

Transformação de olefinas alil aromáticas
pela seqüência: hidroformilação/ condensação
de Knoevenagel / hidrogenação

Miguel de Araújo Medeiros

Esta dissertação foi realizada sob
a orientação do Professor Dr.
Eduardo Nicolau dos Santos.

*Dedico este trabalho à princesa do livro
"O sapo que sonhou em ser príncipe".
Ser de grande importância em minha vida.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela oportunidade de viver este momento e ganhar a cada dia, um pouco mais de conhecimento.

Ao Professor Eduardo Nicolau pela orientação deste trabalho.

Aos colegas de laboratório: Juliana, Eduardo, Gilberto, Luciano, Renata, Patrícia, Ênio, Cristiane, Luciana, Marcelo, Bruno, Glenda, Humberto, Kelly e Vinícius, pela companhia nos longos dias de 2005 e 2006.

À Aline pela amizade e força durante alguns momentos difíceis deste trabalho.

À Daniela pela amizade, força e disposição em várias discussões sobre o trabalho.

Ao Schubert pelo grande auxílio na etapa final deste trabalho e pelas grandes discussões.

Aos amigos Maurício, Marco Aurélio (em memória), Leandro e Wellington pelos grandes ensinamentos durante a minha vida.

Aos meus familiares por acreditarem que eu poderia sempre ir um pouco além.

À Joyce pela amizade, companhia e disposição em alguns momentos da minha vida.

E a todos aqueles que participaram ou participam da minha vida.

Índice Geral

Índice de Tabelas	vi
Índice de Figuras	vii
Lista de Abreviaturas	x
Resumo	xi
Abstract	xii
Capítulo 1	xiii
Introdução	xiii
1.1) Catálise	1
1.2) Hidroformilação	1
1.2.1) Aspectos mecanísticos da hidroformilação	6
1.3) Condensação de Knoevenagel	9
1.3.1) Mecanismo para a condensação de Knoevenagel	10
1.3.5) Reações Competitivas	19
1.4) Processos Tandem	21
1.4.1) <i>tandem ortogonal</i>	22
1.4.2) <i>auto-tandem</i>	24
1.4.3) <i>tandem assistido</i>	24
Capítulo 2	26
Objetivos	27
Capítulo 3	28
Parte Experimental	28
3.1) Reagentes Comerciais	29
3.2) Reagentes não comerciais	30
3.3) Testes catalíticos	32
3.4) Instrumentação	33
3.5) Caracterização dos produtos	34
Capítulo 4	45
Resultados e discussão	45
4.1) Efeito da natureza do solvente	46
4.2) Influência da base utilizada como catalisador na etapa de condensação	52
4.2.1) Utilização de acetatos de bases nitrogenadas	52
4.2.2) Utilização de bases livres de fósforo e nitrogênio como catalisadores para a etapa de condensação	58
4.2.3) Efeito da concentração da base na seqüência <i>hf/ck/hg</i>	60
4.3) Efeito da temperatura	64
4.4) Extensão dos estudos a outros compostos com metileno ativo	67
4.5) Extensão dos estudos a outras olefinas alil aromáticas	73
4.7) Influência do agente secante na seqüência <i>hf/ck/hg</i>	84
Capítulo 5	85
Conclusões	85
Referências Bibliográficas	87
Anexos	90

Índice de Tabelas

Tabela 1. Tempo de reação para 50% de conversão ($t_{1/2}$) na condensação do 2-furaldeído com cianoacetato de etila, catalisada por Xonotlita [25].	13
Tabela 2. Investigação do efeito do solvente na condensação do benzaldeído e cianoacetato de etila, na presença de NAP ^a [26].	14
Tabela 3. Condensação da metilexilcetona com cianoacetato de metila [32]. .	17
Tabela 4. Seqüência tandem para o eugenol (1a): efeito do solvente ^a	47
Tabela 5. Seqüência tandem para o eugenol (1a): efeito do catalisador da condensação ^a	52
Tabela 6. Seqüência tandem <i>hf/ck/hg</i> para o eugenol (1a): efeito da base livre no meio ^a	58
Tabela 7. Seqüência tandem para o eugenol (1a): efeito da concentração do catalisador na condensação ^a	61
Tabela 8. Seqüência tandem para o eugenol (1a): efeito da temperatura ^a	66
Tabela 9. Seqüência tandem para o eugenol: efeito do composto com metileno ativo na condensação ^a	67
Tabela 10. Seqüência tandem para o eugenol (1a): estudo da estabilidade da dicetona α -insaturada, derivada da acetoacetona ^a	73
Tabela 11. Seqüência tandem: efeito do substituinte no anel do substrato ^a	75
Tabela 12. Seqüência tandem para o eugenol: efeito do ligante auxiliar de fósforo na seqüência ^a	80
Tabela 13. Influência da difosfina (NAPHOS) na etapa de hidroformilação ^a	83
Tabela 14. Seqüência tandem para o eugenol (1a): efeito do agente secante na condensação ^a	84

Índice de Figuras

Figura 1. Velocidade relativa de hidroformilação, em condições de reação, comparáveis	3
Figura 2. Espécies cataliticamente ativas de Rh com ligantes bidentados	6
Figura 3. Processo tandem ortogonal, para obtenção de polietileno ramificado, empregando três catalisadores metálicos distintos	23
Figura 4. Evolução dos produtos na seqüência hf/ck/hg , em função do tempo, com variação do solvente.	50
Figura 5. Distribuição dos produtos da condensação utilizando vários sais como catalisadores, na seqüência hf/ck/hg	53
Figura 6. Evolução dos produtos na seqüência tandem hf/ck/hg com a variação do catalisador básico.	57
Figura 7. Fosfinas com caráter básico dependente dos grupos ligados ao átomo de fósforo. ..	59
Figura 8. Eficiência do catalisador básico na seqüência hf/ck/hg	60
Figura 9. Evolução da formação de produtos de condensação, em etanol, para 1a	62
Figura 10. Evolução dos produtos na seqüência hf/ck/hg , em função do tempo, na presença de acetato de piperidina.	63
Figura 11. Evolução dos produtos na seqüência hf/ck/hg , em função do tempo, com variação da temperatura.	65
Figura 12. Formação de produtos de descarboxilação, com a variação da temperatura, em 4 horas de reação.	67
Figura 13. Evolução dos produtos na seqüência hf/ck/hg , em função do tempo, com variação do composto dicarbonílico.	68
Figura 14. Efeito do composto metilênico ativado na condensação com o aldeído derivado do eugenol.	69
Figura 15. Estrutura dos três substratos: (1a) eugenol; (1b) éter metílico do eugenol e (1c) safrol.	74
Figura 16. Consumo da olefina na seqüência tandem.	74
Figura 17. Efeito da olefina na seqüência tandem com o acetoacetato de etila.	75
Figura 18. Evolução dos produtos na seqüência hf/ck/hg , em função do tempo, com variação da olefina alil aromática.	76
Figura 19. Ligantes de fósforo utilizados na hidroformilação de 1a	79
Figura 20. Retro-doação envolvendo Rh, fosfinas e CO.	79
Figura 21. Modelo esquemático para o ângulo de Cone (θ), de Tolman, para fosfinas.	80

Figura 22. Evolução dos produtos na seqüência <i>hf/ck/hg</i> , em função do tempo, com variação do ligante auxiliar de fósforo na hidroformilação.	82
Figura 23. Espectro de massa do composto 6bi.	92
Figura 24. Ampliação do espectro de massa do composto 6bi, mostrando o sinal do íon molecular.	92
Figura 25. Espectro de massa do composto 10bi.	93
Figura 26. Ampliação do espectro de massa do composto 10bi, mostrando o sinal do íon molecular.	93
Figura 27. Espectro de massa do composto 5bj.	94
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do composto 6ai.	95
Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6ai.	96
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6ai.	96
Figura 31. Mapa de contorno COSY do composto 6ai.	97
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do composto 6al.	98
Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6al.	98
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6al.	99
Figura 35. Mapa de contorno COSY do composto 6al.	99
Figura 36. Mapa de contorno HMQC do composto 6al.	100
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto 6aj.	101
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6aj.	101
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6aj.	102
Figura 40. Mapa de contorno COSY do composto 6aj.	102
Figura 41. Mapa de contorno HMQC do composto 6aj.	103

Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do composto 6bi.	104
Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6bi.	105
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H do composto 6bl.	106
Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6bl.	106
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6bl.	107
Figura 47. Mapa de contorno COSY do composto 6bl.	107
Figura 48. Mapa de contorno HMQC do composto 6bl.	108
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto 6bj.	109
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6bj.	109
Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6bj.	110
Figura 52. Mapa de contorno COSY do composto 6bj.	110
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do composto 6ci.	111
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6ci.	112
Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6ci.	113
Figura 56. Mapa de contorno COSY do composto 6ci.	114
Figura 57. Mapa de contorno HMQC do composto 6ci.	115
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H do composto 7bi.	116
Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7bi.	117

Lista de Abreviaturas

TMS:	tetrametilsilano
CG:	cromatografia gasosa
CG/MS:	cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de massas
COD	1,5-ciclooctadieno
$\nu(\text{CO})$:	frequência de estiramento da ligação (CO)
δ :	deslocamento químico
RMN- ¹ H:	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN- ¹³ C	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de carbono
COSY:	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos homonucleares
HMQC:	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos heteronucleares
DEPT:	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
PPh ₃ :	Trifenilfosfina
PCy ₃ :	Tricicloexilfosfina
dppe:	1,2-bis(difenilfosfino)etano
NAPHOS:	2,2-[bis(difenilfosfino)metil]-1,1-binaftila
BISBI:	2,2-[bis(difenilfosfino)metil]-1,1-bifenila
XANTPHOS:	9,9-dimetil-4,6-bis(difenilfosfino)xanteno
s	simpleto
d	duplete
t	tripleto
q	quarteto
qt	quinteto
m	múltiplo
m/z	razão massa/carga
MeO	metoxila
AcO	acetato
ϵ	constante dielétrica

Resumo

Olefinas alil aromáticas, como eugenol, éter metílico do eugenol e safrol foram submetidos à um processo tandem (hidroformilação/ condensação de Knoevenagel/ hidrogenação) para obtenção de produtos com cadeias carbônicas com, pelo menos, seis átomos a mais. O processo consiste na transformação inicial da olefina à um aldeído, pela incorporação de CO e H₂, catalisada por um complexo de ródio, [Rh(MeO)(COD)]₂. Seqüencialmente, o aldeído sofre condensação com um composto contendo um grupo metileno ativo (acetoacetona, acetoacetato de etila e malonato de metila), gerando uma nova olefina funcionalizada. A olefina é hidrogenada num processo catalisado pelo mesmo complexo de ródio que participa da hidroformilação.

Para otimizar as condições do processo e aumentar a seletividade para os produtos desejados, foram estudados os efeitos da temperatura, do solvente, da natureza e da concentração do catalisador orgânico na etapa de condensação de Knoevenagel, assim como o efeito do ligante auxiliar de fósforo na etapa de hidroformilação.

Foi observado que o sistema que apresenta melhor atividade é o que se emprega eugenol como olefina de partida, etanol como solvente, à 90°C, 1% mol/mol (em relação ao substrato) de acetato de piperidina como catalisador orgânico, 3% mol/mol de trifenilfosfina como ligante auxiliar e 0,05% mol/mol de [Rh(MeO)(COD)]₂.

Em condições ótimas foram obtidos até 83% de rendimento global em produtos de condensação.

Abstract

Alyl aromatic olefins, as eugenol, eugenol methyl ether and safrol have been submitted to a tandem process (hydroformylation/ Knoevenagel condensation/ hydrogenation) to obtain products containing at least six extra carbon atoms. The process consists in the initial transformation of the olefin to an aldehyde through the $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2$ catalyzed the incorporation of a carbon monoxide and a hydrogen molecules. Sequentially, the aldehyde is condensed with a compound containing an active methylene (acetylacetone, ethylacetoacetate, methylmalonate), generating a new functionalized olefin. This olefin is hydrogenated under the reaction conditions in a process catalyzed by the same rhodium complex employed in the hydroformylation.

In order to optimize the conditions and improve selectivity to the desired products we study solvent effects, nature and concentration of the basic catalyst for the Knoevenagel condensation, as well as the phosphor auxiliary in the hydroformylation step.

We found that best system employs eugenol as olefin, 1% mol/mol (in relation to the eugenol) of piperidine acetate, 3% mol/mol (in relation to the eugenol) of triphenylphosphine, 0,05% mol/mol (in relation to the eugenol) of $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2$ in ethanol at 90°C.

Under optimal conditions we obtained up to 83% of overall yield in condensation products.

Capítulo 1
Introdução

1.1) Catálise

A catálise é uma das áreas mais importantes da química, seja pela sua grande aplicação industrial ou até mesmo pela sua presença nas vidas das pessoas.

É impossível existir um ser humano que jamais tenha executado ou dependido de um processo catalítico. Mesmo porque, o nosso próprio organismo realiza, a cada dia, milhares de reações que são aceleradas pelas enzimas.

Na indústria química, pelo menos 80% [1] dos processos utilizam um catalisador em alguma etapa de sua produção. Os produtos sintetizados nesses processos são de naturezas diversas, tais como combustíveis, solventes, plásticos, fertilizantes, fragrâncias e produtos farmacêuticos.

Ao realizar um processo catalítico, uma reação termodinamicamente favorável, mas que demoraria muito tempo para acontecer, pode ocorrer em uma escala de tempo bem menor. Isso significa que, sem a presença de um catalisador, a aplicação industrial da reação seria inviável. Uma outra vantagem é que ao utilizar um catalisador, as condições de reação se tornam mais brandas, o que pode reduzir custos energéticos e diminuir reações paralelas. Outro fator importante é que ao modificar um catalisador pode-se direcionar a seletividade da reação. Ou seja, é possível dirigir a reação até o produto desejado.

As reações catalíticas podem ser classificadas quanto à fase em que os catalisadores e os reagentes se encontram. Em condições homogêneas, os catalisadores e os reagentes se encontram em uma mesma fase, já em condições heterogêneas, os catalisadores (normalmente, na fase sólida) estão em fase diferente dos reagentes (geralmente, na fase líquida ou gasosa). Ambos os processos possuem suas vantagens e desvantagens. A catálise homogênea, por exemplo, em princípio pode ocorrer em condições mais suaves que a heterogênea e ser mais ativa e seletiva.

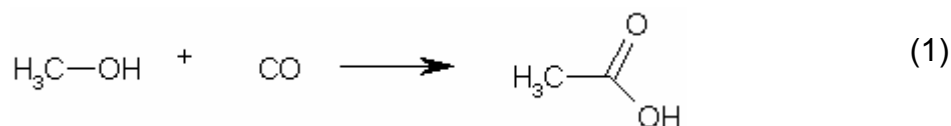
1.2) Hidroformilação

Dentre os processos industriais mais importantes envolvendo complexos de metais de transição em fase homogênea, está a incorporação do monóxido

de carbono a compostos orgânicos. [2] Embora o CO seja pouco reativo em condições brandas de temperatura e pressão, ele é capaz de formar muitos complexos com vários metais de transição, o que é importante nas reações de incorporação de CO, ou seja, nas reações de carbonilação [2, 3].

Esta molécula simples, CO, que pode ser obtida, a princípio, de qualquer material que contenha carbono (carvão, petróleo, biomassa, matéria orgânica, etc), é utilizada em processos industriais importantes, como por exemplo, a carbonilação do metanol (1200.000 ton – 1990), a hidroformilação do propeno (2400.000 ton – 1993) e a hidroformilação de olefinas (alquenos) de cadeia longa (400.000 ton – 1990). Além de ser empregada na produção de intermediários de fármacos, cosméticos, entre outros produtos de química fina.

O processo de carbonilação consiste na incorporação de uma molécula de CO a um substrato, aumentando em uma unidade o número de átomos da cadeia carbônica. É importante e interessante ressaltar que aumentar a cadeia carbônica controladamente, do ponto de vista econômico é muito favorável, pois o valor agregado do produto aumenta. [2] Do ponto de vista sintético, também é interessante, pois está havendo a formação de uma nova ligação C – C, como exemplificado na Equação 1, para a carbonilação do metanol.

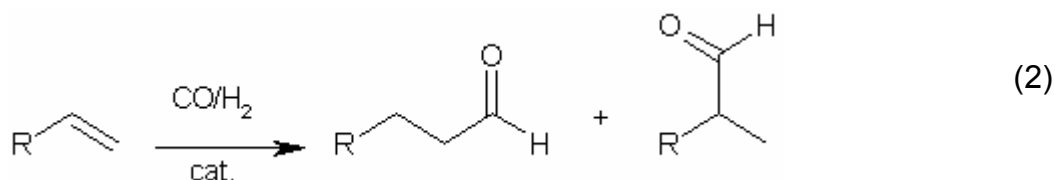


Para ter noção da importância das reações de carbonilação, mais de 50% da produção de ácido acético mundial, no início da década de 90, era originada a partir da carbonilação do metanol, no chamado processo Monsanto. Outro grande processo industrial baseado em reações de carbonilação é o ALDOX, que consiste na utilização do produto de hidroformilação (n-butanal) do propeno, para a obtenção do 2-etilexanal, que é intermediário na síntese do cloreto de polivinila (PVC). [2]

A hidroformilação, que também é chamada de processo oxo é um processo de incorporação de uma molécula de H₂ e de CO a uma dupla ligação, Equação 2. [4] Como já foi citado, a hidroformilação é um processo de carbonilação de importância comercial já firmada, sendo um dos primeiros processos utilizando catalisador homogêneo com importância comercial [5].

