

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Alexandra Gonçalves Santos

**PRODUTOS DA QUÍMICA FINA ATRAVÉS DA METÁTESE DE
PROPENILBENZENOS DE ORIGEM VEGETAL EMPREGANDO
CATALISADORES RUTÊNIO-ALQUILIDENO**

Belo Horizonte
2017

UFMG/ICEX/DQ. 1220^a

T. 550^a

Alexandra Gonçalves Santos

**PRODUTOS DA QUÍMICA FINA ATRAVÉS DA METÁTESE DE
PROPENILBENZENOS DE ORIGEM VEGETAL EMPREGANDO
CATALISADORES RUTÊNIO-ALQUILIDENO**

Tese apresentada ao Departamento de Química
do Instituto de Ciências Exatas da Universidade
Federal de Minas Gerais como requisito parcial
para obtenção do grau de Doutor em Ciências -
Química.

Belo Horizonte
2017

Santos, Alexandra Gonçalves
S237p Produtos da química fina através da metátese de
2017 propenilbenzenos de origem vegetal empregando
T catalisadores rutênio-alquilideno [manuscrito] /
Alexandra Gonçalves Santos. 2017.
[xiv], 121 f.: il.

Orientador: Eduardo Nicolau dos Santos.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses 2. Química fina -
Teses 3. Metátese (Química) - Teses 4. Olefinas -
Teses 5. Catalisadores - Teses 6. Rutênio - Teses 7.
Benzeno - Teses I. Santos, Eduardo Nicolau dos,
Orientador II. Título.

CDU 043

UFMG

Programa de Pós-Graduação em Química
Departamento de Química - ICEx



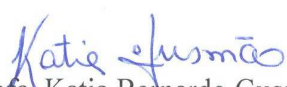
"Produtos da Química Fina Através da Metátese de Propenilbenzenos de Origem Vegetal Empregando Catalisadores Rutênio-Alquilideno"

Alexandra Gonçalves Santos

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Orientador
UFMG


Prof. Benedito dos Santos Lima Neto
USP-SC


Profa. Katia Bernardo Gusmão
UFRGS


Profa. Maria Helena de Araujo
UFMG


Profa. Rosemeire Brondi Alves
UFMG

Belo Horizonte, 30 de junho de 2017.

Esta tese foi realizada sob a orientação do
Professor **Eduardo Nicolau dos Santos**.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela sua presença constante na minha vida e por ser luz em meus caminhos.

Ao professor Eduardo pelos muitos ensinamentos durante todos esses anos.

À Kelley e ao Artur pela colaboração e imprescindível ajuda para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos do Grupo de Catálise: Pedro, Rafaela, Amanda Camargo, Augusto, Amanda Monteiro, Gabriel, Maíra, Rafael, Leandro, Tamires, Fábio, Carla, Mileny, Fábio, Taciano, Raul, Nayara, Vinícius e Schubert pela agradável companhia durante esses anos.

A Louise, pela amizade e importante ajuda.

A professora Letícia pela atenção e disposição do seu tempo.

Aos meus filhos, Hudson e Davi, pelos momentos de alegria, pelo carinho e por entenderem todas as minhas ausências.

Ao meu marido, Davidson, companheiro e amigo de sempre, por todo o apoio, carinho, compreensão e ajuda.

Aos meus pais, Pedro e Maria de Fátima, por todo amor, carinho, apoio e ensinamentos que foram e serão fundamentais para minha vida.

As minhas irmãs, Adriana e Amanda, e ao meu sobrinho, Pablo, por estarem sempre presentes em minha vida me apoiando.

Aos meus amigos, Nayara e Renato, por se fazerem sempre presentes em momentos relevantes da minha vida.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química pela atenção, dedicação e eficiência.

Ao CNPq pela bolsa de estudos.

E finalmente, à Universidade Federal de Minas Gerais, ao Departamento de Química e ao programa de pós-graduação da Universidade Federal de Minas Gerais pela oportunidade.

“Só é útil o conhecimento que nos torna melhores.”

Socrátes

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	IV
LISTA DE TABELAS.....	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
1.1 Introdução.....	2
1.1.1 Catálise.....	2
1.1.2 Química Fina.....	3
1.1.3 Metátese de olefinas.....	4
1.1.4 Catalisadores para a reação de metátese de olefinas.....	7
1.1.5 Mecanismo para a reação de metátese de olefinas.....	10
1.1.6 Aplicações da reação de metátese de olefinas.....	11
1.1.6.1 Aplicações da reação de metátese de olefinas na valorização de biorenováveis....	13
1.2 Objetivos.....	17
2. EXPERIMENTAL.....	22
2.1 Reagentes.....	23
2.1.1 Substratos.....	23
2.1.2 Pares de metátese.....	23
2.1.3 Fenóis.....	23
2.1.4 Poli(vinilfenóis).....	23
2.1.5 Padrão cromatográfico.....	24
2.1.6 Solventes.....	24
2.1.7 Catalisadores	24
2.2 Instrumentação.....	25
2.2.1 Testes catalíticos.....	25
2.2.2 Análises cromatográficas.....	23
2.2.3 Espectrometria de massas acoplada ao cromatógrafo a gás.....	26
2.2.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	26
2.3 Testes catalíticos.....	26

2.3.1 Reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos e reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com 1,4-diacetóxibut-2-eno.....	28
2.3.2 Reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos.....	29
2.3.2.1 Reações com solventes.....	29
2.3.2.2 Reações sem solventes.....	29
2.3.3 Estudos cinéticos.....	29
2.4 Reação de hidrólise de 5a.....	30
2.5 Separação dos produtos.....	31
2.5.1 Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos e reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com 1,4-diacetóxibut-2-eno.....	31
2.5.2 Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos com acrilatos e com 1,4-diacetóxibut-2-eno.....	31
2.5.3 Reação de hidrólise de 5a.....	31
2.6 Caracterização dos produtos.....	32
3. PRODUTOS DA QUÍMICA FINA ATRAVÉS DA METÁTESE CRUZADA DE 1-PROPENILBENZENOS COM ACRILATOS.....	33
3.1 Introdução.....	34
3.2 Resultados e discussão.....	38
3.2.1 Estudo cinético.....	49
3.2.2 Estudo de solventes.....	52
3.2.3 Estudo de aditivos fenólicos.....	58
3.2.4 Estudo de aditivos poli(vinilfenólicos).....	61
3.2.4.1 Efeitos protetores dos poli(vinilfenóis).....	70
3.2.4.2 Estudos cinéticos com adição dos poli(vinilfenóis).....	72
3.2.5 Adição de iodeto de cobre	75
3.3 Considerações finais.....	78
4. PRODUTOS DA QUÍMICA FINA ATRAVÉS DA METÁTESE CRUZADA DE 1-PROPENILBENZENOS COM 1,4-DIACETOXIBUT-2-ENO.....	85
4.1 Introdução.....	86
4.2 Resultados e discussão.....	88
4.2.1 Estudo da proporção das olefinas.....	90
4.2.2 Estudo cinético.....	91
4.2.3 Estudo de aditivos fenólicos.....	93
4.2.4 Estudo de aditivos poli(vinilfenólicos).....	94

4.2.5 Estudo de catalisadores.....	95
4.2.6 Reação de hidrólise dos ésteres	98
4.3 Considerações finais.....	100
5. PRODUTOS DA QUÍMICA FINA ATRAVÉS DA AUTOMETÁTESE DE 1-PROPENILBENZENOS	103
5.1 Introdução.....	104
5.2 Resultados e discussão.....	107
5.2.1 Estudo de catalisadores.....	111
5.2.2 Estudo de aditivos poli(vinilfenólicos).....	112
5.2.3 Estudo de sistemas sem solventes.....	113
5.3 Considerações finais.....	115
6. CONCLUSÃO GERAL	119
ANEXOS.....	A1
ANEXO I: DADOS ESPECTRÓSCOPICOS.....	A2
ANEXOS II: CROMATOGRAMAS REPRESENTATIVOS.....	A28
ANEXOS III: PUBLICAÇÕES.....	A41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Reação de metátese do eteno e 2-butenos para produção de propeno.....	4
Figura 1.2 Tipos de metátese de olefinas.....	5
Figura 1.3 Possíveis produtos formados na reação de metátese cruzada de olefinas.....	5
Figura 1.4 Distribuição estatística dos produtos na reação de metátese cruzada.....	6
Figura 1.5 Classificação das olefinas para o catalisador de Grubbs de segunda geração.....	7
Figura 1.6 Exemplos de catalisadores de Schrock.....	8
Figura 1.7 Exemplos de catalisadores de rutênio utilizados na metátese de olefinas.....	9
Figura 1.8 Estrutura básica dos catalisadores de rutênio utilizados em metátese de olefinas.....	9
Figura 1.9 Mecanismo geral da metátese de olefinas.....	10
Figura 1.10 Macrociclos sintetizados via RCM.....	11
Figura 1.11 Rota otimizada para obtenção do Ciluprevir.....	12
Figura 1.12 Síntese do feromônio acetato de tetradecenila a partir da metátese.....	12
Figura 1.13 Biorrefinaria da Elevance para processamento de óleo de palma.....	14
Figura 1.14 RCM do linalol.....	15
Figura 2.1 Câmara seca (glovebox) MBraum.....	25
Figura 2.2 Rotas sintéticas estudadas.....	27
Figura 2.3 Reator multiteste HEL7 (reator 1).....	27
Figura 2.4 Reator 2.....	30
Figura 2.5 Reação de hidrólise do acetato de 4-metoxicinamila.....	30
Figura 3.1 1-Propenilbenzenos estudados na reação de metátese cruzada com acrilatos.....	34
Figura 3.2 Acrilatos estudados na reação de metátese cruzada com 1-propenilbenzenos.....	34
Figura 3.3 Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos.....	35
Figura 3.4 Cinamatos obtidos a partir da reação de metátese cruzada do anetol (1a) ou do isosafrol (1c) com os acrilatos.....	35
Figura 3.5 Ferulatos obtidos a partir da reação de metátese cruzada do isoeugenol (1b) com os acrilatos.....	35
Figura 3.6 Produtos da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos.....	38
Figura 3.7 Reação de autometátese dos acrilatos.....	39

Figura 3.8 Catalisadores utilizados nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos.....	40
Figura 3.9 Mecanismos de formação da espécie catalítica de GII, M2 e HGII.....	40
Figura 3.10 Mecanismo de liberação-retorno (boomerang) do HGII.....	41
Figura 3.11 Mecanismo de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-c) com acrilatos.....	42
Figura 3.12 Mecanismo de metátese do eteno.....	44
Figura 3.13 Ciclo catalítico para metátese de olefinas: estereoquímica das olefinas formadas.....	48
Figura 3.14 Reação de metátese cruzada do anetol (1a) com o acrilato de 2-etilexila.....	50
Figura 3.15 Reação de metátese cruzada do anetol (1a) com o acrilato de metila.....	51
Figura 3.16 Solventes testados nas reações do anetol (1a) com o acrilato de 2-etilexila utilizando HGII.....	52
Figura 3.17 Exemplo de complexo Ru- <i>p</i> -cimeno.....	54
Figura 3.18 Solventes testados nas reações do anetol (1a) com o acrilato de 2-etilexila utilizando GII e M2.....	55
Figura 3.19 Solventes testados nas reações do anetol (1a) com o acrilato de 2-etilexila utilizando HGII.....	57
Figura 3.20 Efeitos da adição de fenóis aos sistemas catalíticos em reações de metátese de olefinas.....	59
Figura 3.21 Aditivos fenólicos estudados nas reações dos 1-propenilbenzenos com acrilatos.....	60
Figura 3.22 Poli(vinilfenóis) estudados nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos.....	61
Figura 3.23 Resultados obtidos nas reações de 1a com o acrilato de 2-etilexila com adição de 500 equivalentes de aditivos fenólicos e poli(vinilfenólicos).....	62
Figura 3.24 Resultados obtidos nas reações de 1b com o acrilato de 2-etilexila sem aditivo e com adição de 100 ou 50 equivalentes dos aditivos poli(vinilfenólicos).....	65
Figura 3.25 Resultados obtidos nas reações de 1c com o acrilato de 2-etilexila sem aditivo e com adição de 100 ou 50 equivalentes dos aditivos poli(vinilfenólicos).....	65
Figura 3.26 Função dos poli(vinilfenóis).....	71

Figura 3.27 Reação de metátese cruzada do anetol (1a) com o acrilato de metila.....	73
Figura 3.28 Reação de metátese cruzada do anetol (1a) com o acrilato de 2-etilexila.....	74
Figura 3.29 Rendimentos obtidos para 2a em reações sem e com adição de CuI.....	76
Figura 3.30 Rendimentos obtidos para 1b em reações sem e com adição de CuI.....	76
Figura 4.1 1-propenilbenzenos (1a-b) e 1,4-diacetoxibut-2-eno estudados na reação de metátese cruzada.....	86
Figura 4.2 Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com o 1,4-diacetóxibut-2-eno.....	86
Figura 4.3 Ésteres obtidos a partir da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.....	87
Figura 4.4 Produtos da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.....	88
Figura 4.5 Catalisadores utilizados nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.....	89
Figura 4.6 Mecanismo da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.....	89
Figura 4.7 Conversão do <i>cis</i> -1,4-diacetoxi-but-2-eno para <i>trans</i> -1,4-diacetoxi-but-2-eno.....	91
Figura 4.8 Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com o 1,4-diacetoxi-but-2-eno.....	92
Figura 4.9 Fenóis estudados na reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.....	93
Figura 4.10 Álcoois obtidos a partir da reação de hidrólise dos ésteres (5a-b).....	98
Figura 4.11 Reação de hidrólise básica de 5a para obtenção do álcool metoxicinâmílico (6a).....	99
Figura 4.12 Álcool metoxicinâmílico (6a) e álcool coniferílico (6b).....	99
Figura 5.1 1-propenilbenzenos estudados na reação de autometátese.....	104
Figura 5.2 Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (1a-c).....	104

Figura 5.3 Derivados de estilbenos obtidos a partir da autometátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-c).....	105
Figura 5.4 Estilbeno (1,2-difeniletileno).....	105
Figura 5.5 Produtos da reação de autometátese 1-propenilbenzenos (1a-c).....	107
Figura 5.6 Catalisadores utilizados nas reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos (1a-c).....	108
Figura 5.7 Ciclo catalítico da reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (1a-c).....	108
Figura 5.8 Produtos da reação de autometátese 1-propenilbenzenos (1a-c) com o 1-butenos.....	109
Figura 5.9 Mecanismo de isomerização do 2-butenos a 1-butenos.....	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 Reatividade dos complexos metal-alquilideno.....	8
Tabela 1.2 Propenilbenzenos de origem vegetal.....	16
Tabela 3.1 Preço dos catalisadores GII, M2 e HGII fornecidos pela Sigma-Aldrich.....	45
Tabela 3.2 Reação dos 1-propenilbenzenos (1a-c) com acrilatos	47
Tabela 3.3 Metátese cruzada do anetol (1a) com o acrilato de 2-etilexila utilizando HGII - Variação do Solvente.....	53
Tabela 3.4 Metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-c) com o acrilato de 2-etilexila - Variação do Solvente.....	56
Tabela 3.5 Metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-c) com o acrilato de metila - Variação do Solvente.....	58
Tabela 3.6 Metátese cruzada do anetol (1a) com o acrilato de 2-etilexila – Efeito de aditivos fenólicos.....	60
Tabela 3.7 Efeitos de aditivos poli(vinilfenólicos) na reação de metátese cruzada do anetol (1a).....	63
Tabela 3.8 Adição de poli(vinilfenóis) nas reações do isoeugenol (1b) e isosafrol (1c).....	66
Tabela 3.9 Metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-c) com o acrilato de 2-etilexila em <i>p</i> -cimeno com adição de PVP-PMA	67
Tabela 3.10 Adição de aditivos poli(vinilfenólicos) nas reações dos 1-propenilbenzenos (1a-c) com o acrilato de metila.....	68
Tabela 3.11 Influência da adição de PVP-PMA no desempenho de GII, M2 e HGII na metátese cruzada do anetol (1a) com o acrilato de 2-etilexila.....	69
Tabela 3.12 Metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-c) com o acrilato de 2-etilexila – Adição de CuI.....	77
Tabela 4.1 Variação da proporção (1a-b): 1,4-diacetoxibut-2-eno utilizando GII.....	90
Tabela 4.2 Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com 1,4-diacetoxibut-2-eno – Adição de aditivos fenólicos	94
Tabela 4.3 Reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno - Adição de aditivos poli(vinilfenólicos).....	95

Tabela 4.4 Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com 1,4-diacetoxibut-2-eno com HGII.....	96
Tabela 4.5 Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (1a-b) com 1,4-diacetoxibut-2-eno com M2.....	97
Tabela 5.1 Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (1a-c) utilizando GII.....	111
Tabela 5.2 Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (1a-c) utilizando GII com aditivos poli(vinilfenólicos).....	112
Tabela 5.3 Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (1a-c) utilizando HGII e GII sem solvente.....	113

LISTA DE ABREVIATURAS

ADMET	Acyclic Diene Metathesis Polymerization (Metátese por polimerização em dienos acíclicos)
CG	Cromatógrafo a gás
CG/MS	Cromatógrafo a gás acoplado a Espectrômetro de massas
CM	Cross-Metathesis (Metátese cruzada)
δ	Deslocamento químico
DL ₅₀	Dose letal mediana
<i>J</i>	Frequência
NHC	Carbeno N-heterocíclico
PCy ₃	Tricicloexilfosfina
PVP	Poli(vinilfenol)
PVP-11	Poli(4-vinilfenol), massa molar média = 11.000
PVP-25	Poli(4-vinilfenol), massa molar média = 25.000
PVP-PMA	Poli(4-vinilfenol-co-metilmetacrilato), massa molar média = 8.000-12.000
RCM	Ring-Closing Metathesis (Metátese por fechamento de anel)
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
ROM	Ring-Opening Metathesis (Metátese por abertura de anel)
ROMP	Ring-Opening Metathesis Polymerization (Metátese por polimerização com abertura do anel)
SM	Self-Metathesis (Autometátese)
TMS	Tetrametilsilano

RESUMO

Neste trabalho foram desenvolvidas novas metodologias com potencial tecnológico para a obtenção de produtos de alto valor agregado a partir dos 1-propenilbenzenos biorrenováveis, anetol, isoeugenol e isosafrol, disponíveis em abundância no Brasil. Esse desenvolvimento constituiu na aplicação da metátese de olefinas, utilizando os catalisadores: Grubbs de segunda geração (**GII**), Umicore M2 (**M2**) e Hoveyda-Grubbs segunda geração (**HGII**), na transformação desses substratos em produtos de interesse comercial para a indústria de química fina.

A metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com os acrilatos de metila e de 2-etilexila é uma rota altamente eficiente para síntese de cinamatos, compostos que absorvem radiação ultravioleta, e ferulatos, moléculas com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas. Utilizando **GII** e **M2** nessas reações os rendimentos obtidos são limitados pela decomposição desses catalisadores por enolatos formados devido à interação da tricicloexilfosfina, dissociada desses na etapa de iniciação, com os acrilatos. Descreve-se um processo simples de aumentar o desempenho de **GII** e de **M2** para níveis que correspondam ao mais ativo, mas muito mais caro, **HGII**: a realização dessa reação na presença de poli(vinilfenóis), protetores que podem ser separados da reação pela realização de uma filtração simples.

A partir das reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com o 1,4-diacetoxibut-2-eno desenvolveu-se um procedimento para síntese de ésteres, compostos que podem ser hidrolisados para produção dos álcoois: metoxicinâmico e coniferílico, produtos com potencial aplicação na indústria química. O *p*-cimeno, um solvente biorrenovável é uma excelente alternativa para substituição do 1,2-dicloroetano, solvente agora considerado altamente perigoso, nessas reações e na metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos. Utilizando esse solvente foi possível associar eficiência e sustentabilidade nessas reações.

Finalmente, utilizando a reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos foi desenvolvido um procedimento sustentável para a síntese de estilbenos, substâncias que apresentam propriedades de fluorescência, antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais e cardioprotetoras com elevados rendimentos, utilizando quantidades muito baixas de **GII** e **HGII** em reações que ocorrem instantaneamente, sem adição de solventes e sem a necessidade de aquecimento.

PALAVRAS-CHAVE: propenilbenzenos biorrenováveis, metátese de olefinas, metátese cruzada, autometátese, catalisadores de Grubbs.

ABSTRACT**FINE CHEMICALS THROUGH METATHESIS OF PLANT PROPENYL BENZENES
EMPLOYING RUTHENIUM-ALKYLIDENE CATALYSTS**

In this work new methodologies with technological potential for high value-added products were developed from biorenewable 1-propenylbenzenes, anethole, isoeugenol and isosafrol, available in abundance in Brazil. This development consisted in the application of olefin metathesis using the second-generation Grubbs (**GII**), Umicore M2 (**M2**) and Hoveyda-Grubbs second generation (**HGII**) catalysts, in the transformation of these substrates into products of commercial interest for fine chemistry.

Cross-metathesis of 1-propenylbenzenes with methyl acrylates and 2-ethylhexyl acrylates is a highly efficient route for the synthesis of cinnamates, compounds that absorb ultraviolet radiation, and ferulates, molecules with antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties. Using **GII** and **M2** in these reactions, the yields obtained are limited by the decomposition of these catalysts by enolates formed due to the interaction of the tricyclohexylphosphine, dissociated from those in the initiation step, with the acrylates. A simple process of increasing the performance of **GII** and **M2** to levels corresponding to the most active, but much more expensive, **HGII** is described; the execution of this reaction in the presence of poly(vinylphenols), promoters which can be separated from the reaction by performing a simple filtration.

From the cross-metathesis reactions of the arylpropenes with 1,4-diacethoxybut-2-ene a procedure was developed for the synthesis of esters, compound that can be hydrolyzed for the production of alcohols: methoxycinnamic and coniferyl, products with potential application in industry chemistry. *p*-cymene, a biorenewable solvent, is an excellent alternative for replacing the highly dangerous solvent 1,2-dichloroethane in these reactions and cross-metathesis of 1-propenylbenzenes with acrylates. Using this solvent, it was possible to associate efficiency and sustainability in these reactions.

Finally, using self-metathesis of 1-propenylbenzene was developed a sustainable procedure for the synthesis of stilbenes, substances with fluorescence, anti-inflammatory, anti-inflammatory, antitumor and cardioprotective properties, with very low amounts of **GII** and **HGII**, in reactions that occur instantly, without addition of solvents and without the need for heating.

KEYWORDS: biorenewable propenylbenzenes, olefin metathesis, cross-metathesis, self-metathesis, Grubbs' catalysts.

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 INTRODUÇÃO

1.1.1 CATÁLISE

A catálise é um processo que ocorre na presença de um catalisador, substância que aumenta a velocidade de uma reação química sem ser por ela intrinsecamente consumido. O efeito de um catalisador é unicamente cinético acelerando reações termodinamicamente possíveis, pois, apesar de modificar o mecanismo reacional, não altera a variação da energia de Gibbs da reação global. [1-2]

A catálise tem desempenhado um papel de fundamental importância na indústria química, estima-se que mais de 85% de todos os produtos da indústria química são produzidos utilizando um processo catalítico. [3] Além disso, tem contribuído significativamente em processos que visam os princípios da química verde e o desenvolvimento sustentável. As reações catalíticas fornecem rotas sintéticas alternativas mais eficientes com menor número de etapas e subprodutos e envolvem menor gasto de energia devido à diminuição da energia de ativação. Geralmente oferecem altas seletividades e representam uma ferramenta promissora para a transformação de matérias-primas biorrenováveis. Avanços nesta área são de grande importância para o desenvolvimento da indústria química. [4-6]

A catálise pode ser classificada em catálise heterogênea ou homogênea. A heterogênea é aquela na qual reagentes e catalisador encontram-se em fases diferentes, o que facilita a separação e reuso do catalisador. Na catálise homogênea, reagentes e catalisador estão presentes em uma mesma fase, o que facilita os fenômenos de transporte de massa e energia. São características da catálise homogênea a utilização de condições mais suaves de temperatura e pressão, alta seletividade e otimização do catalisador (a troca de um ligante do catalisador pode alterar significativamente o seu desempenho em relação à reatividade, seletividade e estabilidade). A catálise homogênea oferece uma gama de benefícios em relação à heterogênea. No entanto, a catálise homogênea apresenta como desvantagem o fato da necessidade de etapas adicionais ao processo para a separação do catalisador, dos produtos e reagentes e na maioria das vezes a reutilização desse pode ser difícil. Tanto a catálise homogênea quanto a heterogênea são importantes na perspectiva industrial. Por exemplo, muitos produtos industriais como a gasolina, ácido sulfúrico e ácido nítrico são produzidos

utilizando a catálise heterogênea, enquanto muitos outros produtos químicos, como agroquímicos e fármacos empregam intensamente a catálise homogênea. [4,7]

A catálise homogênea tem chamado bastante atenção tanto na academia quanto na indústria. Recentemente três prêmios Nobel em Química foram atribuídos a cientistas pelo desenvolvimento de trabalhos nessa área:

- Em 2001 prêmio concebido a William S. Knowles e Ryoji Noyori por estudos de reações catalíticas de hidrogenação assimétrica, compartilhado com K. Sharpless, por estudos em oxidações catalíticas assimétricas. [8]
- Em 2005 a Yves Chauvin pela elucidação do mecanismo da reação de metátese de olefinas e a Robert H. Grubbs e Richard Schrock pelo desenvolvimento de catalisadores para reações de metátese de olefinas. [9-11]
- Em 2010, a Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki pelo estudo das reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio em síntese orgânica. [12,13]

1.1.2 QUÍMICA FINA

A indústria Química Brasileira está entre as dez maiores do mundo. [14] O setor de química fina é o segundo principal setor e seu faturamento anual foi de 42,2 bilhões de dólares no ano de 2013. [15] Esse seguimento caracteriza-se pela produção de substâncias químicas mais complexas, em menor escala, que apresentam maior valor agregado e um elevado conteúdo tecnológico incorporado. Exemplos de produtos deste setor são: fármacos, medicamentos, defensivos agrícolas, corantes, agroquímicos, cosméticos, aromas e fragrâncias. Essas substâncias são produzidas a partir de processos de múltiplas etapas, o que leva à formação de grandes quantidades de rejeitos juntamente com o produto desejado. [15, 16]

Considerando o faturamento da indústria de química fina no Brasil, é fácil inferir a importância que a pesquisa científica pode representar nesse setor. A funcionalização de olefinas por reações catalíticas pode ser uma das áreas de grande desenvolvimento para essa indústria. Pode-se acrescentar que a utilização de substratos de origem naturais, de preferência abundantes e de baixo custo, seria uma vantagem do Brasil.

1.1.3 METÁTESE DE OLEFINAS

A metátese de olefinas foi descoberta em meados de 1950. É um processo catalítico de redistribuição de ligações duplas que envolve a clivagem e a formação de novas ligações carbono-carbono. [17,18] Um exemplo dessa metodologia é a metátese do eteno e 2-butenos produzindo propeno (Figura 1.1). Essa reação é utilizada em tecnologias de conversão de olefinas (*Olefins Conversion Technology (OCT)*) para o suprimento da demanda mundial de propeno. [19] Nos últimos anos a demanda por propeno aumentou para alimentar os crescentes mercados de polipropeno, óxido de propileno e ácido acrílico. [20]

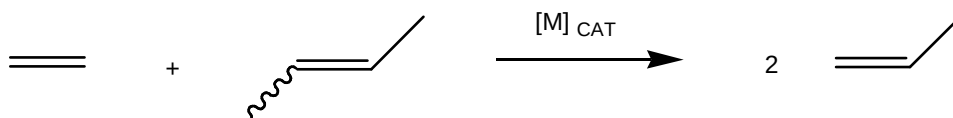


Figura 1.1 - Reação de metátese do eteno e 2-butenos para produção de propeno.

A reação de metátese pode ser dividida nos seguintes subtipos: [21, 22]

- Metátese por fechamento de anel (*Ring-Closing Metathesis (RCM)*): reação entre duas ligações duplas na mesma molécula (Figura 1.2 (a)).
- Metátese por abertura de anel (*Ring-Opening Metathesis (ROM)*): reação inversa a RCM. Ocorre abertura do anel de olefinas cíclicas, formando dienos não conjugados (Figura 1.2 (a)).
- Metátese por polimerização com abertura de anel (*Ring-Opening Metathesis Polymerization (ROMP)*): Reação de polimerização entre alcenos cíclicos (Figura 1.2 (b)).
- Metátese por polimerização em dienos acíclicos (*Acyclic Diene Metathesis Polymerization (ADMET)*): Reações de polimerização entre dienos acíclicos (Figura 1.2 (c)).

- Metátese cruzada (*Cross-Metathesis* (CM)): reação entre duas olefinas distintas (Figura 1.2 (d)).
- Autometátese (*Self-Metathesis* (SM)): Reação entre duas olefinas iguais (Figura 1.2 (e)).

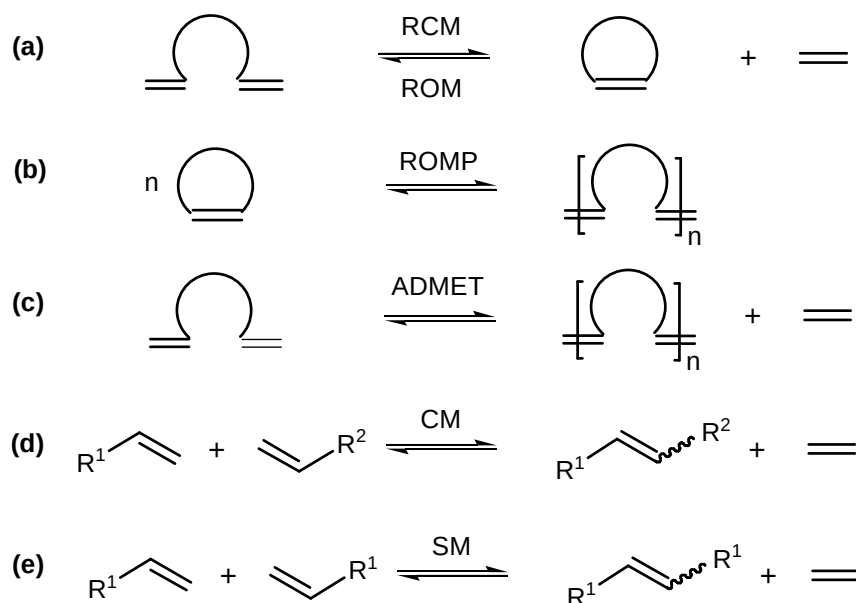


Figura 1.2 - Tipos de reações de metátese de olefinas.

A partir da reação de metátese cruzada pode-se obter três produtos: um heterodímero (produto de CM, produto da reação entre as duas olefinas distintas) e dois homodímeros (produtos indesejados de autometátese das olefinas) (Figura 1.3). A minimização da formação dos produtos de autometátese é um fator importante para a otimização dessa reação, pois geralmente os produtos de autometátese são responsáveis pela baixa seletividade desta reação. [23]

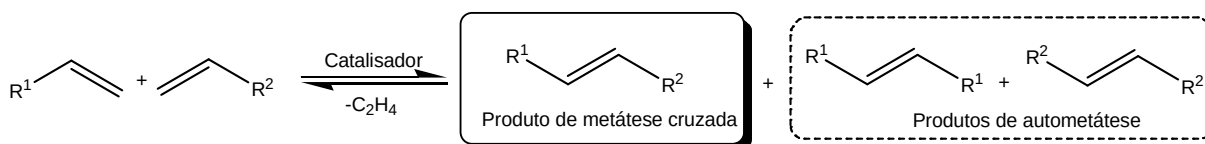


Figura 1.3 - Possíveis produtos formados na reação de metátese cruzada de olefinas.

Grubbs e colaboradores desenvolveram um modelo para projetar reações de metátese cruzada seletivas baseando-se nos tipos de olefinas e o catalisador utilizado. O esquema representado na figura 1.4 mostra a distribuição estatística em uma reação de metátese cruzada se os pares de metátese apresentarem a mesma reatividade. A seletividade é relativa à olefina com substituinte R_2 , que está em menor quantidade. Observa-se que a seletividade para o produto de metátese cruzada aumenta com o aumento da proporção de R_1 em relação a R_2 . No entanto, observa-se uma maior quantidade do produto de autometátese do substrato R_1 . [23, 24]

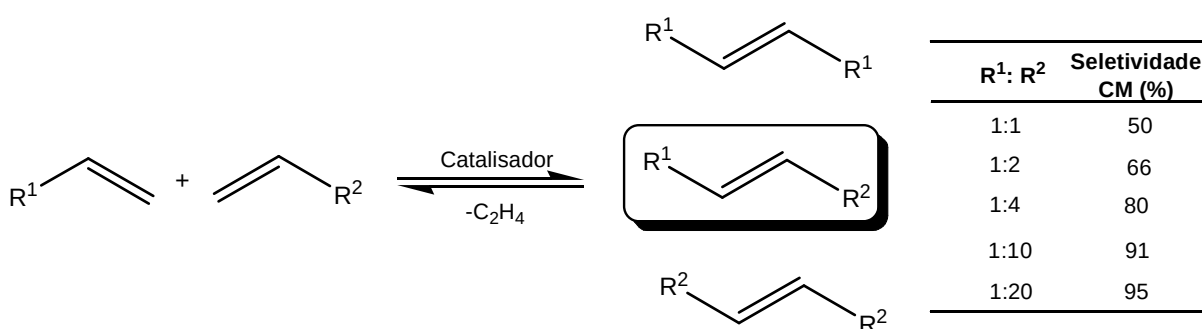


Figura 1.4 - Distribuição estatística dos produtos na reação de metátese cruzada. [24]

Nesse mesmo estudo também foi proposta uma classificação das olefinas em função da velocidade do processo de homodimerização, ou seja, da velocidade da reação de autometátese. Vários tipos de olefinas foram estudadas em reações de metátese cruzada, utilizando os catalisadores de Grubbs de primeira e segunda geração e de Schrock, para observar a formação dos homodímeros. As olefinas foram classificadas em quatro tipos: [24]

- Tipo I – A homodimerização ocorre rapidamente;
- Tipo II – A homodimerização ocorre lentamente;
- Tipo III – A homodimerização não ocorre;
- Tipo IV – As olefinas não são ativas para reação de metátese.

Essa classificação deve-se a fatores característicos de cada olefina (suas propriedades eletrônicas e estéricas) e do catalisador utilizado. Na Figura 1.5 podem ser observados exemplos de olefinas de cada tipo quando classificadas segundo o catalisador de Grubbs de segunda geração. A aplicação dessa classificação permite a realização de reações de metátese cruzada seletivas. A partir da reação de metátese cruzada entre duas olefinas do tipo I obtêm-se uma distribuição estatística de heterodímeros e homodímeros. A metátese cruzada entre dois substratos do mesmo tipo (diferente do tipo I) não é seletiva para o produto de CM e a

metátese cruzada entre duas olefinas de diferentes tipos geralmente é seletiva e o heterodímero pode ser favorecido em relação aos homodímeros. [24]

Esse modelo de seletividade para as reações de metátese cruzada proposto por Grubbs e colaboradores é muito útil para a previsão de sistemas catalíticos. É importante antes de realizar uma reação de metátese cruzada classificar o tipo dos substratos, para selecionar adequadamente as olefinas e selecionar a melhor proporção entre eles.

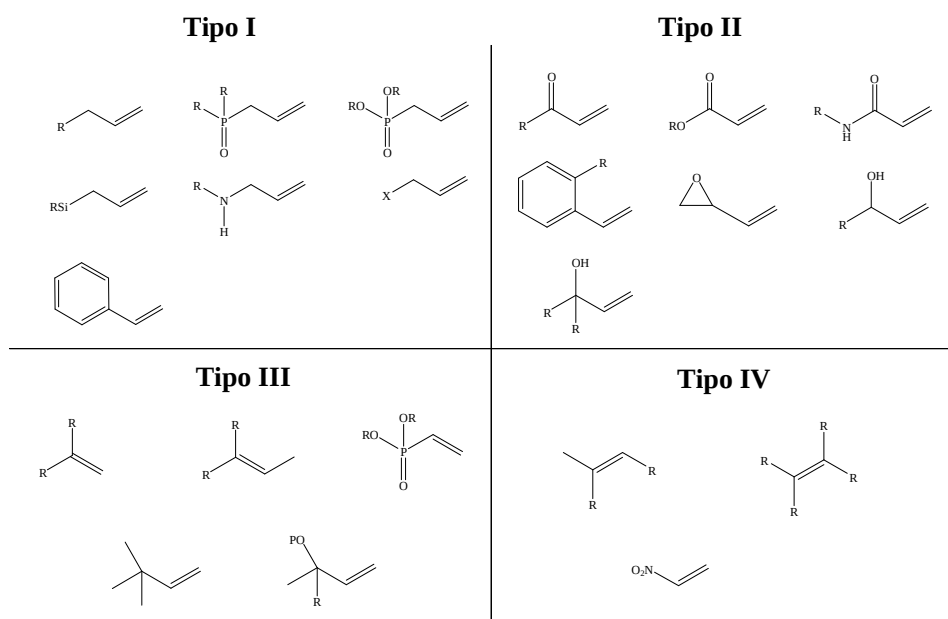


Figura 1.5 - Classificação das olefinas para o catalisador de Grubbs de segunda geração. [25]

1.1.4 CATALISADORES PARA A REAÇÃO DE METÁTESE DE OLEFINAS

Inicialmente a aplicação da reação da metátese de olefinas era limitada devido à sensibilidade dos catalisadores utilizados. A partir do desenvolvimento de catalisadores homogêneos de estrutura bem definida, essa reação tornou-se um método cada vez mais utilizado para a formação de ligações duplas carbono-carbono sendo bastante utilizada em sínteses orgânicas, Química Verde, bioquímica, etc. [26]

Atualmente estão disponíveis comercialmente inúmeros catalisadores para essa reação. Esses são complexos de metal-carbeno baseados em metais como molibdênio, tungstênio e rutênio. Exemplos desses catalisadores podem ser observados nas figuras 1.6 e 1.7.

Os catalisadores de molidênio e tungstênio, conhecidos como catalisadores de Schrock, foram os primeiros a serem amplamente utilizados devido à elevada atividade em reações de metátese de olefinas e a tolerância a grupos funcionais tais como éteres, epóxidos, acetais, cetonas e ésteres. Entretanto esses complexos apresentam acentuada sensibilidade à umidade, oxigênio, impurezas presentes em solventes e reagentes e a alguns grupos funcionais, como ácidos carboxílicos, aldeídos, álcoois e aminas primárias; o que limita bastante o seu uso. [27, 28]

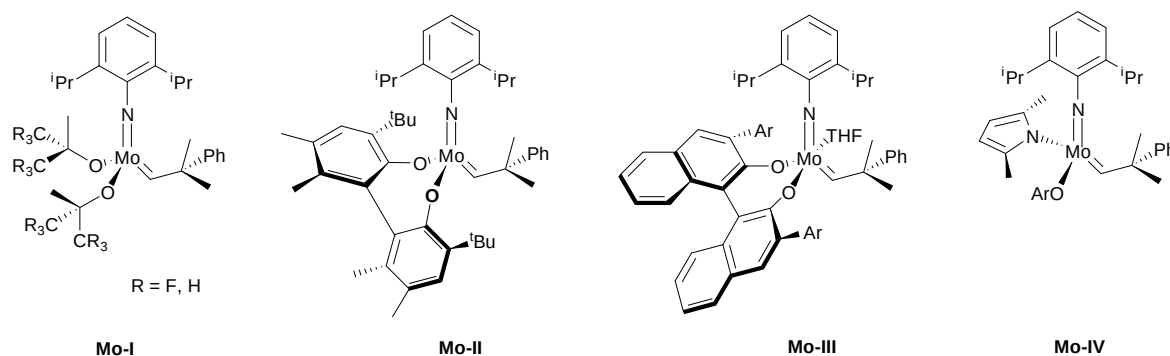


Figura 1.6 - Exemplos de catalisadores de Schrock. [29]

A tolerância a grupos funcionais por catalisadores homogêneos com diferentes centros metálicos foi estudada por Grubbs e colaboradores. A reatividade destes complexos aumenta seletivamente para olefinas à medida que o centro metálico varia da esquerda para a direita e de baixo para cima na tabela periódica. Essa relação é ilustrada para tungstênio, molibdênio e rutênio na tabela 1.1. A seletividade dos complexos de rutênio para a ligação dupla carbono-carbono coloca esses complexos entre os mais utilizados na reação de metátese de olefinas. [30]

Tabela 1.1 - Reatividade dos complexos metal-alkilideno [30]

Tungstênio	Molibdênio	Rutênio	
Ácidos	Ácidos	Olefinas	Aumento da Reatividade
Álcoois, água	Álcoois, água	Ácidos	
Aldeídos	Aldeídos	Álcoois, água	
Cetonas	Olefinas	Aldeídos	
Olefinas	Cetonas	Cetonas	
Ésteres, amidas	Ésteres, amidas	Ésteres, amidas	

Os complexos de rutênio mais comumente utilizados na metátese de olefinas, podem ser divididos em catalisadores de primeira e segunda geração. Os de primeira geração apresentam uma fosfina, enquanto que os de segunda geração um carbeno N-heterocíclico (NHC) (exemplos de NHC são mostrados na figura 1.7, (SIMes e SIPr). Na figura 1.7 também podem ser observados alguns desses catalisadores: espécies do tipo Grubbs, aquelas que apresentam um ligante benzilideno, Hoveyda-Grubbs, um ligante quelato éter benzilideno e Umicore, um ligante indenilideno.

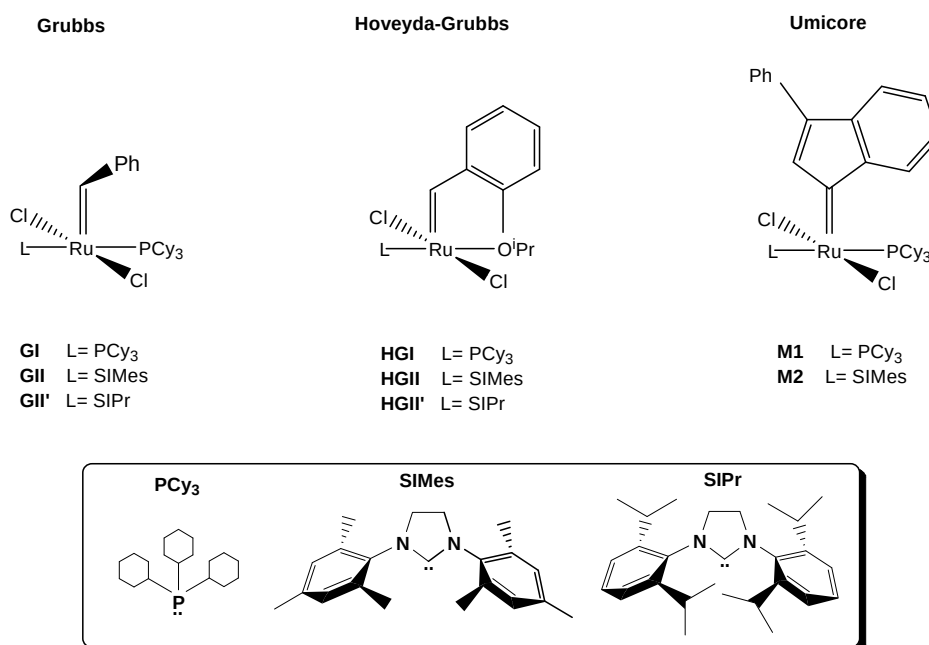


Figura 1.7 - Exemplos de catalisadores de Ru utilizados na metátese de olefinas.

Os catalisadores de rutênio utilizados na metátese de olefinas apresentam uma estrutura básica (Figura 1.8), composta por um átomo de rutênio (II), um carbeno com um substituinte R, dois ligantes aniônicos do tipo X (geralmente íons cloreto), um ligante não-dissociante do tipo L (trialquilfosfina ou NHC), e um ligante do tipo L dissociante (uma fosfina ou um quelato éter benzilideno, por exemplo). [31]

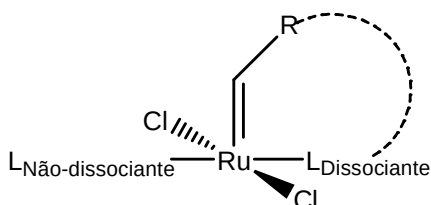


Figura 1.8 - Estrutura básica de catalisadores de rutênio utilizados em metátese de olefinas.

1.1.5 MECANISMO PARA A REAÇÃO DE METÁTESE DE OLEFINAS

As espécies catalíticas dos catalisadores de metátese de olefinas podem ser genericamente representadas pela fórmula $L_nX_2M=CHR$ (**I₁**) (Figura 1.9), em que M é o metal de transição (os mais utilizados são Mo, W e Ru), $=CHR$ é o carbeno com um substituinte R, L_n é o ligante não dissociante e X_2 os ligantes aniônicos. Esses compostos, ao iniciar o ciclo catalítico, apresentam um sítio de coordenação vazio. O mecanismo atualmente aceito para essa reação foi proposto por Chauvin e Hérisson em 1971 [32] e envolve a coordenação das olefinas com o metal e a troca de grupos alquilidenos através de um intermediário metalaciclobutano. Inicialmente ocorre a coordenação de uma olefina ao sítio vazio do intermediário **I₁** (etapa I, Figura 1.9). A partir da reação do fragmento alquilideno e da ligação dupla C-C da olefina coordenada anteriormente ocorre a formação, na etapa II, do intermediário metalaciclobutano **I₃**. Na etapa III ocorre a formação de uma nova olefina e um novo metal carbeno (**I₄**). A dissociação dessa olefina, na etapa IV, gera o intermediário **I₅**, que reinicia o ciclo. Nota-se que o ciclo catalítico não é fechado, porque o intermediário formado (**I₅**) não é igual ao **I₁**, mas **I₅** reiniciará um ciclo equivalente ao do **I₁** reagindo com outra olefina. [33]

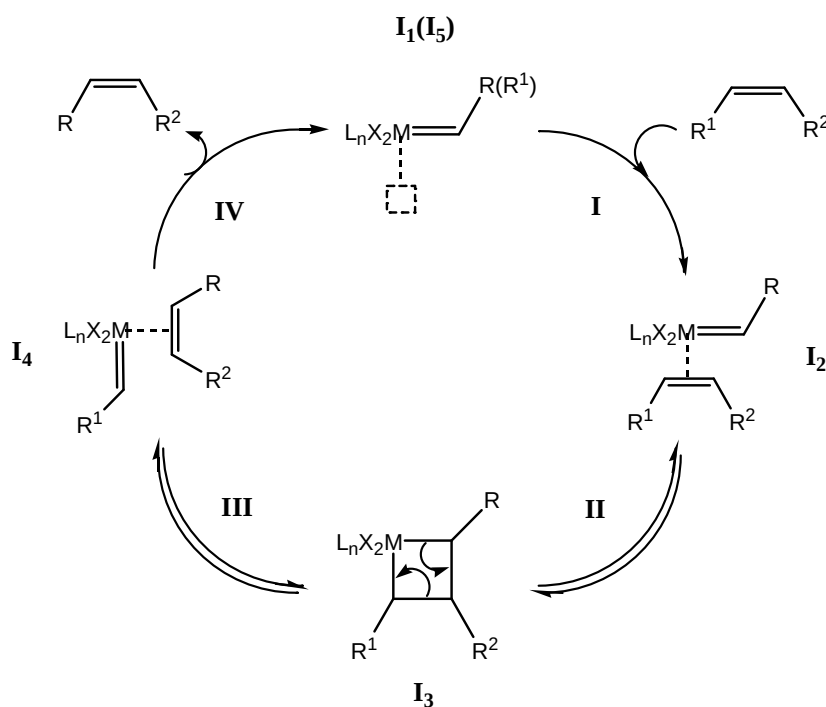


Figura 1.9 - Mecanismo geral da metátese de olefinas.

1.1.6 APLICAÇÕES DA REAÇÃO DE METÁTESE DE OLEFINAS

A metátese de olefinas apresenta grande relevância para a indústria química. Vários processos industriais foram implementados com base nessa reação, por exemplo, em oleoquímica, fármacos, fragrâncias, agroquímicos e polímeros. [34]

Com o desenvolvimento de catalisadores eficientes essa reação tornou-se uma ferramenta insubstituível na síntese de ligações duplas carbono-carbono, possibilitando a obtenção de um grande número de moléculas insaturadas de uma forma simples e direta. Por exemplo, a metátese de fechamento de anel (RCM) e a metátese cruzada (CM) são amplamente utilizadas na produção de fármacos e especialidades químicas. [35]

A reação de RCM é a aplicação mais importante da metátese de olefinas na produção de fármacos, essa reação foi recentemente utilizada para a síntese de macrociclos de interesse farmacêuticos, como inibidores da protease do vírus da hepatite C. A indústria Boehringer-Ingelheim foi à pioneira no uso dessa reação na síntese do Ciluprevir (Figura 1.10). Posteriormente, utilizando a mesma reação, outras indústrias sintetizaram outros macrocíclicos com semelhante aplicação: Vaniprevir (Merck), Simeprevir (Janssen Pharma) e Paritaprevir (Abb Vie) (Figura 1.10). [29]

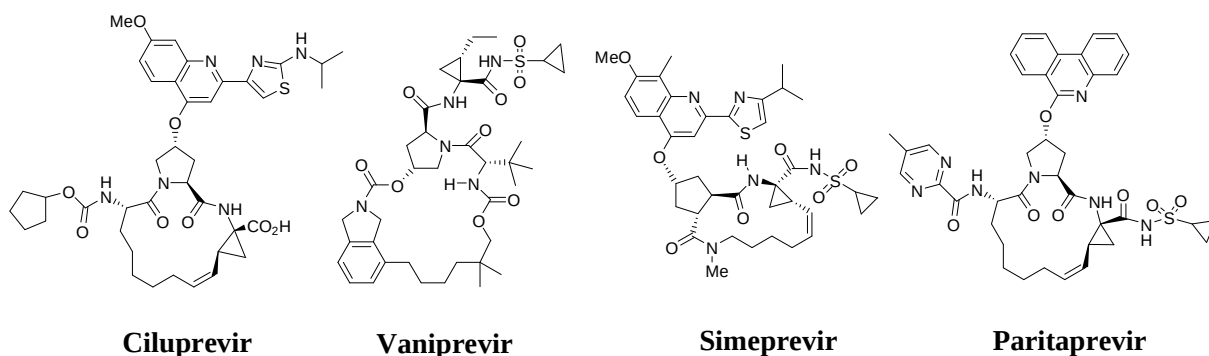


Figura 1.10 - Macrociclos sintetizados via RCM. [29]

A reação de RCM para a obtenção do intermediário utilizado na síntese do Ciluprevir foi aperfeiçoada para produção de mais de 400 kg desse intermediário. [36] Em uma rota

otimizada foi possível obter 95% de rendimento para o produto de RCM utilizando 0,1 mol% de catalisador (Figura 1.11). [37, 38]

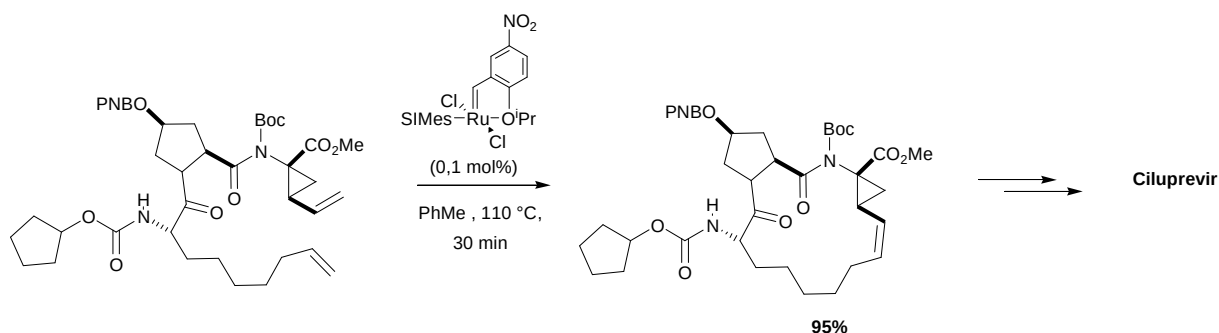


Figura 1.11 – Rota otimizada para obtenção do Ciluprevir. [37, 38]

Um exemplo de aplicação da metátese cruzada é a sua utilização para obtenção de feromônios de insetos (Figura 1.12). O feromônio acetato de tetradecenila pode ser sintetizado pela reação de metátese cruzada do 3-hexeno com um éster insaturado de cadeia longa. [39, 40] Os feromônios podem ser utilizados como agentes de controle de pragas como uma alternativa segura e ambientalmente amigável aos inseticidas. Os inseticidas são compostos tóxicos, que afetam a saúde humana e o meio ambiente. Estudos demonstraram que os feromônios de insetos não são tóxicos e são seguros a saúde humana nos níveis utilizados nas pragas. [41]

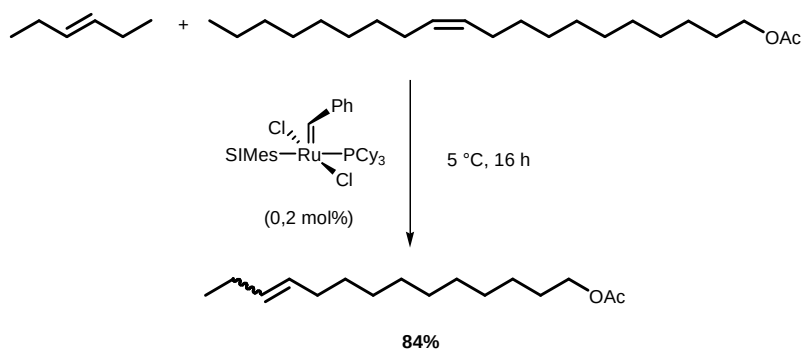


Figura 1.12 - Síntese do feromônio acetato de tetradecenila a partir da metátese cruzada.

