

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
CURSO DE BACHARELADO E LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**MURILO KIOSHI AQUINO YONEKAWA**

**APLICAÇÃO DE UMA NOVA METODOLOGIA DE O-  
DESMETILAÇÃO SELETIVA EM ARIL METIL ÉTERES**

**Dourados/MS**

**2015**

MURILO KIOSHI AQUINO YONEKAWA

**APLICAÇÃO DE UMA NOVA METODOLOGIA DE O-  
DESMETILAÇÃO SELETIVA EM ARIL METIL ÉTERES**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado e Licenciatura em Química, da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), como pré-requisito para a obtenção do título de Bacharel e Licenciado em Química, e orientado pela Professora Doutora Rozanna Marques Muzzi.

**Dourados/MS**

**2015**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).**

Y55a	<p>Yonekawa, Murilo Kioshi Aquino Aplicação de uma nova metodologia de o-desmetilação seletiva em aril metil éteres / Murilo Kioshi Aquino Yonekawa -- Dourados: UFGD, 2015. 51f. il.</p> <p>Orientador(a): Profa. Dra. Rozanna Marques Muzzi.</p> <p>Monografia (Graduação e Licenciatura em Química) FACET, Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia – Universidade Federal da Grande Dourados.</p> <p>1. Monodesmetilação. 2. Aril metil éteres. 3. Alquilresorcinol. I. Título.</p> <p>CDD – 540.81</p>
------	--

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.**

**©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte**

MURILO KIOSHI AQUINO YONEKAWA

**APLICAÇÃO DE UMA NOVA METODOLOGIA DE O-  
DESMETILAÇÃO SELETIVA EM ARIL METIL ÉTERES**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como requisito parcial para  
obtenção do título de Bacharel e Licenciada em Química na Universidade  
Federal da Grande Dourados, pela comissão formada por:

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Rozanna Marques Muzzi  
FACET-UFGD

---

Prof. Dr. Lucas Pizzuti  
FACET- UFGD

---

Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes  
FACET- UFGD

Dourados, 11 de novembro de 2015.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado saúde e força para superar todas as dificuldades.

Ao meu pai Marcos e minha mãe Maria, que sempre estiveram me apoiando e me dando forças para que eu continuasse na luta durante essa etapa da minha vida.

Aos meus familiares, que, de alguma forma, incentivaram-me na constante busca pelo conhecimento.

A minha orientadora, Professora Rozanna, por me orientar no decorrer deste trabalho e da graduação, no qual me fez crescer profissionalmente e pessoalmente.

Aos meus colegas de grupo de laboratório, pelos valiosa ajuda e orientação.

A minha namorada Carol, que sempre esteve ao meu lado me apoiando. Obrigado pelo teu carinho, tua alegria, tua atenção, tua vibração com as minhas conquistas e teu ombro em cada momento difícil que você ajudou a atravessar. Sem você, essa conquista não teria o mesmo gosto.

Aos amigos, por toda ajuda e companheirismo a mim oferecidos.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

YONEKAWA, M. K. A. Aplicação de uma nova metodologia O-desmetilação seletiva em aril metil éteres [monografia]. Dourados: Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados; 2015.

## **RESUMO**

O presente trabalho foi baseado na aplicação de uma nova metodologia de monodesmetilação seletiva em aril metil éteres derivados do resorcinol desenvolvida em nosso grupo de pesquisa.

Esta metodologia se resume na reação do éter arílico com etileno glicol, hidróxido de potássio, sob aquecimento a 120 ou 180°C. O progresso das reações foi acompanhado através de cromatografia em camada fina, cromatografia gasosa/espectroscopia de massas de baixa resolução e os resultados destas medidas foram analisados para a determinação da proporção de cada produto de interesse. A simplicidade das condições reacionais e o baixo custo estão entre as vantagens de sua utilização em comparação a outros métodos de monodesmetilação existentes, os quais empregam condições severas ou são muito elaborados e dispendiosos. Dentre os testes realizados, os compostos que possuem suas metoxilas em posição orto- e meta apresentaram melhor rendimento para o produto da desmetilação seletiva. Os testes feitos com compostos que apresentam substituinte metoxilas em posição orto- e para- resultaram do produto descarboxilado na ausência de base e na presença de base ocorreu a descarboxilação seguida da desmetilação.

PALAVRAS-CHAVE: monodesmetilação, aril metil éteres, alquilresorcinol

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CG/MS – cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massa

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

DMF – dimetilformamida

DEG – dietileno glicol

EG – etileno glicol

## LISTA DE FIGURAS, ESQUEMA E TABELAS

		<b>Página</b>
<b>Figura 1</b>	Substratos testados na reação de O-desmetilação.....	4
<b>Figura 2</b>	Estrutura molecular do resorcinol e alquilresorcinol.	5
<b>Figura 3</b>	Estruturas moleculares dos ácidos 1-metoxibenzoico, 2,4-dimetoxibenzoico e 3,4,5-trimetoxibenzoico, respectivamente.....	7
<b>Figura 4</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico nas condições do Teste 1.....	16
<b>Figura 5</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico nas condições do Teste 2.....	16
<b>Figura 6</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico nas condições do Teste 3.....	17
<b>Figura 7</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico nas condições do Teste 14.....	18
<b>Figura 8</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico nas condições do Teste 5.....	19
<b>Figura 9</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico nas condições do Teste 6.....	20
<b>Figura 10</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico nas condições do Teste 7.....	20
<b>Figura 11</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico nas condições do Teste 8.....	21
<b>Figura 12</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 9.....	23



<b>Figura 13</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 10.....	23
<b>Figura 14</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 11.....	24
<b>Figura 15</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 12.....	25
<b>Figura 16</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 13.....	27
<b>Figura 17</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 14.....	27
<b>Figura 18</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 15.....	28
<b>Figura 19</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 16.....	29
<b>Figura 20</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,6-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 17.....	31
<b>Figura 21</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,6-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 18.....	31
<b>Figura 22</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,6-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 19.....	32
<b>Figura 23</b>	Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,6-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 20.....	32

		<b>Página</b>
<b>Esquema 1</b>	Equação da metodologia aplicada à O-desmetilação seletiva do ácido 3,5 metóxi benzóico.....	2
<b>Esquema 2</b>	Mecanismo geral de O-desmetilação via SN2.....	7
<b>Esquema 3</b>	Mecanismo de O-desmetilação com BBr <sub>3</sub> .....	9
<b>Esquema 4</b>	Esquema da descarboxilação de ácidos benzoicos em meio básico.....	12
<b>Esquema 5</b>	Esquema da descarboxilação de ácidos benzoicos em meio ácido.....	12
<b>Esquema 6</b>	Esquema da metodologia aplicada à O-desmetilação seletiva do ácido 3,5 dimetoxibenzoico.....	14
<b>Esquema 7</b>	Esquema da reação de O-desmetilação para o ácido 2- metoxibenzoico.....	15
<b>Esquema 8</b>	Esquema da reação de O-desmetilação para o ácido 4-metoxibenzoico.....	18
<b>Esquema 9</b>	Esquema da reação de O-desmetilação para o ácido 2,3-dimetoxibenzoico.....	22
<b>Esquema 10</b>	Esquema da reação de O-desmetilação para o ácido 2,4-dimetoxibenzoico.....	25
<b>Esquema 11</b>	Esquema da reação de O-desmetilação para o ácido 2,6-dimetoxibenzoico.....	30
		<b>Página</b>
<b>Tabela 1</b>	Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 3,5-dimetoxibenzoico.....	14
<b>Tabela 2</b>	Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico.....	15
<b>Tabela 3</b>	Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico.....	19
<b>Tabela 4</b>	Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico.....	22

<b>Tabela 5</b>	Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico.....	26
<b>Tabela 6</b>	Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 2,6 dimetoxibenzoico.....	30

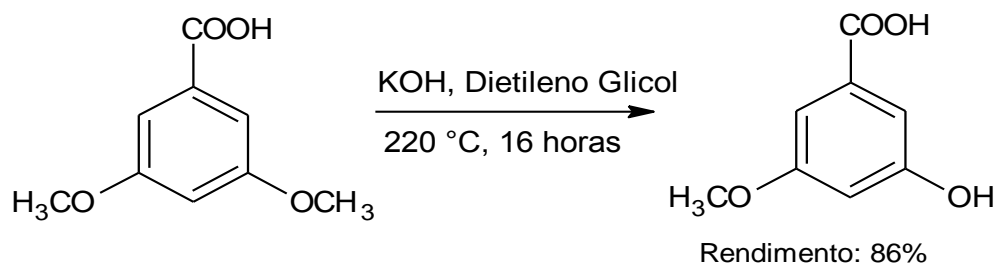
## SUMÁRIO

RESUMO .....	II
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	III
LISTA DE FIGURAS, ESQUEMA E TABELAS .....	IV
1. INTRODUÇÃO .....	2
2. OBJETIVO .....	4
2.1 Objetivo Geral .....	4
2.2 Objetivo específico .....	4
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	5
3.1. Alquilresorcinol .....	5
3.2. Ácidos metoxibenzoicos .....	7
3.3. O-desmetilação de Ácidos metoxibenzoicos .....	7
3.3.1. Ácidos de Lewis .....	8
3.3.2. Bases de Lewis: .....	9
3.3.3. Outros métodos: .....	10
3.4. Descarboxilação de ácidos carboxílicos aromáticos .....	11
4. PARTE EXPERIMENTAL .....	13
4.1. Procedimento geral .....	13
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	14
6. CONCLUSÃO .....	33
7. REFERÊNCIAS .....	34
8. APÊNDICES .....	38

## 1. INTRODUÇÃO

Este Trabalho de Conclusão de Curso visa aplicar uma nova metodologia de O-desmetilação seletiva de aril metil éteres, importantes intermediários na síntese de alquilresorcinóis.

Anteriormente desenvolvida em nosso grupo de pesquisa, essa metodologia foi utilizada para sintetizar ésteres alquilresorcinóis e seus compostos intermediários<sup>1</sup>. Os resultados apresentaram ótimos rendimentos para a O-desmetilação do ácido 3,5-dimetoxibenzoico, os quais influenciaram vários estudos mais aprofundados desta metodologia, além deste Trabalho de Conclusão de Curso (Esquema. 1).<sup>2, 3, 4 e 5</sup>



**ESQUEMA 1.** Equação da metodologia aplicada à O-desmetilação seletiva do ácido 3,5 metóxi benzóico<sup>1</sup>

A importância desta pesquisa está situada em duas vertentes. A primeira refere-se ao crescente interesse farmacológico por resorcinóis e alquilresorcinóis no qual se deve, principalmente, à grande variedade de atividades biológicas apresentadas por estas classes de compostos, incluindo atividades antifúngica, antimicrobiana e antitumoral<sup>9</sup>. Logo, faz-se necessária a investigação de novas rotas sintéticas para a produção destas substâncias. Principalmente derivados que

- 
1. CAVALHERI, P.S. **Preparação e Atividade Biológica de Derivados Alquilresorcinóis**. 2003. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2003.
  2. CAVALHERI, P. S.; OIKAWA, C. M. M.; NOBRE, J. A. S.; SEVERINO, E. A.; MUZZI, R. M. **Resumos da 27ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Salvador, Brasil, 2004.
  3. YONEKAWA, M.K.A.; ALENCAR, D.P.; MUZZI, R.M. **Resumos do 52º Congresso Brasileiro de Química**, Recife, Brasil, 2012.
  4. GALLO, R. D. C.; ALENCAR, D. P.; YONEKAWA, M. K. A.; MUZZI, R. M. **Resumos do 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, Campos do Jordão, Brasil, 2013.
  5. ALENCAR, D. P.; **Estudo da O-desmetilação Seletiva em Aril Metil Éteres**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Química) – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2014.

apresentam hidroxilas e metoxilas em sua estrutura, faz com que aumente as atividades biológicas.

E a segunda, à determinação de uma metodologia simples e eficiente para a monodesmetilação seletiva de aril metil éteres, visto que a metilação do grupo hidroxila é amplamente usada em síntese<sup>6</sup> devido à grande estabilidade do grupo metoxila frente a diversas condições reacionais. Por outro lado, a dealquilação desse grupo tem sido objeto de inúmeras investigações<sup>7</sup>.

Os processos de O-desmetilação de éteres aril metílicos envolvem, geralmente, o emprego de reagentes comercialmente dispendiosos ou metodologias elaboradas, requerendo condições anidras ou de difícil execução. Na maioria das vezes os métodos mais simples de o-desmetilação não são seletivos resultando na desmetilação total de substâncias polimetiladas, inviabilizando seu emprego em metodologias sintéticas, visto que uma nova metilação de apenas uma das hidroxilas resulta em pelo menos mais uma etapa reacional, comprometendo o rendimento geral da reação<sup>8</sup>.

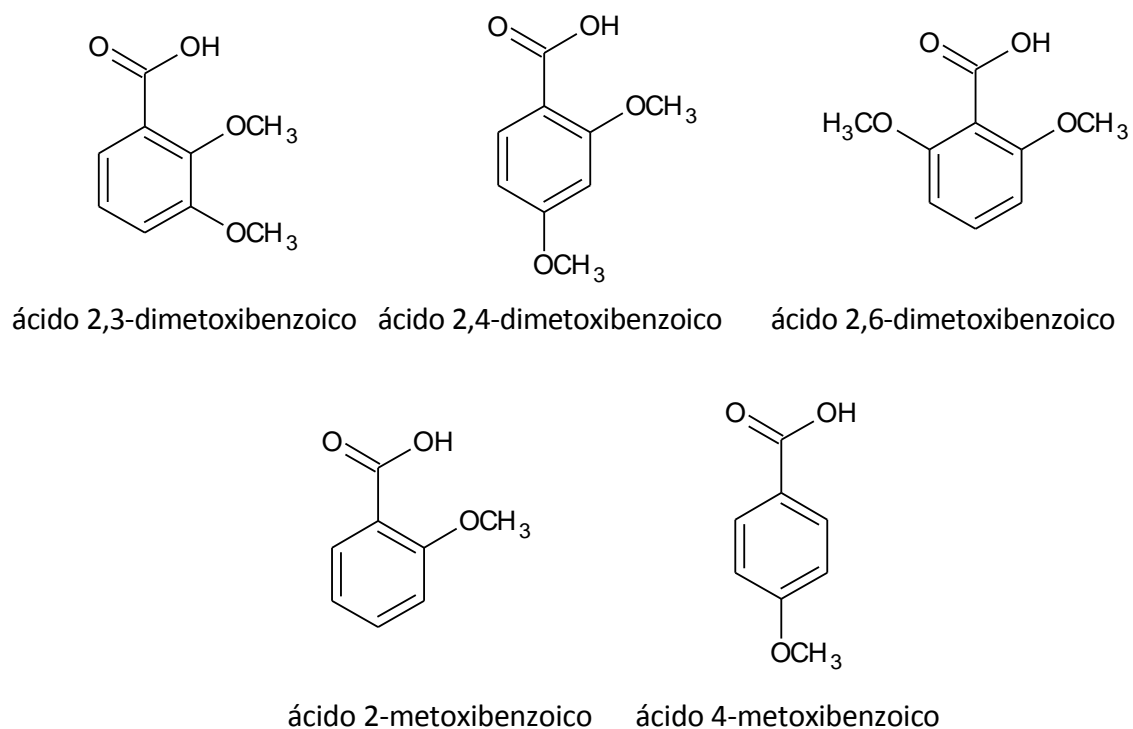
Dessa forma, nosso grupo de pesquisa apresentou uma nova metodologia para desmetilação de éteres aril metílicos e, nesse trabalho testamos essa nova metodologia visando a definição das melhores condições reacionais para a metodologia proposta, utilizando como substratos o ácido 2,3-dimetoxibenzoico, ácido 2,4-dimetoxibenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido 2-metoxibenzoico e o ácido 4-metoxibenzoico (Figura 1).

---

6. CETINKAYA, Y.; MENZEK, A.; SAHIN, E.; BALAYDIN, H. T.; 2011. **Selective O-demethylation during bromination of (3,4-dimethoxyphenyl)(2,3,4-trimethoxyphenyl)methanone**. *Tetrahedron* 67, p.3483-3489.

7. CVENGROS, J.; NEUFEIND, S.; BECKER, A.; SCHMALZ, H. G.; 2008. **Microwave-Assisted Cleavage of Aryl Methyl Ethers with Lithium Thioethoxide**. *Synlett* 2008, No. 13.

8. ZHANG, J.; LI, Y.; ZHAO, W.; 2005. **Demethylating Reaction of Methyl Ethers** The Proceedings of the 3rd International Conference on Functional Molecules Dalian University of Technology, China, 8-11 September.



**FIGURA 1.** Substratos testados na reação de desmetilação.

## 2. OBJETIVO

### 2.1 Objetivo Geral

Aplicar as melhores condições reacionais para uma nova metodologia de desmetilação para os compostos derivado de alquilresorcinol.

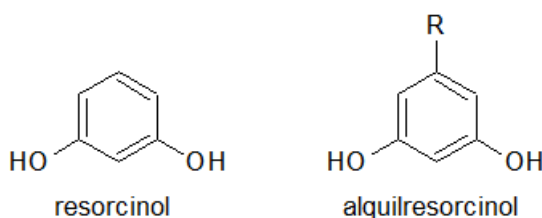
### 2.2 Objetivo específico

- Estudar a seletividade da metodologia em compostos dimetoxilados.
- Estudar o efeito da desmetilação em compostos monometoxilados.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. Alquilresorcinol

Alquilresorcinóis (5-*n*-alquilresorcinóis) são compostos orgânicos conhecidos como lipídios resorcinólicos, cuja estrutura, análoga à dos resorcinóis, consiste de um anel aromático com duas hidroxilas em posição meta (1,3-di-hidroxibenzeno ou resorcinol) e uma cadeia carbônica ligada ao carbono 5 no anel benzênico<sup>9</sup> (Figura 2).



**FIGURA 2.** Estrutura molecular do resorcinol e alquilresorcinol.

Esta estrutura lhes confere a insolubilidade em água e a característica de lipídios fenólicos anfífilos<sup>3</sup>. Devido a suas cadeias alquílicas longas, alquilresorcinóis interagem com os fosfolipídios presentes nas membranas biológicas para formar complexos oligoméricos e poliméricos, o que altera a estrutura e as propriedades da bicamada lipídica<sup>10,11</sup>.

Antigamente, pensava-se que os lipídios fenólicos eram exclusivos do reino vegetal, e estavam presentes somente em certas famílias. A primeira espécie em que os lipídios resorcinólicos foram encontrados foi *Ginkgo biloba*, da família Ginkgoaceae. Depois, a presença de lipídios resorcinólicos foi mostrada também em

9. SIUREK, B.; ROSICKA-KACZMAREK, J.; NEBESNY, E. **Bioactive compounds in cereal grains – occurrence, structure, technological significance and nutritional benefits – a review.** Food Science and Technology International, v. 18, n. 6, p. 559-568, dez. 2012.

10. BITKOV, V.V. et al. **Membrane-structuring properties of bacterial long-chain alkylresorcinols.** Biochemica et Biophysica Acta, v. 1108, n. 2, p. 224-232, jul. 1992.

11. KOZUBEK, A.; TYMAN, J.H.P. **Resorcinolic Lipids, the Natural Non-isoprenoid Phenolic Amphiphiles and Their Biological Activity.** Chemical Reviews, v. 99, n. 1, p. 1-25, jan. 1999.

12. Korycinska, M.; Czelna, K.; Jaromin, A.; Kozubek, A. Food Chem. 116 (2009) 1013-1018



outras espécies, primeiramente em Anacardiaceae, que é uma importante fonte de vários lipídios fenólicos<sup>12</sup>.

Alquilresorcinóis também foram relatados em grãos cereais integrais como trigo e cevada, possuem uma cadeia lateral alquil que varia de 13 a 27 carbonos. A atividade antioxidante foi encontrada em todos os homólogos dos lipídeos resorcinólicos, no entanto, verificou-se que o homólogo com 15 carbonos foi o que apresentou melhor atividade e esta cadeia lateral alquílica pode estar diretamente relacionada na atividade antioxidante em fosfolipídios. O maior prazo de validade no pão integral em relação ao pão branco foi atribuído a atividade antioxidante presente nos alquilresorcinóis encontrados nos grãos integrais<sup>13</sup>

Quanto à aplicação destes compostos, destaca-se o potencial farmacológico e biotecnológico devido a sua grande bioatividade: antibacteriana, antifúngica, antitumoral<sup>9</sup>. Estas atividades sugerem que alquilresorcinóis possuem primariamente o papel defensivo em plantas.<sup>14</sup>

Em um estudo sistemático citotóxico, de compostos ativos biologicamente, da planta medicinal *Lysimachia japonica*, sobre culturas de células KB e outras células antitumorais, mostrou que os lipídios resorcinólicos ácido 5-n-tridecilresorcinólico e 5-n-tridecilresorcinol (grevitol), foram os mais ativos componentes desta planta<sup>15</sup>

Em outro estudo<sup>16</sup> foi detectada a ação antígeno-tóxica e antioxidante *in vitro* de 5-n-alquilresorcinóis. Tais compostos adicionados a células humanas HT29, relacionadas ao câncer de cólon, aumentaram a capacidade de autoproteção destas células contra dano oxidativo em moléculas de DNA provocado por peróxido de hidrogênio, método utilizado em vários estudos.

---

13. DOHME, A. R. L., COX, E. H. and MILLER, E., J. Am. Chem. Soc., 48, 1688, apud SILVERMAN, R.B. **The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action**, 1a ed., Academic Press, Inc, Califórnia, p17, 1992 .

14. KABIR et. al. **New classes of Gram-positive selective antibacterials: Inhibitors of MRSA and surrogates of the causative agents of anthrax and tuberculosis**. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 18, n. 21, p. 5745–5749, nov. 2008.

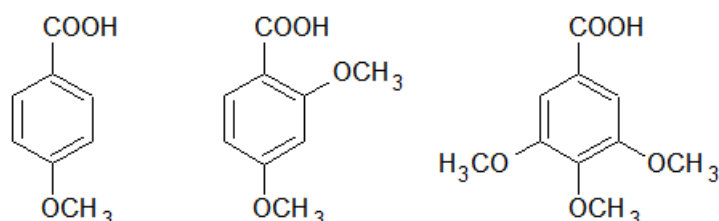
15. LANDBERG, R. et al. **An update on alkylresorcinols – Occurrence, bioavailability, bioactivity and utility as biomarkers**. Journal of Functional Foods, v. 7, p. 77-89, mar. 2014.

