de etila (XCVI), caso esta se processe por um mecanismo E_2, será dificultada por razões estéricas.

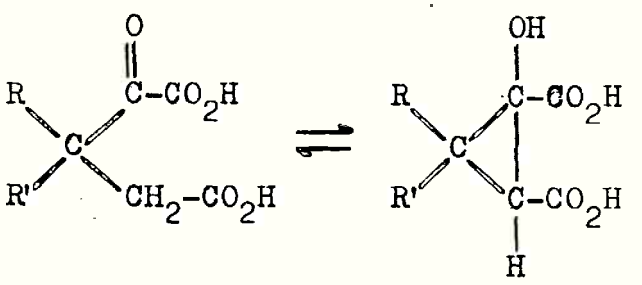
São estas, a nosso ver, as causas que fazem com que a formação de derivados do ciclopropano seja dificultada, em se tratando de ésteres glutáricos α-substituídos.

C - Tautomeria envolvendo anéis

A partir de 1922[49], uma nova série de trabalhos de autoria de Thorpe, Ingold e sua escola começou a aparecer no Journal of the Chemical Society com o título geral de "Ring Chain Tautomerism".

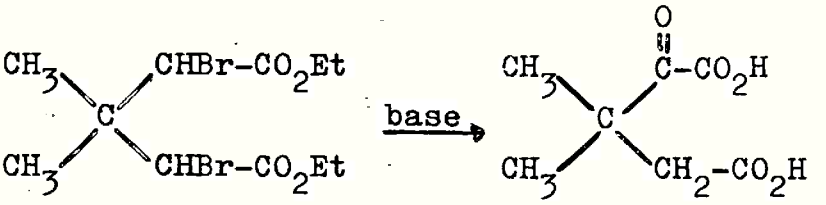
A principal questão abordada nesses trabalhos foi a do equilíbrio tautômero* entre α-cetoácidos derivados do ácido glutárico (CX) e hidróxi-ácidos derivados do ciclopropano (CXI).

(*) Veremos, no transcorrer dêste capítulo, que nem sempre se trata de um verdadeiro equilíbrio tautômero, pois as formas CX e CXI nem sempre são transformáveis uma na outra.



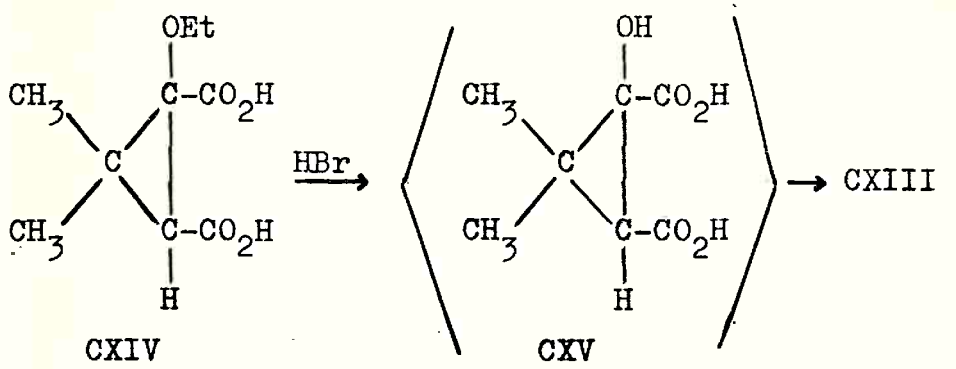
CX CXI

Como já foi mencionado na página 9 desta tese, o tratamento de α,α'-dibromo-β,β'-dimetil-glutarato de etila (CXII), com base em solução aquosa, resultou na formação exclusiva do ácido α-ceto,β,β-dimetil-glutárico (CXIII), não se tendo isolado nem traços do ácido 1-hidroxi-3,3-dimetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (CXV).

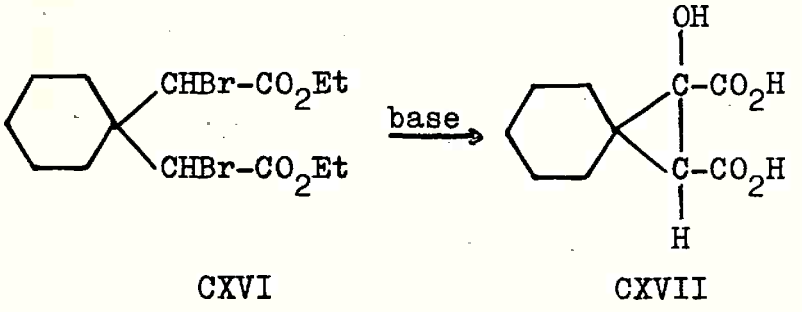


CXII CXIII

O ácido CXV é, na verdade, muito instável, pois no tratamento do ácido etoxicarônico (CXIV) com HBr obteve-se sòmente o cetoácido de cadeia aberta (CXIII), formado, possívelmente, pela ruptura do ácido cíclico (CXV)[50].



Entretanto, quando o éster de partida foi o α,α'-dibromo-ciclohexano-1,1-diacetato de etila (CXVI) obteve-se, como único produto da reação, o ciclohexanoespirociclopropano-1-hidroxi-1, 2-dicarboxílico (CXVII)[10,51].

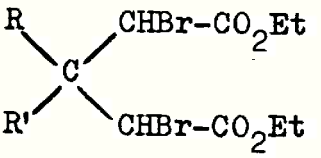


No caso dos substituintes em β serem metila-etila[52], gem-dietila[53] e gem-dipropila[54], obtiveram Thorpe e col. misturas de ácidos derivados do ciclopropano (tipo CXI) e cetoácidos de cadeia aberta (tipo CX), nas proporções indicadas na tabela 15. Convém salientar, neste ponto, que tan

to os compostos tipo CX quanto os do tipo CXI, obtidos nestes últimos casos[52,53,54], quando tratados com KOH, transformaram-se um no outro e forneceram a mesma mistura de equilíbrio, tratando-se, portanto, de verdadeira tautomeria.

Tabela 15

Reação de ésteres α,α'-dibromo-β,β-dialquil-glutáricos com base



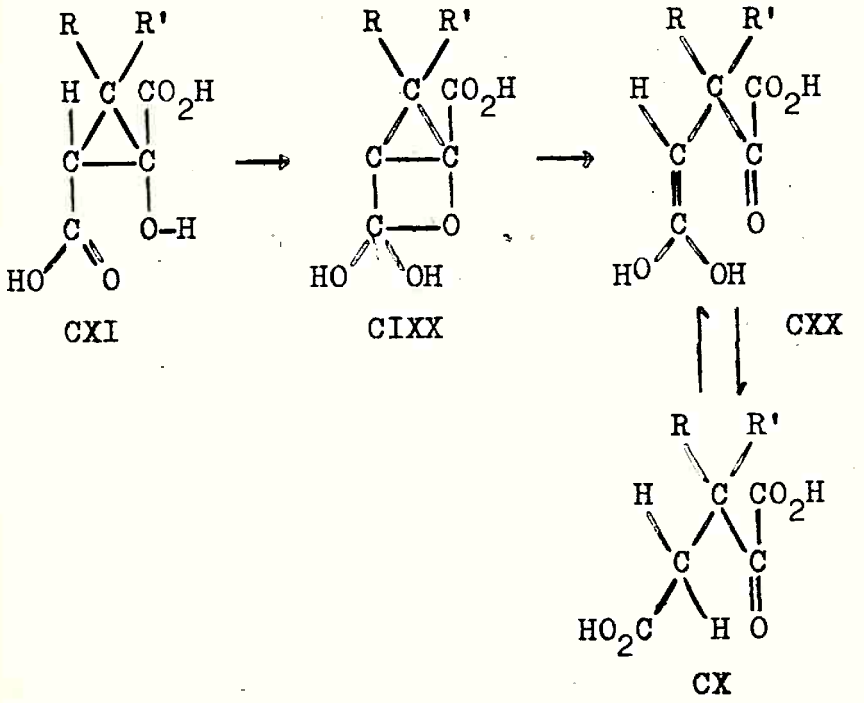
CXVIII

Composto R	R'	% cetoácido (CX)	% hidroxiácido (CXI)
H	H	100	0
Me	Me	100	0
$(CH_2)_4$		100	0
Me	Et	100	0
Et	Et	38	62
Pr	Pr	29	71
$(CH_2)_5$		0	100

Observa-se, portanto, que a tendência de formação de anéis trigonais nestes casos aumenta com os seguintes valores, assumidos pelos substituintes R e R' no composto CXVIII.

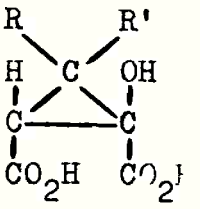
R,R'=H,H=H,Me=Me,Me=$(CH_2)_4$=MeEt<Et,Et<Pr,Pr<$(CH_2)_5$

O mecanismo da transformação dos hidroxiácidos derivados do ciclopropano (CXI) em α-cetoácidos de cadeia aberta (CX) foi postulado por Thòrpe e Lanfaer[55] como sendo o seguinte:



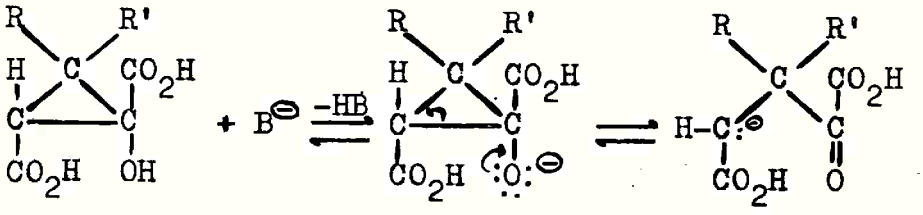
Como se pode observar, envolve tal mecanismo um hidroxiácido derivado do ciclopropano de

configuração trans, já que o cis (CXXI) não possui a hidroxila em posição favorável para reagir com o grupo carboxila do carbono vizinho.

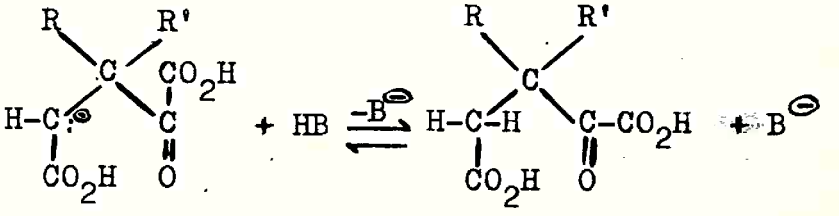


CXXI

Êste mecanismo proposto por Thorpe e Lanfear não nos parece correto. Baseando-nos em estudos mais modernos sôbre tautomeria, propomos um mecanismo, que explica, também, a transformação inversa, ou seja, a do α-cetoácido de cadeia aberta (CX) no hidroxiácido derivado do ciclopropano (CXI), e que é o seguinte:



CXI CXXII CXXIII

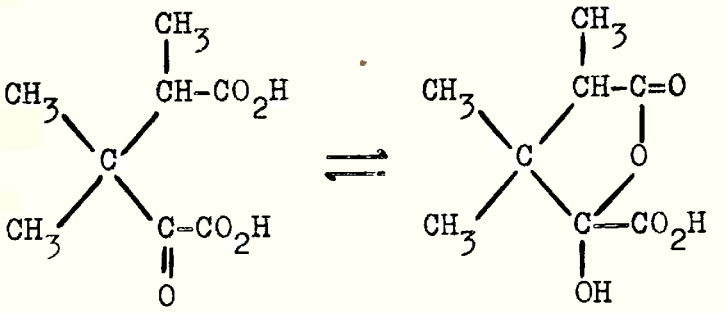


CXXIII CX

Thorpe e col.[56] estudaram, também, o problema da influência de substituintes na posição α dos α cetoácidos de cadeia aberta (CX) sôbre o equilíbrio tautômero mencionado na página 52.

O ponto de partida para êstes estudos foi o assim chamado ácido de Balbiano[57], que havia sido obtido por êsse autor pela oxidação do ácido canfórico.

A estrutura dêsse composto, cuja fórmula bruta é $C_8H_{12}O_5$, envolve um equilíbrio tautômero entre as fórmulas CXXIV e CXXV.

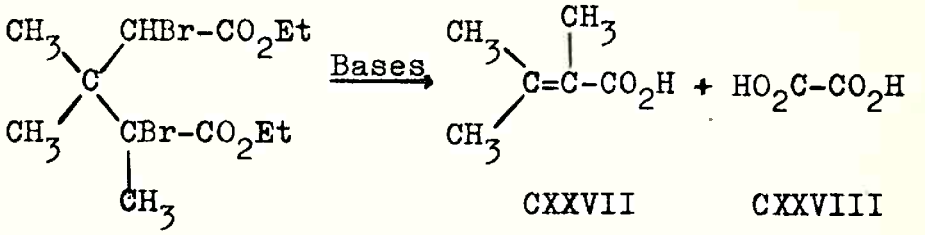


CXXIV CXXV

O aparecimento de um grupo metila no carbono α de α cetoácidos da cadeia aberta, acarreta, como se pode observar no equilíbrio acima, uma sensível modificação na tautomeria. Neste caso, não se acha envolvido um hidroxiácido derivado do ciclopropano, mas sim, uma hidroxilactona (CXXV).

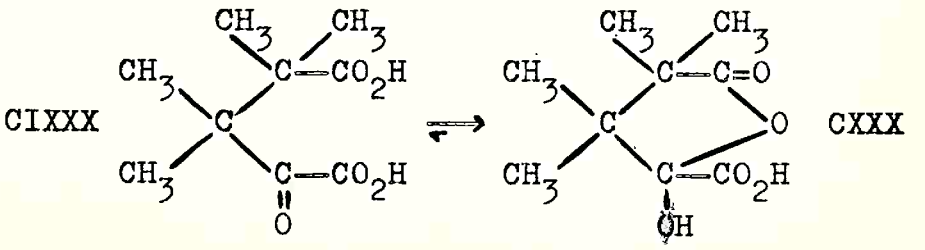
A presença de um grupo metila em α provoca, também, nos ácidos β,β-dialquil-glutári-

cos sensíveis modificações de seu comportamento químico. Assim o tratamento do α,α'-dibromo-α, β,β-trimetil-glutarato de etila (CXXVI) com bases resultou na formação de um derivado do ácido acrílico (CXXVII), resultado êste completamente diverso dos até então obtidos (compare com os dados da tabela 15 da página 55).

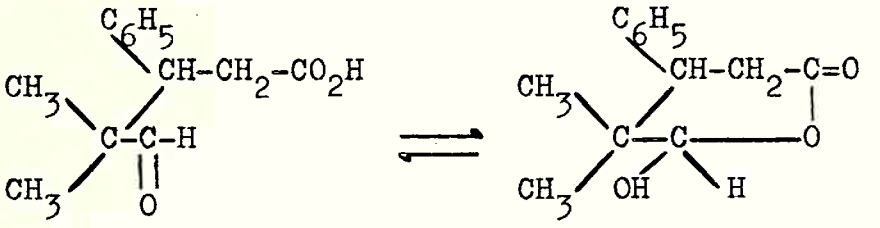


O grupo etila, quando na posição α, produz os mesmos efeitos que o metila, como seria de esperar[58].

Shoppee[59] mostrou que a introdução de mais um grupo metila em α no ácido de Balbiano faz com que o equilíbrio tautômero entre os compostos do tipo CXXIV e CXXV (tautomeria cetolactônica) se desloque, totalmente, para o lado da hidroxilactona (CXXV).

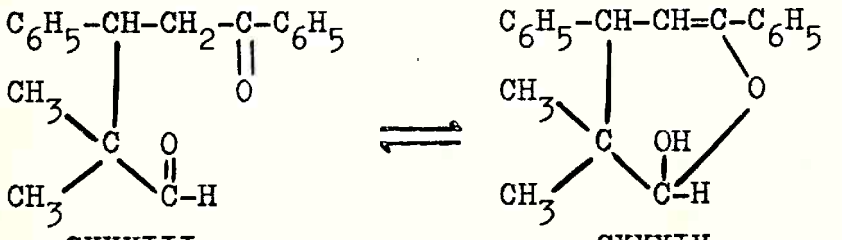


A questão da tautomeria envolvendo α cetoácidos (tipo CXXIV) e hidroxilactonas (tipo CXXV) continuou sendo objeto de atenção por parte de vários pesquisadores. Em 1927, Meerwein e col.[60] constataram a existência dessa tautomeria cetolactônica, abrangendo um grupo aldeídico. Constataram que o ácido β-fenil-γ,γ-dimetil-γ-formil-butírico (CXXXI) se comporta, muitas vêzes, como se fôsse uma hidroxilactona CXXXII, admitindo, em conseqüência, o estabelecimento de um equilíbrio tautômero entre essas formas.



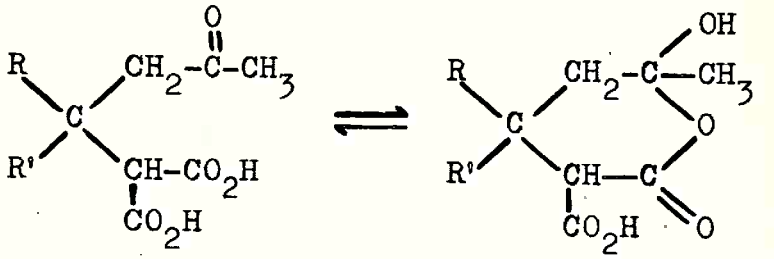
CXXXI CXXXII

O mesmo autor observou que tal equilíbrio também se estabelece no caso da fenil-(β-fenil-γ,γ-dimetil-γ-formil)-propil-cetona (CXXXIII).



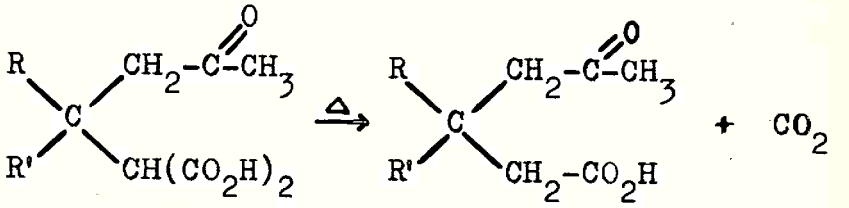
CXXXIII CXXXIV

Dois anos mais tarde, Khuda[61], estudando êste problema nos ácidos α-carbóxi-γ-acetil-butíricos β,β-di-substituídos (CXXXV), pôde determinar a proporção das formas cetônicas e lactônicas no equilíbrio tautômero (CXXV ⇌ CXXXVI).

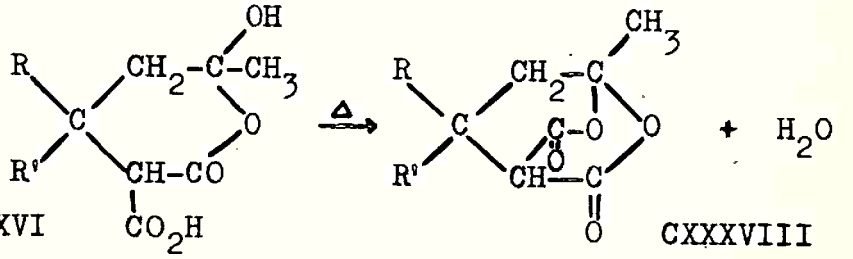


CXXXV CXXXVI

Aquecendo tal mistura a 130-140°, formou-se um ácido monocarboxílico (CXXXVII) e uma dilactona (CXXXVIII), provenientes, respectivamente, da decomposição dos compostos CXXXV e CXXXVI.



CXXXV CXXXVII



CXXXVI CXXXVIII

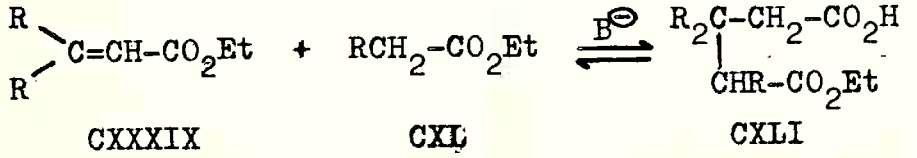
Em vista de a separação dos compostos formados (CXXXVII e CXXXVIII) ser tarefa relativamente simples, pôde Khuda determinar com precisão a proporção das formas cetônicas (CXXXV) e lactônicas (CXXXVI) na mistura. Constatou êsse autor que a natureza dos substituintes R e R' tem enorme importância no que concerne ao equilíbrio tautômero entre as formas CXXXV e CXXXVI. Assim é que a porcentagem das formas lactônicas aumenta na ordem seguinte:

$$\text{gem diMe} < \text{Me, Et} < \text{gem diEt} < (CH_2)_5$$

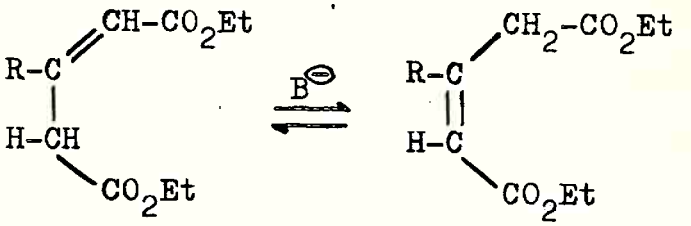
Êstes resultados concordam plenamente com os obtidos por Thorpe, Ingold e col. em outros compostos e em outras reações.

Tautomeria envolvendo anéis que abrangem a condensação de Michael

Em 1921 Ingold[62] constatou que a reação conhecida com o nome de condensação de Michael era reversível. Assim sendo, podemos indicar tal reação como sendo um equilíbrio entre os compostos da seguinte fórmula:

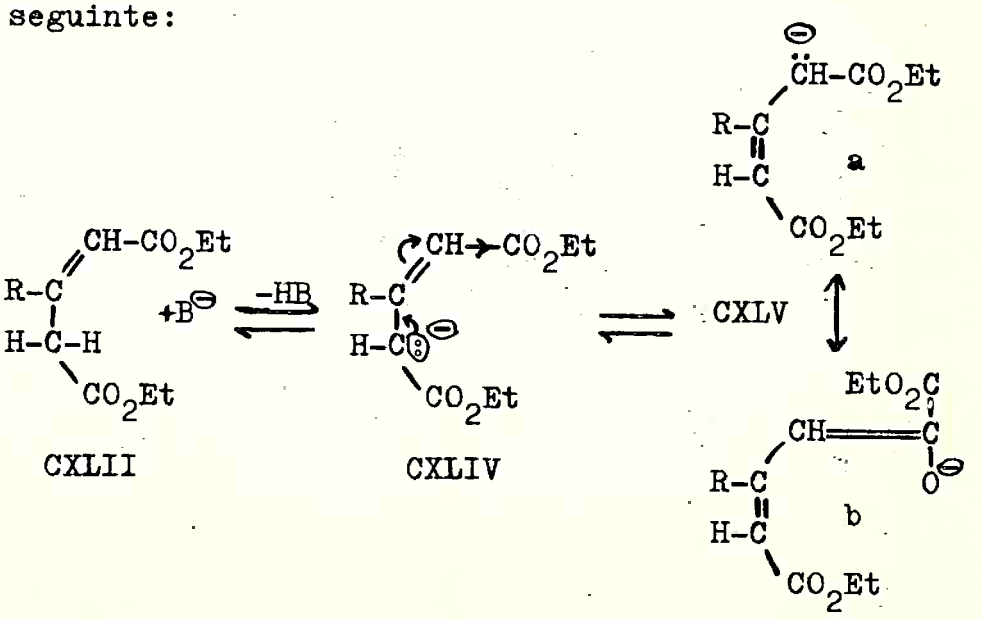


Quando os dois grupamentos responsáveis por tal condensação (uma dupla ligação e um grupo metilena ativo) estiverem situados na mesma molécula, esta reação se processará intramolecularmente. Em consequência, estabelecer-se-á um equilíbrio tautômero, como se depara pela equação abaixo descrita:

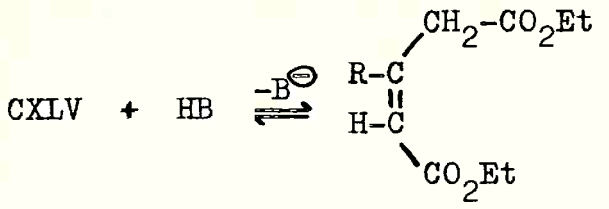


CXLII CXLIII

O mecanismo pelo qual êste equilíbrio se estabelece postulamos como sendo análogo ao proposto para a condensação de Michael[63], e é o seguinte:

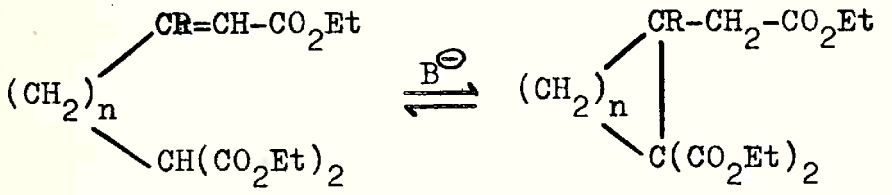


CXLII CXLIV



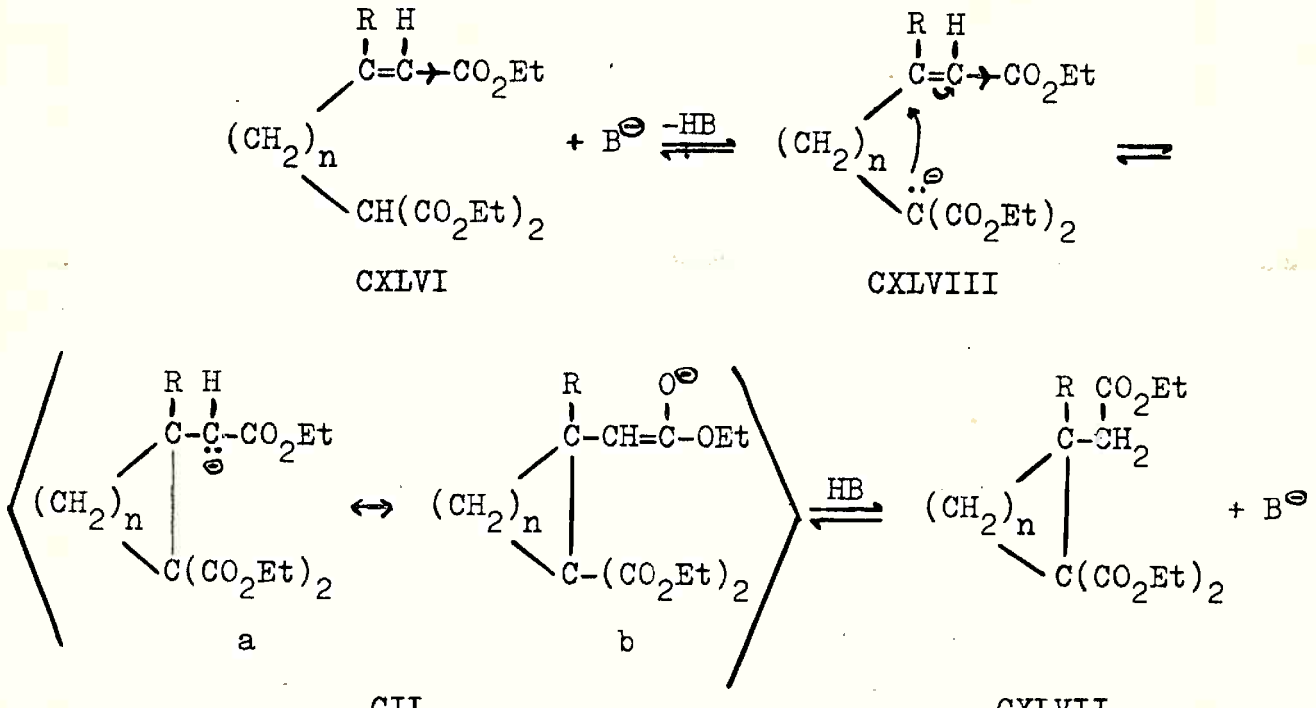
CXLIII

Thorpe e Ingold[64] ampliaram êsses estudos para compostos do tipo CXLVI, nos quais os grupamentos responsáveis pela condensação de Michael acham-se separados por um ou mais grupos metilena.



CXLVI CXLVII

É óbvio que o mecanismo que determina o estabelecimento de tal equilíbrio é, em essência, o mesmo que controla a interconversão dos compostos CXLII em CXLIII. A diferença entre êles reside no fato de êste último envolver um anel (dependendo do valor de n), enquanto o primeiro implica na migração de uma dupla ligação. Assim sendo, o mecanismo que estabelece o equilíbrio entre as fórmulas CXLVI e CXLVII deve, a nosso ver, ser o seguinte:


R H
C=C→CO2Et
(CH2)n
CH(CO2Et)2
CXLVI
+ B⊖
-HB
C(CO2Et)2
CXLVIII
a
b
CIL
HB
CO2Et
CH2
CXLVII

Ao compararmos êste equilíbrio ao existente entre α cetoácidos de cadeia aberta e hidroxiácidos com anéis trigonais, cujo mecanismo foi descrito na página 52, verificamos que há uma grande analogia entre êles. A transformação de ambos os compostos acíclicos (CXLVI e CX) nos cíclicos (CXLVII e CXI), por meio de bases, se inicia pela formação de carbânions (CXLVIII e CXXIII), que em seguida atacam nucleòfilamente uma dupla ligação, originando, respectivamente, os ânions cíclicos (CIL e CXXII). Êstes, pela adição de um próton, originam respectivamente os compostos cíclicos (CXLVII e CXI). Os casos primeiramente estudados[64] foram aquêles que determinaram a formação de anéis de quatro membros, isto é, em compostos do tipo CXLVI, nos quais n=2. Posteriormente Backer[65] encarou esta questão em compostos que determinaram a formação de anéis trigonais.

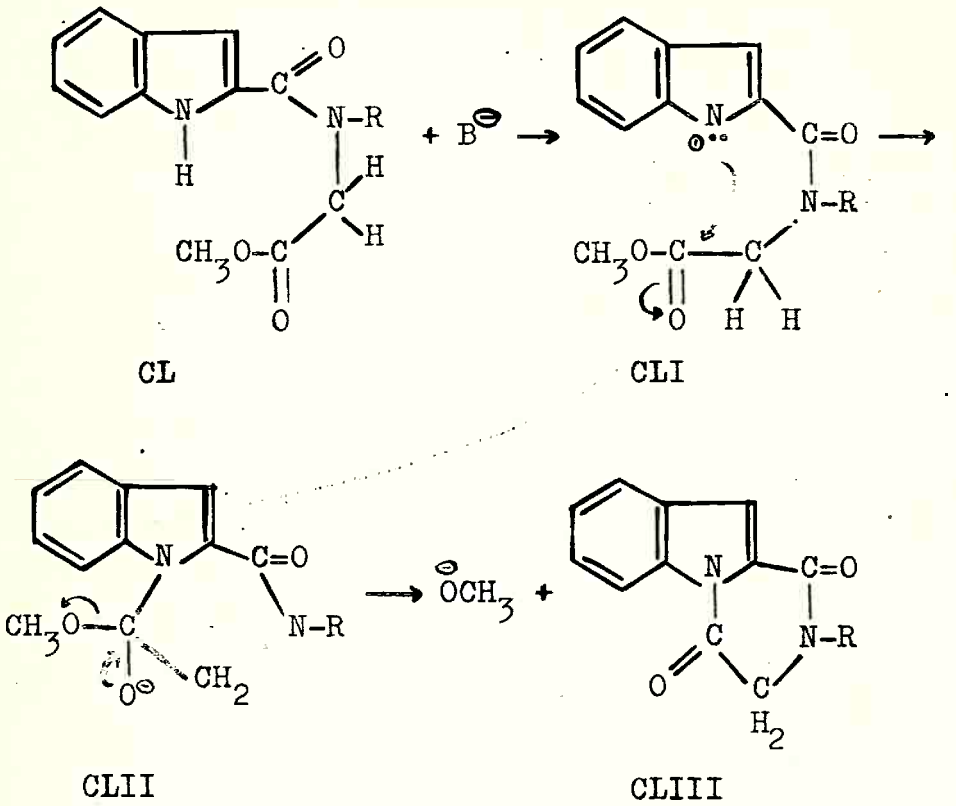
Outras séries de investigações foram executadas pela escola de Thorpe e Ingold, realçando sempre a grande influência que substituintes exercem nas ciclizações. Dentre elas podemos mencionar a formação de derivados do tetra-hidronaftaleno[66] e a formação e estabilidade de heterociclos[67].

PARTE III

Alguns trabalhos executados depois de 1937

Infelizmente, depois que a teoria geral de Thorpe, Ingold e col. deixou de ser aceita, poucos pesquisadores têm-se dedicado, de um modo sistemático, ao estudo da influência dos substituintes nas ciclizações. Entretanto, essa influência tem-se feito sentir inúmeras vêzes, sendo trabalho penoso, senão impossível, uma revisão completa do assunto.

Focalizaremos, em seguida, sòmente alguns trabalhos nos quais o efeito provocado por substituintes na formação de anéis fica claramente positivado. Johnson e col.[68] constataram que -aminoésteres do tipo CL são passíveis de ciclização, dando origem a pirazinoindóis (CLIII), sòmente quando houver um substituinte ligado ao nitrogênio em α. Assim, tratando o composto CL(R=Me) com base, isolaram os autores a pirazinoindol-1,4 -diona (CLIII) em rendimento de 88%. A ausência do metila ligado ao nitrogênio amídico impede a ciclização. Postularam o mecanismo de tal reação, envolvendo um ataque nucleófilo do nitrogênio indólico ao carbono do grupo carbometóxi, segundo:



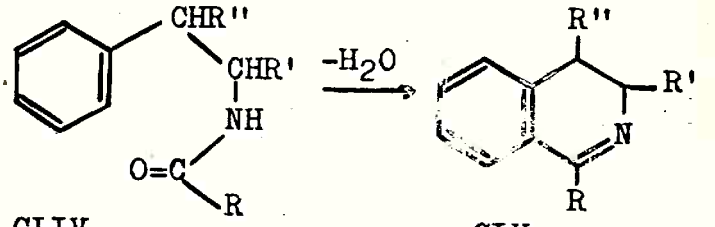
$$\overset{\ominus}{O}CH_3 + HB \longrightarrow HOCH_3 + B^{\ominus}$$

Mais recentemente, Dey e Ramanathan[69] efetuaram um estudo sistemático sôbre o efeito de substituintes na formação de 3,4-di-hidroisoquinolina, segundo o método de Bieschler-Napieralsky. Constataram êsses pesquisadores que o rendimento em derivados da isoquinolina aumenta consideràvelmente quando se introduzem substituintes nas posições 3 e 4.