A hidroformilação foi desenvolvida por Otto Roelen, a partir de 1938, na Alemanha, quando trabalhava na reação de Fischer-Tropsch, para o alongamento da cadeia carbônica de alguns substratos. Roelen observou a formação “acidental” de uma grande quantidade de aldeídos e cetonas, a partir das olefinas formadas, daí o nome *oxo* (produtos oxigenados).

A hidroformilação é um método bastante versátil para a funcionalização da dupla ligação de um alqueno [6-8], pois é um caminho para a produção de aldeídos e álcoois de interesse comercial, que podem ser aplicados na produção de matéria-prima para fármacos e fragrâncias [9 – 13]. Os aldeídos são importantes na síntese orgânica, por possibilitarem a formação de outros grupos funcionais, como álcoois, amidas e ácidos carboxílicos.



A reação de hidroformilação pode ocorrer com qualquer alqueno, entretanto, a velocidade da reação pode variar, dependendo da localização da dupla ligação na estrutura carbônica. Na figura 1 tem-se as velocidades relativas de hidroformilação para olefinas diferentes, em condições de reação semelhantes. Pode-se observar, a partir da figura 1, que olefinas internas e muito substituídas são hidroformiladas significativamente mais lentamente que olefinas terminais.

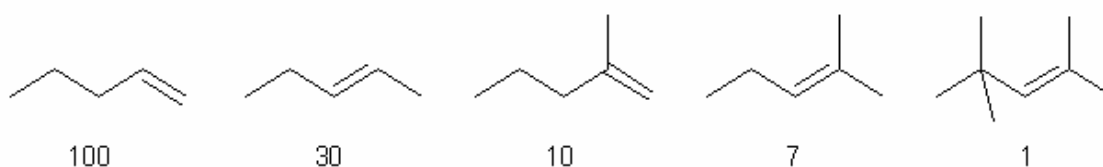


Figura 1. Velocidade relativa de hidroformilação, em condições de reação, comparáveis [43].

Alquenos em misturas de compostos com mais de uma dupla C-C podem ser seletivamente hidroformilados pela escolha apropriada das condições de reação e do tipo de catalisador.

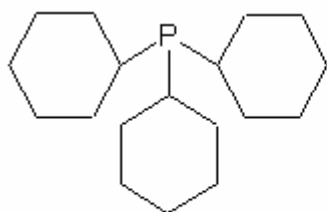
Inicialmente, a hidroformilação foi baseada, no que se refere aos catalisadores, à complexos carbonílicos de cobalto, em condições elevadas de

pressão e temperatura [1-3,8]. Contudo, os catalisadores de ródio modificados por trifenilfosfina, apresentaram atividade até 10^4 vezes maior que os similares de cobalto, o que chamou a atenção para sua utilização em processos industriais, mesmo seu preço sendo até 10^3 vezes superior aos catalisadores de cobalto. Um outro fator que também atrai a atenção para a utilização de complexos de ródio como catalisador é a alta atividade, mesmo em condições brandas de pressão e temperatura, comparado às condições em que se empregam os catalisadores de cobalto [1-3].

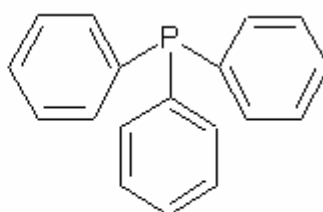
A BASF e a Hoffmann-La Roche, por exemplo, empregam um complexo de ródio como catalisador de uma etapa de hidroformilação na síntese da vitamina A (3000 ton/ano). [2]

Ao se modificar um catalisador de ródio, com ligantes de fósforo, por exemplo, a atividade e a seletividade podem ser alteradas. Estas modificações nos catalisadores são, na verdade, variações dos ligantes nos complexos metálicos, ou melhor, variação de fosfinas como ligantes auxiliares no complexo de ródio [2,8]. Pela variação da concentração da fosfina ou da pressão de CO, espécies cataliticamente ativas diferentes podem surgir, cada qual, com sua atividade e seletividade, dependente da basicidade ou do impedimento espacial que cada fosfina propicia ao complexo catalítico. [2]

Fosfinas que produzem grande impedimento espacial tendem a favorecer a formação de aldeídos lineares. Já as que geram impedimento menor, favorecem a formação de aldeídos ramificados. Mas o efeito estereo não é o único fator a influenciar na seletividade dos produtos de hidroformilação, ou seja, o efeito eletrônico, a basicidade da fosfina, também interfere. Um exemplo são as fosfinas mais básicas, como a tricicloexilfosfina (PCy_3) que tende a favorecer a formação de aldeídos ramificados. Ao passo que fosfinas menos básicas, como a trifenilfosfina (PPh_3), favorecem a formação de aldeídos lineares. [8]

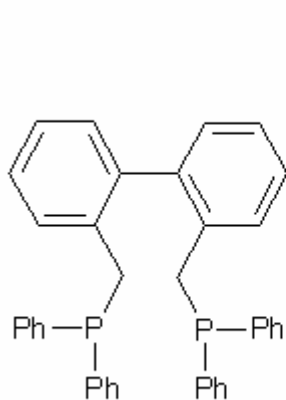


tricicloexilfosfina

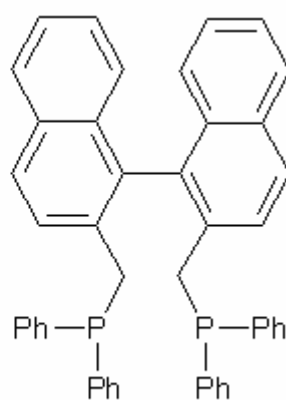


Trifenilfosfina

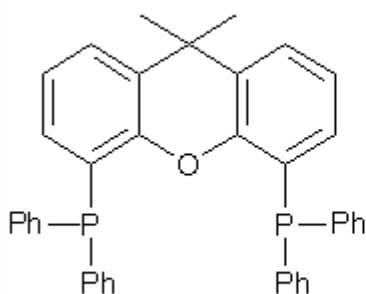
Os ligantes que apresentam dois átomos de fósforo em sua estrutura têm a capacidade de coordenação ao átomo metálico (de forma bidentada) e são chamados de difosfinas. Estes compostos, quando coordenados ao centro metálico, promovem alta seletividade para uma das espécies ativas na hidroformilação, melhorando a seletividade do catalisador. Por exemplo, em 1987, Devan e colaboradores patentearam para a Kodak Eastman uma difosfina, a BISBI (2,2-[bis(difenilfosfino)metil]-1,1-bifenila), que promove a seletividade para aldeído linear (acima de 95%), a partir do propeno, na hidroformilação do propeno catalisada por ródio. [14]



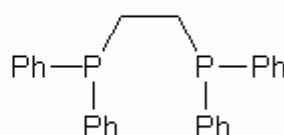
BISBI



NAPHOS



XANTPHOS



DPPE

A alta seletividade promovida pela BISBI para aldeído linear é, basicamente, devido ao grande impedimento espacial que o ligante promove no complexo de ródio. A NAPHOS (2,2'-bis[1,1-bis(diphenilfosfino)metil]-1,1'-binaftil) e a XANTPHOS (9,9-dimetil-4,6-bis(diphenilfosfino)xanteno) [15] são também exemplos de difosfinas que promovem alta seletividade para aldeídos lineares, pois, assim como a BISBI, possuem ângulos de quelatação próximos ou

superiores à 120° , o que favorece a coordenação na posição diequatorial, influenciando na maior seletividade para aldeídos lineares. Difosfinas como a DPPE (1,2 bis(difenilfosfino) etano), que possuem ângulo de quelatação próximo à 90° e favorecem a formação de aldeídos ramificados, pois elas se coordenam ao átomo de ródio, nas posições equatorial-axial, como na Figura 2.

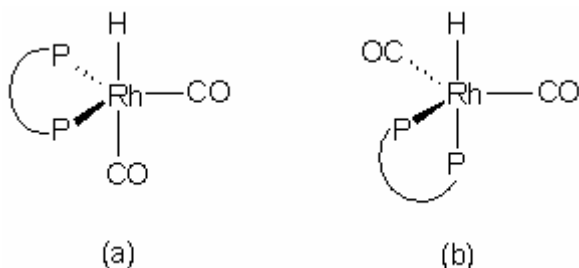
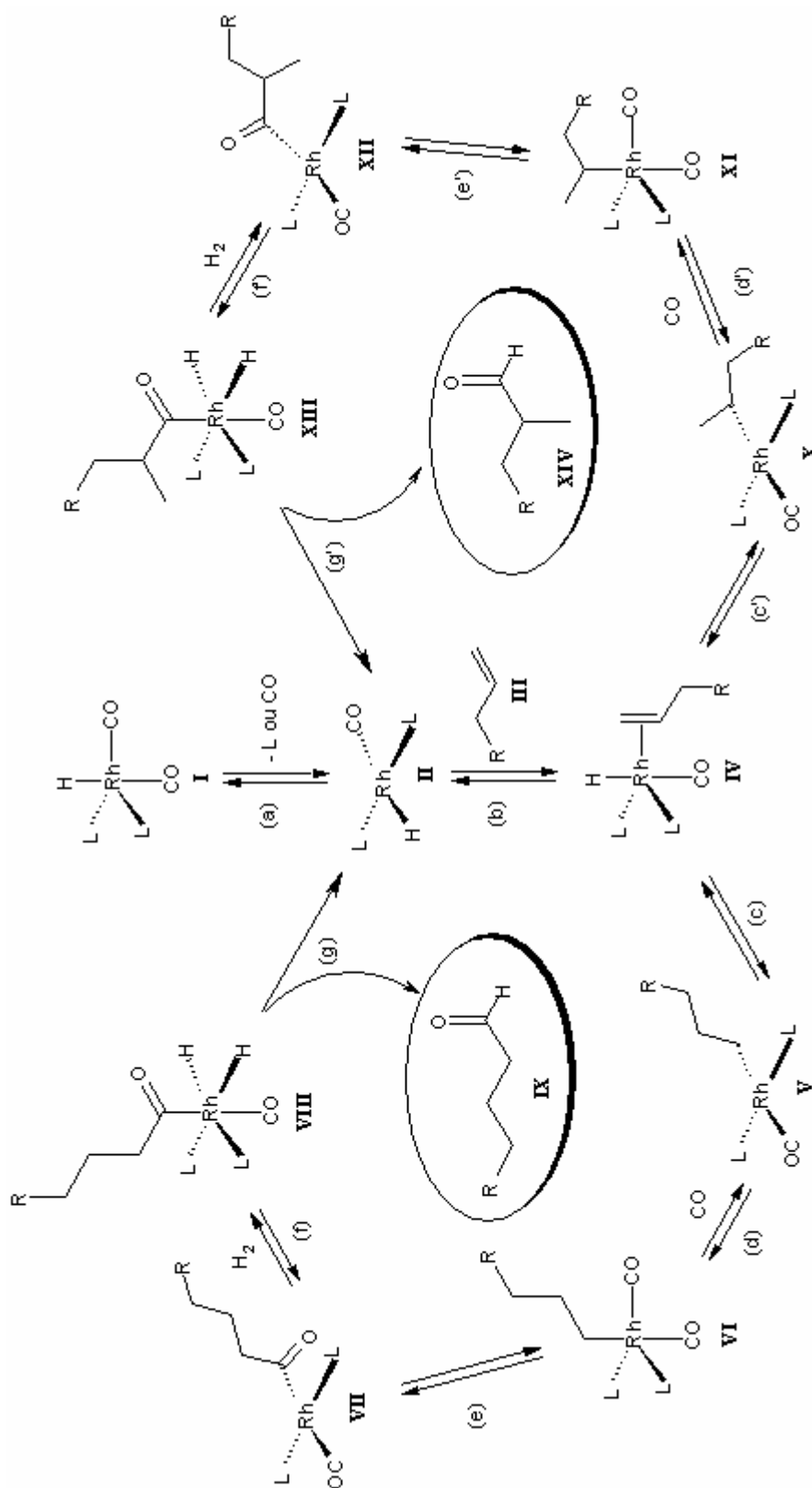


Figura 2. Espécies cataliticamente ativas de Rh com ligantes bidentados: (a) coordenação diequatorial, (b) coordenação axial-equatorial.

1.2.1) Aspectos mecanísticos da hidroformilação

Heck e Breslow [16] foram os primeiros a proporem um mecanismo para a hidroformilação, como é mostrado no Esquema 1.

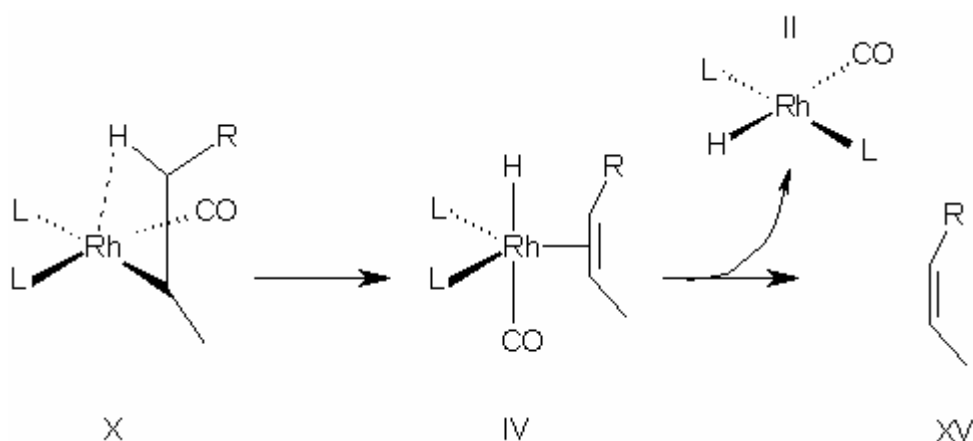


Esquema 1.

O ciclo catalítico para a hidroformilação é composto por uma série de reações elementares, na quais os reagentes são consumidos formando produtos e regenerando as espécies ativas [8]. Antes do complexo de ródio entrar no ciclo catalítico, ele é uma espécie coordenativamente saturado (18 elétrons), que corresponde ao complexo de ródio(I) (**I**). Para entrar no ciclo catalítico, o complexo metálico perde uma fosfina, ou um CO (etapa a), tornando-o coordenativamente insaturado (16 elétrons) (**II**). Após esta etapa, a olefina (**III**) se coordena ao centro metálico, preferencialmente em uma posição equatorial, gerando um complexo π -olefínico (**IV**) de geometria bipirâmide trigonal. [17]

É a partir deste complexo (**IV**) que a regioseletividade da reação será determinada, e os efeitos eletrônicos e estéreos dos ligantes irão influenciar se o caminho a seguir será **c** ou **c'**, ou seja, se o complexo alquila formado será **V** ou **X**. E é nesta etapa (**c** ou **c'**) que a olefina se inserirá na ligação metal-hidreto (Rh-H), gerando o intermediário tetragonal (**V** ou **X**).

A isomerização do substrato é um caminho concorrente e pode ocorrer, a partir do complexo alquila **X**. Quando o centro metálico apresenta baixa densidade eletrônica, a eliminação do hidrogênio β da olefina é favorecida, gerando o isômero do substrato (**XV**), Esquema 2.



Esquema 2

No ciclo catalítico de hidroformilação, após a inserção de olefina na ligação Rh-H, uma molécula de CO se coordena ao complexo alquila V ou X

(etapa d ou d'), gerando os complexos **VI** ou **XI**, de geometria bipirâmide trigonal.

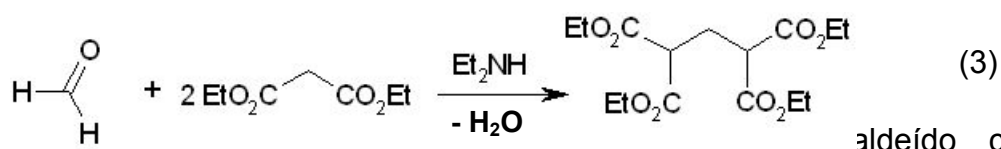
No complexo **VI** ou **XI** observa-se a adição do grupo alquila à carbonila (CO) (etapa e ou e'), formando os complexos acila quadráticos **VII** ou **XII**. Estes complexos **VII** ou **XII** sofrem a adição oxidativa de H₂ (etapa f ou f'), gerando os complexos de geometria octaédrica **VIII** ou **XIII** que sofrem a eliminação redutiva dos aldeídos **IX** ou **XIV** (etapa g ou g'). A partir deste ponto, a espécie ativa, coordenativamente insaturada - o hidreto metálico **II** - é recuperado e entra no ciclo catalítico novamente.

Ao utilizar fosfinas como ligantes auxiliares no complexo, a densidade eletrônica no centro metálico aumenta, o que desfavorece a isomerização, pois as fosfinas são bons σ -doadores. Se o complexo metálico não tiver fosfinas, mais moléculas de CO, que são bons π -receptores e maus σ -doadores, estarão coordenadas ao metal, o que diminuirá a densidade eletrônica no centro metálico, favorecendo a isomerização do substrato.