1.1.6.1 APLICAÇÕES DA REAÇÃO DE METÁTESE DE OLEFINAS NA VALORIZAÇÃO DE BIORRENOVÁVEIS

No passado, os materiais fósseis eram a escolha para a maioria das necessidades energéticas e químicas da sociedade. Entretanto, a crescente demanda desses suprimentos, o declínio previsto da sua disponibilidade a longo prazo e as preocupações ambientais têm gerado na sociedade um crescente interesse pela utilização de matérias-primas renováveis. [42-44]

Nesse contexto, a utilização de materiais renováveis têm um forte potencial para complementar e substituir recursos petroquímicos. [45] A biomassa é uma matéria-prima barata, acessível em nível mundial e que apresenta um enorme potencial para a indústria química. Além de contribuir para o desenvolvimento sustentável, a diversificação das matérias-primas é uma grande vantagem. A utilização de substâncias químicas que podem ser obtidas em larga escala a partir de plantas cultiváveis permite aproveitar a complexidade química gerada por processos bioquímicos naturais na síntese industrial de produtos da indústria química. Produtos comerciais de alto valor agregado podem ser obtidos em poucas etapas a partir, por exemplo, de produtos de origem natural como óleos vegetais, gorduras e óleos essenciais. [46]

A partir de oleaginosas e grãos obtêm-se gorduras e óleos vegetais, que são compostos essencialmente por triacilglicerídeos, empregados como material de partida para produção de combustíveis, polímeros, lubrificantes, surfactantes etc. [42] A metátese de óleos vegetais é reconhecida como potencial rota para síntese de produtos e intermediários químicos a partir de fontes renováveis. Os óleos mais utilizados, devido a grande produção, são os de palma, soja e canola. [29] Em 2015 a produção global desses óleos foi de 178,7 milhões de toneladas, sendo que 35% foi de óleo de palma, 29% de soja e 15% de canola. [47]

A metátese de olefinas é utilizada pelas empresas: *Elevance Renewable Sciences*, fundada pela *Cargill*, *Materia* e *Wilmar International Ltda* em uma biorrefinaria de transformação de biorrenováveis para produção de especialidades químicas em Gresik, Indonésia. Essa biorrefinaria possui capacidade para processar 400 mil toneladas de óleo vegetal por ano e existem planos para expansão da planta. Estima-se que em 2018, ela terá capacidade de processar anualmente 800 mil toneladas. Esse processo industrial produz uma variedade de olefinas que atendem a demanda de produtos químicos intermediários na

fabricação de detergentes, lubrificantes, polímeros, surfactantes e produtos de higiene pessoal. [48, 49]

Em comparação com as refinarias petroquímicas, as biorrefinarias com a tecnologia da metátese de olefinas reduzem os custos de produção e as despesas, consomem menos energia, pois os processos são realizados sob condições mais suaves (temperatura e pressão) e reduzem em até 50% as emissões de gases de efeito estufa. O sucesso obtido em Gresik impulsionou a implantação de uma biorrefinaria em Natchez nos Estados Unidos pela conversão de uma planta de biodiesel para uma planta baseada na tecnologia da metátese de olefinas. Foi anunciado que a fábrica terá capacidade de processar 310 mil toneladas de óleos vegetais por ano, e irá produzir os mesmos compostos da biorrefinaria localizada em Gresik. [49, 50]

Na biorrefinaria de Gresik é processado óleo de palma (Figura 1.13). Esse óleo é submetido a um pré-tratamento para remoção de peróxidos e outras impurezas que limitam a atividade do catalisador. Os triglicerídeos insaturados, presentes no óleo vegetal, são clivados nas porções olefínicas por reações de metátese cruzada com o 1-butenos utilizando catalisadores de Grubbs. Em uma fase de separação subsequente, as olefinas são destiladas. Após essa separação é realizada a transesterificação dos triglicerídeos. Os ésteres formados e o glicerol são separados para modificações adicionais ou para comercialização. Nesse processo podem ser obtidos olefinas, oleoquímicos e especialidades químicas, como por exemplo, surfactantes, lubrificantes e polímeros. [29, 50]

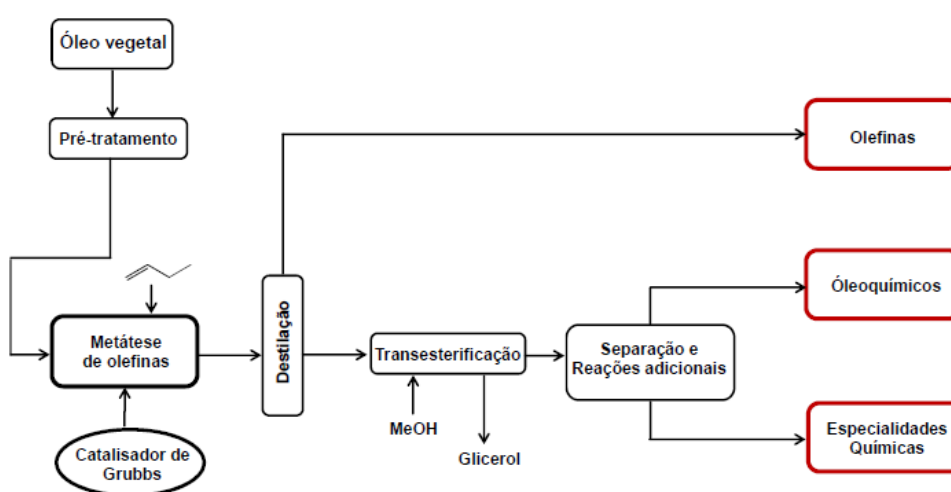


Figura 1.13 - Biorrefinaria da *Elevance* para o processamento de óleo de palma. [36]

Outras fontes de matérias-primas de origem vegetal, disponíveis em larga escala, são os óleos essenciais. Esses são extraídos por arraste a vapor de flores, folhas, cascas e frutos de várias plantas e são utilizados em alimentos, cosméticos, fragrâncias, etc. Alguns exemplos são os óleos essenciais de rosas, eucalipto, cravo da índia, canela, laranja, limão e erva-doce. [51] A grande maioria dos óleos essenciais é constituída por derivados terpênicos e fenilpropanoídes. Essas substâncias podem ser excelentes matérias-primas para síntese de produtos para química fina. [52]

Um exemplo de valorização de terpenos é a metátese de fechamento de anel do linalol (Figura 1.14). O linalol é encontrado no óleo essencial do pau-rosa. [51, 53] Utilizando 0,01 mol% do catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração (**HGII**) é possível obter 95% de rendimento para o produto de interesse, que é utilizado como material de partida para a produção do RJ-4, um combustível de alta densidade para jatos. O isobutileno produzido nessa reação é uma matéria-prima valiosa utilizada como reagente para produção de gasolina, combustíveis de jato e polímeros e elastômeros. [54]

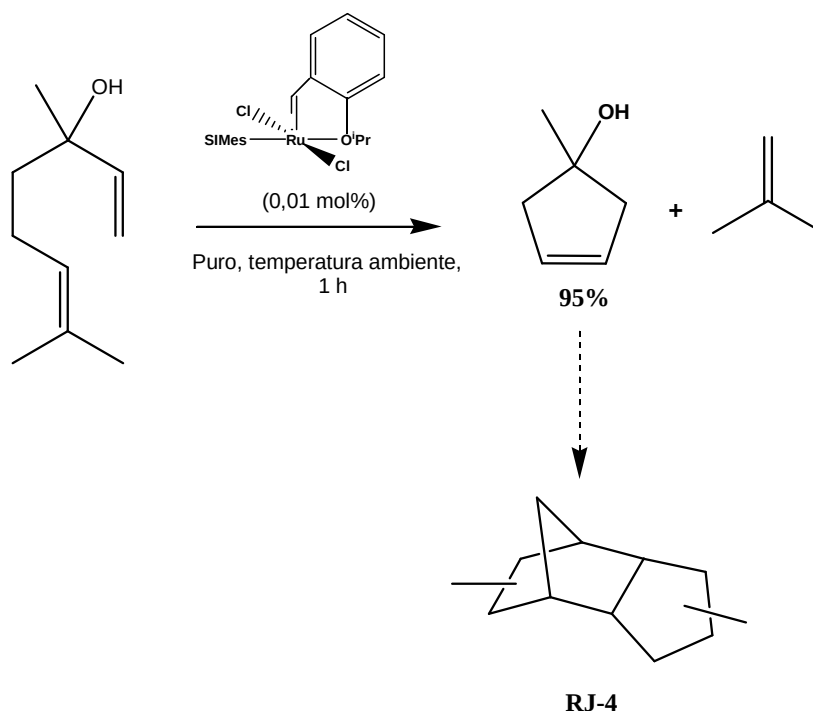
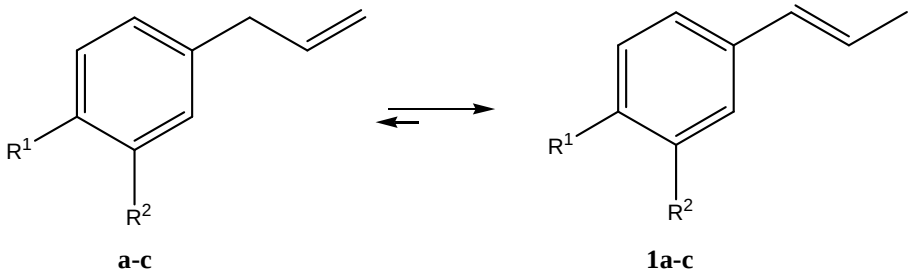


Figura 1.14 - RCM do linalol.

Nesse trabalho foi estudada a valorização dos 1-propenilbenzenos biorrenováveis: anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**) (Tabela 1.2) por meio de reações de metátese cruzada, com acrilatos e 1,4-diacetoxi-but-2-eno, e autometátese para obtenção de produtos com potencial aplicação na indústria de química fina.

Os compostos 2-propenilbenzenos (alil-benzenos) (**a-c**) (Tabela 1.2) como o estragol, eugenol e safrol são os principais constituintes dos óleos essenciais. Essas substâncias podem ser extraídas dos óleos essenciais de plantas cultivadas como o manjeriço (estragol (**a**)), o cravo-da-índia (eugenol (**b**)), ou por extrativismo como o da canela de sassafrás (safrol (**c**)) [55, 56]. Esses alil-benzenos (**a-c**) servem como precursores para a produção dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**), que podem ser sintetizados pela isomerização catalítica dos compostos **a-c**. [57] Além disso, os compostos **1a-c** também podem ser extraídos de plantas cultivadas. Por exemplo, o anetol (**1a**) é extraído em larga escala do anis estrela e do funcho [55, 56]. O anetol é o principal constituinte dos óleos essenciais desses, 86% a 96%. [58]

Tabela 1.2 - Propenilbenzenos de origem vegetal

			
R¹	R²	2-Propenilbenzeno	1-Propenilbenzeno
OCH ₃	H	Estragol (a)	Anetol (1a)
OH	OCH ₃	Eugenol (b)	Isoeugenol (1b)
-OCH ₂ O-		Safrol (c)	Isosafrol (1c)

O Brasil está entre os maiores exportadores de óleos essenciais do mundo. [59, 60] A valorização dessas matérias-primas de origem natural pode criar novas oportunidades para agregar valor a esses recursos renováveis bastante disponíveis no Brasil.

1.2 OBJETIVOS

O objetivo geral desse trabalho foi desenvolver novas metodologias com potencial tecnológico para a obtenção de produtos de alto valor agregado e de interesse comercial para a indústria de química fina a partir de 1-propenilbenzenos biorrenováveis disponíveis em abundância no Brasil. O desenvolvimento metodológico constituiu na aplicação da metátese de olefinas nas transformações dos propenilbenzenos biorrenováveis a partir da melhor compreensão dos efeitos das variáveis que controlam esse processo, assim como o entendimento dos aspectos mecanísticos.

Os objetivos específicos desta tese foram:

A valorização de propenilbenzenos biorrenováveis pela metátese cruzada com acrilatos (acrilato de 2-etilexila e acrilato de metila) visando a síntese de produtos que possuem aplicações comerciais importantes, os cinamatos, moléculas absorventes de radiações UV e os ferulatos, moléculas com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas.

A valorização de propenilbenzenos biorrenováveis pela metátese cruzada com o 1,4-diacetoxibut-2-eno e hidrólise dos acetatos formados objetivando a formação dos álcoois correspondentes, que são relevantes para a indústria farmacêutica, de cosméticos e precursores na biossíntese de ligninas e lignanas.

A valorização de propenilbenzenos biorrenováveis pela autometátese com a finalidade de produção de estilbenos, substâncias com propriedades cardioprotetoras, antitumorais, neuroprotetoras e antioxidantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Eletronic version. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/C00876.html>>. Acesso em 18/03/2017.
- [2] Shriver, D. F.; Atkins, P. *Catálise*. Química Inorgânica. 4 ed. Porto Alegre: Bookman, 702-732, **2008**.
- [3] Perathoner, S.; Centi, S. *Science ant techonology roadmap on catalysis for Europe. A path to create a sustainable future*. European Research Institute of Catalysis, **2016**.
- [4] Sheldon, R. A. *Green Chemistry*, 19, 1, 18-43, **2017**.
- [5] Steinborn, Dirk. *Fundamentals of Organometallic Catalysis*. 1 ed. Weinheim: Wiley-VCH, **2012**.
- [6] Hagen, J. *Introduction*. In *Industrial Catalysis: A practical Approach*, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2015**.
- [7] Behr, A.; Neubert, P. *Applied Homogeneous Catalysis*. 1 ed. Weinheim: Wiley-VCH, 3-15, **2012**.
- [8] *The Nobel Prize in Chemistry 2001*. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/>. Acesso em 20/03/2017.
- [9] Chauvin, Y. *Angewandte Chemie internation Edition*, 45, 3740-3747, **2006**.
- [10] Schrock, R. R. *Angewandte Chemie internation Edition*, 45, 3748-3759, **2006**.
- [11] *The Nobel Prize in Chemistry 2005*. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/>. Acesso em 20/03/2017.
- [12] Echavarren, A. M. *ChemCatChem*, 2, 1331-1332, **2010**.
- [13] *The Nobel Prize in Chemistry 2010*. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/>. Acesso em 20/03/2017.
- [14] *A indústria Química Brasileira*. ABQUIM - Associação Brasileira da Indústria Química. Disponível em: <<http://www.abiquim.org.br/pdf/indQuimica/AIndustriaQuimica-SobreSetor.pdf>>. Acesso em 22/20/2017.
- [15] *Estatísticas*. ABFINA – Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, biotecnologias e suas especialidades. Disponível em : <http://www.abifina.org.br/estatisticas_faturamento.php>. Acesso em 21/02/2017.
- [16] *Química fina: sua origem e importância* – Revistas USP. Disponível em:<www.revistas.usp.br/revusp/article/download/13639/15457>. Acesso 22/02/2017.
- [17] Kotha, S.; Dipak, M. K. *Tetrahedron*, 68, 2, 397-421, **2012**.
- [18] Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *Química Nova*, 28, 4, 692-702, **2005**.
- [19] *Propylene production*. CB&I. Disponível em : < <http://www.cbi.com/What-We-Do/Technology/Petrochemicals/Olefins/Propylene-Production>>. Acesso em 24/04/2017.

- [20] Gartside, R. J.; Greene, M. I. *Metathesis for maximum propylene*. Disponível em: <http://www.digitalrefining.com/article_1000178.pdf>. Acesso em 24/04/2017.
- [21] Deraedt, C.; d'Halluin, M.; Astruc, D. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2013, 28, 4881-4908, **2013**.
- [22] Astruc, D. *Olefin Metathesis Reactions From A Historical Account to Recent Trends*. In: *Olefin Metathesis Theory and Practice* (ed. K. Grela), Hoboken: John Wiley & Sons, **2014**.
- [23] Żukowska, K.; Grela, K. *Cross Metathesis*. In: *Olefin Metathesis: Theory and Practice* (ed. K. Grela). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., **2014**.
- [24] Chatterjee, A. K.; Choi, T.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Journal of American Chemical Society*, 125, 11360-11370, **2003**.
- [25] Wang, Pulin. *Olefin cross metathesis*. Disponível em http://www.chemistry.illinois.edu/research/organic/seminar_extracts/2007_2008/CHEM535_Final_Abstract_Pulin_Wang.pdf. Acesso em 13/04/2017.
- [26] Ahmed, T. S.; Grubbs, R. H. *Journal of American Chemical Society*. 139, 4, 1532-1537, **2017**.
- [27] Pietraszuk, C. *Well-Defined Olefin Metathesis Catalysts Based on Metals of Group 4-7*. In: *Olefin Metathesis Theory and Practice* (ed. K. Grela), Hoboken: John Wiley & Sons, **2014**.
- [28] Roy, René; Kumar Das, S. *Chemical Communications*, 7, 519-529, **2000**.
- [29] Higman, C. S.; Lummiss, A. M.; Fogg, D. E. *Angewandte Chemie International Edition*, 55, 11, 3552-3565, **2016**.
- [30] Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Accounts of Chemical Research*, 34, 1, 18-19, **2001**.
- [31] Nelson, D. J.; Percy, J. M. *The Influence of Structure on Reactivity in Alkene Metathesis*. In: *Advances in Physical Organic Chemistry Advances In Physical*. Oxford: Academic Press, 81-188, **2014**.
- [32] Ferreira, V. F.; Silva, F. C. *Química Nova na Escola*, 22, 1-9, **2005**.
- [33] dos Santos, E. N.; Granato, A. V.; Santos, A. G. *Metal-catalysed metathesis reactions for greener synthon/drug synthesis*. In: *Sustainable Synthesis of Pharmaceuticals: Using Transition Metal Complexes as Catalysts* (eds. Pereira, M. M., Calvete, M. J. F.). Royal Society of Chemistry, **2017**.
- [34] Bykov, V. I.; Belyaev, B. A.; Butenko, T. A.; Shtein, E. S. F. *Petroleum Chemistry*, 56, 2, 140-143, **2016**.
- [35] Sytniczuk, A.; Kajetanowicz, A.; Grela, K. *Catalysis Science & Technology*, 7, 6, 1284-1296, **2017**.
- [36] Stoianova, D.; Johns, A.; Pederson, R. *Olefin Metathesis Commercial Applications and Future Opportunities*. In: *Handbook of Metathesis* (eds R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, D. J. O'Leary; E. Khosravi. Weinheim: Wiley-VCH, 699-726, **2015**.
- [37] Farina, V.; Horváth, A. *Ring-closing Metathesis in the Large-Scale Synthesis of Pharmaceuticals*. In: *Handbook of Metathesis* (eds R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, D. J. O'Leary; E. Khosravi. Weinheim: Wiley-VCH, 633-658, **2015**.

- [38] Olszewski, T. K.; Figlus, M.; Bieniek, M. *Chimica Oggi – Chemistry Today*, 32, 5, 22-29, **2014**.
- [39] Singh, O. M. *Journal of Scientific & Industrial Research*, 65, 12, 957-965, **2006**.
- [40] Pederson, R. L.; Fellows, I. M.; Ung, T. A.; Ishihara, H.; Hajela, A. P. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 344, 6, 728-735, **2002**.
- [41] Herbert, M. B.; Marx, V. M.; Pederson, R. L.; Grubbs, R. H. *Angewandte Chemie international Edition*, 52, 12, 310-314, **2013**.
- [42] Deuss, P. J.; Barta, K.; Vries, J. G. *Catalysis Science & Technology*, 4, 5, 1174-1196, **2014**.
- [43] Behr, A.; Vorholt, A. J. *Olefin Metathesis of Renewable Platform Chemicals*. In: *Organometallics and Renewables* (ed. M. A. R. Meier, B. M. Weckhuysen, P. C. A. Bruijninx). Heidelberg: Springer-Verlag, 39, 103-127, **2012**.
- [44] Chikkali, S.; Mecking, S. *Angewandte Chemie-International Edition*, 51, 24, 5802-5808, **2012**.
- [45] Bidange, J.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dubois, J.; Couturier, J. *Monatshefte fur Chemie - Chemical Monthly*, 146, 7, 1107-1113, **2015**.
- [46] Swift, K. A. D. *Topics in Catalysis*, 27, 1, 143-155, **2004**.
- [47] *Oil Crops Yearbook, Eletronic version, Table 47*. US Department of Agriculture,. Disponível em <<http://www.ers.usda.gov/oil-crops-yearbook/>>. Acesso em 08/11/**2016**.
- [48] *Manufacturing*. Elevance Renewable Science. Disponível em <http://www.elevance.com/index.php/technology/manufacturing>. Acesso em 22/03/**2017**.
- [49] Elevance accelerates: Second Commercial-Scale Biorefinery to be operating in 2016 in Natchez, BiofuelsDigest. Disponível em <<http://www.biofuelsdigest.com/bdigest/2013/10/23/elevance-accelerates-second-commercial-scale-biorefinery-to-be-operating-in-2016-in-natchez/>>. Acesso em 23/03/**2017**.
- [50] Cohen, S. A.; Luetkens, M. L.; Balakrishnan, C; Snyder, R. Elevance Renewable Sciences. S. A., R. WO2011046872A2, **2011**.
- [51] Bizzo, H. R.; Hovell, A. C.; Rezende, C. M. *Química Nova*, 32, 3, 588-594, **2009**.
- [52] STEFFENS, A. F. *Estudo da composição química dos óleos essenciais obtidos por arraste a vapor em escala laboratorial e industrial*. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, PUC-RS, Porto Alegre, **2010**.
- [53] Maia, J. G. S.; Mourão, H. V. *Amazon rosewood (Aniba rosaeodora Ducke) oils*. In: *Essential oils in food preservation, flavor and safety* (ed. V. Preedy). Cambridge: Academic Press, **2015**.
- [54] Harvey, B. G.; Meylemans, H. A.; Quintana, R. L. US2015/0011807A1, **2015**.
- [55] Maia, J.G.S.; Andrade, E.H.A. *Química Nova*, 32, 595-622, **2009**.
- [56] Burdock, G. A. In: *Fenaroli's Handbook of Flavor ingredients*. Boca Raton: Taylor & Francis Group, Broken Sound Parkway NW, **2010**.
- [57] Higman, C.; Araujo, M. P.; Fogg, D. E. *Catalysis Science & Technology*, 6, 2077-2084, **2016**.
- [58] Panten, J.; Surburg, H. *Flavors and fragrances, 4. Natural raw materias*. In: ULLMANN'S Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2015**.

- [59] Souza, S. A. M.; Meira, M. R.; de Figueiredo, L. S.; Martins, E. R. *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer*, 6, 10, 1-11, **2010**.
- [60] Rodrigues, A. da S.; Alves, A. A. R.; Barbosa, E. dos S. *Analytica*, 87, 11-19, **2017**.

CAPÍTULO 2: EXPERIMENTAL

2.1 REAGENTES

2.1.1 Substratos

Os 1-propenilbenzenos, *trans*-anetol (**1a**) (99%), isoeugenol (98%) (**1b**) e isosafrol (97%) (**1c**), foram comprados da *Sigma-Aldrich* e purificados antes dos experimentos catalíticos. Os processos de purificação consistiram no percolamento em uma coluna de alumina neutra (150 mesh - *Sigma-Aldrich*) e em seguida desaeração sob fluxo de argônio por 10 minutos. Utilizou-se 1 g de alumina neutra para cada 10 g de substrato. Esses tratamentos são importantes, pois removem impurezas que podem acelerar a decomposição dos catalisadores utilizados em metátese de olefinas, peróxidos e oxigênio. A alumina neutra remove peróxidos que podem acumular-se nas olefinas ao longo do tempo, especialmente quando são armazenadas à temperatura ambiente e expostas à luz e a desaeração com fluxo de argônio remove o oxigênio. [1]

2.1.2 Pares de metátese

Os acrilatos (de metila e 2-etilexila) e o *cis*-1,4-diacetoxibut-2-eno foram comprados da *Sigma-Aldrich*, purificados conforme procedimento descrito em 2.1.1.

2.1.3 Fenóis

O 2-*terc*-butilfenol, 4-*terc*-butilfenol, *p*-cresol e 4-propilguaiaicol foram comprados da *Sigma-Aldrich*. O 2-*terc*-butilfenol, *p*-cresol e 4-propilguaiaicol foram purificados pelo procedimento descrito em 2.1.1. O 4-*terc*-butilfenol, por apresentar-se no estado sólido, não foi purificado.

2.1.4 Poli(vinilfenóis)

Os poli(vinilfenóis): poli(4-vinilfenol) de massa molar média igual a 11.000 (PVP-11) e 25.000 (PVP-25) e poli(4-vinilfenol-co-metil metacrilato), massa molar média igual a 8.000-12.000 (PVP-PMA) foram adquiridos da *Sigma-Aldrich* e utilizados sem qualquer tratamento prévio.

2.1.5 Padrão cromatográfico

O *p*-xileno (99%) da *Sigma-Aldrich* foi utilizado como padrão interno nas análises cromatográficas. Nos testes catalíticos foi usado sem tratamento prévio e nos estudos cinéticos foi purificado pelo procedimento descrito em 2.1.1, página 23.

2.1.6 Solventes

O 1,2- dicloroetano foi adquirido da *Synth* ou da *Sigma-Aldrich*. O 1,2-dicloroetano (*Synth*) foi purificado, conforme procedimento descrito na literatura, [2] para remoção de impurezas que podem acelerar a decomposição dos catalisadores, como água e oxigênio. O 1,2-dicloroetano foi refluxado por 8 horas com pentóxido de fósforo, destilado e recolhido em *Schlenk* sob atmosfera de argônio. O 1,2-dicloroetano anidro (*Sigma-Aldrich*) foi utilizado sem qualquer tratamento.

O tolueno, o tetraidrofurano e o 2-metil-tetraidrofurano foram adquiridos da *Sigma-Aldrich* anidros e utilizados sem qualquer tratamento.

O 4-propilguaicol (*Sigma-Aldrich*) e o *p*-cimeno (*Sigma-Aldrich*) foram purificados em uma coluna de alumina neutra e em seguida desaerados sob fluxo de argônio por 10 minutos.

O carbonato de dimetila (*Sigma-Aldrich*) foi purificado de acordo com procedimento descrito na literatura, [2] foi destilado e recolhido em vidraria *Schlenk* sob atmosfera de argônio e posteriormente, transferido para um frasco âmbar em atmosfera inerte com peneira molecular 4Å (*Linde*). A peneira molecular foi previamente submetida a um processo de secagem a uma temperatura de 250 °C por 4 horas.

2.1.7 Catalisadores

Os catalisadores Grubbs de primeira geração (**GI**), Grubbs de segunda geração (**GII**) e Hoveyda-Grubbs de segunda geração (**HGII**) foram adquiridos da *Sigma-Aldrich*. O catalisador Umicore M2 (**M2**) foi gentilmente doado pela *Umicore Precious Metals Chemistry*.

Todos os reagentes e catalisadores foram estocados na câmara seca (MBraun) (Figura 2.1).



Figura 2.1 - Câmara seca (*glovebox*) MBraun. [elaborada pela autora]

2.2 INSTRUMENTAÇÃO

2.2.1 Testes catalíticos

O manuseio dos reagentes para montagem dos testes catalíticos foram realizados em uma câmara seca MBraun (Figura 2.1). Após a montagem os reatores foram colocados em uma placa de aquecimento e agitação magnética PC-420C Corning, a 70 °C e 400 rpm.

2.2.2 Análises cromatográficas

Cromatógrafo SHIMADZU QP2010 - PLUS.

Coluna capilar apolar RTx®-5MS (30 m x 0,25 mm)

Detector de ionização em chama (310 °C)

Injetor no modo split com razão de divisão 1:50 (310 °C)

Gás de arraste: H₂

Software: programa CG-Solution

Programação de aquecimento utilizada nas reações de metátese cruzada 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilato de 2-etilexila e reações de metátese cruzada 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com 1,4-diacetoxibut-2-eno:

- Temperatura inicial: 50 °C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto até 310 °C/310 °C por 5 minutos.

Programação de aquecimento utilizada nas reações de metátese cruzada 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilato de metila e reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**):

- Temperatura inicial: 50 °C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 20 °C por minuto até 310 °C/310 °C por 5 minutos.

2.2.3 Espectrometria de massas acoplada ao cromatógrafo a gás

Espectrômetro SHIMADZU QP2010 - PLUS.

Método de ionização: impacto eletrônico a 70 eV.

Coluna capilar apolar RTx®-5MS (30 m x 0,25 mm)

Programação de aquecimento do CG idênticas ao GC/FID, com exceção do gás de arraste (hélio).

2.2.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Espectrômetro *Brucker DPX-200 Avance*.

Padrão interno: Tetrametilsilano.

Solvente: CDCl₃, 99,9% (*Sigma-Aldrich*).

Espectrômetro *Brucker 400 Nanobay*

Padrão interno: Tetrametilsilano.

Solventes: CDCl₃, 99,9% (*Sigma-Aldrich*);

(CD₃)₂CO, 99,9% (*Sigma-Aldrich*).

2.3 TESTES CATALÍTICOS

Nesta tese para obtenção de produtos da química fina através da metátese de 1-propenilbenzenos de origem vegetal empregando catalisadores do tipo rutênio-alquilideno foram realizados os seguintes estudos: metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilatos (de 2-etilexila ou metila) (Rota 1, Figura 2.2), autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) (Rota 2, Figura 2.2) e metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com 1,4-diacetoxibut-2-eno (Rota 3, Figura 2.2).

Para realizar os testes catalíticos foi utilizado o reator multiteste HEL7 (reator 1) (Figura 2.3). A parte inferior desse reator contém sete compartimentos, cada um equipado com um frasco de vidro e barra magnética, permitindo a realização de sete experimentos ao

mesmo tempo. A parte superior possui conexões de entrada e saída de argônio, assim como, um sistema de resfriamento da tampa para evitar contaminação entre os frascos.

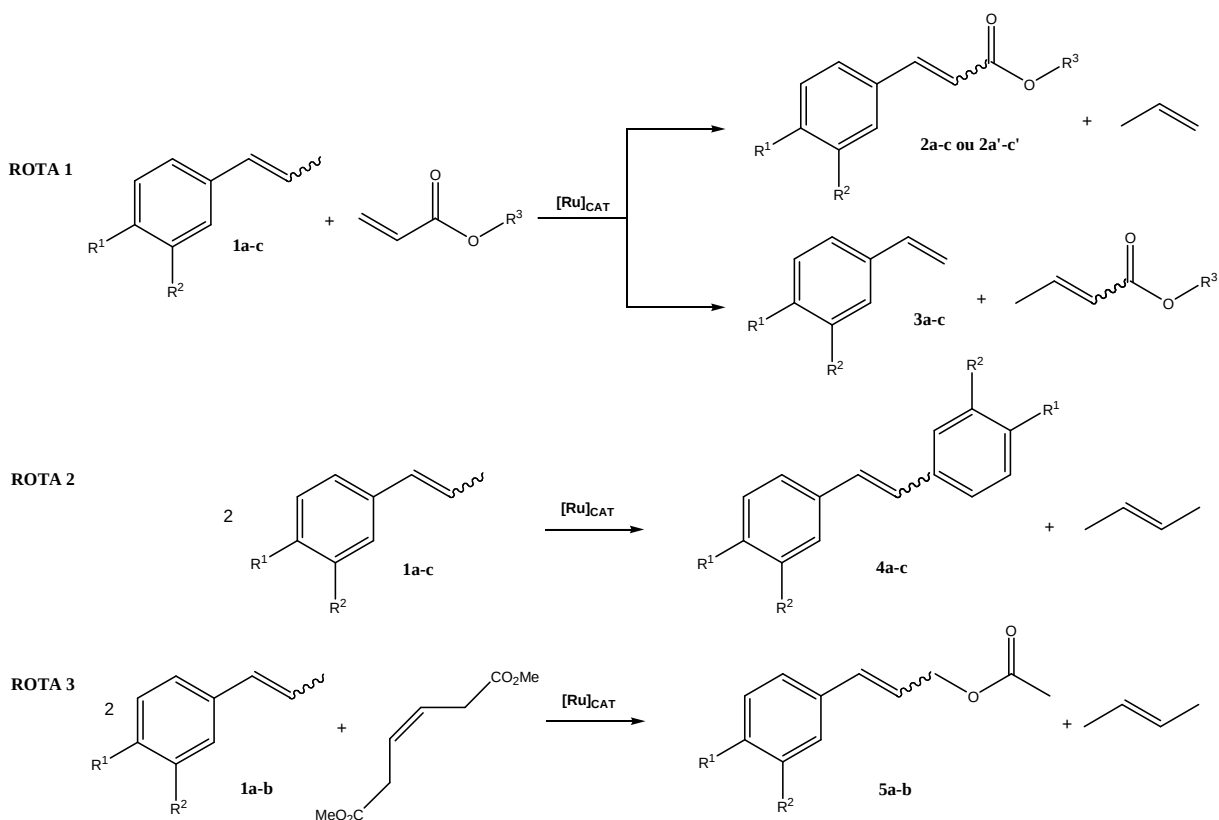


Figura 2.2 - Rotas sintéticas estudadas.^a

1-Propenilbenzeno: (Anetol (**1a**) $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$; Isoeugenol (**1b**) $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OCH}_3$; acrilato: $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)$ (acrilato de 2-etilexila), $R^{3'} = \text{CH}_3$ (acrilato de metila); **2a-b** = $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)$ (acrilato de 2-etilexila), **2a'-b'** = $R^{3'} = \text{CH}_3$ (acrilato de metila).



Figura 2.3 - Reator multiteste HEL7 (reator 1). [3]

2.3.1 Reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos e reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com 1,4-diacetoxibut-2-eno

Em cada frasco de vidro do reator 1 adicionaram-se os reagentes (substrato, par de metátese e se necessários, aditivos) e o solvente. Preparou-se uma solução de catalisador e acrescentou-se em cada recipiente a quantidade desejada. Em seguida, selou-se o reator e retirou-o da câmara seca. Conectou-o ao condensador mantido a 5°C e a uma linha de argônio. Manteve-se o reator sob fluxo baixo de argônio para remoção dos produtos voláteis formados durante a reação, a 70 °C e agitação magnética (400 rpm).

Após 4 horas, o reator foi retirado do bloco de aquecimento, resfriado e aberto ao ar. Adicionou-se o padrão (62 µL de *p*-xileno) a cada frasco e retiraram-se alíquotas (200 µL) que foram diluídas em 1000 µL de 1,2-dicloroetano para análise no cromatógrafo a gás e posteriores cálculos de conversão e distribuição dos produtos, conforme equações descritas a seguir. [4] Foram preparadas alíquotas zero (branco) com todos os reagentes e padrão, sem o catalisador.

• CONVERSÃO (C)

A conversão é a quantidade de substrato que foi convertida em um intervalo de tempo e foi calculada por:

$$\%C = \frac{\text{mol substrato}_{(\text{tempo inicial})} - \text{mol substrato}_{(\text{tempo } t)}}{\text{mol substrato}_{(\text{tempo inicial})}} \times 100$$

• SELETIVIDADE (S)

A seletividade é a fração do substrato que foi convertida no produto desejado. É calculada por:

$$\%S = \frac{\text{mol do produto desejado}}{\text{mol do substrato convertido}} \times 100$$

• RENDIMENTO (R)

O rendimento foi calculado por:

$$\%R = (\% \text{ Conversão} \times \% \text{ Seletividade}) \times 100$$

2.3.2 Reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos

2.3.2.1 Reações com solventes

Foram preparadas conforme procedimento descrito no item 2.3.1, página 28.

2.3.2.2 Reações sem solventes

A um frasco de vidro de 5,0 mL adicionaram-se a quantidade necessária de catalisador e, em seguida, o 1-propenilbenzeno. A reação em sistema sem solvente ocorre instantaneamente após a mistura do 1-propenilbenzeno e do catalisador. A seguir retira-se o frasco da câmara seca e pesa-se uma amostra da reação (0,004g), adiciona-se o padrão cromatográfico (38 μ L *p*-xileno) e dilui-se com 1000 mL de 1,2-dicloroetano.

2.3.3 Estudos cinéticos

Os estudos cinéticos foram realizados no reator 2 (Figura 2.4). Esse reator consiste de um balão de 3 vias, equipado com um condensador de refluxo, mantido a 5 °C, e sob fluxo de argônio. Em uma das vias do balão conectou-se o condensador, na outra a conexão da linha de argônio e a última utilizou-se para adição dos reagentes e retirada de alíquotas.

Na câmara seca adicionaram-se os reagentes (substrato, par de metátese, se necessários, os aditivos) e solvente em um Schlenk (solução 1). Retirou-se dessa solução uma alíquota para injeção no cromatógrafo a gás ((branco) 50 μ L e diluiu-se com 500 μ L de etanol). Em outro Schlenk preparou-se uma solução do catalisador (solução 2). Esses Schlenks foram selados e retirados da câmara seca. Com auxílio de uma linha de vácuo/argônio transferiu-se a solução 1 para o balão. Após a evaporação do solvente, adicionou-se a solução 2. Manteve-se o reator sob fluxo baixo de argônio, a 70 °C e agitação magnética (400 rpm). Alíquotas foram retiradas no intervalo de 10 minutos na primeira hora e depois de 1 hora (50 μ L e diluiu-se com 500 μ L de etanol). Durante a retirada de alíquotas aumentou-se o fluxo de argônio, para que não ocorresse contaminação do meio reacional com oxigênio.



Figura 2.4 - Reator 2. [elaborada pela autora]

2.4 REAÇÃO DE HIDRÓLISE DO ACETATO DE 4-METOXICINAMILA (5a)

Foi realizada a hidrólise do acetato de 4-metoxicinamila (**5a**), produto da reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (Figura 2.5), conforme procedimento a seguir: a um balão de 25 mL adicionaram-se 100 mg de **5a** e 5 mL de uma solução 0,4 mol/L de KOH em metanol. Manteve-se esse balão sob refluxo, a 50°C por 4 horas. Em seguida evaporou-se o solvente e diluiu-se com 10 mL de HCl 1 mol/L. Realizou-se uma extração com diclorometano. Esse procedimento foi repetido por três vezes e em seguida secou-se a solução com sulfato de magnésio. Filtrou-se a solução e destilou-se o solvente em um evaporador rotatório à vácuo (Yamato RE500), a 40 °C.

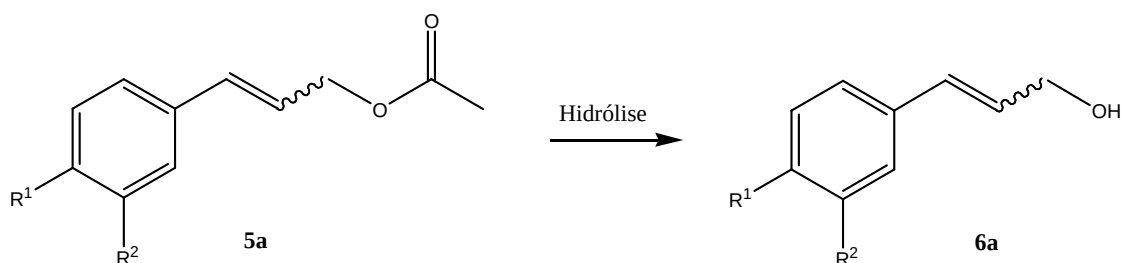


Figura 2.5 - Reação de hidrólise do acetato de 4-metoxicinamila (**5a**).

2.5 SEPARAÇÃO DOS PRODUTOS

2.5.1 Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos e reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com 1,4-diacetoxibut-2-eno

Os produtos obtidos a partir da metátese cruzada foram separados por cromatografia em camada delgada preparativa. Foi empregado como adsorvente sílica gel de alta pureza (Merck Grade 7749) com indicador fluorescente e como eluente solução de hexano e acetato de etila. A mistura reacional (100 mg) foi aplicada a cerca de 2 cm da borda inferior da placa cromatográfica com auxílio de uma pipeta Pasteur adaptada com um chumaço de algodão em sua ponta. Essa placa foi colocada para eluir em uma cuba. Para a revelação dos produtos utilizou-se uma lâmpada ultravioleta. A faixa correspondente aos produtos foi retirada da placa com auxílio de uma espátula. Os produtos foram extraídos da sílica com 1,2-dicloroetano e posterior filtração simples. A seguir o 1,2-dicloroetano foi destilado utilizando um evaporador rotatório à vácuo (Yamato RE500), a 40 °C.

Observação: Na reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com acrilatos, eluiu-se a placa 3 vezes em solução de hexano e acetato de etila (7:1). Nas reações do isoeugenol (**1b**) e do isosafrol (**1c**) com acrilatos, elui-se a placa 3 vezes com solução de hexano e acetato de etila (15:1). Nas reações do anetol (**1a**) e isoeugenol (**1b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno, eluiu-se a placa 2 vezes na solução de hexano e acetato de etila (20:1).

2.5.2 Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos

Os produtos foram separados e purificados por recristalização. [5] Nas reações com solvente, a solução reacional foi aquecida a 70 °C até completa dissolução e depois foi resfriada lentamente para que ocorresse a formação dos cristais dos produtos de autometátese. Após a cristalização, os cristais foram filtrados e lavados com 1,2-dicloroetano gelado (10 mL). Nas reações sem solvente, os produtos foram purificados pelo mesmo procedimento descrito para a reação com solvente. A única diferença é que, como os produtos das reações são sólidos, foram solubilizados anteriormente em 40 mL de 1,2-dicloroetano.

2.6 2.5.3 Reação de hidrólise do acetato de 4-metoxicinamila (5a)

O produto obtido na reação de hidrólise de **5a** foi aplicado a cerca de 2 cm da borda inferior da placa cromatográfica com auxílio de uma pipeta Pasteur adaptada com um chumaço de algodão em sua ponta. Essa placa foi colocada para eluir em uma cuba utilizando uma solução de hexano e acetato de etila (10:1). Para a revelação dos produtos utilizou-se uma lâmpada ultravioleta. A faixa correspondente ao produto de hidrólise de **5a** foi retirada da placa com auxílio de uma espátula e extraída da sílica com 1,2-dicloroetano e posterior filtração simples. A seguir o 1,2-dicloroetano foi destilado utilizando um evaporador rotativo à vácuo (Yamato RE500), a 40 °C.

2.6 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

A análise qualitativa dos produtos foi realizada em um cromatógrafo a gás acoplado à espectrometria de massas (CG-EM). Os produtos principais foram separados e analisados utilizando a Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Os dados espectroscópicos são apresentados no anexo I.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Stoianova, D. *Removing oxygen and peroxides for high catalyst efficiencies*. Disponível em: <http://allthingsmetathesis.com/removing-oxygen-and-peroxides-for-high-catalyst-efficiencies/>. Acesso em 28/04/2017.
- [2] Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of organic chemicals*. In: *Purification of Laboratory Chemicals*. Oxford: Elsevier, 88-444, 2009.
- [3] Oliveira, K. C. B. Metátese de olefinas. In: *Sistemas catalíticos tandem para a funcionalização de 1-propenilbenzenos de origem natural*, Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 30-37, 2012.
- [4] Behr, A.; Neubert, P. *Definition of important terms*. In: *Applied Homogeneous Catalysis*. Verlag: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, 35-46, 2012.
- [5] Recristalização, PUC-RS. Disponível em: <http://www.pucrs.br/quimica/professores/arigony/praticas/acetanilida/recristalizacao.html>. Acesso em 28/04/2017.

**CAPÍTULO 3: PRODUTOS DA QUÍMICA FINA ATRAVÉS DA
METÁTESE CRUZADA DE 1-PROPENILBENZENOS COM
ACRILATOS**

3.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo são apresentados os estudos das reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**)) (Figura 3.1) com acrilatos (de 2-etilexila ou de metila) (Figura 3.2).

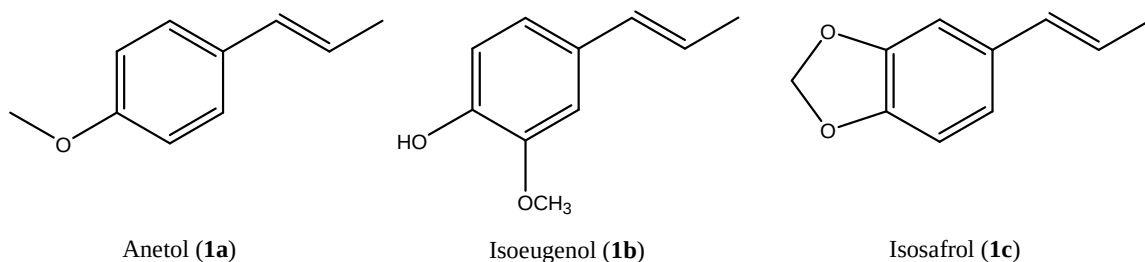


Figura 3.1 - 1-Propenilbenzenos estudados na reação de metátese cruzada com acrilatos.

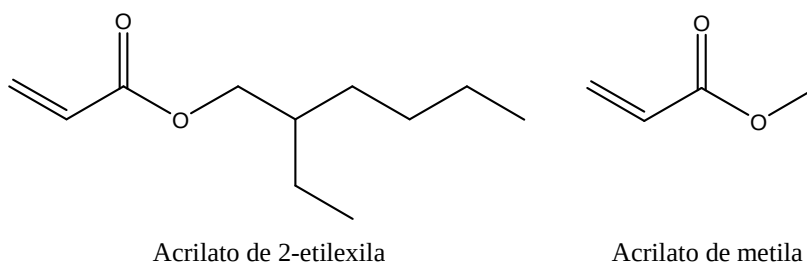


Figura 3.2 - Acrilatos estudados na reação de metátese cruzada com 1-propenilbenzenos.

A reação de metátese cruzada desses 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilatos cria novas oportunidades para ampliar a utilização e agregar valor a esses substratos de origem naturais, muito disponíveis no Brasil.

A partir dessa reação podem ser obtidos cinamatos ou ferulatos **2a-c** (reação dos 1-propenilbenzenos com o acrilato de 2-etilexila) ou **2a'-c'** (reação dos 1-propenilbenzenos com o acrilato de metila) (Figura 3.3). Os cinamatos (Figura 3.4) compostos utilizados como fotoprotetores [1] podem ser obtidos a partir da reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) ou do isosafrol (**1c**) com acrilatos. O *p*-metoxicinamato de octila (**2a**), produto da reação do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila, é um dos absorventes de radiações UVB mais usados mundialmente. [2] Os ferulatos **2b** e **2b'** (Figura 3.5) obtidos a partir da reação de metátese cruzada do isoeugenol (**1b**) com os acrilatos, apresentam potenciais propriedades

antioxidantes, atuando em várias desordens associadas com danos oxidativos como a artrite e outras doenças inflamatórias, neurodegeneração como a doença de Alzheimer, e alguns cânceres. [3]

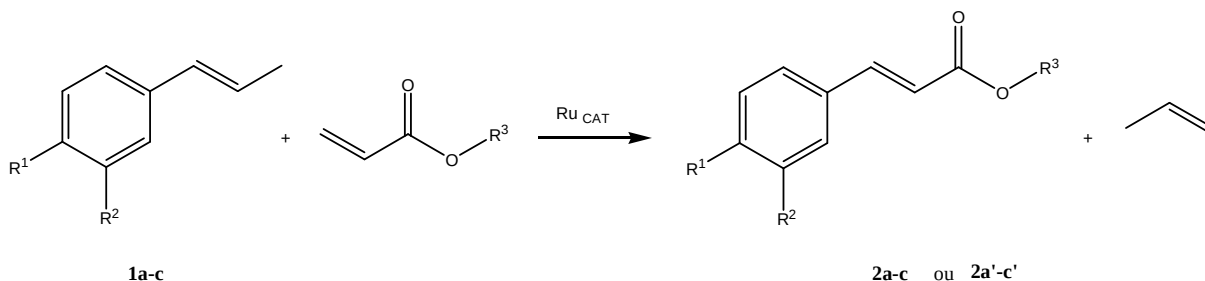


Figura 3.3 - Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com os acrilatos.^a

^a1-Propenilbenzenos (**1a-c**): (anetol (**1a**) $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$; isoeugenol (**1b**) $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$; isosafrol (**1c**) $\text{R}^1\text{-R}^2 = -\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$); acrilatos: $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)$ (acrilato de 2-etilexila), $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (acrilato de metila); **2a-c** = $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)$, **2a'-c'** = $\text{R}^3 = \text{CH}_3$.

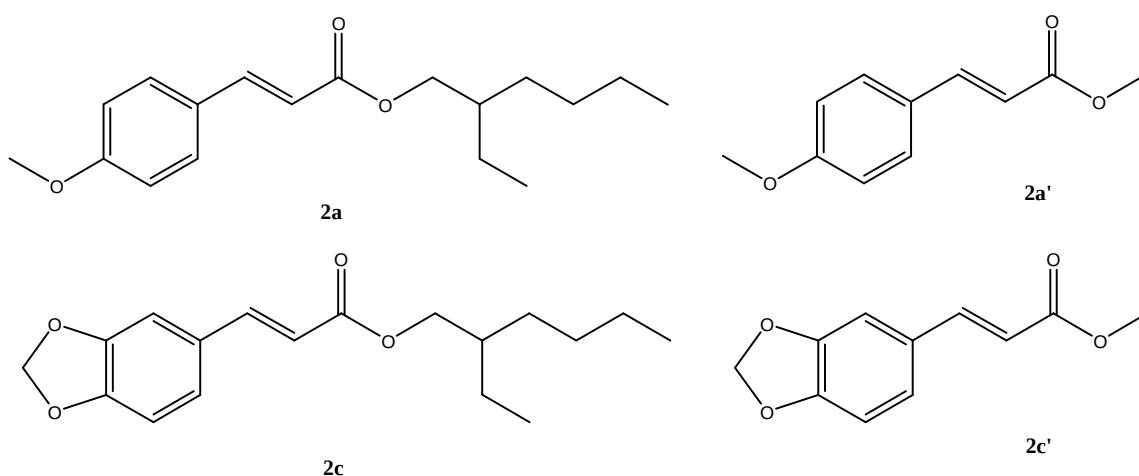


Figura 3.4 - Cinamatos obtidos a partir da reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) ou do isosafrol (**1c**) com os acrilatos.

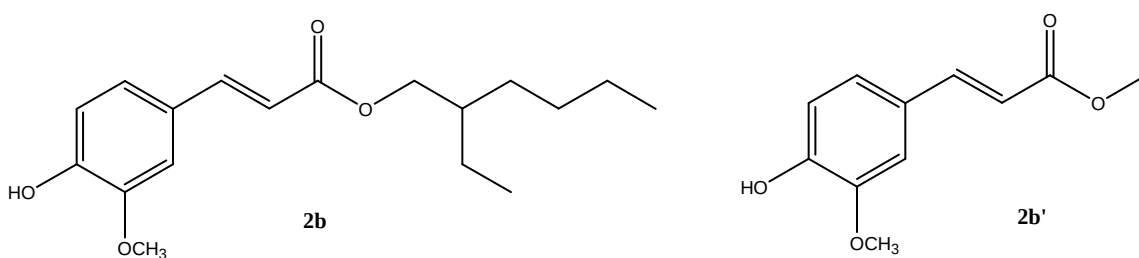


Figura 3.5 - Ferulatos obtidos a partir da reação de metátese cruzada do isoeugenol (**1b**) com os acrilatos.

Os cinamatos absorvem os raios ultravioleta danosos à pele, transformando-os em ondas eletromagnéticas inofensivas aos seres humanos. O mecanismo de ação dos cinamatos consiste na transição eletrônica do estado ocupado de maior energia (HOMO), para o estado excitado do orbital desocupado de menor energia (LUMO). Essa transferência eletrônica permite a conversão das radiações de alta energia e pequenos comprimentos de onda, que são altamente prejudiciais, em radiações de baixa energia, comprimentos de onda maiores, que não são agressivas para pele. Durante o retorno do elétron ao seu estado fundamental ocorre a liberação de menor quantidade de energia, por exemplo, na forma de calor. [4-7]

Os antioxidantes são moléculas que podem interagir com radicais livres e terminar a reação em cadeia desses antes que moléculas vitais sejam danificadas e provoquem danos celulares. [8] Os ferulatos apresentam atividade antioxidante, promovendo a remoção dos radicais livres, através da doação do átomo de hidrogênio da hidroxila a estas moléculas. Após essa doação é formado um radical inerte, procedente do ferulato. Este radical, estabilizado por ressonância, não tem a capacidade de iniciar ou propagar reações oxidativas. [9, 10]

Em um trabalho anterior em que a autora desta tese participou, foi descrita a reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com os acrilatos (de metila, de etila e de 2-etilexila). Neste trabalho [11] as reações foram realizadas utilizando o catalisador Hoveyda-Grubbs segunda geração (**HGII**). Foram obtidos excelentes rendimentos para os cinamatos e ferulatos (97% a 100%). Essa publicação, por ser uma nova abordagem para o aproveitamento de biomassas como matéria-prima sustentável, ganhou destaque e foi divulgada em nota à imprensa no portal da American Chemical Society. [12] Foram obtidos progressos nessa reação. [13] Foi possível realizá-la sem adição de solventes, com excesso de acrilato, utilizando quantidades de **HGII** atipicamente baixa para este tipo de metátese cruzada (0,1-0,5 mol%), geralmente são utilizados 2,0 mol%. Na presença de fenóis como aditivos, foi possível utilizar o catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**), que é consideravelmente mais barato que o **HGII** (Tabela 3.1, página 45). Esses fenóis foram utilizados em grande excesso (500 equivalentes em relação ao catalisador) o que torna esse processo pouco atraente devido à dificuldade de separação e reúso desses fenóis.

Neste trabalho foram obtidos muitos avanços nessa reação e buscou-se uma melhor compreensão dos efeitos das variáveis que controlam esse processo, assim como o entendimento dos aspectos cinéticos e mecanísticos. Foram estudadas as seguintes variáveis da reação:

- 1-Propenilbenzenos e acrilatos: foram realizados estudos com os 1-propenilbenzenos: anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**), utilizando os pares de metátese: acrilato de metila e 2-etilexila.
- Tempo de reação: estudou-se a influência do tempo de reação na conversão dos 1-propenilbenzenos e nos rendimentos obtidos para os produtos de metátese cruzada.
- Catalisadores: foram estudados os catalisadores **GII** (Grubbs de segunda geração), **M2** (Umicore M2) e **HGII** (Hoveyda-Grubbs de segunda geração), a influência desses na conversão dos 1-propenilbenzenos e nos rendimentos obtidos para os produtos de metátese cruzada e as causas das diferenças nos resultados obtidos.
- Quantidade de catalisadores: na tentativa de tornar esse processo mais viável foi estudada a diminuição da quantidade de catalisador necessária para obtenção de resultados relevantes.
- Solventes: foi estudada a utilização de solventes alternativos, menos prejudiciais, em substituição aos solventes tipicamente utilizados nessa reação, o 1,2-dicloroetano considerado um solvente altamente perigoso e o tolueno declarado problemático. Mostrou-se que o *p*-cimeno é uma excelente opção biorrenovável para a metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos.
- Aditivos: foram utilizados como aditivos alternativos aos fenóis, iodeto de cobre e poli(vinilfenóis), que se mostraram excelentes promotores. A adição dos poli(vinilfenóis) aos sistemas catalíticos permitiu a utilização dos catalisadores **GII** e **M2** para a obtenção de produtos com rendimentos semelhantes aos obtidos quando utiliza-se o **HGII**. Os catalisadores **GII** e **M2** são consideravelmente mais baratos que o **HGII**. Além disso, os poli(vinilfenóis) podem ser facilmente separados do meio reacional por filtração simples, o que não ocorre com a utilização dos fenóis.
- Estudos cinéticos: foram realizadas investigações de como diferentes condições experimentais podem influenciar na velocidade da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com os acrilatos e nos rendimentos obtidos destas reações.

3.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilatos além dos produtos de metátese cruzada desejados (**2a-c**) e (**2a'-c'**), pode formar os seguintes subprodutos: vinil benzenos (**3a-c**), butenoato (de metila ou de 2-etilexila) e os produtos de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**4a-c**) (Figura 3.6).

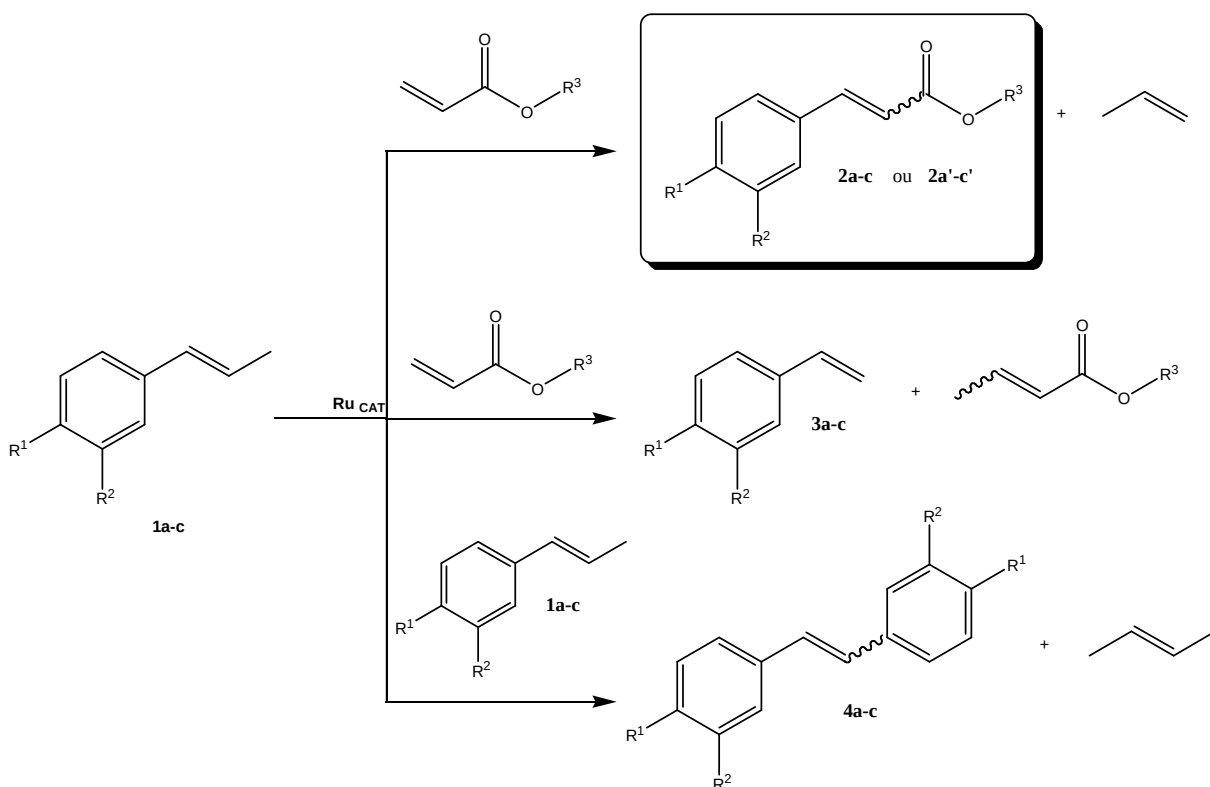


Figura 3.6 - Produtos da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos.^a

1-Propenilbenzeno: (anetol (**1a**) R¹ = OCH₃, R² = H; isoeugenol (**1b**) R¹ = OH, R² = OCH₃; isosafrol (**1c**) R¹-R² = -O-CH₂-O-; acrilato: R³ = CH₂CH(C₂H₅)((CH₂)₃CH₃) (acrilato de 2-etilexila), R³ = CH₃ (acrilato de metila); **2a-c** = R³ = CH₂CH(C₂H₅)((CH₂)₃CH₃) (acrilato de 2-etilexila), **2a'-c'** = R³ = CH₃ (acrilato de metila).

Os produtos de autometátese dos acrilatos também foram observados (Figura 3.7), mas com rendimentos menores que 1,0%, como era esperado. De acordo com a proposta elaborada por Grubbs e colaboradores de classificação das olefinas, os acrilatos são olefinas tipo II, portanto homodimerizam lentamente.

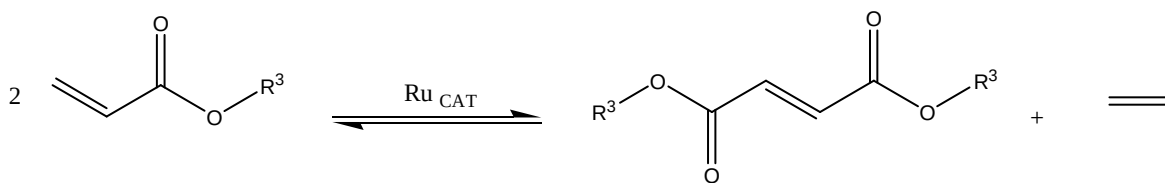


Figura 3.7 - Reação de autometátese dos acrilatos.^a

Acrilato: $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)$ (acrilato de 2-etilexila) ou $R^3 = \text{CH}_3$ (acrilato de metila).

Os catalisadores utilizados nos estudos deste capítulo foram os catalisadores: Grubbs de segunda geração (**GII**), Hoveyda-Grubbs segunda geração **HGII** e Umicore **M2** (Figura 3.8).

