

- Species", *Photochem. Photobiol.* **36**, 245-249 (1982).
- 9 Brunetti, I.L., G. Cilento e L. Nassi, "Energy Transfer from Enzymically Generated Triplet Species to Acceptors in Micelles", *Photochem. Photobiol.*, **38**, 511-520 (1983).
  - 10 Campa, A., L. Nassi e G. Cilento, "Triplet Energy Transfer to Chloroplasts from Peroxidase-generated Excited Aliphatic Aldehydes", *Photochem. Photobiol.*, no prelo.
  - 11 Catalani, L.H. e E.J.H. Bechara, "Quenching of Chemiexcited Triplet Acetone by Biologically Important Compounds in Aqueous Medium", *Photochem. Photobiol.*, no prelo.
  - 12 Clayton, R.K., "Light and Living Matter: a Guide to the Study of Photobiology", volumes 1 e 2, McGraw-Hill, New York, 1970-1971.
  - 13 Cilento, G., "Generation and Transfer of Triplet Energy in Enzymatic Systems", *Acc. Chem. Res.* **13**, 225-230 (1980).
  - 14 Cilento, G., "Electronic Excitation in Dark Biological Processes", Capítulo 9 na referência (1), 1982.
  - 15 Durán, N., M. Haun, S.M. Toledo, G. Cilento e E. Silva, "Binding of Riboflavin to Lysozyme Promoted by Peroxidase-generated Triplet Acetone", *Photochem. Photobiol.* **37**, 247-250 (1983).
  - 16 Förster, T.H., "Mechanism of Energy Transfer". Em: "Comprehensive Biochemistry (M. Florkin and E.H. Stotz, eds.) **22**, 61-81, Elsevier, Amsterdam, 1967.
  - 17 Kenten, R.H., "The Oxidation of Phenylacetaldehyde by Plant Saps", *Biochem. J.* **55**, 350-360 (1953).
  - 18 Koo, J.-Y., S.P. Schmidt e G.B. Schuster, "Bioluminescence of the Firefly: Key Steps in the Formation of the Electronically Excited State for Model Systems", *Prof. Natl. Acad. Sci. USA* **75**, 30-33 (1978).
  - 19 McCapra, F., "Chemical Mechanisms in Bioluminescence", *Acc. Chem. Res.* **9**, 202-208 (1976).
  - 20 Medeiros, M.H.G., P.E. Marchiori e E.J.H. Bechara, "Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase and Catalase Activities in the Erythrocytes of Patients with Intermittent Acute Porphyria", *Clin. Chem.* **28**, 242 (1982).
  - 21 Medeiros, M.H.G., E.J.H. Bechara, P.C. Naoum e C.A. Mourão, "Oxygen Toxicity and Hemoglobinemia in Subjects from a Highly Polluted Town", *Arch. Environm. Health* **38**, 11-16 (1983).
  - 22 Medeiros, M.H.G. e E.J.H. Bechara, "Chemiluminescence of Schiff Bases Catalyzed by Horseradish Peroxidase". Em "Oxygen Radicals in Chemistry and Biology", (W. Bors, M. Saran e D. Tait, eds.), Walter de Gruyter & Co., Berlin, pp. 539-542 (1984).
  - 23 Mello, M.P., S.M. Toledo, M. Haun, G. Cilento e N. Durán, "Excited Indole-3-aldehyde from the Peroxidase Catalyzed Oxidation of Indole-3-acetic Acid Reaction with and Energy Transfer to t-RNA", *Biochemistry* **19**, 5270-5275 (1980).
  - 24 Nassi, L. e G. Cilento, "Red Emission from Chloroplasts Elicited by Enzyme Generated Triplet Acetone and Triplet Indole-3-aldehyde", *Photochem. Photobiol.* **37**, 233-237.
  - 25 Rivas-Suárez, E. e G. Cilento, "Quenching of Enzyme-Generated Acetone Phosphorescence by Indole Compounds: Stereo-specific Effects of D- and L-Tryptophan. Photochemical Like Effects", *Biochemistry* **20**, 7329-7333 (1981).
  - 26 Sargentini, N.J. and K.C. Smith, Much of the Spontaneous Mutagenesis in *Escherichia coli* is due to error-prone DNA repair: Implications for Spontaneous Mutagenesis, *Carcinogenesis* **2**, 863-872 (1981).
  - 27 Smith, K.C., ed. "The Science of Photobiology", Plenum Press, New York, 1977.
  - 28 Soares, C.H.L. e E.J.H. Bechara, "Enzymatic Generation of Triplet Biacetyl", *Photochem. Photobiol.* **36**, 117-119.
  - 29 White, E.H., J.D. Miano, C.J. Watkins and E.J. Breaux, "Chemically Produced Excited States", *Ang. Chem. Int. Ed. (Engl.)* **13**, 229-243 (1974).
  - 30 Wilson, T., "Chemiluminescence in the Liquid Phase: Thermal Cleavage of Dioxetanes". Em "Chemical Kinetics", Série 2 (D.R. Hersbach, ed.), MTP Int. Rev. Sci., London, pp. 265-322, 1976.

## MECANISMO DA LACTONIZAÇÃO DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS $\gamma, \delta$ -INSATURADOS E DERIVADOS FUNCIONAIS PELA REAÇÃO COM REAGENTES ELETROFÍLICOS

Luciano do Amaral\*  
Antonia Tavares do Amaral

Instituto de Química  
Universidade de São Paulo  
Caixa Postal 20780, São Paulo, SP

### 1. Histórico

A pesquisa em Química Orgânica iniciou-se no Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo

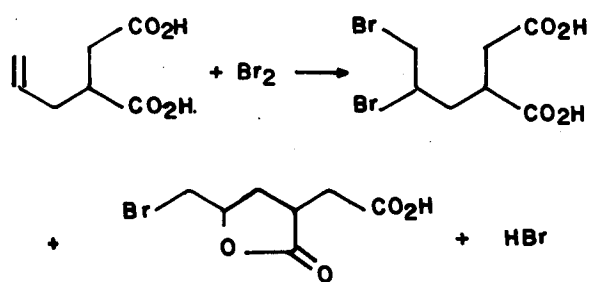
desde a sua fundação, sob orientação dos eminentes mestres Profs. Heinrich Rheinboldt e Heinrich Hauptman.