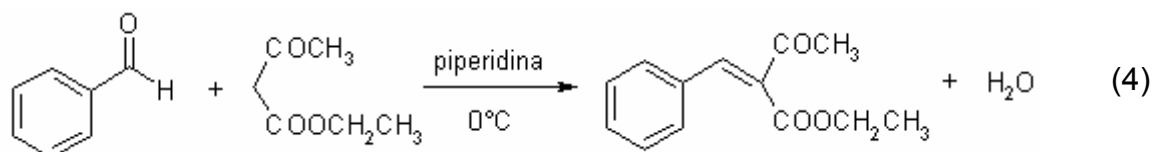
1.3) Condensação de Knoevenagel

A reação de Knoevenagel consiste na condensação de aldeídos ou cetonas que geralmente não possuem átomo de H ácido, na posição β , com um composto que contenha metileno ativo (**Z-CH₂-Z'** ou **Z-CHR-Z'**; Z e Z' = CHO, COR, COOH, COOR, CN, etc). [18] Esta reação é catalisada por bases, como amônia, amidas, aminas ou seus respectivos sais. [19]

Emil Knoevenagel, em 1894, publicou um trabalho, no jornal *Chemische Berichte*, sobre a condensação entre o formaldeído e o malonato de dietila, em presença de dietilamina, obtendo o produto mostrado na Equação 3.



aldeído com acetoacetato de etila, com piperidina como catalisador, à 0°C, obtendo como produto principal, o mostrado na Equação 4. [21]



A condensação de Knoevenagel é uma importante reação aplicada em síntese orgânica, para o aumento [19] e funcionalização da cadeia carbônica [22], pois pode introduzir, por exemplo, uma unidade dicarbonílica, que é relevante na síntese de alguns produtos orgânicos. [23] Essa reação vem sendo bastante empregada na síntese de coumarinas e seus derivados, que são importantes matérias-primas para a produção de cosméticos, perfumes e compostos com aplicações farmacêuticas. [24] O processo consiste na condensação de aldeídos salicílicos com ácidos ou ésteres malônicos, formando coumarinas, na presença de base fraca. [24]

Nos últimos anos, a condensação de Knoevenagel vem sendo aplicada utilizando-se sistemas catalíticos heterogêneos [24-28], uma vez que estes catalisadores podem ser separados e reciclados facilmente, o que em alguns casos reduz custos de produção.

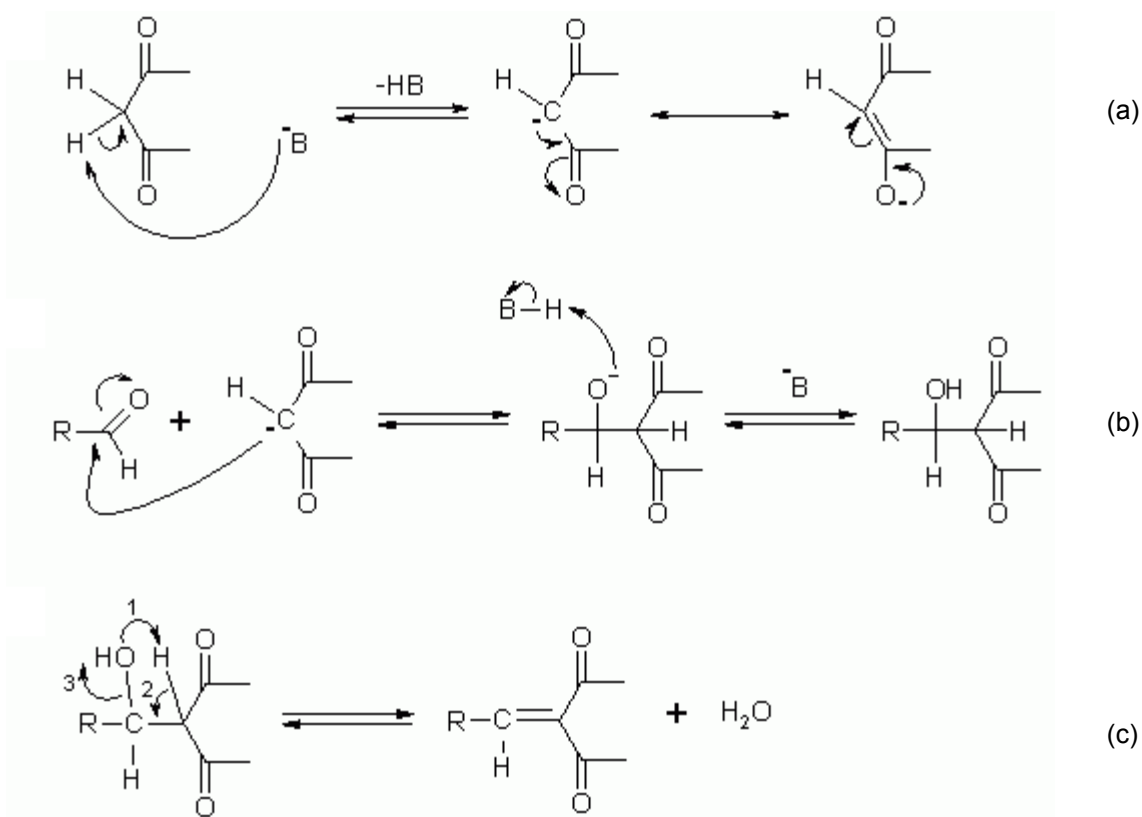
Usualmente, na condensação de Knoevenagel, os compostos com os quais os aldeídos ou cetonas se condensam possuem ligação C-H ácida, pois o metileno é vizinho a um ou mais grupos como CN, COOR, COR, entre outros. A acidez da ligação C-H varia com o grupo vizinho.

Compostos β-dicarbonílicos como β-cetoésteres e β-cetoácidos, além de β-cianoésteres são alguns exemplos de compostos metilênicos ativos, que apresentam ligação C-H ácida. É esta característica que lhes conferem atividade para a condensação de Knoevenagel.

1.3.1) Mecanismo para a condensação de Knoevenagel

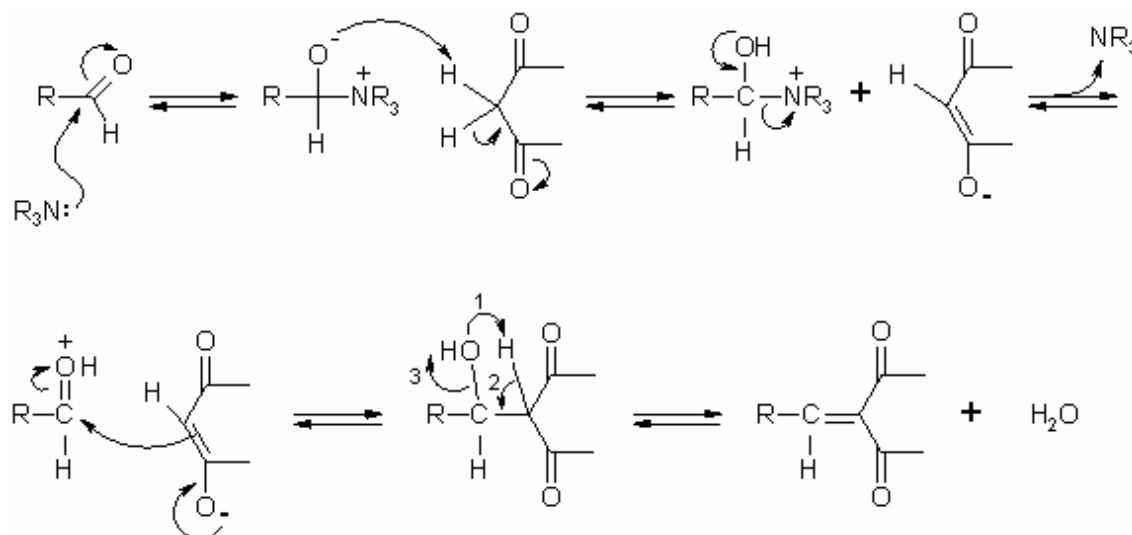
A reação de Knoevenagel pertence à classe geral das condensações do tipo aldólicas, catalisadas por bases [19]. Existem duas propostas de mecanismos para esta reação, sendo uma delas, semelhante ao aceito para condensações aldólicas.

McBee *et al.* [42], Kohler e Corson [43] e Cope [32] defendem o mecanismo de caráter aldólico como sendo o provável para a reação de condensação. De acordo com este mecanismo, a reação ocorre em três etapas (Esquema 6): (a) desprotonação do composto com metileno ativo; (b) adição do carbânion ao composto carbonílico; (c) eliminação de água, a partir do intermediário aldólico.



Esquema 6.

Um outro mecanismo para a condensação de Knoevenagel é o que passa por um sal de imina intermediário [19], quando se emprega amina como catalisador. Este mecanismo não passa pela formação de carbânion [19,36], mas leva ao mesmo produto de condensação (Esquema 7).



Esquema 7.

Este mecanismo é também aceito quando fosfinas são utilizadas como catalisador da condensação. [36]

A velocidade e o rendimento da reação de condensação dependem de vários fatores, tais como: (i) solvente, (ii) tipo dos grupos eletro-retiradores dos compostos metilênicos, (iii) catalisador básico e (iv) composto carbonílico (geralmente aldeídos ou cetonas). [41, 64]

1.3.2) Efeito do solvente

Laszlo [25] estudou o efeito do solvente na taxa de conversão para a condensação do 2-furaldeído com o cianoacetato de etila, catalisada por um mineral, a Xonotlita. Alguns resultados estão mostrados na Tabela 1.

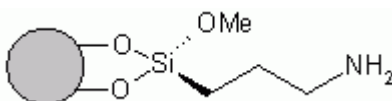
Tabela 1. Tempo de reação para 50% de conversão ($t_{1/2}$) na condensação do 2-furaldeído com cianoacetato de etila, catalisada por Xonotlita [25].

Solvente	$t_{1/2}$, h
Tetracloroeto de carbono	22
Tolueno	6,1
Dimetilformamida	1,2
Piridina	0,8
Etanol	2
Metanol	1,2
Água	0,1-0,2

Laszlo observou que tanto para solventes polares apróticos como dimetilformamida ou próticos como metanol, a condensação é grandemente favorecida, além de observar e se surpreender com a alta conversão em água como solvente.

Quando se utilizam solventes como etanol, metanol, dimetilformamida e principalmente água, a velocidade da reação foi bem maior do que quando utilizou-se solventes como tolueno ou tetracloroeto de carbono. Isso se deve à maior capacidade de solvatação de íons destes solventes, que são polares [19,24-26,29,30] e possuem constante dielétrica elevada. Isso favorece a formação e a estabilização de íons, o que é importante para reações que envolvem intermediários aniônicos, como o caso aqui estudado.

Isoabe *et al.* [26] realizam também um estudo do efeito do solvente na condensação de Knoevenagel em sistema heterogêneo. Eles afirmam que o emprego de água como solvente traz benefícios, uma vez que a água é um solvente economicamente viável, não tóxico e ambientalmente correto [26,29]. Neste trabalho, os autores comparam a atividade de alguns catalisadores a base de aminas suportadas em sílica gel em alguns solventes orgânicos e em água. Os resultados obtidos para um dos catalisadores (NAP) na condensação do benzaldeído com o cianoacetato de etila estão mostrados na Tabela 2.



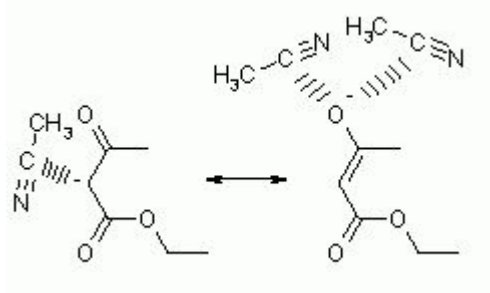
Propilamina suportada em sílica gel (NAP).

Tabela 2. Investigação do efeito do solvente na condensação do benzaldeído e cianoacetato de etila, na presença de NAP^a [26].

Exp.	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	n-hexano	6	94
2	Tolueno	3	92
3	THF	24	54
4	Água	2	91

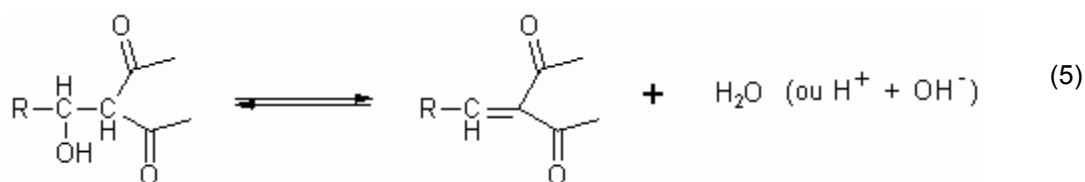
^a A reação ocorreu na presença de 0,1 equivalente de catalisador, à temperatura ambiente e atmosfera de N₂.

Nota-se que os melhores resultados são obtidos quando se utiliza tolueno e, principalmente, água como solvente. Estes resultados se comparam com os obtidos por Laszlo [25], mostrando que solventes polares e próticos como a água, são capazes de solvatar com maior eficiência os intermediários iônicos, como o ânion enolato a ser adicionado ao aldeído, pois existe a possibilidade de realização de ligação de hidrogênio ou íon-dipolo (Esquema 3) entre o solvente e o ânion, estabilizando a carga do íon [31]. Esta estabilização dos íons leva à maior atividade do sistema, refletindo em maior rendimento reacional.



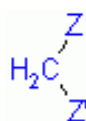
Esquema 3.

Por muito tempo acreditou-se que a água, por ser um produto da condensação de Knoevenagel, diminuiria o rendimento da reação [19,32,33], pois inibiria a eliminação de água do intermediário aldólico, no último equilíbrio para a formação do composto de condensação (Equação 5). No entanto, como foi visto, alguns pesquisadores realizaram a condensação de Knoevenagel sem retirar a água formada e a colocaram como solvente, obtendo resultados comparáveis a outros solventes.

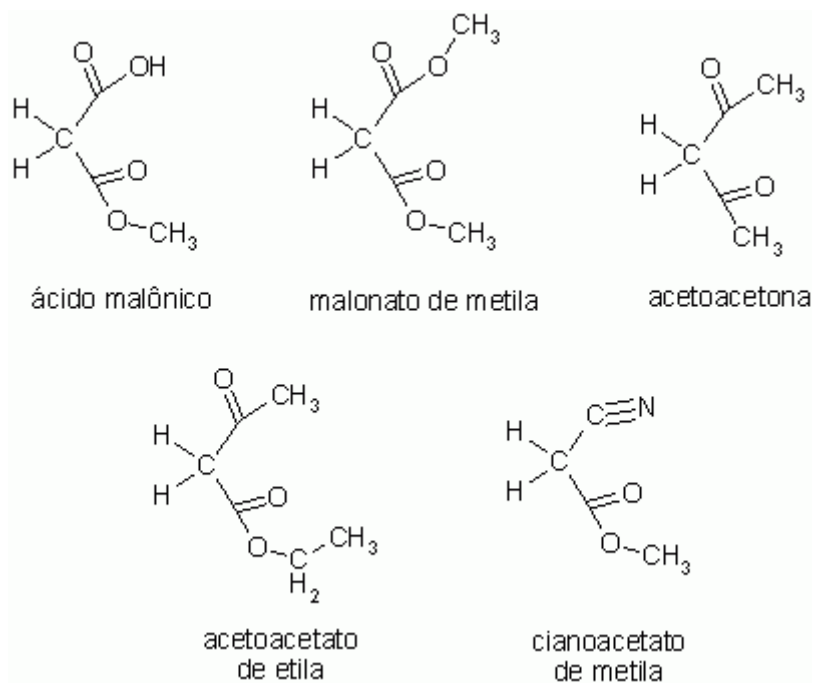


1.3.3) Efeito dos grupos eletro-retiradores do composto metilênico

A condensação de Knoevenagel, geralmente, ocorre com compostos com um grupo metileno ativo, que possuem dois grupos eletro-retiradores (Z e/ou Z').



O que caracteriza um composto como sendo ativo para a condensação é a sua capacidade em perder um átomo de hidrogênio metilênico. Esta capacidade será mais acentuada, dependendo dos grupos eletro-retiradores (Z e/ou Z') ligados diretamente ao metileno. No Esquema 4 são exibidos alguns compostos com metileno ativo.

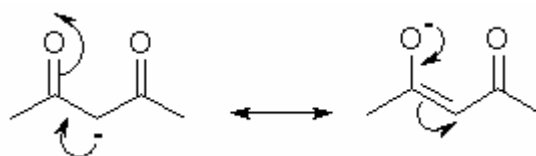


Esquema 4.