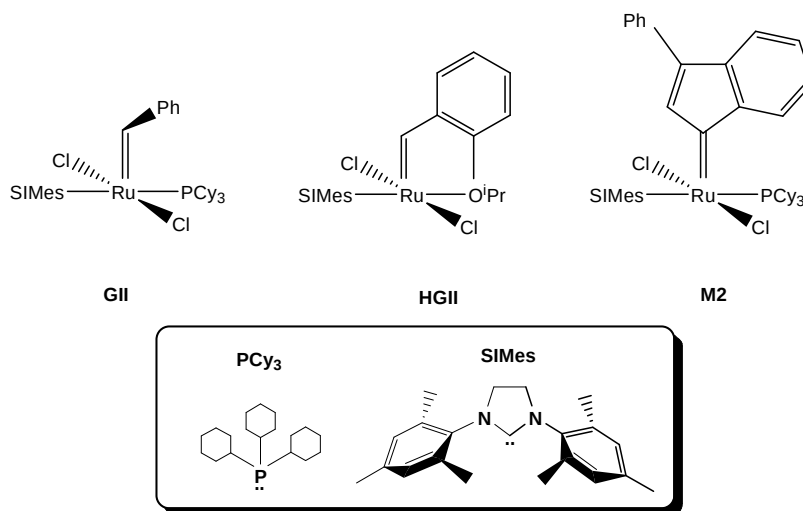


Figura 3.8 - Catalisadores utilizados nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos.

Os catalisadores **GII** e **M2** são ativados pela perda do ligante tricicloexilfosfina (PCy_3) formando os complexos de 14 elétrons de valência (**a** e **b**) (Figura 3.9, vias I e II), que reagem com uma molécula de substrato, por uma reação de metátese, gerando a espécie catalítica (**c**). O mecanismo de iniciação do catalisador **HGII** é ligeiramente diferente (Figura 3.9, via III). Inicialmente é formado um intermediário de 14 elétrons (**d**) através da dissociação do ligante quelato éter benzilideno. A seguir ocorre uma reação de metátese com uma molécula do substrato que leva a formação do complexo cataliticamente ativo (**c**). Tanto os catalisadores **GII** e **M2** quanto o **HGII** geram o mesmo complexo cataliticamente ativo para propagar o ciclo catalítico (Figura 3.9). [14]

Apesar de formarem a mesma espécie catalítica ativa, os catalisadores **HGII**, **GII** e **M2** podem ter um comportamento muito diferente para uma determinada reação de metátese de olefinas. Isso pode ser observado nos resultados obtidos nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com os acrilatos (Tabela 3.2, página 47).

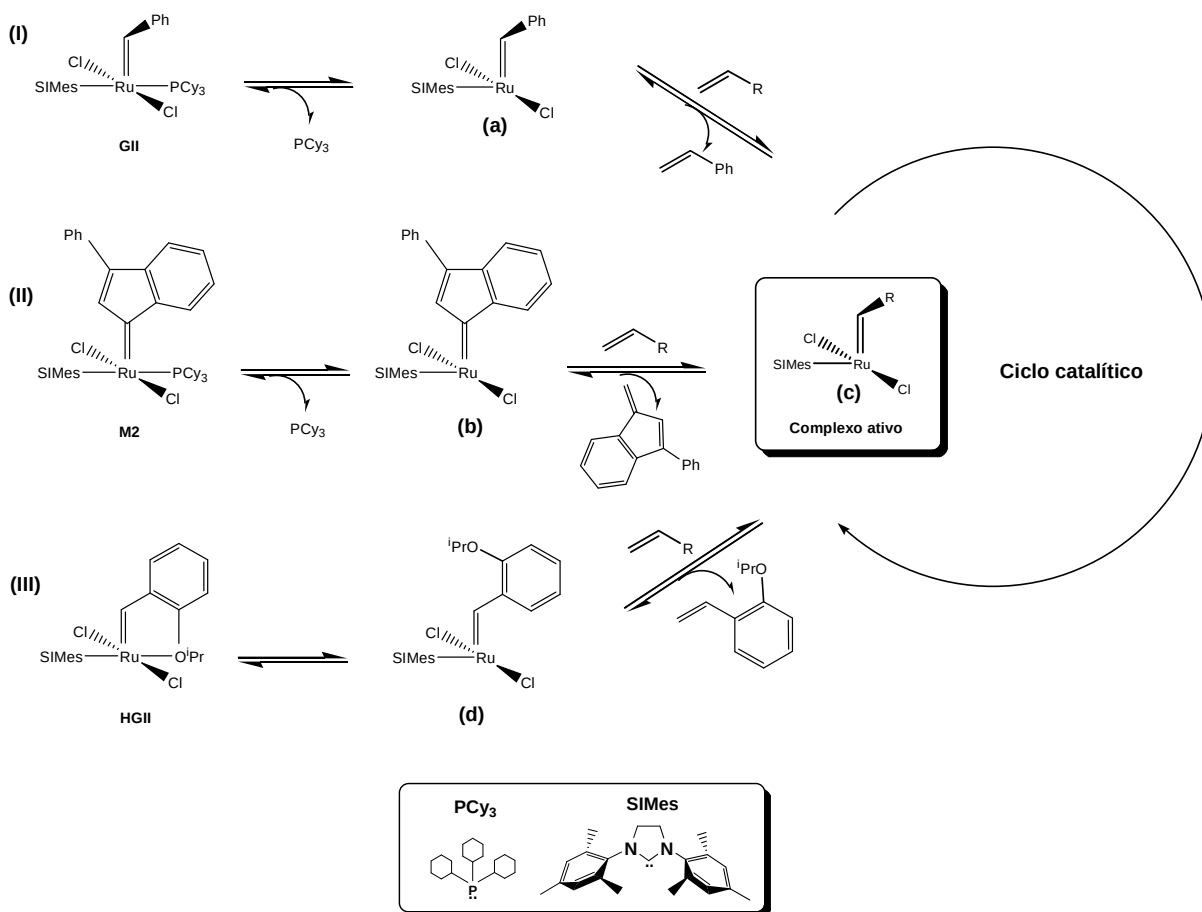


Figura 3.9 - Mecanismos de formação da espécie catalítica de **GII**, **M2** e **HGII**.

Atualmente o catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração (**HGII**) encontra-se entre os catalisadores de metátese de olefinas mais utilizados devido à sua maior atividade e estabilidade. O ligante quelato éter benzilideno, dissociado na etapa de iniciação de **HGII**, apresenta tanto a função de iniciador desse catalisador quanto a de estabilização. Esse ligante, além de não contribuir para vias de decomposição do catalisador, após a reação de metátese de olefinas recupera as espécies catalíticas de rutênio pela religação do isopropoxiestireno, mecanismo de liberação-retorno ou *boomerang* (Figura 3.10). [15-17]

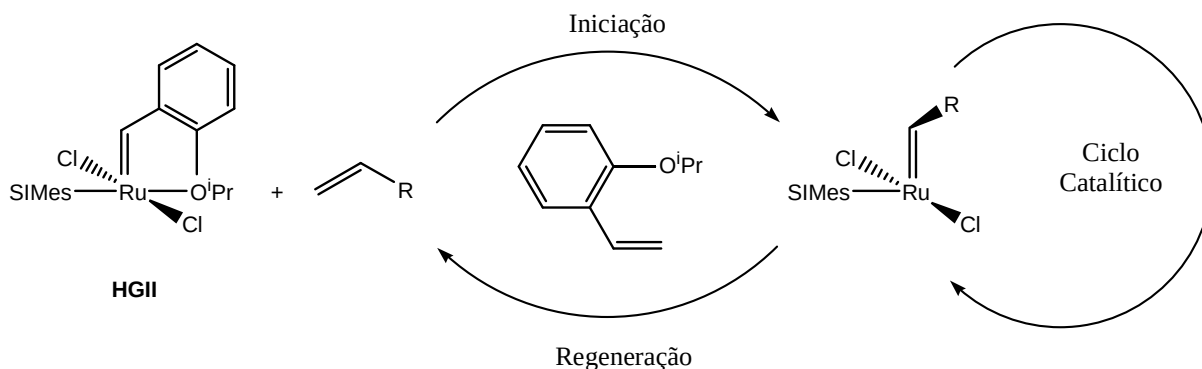


Figura 3.10 - Mecanismo de liberação-retorno (*boomerang*) do **HGII**.

O catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**) continua a ser muito utilizado em reações de metátese de olefinas, apesar da expansão do uso do seu análogo indenilideno (**M2**) e de catalisadores isentos de fosfina como **HGII**. Entretanto, estudos recentes demonstram que o ligante PCy₃, que deve ser dissociado de **GII** e **M2** para permitir a entrada desses no ciclo catalítico (Figura 3.9, página 40, apresenta um efeito negativo na atividade e produtividade desses. A PCy₃ interage com intermediários de rutênio no ciclo catalítico provocando suas decomposições ou desativações, limitando os rendimentos desses e promovendo reações paralelas. [18, 19]

Foram realizadas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com os acrilatos (de 2-etilexila e de metila), 4 horas e em 1,2-dicloroetano (Tabela 3.2, pág. 47). Esses experimentos foram realizados a 70 °C e utilizando excesso dos acrilatos, proporção 1:4 (1-propenilbenzeno: acrilato). Como discutido anteriormente, utilizar um dos pares em excesso favorece a formação do produto de metátese cruzada, desde que este par não sofra autometátese rapidamente. Conforme proposta elaborada por Grubbs e colaboradores os acrilatos são classificados como olefinas do tipo II, homodimerizam lentamente, o que permite o seu uso em excesso. Já os 1-propenilbenzenos (**1a-c**) não poderiam ser empregados em excesso, pois são classificados como olefinas do tipo I, a homodimerização ocorreria rapidamente levando a formação preferencial do produto de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**4a-c**). Estudos anteriores para verificar a influência da temperatura e da proporção das olefinas nessas reações demonstraram que os melhores rendimentos para o produto de metátese cruzada são obtidos nessa temperatura e nessa proporção. [20]

As reações foram realizadas sob fluxo lento de argônio. Esse fluxo é importante para remoção de olefinas voláteis formadas, como o propeno e o eteno. A retirada dessas olefinas minimiza reações de metátese secundárias. Além disso, a remoção do propeno desloca o

equilíbrio da reação de metátese cruzada garantindo a obtenção de rendimentos elevados para os produtos. A remoção do eteno limita processos de decomposição e desativação dos intermediários catalíticos. Os motivos disso serão discutidos posteriormente na página 44.

Na figura 3.11 é apresentado o mecanismo de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilatos, utilizando **GII** e **M2**. Na linha tracejada preta pode ser observada a iniciação desses catalisadores, na vermelha a propagação da espécie catalítica e nas azul e verde a decomposição ou a desativação das espécies catalíticas.

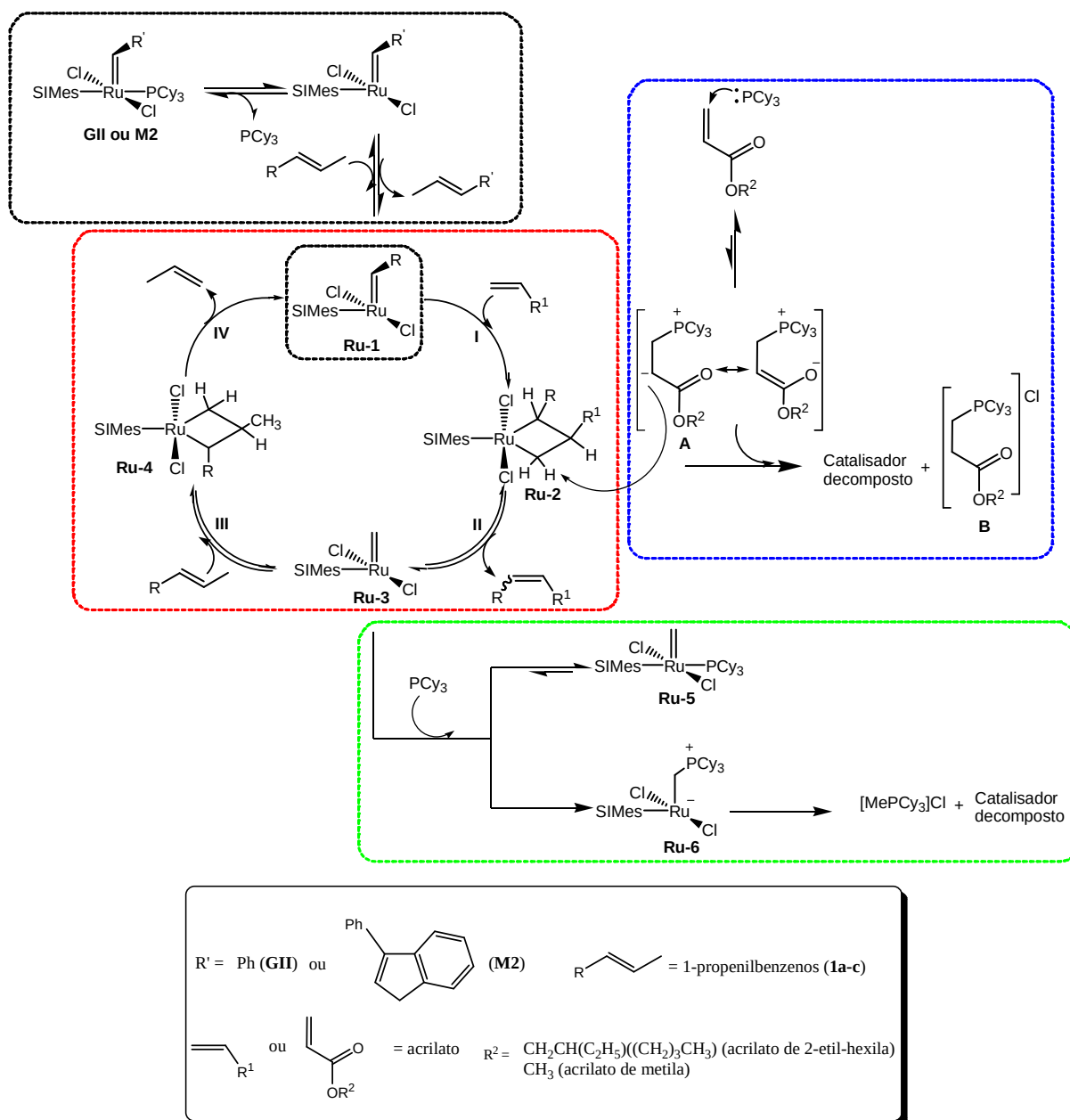


Figura 3.11 - Mecanismo de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilatos.^a

Na etapa de iniciação dos catalisadores **GII** e **M2** (Figura 3.11- linha tracejada preta) como já foi dito anteriormente, ocorre a dissociação da PCy_3 e em seguida a coordenação de uma molécula dos substratos. No caso da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos, o substrato que se liga primeiramente ao catalisador é o 1-propenilbenzeno ($\text{RCH}=\text{CHCH}_3$). A ligação dupla dos acrilatos, por ser deficiente em elétrons, possui pouca capacidade doadora quando comparada a ligação dupla dos 1-propenilbenzenos. Por essa razão uma molécula de 1-propenilbenzeno coordena-se mais facilmente ao catalisador. Após a coordenação de uma molécula de 1-propenilbenzeno ocorre a descoordenação de uma molécula de $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHR}'$ levando a formação de **Ru-1**, intermediário chave que inicia o ciclo catalítico da reação de metátese cruzada.

Na etapa de propagação da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos (Figura 3.11 - linha tracejada vermelha) ocorre a coordenação de uma molécula de acrilato ($\text{H}_2\text{C}=\text{CHR}^1$) ao intermediário **Ru-1** (etapa I do ciclo catalítico, Figura 3.11 - linha tracejada vermelha) formando o intermediário metalaciclobutano **Ru-2**. Esse intermediário na etapa II forma o produto de metátese cruzada do 1-propenilbenzeno com o acrilato ($\text{R}^1\text{CH}=\text{CHR}$) e o intermediário **Ru-3**. Na etapa III ocorre a coordenação a **Ru-3** de outra molécula de 1-propenilbenzeno levando a formação de outro intermediário metalaciclobutano, **Ru-4**, que na etapa IV forma uma nova olefina ($\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_3$) e regenera a espécie catalítica (**Ru-1**) para reiniciar o ciclo catalítico.

A PCy_3 dissociada na etapa de iniciação dos catalisadores interage com intermediários de rutênio do ciclo catalítico provocando a desativação ou a decomposição desses. A recoordenação da PCy_3 ao intermediário **Ru-3** (Figura 3.11 - linha tracejada verde) pode gerar **Ru-5**, espécie desativada e termodinamicamente estável, sendo lenta sua reentrada no ciclo catalítico. A reação da PCy_3 com o carbono metilideno inicia a decomposição do catalisador formando **Ru-6**. Com a perda de ligantes, forma-se $[\text{MePCy}_3]\text{Cl}$ e o catalisador decomposto (Figura 3.11 - linha tracejada verde). [18]

Outra via de decomposição dos catalisadores **GII** e **M2** pela interação com a PCy_3 (Figura 3.11 - linha tracejada azul) é o ataque nucleofílico da PCy_3 ao acrilato gerando a espécie **A** que reage com o intermediário metalaciclobutano **Ru-2** levando a formação de **B** e do catalisador decomposto. Essa via de decomposição pode ser observada sempre que complexos de metal- PCy_3 forem utilizados para catalisar reações de metátese com olefinas deficientes em elétrons. [21]

O catalisador **HGII** inicia, conforme dito anteriormente (Figura 3.9, pág. 40), pela dissociação do ligante quelato éter benzilideno e uma reação de metátese desse complexo com

uma molécula de 1-propenilbenzeno formando o complexo cataliticamente ativo, **Ru-1**. Esse complexo segue o mesmo ciclo catalítico descrito acima para **GII** e **M2** (Figura 3.11 - linha tracejada vermelha). Entretanto as etapas de decomposição ou desativação das espécies catalíticas, descritas acima para **GII** e **M2**, não ocorrem quando utiliza-se **HGII**, pois esse catalisador é isento de PCy_3 .

Como mencionado anteriormente, na página 41, a remoção de eteno contribui para minimizar a decomposição ou desativação dos intermediários catalíticos descrita acima. A espécie catalítica formada após a dissociação da PCy_3 de **GII** e **M2** e a reação de metátese do complexo com o eteno é **Ru-3** (Figura 3.12). Após a entrada de **Ru-3** no ciclo catalítico e reação com o eteno ocorre a formação de **Ru-2**. Esse intermediário forma outra molécula de **Ru-3** e eteno na etapa II. Na etapa III, **Ru-3** pode reagir com outra molécula de eteno e formar novamente **Ru-2**. Em IV novamente forma-se **Ru-3** para reiniciar o ciclo. Logo a reação do eteno com o catalisador, aumenta a formação de **Ru-3** e **Ru-2**, podendo consequentemente aumentar as reações de desativação ou decomposição desses intermediários (Figura 3.11 - linhas tracejadas azul e verde, página 42).

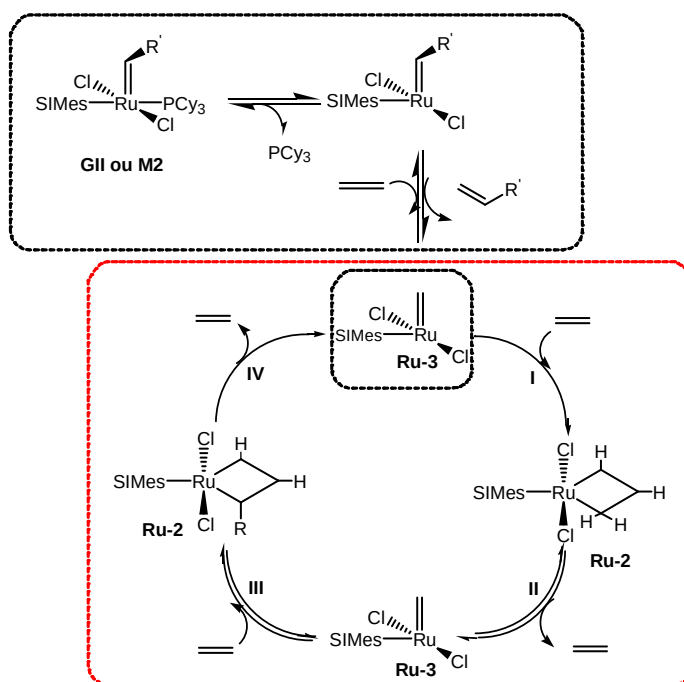


Figura 3.12 - Mecanismo de metátese do eteno.

Apesar das desvantagens apresentadas na atividade e produtividade de **GII** na presença de olefinas deficientes em elétrons, esse catalisador continua sendo muito utilizado

nessas reações devido principalmente a questões econômicas. O catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**) é muito mais barato que **HGII**, o catalisador mais ativo para essas reações, o que pode ser observado na tabela 3.1. Essa diferença no preço desses catalisadores pode justificar as elevadas quantidades de **GII** e de seu análogo, **M2**, utilizadas para compensar a desativação do catalisador em reações utilizando olefinas deficientes em elétrons.

Tabela 3.1 - Preço dos catalisadores **GII**, **M2** e **HGII** fornecidos pela *Sigma Aldrich* [22-24]

Catalisador	Número de catálogo	Quantidade (g)	Preço (R\$)	Preço/grama (R\$)
GII	569747	0,1	629,00	6290,00
		0,5	1900,00	3800,00
		2	5385,00	2692,50
		10	7020,00	702,00
M2	775258	0,1	311,00	3110,00
		0,5	1223,00	2446,00
HGII	569755	0,1	635,00	6350,00
		0,5	2619,00	5238,00
		2	7525,00	3762,50
		25	22250,00	890,00

Como esperado, o catalisador mais ativo na reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila foi o **HGII**. Foi possível obter nessa reação, utilizando 0,5 mol%, 100% de conversão de **1a** e rendimento para o produto de metátese cruzada (**2a**) de 99% (Tabela 3.2, pág. 47, exp. 1). Os melhores resultados obtidos com **HGII** são justificados, como mencionado anteriormente, pelo fato desse catalisador ser isento de PCy₃ e portanto não apresentar as etapas de decomposição ou desativação dos intermediários catalíticos, descritas acima para **GII** e **M2**, (Figura 3.11 - linhas tracejadas azul e verde, página 42).

Foi possível, utilizando 0,5 mol% de **HGII**, obter melhores resultados do que com 1,0 mol% de **GII** e **M2**. Nessas reações a conversão de **1a** foi de 100%, mas os rendimentos para **2a** foram de 85%, com **GII** e 87% com **M2**. A diminuição nos rendimentos para **2a** ocorreram, principalmente, devido ao aumento do rendimento do produto de autometátese do

anetol (**4a**) (de 0 para 11% e 9%) (Tabela 3.2, exp. 4 e 10). Nas reações utilizando 0,5 mol% de **GII** e **M2** foram obtidos resultados semelhantes com 1,0 mol%, conversão do anetol (**1a**) igual a 99% e rendimentos para **2a** de 84%, com **GII** e 88% com **M2** (Tabela 3.2, exp. 3 e 9). Com 0,1 mol% de **GII** a conversão de **1a** diminui para 82% e o rendimento para **2a** para 47% (Tabela 3.2, exp. 2).

Nas reações do isoeugenol (**1b**) com o acrilato de 2-etilexila utilizando 1,0 mol% de catalisador foram obtidas conversões de 100% e rendimentos para **2b** de 86%, com **GII**, e 81% com **M2** (Tabela 3.2, exp. 7 e 11). Com 0,5 mol% de **GII** a conversão de **1b** manteve-se igual à obtida com 1,0 mol%, mas o rendimento para **2b** diminuiu para 79% (Tabela 3.2, exp. 6) e usando 0,1 mol% a conversão do isoeugenol (**1b**) foi de 87% e o rendimento para **2b** de 62% (Tabela 3.2, exp. 5).

Na reação de metátese cruzada do isosafrol (**1c**) com o acrilato de 2-etilexila a conversão foi de 75% e o rendimento para o produto de metátese cruzada (**2c**) de 68% (Tabela 3.2, exp. 8).

Nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com o acrilato de metila as conversões dos substratos foram de 59%, 85% e 68% e os rendimentos obtidos para os produtos de metátese cruzada foram: 33% (**2a'**), 42% (**2b'**), 37% (**2c'**) (Tabela 3.2, exp. 12, 13 e 14).

As reações realizadas com o isoeugenol apresentaram os maiores rendimentos para os produtos de metátese cruzada, 86% (**2b**) e 42% (**2b'**). Isso pode ter ocorrido devido ao fato da estrutura do isoeugenol possuir um grupo fenólico. Como será discutido posteriormente, no item 3.2.3, pág. 58, fenóis atuam como promotores da reação de metátese cruzada.

A atividade de **GII** em sistemas reacionais com o acrilato de metila é muito menor do que nos experimentos com o acrilato de 2-etilexila. Essa diferença provavelmente deve-se aos diferentes volumes estéreos dos acrilatos. O acrilato de metila apresenta volume estéreo muito menor do que o acrilato de 2-etilexila. Assim o enolato formado pela interação da PCy_3 com o acrilato (composto **A**, Figura 3.11, pág. 42, linha tracejada azul) aproxima-se muito mais facilmente de **Ru-2**, causando sua decomposição, do que o enolato formado com o acrilato de 2-etilexila.

Tabela 3.2 - Reação dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilatos^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Acrilato	Quantidade	Catalisador	Conversão	Rendimento ^b (%)		
			Catalisador(mol%)		(%)	(2a-c) ou (2a'-c')	(3a-c)	(4a-c)
1 ^c	1a	2-etilexila	0,5	HGII	100	99	1	0
2 ^d			0,1		82	47	17	18
3 ^c	1a		0,5	GII	99	84	4	11
4			1,0		99	85	3	11
5 ^d			0,1		87	62	8	19
6 ^c	1b		0,5	GII	100	79	6	15
7			1,0		100	86	2	11
8	1c		1,0	GII	75	68	0	7
9 ^c	1a	metila	0,5	M2	99	88	3	8
10			1,0		99	87	3	9
11	1b		1,0	M2	100	81	4	15
12	1a				59	33	18	8
13	1b		1,0	GII	85	42	33	10
14	1c				68	37	24	7

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugenol, 72 µL isosafrol), acrilato (2,0 mmol, 416 µL acrilato de 2-etilexila; 181 µL acrilato de metila), catalisador (1,0 mol% (relativo a **1a-c**), $5,0 \times 10^{-3}$ mmol, 4,11 mg **GII**, 4,75 mg **M2**), 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. ^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-c**, **2a-c** ou **2a'-c'** > 99% E. ^c Catalisador (0,5 mol% (relativo a **1a-c**), $2,5 \times 10^{-3}$ mmol, 1,56 mg **HGII**, 2,05 mg **GII**, 2,38 mg **M2**). ^d Catalisador (0,1 mol%, (relativo a **1a-c**), $5,0 \times 10^{-4}$ mmol, 0,31 mg **HGII**, 0,41 mg **GII**, 0,47 mg **M2**).

As reações de metátese de olefinas realizadas utilizando os catalisadores **GII**, **M2** e **HGII** podem formar uma mistura dos dois isômeros geométricos, *cis* (*Z*) e *trans* (*E*), mas o isômero *E*, produto termodinâmico, normalmente é produzido em maior quantidade que o isômero *Z*, produto cinético. A preferência da formação desses produtos depende do intermediário metalaciclobutano formado (Figura 3.13). Se esse intermediário forma-se com os substituintes num arranjo *anti* (**II**), favorecido estericamente, será formada uma olefina *trans*. Se é formado por num arranjo *sin* (**IV**), estericamente menos favorecido, será formada uma olefina *cis*. Portanto dois fatores favorecem o isômero *E* em relação ao isômero *Z*: a cinética do intermediário metalaciclobutano e a termodinâmica da olefina formada. [17, 23] Nas reações realizadas, nesse trabalho, os produtos de metátese cruzada (**2a-c**) (**2a'-c'**) foram obtidos com rendimentos maiores que 99% para o isômero *E*, rendimento determinado por CG, baseado em **1a-c**.

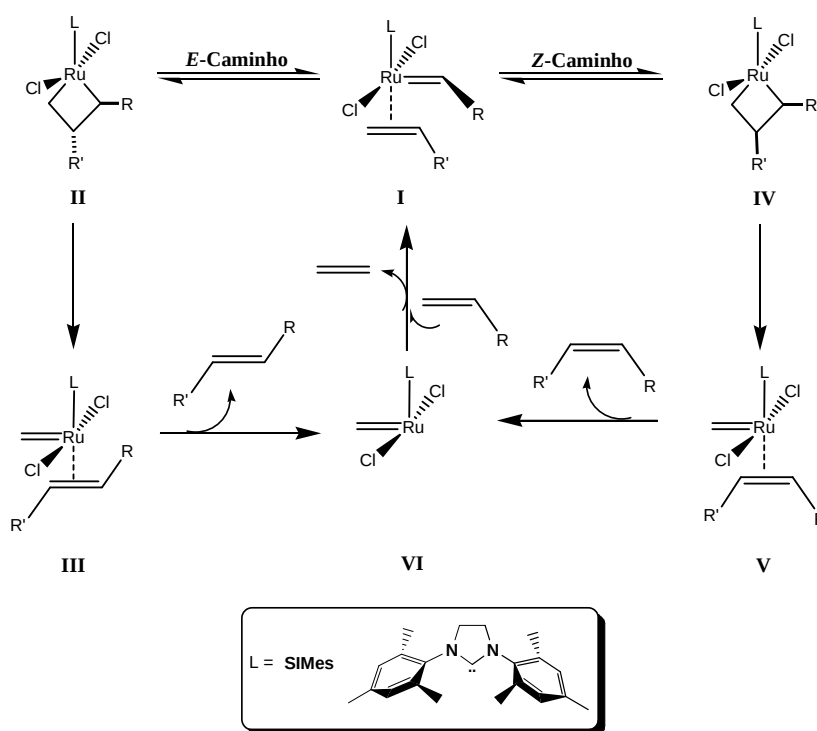


Figura 3.13 - Ciclo catalítico para metátese de olefinas: estereoquímica das olefinas formadas. [25]

3.2.1 ESTUDO CINÉTICO

Realizaram-se estudos cinéticos das reações de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila, utilizando 0,1 mol% de **GII**. (Figura 3.14 (a)). Observa-se que a conversão de **1a** e a formação do produto de metátese cruzada (**2a**) ocorrem até 30 minutos. Os produtos **3a** e **4a** são formados até 10 minutos de reação e após esse tempo, os seus rendimentos permanecem constantes. Observando a figura 3.14, nota-se que a reação de metátese termina em 30 minutos. Após esse tempo, a conversão de **1a** e os rendimentos para os produtos da reação permanecem constantes, indicando a decomposição do catalisador (Figura 3.14 (a)). Foi obtido rendimento de 57% para **2a**. Esse rendimento obtido foi maior que o da reação realizada, nas mesmas condições, no reator multiteste (reator 1, Figura 2.2, pág. 27) (47%) (Tabela 3.2, pág. 47, exp. 2). Esse aumento pode ser devido ao reator utilizado nesse experimento. Com a utilização do balão de 3 vias (reator 2, Figura 2.3, pág. 30) consegue-se uma melhor transferência de calor para o sistema reacional do que com a utilização do reator multiteste. Outro fator que pode contribuir para esse aumento é a utilização do fluxo de argônio direcionado para a reação. Isso pode facilitar a remoção do propeno e do eteno do meio reacional.

Aumentando a quantidade de **GII** em 10 vezes (1 mol%) observa-se também a desativação rápida do catalisador. A reação de metátese também termina em 30 minutos (Figura 3.14 (b)). Utilizando essa quantidade de catalisador consegue-se um aumento de 30% no rendimento para o produto de interesse, o *p*-metoxicinamato de octila (**2a**) (87%). Apesar de ser obtido um aumento do rendimento para o produto desejado, esse processo não é interessante, pois apresenta vários pontos desfavoráveis, como o aumento do custo, a contaminação dos produtos por rutênio e a necessidade de processamento para a extração desse metal. Os resíduos de metais nesses produtos são problemáticos para aplicações na indústria farmacêutica e de cosméticos, sendo necessárias etapas adicionais ao processo de produção para a purificação desses produtos. [26]

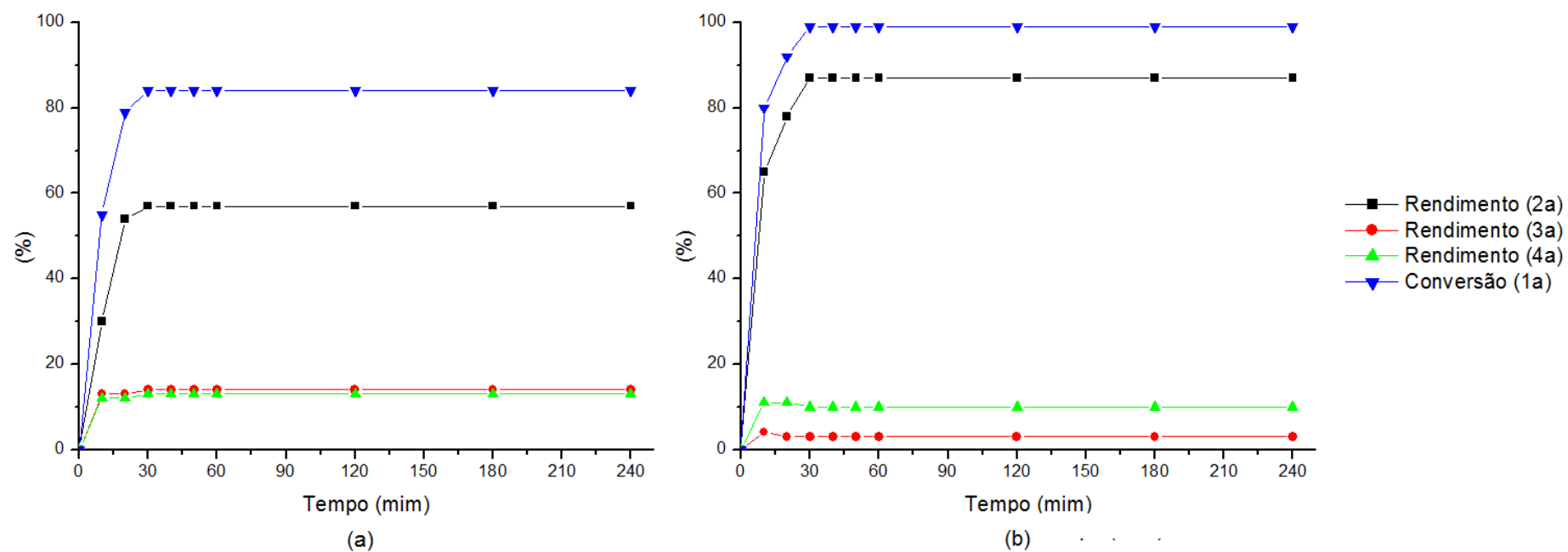


Figura 3.14 - Reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila. (a) 0,1 mol% de **GII** e (b) 1,0 mol% de **GII**.^a

^aAnetol (1,0 mmol, 150 μ L), acrilato de 2-etilexila (4,0 mmol, 832 μ L), 1,2-dicloroetano (5,0 mL), 70 °C. (a) (0,1 mol% (relativo a **1a**), $5,0 \times 10^{-4}$ mmol, 0,82 mg). (b) **GII** (1,0 mol% (relativo a **1a**), $5,0 \times 10^{-3}$ mmol, 8,22 mg). Rendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a** > 99% *E*.

O acompanhamento cinético da reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de metila também foi realizado utilizando 0,1 mol% de **GII** (Figura 3.15). Observa-se que essa reação apresenta o mesmo perfil cinético observado anteriormente nos experimentos realizados com o acrilato de 2-etilexila. A conversão de **1a** e a formação do produto de metátese cruzada (**2a'**) ocorrem até 30 minutos e **3a** e **4a** são formados até 10 minutos permanecendo constantes os seus rendimentos. Assim, nota-se também a desativação rápida do catalisador. A única diferença observada são os rendimentos obtidos para os produtos de metátese cruzada (**2a** e **2a'**). Na reação com o acrilato 2-etilexila, **2a** é igual a 57% e com o acrilato de metila são obtidos apenas 26% de **2a'**. Como discutido anteriormente, no item 3.2, página 45, o motivo para essa diferença na atividade de **GII** em sistemas reacionais com o acrilato de metila deve-se aos diferentes volumes estéreos dos acrilatos. Como o volume estéreo do acrilato de metila é pequeno, o enolato formado pela interação da PCy₃ com o acrilato aproxima-se muito mais facilmente de **Ru-2**, causando sua decomposição, do que o enolato formado com o acrilato de 2-etilexila.

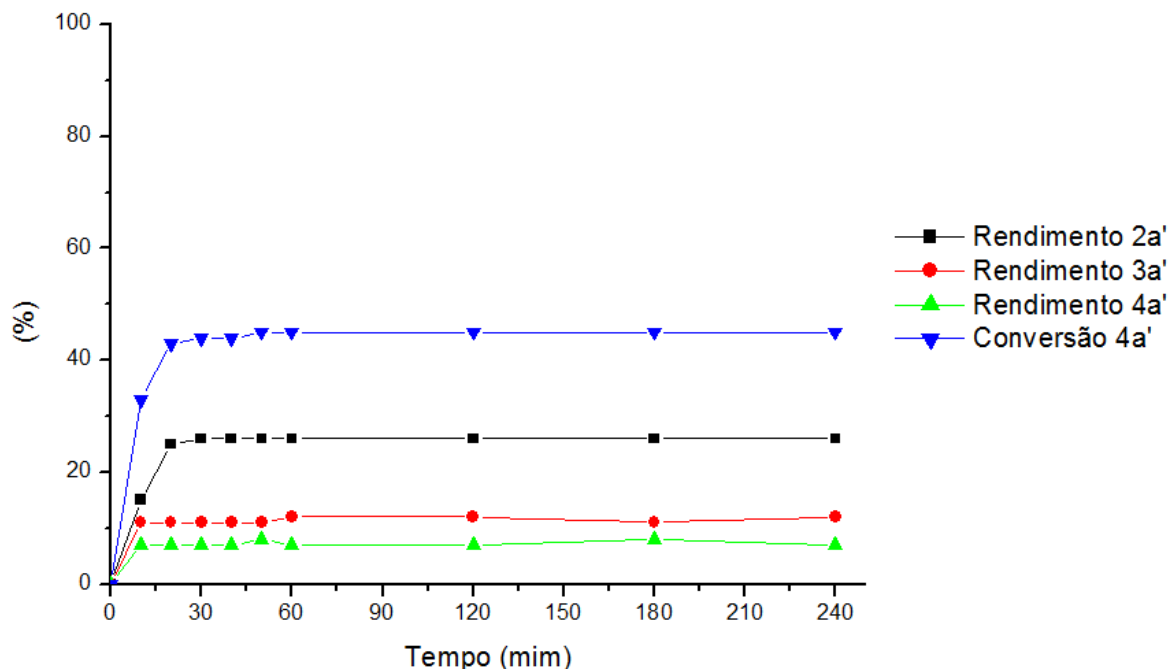


Figura 3.15 - Reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de metila.^a

^aCondições reacionais: Anetol (1,0 mmol, 150 μ L), acrilato de metila (4,0 mmol, 362 μ L), **GII** (0,1 mol% (relativo a **1a**), $5,0 \times 10^{-4}$ mmol, 0,82 mg), 1,2-dicloroetano (5,0 mL), 70 °C. Rendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a'** > 99% *E*.

3.2.2 ESTUDO DE SOLVENTES

Uma preocupação ambiental, amplamente reconhecida, nos processos químicos é a utilização de solventes. A eliminação, redução ou substituição do seu uso por outros que causem menos impactos ambientais são os principais objetivos da química verde. [27] Considerando a reação de metátese de olefinas é evidente que dois tipos de solventes, clorados e aromáticos, representam a grande maioria dos solventes utilizados. [28] Entretanto, estão sendo relatados estudos visando à eliminação de solventes dessas reações, através da realização das reações em substratos puros, [29-32] ou a sua substituição por solventes alternativos como a água, [33] líquidos iônicos, [34] metiltetraidrofurano, [35] carbonatos, [36] entre outros. Um guia específico de solventes para metátese de olefinas foi recentemente publicado. [37] Vários solventes foram avaliados para aplicação nessa reação utilizando catalisadores como **GII**, **M2** e **HGII**, entre outros. Os dados apresentados nesse estudo servem de guia para a substituição de solventes clorados ou aromáticos prejudiciais para o ambiente por solventes “verdes” e sustentáveis.

Para o estudo dos solventes nas reações de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila foram realizados experimentos com 0,5 mol% de **HGII**, 70 °C, 4 horas, sem a adição de solvente, em substratos puros, e nos solventes: tolueno, dimetilcarbonato, dietilcarbonato, 2-metiltetraidrofurano, *p*-cimeno (Figura 3.16). Os resultados obtidos foram comparados ao obtido com o solvente utilizado até o momento, o 1,2-dicloroetano (Tabela 3.3).

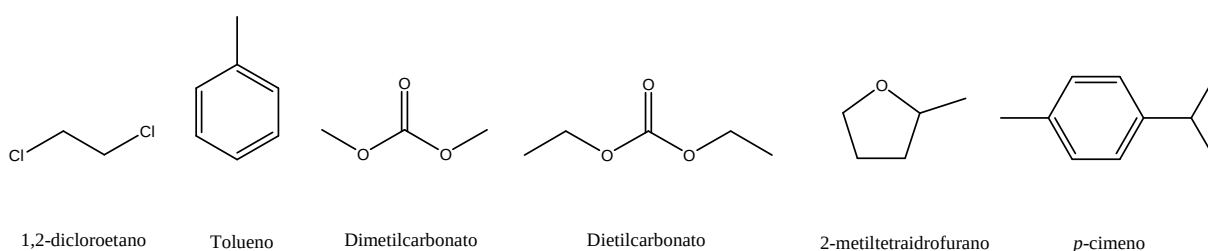


Figura 3.16 - Solventes testados nas reações do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila utilizando **HGII**.

O desenvolvimento de sínteses alternativas isentas de solventes é, naturalmente, a melhor solução. No entanto, na reação de metátese cruzada do anetol com acrilato, os solventes são necessários. Observa-se que na reação realizada sem adição de solvente, com

excesso de acrilato de 2-etilexila, (Tabela 3.3, exp. 1) a conversão do anetol foi de 87% e o rendimento para **2a** de 79%.

Com a utilização do 1,2-dicloroetano, solvente muito eficiente, **2a** foi obtido com rendimento de 97% (Tabela 3.3, exp. 2). Entretanto esse solvente foi classificado recentemente como altamente perigoso. [38] O tolueno pode ser utilizado como alternativa, é eficaz, obtém-se 93% de rendimento para **2a** (Tabela 3.3 exp. 3), e consideravelmente menos problemático do que os solventes clorados. No entanto, o tolueno é produzido de fontes fósseis, comprometendo sua utilização como solvente sustentável, e é classificado como problemático. [39, 40]

Tabela 3.3 - Metátese cruzada do anetol (**1a**) com acrilato de 2-etilexila utilizando **HGII** - Variação do solvente^a

Exp.	Solvente	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
			2a	3a	4a
1 ^b	-	87	79	3	5
2	DCE	100	97	1	2
3	TOL	99	93	1	5
4	DMC	69	38	13	18
5	DEC	76	41	17	18
6	Me-THF	99	80	1	18
7	<i>p</i> -CYM	99	90	2	7

^aAnetol (0,5 mmol, 75 µL), acrilato de 2-etilexila (2,0 mmol, 416 µL), **HGII** (0,5 mol% (relativo a **1a**), 2,5 x 10⁻³ mmol, 1,56 mg), solvente (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. DCE: 1,2-dicloroetano, TOL: tolueno, DMC: dimetilcarbonato, DEC: dietilcarbonato, *p*-CYM: Me-THF: 2-metiltetraidrofurano, *p*-cimeno,. ^bRendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a** > 99% E. ^b Acrilato de 2-etilexila (2,5 mL).

Não foram obtidos bons resultados com a utilização dos solventes: carbonato de metila e carbonato de etila, as conversões do anetol (**1a**) foram de 69% e 76% e os rendimentos para **2a** de 38% e 41% (Tabela 3.3, exp. 4 e 5). Esses solventes, devido à baixa toxicidade, são considerados solventes “verdes” e têm chamado atenção como solventes alternativos em metátese de olefinas. [41] Os resultados encontrados são provavelmente, devido à presença de átomos de oxigênio com pares de elétrons disponíveis nesses solventes o que confere a estes a

possibilidade de coordenação ao centro metálico do catalisador, dificultando a reação de metátese cruzada do anetol com o acrilato de 2-etilexila. [42]

Foi obtido um rendimento para **2a** de 80% com a utilização do 2-metiltetraidrofurano. O 2-metiltetraidrofurano também possui um átomo de oxigênio com pares de elétrons disponíveis, mas provavelmente a coordenação ao centro metálico do catalisador não é eficiente devido ao impedimento estérico do grupo metila na posição 2. Assim, esse solvente não compete com as olefinas na coordenação ao centro metálico do catalisador, não prejudicando a reação de metátese cruzada. O 2-metiltetraidrofurano foi descrito como solvente sustentável para metátese de olefinas por Grela e colaboradores, [43] pois pode ser obtido a partir de recursos renováveis como cascas de aveia e espigas de milho, mas recentemente foi classificado como um solvente problemático. [39]

Utilizando o solvente *p*-cimeno foi obtido um elevado rendimento para o produto de metátese cruzada (**2a**) (90%) (Tabela 3.3, exp. 7). O *p*-cimeno pode ser usado como um ligante de vários catalisadores utilizados em metátese de olefinas, como o exemplo apresentado na figura 3.17, [44, 45] portanto um efeito estabilizador para **HGII** pode ser previsto com a utilização do *p*-cimeno como solvente, o que foi comprovado pelo resultado encontrado. Recentemente, relatamos o *p*-cimeno como um solvente biorrenovável para metátese de olefinas. [46] O *p*-cimeno pode ser encontrado naturalmente em vários óleos essenciais, como nos obtidos de *Thymus*, e é considerado não tóxico. [47] Hoje em dia, a produção em larga escala de *p*-cimeno baseia-se em produtos petroquímicos. Clark e colaboradores [48, 49] reconheceram seu potencial como solvente biorrenovável, uma vez que pode ser facilmente obtido a partir de biomassas disponíveis em grande escala como resíduos da indústria de cítricos. [50, 51] Recentemente o *p*-cimeno foi adicionado ao guia de sustentabilidade de solventes elaborado pela GlaxoSmithKline (GSK), [52] quarta maior empresa farmacêutica do mundo, produtora de produtos biológicos, de saúde e vacinas. [53]

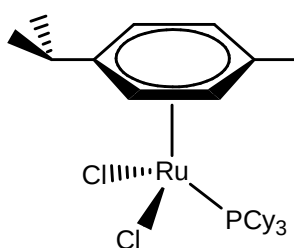


Figura 3.17 - Exemplo de complexo Ru-*p*-cimeno.

Foram realizadas reações dos 1-propenilbenzenos: anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**) com o acrilato de 2-etilexila com 1,0 mol% de **GII** e **M2**, 70 °C, 4 horas utilizando os solventes: tolueno, tetraidrofurano, dimetilcarbonato, 4-propilguaiaicol, 2-metiltetraidrofurano e *p*-cimeno (Figura 3.18) (Tabela 3.4).

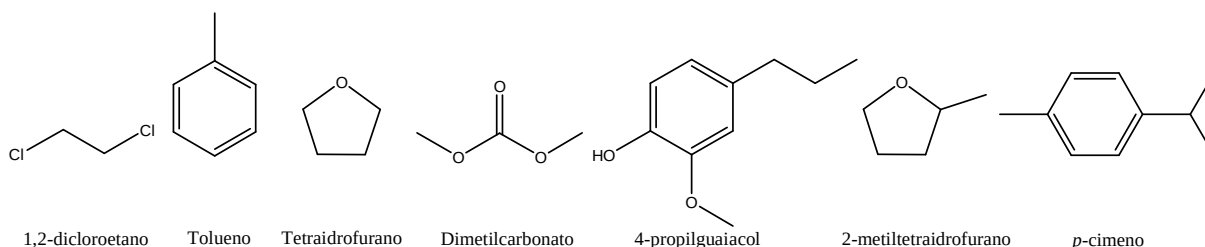


Figura 3.18 - Solventes testados nas reações de anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila utilizando **GII** e **M2**.

Foi testada a possibilidade do uso do 4-propilguaiaicol como solvente porque esse pode ser obtido de matérias-primas de origem renovável e apresenta em sua estrutura uma função fenólica, o que pode melhorar o desempenho dos catalisadores, como será discutido posteriormente, no item 3.2.3, pág. 58. O tetraidrofurano é um solvente muito utilizado em reações de metátese de olefinas [54, 55], por isso foi avaliado, entretanto esse solvente foi classificado como problemático ou perigoso. [38, 39]

Observando os experimentos realizados com o anetol (**1a**) usando **GII** e **M2** (Tabela 3.4, exp. 1 a 11) nota-se que os rendimentos obtidos para **2a** em todos os solventes testados, (Tabela 3.4, exp. 2 a 4 e 6 a 11,) foram menores que os das reações utilizando esses catalisadores em 1,2-dicloroetano (Tabela 3.4, exp. 1 e 5). As reações realizadas em tetraidrofurano e 2-metiltetraidrofurano foram as que apresentaram os piores resultados (conversão de **1a** (38%) (55%) (52%) e rendimento para **2a** (14%) e (27%) (25%) (Tabela 3.4, exp. 3, 7 e 10). O tetraidrofurano pode coordenar ao centro metálico do catalisador, apresenta um átomo de oxigênio com pares de elétrons disponíveis e, consequentemente, dificultar a reação de metátese cruzada. Essa coordenação do solvente ao centro metálico também justifica os resultados obtidos com o dimetilcarbonato (conversão **1a** (70%) e rendimento **2a** (38%) (Tabela 3.4, exp. 8). Os resultados obtidos com o solvente 2-metiltetraidrofurano com a utilização de **GII** e **M2** podem ser devido a solubilização ineficiente desses catalisadores nesse solvente. Nos outros solventes testados, tolueno, 4-propilguaiaicol e *p*-cimeno, apesar das conversões altas de **1a** (93% a 98%), a

Tabela 3.4 - Metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilato de 2-etilexila - Variação do solvente^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Solvente	Catalisador	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
					2a-c	3a-c	4a-c
1	1a	DCE	GII	99	85	3	11
2		TOL		98	56	15	27
3		THF		38	14	13	11
4		<i>p</i> -CYM		98	78	16	4
5		DCE	M2	99	87	3	9
6		TOL		93	49	14	30
7		THF		55	27	9	19
8		DMC		70	38	14	18
9		4-PG		93	65	8	20
10		Me-THF		52	25	9	18
11		<i>p</i> -CYM		95	50	12	33
12	1b	DCE	GII	100	86	2	11
13		<i>p</i> -CYM		100	94	2	3
14		DCE	M2	100	81	4	15
15		TOL		99	92	3	4
16		THF		98	91	3	4
17		DMC		97	85	8	4
18		4-PG		100	83	14	3
19		Me-THF		87	65	17	5
20		<i>p</i> -CYM		99	95	3	1
21	1c	DCE	GII	75	68	0	7
22		<i>p</i> -CYM		85	82	1	3

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugenol, 72 µL isosafrol), acrilato de 2-etilexila (2,0 mmol, 416 µL), catalisador (1,0 mol% (relativo a **1a**), 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,11 mg **GII**, 4,75 mg **M2**), solvente (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. DCE: 1,2-dicloroetano, TOL: tolueno, THF: tetraidrofurano, DMC: dimetilcarbonato, 4-PG: 4-propilguaicol, Me-THF: 2-metiltetraidrofurano *p*-CYM: *p*-cimenol. ^bRendimento determinado por CG baseado em **1a-c**, **2a-c** > 99% *E*.

seletividade para (**2a**) foi baixa, o que conferiu a essas reações baixos rendimentos do produto de metátese cruzada (49% a 78%) (Tabela 3.4, exp. 2, 4, 6, 9 e 11).

Nas reações de metátese cruzada do isoeugenol (**1b**) e do isosafrol (**1c**) com o acrilato de 2-etilexila utilizando **GII** em *p*-cimeno foram obtidos rendimentos maiores para **2a** e **2c** (94%) e (82%), do que os obtidos nas reações em 1,2-dicloroetano (86%) e (82%) (Tabela 3.4, exp. 12, 13, 21 e 22,). Nas reações de **1b** utilizando **M2** (Tabela 3.4, exp. 14 a 20) foram obtidos melhores rendimentos para **2b** (83% a 95%) do que na reação em 1,2-dicloroetano (82%), com exceção da reação realizada em 2-metiltetraidrofurano, provavelmente pelo mesmo motivo mencionado anteriormente nas reações do anetol (**1a**) realizadas com esse solvente. O maior rendimento para **2b** foi o obtido com o solvente biorrenovável, *p*-cimeno, (95%).

Os estudos dos solventes nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com o acrilato de metila foram realizados com 1,0 mol% de **GII** nos solventes: dimetilcarbonato, 4-propilguaiaicol, 2-metil-tetraidrofurano e *p*-cimeno (Figura 3.19) (Tabela 3.5). Os maiores rendimentos para os produtos de metátese cruzada (**2a'-c'**) foram obtidos nas reações realizadas em *p*-cimeno, solvente biorrenovável (Tabela 3.5, exp. 5, 10 e 15). Pelos resultados obtidos nota-se que o *p*-cimeno conferiu elevada estabilidade para o catalisador.

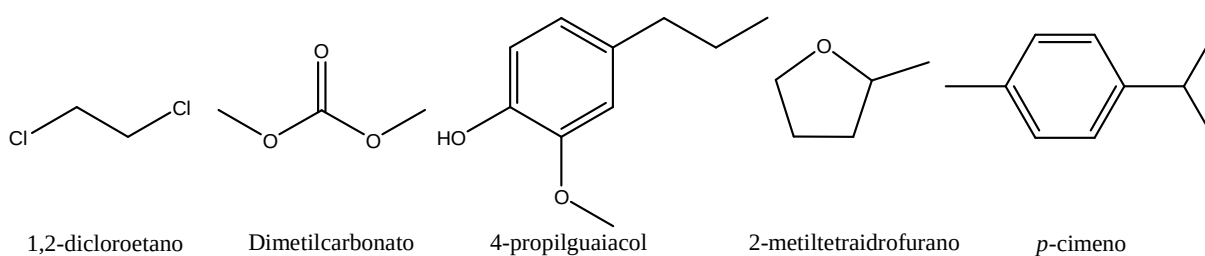


Figura 3.19 - Solventes testados nas reações de anetol (**1a**) com o acrilato de metila.

Com a finalidade de aperfeiçoar as condições reacionais que possibilitem a utilização de **GII** e, do seu análogo, **M2** como catalisadores das reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos foram estudadas a adição de fenóis, poli(vinilfenóis) [56] e CuI a essas reações.

Tabela 3.5 - Metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilato de metila - Variação do solvente^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Solvente	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
				2a'-c'	3a-c	4a-c
1	1a	DCE	59	33	18	8
2		DMC	52	16	17	20
3		4-PG	72	27	9	37
4		Me-THF	50	10	25	16
5		<i>p</i> -CYM	97	63	13	21
6	1b	DCE	85	42	33	10
7		DMC	68	29	39	0
8		4-PG	89	37	20	31
9		Me-THF	64	26	30	8
10		<i>p</i> -CYM	100	59	14	27
11	1c	DCE	68	37	24	7
12		DMC	55	14	30	12
13		4-PG	70	27	16	27
14		Me-THF	60	18	37	5
15		<i>p</i> -CYM	96	54	25	17

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugenol, 72 µL isosafrol), acrilato de metila (2,0 mmol, 181 µL), catalisador (1,0 mol%, 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,11 mg **GII**), solvente (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. DCE: 1,2-dicloroetano, DMC: dimetilcarbonato, 4-PG: 4-propilguaicol, Me-THF: 2-metiltetraidrofurano, *p*-CYM: *p*-cimeno. ^bAdição de 100 equivalentes de PVP-PMA. ^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-c**, **2a'-c'** > 99% *E*.

3.2.3 ESTUDO DE ADITIVOS FENÓLICOS

Forman e colaboradores [57, 58] relataram que o desempenho de certas reações de metátese de olefinas catalisadas por catalisadores de Grubbs pode ser melhorado pela adição de fenóis. Exemplos dessas reações são a autometátese do 1-octeno utilizando **GI** e a metátese cruzada do 1-deceno com o acrilato de metila usando **GII**.

O melhor desempenho de **GI** foi atribuído, por Forman e colaboradores, ao sequestro de tricicloexilfosfina (PCy_3) pelo fenol, o que evita a religação da mesma a espécie catalítica, e estabilização do intermediário **Ru-1** via ligações de hidrogênio (Figura 3.20). [58]

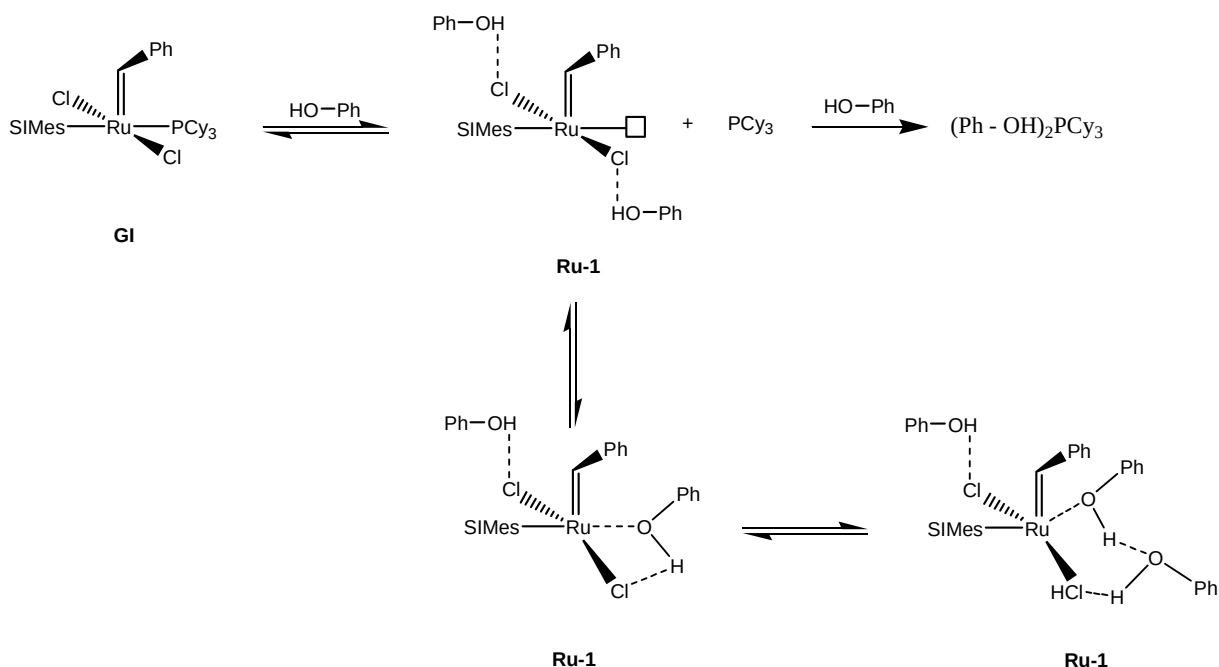


Figura 3.20 - Efeitos da adição de fenóis aos sistemas catalíticos em reações de metátese de olefinas.