O Prof. Marcello de Moura Campos, que se bacharelou em Química em 1942, defendeu, alguns anos após, Tese de Doutorado na Área de Química Orgânica, elaborada sob orientação do Prof. Hauptmann. Logo depois de seu doutoramento, estagiou durante um ano na Universidade de Minnesota, Minneapolis, Estados Unidos, trabalhando em colaboração com o Prof. R. T. Arnold. Naquela ocasião estudou o mecanismo da lactonização de ácidos carboxílicos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados, pela sua reação com reagentes eletrofílicos<sup>1</sup>. Após seu regresso ao Brasil continuou naquela linha de pesquisa, na qual elaborou Tese de Livre Docência<sup>2</sup> e Tese<sup>3</sup> com a qual obteve, por Concurso, o Cargo de Professor Catedrático de Química Orgânica na Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, e publicou diversos trabalhos na literatura<sup>4-6</sup>.

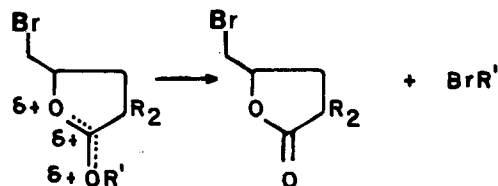
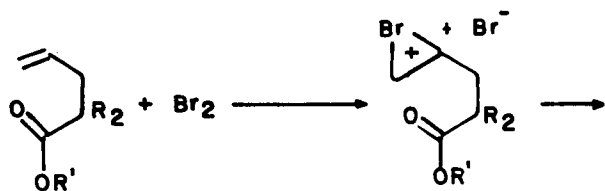
Elaborei minha Tese de Doutorado, em 1962, sob orientação do Prof. Moura Campos, estudando a iodolactonização de ácidos alilacéticos<sup>7,8</sup>. Desde então tenho prosseguido no estudo das reações de lactonização de ácidos carboxílicos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados, ou de seus derivados funcionais, produzida pela reação com reagentes eletrofílicos, esclarecendo especialmente aspectos relacionados com o mecanismo da reação.

## 2. Introdução

No final do século passado Hjelt<sup>9</sup> efetuou a reação do ácido  $\alpha$ -(carboximetil) alilacético com bromo, em clorofórmio, com a finalidade de adicionar bromo à ligação dupla do ácido. Verificou, no entanto, que se formava uma mistura do dibrometo e da bromolactona correspondentes e que ocorria desprendimento de brometo de hidrogênio.



O mecanismo da formação da bromolactona foi proposto, em 1953, por Arnold e Moura Campos<sup>1</sup>:



Após a proposição do mecanismo, três aspectos da reação de lactonização de ácidos carboxílicos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados, pela reação com reagentes eletrofílicos, passaram a ser estudados: a) reagentes eletrofílicos que levam a lactonização; b) influência da densidade eletrônica da carbonila sobre a velocidade de lactonização; c) influência exercida pela presença de substituintes na cadeia do ácido sobre a velocidade de lactonização.

## 3. Reagentes eletrofílicos que levam à lactonização

Os principais reagentes eletrofílicos que reagem com ácidos carboxílicos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados, levando à formação de  $\delta$ -lactonas- $\gamma$ -substituídas são os halogêneos (cloro, bromo e iodo)<sup>1,10</sup>, os pseudo-halogêneos<sup>10</sup>, o próton<sup>11,12</sup>, os peróxidos orgânicos<sup>13</sup>, o cloreto e o acetato de mercúrio<sup>14,15</sup>, haletos de benzeno sulfenila<sup>16</sup>, haletos de benzeno selenila<sup>16</sup> e haletos de feniltelúrio<sup>17</sup> (Tabela 1).

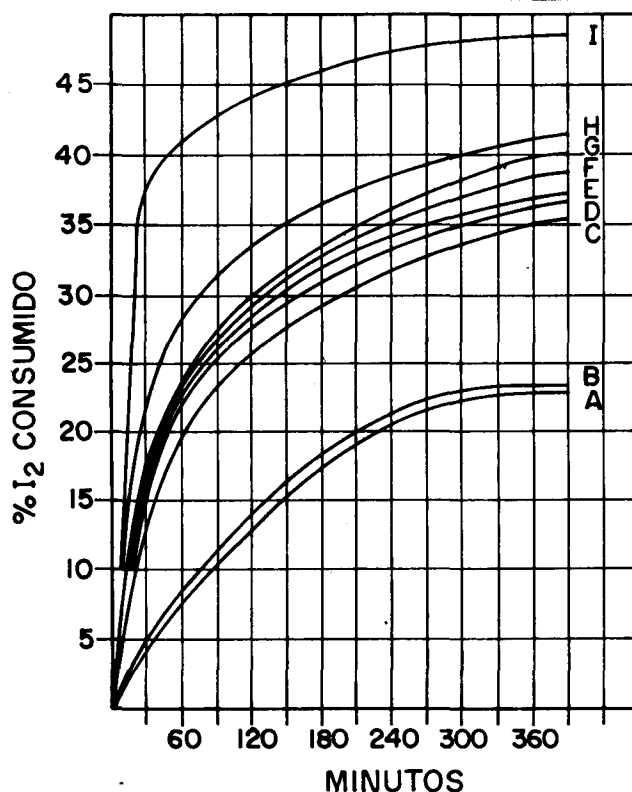


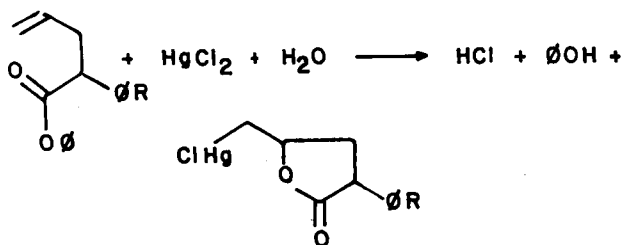
Fig. 1 — Percentagem de iodo consumido na reação deste, em solução clorofórmica e na temperatura de 0,0°C, com: A) ácido alilacético; B) ácido fenilalilacético; C) ácido metilalilacético; D) ácido propilalilacético; E) ácido etilalilacético; F) ácido butilalilacético; G) ácido dialilacético; H) ácido isopropilacético; I) ácido metalilacético.