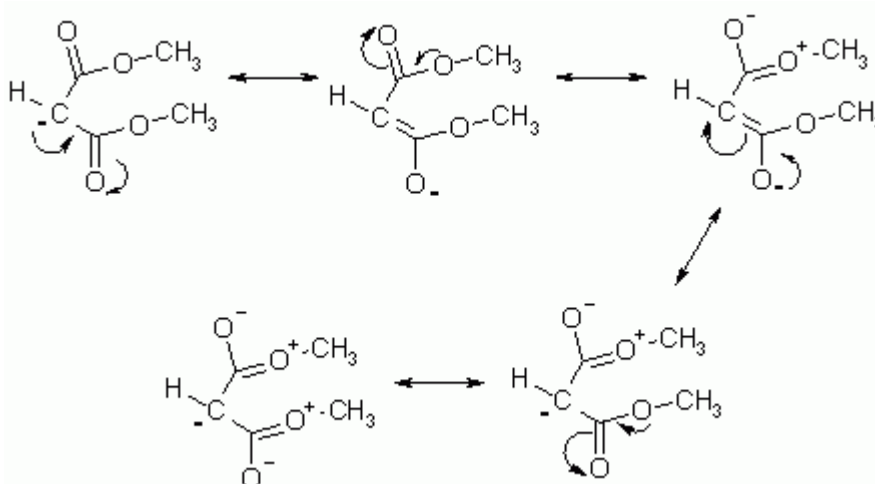
Quanto mais eletro-retiradores forem os grupos, mais ácido será o átomo de hidrogênio alfa, ou seja, o hidrogênio metilênico. Cetonas, ácidos

carboxílicos, ésteres e nitrilas são alguns grupos funcionais típicos (Z ou Z'). A estabilidade relativa do carbânion formado também é importante para a desprotonação do composto. Se o carbânion não for estável, a sua formação será dificultada. Se compararmos a acidez do malonato de metila com a da acetoacetona, verificaremos que a acetoacetona possui átomo de hidrogênio mais ácido que o malonato.

A maior acidez da acetoacetona, em relação ao malonato de metila, favorece a maior formação de seu carbânion (esquema 5) no meio reacional. Já o ânion formado a partir do malonato de metila não é tão estabilizado, pois existe ressonância local nos dois grupos ésteres e a carga negativa está mais localizada no carbono (esquema 6), o que desfavorece sua formação. Mas quando ocorre a sua formação, ele é mais nucleofílico que o carbânion derivado da acetoacetona.



Esquema 5.



Esquema 6.

Em 2003, Shih e Yeh realizaram um trabalho sobre a reatividade de compostos com metileno ativo para a condensação de Knoevenagel. Para três compostos carbonílicos: acetoacetona (a), acetoacetato de etila (b) e malonato

de etila (c), a seguinte ordem de reatividade foi verificada: $a > b > c$. Para três outros compostos que apresentam a função nitrila: malonitrila (d), cianoacetato de etila (e) e cianoacetamida (f), a ordem de reatividade proposta foi: $d > e > f$.

Os resultados observados por Shih e Yeh são explicados, como já discutido, pela acidez dos compostos, ou seja, quanto mais estável é o carbânion formado, mais ácido será o composto metilênico e mais carbânion forma-se no meio, logo, mais reativa será a espécie com metileno ativo para a condensação.

Toda a discussão sobre acidez do composto metilênico ou a estabilização do carbânion fundamenta-se na força dos grupos eletro-retiradores. Estes podem ser ordenados segundo a capacidade atrativa de elétrons, conforme os parâmetros de Hammet [35]. Uma aproximação da eficiência eletro-retiradora dos grupos, em ordem decrescente é: $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_5$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$ [35].

Pratt e Werble [33] defendem que esta ordem decrescente de ativação do metileno é uma aproximação, pois quando dois destes grupos estão ativando o metileno, uma combinação pode ser mais favorável do que a esperada. O efeito da ressonância e do impedimento espacial são exemplos de influências que podem ser favoráveis ou não [33].

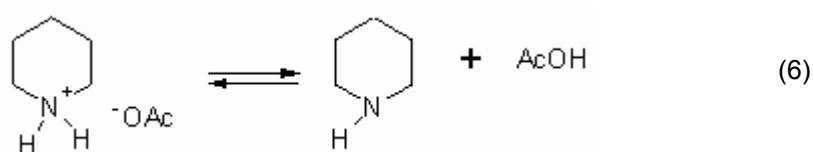
1.3.4) Efeito dos catalisadores básicos

Em 1937, Cope estudou a ação de alguns catalisadores na condensação entre metilhexilcetona e cianoacetato de metila. Os resultados estão na Tabela 3.

Tabela 3. Condensação da metilhexilcetona com cianoacetato de metila [32].

Catalisador	Concentração do catalisador (%)	Rendimento (%)
Piperidina	4	39
Acetato de piperidina	4	52
Acetato de amônio	10	52
Diacetato de etilenodiamina	4	52
Acetato de piridina	4	28
Acetato de trietilamina	4	39
Acetamida	34	33

Os melhores resultados obtidos por Cope foram quando se utilizou acetato de aminas. Comparando-se as duas primeiras linhas da Tabela 3, nota-se o melhor rendimento para a reação com acetato de piperidina. Este melhor resultado obtido com acetato de piperidina é devido à possibilidade do sal fornecer uma base, a piperidina, que catalisa a reação de formação do carbânion e fornecer também um ácido (ácido acético). A primeira auxilia a etapa de desprotonação e o segundo, a etapa de desidratação (Equação 6). Cope afirma que a condensação pode ser catalisada por ácido ou base, mas haverá dois mecanismos distintos, enquanto o acetato de amina pode funcionar por ambos [32].



Se os resultados das reações com acetato de piperidina e acetato de trietilamina forem comparados, percebe-se que o melhor rendimento é da reação com sal de piperidina ($pK_b = 2,7$), que é mais básica que a trietilamina ($pK_b = 3,4$). Isso se deve ao fato de quanto mais básica for a amina, mais facilmente se formará o carbânion resultante da desprotonação do composto com metileno ativo, e quanto maior a concentração do carbânion, mais favorável será a reação de condensação.

Cope [32] estudou também o efeito de outros catalisadores na condensação de Knoevenagel e observou os melhores resultados quando utiliza sais de aminas secundárias. Rendimentos reacionais muito baixos foram obtidos quando se utilizaram sais como acetato de potássio, iodeto de sódio e iodeto de tetrametilamônio, que foram pouco solúveis no meio.

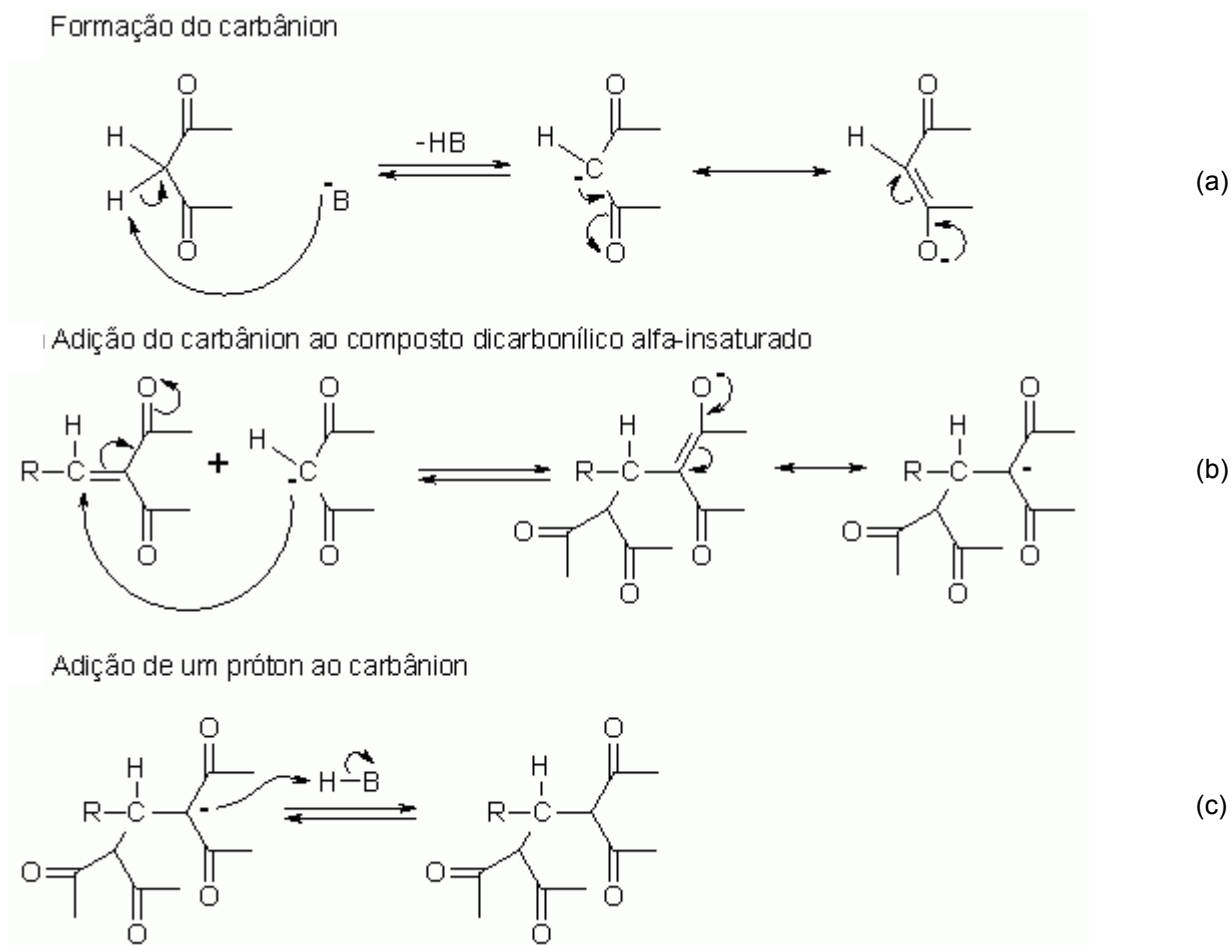
Yadav *et al.* [36] utilizaram fosfinas como catalisador da condensação de vários aldeídos com cianoacetato de etila, em meio livre de solvente, em condições normais e na presença de radiação de microondas. As reações realizadas em presença de radiação de microondas ocorreram em poucos minutos, enquanto as realizadas em condições normais demoraram algumas horas. Estas reações foram catalisadas por 20% mol de trifosfina ($pK_b = 11,3$), que é uma base fraca. Para a condensação entre o benzaldeído e o

malonato de dietila, entretanto, nem mesmo em quantidades estequiométricas, a fosfina é capaz de catalisar a reação. Isso mostra a sua menor basicidade em relação à outras bases, como a piperidina ($pK_b = 2,7$), por exemplo.

A utilização de fosfatos [37], fluoretos de potássio, céscio e rubídio [38], brometo de lítio [39] e complexos de rutênio [40] são exemplos de outros catalisadores, que produzem rendimentos comparáveis aos obtidos por sais de aminas, para a reação de condensação.

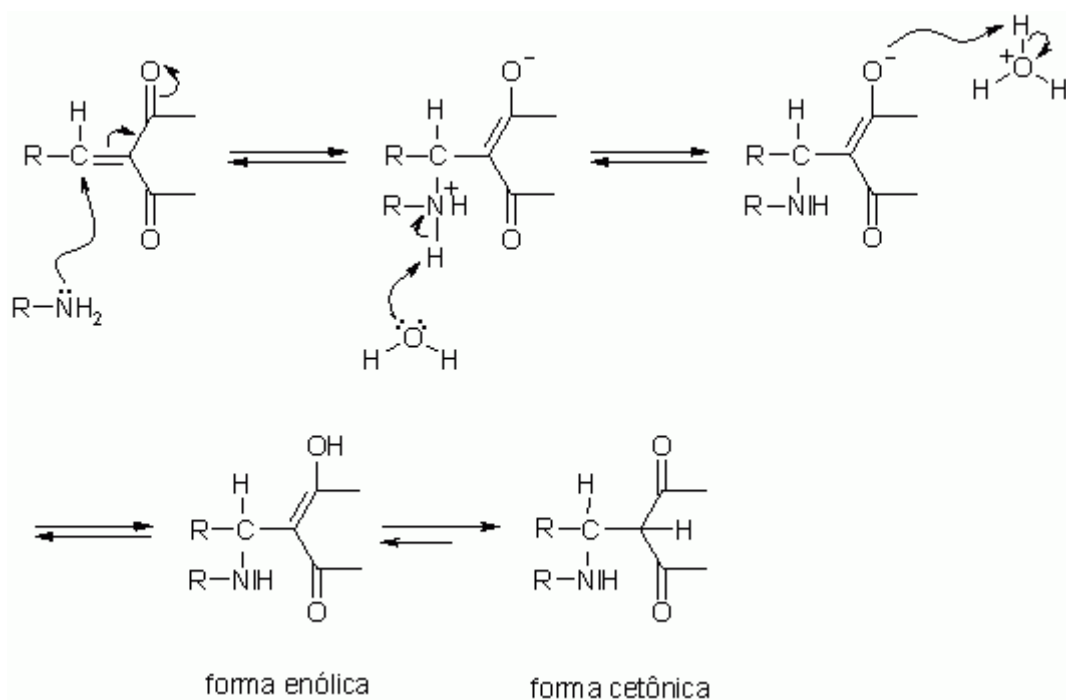
1.3.5) Reações Competitivas

Um problema comum na condensação de Knoevenagel são as reações competitivas, como por exemplo, adição de Michael [41,44] e adição conjugada de amina [44], que ocorrem com compostos dicarbonílicos α -insaturados. Estas reações consomem o produto da condensação de Knoevenagel, o que interfere no rendimento final. A adição de Michael ocorre entre compostos dicarbonílicos α -insaturados e compostos com metileno ativado. Um mecanismo geral para esta reação está mostrado no Esquema 8.



Esquema 8.

A adição conjugada de amina ocorre com compostos dicarbonílicos α -insaturados e a amina que catalisa a reação de condensação de Knoevenagel. Quando o meio reacional possui nucleófilos fracos, como aminas, pode haver a adição conjugada [44], ou seja, a adição ao carbono β à carbonila. Um mecanismo geral para esta reação é mostrado no Esquema 9.



Esquema 9.

A molécula de água que participa da reação pode ser proveniente da condensação de Knoevenagel, quando a adição conjugada de amina é seqüencial à condensação.

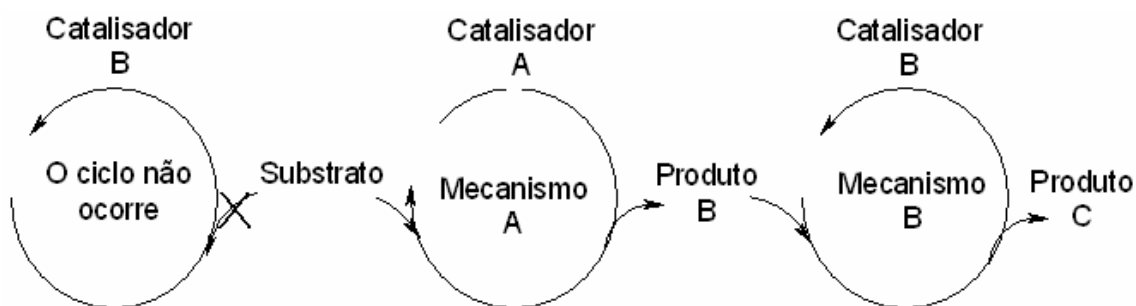
Segundo Tietze [19] a remoção de água do meio, na condensação de Knoevenagel aumenta o rendimento reacional, como Cope [32] verifica ao utilizar amina como catalisador.

1.4) Processos Tandem

Fogg e dos Santos [45] definem catálise tandem como uma transformação catalítica seqüencial, na qual podem se identificar dois ou mais ciclos catalíticos distintos trabalhando simultaneamente. O processo tandem pode ser dividido em três categorias: (a) tandem ortogonal, (b) auto-tandem e (c) tandem assistido.

1.4.1) *tandem ortogonal*

O processo tandem ortogonal envolve duas ou mais funcionalizações distintas, e os catalisadores ou precursores catalíticos de uma reação, em princípio, não interfere na outra reação, embora todos coexistam desde o início do processo. O Esquema 10 ilustra o processo, no qual um material de partida (substrato) sofre reação na presença do catalisador A, gerando o produto B, que reage na presença do catalisador B, originando o produto C. Na catálise tandem ortogonal, os ciclos catalíticos operam simultaneamente, como Bärffacker *et al.* observam na seqüência hidroformilação/ condensação aldólica para 1,4 dienos [46].



Esquema 10. [31]

Um exemplo de processo tandem ortogonal foi descrito por Komon e colaboradores [47] empregando três catalisadores diferentes para três etapas distintas de catálise, em um processo para obter polietileno ramificado, a partir de um monômero simples. A estrutura obtida no final do processo não seria obtida se apenas um ou a combinação de dois dos catalisadores fossem empregadas, conforme é mostrado na Figura 3.