16. PARIKKA, K. et al. **In Vitro Antioxidant Activity and Antigenotoxicity of 5-n-Alkylresorcinols**. Journal Of Agricultural And Food Chemistry, v. 54, n. 5, p. 1646-1650, mar. 2006.

Estudos mostraram o uso de alquilresorcinóis como biomarcadores na ingestão de grãos integrais devido à sua presença quase unicamente em alimentos que contêm centeio e trigo. Dado que diversos estudos têm comprovado a associação entre o aumento do consumo de grãos integrais e/ou farelo de cereais e a diminuição do risco de doenças crônicas, a possibilidade de facilmente identificar produtos que contêm grãos integrais poderia auxiliar na determinação dos alimentos que proporcionam maior benefício à saúde do ser humano. <sup>17, 18</sup>

### 3.2. Ácidos metoxibenzoicos

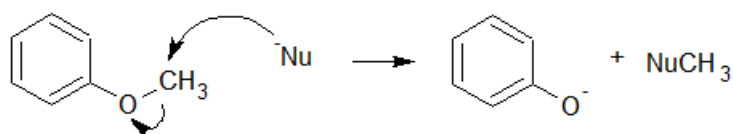
Os ácidos metoxibenzoicos são compostos formados por um anel benzeno, uma carboxila e um ou mais grupos metoxila (ácidos dimetoxi, trimetoxibenzoico, etc). Também são chamados de aril metil éteres em sua estrutura (Figura 3) estão presentes os grupos funcionais ácido carboxílico, éter e anel aromático, podendo, assim, participar em reações características a cada uma destas funções orgânicas.



**FIGURA 3.** Estruturas moleculares dos ácidos 1-metoxibenzoico, 2,4-dimetoxibenzoico e 3,4,5-trimetoxibenzoico, respectivamente.

### 3.3. O-desmetilação de Ácidos metoxibenzoicos

Uma das etapas sintéticas na preparação de análogos monometoxilados de alquilresorcinóis a partir de aril metil éteres, é a desmetilação de um de seus grupos metoxilas, utilizando principalmente uma reação via S<sub>N</sub>2, conforme mostra a Esquema 2.



**ESQUEMA 2.** Mecanismo geral de O-desmetilação via S<sub>N</sub>2.

O ataque nucleofílico ocorre sempre no carbono metílico, pois é o que contém maior densidade positiva de carga devido à eletronegatividade do oxigênio e também por não estar no mesmo plano do anel benzeno.

Entretanto, uma das dificuldades na obtenção do produto desejado é a grande estabilidade do grupo metoxila, o qual é muito utilizado na proteção de fenóis durante a síntese de diversos fármacos, drogas e outros produtos químicos finos<sup>20</sup>. Esta estabilidade é característica de éteres, que apresentam baixa reatividade à substituição nucleofílica devido a seus grupos de partida fortemente básicos, e não reagem com diversos reagentes utilizados em Química Orgânica, podendo, assim, serem utilizados como solventes em várias reações<sup>21</sup>.

Para que a reação de O-desmetilação ocorra é necessário tornar o ânion fenolato um grupo de partida melhor, utilizando, geralmente, um ácido prótico ou de Lewis<sup>15</sup>. Assim, nota-se a grande importância da definição de uma metodologia eficiente de clivagem quimio e regioseletiva de aril metil éteres.

### 3.3.1. Ácidos de Lewis

Um dos primeiros reagentes utilizados na desproteção de aril metil éteres foi o tricloreto de boro ( $\text{BCl}_3$ ). Em um estudo de 1966<sup>22</sup>, pesquisadores da Universidade de Liverpool apresentam uma metodologia para desmetilar de forma rápida grupos metoxila situados na posição orto a um grupo carbonila: adição de  $\text{BCl}_3$ , resfriado a  $-70^\circ\text{C}$ , ao reagente em cloreto de metileno frio. O estudo estabelece que a seletividade do método depende da coordenação do átomo de boro com dois átomos de oxigênio ao formar um anel de seis membros. Com o tempo variando entre 5 a 120 minutos, os rendimentos obtidos estiveram entre 75 e 90%.

---

17. ZHU, Y. et al. **Identification and Pharmacokinetics of Novel Alkylresorcinol Metabolites in Human Urine, New Candidate Biomarkers for Whole-Grain Wheat and Rye Intake.** *The Journal of Nutrition*, v. 144, n. 2, p. 114-122, 20 nov. 2013.

18. LANDBERG, R. et al. **Alkylresorcinols as biomarkers of whole-grain wheat and rye intake: plasma concentration and intake estimated from dietary records.** *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 87, n. 4, p. 832–838, abr. 2008.

19. CLAYDEN et al. **Organic Chemistry.** IE - Oxford, 2000, p. 432, 589.

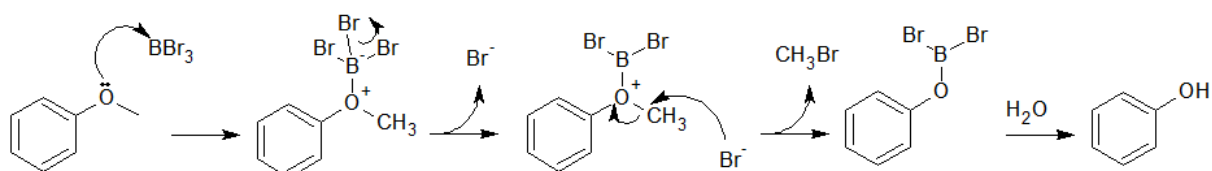
20. FANG, Z. et al. **Lithium chloride-catalyzed selective demethylation of aryl methyl ethers under microwave irradiation.** *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 274, p. 16-23, 03 set. 2007.

21. MCMURRY, J. **Química Orgânica**, vol. 2. Tradução da 6ª ed. norte-americana. São Paulo, Cengage Learning, 2009.

Em 1968 foi apresentado outro ácido de Lewis com o átomo de boro como reagente para esta reação, o tribrometo de boro ( $\text{BBr}_3$ )<sup>23</sup>. Neste método, a *O*-desmetilação foi testada em diversos substratos, sob temperatura inicial de 20 ou -80°C, tempo reacional entre 3 horas a 7 dias, com diversas proporções (reagente : (substrato), e diclorometano, *n*-pentano ou benzeno como solvente. Um aprimoramento destes métodos é a adição do iodeto de tetrabutílamônio ( $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ ) ao  $\text{BBr}_3$ <sup>6</sup>, pois esta mistura possibilita a ocorrência da reação em temperaturas mais brandas, próximas à ambiente. Esta metodologia consiste no tratamento da solução do substrato (0,2-0,5 M) e do  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$  (1,1 equivalentes) em diclorometano anidro com  $\text{BBr}_3$  (1M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a -78°C. A temperatura foi mantida a 0, 10 ou 20°C, com tempos reacionais de uma a seis horas. Éteres aril metílicos e etílicos reagem rapidamente, enquanto os que contém o grupo isopropil não. Os rendimentos apresentados estão entre 64 e 98%.

Outra metodologia interessante é o uso de cloreto de berílio ( $\text{BeCl}_2$ ) em excesso<sup>24</sup>: a desmetilação de diversos aril metil éteres derivados de benzofenonas, xantonas, antraquinonas e arenos substituídos se processou em até 8 horas e resultou em rendimentos acima de 90%. Os substratos foram tratados com 3 equivalentes de  $\text{BeCl}_2$  sob refluxo em benzeno ou tolueno.

A maioria das reações com ácidos de Lewis apresentam o mesmo mecanismo para a reação com o  $\text{BBr}_3$  (Esquema 3)<sup>19</sup>.



**ESQUEMA 3.** Mecanismo de *O*-desmetilação com  $\text{BBr}_3$ . Baseado em: CLAYDEN, 2000, p. 432.

### 3.3.2. Bases de Lewis:

Em um estudo de 1970<sup>25</sup> foi publicado sobre a desmetilação de aril metil éteres com o íon tioetóxido em DMF como solvente. O método apresentado consiste na reação sob solvente em refluxo e em meio de nitrogênio. Diversos substratos foram testados, obtendo-se altos rendimentos.

Em 1997 outro grupo de pesquisadores<sup>26</sup> propôs um método para esta reação utilizando amidas: bis(trimetilsilil)amida de sódio ( $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ ) e di-isopropilamida de

lítio, (LDA ou  $(\text{LiN}(i\text{-Pr})_2)$ ). Aril metil éteres foram tratados com 1,5 equivalentes de um dos dois reagentes, em uma mistura de tetraidrofurano (THF) e 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMEU), e em temperatura de 185°C, resultando em rendimentos de 80 a 97% .

No comparativo entre os dois reagentes, o estudo comprova a menor reatividade da bis(trimetilsilil)amida de sódio e determina que o uso do LDA resulta em desmetilação total do substrato, enquanto a monodesmetilação é possível com o primeiro reagente devido ao maior impedimento estérico presente em sua estrutura. Esta estratégia é aplicável em metoxiarenos que contêm tanto um grupo retirador quanto doador de elétrons em sua estrutura.

Um estudo<sup>27</sup> mostrou a investigação da regioseletividade de reação com uso de etanotiolato de sódio em DMF, no qual determinou que o método é conveniente para a desproteção regioseletiva de aril metil éteres substituídos com grupos captadores de elétrons, onde a desmetilação acontece na metoxila em posição *para* a um destes grupos. A melhor condição reacional encontrada foi temperatura a 80°C, DMF como solvente e 3,5 horas de reação.<sup>27</sup>

### 3.3.3. Outros métodos:

Estudos mostraram a O-desmetilação seletiva de aril metil éteres sob irradiação micro-ondas. Diversos sais e solventes foram testados, mas os resultados apontaram maior conversão do substrato em produto com o uso de cloreto de lítio em DMF. Os testes com o uso desta metodologia apresentaram altos rendimentos e menor tempo gasto em relação aos métodos convencionais sob refluxo.<sup>28</sup>

---

22. DEAN, F.H. et al. **Boron trichloride as a selective demethylating agent.** Tetrahedron Letters, v. 7, n. 35, p. 4153-4159, 1966.

23. MCOMIE, J.F.W.; WATTS, M.L.; WEST, D.E. **Demethylation of aryl methyl ethers by boron tribromide.** Tetrahedron, v. 24, n. 5, p. 2289-2292, 1968.

24. SHARGHI, H.; TAMADDON, F. **BeCl<sub>2</sub> as a new highly selective reagent for dealkylation of aryl-methyl ethers.** Tetrahedron, v. 52, n. 43, p. 13623–13640, 1996.

25. FEUTRILL, G.I. & MIRRORINGTON, R.N. **Demethylation of aryl methyl ethers with thioethoxide ion in dimethyl formamide.** Tetrahedron Letters, v. 11, n. 16, p. 1327-1328, 1970.

26. HWU, J.R. et al. **Sodium Bis(trimethylsilyl)amide and Lithium Diisopropylamide in Deprotection of Alkyl Aryl Ethers:  $\alpha$ -Effect of Silicon.** Journal of Organic Chemistry, v. 67, n. 12, p. 4097-4104, 13 jun. 1997.

Outros estudos mostraram a utilização de um reagente sólido para a reação de O-desmetilação, este reagente é polímero funcional sintetizado a partir da molécula de 1-*N*-ferrocenilmetil benzimidazol. Este polímero foi testado em diversas condições reacionais e substratos metoxilados, sendo os melhores rendimentos obtidos com o uso de DMF sob refluxo e 300 mg do reagente. Neste estudo também foi determinado a possibilidade de reutilização do polímero em até cinco vezes sem que fosse notada a diminuição de sua atividade catalítica.

Outra dificuldade apresentada nos métodos existentes é a eficiência da O-desmetilação seletiva em compostos contendo mais de um grupo metoxila, pois, na maioria das vezes, ocorre a desmetilação total da molécula. Uma forma de obter compostos hidróxi-monometoxi fenólicos seria a metilação de substratos polifenólicos, porém, esta reação também resulta em vários subprodutos, sendo o produto desejado de difícil separação da mistura.

### **3.4. Descarboxilação de ácidos carboxílicos aromáticos**

A reação de descarboxilação ocorre principalmente em compostos aromáticos e é um procedimento difícil de realizar devido à instabilidade dos intermediários formados durante a reação; assim, faz-se necessário muitas vezes utilizar condições drásticas<sup>30</sup>.

Existem dois principais mecanismos para esta descarboxilação<sup>31</sup>:

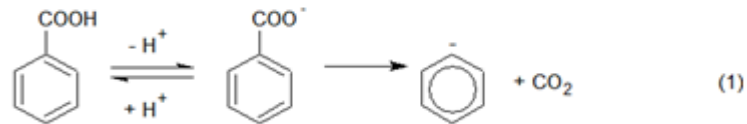
a) **Catálise básica:** em meio básico, o íon carboxilato se decompõe diretamente a CO<sub>2</sub> e ânion fenila na reação 1 (Esquema 4).

---

27. DODGE, J.A. et al. **Regioselectivity in the Alkaline Thiolate Deprotection of Aryl Methyl Ethers.** Journal of Organic Chemistry, v. 60, n. 3, fev. 1995.

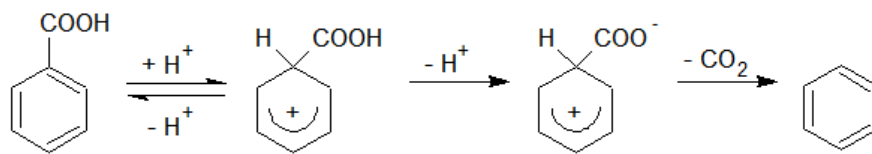
28. FREY, L.F. et al. **Practical synthesis of a highly functionalized thiazole ketone.** Tetrahedron, v. 59, n. 33, p. 6363–6373, 11 ago. 2003.

29. KURANE, R. et al. **Ferrocene tagged functional polymer: a robust solid-phase reagent for O-demethylation.** Tetrahedron Letters, v. 53, p. 6361-6366, 2012.



**ESQUEMA 4.** Esquema da descarboxilação de ácidos benzoicos em meio básico. Fonte: MANION et al. (1996).

b) **Catálise ácida:** em meio ácido, o ataque eletrofílico a um próton resulta no deslocamento de  $\text{CO}_2$  (Esquema 5); esta catálise é favorecida pela presença de substituintes elétron-doadores no anel.



**ESQUEMA 5.** Esquema da descarboxilação de ácidos benzoicos em meio ácido. Fonte: MANION et al. (1996).

30. DICKSTEIN, J.S. et al. **Development of a Catalytic Aromatic Decarboxylation Reaction.** Organic Letters, v. 9, n. 13, p. 2441-2444, 21 jun. 2007

31. MANION, J.A.; MCMILLEN, D.F.; MALHOTRA, R. **Decarboxylation and Coupling Reactions of Aromatic Acids under Coal-Liquefaction Conditions.** Energy & Fuels, v. 10, n. 3, p. 776-788, maio 1999.

## **4. PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1. Procedimento geral**

Em balão de fundo redondo, servido de agitação magnética e aparelho de destilação, foram adicionados 1 mmol do substrato em 40 mL de etileno glicol e, em seguida, 23 equivalente de hidróxido de potássio. Então, a mistura foi destilada até a temperatura constante de 120°C, para a remoção total de água. A mistura reacional foi, então, mantida sob agitação e aquecimento (180°C) até o término da reação. Em seguida, a mistura foi neutralizada com solução de ácido sulfúrico 1% (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o produto extraído com acetato de etila (3 × 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> e, após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina e por cromatografia gasosa (detector MS). Alíquotas, (submetidas a micro-extrações) foram retiradas de hora em hora, até um período de 4 horas de reação. Após esse período, havendo ainda material de partida, alíquotas eram retiradas de 4 em 4 horas até um máximo de 24 horas. Todas as alíquotas foram submetidas à análise de CG/MS (Cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massa de baixa resolução, marca Varian, modelo GC-431/MS-210).

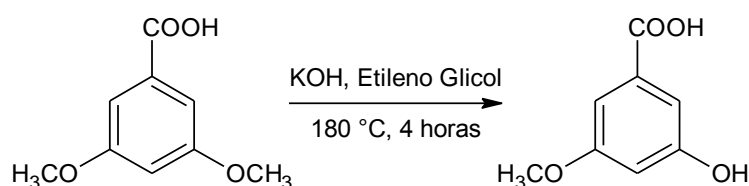
Para determinação da proporção dos produtos obtidos em cada reação teste foram consideradas apenas as áreas relativas aos picos dos produtos de interesse, bem como o do material de partida.

O procedimento acima foi aplicado nos substratos ácido 2,3-dimetoxibenzoico, ácido 2,4-dimetoxibenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido 2-metoxibenzoico e o ácido 4-metoxibenzoico para verificar a ocorrência da desmetilação.



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

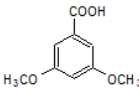
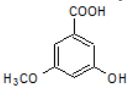
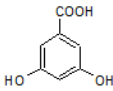
Em testes realizados anteriormente em nosso laboratório<sup>5</sup> utilizando o ácido 3,5-dimetoxibenzoico (Tabela 1), observamos que a melhor conversão do substrato na reação de O-desmetilação (Esquema 6) ocorre na presença de 23 equivalentes de base, etileno glicol, à temperatura de 180°C durante 4 horas, pois o material de partida é consumido na sua maior parte e não acontece a segunda desmetilação.



**ESQUEMA 6** – Esquema da metodologia aplicada à O-desmetilação seletiva do ácido 3,5-dimetoxibenzoico.<sup>5</sup>

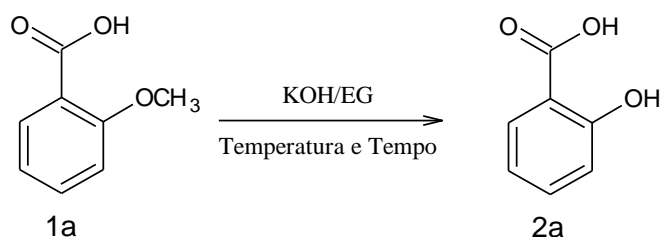
Essa metodologia foi aplicada nos substratos ácido 2-metoxibenzoico, ácido 4-metoxibenzoico, ácido 2,3-dimetoxibenzoico, ácido 2,4-dimetoxibenzoico e no ácido 2,6-dimetoxibenzoico para verificar a ocorrência da O-desmetilação.

**TABELA 1.** Resultados das reações testadas anteriormente para a monodesmetilação do ácido 3,5-dimetoxibenzoico.<sup>5</sup>

Teste	Temperatura (°C)	KOH (eq.)	Tempo (h)	Solvente	Rendimento (%)		
							
1	220	3,7	16	DEG	44,5	42,6	12,9
2	220	5	16	DEG	18,1	48,3	33,6
3	180	5	16	DEG	100	0	0
4	220	23	4	DEG	0	68,9	31,1
5	220	23	16	DEG	0	26,7	73,3
6	180	23	16	DEG	10,3	83,7	6,1
<b>7</b>	<b>180</b>	<b>23</b>	<b>4</b>	<b>EG</b>	<b>13,8</b>	<b>86,2</b>	<b>0</b>
8	180	-	12	EG	100	0	0
9	120	23	16	EG	100	0	0
10	120	-	24	EG	100	0	0

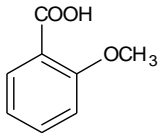
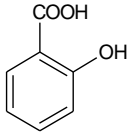
A fim de estabelecer as melhores condições para uma metodologia simples e eficiente na *O*-desmetilação do ácido 2-metóxicoibenzoico, testes iniciais foram realizados de acordo ao procedimento experimental descrito, variando-se temperatura e tempo, conforme a tabela 2.

O Esquema 7 esquematiza a conversão do substrato 1a em produtos da desmetilação 2a. Os resultados foram obtidos através da análise de espectros de CG/MS.