#### 4. Influência da densidade eletrônica da carbonila na velocidade de lactonização

O cloreto de mercúrio (II) reage com ácidos carboxílicos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados, ou com seus ésteres, em solução de etanol-água 50% (v/v), dando origem a  $\delta$ -cloromercúrico- $\gamma$ -lactonas. Não se observa a formação do produto de adição. Essa reação é pois adequada para o estudo cinético da lactonização.

##### Reação de R-fenilalilacetatos de fenila com HgCl<sub>2</sub>

Para verificar a influência da densidade eletrônica da carbonila na velocidade de reação<sup>18,19</sup> preparamos uma série de ésteres fenílicos do ácido alilacético contendo, na posição  $\alpha$ , um grupo fenila substituído em *para*. Os substituintes R, na posição *para*, foram os seguintes: -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -H, -F, -Cl, -NO<sub>2</sub>. A equação da reação desses ésteres com cloreto de mercúrio (II), efetuada em: etanol-água 50% (v/v), é a seguinte:



O desenvolvimento dessa reação pode ser acompanhado espectrofotometricamente, observando-se a formação do fenol (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-OH) em 270 nm. O estudo cinético da reação permitiu deduzir a lei cinética como  $v = k_2$  (éster) (HgCl<sub>2</sub>).

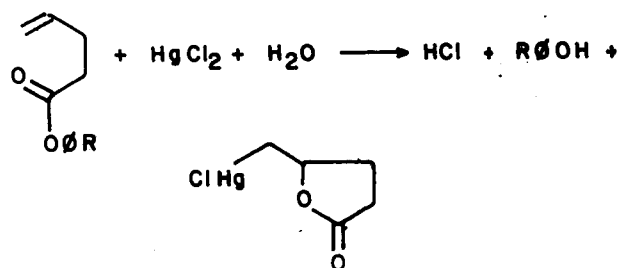
Os valores de  $k_2$ , expressos em mol<sup>-1</sup>. dm<sup>3</sup>. s<sup>-1</sup>, determinados na temperatura de 45,0°C, e com força iônica igual a 0,10, bem como os valores de  $\sigma^n$  para os substituintes R correspondentes, estão mostrados na Tabela 2. Correlacionando-se, pela equação de Hammett, os logaritmos dos valores das constantes de velocidade,  $k_2$ , com os valores das constantes de grupo,  $\sigma^n$ , obtivemos o valor de  $\rho^n = -0,43$  (R=0,980, F=99,4, C.L. > 99,8%). O valor de  $\rho^n$  com sinal negativo indica que grupos substituintes que aumentam a densidade eletrônica do grupo carbonila aumentam a velocidade de lactonização, como era esperado. O pequeno valor absoluto de  $\rho^n$  indica pequena sensibilidade da variação da velocidade de lactonização em função dos grupos R substituintes. Essa observação é consistente com o fato de que entre o grupo carbonila e o anel benzênico substituído há um átomo de carbono, que causa a diminuição da transmissão do efeito polar do substituinte R ao grupo carbonila. A presença desse átomo de carbono intercalado entre o anel benzênico e o grupo carbonila justifica também a boa corre-

lação com  $\sigma^n$  uma vez que torna impossível uma conjugação cruzada entre o substituinte R e o grupo carbonila reacional.

##### Reação de alilacetatos de R-fenila com HgCl<sub>2</sub>

Também para verificar a influência da densidade eletrônica da carbonila na velocidade de reação<sup>22</sup> preparamos uma série de ésteres fenílicos, com substituintes na posição *para*, do ácido alilacético. Os substituintes R empregados foram: -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -H, -Br e -NO<sub>2</sub>.

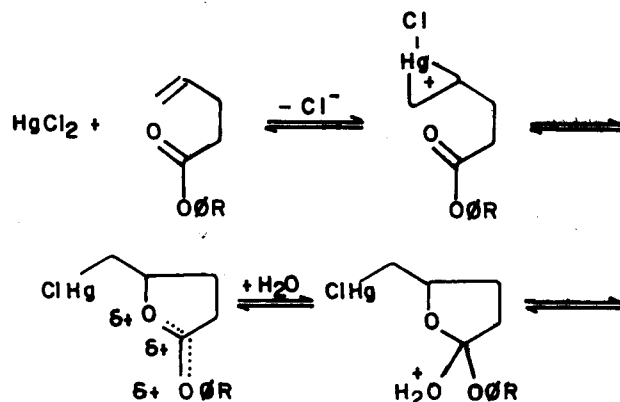
Estudou-se, a seguir, cineticamente a reação desses ésteres com HgCl<sub>2</sub>, em solução de etanol-água 50% (v/v):

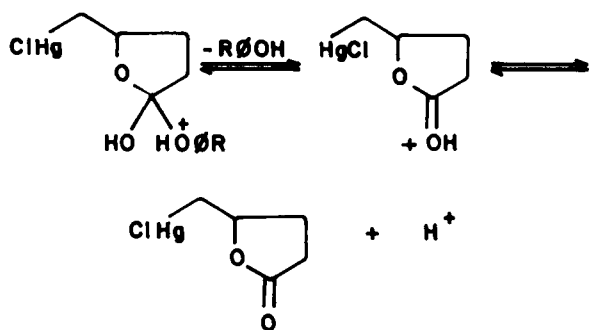


O desenvolvimento dessas reações pode ser acompanhado espectrofotometricamente, observando-se a formação dos fenóis *para*-substituídos (R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH) nos comprimentos de onda adequados. A lei cinética é  $v = k_2$  (éster) (HgCl<sub>2</sub>).