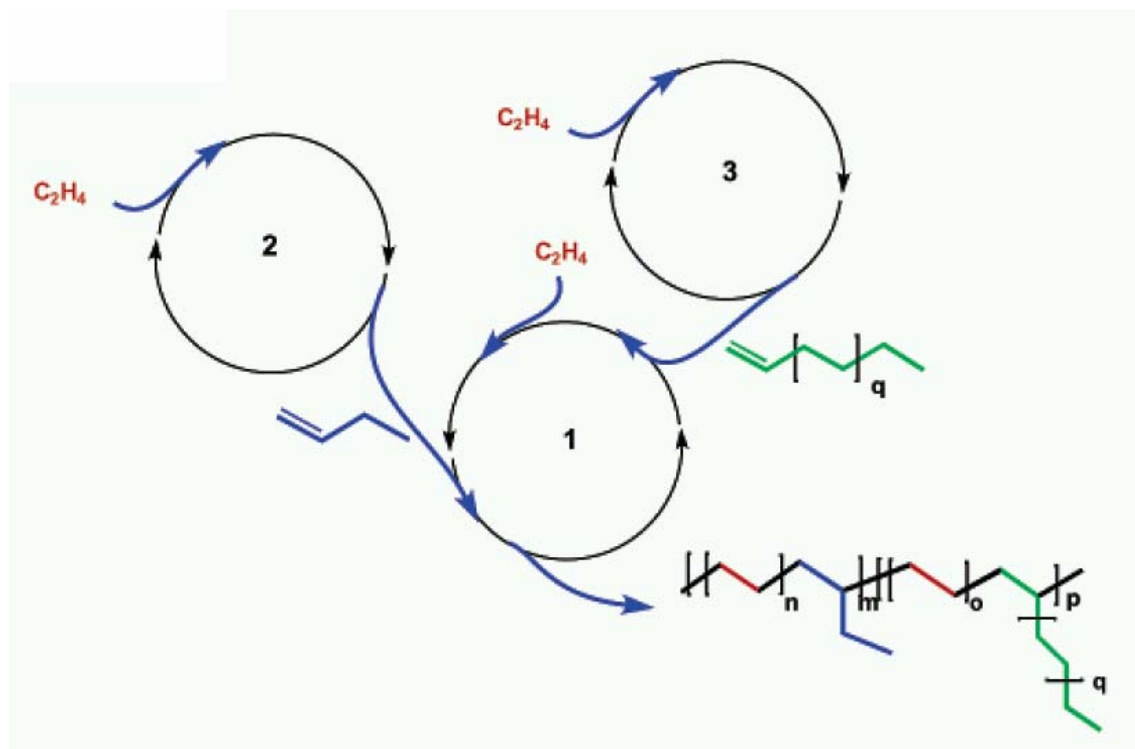
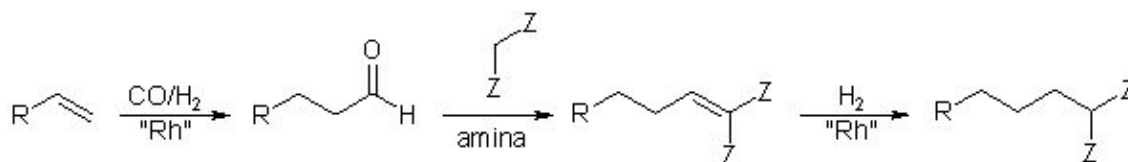


Figura 3. Processo tandem ortogonal, para obtenção de polietileno ramificado, empregando três catalisadores metálicos distintos: 1) $\{[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_4)\text{SiMe}_2(\eta^1\text{-NCMe}_3)]\text{TiMe}\{\text{MeB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3\}\}$; 2) $\{[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{-PC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{OB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3)\text{O}-\kappa^2\text{P},\text{O}]\text{Ni}(\eta^3\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\}$; 3) $\{(\text{H}_3\text{C})\text{C}[\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)]\text{C}[\text{OB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3][\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)]-\kappa^2\text{N},\text{N}'\}\text{Ni}(\eta^3\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$

Breit e Zahn [48] empregam dois catalisadores diferentes para catalisar três reações seqüências. Eles utilizaram um complexo de ródio para catalisar a reação de hidroformilação de uma olefina inicial e a hidrogenação de um alqueno derivado da condensação de Knoevenagel, catalisada por um sal de amina, como no Esquema 11. Neste processo, assim como no desenvolvido por Komon e colaboradores, o emprego de apenas um dos catalisadores não forneceria a estrutura do produto final.



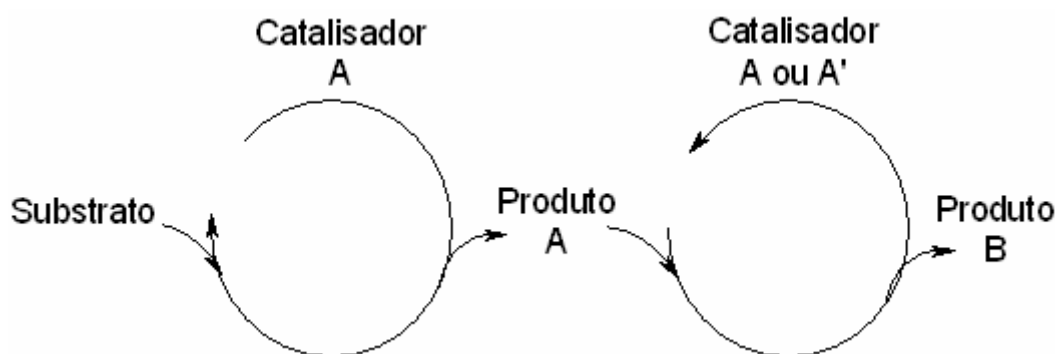
Esquema 11. [22]

Baidossi *et al.* [49] também emprega um processo tandem ortogonal envolvendo a reação de Knoevenagel. Além da condensação, eles efetuam a hidrogenação do produto formado, utilizando dois catalisadores, um sal de

amina para a condensação e paládio suportado em carvão para promover a hidrogenação do produto de condensação.

1.4.2) *auto-tandem*

O processo auto-tandem envolve dois ou mais mecanismos distintos, catalisados por um mesmo precursor catalítico. Todos os ciclos ocorrerem espontaneamente por interação cooperativa das várias espécies (catalisador, substratos e outros reagentes) já presentes no meio reacional [45]. Neste processo, um substrato interage com um catalisador A, gerando o produto A, que entra em um segundo ciclo catalítico, para originar o produto B, na presença do mesmo catalisador A, ou A' (A' é um catalisador gerado a partir do mesmo precursor que origina A), como é mostrado no Esquema 12.



Esquema 12. [45]

Fogg e dos Santos [45] afirmam que o processo auto-tandem pode ter o controle dificultado, quando o substrato inicial participa de dois ou mais ciclos. O processo tandem: reação aldólica / hidrogenação partindo da acetona é um exemplo desta dificuldade, pois a autocondensação da acetona compete com a hidrogenação da própria cetona de partida [50].

1.4.3) *tandem assistido*

O processo tandem assistido envolve dois ou mais ciclos catalíticos, mas que não ocorrem simultaneamente. Neste processo, os catalisadores não coexistem, sendo necessária a monitoração do processo para saber em que momento a primeira etapa é completada, para acionar um gatilho químico e a segunda etapa ter início. Thadani e Rawal [51] efetuam um processo tandem

assistido para a bromoalquilação e acoplamento cruzado de Sonogashira. Eles adicionam parte do catalisador e o segundo substrato, após a primeira etapa ocorrer, conforme o Esquema 13.



Esquema 13.

Cada tipo de processo tandem apresenta as suas vantagens e limitações, mas o que é característico de cada processo é a alta eficiência em eliminar a etapa de separação de intermediários. Para a indústria, isso é algo interessante, pois haverá ganho em tempo e em custo, os processos auto-tandem e tandem ortogonal, são bons processos que se encaixam neste perfil, pois não necessitam de intervenção ou monitoramento.

Capítulo 2

Objetivos

Objetivos

Este trabalho teve por objetivo estudar a seqüência tandem hidroformilação/ condensação de Knoevenagel/ hidrogenação de olefinas alil aromáticas tendo compostos dicarbonílicos contendo um grupo metilênico como pares de condensação.

Com o estudo pretendeu-se desenvolver um processo capaz de, em uma só batelada, aumentar a cadeia de alil aromáticos de origem natural, introduzindo simultaneamente grupos funcionais contendo carbonilas. Esta seqüência tem um potencial interessante na valorização de produtos naturais.

Capítulo 3
Parte Experimental

3.1) Reagentes Comerciais

a) olefinas alil-aromáticas

Todas as olefinas foram utilizadas sem tratamento prévio. Listagem das olefinas:

- Eugenol, 99%. *Aldrich*.
- Éter metílico do eugenol, 99%. *Fluka*.
- Safrol, 97%. *Aldrich*.

b) compostos com metileno ativo

Todos os compostos com metileno ativo foram utilizados sem tratamento prévio e mantidos em atmosfera inerte. Listagem dos compostos:

- Acetoacetato de etila, 99%. *Aldrich*.
- Malonato de metila, 98%. *Aldrich*.
- Acetoacetona, 98%. *Fluka*.

c) Fosfinas

As fosfinas de origem comercial foram utilizadas sem tratamento prévio e mantidas em atmosfera inerte. Listagem das fosfinas:

- Trifenilfosfina, 99%; *Stream Chemical*.
- Tribenzilfosfina. *Aldrich*.
- Tricicloexilfosfina, 97%. *Stream Chemical*.

d) Aminas e sal de amônio

As aminas empregadas foram destiladas, em atmosfera inerte, antes da sua utilização.

- Anilina, 99,5%. *Vetec*
- Trietilamina, 99,5%. *Aldrich*
- Piperidina, 99%. *Carlo Erba*
- Acetato de amônio, 98%. *Vetec*

O acetato de amônio foi utilizado sem tratamento prévio.

e) Solventes

- Tolueno. *Synth*
- Benzeno. *Vetec*

O benzeno e o tolueno foram secados sob atmosfera de argônio por refluxo com sódio metálico (2gL^{-1}) e benzofenona (5gL^{-1}) até que persistisse uma coloração azul, quando foram destilados e recolhidos em vidraria do tipo Schlenk.

- Etanol. *Synth*.
- Metanol. *Vetec*

O etanol e o metanol foram secados sob atmosfera de argônio por refluxo com raspas de magnésio (2gL^{-1}) e iodo metálico ($0,5\text{gL}^{-1}$), em banho de óleo, sob agitação magnética. O refluxo foi mantido até que uma coloração branca persistisse, normalmente, três horas após o iodo ser totalmente consumido, quando foram destilados e recolhidos em vidraria do tipo Schlenk.

- Acetonitrila. *Synth*
- Ácido acético. *Ecibra*

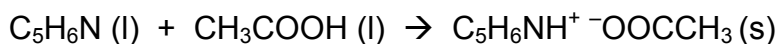
A acetonitrila e o ácido acético foram destilados por destilação simples e recolhidos em balão Schlenk.

3.2) Reagentes não comerciais

a) fosfina

- 2,2'-bis[(difenilfosfino)metil]-1,1'-binaftil (NAPHOS), foi gentilmente doada por B. Hanson – *Virginatech*, EUA.

b) síntese do acetato de piperidina

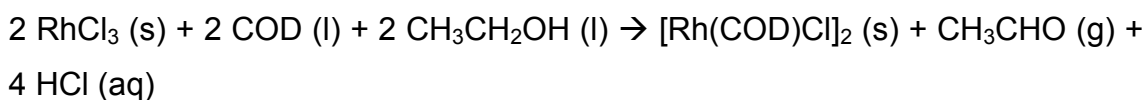
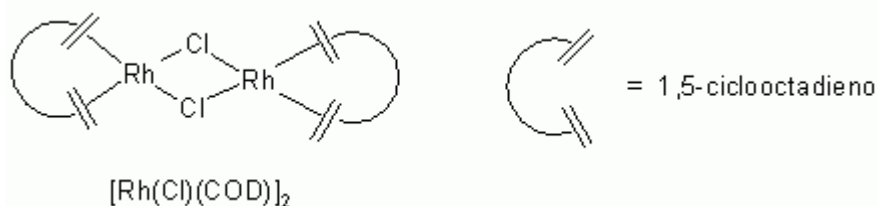


Em um béquer de 30 mL foram adicionados 10 mL de diclorometano e piperidina (0,05 mol; 4,38mL). Neste mesmo recipiente, foi adicionado ácido acético (0,05 mol; 2,86 mL), formando imediatamente um precipitado branco.

O sólido foi separado do solvente orgânico e transferido para um balão tipo Schlenk, no qual foi seco a vácuo, por cinco horas. Rendimento: 7,10g (97,8%).

O acetato de piperidina foi sempre manipulado em atmosfera inerte, pois é um sal higroscópico e deliquescente.

c) síntese do bis(μ -cloreto)(1,5-ciclooctadieno)ródio(I) $[Rh(COD)(\mu-Cl)]_2$ [52]

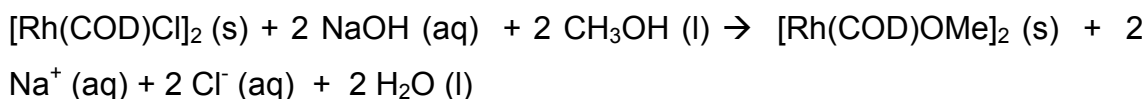
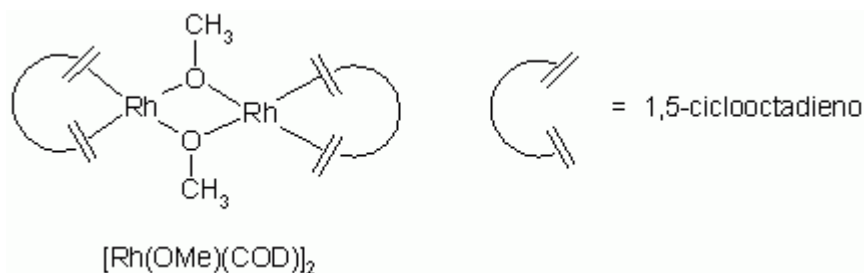


Em um balão de fundo redondo, de 25mL, foram adicionados $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (3,80 mmol, 1g), 10 mL de uma mistura desaerada de etanol-água (5:1) e 1,5-ciclooctadieno (3,80 mmol, 1,52 mL). Este balão foi conectado em um condensador para refluxo, acoplado a uma linha de argônio.

A mistura de coloração vinho foi deixada em agitação e refluxo (100°C) por dez horas. À medida que a reação foi ocorrendo, um precipitado laranja foi se formando.

O complexo formado foi separado por funil de vidro sinterizado e lavado com três porções (10mL) de pentano, para eliminação de resíduos de COD e posteriormente de etanol-água (1:5) para eliminação de resíduos de íons cloreto. Os cristais formados foram então secos a vácuo, por três horas. Rendimento: 0,8007g (85,6%). Faixa de fusão = 225,4 – 229°C.

d) síntese do bis[(1,5-ciclooctadieno)(μ -metoxi)ródio(I)] $[Rh(\mu-OMe)(COD)]_2$ [53]



Em um balão Schlenk, em atmosfera de argônio, foram adicionados $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1,0 mmol, 0,50g) e 15 mL de diclorometano seco e desaerado, formando uma solução de coloração laranja. A esta solução, foram adicionados 10 mL de uma solução 0,20 mol/L de hidróxido de sódio em metanol, observando a mudança de coloração para amarelo claro. Depois de trinta minutos em agitação, evaporou-se o solvente, por vácuo.

O sólido foi transferido para um funil de vidro sinterizado e lavado com 10 mL de metanol e seqüencialmente, por 15 mL de água, para remoção de íons cloreto e sódio. Os cristais formados foram secos a vácuo, por duas horas.

Rendimento: 0,4850g (98,8%).

3.3) Testes catalíticos

Todos os testes catalíticos, assim como os reagentes sensíveis ao ar, foram manipulados em atmosfera inerte em uma linha dupla de vácuo e argônio acoplada à vidraria do tipo Schlenk, em autoclave de aço inoxidável ou em recipiente do tipo *glove bag*.

Todas as reações foram realizadas em uma autoclave de aço inoxidável 316 de 100 mL, equipada com um amostrador para acompanhamento cinético, uma válvula do tipo agulha para entrada e saída de gases, e uma válvula de esfera para a introdução de líquidos, na qual foram adicionados o precursor catalítico, a fosfina, os substratos, o padrão interno (tetralina), o catalisador orgânico (quando o caso) e o solvente. A autoclave foi pressurizada com gás de síntese (monóxido de carbono e gás hidrogênio) e aquecida em banho

termostaticado e a mistura foi agitada através de um agitador magnético. Após o período reacional, o reator foi resfriado à temperatura ambiente e despressurizado, em capela.

3.4) Instrumentação

a) Análises cromatográficas

Cromatógrafo a gás Shimadzu GC-14B equipado com coluna capilar DB1-apolar de 30 metros x 0,32mm (d.i.) e com detector de ionização em chama. Os sinais foram integrados em uma Workstation Shimadzu Class 101. As condições de análise foram:

- Temperatura inicial: 70 °C em isoterma por 3 minutos.
- 1ª Rampa de aquecimento: 30 °C por minuto até 160°C.
- 2ª Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 230 °C em isoterma por 7 minutos.
- Temperatura do injetor: 250 °C.
- Temperatura do detector: 280 °C.
- Split 1:30, gás de arraste - H₂.

b) Espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa Espectrômetro Hewlett Packard MSD 5890/Series II.

Método de ionização: impacto eletrônico a 70 eV.

Coluna capilar HP-5 de 25 metros.

Programa de utilização:

- Temperatura inicial: 70 °C em isoterma por 3 minutos.
- 1ª Rampa de aquecimento: 30 °C por minuto até 160°C.
- 2ª Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto.
- Temperatura final: 230 °C em isoterma por 7 minutos.
- Temperatura do injetor: 250 °C.
- Temperatura do detector: 280 °C.
- Split 1:30, gás de arraste - He.

c) Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Espectrômetro Bruker CXP-200

- Solvente: CDCl_3 , 99,9%, Aldrich.
- Padrão interno: tetrametilsilano (TMS).