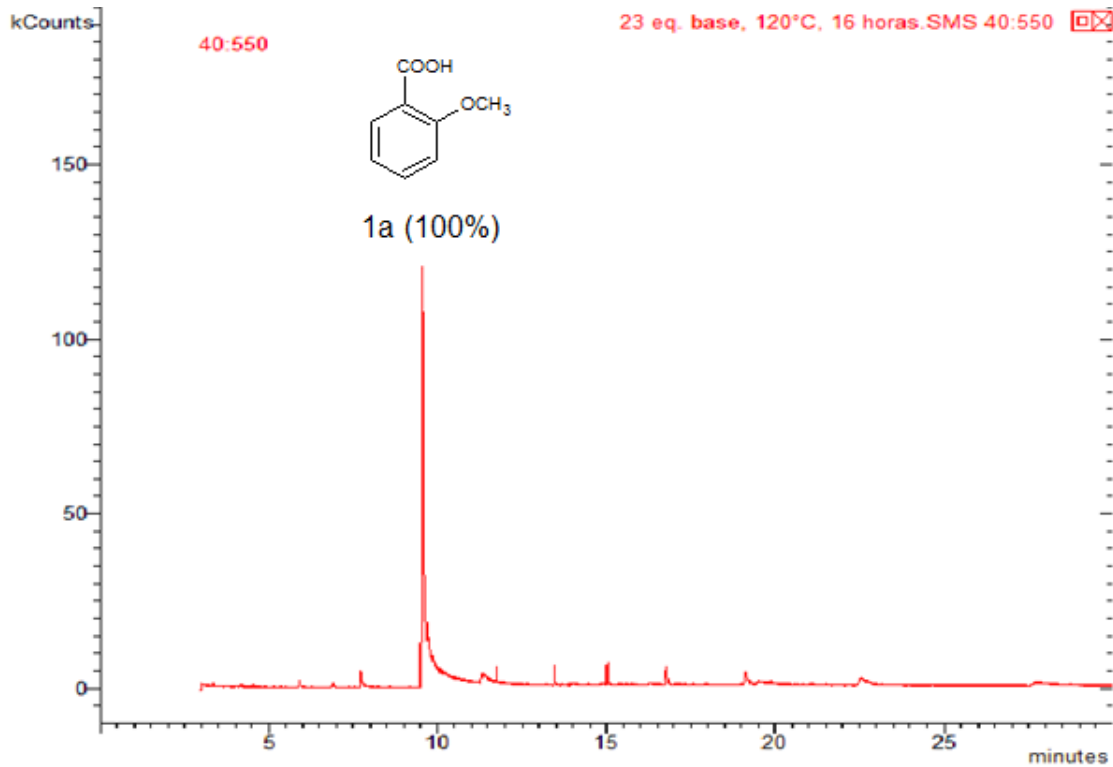


**ESQUEMA 7.** Esquema da reação de *O*-desmetilação para o ácido 2- metoxibenzoico.

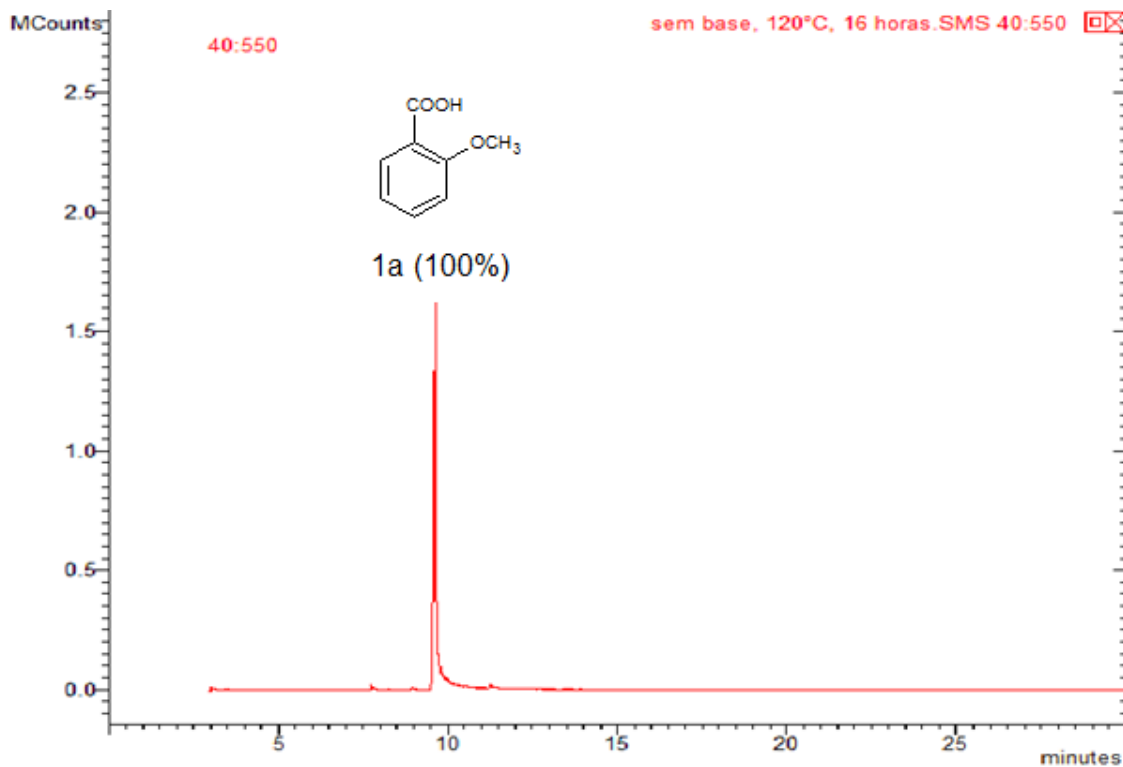
**TABELA 2.** Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico.

Teste	Temperatura (°C)	KOH (eq.)	Tempo (h)	Porcentagem de conversão (%)	
					
1	120	-	16	100%	--
2	120	23	16	100%	--
3	180	-	10	--	--
4	180	23	5	--	100%

Nos **testes 1 e 2**, não houve conversão do substrato 1a em produto quando a reação foi realizada na temperatura de 120°C mesmo os testes sendo realizados na presença de base, sendo todo o material de partida recuperado após 16 horas de reação (Figura 4 e 5). O espectro de massa deste compostos está em apêndices.

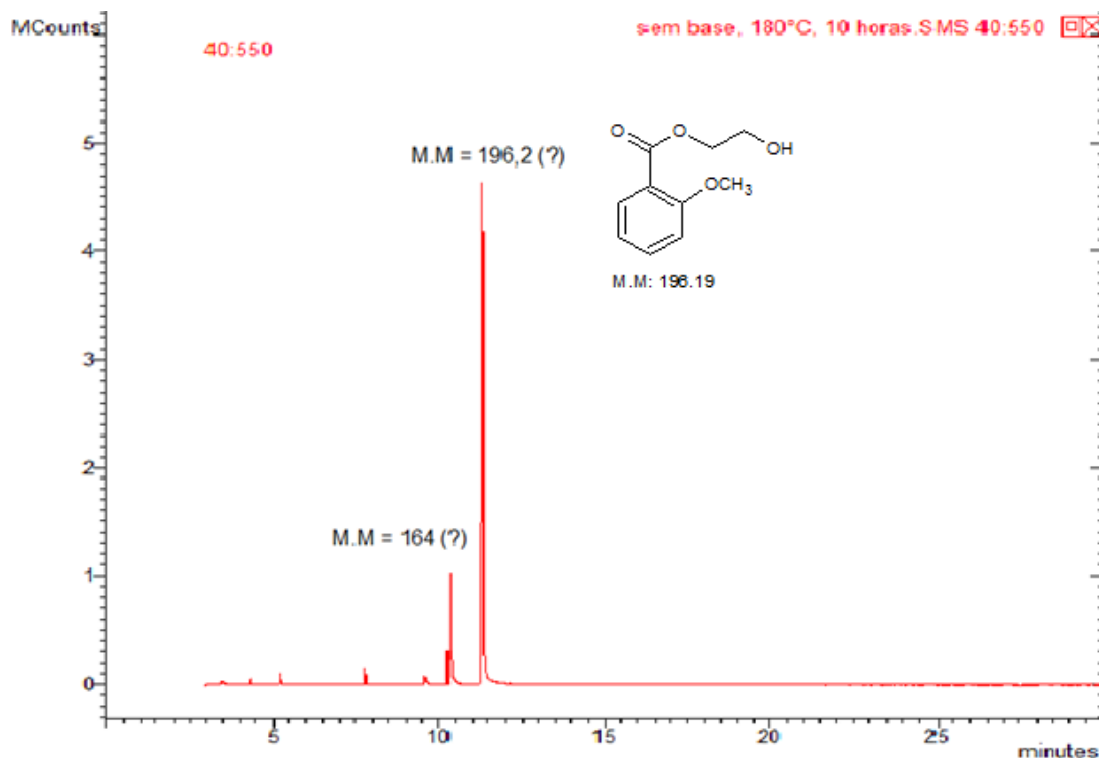


**FIGURA 4.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico nas condições do Teste 1.



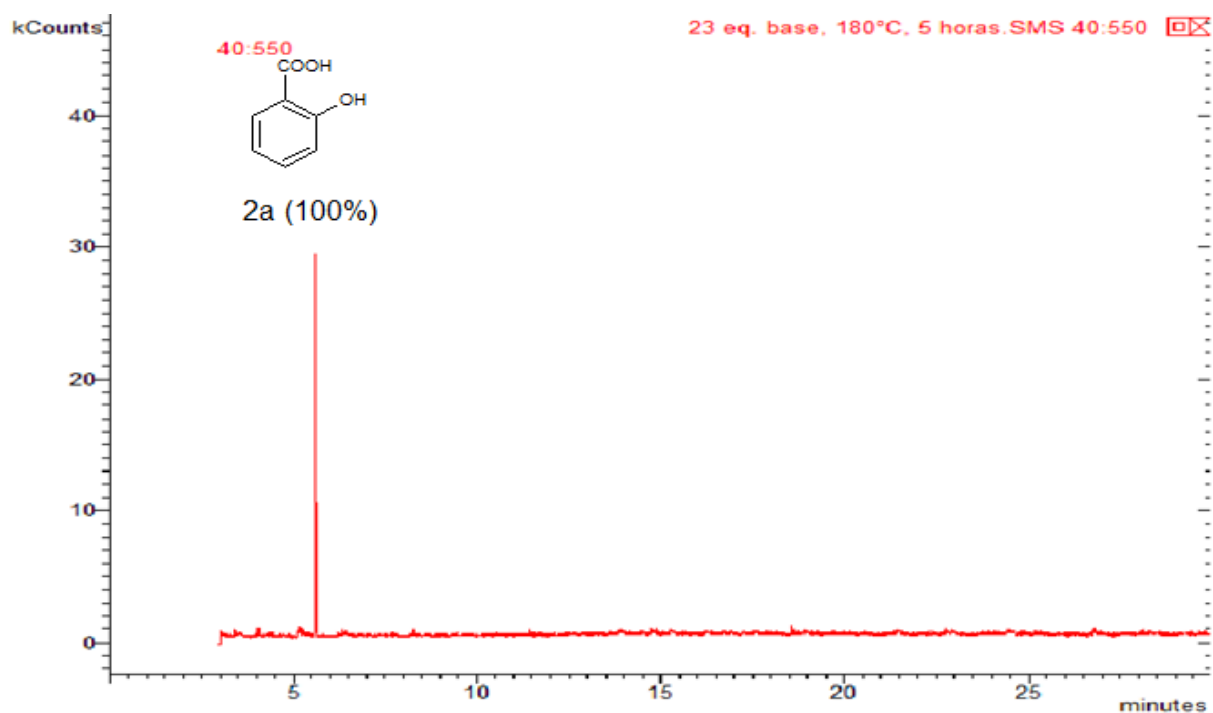
**FIGURA 5.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico nas condições do Teste 2.

No **teste 3** não ocorreu a formação de nenhum produto esperado (Figura 6). Mas pela massa molecular de 196,2, podemos deduzir que houve a formação de um ester.



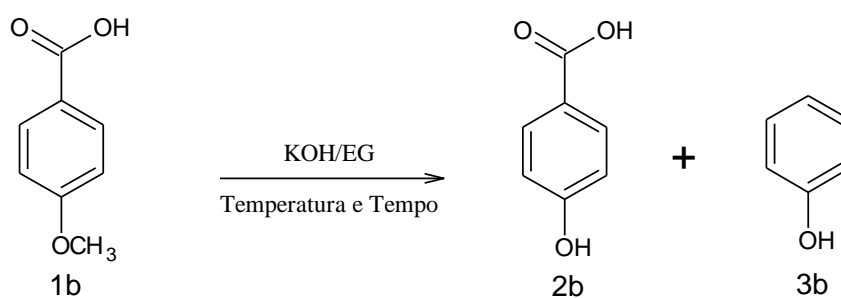
**FIGURA 6.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico nas condições do Teste 3.

O resultado do **teste 4** para o ácido 2-metoxibenzoico, apresentado na figura 7 foi satisfatório. O rendimento foi de 100% para o produto esperado monodesmetilado (2a) em 5 horas de reação. Demonstrando que o composto com um grupamento metoxila ligado orto- à carbonila favorece a formação do produto desmetilado. O espectro de massa deste compostos está em apêndice.



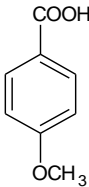
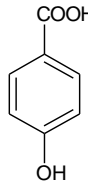
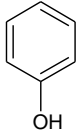
**FIGURA 7.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2-metoxibenzoico nas condições do Teste 4.

Para verificar a influência da posição do grupamento metoxila foi realizado teste com o composto 1b (Esquema 8), os resultados são mostrados na tabela 3.

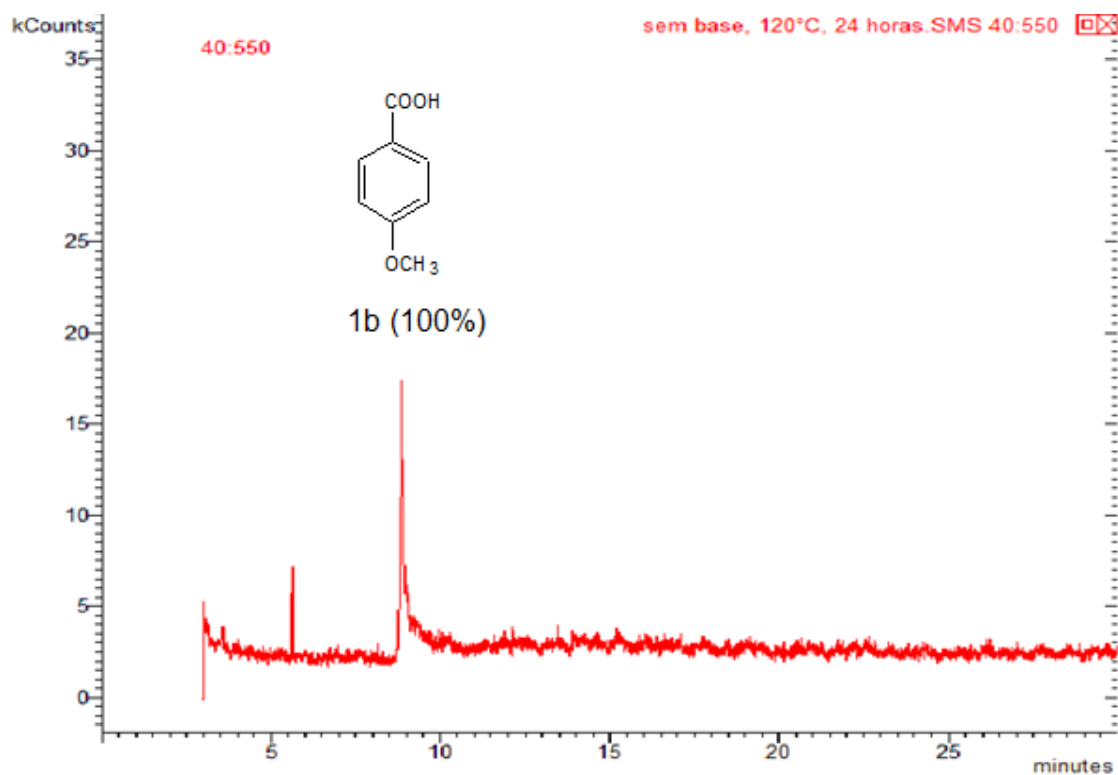


**ESQUEMA 8.** Esquema da reação de O-desmetilação para o ácido 4-metoxibenzoico.

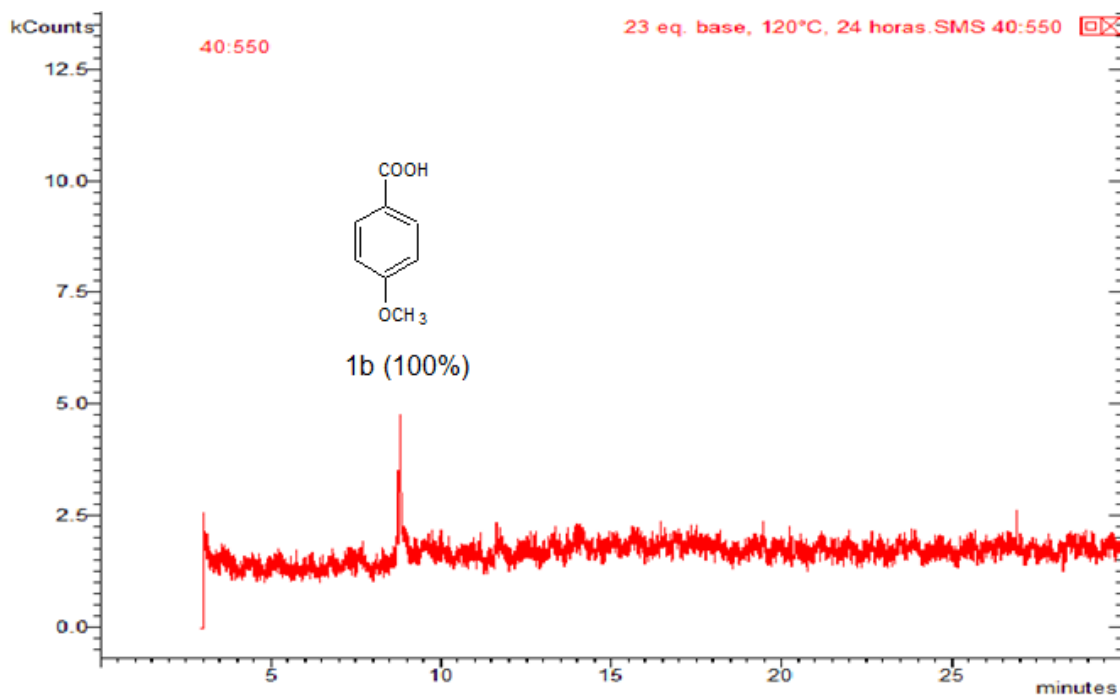
**TABELA 3.** Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico.

Teste	Temperatura (°C)	KOH (eq.)	Tempo (h)	Porcentagem de conversão (%)		
						
5	120	--	24	100%	--	--
6	120	23	24	100%	--	--
7	180	--	24	100%	--	--
8	180	23	16	14,4%	--	85,6%

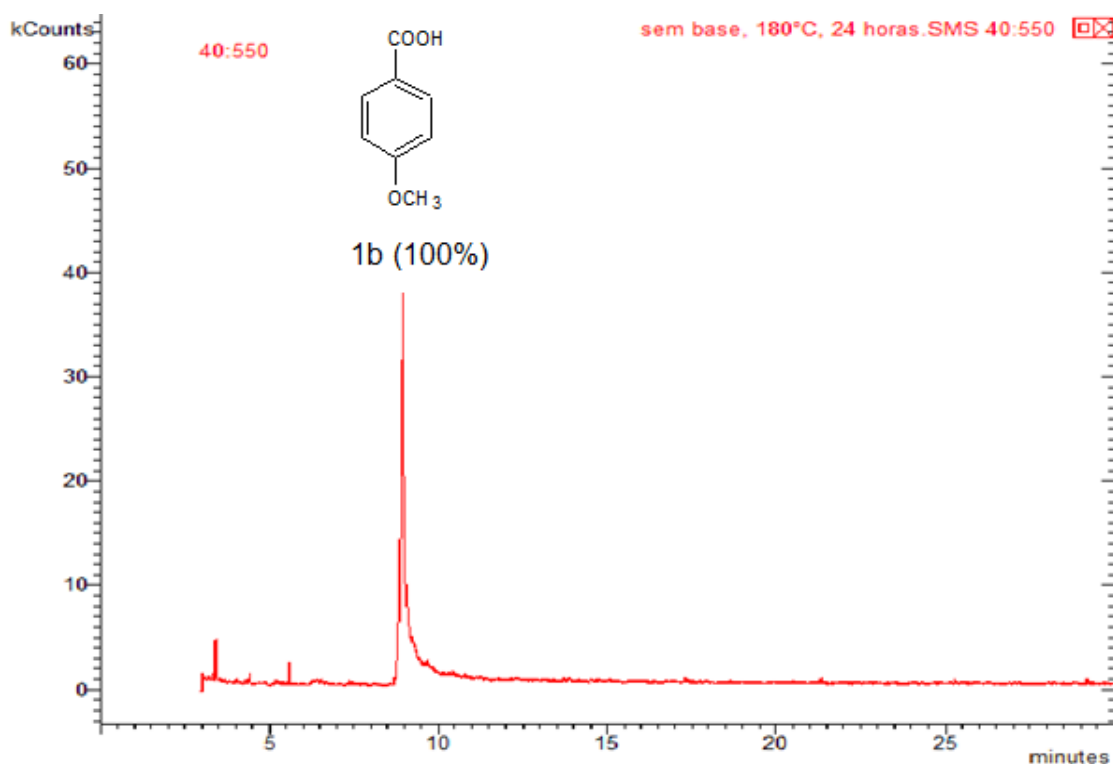
Nos **testes 5, 6 e 7**, não houve conversão do substrato 1b em produto, sendo todo o material de partida recuperado após 24 horas de reação (Figura 8, 9 e 10). Os espectros de massas desses compostos estão em apêndices.



**FIGURA 8.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico nas condições do Teste 5.



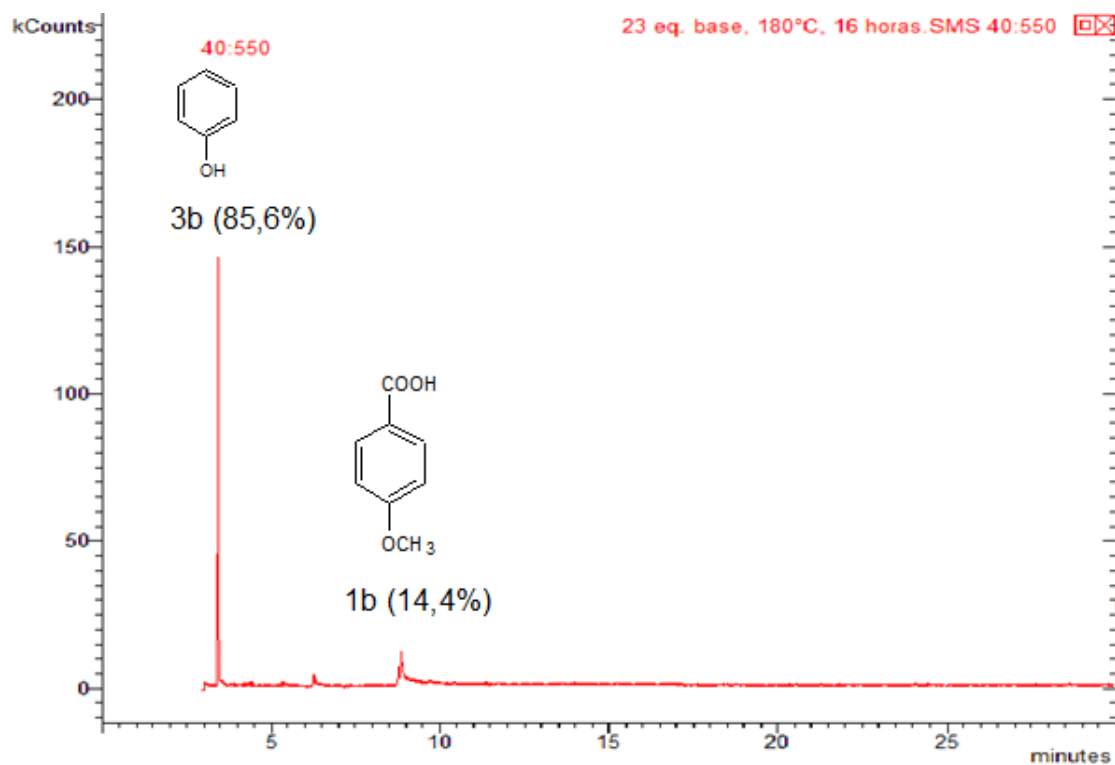
**FIGURA 9.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico nas condições do Teste 6.