Os valores de  $k_2$ , expressos em mol<sup>-1</sup>. dm<sup>3</sup>. s<sup>-1</sup>, determinados na temperatura 45,0°C e com força iônica igual a 0,10, bem como valores de  $\sigma^-$  para os substituintes R correspondentes, constam da Tabela 3. Correlacionando-se, pela equação de Hammett, os logaritmos dos valores das constantes de velocidade,  $k_2$ , com os valores das constantes de grupo,  $\sigma^-$ , obtivemos o valor de  $\rho^- = +0,84$  (R=0,998, F = 773,6, C.L. > 99,9%). O valor de  $\rho^-$  com sinal positivo indica que grupos substituintes que atraem elétrons aumentam a velocidade de lactonização, contrariamente ao que se esperava inicialmente.

O mecanismo proposto para a reação de ésteres fenílicos do ácido alilacético, em solução de etanol-água, envolve diversas etapas:

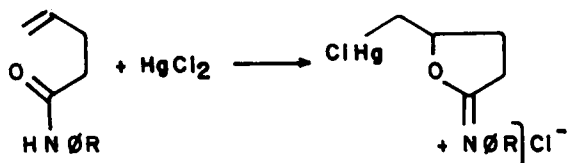




Os resultados experimentais obtidos são consistentes com a consideração de que a etapa lenta da reação seja a saída do fenol ( $R-C_6H_4-OH$ ) e não o fechamento do anel lactônico. Os valores dos logaritmos de  $k_2$  correlacionaram-se com constante de grupo  $\sigma^-$ , utilizada para fenóis. Os grupos substituintes que diminuem a densidade eletrônica tornam os fenóis correspondentes ácidos mais fortes. Um grupo abandonador é tanto melhor quanto mais forte for o seu ácido conjugado, o que explica a maior reatividade do alilacetato de *p*-nitrofenila.

#### Reação de alilacetanilidas-R com $HgCl_2$

É conhecido que anilidas do ácido alilacético reagem com  $HgCl_2$ , formando um sal de imônio cíclico<sup>10</sup>:



Preparamos então uma série de anilidas do ácido alilacético contendo substituintes R na posição *para* do anel benzênico. Os substituintes R foram os seguintes:  $-NO_2$ ,  $-Cl$ ,  $-H$ ,  $CH_3$  e  $-OCH_3$ .

Estudou-se, a seguir, cineticamente a reação dessas anilidas com  $HgCl_2$ , em solução de etanol-água 50% (v/v), com força iônica igual a 0,10 e na temperatura de 25,0°C.

O desenvolvimento dessas reações podem ser acompanhados espectrofotometricamente, observando-se a formação dos sais de imônio cíclicos em comprimento de onda adequados. A lei cinética é:  $v = k_2$  (anilida) ( $HgCl_2$ ).

Os valores de  $k_2$ , expressos em  $mol^{-1} \cdot dm^3 \cdot s^{-1}$ , determinados na temperatura de 25,0°C, assim como os valores de  $\sigma$  para os substituintes correspondentes são mostrados na Tabela 4. Correlacionando-se os logaritmos dos valores das constantes de velocidade,  $k_2$ , com os valores das constantes de grupo,  $\sigma$ , obtivemos o valor de  $\rho = -0,30$  ( $R = 0,973$ ,  $F = 52,62$ ,  $C. L. > 98\%$ ). O valor de  $\rho$  com sinal negativo indica que grupos substituintes que repelem elétrons, aumentando a densidade eletrônica da carbonila, aumentam a velocidade do fechamento do anel, como

era esperado. O valor absoluto de  $\rho$  (0,30) mostra que é pequena a sensibilidade da velocidade de reação ao efeito dos substituintes no anel benzênico da anilida.

Como conclusão, observou-se que nas reações em que a fase lenta é o fechamento do anel (reação de  $HgCl_2$  com *R*-fenilalilacetatos de fenila e com alilacetanilidas-*R*), constata-se que os grupos substituintes que aumentam a densidade eletrônica da carbonila aumentam a velocidade de reação e que grupos *R* que atraem elétrons diminuem a velocidade de reação.

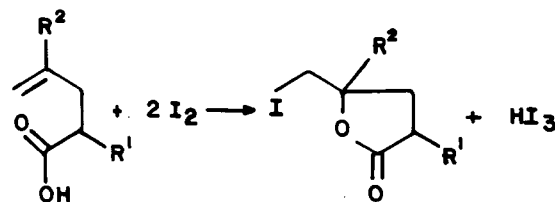
#### 5. Influência exercida pela presença de substituintes na cadeia do ácido sobre a velocidade de lactonização

O iodo reage com ácidos carboxílicos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados, em solução clorofórmica, dando origem a  $\delta$ -iodo- $\gamma$ -lactonas. Não se observa a formação de produtos de adição de iodo à ligação dupla do ácido. Essa reação é, pois, apropriada para o estudo cinético da iodolactonização.

#### Reação de ácidos alilacéticos, substituídos na posição $\alpha$ ou na posição $\gamma$ da cadeia, com $I_2$ , em solução clorofórmica

Para verificar a influência da substituição em  $\alpha$  na velocidade de reação<sup>7,8</sup>, preparamos uma série de derivados do ácido alilacético com substituintes em  $\alpha$ : ácido metilalilacético, ácido etilalilacético, ácido propilalilacético, ácido isopropilalilacético, ácido butilalilacético, ácido fenilalilacético e ácido benzilalilacético. Para verificar a influência da substituição em  $\gamma$  na velocidade de reação preparamos o ácido metalilacético.

A equação da reação desses ácidos com iodo, em solução clorofórmica, é a seguinte:



O desenvolvimento da reação foi acompanhado, mantendo-se o meio reacional a 0,0°C, retirando-se, de tempos em tempos, uma alíquota na qual se dosava imediatamente, por método titulométrico, a concentração do iodo presente.