As atribuições dos sinais foram feitas com auxílio das técnicas de análise de Hidrogênio, carbono-13, DEPT-135 e em alguns casos, utilizando os experimentos de correlação bidimensional, como COSY e HMQC.

3.5) Caracterização dos produtos

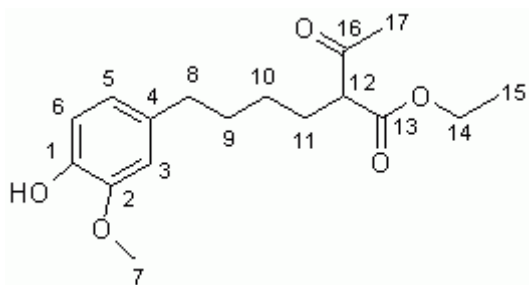
Os aldeídos provenientes da hidroformilação das olefinas alil aromáticas foram descritos por Ana Cristina da Silva [1] em sua dissertação de mestrado.

A seguir, estão apresentados os compostos **6ai**, **6al**, **6aj**, **6bi**, **6bl**, **6bj**, **6ci**, **7bi**, **10bi**, **5bj**, derivados da condensação dos aldeídos, que foram caracterizados por experimentos de RMN ^1H , ^{13}C , COSY e HMQC e em alguns casos, por espectrometria de massa.

Os espectros dos compostos caracterizados estão no anexo 2.

a) Produtos derivados do eugenol (**1a**)

6ai



RMN ^1H (200,13 MHz; CDCl_3)

3, 5, 6 $\delta = 6,62 - 6,66$ (m, 3H, CH)

7 $\delta = 3,87$ (s, 3H, CH_3)

8 $\delta = 2,53$ (t, 2H, CH_2 , $^3J = 7,6$ Hz)

9 $\delta = 1,61$ (qt, 2H, CH_2 , $^3J = 7,6$ Hz)

10 $\delta = 1,17-1,38$ (m, 2H, CH_2)

11 $\delta = 1,87$ (q, 2H, CH_2 , $^3J = 7,5$ Hz)

12 $\delta = 3,40$ (t, 1H, CH, $^3J = 7,5$ Hz)

14 $\delta = 4,18$ (q, 2H, CH_2 , $^3J = 7,1$ Hz)

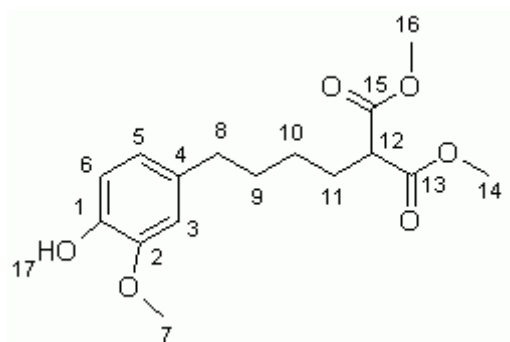
15 $\delta = 1,17-1,38$ (m, 3H, CH_3)

17 $\delta = 2,22$ (s, 3H, CH_3)

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (50,32 MHz; CDCl_3)

1 $\delta = 146,52$	7 $\delta = 55,98$	13 $\delta = 170,02$
2 $\delta = 143,78$	8 $\delta = 35,30$	14 $\delta = 61,44$
3 $\delta = 114,31$	9 $\delta = 31,50$	15 $\delta = 14,20$
4 $\delta = 134,29$	10 $\delta = 27,02$	16 $\delta = 203,42$
5 $\delta = 111,10$	11 $\delta = 28,11$	17 $\delta = 28,90$
6 $\delta = 120,94$	12 $\delta = 59,93$	

6al



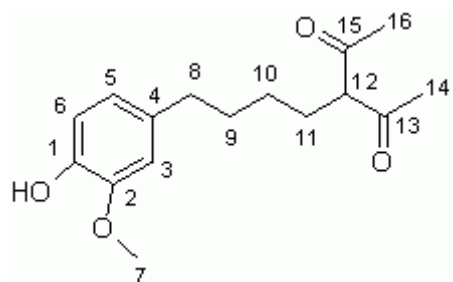
RMN ^1H (200,13 MHz; CDCl_3)

3, 5, 6 $\delta = 6,59 - 6,66$ (m, 3H, CH)	11 $\delta = 1,93$ (q, 2H, CH_2 , $^3J = 7,6\text{Hz}$)
7 $\delta = 3,86$ (s, 3H, CH_3)	12 $\delta = 3,36$ (t, 1H, CH, $^3J = 7,6\text{Hz}$)
8 $\delta = 2,53$ (t, 2H, CH_2 , $^3J = 7,6\text{Hz}$)	14, 16 $\delta = 3,72$ (s, 6H, CH_3)
9 $\delta = 1,61$ (qt, 2H, CH_2 , $^3J = 7,6\text{Hz}$)	
10 $\delta = 1,33$ (qt, 2H, CH_2 , $^3J = 7,6\text{Hz}$)	

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (50,32 MHz; CDCl_3)

1 $\delta = 146,48$	6 $\delta = 120,94$	11 $\delta = 28,75$
2 $\delta = 143,74$	7 $\delta = 55,93$	12 $\delta = 51,70$
3 $\delta = 114,29$	8 $\delta = 35,23$	13, 15 $\delta = 170,01$
4 $\delta = 134,24$	9 $\delta = 31,33$	14, 16 $\delta = 52,54$
5 $\delta = 111,10$	10 $\delta = 26,90$	

6aj



RMN ^1H (200,13 MHz; CDCl_3)

3, 5, 6 $\delta = 6,55 - 6,61$ (m, 3H, CH)

7 $\delta = 3,80$ (s, 3H, CH_3)

8 $\delta = 2,45$ (t, 2H, CH_2 , $^3J = 7,7$ Hz)

9 $\delta = 1,53$ (qt, 2H, CH_2 , $^3J = 7,7$ Hz)

10 $\delta = 1,21$ (m, 2H, CH_2)

11 $\delta = 1,79$ (q, 2H, CH_2 , $^3J = 7,7$ Hz)

12 $\delta = 3,53$ (t, 1H, CH, $^3J = 7,2$ Hz)

14, 16 $\delta = 2,09$ (s, 6H, CH_3)

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (50,32 MHz; CDCl_3)

1 $\delta = 146,59$

6 $\delta = 114,38$

11 $\delta = 28,31$

2 $\delta = 143,88$

7 $\delta = 56,06$

12 $\delta = 69,12$

3 $\delta = 111,13$

8 $\delta = 35,35$

13, 15 $\delta = 204,63$

4 $\delta = 134,24$

9 $\delta = 31,65$

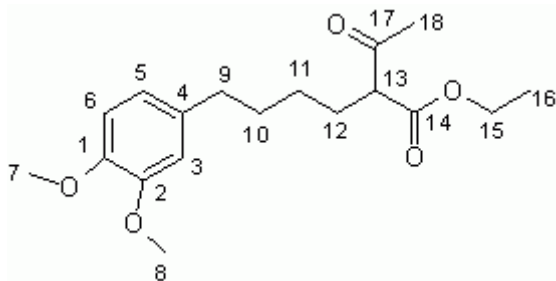
14, 16 $\delta = 29,25$

5 $\delta = 121,03$

10 $\delta = 27,25$

b) Produtos derivados do éter metílico do eugenol (**1b**)

6bi



RMN ^1H (200,13 MHz; CDCl_3)

3, 5, 6 $\delta = 6,65 - 6,81$ (m, 3H, CH)

7 $\delta = 3,87$ (s, 3H, CH_3)

8 $\delta = 3,85$ (s, 3H, CH_3)

9 $\delta = 2,55$ (t, 2H, CH_2 , $^3J = 7,6$ Hz)

10 $\delta = 1,63$ (qt, 2H, CH₂, ³J = 7,6Hz)

11 $\delta = 1,11-1,40$ (m, 5H, CH₂)

12 $\delta = 1,87$ (q, 2H, CH₂, ³J = 7,2Hz)

13 $\delta = 3,40$ (t, 1H, CH, ³J = 7,2Hz)

15 $\delta = 4,18$ (q, 2H, CH₂, ³J = 7,1Hz)

16 $\delta = 1,11-1,40$ (t, 3H, CH₃)

18 $\delta = 2,21$ (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C{¹H} (50,32 MHz; CDCl₃)

1 $\delta = 146,16$

7 $\delta = 54,92$

13 $\delta = 58,80$

2 $\delta = 147,83$

8 $\delta = 54,81$

14 $\delta = 168,84$

3 $\delta = 110,80$

9 $\delta = 34,09$

15 $\delta = 60,27$

4 $\delta = 133,91$

10 $\delta = 30,27$

16 $\delta = 13,07$

5 $\delta = 119,15$

11 $\delta = 25,92$

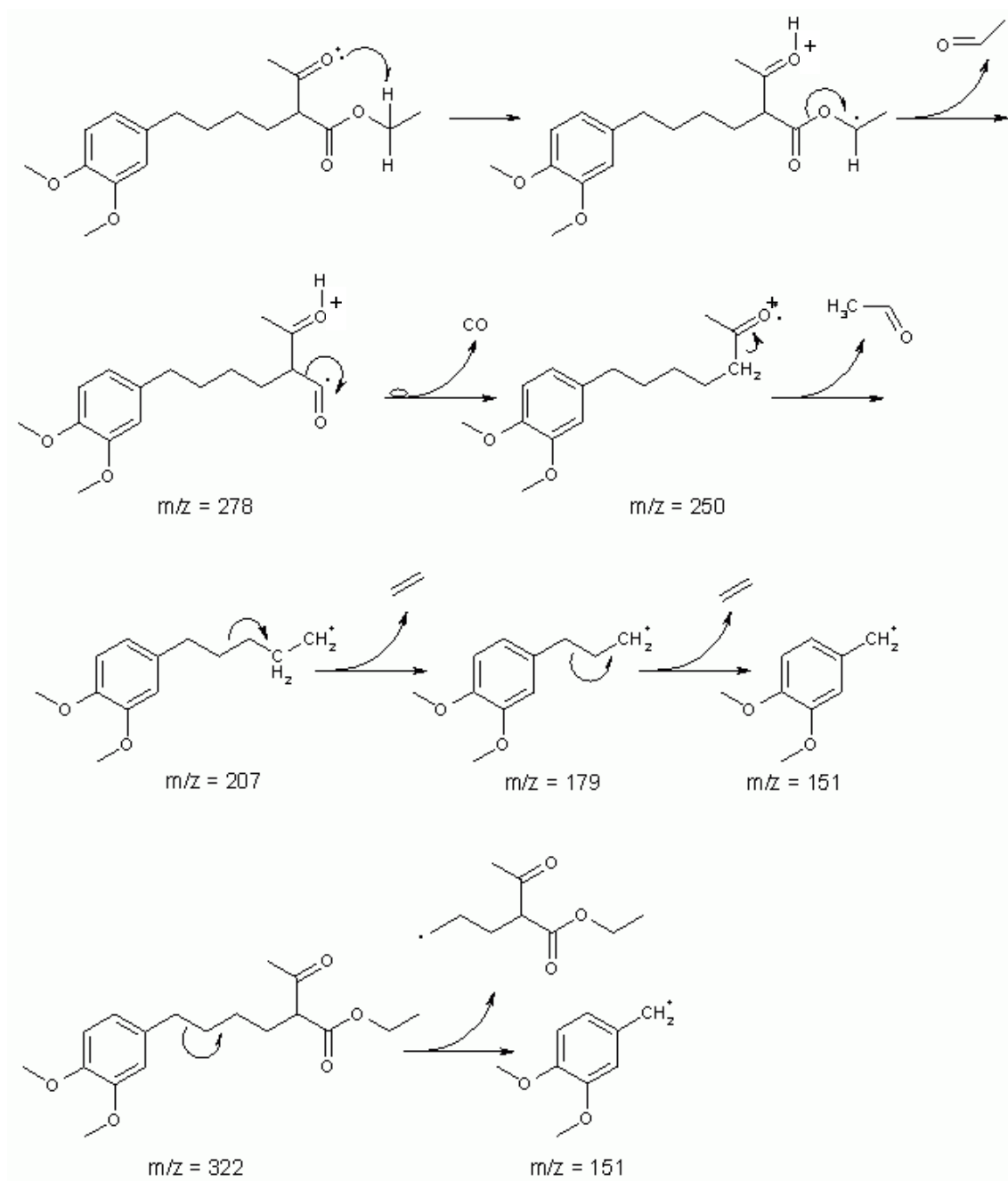
17 $\delta = 202,11$

6 $\delta = 110,30$

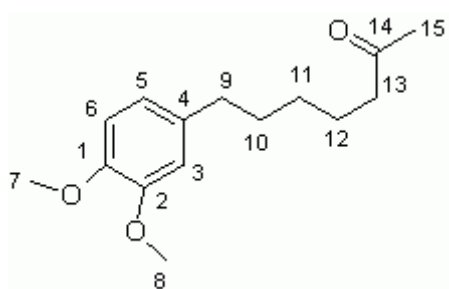
12 $\delta = 26,97$

18 $\delta = 27,35$

Espectrometria de Massas



7bi



RMN ^1H (200,13 MHz; CDCl_3)

3, 5, 6 $\delta = 6,69 - 6,81$ (m, 3H, CH)

7 $\delta = 3,87$ (s, 3H, CH_3)

8 $\delta = 3,85$ (s, 3H, CH_3)

9 $\delta = 2,55$ (t, 2H, CH_2 , $^3J=7,5\text{Hz}$)

10 $\delta = 1,61$ (qt, 2H, CH_2 , $^3J=7,5\text{Hz}$)

11 $\delta = 1,61$ (qt, 2H, CH_2 , $^3J=7,5\text{Hz}$)

12 $\delta = 1,26-1,40$ (m, 2H, CH_2)

13 $\delta = 2,42$ (t, 2H, CH_2 , $^3J=7,3$)

15 $\delta = 2,21$ (s, 3H, CH_3)

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (50,32 MHz; CDCl_3)

1 $\delta = 147,51$

6 $\delta = 111,67$

11 $\delta = 29,16$

2 $\delta = 149,21$

7 $\delta = 56,34$

12 $\delta = 24,06$

3 $\delta = 112,21$

8 $\delta = 56,23$

13 $\delta = 44,08$

4 $\delta = 135,64$

9 $\delta = 35,72$

14 $\delta = 209,60$

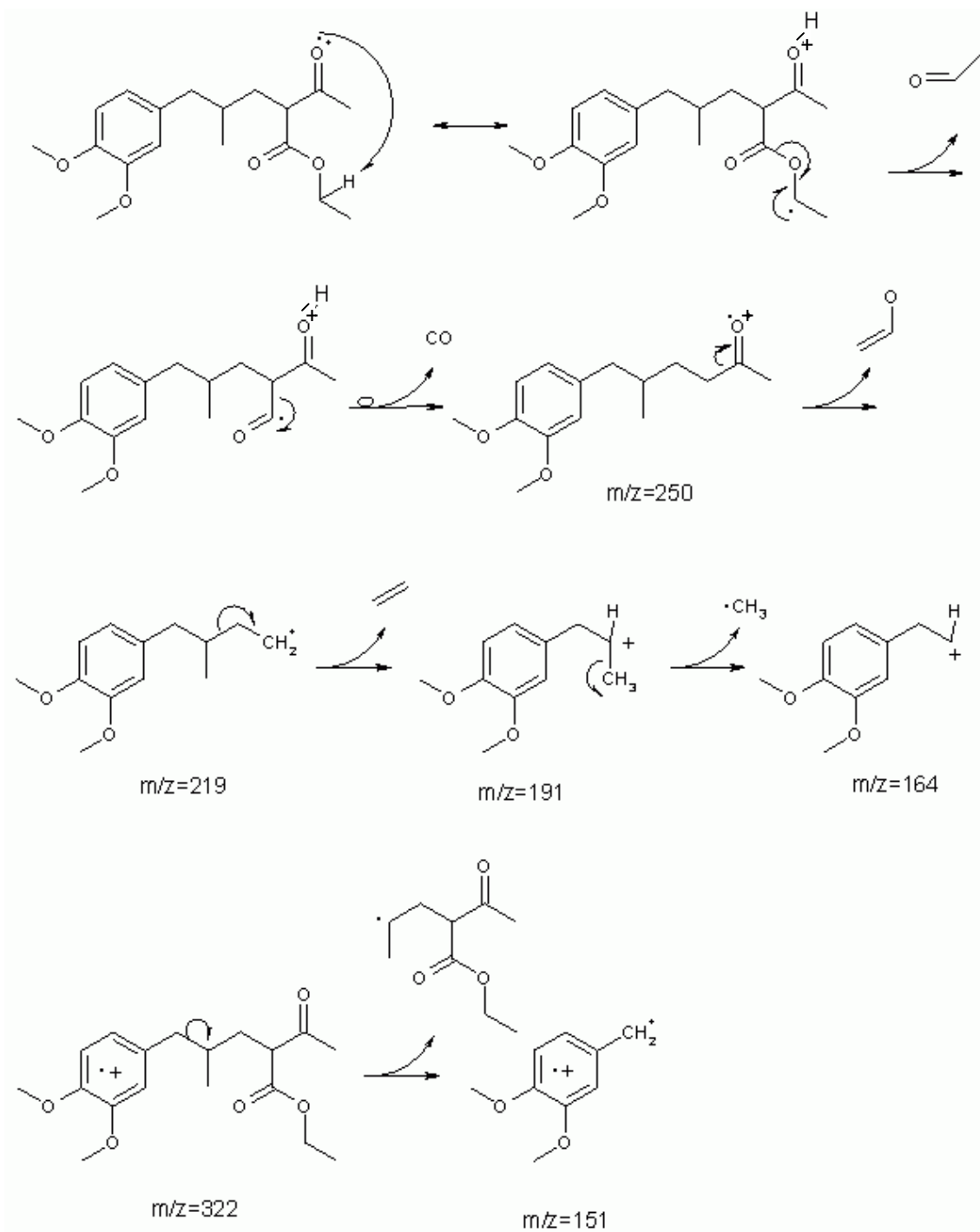
5 $\delta = 120,55$

10 $\delta = 30,27$

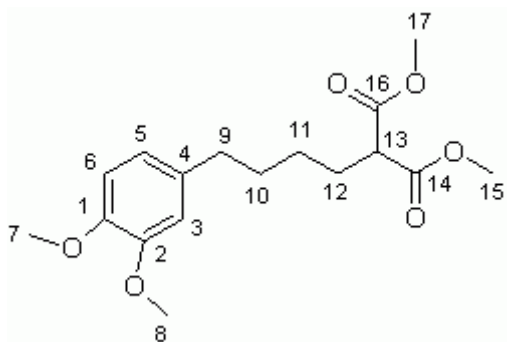
15 $\delta = 31,82$

10 bi

Espectrometria de Massas



6bi



RMN ^1H (200,13 MHz; CDCl_3)