**FIGURA 10.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico nas condições do Teste 7.

O resultado do **teste 8** apresentado na figura 11, mostram a formação do produto descarboxilado/desmetilado (3b) num rendimento de 85,6%. Isso demonstra que o grupamento metoxila em posição para- à carbonila favorece a descarboxilação em

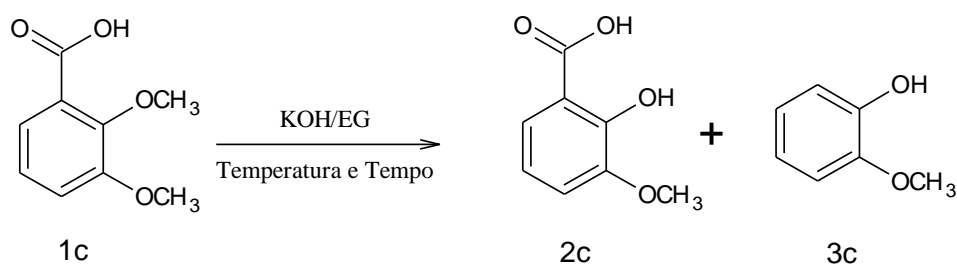
altas temperaturas e à presença da base faz com que ocorra a desmetilação. O espectro de massa deste compostos está em apêndices,



**FIGURA 11.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 4-metoxibenzoico nas condições do Teste 8.

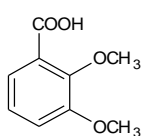
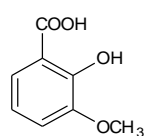
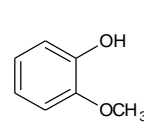
Para verificar a seletividade desta metodologia na reação, realizamos testes em compostos que possuam duas metoxila na sua estrutura. Primeiramente testamos o composto ácido 2,3-dimetoxibenzoico. O Esquema 9 esquematiza a conversão do substrato (1c) em produtos da desmetilação (2c) e descarboxilação/desmetilação (3c). Os resultados foram obtidos através da análise de espectros de CG/MS.



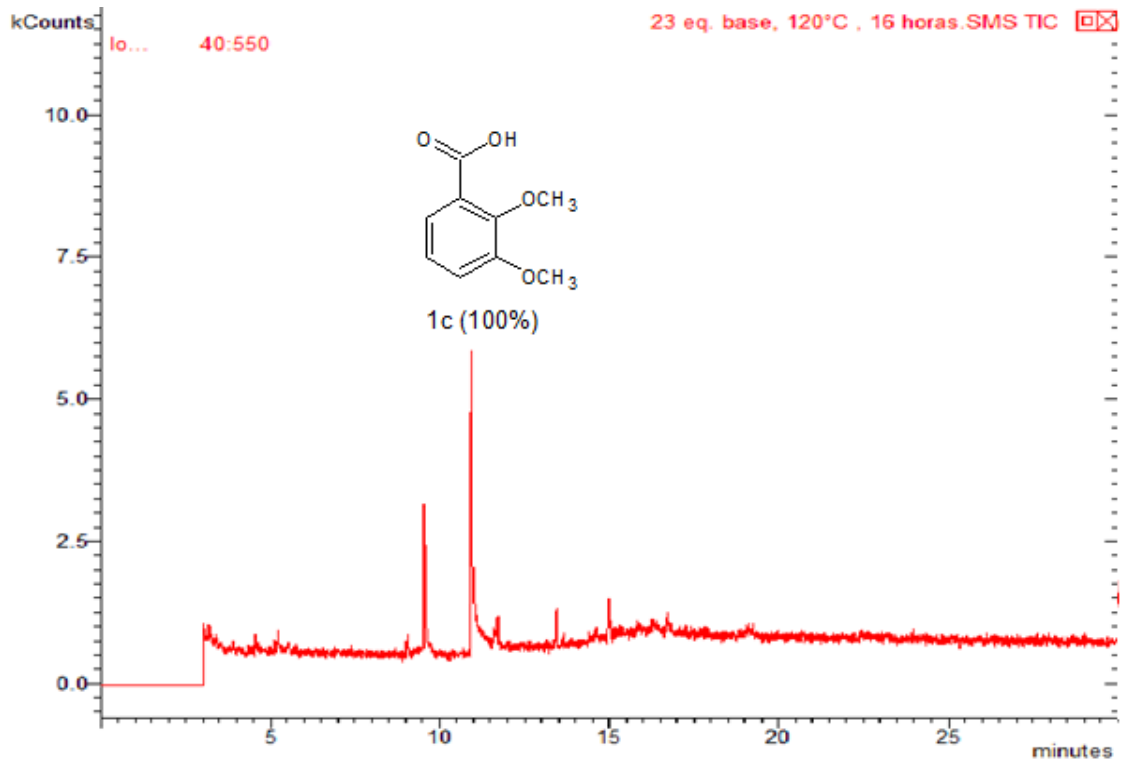


**ESQUEMA 9.** Esquema da reação de O-desmetilação para o ácido 2,3-dimetoxibenzoico.

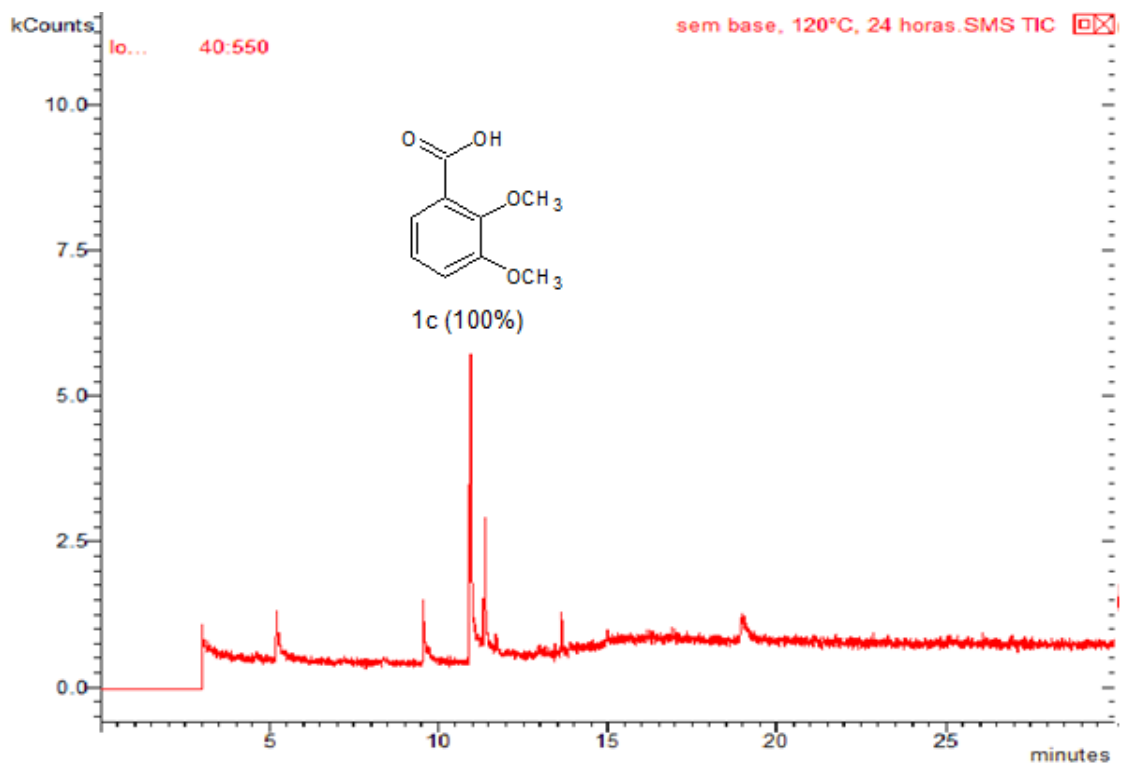
**TABELA 4.** Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico.

Teste	Temperatura (°C)	KOH (eq.)	Tempo (h)	Porcentagem de conversão (%)		
						
9	120	-	16	100%	--	--
10	120	23	24	100%	--	--
11	180	-	24	41%	--	8,4%
12	180	23	24	81,3%	12,4%	6,3%

Como apresentado na TABELA 4 os **testes 9 e 10**, não houve conversão do substrato 1c em produtos quando a reação aconteceu na temperatura 120°C mesmo os testes sendo realizado na presença ou ausência de base, sendo todo o material de partida recuperado após 16 horas e 24 horas respectivamente de reação (Figura 12 e 13). O espectro de massa deste compostos está em apêndices.

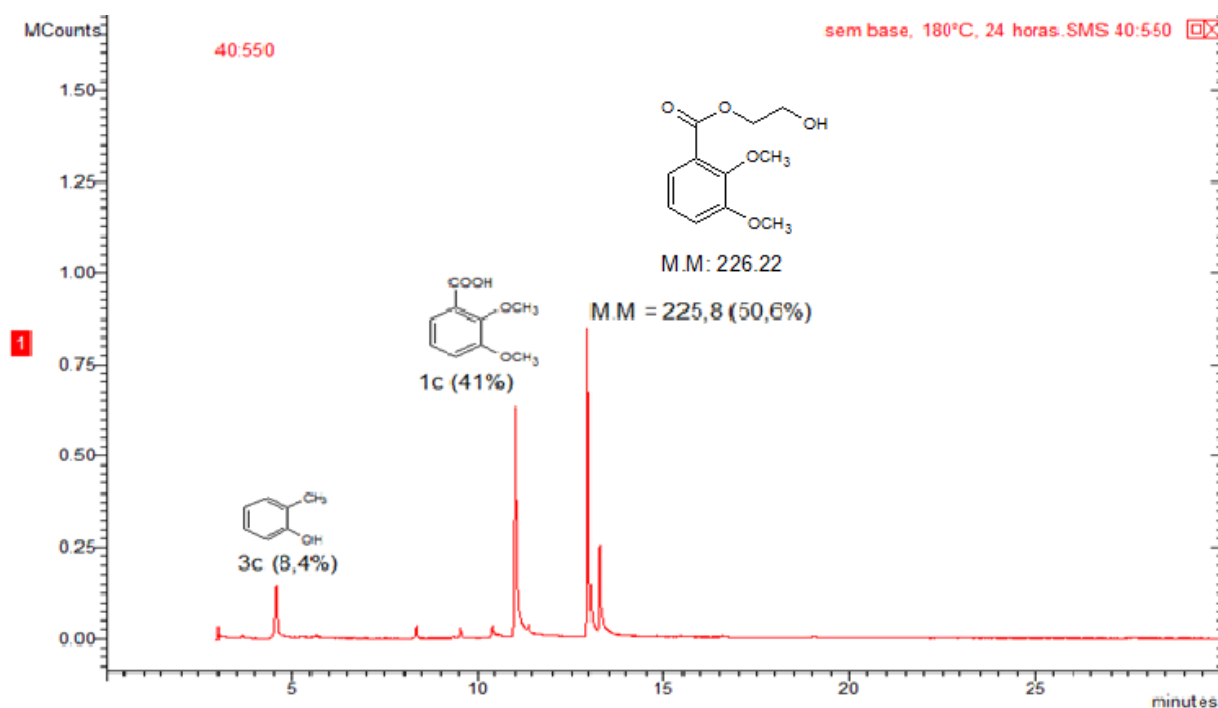


**FIGURA 12.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 9.



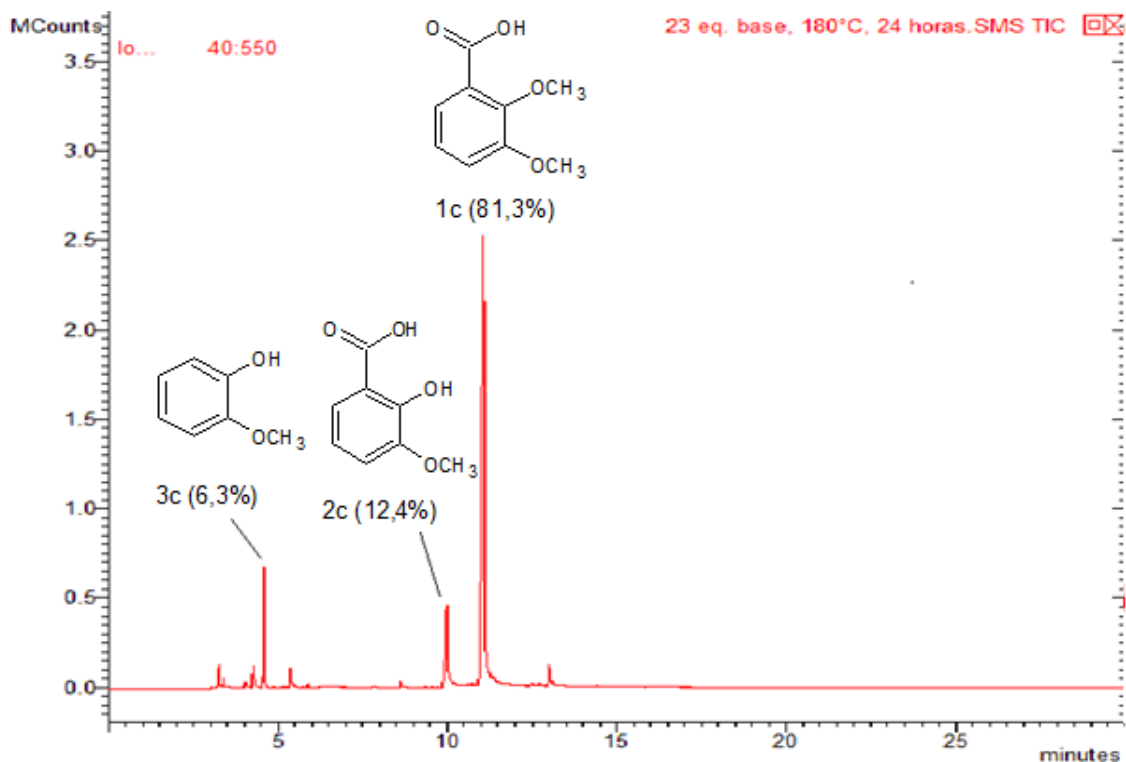
**FIGURA 13.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 10.

No teste 11 houve o aumento da temperatura para 180°C. Entretanto, não houve a formação do produto desejado e sim do produto descarboxilado/desmetilado, o rendimento do produto foi de 8,4% (3c) e a porcentagem de material de partida recuperado foi de 41% (Figura 14). Também houve a formação do éster numa porcentagem de 50,6%. Os respectivos espectros de massas dos compostos obtidos neste teste estão em apêndices.



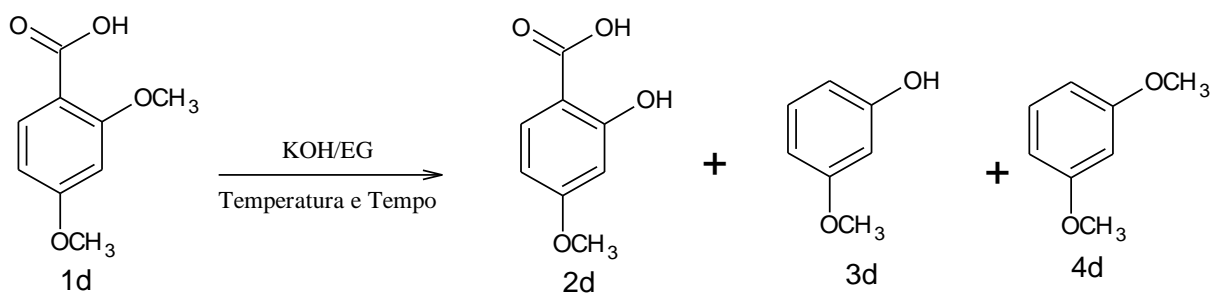
**FIGURA 14.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 11.

O teste 12 foi realizado à temperatura de 180°C e 23 equivalentes de base. Esta reação foi mantida durante 24 horas e resultou em 12,4% do produto monodesmetilado (2c) e 81,3% de material de partida não convertido, houve também a formação do produto descarboxilado, 6,3% do 2-metoxifenol (3c) conforme mostra a análise do cromatograma na figura 15. Os espectros de massas identificam as moléculas de interesse estão no apêndices.



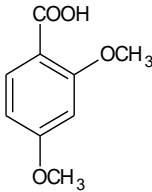
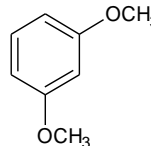
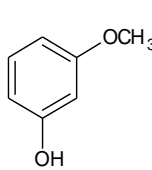
**FIGURA 15.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,3-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 12.

Para verificar a influência da posição do grupamento metoxila na reação, o composto ácido 2,4-dimetoxibenzoico (1d) foi testado sob as mesmas condições reacionais (Esquema 10). A tabela 5 mostra os resultado encontrados para este composto.

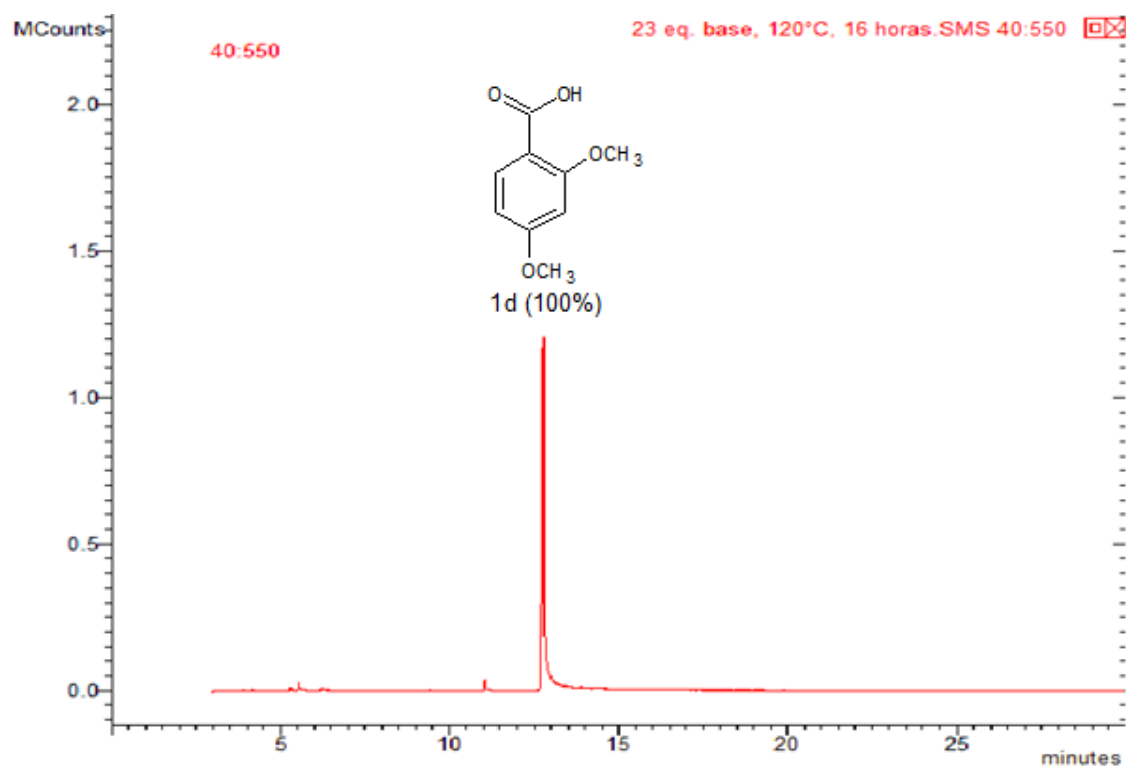


**ESQUEMA 10.** Esquema da reação de O-desmetilação para o ácido 2,4-dimetoxibenzoico.

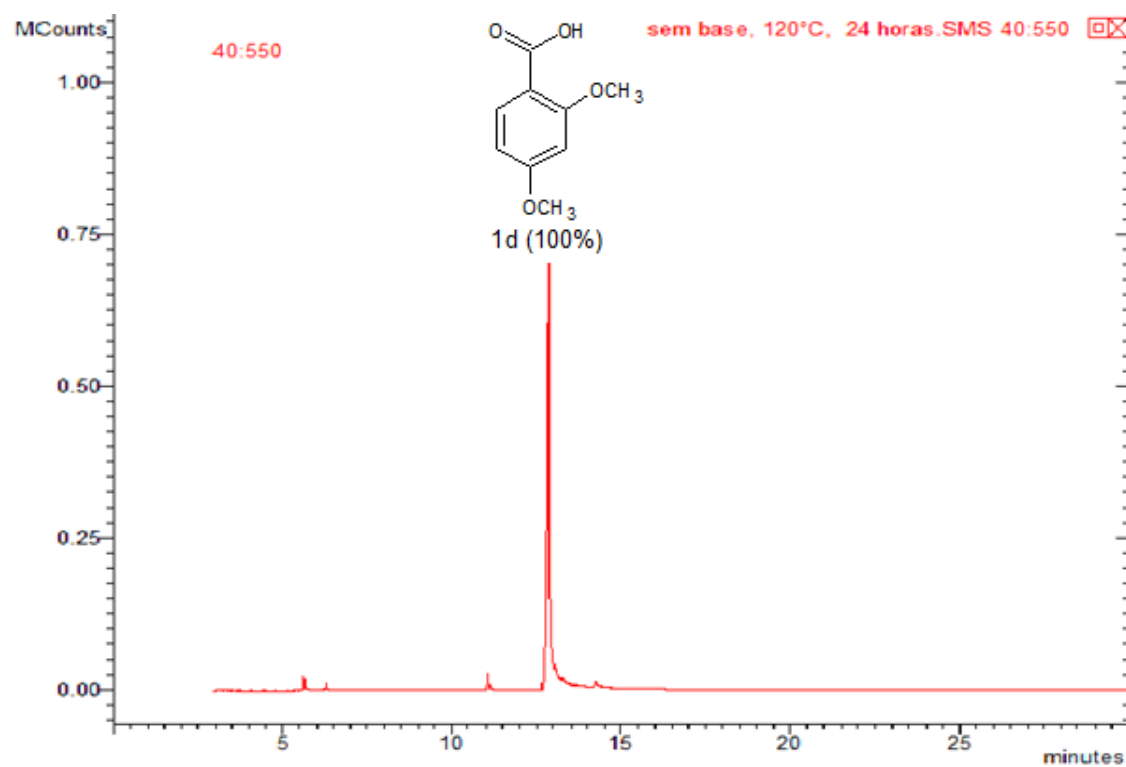
**TABELA 5.** Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico.