Construímos, então, um gráfico em que colocamos a porcentagem de iodo consumido contra o tempo da reação (Figura 1). Não determinamos, na ocasião, a lei cinética e nem, conseqüentemente, valores de constantes de velocidade.

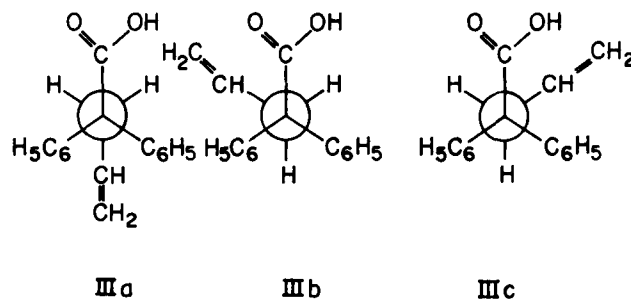
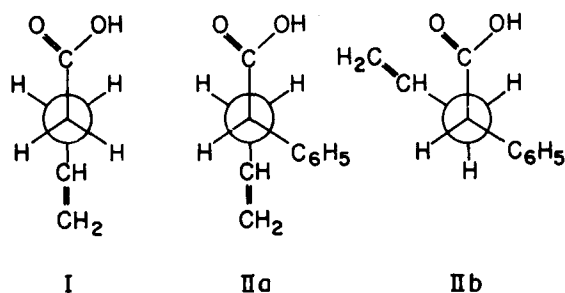
Observa-se na Figura 1 que o ácido não substituído é o que reage mais lentamente. A introdução de um grupo fenila na posição  $\alpha$  eleva um pouco a velocidade da reação e a introdução de um grupo alquila primário (metila, etila, propila, butila) eleva nitidamente a velocidade de reação, exercendo todos eles um efeito de mesma ordem de grandeza. A introdução de um grupo secundário (isopropila) eleva mais a velocidade de reação do que a introdução de um grupo primário. Finalmente, a introdução de um grupo (metila) na posição  $\gamma$  eleva consideravelmente a velocidade de reação, tornando-a a mais rápida dentre as observadas.

Posteriormente<sup>20,21</sup>, para verificar quantitativamente a influência da substituição em  $\alpha$  na reação de iodolactonização, estudamos cineticamente a reação dos ácidos alilacético, fenilalilacético e difenilalilacético com iodo, empregando iodo radiativo (<sup>131</sup>I) como traçador isotópico.

A reação era iniciada misturando-se 5 ml de uma solução 0,050 M de iodo radiativo com 5 ml de uma solução 0,025 M do ácido alilacético, ambas a 30,0°C. De tempos em tempos retirou-se uma alíquota de 0,10  $\mu$ l a qual era colocada numa placa cromatográfica umedecida com solução de tiosulfato de sódio. Este reagia imediatamente com o iodo presente, transformando-o em iodeto. A placa cromatográfica era colocada numa cela de eletroforese. A iodolactona, molecular, permanecia na origem e os íons iodeto migravam em direção ao anodo. A radioatividade das duas frações era determinada com um contador geiger e calculada a percentagem da radioiodolactona formada. Foi então possível determinar-se a lei cinética como:  $v = k_3 (\text{ácido}) (\text{iodo})^2$ .

Os valores de  $k_3$  determinados para a reação de  $I_2$  com os três ácidos alilacéticos, em solução clorofórmica, estão listados na Tabela 5. Verifica-se que a introdução de um grupo fenila na posição  $\alpha$  do ácido alilacético aumenta a velocidade de reação em aproximadamente uma vez e meia, enquanto que a introdução de dois grupos fenila na posição  $\alpha$  do alilacético aumenta a velocidade de reação aproximadamente de seiscentas vezes.

Propusemos que o aumento na velocidade de iodolactonização causado pela introdução de grupos substituintes na posição  $\alpha$  do ácido alilacético fosse principalmente de natureza estereoquímica, a qual pode ser visualizada pela análise conformacional dos ácidos:



Para o ácido alilacético a conformação mais estável deve ser o anti (I); para o ácido fenilalilacético há duas conformações estáveis (IIa e IIb); para o ácido difenilalilacético há três conformações estáveis (IIIa, IIIb e IIIc). A conformação IIb do ácido fenilalilacético e as conformações IIIb e IIIc do ácido difenilalilacético são apropriadas para o fechamento do anel lactônico, ou seja, há um aumento da população das conformações apropriadas para o fechamento do anel lactônico em função da introdução de grupos substituintes na posição  $\alpha$  do ácido alilacético.

#### Reação de ácidos alilacéticos, substituídos na posição $\alpha$ , com $HgCl_2$ em solução de etanol-água 50% (v/v)

Para verificar quantitativamente a influência da substituição em  $\alpha$  na reação de cloromercuriolactonização<sup>22,23</sup>, estudamos cineticamente a reação dos ésteres fenílicos dos ácidos alilacético, fenilalilacético e difenilalilacético com  $HgCl_2$ , em solução de etanol-água 50% (v/v) e com força iônica igual a 0,10 obtida pela adição de quantidades calculadas de  $NaClO_4$ .

O desenvolvimento dessas reações foi acompanhado espectrofotometricamente, observando-se a formação de fenol em 270 nm. A lei cinética é:  $v = k_2 (\text{éster}) (HgCl_2)$ .

Os valores de  $k_2$ , expressos em  $mol^{-1} \cdot dm^3 \cdot s^{-1}$  estão na Tabela 6. Observa-se que a introdução de um grupo fenila na posição  $\alpha$  do alilacetato de fenila aumenta a velocidade de cloromercuriolactonização cerca de 4 vezes e que a introdução de dois grupos fenilas na posição  $\alpha$  do mesmo éster aumenta a velocidade da reação cerca de 200 vezes. Esses resultados, analogamente aos observados na iodolactonização dos ácidos correspondentes, podem ser explicados pela análise conformacional dos ésteres.