Os dados expressos na tabela 16 evidenciam êste fato.

Tabela 16

Formação de 3,4-di-hidroisoquinolinas (CLV) a partir de compostos do tipo CLIV



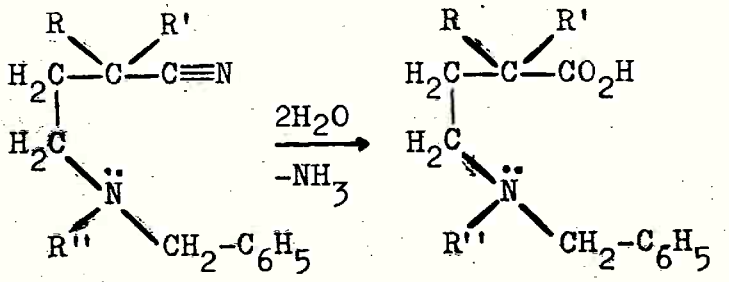
CLIV CLV

Composto de partida (CLIV)			Rendimento de CLV em %
R	R'	R''	
Me	H	H	22
Me	Me	H	48
Me	H	Me	31
Me	H	Fe-Fe	28
Fe	H	H	26
Fe	Me	H	35
Fe	H	Me	45
Fe	H	Fe	53
Bz	H	H	9
Bz	Me	H	45
Bz	H	Me	38
Bz	H	Fe	9

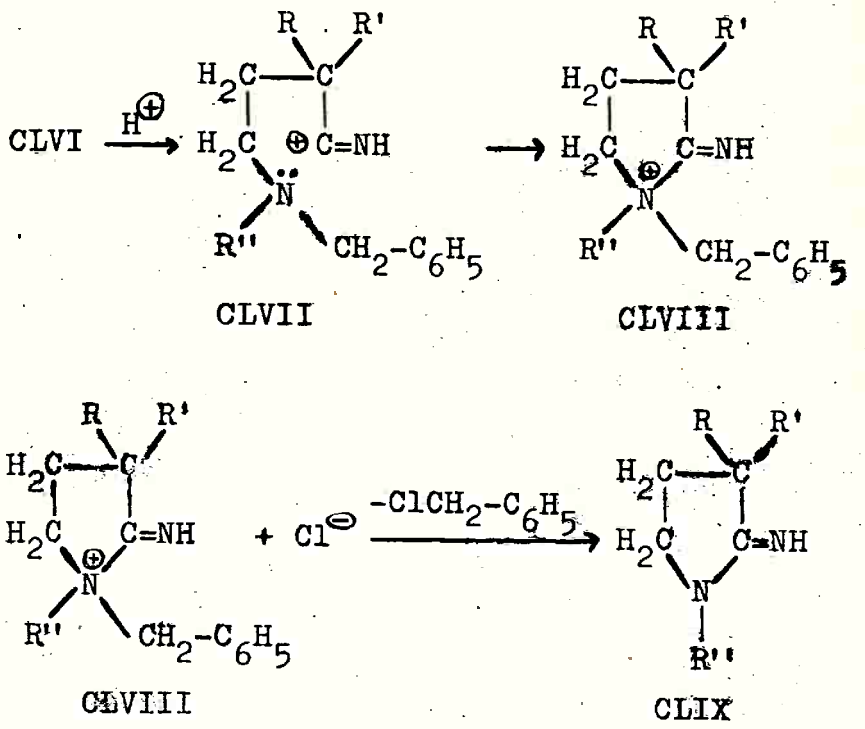
$Me=CH_3$; $Fe=C_6H_5$; $Bz=CH_2.C_6H_5$

Wilson e col.[70,71] observaram que a formação de 2-imino-N-alquil-pirrolidinas (CLIX) a partir de cianeto de γ-(benzilalquilamino)-propila (CLVI R=R'=H) é favorecida quando se introduzem, no carbono α, dois grupos fenila.

A presença de um único grupo fenila faz diminuir consideràvelmente o rendimento da 2-iminopirrolidina (CLIX), formando-se grandes quantidades do ácido α-fenil-γ-(benzilalquilamino)-butírico (CLX R=C_6H_5 ; R'=H), produto normal da hidrólise do composto CLVI (R=C_6H_5; R'=H). No caso da ausência de radicais fenila em α, sòmente o ácido CLX (R=R'=H) foi obtido. Devemos mencionar que neste caso os grupos fenila em α, além de facilitarem a ciclização, dificultam, devido ao impedimento estérico, a hidrólise do grupo ciano. O mecanismo dessa reação, que foi esclarecido por Wilson[72], é o seguinte:

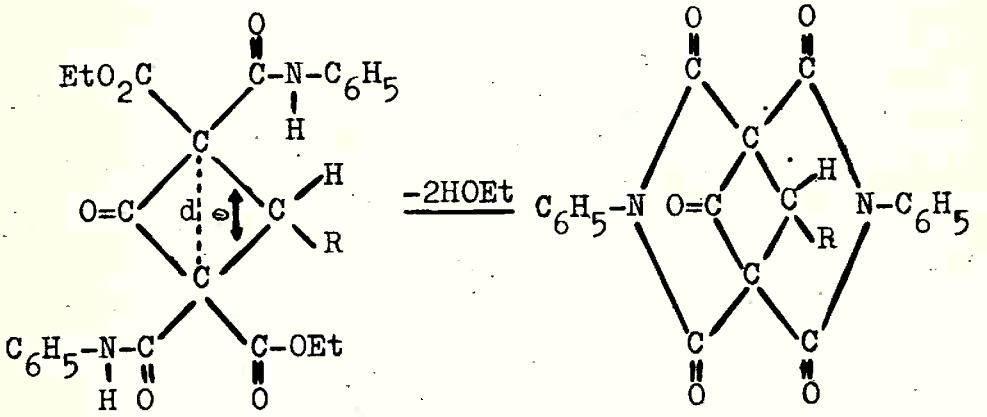


CLVI CLX



Por fim, devemos mencionar um trabalho que apresenta a peculiaridade de ainda se basear na idéia geral de Beesley, Thorpe e Ingold (v.parte II), com o intuito de explicar os seus achados experimentais. Nath Ghosh[73] constatou que a transformação das ciclobutanonas do tipo CLXI em compostos tricíclicos do tipo CLXII é tanto mais fácil quanto maior for o volume de R. A fim de explicar êste fato, o autor admite que a diminuição do ângulo teta, provocada pelo aumento do volume de R, acarreta uma diminuição da distância d. Conseqüentemente, os grupos N-fenil-carbamido e car-

betóxi dos carbonos opostos se aproximarão, favorecendo a ciclização.



CLXI CLXII

CAPÍTULO II

O EFEITO DE GRUPOS VIZINHOS

Entre as várias influências que substituintes podem exercer sôbre as reações de substituição, adição e eliminação, inclui-se o "efeito de grupos vizinhos". Êste fator independente dos efeitos indutivo e mesomérico, é de enorme importância, pois pode controlar o curso estereoquímico de uma reação, a velocidade da mesma, e em certos casos, determinar a natureza dos produtos formados. Apesar dessa importância, foi êsse efeito reconhecido pela primeira vez sòmente em 1939 por Winstein e Lucas[74], no tocante a reações de substituição.

Participação de grupos vizinhos em reações de substituição*

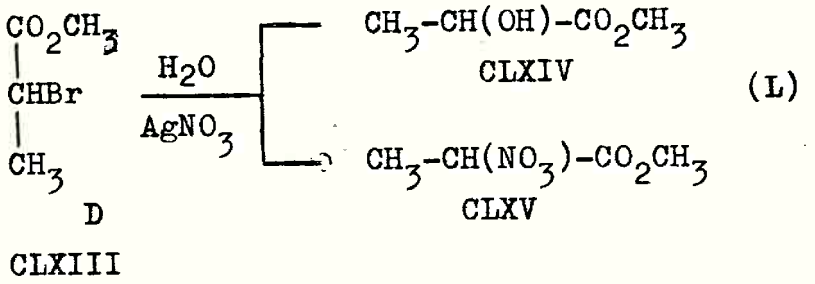
O número de átomos e grupos capazes de

(*) Para uma revisão detalhada da questão, veja "Participação de grupos vizinhos em reações de adição", Marcello de Moura Campos, tese de livre docência para a Cadeira de Química Organica e Biológica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, março de 1955, páginas 1 a 54.

participar em reações de substituição é muito grande. Assim, por exemplo, os átomos de cloro, bromo e iodo e os grupos carboxila, hidroxila, metoxila, bem como o benzamido-grupo etc. podem interferir de maneira sensível em reações dêsse tipo.

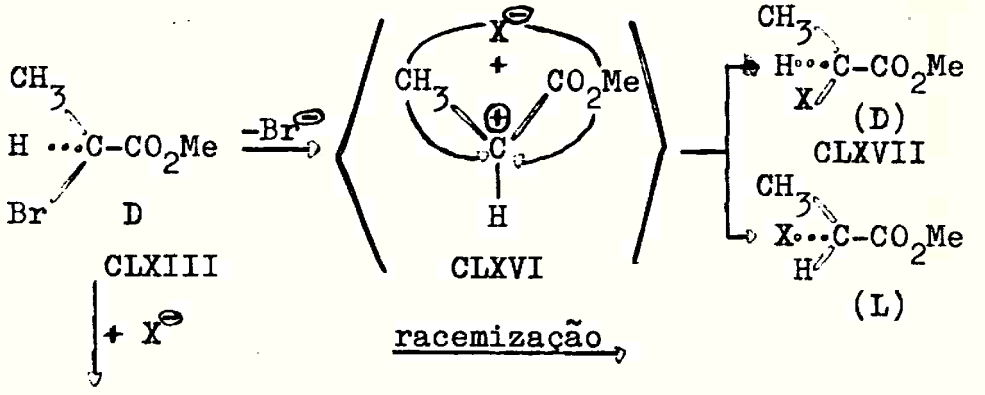
Um exemplo bem característico da participação do carboxila em reações de substituição está na solvólise do ácido α-bromopropiônico (CLXIX) e do seu éster metílico (CLXIII). Hughes e Ingold[39] mostraram que na hidrólise ou metanólise do éster (CLXIII) observa-se, como resultado estereoquímico, uma inversão de configuração, acompanhada de racemização.

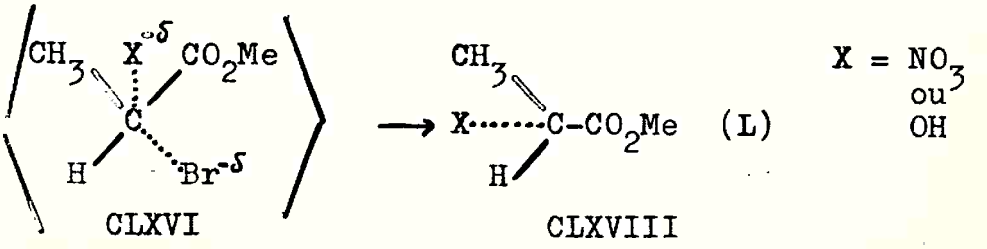
Assim, partindo do α-bromopropionato de metila (CLXIII) de configuração D, e tratando-o com uma solução aquosa de nitrato de prata, os autores obtiveram uma mistura de α-hidroxipropionato de metila e nitrato de α-carbometoxietila (respectivamente CLXIV e CLXV), em que predominavam os compostos com configuração inversa à do composto de partida.



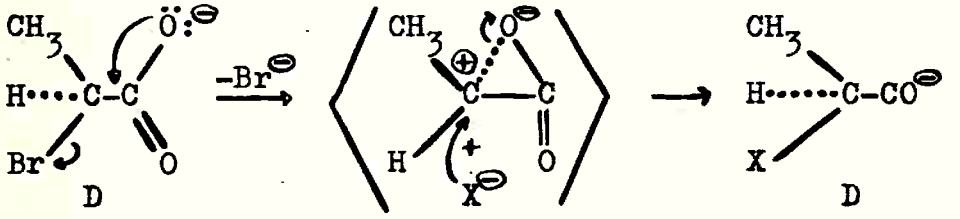
(L)

Constataram êles que essa solvólise é um processo unimolecular (S_N1), de maneira que se forma intermediàriamente o íon de carbônio CLXVI, que conhecidamente possui configuração plana. Êste, em seguida, sofre um ataque nucleófilo por parte do OH^- ou NO_3^-, originando os compostos racêmicos (CLXVII), já que êsse ataque se processa por ambos os lados do plano do íon de carbônio(CLXVI). Entretanto, devido a efeitos estéricos e à repulsão eletrostática,o ataque nucleófilo se dará preferencialmente pelo lado oposto à saida do átomo de bromo,do que resulta formar o compostoCLXVIII, cuja configuração é inversa à do éster de partida. Teríamos, portanto, para tal transformação a seguinte sequência de reações:





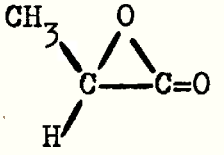
No caso do ácido livre (CLXIX), é o íon carboxilato que se solvolisa. Aí o resultado estereoquímico da reação será bem diverso, pois obteve-se um produto da mesma configuração ao ácido de partida. A explicação dada pelos autores foi a da formação intermediária de um "Zwitterion", que, devido a fatôres eletrostáticos, mantém a sua configuração piramidal[75]. Êste, em seguida, é atacado pelo reagente nucleófilo do mesmo lado por onde saiu o bromo, resultando na formação de um composto (CLXXI) de idêntica configuração ao produto de partida.



CLXIX CLXX CLXXI

$X = NO_3^{\ominus}$ ou $OH^{\ominus}$

Entretanto, Winstein e Lucas[74] admitem a formação de uma verdadeira α-lactona (CLXXII), estabelecendo-se, portanto, uma ligação co-valente entre o oxigênio e o carbono no qual se processa a substituição.

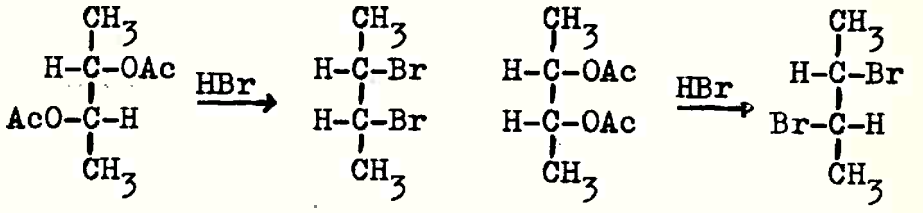


CLXXII

Winstein[76] assim se expressou a respeito: "É minha opinião que a correta explicação para a retenção de configuração na solvólise de primeira ordem do íon α-bromopropiônico não é que a reação se processe por um mecanismo S_N1 com estabilização do íon intermediário (Zwitterion), mas ao contrário, que o íon carboxílico substitui o bromo por um ataque do tipo bimolecular, produzindo uma inversão de configuração".

O átomo de bromo, devido à existência de pares isolados de elétrons, é também capaz de participar, como grupo vizinho, em reações de substituição.

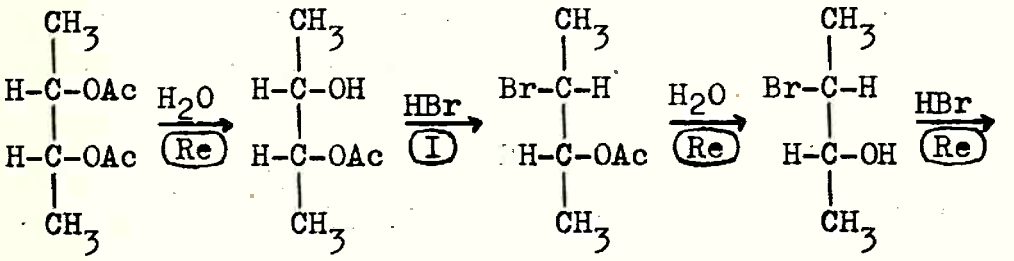
Lucas e Wilson[77] constataram que dl-tréo-2,2-diacetoxibutano (CLXXIII), ao ser submetido à ação de HBr fumegante, originou o meso-2,3-dibromobutano (CLXXIV), enquanto que o meso-2,3-diacetóxibutano (CLXXV), produziu o dl-tréo-2,3-dibromobutano (CLXXVI).



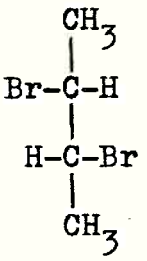
CLXXIII CLXXIV CLXXV CLXXVI

Êstes resultados indicam claramente que a substituição dos dois acetóxi-grupos por bromo, nos compostos CLXXIII e CLXXV, não se processa de modo semelhante.

A explicação para êste fato foi dada por Winstein e Lucas[78,79], admitindo a participação do átomo de bromo na substituição do segundo acetóxi-grupo, como se pode observar pelo mecanismo que os referidos autores propuseram para tal reação:



CLXXV CLXXVII CLXXVIII CLXXIX



CLXXVI

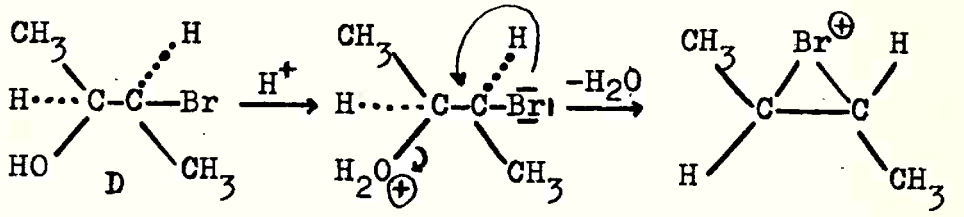
Re = retenção

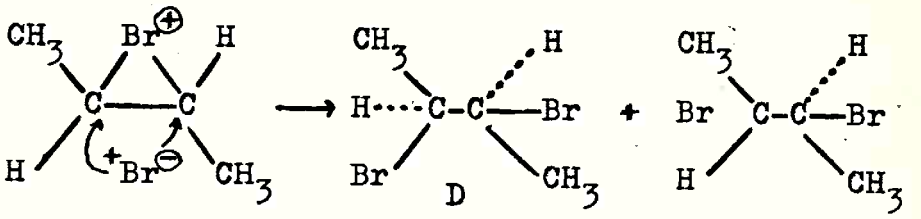
I = inversão

Dessa sequência de reações a última tem que ser ressaltada, uma vez que representa a participação do átomo de bromo na substituição da segunda hidroxila.

A fim de explicá-la, Winstein e Lucas[79] admitiram a formação de um íon de bromônio, (CLXXXII), análogo ao postulado por Roberts e Kimball[80] durante a adição de bromo a duplas ligações.

A confirmação dessa proposição está no fato de que, tratando-se com HBr uma tréo-bromohidrina (CLXXX) òticamente ativa (D ou L), chega-se sempre a uma mistura racêmica de tréo-2,3-dibromobutano (CLXXXIII e CLXXXIV).

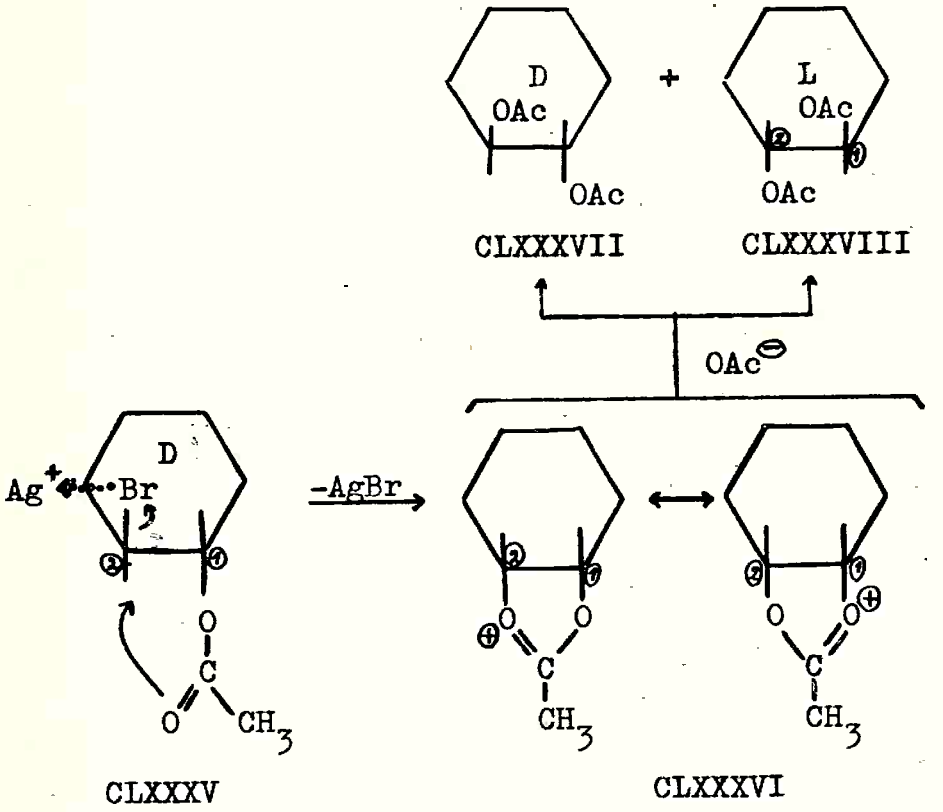




Os átomos de cloro[81] e iodo[82] podem anàlogamente participar em reações de substituição.

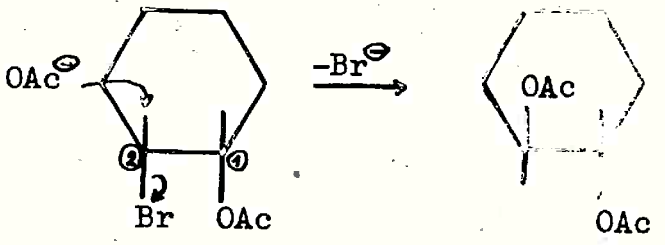
Pouco tempo depois de ter sido constatada a participação dos halogênios em reações de substituição, Winstein e Buckles[83] verificaram que

o acetóxi-grupo pode comportar-se anàlogamente. Quando trataram o trans-1-acetóxi-2-bromociclohexano (CLXXXV), òticamente ativo com acetato de prata em solução de ácido acético glacial, obtiveram êsses autores uma mistura racêmica de trans-1,2-diacetoxiciclohexano (CLXXXVII e CLXXXVIII), evidenciando assim a participação do acetóxi-grupo nessa reação.



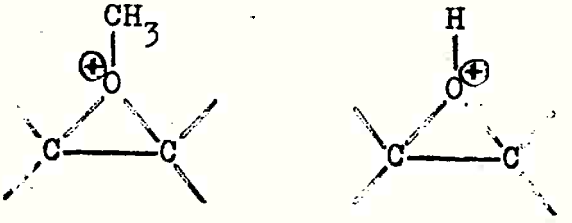
Ao submeterem o cis-1-acetóxi-2-bromociclohexano (CLXXXIX) a idêntico tratamento, obtive

ram o trans-1,2-diacetóxiciclohexano (CXC). Neste caso, o acetóxi-grupo ligado ao carbono 1, estando em posição desfavorável para atacar nucleòfilamente o átomo de carbono 2, não poderá participar da substituição do bromo pelo acetóxi-grupo, resultando daí uma inversão completa de configuração no carbono 2. A reação se passa, portanto, segundo o mecanismo normal das substituições S_N2.



CLXXXIX CXC

Os grupos metoxila[84] e hidroxila[85] também participam em reações de substituição, formando-se, nestes casos, os íons intermediários CXCI e CXCII.



CXCI CXCII

A tabela que segue expressa uma série de reações nas quais se nota a participação de diferentes grupos vizinhos em reações de substituição.

Tabela 17

Grupo viz.	Sistema	Grupo sai	Grupo entra	Reagente	Bibliografia
CO_2	$CH_3CHBrCO_2$	Br	OH,OEt	Sol.Ag^+	75
I	B	OH	Br,Cl	HBr,HCl	82
Br	B, C, P	OH	Br	HBr	74,79,86,87
Br	B, C	OH	Br	PBr_3	87,88
Br	C	OTs	Br	HBr	87
Br	B, C	Br	OAc	AgOAc	83,89
OH	B, C	Br	OAc	AgOAc	85
Cl	B	OH	Cl	$SOCl_2$	81
OAc	B, C, S	Br,Cl	OAc	AgOAc	83,87,89,90
OAc	B, C	OTs	OAc	AcOH e KOAc	82,91
OCH_3	B, C	Br	OAc	AgAc	84

CH_3-CH-CH-CH_3 B

CH_3CH_2-CH-CH-CH_3 P

C_6H_5CH-CH-C_6H_5 S

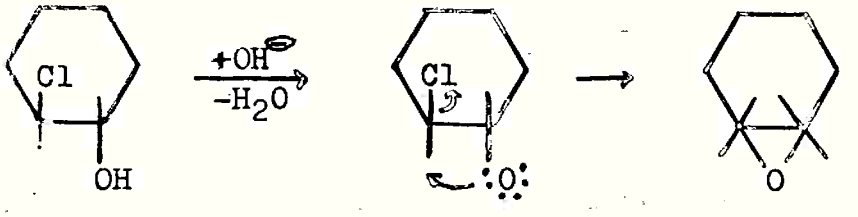
 C

Participação de grupos vizinhos em reações de eliminação

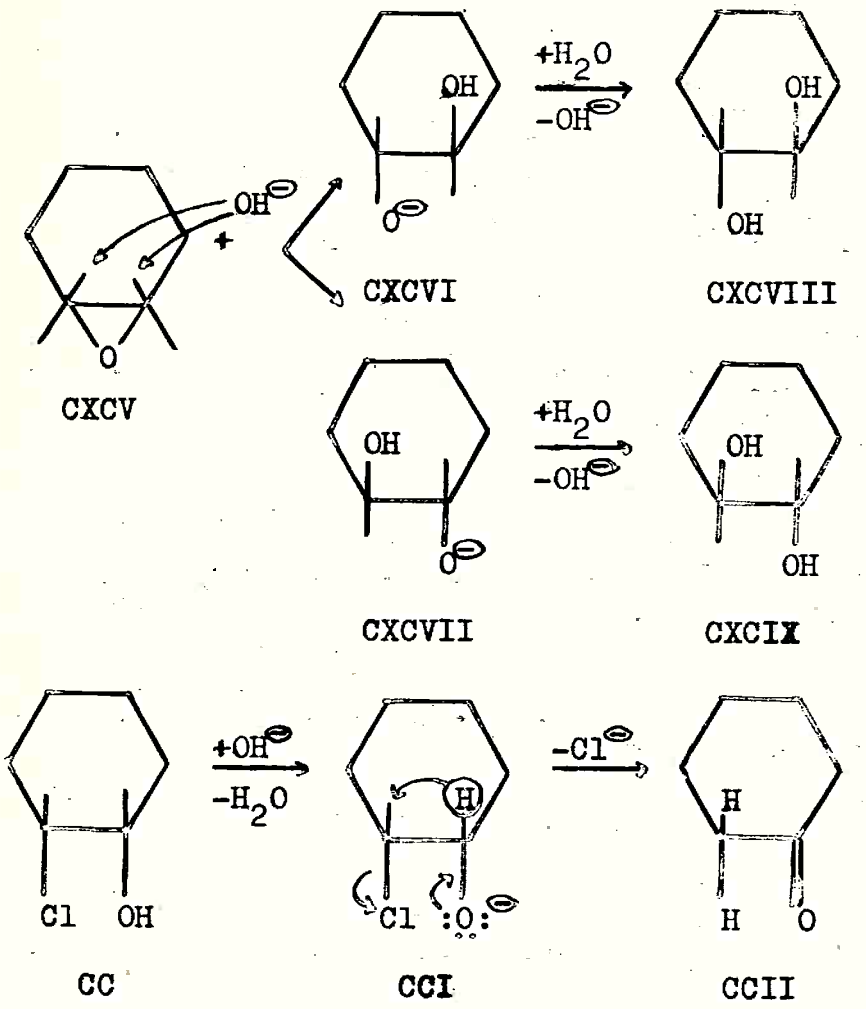
Muito menos frequentes do que as participações em reações de substituição, e mesmo de adição, são as dos grupos vizinhos em reações de eliminação.

Um dos exemplos mais ilustrativos de efeito de grupos vizinhos em reações de eliminação está na reação de ciclohexenocloridrina com álcali forte[92].

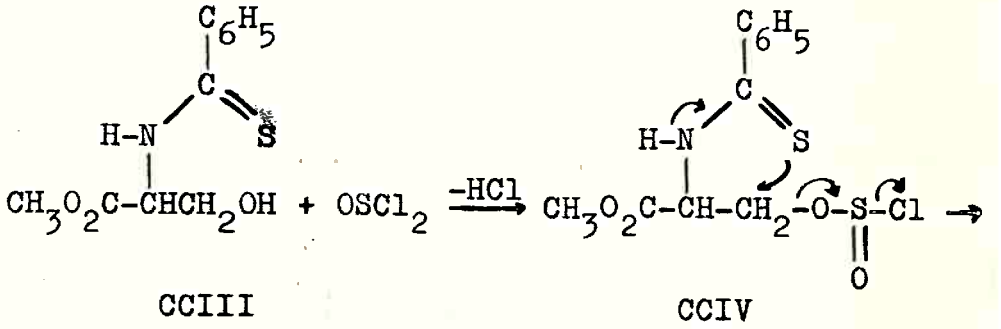
O tratamento do composto trans (CXCIII) com álcali forte conduz à formação de trans-ciclohexenoglicol (CXCVIII + CXCIX) uma vez que o OH está em posição favorável para um ataque nucleófilo ao carbono, no qual vai processar-se a saída do cloro. Em se tratando da cis-ciclohexenocloridrina (CC), o grupo OH participará de um modo indireto na eliminação do átomo de cloro, pois sua posição na molécula não permite uma participação direta na reação. Em consequência, formar-se-á a ciclohexanona (CCII).



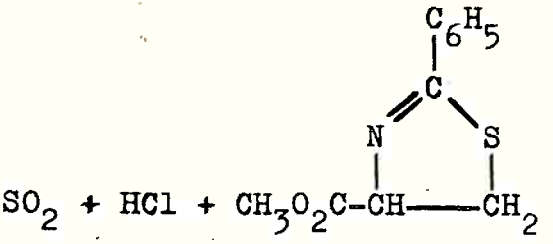
CXCIII CXCIV CXCV



Um grande número de ciclizações se efetua graças à participação de certos grupos em reações de eliminação. A transformação de N-tiobenzoil-serina (CCIII) em 2-fenil-4-carbometoxitiazolina (CCV), por intermédio de cloreto de tionila, representa um dêsses exemplos[93].

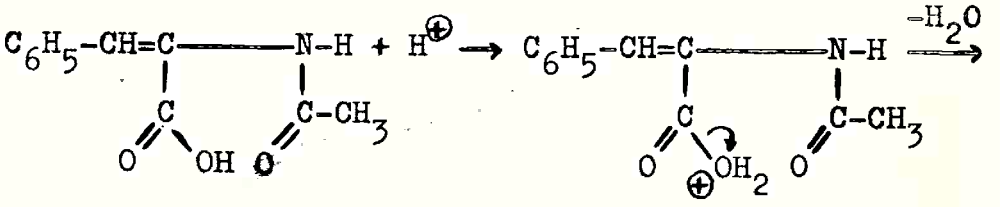


CCIII CCIV

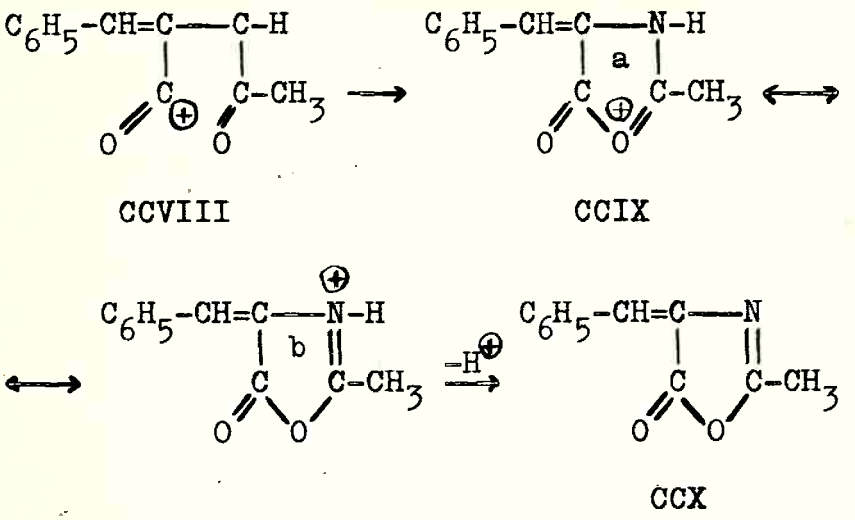


CCV

Niemann e col.[94] constataram que o ácido α-acetil-aminocinâmico (CCVI), em presença de ácido sulfúrico, se transforma em 2-metil-4-benzal oxazolona-5 (CCX), devido à participação do acetilamino grupo.