Para avaliar a influência de aditivos fenólicos nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com os acrilatos foram estudadas a adição de *p*-cresol (Figura 3.21), promotor utilizado por Forman e colaboradores [57] e dos fenóis: 4-*terc*-butilfenol e 4-propilguaiaicol (Figura 3.21), por serem menos tóxicos que o *p*-cresol. O 4-propilguaiaicol também é um fenol de ocorrência natural, podendo ser encontrado, por exemplo, em rum, peixe defumado, conhaque, uísque de malte, chá fermentado, cogumelo e ruibarbo. [59] A toxicidade desses fenóis pode ser verificada pelos DL_{50} oral dessas substâncias para ratazana (*p*-cresol = 207 mg/kg, [60] 4-*terc*-butilfenol = >2.000 mg/kg, [61] 4-propilguaiaicol = 2.600 mg/kg [62]). A DL_{50} (dose letal mediana) é a dose necessária de uma determinada substância para matar 50% de uma população em teste. Ela é medida em miligramas de substância por quilograma de massa corporal dos indivíduos testados é frequentemente utilizada como um indicador da toxicidade aguda de uma substância, quanto maior a dose letal, menos tóxica é considerada a substância. [63, 64]

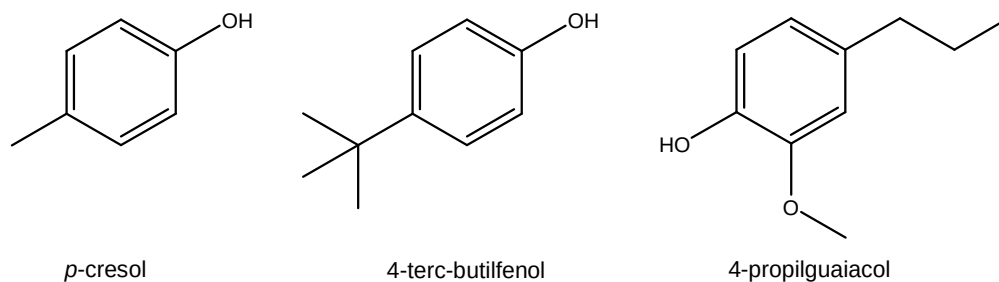


Figura 3.21 - Aditivos fenólicos estudados nas reações dos 1-propenilbenzenos com acrilatos.

Foram realizadas reações do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila em 1,2-dicloroetano, 70 °C, 4 horas, 1,0 mol% de **GII** com adição de 500 equivalentes em relação a **GII** dos aditivos fenólicos citados anteriormente, quantidade de aditivo igual a utilizada por Forman e colaboradores [54] (Tabela 3.6). Com a adição do *p*-cresol e do 4-*tert*-butilfenol os rendimentos obtidos para **2a** (Tabela 3.6, exp. 2 e 3) foram semelhantes ao obtido na reação sem aditivo (Tabela 3.6, exp. 1). Com a adição do 4-propilguaiacol o rendimento para o produto de metátese cruzada (**2a**) foi menor do que ao obtido na reação sem aditivo. Nessa reação ocorreu um aumento do rendimento do produto vinil benzeno (**3a**) de 3% para 17% e do produto de autometátese do anetol (**4a**) de 11% para 18% quando comparado à reação sem aditivo.

Tabela 3.6 - Reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila: efeito de aditivos fenólicos^a

Exp.	Aditivo fenólico	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
			2a	3a	4a
1	-	99	85	3	11
2	<i>p</i> -cresol	97	87	5	5
3	4- <i>tert</i> -butilfenol	96	84	6	7
4	4-propilguaiacol	97	62	17	18
5 ^c	<i>p</i> -cresol	100	96	2	2

^aAnetol (0,5 mmol, 75 µL), acrilato (2,0 mmol, 416 µL), **GII** (1,0 mol% (relativo a **1a**), 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,11 mg), aditivo fenólico (500 equivalentes em relação a **GII**, 2,5 mmol, 261 µL *p*-cresol, 376 mg 4-*tert*-butilfenol, 400 µL 4-propilguaiacol), 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. ^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a** > 99% E. ^c Aditivo fenólico (100 equivalentes em relação a **GII**, 0,5 mmol, 52 µL *p*-cresol).

Observando os resultados obtidos nota-se que essa quantidade elevada de aditivo fenólico não melhora ou diminuí o desempenho dos catalisadores. Por isso foi realizado um experimento diminuindo a quantidade de *p*-cresol adicionada para 100 equivalentes. Nessa reação foi obtido melhor resultado, com rendimento para **2a** de 96% (Tabela 3.6, exp. 5).

A utilização desses fenóis nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos é prejudicada pela dificuldade de separação desses do meio reacional. Não é possível a realização de uma extração dessas substâncias e a separação por coluna cromatográfica não é uma tarefa fácil.

3.2.4 ESTUDO DE ADITIVOS POLI(VINILFENÓLICOS)

Com a finalidade de aproveitar os efeitos protetores dos fenóis e resolver o problema da separação desses do meio reacional foram estudados aditivos poli(vinilfenólicos), que podem ser separados por filtração simples. Foram realizados experimentos com adição dos seguintes poli(vinilfenóis) (PVP): poli(4-vinilfenol) de massa molar média igual a 11.000 (PVP-11) e 25.000 (PVP-25) e poli(4-vinilfenol-co-metil metacrilato), massa molar média igual a 8.000-12.000 (PVP-PMA) (Figura 3.22).

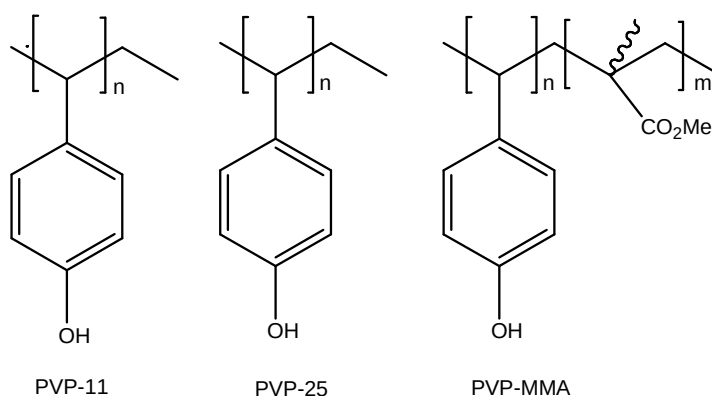


Figura 3.22 - Poli(vinilfenóis) estudados nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilatos.

Foram realizadas reações do anetol (**1a**) em 1,2-dicloroetano, 70 °C, 4 horas, 1,0 mol% de **GII** com adição de 500 equivalentes, referentes ao monômero, em relação ao catalisador, dos aditivos poli(vinilfenólicos) citados anteriormente.

Nas reações com PVP-11 e PVP-25 foram obtidas conversões de **1a** de 100% e 96%, respectivamente e rendimentos de **2a** de 88% e 85%. Estes resultados foram semelhantes aos da reação sem aditivo (conversão **1a** (99%) e rendimento **2a** (85%)). Utilizando o PVP-PMA foi obtida conversão de **1a** de 100% e rendimento para **2a** de 92% (Figura 3.23). Com adição de 500 equivalentes dos PVP os rendimentos para o produto de metátese cruzada (**2a**) foram semelhantes aos resultados obtidos com adição de 500 equivalentes dos fenóis; *p*-cresol e 4-*terc*-butilfenol (conversão **1a** (97% e 96%) e rendimento **2a** (87% e 84%)) (Figura 3.23). Os poli(vinilfenóis), como dito anteriormente, apresentam a importante vantagem de facilidade de separação do meio reacional, são separados por uma filtração simples, o que não é possível com a utilização dos fenóis. As condições reacionais e os rendimentos dos produtos **3a** e **4a** podem ser observados na tabela 3.7, pág. 63.

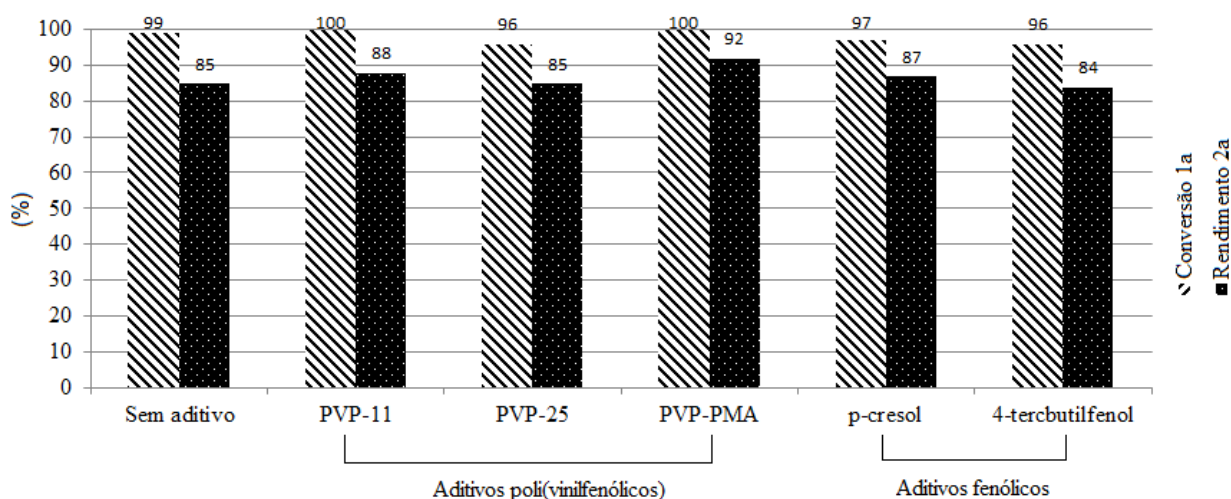


Figura 3.23 - Resultados obtidos nas reações de **1a** com o acrilato de 2-etilexila com adição de 500 equivalentes de aditivos fenólicos e poli(vinilfenólicos).

Visando reduzir a quantidade de poli(vinilfenóis) utilizada foram realizadas reações de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila a 70 °C, 4 horas, 1,0 mol% de **GII** em 1,2-dicloroetano com adição de 100 e 50 equivalentes desses aditivos (Tabela 3.7).

Nas reações com adição de 100 equivalentes os rendimentos para **2a** (93% (PVP-11), 95% (PVP-25) e 96% (PVP-PMA)) (Tabela 3.7, exp. 4, 8 e 12,) foram maiores do que os das reações com a adição de 500 equivalentes (88% (PVP-11), 85% (PVP-25) e 92%

Tabela 3.7 - Efeitos de aditivos poli(vinilfenólicos) na reação de metátese cruzada do anetol (**1a**)^a

Experimento	PVP	Quantidade de PVP (equivalentes)	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
				2a	3a	4a
1	PVP-11	500	100	88	6	6
2	PVP-25		96	85	6	5
3	PVP-PMA		100	92	4	4
4	PVP-11	100	99	93	4	2
5 ^c			99	84	8	7
6 ^d			82	53	22	7
7 ^e			94	63	20	11
8	PVP-25		100	95	3	2
9 ^c			97	76	15	7
10 ^d			97	80	11	8
11 ^e			94	71	18	5
12	PVP-PMA		100	96	2	2
13 ^c			100	88	7	5
14 ^d			99	82	10	7
15 ^e			91	71	15	5
17	PVP-11	50	100	91	3	6
18	PVP-25		100	89	4	7
19	PVP-PMA		100	91	3	6

^aAnetol (0,5 mmol, 75 µL), acrilato de 2-etilexila (2,0 mmol, 416 µL), **GII** (1,0 mol% (relativo a **1a**), 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,11 mg), aditivo poli(vinil(fenólico) (500 equivalentes referentes ao monômero, em relação a **GII**, 300 mg PVP-11 e PVP-25, 550 mg PVP-MA), (100 equivalentes, referentes ao monômero, em relação a **GII**, 60 mg PVP-11 e PVP-25, 110 mg PVP-MA, (50 equivalentes referentes ao monômero, em relação a **GII**, 30 mg PVP-11 e PVP-25, 55 mg PVP-MA), 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. ^bRendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a** > 99% E. ^c1 hora. ^d**GII** (0,5 mol% (relativo a **1a**), 2,5 x 10⁻³ mmol, 2,05 mg). ^e**GII** (0,1 mol% (relativo a **1a**), 5,0 x 10⁻⁴ mmol, 0,41 mg).

(PVP-PMA)) (Tabela 3.7, exp. 1 a 3.). Isso pode ter ocorrido, porque os PVP só desempenham uma ação estabilizante até determinada proporção. Acima dessa quantidade a presença do excesso desses no meio reacional é prejudicial para a atividade catalítica. Diminuindo o tempo das reações com adição de 100 equivalentes dos PVP para 1 hora obtém-se conversões de **1a** semelhantes às obtidas em 4 horas, mas os rendimentos para **2a** são menores do que os obtidos em 4 horas (84% (PVP-11), 76% (PVP-25) e 88% (PVP-PMA)) (Tabela 3.7, exp. 5, 9 e 13).

Nos experimentos com 50 equivalentes os rendimentos de **2a** foram menores do que os obtidos com 100 equivalentes (91% (PVP-11), 89% (PVP-25) e 91% (PVP-PMA)) (Tabela 3.7, exp. 17 a 18).

Foram realizados experimentos diminuindo a quantidade de **GII** para 0,5 mol% e 0,1 mol%. No experimento realizado com adição de PVP-11 (Tabela 3.7, exp. 6) a conversão de **1a** (82%) foi semelhante a da reação sem aditivo (84%) e o rendimento para **2a** (53%) foi menor do que o do sem aditivo (62%) (Tabela 3.2, exp. 3). Com a adição do PVP-25 e PVP-PMA, a conversão de **1a** aumentou para 97% e 99% e o rendimento para **2a** para 80% e 82% (Tabela 3.7, exp. 10 e 14). Nas reações com 0,1 mol%, tanto a conversão de **1a** (94% (PVP-11), 94% (PVP-25) e 91% (PVP-PMA)) quanto o rendimento para **2a** (63% (PVP-11), 71% (PVP-25) e 71% (PVP-PMA)) (Tabela 3.7, exp. 7, 11 e 15) aumentaram quando comparados a reação sem aditivo (Conversão de **1a** (82%) e rendimento de **2a** (47%)) (Tabela 3.2, exp. 2).

Nas reações realizadas com o isoeugenol (**1b**) com o acrilato de 2-etilexila os rendimentos obtidos (95% a 100%) com a adição de 100 ou 50 equivalentes de PVP foram maiores que os da reação sem aditivo (86%) (Figura 3.24) (adição de 100 equivalentes (Tabela 3.8, exp. 1, 5 e 9), adição de 50 equivalentes (Tabela 3.8, pág. 65, exp. 13, 14 e 15). Os resultados obtidos com o isoeugenol (**1b**) foram melhores do que os obtidos com o anetol (**1a**), provavelmente porque nessas reações o efeito promotor dos PVP é somado ao efeito promotor do grupo fenólico presente nesse substrato. Realizando experimentos, com adição de 100 equivalentes dos PVP, em 1 hora foram obtidos excelentes rendimentos para **2b** (100% com PVP-11 e PVP-25 e 99% com PVP-PMA) (Tabela 3.8, exp. 2, 6 e 10). Diminuindo a quantidade de **GII** para 0,5 mol% e 0,1 mol% com adição de 100 equivalentes dos PVP foram obtidos maiores rendimentos para **2b** (85% (PVP-11), (93%) PVP-25 e PVP-PMA (95%) (Figura 3.24) e (Tabela 3.8, exp. 3, 7 e 11) do que nas reações sem aditivo (reação com 0,5 mol% de **GII** (79%) (Tabela 3.2, pág. 47, exp. 6) e reação com 0,1 mol% de **GII** (62%) (Tabela 3.2, pág. 47, exp. 5).

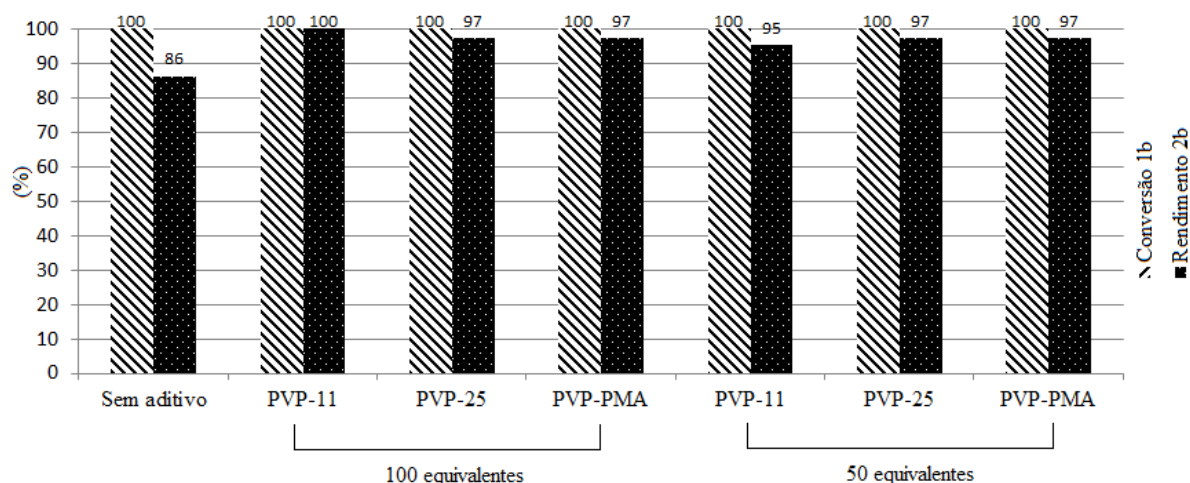


Figura 3.24 - Resultados obtidos nas reações de **1b** com acrilato de 2-etilexila sem aditivo e com adição de 100 ou 50 equivalentes dos aditivos poli(vinilfenólicos).

Nas reações realizadas com o isosafrol (**1c**) com o acrilato de 2-etilexila as conversões de **1c** (100%) e os rendimentos obtidos (94% a 97%) com a adição de 100 ou 50 equivalentes dos PVP foram muito maiores do que os da reação sem aditivo (75% (conversão **1c**) e 68% (Rendimento **2c**) (Figura 3.25). Reação sem aditivo (Tabela 3.2, pág. 47, exp. 8), adição de 100 equivalentes de PVP (Tabela 3.8, exp. 16, 17 e 18) e adição de 50 equivalentes (Tabela 3.8, exp. 19 e 20).

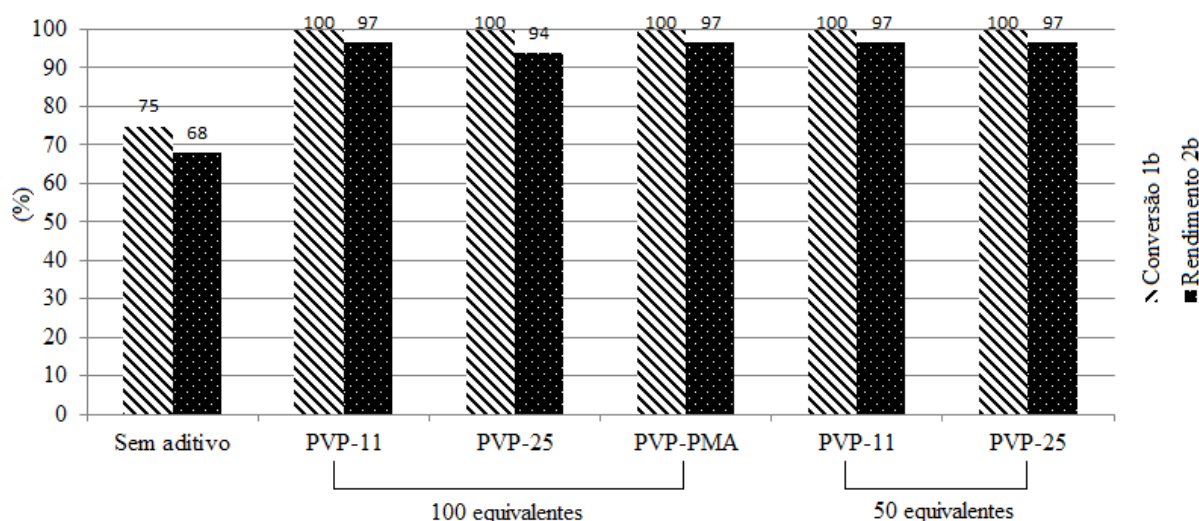


Figura 3.25 - Resultados obtidos nas reações de **1c** com acrilato de 2-etilexila sem aditivo e com adição de 100 e 50 equivalentes dos aditivos poli(vinilfenólicos).

Tabela 3.8 - Adição de aditivos poli(vinilfenólicos) nas reações do isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**)^a

Experimento	1-propenilbenzeno	PVP	Quantidade de PVP (equivalentes)	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
					2b-c	3b-c	4b-c
1	1b	PVP-11	100	100	100	0	0
2 ^c				100	100	0	0
3 ^d				98	85	7	6
4 ^e				97	88	7	2
5		PVP-25		100	97	1	2
6 ^c				100	100	0	0
7 ^d				100	93	4	3
8 ^e				98	91	6	1
9		PVP-PMA		100	97	1	2
10 ^c				100	99	0	1
11 ^d				100	95	3	2
12 ^e				94	85	8	2
13	1c	PVP-11	50	100	95	2	3
14		PVP-25		100	97	1	2
15		PVP-PMA		100	97	2	1
16		PVP-11	100	100	97	0	2
17		PVP-25		100	94	1	5
18		PVP-PMA		100	97	1	2
19		PVP-11	50	100	97	0	3
20		PVP-25		100	97	1	2

^aIsoeugenol (0,5 mmol, 76 µL isoeugenol, 72 µL isosafrol), acrilato de 2-etilexila (2,0 mmol, 416 µL), **GII** (1,0 mol% (relativo a **1a**), 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,11 mg), aditivo poli(vinilfenólico) (100 equivalentes, referentes ao monômero, em relação a **GII**, 60 mg PVP-11 e PVP-25, 110 mg PVP-MA, (50 equivalentes, referentes ao monômero, em relação a **GII**, 30 mg PVP-11 e PVP-25, 55 mg PVP-MA, 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. ^bRendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2b-c** > 99% E. ^c1 hora. ^d**GII** (2,5 x 10⁻³ mmol (relativo a **1a**), 2,05 mg, 0,5 mol%). ^e **GII** (5,0 x 10⁻⁴ mmol (relativo a **1a**), 0,41 mg, 0,1 mol%).

Com a finalidade de aumentar o rendimento para o produto de metátese cruzada nas reações realizadas no solvente biorrenovável, *p*-cimeno, foram realizados experimentos com a adição de 100 equivalentes de PVP-PMA (Tabela 3.9). Nas reações com o anetol (**1a**) o rendimento para **2a** aumentou de 78% para 92%, nas com o isoeugenol (**1b**), **2b** aumentou de 94% para 97% e nas com o isosafrol (**1c**), **2c** de 82% para 93%.

Tabela 3.9 - Metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilato de 2-etilexila em *p*-cimeno com adição de PVP-PMA^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
			2a-c	3a-c	4a-c
1	1a	98	78	16	4
2 ^c		100	92	5	3
3	1b	100	94	2	3
4 ^c		100	97	2	1
5	1c	85	82	1	3
6 ^c		100	93	0	7

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugenol, 72 µL isosafrol), acrilato de 2-etilexila (2,0 mmol, 416 µL), **GII** (1,0 mol%, 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,11 mg), *p*-cimeno (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. ^bRendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a** > 99% E. ^cAdição de 100 equivalentes de PVP-PMA.

Os poli(vinilfenóis) proporcionaram um melhor desempenho de **GII** nas reações dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com o acrilato de metila do que nos experimentos realizados com o acrilato de 2-etilexila. Isso pode ser observado nos resultados apresentados na tabela 3.10. Nas reações do anetol (**1a**), o rendimento de **2a'** aumentou de 33% (reação sem aditivo (Tabela 3.10, exp. 1) para 92%, 92% e 91%, com adição de 100 equivalentes de PVP-11, PVP-25 e PVP-PMA, respectivamente (Tabela 3.10, exp. 2, 3 e 4). Nas reações do isoeugenol (**1b**), o rendimento de **2b'** aumentou de 33% (reação sem aditivo (Tabela 3.10, exp. 5) para 97% com adição de 100 equivalentes de PVP-11, PVP-25 e PVP-PMA (Tabela 3.10, exp. 6, 7 e 8). Nas reações do isosafrol (**1c**), o rendimento para **2c'** aumentou de 37% para 82%, 88% e 89%, com adição do PVP-11, PVP-25 e PVP-PMA, respectivamente (Tabela 3.10, exp. 9 a 12).

Tabela 3.10 - Adição de aditivos poli(vinilfenólicos) nas reações dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com o acrilato de metila^a

Exp.	1-propenilbenzeno	PVP	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
				2a'-c'	3a-c	4a-c
1	1a	-	59	33	18	8
2		PVP-11	100	92	4	4
3		PVP-25	100	92	4	4
4		PVP-PMA	100	91	4	4
5	1b	-	59	33	18	8
6		PVP-11	100	97	3	0
7		PVP-25	100	97	3	0
8		PVP-PMA	100	97	3	0
9	1c	-	68	37	24	7
10		PVP-11	99	82	17	0
11		PVP-25	99	88	11	0
12		PVP-PMA	99	89	10	0

^aIsoeugenol (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugend, 72 µL isosafrol), acrilato de metila (2,0 mmol, 181 µL), **GII** (1,0 mol% (relativo a **1a-c**, $5,0 \times 10^{-3}$ mmol, 4,11 mg), aditivo poli(vinilfenólico) (100 equivalentes, referentes ao monômero, em relação a **GII**, 60 mg PVP-11 e PVP-25, 110 mg PVP-MA, 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. ^bRendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a'-c'** > 99%.

Avaliou-se também a adição de PVP-PMA no desempenho dos diferentes catalisadores **M2** e **HGII** em reações do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila nos solventes: 1,2-dicloroetano e tolueno. Nestes experimentos a quantidade de catalisador utilizada foi 0,5 mol% e a proporção (anetol: acrilato de 2-etilexila) foi aumentada para (1:6). Como discutido anteriormente, a formação do produto de metátese cruzada pode ser favorecida pelo uso de um excesso de um dos substratos. Nas reações realizadas nesse trabalho já utilizamos o acrilato em excesso. Decidiu-se aumentar mais a quantidade de acrilato de 2-etilexila, para verificar o desempenho dos catalisadores, nessas reações, e a influência desse aumento no efeito promotor do aditivo polivinil(fenólico).

Nas reações realizadas em 1-2-dicloroetano, utilizando tanto o **GII** quanto o **M2** foram obtidos 99% de **1a**, mas os rendimentos para **2a** foram de 84% e 88% e ocorreu a formação de 11% e 8% do produto de autometátese do anetol (**4a**) (Tabela 3.11, exp. 1 e 3). A adição de

PVP-PMA aumentou o rendimento de **2a** para 96% e 97% (Tabela 3.11, exp. 2 e 4). O aditivo polifenólico não interferiu nos resultados encontrados com a utilização do **HGII**, como esperado, os resultados obtidos nos dois experimentos foram iguais (conversão **1a** (100%) e rendimento **2a** (99%)) (Tabela 3.11, exp. 5 e 6).

Tabela 3.11 - Influência da adição de PVP-PMA no desempenho de **GII**, **M2** e **HGII** na metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila^a

Exp.	Solvente	Catalisador	Conv. (%)	Rendimento ^b (%)		
				2a	3a	4a
1	DCE	GII	99	84	4	11
2 ^c			100	96	1	3
3		M2	99	88	3	8
4 ^c			100	97	1	2
5		HGII	100	99	1	0
6 ^c			100	99	1	0
7	TOL	GII	98	76	8	14
8 ^c			100	96	2	2
9		M2	98	76	9	13
10 ^c			100	99	1	0
11		HGII	100	95	2	3
12 ^c			100	99	1	0

^aAnetol (0,5 mmol, 75 µL), acrilato de 2-etilexila (3,0 mmol, 624 µL), catalisador (0,5 mol% (relativo a **1a**, 2,5 x 10⁻³ mmol, **GII** 2,05 mg, **M2** 2,38 mg, **HGII** 1,56 mg.), solvente (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. DCE: 1,2-dicloroetano, TOL: tolueno. ^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a** > 99% E, ± 2% determinado por repetições das reações. ^c Adição de 100 equivalentes de PVP-PMA (referentes ao monômero, em relação aos catalisadores, 110 mg)

Nos experimentos com o tolueno os rendimentos para **2a**, nessas condições, foram mais baixos do que os obtidos em 1,2-dicloroetano (76%) (Tabela 3.11, exp. 7 e 9). A adição do PVP-PMA aumentou o rendimento de **2a** de 76% para 96% e 99% (Tabela 3.11, exp. 8 e 10). Esses rendimentos são semelhantes ao obtido utilizando o **HGII** (95%) (Tabela 3.11, exp. 11). Assim com a utilização do PVP-PMA, nesse solvente, podem ser utilizados os catalisadores **GII** e **M2**, catalisadores mais acessíveis, pois são muito mais baratos, (Tabela

3.1, pág. 45) conduzindo aos mesmos resultados com o uso de **HGII**. O pequeno aumento no rendimento de **2a** com a adição de PVP-PMA ao experimento realizado com **HGII** (Tabela 3.11, exp. 11 e 12), não pode ser entendido como efeito promotor do PVP, pois deve-se considerar os erros destas experiências, como erros de quantificação dos produtos ou de pesagem do catalisador.

3.2.4.1 EFEITOS PROTETORES DOS POLI(VINILFENÓIS)

Experimentos adicionais para entendimento do efeito protetor dos PVP foram realizados pela professora Deryn Fogg e sua aluna Gwendolyn Bailey no Departamento de Química e Ciências Biomoleculares, Centro de Pesquisa e Inovação em Catálise da Universidade de Ottawa no Canadá. [56]

Para verificar se o efeito protetor dos PVP é devido ao sequestro de tricicloexilfosfina (PCy_3), como nos fenóis [57] foi adicionado a um Schlenk de 10 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, 785 mg, 3,56 mmol de PVP-PMA. Adicionou-se a esse recipiente uma solução de PCy_3 em tolueno (3,56 mL, 0,0356 mmol de PCy_3 , a partir de uma solução estoque que continha 14,0 mg de PCy_3 em 5,0 mL de tolueno). O Schlenk selado foi aquecido a 70 °C durante 1 hora. Essa mistura foi filtrada através de celite, a temperatura ambiente para evitar evaporação. Mediu-se a concentração de PCy_3 livre na solução filtrada e na estoque por espectroscopia de ressonância magnética de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) utilizando trietilfosfato como padrão (0,583 ppm em tolueno). Esse tratamento da solução de PCy_3 em tolueno com 100 equivalentes de PVP-PMA (em relação ao monômero) não diminuiu o sinal para PCy_3 quando comparado ao sinal da solução estoque, a concentração encontrada de PCy_3 foi de 100%, comparada a da solução estoque. Logo o PVP-PMA não atua como um sequestrante de PCy_3 (Figura 3.26 (a)).

Como o efeito protetor do PVP-PMA ao catalisador não é devido ao sequestro de PCy_3 foi avaliado se o efeito não seria devido a sua interação com **A** (Figura 3.11 – linha tracejada azul, pág. 42). Como discutido anteriormente esse composto interage com o intermediário metalaciclobutano (**Ru-2**) desativando-o. Esse experimento foi realizado como descrito acima para verificação do sequestro de PCy_3 pelo PVP, mas com acrilato de metila (906 μL , 10,0 mmol, 200 equivalentes) sendo adicionado à solução estoque de PCy_3 . O PVP-PMA foi

separado por filtração e lavado com 5 mL de hexano, 5 vezes, e seco a vácuo. Foram analisados, por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, a solução filtrada e o PVP-PMA isolado. Na presença de excesso de acrilato de metila o sinal para a PCy_3 desapareceu completamente da solução de PCy_3 . A formação de B^+ (Figura 3.26 (b)) foi confirmada pela análise do PVP-PMA isolado por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, espectroscopia de infravermelho e espectroscopia de massas MALDI-TOF.

Concluiu-se que os poli(vinilfenóis) funcionam como uma fonte de prótons para **A** (Figura 3.26 (a)), enolato formado pela interação da PCy_3 com os acrilatos (Figura 3.11 – linha tracejada azul, pág. 42), evitando a decomposição do catalisador pela interação de **A** com o intermediário metalaciclobutano (**Ru-2**) e não como sequestrante de PCy_3 . Experimentos realizados com os fenóis: *p*-cresol e *p*-clorofenol também não apresentaram evidências de sequestro de PCy_3 .

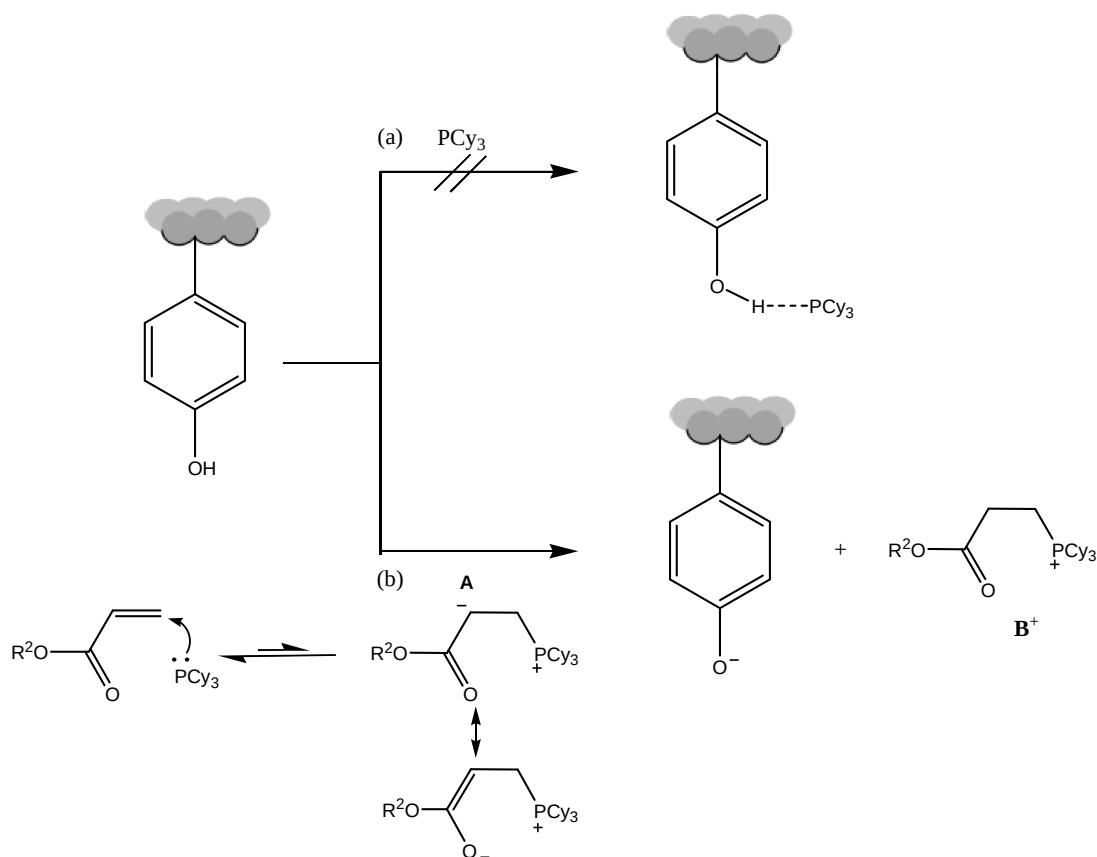


Figura 3.26 - Função dos poli(vinilfenóis). (a) Sequestrante de PCy_3 . (b) Protonação do enolato formado pelo ataque nucleofílico da PCy_3 aos acrilatos de 2-etilexila ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)((\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)$) ou metila ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$).

3.2.4.2 ESTUDOS CINÉTICOS COM ADIÇÃO DE POLI(VINILFENÓIS)

Realizou-se estudos cinéticos das reações de metátese cruzada do anetol (**1a**) com os acrilatos de metila e 2-etilexila, com adição de PVP-PMA, utilizando 0,1 mol% de **GII** (Figuras 3.27 e 3.28). Com a adição do PVP-PMA aos sistemas reacionais, tanto com o acrilato de metila quanto com o acrilato de 2-etilexila, aumenta-se a conversão de **1a** e consequentemente a formação do produto de metátese cruzada (**2a** e **2a'**). Além disso, diminui-se a formação dos produtos das reações secundárias (**3a** e **4a**) e esses produtos são consumidos durante a reação para a formação dos produtos de metátese cruzada.

Nota-se que o aditivo poli(vinilfenólico) exerce um efeito promotor de **GII** muito mais acentuado nas reações realizadas com o acrilato de metila do que com o acrilato de 2-etilexila. Conforme já observado nos experimentos já realizados com o acrilato de metila e adição dos PVP (Tabela 3.11, pág. 69). A adição do PVP-PMA, nas reações com o acrilato de metila aumentou em 59% o rendimento para **2a'** (de 26% para 85%) (Figura 3.27 (a) e (b)), enquanto que nas reações com o acrilato de 2-etilexila esse acréscimo foi de apenas 27% (de 57% para 84%) (Figura 3.28 (a) e (b)).

Como o acrilato de metila possui um impedimento estéreo muito menor do que o acrilato de 2-etilexila, a protonação do enolato formado a partir do acrilato de metila pelos poli(vinilfenóis) ocorre mais facilmente do que com o enolato formado a partir do acrilato de 2-etilexila. Assim o efeito promotor desses aditivos, aos catalisadores **GII** e **M2**, é mais acentuado nos sistemas reacionais utilizando o acrilato de metila.

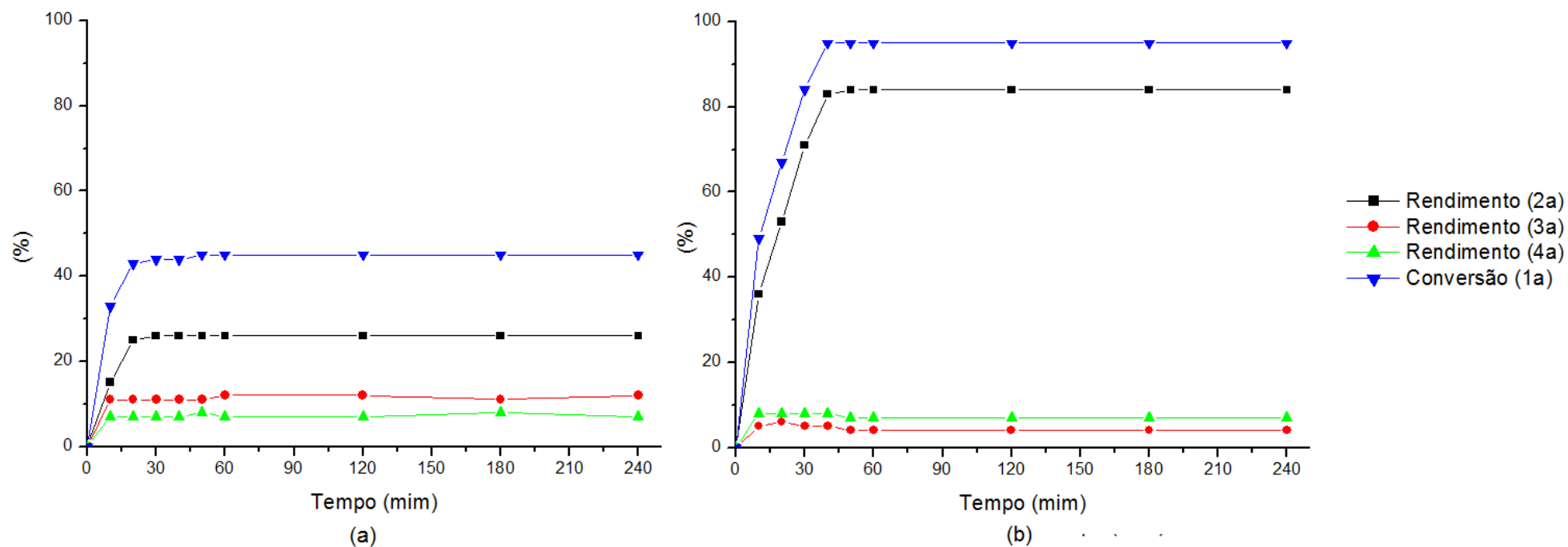


Figura 3.27 - Reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de metila. (a) 0,1 mol% de **GII** sem aditivo e (b) 0,1 mol% de **GII** com adição de PVP-PMA.^a

^aCondições reacionais: Anetol (1,0 mmol, 150 μ L), acrilato de 2-etilexila (4,0 mmol, 832 μ L), **GII** (0,1 mol%, $5,0 \times 10^{-4}$ mmol, 0,82 mg), 1,2-dicloroetano (5,0 mL), 70 °C, 4 horas. Rendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a'** > 99% *E*. (b) Adição de 100 equivalentes de PVP-MA, referentes ao monômero, em relação a **GII** (11 mg).

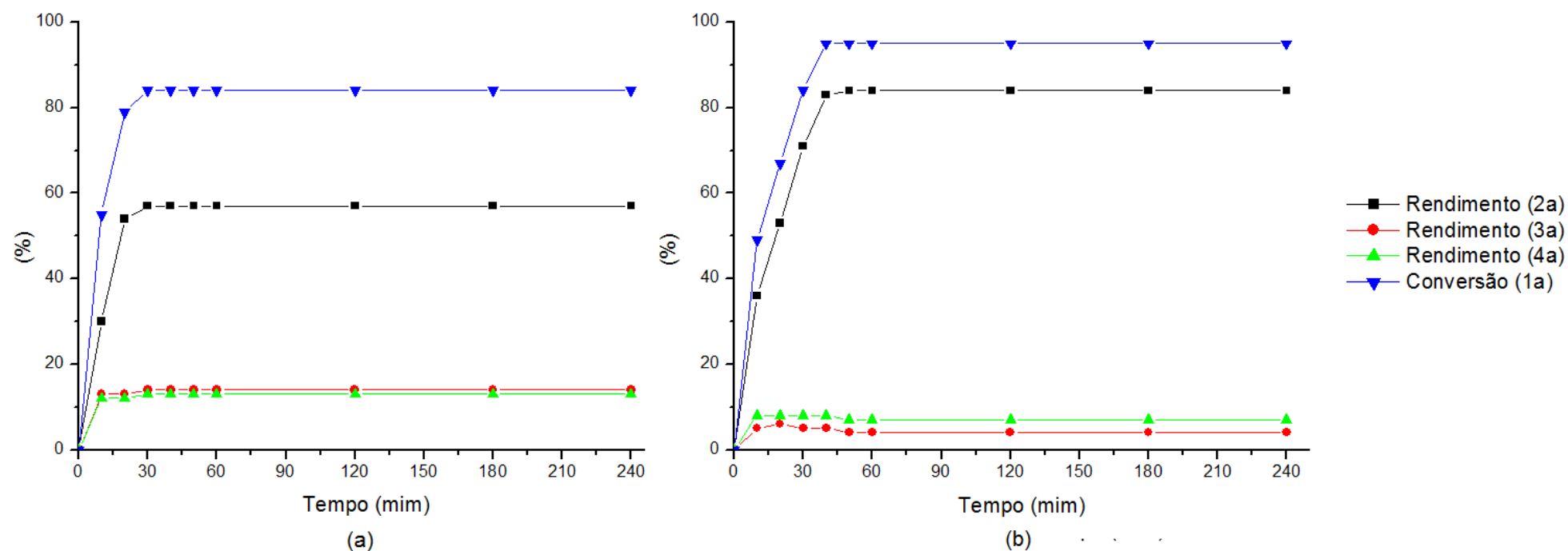


Figura 3.28 - Reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o acrilato de 2-etilexila. (a) 0,1 mol% de **GII** sem aditivo e (b) 0,1 mol% de **GII** com adição de PVP-PMA.^a

^aCondições reacionais: Anetol (1,0 mmol, 150 μ L), acrilato de 2-etilexila (4,0 mmol, 832 μ L), **GII** (0,1 mol% (relativo a **1a**), $5,0 \times 10^{-4}$ mmol, 0,82 mg), 1,2-dicloroetano (5,0 mL), 70 °C, 4 horas. Rendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a** > 99% E. (b) Adição de 100 equivalentes de PVP-MA, referentes ao monômero, em relação a **GII** (11 mg).

3.2.5 ADIÇÃO DE IODETO DE COBRE

Lipshutz e colaboradores [65] demonstraram que o desempenho dos catalisadores **GII** e **M2** em algumas reações de metátese cruzada é melhorado pela adição de iodeto de cobre. Segundo esses autores, o CuI apresenta dois efeitos que melhoram o desempenho do catalisador. O primeiro efeito é devido aos íons iodeto. Esses íons substituem os ligantes cloretos do catalisador [66] e o impedimento estérico adicional na proximidade do centro do metal causado pelo iodo torna a espécie de 14 elétrons de valência mais estável. [67] O outro efeito é a remoção do ligante tricicloexilfosfina (PCy₃) do sistema reacional pelos íons Cu(I).

Para verificar a influência da adição de CuI nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com o acrilato de 2-etilexila foram realizadas reações com 1,0 mol% de **GII** e **M2** com adição de 1,5 mol% de CuI (em relação aos catalisadores) nos solventes: 1,2-dicloroetano, tolueno e tetraidrofurano, 70 °C, 4 horas (Tabela 3.12). A quantidade de CuI adicionada as reações foi baseada na utilizada por Lipshutz e colaboradores. [65]

Comparando os resultados obtidos nas reações com adição do CuI com os dos experimentos sem aditivo, tanto com **GII** quanto com **M2**, observa-se que o CuI é um excelente promotor da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com o acrilato de 2-etilexila. Esse aditivo aumenta os rendimentos para os produtos de metátese cruzada (**2a-2b**) em todos os solventes testados (Figuras 3.29 e 3.30).

Nos experimentos do anetol (**1a**) com **GII** em 1,2-dicloroetano a adição do CuI aumenta o rendimento para **2a** de 85% para 93% e em tolueno de 57% para 94%. Das reações realizadas com esse aditivo, utilizando **GII**, a que apresentou o maior aumento do rendimento para **2a** foi a realizada em tetraidrofurano, de 14% para 88%. Nas reações com **M2** a que apresentou o maior aumento do rendimento para **2a** foi também a realizada em tetraidrofurano, de 27% para 81%. Em dicloroetano esse aumento foi de 81% para 96% e em tolueno de 49% para 94% (Figura 3.29). A conversão do anetol (**1a**) e os rendimentos para os produtos **3a** e **4a** podem ser observados na Tabela 3.12.

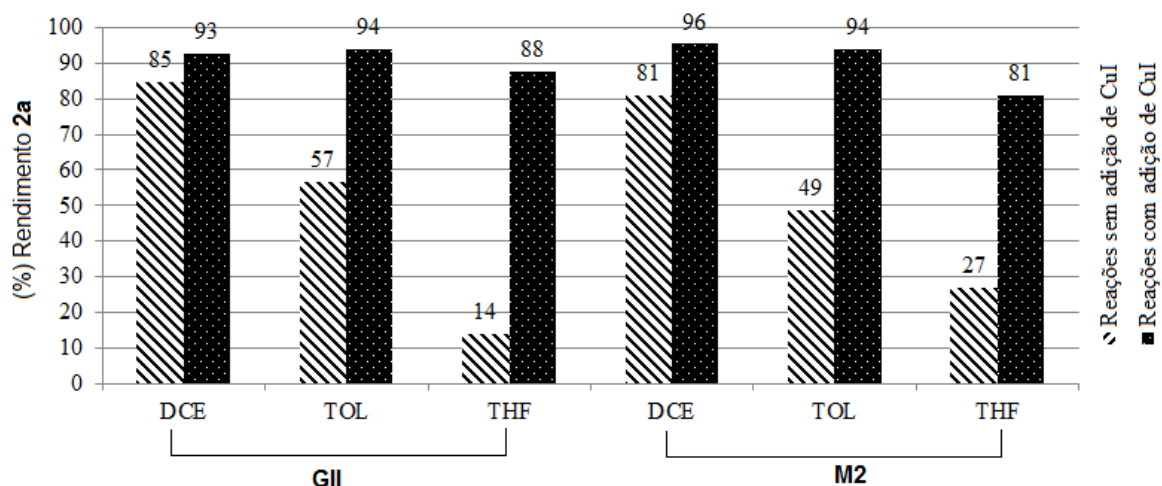


Figura 3.29 - Rendimentos obtidos para **2a** em reações sem e com adição de CuI.

Nos experimentos realizados com o isoeugenol (**1b**) com o **GII** em 1,2-dicloroetano a adição do CuI aumenta o rendimento do produto de metátese cruzada (**2b**) de 86% para 96% (Figura 3.30). Nos solventes tolueno e tetraidrofurano, o rendimento de **2b** foi de 98% e 92%, respectivamente (Tabela 3.12). Nas reações com **M2** os rendimentos obtidos para **2b** aumentaram de 81% para 99%, na reação realizada em 1,2-dicloroetano, e de 92% para 98%, na em tolueno. O rendimento obtido para **2b** com adição de CuI em tetraidrofurano foi semelhante ao da reação sem aditivo (91% e 93%) (Figura 3.30).

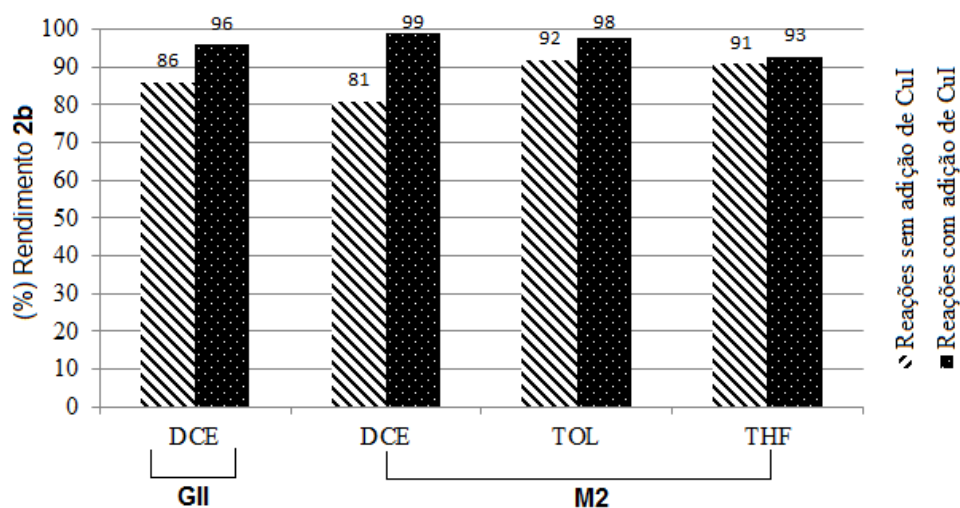


Figura 3.30 - Rendimentos obtidos para **2b** em reações sem e com adição de CuI.

Tabela 3.12 - Metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilato de 2-etilexila - Adição de CuI^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Solvente	Catalisador	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
					2a	3a	4a
1	1a	DCE	GII	100	93	3	4
2		TOL		100	94	3	3
3		THF		97	88	4	5
5		DCE	M2	100	96	2	2
6		TOL		96	90	4	2
7		THF		100	81	2	17
1	1b	DCE	GII	100	96	2	2
2		TOL		100	98	1	1
3		THF		99	92	2	5
5		DCE	M2	100	99	1	0
6		TOL		100	98	0	2
7		THF		100	93	1	6

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugenol), acrilato de 2-etilexila (2,0 mmol, 416 µL), catalisador (1,0 mol% (relativo a **1a**), $5,0 \times 10^{-3}$ mmol, 4,11 mg **GII**, 4,75 mg **M2**), CuI (1,5 mol% (em relação a **GII** ou a **M2**, $7,5 \times 10^{-3}$ mmol, 1,44 mg), solvente (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. DCE: 1,2-dicloroetano, TOL: tolueno, THF: tetraidrofurano, ^bRendimento determinado por CG, baseado em **1a**, **2a** > 99% *E*.

3.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos de origem natural, anetol, isoeugenol e isosafrol com acrilatos, de metila e 2-etilexila é uma importante rota para obtenção de ésteres conjugados, cinamatos e ferulatos, que possuem importantes aplicações comerciais. Os cinamatos são compostos que absorvem radiação ultravioleta e ferulatos moléculas com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas.

O catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**) e seu análogo, **M2**, oferecem uma alternativa menos onerosa quando comparado ao catalisador de Hoveyda-Grubbs segunda geração (**HGII**) para realização dessa reação. Entretanto, catalisadores estabilizados por tricicloexilfosfina, tais como **GII** e **M2** fornecem rendimentos limitados dos produtos de metátese cruzada. Utilizando 0,5 mol% de **HGII**, na reação de metátese cruzada do anetol com o acrilato de 2-etilexila, foi possível obter melhores resultados do que usando 1,0 mol% de **GII** e **M2**; 99% de rendimento com **HGII** *versus* 85% e 87%, com **GII** e **M2**, respectivamente. A principal causa disso é a decomposição dos catalisadores, **GII** e **M2**, pela interação com enolatos formados a partir do ataque nucleofílico da PCy₃ aos acrilatos.

O emprego de **GII** e, do seu análogo, **M2** em reações de metátese cruzada com acrilatos para obtenção de produtos com rendimentos semelhantes aos obtidos com **HGII** foi possível com o emprego dos promotores fenólicos: poli(vinilfenóis) e CuI.

Com a adição de promotores fenólicos consegue-se obter até 96% de rendimento para o produto de metátese cruzada (**2a**). Entretanto, essa metodologia é pouco atraente devido à dificuldade de separação e reuso desses aditivos.

Com a utilização de poli(vinilfenólicos) consegue-se melhorar o desempenho de catalisadores estabilizados por PCy₃, tais como **GII** e **M2** resolvendo esse problema. A remoção dos poli(vinilfenóis) é realizada diretamente por filtração simples. Os efeitos protetores dos poli(vinilfenóis) e dos fenóis aos catalisadores **GII** e **M2**, nas condições utilizadas, deve-se principalmente a sua interação com o enolato formado pelo ataque nucleofílico da PCy₃ ao acrilato e não ao sequestro de PCy₃. Com adição de 100 equivalentes dos poli(vinilfenóis) obtêm-se rendimentos quase quantitativos dos produtos de metátese cruzada utilizando 0,5 mol% de **GII** e **M2**, rendimentos semelhantes aos obtidos em reações com **HGII**. Os melhores resultados com adição dos poli(vinilfenóis) são obtidos em

experimentos utilizando o acrilato de metila. A interação dos PVP ocorre mais facilmente com o enolato formado nas reações com o acrilato de metila do que com o gerado com o acrilato de 2-etilexila, assim o efeito promotor desses aditivos, aos catalisadores **GII** e **M2**, é mais acentuado.

O iodeto de cobre mostrou-se um excelente aditivo para a reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com o acrilato de 2-etilexila. Utilizando 1,0 mol% de **GII** e **M2**, foram obtidos rendimentos de 94% e 96% (**2a**), 98% e 99% (**2b**), respectivamente.

Nos estudos de solventes, observa-se que o *p*-cimeno é um potencial solvente biorrenovável, para substituir o 1,2-dicloroetano, solvente classificado recentemente como altamente perigoso, ou o não renovável e perigoso, tolueno, nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com acrilatos. Utilizando esse solvente na reação do anetol com o acrilato de 2-etilexila, para a obtenção do importante fotoprotetor, *p*-metoxicinamato de octila (**2a**) obtém-se rendimento de 90%. Esse rendimento é comparável ao obtido com o tolueno e muito maior do que aqueles obtidos com os outros solventes “verdes”, dimetilcarbonato (55%) e dietilcarbonato (54%).