Posteriormente<sup>24,25</sup>, para determinar quantitativamente o efeito estereoquímico causado pelos grupos substituintes na posição  $\alpha$  do ácido alilacético na reação de cloromercuriolactonização, preparamos os seguintes ésteres fenílicos: acetato, alilacetato, etilalilacetato, fenilalilacetato, isopropilalilacetato, metilfenilalilacetato, dimetilalilacetato, etilfenilalilacetato, difenilacetato, trimetilacetato.

Determinamos as constantes de hidrólise ácida  $k_{H_3O^+}$ , e da hidrólise alcalina,  $k_{OH^-}$ , dos ésteres sintetizados.

Os valores das constantes catalíticas estão mostrados na Tabela 7. Com os valores das constantes catalíticas foram calculados os valores dos parâmetros  $\sigma^*$  e  $E_s$  de Taft e  $\nu$  de Charton, para os grupos constantes da Tabela 8.

Determinamos, a seguir, os valores de  $k_2$  para a reação dos ésteres mencionados, que contêm o grupo alila, com  $HgCl_2$ , em solução de etanol-água 50% (v/v), na temperatura de 25,0°C e com força iônica 0,10 (Tabela 9).

Correlacionamos então os valores de  $k_2$ , através de uma correlação múltipla, com parâmetros que medem o efeito estereoquímico ( $E_s$  ou  $\nu$ ) e com parâmetros que medem o efeito polar ( $\nu^*$ ), pelas equações:

$$\log k = \log k_0 + \delta E_s + \rho^* \sigma^* \quad (1)$$

$$\log k = \log k_0 + \psi \nu + \rho^* \sigma^* \quad (2)$$

Os resultados obtidos por regressão linear múltipla estão, respectivamente, mostrados nas equações (3) e (4):

$$\log k = -5,77 - 2,33 E_s - 1,16 \sigma^* \quad (R=0,9511, F=47,43) \quad C. L. > 99,8 \quad (3)$$

$$\log k = -9,03 + 6,25 \nu - 1,20 \sigma^* \quad (R=0,9563, F=53,55) \quad C. L. > 99,9 \quad (4)$$

Conclui-se pelos resultados mostrados nas equações (3) e (4) que há uma excelente correlação múltipla entre os valores de  $\log k$  e os parâmetros estereoquímico e polar. Os resultados indicam que ambos os efeitos estão presentes, mas que o efeito estereoquímico predomina sobre o efeito polar.

## 6. Atividades em andamento

Estamos estudando no momento o efeito da substituição em  $\gamma$  na cadeia do ácido carboxílico  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturado sobre a velocidade de cloromercúriolactonização. Resultados preliminares permitem prever que esse efeito seja preponderantemente de natureza polar.

Em outro projeto, sintetizamos diversos barbitúricos, de estrutura nova, obtidos pela reação de ácido 5-alil-5-alquil-barbitúrico com reagentes eletrofílicos<sup>30</sup>. Presentemente estão sendo testadas suas atividades farmacológicas, num trabalho em colaboração com os Laboratórios de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina.

Tabela 1 – Reagentes eletrofílicos que reagem com ácidos carboxílicos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados, formando  $\gamma$ -lactonas- $\delta$ -substituídas.

Reagente eletrofílico	Substituição na posição $\delta$ da $\gamma$ -lactona
$Cl_2$	Cl–
$Br_2$	Br–
$I_2$	I–

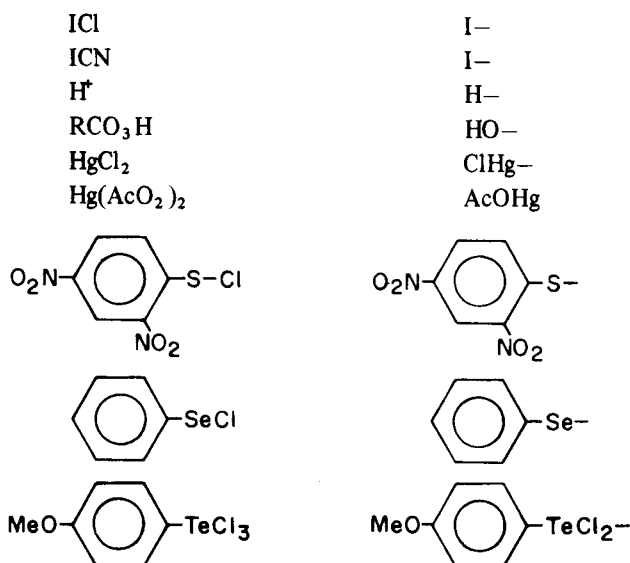


Tabela 2 – Valores de constantes de velocidade,  $k_2$ , expressas em  $mol^{-1}.dm^3.s^{-1}$ , para a reação de R-fenilalacetatos de fenila e  $HgCl_2$ , em solução de etanol-água 50% (v/v), com força iônica igual a 0,10 e na temperatura de 45,0°C, e valores de  $\sigma^n$  para os grupos substituintes R, obtidos da ref. 26.

R	$k_2$	$\sigma^n$
–CH <sub>3</sub>	$7,2 \times 10^{-4}$	–0,129
–OCH <sub>3</sub>	$6,4 \times 10^{-4}$	–0,175
–H	$5,8 \times 10^{-4}$	0,0
–F	$5,6 \times 10^{-4}$	0,056
–Cl	$4,0 \times 10^{-4}$	0,283
–NO <sub>2</sub>	$2,8 \times 10^{-4}$	0,756

Tabela 3 – Valores de constantes de velocidade,  $k_2$ , expressas em  $mol^{-1}.dm^3.s^{-1}$ , para a reação de alilacetatos de R-fenila e  $HgCl_2$ , em solução de etanol-água 50% (v/v), com força iônica igual a 0,10 e na temperatura de 45,0°C, e valores de  $\sigma^-$  para os grupos substituintes R, obtidos da ref. 27.