CCVI CCVII



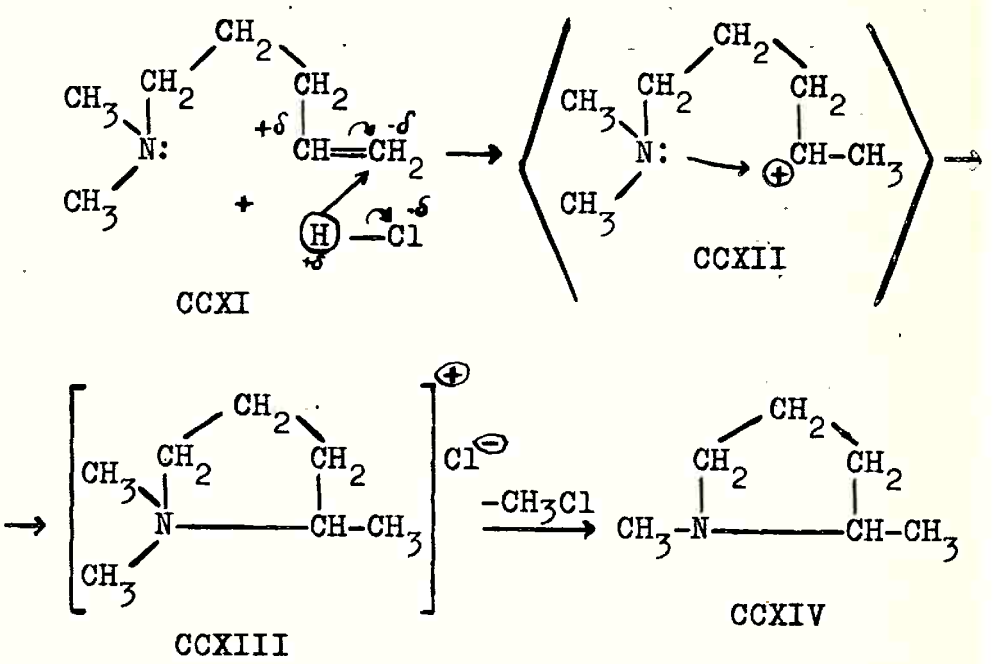
Já foram mencionadas no capítulo anterior as reações de ésteres α-bromoglutáricos com base, nas quais também se verifica a participação de grupos vizinhos em reações de eliminação.

Participação de grupos vizinhos em reações de adição

De todos os casos mencionados, as participações dêste tipo são as que mais nos interessam, pois são as mais relacionadas com os estudos a que nos dedicamos desde 1954.

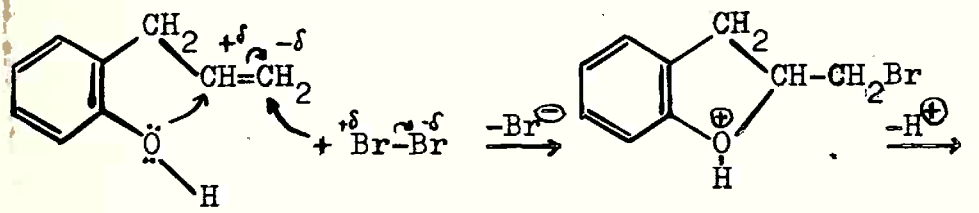
São vários os grupos capazes de participar em tais reações. Podemos mencionar, entre outros, o amino, o hidroxila, o carboxila, o carbamido e o ciano-grupo.

O amino-grupo, devido à presença de um par de elétrons isolados, pode participar com sucesso em reações de adição. Assim, quando 5-dimetilaminopenteno-1 (CCXI) foi tratado com HCl[95,96] obteve-se 1,2-dimetil-pirrolidina (CCXIV). O mecanismo dessas reações foi por nós postulado, admitindo a participação do grupo dimetil-amino, segundo:

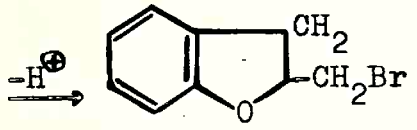


Em vista de conter pares de elétrons isolados, o grupo hidroxila é também capaz de participar em reações de adição a duplas ligações. Assim, por exemplo, Adams e Rindfusz[97], tratando

o-alil-fenol (CCXV) com bromo, obtiveram, dentre vários produtos, bromometil-coumarana(CCXVII)cuja formação provém da participação da hidroxila nessa reação, segundo:

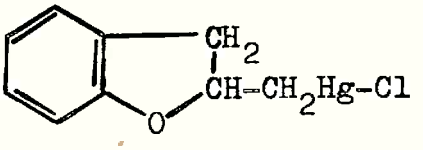


CCXV CCXVI



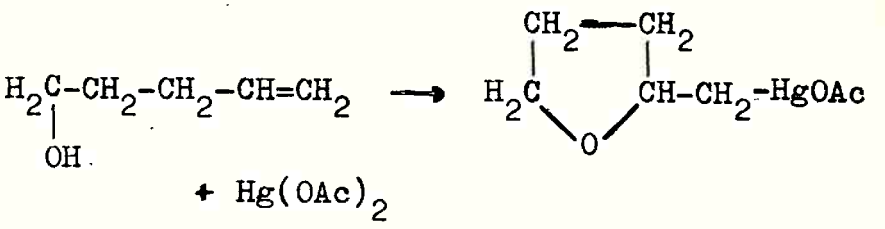
CCXVII

Outros reagentes eletrófilos também podem ocasionar a participação da hidroxila em reações de adição ao o-alil-fenol. Assim, por exemplo, cloreto mercúrico é capaz de efetuar ciclizações análogas, como se pode constatar pelas pesquisas de Adams e col.[98] e de Rowland e Klucheskv[99], que obtiveram como produto da reação um derivado do benzo-di-hidrofurano (CCXVIII).



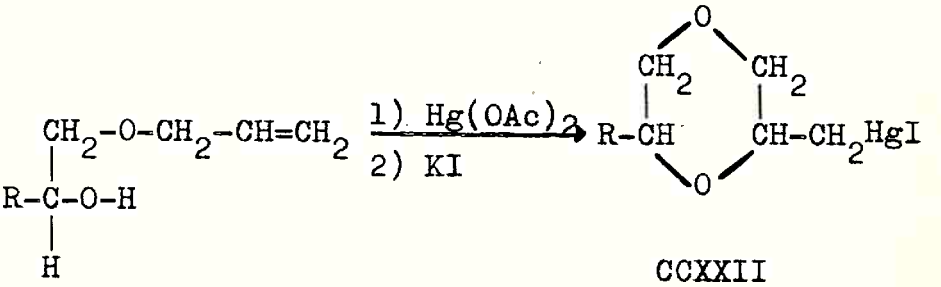
CCXVIII

Não só hidroxilas fenólicas são capazes de participar de reações de adição. Nesmeyanov e Lutsenko[100] mostraram que 1-penteno-5-ol (CCXIX), quando tratado com cloreto de mercúrio II, origina um derivado do tetra-hidrofurano (CCXX), segundo a equação:



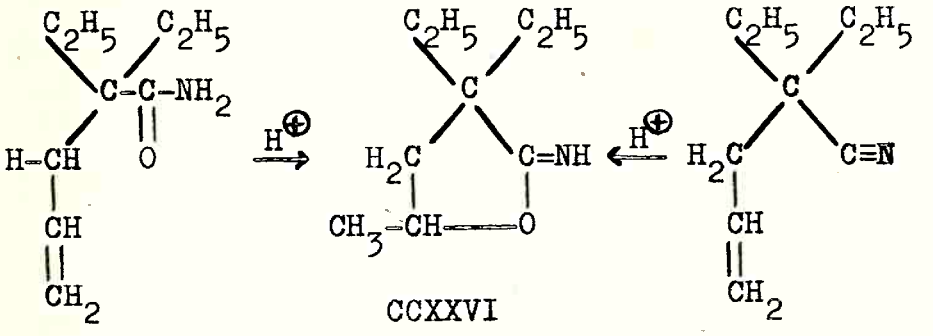
CCXIX CCXX

Resultado análogo foi o obtido por Werner e Scholz[101], que verificaram que éteres β-hidróxialquilalílicos (CCXXXI), quando submetidos à ação de acetato de mercúrio II e posteriormente de iodeto de potássio, dão origem a derivados organo-mercúricos derivados do dioxano (CCXXII).



CCXXI CCXXII

A participação do grupo carboxila em reações de adição é a que mais nos interessa, por estar intimamente ligada ao problema que focalizamos nesta tese. Assim sendo, deiraremos a discussão desta parte para o próximo capítulo. O carbamido e o ciano-grupo também participam em reações de adição. Raffaut[102] mostrou que tanto a 2,2-dietil-penteno-4-amida (CCXXIV) quanto a nitrila correspondente (CCXXV) dão origem à imina cíclica (CCXXVI), quando submetidas à ação de ácido sulfúrico concentrado.



CCXXIV CCXXVI CCXXV

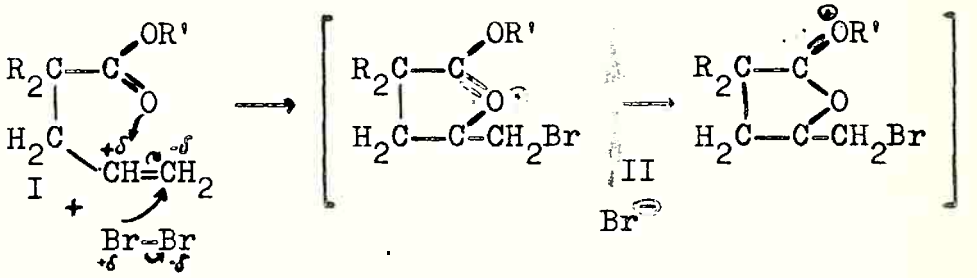
CAPÍTULO III

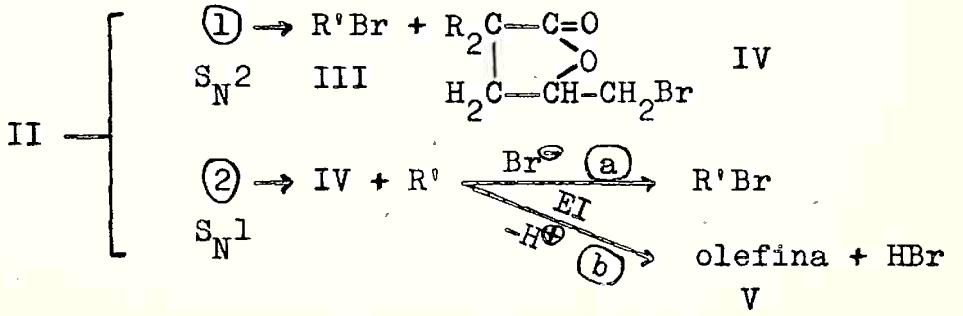
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS PRÓPRIOS E CORRELATOS

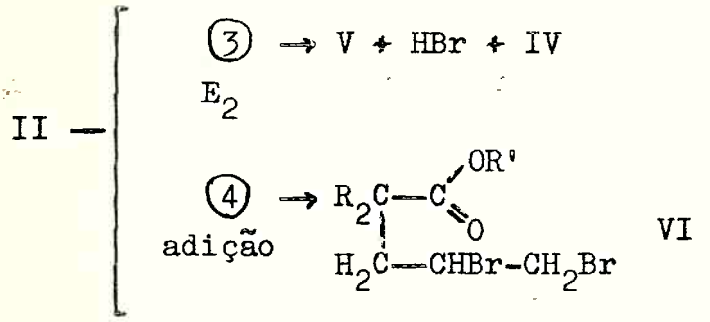
Parte I

Formação de halogeno-lactonas
Obtenção de bromo-lactonas

A adição de bromo a ésteres γ,δ-insaturados, originando δ-bromolactonas (IV), envolve a participação do grupo carboxila. O mecanismo dessas reações, que foi esclarecido por Arnold, Moura Campos e Lindsay[103], é o seguinte:

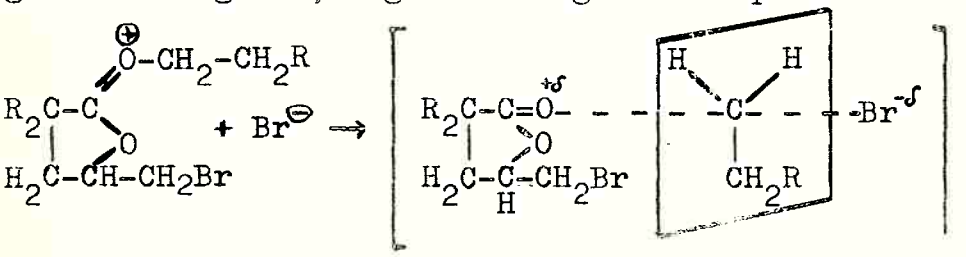




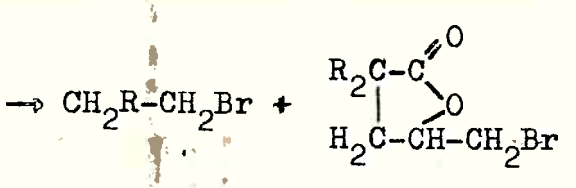


Forma-se inicialmente um íon de oxônio cíclico (II), graças à participação do grupo carboxila. Este, que é estabilizado por ressonância, pode ser transformado de quatro modos diferentes, conforme a natureza dos radicais R, R' e das condições experimentais.

Processando-se a transformação do íon de oxônio (II) via esquema 1, obtém-se ao lado da bromolactona IV um brometo de alquila (III). Este último composto provém de um ataque nucleófilo bi-molecular (S_N2) do ânion de bromo ao carbono ligado ao oxigênio, segundo a seguinte seqüência:



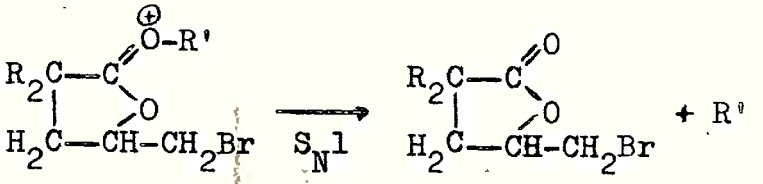
II



III IV

Conseqüentemente, o carbono, no qual vai dar-se a substituição, sofrerá uma inversão de configuração, pois é sabido que as reações nucleófilas bi-moleculares conduzem a tal resultado estereoquímico.

O haleto de alquila formado poderá também provir de uma substituição nucleófila uni-molecular (S_N1) (segundo esquema 2), sendo nestes casos uma racemização o resultado estereoquímico da reação. Teríamos, então, a seguinte seqüência de transformações:



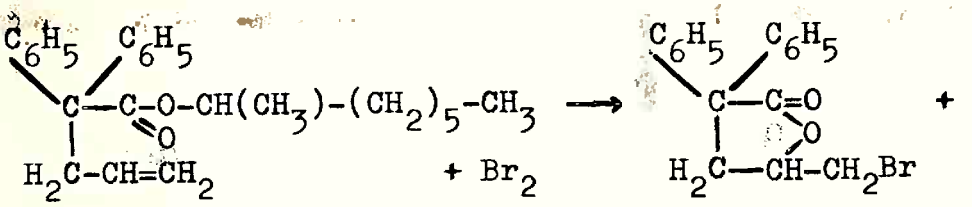
II IV

$R' + Br \longrightarrow R'Br$

III

Entretanto, Arnold e col.[103] mostraram do haleto de alquila (III) provém quase que exclusivamente de um processo bi-molecular, sendo, portanto, o caminho 1 o preferido para a transformação do íon cíclico de oxônio (II).

Efetuando-se a bromação de 2,2-difenil--penteno-4-oato de D ou L 2-octila (VII), obtiveram aquêles autores o 2-bromooctano (VIII), cuja configuração é inversa à do produto de partida, indicando, portanto, tratar-se de um processo nucleófilo bi-molecular.



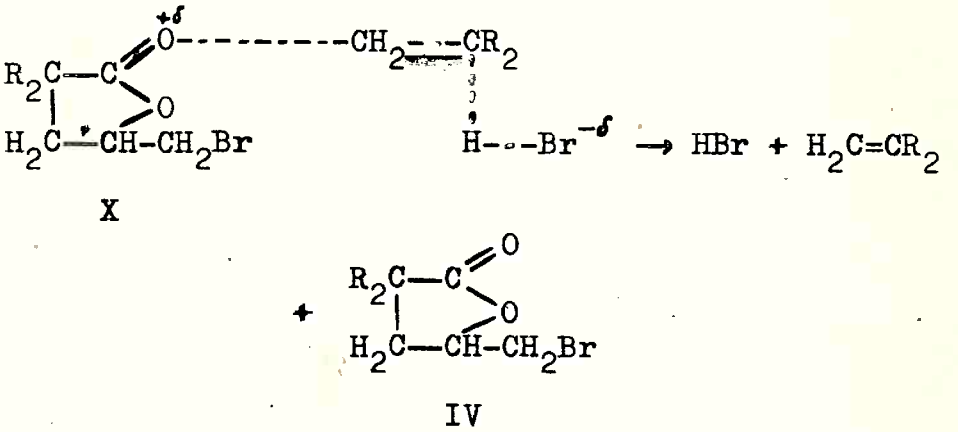
VII

$Br-CH(CH_3)-(CH_2)_5-CH_3$

VIII

A formação de HBr, que aparece como produto secundário nessas reações, pode ser explicada quer por um mecanismo E_1 (via esquema 2b), quer por um E_2 (via esquema 3). Em virtude da formação dos haletos de alquila dar-se especialmente por um processo S_N2 (esquema 1), pode-se concluir que

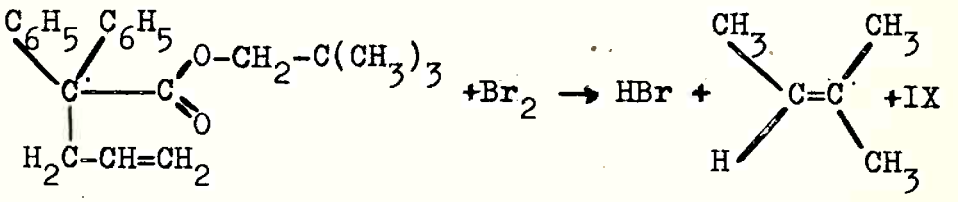
o HBr formado provém, na sua grande mariori a, de um processo de eliminação bi-molecular (E_2), já que tais processos acompanham geralmente as reações do tipo S_N2. O estado de transição de tal transformação é representado pela fórmula X:



X

IV

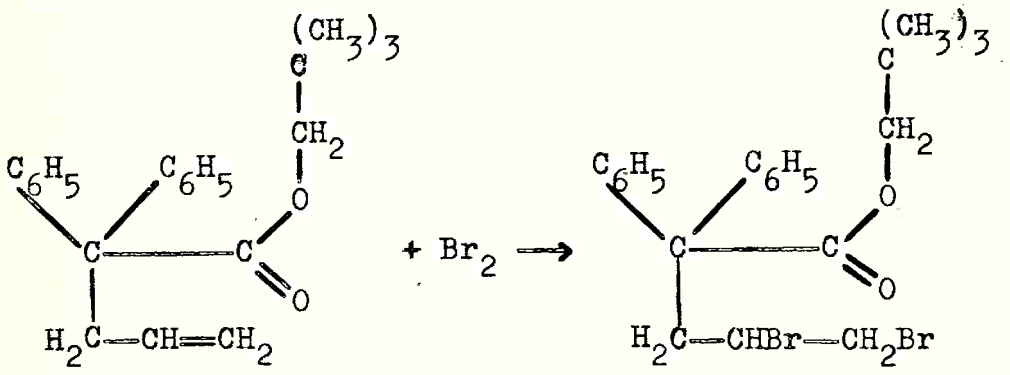
Entretanto, em casos especiais, é possível forçar a reação a se processar via esquema 2b. Empregando-se o éster neopentílico[103] (XI), Arnold, Moura Campos e Lindsay obtiveram, ao lado da bromolactona IX, HBr e trimetiletileno (XII).



XI XII

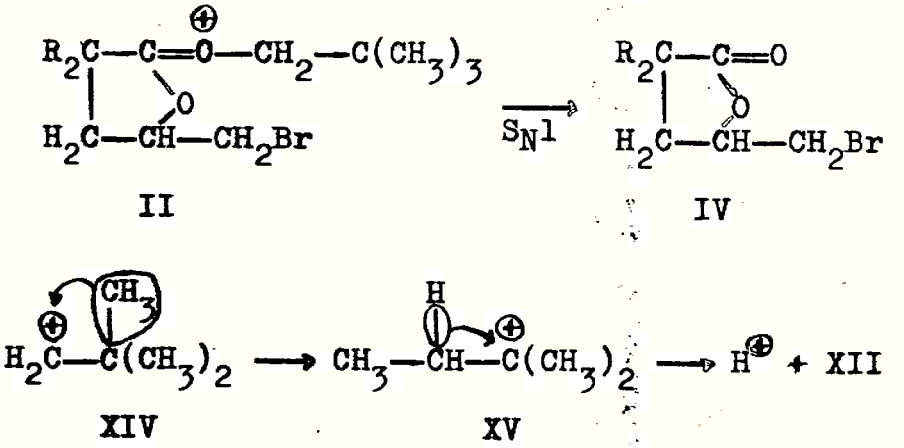
As razões que fazem com que esta reação seja efetuada via esquema 2 são duas: Em primeiro lugar devemos frisar que uma eliminação bi-molecular (E_2) com radicais neopentílicos é impossível, uma vez que tais radicais não possuem um hidrogênio em β. Assim sendo, o esquema 3 não pode ser operante nestes casos. Sabe-se[104] que as substituições nucleófilas bi-moleculares (S_N2) envolvendo radicais neopentílicos não se processam por razões estéricas, de tal modo que o caminho 1 fica também bloqueado, em se tratando dos referidos radicais.

Devemos mencionar ainda que na reação do éster neopentílico (XI) com bromo, obtivemos, ao lado da bromolactona IX, um dibromo derivado (XIII), resultante da transformação do íon de oxônio, via esquema 4.



XI XIII

Verificamos[103] também que o íon de carbônio do neopentila (XIV), que se forma intermediàriamente quando o íon de oxônio II é transformado via esquema 2, sofre um rearranjo de Wagner--Meerweein, como seria de esperar, originando o íon de carbônio (XV), que é estabilizado por hiperconjugação. Este, em seguida, perde um proton e vai dar origem ao trimetiletileno (XII).

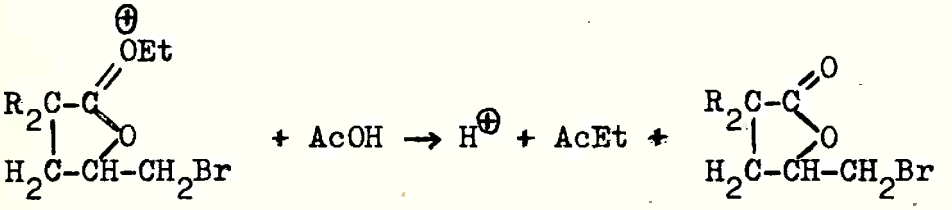


Não só a natureza do radical R' da fórmula I é importante no que concerne ao caminho seguido pelo íon de oxônio II, durante a sua transformação; como veremos adiante, ao tratarmos do efeito dos substituintes na formação das δ-bromo-γ-lactonas, a natureza dos radicais R tem, também, influência sôbre a transformação daquele íon de oxônio II.

Outro fator, que deve também ser consi-

derado, é a natureza do solvente. Arnold e col.[103] mostraram que na bromação de alil-benzil-malonato de etila em clorofórmio se formam, ao lado da bromolactona esperada, 84% de HBr, enquanto que na mesma reação executada em ausência de solvente foi o brometo de etila o produto secundário dominante.

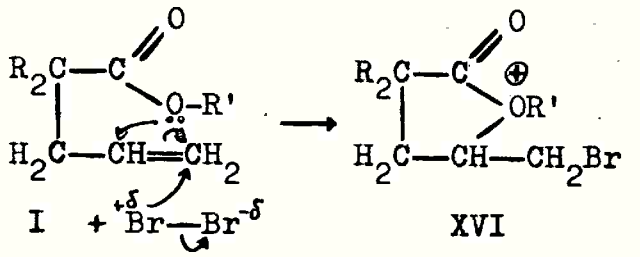
Ao empregarmos ácido acético como solvente, obtivemos, além de brometo de etila e HBr, pequeníssima quantidade de acetato de etila. Êste último provém do ataque nucleófilo do ácido acético ao íon de oxônio II, segundo:

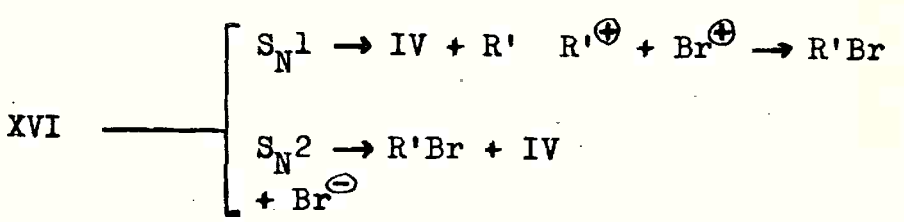


II IV

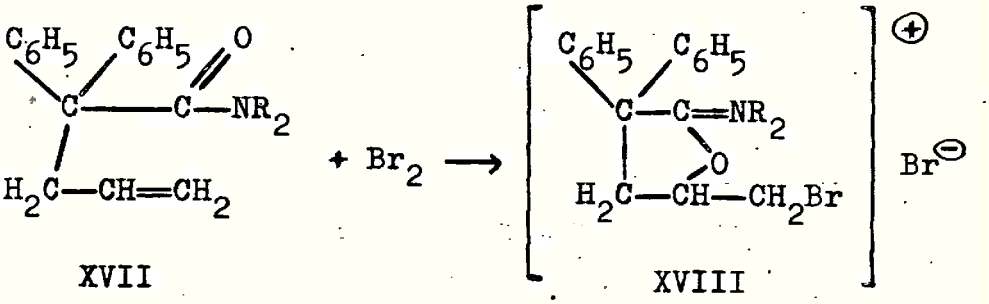
Ao aumentarmos a concentração do íon acetato na mistura de reação, o que foi feito empregando-se hipobromito de acetila, conseguimos isolar[103] acetato de etila em rendimento de 50 a 65%.

A priori não se pôde excluir a possibilidade de ser o alcóxi-grupo do grupo carboxila o responsável pela participação dêste, nas reações de adição mencionadas há pouco. O mecanismo operante poderia ser o seguinte:

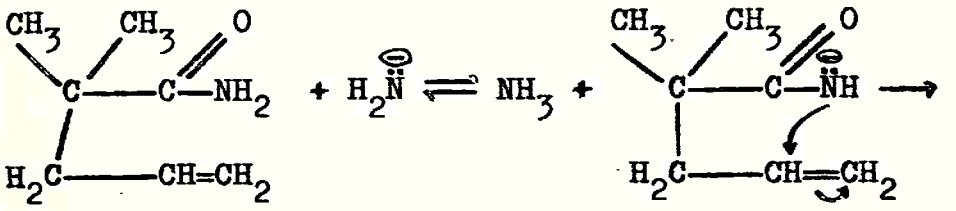




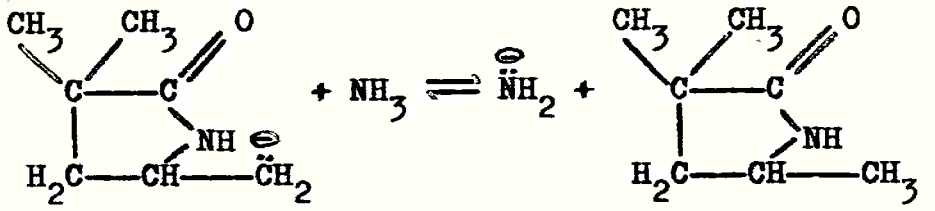
A constatação de que tal mecanismo não se processa e de que é o grupo carbonila o verdadeiro responsável pela participação naquelas reações de adição foi feita por Craig[105]. Verificou êsse pesquisador que na reação de amidas do ácido 2,2-difenil-penteno-4-oico (XVII) com bromo formaram-se sais de imônio (XVIII), em virtude da participação do grupo carbonila nessas reações.



Mais recentemente, Brown e col.[106], tratando a amida do ácido 2,2-dimetil-penteno-4-oico (XIX) com amideto de sódio, conseguiram fazer com que o nitrogênio participasse na ciclização, acarretando a formação da 3,3,5-trimetil-pirrolidona-2 (XXII). O mecanismo provável de tal ciclização, que envolve a participação do nitrogênio, é o seguinte:



XIX XX



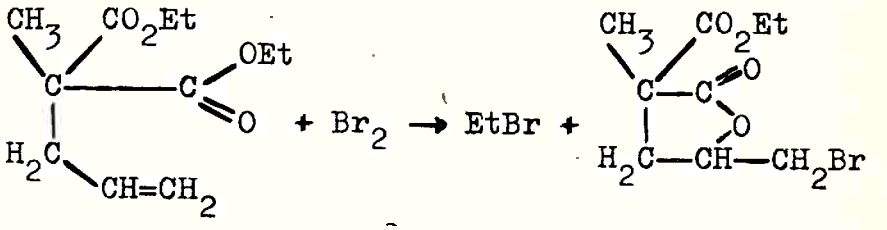
XXI XXII

Este resultado, entretanto, não invalida o mecanismo proposto por Arnold e col.[103] para a formação de bromolactonas. Enquanto neste caso a lactonização se processa inicialmente por um ataque eletrófilo do bromo ao carbono em , naquele é ocasionada por um ataque nucleófilo do nitrogênio ao carbono γ. Assim, as condições operan-

tes são totalmente diversas, não podendo, portanto, ser comparadas.

* * *

No presente trabalho efetuamos a bromação de alil-metil-malonato de etila (XXIII) em solução clorofórmica (exp. nº 22). Obtivemos em rendimento de 64% a α-metil-α-carbetóxi-δ-bromovalerolactona (XXIV). A bromação de alil-benzil-malonato de etila, quando efetuada em idênticas condições experimentais[103], produziu a bromolactona correspondente em rendimento de 75%. Assim sendo, podemos, com as devidas reservas, atribuir ao radical benzila maior tendência de ciclizações, quando comparado com o metila.



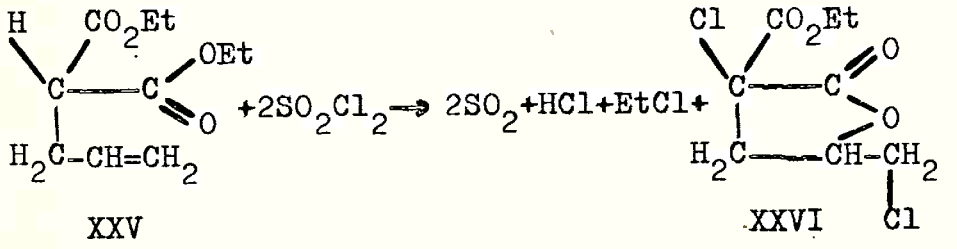
XXIII XXIV

Efetuamos também a bromação do ácido correspondente ao composto XXIII, na esperança de obtermos uma bromolactona sólida. Entretanto isola-

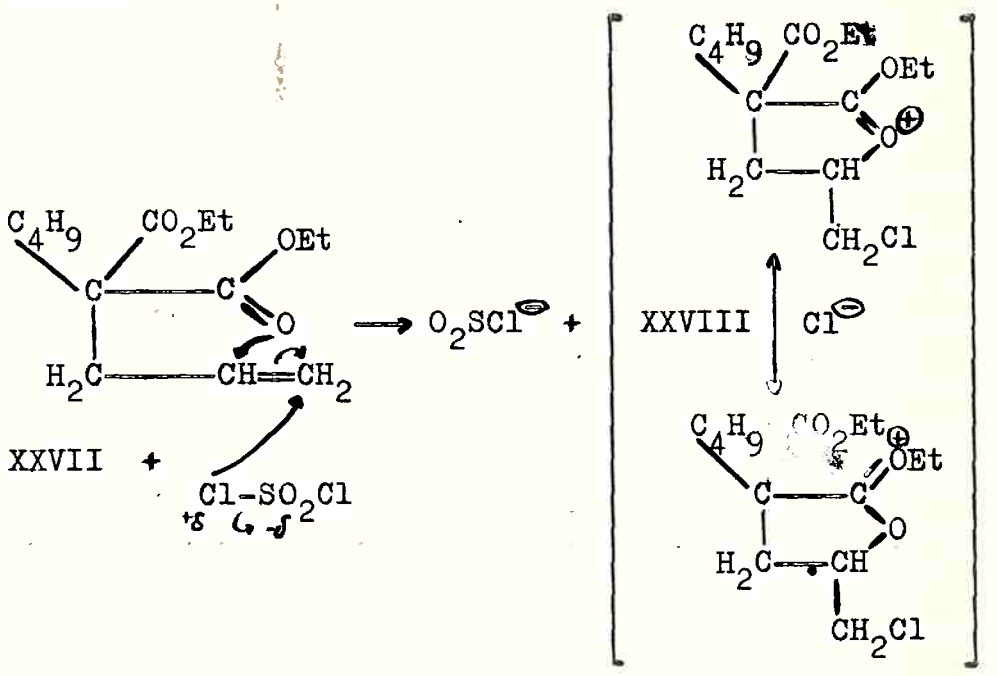
mos como produto da reação um óleo que não se cristalizou.

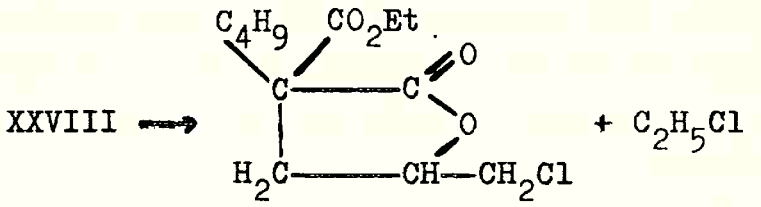
Obtenção de clorolactonas

Ao contrário das δ-bromo-γ-lactonas, que são relativamente abundantes e conhecidas há muito tempo, o número de δ-cloro-γ-lactonas é ainda pequeno. Foram Gaudry e Godin[107] os primeiros que obtiveram lactonas cloradas dêsse tipo. Êsses autores prepararam algumas δ-cloro-γ-lactonas, tratando ésteres alil-malônicos com cloreto de sulfurila. Entretanto, em virtude de terem empregado, em seus experimentos, compostos possuindo sempre um átomo de hidrogênio ativo (no carbono α aos grupos carbetoxila) e de terem usado um excesso do reagente inorgânico, obtiveram êles γ-lactonas-α, δ-dicloradas. Assim, por exemplo, partindo de alil-malonato de etila (XXV), obtiveram 2-carbetóxi-2,5-dicloro-4-valerolactona (XXVI).