Teste	Temperatura (°C)	KOH (eq.)	Tempo (h)	Porcentagem de conversão (%)		
						
13	120	-	16	100%	--	--
14	120	23	24	100%	--	--
15	180	-	24	84%	16%	--
16	180	23	16	--	29,1%	70,9%

Como apresentado na tabela 5 os **testes 13 e 14**, realizado na temperatura 120°C não houve formação de produto mesmo os testes sendo realizado na presença de base, sendo todo o material de partida recuperado após 16 horas e 24 horas respectivamente de reação (Figura 16 e 17). O espectro de massa deste compostos está em apêndices.

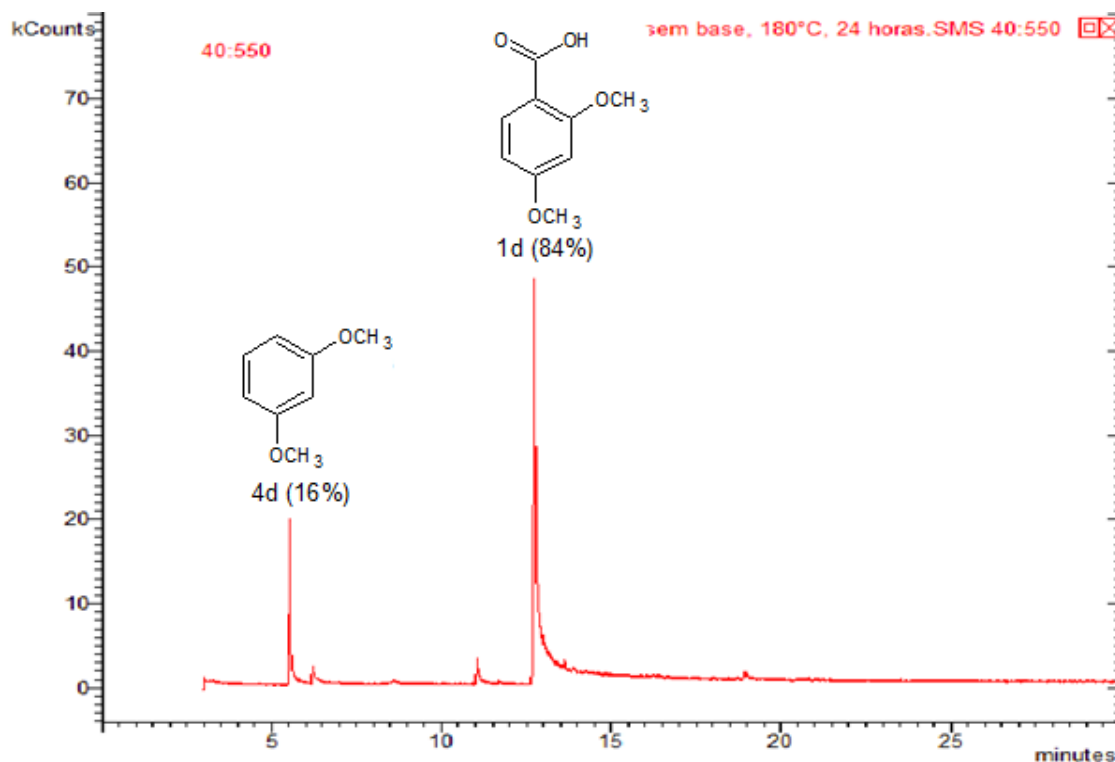


**FIGURA 16.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 13.



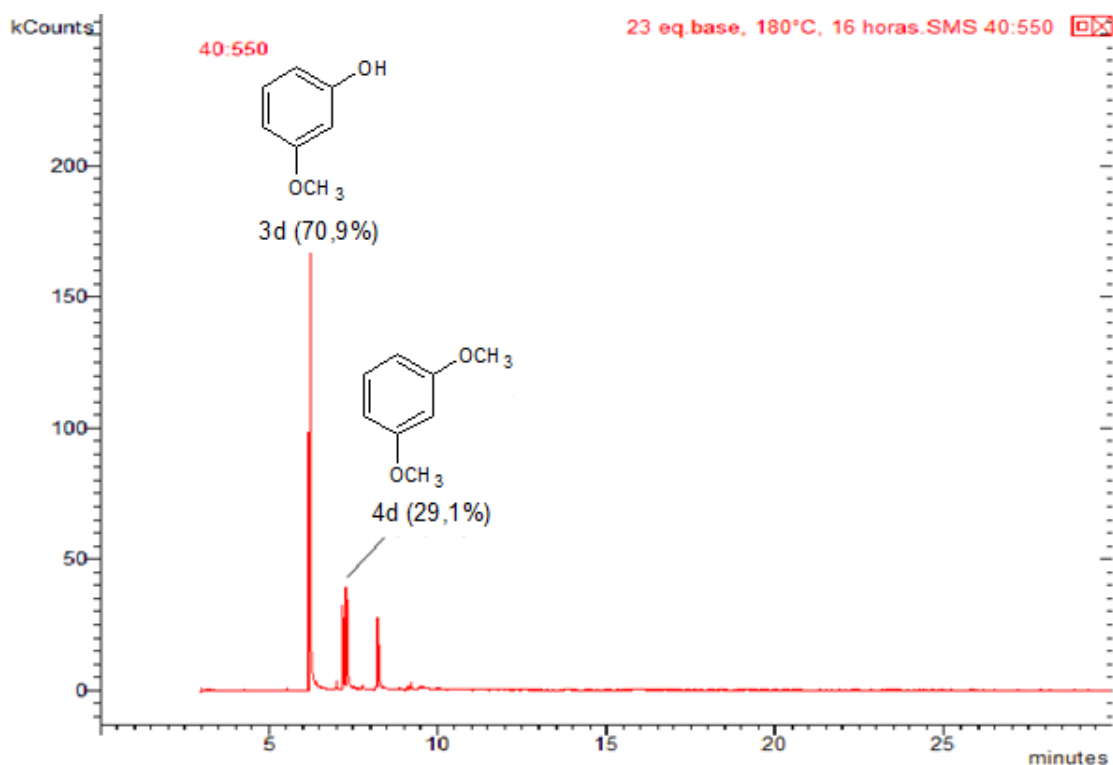
**FIGURA 17.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 14.

O teste 15 foi realizado na temperatura de 180°C na ausência de base e mantido por 24 horas. Os resultados mostraram a formação do produto descarboxilado 16% (4d) e a porcentagem de material de partida recuperado foi de 84% (Figura 18). Os espectros de massas identificam as moléculas de interesse estão em apêndices.



**FIGURA 18.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 15.

O teste 16 foi realizado à temperatura de 180°C e 23 equivalentes de base. Esta reação foi mantida durante 16 horas e resultou em 29,1% do produto descarboxilado (4d) e 70,9% do produto descarboxilado/desmetilado (3d), conforme mostra a análise do cromatograma na figura 19. Os espectros de massas identificam as moléculas de interesse estão em apêndices.

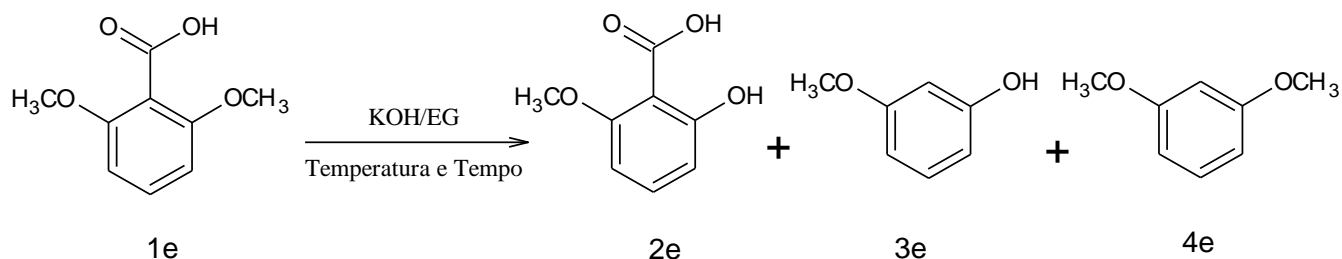


**FIGURA 19.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,4-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 16.

Esses resultados mostraram que o substrato 1c com os grupamentos metoxilas ligado na posição orto- e meta- da carbonila ocorre a formação do produto desmetilado e descarboxilado/desmetilado. Já o substrato 1d com os grupamentos metoxilas ligados na posição orto- e para- ocorre na ausência da base a formação do produto descarboxilado, no qual consequentemente na presença da base ocorre a desmetilação desse produto.

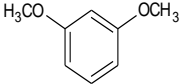
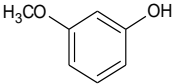
Para verificar a influência da posição dos grupamentos metoxilas, foi aplicado os mesmos testes para o composto 1e (ácido 2,6-dimetoxibenzoico), no qual possui os dois grupamentos em orto- à carbonila (Esquema 11). A Tabela 6 mostra os resultados encontrados.



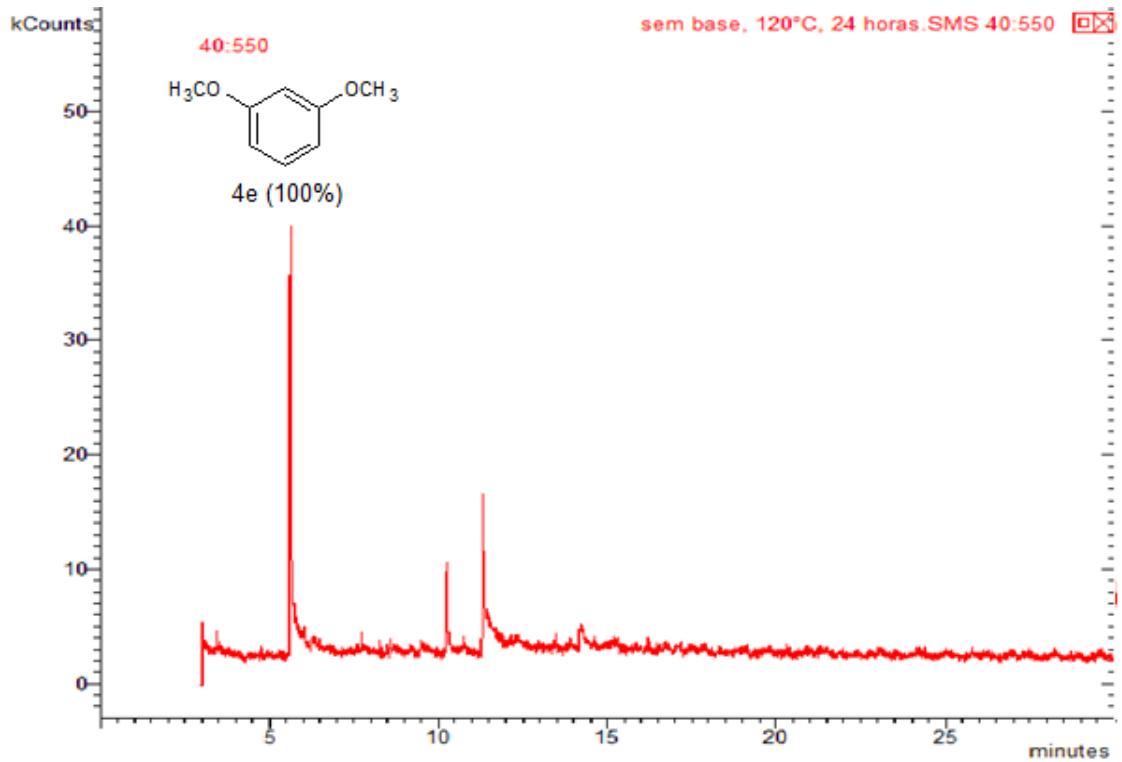


**ESQUEMA 11.** Esquema da reação de O-desmetilação para o ácido 2,6-dimetoxibenzoico.

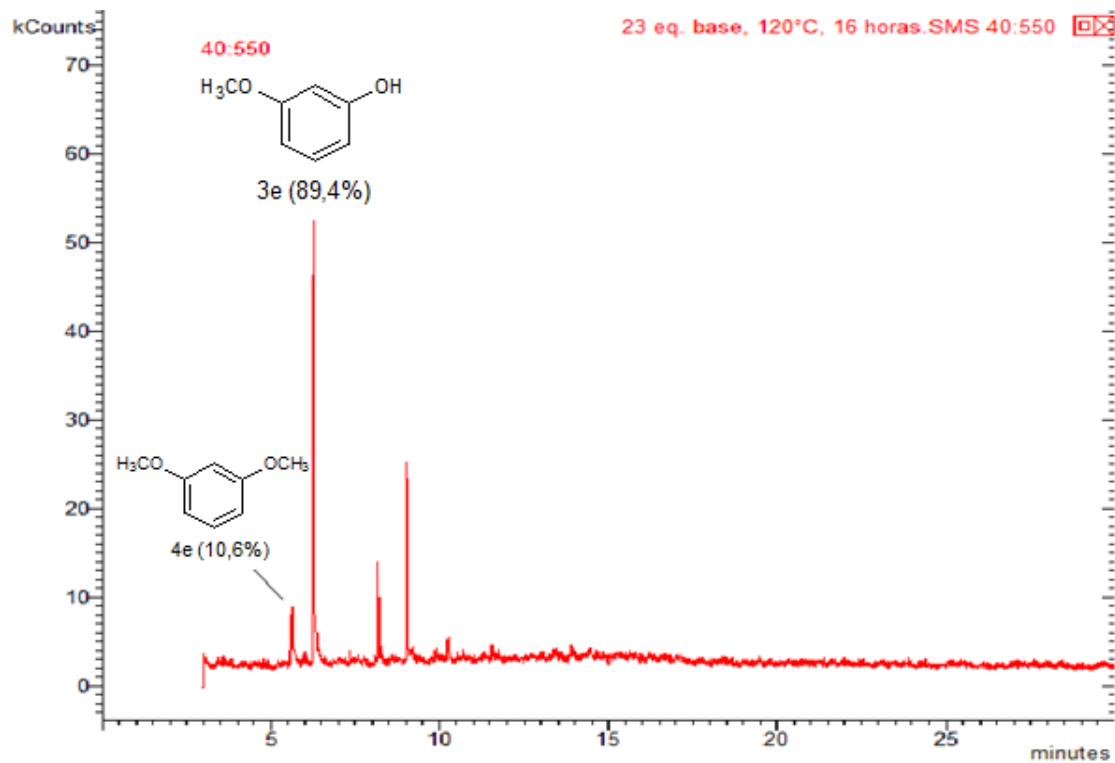
**TABELA 6.** Resultados das reações testadas para a monodesmetilação do ácido 2,6-dimetoxibenzoico.

Teste	Temperatura (°C)	KOH (eq.)	Tempo (h)	Porcentagem de conversão (%)	
					
17	120	-	16	100%	--
18	120	23	24	10,6%	89,4%
19	180	-	4	100%	--
20	180	23	4	7,5%	92,5%

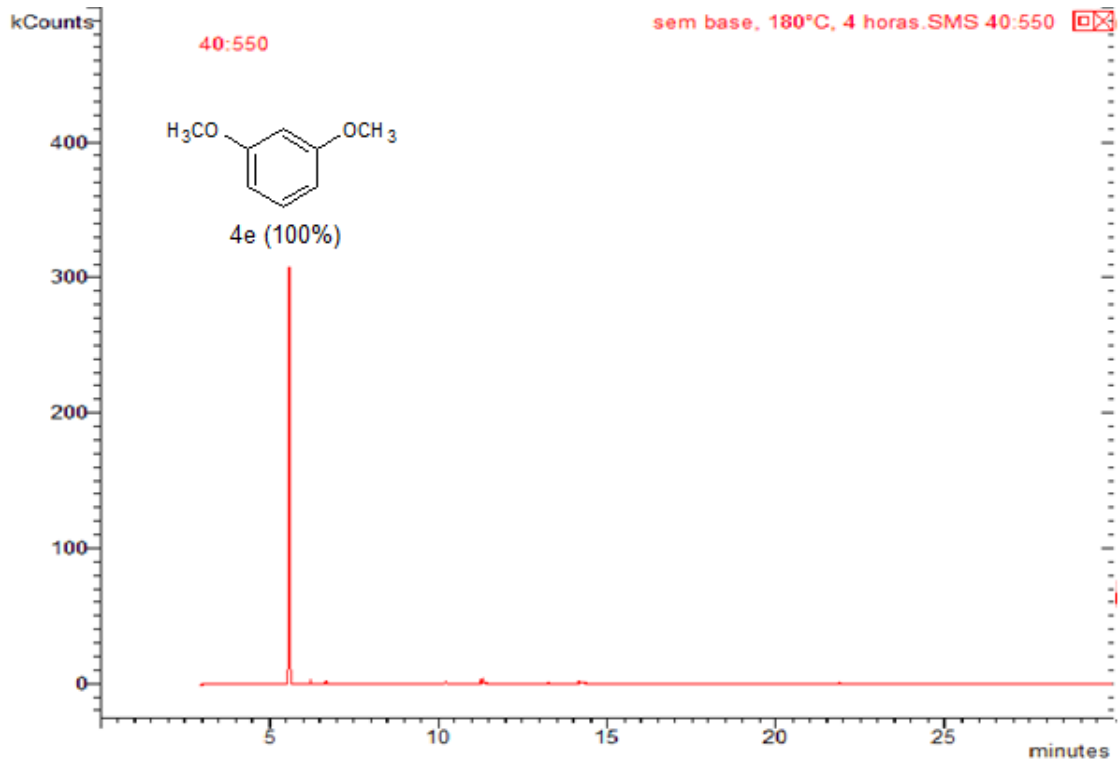
Analisando os **testes 17 e 19**, observa-se a formação do produto descarboxilado com rendimento de 100% na ausência de base. Já os **testes 10 e 12** com a presença de base houve a formação do produto descarboxilado/desmetilado (3e) com rendimento de 92,5% e 89,4% respectivamente. Isso mostra que metoxilas em posição orto- facilita a descarboxilação do substrato (Figura 20, 21, 22 e 23). O espectro de massa desses compostos estão em apêndices.



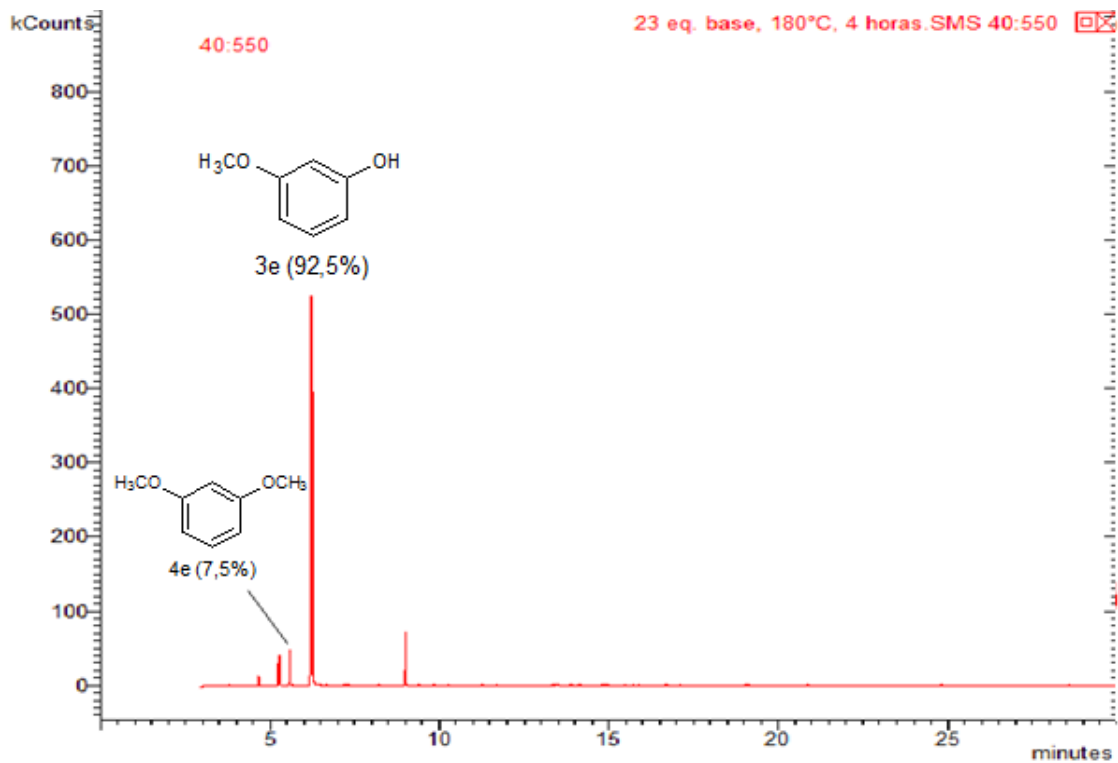
**FIGURA 20.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,6-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 17.



**FIGURA 21.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,6-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 18.



**FIGURA 22.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,6-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 19.



**FIGURA 23.** Cromatograma obtido por CG/MS, para a reação de monodesmetilação do ácido 2,6-dimetoxibenzoico nas condições do Teste 20.

A eficácia de substituição p-OCH<sub>3</sub> o-OCH<sub>3</sub> e na promoção da descarboxilação pode ser explicado pela contribuição de ressonância.

O substituinte OCH<sub>3</sub> é um grupo de remoção de elétrons. A carga negativa desenvolvida no átomo de carbono do estado de transição pode ser transferido para a posição orto- ou para-, através do efeito de ressonância, estabilizando, assim, a estrutura do estado de transição.