REFERÊNCIAS

- [1] Nascimento, L. F.; Santos, E. P.; Aguiar, A. P. *Revista Virtual de Química*, 6, 2, 190-223, **2014**.
- [2] EMFAL Especialidades Químicas. *Metoxicinamato de octila*. Disponível em: <http://emfal.com.br/alcool/_ArquivoProdutos/60859.PDF>. Acesso em 22/04/**2017**.
- [3] Karamá, M.; Koleva, L.; Kancheva, V. D.; Amarowicz, R. *Molecules*, 22, 527, **2017**.
- [4] Levy, S. B. *UV Filters*. In: Handbook of Cosmetic Science and Techonology (ed. Barel, A. O., Paye, M., Maibach, H. I.), New York: Informa Healthcare, **2009**.
- [5] Balogh, T. S.; Robles, M. V. R.; Pedriali, C. A.; Kaneko, T. M.; Baby, A. R. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86, 4, 732-742, **2011**.
- [6] Flor, J.; Davolos, M. R. *Química Nova*, 30, 1, 153-158, **2007**.
- [7] Cabral, L. D. da S.; Pereira, S. O.; Partata, A. K. *Revista Científica do ITPAC*, Araguaína, 4, 3, **2011**.
- [8] Nimse, S. B.; Pal, D. *RSC Advances*, 5, 27986–28006, **2015**.
- [9] Nenadis, N.; Zhang, H.; Tsimidou, M. *Journal of Agricultural and food chemistry*, 51, 1874-1879, **2003**.
- [10] Lu, J., Lin; P. H.; Yao, Q.; Chen, C. *Journal Cellular Molecular Medicine*, 14, 4, 840-860, **2010**.
- [11] Lummiss, J. A. M.; Oliveira, K. C.; Pranckevicius, A. M. T.; Santos, A. G.; dos Santos, E. N.; Fogg, D. E. *Journal of American Chemical Society*, 134, 18889-18891, **2012**.
- [12] ACS News Service Weekly PressPac: January 16, 2013. *New twist on using biomass for perfume, cosmetic, personal care products*. Disponível em <<https://www.acs.org/content/acs/en/pressroom/presspacs/2013/acs-presspac-january-16-2013/new-twist-on-using-biomass-for-perfume-cosmetic-personal-care-products.html>>. Acesso em 22/04/**2017**.
- [13] Santos, A. G. *Metátese Cruzada de 1-propenilbenzenos de ocorrência natural com acrilatos para a síntese de produtos da Química Fina*. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2013**.
- [14] Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *Journal of American Chemistry Society*, 127, 4510-4517, **2005**.
- [15] Bates, J. M.; Lummiss, J. A. M.; Bailey, G. A.; Fogg, D. E. *ACS Catalysis*, 4, 2387-2394, **2014**.
- [16] Stoianova, D. *The boomerang is back in olefin metathesis*. Disponível em: <http://allthingsmetathesis.com/the-boomerang-is-back-in-olefin-metathesis/>. Acesso em 30/04/**2017**.
- [17] Vougioukalakis, G. C. *Ruthenium-Benzylidene Olefin Metathesis Catalysts*. In: Olefin Metathesis: Theory and Practice (ed. K. Grela). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., **2014**.
- [18] Grubbs, R. H.; Day, M. W.; Hong, S. H. *Journal of American Chemistry Society*, 126, 7414-7415, **2004**.

- [19] McClennan, W. L.; Rufh, S. A.; Lummiss, A. M.; Fogg, D. E. *Journal of American Chemistry Society*, 138, 14668-14677, **2016**.
- [20] Santos, A. G. *Estudos das reações de metátese cruzada/hidrogenação de olefinas aplicada à valorização de substratos de origem natural*. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2010**.
- [21] Bailey, G. A.; Fogg, D. E. *Journal of American Chemistry Society*, 137, 7318-7321, **2015**.
- [22] Sigma-Aldrich. *Grubbs Catalyst 2nd Generation*. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/665029?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em 24/04/**2017**.
- [23] Sigma-Aldrich. *Dichloro[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene](3-phenyl-1H-inden-1-ylidene)(tricyclohexylphosphine)ruthenium(II)*. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/775258?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em 24/04/**2017**.
- [24] Sigma-Aldrich. *Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation*. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/569755?lang=pt®ion=BR>>. 24/04/**2017**.
- [25] Montgomery, T. P.; Johns, A. M.; Grubbs, R. H. *Catalysts*, 7, 87; doi:10.3390/catal7030087, **2017**.
- [26] Wheeler, P.; Phillips, J. H.; Pederson, R. L. *Organic Process Research and Development*, 20, 7, 1182-1190, **2016**.
- [27] Orha, L.; Akien, G. R.; H. I. T. *Synthesis in green solvents*. In: Handbook of Green Chemistry (ed. Li, C.). Verlag: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, **2012**.
- [28] Bruneau, C.; Fischmeister, C. *Olefin metathesis in green organic solvents and without solvent*. In: Olefin Metathesis: Theory and Practice (ed. K. Grela). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., **2014**.
- [29] Djigoué, G. B.; Meier, M. A. R. *Applied Catalysis A: General*, 368, 158-162, **2009**.
- [30] Do, J. L.; Moltillo, C.; Tan, D.; Strukil, V.; Friscic, T. *Journal of American Chemical Society*, 137, 2476-2479, **2015**.
- [31] Ho, T. T. T.; Jacobs, T. Meier; M. A. R. *ChemSusChem*, 2, 749-754, **2009**.
- [32] Abbas, M.; Slugovc, C. *Tetrahedron Letters*, 52, 2560-2562, **2011**.
- [33] Tomasek, J.; Schatz, J. *Green Chemistry*, 15, 2317-2338, **2013**.
- [34] Aydos, G. L. P.; Leal, B. C.; Perez-Lopes, O. W.; Dupont, J. *Catalysis Communication*, 53, 57-61, **2014**.
- [35] Piola, L.; Nahra, F.; Nolan, S. P. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 11, 2038–2056, **2015**.
- [36] Bilel, H.; Hamdi, N.; Zagrouba, F.; Fischmeister, C.; Bruneau, C. *RSC Advances*, 2, 9584-9589, **2012**.
- [37] Skowerski, K.; Bialecki, J.; Tracz, A.; Olszewski, T. K. *Green Chemistry*, 16, 1125-1130, **2014**.

- [38] Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H. F.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chemistry*, 18, 288-296, **2016**.
- [39] Welton, T. *Proceedings of the Royal Society A*, 471:20150502, **2015**.
- [40] World of Chemicals. *Various manufacturing process of toluene..* Disponível em: <<https://www.worldofchemicals.com/434/chemistry-articles/various-manufacturing-process-of-toluene.html>. Acesso em 18/04/2017>. Acesso em 21/04/**2017**.
- [41] Miao, X.; Fischmeister, C.; Bruneau, C., Dixneuf, P. H. *ChemSusChem*, 1, 813-816, **2008**.
- [42] Collins, S. K. *Solvent and Additive Effects on Olefin Metathesis*. In Handbook of Metathesis (eds. Grubbs, R. H.; Wenzel, A. G.; O'Leary, D. J.; Khosravi, E. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2015**.
- [43] Smolén, M.; Kedziorek, M.; Grela, K. *Catalysis Communications*, 44, 80-84, **2014**.
- [44] Antonucci, A.; Bassetti, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Pasquini, C. A. *Organometallics*, 29, 4524-4531, **2010**.
- [45] Delaude, L.; Demonceau, A. *Dalton Transactions*, 41, 9257-9268, **2012**.
- [46] Granato, A. V.; Santos, A. G.; dos Santos, E. N. *ChemSusChem*, 10, 1832-1837, **2017**.
- [47] Tisserand, R.; Young, R. *Constituent Profiles*. In: Essential Oil Safety. London: Churchill Livingstone, 483-647, **2013**.
- [48] Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. Sherwood. *Green Chemistry*, 14, 90-93, **2012**.
- [49] Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J. *Chemistry A European Journal*, 19, 5174-5182, **2013**.
- [50] Martin-Luengo, M. A.; Yates, M.; Rojo, E. S.; Arribas, D. H.; Aguilar, D.; Hitzky, E. R. *Applied Catalysis: A General*, 387, 141-146, **2010**.
- [51] Du, J. M.; Xu, H. L.; Shen, J.; Huang, J.; Shen, W.; Zhao, D. Y. *Applied Catalysis: A General*, 296, 186-193, **2005**.
- [52] Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F. *Green Chemistry*, 18, 3879-3890, **2016**.
- [53] FACTBOX – *The 20 largest pharmaceutical companies*. REUTERS. Disponível em: <<http://www.reuters.com/article/pharmaceutical-mergers-idUSN2612865020100326>>. Acesso em 18/04/**2017**.
- [54] Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clarck, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R.; Sherwood, J. *Sustainable Chemical Process*, 4, 7, 1-24, **2016**.
- [55] Kerton, F. M. Renewable Solvents. In: *Alternative Solvents for Green Chemistry*, RSC Publishing, Royal Society of Chemistry, 97-117, **2009**.
- [56] Santos, A. G.; Bailey, G. A.; dos Santos, E. N.; Fogg, D. E. *ACS Catalysis*, 7, 3181-3189, **2017**.
- [57] Forman, G. S.; Tooze, R. P. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690, 5863-5866, **2005**.

- [58] Forman, G. S.; McConnell, A.; Tooze, W. J. V. R.; Meyer, W. H.; Kirk, M. M; Dwyer, C. L.; Serfontein, D. W. *Organometallics*, 24, 4528-4542, **2005**.
- [59] Burdock, G. A. In: Fenaroli's Handbook of Flavor ingredients. Boca Raton: Taylor & Francis Group, Broken Sound Parkway NW, **2010**.
- [60] *Ficha de informações de segurança de produtos químicos*. Sigma-Aldrich. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/PleaseWaitMSDSPage.do?language=&country=BR&brand=SIGALD&productNumber=C85751&PageToGoToURL=http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigald/c85751?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em 17/04/**2017**.
- [61] *Ficha de informações de segurança de produtos químicos*. Sigma-Aldrich. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=BR&language=pt&productNumber=B99901&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2Fb99901%3Flang%3Dpt>>. Acesso em 17/04/**2017**.
- [62] *Ficha de informações de segurança de produtos químicos*. Sigma-Aldrich. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/PleaseWaitMSDSPage.do?language=&country=BR&brand=ALDRICH&productNumber=W359807&PageToGoToURL=http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w359807?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em 17/04/**2017**.
- [63] *Median lethal dose (LD₅₀)*. Science Museum. Disponível em: <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/techniques/ld50>. Acesso em 17/04/**2017**.
- [64] *What is a LD₅₀ and LC₅₀?* Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Disponível em: <<https://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html>>. Acesso em 17/04/**2017**.
- [65] Voigtriter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. *The Journal of Organic Chemistry*, 76, 4697-4702, **2011**.
- [66] Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. In: *Olefin Metathesis: Theory and Practice* (ed Grela, K.). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., **2014**.
- [67] Tracz, A.; Matczak, M.; Urbaniaki, K.; Showerski, K. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 11, 1823-1831, **2015**.

**CAPÍTULO 4: PRODUTOS DA QUÍMICA FINA ATRAVÉS DA
METÁTESE CRUZADA DE 1-PROPENILBENZENOS COM
1,4-DIACETOXIBUT-2-ENO**

4.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo são apresentados os estudos das reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (anetol (**1a**) e isoeugenol (**1b**) com 1,4-diacetoxibut-2-eno (Figura 4.1).

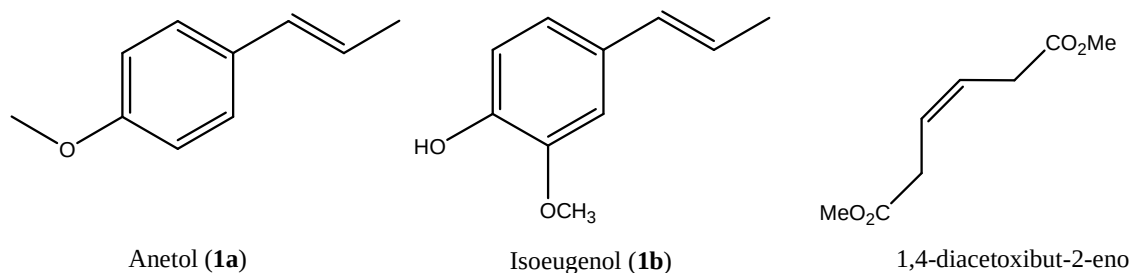


Figura 4.1 - 1-Propenilbenzenos (**1a-b**) e 1,4-diacetoxibut-2-eno estudados na reação de metátese cruzada.

A partir da reação dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (Figura 4.2) podem ser obtidos os ésteres (**5a-5b**) (Figuras 4.2 e 4.3).

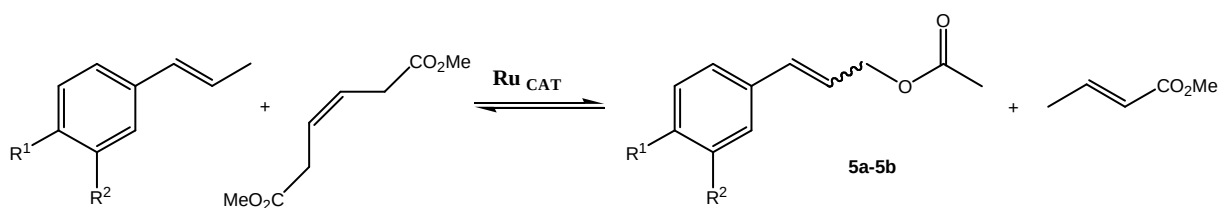


Figura 4.2 - Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.^a

^a1-Propenilbenzeno (**1a-b**): (Anetol (**1a**) R¹ = OCH₃, R² = H; isoeugenol (**1b**) R¹ = OH, R² = OCH₃)

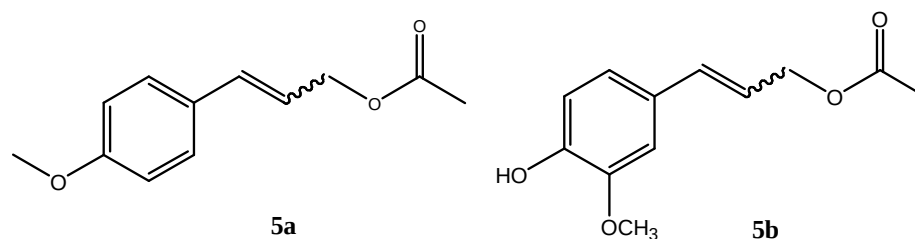


Figura 4.3 - Ésteres obtidos a partir da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.

O composto (**5b**) foi descrito com potencial atividade herbicida, para controle de gramíneas, sendo substancialmente não tóxico para o homem, animais domésticos e que apresenta efeito adverso mínimo sobre os animais selvagens e o ambiente. [1]

Neste capítulo foram estudadas as seguintes variáveis da reação de metátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.

- 1-Propenilbenzenos: foram realizados estudos com o anetol (**1a**) e o isoeugenol (**1b**).
- Catalisadores: estudou-se a atividade de diferentes catalisadores nesse sistema, utilizando **GII** (Grubbs de segunda geração), **HGII** (Hoveyda-Grubbs de segunda geração) e Umicore (**M2**).
- Quantidade de catalisadores: com a finalidade de tornar esse processo mais viável foi estudada a diminuição da quantidade de catalisador necessária para obtenção de resultados relevantes.
- Solventes: foi estudada a possibilidade de substituição dos solventes 1,2-dicloroetano e tolueno, classificados como altamente perigoso e perigoso, respectivamente, por outros biorrenováveis ou “verdes”.
- Aditivos: foi verificada a influência da utilização de aditivos fenólicos e poli(vinilfenólicos).
- Reação de hidrólise dos ésteres obtidos a partir da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxi-but-2-eno, para obtenção de álcoois importantes para indústria de química fina.

A partir desses estudos foi desenvolvido um procedimento para síntese de ésteres, a partir desses 1-propenilbenzenos (**1a-b**) de origem natural, e posterior obtenção de álcoois que apresentam potencial aplicação na indústria de química fina.

4.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno pode formar os produtos de metátese cruzada (**5a-5b**) e os produtos de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**4a-4b**). (Figura 4.4).

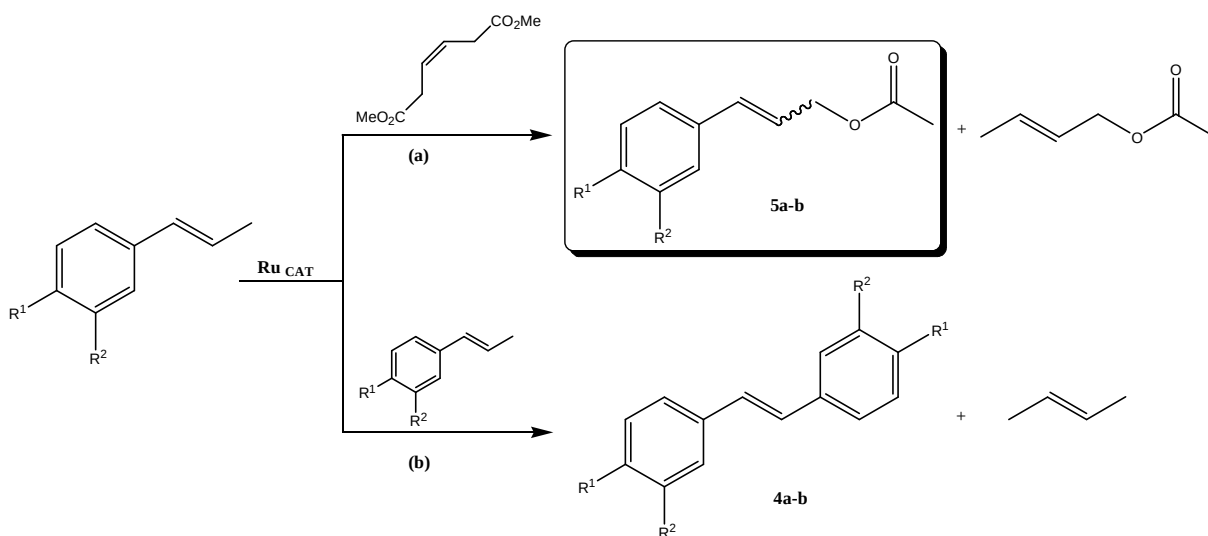


Figura 4.4 - Produtos da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.^a

^a1-Propenilbenzeno: (Anetol (**1a**) R¹ = OCH₃, R² = H; isoeugenol (**1b**) R¹ = OH, R² = OCH₃).

Os catalisadores utilizados nos estudos deste capítulo foram: catalisadores de Grubbs de segunda geração (**GII**), Hoveyda-Grubbs segunda geração (**HGII**) e Umicore M2 (**M2**) (Figura 4.5).

As etapas de iniciação desses catalisadores ocorrem conforme discutido no capítulo 3, item 3.2, página 40. Após a formação de **Ru-1**, inicia-se a etapa de propagação (Figura 4.6) para a formação do produto de metátese cruzada do 1-propenilbenzeno com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (Figura 4.4, pág. 87, etapa (a)). Na etapa I ocorre a coordenação de uma molécula de 1,4-diacetoxibut-2-eno ao intermediário **Ru-1** formando o intermediário metalaciclobutano **Ru-2**. Esse intermediário na etapa II forma o produto de metátese cruzada do 1-propenilbenzeno com o 1,4-diacetoxibut-2-eno e o intermediário **Ru-3**. Na etapa III

ocorre a coordenação ao **Ru-3** de outra molécula de 1-propenilbenzeno levando a formação de outro intermediário metalaciclobutano, **Ru-4**, que na etapa IV forma a outra olefina (Figura 4.4, pág. 87, equação (a)) e regenera a espécie catalítica (**Ru-1**) para reiniciar o ciclo catalítico.

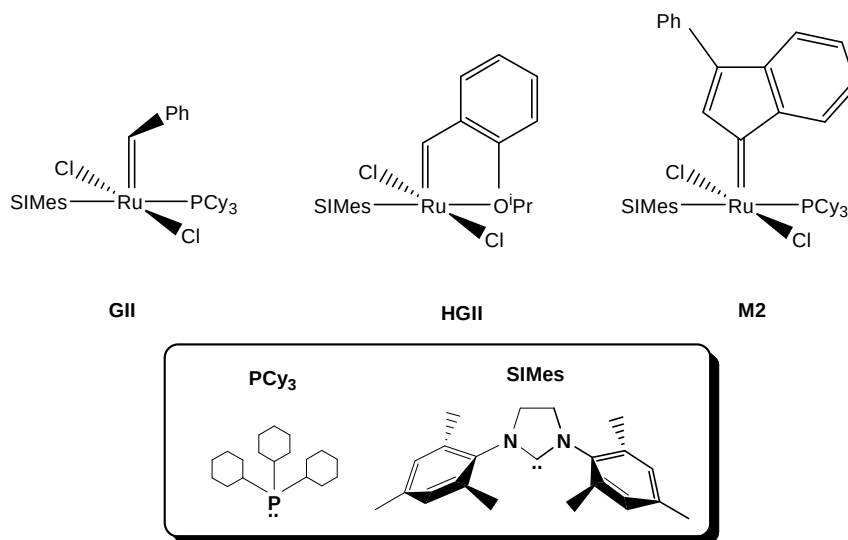


Figura 4.5 - Catalisadores utilizados nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.

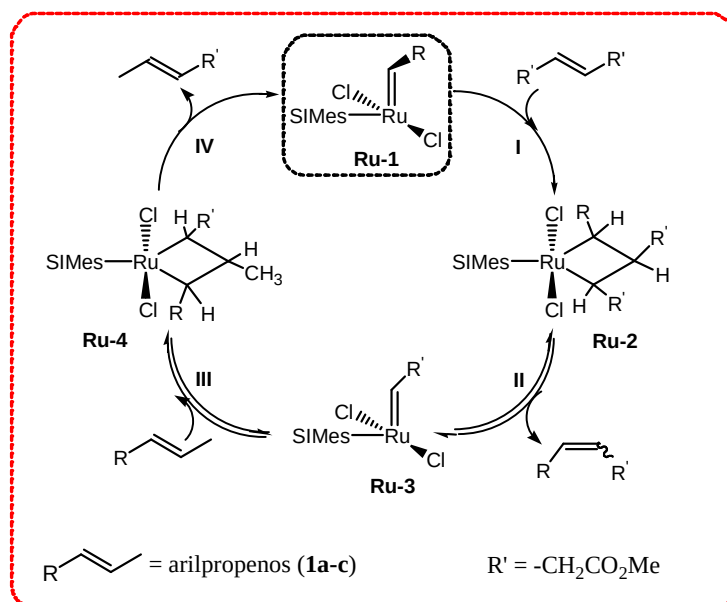


Figura 4.6 - Mecanismo da reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.

4.2.1 ESTUDO DA PROPORÇÃO DAS OLEFINAS

Para avaliar se a formação dos produtos de metátese cruzada (**5a-b**) *versus* autometátese (**4a-b**) era dependente da concentração dos substratos, a reação foi monitorada em várias proporções 1-propenilbenzeno: 1,4-diacetoxibut-2-eno. Como mencionado, no capítulo 1, item 1.1.3, pág. 6, as reações de metátese cruzada frequentemente necessitam de um excesso de um dos reagentes para favorecer a formação do produto de metátese cruzada [2-4]. Assim para verificar qual a melhor proporção 1-propenilbenzeno: 1,4-diacetoxibut-2-eno foram realizadas reações dos 1-propenilbenzenos, anetol (**1a**) e isoeugenol (**1b**) com 1,4-diacetoxibut-2-eno, utilizando 1,0 mol% de **GII** variando a quantidade de 1,4-diacetoxibut-2-eno de $0,5 \times 10^{-3}$ mol a $2,0 \times 10^{-3}$ mol, proporção em mol de (1-propenilbenzeno: 1,4-diacetoxibut-2-eno) de (1:1), (1:2) e (1:4) (Tabela 4.1)

Tabela 4.1 - Variação da proporção (**1a-b**): 1,4-diacetoxibut-2-eno utilizando **GII**^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Proporção (1a-b): 1,4-diaceto- xibut-2-eno (mol)	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)	
				4a-b	5a-b
1	1a	(1:1)	90	21	69
2		(1:2)	91	12	78
3		(1:4)	95	6	89
4	1b	(1:1)	90	32	59
5		(1:2)	93	26	67
6		(1:4)	94	9	85

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 μ L anetol, 76 μ L isoeugenol), 1,4-diacetoxibut-2-eno ((1:1) 0,5 mmol, 84 μ L; (1:2) 1,0 mmol, 168 μ L; (1:4) 2,0 mmol, 337 μ L), **GII** (1,0 mol% (relativo a **1a-b**), $5,0 \times 10^{-3}$ mmol, 4,11 mg), 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. ^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-b**, **5a-b** > 99% E.

Esses experimentos foram realizados utilizando excesso de 1,4-diacetoxibut-2-eno. Conforme proposta elaborada por Grubbs e colaboradores, [8] os 1-propenilbenzenos (**1a-b**) não poderiam ser empregados em excesso, pois são classificados como olefinas do tipo I, a homodimerização ocorreria rapidamente levando a formação preferencial do produto de

autometátese dos 1-propenilbenzenos (**4a-b**). A ligação dupla do 1,4-diacetoxi-but-2-eno, possui menor densidade eletrônica quando comparada a ligação dupla do anetol (**1a**) ou do isoeugenol (**1b**). Por essa razão **1a** ou **1b** coordenam-se mais facilmente ao catalisador, isso explica o fato das conversões de **1a** e **1b** serem elevadas mesmo na presença de excesso de 1,4-diacetoxibut-2-eno e a formação de **5a-b** ser favorecida em reações com excesso de 1,4-diacetoxibut-2-eno. O excesso de 1,4-diacetoxibut-2-eno facilita sua coordenação formando o produto de metátese cruzada, o que pode ser comprovado através da análise dos resultados obtidos. O aumento da quantidade de 1,4-diacetoxibut-2-eno favoreceu a formação dos produtos de metátese cruzada (**5a-b**) e diminuiu a dos produtos de autometátese (**4a-b**). Logo a melhor proporção 1-propenilbenzeno: 1,4-diacetoxibut-2-eno é (1:4), os rendimentos obtidos foram de 89% (**5a**) e 85% (**5b**). Essa proporção foi a utilizada para os estudos subsequentes.

Nessas reações observou-se a conversão do *cis*-1,4-diacetoxibut-2-eno para *trans*-1,4-diacetoxibut-2-eno (Figura 4.7). Em todas as proporções estudadas o 1,4-diacetoxibut-2-eno que não reagiu com os 1-propenilbenzenos (**1a-b**) foi obtido com a seguinte distribuição dos isômeros geométricos 92% (*E*) e 8% (*Z*).

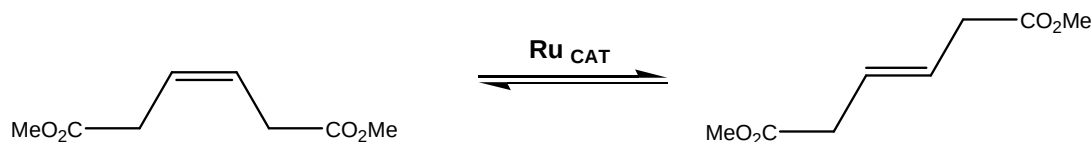


Figura 4.7 - Conversão do *cis*-1,4-diacetoxibut-2-eno para *trans*-1,4-diacetoxibut-2-eno.

4.2.2 ESTUDO CINÉTICO

Realizaram-se estudos cinéticos das reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno, em 1,2-dicloroetano, no reator 2, figura 2.4, página 30) e utilizando 1,0 mol% de **GII** (Figura 4.8). Foi obtida conversão de 94% tanto para (**1a**) (Figura 4.8 (a)) quanto para isoeugenol (**1b**) (Figura 4.8 (b)), rendimento de 89% para **5a** e 84% para **5b**. Esses rendimentos foram semelhantes aos obtidos nos experimentos realizados no reator multiteste (89% e 95%) (Tabela 4.1, pág. 90, exp. 3 e 6).

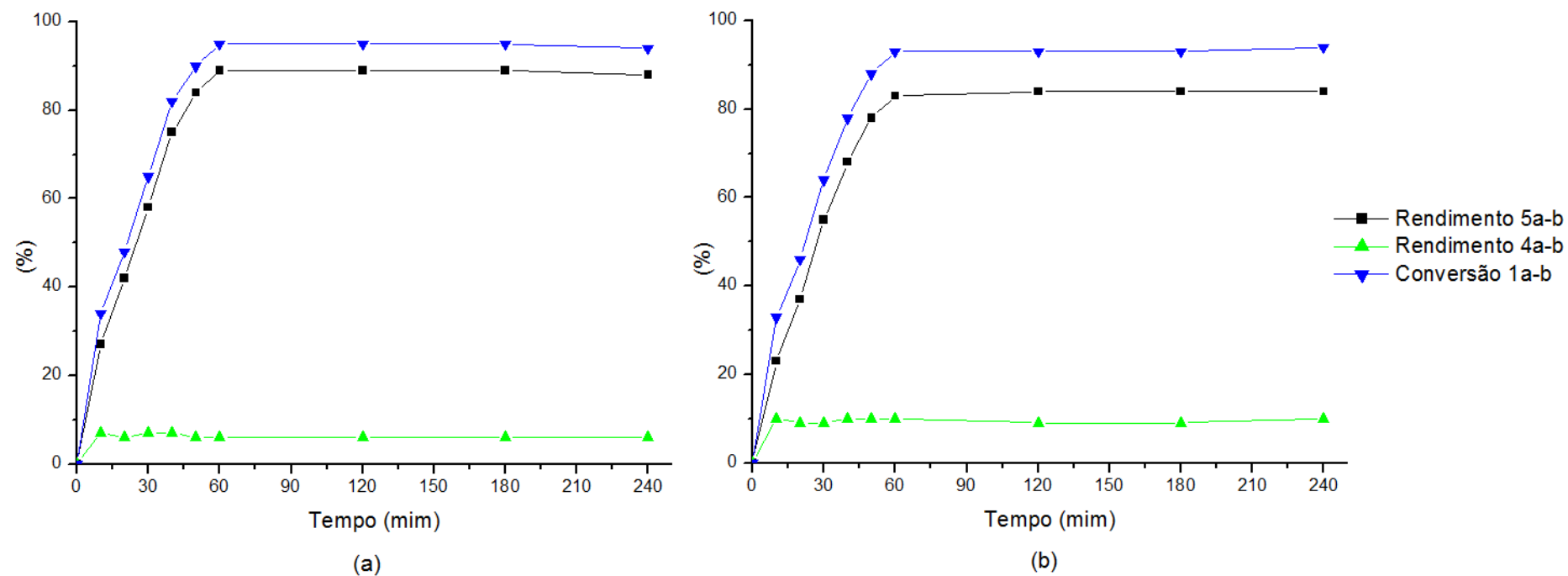


Figura 4.8 - Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno. (a) anetol e (b) isoeugenol.^a

^a1-Propenilbenzeno (1,0 mmol, 150 μ L anetol, 152 μ L isoeugenol), 1,4-diacetoxibut-2-eno (4,0 mmol, 674 μ L), **GII** (1,0 mol% (relativo a **1a-b**), $5,0 \times 10^{-3}$ mmol, 8,12 mg), 1,2-dicloroetano (5,0 mL), 70 °C.^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-b**, **5a-b** > 99% *E*.

Nos dois experimentos, anetol (**1a**) (Figura 4.8 (a)) e isoeugenol (**1b**) (Figura 4.8 (b)) nota-se que o catalisador manteve-se ativo somente até 60 minutos. A conversão de **1a-b** e a formação do produto de metátese cruzada (**5a-b**) ocorrem até 60 minutos. Os produtos de autometátese (**4a-b**) são formados até 10 minutos de reação e após esse tempo, os seus rendimentos permanecem constantes. Após esse tempo, **GII** não se manteve ativo, indicando que ocorreu a sua decomposição.

4.2.3 ESTUDO DE ADITIVOS FENÓLICOS

Para verificar a influência de aditivos fenólicos nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com 1,4-diacetoxibut-2-eno foram realizados experimentos com adição dos fenóis: 4-*terc*-butilfenol, *p*-cresol e 4-propilguaiaicol (Figura 4.9) (Tabela 4.2).

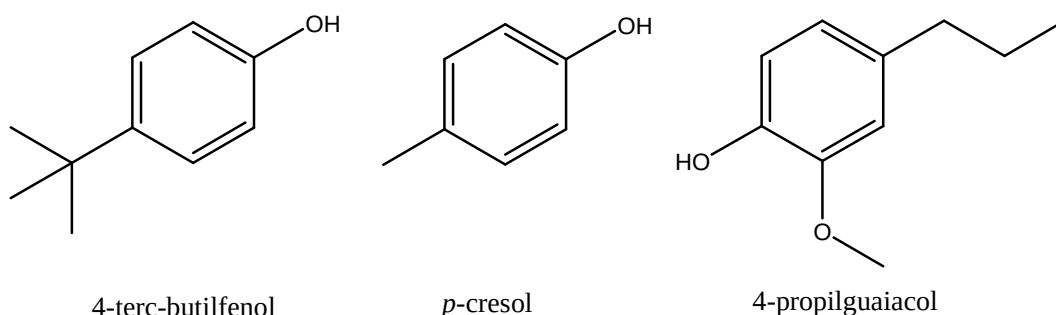


Figura 4.9 - Fenóis estudados na reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.

Esses aditivos não influenciaram nos resultados encontrados nas reações dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno. Os rendimentos obtidos para **5a** foram de 84%, 89% e 88% e as conversões do anetol de 88% a 95% (Tabela 4.2, exp. 2-4). Nas reações com o isoeugenol (**1b**), as conversões foram de 92% a 93% e os rendimentos para **5b** foram de 81%, 82% e 83%. (Tabela 4.2, exp. 6-8). Resultados semelhantes aos obtidos nas reações sem aditivo, conversões de 95% (**1a**) e 94% (**1b**) e rendimentos de 89% (**5a**) e 85% (**5b**) (Tabela 4.2, exp. 1 e 5).

Se o efeito protetor dos fenóis a **GII**, conforme descrito por Forman e colaboradores [5, 6] para **GI**, já discutido no capítulo 3, item 3.2.3, página 58, fosse devido ao sequestro de PCy_3 pelo fenol, o que evitaria a religação da mesma a espécie catalítica, e a estabilização do intermediário **Ru-1** via ligações de hidrogênio, provavelmente a atividade de **GII** seria melhorada. Assim esses efeitos provavelmente não ocorrem com **GII**, pois os fenóis não oferecem nenhum efeito protetor ao catalisador.

Tabela 4.2 - Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno: Adição de aditivos fenólicos^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Aditivo fenólico	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)	
				4a-b	5a-b
1	1a	-	95	6	89
2		4- <i>terc</i> -butilfenol	88	4	84
3		<i>p</i> -cresol	95	5	89
4		4-propilguaiaicol	93	5	88
5	1b	-	94	9	85
6		4- <i>terc</i> -butilfenol	92	11	81
7		<i>p</i> -cresol	93	11	82
8		4-propilguaiaicol	93	10	83

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 μL anetol, 76 μL isoeugenol), 1,4-diacetoxibut-2-eno (2,0 mmol, 337 μL), **GII** (1,0 mol% (relativo a **1a-b**), $5,0 \times 10^{-3}$ mmol, 4,11 mg), aditivo fenólico (100 equivalentes em reação a **GII**, 0,5 mmol, 78 μL , 2-*terc*-butilfenol, 75 mg 4-*terc*-butilfenol, 52 μL *p*-cresol, 80 μL 4-propilguaiaicol), 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. ^bRendimento determinado por CG, baseado em **1a-b**, **5a-b** > 99% *E*.

4.2.4 ESTUDO DE ADITIVOS POLI(VINILFENÓLICOS)

Foram realizados experimentos com 1,0 mol% de **GII**, 1,2-dicloroetano, 70 °C, 4 horas com 100 equivalentes dos aditivos poli(vinilfenólicos): PVP-11, PVP-25 e PVP-PMA (Tabela 4.3). A adição desses aditivos poli(vinilfenólicos) também não influenciou nem a conversão dos 1-propenilbenzenos (**1a-1b**) nem o rendimento para o produto de metátese cruzada (**5a-5b**), assim como a adição dos aditivos fenólicos. A conversão de **1a** foi de 91% a

94% e os rendimentos para **5a** de 86% a 89% (Tabela 4.3, exp. 2-4). Os rendimentos para **5b** foram de 82% a 84% e a conversão do isoeugenol de 91% a 92% (Tabela 4.3, exp. 6-8). Esses resultados confirmam o que foi discutido com a adição dos fenóis, o efeito protetor dos fenóis não é devido ao sequestro de PCy_3 pelo fenol e a estabilização do intermediário **Ru-1** via ligações de hidrogênio.

Tabela 4.3 - Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno: Adição de aditivos poli(vinilfenólicos)^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Aditivo fenólico	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)	
				4a-b	5a-b
1	1a	-	95	6	89
2		PVP-11	93	5	88
3		PVP-25	91	5	86
4		PVP-PMA	94	5	89
5	1b	-	94	9	85
6		PVP-11	91	11	84
7		PVP-25	91	9	83
8		PVP-PMA	92	10	82

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 μL anetol, 76 μL isoeugenol), 1,4-diacetoxibut-2-eno (2,0 mmol, 337 μL), **GII** (1,0 mol% (relativo a **1a-b**), $5,0 \times 10^{-3}$ mmol, 4,11 mg), aditivo poli(vinilfenólico) (100 equivalentes, referentes ao monômero, em relação a **GII**, 60 mg PVP-11 e PVP-25, 110 mg PVP-MA, 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas.^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-b**, **5a-b** > 99% *E*.

4.2.5 ESTUDO DE CATALISADORES

Para verificar a atividade de diferentes catalisadores na reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno foram realizadas reações na presença de **HGII** e **M2**.

As reações com **HGII** foram realizadas utilizando 1,0 mol%, 0,5 mol% e 0,1 mol% desse catalisador, em 1,2-dicloroetano, 70 °C, 4 horas (Tabela 4.4).

Os resultados obtidos nas reações do anetol (**1a**) e do isoeugenol (**1b**) com 1,0 mol% de **HGII** (Tabela 4.4, exp. 1 e 4) foram semelhantes aos obtidos com 1,0 mol% de **GII** (Tabela 4.1, pág. 90, exp. 3 e 6). A conversão do anetol (**1a**) e o rendimento para **5a** com **HGII** foram de 96% e 92%, respectivamente, e com **GII** de 95% e 89%. Diminuindo a quantidade de **HGII** para 0,5 mol%, o rendimento para **5a** diminuiu para 84% e para 0,1 mol% para apenas 30% (Tabela 4.4, exp. 2 e 3).

Tabela 4.4 - Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno com **HGII**^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Quantidade de Catalisador	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)	
				4a-b	5a-b
1	1a	1,0	96	4	92
2		0,5	88	4	84
3		0,1	30	0	30
4	1b	1,0	96	9	87
5		0,5	94	8	86
6		0,1	35	3	32

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugenol), 1,4-diacetoxibut-2-eno (2,0 mmol, 337 µL), **HGII** (1,0 mol% (relativo a **1a-b**), $5,0 \times 10^{-3}$ mmol, 3,12 mg), (0,5 mol% (relativo a **1a-b**), $2,5 \times 10^{-3}$ mmol, 1,56 mg), (0,1 mol% (relativo a **1a-b**), $5,0 \times 10^{-4}$ mmol, 0,31 mg), 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas.^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-b**, **5a-b** > 99% *E*.

Nos experimentos do isoeugenol (**1b**) com 1,0 mol% e 0,5 mol% de **HGII** o rendimento para **5b** foi 87% e 86%, semelhantes ao obtido na reação com 1,0 mol% de **GII** (84%). Com 0,5 mol% de **HGII** foi possível obter um rendimento semelhante para **5b** utilizando 1,0 mol% de **GII** (85%). Na reação com 0,1 mol% o rendimento para **5b** foi de apenas 32%.

Os experimentos com o **M2** foram realizados com 1,0 mol%, 70 °C, 4 horas, nos solventes: 1,2-dicloroetano, tolueno e 2-metil-tetraidrofurano. Buscando uma metodologia mais sustentável para obtenção de (**5a-b**) foram testados os solventes “verdes” ou biorrenováveis: dimetilcarbonato, 4-propilguaiaicol e *p*-cimeno (Tabela 4.5).

Tabela 4.5 - Reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno com **M2**^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Solvente	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)	
				4a-c	5a-c
1	1a	DCE	73	7	67
2		TOL	57	2	55
3		THF	36	2	34
4		DMC	18	1	17
5		4-PG	62	7	55
6		2-metil-THF	65	6	59
7		<i>p</i> -cimeno	71	3	68
8	1b	DCE	92	9	83
9		TOL	74	10	64
10		THF	96	12	84
11		DMC	89	32	57
12		4-PG	83	28	55
13		2-metil-THF	90	12	78
14		<i>p</i> -cimeno	92	5	87

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugenol), 1,4-diacetoxibut-2-eno (2,0 mmol, 337 µL), **M2** (1,0 mol% (relativo a **1a-b**), 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,75 mg), solvente (2,5 mL), 70 °C, 4 horas. DCE: 1,2-dicloroetano, TOL: tolueno, THF: tetraidrofurano, DMC: dimetilcarbonato, Me-THF: 2-metiltetraidrofurano, *p*-CYM: *p*-cimeno.^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-b**, **5a-b** > 99% *E*.

Nos experimentos realizados com o anetol (**1a**) os melhores rendimentos para **5a** (67% e 68%) foram obtidos em 1,2-dicloroetano e em *p*-cimeno (Tabela 4.5, exp. 1 e 7). Em tolueno, 4-propilguaiaicol e 2-metil-tetraidrofurano foram obtidos bons rendimentos para **5a** (55% e 59%) (Tabela 4.5, exp. 2, 5 e 6). Em tetraidrofurano e dimetilcarbonato os rendimentos para **5a** foram de 34% e 17% (Tabela 4.5, exp. 3 e 4). Como discutido anteriormente, esses solventes podem coordenar-se ao catalisador, dificultando a reação de metátese cruzada do anetol (**1a**) com o 1,4-diacetoxi-but-2-eno.

Nas reações com o isoeugenol, o maior rendimento para o produto de metátese cruzada (**5b**) (87%) foi obtido no *p*-cimeno (Tabela 4.5, exp. 14). Em 1,2-dicloroetano e

tetraidrofurano foram obtidos rendimentos de 83% e 84% para **5b**. Nos outros solventes foram obtidos rendimentos de 64% a 78% (Tabela 4.5, exp. 8-11)

O *p*-cimeno, um solvente biorrenovável [8,9] é uma excelente alternativa para substituição do 1,2-dicloroetano, solvente altamente perigoso, nas reações dos 1-propenilbenzenos com o 1,4-diacetoxibut-2-eno. [10, 11]

4.2.6 HIDRÓLISE DOS ÉSTERES (5a-b)

A partir da hidrólise dos estéres obtidos (**5a-b**) podem ser obtidos os álcoois (**6a**) e (**6b**) (Figura 4.10).

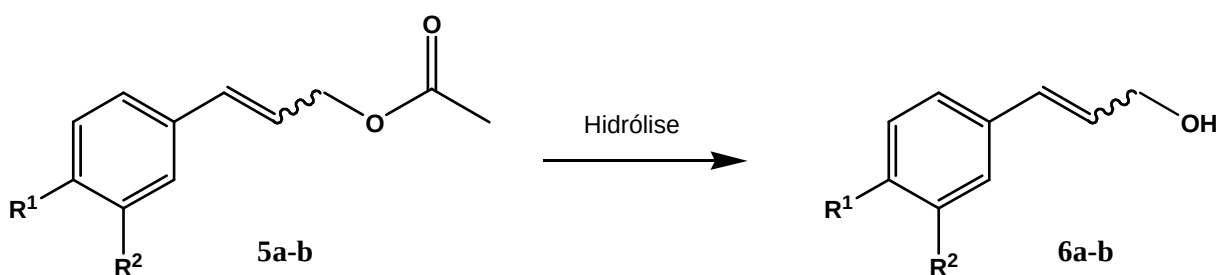


Figura 4.10 - Álcoois obtidos a partir da hidrólise dos estéres (**5a-b**).^a

^a1-Propenilbenzeno: (Anetol (**1a**) $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$; isoeugenol (**1b**) $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OCH}_3$)

A partir da reação de hidrólise básica de **5a**, obteve-se o álcool (**6a**) isolado com 77% de rendimento, sendo >99% *E*, rendimento determinado por CG. O mecanismo para essa reação está descrito na figura 4.11. Inicialmente um íon hidróxido ataca o átomo de carbono da carbonila de **5a**. A seguir o intermediário tetraédrico forma um íon alcóxido. Finalmente, a transferência de um próton para esse alcóxido leva a formação dos produtos da reação. [12]

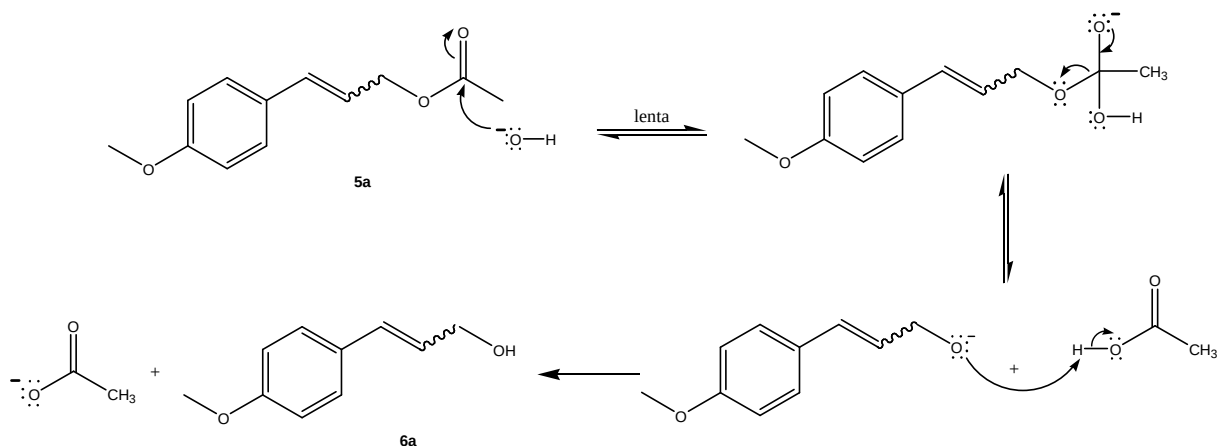


Figura 4.11 - Reação de hidrólise básica de **5a** para obtenção do álcool metoxicinâmílico (**6a**). [12- adaptado]

O composto **6a** (Figura 4.12), o álcool metoxicinâmílico, foi descrito como potencial agente anticancerígeno [13] e recentemente como um inibidor de produção de melanina e agente de branqueamento. A pigmentação da pele, como manchas, é provocada pelo excesso de melanina, esse álcool mostrou-se eficiente na inibição dessa produção, com segurança e estabilidade ao longo do tempo. [14] O álcool coniferílico (**6b**) é um importante precursor na biossíntese de ligninas e lignanas. [15-17]

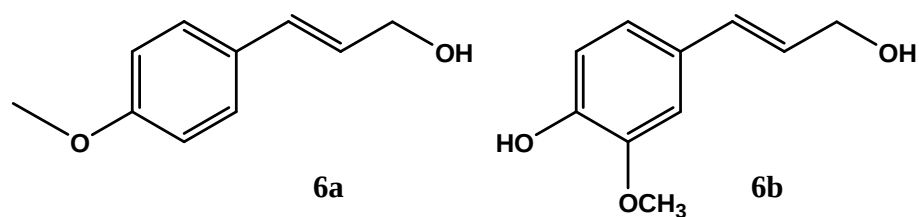


Figura 4.12 - Álcool metoxicinâmílico (**6a**) e álcool coniferílico (**6b**).

4.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas reações com **GII**, a melhor proporção 1-propenilbenzeno: 1,4-diacetoxibut-2-eno é (1:4). Com 1,0 mol% desse catalisador foram obtidos rendimentos de 89% para (**5a**) e 85% para (**5b**). Estudos cinéticos usando essa quantidade de catalisador mostram que **GII** permanece ativo somente até 60 minutos de reação, indicando que ocorreu à sua decomposição após esse tempo.

A adição dos aditivos fenólicos: 2-*terc*-butilfenol, 4-*terc*-butilfenol, *p*-cresol e 4-propilguaicol não influenciou a reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (**1a-b**) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno. O mesmo ocorreu com a adição dos poli(vinilfenóis): PVP-11, PVP-25 e PVP-PMA.

Nas reações do anetol (**1a**) realizadas com **HGII** utilizando 1,0 mol%, o rendimento de **5a** foi de 92%, com 0,5 mol% esse rendimento diminuiu para 84%, mesmo rendimento obtido na reação com 1,0 mol% de **GII** e com 0,1 mol% obtiveram-se 30% de **5a**. Nas reações do isoeugenol com 1,0 mol% e 0,5 mol% obteve-se 87% e 86% de rendimento para **5b**. Esses rendimentos foram semelhantes ao obtido na reação com 1,0 mol% de **GII** (84%). Na reação com 0,1 mol% o rendimento para **5b** foi de apenas 32%.

Nas reações realizadas com **M2** os melhores rendimentos para **5a** e **5b** (68% e 87%) foram obtidos utilizando o solvente biorrenovável, *p*-cimeno. Esse solvente é uma excelente alternativa para a substituição dos solventes 1,2-dicloroetano e tolueno.

A partir da reação de hidrólise de **5a** obteve-se o álcool metoxicinâmico, uma substância com potenciais aplicações na indústria de química fina, com 77% de rendimento.

A partir dos estudos desse capítulo foi desenvolvido um procedimento para agregar valor aos 1-propenilbenzenos de origem natural (**1a-b**) pela obtenção de produtos com uma maior complexidade química. Em condições otimizadas esses intermediários ou produtos finais, com potencial aplicação para a indústria química, foram obtidos com 92% (**5a**), 87% (**5b**) e 77% (**6a**).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] SUMMUS GROUP. Ralph, E. WO9956547 (A1), **2009**.
- [2] Żukowska, K.; Grela, K. *Cross Metathesis*. In: Olefin Metathesis: Theory and Practice (ed. K. Grela). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., **2004**.
- [3] Chatterjee, A. K.; Choi, T.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Journal of American Chemical Society*, 125, 11360-11370, **2003**.
- [4] Wang, Pulin. *Olefin cross metathesis*. Disponível em http://www.chemistry.illinois.edu/research/organic/seminar_extracts/2007_2008/CHEM535_Final_Abstract_Pulin_Wang.pdf. Acesso em 13/04/2017.
- [5] Forman, G. S.; Tooze, R. P. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690, 5863-5866, **2005**.
- [6] Forman, G. S.; McConnell, A.; Tooze, W. J. V. R.; Meyer, W. H.; Kirk, M. M; Dwyer, C. L.; Serfontein, D. W. *Organometallics*, 24, 4528-4542, **2005**.
- [7] Santos, A. G.; Bailey, G. A.; dos Santos, E. N.; Fogg, D. E. *ACS Catalysis*, 7, 3181-3189, **2017**.
- [8] Granato, A. V.; Santos, A. G.; dos Santos, E. N. *ChemSusChem*, 10, 1832-1837, **2017**.
- [9] Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F. *Green Chemistry*, 18, 3879–3890, **2016**.
- [10] Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H. F.; McElroy, C. R.; Abou-Shehadeh, S.; Dunn, P. J. *Green Chemistry*, 18, 288-296, **2016**.
- [11] Welton, T. *Proceedings of the Royal Society A*, 471:20150502, **2015**.
- [12] Solomons, T. W.; Fryhle, C. B. *Ácidos carboxílicos e seus derivados. Adição nucleofílica – eliminação no carbono acílico*. In: Química Orgânica (ed. Solomons, T. W.). Rio de Janeiro, LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S. A, **2006**.
- [13] WAPO PURE CHEM IND LTDA, DAINIPPON KASEI KK. Tomoaki, H.; Miki, K.; Ayako, K.; Hisashi, M.; Fumiaki, I.; Takashi, Y.; Norio, M. JP201632639 (A), **2015**.
- [14] Lalla, N.; Kishorea, N.; Binnemana, B.; Twilleya, D.; Venterb, M. V.; Stomanb, D. P. S.; Boukesb, G.; Husseinac, A. *Natural Product Research*, 29, 18, 1752–1756, **2015**.
- [15] Davin, L. B.; Jourdes, M.; Patten, A. M; Kim, K.; Vassão, D. G.; Lewis, N. G. *Natural Products Report*, 25, 1015–1090, **2008**.
- [16] Showing metabocard coniferyl alcohol. Disponível em: <<http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB12915>>. Acesso em 15/04/2017.
- [17] PubChem. Coniferyl alcohol. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/coniferyl_alcohol#section=Top. Acesso em 16/04/2017.

CAPÍTULO 5: PRODUTOS DA QUÍMICA FINA ATRAVÉS DA AUTOMETÁTESE DE 1-PROPENILBENZENOS

5.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo são apresentados os estudos das reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos: (anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**)) (Figura 5.1).

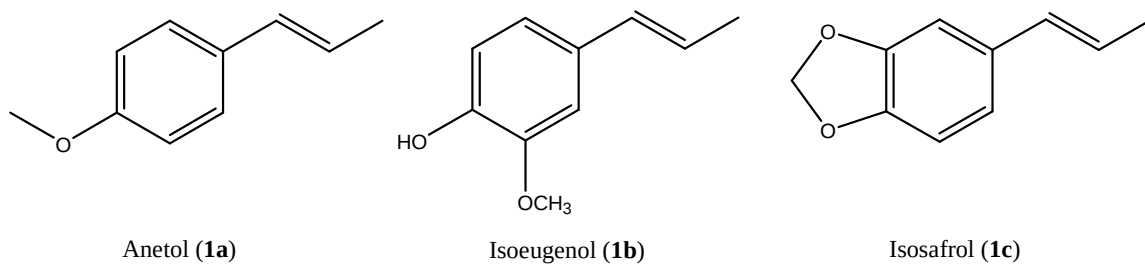


Figura 5.1 - 1-Propenilbenzenos estudados nas reações de autometátese.

A partir das reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) podem ser obtidos os derivados de estilbenos (**4a-c**) (Figuras 5.2 e 5.3).

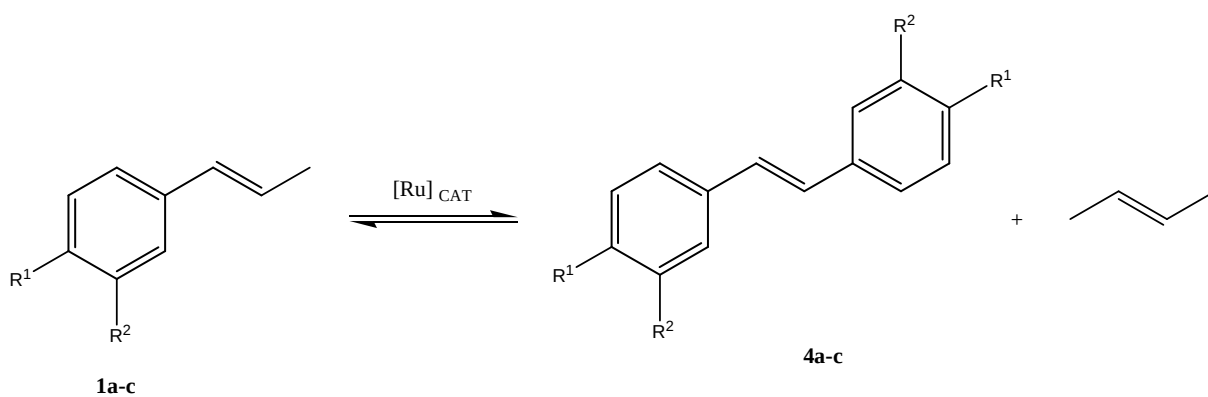


Figura 5.2 - Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**).^a

^a1-Propenilbenzeno: (Anetol (**1a**) $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$; isoeugenol (**1b**) $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$; isosafrol (**1c**) $\text{R}^1\text{-R}^2 = \text{-O-CH}_2\text{-O-}$).

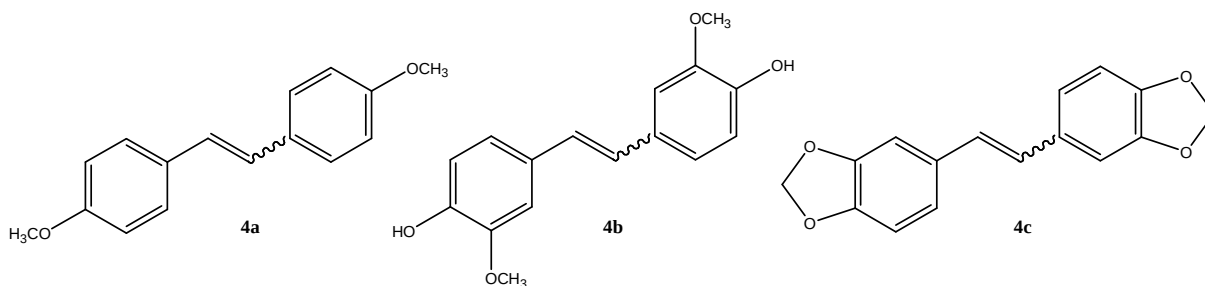


Figura 5.3 - Derivados de estilbenos obtidos a partir da autometátese dos 1-propenilbenzenos (1a-c).

Os estilbenos são uma grande classe de compostos baseados em uma estrutura composta por 14 carbonos em que o eteno é dissubiuído por dois grupos fenílicos (Figura 5.4). [1] O nome estilbeno (1,2-difeniletileno) é derivado da palavra grega *Stilbos*, que significa brilhar, devido as suas propriedades de fluorescência. [2] Fluorescência é a capacidade de uma substância de emitir luz quando exposta a radiações do tipo ultravioleta ou raios X, por exemplo. Ocorre pela absorção de um fóton de alta energia, que excita o elétron, ao retornar ao estado fundamental ocorre à emissão de um fóton de menor energia, que corresponde a um comprimento de onda maior que o da radiação incidente. Assim, essas radiações invisíveis ao olho humano transformam-se em luz visível. [3,4]

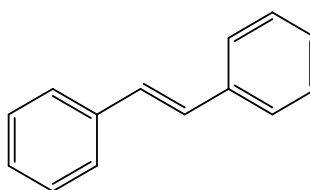


Figura 5.4 - Estilbeno (1,2-difeniletileno).