Quando tratamos alil-butil-malonato de etila (XXVII), em que não existe átomo de hidrogênio na posição α, com cloreto de sulfurila nas proporções de um para um, obtivemos, em rendimento elevado, a 2-carbetóxi-2-butil-5-cloro-4-valerolactona (IXXX). (Exp. nº 24). Fica patente, portanto, que o cloro se comporta de maneira idêntica ao bromo, quando se impede a substituição em α. Conseqüentemente, não hesitamos em admitir para o mecanismo de tal adição um análogo ao que postulamos para a reação de bromo com ésteres γ,δ-insaturados.





IXXX

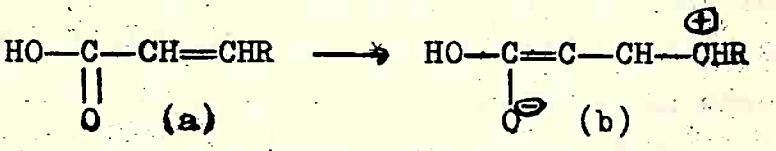
Iodolactonas

Sem dúvida alguma, das três halogenolactonas do tipo que estamos abordando, as mais interessantes são as que contêm iodo. Sua importância decorre do fato de se poder usar a reação de iodo com ácidos insaturados para localizar a posição da dupla ligação na molécula. Por outro lado, essa reação pode também ser usada para medidas de velocidade de reação, pois a titulação do iodo com tio-sulfato é tarefa cômoda e simples.

A formação de iodolactonas foi observada pela primeira vez por Bougault[108]. Esse pesquisador, à base de seus achados, chegou às seguintes conclusões: 1) Ácidos α,β-insaturados não dão origem a iodolactonas, quando tratados com iodo (ou outros reagentes capazes de originar I^+). 2) Ácidos β,γ e γ,δ-insaturados, ao contrário, produzem, nessas condições, iodolactonas. 3)

Ácidos δ,ε -insaturados ou os que apresentam a lacuna etilênica em posição ainda mais afastada do grupo carboxila não dão origem a iodolactonas*. 4) α-Cetoácidos β,γ-insaturados e ácidos α,β - γ,δ-diinsaturados não formam iodolactonas, quando sujeitos às mesmas condições experimentais.

Esses resultados são perfeitamente compreensíveis, à base do mecanismo que Arnold, Moura Campos e Lindsay[103] propuseram para a formação de δ-halogeno-γ-lactonas (v. página 91). Estando a dupla ligação em α,β , aparecerão formas canônicas do tipo XXXb, que farão diminuir a densidade eletrônica ao redor da lacuna etilênica. Em conseqüência, o ataque eletrófilo do I^+ ao carbono é dificultado ou mesmo impedido.

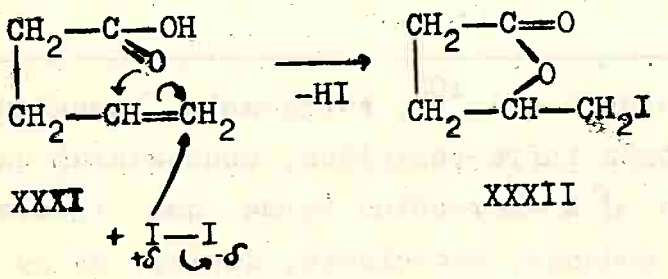


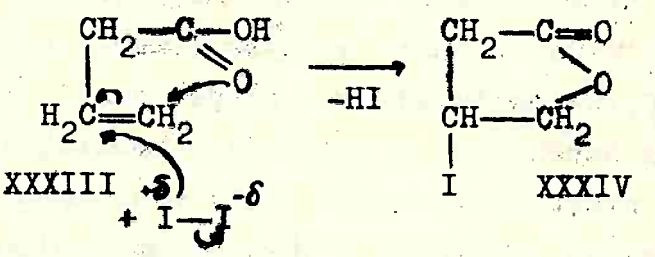
XXX

(*) Tamelen e col.[109], entretanto, baseados em espectros infra-vermelhos, constataram que o ácido δ,ε-hexenóico forma uma iodolactona, não podendo, entretanto, decidir se se trata de uma γ ou de δ lactona.

Em conseqüência, tais ácidos insaturados não poderão dar origem a iodolactonas, já que a primeira fase das reações que dão origem a tais compostos envolve um ataque eletrófilo do I^+ à dupla ligação. Também o efeito indutivo (-I) do grupo carboxila concorrerá para que a densidade eletrônica ao redor da dupla ligação dos ácidos α, β-insaturados seja diminuída, dificultando ainda mais a aproximação do I^+.

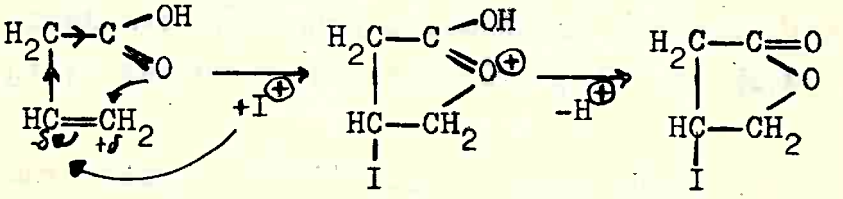
Entretanto, a medida que a insaturação se afasta do grupo carboxila, o efeito mesomérico não mais se fará sentir, enquanto que o indutivo diminuirá apreciàvelmente nos compostos β,γ-insaturados e cessará por completo nos γ,δ-insaturados. Assim sendo, a dupla ligação nesses compostos pode ser atacada fàcilmente pelo iodo positivado, formando-se as iodolactonas XXXII e XXXIV, conforme se parta, respectivamente, dos ácidos β, γ e γ,δ-insaturados (XXXIII e XXXI).





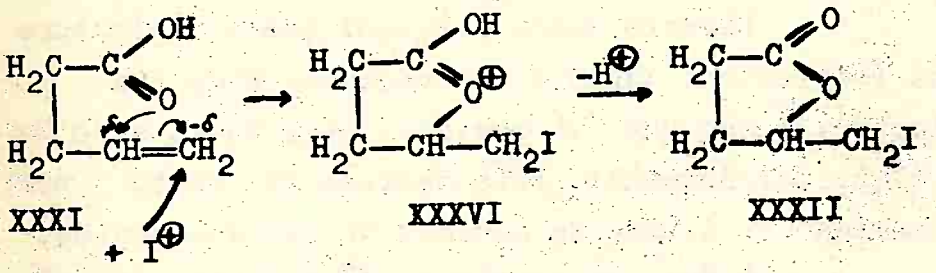
Devemos mencionar aqui que a estrutura da iodolactona XXXII é, na verdade, a de uma γ-lactona e não uma δ-lactona, como havia sido postulado por Bougault. Esta decisão foi feita por Tamelen[109], à base de medidas no infra-vermelho.

O fato da adição do I^+ à dupla ligação se processar diferentemente nos ácidos β,γ e γ,δ-insaturados, deve-se provàvelmente ao efeito indutivo. Nos compostos β,γ-insaturados, o efeito indutivo (-I) do grupo carboxila, que ainda se faz sentir, faz com que a polarização da dupla ligação se processe de tal forma que a adição do I^+ se dê contràriamente à regra de Markownikoff[109]. Assim sendo, a partir do ácido XXXIII se formará o íon de oxônio XXXV, que perdendo um próton originará a β-iodo-γ-lactona XXXIV.



XXXIII XXXV XXXIV

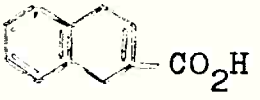
Em virtude do efeito indutivo -I do grupo carboxila não atingir a dupla ligação nos compostos γ,δ-insaturados, a adição de I^+ se processará de acôrdo com a regra de Markownikoff, formando-se, neste caso, o íon cíclico de oxônio XXXVI, que em seguida originará a δ-iodo-γ-lactona XXXII.



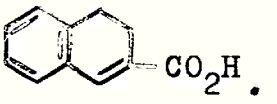
O diferente comportamento químico proporcionado pela posição da dupla ligação em ácidos insaturados, no que concerne à adição de iodo, tem sido explorado por vários pesquisadores, quer para determinação da posição exata da lacuna na molécula, quer para determinar a porcentagem de misturas de ácidos α,β e β,γ-insaturados. Linstead e col.[110], depois de terem constatado que ácidos β,γ-insaturados reagem com iodo muito mais ràpidamente do que os α,β puderam determinar, com boa precisão, a proporção dos derivados α,β e β,γ-insaturados em várias misturas.

A.W.Schrecker e col.[111,112] aplicaram com sucesso a diferente reatividade de ácidos α,

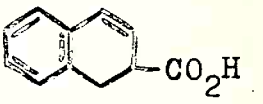
α,β e β,γ-insaturados, no que concerne à adição de iodo no estudo da determinação de estrutura de substâncias extraídas da fodofilina. Constataram êsses autores que os ácidos di-hidronaftóicos XXXVII e XXXVIII não se alteram, quando tratados com iodo em solução de bicarbonato de sódio, enquanto que o ácido IXL produz, nessas condições, a iodolactona XL.



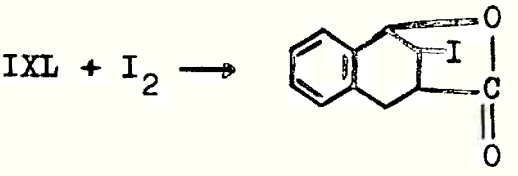
XXXVII



XXXVIII

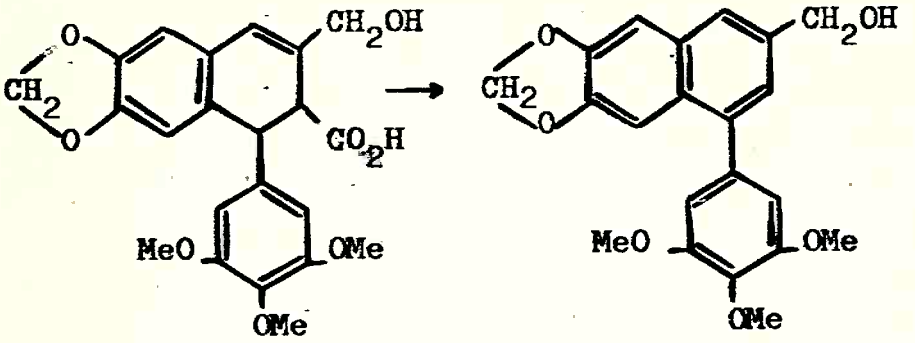


IXL



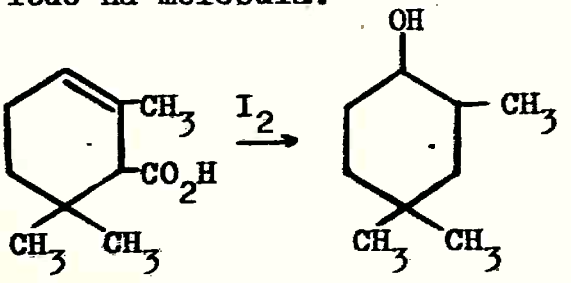
XL

Os mesmos autores constataram que o ácido α-apopodopílico (XLI), ao ser submetido à ação de iodo em bicarbonato de sódio, deu origem a um composto que não possui iodo na molécula (XLII).



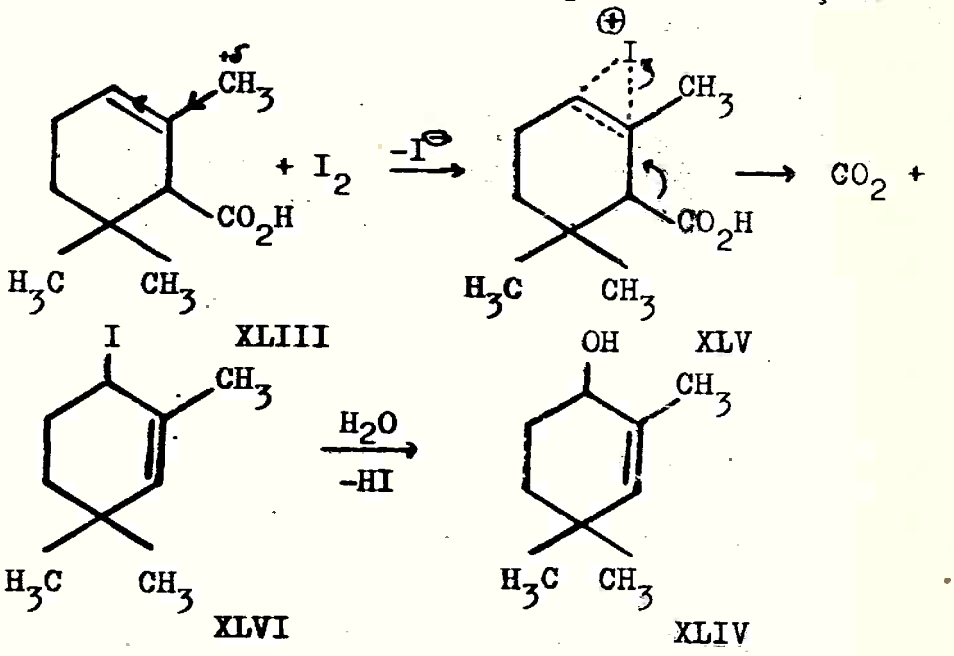
XLI XLII

Este resultado pareceu aos autores, à primeira vista, estranho, uma vez que se trata de um ácido β,γ-insaturado. Entretanto, à base de trabalhos anteriores de Bougault[113], mostrando que a presença de um substituinte em β modifica o curso normal da adição de iodo a ácidos β,γ-insaturados, Schrecker e col. consideraram-no normal. Bougault havia verificado que o ácido α-ciclogerânico (XLIII), quando tratado com iodo em solução de bicarbonato de sódio, originava 2,4,4-trimetil-2-ciclohexanol (XLIV), não entrando, portanto, iodo na molécula.



XLIII XLIV

Esta modificação, no curso da reação, proporcionada pela introdução de um radical alquila na posição β, foi explicada por Tamelen[109]. Afirma êsse autor que razões estéricas dificultam a participação do grupo carboxila nas reações de adição à dupla ligação do ácido α-ciclogerânico, propondo o seguinte mecanismo para essa reação:

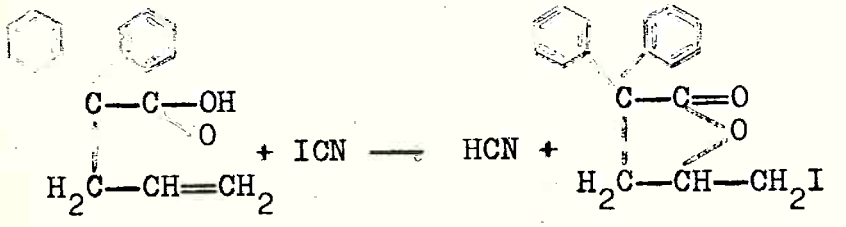


Tamelen e col.[109] não levaram em consideração o efeito indutivo do grupo metila, que a nosso ver tem grande influência sôbre o mecanismo dessa reação. Sendo êsse grupo um soltador de elétrons (+I) irá não só contrabalançar o efeito contrário do grupo carboxila, como também fará com

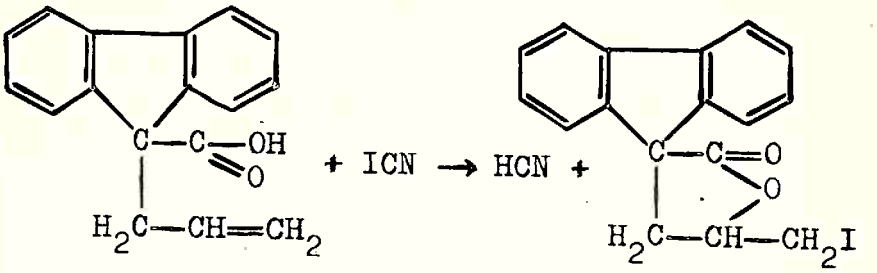
que a adição de iodo à dupla ligação do ácido α-ciclogerânico (XLIII) se processe de acôrdo com a regra de Markownikoff. Entretanto são estranhas as causas que determinam a descarboxilação durante a reação, permanecendo desconhecidas.

Arnold e Lindsay[114] prepararam as δ-iodo-γ-lactonas dos ácidos 2,2-difenil-penteno-4-oico (XLVII) e 9-alil-9-fluorenocarboxílico (XLIX), empregando ICN como reagente eletrófilo. Êstes resultados são muito interessantes sob o ponto de vista teórico, pois indicam claramente que a dissociação dêsse reagente se processa no sentido de dar origem a cations de iodo, uma vez que nunca foi isolada uma cianolactona como produto dessas reações.

Em vista de serem muito os reagentes capazes de dar origem a iodolactonas, resolvemos fazer algumas comparações no tocante aos rendimentos. Com esta finalidade, preparamos as iodolactonas XLVIII e L (exp. 27, 28, 29) empregando ICl ou uma solução de iodo, iodeto de potássio e bicarbonato de sódio, como reagentes capazes de introduzir iodo numa dupla ligação.



XLVII XLVIII



IXL L

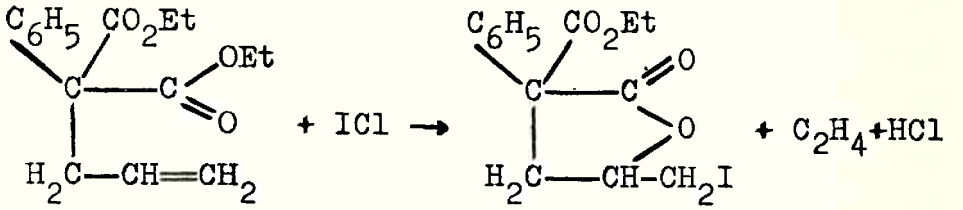
Os resultados por nós obtidos, acrescidos dos já conhecidos através dos trabalhos de Arnold e Lindsay[114], estão anotados na tabela que segue.

Tabela 18

Obtenção de iodolactonas dos compostosXLVII e LIX			
Ácido de partida	Reagente	Tempo de reação	Rend.
2,2-difenil-penteno-4-oico (XLVII)	ICN	16 horas	23% *
	ICN	7 dias	82% *
	I_2	7 dias	61% *
	I_2+$HgCl_2$	30 min.	92% *
	ICl	12 horas	89%
	I_2+Kl+$NaHCO_3$	24 horas	61%
9-alil-9-fluorenocarboxílico (IXL)	ICN	16 dias	25% *
	ICl	12 horas	81%

(*) Resultados obtidos por Arnold e Lindsay

De todos os métodos parece-nos o mais indicado o que emprega ICl como reagente eletrófilo. O método que emprega uma mistura de iodo e cloreto de mercúrio II, apesar de no caso do ácido 2, 2-difenil-penteno-4-oico dar iodolactona em rendimento de 92%, tem o grande inconveniente da difícil separação dos restos de HgClI do composto orgânico desejado. Assim, por exemplo, quando tentamos preparar a iodolactona do alil-fenil-malonato de etila, empregando uma mistura de iodo e cloreto mercúrico (exp. nº 25), obtivemos como produto da reação um óleo, do qual não conseguimos separar os últimos traços do iodocloreto de mercúrio. Essa reação, quando efetuada com ICl, embora não tenhamos isolado dela a iodolactona em estado puro, produziu melhores resultados, uma vez que o óleo obtido como produto final não continha sais inorgânicos difìcilmente separáveis. Infelizmente, tentativas de purificação dêsse óleo, que continha grande quantidade de iodo, falharam, pois êle se decompôs ao ser destilado, mesmo quando empregamos um vácuo da ordem de 0,1 mm. Convém salientar, entretanto, que colhemos evidências da formação da α-fenil-α-carbetóxi-δ-iodo-γ-valero-lactona (LII), pois observamos durante o transcorrer da reação um grande desenvolvimento de HCl.



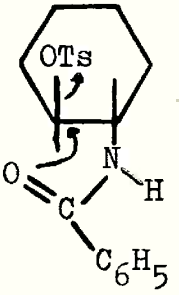
LI LII

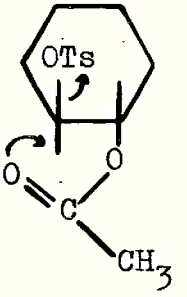
O método que se utiliza de uma solução aquosa de iodo, iodeto de potássio e bicarbonato de sódio, tem a desvantagem de não poder ser aplicado a ésteres, pois êstes são insolúveis em água. Em se tratando de ácidos insaturados monocarboxílicos, êste processo apresenta a vantagem da fácil separação da iodolactona do ácido de partida, pois êstes últimos são solúveis em solução de bicarbonato. No caso de se tratar de ácidos dicarboxílicos, a separação da iodolactona do material de partida só poderá ser feita por cristalização, processo evidentemente mais trabalhoso do que o anterior. No que se refere aos rendimentos, o método que emprega ICl é superior ao que se utiliza de uma mistura de iodo, KI e $NaHCO_3$. No caso da obtenção da iodolactona L, o rendimento, quando se empregou aquêle reagente, foi bem mais alto, como atestam os dados anotados na tabela 18.

A influência da densidade eletrônica ao redor do do grupo carbonila, na participação do grupo carboxila em reações de adição a ácidos e ésteres α, δ —insaturados

Em determinadas reações de substituição, a densidade eletrônica ao redor do grupo carbonila exerce um papel importante. Assim é que Winstein e Boscham[115] constataram que a solvólise do tosilato de trans-2-benzamidociclohexila (LIII) se efetua muito mais ràpidamente do que a do tosilado de trans-2-acetóxiciclohexila (LIV), como se pode observar pelos dados da tabela que segue:

Tabela 19

LIII 



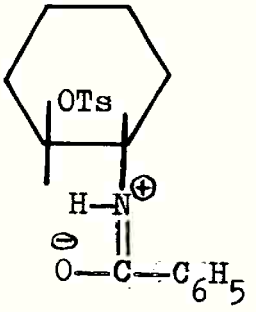
LIV

Constantes da velocidade de solvólise dos compostos LIII e LIV

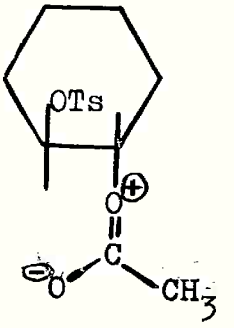
Composto	Temp.	Solvente	kl sec.$^{-1}$	Bibliogr.
LIII	74,5	Etanol	$1,78.10^{-3}$	115
LIV	74,5	Etanol	$9,95.10^{-6}$	116

O aumento na velocidade de solvólise proporcionada pelo benzamido grupo está provàvelmente condicionado à maior densidade eletrônica que envolve o seu grupo carbonila.

Este aumento da densidade de elétrons provém do fato de a contribuição da forma canônica (LIIIa) ser mais pronunciada do que a da forma (LIVa), já que o nitrogênio suporta uma carga positiva mais fàcilmente do que o oxigênio. Winstein e Boschan, entretanto, sòmente relataram o fato não se preocupando com a explicação do mesmo.



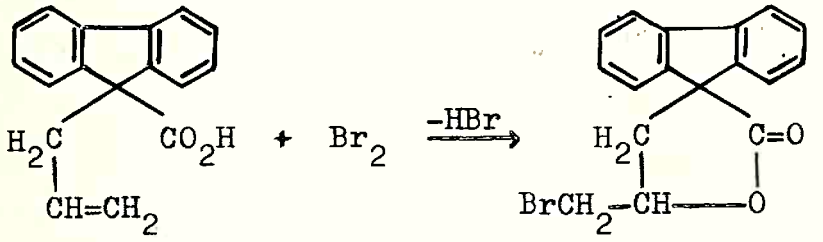
LIIIa



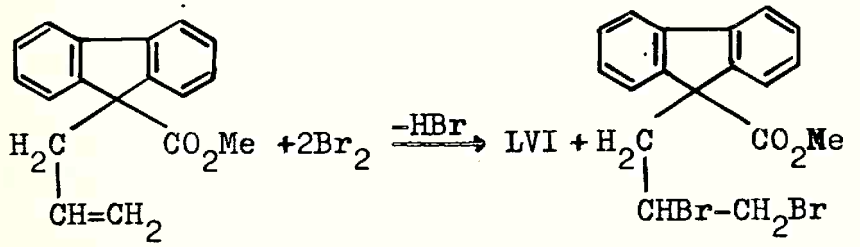
LIVa

Também em reações de adição a ácidos e ésteres γ,δ-insaturados, a densidade de elétrons envolvendo o grupo carbonila tem enorme importância. Baseando-nos no mecanismo proposto para essas adições (v. página 91), pudemos prever que o aumento da densidade eletrônica ao redor do grupo carbonila acarretaria uma maior participa—

ção por parte do grupo carboxila. Realmente, colhemos evidências de caráter qualitativo que atestam tal afirmativa. Assim, por exemplo, quando tratamos o ácido 9-alil-9-fluorenocarboxílico (LV) com bromo, obtivemos exclusivamente a bromolactona(LVI), enquanto que o éster metílico do mesmo ácido(LVII), quando sujeito às mesmas condições experimentais, produziu uma mistura da bromolactona (LVI) e do dibromoderivado (LIX).



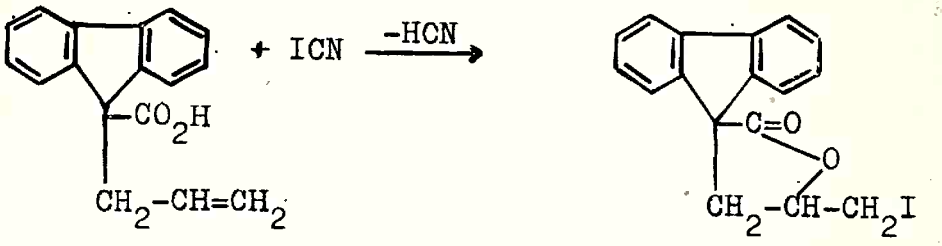
LV LVI



LVII LIX

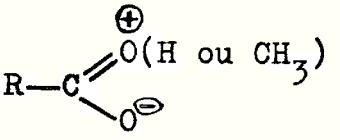
Também na reação dêsses dois compostos (LV e LVII) com ICN pôde-se constatar a maior tendência de ciclização proporcionada pelo ácido(LV).

Enquanto o éster LVII permaneceu inalterado, o ácido LV deu origem à iodolactona IX, em rendimento de 25%[114].



LV LX

A maior facilidade de ciclização proporcionada pelo ácido livre (LV), quando comparada com o éster metílico (LVII), prende-se ao fato de as contribuições das formas canônicas do tipo(LXI) serem mais acentuadas no grupo carboxílico do que no carbometóxi-grupo[117].



LXI

Em seguida, colhemos alguns dados quantitativos[118] que ressaltaram a importância da densidade eletrônica do grupo carbonila, nas reações de adição aos ácidos e ésteres γ,δ-insaturados. Constatamos que a adição de iodo à dupla ligação

do ácido alil-benzilacético se processa muito mais ràpidamente do que a do alil-benzil-acetato de metila. A tabela que segue ilustra êste fato.

Tabela 20

Medidas da velocidade de adição de iodo ao ácido alil-benzilacético e ao seu éster metílico. Reação efetuada em solução clorofórmica a 0°, sendo de 0,05 moles por lt. a concentração dos reagentes

Tempo em minutos	% da reação ácido	% da reação éster
5	4,2	0,2
15	15,4	2,4
30	20,9	6,8
60	26,3	12,0
105	30,4	-
120	-	18,90
195	34,8	-
270	-	27,6
300	39,6	-
390	-	31,9
400		

O uso de outros reagentes eletrófilos em lugar do iodo também indicou ser a participação do carbóxi-grupo vizinho mais pronunciada do que a do carbometóxi-grupo. Quando efetuamos[119] a reação

do ácido 9-alil-9-fluorenocarboxílico (LV) e do seu éster metílico (LVII) com ácido perbenzóico, constatamos também aqui que o ácido é o composto mais reativo. Os dados obtidos nessas medidas estão anotados na tabela abaixo.

Tabela 21

Velocidade de reação do ácido 9-alil-9-fluorenocarboxílico (LV) e do seu éster metílico (LVII) com ácido perbenzóico		
Tempo em minutos	% da reação ácido	% da reação éster
0	-	-
60	16,8	9,8
120	28,7	19,3
300	55,3	42,8
600	80,0	67,0

No presente trabalho estendemos as nossas pesquisas a ácidos e ésteres etílicos de ácidos dicarboxílicos com a finalidade de verificar: 1) se a menor reatividade dos ésteres de ácidos γ, δ-insaturados, quando comparada com os ácidos, seria proporcionada sòmente pelo radical metila. 2) se a introdução de um 2º CO_2H produziria sensível

alteração.

Como esperávamos, os ésteres étílicos dos ácidos alil-butil-malônico e alil-fenil-malônico também mostraram ser menos reativos do que os respectivos ácidos (v. tabela 22 e gráfico 1). Assim sendo, a introdução do 2º CO_2H e a mudança do radical CH_3 para C_2H_5 não provocaram grandes alterações no comportamento de ésteres γ,δ-insaturados.

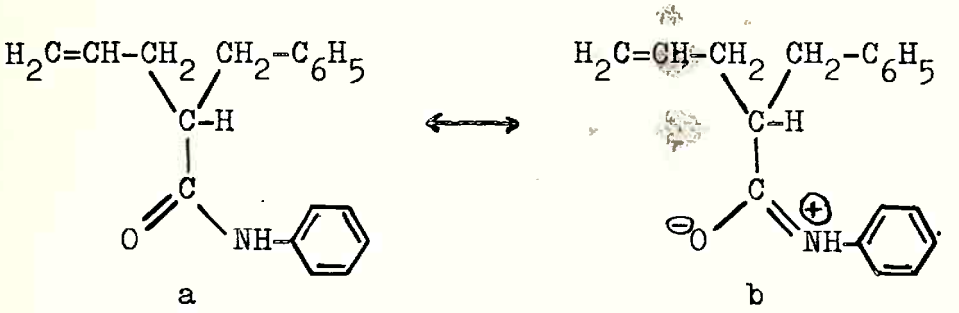
Convém salientar que o ácido alil-fenil-malônico é muito pouco solúvel em clorofórmio, de tal forma que a diferença nas velocidades de reação dêsse composto com o seu éster etílico é, na verdade, mais acentuada.

Tabela 22

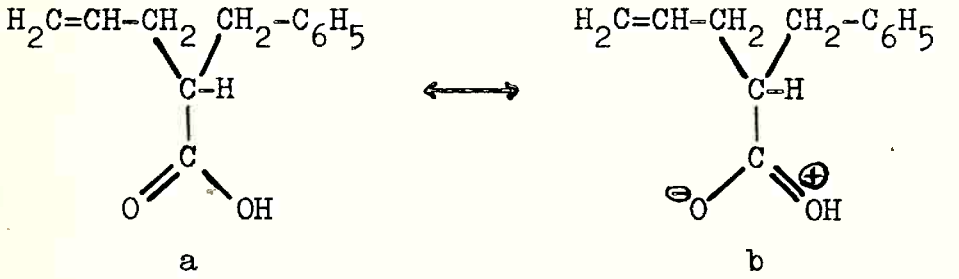
Velocidade de reação de iodo com o ácido alil-fenil-malônico, alil-fenil-malonato de etila, ácido alil-butil-malônico e alil-butil-malonato de etila				
Tempo em min.	% da reação			
	Fenilácido	Feniléster	Butilácido	Butiléster
0	0	0	0	0
30	20,0	1,2	26,8	1,8
60	25,7	3,4	31,5	4,2
90	29,4	-	35,1	-
120	31,0	6,6	36,6	8,2
180	33,8	-	-	-
185	-	-	39,1	-
210	-	-	-	12,4
270	-	12,1	-	-
320	38,0	-	41,9	-
360	-	-	-	16,8
405	-	15,3	-	-
430	-	-	43,2	-
480	39,9	-	-	-
535	-	-	-	20,6
540	-	17,4	-	-
665	-	-	45,2	-
685	-	-	-	22,2
710	-	20,4	-	-
1375	-	-	-	-
1390	-	26,2	-	25,8

Ao compararmos a velocidade de adição de iodo ao ácido alil-benzilacético (LXII) e à sua anilida (LXIII)[118], verificamos ser êste último composto o mais reativo. Este resultado comprova mais uma vez que o acréscimo da densidade eletrônica envolvendo o grupo carbonila torna mais acen

tuada a sua participação nas reações de adição, acarretando, em conseqüência, um aumento na velocidade de reação. Não resta dúvida de que a forma canônica (LXIIIb) contribui para o híbrido(LXIII) muito mais pronunciadamente do que a forma(LXIIb) para o híbrido (LXII). Assim sendo, o caráter nucleófilo do oxigênio carbonílico é maior na anilida (LXIII) do que no ácido (LXII), fazendo com que a velocidade de adição de iodo naquele composto seja maior do que neste.

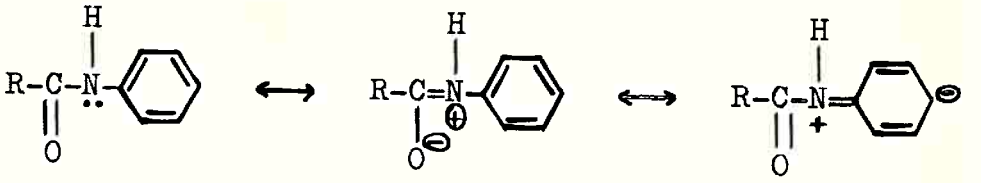


LXIII



LXII

A execução de medidas de velocidade de reação de iodo com várias anilidas do tipo(LXIII) substituídas na posição para nos permitiu[118] constatar que variações relativamente pequenas na densidade de elétrons do grupo carbonila dêsses compostos, se refletem na velocidade de adição de iodo. Devido às contribuições das formas limiteLXIVb e LXIVc, que se fazem sentir nas anilidas do tipo LXIV, pareceu-nos interessante estudar o efeito produzido por diversos substituintes na posição para, sôbre a velocidade de adição de iodo.