R	$k_2$	$\sigma^-$
–NO <sub>2</sub>	$18,7 \times 10^{-4}$	1,25
–Br	$2,55 \times 10^{-4}$	0,26
–H	$1,52 \times 10^{-4}$	0,0
–CH <sub>3</sub>	$1,15 \times 10^{-4}$	–0,14
–OCH <sub>3</sub>	$1,00 \times 10^{-4}$	–0,12

Tabela 4 – Valores de constantes de velocidade,  $k_2$ , expressas em  $mol^{-1}.dm^3.s^{-1}$ , para a reação de alilacetanilidas–R com  $HgCl_2$ , em solução de etanol-água 50% (v/v), com força iônica igual a 0,10 e na temperatura de 25,0°C, e valores de  $\sigma$  para os grupos substituintes R, obtidos da ref. 28.

R	$k_2$	$\sigma$
–NO <sub>2</sub>	$2,19 \times 10^{-1}$	0,78
–Cl	$3,71 \times 10^{-1}$	0,23

-H	$4,05 \times 10^{-1}$	0,0
-CH <sub>3</sub>	$4,11 \times 10^{-1}$	-0,17
-OCH <sub>3</sub>	$4,73 \times 10^{-1}$	-0,27

Tabela 5 — Valores de constantes de velocidade,  $k_3$ , expressas em  $\text{mol}^{-2} \cdot \text{dm}^6 \cdot \text{s}^{-1}$ , para a reação de ácidos alilacéticos com  $\text{I}_2$ , em solução clorofórmica e na temperatura de  $30,0^\circ\text{C}$ .

Ácido	$k_2$
Ácido alilacético	$1,1 \times 10^{-2}$
Ácido fenilalilacético	$1,5 \times 10^{-2}$
Ácido difenilalilacético	$6,2 \times 10^0$

Tabela 6 — Valores das constantes de velocidade,  $k_2$ , expressas em  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ , para a reação de ésteres fenílicos de ácidos alilacéticos com  $\text{HgCl}_2$ , em solução de etanol-água 50% (v/v), com força iônica igual a 0,10 e na temperatura de  $45,0^\circ\text{C}$ .

Éster	$k_2$
Alilacetato de fenila	$0,233 \times 10^{-4}$
Fenilalilacetato de fenila	$1,05 \times 10^{-4}$
Difenilalilacetato de fenila	$20,0 \times 10^{-2}$

Tabela 7 — Valores de constantes de hidrólise ácida,  $k_{\text{H}_3\text{O}^+}$ , de constantes de hidrólise alcalina,  $k_{\text{OH}^-}$ , de ésteres fenílicos, em solução de dioxano-água 60% (v/v) e na temperatura de  $25,0^\circ\text{C}$ .

Éster	$k_{\text{H}_3\text{O}^+}$	$k_{\text{OH}^-}$
Acetato de fenila	$2,75 \times 10^{-5}$	$5,36 \times 10^{-1}$
Alilacetato de fenila	$6,87 \times 10^{-6}$	$1,97 \times 10^{-1}$
Metilalilacetato de fenila	$4,58 \times 10^{-6}$	$8,60 \times 10^{-3}$
Fenilalilacetato de fenila	$3,36 \times 10^{-6}$	$1,59 \times 10^{-1}$
Isopropilalilacetato de fenila	$3,36 \times 10^{-6}$	$2,56 \times 10^{-2}$
Metilfenilalilacetato de fenila	$2,42 \times 10^{-6}$	$3,93 \times 10^{-1}$
Dimetilalilacetato de fenila	$2,05 \times 10^{-7}$	$8,99 \times 10^{-3}$
Etilfenilalilacetato de fenila	$1,79 \times 10^{-6}$	$6,90 \times 10^{-2}$
Difenilalilacetato de fenila	$9,05 \times 10^{-7}$	$1,21 \times 10^{-1}$
Trimetilacetato de fenila	$3,34 \times 10^{-7}$	—

Tabela 8 — Valores de parâmetros  $E_s$  e  $\sigma^*$  de Taft e de parâmetros  $\nu$  de Charton para grupos de fórmula geral  $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{C}$ .

$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$\text{R}_3$	$E_s$	$\sigma^*$	$\nu$
H	H	H	0,0	0,0	0,52 <sup>a</sup>
H	H	Alil	-0,60	+0,066	0,74 <sup>a</sup>

Et	H	Alil	-0,78	-0,403	0,81
Fe	H	Alil	-0,91	+0,154	0,86
i-Pr	H	Alil	-0,91	-0,164	0,86
Me	Fe	Alil	-1,05	+0,371	0,92
Me	Me	Alil	-1,13	-0,258	0,94
Et	Fe	Alil	-1,19	+0,121	0,97
Fe	Fe	Alil	-1,48	+0,335	1,07
Me	Me	Me	—	—	1,24 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Valores obtidos da Ref. 29.

Tabela 9 — Valores de constantes de velocidade,  $k_2$ , expressas em  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ , para a reação de ésteres fenílicos de ácidos alilacéticos com  $\text{HgCl}_2$ , em solução de etanol-água 50% (v/v), com força iônica igual a 0,10 e na temperatura de  $25,0^\circ\text{C}$ .

Éster	$k_2$
Alilacetato de fenila	$0,233 \times 10^{-4}$
Etilalilacetato de fenila	$5,22 \times 10^{-4}$
Fenilalilacetato de fenila	$1,05 \times 10^{-4}$
Isopropilalilacetato de fenila	$4,75 \times 10^{-4}$
Metilfenilalilacetato de fenila	$3,13 \times 10^{-4}$
Dimetilalilacetato de fenila	$9,85 \times 10^{-4}$
Etilfenilalilacetato de fenila	$5,72 \times 10^{-4}$
Difenilalilacetato de fenila	$20,0 \times 10^{-4}$

#### Agradecimentos

Os resultados relatados neste artigo, obtidos na Universidade de São Paulo, devem muito ao apoio contínuo da FAPESP e do CNPq.