3, 5, 6 $\delta = 6,62 - 6,73$ (m, 3H, CH)

7 $\delta = 3,78$ (s, 3H, CH_3)

8 $\delta = 3,76$ (s, 3H, CH_3)

9 $\delta = 2,47$ (t, 2H, CH_2 , $^3J=7,5\text{Hz}$)

10 $\delta = 1,55$ (qt, 2H, CH_2 , $^3J=7,5\text{Hz}$)

11 $\delta = 1,18-1,34$ (m, 2H, CH_2)

12 $\delta = 1,86$ (q, 2H, CH_2 , $^3J=7,6\text{Hz}$)

13 $\delta = 3,27$ (t, 1H, CH, $^3J=7,6\text{Hz}$)

15, 17 $\delta = 3,64$ (s, 6H, CH_3)

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (50,32 MHz; CDCl_3)

1 $\delta = 148,95$

6 $\delta = 120,27$

11 $\delta = 26,98$

2 $\delta = 147,28$

7 $\delta = 56,04$

12 $\delta = 28,78$

3 $\delta = 111,91$

8 $\delta = 55,92$

13 $\delta = 51,73$

4 $\delta = 135,02$

9 $\delta = 35,19$

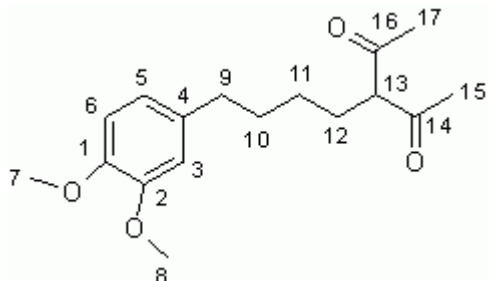
14, 16 $\delta = 169,97$

5 $\delta = 111,41$

10 $\delta = 31,25$

15, 17 $\delta = 52,52$

6bj



RMN ^1H (200,13 MHz; CDCl_3)

3, 5, 6 $\delta = 6,61 - 6,72$ (m, 3H, CH)

7 $\delta = 3,79$ (s, 3H, CH_3)

8 $\delta = 3,77$ (s, 3H, CH_3)

9 $\delta = 2,47$ (t, 2H, CH_2 , $^3J=7,8\text{Hz}$)

10 $\delta = 1,54$ (qt, 2H, CH₂, ³J=7,4Hz)

11 $\delta = 1,25$ (m, 2H, CH₂)

12 $\delta = 1,78$ (q, 2H, CH₂, ³J=7,6Hz)

13 $\delta = 3,52$ (t, 1H, CH, ³J=7,1Hz)

15, 17 $\delta = 2,08$ (s, 6H, CH₃)

RMN ¹³C{¹H} (50,32 MHz; CDCl₃)

1 $\delta = 148,93$

2 $\delta = 147,27$

3 $\delta = 110,49$

4 $\delta = 134,86$

5 $\delta = 120,23$

6 $\delta = 111,85$

7 $\delta = 56,01$

8 $\delta = 55,91$

9 $\delta = 35,16$

10 $\delta = 31,45$

11 $\delta = 27,17$

12 $\delta = 28,18$

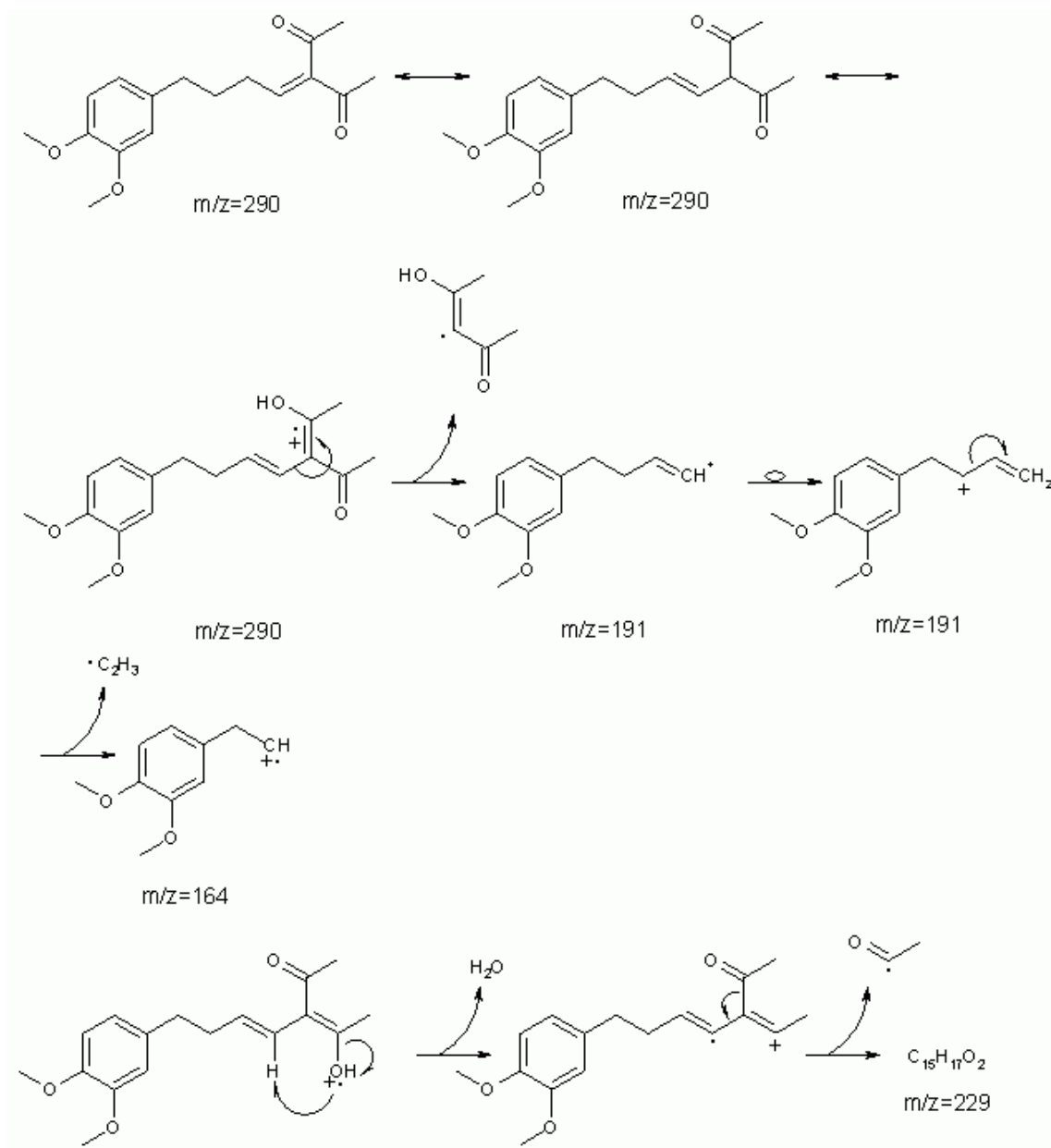
13 $\delta = 68,95$

14, 16 $\delta = 204,43$

15, 17 $\delta = 29,14$

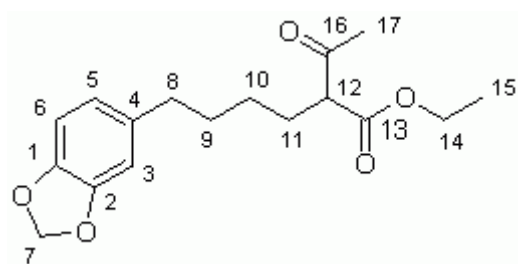
5bj

Espectrometria de Massas



c) Produto derivado do safrol (**1c**)

6ci



RMN ^1H (200,13 MHz; CDCl_3)

3, 5, 6 $\delta = 6,54 - 6,72$ (m, 3H, CH)

7 $\delta = 5,90$ (s, 2H, CH_2)

8 $\delta = 2,51$ (t, 2H, CH_2 , $^3J=7,5\text{Hz}$)

9 $\delta = 1,58$ (qt, 2H, CH_2 , $^3J=7,5\text{Hz}$)

10 $\delta = 1,27-1,36$ (m, 2H, CH_2)

11 $\delta = 1,86$ (q, 2H, CH_2)

12 $\delta = 3,38$ (t, 1H, CH, $^3J=7,3\text{Hz}$)

14 $\delta = 4,18$ (q, 2H, CH_2 , $^3J=7,1\text{Hz}$)

15 $\delta = 1,25$ (t, 3H, CH_3 , $^3J=7,1\text{Hz}$)

17 $\delta = 2,20$ (s, 3H, CH_3)

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (50,32 MHz; CDCl_3)

1 $\delta = 145,71$

7 $\delta = 100,89$

13 $\delta = 170,02$

2 $\delta = 147,69$

8 $\delta = 35,42$

14 $\delta = 61,48$

3 $\delta = 108,23$

9 $\delta = 31,51$

15 $\delta = 14,26$

4 $\delta = 136,24$

10 $\delta = 27,00$

16 $\delta = 203,35$

5 $\delta = 108,93$

11 $\delta = 28,14$

17 $\delta = 28,94$

6 $\delta = 121,21$

12 $\delta = 59,98$

Capítulo 4

Resultados e discussão

Processo tandem: hidroformilação / condensação de Knoevenagel / Hidrogenação de olefinas alil aromáticas

Para otimizar o processo e entender os aspectos mecanísticos da hidroformilação, da condensação de Knoevenagel e da hidrogenação na seqüência tandem, foram variadas as condições de reação: solvente, temperatura, presença ou não de agente secante tendo como reagentes o eugenol e o acetoacetato de etila. Foram também variados o sistema catalítico para a hidroformilação, através da variação do ligante auxiliar de fósforo, assim como o tipo e a quantidade da base orgânica utilizada como catalisador na etapa de condensação. A partir das condições otimizadas para o eugenol e o acetoacetato de etila, os estudos foram estendidos para outras olefinas, a saber, o éter metílico do eugenol e o safrol. Também foram estudados outros reagentes contendo um grupo metileno ativado, a saber o malonato de etila e a acetoacetona. Os resultados obtidos estão apresentados nas tabelas e gráficos a seguir. Os produtos obtidos a partir da seqüência tandem para as olefinas alil aromáticas são aqueles mostrados no Anexo 1.

4.1) Efeito da natureza do solvente

Os resultados do estudo do efeito da natureza do solvente na seqüência tandem hidroformilação/ condensação de Knoevenagel/ hidrogenação (**hf/ck/hg**) do eugenol (**1a**) estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Seqüência tandem para o eugenol (**1a**): efeito do solvente^a.

Exp.	Substrato	Solvente	Const. Dielétrica	Conv. ^b (%)	Regioseletividade(%) ^c		Rendimento(%) ^d	
					linear	Ramif.	linear	ramif.
1	1a	Benzeno	2,3	100	61 ^e	39	43	12
2	1a	Tolueno	2,4	100	73 ^e	27	58	5
3	1a	Etanol	24,3	99	66	34	64	15
4	1a	Metanol	32,3	99	70	30	56	15
5	1a	Acetonitrila	37,5	84	68	32	51	7

^a Condições de reação: **1a** = 10 mmol; [Rh(MeO)(COD)]₂ = 5 x 10⁻³ mmol; t = 4h; solvente = 40 mL; CO/H₂ = 1 (5MPa); acetato de piperidina = 0,4 mmol; PPh₃ = 0,30 mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol; T = 90°C.

^b Determinadas por cromatografia gasosa.

^c Seletividade para produtos de hidroformilação e seus derivados.

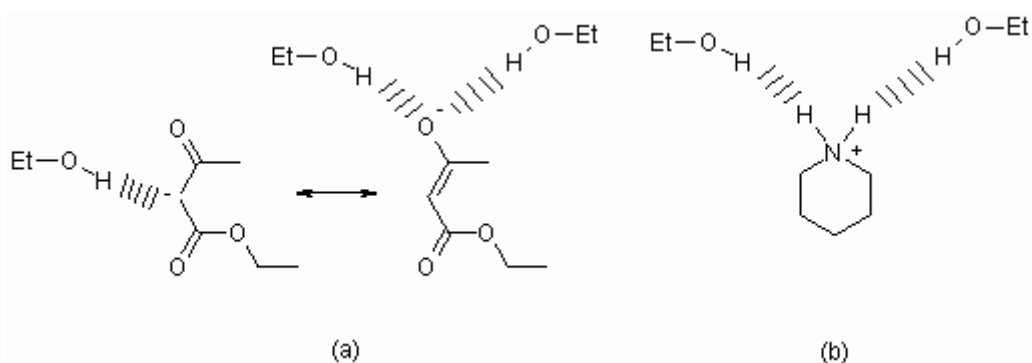
^d Rendimento para produtos derivados da condensação.

^e Valores de seletividade levando em conta, o produto de descarboxilação (c.a. 4%) .

Utilizando os solventes listados na Tabela 4, percebe-se que no final de quatro horas de reação, todo o substrato é consumido. Uma exceção é o experimento 5, realizado com acetonitrila, no qual a conversão não passou de 85% no mesmo período de reação. Pode-se notar que, quando solventes polares e próticos como metanol e etanol são empregados (exp. 3 e 4), o rendimento para produtos de condensação é maior, superando 70% . O maior rendimento reacional para produtos de condensação quando se empregam álcoois como solvente, está relacionado à maior capacidade destes solventes em estabilizar os intermediários iônicos das etapas da seqüência tandem *hf/ck/hg*.

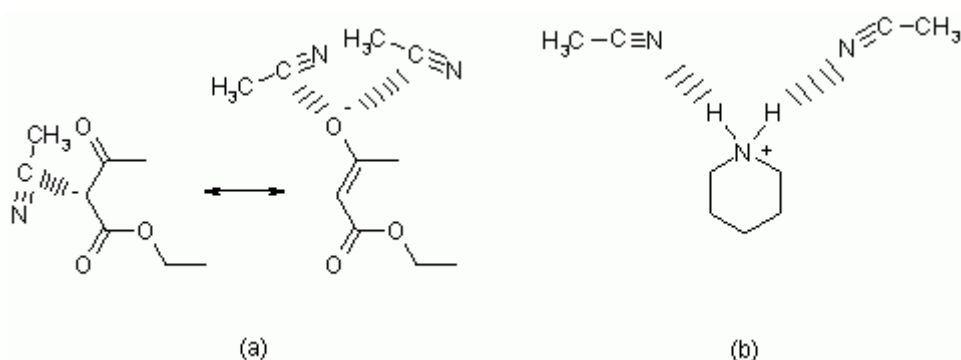
A reação de condensação é uma etapa muito dependente do solvente: em presença de etanol ($\epsilon=24,3$) e metanol ($\epsilon=32,3$), solventes polares e próticos que apresentam constante dielétrica elevada, o grau de ionização do carbono α , do composto β -dicarbonílico é aumentado [31].

A estabilização de cargas, principalmente, do ânion β -dicarbonílico (seja na forma de carbânion ou de ânion enolato) é maior em solventes que o solvatem melhor, como no caso do metanol e do etanol, que podem realizar ligações de hidrogênio e íon-dipolo, estabilizando a carga do ânion, (Esquema 14,a) ou do cátion piperidínio (Esquema 14,b). [54-57]



Esquema 14.