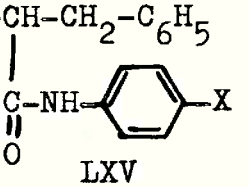
a b c

LXIV

Observamos que os substituintes que tornam mais acentuada a contribuição da forma canônica (LXIVc) (NO_2 e Br), diminuindo, conseqüentemente, a da forma LXIVb, produziram um decréscimo na velocidade de adição de iodo. Êsse decréscimo está evidentemente condicionado à diminuição da densidade eletrônica ao redor do grupo carbonila. Ao contrário, os grupos que dificultam o estabelecimento da forma LXIVc (CH_3 e OCH_3) provocam, como

seria de esperar, um aumento na velocidade de adição de iodo.

Observamos[118] que a velocidade da adição de iodo às várias anilidas p-substituídas do ácido alil-benzilacético (LXV) aumenta para os seguintes valores de X:



LXV

$p\text{-}NO_2 < p\text{-}Br < H < p\text{-}CH_3 < p\text{-}OCH_3$

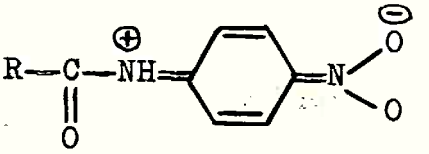
A tabela 23 e o gráfico nº 2 ilustram êste fato.

Tabela 23

Velocidade de reação de iodo com anilidas p-substituídas do ácido alil-benzilacético					
Tempo em min.	% de reação para os seguintes valores				
	OCH_3	CH_3	H	Br	NO_2
10	46,6	44,6	42,8	38,3	23,7
20	47,3	-	45,4	41,5	28,7
30	51,1	48,8	47,8	45,4	33,2
60	-	-	49,6	-	38,0
105	-	.	51,1	-	-
110	52,3	51,1	-	-	-
120	-	-	-	48,5	41,7
205	-	-	51,9	-	-
245	-	-	-	50,3	-
250	54,8	-	-	-	-
260	-	-	-	-	46,5
270	-	52,9	-	-	-
410	-	-	-	50,5	-
415	-	55,1	-	-	-
425	-	-	54,9	-	-
450	-	-	-	-	48,0

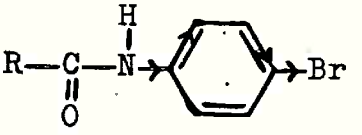
A sequência que encontramos está de acôrdo com os valores de sigma da equação de Hammet[120].

Devemos mencionar que o efeito -M do nitro-grupo é o responsável pelo acréscimo das formas canônicas do tipo CXIVc que neste caso se apresentariam da forma seguinte (LXVI):



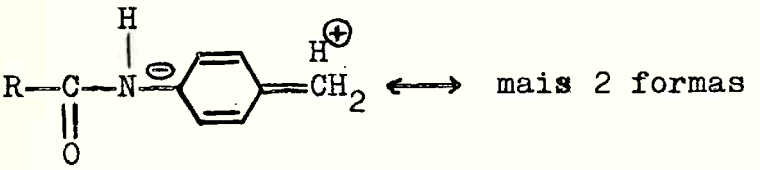
LXVI

Em se tratando do bromo, é o efeito indutivo o causador do decréscimo da forma limite (LXIVb) em vista de êle dificultar a deslocação eletrônica no sentido do oxigênio carbonílico, como se pode observar pela fórmula abaixo descrita (LXVII):

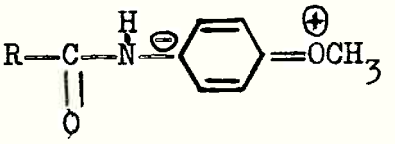


LXVII

Os efeitos proporcionados pelos grupos metila e metoxila são devidos, respectivamente, à hiperconjugação e ao efeito +M, como se pode observar através das fórmulas LXVIII e LXIX:



LXVIII



LXIX

Resultado análogo ao que obtivemos foi o encontrado por Bartlett e col.[121] no campo das reações de substituição. Observaram êsses autores que a constante de velocidade de reação (k2) de β-propiolactona (LXX) em água com várias anilinas p-substituídas (LXXI) aumenta na seguinte ordem:

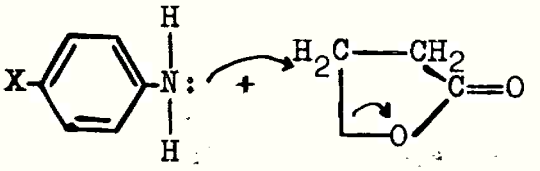
$$p\text{-}NO_2 < H < CH_3 < OCH_3$$

Estes resultados estão expressos na tabela que segue.

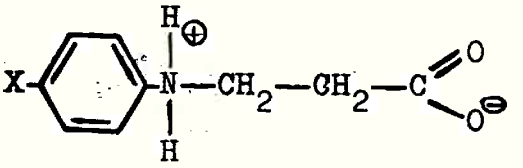
Tabela 24

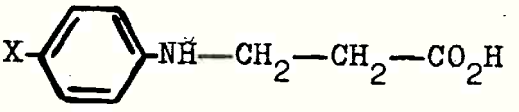
Constante da velocidade de reação de propiolactona (LXX) com várias anilinas p-substituídas	
p-substituintes	k2
OCH_3	1.90×10^{-2}
CH_3	1.70×10^{-2}
H	1.08×10^{-2}
Cl	6.97×10^{-3}
NO_2	2.90×10^{-4}

Como se pode verificar, o aumento da densidade eletrônica ao redor do aminogrupo, conferindo-lhe um acentuado caráter nucleófilo, vai produzir um aumento na velocidade de reação. O mecanismo dessas reações, que causam abertura do anel tetragonal da β-propiolactona, é o seguinte:



LXXI LXX

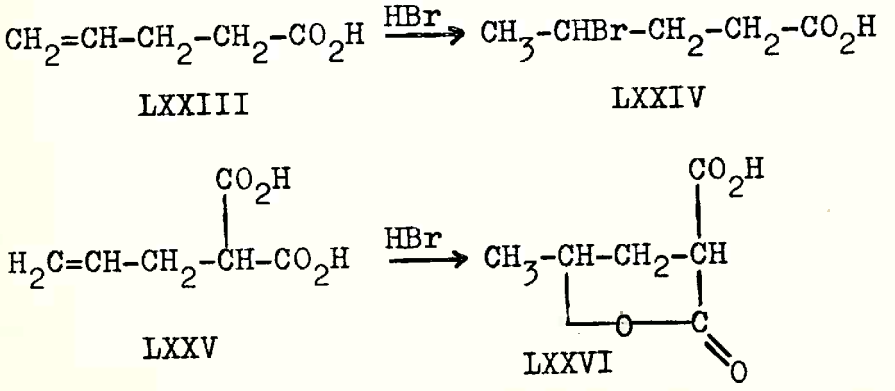


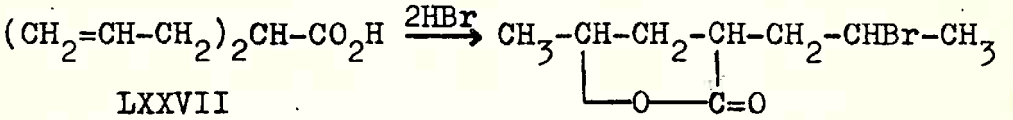


LXXII

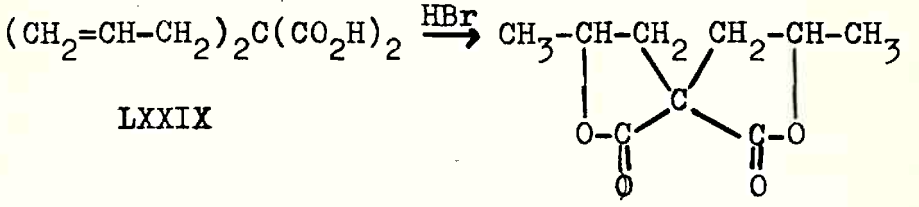
O EFEITO DA SUBSTITUIÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DE GRUPOS VIZINHOS EM REAÇÕES DE ADIÇÃO

Não resta dúvida de que a entrada de substituintes na posição α de ácidos e ésteres γ, δ-insaturados favorece a formação de γ-lactonas. Podemos, pois, afirmar que a participação dos grupos carboxila e carboalcoxila em reações de adição aumenta com a introdução de substituintes naquela posição. Já nos fins do século passado, Fittig e col.[122] verificaram que, enquanto o ácido penteno-4-oico (LXXIII) reage com HBr, dando um produto normal de adição (LXXIV), os ácidos alil-malônico (LXXV), dialilacético (LXXVII) e dialil-malônico (LXXIX), todos possuindo, pelo menos, um substituinte em α, produzem, em idênticas condições experimentais, as γ-lactonas LXXVI, LXXVIII e LXXX, respectivamente.



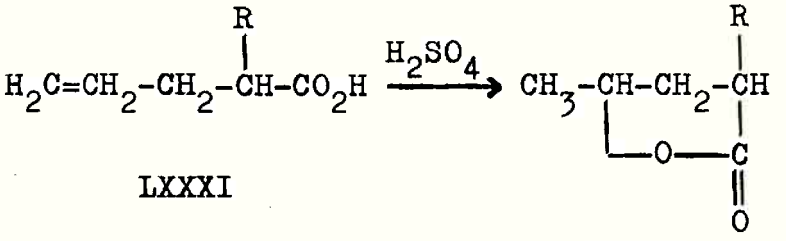


LXXVII LXXVIII



LXXIX LXXX

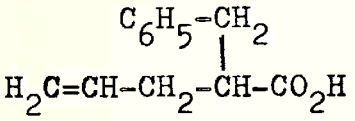
Alguns anos mais tarde, Hjelt[123] verificou que os ácidos aliletilacético (LXXXI)(R = Et), alil-propilacético (LXXXI) (R=n-Pr) e alilisopropilacético (LXXXI (R=i-Pr), quando tratados com ácido sulfúrico, também deram origem a γ-lactonas (LXXXII).



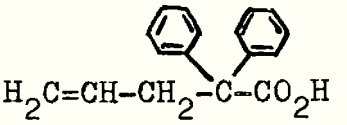
LXXXI LXXXII

Mais recentemente, Darzen[124] e Craig[125] verificaram, respectivamente, que os ácidos alil-benzilacético (LXXXIII) e alil-difenilacético (LXXXIV) são ciclizados anàlogamente, quando tra-

tados com ácido sulfúrico.

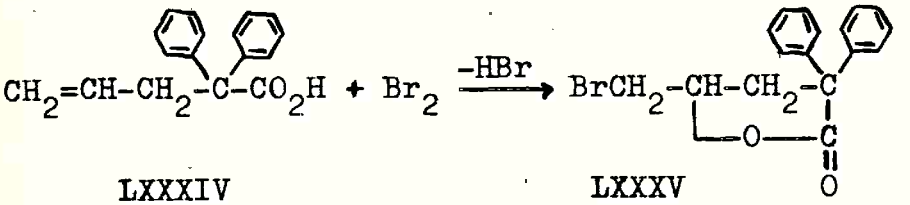


LXXXIII

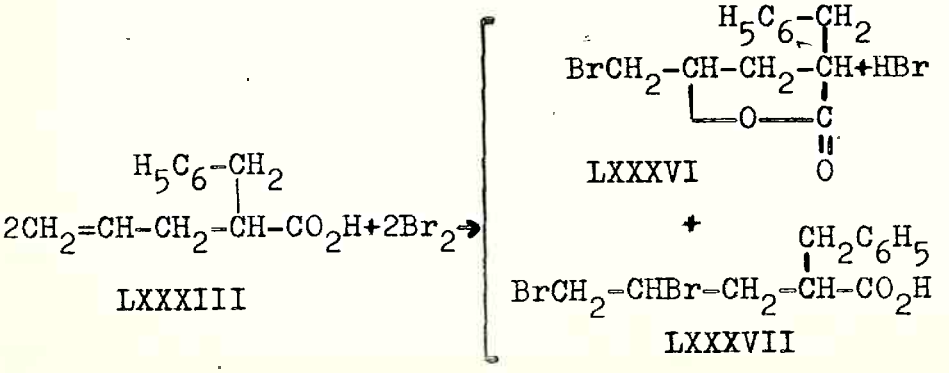


LXXXIV

Êsses mesmos ácidos, quando tratados com bromo, tornaram ainda mais evidente que a introdução de substituintes em α facilita a formação de γ-lactonas. Assim é que, enquanto o ácido alil-difenilacético (LXXXIV) deu origem exclusivamente à δ-bromo-γ-lactona (LXXXV)[105], o ácido alil-benzilacético (LXXXIII), que ainda possui um hidrogênio em α, produziu uma mistura de δ-bromo-γ-lactona (LXXXVI) e um dibromo derivado[103] (LXXXVII).



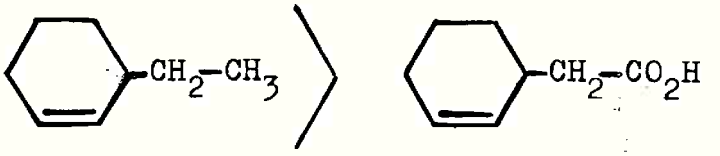
LXXXIV LXXXV



LXXXIII LXXXVI LXXXVII

Outro exemplo, que põe em relêve o efeito proporcionado pela substituição em α nas ciclizações dêste tipo, está na diferente reatividade dos ácidos alil-difenilacético e alilacético, quando submetidos à ação de ICN (v. tabela 18)[114]. Enquanto o primeiro ácido produziu a iodolactona correspondente em rendimento de 84%, o segundo a formou sòmente em rendimento de 20%.

Pudemos, à base de estudos realizados anteriormente[126], demonstrar quão importante é a substituição em α, no que tange à formação de γ-lactonas. Constatamos que a reação de 3-etil--ciclohexeno (LXXXVIII) com ácido perbenzóico se processa muito mais ràpidamente do que a do ácido Δ^2-ciclohexenilacético (LXXXIX). Os dados dessas medidas estão expressos na tabela 25.



LXXXVIII LXXXIX

Tabela 25 (A)

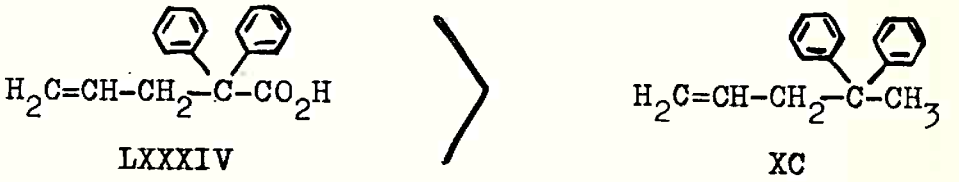
Medidas cinéticas da reação entre ácido Δ^2-ciclohexenilacético e ácido perbenzóico. (Solução de clorofórmio t = 25° ∓ 0,02)		
Tempo em min.	ml. $Na_2S_2O_3$ N/50	K_2
60	22,93	0,8250
90	17,60	0,7946
120	14,30	0,7708
150	11,85	0,7643
180	10,18	0,7514
210	8,80	0,7462
240	7,76	0,7418
270	6,90	0,7438
300	6,17	0,7330
330	5,52	0,7331
360	5,10	0,7192

Tabela 25 (B)

Medidas cinéticas da reação entre 3-etil-ciclohexeno e ácido perbenzóico. (Solução de clorofórmio t = 25,0° ∓ 0,02)		
Tempo em min.	ml. $Na_2S_2O_3$ N/50	K_2
90	13,10	2,828
120	12,38	2,680
150	11,98	2,608
180	11,75	2,375

Entretanto, quando comparamos as velocidades de reação do ácido alil-difenilacético(LXXXIV)

e do 2,2-difenil-penteno-4 (XC) com iodo, verificamos ser o ácido o composto mais reático. Este enorme acréscimo da velocidade de reação do ácido α,α-di-substituído, em relação ao hidrocarboneto correspondente, está condicionado ao aumento da participação do grupo carboxila, proporcionado pelo aparecimento de substituintes na posição α. A tabela 26 expressa êsse resultado.



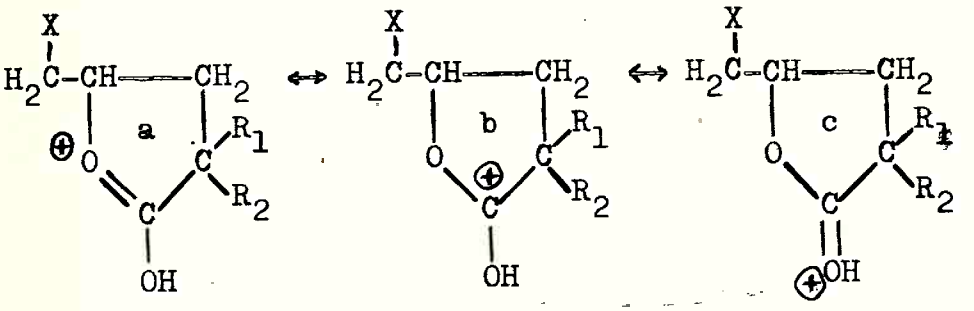
LXXXIV XC

Tabela 26

Medidas cinéticas da reação do ácido alil-difenilacético (LXXXIV) e de 2,2-difenil-penteno-4 (XC) com iodo.(A concentração dos reagentes foi de 0,05 moles/litro,e a temperatura de 0°,±0,1)

Tempo em min.	% reação LXXXIV	% reação XC
20	39,2	-
30	-	1,3
60	43,3	2,5
110	-	4,4
130	46,3	-
240	49,2	-
295	-	8,1
410	-	8,9
480	50,2	-

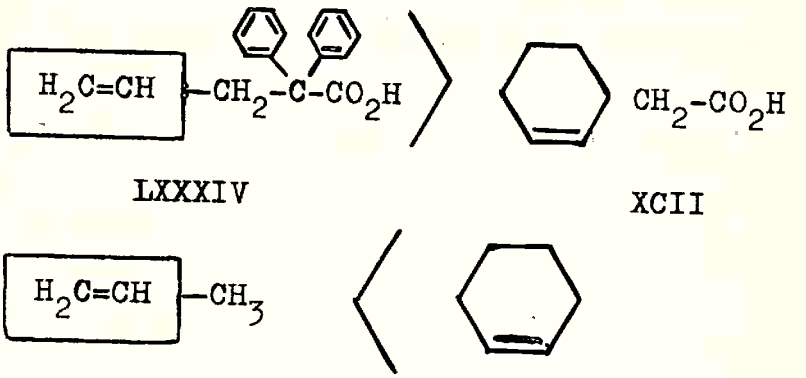
Um aumento da participação do grupo carboxila em tais reações reflete-se na velocidade de reação, provàvelmente porque no estado de transição teremos maior contribuição de formas cíclicas do tipo (XCI), que, como se observa, são estabilizadas por ressonância, fazendo decrescer a energia de ativação dessas reações.



XCI

Verificamos, também, que a velocidade de reação do ácido alil-difenilacético (LXXXIV) com iodo é maior do que a do ácido ciclohexenilacético (XCII) com o referido halogênio. Tendo em mente que a constante da velocidade de reação de ciclohexeno (XCIII) com ácido peracético é 30 vêzes maior do que a do propeno (XCIV) com o mesmo reagente[127], podemos afirmar, categòricamente, que a entrada de substituintes em α, tornando mais eficiente a participação do grupo carboxila em reações de adição, acelera a velocidade dessas rea-

ções. Os dados anotados na tabela 27 atestam esta afirmativa.



LXXXIV XCII

XCIV XCIII

Tabela 27

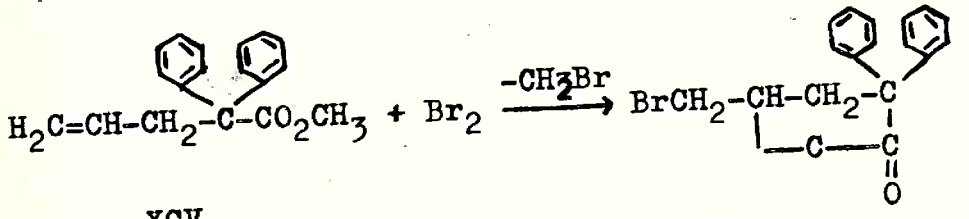
Medidas cinéticas da reação de iodo com os ácidos alil-difenilacético (LXXXIV) e Δ^2-ciclohexenilacético (XCII).(A concentração dos reagentes foi de 0,05 moles/litro.Temperatura $\theta^o \pm 0,1$)

Tempo em min.	% reação XCII	% reação LXXXIV
20	35,6	39,2
30	38,4	-
60	41,7	43,3
120	43,3	-
130	-	46,3
240	-	49,2
275	43,7	-
480	44,6	50,2

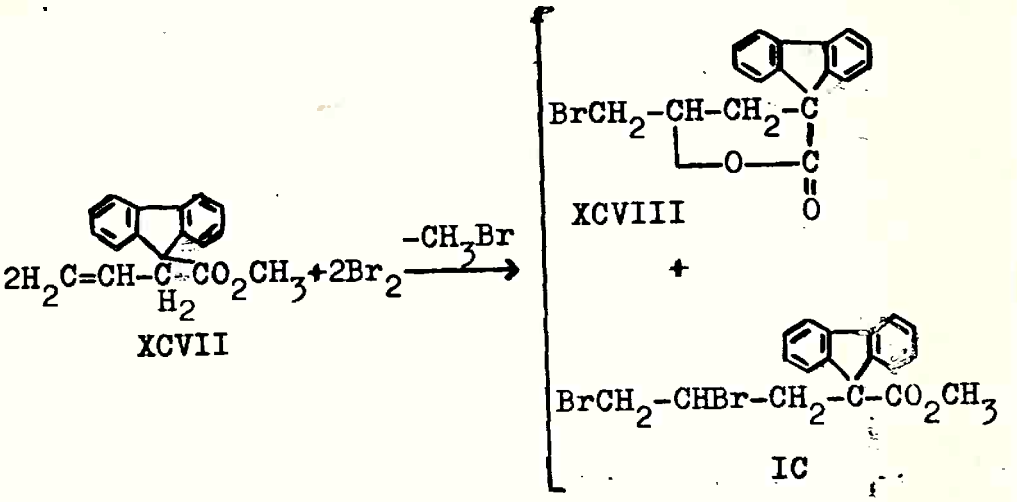
A NATUREZA DOS SUBSTITUINTES NA FORMAÇÃO DE γ-LACTONAS

A influência exercida pelos substituintes nas ciclizações em geral não é a mesma para todos. Já tivemos ocasião de mencionar, quando nos referimos aos trabalhos de Thorpe, Ingold e sua escola (v. Capítulo I, Parte II), que a natureza dos substituintes é de importância no processo de formação de anéis.

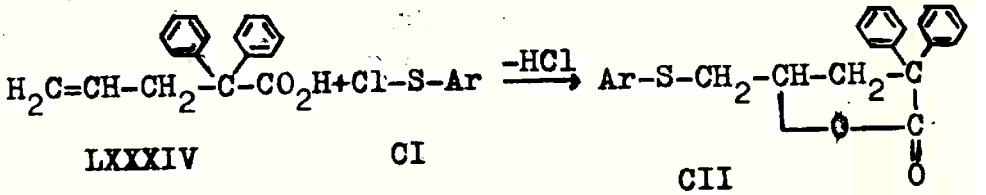
No que diz respeito à formação de γ-lactonas a partir de ácidos e ésteres γ,δ-insaturados, já se havia notado que o tipo dos substituintes em α tem grande importância. Assim, quando 2,2-difenil-penteno-4-oato de metila (XCV) foi tratado com bromo, obteve-se exclusivamente a bromolactona (XCVI) como produto da reação[105,125], enquanto que, na reação do éster (XCVII) com êsse halogênio, uma mistura da bromolactona (XCVIII) e do dibromo derivado (IC) foi obtida[103].

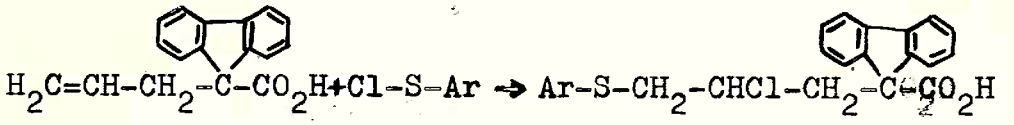


XCV XCVI

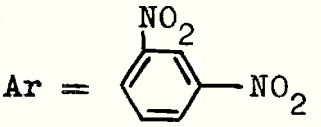


Tivemos ocasião de constatar[128] que uma diferença ainda mais sensível se observa quando tratamos os ácidos 2,2—difenil—penteno—4—oico (LXXXIV) e 9-alil-9-fluorenocarboxílico (C) com cloreto de 2,4-dinitrobenzeno-sulfenila (CI). Enquanto o primeiro ácido deu origem a uma δ-aril--mercapto-γ-lactona (CII), o segundo ácido, que contém o núcleo do fluoreno, produziu um composto de adição (CIII), análogo aos obtidos por Kharasch e col.[129,130], quando submeteram diversas olefinas à ação do cloreto de 2,4-dinitrobenzeno-sulfenila.





C CI CIII



O comportamento diverso dêsses dois ácidos e ésteres γ,δ-insaturados, no tocante à reação com reagentes eletrófilos, foi explicado[103] admitindo-se que no ácido 2,2-difenil-penteno-4-oico (LXXXIV) e no seu éster metílico (XCV) os dois radicais fenila não podem, por razões estéricas, ficar co-planares, ao contrário dos compostos derivados do fluoreno (C e XCVII), onde a co-planaridade é estabelecida.

Os resultados, que acabamos de expor, permitem-nos afirmar que a participação do grupo carboxila em reações de adição é mais pronunciada no ácido 2,2-difenil-penteno-4-oico (LXXXIV) do que no ácido 9-alil-9-fluorenocarboxílico (C). Em vista de têrmos constatado[128] que a velocidade de reação do iodo com o ácido (LXXXIV)é muito maior do que a do iodo com o ácido (C)(v. tabela 28),podemos concluir que um aumento da participação do

grupo carboxila, em tais reações de adição, corresponde a um acréscimo na velocidade de adição de iodo.

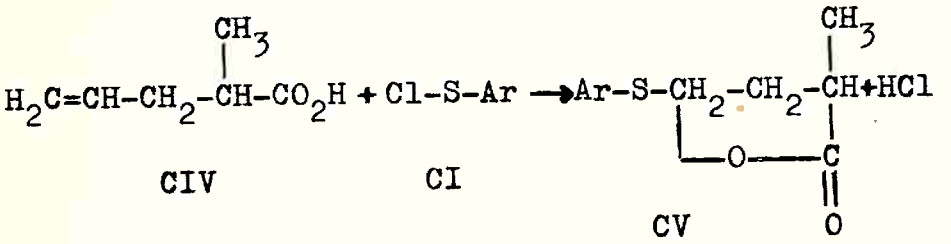
Tabela 28

Medidas cinéticas da reação de iodo com os ácidos LXXXIV e C. Solução de clorofórmio t=0° concentr. inicial reag. de 0,05 mol/lit.

Tempo em min.	% reação (C)	(LXXXIV)
15	6,6	-
20	-	39,2
30	10,1	-
60	14,9	43,2
130	-	46,6
160	22,2	-
240	-	49,9
360	28,3	-

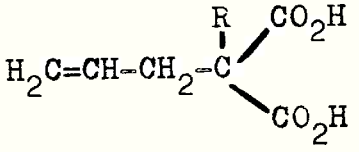
O emprêgo do cloreto de 2,4—dinitrobenzeno-sulfenila como reagente eletrófilo, em tal tipo de reações, apresenta o inconveniente de, muitas vêzes, obterem-se óleos ou misturas sólidas difìcilmente separáveis, como produtos da reação. Assim, quando tratamos o ácido alil—metil-malônico (CIV) com cloreto de 2,4-dinitrobenzeno-sulfenila (exp. nº 30) obtivemos, ao lado da α-metil—δ—(2,4-dinitrofenil)mercapto-γ-valerolactona (CV),

uma mistura de compostos sólidos, contendo cloro, da qual não conseguimos isolar nenhuma substância em estado puro.



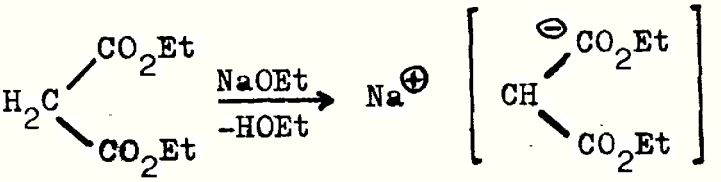
Da reação do éster etílico do ácido (CIV) com o referido cloreto (CI) não conseguimos isolar nenhum produto definido, uma vez que obtivemos, como produto da reação, um óleo que não se cristalizou e que se decompôs ao destilar.

Resolvemos estudar, neste trabalho, de um modo sistemático, a influência exercida por diversos substituintes na posição α de ácidos e ésteres γ,δ-insaturados na formação de γ-lactonas. Com essa finalidade, preparamos uma série de ácidos alilalquil-malônicos (CVI) (v. tabela 29), pois êsses compostos nos pareceram os mais adequados para um estudo dessa natureza, uma vez que se trata de substâncias sólidas, bem cristalizadas e de preparo relativamente fácil.

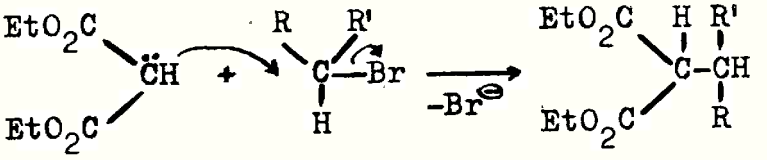


CVI

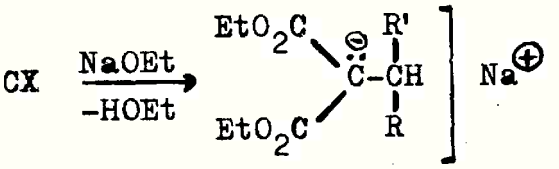
A fim de obtermos os ácidos do tipo CVI, partimos ou do éster malônico (CVII) ou de um éster malônico mono-substituído (CX), utilizando-nos do processo clássico, que envolve intermediàriamente a formação do derivado sódico do éster malônico. O mecanismo dessas reações é o seguinte:



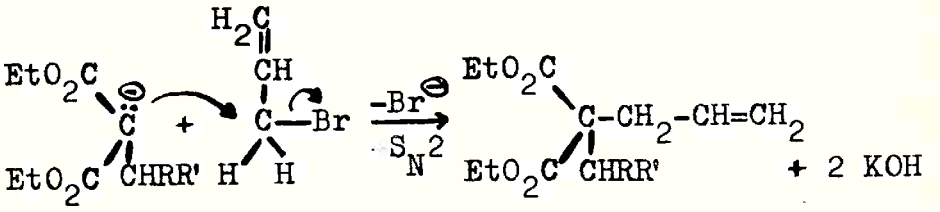
CVII CVIII



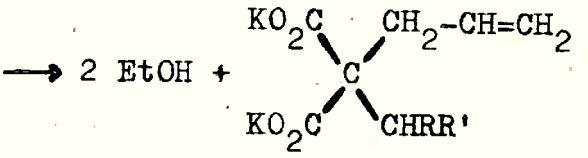
CVIII CIX CX



CXI



CXI CXII CXIII



CXIV

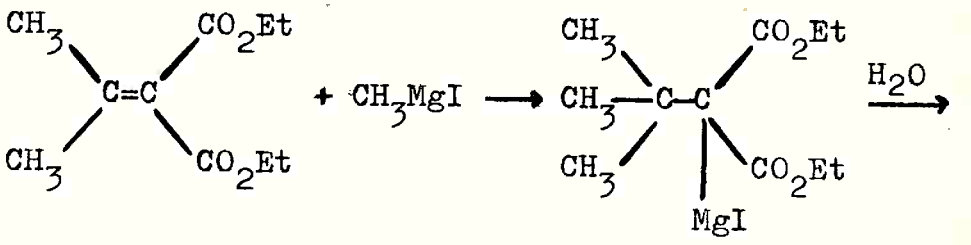
Nos casos da obtenção dos ácidos alil-metil-malônico (CVI R = Me), alil-butil-malônico (CVI R = Bu) e alil-fenil-malônico(CVI R=Fe), partimos, respectivamente, dos ésteres metil, butil e fenil malônicos, enquanto que o éster malônico foi a matéria prima na obtenção dos ácidos alil-malônico (CVI R = H) e aliletil-malônico(CVI R = Et). A tabela 29 resume esta série de preparações.

Tabela 29

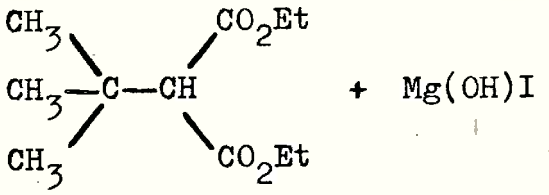
Éster de partida	Éster intermediário	Rend.	Éster final	Rend.	Ácido	Rend.
Éster malônico	-	-	Alil-malônico	81%	Alil-malônico	78%
Éster metil-malônico	-	-	Alil-metil-malônico	65,6%	Alil-metil-malônico	85%
Éster malônico	Éster etil-malônico	69,4%	Alil-etil-malônico	58,4%	Alil-etil-malônico	67,3%
Éster butil-malônico	-	-	Alil-butil-malônico	77,5%	Alil-butil-malônico	45%
Éster fenil-malônico	-	-	Alil-fenil-malônico	58%	Alil-fenil-malônico	38%

A introdução de grupos alquila secundários e especialmente terciários no éster malônico é tarefa difícil. Assim, por exemplo, Fischer e Dilthey[131], Swanson e col.[132] e Cope e sua escola[133], só para citar alguns exemplos, constataram que o rendimento em ésteres alquil-malônicos é pequeno, em se tratando de radicais alquila secundários. A obtenção de ésteres t-alquil-malônicos por êste processo é ainda mais difícil; assim, por exemplo, o t-butil malonato de etila não pode ser obtido em rendimento superior a 7%, quando se emprega o método clássico das sínteses malônicas[134].