Devido a essa propriedade os derivados de estilbenos são amplamente utilizados na fabricação de corantes indústrias, branqueadores ópticos, laser de pintura e outros materiais. [2] Os derivados de estilbenos hidroxilados, como **4b**, têm atraído a atenção por seus efeitos preventivos ou curativos em vários distúrbios da saúde humana. Esses compostos apresentam propriedades antioxidantes, antitumorais, anti-inflamatórias e cardioprotetoras. [5-7] Esses

compostos favorecem a produção, pelo fígado, de HDL (colesterol bom), e a redução de LDL (colesterol ruim), diminuindo o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. [8,9]

Alguns derivados de estilbenos presentes em plantas são produzidos em resposta a patógenos e estresses. Apesar de serem extraídos de algumas plantas, a investigação sistemática de suas propriedades biológicas e potenciais valores terapêuticos são limitados por suas baixas biodisponibilidades. Paralelo à extração de plantas, o desenvolvimento de eficientes métodos sintéticos é desejável. [5,7]

Muitos protocolos já foram descritos para a síntese desses derivados de estilbenos. Muitos desses métodos utilizam reações de acoplamento C-C. Exemplos dessas reações são as reações de Heck e Wittig-Horner. [2, 7, 10-12] A maioria das metodologias descritas utilizam reações de Heck entre haletos de arila e estirenos catalisadas por diferentes fontes de paládio. Também são descritas sequências tandem Heck/Knoevenagel/Heck. Entretanto, essas reações apresentam algumas desvantagens como o uso de elevadas temperaturas e baixos rendimentos para alguns estilbenos. [10-12] As reações de Wittig-Horner também utilizam dois compostos aromáticos funcionalizados para a síntese dos derivados de estilbenos. Porém essas reações não são catalíticas. [2]

Devido a grande importância desses compostos, faz-se necessário o desenvolvimento de métodos sintéticos mais eficientes e sustentáveis. A valorização dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) pela metátese de olefinas é uma excelente alternativa para a síntese desses derivados de estilbenos.

Recentemente Hitce e colaboradores [13] descreveram a utilização dessa reação para a obtenção de estilbenos simétricos e não simétricos a partir de recursos naturais renováveis, sem solventes e utilizando baixas quantidades de catalisador. Em reações de autometátese do anetol, utilizando transformações diretas dos óleos essenciais de anis estrela e funcho, sem o prévio isolamento de **1a**, com 0,1 mol% de **GII** foram obtidos rendimentos para **4a** de até 96%. Nas reações de autometátese do isoeugenol (**1b**) utilizando 1,0 mol% de **GII**, temperaturas de 50°C a 110 °C, foram obtidos rendimentos de 84% a 92% para **4b**.

5.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) pode formar os produtos de autometátese (**4a-c**) e subprodutos provenientes de reações paralelas: vinil benzenos (**3a-c**) e (**6a-c**) (Figura 5.5). Como ocorre a formação de (**3a-c**) e (**6a-c**) será discutido na página 109.

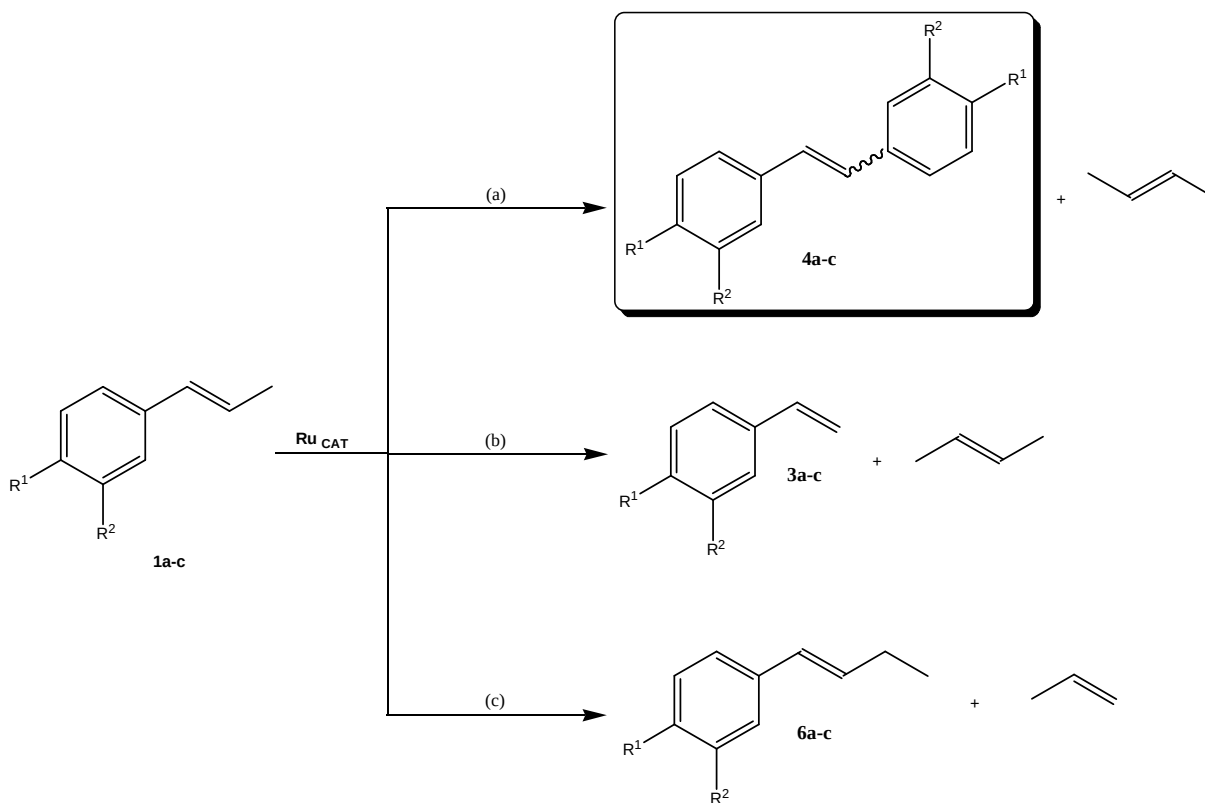


Figura 5.5 - Produtos da reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) .^a

^a1-Propenilbenzeno: (Anetol (**1a**) $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$; isoeugenol (**1b**) $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OCH}_3$; isosafrol (**1c**) $R^1\text{-}R^2 = \text{-O-CH}_2\text{-O-}$).

Os catalisadores utilizados nos estudos deste capítulo foram os catalisadores: Grubbs de primeira e segunda geração, (**GI**) e (**GII**), e Hoveyda-Grubbs segunda geração **HGII** (Figura 5.6).

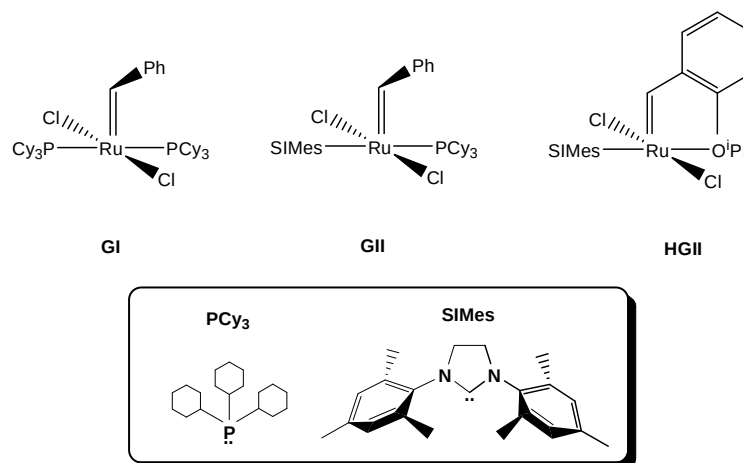


Figura 5.6 - Catalisadores utilizados nas reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**).

As etapas de iniciação desses catalisadores ocorrem conforme discutido no capítulo 3, item 3.2, pág. 40. Após a formação de **Ru-1** inicia-se a etapa de propagação (Figura 5.7) para a formação do produto de autometátese dos 1-propenilbenzenos (Figura 5.5, etapa (a)). Na etapa I ocorre a coordenação de uma molécula de 1-propenilbenzeno a **Ru-1** formando o metalaciclobutano **Ru-2**. Esse intermediário na etapa II forma o produto de autometátese dos 1-propenilbenzenos e o intermediário **Ru-3**. Na etapa III ocorre a coordenação a **Ru-3** de outra molécula de 1-propenilbenzeno levando a formação de outro intermediário metalaciclobutano, **Ru-4**, que na etapa IV forma a outra olefina (Figura 5.5, equação (a)) e regenera a espécie catalítica (**Ru-1**) para reiniciar o ciclo catalítico.

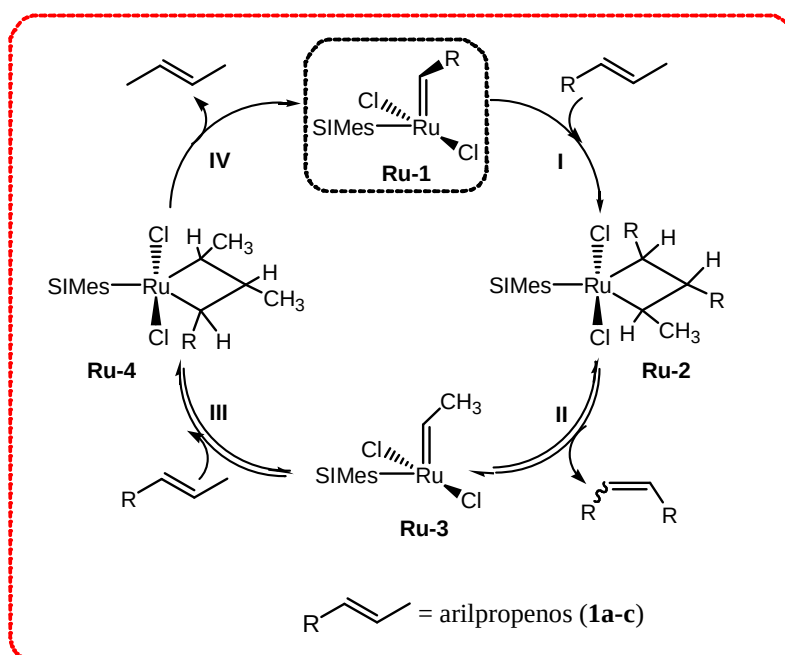


Figura 5.7: Ciclo catalítico da reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**).

Os produtos (**3a-c**) e (**6a-c**) são formados a partir da reação dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com o 1-butenos (Figura 5.8), produto da isomerização do 2-butenos formado na reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) (Figura 5.5, pág. 107, equação (a)).

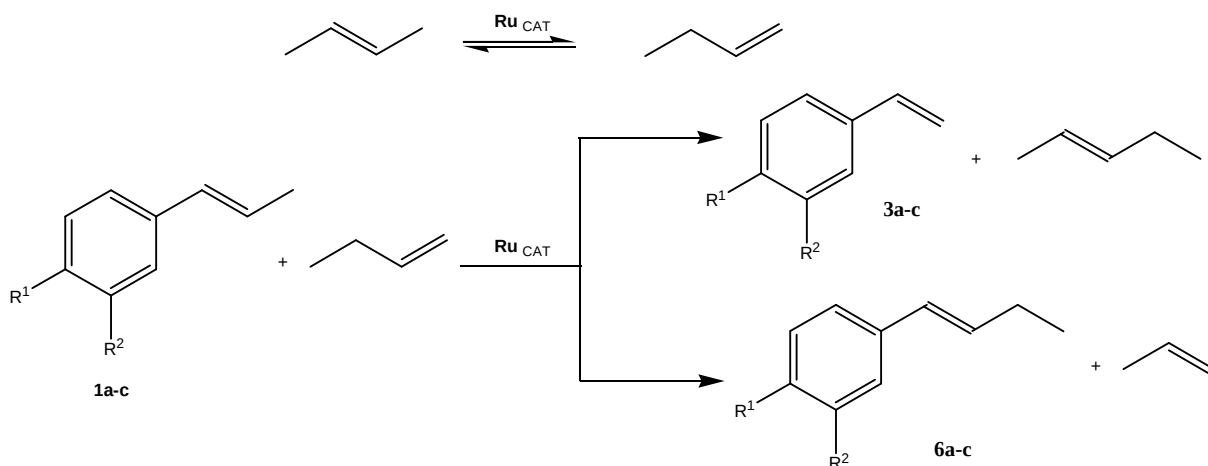


Figura 5.8 - Produtos da reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) com o 1-butenos.^a

^a1-Propenilbenzeno: (Anetol (**1a**) $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$; isoeugenol (**1b**) $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$; isosafrol (**1c**) $\text{R}^1\text{-R}^2 = -\text{O-CH}_2\text{-O-}$).

Em certas condições de reação **GII** pode se decompor gerando hidretos de rutênio que atuam como catalisadores para a isomerização da ligação dupla carbono-carbono. [14,15] Altas temperaturas, elevadas quantidades de catalisador e longos tempos de reação são alguns dos fatores que levam a maiores taxas de formação de hidretos de rutênio. [16]

O mecanismo para a isomerização do 2-butenos a 1-butenos é apresentado na figura 5.9. Na etapa I ocorre a coordenação do 2-butenos ao complexo metal-hidreto, formando o intermediário **I**₁. Em seguida, etapa II, ocorre a formação de uma ligação metal-alquil (intermediário **I**₂). Em III uma reação de β -eliminação forma o 1-butenos e em IV a dissociação da olefina isomerizada regenera o complexo metal-hidreto. [17]

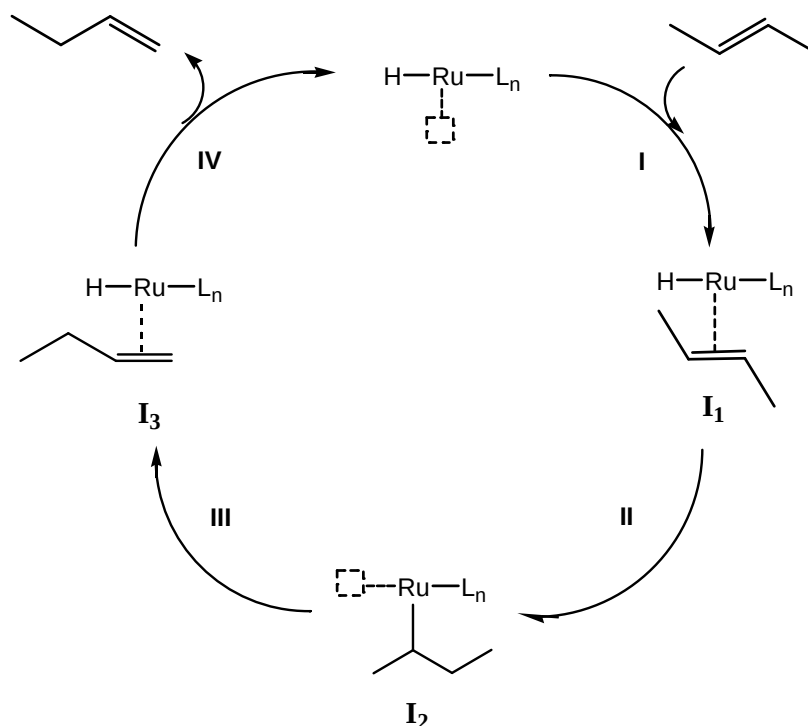


Figura 5.9 - Mecanismo de isomerização do 2-buten-1-ol a 1-buten-1-ol.

Neste capítulo foram estudadas as seguintes variáveis da reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos.

- 1-Propenilbenzenos: foram realizados estudos com os 1-propenilbenzenos: anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**).
- Catalisadores: foram estudados os catalisadores **GI** e **GII** (Grubbs de primeira e segunda geração) e **HGII** (Hoveyda-Grubbs de segunda geração), foi verificada a influência desses na conversão dos 1-propenilbenzenos e nos rendimentos obtidos para os produtos de autometátese.
- Quantidade de catalisadores: na tentativa de tornar esse processo mais viável foi estudada a diminuição da quantidade de catalisador necessária para obtenção de resultados relevantes.
- Solventes: foi estudada a possibilidade de realização da reação em sistemas sem solvente, utilizando os 1-propenilbenzenos puros.
- Aditivos: foi verificada a influência da utilização do aditivo PVP-PMA às reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos.

A partir desses estudos foi desenvolvido um procedimento para síntese de estilbenos, a partir desses 1-propenilbenzenos (**1a-c**) de origem natural, com elevado rendimento,

utilizando quantidades muito baixas dos catalisadores de Grubbs ou Hoveyda-Grubbs, ambos de segunda geração. Em sistemas em que a reações ocorrem instantaneamente, sem adição de solvente, utilizando os 1-propenilbenzenos puros.

5.2.1 ESTUDO DOS CATALISADORES

Foram realizados experimentos utilizando 0,5 mol% do catalisador de Grubbs de primeira geração (**GI**) nas reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) a 70 °C, em 1,2-dicloroetano, 4 horas. Nessa quantidade testada **GI** não apresentou atividade para a reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos.

Foram realizadas reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos, anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**), com 0,5 mol% de **GII**, em 1,2-dicloroetano, 70 °C, 4 horas (Tabela 5.1, exp. 1, 2 e 3). Nesses experimentos as conversões dos 1-propenilbenzenos foram de 80% (**1a**), 80% (**1b**) e 77% (**1c**) e os rendimentos para os produtos de autometátese (**4a-c**) foram de 73% (**4a**), 78% (**4b**) e 70% (**4c**).

Tabela 5.1 - Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) utilizando **GII**^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Quantidade de GII (mol%)	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
				3a-c	4a-c	6a-c
1	1a	0,5	80	0	73	6
2	1b		80	0	78	2
3	1c		77	0	70	7
4	1a	1,0	80	1	73	6
5	1b		84	0	77	7
6	1c		78	1	72	5

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugenol, 72 µL isosafrol)), catalisador(1,0 mol% (relativo a **1a-c**), 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,11 mg **GII**), 0,5 mol% (relativo a **1a-c**), 2,5 x 10⁻³ mmol, 2,05 mg **GII**), 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas.^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-c**, **4a-c** > 99% E.

Aumentando a quantidade de **GII** para 1,0 mol%, os resultados obtidos foram semelhantes aos obtidos com 0,5 mol%. Nesses experimentos as conversões dos 1-

propenilbenzenos foram de 80% (**1a**), 84% (**1b**) e 78% (**1c**) e os rendimentos para os produtos de autometátese foram de 73% (**4a**), 77% (**4b**) e 72% (**4c**) (Tabela 5.1, exp. 4, 5 e 6).

5.2.2 ESTUDO DE ADITIVOS POLI(VINILFENÓLICOS)

Para verificar a influência da adição de aditivos poli(vinilfenólicos) nas reações de autometátese, foram realizados experimentos em 1,2-dicloroetano, 70 °C, 4 horas, com 0,5 e 1,0 mol% de **GII** e adição de 100 equivalentes de PVP-PMA (Tabela 5.2). Foram obtidos nessas reações rendimentos para **4a** de 73% e 74%, **4b** (79%) e **4c** (74%) (Tabela 5.2, exp. 1-6). Com a adição do PVP-PMA, tanto nas reações com 0,5 mol% quanto com 1,0 mol% de **GII**, os resultados obtidos foram semelhantes aos das reações sem aditivo, **4a** (73%), **4b** (78% e 77%) e **4c** (70% e 72%) (Tabela 5.1, exp. 1-6). Esses resultados confirmam que os efeitos promotores dos fenóis a **GII** não são devido ao sequestro de PCy₃ e estabilização do intermediário **Ru-1**, conforme descrito por Forman e colaboradores para **GI**, [18,19] pois se fosse a atividade de **GII** seria melhorada nesses sistemas.

Tabela 5.2 - Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) utilizando **GII** com aditivos poli(vinilfenólicos)^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Quantidade de GII (mol%)	Conversão (%)	Rendimento ^b (%)		
				3a-c	4a-c	6a-c
1	1a	0,5	78	0	73	5
2	1b		81	0	79	2
3	1c		80	0	74	6
4	1a	1,0	80	1	74	5
5	1b		84	0	79	5
6	1c		80	1	74	5

^a1-Propenilbenzeno (0,5 mmol, 75 µL anetol, 76 µL isoeugenol, 72 µL isosafrol), catalisador (1,0 mol% (relativo a **1a-c**), 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,11 mg **GII**), 0,5 mol% (relativo a **1a-c**), 2,5 x 10⁻³ mmol, 2,05 mg **GII**), 1,2-dicloroetano (2,5 mL), 70 °C, 4 horas, aditivo poli(vinilfenólico) (100 equivalentes, referentes ao monômero, em relação a **GII**, 110 mg PVP-MA, ^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-c**, **4a-c** > 99% E.

5.2.3 ESTUDO DE SISTEMAS SEM SOLVENTES

Com a finalidade de se obter uma metodologia sustentável para a obtenção dos derivados de estilbenos foram realizados experimentos sem a adição de solvente, nos substratos puros. Procurou-se o desenvolvimento desse processo alternativo em substituição ao solvente utilizado até agora, o 1,2-dicloroetano, solvente muito eficiente e utilizado nas reações de metátese de olefinas, mas classificado como altamente perigoso por guias específicos para solventes utilizados em sínteses. [20-26]

Realizaram-se reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos, anetol (**1a**) e isoeugenol (**1b**), com **HGII** e **GII** utilizando os 1-propenilbenzenos puros. Nesses sistemas a reação ocorre instantaneamente, sem a necessidade de aquecimento, com elevadas conversões dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) e com seletividade de 100% para os produtos de autometátese (**4a-b**) e não ocorrem as reações secundárias observadas nas reações com solvente, descritas na figura 5.5, pág. 107, equações (b) e (c). Além disso, foi possível utilizar quantidades muito pequenas de catalisador 0,075 mol% e 0,037 mol%.

Tabela 5.3 - Reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**) utilizando **GII** e **HGII** sem solvente^a

Exp.	1-propenilbenzeno	Catalisador	Quantidade de catalisador (mol%)	Rendimento ^b (%) 4a-c
1	1a	HGII	0,075	99
2	1b			60
3	1a	HGII	0,037	95
4	1b			40
5	1a	GII	0,075	85
6	1b			60
7	1a	GII	0,037	80
8	1b			50

^a1-Propenilbenzeno (6,7 mmol, 1000 µL anetol, 1018 µL isoeugenol), catalisador (0,075 mol% (relativo a **1a-b**), 5,0 x 10⁻³ mmol, 4,11 mg **GII**, 3,12 mg **HGII**) (0,037 mol% (relativo a **1a-b**), 2,5 x 10⁻³ mmol, 2,05 mg **GII**, 1,56 mg **HGII**).^b Rendimento determinado por CG, baseado em **1a-b**, **4a-b** > 99% *E*.

A formação dos produtos (**6a-c**), provavelmente não ocorreu porque nesses experimentos não foi utilizado aquecimento. Como mencionado anteriormente, temperaturas altas favorecem a formação dos hidretos de rutênio, que atuam como catalisadores para a isomerização da ligação dupla carbono-carbono. [16]

Nas reações do anetol (**1a**) realizadas com 0,075 mol% e 0,0037 mol% de **HGII** foram obtidos excelentes rendimentos para (**4a**), 99% e 95%, respectivamente (Tabela 5.3, exp. 1 e 3). Utilizando **GII** os rendimentos para **4a** foram de 85% e 80%, respectivamente (Tabela 5.3, exp. 5 e 7).

Nos experimentos realizados com isoeugenol (**1b**) os rendimentos obtidos foram inferiores àqueles obtidos com o anetol (**1a**). Utilizando 0,070 mol% de **HGII** foram obtidos 60% de rendimento para **4b** e com 0,037 de **HGII** apenas 40% de **4b**. Os rendimentos obtidos foram de 60% e 50%, utilizando 0,070 mol% e 0,037 mol% de **GII**, respectivamente.

Observando os resultados obtidos nota-se, como esperado, que **HGII** é mais ativo [27-29] que **GII**. Como discutido anteriormente no capítulo 3, item 3.2, pág. 40. Observou-se que nas reações de autometátese do isoeugenol (**1b**) sem solvente, os rendimentos obtidos para o produto de autometátese (**4b**) são muito menores do que os obtidos para **4a**, nas reações do anetol, tanto nas reações com **GII** quanto com **HGII** (Tabela 5.3). A menor reatividade do isoeugenol pode ser explicada pelo fato de o isoeugenol apresentar na molécula dois oxigênios, do grupo hidroxila e metóxi com elétrons livres, que possibilitam a coordenação do isoeugenol ao catalisador. Essa coordenação, efeito catecolato, impede a reação de autometátese, diminuindo assim os rendimentos obtidos. [30] Esse efeito não é observado nas reações realizadas utilizando solventes, provavelmente devido ao fato de esses experimentos serem realizados a temperatura de 70 °C. O aumento da temperatura, provavelmente faz com que a olefina se descoordene do metal e ocorra a reação de autometátese.

5.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O catalisador de Grubbs de primeira geração (**G1**), na quantidade utilizada (0,5 mol%) não apresentou atividade para a reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos.

Nas reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos, anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**), com 0,5 mol% de **GII**, em 1,2-dicloroetano, 70 °C, 4 horas, foram obtidos rendimentos para os produtos de autometátese de 73% (**4a**), 78% (**4b**) e 70% (**4c**). Aumentando essa quantidade para 1,0 mol%, os resultados obtidos foram semelhantes aos obtidos com 0,5 mol%, rendimentos de 73% (**4a**), 77% (**4b**) e 72% (**4c**). A adição de PVP-PMA a essas reações não aumentam o rendimento para os produtos de autometátese.

Em sistema isento de solvente foi possível utilizar quantidades muito pequenas dos catalisadores **GII** e **HGII** (0,075 mol% e 0,037 mol%). Esses sistemas apresentam seletividade para o produto de metátese cruzada (**4a-4b**) de 100% em qualquer uma das quantidades de catalisador testadas. Apenas as conversões dos 1-propenilbenzenos são influenciadas pela quantidade de catalisador.

Em sistemas reacionais sem solventes as reações de autometátese dos 1-propenilbenzenos ocorrem instantaneamente, sem a necessidade de aquecimento, com elevadas conversões dos 1-propenilbenzenos (**1a-c**), com seletividade de 100% para os produtos de autometátese (**4a-b**) e utilizando quantidades muito pequenas de catalisador 0,075 mol% e 0,037 mol%.

Com 0,070 mol% de **HGII** e **GII** foram obtidos rendimentos de 99% e 85% para **4a** e 60% para **4b**, respectivamente. Com 0,037 mol% desses catalisadores os rendimentos foram de 95% e 80% para **4a** e 40% e 50% para **4b**.

Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia sustentável para a obtenção de estilbenos, substâncias que apresentam propriedades de fluorescência, antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais e cardioprotetoras. Esses compostos foram sintetizados a partir dos 1-propenilbenzenos de origem natural, anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol (**1c**), com elevados rendimentos (95% a 99%), utilizando quantidades muito baixas dos catalisadores de Grubbs ou Hoveyda-Grubbs, ambos de segunda geração (**GII** e **HGII**), e em sistemas sem adição de solventes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Riviere, C.; Pawlusa, A. D.; Merillona, J. M. *Natural Products Report*, 29, 1317-1333, **2012**.
- [2] Likhtenshtein, G. *Stilbenes preparation and analysis*. In: Stilbenes. Applications in Chemistry, life Sciences and Materials Science. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, 1-41, **2010**.
- [3] *What is Fluorescence?* University of St Andrews. Disponível em: < <https://www.st-andrews.ac.uk/seeinglife/science/imaging/fluorescence/fluorescence.html>>. Acesso em 25/04/**2017**.
- [4] *Fluorescence*. Chemistry LibreTexts. Disponível em: <https://chem.libretexts.org/Core/Physical_and_Theoretical_Chemistry/Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy/Radiative_Decay/Fluorescence>. Acesso em 25/04/**2017**.
- [5] Chalal, M., Vervandier-Fasseur, D., Meunier, P., Cattey, H., Hierso, J. C. *Tetrahedron*, 68, 3899-3907, **2012**.
- [6] Liu, Y.; Liu, Y.; Chen, H.; Yao, X.; Zeng, X.; Zheng, Q.; Wei, Y.; Song, C.; Zhang, Y.; Zhu, P.; Wang, J.; Zheng, X. *Journal of Medicinal Chemistry*, 5, 97-105, **2015**.
- [7] Reinisalo, M.; Karlund, A.; Koskela, A.; Kaarniranta, K.; Karjalainen, O. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-24, **2015**.
- [8] Heynekamp, J. J.; Weber, W. M.; Hunsaker, L. A.; Gonzales, A. M.; Orlando, R. A.; Deck, L. M.; Jagt, D. L. V. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 24, 7181-7189, **2006**.
- [9] Filmon, K. F.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Coordination Chemistry Reviews*, 248, 2323-2336, **2004**.
- [10] Shard, A.; Sharma, N.; Bharti, R.; Dadhwal, S.; Kumar, R.; Sinha, A. K. *Angewandte Chemie-International Edition*, 5, 12250-12253, **2012**.
- [11] McNulty, J.; Das, P. *European Journal of Organic Chemistry*, 4031-4035, **2009**.
- [12] *Stilbene synthesis*. Disponível em: <http://studentsrepo.um.edu.my/2128/5/c2.pdf>. Acesso em 13/04/**2017**.
- [13] Hitce, M. C.; Bourdon, C.; Vivés, A.; Marat, X.; Csiba, D. *Green Chemistry*, 17, 3756-3761, **2015**.
- [14] Lehman, S. E.; Schwendeman, J. E.; O'Donnell, P. M.; Wagener, K. B. *Inorganica Chimica Acta*, 345, 190-198, **2003**.

- [15] Hong, S. H.; Sanders, S. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Journal of American Chemical Society*, 127, 17160-17161, **2005**.
- [16] Stoianova, D. *Inhibiting olefin isomerization*. Disponível em: <http://allthingsmetathesis.com/inhibiting-olefin-isomerization/>. Acesso em 12/04/**2017**.
- [17] Schmidt, B. *European Journal of Organic Chemistry*, 1865-1880, **2004**.
- [18] Forman, G. S.; Tooze, R. P. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690, 5863-5866, **2005**.
- [19] Forman, G. S.; McConnell, A.; Tooze, W. J. V. R.; Meyer, W. H.; Kirk, M. M.; Dwyer, C. L.; Serfontein, D. W. *Organometallics*, 24, 4528-4542, **2005**.
- [20] Djigoué, G. B.; Meier, M. A. R. *Applied Catalysis A: General*, 368, 158-162, **2009**.
- [21] Do, J. L.; Molttilo, C.; Tan, D.; Strukil, V.; Friscic, T. *Journal of American Chemical Society*, 137, 2476-2479, **2015**.
- [22] Ho, T. T. T.; Jacobs, T.; Meier, M. A. R. *ChemSusChem*, 2, 749-754, **2009**.
- [23] Abbas, M.; Slugovc, C. *Tetrahedron Letters*, 52, 2560-2562, **2011**.
- [24] Welton, T. *Proceedings of the Royal Society A*, 471:20150502, **2015**.
- [25] Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H. F.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chemistry*, 18, 288-296, **2016**.
- [26] Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clarck, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, C. R. Sherwood, J. *Sustainable Chemical Process*, 4, 7, 1-24, **2016**.
- [27] Bates, J. M.; Lummiss, J. A. M.; Bailey, G. A.; Fogg, D. E. *ACS Catalysis*, 4, 2387-2394, **2014**.
- [28] Rountree, S. M.; Taylor, S. F. R.; Hardacre, C.; Laguna, C.; Davey, P. N. *Applied Catalysis A: General*, 486, 94-104, **2014**.
- [29] Vougioukalakis, G. C. *Ruthenium-Benzylidene Olefin Metathesis Catalysts*. In: *Olefin Metathesis: Theory and Practice* (ed. K. Grela). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., **2014**.
- [30] Monfette, S.; Silva, J. A. D.; Gorelsky, S. I.; Dalgarno, S. J.; dos Santos, E. N.; Araújo, M. H.; Fogg, D. E. *Canadian Journal of Chemistry*, 87, 1, 361-367, **2009**.

CAPÍTULO 6: CONCLUSÃO GERAL

6.1 CONCLUSÃO GERAL

A metátese de olefinas tornou-se uma das metodologias mais empregadas para a formação de ligações duplas carbono-carbono. É amplamente utilizada na petroquímica e na academia; e ao mesmo tempo emergem aplicações importantes em processos químicos comerciais, como na fabricação de fármacos e em transformações de óleos vegetais renováveis em especialidades químicas. Nesta tese, essa metodologia altamente eficaz foi aplicada com sucesso, na valorização dos 1-propenilbenzenos biorrenováveis: anetol, isoeugenol e isosafrol, para a obtenção de produtos de alto valor agregado e interesse comercial para a indústria de química fina.

A reação de metátese de olefinas deficientes em elétrons é uma ferramenta muito empregada em síntese orgânica, largamente utilizada para introduzir grupos funcionais conjugados com uma ligação dupla carbono-carbono e formar diretamente olefinas funcionalizadas. Um exemplo muito importante dessa aplicação é a reação de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos com acrilatos, uma rota para obtenção de ésteres conjugados que possuem consideráveis aplicações comerciais, os cinamatos, compostos absorventes de radiação ultravioleta e ferulatos, moléculas que apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas. A realização dessa reação utilizando os catalisadores Grubbs de segunda geração (**GII**) e Umicore M2 (**M2**) fornecem rendimentos limitados dos produtos de metátese cruzada devido à decomposição desses catalisadores por enolatos formados a partir da interação da tricicloexilfosfina, dissociada desses na etapa de iniciação, com os acrilatos. O emprego de **GII** e de **M2** nessas reações, para obtenção de rendimentos semelhantes aos obtidos com **HGII**, foi possível com a adição de poli(vinilfenóis) a essas reações. Os efeitos de proteção dos poli(vinilfenóis) aos catalisadores **GII** e **M2** deve-se principalmente a sua interação com o enolato responsável pela decomposição dos catalisadores. Outra vantagem importante apresentada pelos poli(vinilfenóis) é a sua remoção do meio reacional por filtração simples.

Essa superação da decomposição dos catalisadores **GII** e **M2** na metátese de olefinas deficientes em elétrons pelos poli(vinilfenóis) foi publicada na *ACS Catalysis* (índice de impacto 10,614, JCR 2016). Além disso, esta publicação foi selecionada na *ACS Editors Choice* devido ao seu potencial de interesse público geral, uma honra dada a apenas um artigo de todo o portfólio da *American Chemical Society* cada dia do ano.

A partir das reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (anetol e isoeugenol) com o 1,4-diacetoxibut-2-eno foi desenvolvido um procedimento para síntese de ésteres, intermediários importantes para a indústria. Um exemplo de aplicação desses ésteres é a hidrólise desses para obtenção dos álcoois: metoxicinâmico e coniferílico que apresentam potencial aplicação na indústria de química fina.

Nos estudos de solventes, observa-se que o *p*-cimeno é um potencial solvente biorrenovável para substituir o 1,2-dicloroetano, solvente classificado como altamente perigoso, ou o tolueno, não renovável e perigoso, nas reações de metátese cruzada dos 1-propenilbenzenos (anetol, isoeugenol e isosafrol) com acrilatos e com o 1,4 diacetoxibut-2-eno. Utilizando esse solvente na reação do anetol com o acrilato de 2-etilexila, para a obtenção do importante fotoprotetor, *p*-metoxicinamato de octila (**2a**) obtém-se rendimento de 90%. Esse rendimento é comparável ao obtido com tolueno e muito maior do que os obtidos nos outros solventes “verdes”, dimetilcarbonato (55%) e dietilcarbonato (54%). Nas reações dos 1-propenilbenzenos com o 1,4-diacetoxibut-2-eno utilizando **M2** os melhores rendimentos para **5a** e **5b** (68% e 87%) foram obtidos utilizando esse solvente. A associação de eficiência e sustentabilidade do *p*-cimeno para a metátese levou a uma publicação no *ChemSusChem*, um jornal de índice de impacto 7,226 (JCR 2016).

Utilizando a reação de autometátese dos 1-propenilbenzenos (anetol (**1a**), isoeugenol (**1b**) e isosafrol(**1c**) foi desenvolvido um procedimento sustentável para a síntese de derivados de estilbenos, substâncias que apresentam propriedades de fluorescência, antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais e cardioprotetoras com elevados rendimentos (95% a 99%) utilizando quantidades muito baixas dos catalisadores de Grubbs ou Hoveyda-Grubbs, ambos de segunda geração, em reações que ocorrem instantaneamente, sem adição de solventes e sem a necessidade de aquecimento.

ANEXO 1: DADOS ESPECTROSCÓPICOS

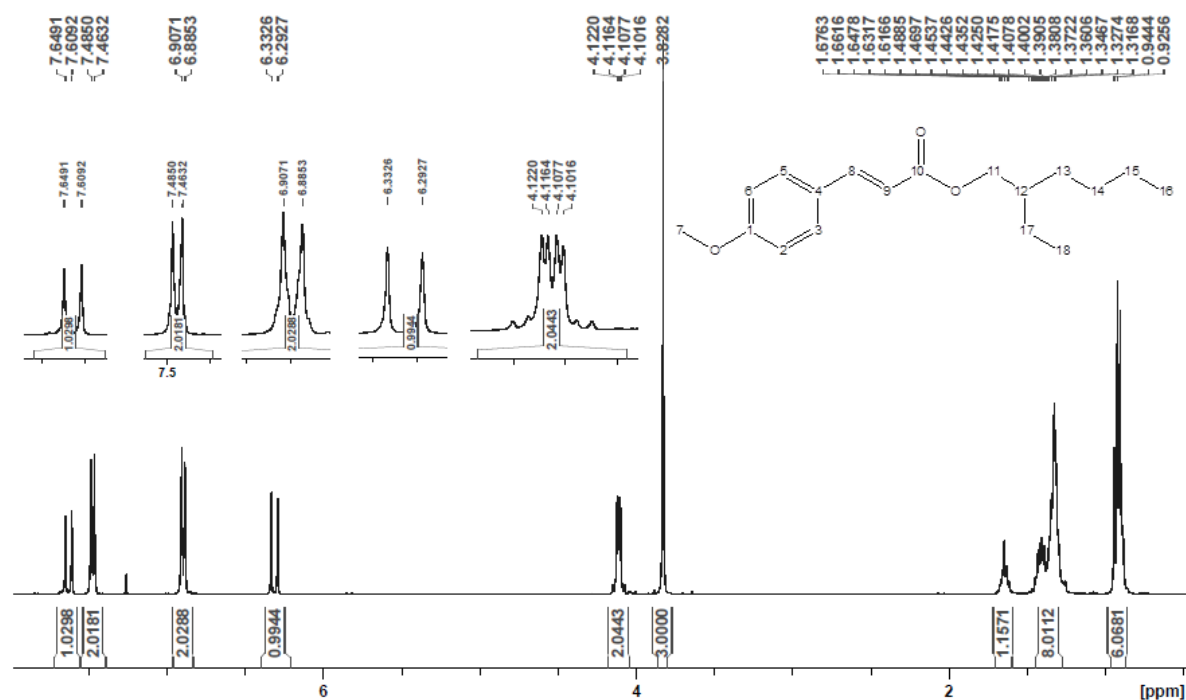


Figura 1 - Espectro de RMN de ^1H do produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de 2-etilexila (**2a**) (CDCl_3 , 400 MHz).

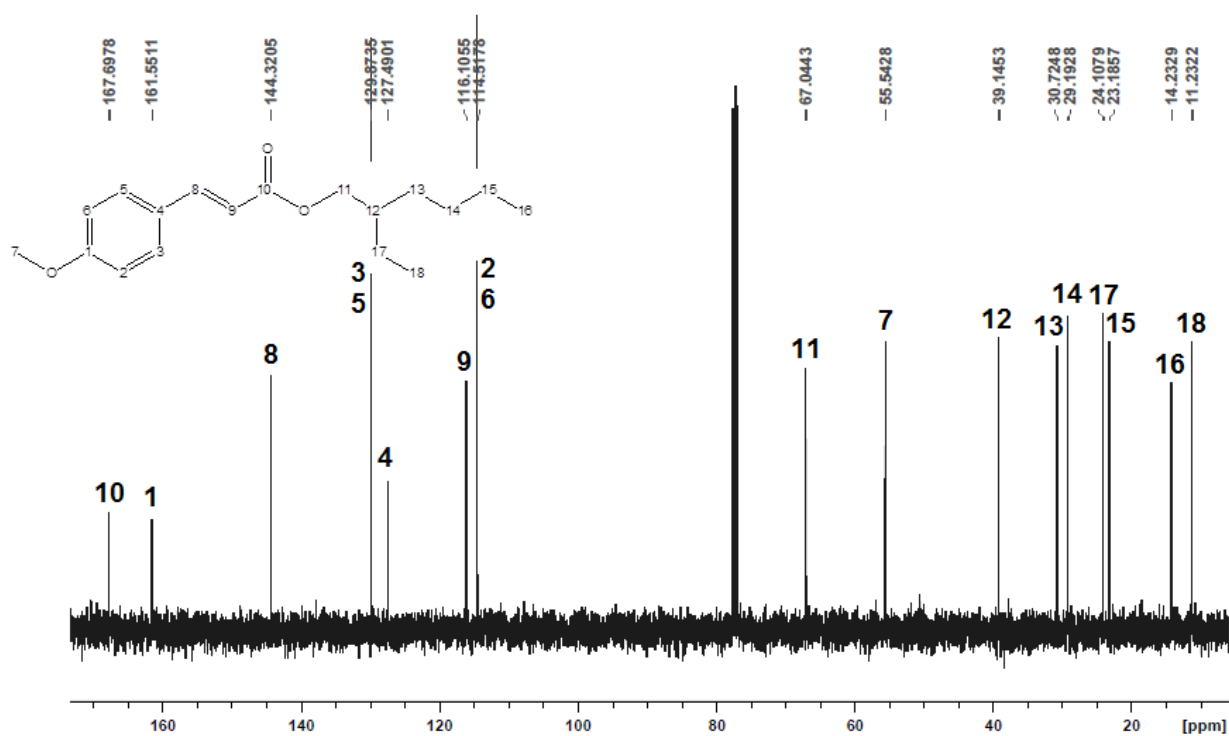


Figura 2 - Espectro de RMN de ^{13}C do produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de 2-etilexila (**2a**) (CDCl_3 , 100 MHz).

Produto de Metátese Cruzada do anetol com o acrilato de 2-etilexila (2a)

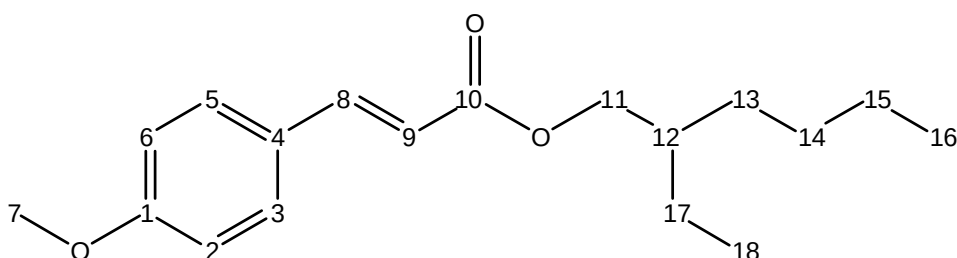


Tabela 1 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do anetol com o acrilato de 2-etilexila (**2a**)

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	161,55
2	6,89	d, 1H, Ar:CH	$J_3(8,7)$	114,51
3	7,47	d, 1H, Ar:CH	$J_3(8,7)$	129,87
4	-	-	-	127,49
5	7,47	d, 1H, Ar:CH	$J_3(8,7)$	129,87
6	6,89	d, 1H, Ar:CH	$J_3(8,7)$	114,51
7	3,83	s, 3H, CH_3	-	55,54
8	7,63	d, 1H, CH	$J_3(15,9)$	144,32
9	6,31	d, 1H, CH	$J_3(15,9)$	116,10
10	-	-	-	167,69
11	4,11	dd, 2H, CH_2	$J_3(5,7); J_4(2,2)$	67,04
12	1,67-1,61	m, 1H, CH	-	39,14
13	1,48-1,31	m, 2H, CH_2	-	30,72
14	1,48-1,31	m, 2H, CH_2	-	29,19
15	1,48-1,31	m, 2H, CH_2	-	23,18
16	0,88-0,95	m, 3H, CH_3	-	14,23
17	1,48-1,31	m, 2H, CH_2	-	24,10
18	0,88-0,95	m, 3H, CH_3	-	11,23

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 290/8 [M] $^{+\bullet}$, 178/10, 161/70, 133/20, 121/17, 90/13, 70/7, 55/11.

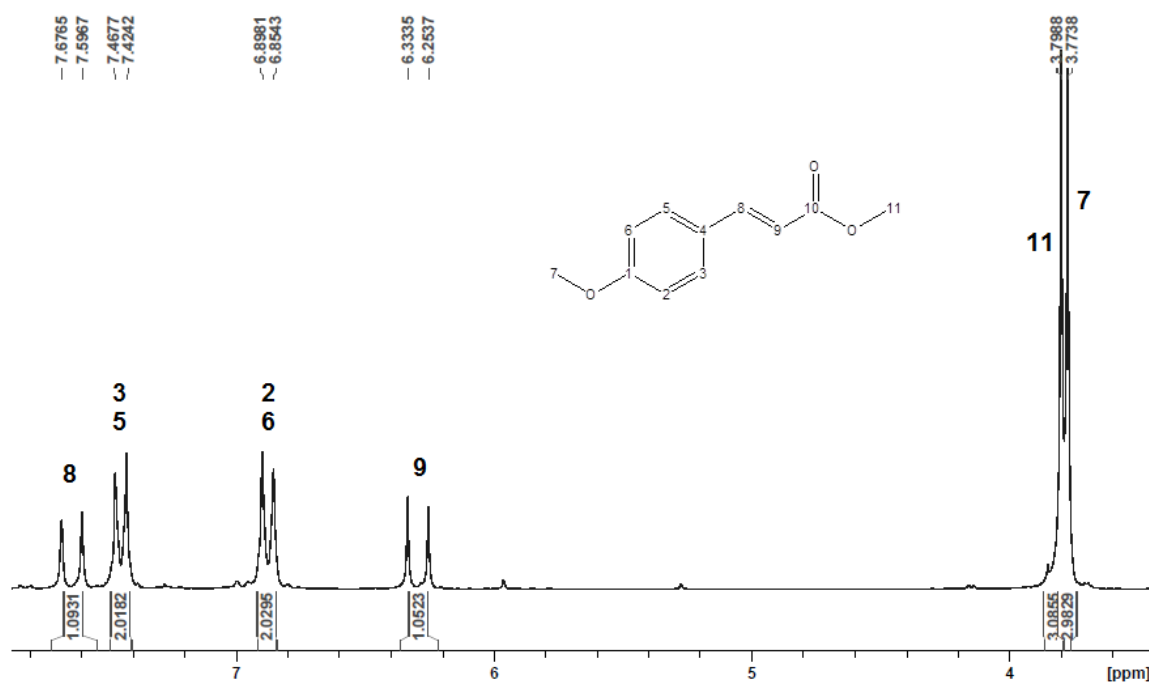


Figura 3 - Espectro de RMN de ¹H do produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila (2a') (CDCl₃, 200 MHz).

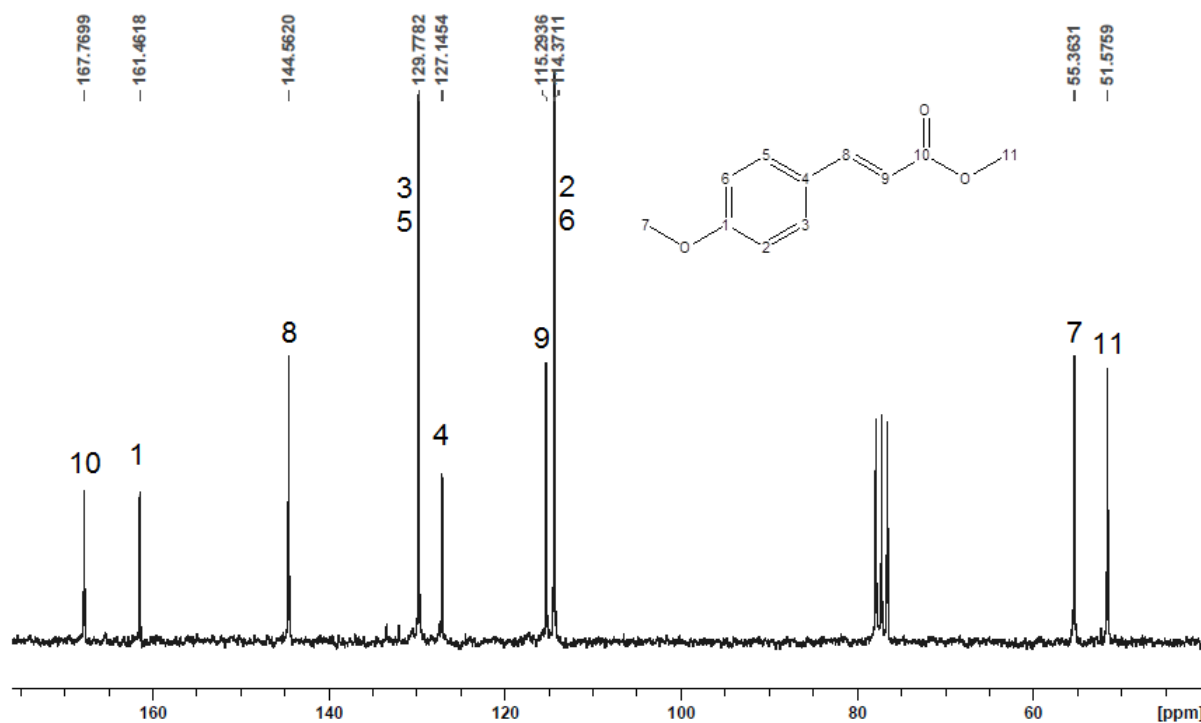


Figura 4 - Espectro de RMN de ¹³C do produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila (2a') (CDCl₃, 50 MHz).

Produto de Metátese Cruzada do anetol com o acrilato de metila (2a')

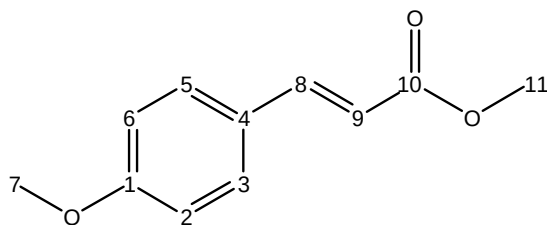


Tabela 2 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila (2a')

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	J_3 (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	161,46
2	6,88	d, 1H, Ar:CH	8,7	114,37
3	7,45	d, 1H, Ar:CH	8,7	129,77
4	-	-	-	127,14
5	7,45	d, 1H, Ar:CH	8,7	129,77
6	6,88	d, 1H, Ar:CH	8,7	114,37
7	3,77	s, 3H, CH_3	-	55,36
8	7,64	d, 1H, CH	15,9	144,56
9	6,29	d, 1H, CH	15,9	115,29
10	-	-	-	167,76
11	3,79	s, 3H, CH_3	-	51,57

Espectrometria de massas (m/z/intensidade relativa): 192/67 $[\text{M}]^{+\bullet}$, 161/100, 133/40, 134/14, 118/20; 89/13, 77/7.

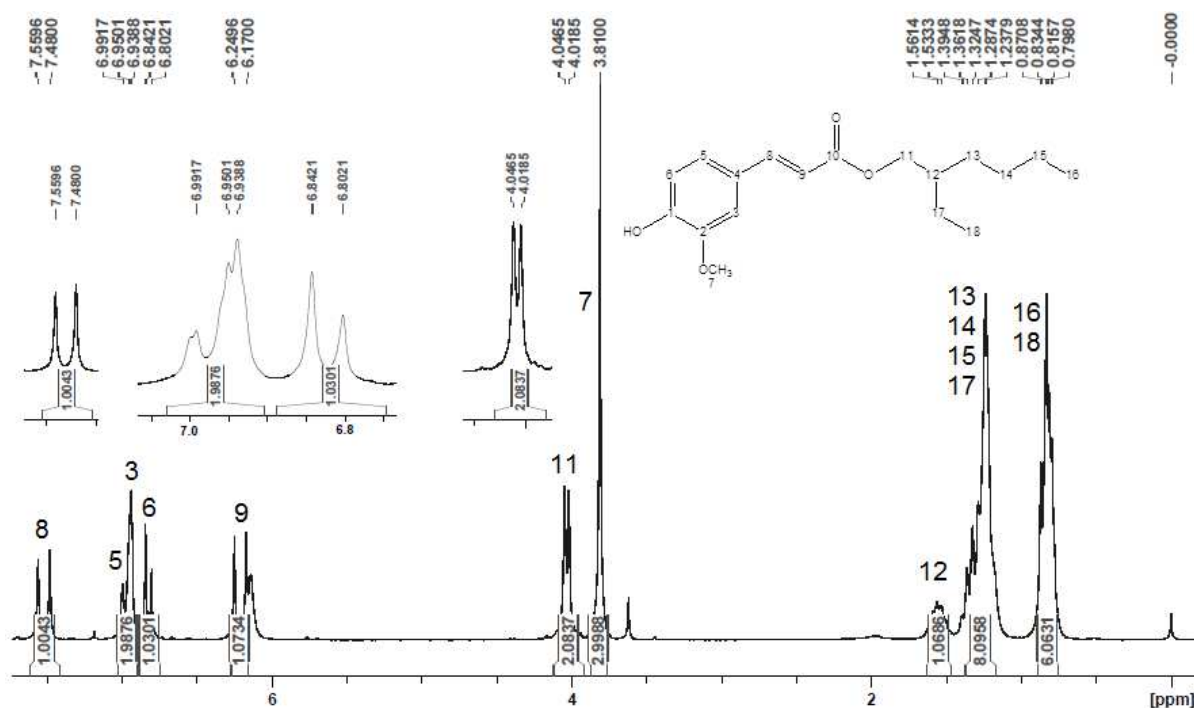


Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H do produto de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de 2-etilexila (**2b**) (CDCl_3 , 200 MHz).

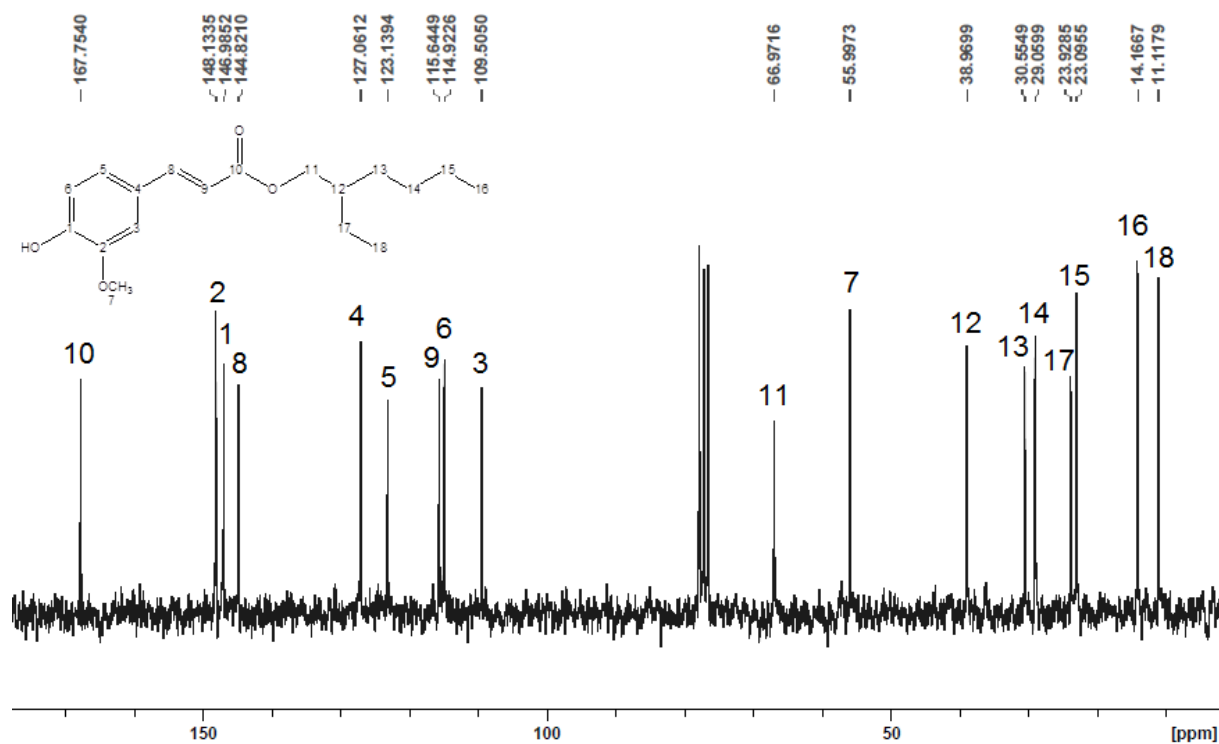


Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C do produto de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de 2-etilexila (**2b**) (CDCl_3 , 50 MHz).