#### Referências Bibliográficas

1. R. T. Arnold, M. Moura Campos e K. L. Lindsay *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1044 (1953).
2. M. Moura Campos "Participação de grupos vizinhos em reação de adição", tese de livre docência para a Cadeira de Química Orgânica e Biológica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da USP, 1954.
3. M. Moura Campos "O efeito da substituição em  $\alpha$  na lactonização de ácidos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados", tese apresentada ao Concurso à Cadeira de Química Orgânica da Escola Politécnica da USP, 1956.
4. M. Moura Campos *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4480 (1954).
5. M. Moura Campos *An. Acad. brasil. Ciênc.*, **27**, 405 (1955).
6. M. Moura Campos *Chem. Ber.*, **93**, 1075 (1960).

- <sup>7</sup> L. do Amaral "A iodolactonização de ácidos alilacéticos", tese de doutoramento apresentada à Escola Politécnica da USP, 1964.
- <sup>8</sup> M. Moura Campos e L. do Amaral *Ark. Pharm., Weinheim*, 298, 92 (1965).
- <sup>9</sup> E. Hjelt *Chem. Ber.*, 16, 333 (1883).
- <sup>10</sup> R. T. Arnold e K. L. Lindsay *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1048 (1953).
- <sup>11</sup> M. F. Ansell e S. S. Brown *J. Chem. Soc.*, 1958, 2955.
- <sup>12</sup> M. F. Ansell e M. H. Palmer *J. Chem. Soc.*, 1963, 2640.
- <sup>13</sup> G. Berti, F. Bottari e B. Macchia *Gazz. Chim. Ital.*, 90, 1763 (1960).
- <sup>14</sup> M. J. Abercrombie, A. Rodgman, K. P. Barucha e G. F. White *Canad. J. Chem.*, 37, 1328 (1959).
- <sup>15</sup> R. L. Rowland, W. L. Perry e H. L. Friedman *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1040 (1951).
- <sup>16</sup> M. Moura Campos e N. Petragnani *Tetrahedron*, 18, 521 (1962).
- <sup>17</sup> J. V. Comasseto e N. Petragnani *Synth. Commun.*, 13, 889 (1983).
- <sup>18</sup> O. A. El Seoud "Mecanismo da adição de reagentes eletrófilos a ésteres de ácidos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados", tese de doutoramento apresentada ao Instituto de Química da USP, 1972.
- <sup>19</sup> O. A. El Seoud, A. T. do Amaral, M. Moura Campos e L. do Amaral *J. Org. Chem.*, 39, 1915 (1974).
- <sup>20</sup> S. C. Melo "Estudo do mecanismo da iodolactonização de ácidos alilacéticos usando iodo-131 como traçador isotópico", dissertação de mestrado apresentada à Escola Politécnica da USP, 1970.
- <sup>21</sup> L. do Amaral e S. C. Melo *J. Org. Chem.*, 38, 800 (1973).
- <sup>22</sup> A. T. do Amaral "Efeitos de substituintes em ésteres de ácidos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados sobre a polaridade da carbonila e a velocidade de lactonização", tese de doutoramento apresentada ao Instituto de Química da USP, 1973.
- <sup>23</sup> A. T. do Amaral, O. A. El Seoud e L. do Amaral *J. Org. Chem.*, 40, 2534 (1975).
- <sup>24</sup> M. I. de Almeida "Efeitos dos substituintes na reação de cloromercuriolactonização de ésteres de ácidos  $\gamma$ ,  $\delta$ -insaturados", tese de doutoramento apresentada ao Instituto de Química da USP, 1980.
- <sup>25</sup> M. I. de Almeida, A. T. do Amaral e L. do Amaral *J. Chem. Soc., Perkin II*, aceito para publicação.
- <sup>26</sup> H. van Bekkum, P. E. Verkade e B. M. Wepster *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 78, 815 (1959).
- <sup>27</sup> H. H. Jaffé *Chem. Rev.*, 53, 191 (1953).
- <sup>28</sup> C. Hansch e A. J. Leo "Substituent constants for correlation analysis in Chemistry and Biology", John Wiley & Sons, New York, 1979.
- <sup>29</sup> M. Charton *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 1552 (1975).
- <sup>30</sup> A. S. Curvelo "Reações de ácidos alilbarbitúricos com reagentes eletrofílicos", tese de doutoramento apresentada ao Instituto de Química da USP, 1983.

## A QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA NO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

(Contribuição do Laboratório do Professor Nicola Petragnani)

### Introdução

A química orgânica sintética no Instituto de Química da Universidade de São Paulo teve seu início com os estudos sobre a reatividade de compostos de enxofre com substratos orgânicos, iniciados em princípios da década de 50 por Marcelo de Moura Campos, o qual se dedicou ao estudo de reações de ciclização de compostos insaturados promovidos por halogênios e haletos de sulfenila. Posteriormente Nicola Petragnani estendeu esses estudos, utilizando compostos orgânicos e inorgânicos de selênio e telúrio para efetuar reações de ciclização. O mesmo pesquisador desenvolveu, até o final da década de 60, extensa metodologia visando a introdução de selênio e telúrio em moléculas orgânicas. No final da década de 60 e início da década de 70 teve início um programa de intercâmbio entre o laboratório de síntese orgânica do

IQ-USP e vários laboratórios americanos de renome internacional, programa esse patrocinado pela National Academy of Sciences (NAS) e o Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq). Os pesquisadores envolvidos foram, do lado brasileiro, M. de Moura Campos e N. Petragnani e do lado americano, R. Ireland, J. A. Marshall, W. Johnson e C. Djerassi, os quais fizeram visitas periódicas ao laboratório, proferindo palestras e discutindo projetos. Um grupo de químicos orgânicos sintéticos recém doutorados (a maioria dedicada à síntese de sesquiterpenos) se incumbiu de modernizar os laboratórios de síntese, introduzindo em nosso meio as técnicas e metodologias mais atualizadas na área da química orgânica sintética. Esses pesquisadores foram R. Ronald, S. Campbell, T. Metayer e T. J. Brocksom. Este último permaneceu no Brasil,