## 6. CONCLUSÃO

Concluimos que os resultados de desmetilação foram satisfatório para os composto 1a e moderado para o composto 1c.

No composto 1a, tal qual possuía somente um substituinte na posição orto, observou-se a conversão para o produto desmetilado no cromatograma.

Já no composto 1c, com dois substituintes metoxila, um em orto- e outro em meta-, observou-se o favorecimento da desmetilação seletiva devido ao posicionamento destes substituintes.

Referente à descarboxilação, a maior taxa de conversão foi encontrada no composto 1e, visto que os resultados obtidos de produtos a partir da descarboxilação, mostram que o efeito de um único substituinte metoxila faz com que ocorra a descarboxilação quando este substituinte está na posição para-, e quando existe um segundo substituinte metoxila, se o primeiro substituinte está na posição orto-, a taxa de descarboxilação é: o-, o-> o-, p-> o-, m-; ou seja, a descarboxilação é mais favorável quando o composto possui os dois substituintes na posição orto-, assim como no composto 1e.

Destaca-se também o fato de que após a descarboxilação, a presença de base fez com que ocorresse a desmetilação seletiva dos compostos que possuíam dois substituintes metoxilas.

## 7. REFERÊNCIAS

1. CAVALHERI, P.S. **Preparação e Atividade Biológica de Derivados Alquilresorcinóis**. 2003. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2003.
2. CAVALHERI, P. S.; OIKAWA, C. M. M.; NOBRE, J. A. S.; SEVERINO, E. A.; MUZZI, R. M. **Resumos da 27ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Salvador, Brasil, 2004.
3. YONEKAWA, M.K.A.; ALENCAR, D.P.; MUZZI, R.M. **Resumos do 52º Congresso Brasileiro de Química**, Recife, Brasil, 2012.
4. GALLO, R. D. C.; ALENCAR, D. P.; YONEKAWA, M. K. A.; MUZZI, R. M. **Resumos do 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, Campos do Jordão, Brasil, 2013.
5. ALENCAR, D. P.; **Estudo da O-desmetilação Seletiva em Aril Metil Éteres**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Química) – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2014.
6. CETINKAYA, Y.; MENZEK, A.; SAHIN, E.; BALAYDIN, H. T.; 2011. **Selective O-demethylation during bromination of (3,4-dimethoxyphenyl)(2,3,4-trimethoxyphenyl)methanone**. *Tetrahedron* 67, p.3483-3489.
7. CVENGROS, J.; NEUFEIND, S.; BECKER, A.; SCHMALZ, H. G.; 2008. **Microwave-Assisted Cleavage of Aryl Methyl Ethers with Lithium Thioethoxide**. *Synlett* 2008, No. 13.
8. ZHANG, J.; LI, Y.; ZHAO, W.; 2005. **Demethylating Reaction of Methyl Ethers** The Proceedings of the 3rd International Conference on Functional Molecules Dalian University of Technology, China, 8-11 September.
9. SIUREK, B.; ROSICKA-KACZMAREK, J.; NEBESNY, E. **Bioactive compounds in cereal grains – occurrence, structure, technological significance and nutritional**

**benefits – a review.** Food Science and Technology International, v. 18, n. 6, p. 559-568, dez. 2012.

10. BITKOV, V.V. et al. **Membrane-structuring properties of bacterial long-chain alkylresorcinols.** Biochemica et Biophysica Acta, v. 1108, n. 2, p. 224-232, jul. 1992.

11. KOZUBEK, A.; TYMAN, J.H.P. **Resorcinolic Lipids, the Natural Non-isoprenoid Phenolic Amphiphiles and Their Biological Activity.** Chemical Reviews, v. 99, n. 1, p. 1-25, jan. 1999.

12. Korycinska, M.; Czelna, K.; Jaromin, A.; Kozubek, A. Food Chem. 116 (2009) 1013-1018

13. DOHME, A. R. L., COX, E. H. and MILLER, E., J. Am. Chem. Soc., 48, 1688, apud SILVERMAN, R.B. **The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action**, 1a ed., Academic Press, Inc, Califórnia, p17, 1992 .

14. KABIR et. al. **New classes of Gram-positive selective antibacterials: Inhibitors of MRSA and surrogates of the causative agents of anthrax and tuberculosis.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 18, n. 21, p. 5745–5749, nov. 2008.

15. LANDBERG, R. et al. **An update on alkylresorcinols – Occurrence, bioavailability, bioactivity and utility as biomarkers.** Journal of Functional Foods, v. 7, p. 77-89, mar. 2014.

16. PARIKKA, K. et al. **In Vitro Antioxidant Activity and Antigenotoxicity of 5-n-Alkylresorcinols.** Journal Of Agricultural And Food Chemistry, v. 54, n. 5, p. 1646-1650, mar. 2006.

17. ZHU, Y. et al. **Identification and Pharmacokinetics of Novel Alkylresorcinol Metabolites in Human Urine, New Candidate Biomarkers for Whole-Grain Wheat and Rye Intake.** The Journal of Nutrition, v. 144, n. 2, p. 114-122, 20 nov. 2013.

18. LANDBERG, R. et al. **Alkylresorcinols as biomarkers of whole-grain wheat and rye intake: plasma concentration and intake estimated from dietary records.** The American Journal of Clinical Nutrition, v. 87, n. 4, p. 832–838, abr. 2008.

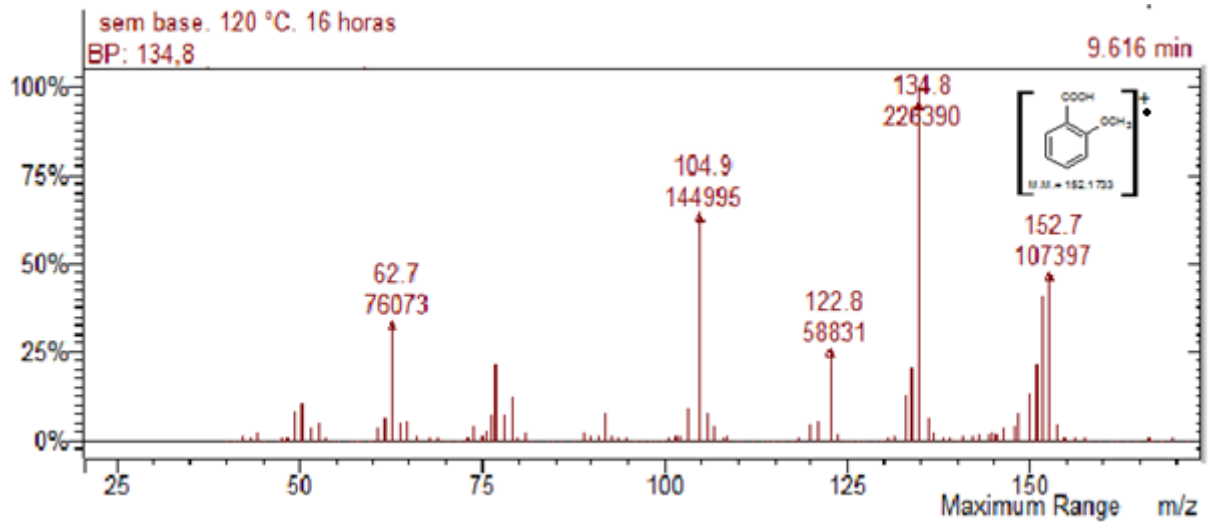
19. CLAYDEN et al. **Organic Chemistry.** IE - Oxford, 2000, p. 432, 589.

20. FANG, Z. et al. **Lithium chloride-catalyzed selective demethylation of aryl methyl ethers under microwave irradiation.** *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 274, p. 16-23, 03 set. 2007.
21. MCMURRY, J. **Química Orgânica**, vol. 2. Tradução da 6ª ed. norte-americana. São Paulo, Cengage Learning, 2009.
22. DEAN, F.H. et al. **Boron trichloride as a selective demethylating agent.** *Tetrahedron Letters*, v. 7, n. 35, p. 4153-4159, 1966.
23. MCOMIE, J.F.W.; WATTS, M.L.; WEST, D.E. **Demethylation of aryl methyl ethers by boron tribromide.** *Tetrahedron*, v. 24, n. 5, p. 2289-2292, 1968.
24. SHARGHI, H.; TAMADDON, F. **BeCl<sub>2</sub> as a new highly selective reagent for dealkylation of aryl-methyl ethers.** *Tetrahedron*, v. 52, n. 43, p. 13623–13640, 1996.
25. FEUTRILL, G.I. & MIRRINGTON, R.N. **Demethylation of aryl methyl ethers with thioethoxide ion in dimethyl formamide.** *Tetrahedron Letters*, v. 11, n. 16, p. 1327-1328, 1970.
26. HWU, J.R. et al. **Sodium Bis(trimethylsilyl)amide and Lithium Diisopropylamide in Deprotection of Alkyl Aryl Ethers:  $\alpha$ -Effect of Silicon.** *Journal of Organic Chemistry*, v. 67, n. 12, p. 4097-4104, 13 jun. 1997.
27. DODGE, J.A. et al. **Regioselectivity in the Alkaline Thiolate Deprotection of Aryl Methyl Ethers.** *Journal of Organic Chemistry*, v. 60, n. 3, fev. 1995.
28. FREY, L.F. et al. **Practical synthesis of a highly functionalized thiazole ketone.** *Tetrahedron*, v. 59, n. 33, p. 6363–6373, 11 ago. 2003.
29. KURANE, R. et al. **Ferrocene tagged functional polymer: a robust solid-phase reagent for O-demethylation.** *Tetrahedron Letters*, v. 53, p. 6361-6366, 2012.
30. DICKSTEIN, J.S. et al. **Development of a Catalytic Aromatic Decarboxylation Reaction.** *Organic Letters*, v. 9, n. 13, p. 2441-2444, 21 jun. 2007.

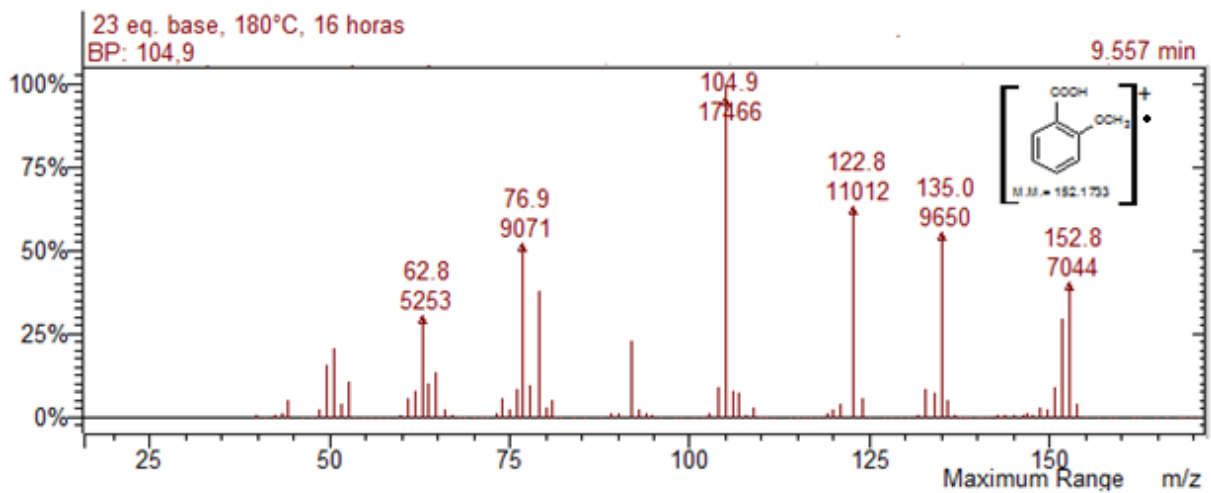
31. MANION, J.A.; MCMILLEN, D.F.; MALHOTRA, R. **Decarboxylation and Coupling Reactions of Aromatic Acids under Coal-Liquefaction Conditions.** *Energy & Fuels*, v. 10, n. 3, p. 776-788, maio 1996.



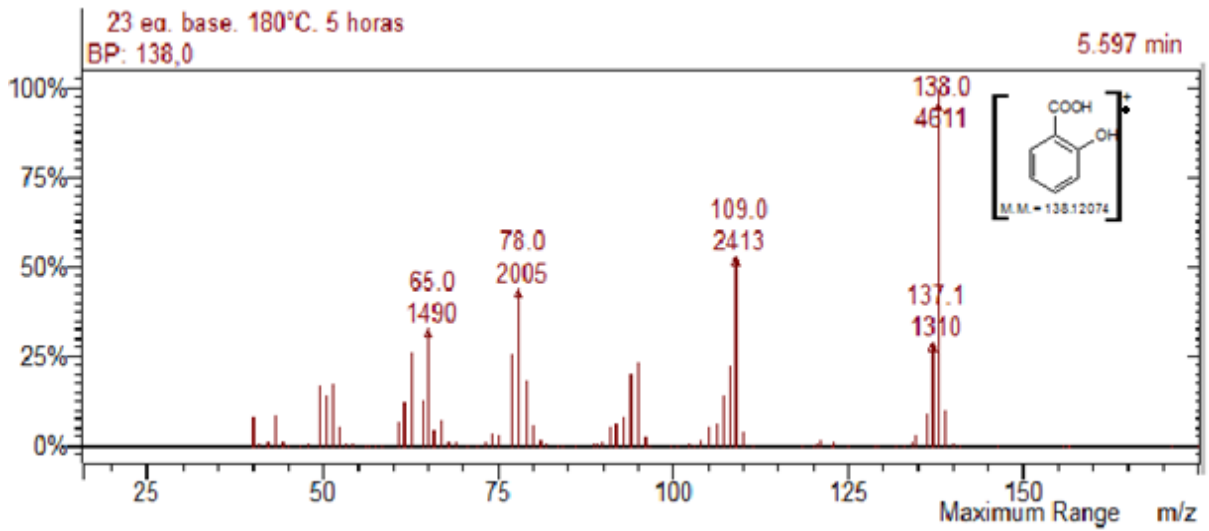
## 8. APÊNDICES



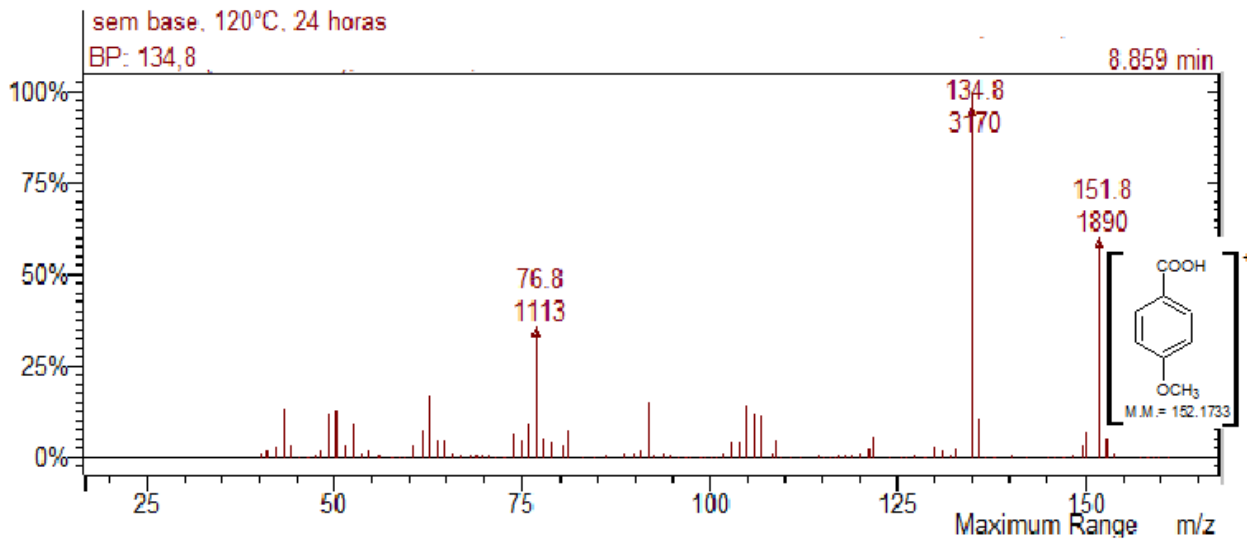
**FIGURA 1.** Espectro de massa do ácido 2-metoxibenzoico (1a), integrante do cromatograma obtido no Teste 1 (FIGURA 4, pág. 16).



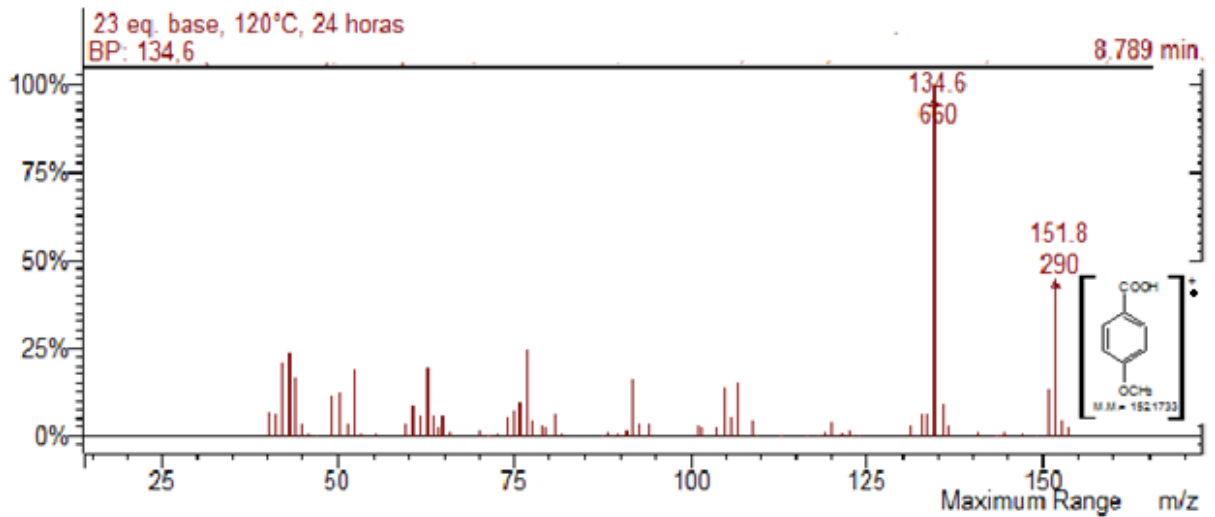
**FIGURA 2.** Espectro de massa do ácido 2-metoxibenzoico (1a), integrante do cromatograma obtido no Teste 2 (FIGURA 5, pág. 16).



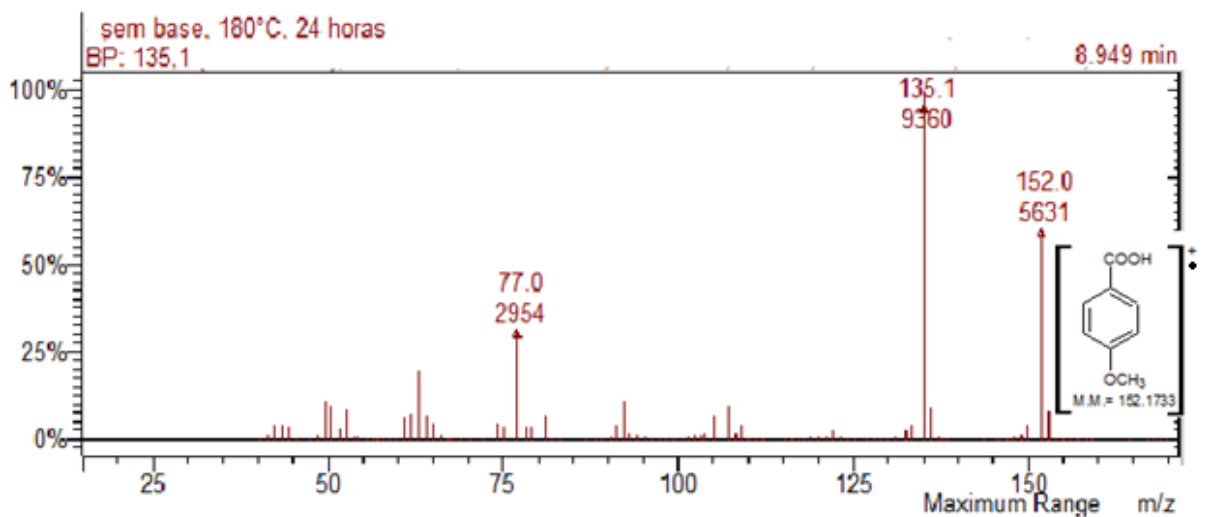
**FIGURA 3.** Espectro de massa do ácido 2-hidroxibenzoico (2a), integrante do cromatograma obtido no Teste 4 (FIGURA 7, pág. 18).



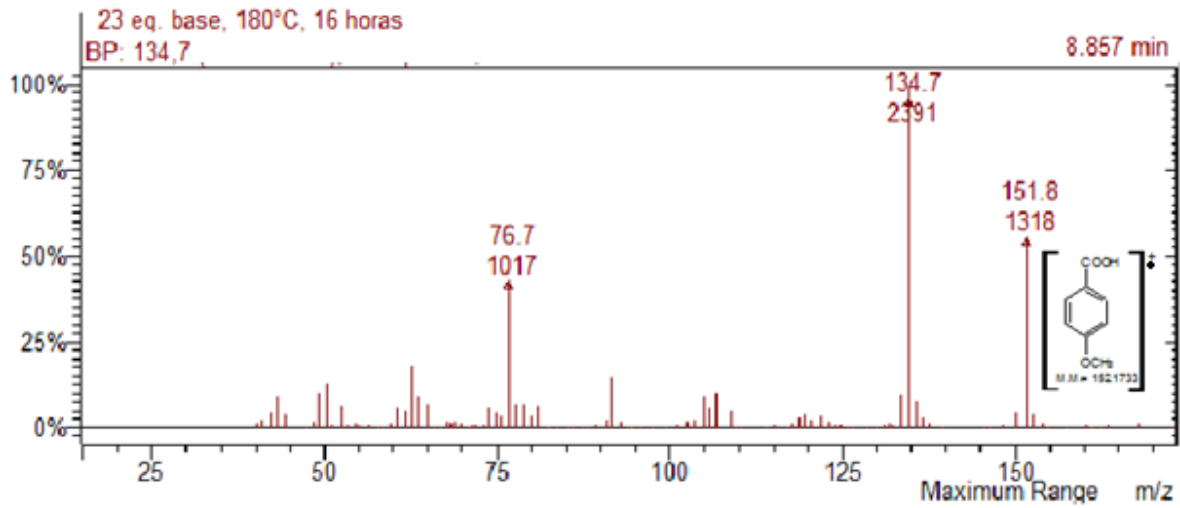
**FIGURA 4.** Espectro de massa do ácido 4-metoxibenzoico (1b), integrante do cromatograma obtido no Teste 5 (FIGURA 8, pág. 19).