Produto de Metátese Cruzada do isoeugenol com o acrilato de 2-etilexila (2b)

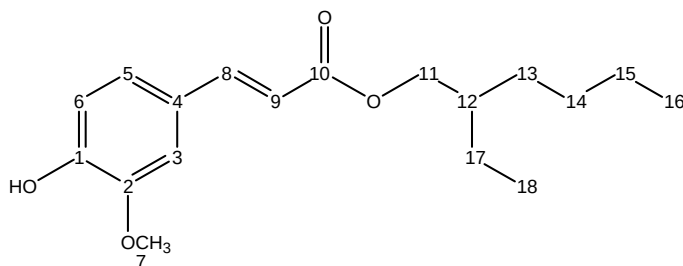


Tabela 3 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do isoeugenol com o acrilato de 2-etilexila (2b)

Nº	RMN de ^1H			RMN de C^{13}
	(δ ppm)	M	J_3 (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	146,98
2	-	-	-	148,13
3	6,93	s, 1H, Ar:CH	-	109,50
4	-	-	-	127,06
5	6,97	d, 1H, Ar:CH	8,3	123,13
6	6,82	d, 1H, Ar:CH	8,3	114,92
7	3,81	s, 3H, CH_3	-	55,99
8	7,52	d, 1H, CH	15,9	144,82
9	6,21	d, 1H, CH	15,9	115,64
10	-	-	-	167,75
11	4,03	d, 2H, CH_2	5,6	66,97
12	1,53-1,56	m, 1H, CH	-	38,96
13	1,23-1,39	m, 2H, CH_2	-	30,55
14	1,23-1,39	m, 2H, CH_2	-	29,05
15	1,23-1,39	m, 2H, CH_2	-	23,09
16	0,79-0,87	m, 3H, CH_3	-	14,16
17	1,23-1,39	m, 2H, CH_2	-	23,92
18	0,79-0,87	m, 3H, CH_3	-	11,11

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 306/9 $[\text{M}]^{+\bullet}$, 194/100, 177/35, 150/14, 145/23, 117/10, 89/10, 70/11, 55/21.

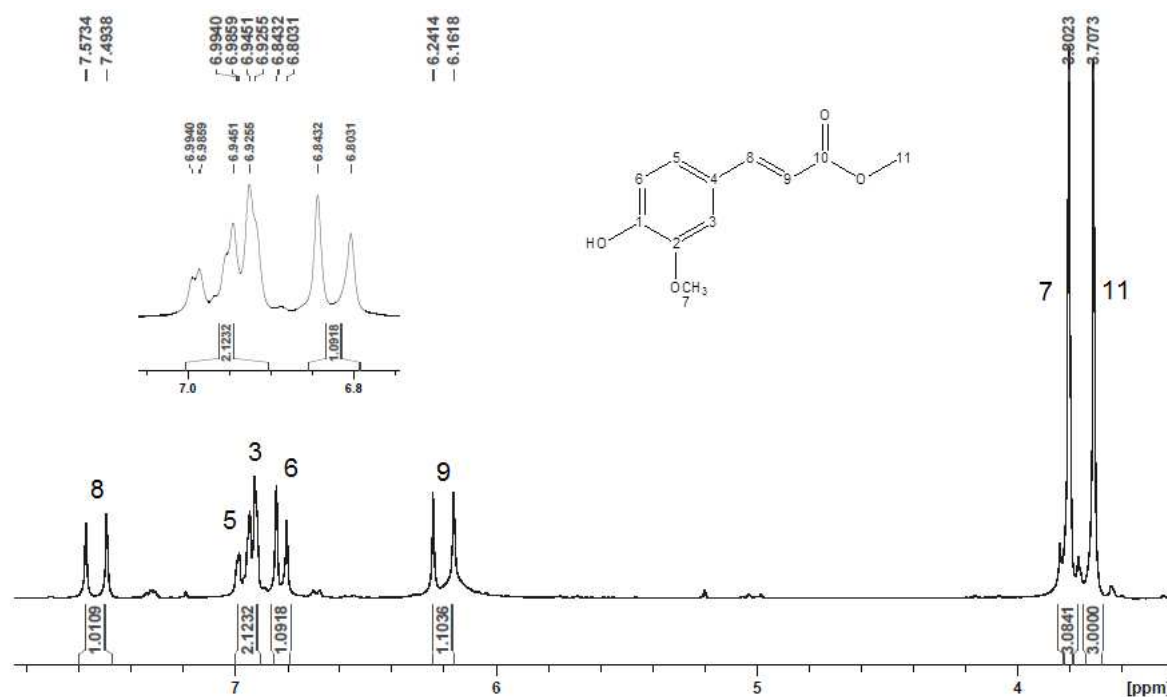


Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H do produto de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de metila (**2b'**) (CDCl₃, 200 MHz).

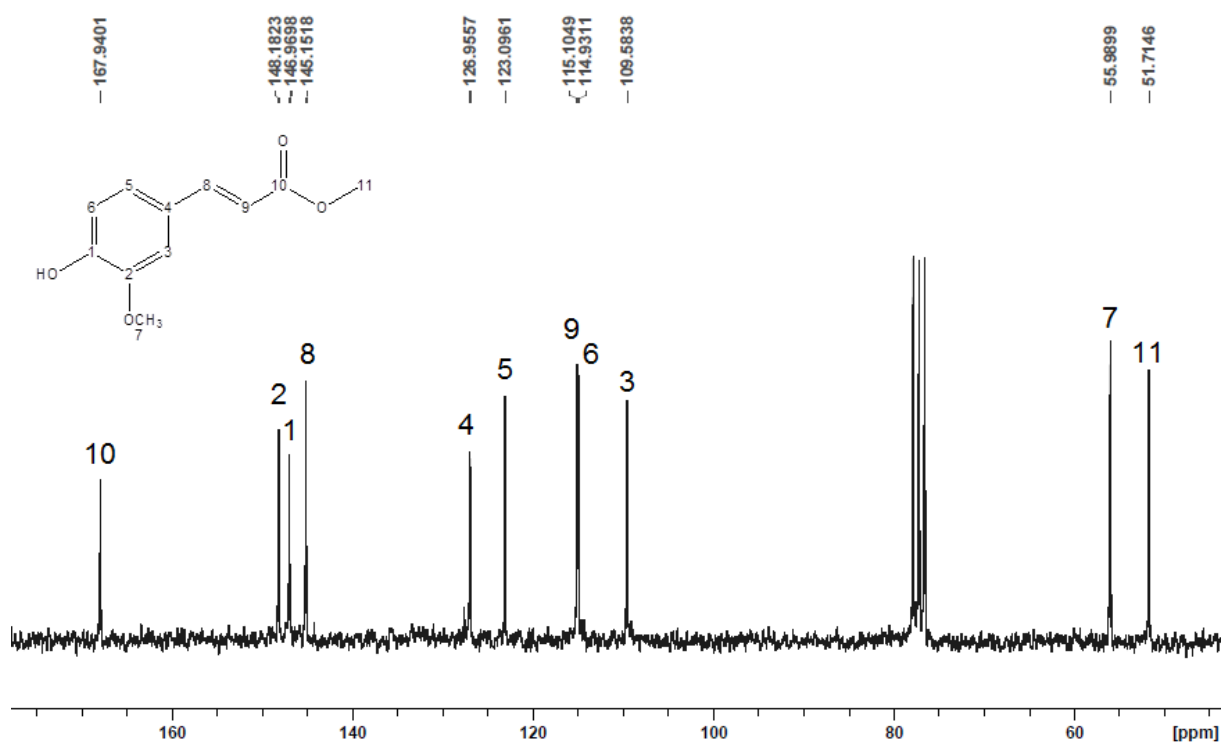


Figura 8 - Espectro de RMN de ^{13}C do produto de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de metila (**2b'**) (CDCl₃, 50 MHz).

Produto de Metátese Cruzada do isoeugenol com o acrilato de metila (2b')

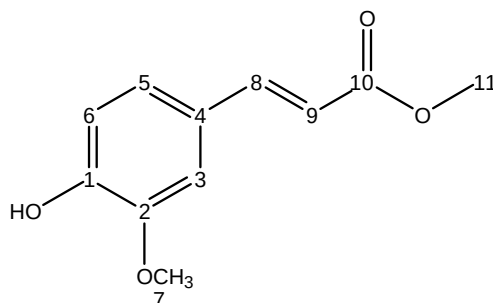


Tabela 4 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do isoeugenol com o acrilato de metila (**2b'**)

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	J_3 (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	146,96
2	-	-	-	148,18
3	6,92	s, 1H, Ar:CH	-	109,58
4	-	-	-	126,95
5	6,97	d, 1H, Ar:CH	8,1	115,10
6	6,82	d, 1H, Ar:CH	8,1	114,93
7	3,80	s, 3H, CH_3	-	55,98
8	7,53	d, 1H, CH	15,9	145,15
9	6,20	d, 1H, CH	15,9	123,09
10	-	-	-	167,94
11	3,70	s, 3H, CH_3	-	51,71

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 208/100 $[\text{M}]^{+\bullet}$, 177/82, 145/76, 117/29, 89/18, 77/12.

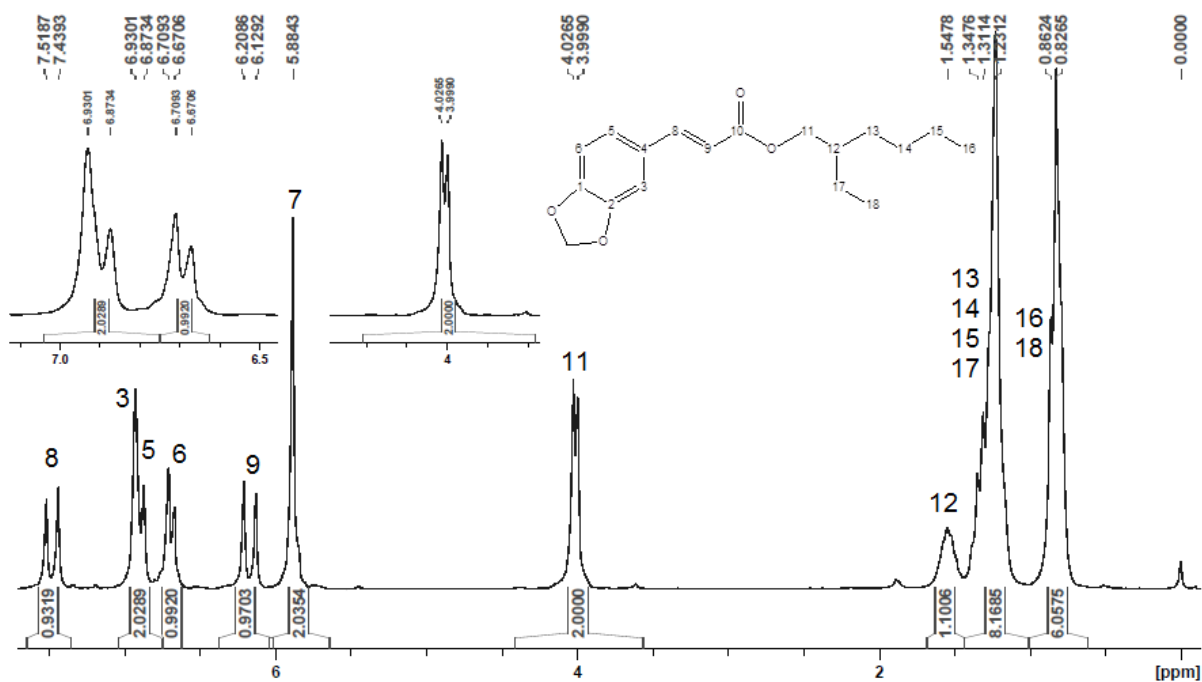


Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H do produto de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de 2-etilexila (**2c**) (CDCl_3 , 200 MHz).

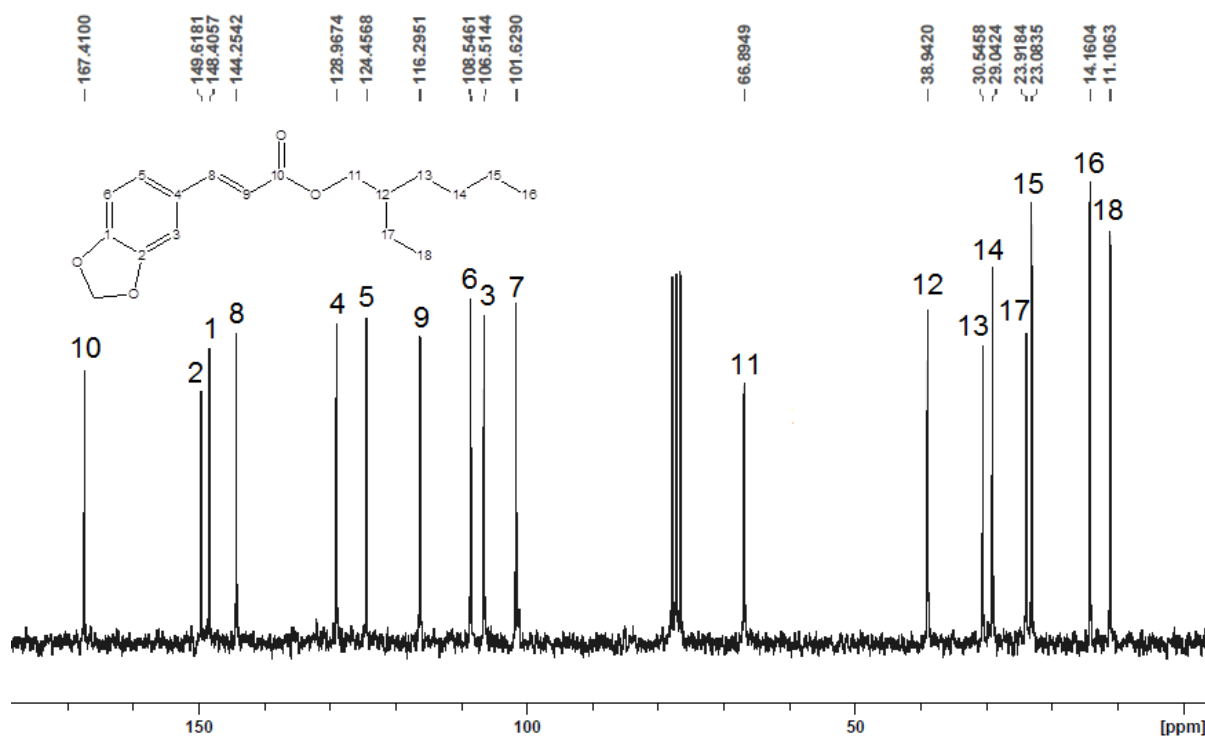


Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C do produto de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de 2-etilexila (**2c**) (CDCl_3 , 50 MHz).

Produto de Metátese Cruzada do isosafrol com o acrilato de 2-etilexila (2c)

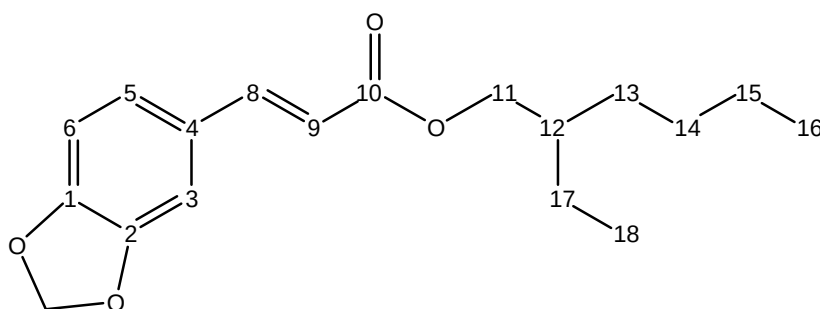


Tabela 5 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do isosafrol com o acrilato de 2-etilexila (**2c**)

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	J_3 (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	148,40 ^a
2	-	-	-	149,61 ^a
3	6,93	s, 1H, Ar:CH	-	106,51 ^b
4	-	-	-	128,96
5	6,89	d, 1H, Ar:CH	8,0	124,45 ^b
6	6,69	d, 1H, Ar:CH	8,0	108,54 ^b
7	5,88	s, 2H, CH ₂	-	101,62
8	7,48	d, 1H, CH	15,8	144,25
9	6,17	d, 1H, CH	15,8	116,29
10	-	-	-	167,41
11	4,00	d, 2H, CH ₂	5,6	66,89
12	1,52-1,54	m, 1H, CH	-	38,94
13	1,23-1,35	m, 2H, CH ₂	-	30,54
14	1,23-1,35	m, 2H, CH ₂	-	29,04
15	1,23-1,35	m, 2H, CH ₂	-	23,08
16	0,82-0,86	m, 3H, CH ₃	-	14,16
17	1,23-1,35	m, 2H, CH ₂	-	23,91
18	0,82-0,86	m, 3H, CH ₃	-	11,10

^aAs atribuições podem estar trocadas.

^bAs atribuições podem estar trocadas.

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 304/16 [M]⁺•, 192/100, 175/45, 145/26, 117/10, 89/17, 70/6, 55/10.

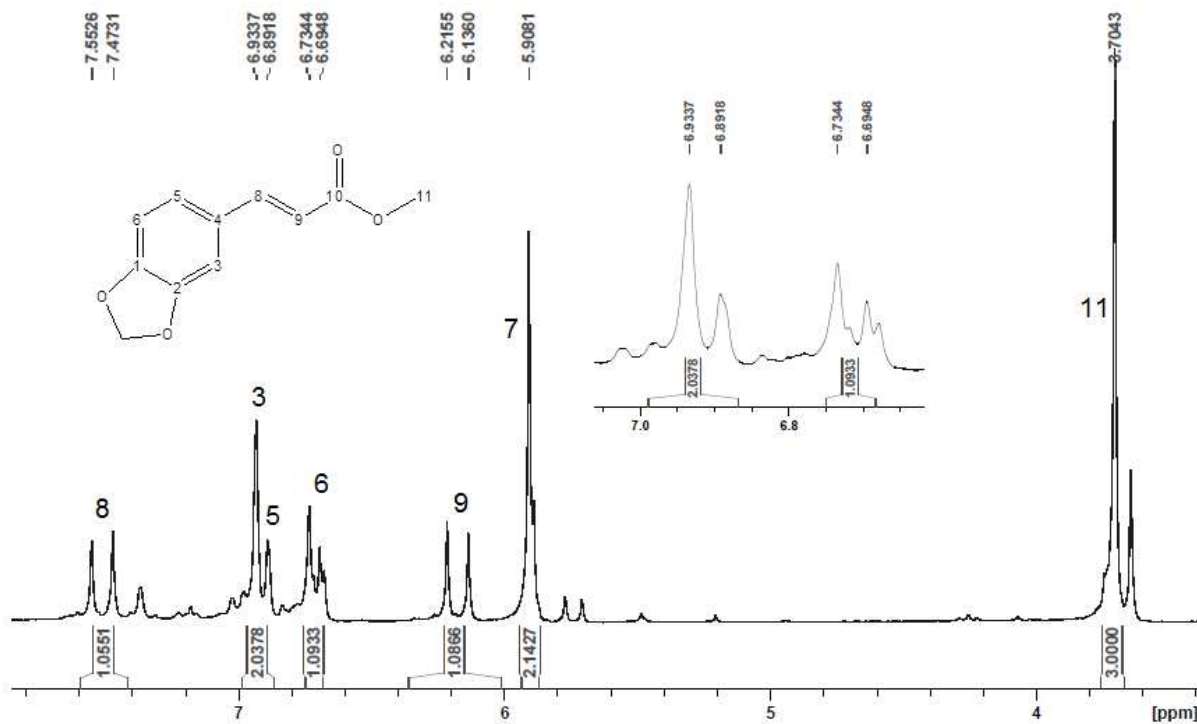


Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H do produto de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de metila (2c') (CDCl₃, 200 MHz).

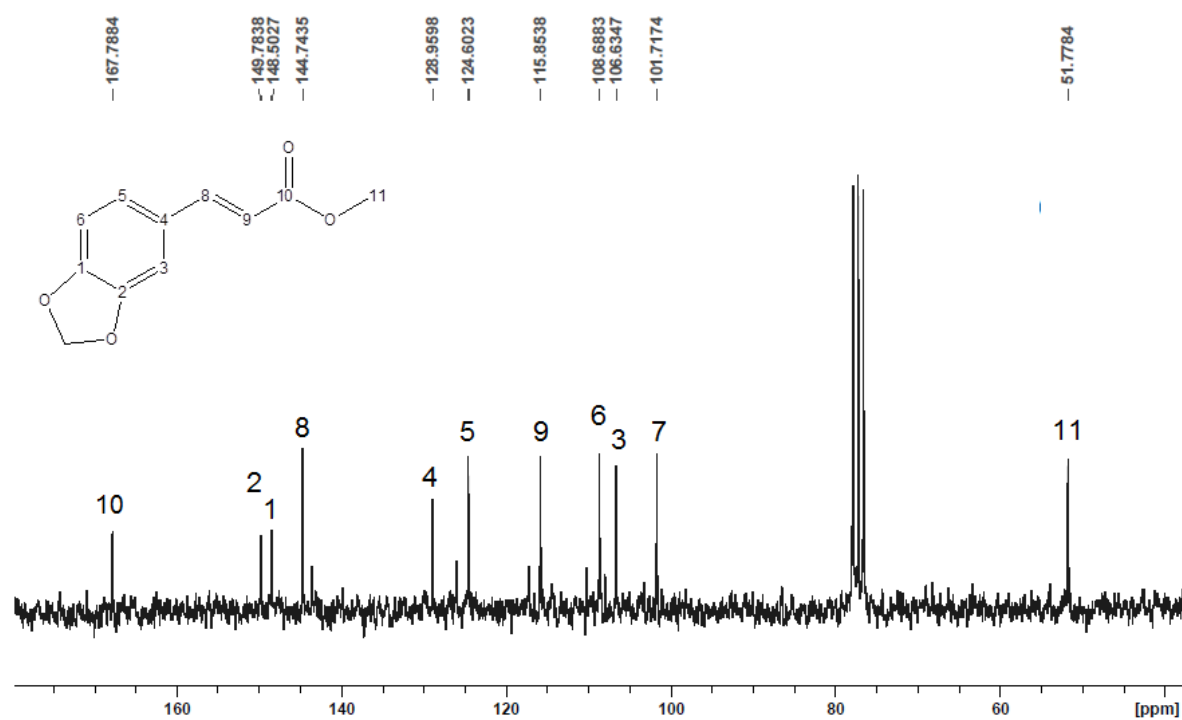


Figura 12 - Espectro de RMN de ^{13}C do produto de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de metila (2c') (CDCl₃, 50 MHz).

Produto de Metátese Cruzada do isosafrol com o acrilato de metila (2c')

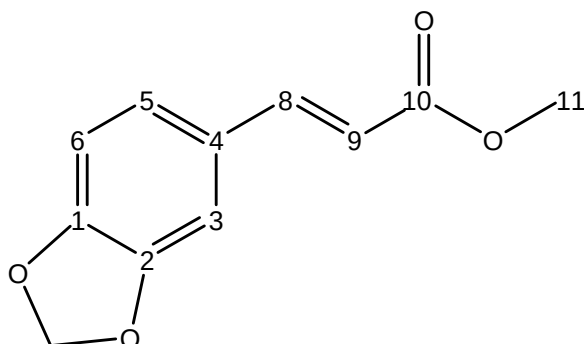


Tabela 6 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do isosafrol com o acrilato de metila (2c')

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	J_3 (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	148,50 ^a
2	-	-	-	149,78 ^a
3	6,93	s, 1H, Ar:CH	-	106,63 ^b
4	-	-	-	128,95
5	6,91	d, 1H, Ar:CH	8,0	124,60 ^b
6	6,71	d, 1H, Ar:CH	8,0	108,68 ^b
7	5,90	s, 2H, CH_2	-	101,71
8	7,51	d, 1H, CH	15,8	144,74
9	6,18	d, 1H, CH	15,8	115,85
10	-	-	-	167,78
11	3,70	s, 3H, CH_3	-	51,77

^aAs atribuições podem estar trocadas.

^bAs atribuições podem estar trocadas.

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 206/100 $[\text{M}]^{+\bullet}$, 175/86, 145/78, 117/43, 89/48, 63/25.

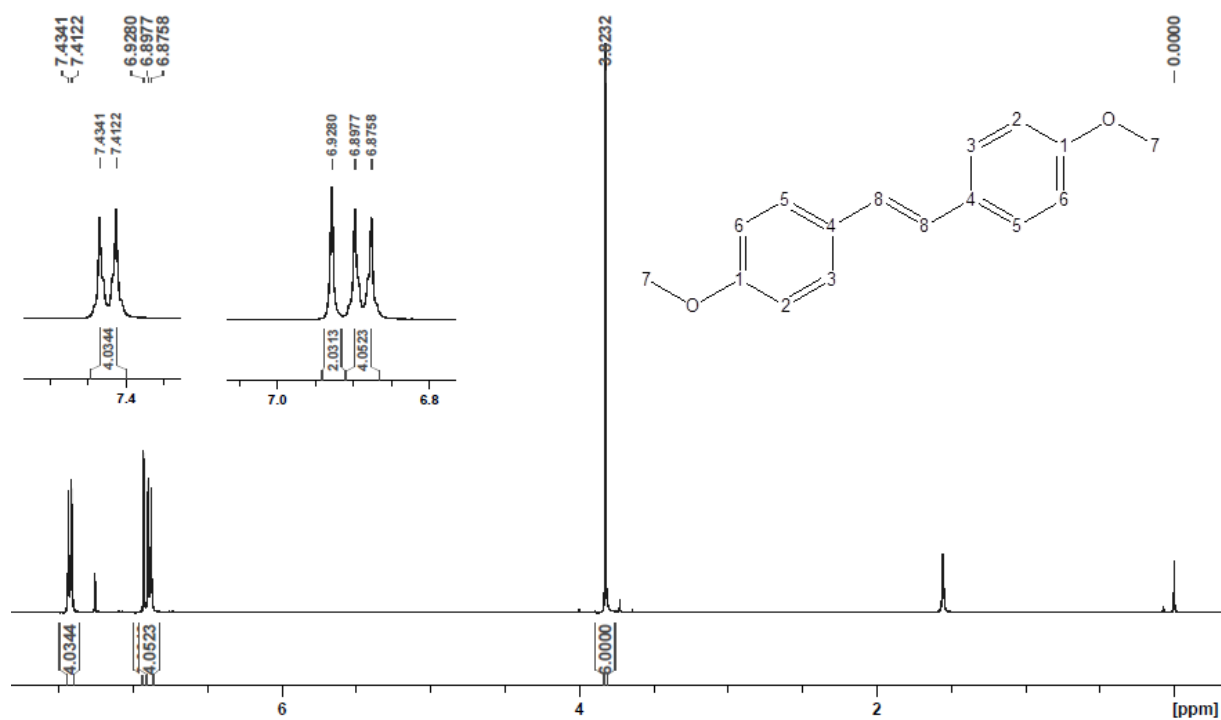


Figura 13 - Espectro de RMN de ¹H do produto de autometátese do anetol (**4a**) (CDCl₃, 400 MHz).

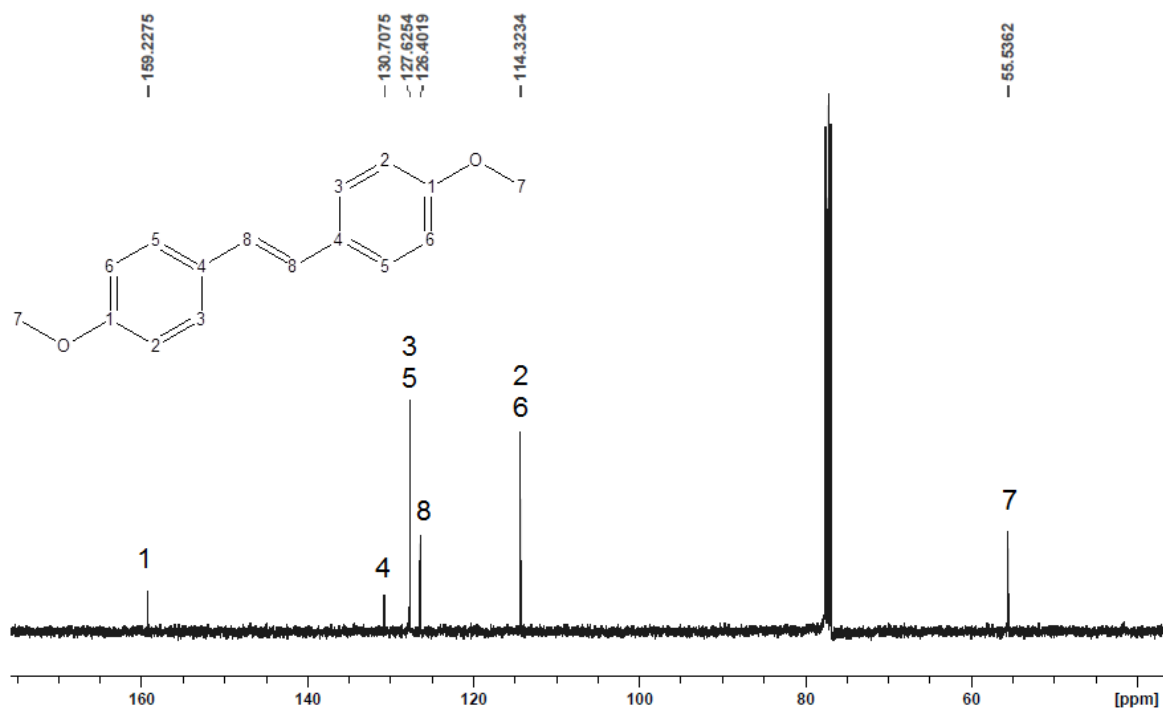


Figura 14 - Espectro de RMN de ¹³C do produto de autometátese do anetol (**4a**) (CDCl₃, 100 MHz).

Produto de autometátese do anetol (4a)

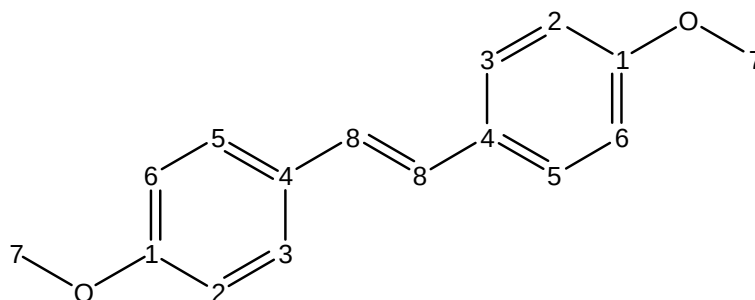


Tabela 7 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de autometátese do anetol (**4a**)

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	J_3 (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	159,22
2	6,89	d, 2H, Ar:CH	8,8	114,34
3	7,42	d, 2H, Ar:CH	8,8	127,62
4	-	-	-	130,70
5	7,42	d, 2H, Ar:CH	8,8	127,62
6	6,89	d, 2H, Ar:CH	8,8	114,34
7	3,82	s, 6H, CH_3	-	55,55
8	6,92	s, 2H, CH	-	126,40

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 240/100 $[\text{M}]^{+\bullet}$, 225/70, 165/21, 153/12, 120/10.

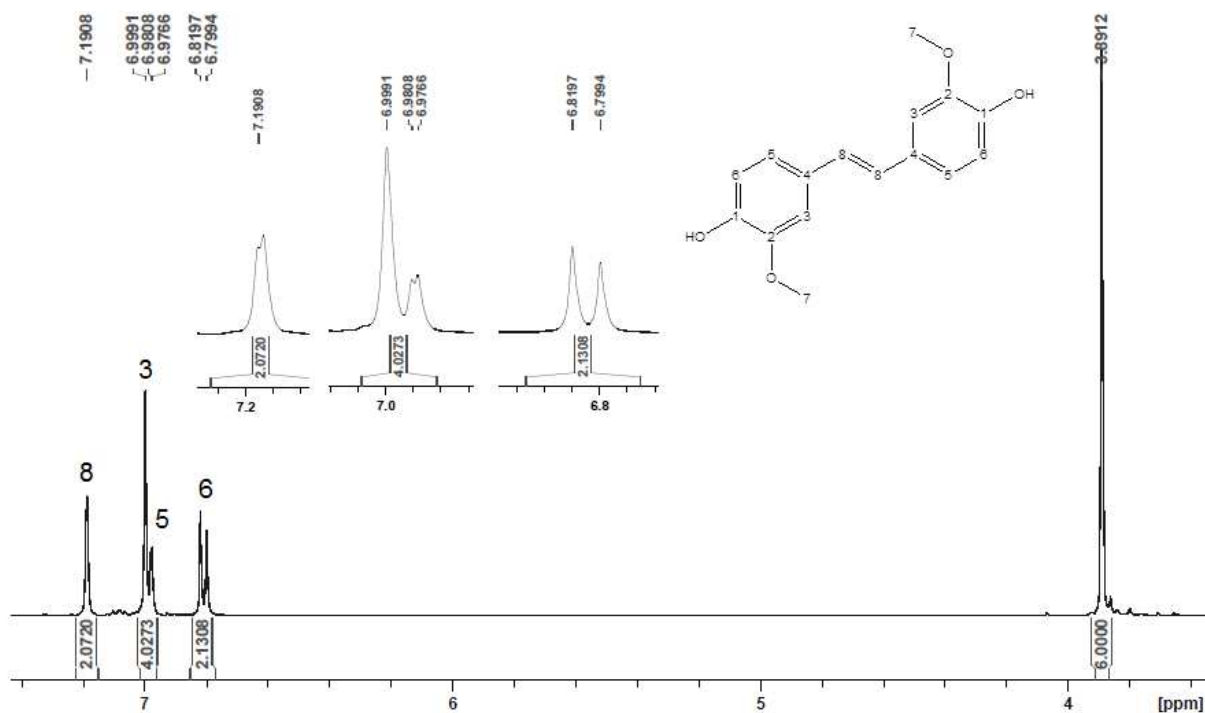


Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H do produto de autometátese do isoeugenol (**4b**) ($\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz).

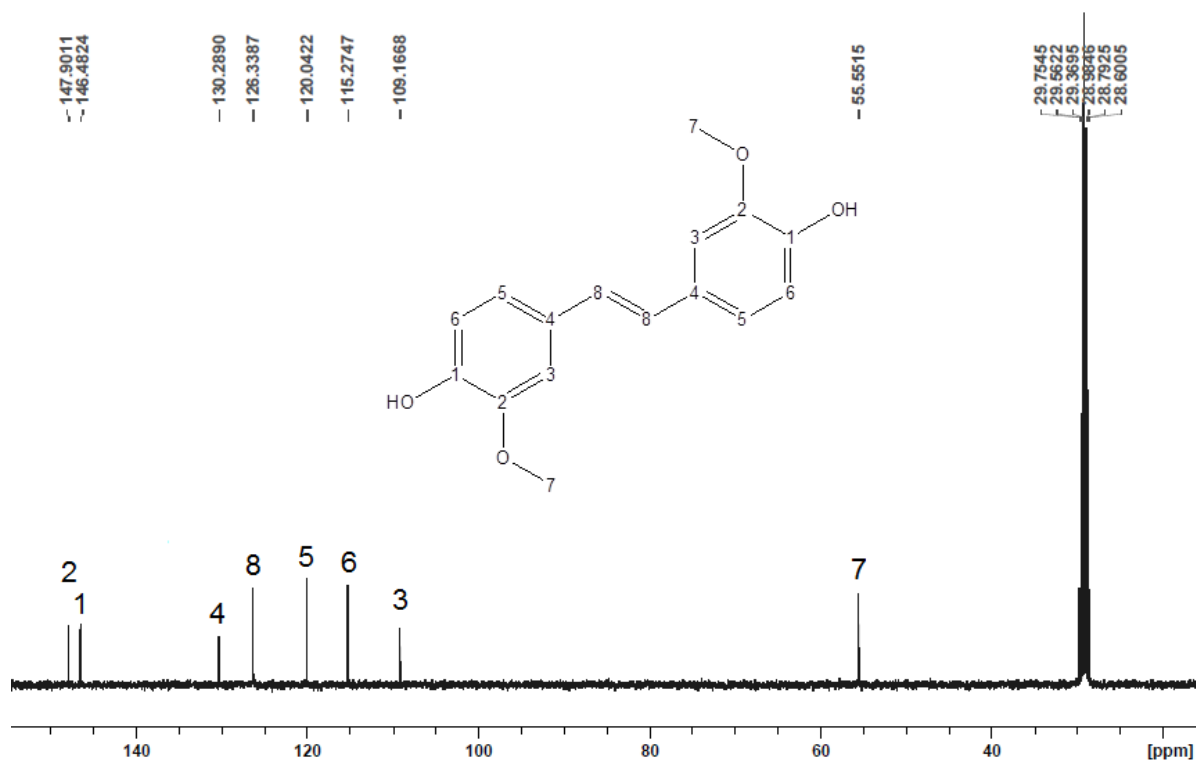


Figura 16 - Espectro de RMN de ^{13}C do produto de autometátese do isoeugenol (**4b**) ($\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz).

Produto de autometátese do isoeugenol (4b)

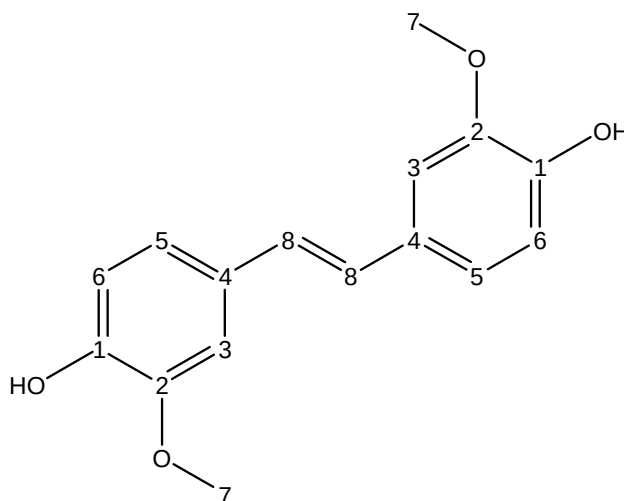


Tabela 8 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de autometátese do isoeugenol (4b)

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	J_3 (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	146,48
2	-	-	-	147,90
3	6,99	s, 2H, Ar:CH	-	109,16
4	-	-	-	130,28
5	6,98	d, 2H, Ar:CH	8,3	120,04
6	6,81	d, 2H, Ar:CH	8,1	115,27
7	3,89	s, 6H, CH_3	-	55,55
8	7,19	s, 2H, CH	-	126,33

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 272/100 $[\text{M}]^{+\bullet}$, 239/6, 211/15, 169/8.

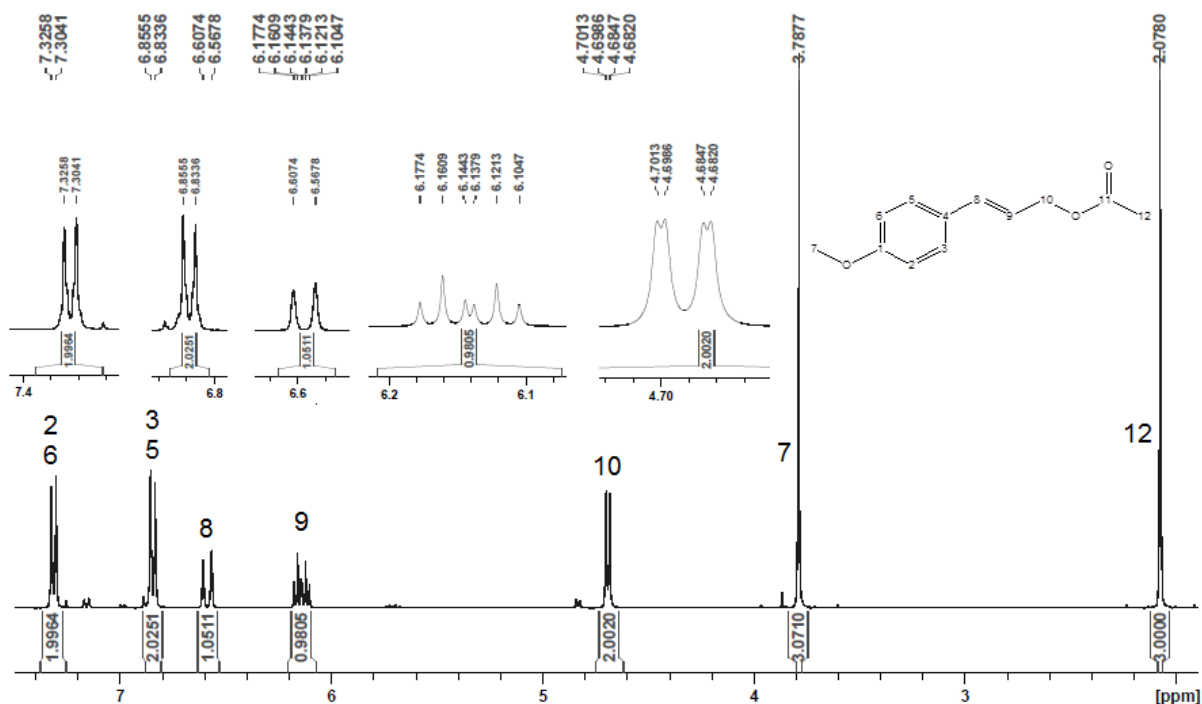


Figura 17 - Espectro de RMN de ¹H do produto de metátese cruzada do anetol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (5a) (CDCl₃, 400 MHz).

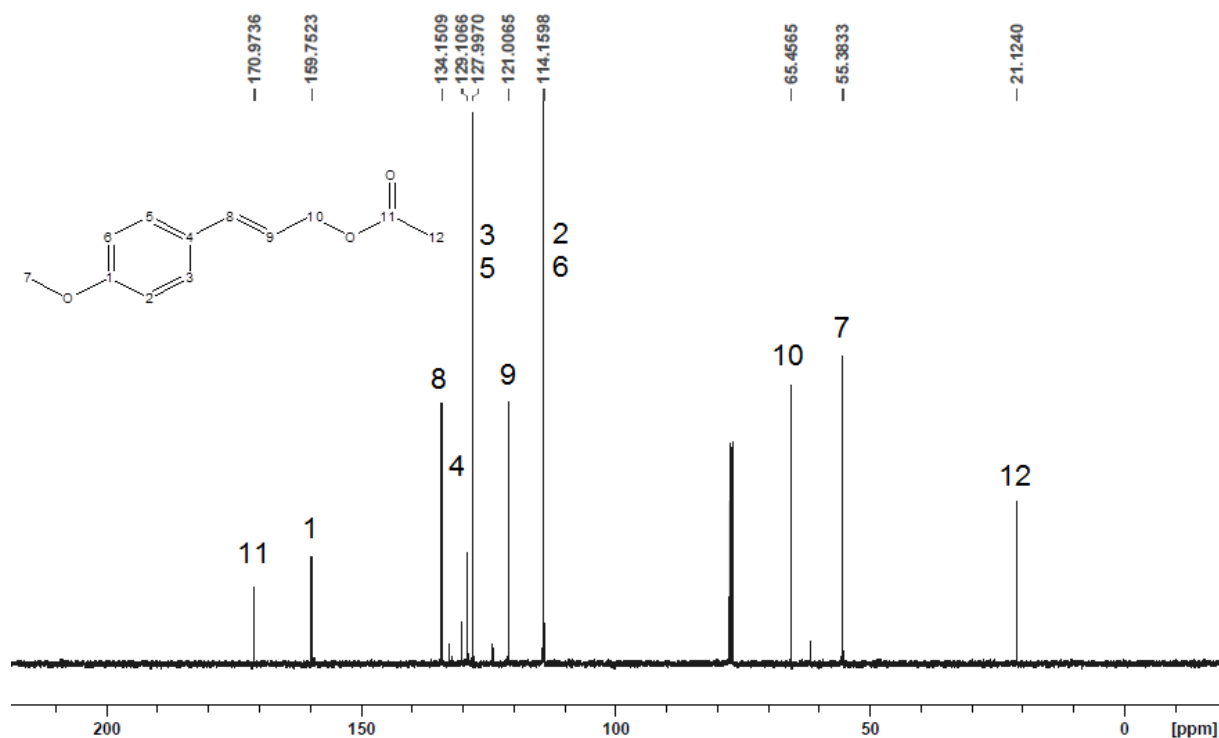


Figura 18 - Espectro de RMN de ¹³C do produto de metátese cruzada do anetol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (5a) (CDCl₃, 100 MHz).

Produto de Metátese Cruzada do anetol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (5a)

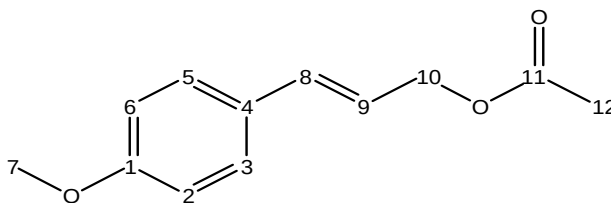


Tabela 9 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese cruzada do anetol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (5a)

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	159,75
2	6,84	d, 1H, Ar:CH	$J_3(8,7)$	114,15
3	7,31	d, 1H, Ar:CH	$J_3(8,7)$	127,99
4	-	-	-	129,10
5	7,31	d, 1H, Ar:CH	$J_3(8,7)$	127,99
6	6,84	d, 1H, Ar:CH	$J_3(8,7)$	114,15
7	3,79	s, 3H, CH_3	-	55,38
8	6,59	d, 1H, CH	$J_3(15,8)$	134,15
9	6,14	td, 1H, CH	$J_3(15,8), J_3(6,6)$	121,09
10	4,69	dd, 2H, CH_2	$J_3(6,6), J_2(1,1)$	65,45
11	-	-	-	170,97
12	2,08	s, 3H, CH_3	-	21,12

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 206/78 $[\text{M}]^{+\bullet}$, 163/100, 147/84, 146/20, 135/58, 121/40, 115/30, 103/48, 91/40, 77/20.

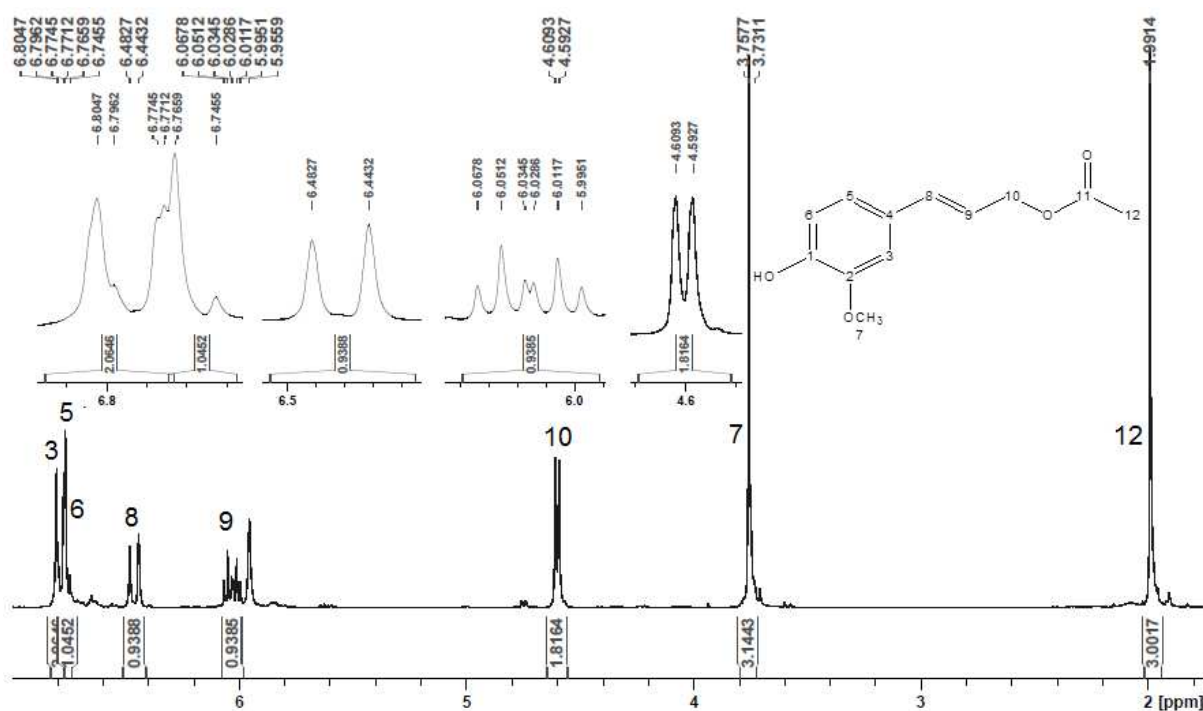


Figura 19 - Espectro de RMN de ¹H do produto de metátese cruzada do isoeugenol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (**5b**) (CDCl₃, 400 MHz).

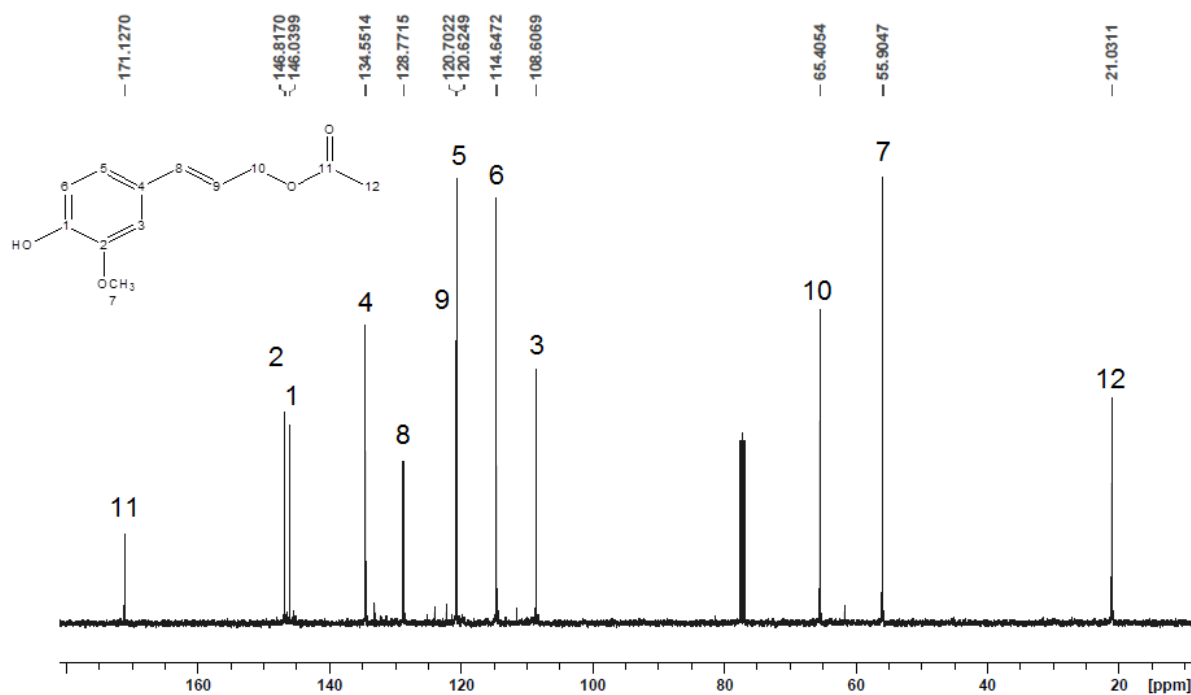


Figura 20 - Espectro de RMN de ¹³C do produto de metátese cruzada do isoeugenol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (**5b**) (CDCl₃, 100 MHz).

Produto de Metátese Cruzada do isoeugenol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (5b)

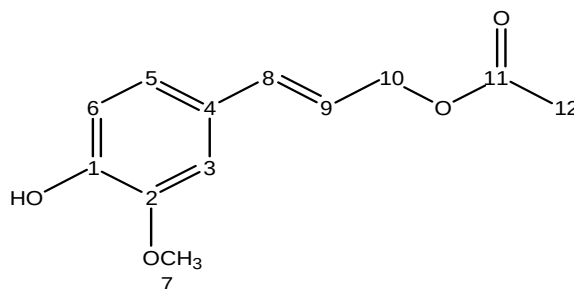


Tabela 10 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese cruzada do isoeugenol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (**5b**)

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	J_3 (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	146,03
2	-	-	-	146,82
3	6,80	s, 1H, Ar:CH	-	108,61
4	-	-	-	134,55
5	6,78	d, 1H, Ar:CH	8,2	120,62 ^a
6	6,73	d, 1H, Ar:CH	8,2	114,65
7	3,75	s, 3H, CH_3	-	55,90
8	6,46	d, 1H, CH	15,8	128,77
9	6,03	td, 1H, CH	15,8; 6,6	120,70 ^a
10	4,60	d, 2H, CH_2	6,6	65,41
11	-	-	-	171,12
12	1,99	s, 3H, CH_3	-	21,03

^aAs atribuições podem estar trocadas.

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 222/67 $[\text{M}]^{+\bullet}$, 179/52, 162/58, 151/22, 147/30, 131/100, 119/72, 103/61, 91/74, 89/12, 77/23, 65/30, 51/12, 45/14.

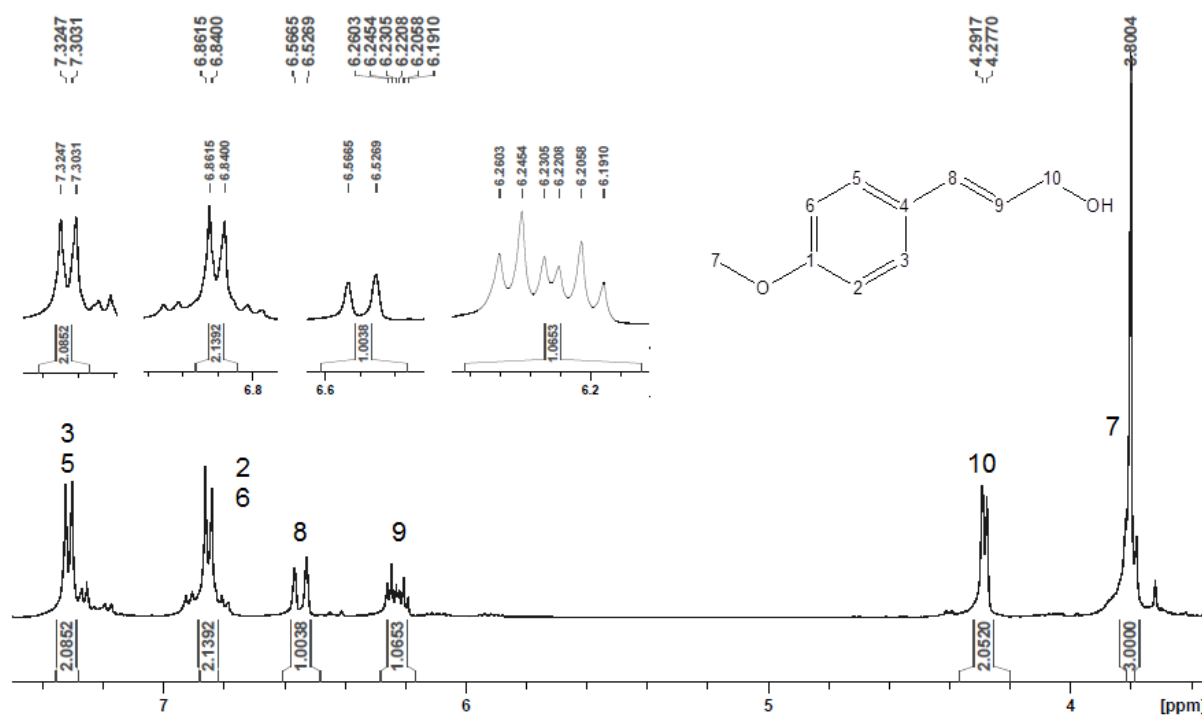


Figura 21 - Espectro de RMN de ¹H do produto de hidrólise de 5a (6a) (CDCl₃, 400 MHz).

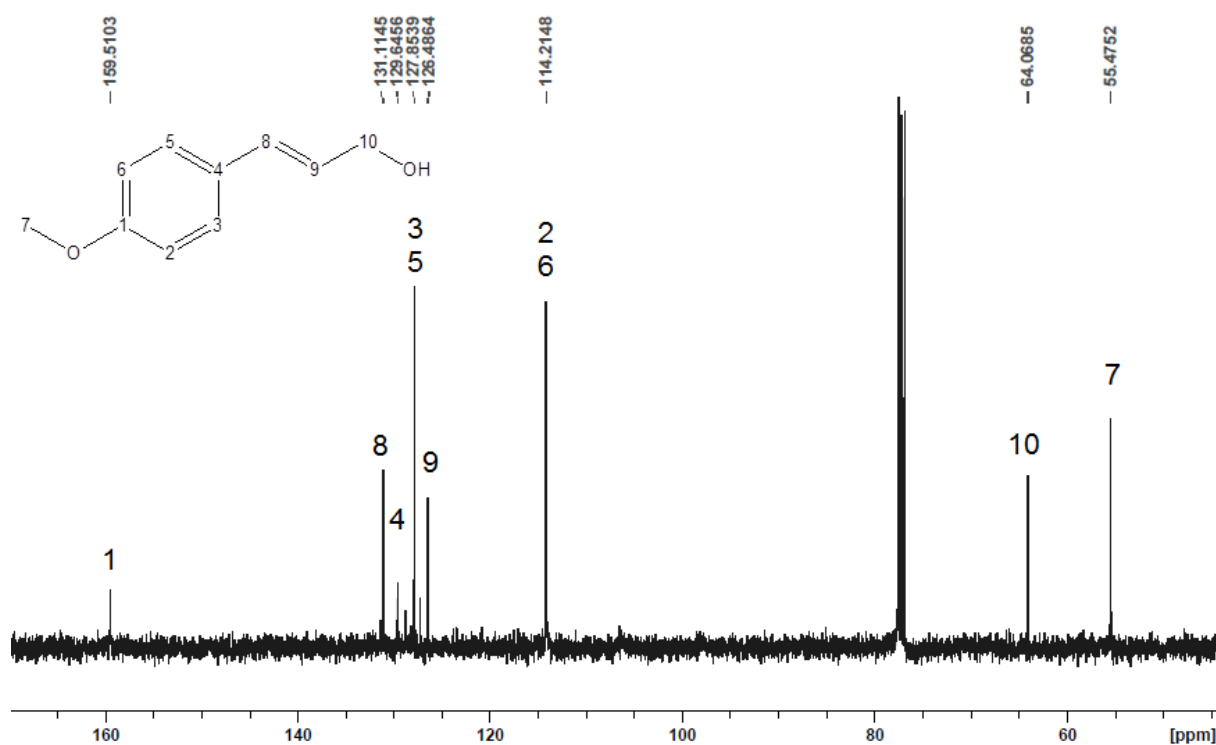
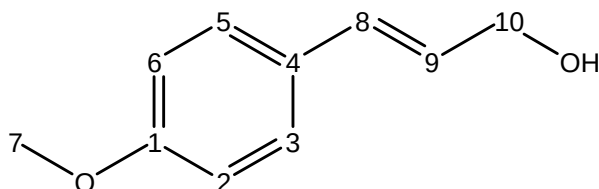


Figura 22 - Espectro de RMN de ¹³C do produto de hidrólise de 5a (6a) (CDCl₃, 100 MHz).