Em 1946, Wideqwist[135] criou um método elegante para se introduzir o radical t-butila e outros terciários no éster malônico. Utilizou-se, para tal, de compostos de Grignard e do éster isopropilidenomalônico (CXV). Êste processo, que já havia sido elaborado para a preparação de ésteres sec-alquil-malônicos[136], dá-se do modo seguinte:



CXV CXVI



CXVII

Tentamos, em vão, obter o t-butil-malonato de etila pelo método clássico das "sínteses malônicas" (exp. nº 20) a partir do éster alil-malônico; entretanto, recuperamos o composto de partida, em bom rendimento.

As medidas das velocidades de reação de iodo com vários ácidos alilalquil-malônicos(CVI), executadas no presente trabalho e mencionadas na tabela 29, permitiram-nos tirar algumas conclusões. Os resultados dessas medidas estão anotados na tabela que se segue:

Tabela 30

Medidas cinéticas da reação de iodo com ácidos alilalquil-malônicos (CVI). Solução de clorofórmil t=0° Concentração inicial dos reagentes de 0,0025 mol/lit

Tempo em min.	% reação de iodo com o ácido CVI, nas quais R assume os valores seguintes:					
	H	CH_3	C_2H_5	C_4H_9	$CH(CH_3)_2$	C_6H_5
0	0	0	0	0	0	0
30	10,4	21,8	25,2	26,8	23,2	20,0
60	14,9	27,9	30,4	31,5	29,6	25,7

continua

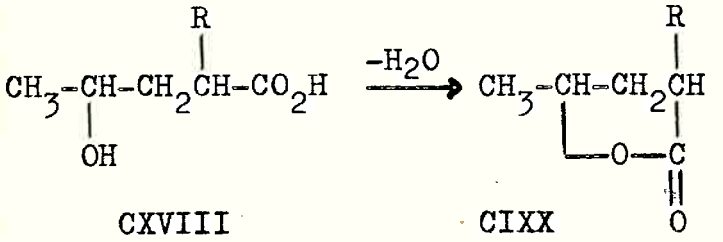
continuação

Tempo em min.	% reação de iodo com o ácido CVI, nas quais R assume os valores seguintes:					
	H	CH_3	C_2H_5	C_4H_9	$CH(CH_3)_2$	C_6H_5
90	17,5	30,1	33,0	35,1	32,9	29,4
120	19,5	32,6	35,1	36,6	35,8	31,0
150	-	-	-	-	36,5	-
180	22,6	-	-	-	-	33,8
185	-	-	-	39,1	-	-
210	-	35,8	38,3	-	-	-
240	25,5	36,7	39,2	-	-	-
300	26,8	37,7	39,9	-	41,0	-
320	-	-	-	41,9	-	38,0
390	28,6	39,2	41,3	-	-	-
430	-	-	-	43,2	-	-
480	29,9	-	-	-	-	39,9
540	-	41,0	-	-	-	-
665	-	-	-	45,2	-	-
700	-	41,6	-	-	-	-
730	33,7	-	-	-	-	-
740	-	-	44,2	-	-	-

A introdução de substituintes no carbono α aumenta, pois, consideràvelmente, a participação do grupo carboxila em reações de adição com dupla ligação de ácidos γ,δ-insaturados. Assim, constatamos que a velocidade de adição de iodo aumenta para os vários radicais alifáticos, na seguinte ordem: (v. gráfico nº 3)

$$H \ll CH_3 < C_2H_5 < C_4H_9$$

Esses nossos resultados concordam, parcialmente, com os encontrados por Hjelt[123], no que diz respeito à velocidade de formação de γ-valerolactonas (CIXX) a partir de ácidos γ-hidroxivalêricos (CXVIII), segundo a equação seguinte:



Constatou êsse pesquisador que a velocidade de reação aumentou para os seguintes valores de R:

$$H \ll CH(CH_3)_2 < C_3H_7 \ll C_2H_5$$

Devemos frisar que o ácido α-isopropil-γ-hidroxivalérico (CXVIII ; $R=CH(CH_3)_2$) usado por Hjelt, nas suas medidas, provém do ácido alilisopropil-malônico, de cuja pureza duvidamos, como veremos logo mais.

Assim sendo, é provável que a velocidade de reação no caso de se tratar do composto com o radical isopropila em α, seja, na verdade, maior do que a encontrada para os compostos com os radicais etila e propila.

O resultado que encontramos para a medida da velocidade de reação de iodo com o ácido alilisopropil-malônico deve ser considerado à parte, uma vez que não conseguimos obter o mencionado composto em estado puro. O primeiro autor que o preparou foi Hjelt[123], saponificando o produto da reação de alil-malonato de etila com brometo de isopropila.

Obteve êsse pesquisador uma substância sólida, bem cristalizada, que fundiu a 112,5 , e cuja análise de carbono e hidrogênio concordou perfeitamente com os valores calculados teòricamente. Entretanto, as tentativas que fizemos no sentido de preparar tal composto, segundo indicação de Hjelt, falharam. Tentamos, então, preparar o alil isopropil-malonato de etila, partindo de isopropil-malonato de etila (exp. nº 15), pois assim o impedimento estérico provocado pelo radical isopropila seria diminuído. Apesar de o resultado obtido ter sido mais compensador, não conseguimos , entretanto, obter puro o ácido alilisopropil-malônico. Devemos ressaltar que Hjelt[123] obteve o mencionado ácido com ponto de fusão de 112,5,sòmente uma vez, pois em tòdas as outras tentativas o ponto de fusão não ultrapassou o valor de 107,5.

Considerando que o ponto de fusão do nosso composto é de 106,5 , muito próximo, portanto, do encontrado por Hjelt na maioria de suas pre

parações, somos de opinião que sòmente uma única vez Hjelt conseguiu obter o referido composto em estado puro.

Em 1942, Wallingford e col.[137] desenvolveram um método para a preparação de ésteres dialquil-malônicos, usando carbonato de etila como solvente em lugar de álcool absoluto.

Êsses autores prepararam o alilisopropil-malonato de etila em rendimento de 84%. Entretanto, não conseguimos reproduzir tal experiência, pois não conseguimos dissolver a mistura de etóxido de sódio e isopropil-malonato de etila em carbonato de etila, como preconiza a receita. Em vista de termos tido em mãos sòmente pouca quantidade de carbonato de etila, a mencionada experiência não pôde ser repetida.

As medidas executadas por nós com o ácido alilisopropil-malônico impuro mostraram que a sua reatividade está situada entre a dos derivados com um grupo metila e etila. Entretanto, baseando-nos no fato de termos empregado em nossas medidas o ácido alilisopropil-malônico impuro, e de a diferença na reatividade dos ácidos alil-metil e alil-butil-malônicos não ser acentuada, somos de parecer que a velocidade de reação de iodo com o ácido em questão é, na verdade, maior do que a com os outros ácidos alilalquil-malônicos estudados por nós.

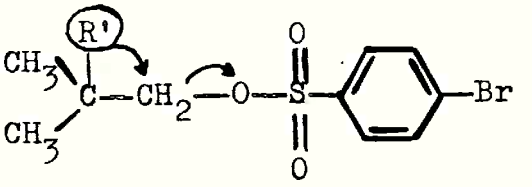
Podemos, entretanto, afirmar, com segurança, que a formação de γ-lactonas, quer sejam obtidas através de reações de adição (nossas pesquisas), quer sejam através de reações de eliminação (pesquisas de Hjelt), é favorecida pela introdução de radicais alquila na posição α. O volume dêsses radicais parece ter alguma influência sôbre a formação de γ-lactonas, pelo menos quando reações de adição são envolvidas. Entretanto, sòmente depois de termos efetuado medidas da velocidade de reação de iodo com o ácido alilisopropil-malônico puro e com outros ácidos alilalquil-malônicos, é que poderemos abordar êste aspecto do problema, mais detalhadamente.

Pareceu-nos interessante comparar o comportamento do radical fenila com os alifáticos, pois até o momento nenhum estudo comparativo nêsse sentido havia sido executado. Nem mesmo a escola de Ingold e Thorpe, que, como tivemos a ocasião de expor no 1º capítulo, estudou largamente a influência exercida por vários substituintes em diferentes tipo de ciclização, se preocupou com êsse radical.

Pudemos constatar, com base em nossas pesquisas, que a influência exercida pelo radical fenila é equivalente à proporcionada pelos radicais alifáticos. Esta comparação foi feita através de medidas de velocidade de reação de iodo com a-

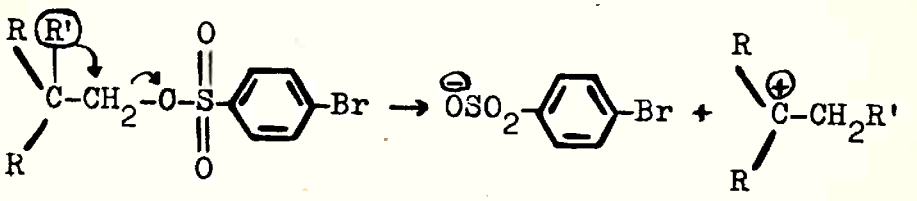
lil-fenil-malonato de etila e com alil-butil-malonato de etila, uma vez que o ácido alil-fenil-malônico é insolúvel em clorofórmio, solvente que empregamos em nossas determinações. O éster alil--butil-malônico mostrou ser pouco mais reativo do que o composto contendo o radical fenila, pelo menos no que tange à adição de iodo. Os resultados dessas medidas estão expostos na tabela nº 22 e no gráfico nº 1.

Este resultado foi para nós inesperado, baseando-nos no fato de possuir o radical fenila um maior volume que o butila, e em trabalhos realizados por Winstein e col.[138], esperávamos que o composto, possuindo o radical aromático, fôsse o mais reativo. Este autor[138], medindo a velocidade de acetólise de alguns p-bromobenzeno-sulfonatos, do tipo (CXX), verificou que a "driving force", devido à participação do grupo vizinho carbono, aumenta quando R' passa de metila para fenila. Assim, a velocidade de acetólise do p-bromobenzeno-sulfonato de β,β-dimetil-propila (CXX ; R'=Me) mostrou ser 460 vêzes menor do que a do p-bromobenzeno-sulfonato de β-metil-β-fenil-propila (CXX ; R'=Fe).

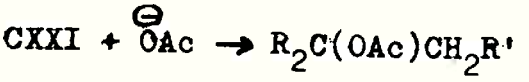


CXX

Devemos ressaltar que durante essas solvólises ocorrem rearranjos de Meerwein-Wagner, migrando um radical metila ou fenila, segundo:

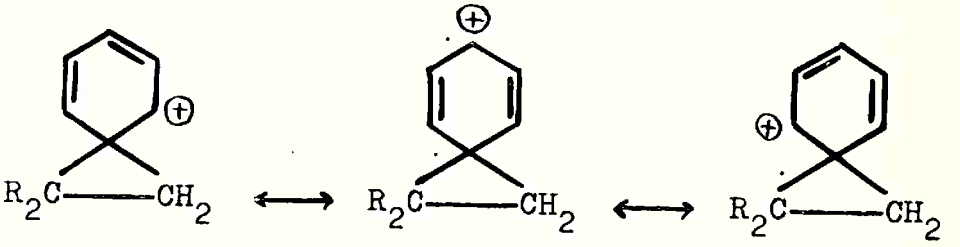


CXX CXXI



CXXII

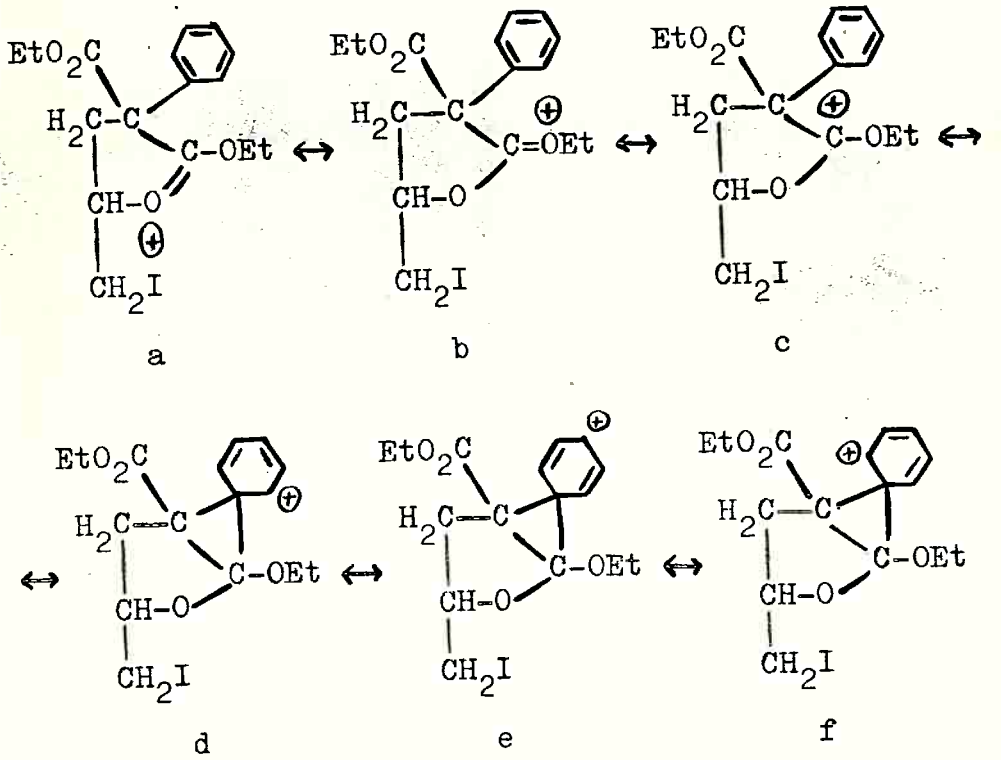
A mais fácil migração do radical fenila do que a do metila, que se reflete na velocidade da reação, é proporcionada pela estabilização, por ressonância, do estado de transição que envolve o composto com o radical fenila. Teríamos, nesses estados de transição, as seguintes formas canônicas:



a b c

CXXIII

Baseando-nos, portanto, nessas considerações, esperávamos que a velocidade de reação de iodo com o alil-fenil-malonato de etila fôsse maior do que com o alil-butil-malonato de etila, uma vez que no estado de transição da primeira reação poderiam aparecer formas do tipo (CXXIV), estabilizadas por ressonância:



CXXIV

Entretanto, os resultados a que chegamos indicam que, provàvelmente, tais formas, se é

que existem, contribuem muito pouco para o híbrido CXXIV. Experiências futuras, que serão executadas com compostos dêsse tipo, contendo no anel aromático substituintes de caráter + e -M, poderão esclarecer esta questão. Havendo, na realidade, contribuições das formas canônicas CXXIVd, e, f, então os grupos +M, tais como amino, metila, metoxila, etc, tornando o anel benzênico mais rico em elétrons, aumentarão a velocidade de reação. Por outro lado, os substituintes de caráter -M, como por exemplo o nitro, o carboxila etc provocarão um decréscimo na velocidade de adição de iodo.

À base dos resultados de Thorpe e Ingold, de Hjelt, de Winstein e de muitos outros, citados e discutidos no transcorrer desta tese, aos quais modestamente juntamos os nossos, pode-se ter uma idéia de quão complexa é a influência exercida por substituintes nas ciclizações em geral. Não há dúvida, porém, de que são vários os fatôres que regulam tal influência. O volume dos substituintes, a natureza alifática ou aromática dos mesmos, e a sua estereoquímica, são exemplos de tais fatôres. Que a estereoquímica do substituinte tem grande importância no que tange à velocidade de ciclizações, em geral, e na adição de iodo a ácidos e ésteres γ,δ-insaturados, em particular, constata-se por trabalhos realizados anteriormente[139] por nós.

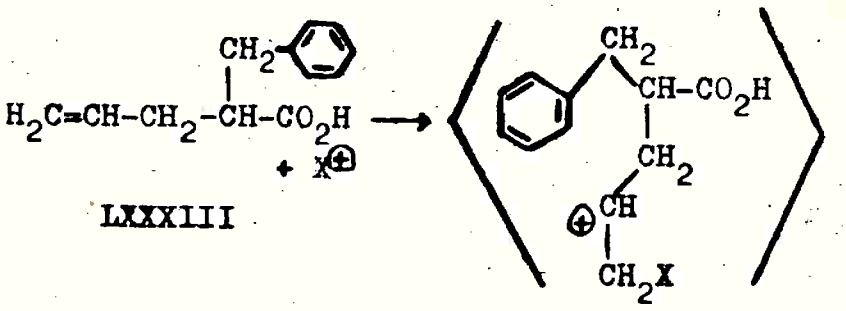
Baseando-nos no fato de que o aumento da participação dos grupos carboxila em reações de adição a ácidos e ésteres γ,δ-insaturados, corresponde a um acréscimo na velocidade das mesmas, prevíamos que a reatividade dos ácidos 2,2-difenil-penteno-4-oico (CLXXIV), 9-alil-9-fluorenocarboxílico (C) e alil-benzilacético (LXXXIII) decrescesse na ordem enumerada. Entretanto, como se pode observar pelos dados da tabela que se segue, a velocidade de adição de iodo ao ácido alil-benzilacético (LXXXIII) mostrou ser maior do que a do ácido 9-alil-9-fluorenocarboxílico (C).

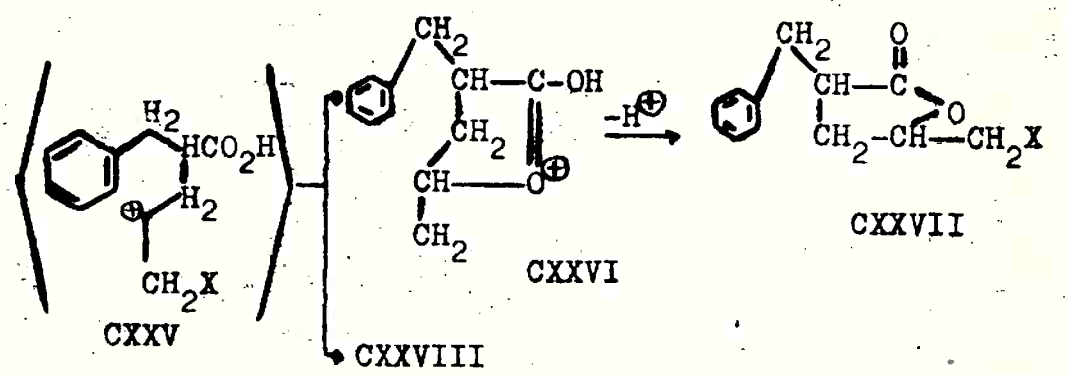
Tabela 31

Medidas cinéticas da reação de iodo com os ácidos 2,2-difenil-penteno-4-oico(LXXXIV), 9-alil-9-fluorenocarboxílico(C) e alil-benzilacético (LXXXIII) Solução de clorofórmio 0° conc. inicial dos reag. de 0,05 moles/litro

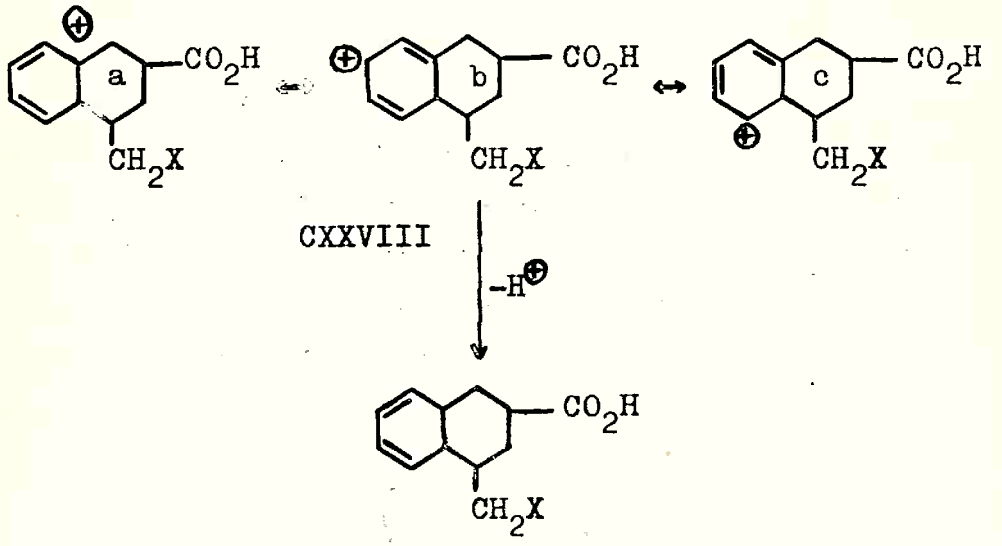
Tempo em min.	% reação		
	(C)	(LXXXIII)	(LXXXIV)
15	6,6	15,4	-
30	10,1	20,9	-
60	14,9	26,3	43,2
105	30,4	-	-
130	-	-	46,6
160	22,2	-	-
195	-	34,8	-
240	-	-	49,9
300	-	37,6	-
360	28,3	-	-
390	-	39,6	-

A explicação que demos para êste fato foi a de que no caso do ácido alil-benzilacético (LXXXIII) o íon de carbônio (CXXV), que se forma, intermediàriamente, quando um reagente eletrófilo X^+ ataca o referido composto, está em posição propícia* para efetuar um ataque eletrófilo ao anel benzênico, de tal forma que os choques efetivos seriam aumentados, acarretando um acréscimo na velocidade de reação.

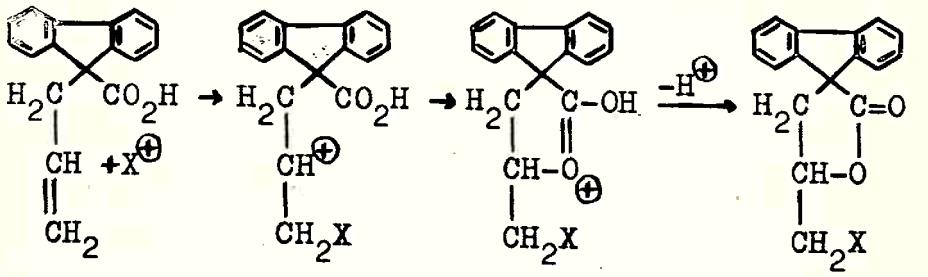




(*) Usamos nos nossos estudos modelos de Stuart--Fischer-Hirschfelder.



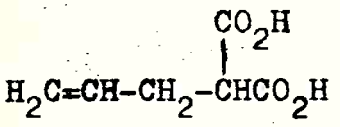
Esta nossa suposição tem seu apoio em experiências realizadas por Darzen[124], que constatou que, quando se trata o ácido alil-benzilacético (LXXXIII) com ácido sulfúrico, obtém-se, ao lado da γ-lactona (CXXVII ; X=H), o ácido 1,2,3,4-tetra-hidro-4-metil-2-naftóico (CXXIX ; X=H). Esse ácido só pode ter-se formado às custas de um ataque eletrófilo do íon de carbônio (CXXV) ao anel benzênico, como propusemos. Em se tratando do ácido 9-alil-9-fluorenocarboxílico (C), o íon de carbônio (CXXX), que se forma intermediàriamente, não está em posição favorável para tal ataque, não acarretando, portanto, variações sensíveis na velocidade de adição de iodo.



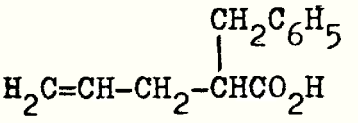
C CXXX CXXXI CXXXIII

A NATUREZA POLAR DOS SUBSTITUINTES

Dos dados obtidos pelas nossas pesquisas, pode-se concluir que a natureza polar dos substituintes não é de importância, no que concerne ao processo da formação de γ-lactonas. Constatamos que a velocidade de reação de iodo com os ácidos alil-malônico (CXXXIII) e alil-benzilacético (LXXXIII), compostos que diferem entre sí sòmente por possuirem no carbono α os radicais carbonila e benzila, respectivamente, é da mesma ordem de grandeza (v. tabela nº 32). Em vista de os efeitos polares dêsses dois substituintes serem opostos, achamos que a polaridade dos α-substituintes não interfere decisivamente na participação dos grupos carboxila nessas reações.



CXXXIII



LXXXIII

Tabela 32

Medidas cinéticas da reação de iodo com os ácidos alil-malônico (CXXXIII) e alil-benzilacético (LXXXIII). Solução em clorofórmio, 0° concentração inicial dos reagentes de 0,025 moles/litro.

Tempo em min.	% reação (CXXXIII)	(LXXXIII)
0	0	0
30	10,4	10,6
60	14,9	15,20
90	17,5	19,3
120	19,5	21,7
240	25,5	29,1
270	-	29,1
390	28,6	-
420	-	32,1

Observamos, também, que as velocidades de reação de iodo com alil-fenil-malonato de etila e com alil-butil-malonato de etila são, pràticamente, as mesmas (v. tabela nº 22). Sabendo-se

que os grupos butila e fenila são opostos no que tange à natureza polar, a comparação, acima mencionada, reforça a idéia de que a polaridade dos substituintes em α não tem papel saliente no processo da formação de γ-lactonas, a partir de ácidos e ésteres γ,δ-insaturados. Essas nossas observações estão de acôrdo com as achadas por Thorpe e sua escola, no tocante a reações de certos ésteres α,α'-dibromo-glutáricos com bases. Thorpe e Lanfear[140] constataram que α,α'-dibromociclopentano-1,1-diacetato de etila (CXXXIV), quando sujeito à ação de hidróxido de potássio, comporta-se de modo bem diverso do que o α,α'-dibromo-β,β-dietil-glutarato de etila (CXXXVI). Enquanto o primeiro composto origina sòmente o α-cetoácido de cadeia aberta (CXXXV), o segundo produz uma mistura do α-cetoácido (CXXXVII) e do ácido 1-hidróxi-3,3-dietil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (CXXXVIII), nas proporções de 38 para 62%, respectivamente. Se a natureza polar dos substituintes tivesse influência sôbre o processo da ciclização, então os compostos (CXXXIV) e (CXXXVI) deveriam comportar-se anàlogamente, já que o efeito indutivo proporcionado por dois radicais etila é equivalente ao proporcionado por quatro grupos metilena.

GRÁFICO Nº 1

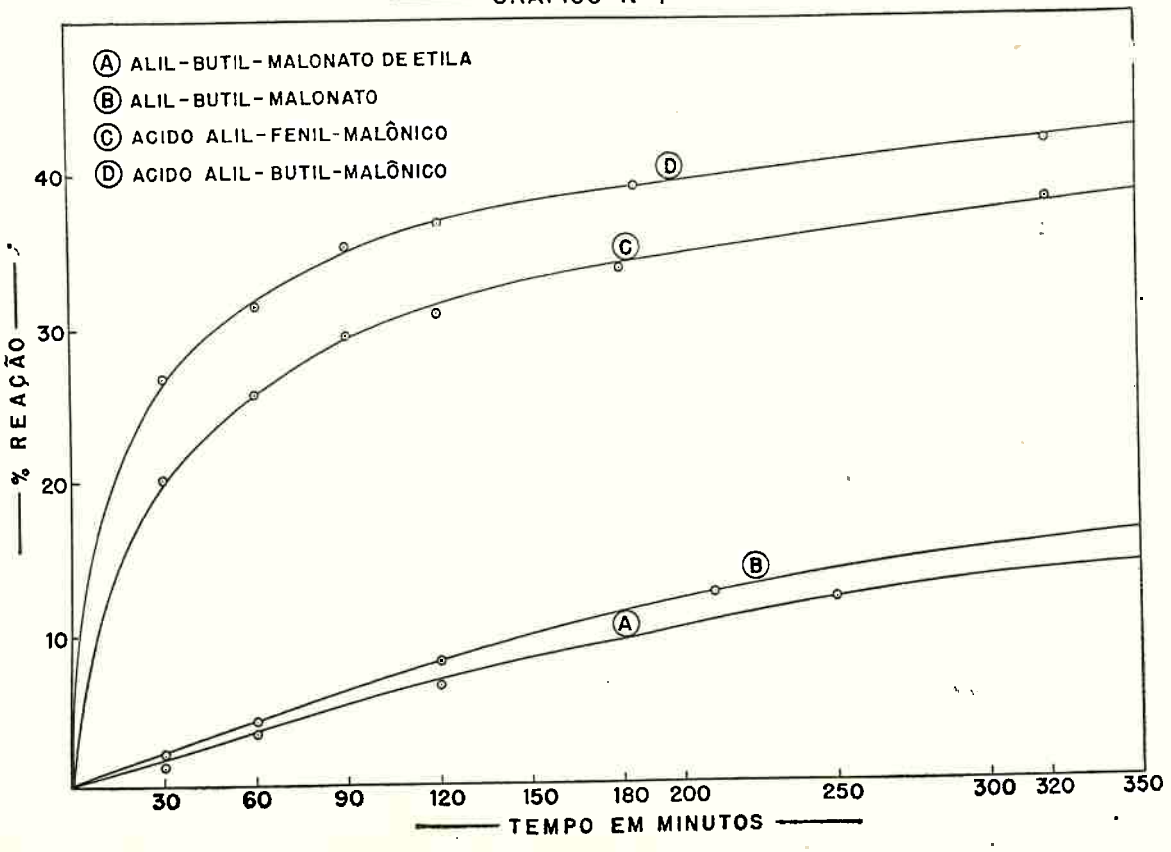

Ⓐ ALIL-BUTIL-MALONATO DE ETILA
Ⓑ ALIL-BUTIL-MALONATO
Ⓒ ACIDO ALIL-FENIL-MALÔNICO
Ⓓ ACIDO ALIL-BUTIL-MALÔNICO
% REAÇÃO
10
20
30
40
30
60
90
120
150
180
200
250
300
320
350
TEMPO EM MINUTOS

GRÁFICO Nº 2

REAÇÃO DE IODO COM $CH_2=CH-CH_2-CH(CH_2-C_6H_5)CONHC_6H_4X$

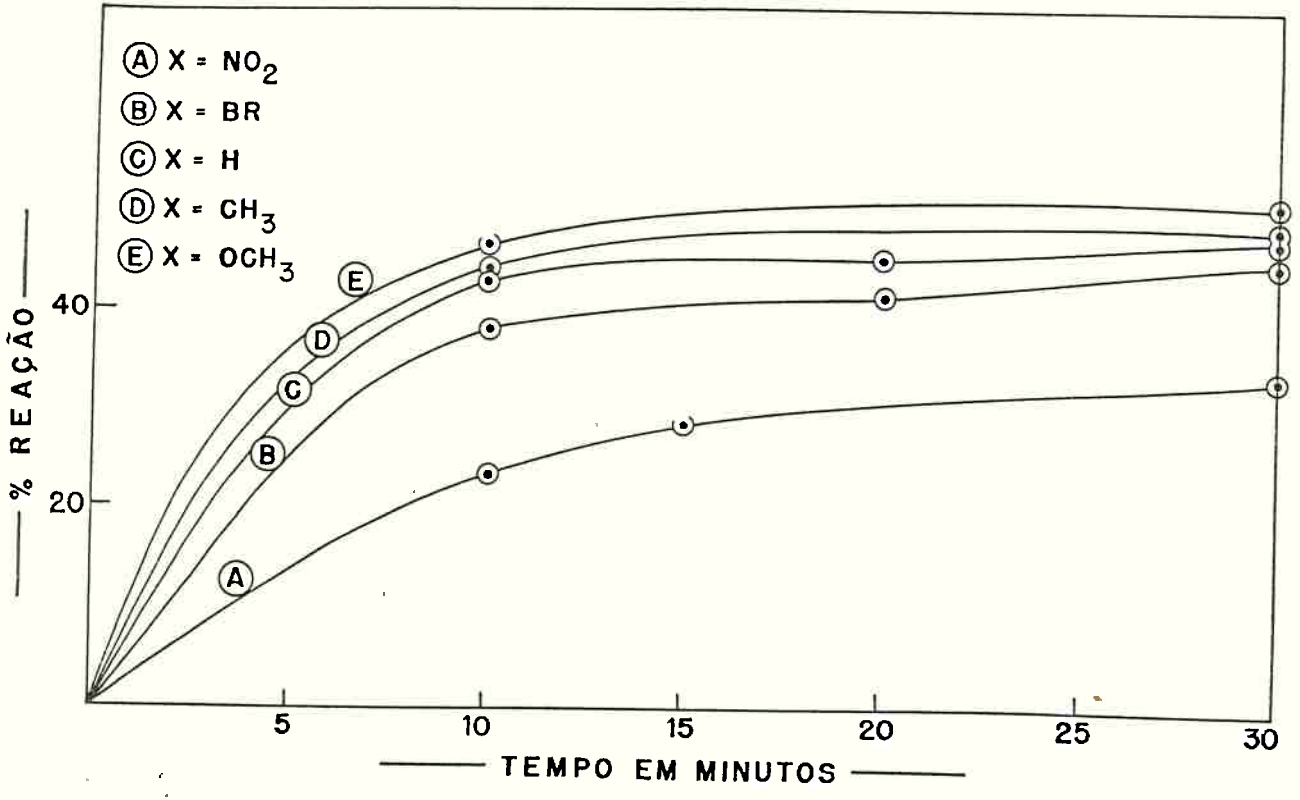
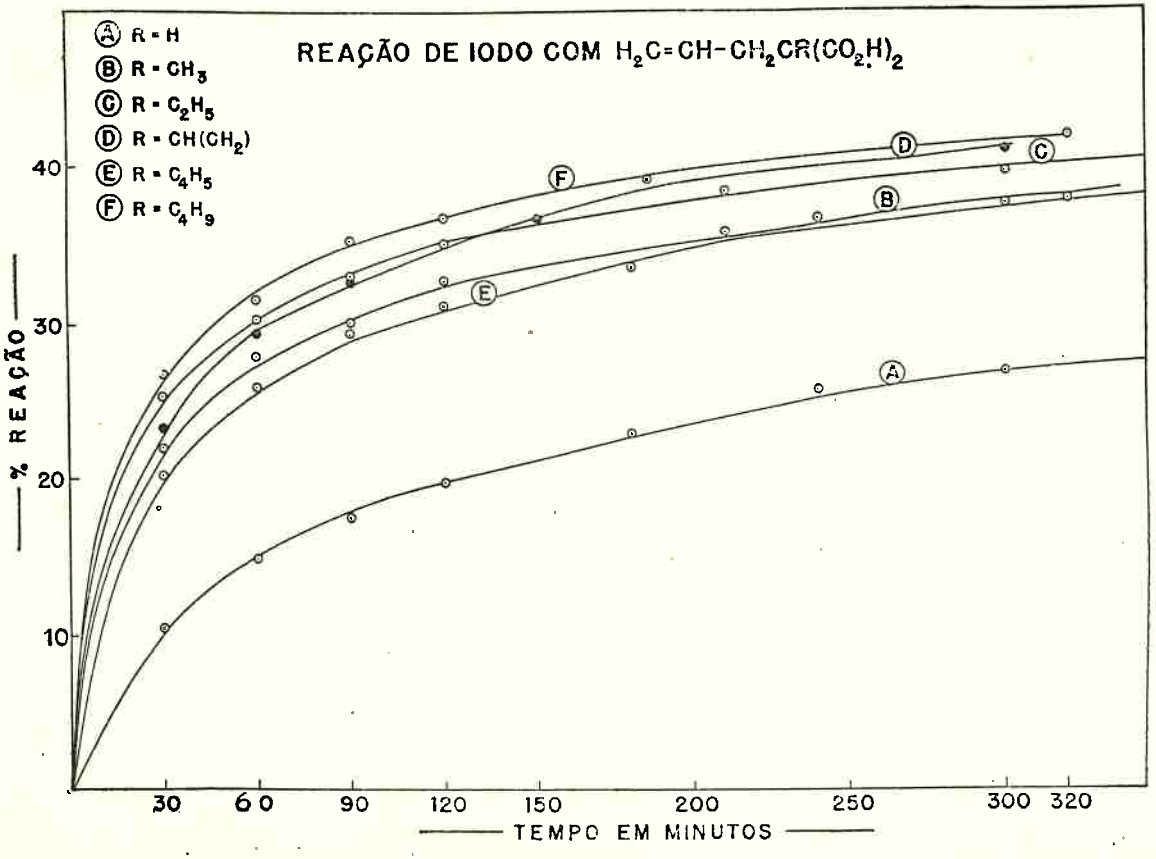
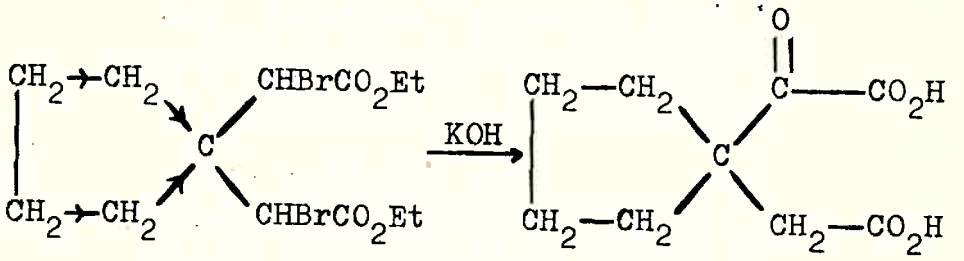
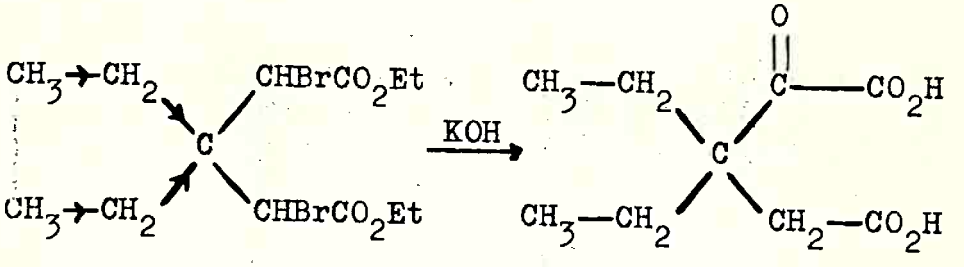