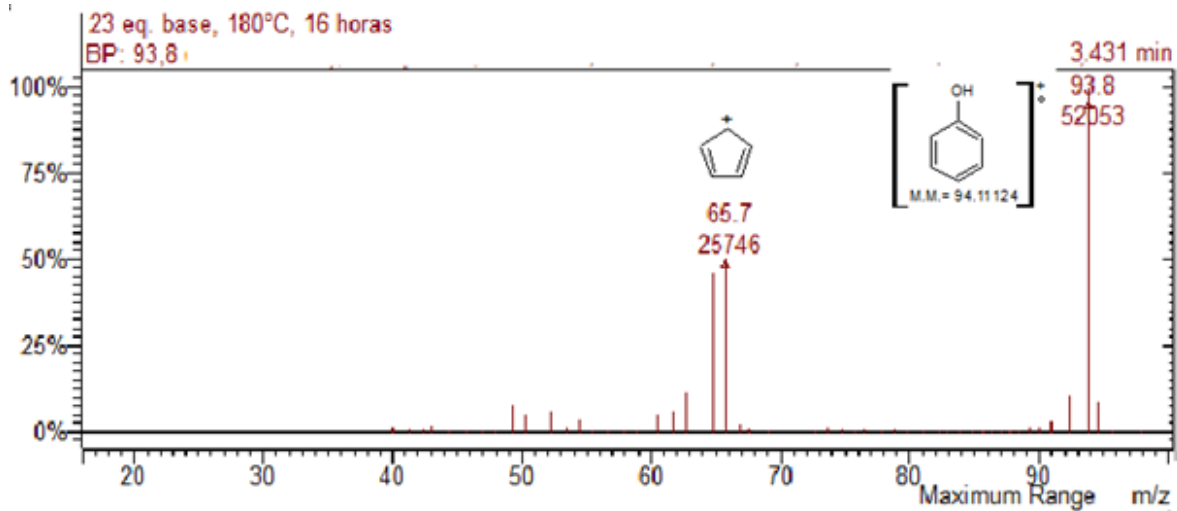
**FIGURA 5.** Espectro de massa do ácido 4-metoxibenzoico (1b), integrante do cromatograma obtido no Teste 6 (FIGURA 9, pág. 20).



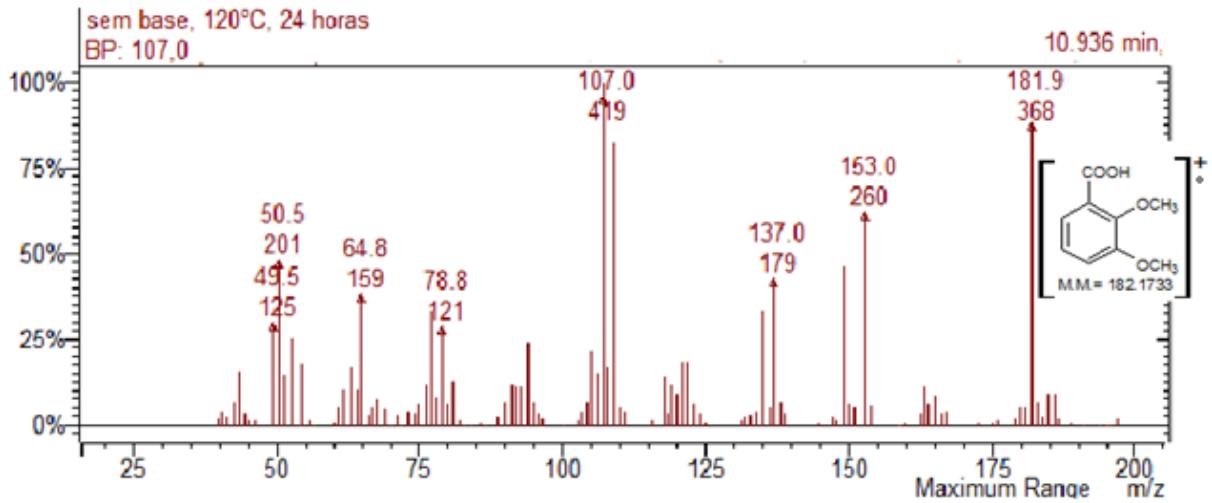
**FIGURA 6.** Espectro de massa do ácido 4-metoxibenzoico (1b), integrante do cromatograma obtido no Teste 7 (FIGURA 10, pág. 20).



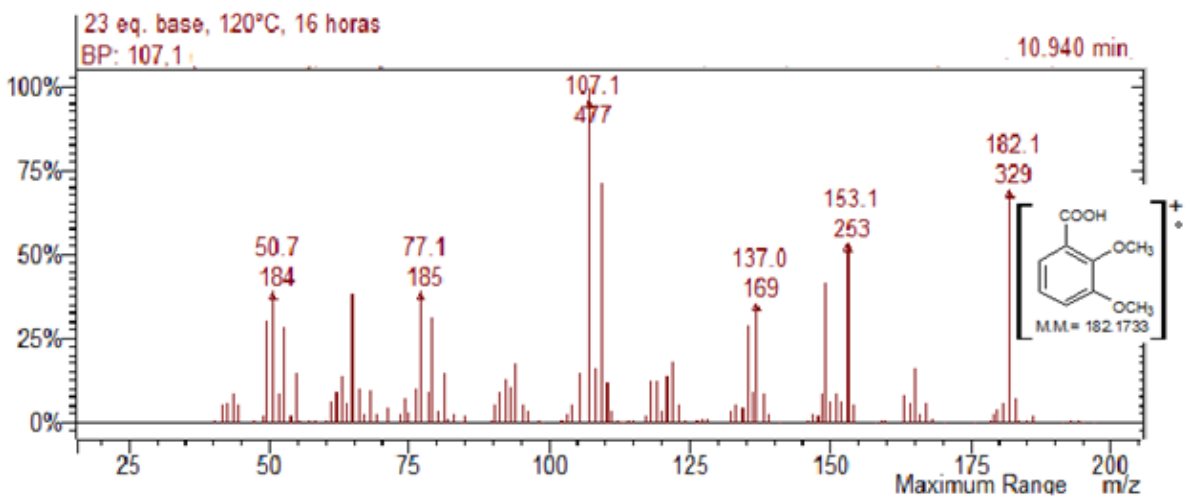
**FIGURA 7.** Espectro de massa do ácido 4-metoxibenzoico (1b), integrante do cromatograma obtido no Teste 8 (FIGURA 11, pág. 21).



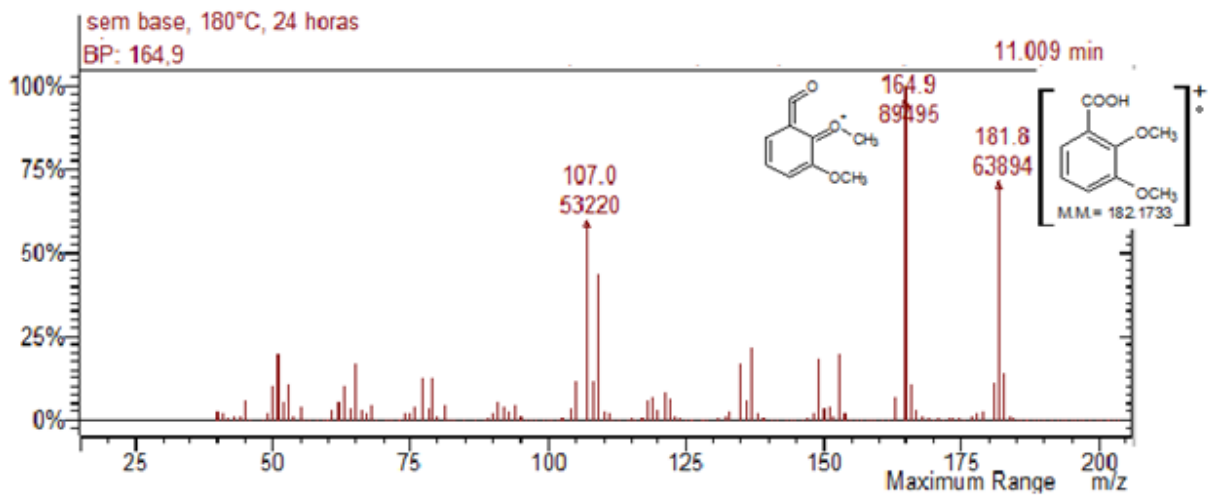
**FIGURA 8.** Espectro de massa do fenol (4b), integrante do cromatograma obtido no Teste 8 (FIGURA 11, pág. 21).



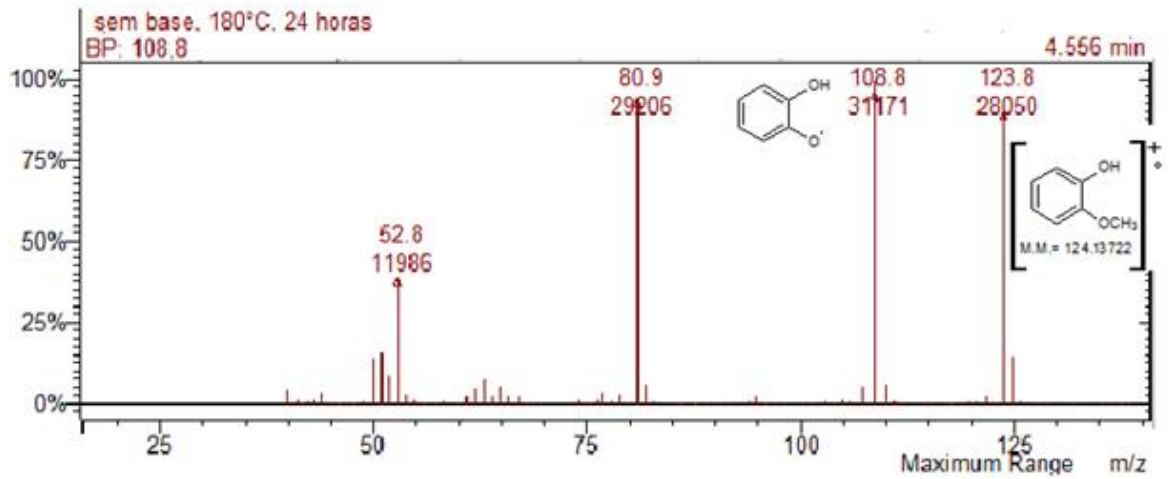
**FIGURA 9.** Espectro de massa do ácido 2,3-dimetoxibenzoico (1c), integrante do cromatograma obtido no Teste 9 (FIGURA 12, pág. 23).



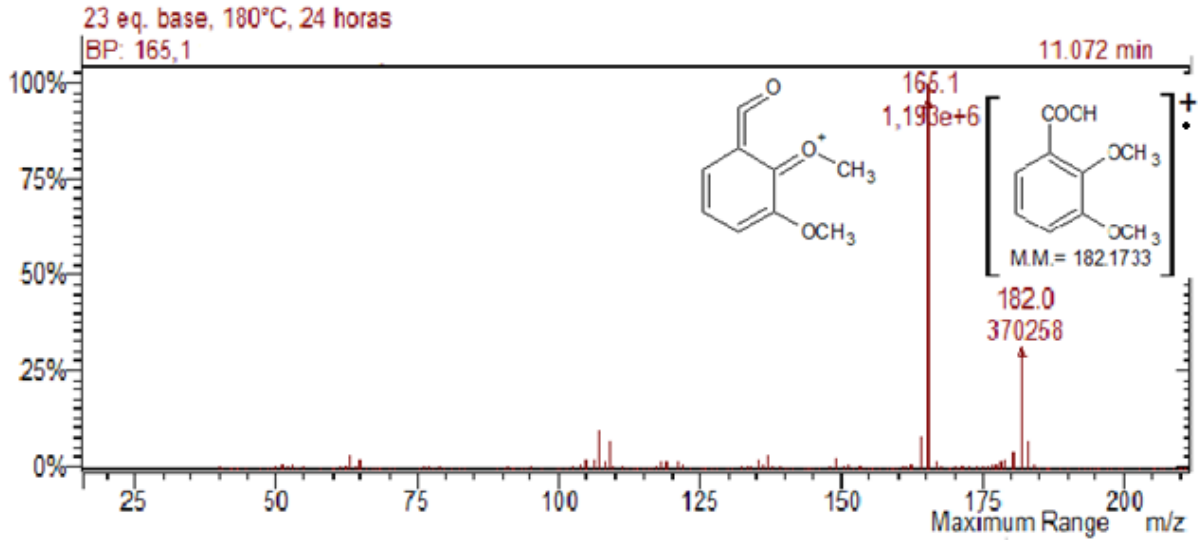
**FIGURA 10.** Espectro de massa do ácido 2,3-dimetoxibenzoico (1c), integrante do cromatograma obtido no Teste 10 (FIGURA 13, pág. 23).



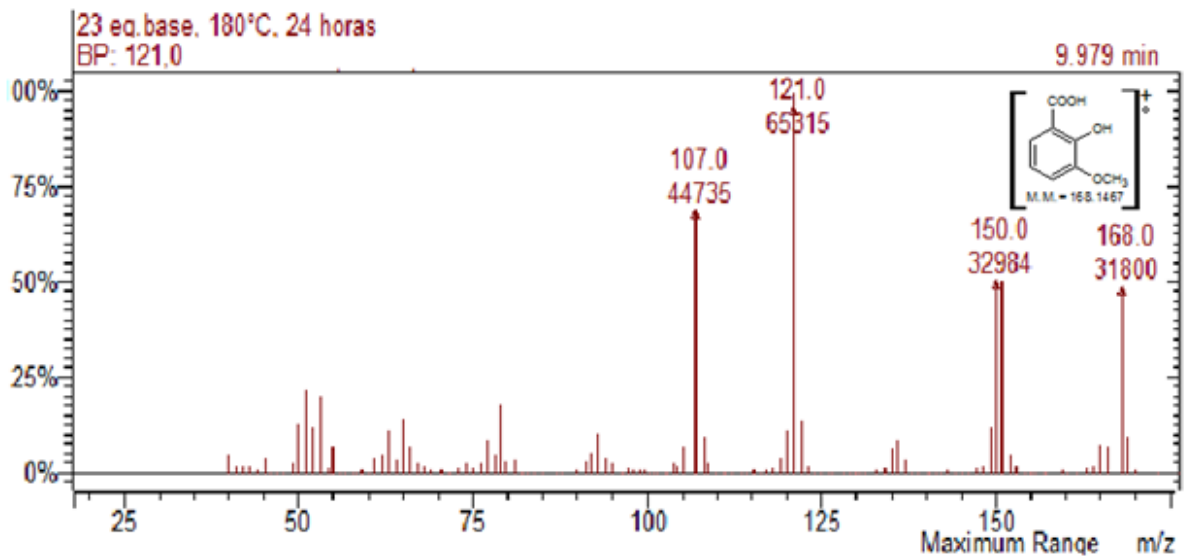
**FIGURA 11.** Espectro de massa do ácido 2,3-dimetoxibenzoico (1a), integrante do cromatograma obtido no Teste 11 (FIGURA 14, pág. 24).



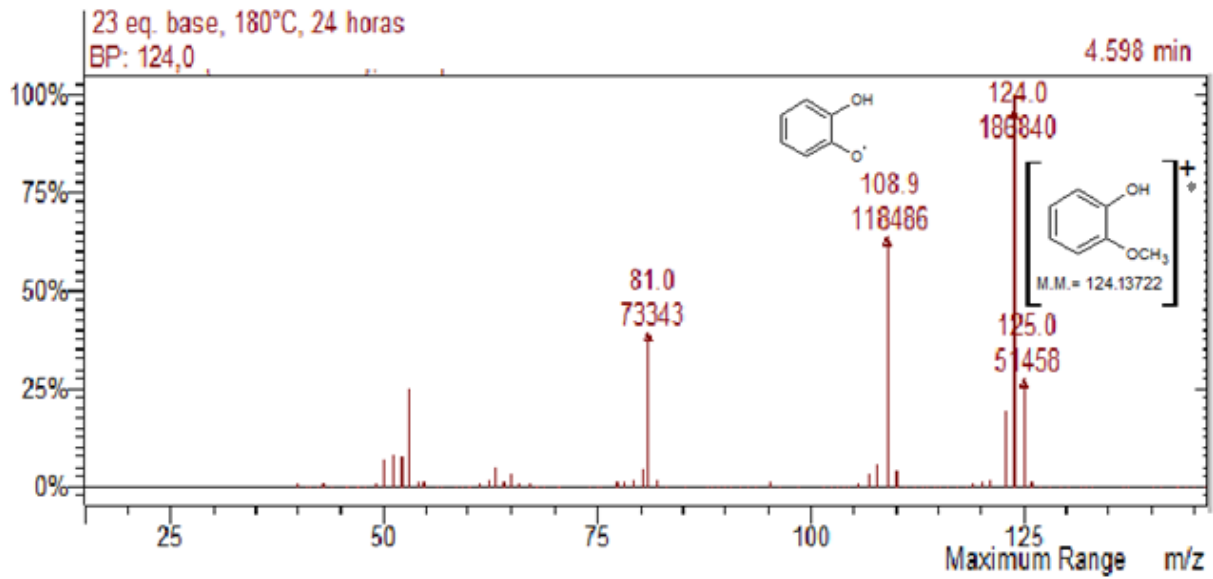
**FIGURA 12.** Espectro de massa do 2-metoxifenol (4a), integrante do cromatograma obtido no Teste 11 (FIGURA 14, pág. 24).



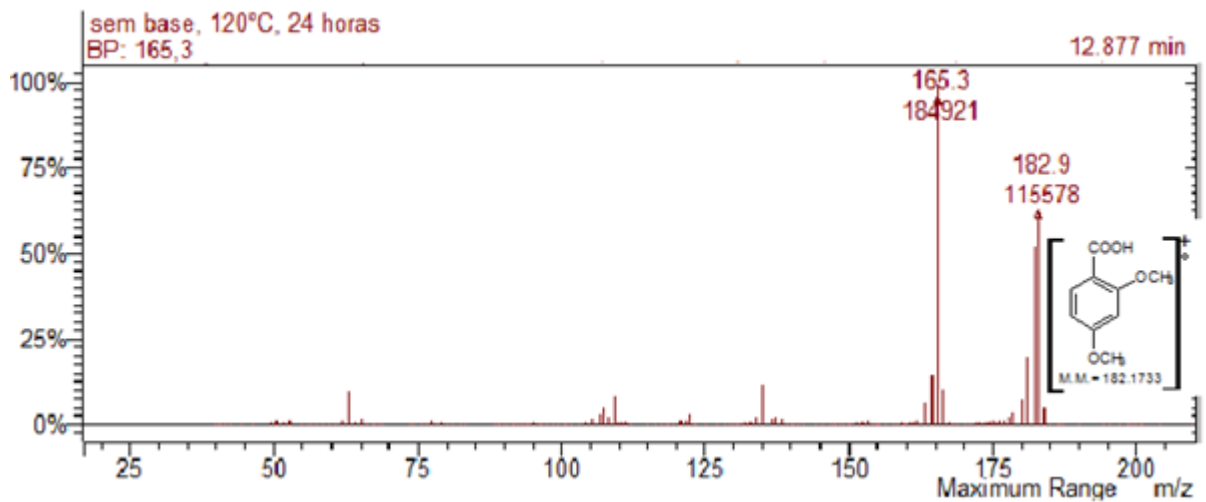
**FIGURA 13.** Espectro de massa do ácido 2,3-dimetoxibenzoico (1a), integrante do cromatograma obtido no Teste 12 (FIGURA 15, pág. 25).



**FIGURA 14.** Espectro de massa do ácido 2-hidroxi, 3-metoxibenzoico (2a), integrante do cromatograma obtido no Teste 12 (FIGURA 15, pág. 25).

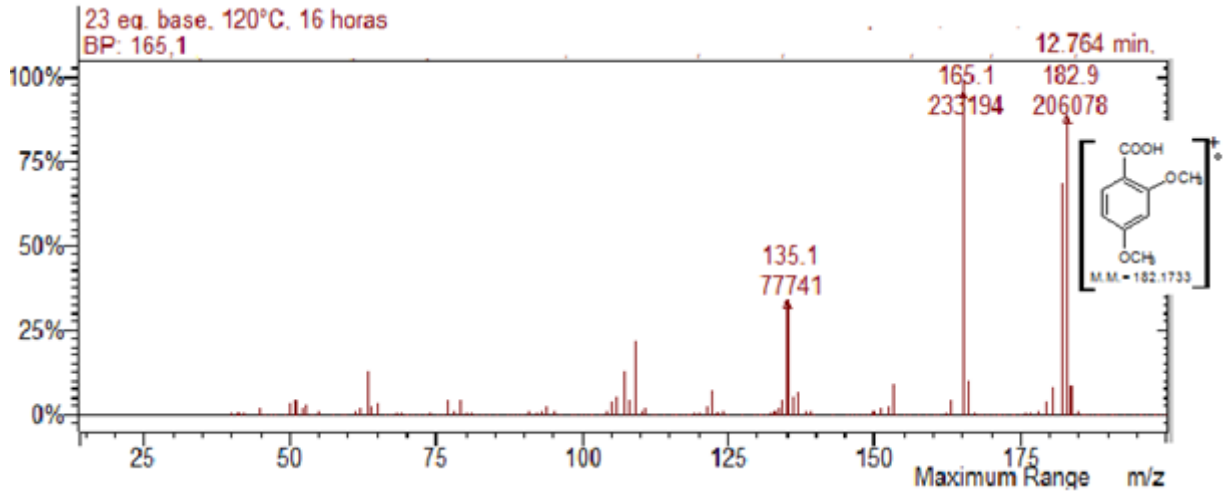


**FIGURA 15.** Espectro de massa do ácido 2-metoxifenol (4a), integrante do cromatograma obtido no Teste 12 (FIGURA 15, pág. 25).