Produto de hidrólise de 5a (6a)**Tabela 11** - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de hidrólise de **5a (6a)**

Nº	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	(δ ppm)	M	J_3 (Hz)	(δ ppm)
1	-	-	-	159,51
2	6,85	d, 1H, Ar:CH	8,6	114,21
3	7,32	d, 1H, Ar:CH	8,6	127,85
4	-	-	-	129,64
5	7,32	d, 1H, Ar:CH	8,6	127,85
6	6,85	d, 1H, Ar:CH	8,6	114,21
7	3,80	s, 3H, CH_3	-	55,47
8	6,55	d, 1H, CH	15,8	131,11
9	6,23	td, 1H, CH	15,8 e 5,8	126,48
10	5,88	d, 2H, CH_2	5,8	64,06

Espectrometria de massas (m/z/ intensidade relativa): 164/48 $[\text{M}]^+$, 121/100, 108/46, 103/20, 91/30, 77/25.

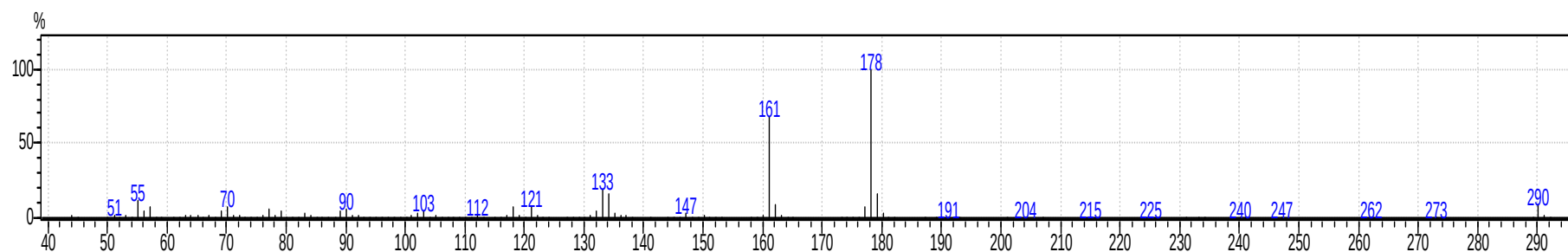


Figura 23 - Espectro de massas do produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de 2-etilexila (**2a**).

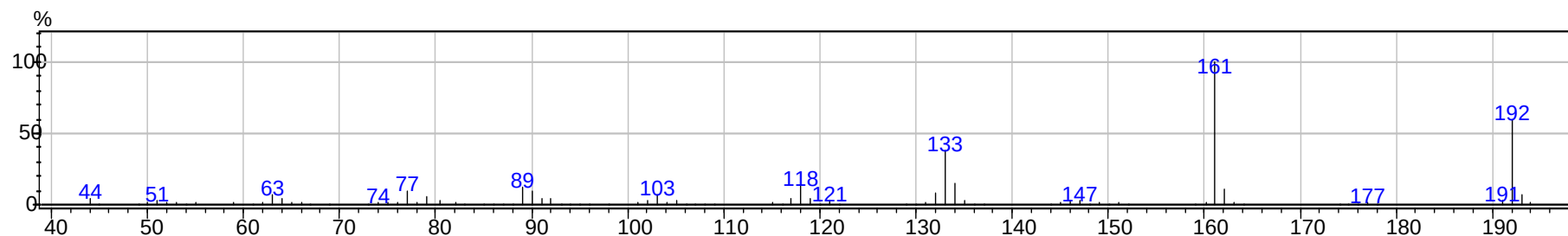


Figura 24 - Espectro de massas do produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila (**2a'**).

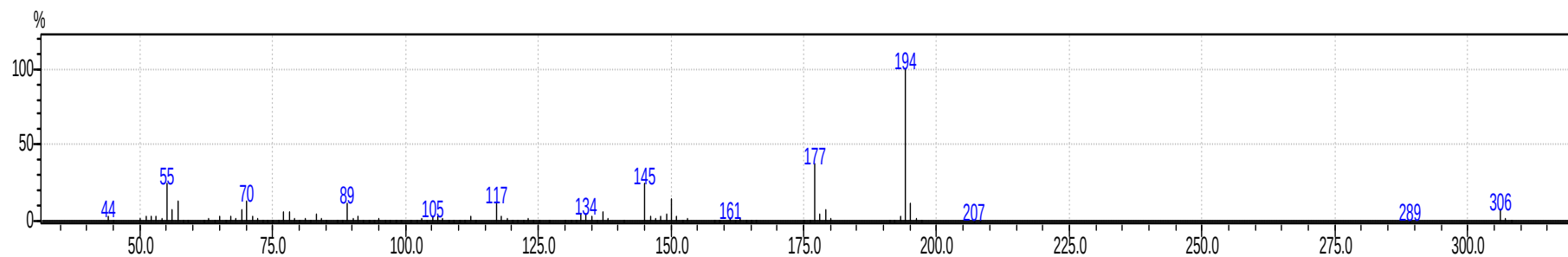


Figura 25 - Espectro de massas do produto de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de 2-etilexila (**2b**).

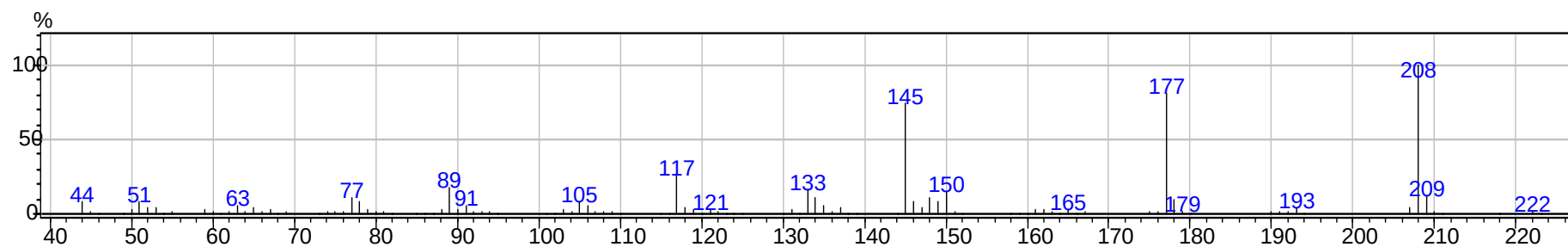


Figura 26 - Espectro de massas do produto de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de metila (2b').

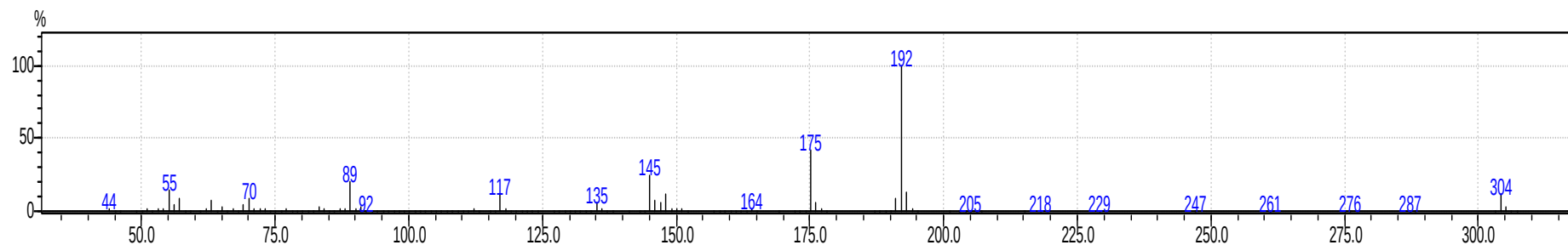


Figura 27 - Espectro de massas do produto de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de 2-etil-hexila (2c).

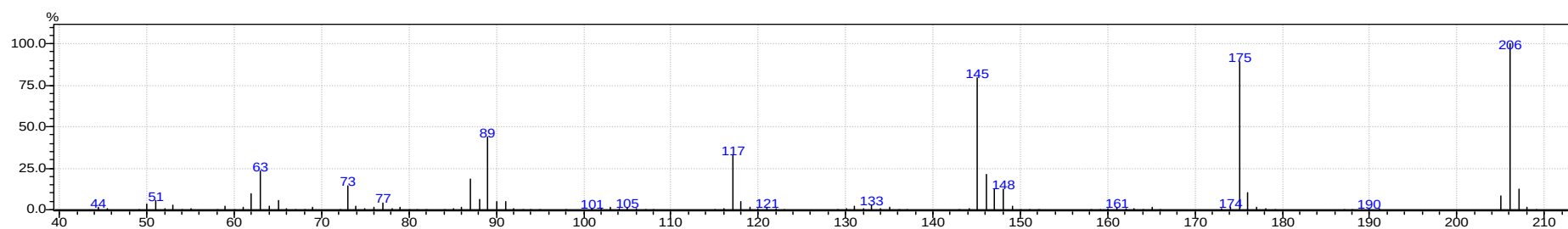


Figura 28 - Espectro de massas do produto de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de metila (2c').

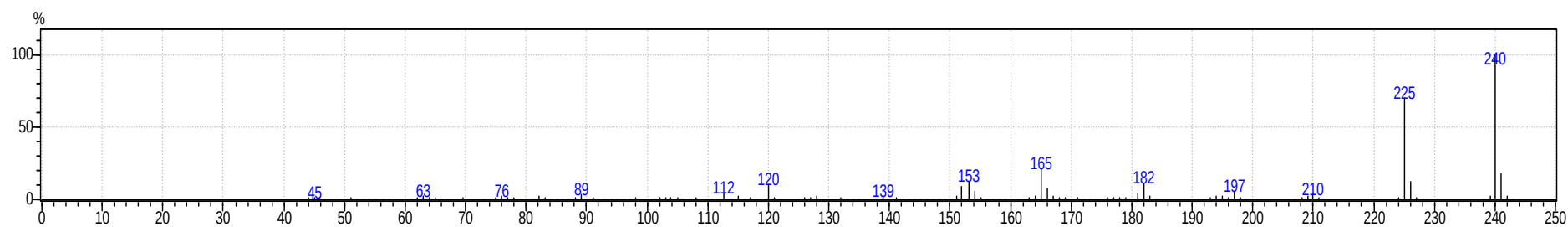


Figura 29 - Espectro de massas do produto de autometátese do anetol (**4a**).

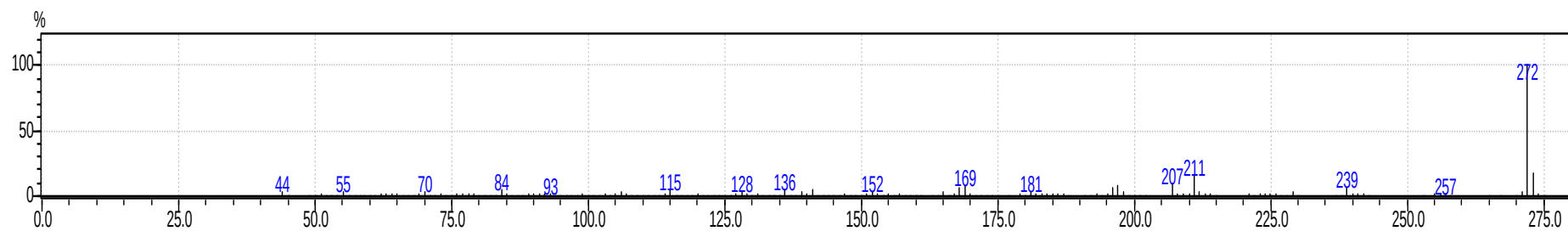


Figura 30 - Espectro de massas do produto de autometátese do isoeugenol (**4b**).

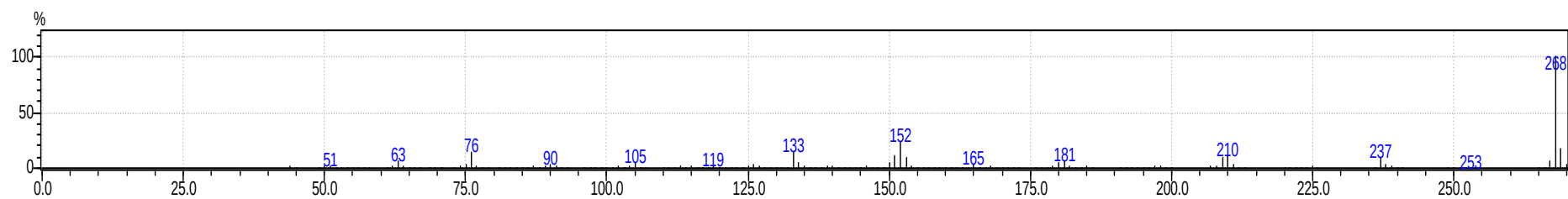


Figura 31 - Espectro de massas do produto de autometátese do isosafrol (**4c**).

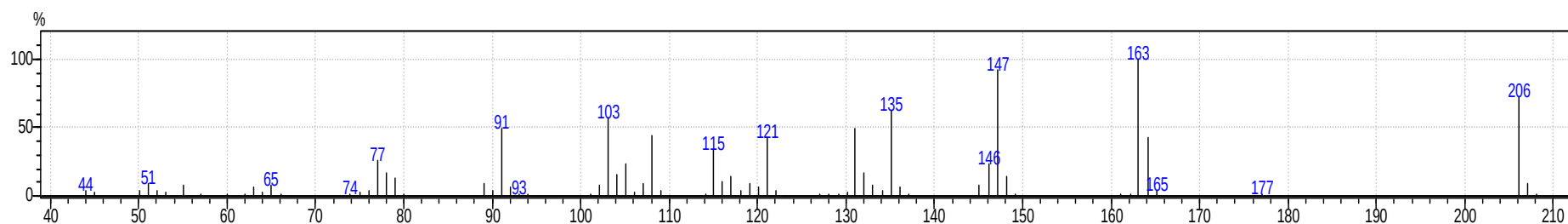


Figura 32 - Espectro de massas do produto de metátese cruzada do anetol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (**5a**).

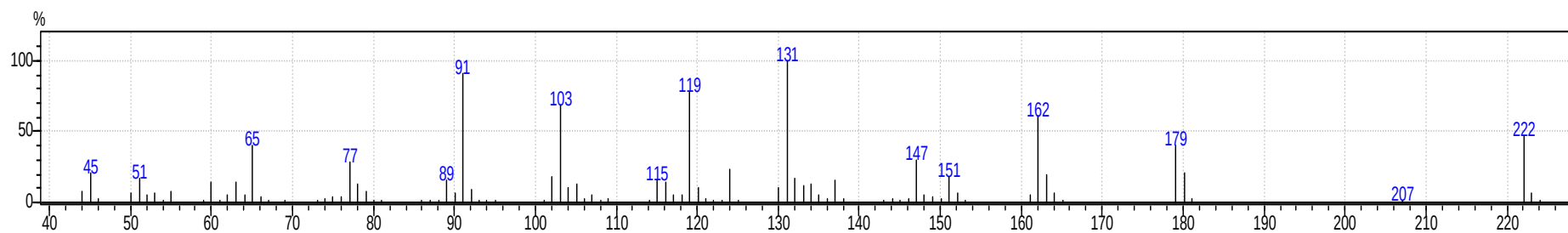


Figura 33 - Espectro de massas do produto de metátese cruzada do isoeugenol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno (**5b**).

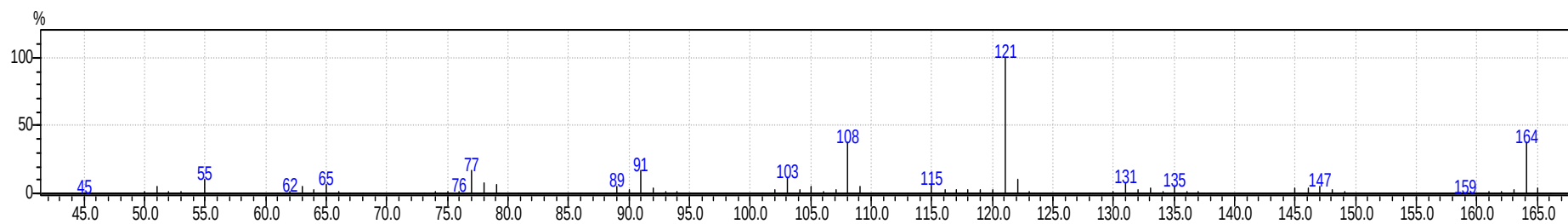


Figura 34 - Espectro de massas do produto de hidrólise de **5a** (**6a**).

ANEXO 2: CROMATOGRAMAS REPRESENTATIVOS

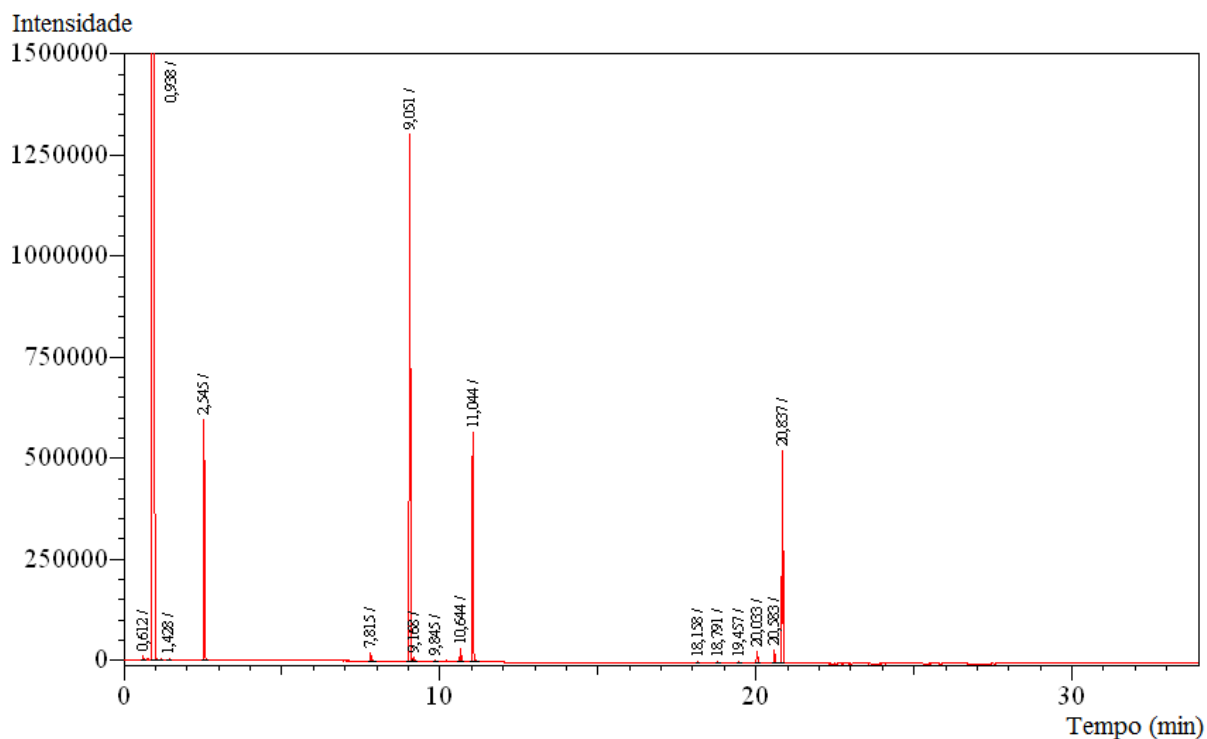


Figura 35 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do anetol com o acrilato de 2-etilexila.

Tabela 12- Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do anetol com o acrilato de 2-etilexila

Tempo de retenção/minutos	Produto
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
7,8	1-metoxi-4-vinilbenzeno (3a)
9,0	acrilato de 2-etilexila
9,3	<i>cis</i> -anetol (1a)
9,8	<i>trans</i> -anetol (1a)
10,6	<i>cis</i> -butenoato de 2-etilexila
11,0	<i>trans</i> -butenoato de 2-etilexila
18,1	maleato de di (2-etilexila)
18,7	<i>cis</i> -4,4'-dimetoxiestilbeno (4a)
19,4	<i>cis</i> -4-metoxicinamato de 2-etilexila (2a)
20,0	fumarato de di (2-etilexila)
20,5	<i>trans</i> -4,4'-dimetoxiestilbeno (4a)
20,8	<i>trans</i> -4-metoxicinamato de 2-etilexila (2a)

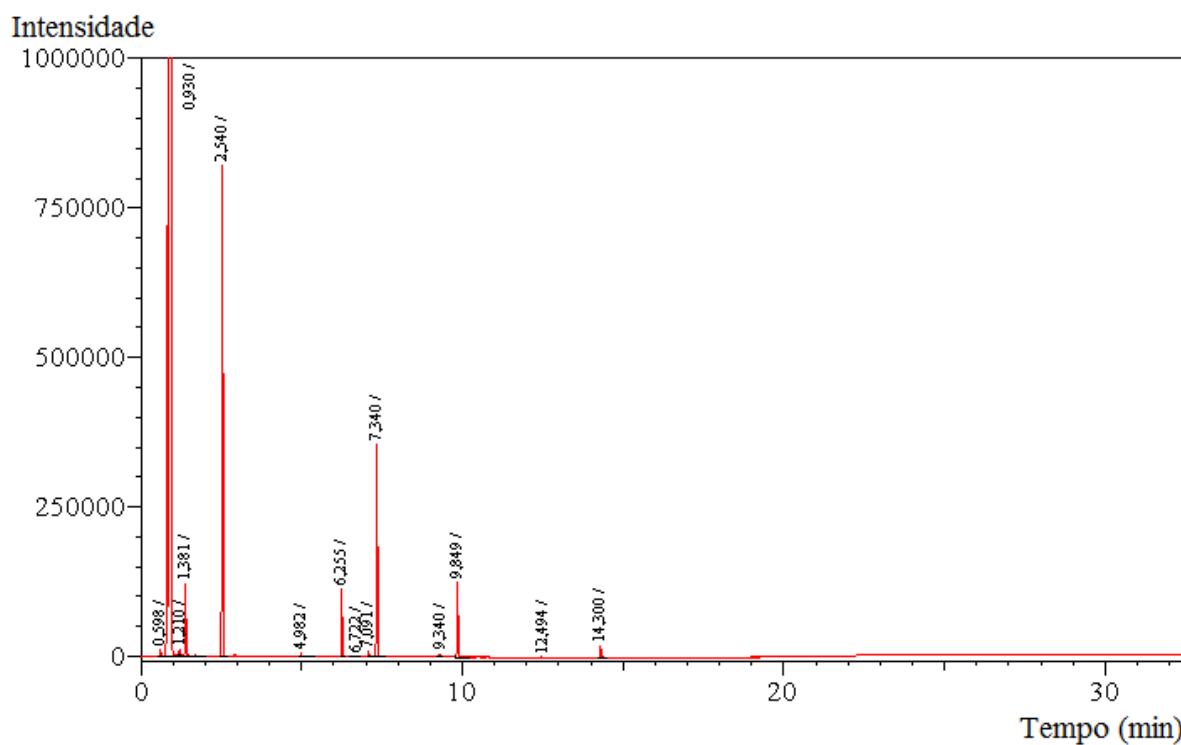


Figura 36 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila.

Tabela 13 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila

Tempo de retenção/minutos	Produto
1,3	acrilato de metila
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
4,9	fumarato de dimetila
6,2	1-metoxi-4-vinilbenzeno (3a)
7,0	<i>cis</i> -anetol (1a)
7,3	<i>trans</i> -anetol (1a)
9,3	<i>cis</i> -4-metoxicinamato de metila (2a')
9,8	<i>trans</i> -4-metoxicinamato de metila (2a')
12,4	<i>cis</i> -4,4'-dimetoxiestilbeno (4a)
16,1	<i>trans</i> -4,4'-dimetoxiestilbeno (4a)

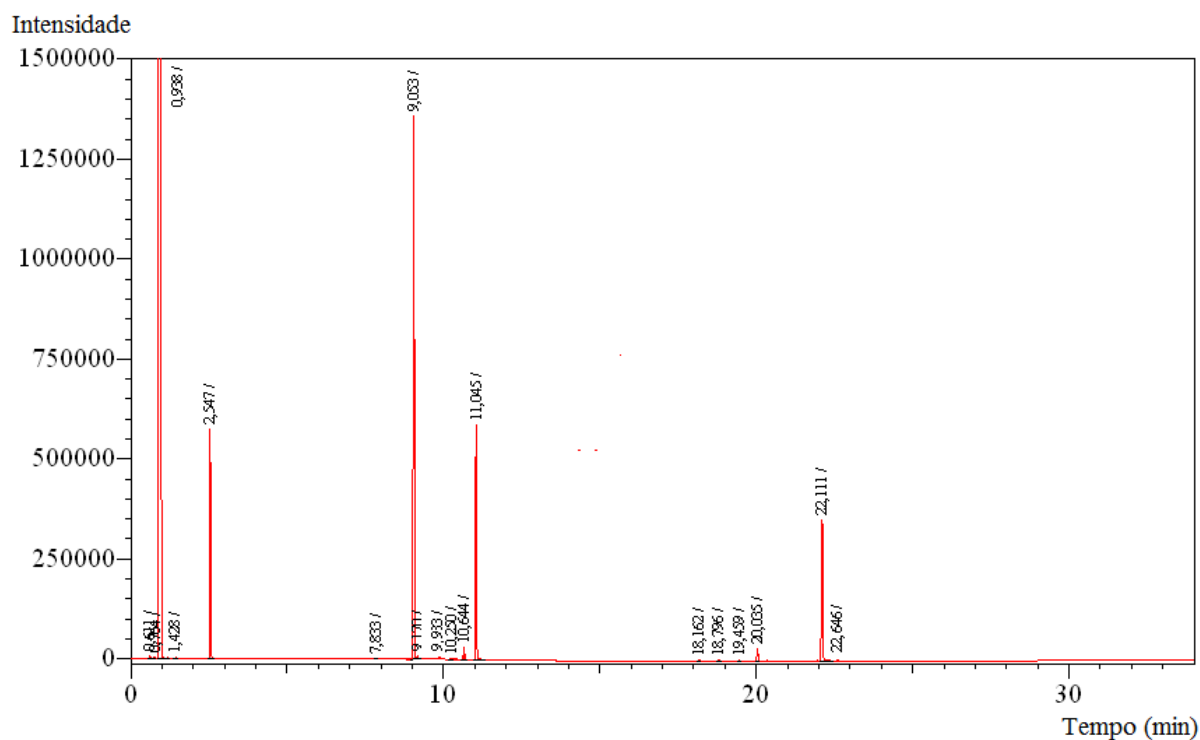


Figura 37 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de 2-etilexila.

Tabela 14 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de 2-etilexila

Tempo de retenção/minutos	Produto
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
7,8	2-metoxi-4-vinilfenol (3b)
9,0	acrilato de 2-etilexila
9,9	<i>cis</i> -isoeugenol (1b)
10,2	<i>trans</i> -isoeugenol (1b)
10,6	<i>cis</i> -butenoato de 2-etilexila
11,0	<i>trans</i> -butenoato de 2-etilexila
18,1	maleato de di (2-etilexila)
18,7	<i>cis</i> -ferulato de 2-etilexila (2b)
19,4	<i>cis</i> -4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxiestilbeno (4b)
20,0	fumarato de di (2-etilexila)
22,1	<i>trans</i> -ferulato de 2-etilexila (2b)
22,6	<i>trans</i> -4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxiestilbeno (4b)

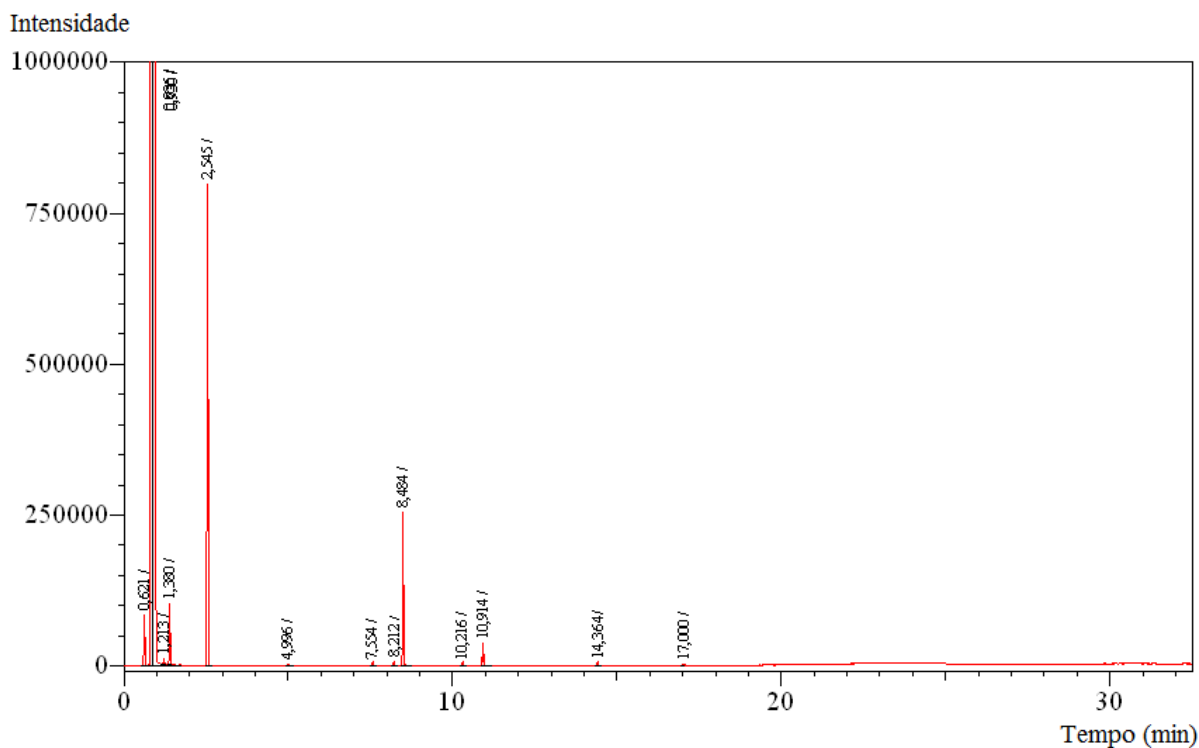


Figura 38 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de metila.

Tabela 15 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de metila

Tempo de retenção/minutos	Produto
1,3	acrilato de metila
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
4,9	fumarato de dimetila
7,5	2-metoxi-4-vinilfenol (3b)
8,2	<i>cis</i> -isoeugenol (1b)
8,4	<i>trans</i> -isoeugenol (1b)
10,2	<i>cis</i> -ferulato de metila (2b')
10,9	<i>trans</i> -ferulato de metila (2b')
14,3	<i>cis</i> -4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxiestilbeno (4b)
17,0	<i>trans</i> -4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxiestilbeno (4b)

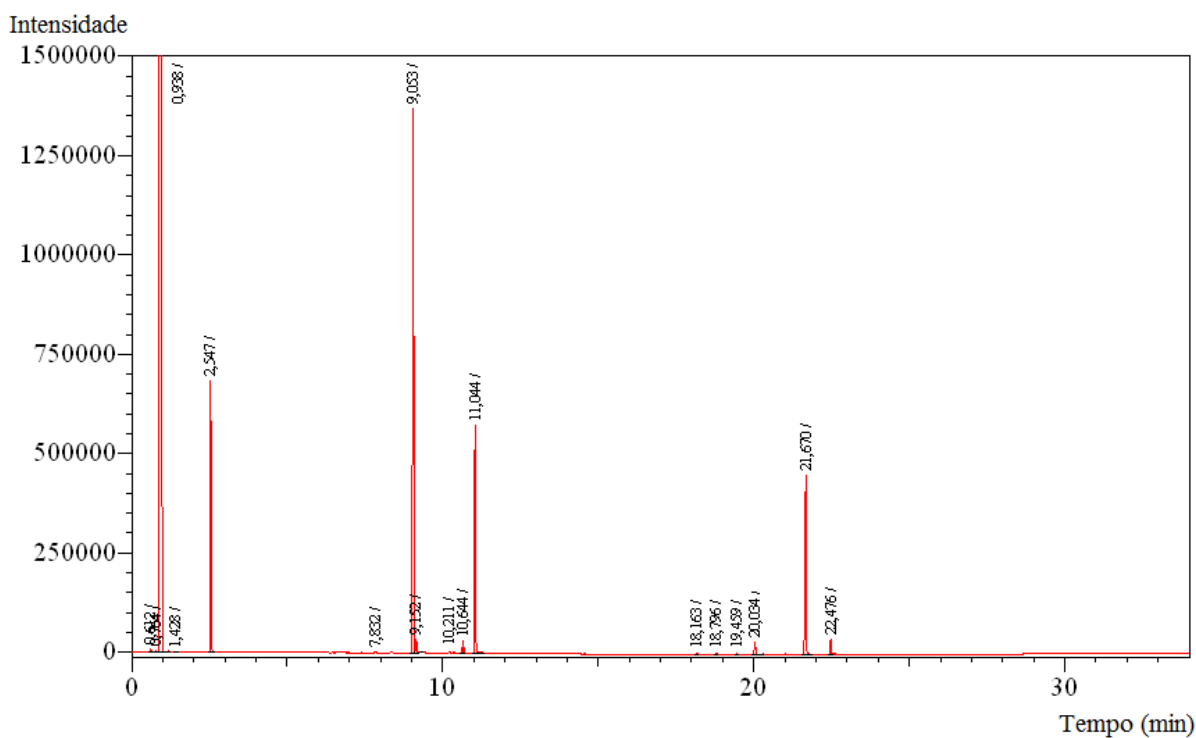


Figura 39 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de 2-etilexila.

Tabela 16 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de 2-etilexila

Tempo de retenção/minutos	Produto
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
7,8	1,2-metilenodioxo-4-vinilbenzeno (3c)
9,0	acrilato de 2-etilexila
10,2	<i>cis</i> -isosafrol (1c)
10,4	<i>trans</i> -isosafrol (1c)
10,6	<i>cis</i> -butenoato de 2-etilexila
11,0	<i>trans</i> -butenoato de 2-etilexila
18,1	maleato de di (2-etilexila)
18,7	<i>cis</i> -1,2-metilenodioxocinamato de 2-etilexila (2c)
19,4	<i>cis</i> -1',2'-dimetilenodioxiestilbeno (4c)
20,0	fumarato de di (2-etilexila)
21,6	<i>trans</i> -1,2-metilenodioxocinamato de 2-etilexila (2c)
22,4	<i>trans</i> -1',2'-dimetilenodioxiestilbeno (4c)

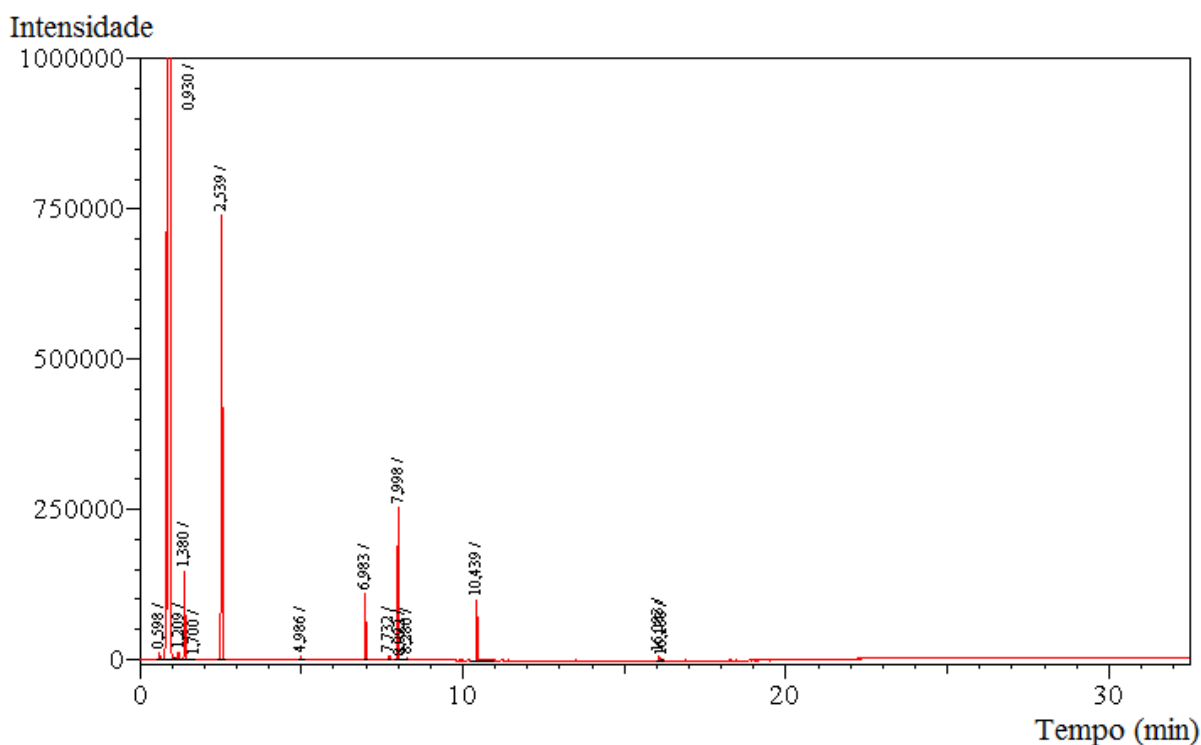


Figura 40 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de metila.

Tabela 17 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de metila

Tempo de retenção/minutos	Produto
1,3	acrilato de metila
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
4,9	fumarato de dimetila
6,9	1,2-metilenodioxo-4-vinilbenzeno (3c)
7,7	<i>cis</i> -isosafrol (1b)
7,9	<i>trans</i> -isosafrol (1b)
10,2	<i>cis</i> -1,2-metilenodioxocinamato de metila (2c')
10,4	<i>trans</i> -1,2-metilenodioxocinamato de metila (2c')
16,0	<i>cis</i> -1',2'-dimetilenodioxiestilbeno (4c)
17,1	<i>trans</i> -1',2'-dimetilenodioxiestilbeno (4c)

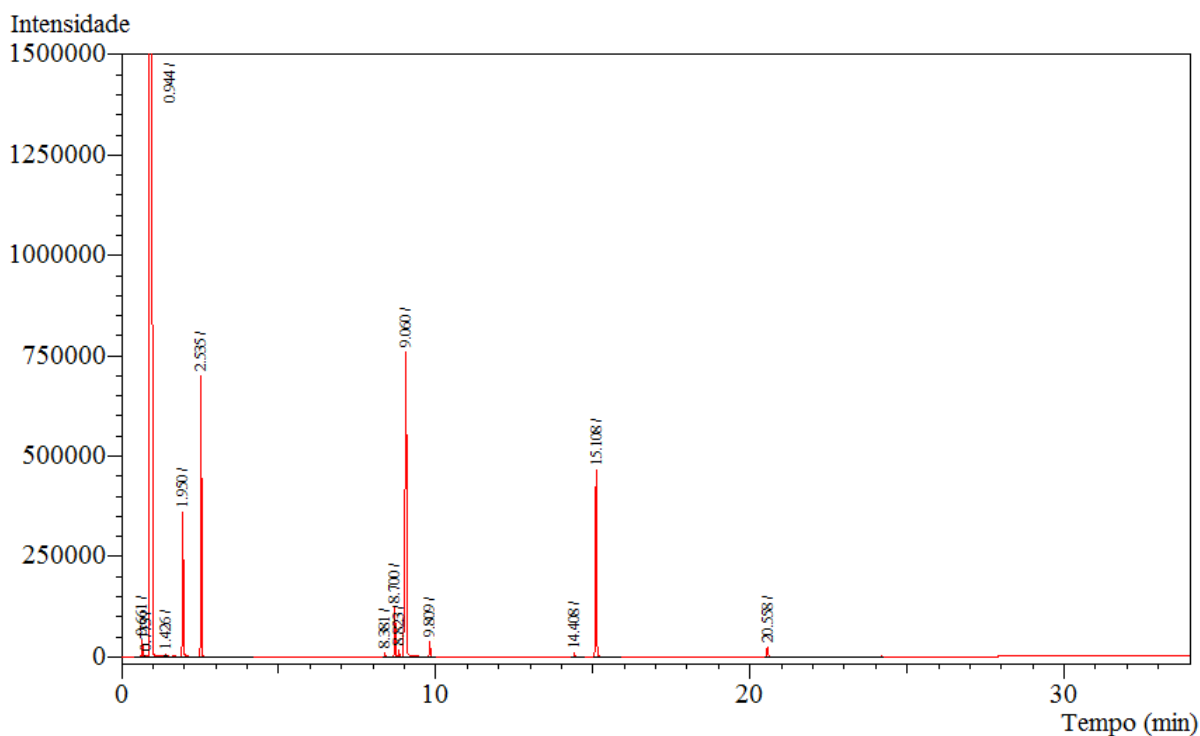


Figura 41 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do anetol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.

Tabela 18- Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do anetol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno

Tempo de retenção/minutos	Produto
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
8,3	<i>cis</i> -acetato de but-2-en-1-ila
8,7	<i>cis</i> -1,4-diacetoxibut-2-eno
8,8	<i>trans</i> -acetato de but-2-en-1-ila
9,0	<i>trans</i> -1,4-diacetoxibut-2-eno
9,3	<i>cis</i> -anetol (1a)
9,8	<i>trans</i> -anetol (1a)
14,4	<i>cis</i> -acetato de 4-metoxicinamila (5a)
15,1	<i>trans</i> -acetato de 4-metoxicinamila (5a)
20,5	<i>trans</i> -4,4'-dimetoxiestilbeno (4a)

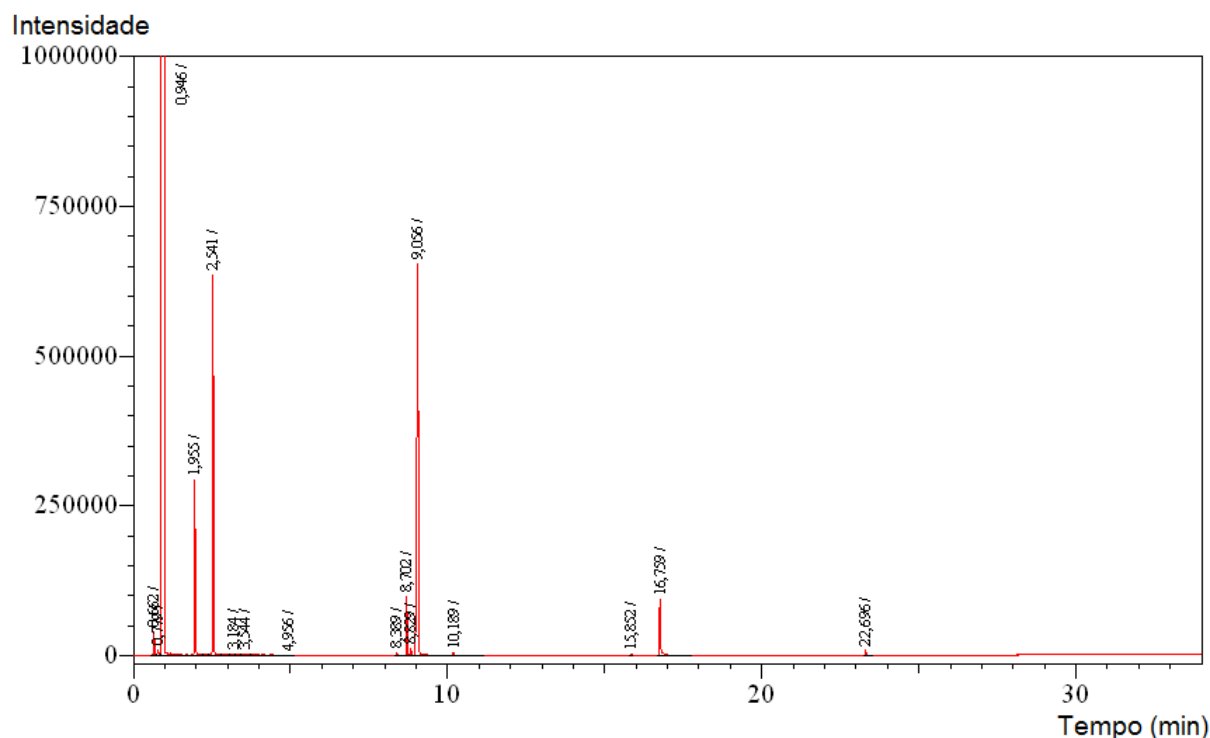


Figura 42 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isoeugenol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno.

Tabela 19 - Cromatograma representativo da reação de metátese cruzada do isoeugenol com o 1,4-diacetoxibut-2-eno

Tempo de retenção/minutos	Produto
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
8,3	<i>cis</i> -acetato de but-2-en-1-ila
8,7	<i>cis</i> -1,4-diacetoxibut-2-eno
8,8	<i>trans</i> -acetato de but-2-en-1-ila
9,0	<i>trans</i> -1,4-diacetoxibut-2-eno
9,9	<i>cis</i> -isoeugenol (1b)
10,2	<i>trans</i> -isoeugenol (1b)
15,8	<i>cis</i> -acetato de coniferila (5b)
16,7	<i>trans</i> -acetato de coniferila (5b)
22,6	<i>trans</i> -4,4'-dimetoxiestilbeno (4b)

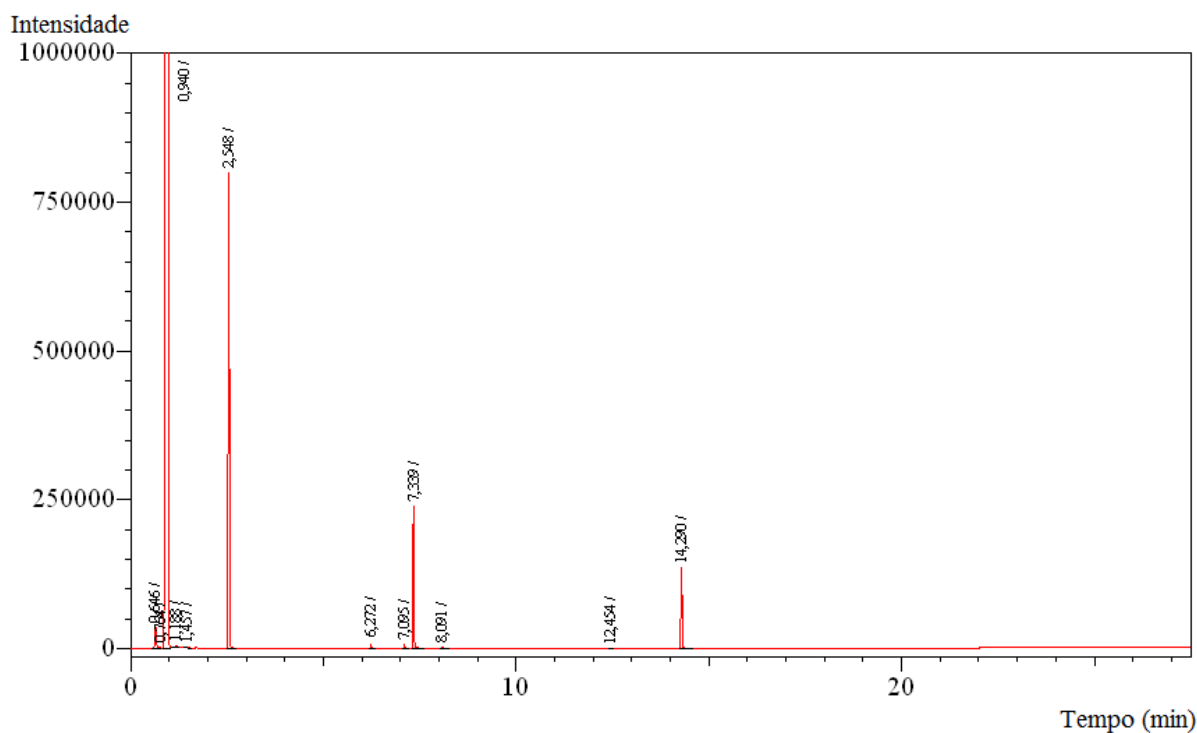


Figura 43 - Cromatograma representativo da reação de autometátese do anetol.

Tabela 20 - Cromatograma representativo da reação de autometátese do anetol

Tempo de retenção/minutos	Produto
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
6,2	1-metoxi-4-vinilbenzeno (3a)
7,0	<i>cis</i> -anetol (1a)
7,3	<i>trans</i> -anetol (1a)
8,0	<i>trans</i> -1-metoxi-4-but-1-enilbenzeno (6a)
12,4	<i>cis</i> -4,4'-dimetoxiestilbeno (4a)
14,2	<i>trans</i> -4,4'-dimetoxiestilbeno (4a)

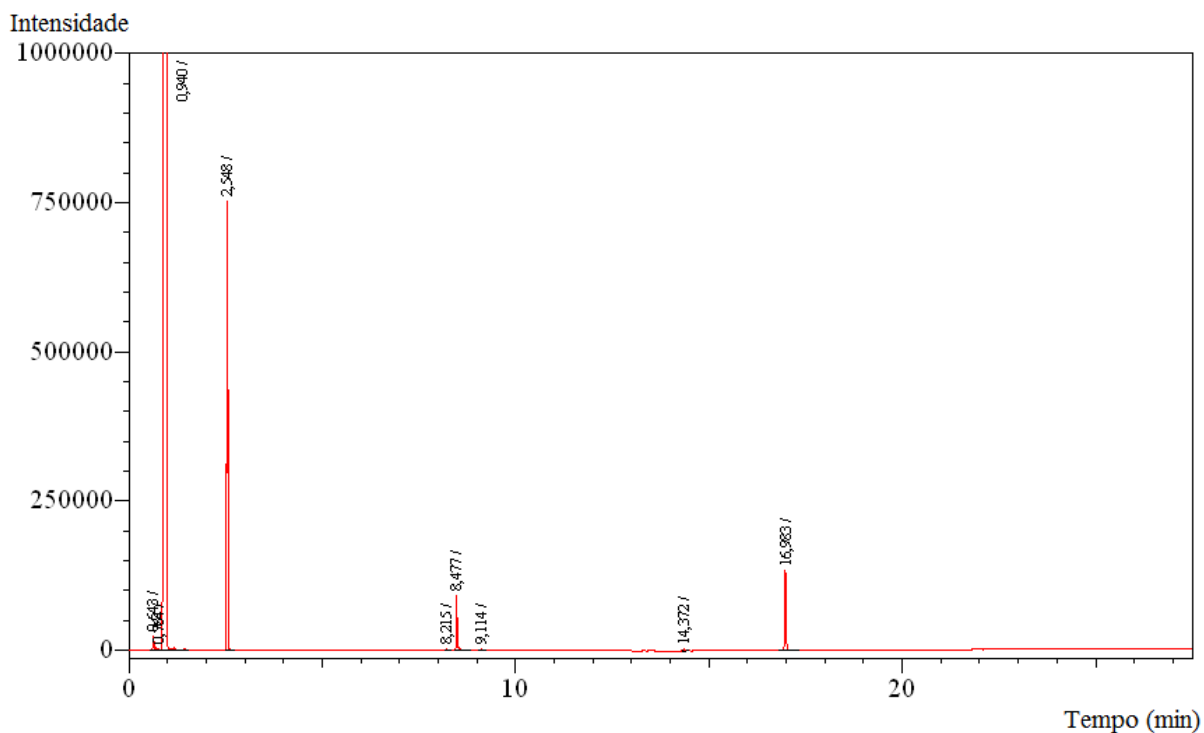


Figura 44 - Cromatograma representativo da reação de autometátese do isoeugenol.

Tabela 21 - Cromatograma representativo da reação de autometátese do isoeugenol

Tempo de retenção/minutos	Produto
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
8,2	<i>cis</i> -isoeugenol (1b)
8,4	<i>trans</i> -isoeugenol (1b)
9,1	2-metoxi-4-but-1-enilfenol (6b)
14,3	<i>cis</i> -4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxiestilbeno (4b)
16,9	<i>trans</i> -4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxiestilbeno (4b)

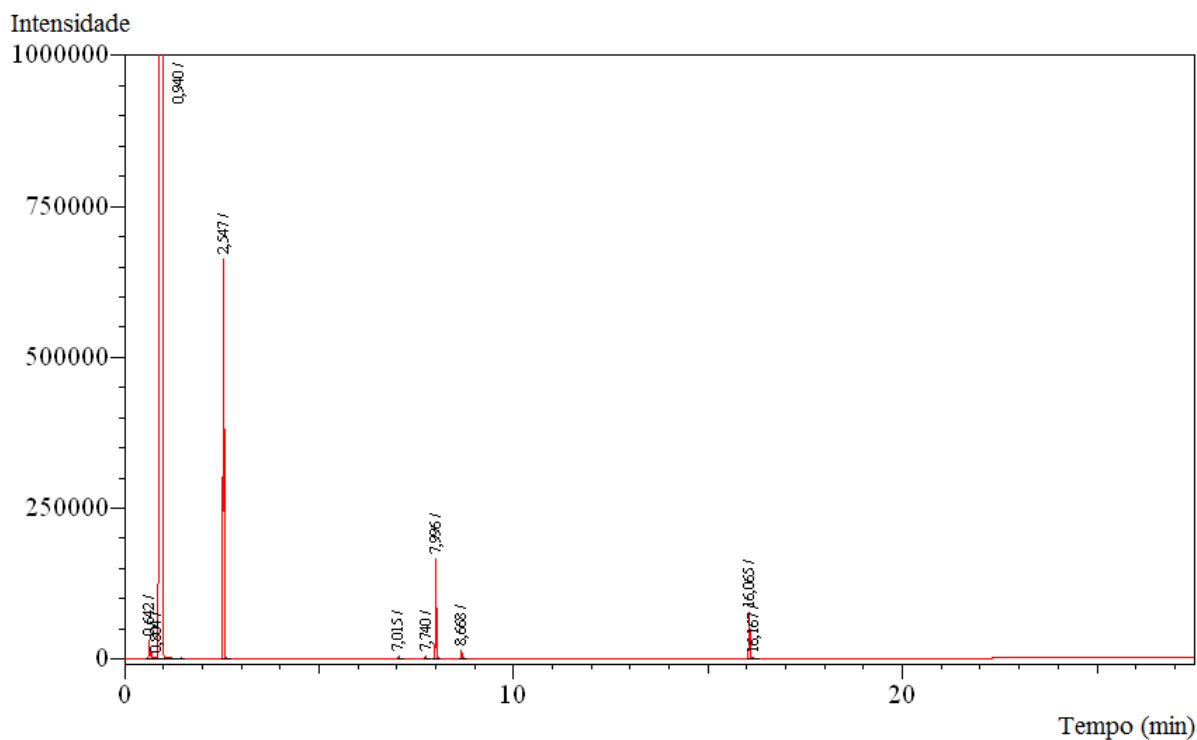


Figura 45 - Cromatograma representativo da reação de autometátese do isosafrol.

Tabela 22 - Cromatograma representativo da reação de autometátese do isosafrol

Tempo de retenção/minutos	Produto
2,5	<i>p</i> -xileno (padrão interno)
7,0	1,2-metilenodioxo-4-vinilbenzeno (3c)
7,7	<i>cis</i> -isosafrol (1c)
7,9	<i>trans</i> -isosafrol (1c)
8,6	<i>trans</i> -1,2-metilenodioxo-4-but-1-enilbenzeno (6c)
16,0	<i>cis</i> -1',2'-dimetilenodioxiestilbeno (4c)
16,1	<i>trans</i> -1',2'-dimetilenodioxiestilbeno (4c)

ANEXO 3: PUBLICAÇÕES

Os resultados apresentados nessa tese foram publicados nos seguintes artigos científicos e congressos.

Artigos publicados em periódicos:

- [1] **Santos, A. G.**; Bailey, G. A.; dos Santos, E. N.; Fogg, D. E. *Overcoming catalyst decomposition in acrylate metathesis: polyphenol resins as enabling agents for PCy_3 – stabilized metathesis catalysts*. ACS Catalysis, 7, 3181-3189, **2017**.
- [2] Granato, A. V.; **Santos, A. G.**; dos Santos, E. N. *p-Cymene as solvent for olefin metathesis: matching efficiency and sustainability*. ChemSusChem, 10, 1832-1837, **2017**.

Trabalho apresentado em congresso:

- [1] **Santos, A. G.**; dos Santos, E. N. *Cross-metathesis of propenyl benzenes with acrylates for the synthesis of cinnamates and ferulates*. 5° Simpósio Latinoamericano de Química de coordination y organometálica - 5° SILQCOM. Angra dos Reis, **2015**.