GRÁFICO Nº 3


REAÇÃO DE IODO COM $H_2C=CH-CH_2CR(CO_2H)_2$
A R = H
B R = CH_3
C R = C_2H_5
D R = $CH(CH_2)$
E R = C_4H_5
F R = C_4H_9
% REAÇÃO
10
20
30
40
30
60
90
120
150
200
250
300
320
TEMPO EM MINUTOS

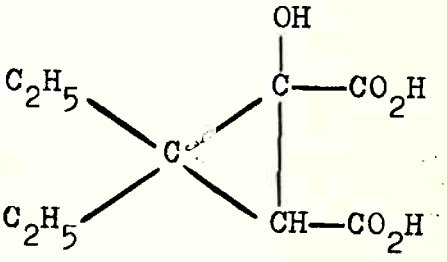


CXXXIV CXXXV (100%)



CXXXVI CXXXVII (38%)

+



CXXXVIII (64%)

Por fim, devemos mencionar que a entrada de substituintes nas posições β e γ, também facilita a formação de γ-lactonas, se bem que tal influência ainda deva ser estudada de mo-

do sistemático. Assim, Daniel e Levi[141] mostraram que a formação de valerolactonas é facilitada pela introdução de um grupo metila na posição β, enquanto que as influências exercidas por substituintes em γ, no que tange à formação de anéis, tornam-se evidentes, através dos trabalhos de Skinner e Huber[142] e de Hjelt[143].

* * *

*

PARTE EXPERIMENTAL

PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS ALILALQUIL-MALONICOS

Preparação de alil-metil-malonato de etila

Experiência nº 1 - Adicionaram-se 6,7 gr. de sódio (0,287 átomos-grama), cortado em pequenos pedaços, a 160 ml. de álcool absoluto, colocados em um balão de 500 ml. com três tubuladuras, nas quais se adaptaram um refrigerante a refluxo munido de um tubo de cloreto de cálcio, um funil conta-gotas e um agitador fechado a mercúrio. Depois de ter todo o sódio reagido, introduziram-se pelo funil conta-gotas 50 gr. de metil-malonato de etila (0,287 moles), tendo-se logo notado a formação do derivado sódico dêsse éster. Em seguida, adicionaram-se, gôta a gôta, 34,7 gr. (0,287 moles) de brometo de alila, tendo-se, durante esta operação, agitado constantemente a mistura de reação. Foi esta, em seguida, aquecida, a refluxo, em banho-maria, durante 12 horas, quando então mostrou-se neutra ao papel de tornassol. Substituiu-se o refrigerante, a refluxo, por um condensador, e destilou-se o álcool etílico. O resíduo foi jogado em

água, separando-se, depois, num funil de separação. O óleo resultante foi destilado a pressão reduzida, recolhendo-se a fração que passou 92-97°/9 mm. O rendimento foi de 40,5 gr.(65,6% do teórico). Esta fração foi redestilada, separando-se três frações: uma de ponto de ebulição 92-94°/9 mm. ((n_D^{25})=1,4222), outra que passou a 94-96°/9 mm. ((n_D^{25})=1,4250) e uma terceira que destilou a 96-97°/9 mm. ((n_D^{25})=1,4300), pesando 25 gr. Tôdas as três frações descoraram uma solução clorofórmica de iodo, indicando conter uma dupla ligação na molécula.

Ponto de ebulição (literatura)	Pressão de mercúrio	Bibliogr.
112-115°	17 mm.	(144)
89,7-90,5°	6,5-7 mm.	(145)
119-121°	23 mm.	(146)

Preparação do ácido alil-metil-malônico

Experiência nº 2 - Aqueceu-se, a refluxo, uma mistura de 11 gr. de alil-metil-malonato de etila com uma solução de 5,4 gr. de hidróxido de sódio em 44 ml. de água, até que esta se tornasse homogênea. Em seguida, jogou-se a mistura de reação em ácido clorídrico (50% concentrado 50% de água) e lavou-se cinco vêzes com éter. A solução etérica,depois

de lavada com água, foi secada com cloreto de cálcio. Filtramo-la do sal inorgânico, e evaporou-se lentamente o dissolvente orgânico, obtendo-se um resíduo oleoso, que, deixado durante a noite num vidro de relógio, cristalizou-se em agulhas, de ponto de fusão 85-90°. Rendimento 7,4 gr.(91,3%).

Depois de três recristalizações de éter de petróleo (fração 70-90°), obtiveram-se agulhas de ponto de fusão 88-90,5°.

Depois de ter a substância ficado no alto vácuo durante, aproximadamente, 24 horas, foi analisada.

3,360 mgr. deram 6,480 mgr. de CO_2 e 1,920 mgr. de H_2O.

Calculado para $C_7H_{10}O_4$	C = 53,16%	H = 6,30%
Achado	C = 52,63%	H = 6,39%

Ponto de fusão (literatura)	Bibliografia
74-76° (*)	(144)

(*) Evidentemente êsse composto estava muito impuro. Numa preparação em que empregamos uma das frações mais baixas de alil-metil-malonato de etila, obtivemos um ácido de p.f. 75°. Devemos mencionar que Staundinger e col.[144] não analisaram o seu produto, contentando-se com um equivalente de neutralização.

Preparação de alil-butil-malonato de etila

Experiência nº 3 - Procedendo-se de maneira análoga à descrita na experiência nº 1, e partindo-se de 50 gr. de butil-malonato de etila (0,230moles), 5,3 gr. de sódio (0,230 átomos-grama) e 27,8 gr. de brometo de alila (0,230 moles), obteve-se, como produto da reação, um resíduo oleoso, que foi submetido a destilação. Recolheu-se a fração que passou a 110-113°/4 mm. O rendimento foi de 45,9 gr. (77,5% do teórico) ($(n_D^{25}) = 1,4382$).

Ponto de ebulição (literatura)	Pressão de mercúrio	Bibliogr.
127-131°	11-12 mm.	(147)
129-134°	11 mm.	(148)

Preparação de ácido alil-butil-malônico

Experiência nº 4 - A 20 gr. de alil-butil-malonato de etila juntaram-se 11 gr. de hidróxido de potássio, dissolvidos, ambos, em 90 ml. de água, e aqueceu-se, a refluxo, a mistura obtida. Em virtude de a mistura não se apresentar homogênea, mesmo depois de ter sido aquecida durante 20 horas, juntaram-se mais 8 gr. de hidróxido de sódio, dissolvidos em 20 ml. de água. Após, aproximadamente, 24 horas de aquecimento, a refluxo, a mistura se

homogeneizou. Extraiu-se a citada mistura com éter e a solução aquosa foi jogada em ácido clorídrico (50% concentrado, 50% de água). Extraiu-se quatro vêzes com éter, lavou-se com água, que foi tratada com 40 ml. de éter, os quais foram juntados à primitiva solução orgânica. Depois de ter sido secado com cloreto de cálcio, o éter foi evaporado lentamente, deixando um resíduo oleoso levemente castanho, que, deixado à temperatura ambiente, durante a noite, cristalizou parcialmente. A mistura óleo-cristal foi dissolvida em alguns ml. de éter de petróleo (50-70°), e deixada evaporar lentamente. Obteve-se um resíduo cristalino, de ponto de fusão 92-102°. Rendimento de 6,5 gr. (45% do teórico). Depois de várias recristalizações de éter de petróleo (50-70°), obtiveram-se lindas agulhas de ponto de fusão 101-105°. Para análise secou-se o composto no alto vácuo.

3,845 mgr. da substância produziram 8,490 mgr. de CO_2 e 2,790 mgr. de H_2O.

Calculado para $C_{10}H_{16}O_4$	C = 60,00%	H = 8,00%
Achado	C = 60,26%	H = 8,12%

Preparação de alil-fenil-malonato de etila

Experiência nº 5 - Partindo-se de 141,6 gr. (0,6

moles) de fenil-malonato de etila, 13,8 gr. de sódio (0,6 átomos-grama), 300 ml. de álcool absoluto e 72,6 gr. de brometo de alila (0,6 moles), chegou-se a um resíduo oleoso, que foi submetido a destilação fracionada. Recolheu-se a fração que passou a 165-180°/17-18 mm. Rendimento de 96,4gr. (58,2% do teórico).

Ponto de ebulição (literatura)	Pressão de mercúrio	Bibliogr.
176-178°	16 mm.	(149)

Preparação do ácido alil-fenil-malônico

Experiência nº 6 - Procedendo-se anàlogamente à experiência nº 4 e partindo-se de 20 gr. de alil-fenil-malonato de etila, obtiveram-se 6 gr. de um sólido branco (rendimento 38%) de ponto de fusão 125-138°. Depois de algumas recristalizações de tolueno, obtiveram-se pequenas agulhas de ponto de fusão 140-145°.

Ponto de fusão (literatura)	Bibliografia
145°	(149)

Preparação de alil-malonato de etila

Experiência nº 7 - Seguindo-se o método geral descrito detalhadamente na experiência nº 1 e partindo-se de 389 gr. de malonato de etila (2,43 moles) 55,2 gr. de sódio (2,43 átomos-grama), 1.200 ml. de álcool absoluto e 288,6 gr. de brometo de alila (2,43 moles), obteve-se um resíduo oleoso. Este foi destilado a pressão reduzida, recolhendo-se a fração que passou a 103-115°/12 mm. O rendimento foi de 396 gr. (81% do teórico). Esta fração foi redestilada, recolhendo-se a que passou a 92-97°/6 mm. ($(n_D^{25}) = 1,4298$).

Ponto de ebulição (literatura)	Pressão de mercúrio	Bibliogr.
193,5-194,5°	330 mm.	(150)
93°	6 mm.	(151)
100°	9 mm.	(148)
108°	11 mm.	(148)
222,5-223°	766 mm.	(152)
103-107°	17 mm.	(101)

Preparação do ácido alil-malônico

Experiência nº 8 - Partindo-se de 33,8 gr. de alil-malonato de etila e procedendo-se de acôrdo com as indicações prescritas na experiência nº 2,

obtiveram-se 19 gr. de um sólido branco, bem cristalizado, fundindo a 89-95° (rendimento 78% do teórico). Depois de algumas recristalizações, primeiramente de tolueno, depois de benzeno, obtiveram-se lindas agulhas de ponto de fusão 93-101°.

Ponto de fusão (literatura)	Bibliografia
102°	(38a)
103°	(153)
105°	(154)

Preparação de alil-etil-malonato de etila

Obtenção de brometo de etila (155)

Experiência nº 9 - Este composto foi preparado segundo indicação de Gattermann e Wieland[155], tendo-se partido de 230 gr. de álcool absoluto. Obtiveram-se 180 gr. dessa substância, com ponto de ebulição 36-40°, rendimento de 33%.

Experiência nº 10 - Procedendo-se de acôrdo com o método geral, já descrito em detalhe, e partindo-se de 240 gr. de éster malônico (1,5 moles), 34,5 gr. de sódio (1,5 átomos-grama), 740 ml. de álcool absoluto e 163,5 gr. de brometo de etila (1,5 moles), obteve-se um resíduo oleoso, que foi

submetido a destilação. Recolheram-se duas frações: a primeira de ponto de ebulição 196-200°(21 gr.) e a segunda, que passou a 200-204°, pesando 195,7 gr. (rendimento 69,4% do teórico). Esta última fração foi redestilada a pressão reduzida, recolhendo-se a que passou a 85-86°/5 mm (114 gr.).

Ponto de ebulição (literatura)	Pressão de mercúrio	Bibliogr.
211°	748 mm.	(156)
92°	10 mm.	(156)
207-208°	760 mm.	(157)
207°	760 mm.	(158)
77°	5 mm.	(159)
94-96°	13 mm.	(160)
86°	2,5 mm.	(161)
88-89°	10 mm.	(162)
93-96°	10 mm.	(163)
206°	739 mm.	(164)
103°	20 mm.	(165)
88-89°	8 mm.	(166)

Preparação de aliletil-malonato de etila

Experiência nº 11 - Partindo-se de 89 gr. de etil-malonato de etila (0,5 moles), 11,5 gr de sódio (0,5 átomos-grama), 250 ml. de álcool absoluto e

60,5 gr. de brometo de alila (0,5 moles) e procedendo-se de acôrdo com as experiências anteriores, obteve-se um resíduo oleoso. Êste foi destilado a pressão reduzida, recolhendo-se a fração que passou a 95-107°/4 mm., que pessou 63 gr (58,4% do teórico). Esta fração foi redestilada, tendo-se captado a fração que passou a 106-107°/4 mm. (35 gr.).

Ponto de ebulição (literatura)	Pressão de mercúrio	Bibliogr.
233°	760 mm.	(123)
93-95°	2 mm.	(142)

Preparação do ácido aliletil-malônico

Experiência nº 12 - Partindo-se de 20,3 gr. do éster obtido na experiência anterior e procedendo-se anàlogamente aos casos já citados, obtiveram-se 10,3 gr. (rendimento de 67,3% do teórico) de cristais, fundindo a 98-102°. Depois de duas recristalizações de benzeno e duas de uma mistura de benzeno e éter de petróleo (fração 50-70°), obtiveram-se agulhas de ponto de fusão 104-107°.

Ponto de fusão (literatura)	Bibliografia
107-108°	(123)

Preparação de alilisopropil-malonato de etila

Método I (Tentativa)

Experiência nº 13 - Partindo-se de 100 gr. de alil-malonato de etila (0,5 moles), 11,5 gr. de sódio, 350 ml. de álcool absoluto e 61,5 gr. de brometo de isopropila (0,5 moles) e seguindo o esquema geral de preparação de compostos dêsse tipo, obteve-se um resíduo oleoso de coloração avermelhada. Este foi submetido a destilação, tendo-se recolhido a fração que passou a 96-104°/5 mm. O pêso foi de 39,2 gr. Esta fração foi redestilada, recolhendo-se as que passaram a 218-225° ((n_D^{26}) = 1,4260) e a 225-233° ((n_D^{26}) = 1,4308). As análises de carbono e hidrogênio dessas duas frações revelaram não se tratar da substância esperada.

Ponto de ebulição (literatura)	Pressão de mercúrio	Bibliog.	Índice de refração
232-238°	760 mm.	(123)	-
126-127°	16 mm.	(137)	1,4393(25°)

Método II

Preparação de isopropil-malonato de etila

Experiência nº 14 - Procedendo-se de acôrdo com o método clássico de obtenção de ésteres alquil-ma-

lônicos e partindo-se de 160 gr. de malonato de etila (1 mol), 23 gr. de sódio, 500 ml. de etanol absoluto e 123 gr. de brometo de isopropila (1 mol), chegou-se a 114,5 gr. (56% do teórico) de isopropil-malonato de etila, que destilou a 110-115°/20-21 mm.

Ponto de ebulição (literatura)	Pressão de mercúrio	Bibliogr.
213-214°	760 mm.	(153)
188-188,5°	330 mm.	(150)
215-217°	748 mm.	(167)
126-129°	44 mm.	(168)
106-109°	18 mm.	(160b)
103-107°	15 mm.	(163)
213-214°	760 mm.	(166)

Preparação de alilisopropil-malonato de etila

Experiência nº 15 - Partindo-se de 114,5 gr. de isopropil-malonato de etila (0,566 moles), 13,0gr. de sódio (0,566 átomos-grama), 300 ml. de álcool absoluto e 68,5 gr. de brometo de alila (0,566 moles), obteve-se um resíduo oleoso. Êste foi destilado a pressão reduzida, recolhendo-se a fração que passou a 98-107°/5-6 mm., que pesou 92 gr. ((n_D^{26}) = 1,4270). Esta fração foi redestilada, tendo-se separado as seguintes sub-frações:1) 213

-218° ((n_D^{26}) = 1,4246), 2) 218-222° ((n_D^{26}) = 1,4258) e 3) 222-223° ((n_D^{26}) = 1,4296).

Preparação do ácido alilisopropil-malônico

Experiência nº 16 - Partindo-se de 14,2 gr.da sub fração de índice de refração 1,4296, obtida na ex periência anterior e procedendo-se de acôrdo com as indicações descritas na experiência nº 2, obte ve-se um óleo, que, deixado durante a noite num vidro de relógio, cristalizou em agulhas, que se fundiram a 94-106° (peso = 5,2 gr.).

Depois de algumas recristalizações de uma mistura de benzeno e éter de petróleo (fração 30-50°), obtiveram-se agulhas de ponto de fusão 103-106,5°, Para análise secou-se no alto vácuo, durante 24 horas.

5,24 mgr. da substância produziram 10,88 mgr. de CO_2 e 3,145 mgr. de H_2O.

Calculado para $C_9H_{14}O_4$	C = 58,07%	H = 7,5 %
Achado	C = 56,66%	H = 6,71%

Método III (Tentativa)

Preparação de carbonato de etila

Experiência nº 17 - Seguindo as indicações de Vo-

gel[169], levaram-se a ebulição branda 217,2 gr. de cloroformeato de etila (2 moles), contidos num balão com duas tubuladuras, nas quais estavam adaptados um funil conta-gotas e um refrigerante, a reluxo, protegido com tubo de cloreto de cálcio, ao qual estava ligado um "trap" para gás clorídrico. Em seguida, juntaram-se, gôta a gôta, 120 ml. de etanol absoluto, notando-se logo um forte desenvolvimento de gás clorídrico. A mistura de reação foi mantida em ebulição branda durante 10 horas, quando, então, o desprendimento gasoso era muito pequeno. A mistura reagente foi lavada com uma solução saturada de cloreto de cálcio, depois com 100 ml. de uma solução de carbonato de sódio a 10%, novamente com uma solução saturada de cloreto de cálcio, e sacada com sulfato de sódio.

Após ter-se separado o sal inorgânico, por filtração, destilou-se o resíduo, tendo-se recolhido a fração que passou a 119-123°. O peso foi de 147 gr. (62,3% do teórico).

Preparação de alilisopropil-malonato de etila

Experiência nº 18 - Procedendo-se de acôrdo com as indicações de Wallingford e col.[137], partiu-se de 6 gr. de sódio, que foram dissolvidos em 100 ml. de etanol absoluto. Em seguida destilou-se o ál-

cool, obtendo-se o etóxido de sódio sólido como resíduo. Depois da temperatura ter voltado à ambiente, juntaram-se 110 ml. de carbonato de etila e 50,5 gr. de isopropil-malonato de etila, agitando-se fortemente a mistura de reação. Entretanto, não conseguimos dissolver o etóxido de sódio na mistura de carbonato de etila e isopropil-malonato de etila, como prescreve a receita.

Em seguida destilou-se, sob pressão reduzida (aproximadamente 150 mm.), o álcool da mistura. Terminada essa operação, juntaram-se 35 gr. de brometo de alila, gôta a gôta, aquecendo-se a mistura a 100-105° durante 18 horas. Após ter-se resfriado a mistura, foi ela jogada em 200 ml. de água gelada e acidulada com 1 ml. de ácido acético glacial. Separou-se a camada formada pelo carbonato de etila, juntando-se-lhe 120 ml. de éter iso-propílico, que havia sido utilizado para lavar a camada aquosa. Secou-se a mistura orgânica com sulfato de sódio, filtrou-se e submeteu-se esta a uma destilação fracionada a pressão reduzida. Após ter destilado os solventes orgânicos, recolheram-se duas frações: 1) 100-106°/12 mm. (25 gr.), 2) 107-114°/12 mm. (12,6 gr.). Ambas as frações descoram uma solução de bromo.

Saponificação da 2ª fração

Experiência nº 19 - 8,7 gr. da 2ª fração, obtida na experiência anterior, foram tratados com 6 gr.

de hidróxido de sódio, de modo análogo ao indicado na experiência nº 2, obtendo-se, como produto final, um óleo que, deixado durante alguns dias num vidro de relógio, cristalizou. O ponto de fusão de tal produto cristalino foi de 82-88°, não se conseguindo alterá-lo com sucessivas recristalizações. Este composto mostrou ser o ácido isopropil-malônico.

Tentativa para a preparação de alil-t-butil-malonato de etila

Experiência nº 20 - Seguindo o esquema geral, várias vêzes mencionado neste trabalho, e partindo-se de 135,2 gr. de alil-malonato de etila (0,676 moles), 15,5 gr. de sódio (0,676 átomos-grama), 370 ml. de álcool absoluto e 92,65 gr. de cloreto de t-butila (0,676 moles), obteve-se um óleo, que foi destilado a pressão reduzida. Recolheram-se três frações, a saber: 1) destilando a 75-85/2mm. pesando 44 gr. (n_D^{23} = 1,4228), 2) destilando a 85 90°/2 mm., pesando 27,0 gr. (n_D^{23} = 1,4294) e 3) passando entre 91-95°, pesando 26,3 gr (n_D^{23}=1,4318).

Ponto de ebulição (literatura)	Pressão de mercúrio	Bibliogr.
94-95,5°	3,5 mm.	(137)
100°(banho)	2 mm.	(170).

Tentativa de preparação do ácido alil-t-butil-malônico

Experiência nº 21 - Partindo-se de 26 gr. da fração que destilou a 91-95°/2 mm., obtida na experiência anterior, e procedendo-se de acôrdo com o descrito na preparação nº 2, obtiveram-se 20 gr. de um produto sólido, bem cristalizado, fundindo a 95-100,5°. O pêso foi de 20 gr. Depois de recristalizado, primeiramente de tolueno e depois de benzeno, obtiveram-se agulhas de ponto de fusão 101-103°. Para análise secou-se, durante 24 horas, no alto vácuo.

5,18 mgr. deram 9,52 mgr. de CO_2 e 2,735 mgr. de H_2O.

Calculado para $C_6H_8O_4$ (ac.alil-malônico)
C = 49,98% H = 5,59%
Achado C = 50,15% H = 5,9%

Calculado para $C_{10}H_{16}O_4$ (ac.alil-t-butil-malônico)
C = 60,0% H = 8%

Bromação de alil-metil-malonato de etila

Experiência nº 22 - A 8,86 gr. de alil-metil-malonato de etila (0,041 moles), obtidos na preparação

nº 1, dissolvidos em 5 ml. de clorofórmio, juntaram-se, gôta a gôta, 6,70 gr. de bromo, dissolvidos em 20 ml. de clorofórmio. Durante a adição do halogênio, o frasco de reação foi mantido a 0° e a mistura agitada fortemente. Notou-se, logo, um grande desenvolvimento de gás bromídrico, reconhecido por tornar vermelho o papel azul de tornassol, e por originar densas névoas, quando em contato com amoníaco. Após ter permanecido à temperatura ambiente, por três horas, deixou-se passar através da mistura reagente uma corrente de ar, a fim de retirar o clorofórmio e o possível excesso de bromo. Obteve-se, por fim, um resíduo oleoso, com traços de água, que foi dissolvido em éter e secado com cloreto de cálcio. Filtrou-se do sal inorgânico, e o dissolvente orgânico foi evaporado lentamente, deixando ficar um resíduo oleoso, agora isento de umidade. Este foi submetido à destilação sob pressão reduzida, tendo-se separado 2 frações: 1) que passou entre 83 e $150^{o}/3$-3,5 mm. pesando 0,76 gr. e 2) que passou a $152-160^{o}/3$-3,5 mm., pesando 7,1 gr.(rendimento 64% do teórico) . Esta última fração, ao contrário da primeira, deu prova de bromo positiva.

A segunda fração foi redestilada, recolhendo-se duas subfrações: 1) destilando a 151--$159^{o}/3$ mm., pesando 1,2 gr. ($n_D^{19,5}$ = 1,4768) e 2) que passou a $159,5-160^{o}/3$ mm., pesando 5,80 gr.

($n_D^{19,5}$ = 1,4830). Esta última subfração foi analisada, tendo-se obtido o seguinte resultado:

4,330 mgr. da substância deram 6,470mgr. de CO_2 e 1,975 mgr. de H_2O.

Calculado para $C_9H_{13}O_4Br$ (α-metil-α'-carbetóxi-β-bromo-γ-valerolactona)

C = 40,77% H = 4,94%

Achado C = 40,78% H = 5,10%

Bromação do ácido alil-metil-malônico

Experiência nº 23 - Dissolveram-se 0,600 gr. do ácido em questão (0,004 moles) em 8 ml. de clorofórmio e, resfriando-se a solução, externamente, com uma mistura de água e gêlo, juntaram-se, gôta a gôta, 0,600 gr. de bromo dissolvidos em 10 ml. do mesmo solvente. Notou-se grande desenvolvimento de gás bromídrico. Depois de ter permanecido, por duas horas, à temperatura ambiente, foi a solução concentrada em banho-maria, tendo-se, durante esta operação, desprendido grandes quantidades de HBr. Secou-se a solução concentrada, com cloreto de cálcio e, depois de êste sal inorgânico ter sido eliminado por filtração, evaporou-se lentamente o restante do clorofórmio, numa cápsula de vidro. Obteve-se um resíduo oleoso, que não cristalizou e que não pôde ser purificado por destila

ção, em virtude de se decompor ao ser aquecido.

Preparação de α-butil-α-carbetóxi-δ-cloro-γ-valerolactona

Experiência nº 24 - Juntaram-se a 84 gr. de alil--butil-malonato de etila (0,328 moles), contidos num Erlenmeyer, resfriado, externamente, com uma mistura de água e gêlo, 44 gr. de cloreto de sulfurila (0,326 moles), gôta a gôta. Durante a adição dêste reagente inorgânico, notou-se grande desenvolvimento de SO_2.

Em seguida aqueceu-se a mistura reagente num banho-maria, durante trinta minutos. Eliminou-se o excesso do cloreto de sulfurila no vácuo, resultando um resíduo oleoso, que foi submetido a destilação, sob pressão reduzida. Recolheram-se 3 frações: 1) que passou a 105-135°/2-2,5 mm., pesando 7,5 gr., e que deu prova de cloro positiva, 2) que passou a 135-145°/2-2,5 mm., pesando 5 gr., e que também continha cloro e 3) 145-158°/2-2,5 mm., pesando 59,3 gr. (68,7% do teórico), contendo, também, cloro.

Esta última foi redestilada, recolhendo-se duas frações: 1) que passou a 130-138°/2-2,5 mm., pesando 2 gr. e 2) que passou a 150-153°/2-2,5 mm., pesando 50,1 gr. Esta segunda subfração foi a

nalisada, fornecendo o seguinte resultado:

6,37 mgr. da substância deram 12,60mgr. de CO_2 e 3,81 mgr. de H_2O.

Calculado para $C_{12}H_{19}O_4Cl$	C = 54,87%	H = 7,28%
Achado	C = 54,37%	H = 6,69%

Reação de alil-fenil-malonato de etila com iodo

Experiência nº 25 - A uma solução de 12 gr. de alil-fenil-malonato de etila (0,043 moles) em 10 ml. de clorofórmio juntaram-se 10,8 gr. de iodo e 12 gr. de $HgCl_2$, dissolvidos em 450 ml. de clorofórmio. A mistura de reação foi agitada fortemente durante várias horas, até que tôda a solução estivesse descorada, tendo-se notado o desenvolvimento de HI ou HCl. Após uns trinta minutos de agitação inicial, começou a depositar um precipitado amarelo (HgI_2 e HgICl), que, no final, foi separado por filtração. A medida que a solução clorofórmica ia-se concentrando, mais sal de mercúrio se depositava, sendo então refiltrada. Depois de se ter eliminado todo solvente orgânico, obteve-se um óleo escuro. O resíduo oleoso foi, então, dissolvido em dioxana quente e, ao resfriar, precipitou grande quantidade do complexo dioxana-HgX_2, que foi separado por filtração. Ao se concentrar a

solução de dioxana, mais precipitação ocorreu, sendo, portanto, refiltrada.

O resíduo obtido pela eliminação total da dioxana foi tratado com uma solução concentrada de iodeto de potássio e extraído com éter. A solução etérica, depois de secada com cloreto de cálcio, foi evaporada lentamente, deixando um resíduo oleoso, de côr castanha, que deu prova de halogênio fortemente positiva. Esse resíduo, ao ser submetido a destilação no alto vácuo, mostrou ter, ainda, sais de mercúrio incluído, como também se decompôs, dando, entre outros produtos, iodo elementar.

Reação de alil-fenil-malonato de etila com ICl

Experiência nº 26 - A 23 gr. de ICl, colocados em um Erlenmeyer, resfriado externamente com água e gêlo, juntaram-se, gôta a gôta, 24 gr. de alil-fenil-malonato de etila (0,086 moles), tendo-se, durante esta operação, agitado fortemente a mistura reagente. A reação foi extremamente violenta, tendo-se desprendido grande quantidade de gás clorídrico.

Depois de terminada a adição do éster, deixou-se a mistura à temperatura ambiente, durante três horas, levando-a, em seguida, a um dessecador a vácuo, que continha ácido oleico e hidró-

xido de potássio. Foi, em seguida, tratada com uma solução concentrada de tio-sulfato de sódio, lavada com água e extraída com éter. A solução orgânica, depois de secada com cloreto de cálcio, foi evaporada no vácuo, deixando um resíduo oleoso de côr castanha. Deixado durante a noite na geladeira, uma pequena parte cristalizou em agulhas, que se mostraram isentas de halogênios. (P.F. = 105 -113°). O resíduo oleoso foi decantado dos poucos cristais existentes e mostrou conter halogênio, pois a prova de Beilstein deu fortemente positiva.

Em virtude de o produto final da reação não poder ser destilado, mesmo no alto vácuo(0,01 mm.), pois se decompõe, foi êle analisado.

O resultado da análise indicou tratar-se de uma mistura.

Preparação de α,α-difenil-δ-iodo-γ-valerolactona

Experiência nº 27 - A 720 mgr. de ácido α,α-difenil-penteno-4-oico, dissolvidos em 20 ml. de clorofórmio, juntaram-se 0,470 gr. de ICl dissolvidos em 15 ml. do mesmo solvente. Durante esta operação, o frasco de reação foi mantido a 0°, por meio de uma mistura de água e gêlo. A solução foi clareando paulatinamente, notando-se desenvolvi—

mento de gás clorídrico. Depois de ter ficado à temperatura ambiente por meia hora, a côr da solução era fracamente violácea, não se alterando, mesmo depois de três dias. Eliminou-se o clorofórmio em corrente de ar, e o resíduo resultante foi dissolvido em éter, lavado duas vêzes com uma solução de carbonato de sódio a 10%, depois com água, e secado com cloreto de cálcio. Após ter ficado, durante a noite, em repouso, filtrou-se do cal cálcico e evaporou-se lentamente o éter num vidro de relógio. Obtiveram-se 1,00 gr. (89%) de agulhas, fundindo a 111-118°.