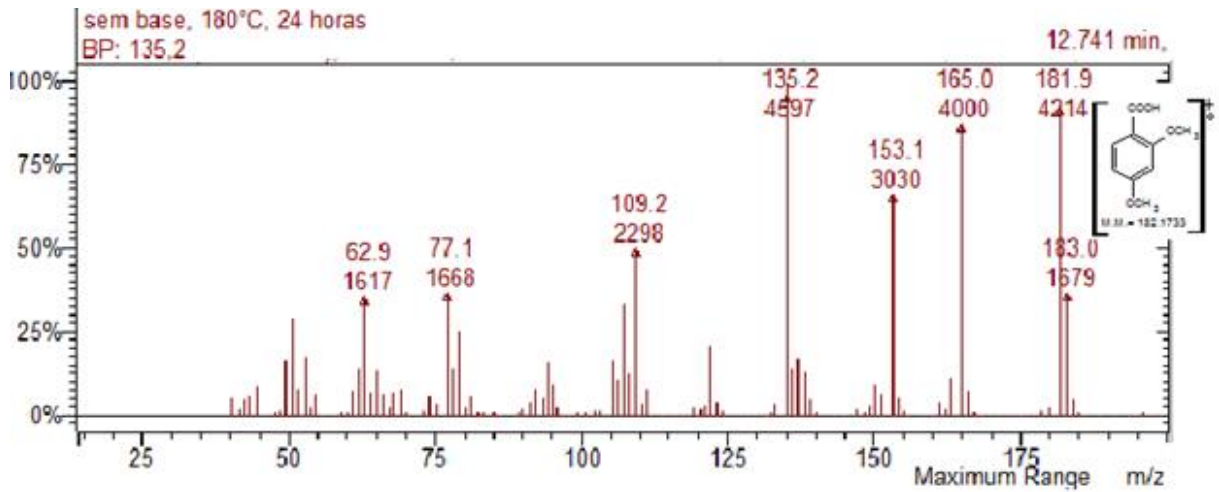


**FIGURA 16.** Espectro de massa do ácido 2,4-dimetoxibenzoico (1b), integrante do cromatograma obtido no Teste 13 (FIGURA 16, pág. 27).

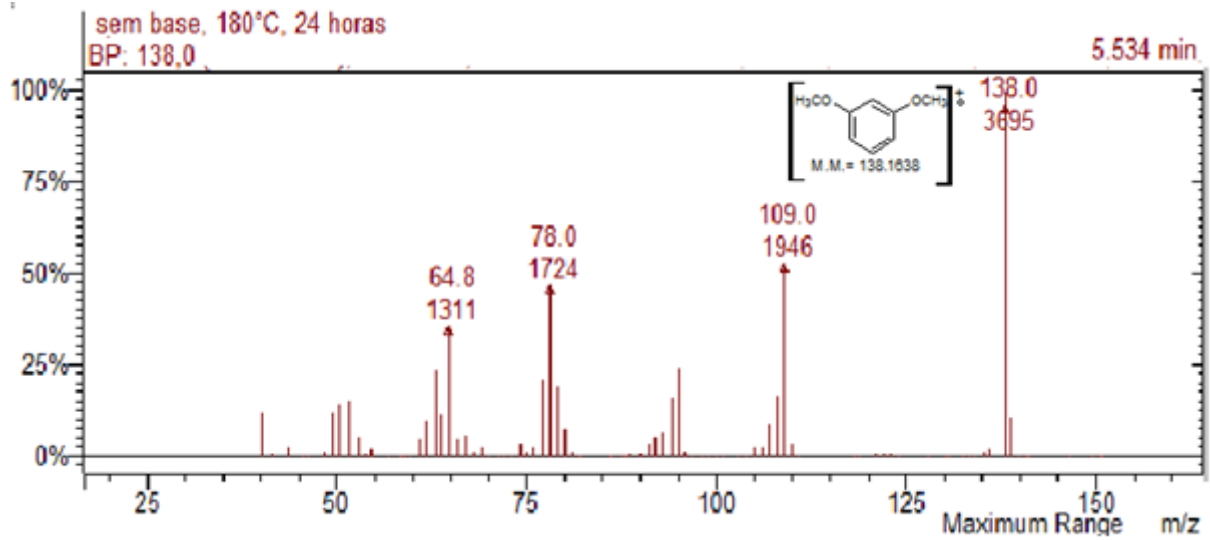




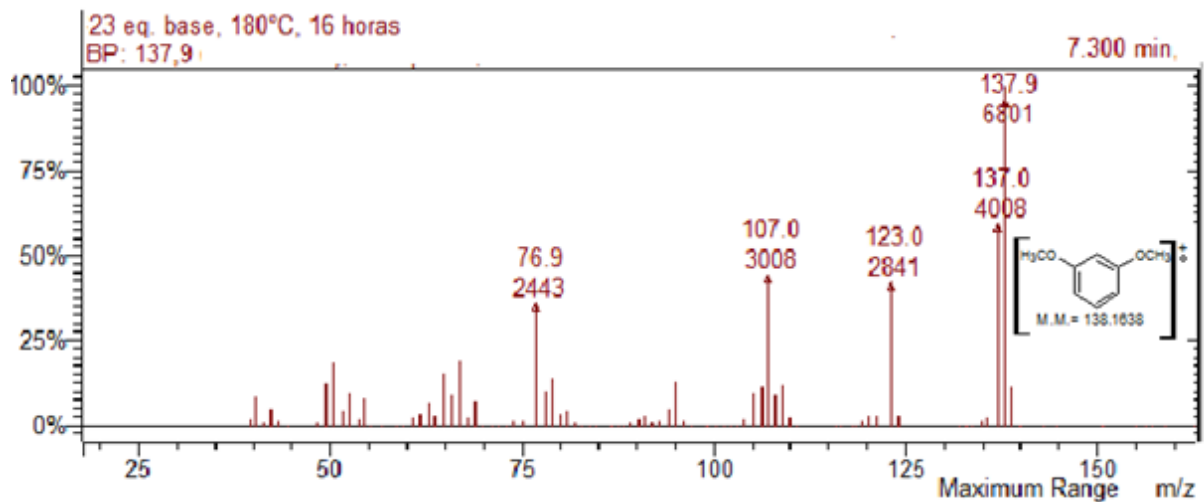
**FIGURA 17.** Espectro de massa do ácido 2,4-dimetoxibenzoico (1b), integrante do cromatograma obtido no Teste 14 (FIGURA 17, pág. 27).



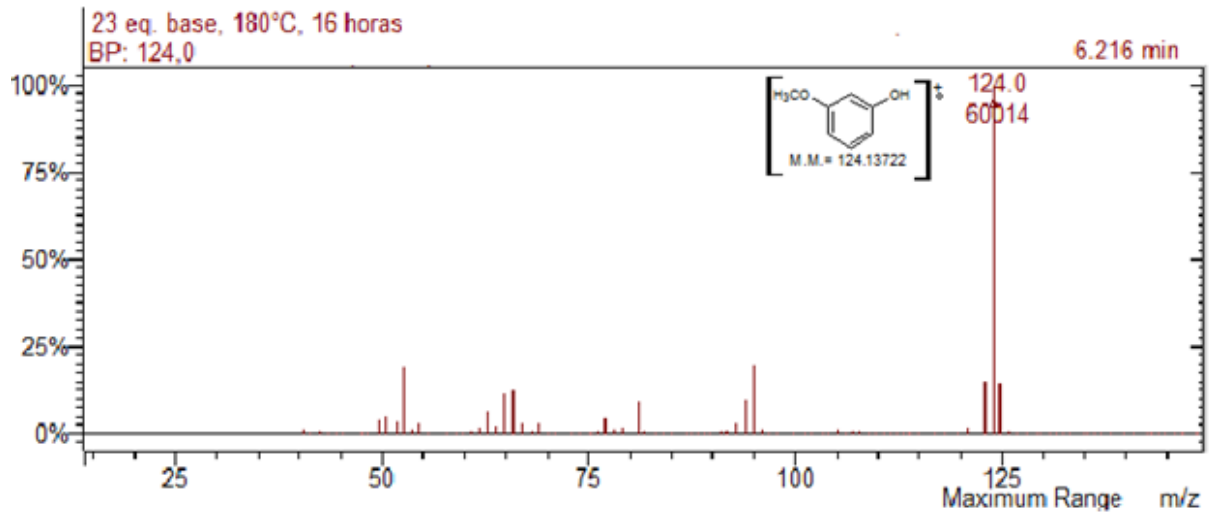
**FIGURA 18.** Espectro de massa do ácido 2,4-dimetoxibenzoico (1b), integrante do cromatograma obtido no Teste 15 (FIGURA 18, pág. 28).



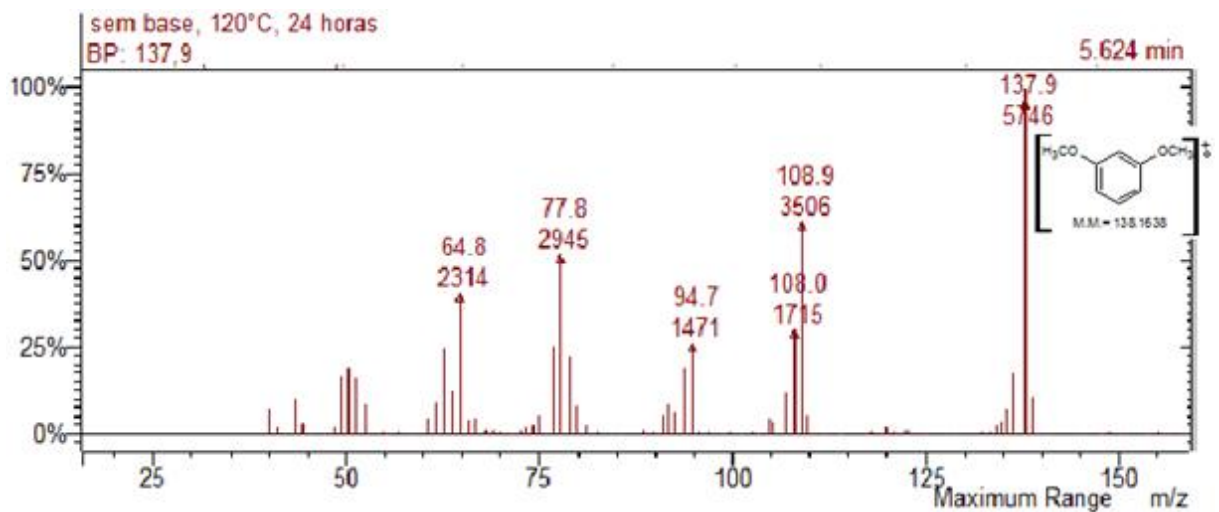
**FIGURA 19.** Espectro de massa do 2,4-dimetoxibenzeno (3b), integrante do cromatograma obtido no Teste 15 (FIGURA 18, pág.28).



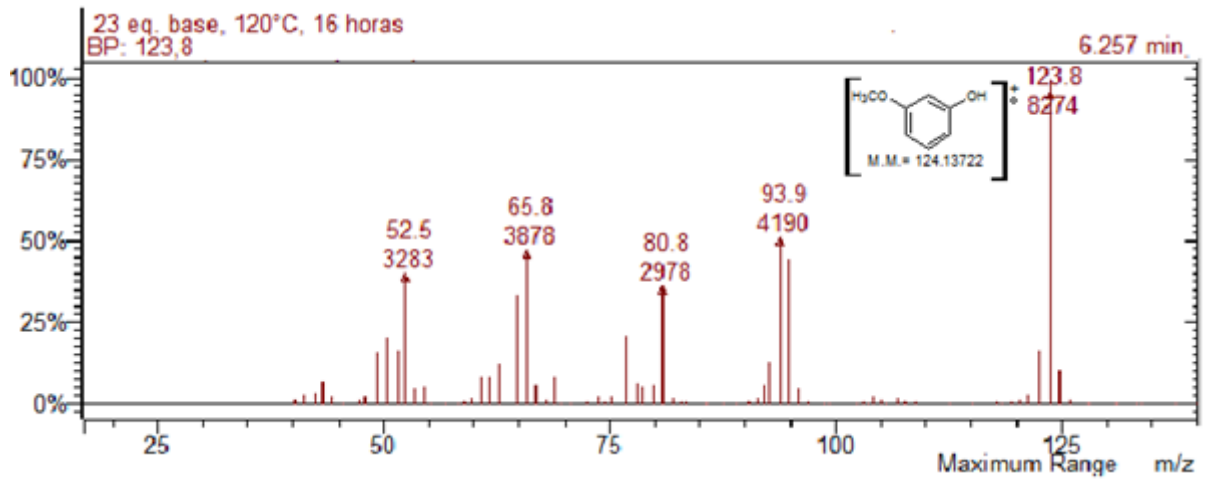
**FIGURA 20.** Espectro de massa do 1,3-dimetoxibenzeno (3b), integrante do cromatograma obtido no Teste 16 (FIGURA 19, pág.29).



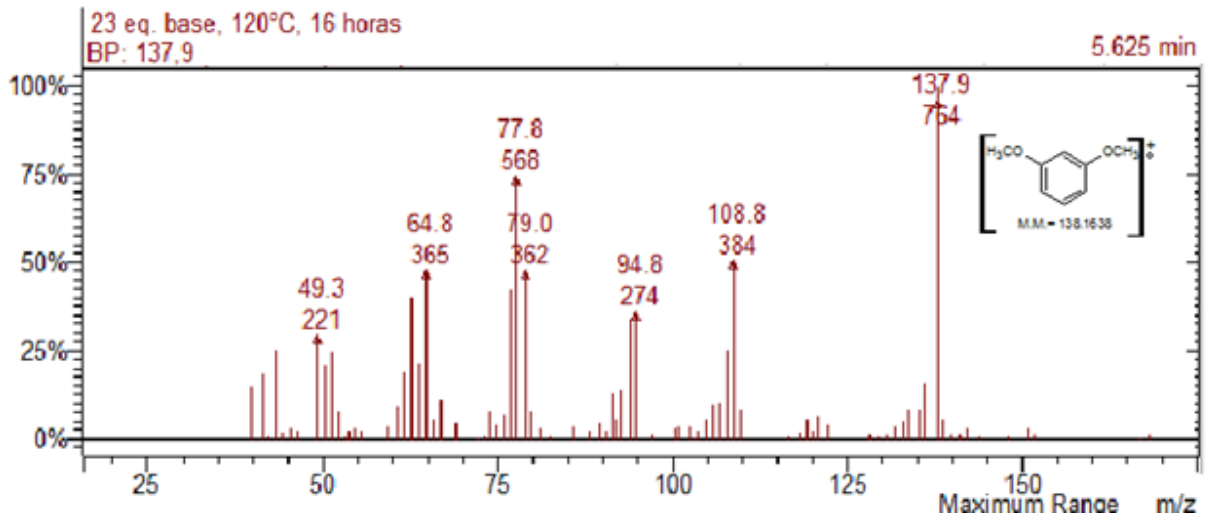
**FIGURA 21.** Espectro de massa do 2-metoxifenol(4b), integrante do cromatograma obtido no Teste 16 (FIGURA 19, pág.29).



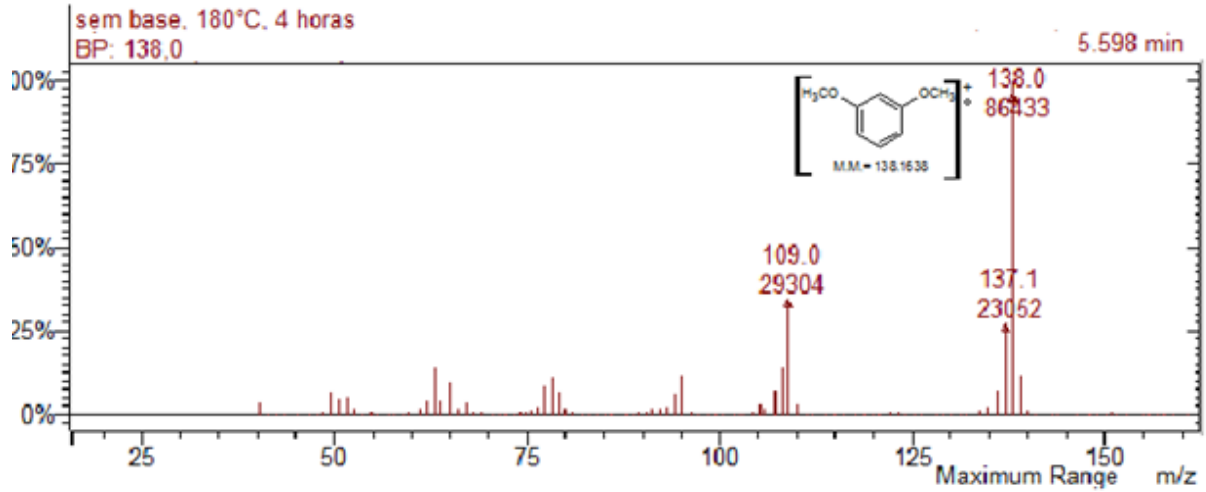
**FIGURA 22.** Espectro de massa do 1,3-dimetoxibenzeno (3c), integrante do cromatograma obtido no Teste 17 (FIGURA 20, pág.31).



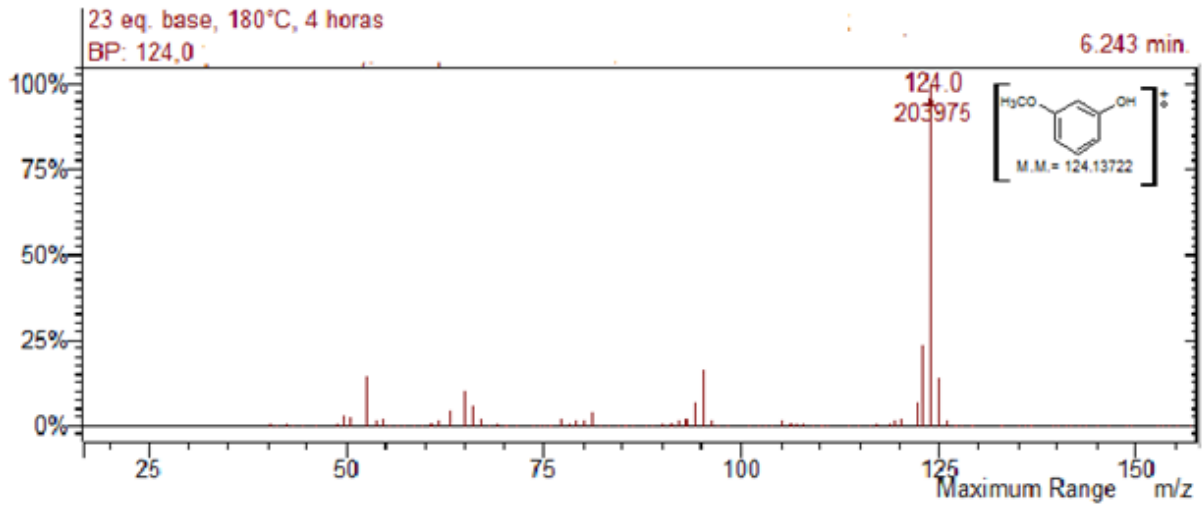
**FIGURA 23.** Espectro de massa do 2-metoxifenol(4c), integrante do cromatograma obtido no Teste 18 (FIGURA 21, pág.31).



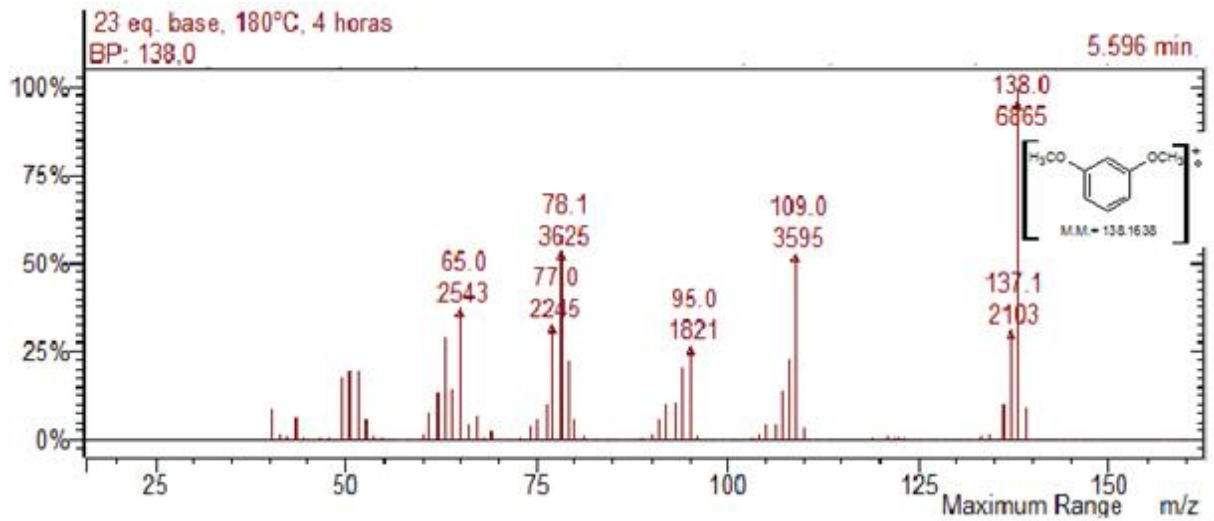
**FIGURA 24.** Espectro de massa do 1,3-dimetoxibenzeno (3c), integrante do cromatograma obtido no Teste 18 (FIGURA 21, pág.31).



**FIGURA 25.** Espectro de massa do 1,3-dimetoxibenzeno (3c), integrante do cromatograma obtido no Teste 19 (FIGURA 22, pág.32).



**FIGURA 26.** Espectro de massa do 2-metoxifenol(4c), integrante do cromatograma obtido no Teste 20 (FIGURA 23, pág.32).



**FIGURA 27.** Espectro de massa do 1,3-dimetoxibenzeno (3c), integrante do cromatograma obtido no Teste 20 (FIGURA 23, pág.32).