Pela recristalização de metanol, obtiveram-se lindas agulhas de ponto de fusão 118,5--120°. Pêso de 0,900 gr.

A concentração da água mãe forneceu 0,05 gr. do composto, fundindo a 116-119°.

Ponto de fusão (literatura)	Bibliografia
117-118°	(114)
119-120°	(114)

Preparação de 2-oxa-3-iodo-metil-5,6-7,8--dibenzoespiro-(4,4)-nonanona-1

Experiência nº 28 - Partindo-se de 530 mgr. do ácido 9-alil-9-fluorenocarboxílico e de 350 mgr. de

ICl e procedendo-se exatamente como na experiência anterior, obtiveram-se 0,670 gr. de um produto cristalizado (81%), fundindo a 163°, com grande intervalo degêlo-fusão. Depois de algumas recristalizações de metanol e éter de petróleo (fração 70-90°), obtiveram-se cristais de ponto de fusão 158-165°. Pêso de 0,410 gr.

Ponto de fusão (literatura)	Bibliografia
158-159°	(114)

Preparação de 2-oxa-3-iodo-metil-5,6-7,8--dibenzoespiro-(4,4)-nonanona-1

Método II

Experiência nº 29 - Juntaram-se a 0,700 gr. de ácido 9-alil-9-fluorenocarboxílico uma solução de 0,63 gr. de bicarbonato de sódio em 15 ml.de água e uma solução de 2,5 gr. de iodeto de potássio e 1,27 gr. de iodo, em 7,5 ml. de água. Após ter permanecido no escuro durante, aproximadamente, 24 horas, extraiu-se a mistura reagente com clorofórmio, que foi lavado com uma solução de tio-sulfato de sódio, até que desaparecesse a coloração violeta do iodo. A solução de tio-sulfato foi extraída com clorofórmio, que foi juntado à primei-

ra porção. A solução total de clorofórmio foi lavada com uma solução aquosa de bicarbonato, depois com água, tendo sido secada com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se do sal inorgânico e o solvente foi evaporado lentamente num vidro de relógio, produzindo-se 0,800 gr. de um sólido levemente amarelado, que fundiu a 150-161° (rendimento 61% do teórico). Depois de algumas recristalizações de metanol, obtiveram-se cristais de ponto de fusão 156--161°. A prova de halogênio, executada segundo Beilstein, deu positiva.

Reação do ácido alil-metil-malônico com cloreto de 2,4-dinitrobenzeno-sulfenila

Experiência nº 30 - A 1,00 gr. de ácido alil-metil-malônico, dissolvido em 15 ml. de clorofórmio, foram juntados 1,5 gr. de cloreto de 2,4-dinitrobenzeno-sulfenila, dissolvidos em 30 ml. do mesmo solvente. Durante esta operação, que foi executada a 0°, notou-se o desenvolvimento de gás clorídrico. Terminada a adição do composto halogenado, deixou-se a mistura de reação à temperatura ambiente, durante seis dias, tendo-se protegido a mesma com um tubo de cloreto de cálcio. Observou-se, durante êsse período, um contínuo desenvolvimento de gás clorídrico, que, entretanto, foi diminuindo

com o decorrer do tempo. Notou-se, também, a formação de um precipitado amarelo, cuja formação, após o tempo mencionado, estava concluída.

Essa substância foi separada por filtração e secada num prato poroso, tendo dado prova de halogênio negativa. Obtiveram-se 0,620 gr.(40% do teórico) dêsse composto,que fundiu a 160-170°, notando-se, a 150°, um amolecimento. Duas recristalizações de uma mistura de tolueno e etanol produziram agulhas levemente amareladas, fundindo a 170-174° (amolecimento a 159°). Para análise secou-se o composto no vácuo primário, aquecendo-o com vapores de etanol.

5,29 mgr. da substância forneceram 8,55 mgr. de CO_2 e 1,43 mgr. de H_2O.

Calculado para $C_{13}H_{12}O_8N_2S$	C = 43,81%	H = 3,39%
Achado	C = 44,11%	H = 3,02%

O filtrado da substância mencionada foi concentrado no vácuo, obtendo-se um resíduo sólido amarelado,que deu prova de cloro positiva. Tratado com tolueno quente,deixou um pequeno resíduo que mostrou não conter cloro. Ao resfriar, cristalizou uma substância amarelada,que apresentou ponto de fusão duplo (88-92° e 142-151°) e que deu prova de halogênio positiva. Peso 0,240 gr. A aná

lise dêsse produto indicou tratar-se de um produto muito impuro.

A solução de tolueno foi evaporada no vácuo, originando um resíduo oleoso, amarelado, que deu prova de halogênio positiva.

Reação de alil-metil-malonato de etila com cloreto de 2,4-dinitrobenzeno-sulfenila

Experiência nº 31 - A 460 mgr. de alil-metil-malonato de etila, resfriados externamente com uma mistura de água e gêlo, juntaram-se 500 mgr. de cloreto de 2,4-dinitrobenzeno-sulfenila, dissolvidos em 30 ml. de clorofórmio. Após ter permanecido à temperatura ambiente durante três dias, formou-se uma pequena quantidade de um sólido branco, amorfo, que foi eliminado por filtração.

Evaporando-se o solvente orgânico no vácuo, obteve-se um resíduo oleoso amarelo, que não cristalizou e que não pôde ser destilado, pois se decompôs, mesmo quando foram empregadas pressões reduzidas.

Medidas de velocidade de reação de ácidos e ésteres γ,δ-insaturados com iodo

As nossas medidas foram executadas em

clorofórmio, à temperatura de 0°, sendo que a concentração de ambos os reagentes foi de 0,025 moles, por litro. De tempo em tempo, foram retiradas amostras (geralmente de 10 ml.), sendo o excesso de iodo titulado com uma solução N/50 de tio-sulfato de sódio. O frasco de reação empregado tinha a capacidade de 250 ml. e era escuro.

Reação de ácido alil-malônico com iodo

Experiência nº 32 - Usaram-se 0,6456 gr. de ácido alil-malônico, dissolvidos em 30 ml. de clorofórmio, ao qual se juntaram 1,1371 gr. de iodo dissolvidos em 149,20 ml. do mesmo solvente. De tempo em tempo, foram retiradas amostras de 10 ml., que foram tituladas com uma solução de tio-sulfato N/50. Os resultados dessas medidas estão expressos na tabela que se segue:

Tabela 33

Tempo em min.	ml. de $Na_2S_2O_3$ N/50	% reação
0	24,95	0
30	22,35	10,4
60	21,22	14,9
90	20,58	17,5
120	20,08	19,5
180	19,29	22,6
240	18,58	25,5
300	18,25	26,8
390	17,81	28,6
480	17,48	29,9
730	16,54	33,7

Reação do ácido alil-metil-malônico com iodo

Experiência nº 33 - Empregaram-se nesta experiência, 0,6260 gr. do ácido em questão, 1,0047 gr.de iodo,dissolvidos em 158,33 ml. de clorofórmio. De quando em quando, foram retiradas amostras de 10 ml., que foram tituladas com solução N/50 de tio-sulfato de sódio. Os resultados dessas determinações acham-se anotados na tabela que se segue:

Tabela 34

Tempo em min.	ml.de $Na_2S_2O_3$ N/50	% reação
0	24,95	0
30	19,50	21,8
60	17,98	27,9
90	17,42	30,1
120	16,81	32,6
210	16,00	35,8
240	15,78	36,7
300	15,52	37,7
390	15,15	39,2
540	14,70	41,0
700	14,55	41,6

Reação do ácido aliletil-malônico com iodo

Experiência nº 34 - Empregaram-se, nesta medida, 0,6456 gr.do ácido aliletil-malônico e 0,9517 gr. de iodo,dissolvidos em 150,00 ml. de clorofórmio. Amostras de 10 ml.foram coletadas de tempo em tem

po, e tituladas com solução de tio-sulfato de sódio N/50. Os resultados a que chegamos estão anotados na tabela abaixo:

Tabela 35

Tempo em min.	ml.de $Na_2S_2O_3$ N/50	% reação
0	24,95	0
30	18,65	25,2
60	17,35	30,4
90	16,70	33,0
120	16,16	35,1
210	15,38	38,3
240	15,15	39,2
300	14,98	39,9
390	14,63	41,3
740	13,90	44,2

Reação do ácido alil-butil-malônico com iodo

Experiência nº 35 - Usaram-se, nesta determinação, 0,6532 gr. do ácido orgânico e 0,8281 gr.de iodo, sendo o volume total da solução 130,5 ml. De tempo em tempo, amostras de 10 ml. eram coletadas e tituladas. Os resultados dessas titulações estão anotados na tabela que se segue:

Tabela 36

Tempo em min.	ml.de $Na_2S_2O_3$ N/50	% reação
0	24,95	0
30	18,25	26,8
60	17,08	31,5
90	16,19	35,1
120	15,80	36,6
185	15,18	39,1
320	14,48	41,9
430	14,16	43,2
665	13,65	45,2

Reação do ácido alilisopropil-malônico com iodo

Experiência nº 36 - Empregaram-se, nesta experiência, 0,2705 gr. do ácido em questão, 0,3688 gr.de iodo, dissolvidos em 58,11 ml. de clorofórmio. De tempo em tempo, foram retiradas amostras de 5 ml. (a primeira de 10 ml.), que foram tituladas com tio-sulfato de sódio. Os resultados dessas determinações estão expressos na tabela abaixo:

Tabela 37

Tempo em min.	ml.de $Na_2S_2O_3$ N/50	% reação
0	24,95	0
30	19,16	23,2
60	17,56 (2 x 8,78)	29,6
90	16,74 (2 x 8,37)	32,9
120	16,00 (2 x 8,00)	35,8
150	15,84 (2 x 7,92)	36,5
300	14,72 (2 x 7,36)	41,0
450	14,20 (2 x 7,10)	43,0

Reação do ácido alil-fenil-malônico com iodo

Experiência nº 37 - Usaram-se 0,4028 gr. do ácido alil-fenil-malônico e 0,4643 gr. de iodo, sendo o volume total da solução, 73,16 ml. O ácido mencionado não se dissolveu totalmente no clorofórmio. Amostras de 10 ml. foram coletadas e tituladas com tio-sulfato. Os resultados desta série de medidas estão anotados na tabela abaixo:

Tabela 38

Tempo em min.	ml.de $Na_2S_2O_3$ N/50	% reação
0	24,95	0
30	19,94	20,0
60	18,52	25,7
90	17,60	29,4
120	17,21	31,0
180	16,50	33,8
320	15,45	38,0
480	15,00	39,9

Reação de alil-fenil-malonato de etila com iodo

Experiência nº 38 - Empregaram-se, nesta experiência, 0,6169 gr. do éster e 0,5667 gr. de iodo, dissolvidos em 89,30 ml. de clorofórmio. De tempo em tempo, amostras de 10 ml. foram retiradas e tituladas. Essas titulações estão anotadas na tabela abaixo:

Tabela 39

Tempo em min.	ml.de $Na_2S_2O_3$ N/50	% reação
0	24,95	0
30	24,65	1,2
60	24,10	3,4
120	23,28	6,6
270	21,92	12,1
405	21,12	15,3
540	20,59	17,4
710	19,84	20,4
1390	18,40	26,2

Reação de alil-butil-malonato de etila com iodo

Experiência nº 39 - Usaram-se 0,7679 gr. do éster e 0,7604 gr. de iodo, sendo o volume total do clorofórmio de 119,8 ml. As amostras tituladas foram de 10 ml. Os resultados desta experiência estão anotados na tabela abaixo:

Tabela 40

Tempo em min.	ml.de $Na_2S_2O_3$ N/50	% reação
0	24,95	0
30	24,50	1,8
60	23,90	4,2
120	22,90	8,2
210	21,85	12,4
360	20,75	16,8
535	19,80	20,6
685	19,40	22,2
1375	18,52	25,8

* * *

*

CONCLUSÕES

Dividiremos as conclusões a que chegamos nesta tese em duas partes.

A primeira, que se refere a trabalhos da literatura, abrange críticas à teoria geral de Thorpe, Ingold e sua escola e proposições de mecanismos de diversas reações, enquanto que a segunda diz respeito às deduções a que chegamos, baseados em experiências próprias.

1ª PARTE

1) Propomos um novo mecanismo para a formação exclusiva do ácido cis-tetra-hidrofurano-2,5-dicarboxílico a partir do meso α,α'-dibromoadipato de etila, em substituição à explicação dada por Ingold (v. página 37).

2) Explicamos a estabilidade dos ácidos derivados do ciclopropeno, pela existência da hiperconjugação (v. página 43).

3) A mais difícil formação de derivados do ciclopropano a partir do ácido α-bromo-α'-metilglutárico, em comparação com a do ácido α-bromo-

glutárico, parece ser ocasionada, não pelo acréscimo do ângulo teta, como foi proposto por Ingold, mas pelos seguintes fatores: a) O efeito indutivo (+I) do grupo metila, que dificulta a saída do hidrogênio ligado ao carbono terciário (α'). b) Ausência das condições que determinam a fácil retirada do mencionado átomo de hidrogênio. c) Aumento do impedimento estérico (v. página 49).

4) Postulamos, para a transformação reversível de hidroxiácidos derivados do ciclopropano em α-cetoácidos de cadeia aberta, um mecanismo diverso do proposto por Thorpe e Lanfear (v. página 57).

5) Propomos para a migração da dupla ligação em glutaconatos (v. página 63) e para o estabelecimento de um equilíbrio tautômero entre ésteres de ácidos dicarboxílicos α,β-insaturados e compostos cíclicos do tipo CXLII (v. página 64), mecanismos análogos à condensação de Michael.

6) A transformação de α-aminoésteres do tipo CL em pirazinoindois envolve certamente a participação do nitrogênio indólico que, provàvelmente em forma de ânion, efetua um ataque nucleófi

lo ao carbono carboxílico, provocando a saída do ânion metóxido (v. página 68).

7) Mencionamos novas críticas à teoria de Thorpe e Ingold. Esta, apesar de em alguns casos explicar as observações experimentais, deve ser encarada com muito cuidado, embora nenhuma outra exista, que possa explicar todos os fenômenos observados.

2ª PARTE

8) Atribuimos ao radical benzila uma maior tendência de ciclização do que o metila (v. página 101).

9) A formação de clorolactonas se processa anàlogamente à de bromolactonas. Propomos para a reação de alilbutilmalonato de etila com cloreto de sulfurila um mecanismo semelhante ao da bromação de ésteres alilmalônicos (v. página 103).

10) O método de preparação de iodolactonas mais eficiente é o que emprega ICl como reagente eletrófilo (v. página 114).

11) O grupo carbetóxi participa de reações de compostos γ,δ-insaturados com reagentes ele-

trófilos, menos intensamente do que o grupo carboxila (v. página 122).

12) Cloreto de 2,4-dinitrobenzeno-sulfenila, também é capaz de provocar a lactonização de ácidos e ésteres γ,δ-insaturados (v. páginas 139 e 141).

13) A introdução de substituintes na posição α de ácidos γ,δ-insaturados, provoca considerável aumento da participação do grupo carboxila em reações de adição à lacuna etilênica. Constatamos que a velocidade de adição de iodo aumenta para os seguintes substituintes alifáticos: H $\ll$ Me $<$ Et $<$ Bu (v. página 147).

14) A influência exercida pelo radical fenila no que tange à formação de γ-lactonas, é equivalente à proporcionada pelos radicais alifáticos (v. página 151).

15) O caráter polar dos substituintes em α, não parece ter influência na velocidade de formação de γ-lactonas (v. página 159).

16) Vários compostos ainda não mencionados na literatura foram sintetisados: ácido alil-butil-malônico (v. página 144), α-metil-α-carbetóxi-δ-bromo-γ-valerolactona (v.página 101), α-butil-α-carbetóxi-δ-cloro-γ-valerolactona (v.página 104) e α-metil-δ-(2,4-dinitrofenil)mercapto-γ-valerolactona (v.página 142).

(39) W.A.Cowdrey, E.D.Hughes e C.K.Ingold, J.Chem. Soc. 1937, 1243.

(40) A.Hassel e C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1926,1465.

(41) F.R.Goss e C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1926,1471.

(42) E.H.Farmer e C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1921, 2001.

(43) F.R.Goss, C.K.Ingold e J.F.Thorpe, J.Chem. Soc. 1923, 330.

(44) F.Feist, Ber. 26, 750 (1893).

(45) W.Haerdi e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1925,1237.

(46) C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1925, 387.

(47) W.F.Short, Chem.News 133, 145 (1926); C.A.21, 373 (1927).

(48) H.Hauptmann, Mecanismos de Reações Orgânicas, Agir, 1955, pag. 96.

(49) G.A.R.Kon, A.Stevenson e J.F.Thorpe, J.Chem. Soc. 1922, 650.

(50) W.H.Perkin Jr. e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1901, 733.

(51) J.F.Thorpe e E.W.Lanfear, J.Chem.Soc.1923, 2865.

(52) B.Sing e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1923, 113.

(53) S.S.Deshapande e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1922, 1430.

(54) L.Bains e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1923, 1206.

(55) E.W.Lanfear e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1923, 1683.

(56) K.C.Pandya e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1923, 2852.

(57) L.Balbiano, Ber. 27, 2133 (1894).

(58) G.A.R.Kon, L.F.Smith e J.F.Thorpe, J.Chem. Soc. 1925, 567.

(59) E.Rothstein e C.W.Shoppee, J.Chem.Soc. 1927, 531.

(60) H.Meerwein, H.Bräke, W.Komant e H.Morschel, J.prak.Chem. 116, 229 (1927).

(61) M.Q.Khuda, J.Chem.Soc. 1929, 201, 713 e 1913.

(62) a) C.K.Ingold e E.A.Perren, J.Chem.Soc. 1921, 1582; b) C.K.Ingold e W.J.Powell, J.Chem.Soc. 1921, 1976.

(63) E.L.Alexander "Principles of Ionic Organic Reactions", John Wiley & Sons, Inc. 1950, pag. 151.

(64) C.K.Ingold, E.A.Perren e J.F.Thorpe, J.Chem. Soc. 1922, 1765.

(65) J.W.Backer, J.Chem.Soc. 1925, 985.

(66) G.A.R.Kon e A.Stenvenson, J.Chem.Soc. 1921, 87 e outros.

(67) C.K.Ingold, S.Sako e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1922, 1177 e outros.

(68) J.R.Johnson, J.H.Andreen e A.D.Holley, J.Am. Chem.Soc. 69, 2370 (1947).

(69) B.B.Dey e V.S.Ramanathan, C.A. 43, 5025 (1949).

(70) W.Wilson, J.Chem.Soc. 1952, 3524.

(71) M.W.Gittos e W.Wilson, J.Chem.Soc. 1955, 2371.

(72) W.Wilson, Ind. & Eng. 1955, 200.

(73) T.N.Ghosh, C.A. 34, 2802 (1940).

(74) S.Winstein e H.J.Lucas, J.Am.Chem.Soc. 61, 1576 (1939).

(75) W.A.Codrey, E.D.Hughes, C.K.Ingold, S.Masterman e A.D.Scott, J.Chem.Soc. 1937, 1252.

(76) S.Winstein, J.Am.Chem.Soc. 61, 1635 (1939).

BIBLIOGRAFIA

(1) K.Auwers e V.Meyer, Ber. 23, 101 (1890).

(2) W.H.Perkin Jr. e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1899, 61.

(3) W.H.Perkin Jr. e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1904, 138.

(4) A.Baeyer e V.Villiger, Ber. 30, 1955 (1897).

(5) A.N.Meldrum, J.Chem.Soc. 1908, 598.

(6) H.Johansson, C.A. 11, 2576 (1917).

(7) N.L.Phalnikar, C.A. 37, 3310 (1943).

(8) E.H.Farmer e J.Kracovski, J.Chem.Soc. 1927, 680.

(9) W.Hückel, Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie, vol. I, 2ª ed., Leipzig 1934, pags. 65 e 75; b) idem, vol. II, 1ª ed., Leipzig 1931, pags. 283, 284 e 285.

(10) R.M.Beesley, C.K.Ingold e J.F.Thorpe, J.Chem. Soc. 1915, 1080.

(11) W.H.Perkin Jr. e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc.1899, 48.

(12) W.H.Perkin Jr. e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc.1901, 729.

(13) C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1921, 305.

(14) O.Becker e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1920, 1579.

(15) J.W.Baker e C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1923, 122.

(16) J.W.Baker, J.Chem.Soc. 1925, 1678.

(17) O.Hassel, Quart.Rev. 7, 221 (1953).

(18) D.H.R.Barton, J.Chem.Soc. 1953, 1027.

(19) G.A.R.Kon, J.Chem.Soc. 1921, 810.

(20) J.Wislicenus, Ann. 275, 309 (1893).

(21) N.Zelinsky, J.Russ.Phys.Chem.Soc. 29, 280 (1897).

(22) G.A.R.Kon, J.Chem.Soc. 1922, 513.

(23) a) W.Dieckmann, Ber. 27, 102 (1894); b) Ann. 317, 27 (1901).

(24) W.Dieckmann, Ber. 27, 965 (1894).

(25) G.Komppa, Ann. 368, 137 (1909).

(26) F.Dickens, G.A.R.Kon e J.F.Thorpe, J.Chem. Soc. 1922, 1496.

(27) R.Gane e C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1926, 10.

(28) a) J.Guareschi, Mem.Accad.Sci.Torino 50, 235 (1901); b) J.Guareschi, Atti.R.Accad.Sci.Torino 46, 662 (1910-1911); c) J.Guareschi e E. Grande, ibid. 34, 924 (1898-1899).

(29) S.F.Birch, W.H.Gough e G.A.R.Kon, J.Chem. Soc. 1921, 1315.

(30) S.F.Birch e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1922, 1821.

(31) W.H.Perkin Jr. e G.Tattersall, J.Chem.Soc. 1905, 366.

(32) C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1922, 2676.

(33) R.D.Desai, J.Chem.Soc. 1932, 1047.

(34) R.Gane e C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1928, 2270.

(35) D.J.G.Ives, R.P.Linstead e H.L.Riley, J.Chem. Soc. 1932, 1094.

(36) G.H.Spiers e J.F.Thorpe, J.Chem.Soc. 1925, 538.

(37) C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1921, 951.

(38) a) W.H.Perkin Jr. e J.L.Simonsen, J.Chem.Soc. 1907, 817; b) A.F.Campbell e J.F.Thorpe, ibid. 1910, 2418.

(77) C.E.Wilson e H.J.Lucas, J.Am.Chem.Soc. 58, 2396 (1936).

(78) S.Winstein e H.J.Lucas, J.Am.Chem.Soc. 61, 1581 (1939).

(79) S.Winstein e H.J.Lucas, J.Am.Chem.Soc. 61, 2845 (1939).

(80) I.Roberts e G.E.Kimball, J.Am.Chem.Soc. 59, 947 (1937).

(81) H.J.Lucas e C.W.Gould Jr., J.Am.Chem.Soc. 63, 2541 (1941).

(82) Comunicação particular de H.J.Lucas e Garrer a S.Winstein.

(83) S.Winstein e R.E.Buckles, J.Am.Chem.Soc. 64, 2780 (1942).

(84) S.Winstein e B.Henderson, J.Am.Chem.Soc. 65, 2196 (1943).

(85) S.Winstein e R.E.Buckles, J.Am.Chem.Soc. 64, 2787 (1942).

(86) H.J.Lucas, M.J.Schlatter e R.C.Jones, J. Am.Chem.Soc. 63, 22 (1941).

(87) S.Winstein, J.Am.Chem.Soc. 64, 2792 (1942).

(88) S.Winstein, J.Am.Chem.Soc. 64, 2791 (1942).

(89) S.Winstein, E.Grunwald, R.E.Buckles e C.Hanson, J.Am.Chem.Soc. 70, 816 (1948).

(90) S.Winstein e D.Seymour, J.Am.Chem.Soc. 68, 119 (1946).

(91) S.Winstein, M.V.Hess e R.E.Buckles, J.Am. Chem.Soc. 64, 2796 (1942).

(92) P.D.Bartlett, J.Am.Chem.Soc. 57, 224 (1935).

(93) D.F.Elliot, Nature 162, 658 (1948).

(94) J.L.O'Brien e C.Niemann, J.Am.Chem.Soc. 72, 5348 (1950).

(95) G.Merling, Ann. 264, 313 (1891).

(96) L.Ladenburg, M.Mugdan e O.Brzostoviez, Ann. 279, 353 (1894).

(97) R.Adams e R.E.Rindfusz, J.Am.Chem.Soc. 41, 648 (1919).

(98) R.Adams, F.L.Roman e W.N.Sperry, J.Am.Chem. Soc. 44, 1781 (1922).

(99) R.L.Rowland e E.F.Kluchesky, J.Am.Chem.Soc. 73, 5490 (1953).

(100) A.N.Nesmeyanov e I.F.Lutsenko, C.A. 38, 5498 (1944).

(101) L.H.Werner e C.R.Scholz, J.Am.Chem.Soc. 76, 2701 (1954).

(102) R.F.Raffaut, J.Am.Chem.Soc. 74, 4460 (1952).

(103) R.T.Arnold, M.Moura Campos e K.L.Lindsay, J.Am.Chem.Soc. 75, 1044 (1953).

(104) a) I.Drostrovsky, E.D.Hughes e C.K.Ingold, J.Chem.Soc. 1946, 179; b) I.Drostrovsky e E.D.Hughes, J.Chem.Soc. 1946, 157; c) I. Drostrovsky e E.D.Hughes, J.Chem.Soc. 1946, 169.

(105) P.N.Craig, J.Am.Chem.Soc. 74, 130 (1952).

(106) R.F.Brown, J.Am.Chem.Soc. 77, 1092 (1955).

(107) R.Gaudry e C.Godin, J.Am.Chem.Soc. 76, 139 (1954).

(108) a) J.Bougault, Ann.Chim.Phys. 14, 145 (1908); b) ibid. 15, 296 (1908).

(109) E.E.Tamelen e M.Shamma, J.Am.Chem.Soc. 76, 2305 (1954).

(110) R.P.Linstead e C.J.May, J.Chem.Soc. 1927, 2565.

(111) A.W.Schrecker, G.Y.Creenberg e J.L.Hartwell, J.Am.Chem.Soc. 74, 5669 (1952).

(112) A.W.Schrecker e J.L.Hartwell, J.Am.Chem.Soc. 74, 5676 (1952).

(113) J.Bougault, Ann.Chim.Phys. 22, 125 (1911).

(114) R.T.Arnold e K.L.Lindsay, J.Am.Chem.Soc. 75, 1048 (1953).

(115) S.Winstein e R.Boscham, J.Am.Chem.Soc. 72, 4669 (1950).

(116) S.Winstein, C.Hanson e E.Grunwald, J.Am.Chem. Soc. 70, 812 (1948).

(117) G.E.K.Branch e M.Calvin, "The Theory of Organic Chemistry", N.Y.Prentice Hall, Inc., 1944 pag. 283.

(118) M.Moura Campos, Anais Acad.Bras.Ciências 27, 405 (1955).

(119) M.Moura Campos, "Participação de grupos vizinhos em reações de adição", tese de livre docência para a Cadeira de Química Orgânica e Biológica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, pag. 104.

(120) L.P.Hammet, "Physical Organic Chemistry", McGraw-Hill, 1ª ed., pag. 188.

(121) H.T.Liange e P.D.Bartlett, J.Am.Chem.Soc. 77, 531 (1955).

(122) R.Fittig e E.Hjelt, Ann. 216, 52 (1883).

(123) E.Hjelt, Ber. 29, 1856 (1896).

(124) G.Darzen, Compt.rend. 183, 748, 1110 (1926).

(125) P.N.Craig e I.H.Witt, J.Am.Chem.Soc. 72, 4925 (1950).

(126) M.Moura Campos, "Participação de grupos vizinhos em reações de adição", tese de livre docência para a Cadeira de Química Orgânica e Biológica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, pags. 73 a 75.

(127) A.Sturman, Proc.Acad.Sci.Amsterdam, 38, 450 (1935).

(128) M.Moura Campos, J.Am.Chem.Soc. 76, 4480 (1954).

(129) N.Kharasch, L.Wehrmeister e H.Tigerman, J.Am.Chem.Soc. 69, 1612 (1947).

(130) a) N.Kharasch, J.Am.Chem.Soc. 71, 2724 (1949); b) N.Kharasch, J.Am.Chem.Soc. 74, 3427 (1952).

(131) E.Fischer e A.Dilthey, Ann. 335, 337 (1904)

(132) H.A.Shonle, A.K.Kelchlt e E.E.Swanson, J.Am.Chem.Soc. 52, 2440 (1930).

(133) A.C.Cope, N.H.Hartung, E.M.Hancock e F.S. Crossley, J.Am.Chem.Soc. 62, 314 (1940).

(134) E.Gryszkiewicz-Trochinowsky e O.Gryskiewicz -Trochinowsky, C.A.46, 3952 (1952), Bull. Soc.Chim.France 1951, 229.

(135) S.Wideqwist, C.A. 41, 1615 (1947).

(136) E.P.Kholer, Am.Chem.J. 34, 132 (1905).

(137) V.H.Wallingford, M.A.Thorpe e A.H.Homeyer, J.Am.Chem.Soc. 64, 580 (1942).

(138) S.Winstein, B.K.Mores, E.Grunwald, K.C. Schreiber e J.Corse, J.Am.Chem.Soc. 74, 1113 (1952).

(139) M.Moura Campos, "Participação de grupos vizinhos em reações de adição", tese de livre docência para a Cadeira de Química Orgânica e Biológica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, pag. 78.

(140) J.F.Thorpe e E.W.Lanfear, J.Chem.Soc. 1923, 1683.

(141) R.Daniels e H.Levi, C.A. 42, 592 (1948).

(142) G.S.Skinner e R.V.Huber, J.Am.Chem.Soc. 73, 3321 (1951).

(143) E.Hjelt, Ber. 24, 1236 (1891).

(144) H.Staundinger, H.Schneider, P.Schotz e P. M.Strong, Helv.Chim.Acta VI, 291 (1923).

(145) S.S.Stenhagen, C.A. 41, 5443 (1947).

(146) J.Colange e R.Domeneck, Bull.Soc.Chim. France 1952, 634.

(147) H.A.Shonle, A.K.Keltch e E.E.Swanson, J. Am.Chem.Soc. 52, 2440 (1930).

(148) V.H.Wallingford e A.H.Homeyer, C.A. 39, 1879 (1945).

(149) W.Wislicenus e K.Goldstein, Ber. 29, 2599 (1896).

(150) W.A.Perkin Jr. J.Chem.Soc. 1884, 538.

(151) J.F.Eijkman, Rec.trav.chim. 12, 160 (1893).

(152) G.H.Jeffery e A.I.Vogel, J.Chem.Soc. 1948, 669.

(153) M.Conrad e A.Bischoff, Ann. 204, 168 (1880).

(154) R.Marburg, Ann. 294, 119 (1897).

(155) L.Gattermann e E.Wieland, "Practicas de Química Orgânica", M.Marin, 20ª ed., 1927, pag. 97.

(156) A.Michael, J.pr.Chem.(2) 72, 550 (1905).

(157) L.Meunier, Comp.rend. 137, 715 (1903).

(158) A.Conrad, Ann. 204, 134 (1880).

(159) J.F.Eijkman, C. 1907 II, 1210.

(160) a) V.H.Wallingford, A.H.Homeyer e D.M. Jones, J.Am.Chem.Soc. 63, 2056 (1941); b) V.H.Wallingford e A.H.Homeyer, C.A. 39, 4333 (1945).

(161) P.Galimberti e S.Ponzini, Gazz.chim.ital. 72, 125 (1942).

(162) D.E.Floyd e S.E.Miller, J.Am.Chem.Soc. 69, 2354 (1947).

(163) F.W.Swawer e C.R.Hauser, J.Am.Chem.Soc. 72, 1352 (1950).

(164) G.Weitzel e J.Wojahn, C.A. 45, 5618 (1951).

(165) R.C.Elderfield e I.Serlin, J.Org.Chem. 16, 1669 (1951).

(166) A.I.Kiprianov, L.P.Yakovleva e Yu S.Rozum, C.A. 46, 11181 (1952).

(167) E.H.Volwiler, J.Am.Chem.Soc. 47, 2236 (1925).

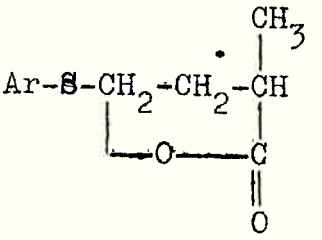
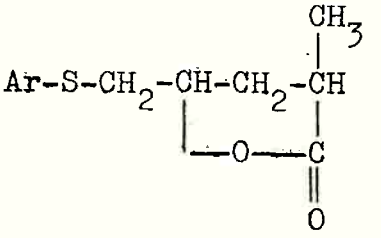
(168) V.H.Wallingford e A.H.Homeyer, C.A. 39, 1879 (1945).

(169) A.I.Vogel, W.T.Cresswell, G.H.Jeffery e J.Leicester, J.Chem.Soc. 1952, 514.

(170) M.T.Bush e W.D.Beauchamp, J.Am.Chem.Soc. 75, 2949 (1953).

ÍNDICE

E R R A T A

Página	linha	
-	-	onde se lê: o / gr / lt leia-se: °C / g / l
20	fórmula XLV	onde se lê: EtAc — EtAc leia-se: EtO-C=O — EtO-C=O
94	1	onde se lê: mostraram leia-se: mostraram que a formação
142	fórmula CV	onde se lê:  leia-se: 
146	1	onde se lê: t-butil-malonato de etila leia-se: alil-t-butil-malonato de etila
161	9	onde se lê: α,α'-dibromo-glutárico leia-se: α,α'-dibromoglutárico