A acetonitrila ($\epsilon=37,5$), solvente polar e aprótico, também pode estabilizar eficientemente cargas positivas, como o íon piperidínio. Entretanto, este solvente é menos eficiente na estabilização do ânion β -dicarbonílico, pela dificuldade de interação do tipo ânion-dipolo positivo do solvente, como mostrado no Esquema 15, a. [31] Um outro fator contrário à utilização da acetonitrila é a sua alta capacidade de coordenar-se ao centro metálico, ou seja, a acetonitrila pode concorrer por sítios de coordenação no átomo de ródio, retirando fosfinas, CO, H ou até mesmo a olefina da esfera de coordenação do metal, o que dificulta a hidroformilação. Isso explicaria a baixa conversão quando este solvente é utilizado (*exp.* 5, Tabela 4).



Esquema 15.

O tolueno e o benzeno possuem constante dielétrica menor que a acetonitrila, o que os tornam menos capazes de solvatarem cátions ou ânions. A baixa capacidade de solvatação de íons por parte de tolueno e benzeno reflete no menor rendimento para produtos de condensação, como está mostrado na Tabela 4 (compare os experimentos 1 e 2 *versus* o 3).

Na figura 4, o efeito do solvente pode ser melhor apreciado. Comparando-se os solventes apolares (Figura 4, a e b) com os solventes polares e próticos (Figura 4, c e d) nota-se que, para os últimos:

- O substrato é hidroformilado mais rapidamente;
- O aldeído linear formado (**4a**) é imediatamente consumido (quando se utiliza etanol);
- O produto de condensação linear (**5a**) é rapidamente hidrogenado à **6a**.

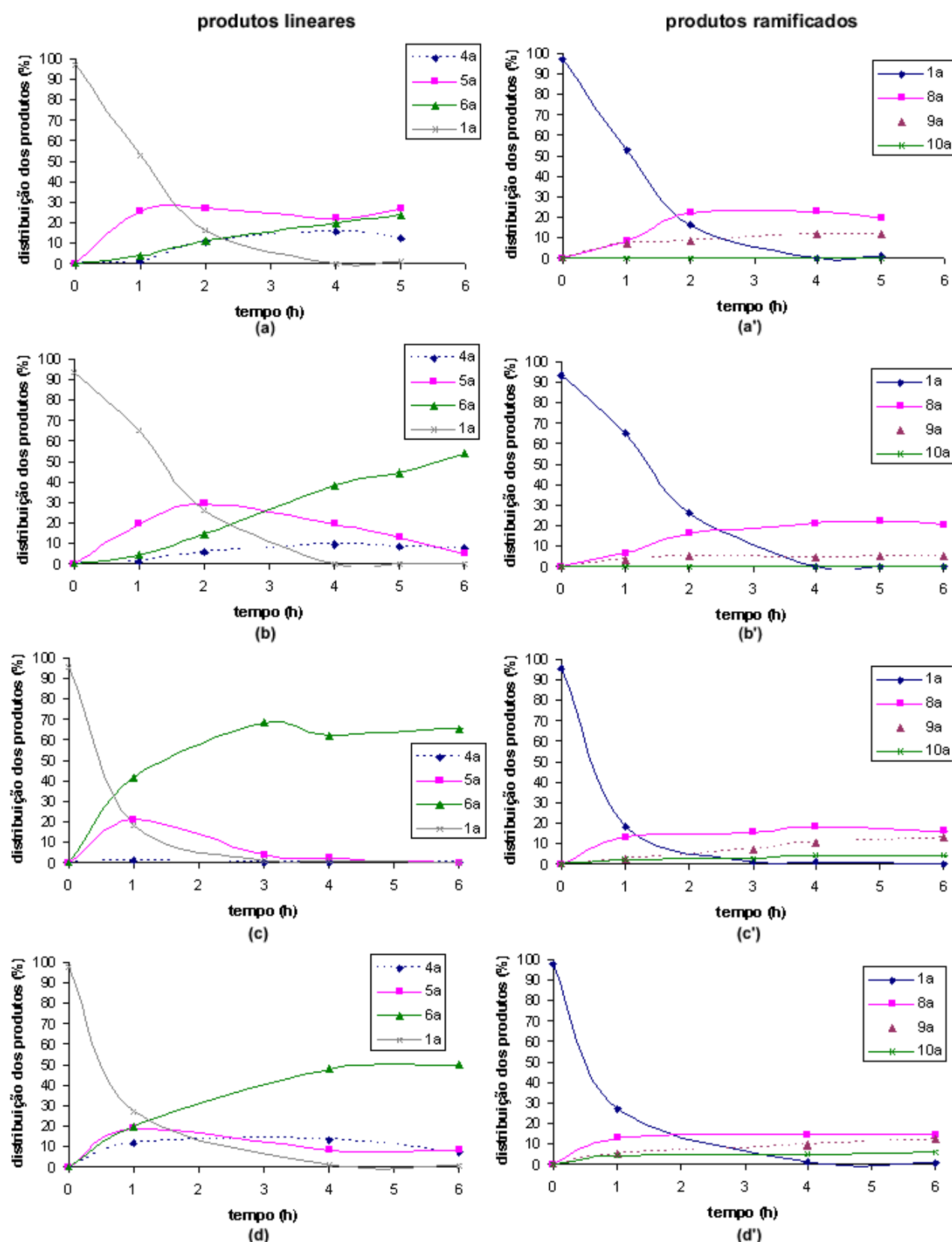


Figura 4. Evolução dos produtos na seqüência *hf/ck/hg*, em função do tempo, com variação do solvente. (a) benzeno, (b) tolueno, (c) etanol, (d) metanol. Condições de reação: **1a** = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; solvente = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); acetato de piperidina = 0,4 mmol; $\text{PPh}_3 = 0,30$ mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol; $T = 90^\circ\text{C}$.

A análise da Figura 4 mostra a maior atividade da etapa de hidrogenação dos produtos de condensação insaturados (**5a** e **9a**), em solventes como etanol e metanol. A aceleração da hidrogenação em solventes polares está provavelmente relacionada à facilitação da inserção da olefina na ligação metal-hidreto (etapa lenta), devido ao seu aumento de polarização.

Ainda, analisando a Figura 4, percebe-se que a formação dos produtos finais da seqüência **hf/ck/hg** é altamente favorecida na presença de etanol, quando se trata dos derivados lineares da hidroformilação. Fica evidente, entretanto, que a condensação do aldeído ramificado é menos favorecida que a do aldeído linear, visto que o primeiro, embora formado em proporções apreciáveis, é consumido muito lentamente para a formação de seus derivados. Tal fato se deve ao maior impedimento espacial, próximo à carbonila do aldeído. A hidrogenação do produto de condensação (**9a**) é também dificultada pela presença da ramificação próxima à insaturação, pois o complexo de ródio que catalisa a reação é volumoso e se coordenará menos a este alqueno para hidrogená-lo.

O emprego de solventes como tolueno e benzeno favoreceram a ocorrência de reações indesejáveis, como a decomposição dos produtos de condensação, levando aos compostos **7a** e **11a**, o que correspondeu a 3,5% do total dos produtos ao final da reação. Ao utilizar os outros solventes listados na tabela 4, menos de 1,5% do total de produtos foram quantificados como de decomposição.

4.2) Influência da base utilizada como catalisador na etapa de condensação

4.2.1) Utilização de acetatos de bases nitrogenadas

Na seqüência tandem, a segunda etapa, a condensação de Knoevenagel dos aldeídos **4a** e **8a**, é uma reação de importância fundamental para a obtenção dos produtos desejados. Sendo assim, sais de amina primária, secundária e terciária, além de um sal de amônio quartenário foram estudados como catalisadores da reação de condensação, Tabela 5.

Tabela 5. Seqüência tandem para o eugenol (**1a**): efeito do catalisador da condensação^a.

Exp.	Catalisador da condensação	pKb ^e	pKa ^f	Conv. (%)	Regioseletividade ^{b,c}		Rendimento ^d	
					linear	ramif.	linear	ramif.
3	Acetato de piperidina	2,9	11,1	100	67	33	66	17
6	Acetato de trietilamina	3,3	10,7	98	69	31	57	14
7	Acetato de amônio	4,8	9,2	100	70	30	50	11
8	Acetato de anilina	9,4	4,6	99	71	29	26	2

^a Condições de reação: eugenol = 10 mmol; [Rh(MeO)(COD)]₂ = 5 x 10⁻³ mmol; t = 6h; etanol = 40 mL; CO/H₂ = 1 (5MPa); catalisador da condensação = 0,4 mmol; PPh₃ = 0,30 mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol; T = 90°C.

^b Determinadas por cromatografia gasosa.

^c Seletividade para produtos de hidroformilação e seus derivados.

^d Rendimento para produtos derivados da condensação.

^e Valores de pKb das bases conjugadas dos sais utilizados como catalisador. [58]

^f Valores de pKa dos sais utilizados como catalisador. [58]

Os resultados da seqüência tandem *hf/ck/hg*, para o eugenol e o acetoacetato de etila, com variação da basicidade do catalisador da condensação, estão mostrados na Tabela 5. Ao analisar esta tabela, perceberemos a grande importância da basicidade da amina, que originou o sal, para o rendimento reacional. Na presença de acetato de anilina (exp. 8), um sal de amina primária, o rendimento para os produtos de condensação foi baixo (28%). Para todos os outros experimentos mostrados na Tabela 5, o rendimento foi maior que 60%, superando 80% ao utilizar acetato de piperidina.

A Figura 5 compara a formação dos produtos de condensação no decorrer do tempo, para todos os sais empregados. É perceptível a maior atividade do acetato de

piperidina frente aos outros catalisadores, desde a primeira hora de reação. Na presença deste sal, 60% dos produtos já correspondiam à produtos de condensação, em contrapartida, os produtos de condensação do experimento na presença de acetato de anilina, eram formados em quantidades insignificantes. Os experimentos realizados com acetato de amônio e de trietilamina apresentam evolução temporal semelhante, como pode ser percebido no gráfico.

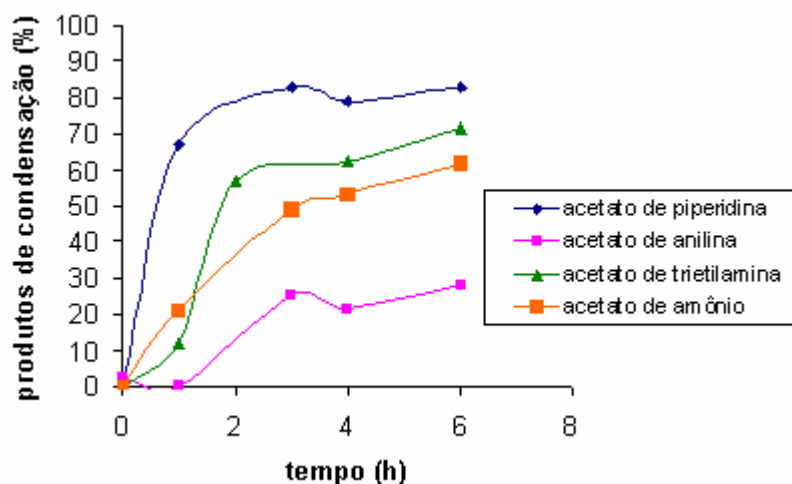
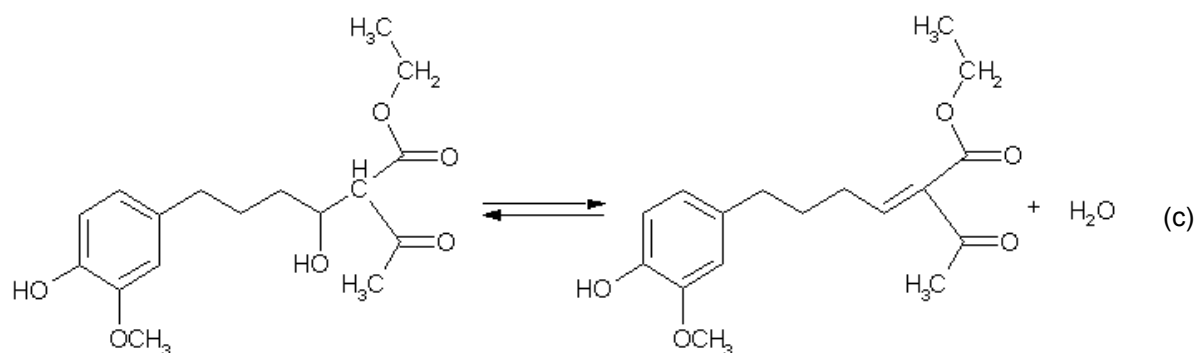
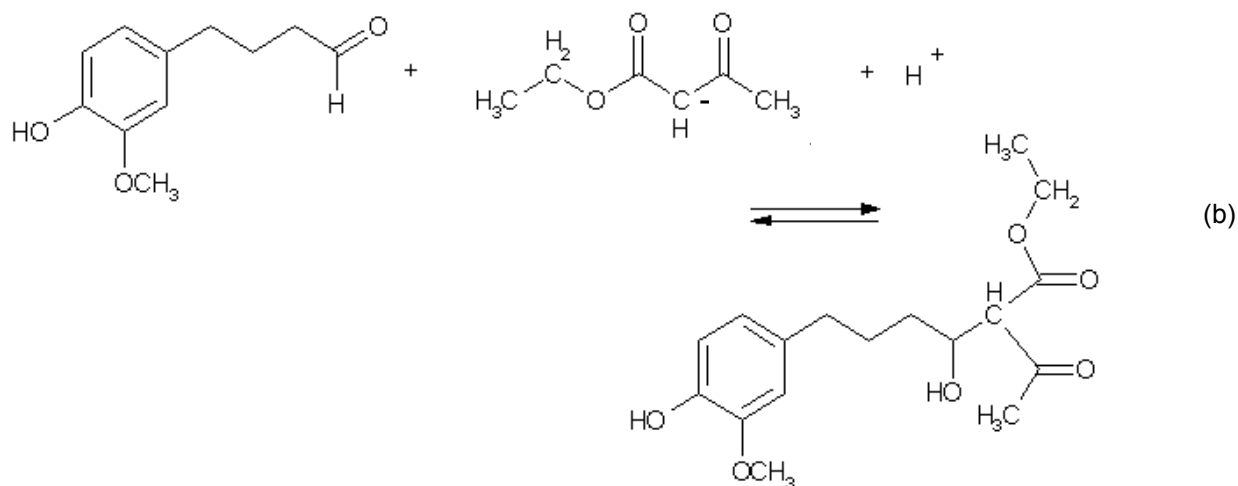
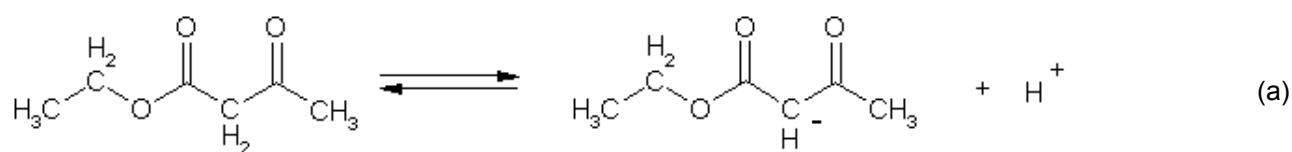


Figura 5. Distribuição dos produtos da condensação utilizando vários sais como catalisadores, na seqüência **hf/ck/hg** (condições experimentais, vide Tabela 5). (*Produtos de condensação 5a + 6a + 9a + 10a*).

A utilização de um sal de amina secundária, como citado na introdução, fornece os maiores rendimentos para a condensação de Knoevenagel. [32] Entretanto, do ponto de vista da disponibilidade, custo e toxicidade, o acetato de amônio pode ser uma boa alternativa. Embora o rendimento reacional para o sistema com acetato de amônio seja 20% menor que o promovido por acetato de piperidina, o seu emprego para uma possível aplicação industrial é mais aceitável, no que se refere a custos e rejeitos de reações.

Uma proposta de explicação para a maior atividade do acetato de amina secundária é que a amina catalisa a reação de desprotonação (Esquema 16, a), enquanto o ácido acético seria o responsável por catalisar a reação de desidratação (Esquema 16, c), fornecendo o próton para que ocorra a perda de uma molécula de água.



Esquema 16.

Para reforçar esta hipótese, tomamos os valores de pK_b das bases conjugadas e os valores de pK_a dos sais ácidos, presentes na Tabela 5.

Se a base orgânica é forte, o seu ácido conjugado é fraco. Observando a Tabela 5 percebemos que a piperidina é a base mais forte, conseqüentemente, o seu ácido

conjugado é fraco, ou melhor, é mais fraco que o ácido acético ($pK_a = 4,8$; $pK_b = 9,2$). Se ainda observarmos atentamente esta Tabela, veremos que o ácido acético é mais facilmente desprotonado que os ácidos conjugados das três bases (piperidina, trietilamina e amônia), que apresentam os melhores resultados para a condensação. A anilina, então, se compara ao ácido acético, seja na reação básica como na ácida (Esquema 16, a e c), pois ambos fornecem uma base fraca e um ácido fraco para o meio reacional.

Se a base for muito fraca, como a amina primária, anilina ($pK_b = 9,4$), ela não consegue desprotonar com eficiência um ácido, como por exemplo, o acético ($pK_a = 4,8$). Sendo assim, a concentração de acetato de anilina é muito baixa. Isso faz com que a desprotonação do composto com metileno ativo (acetoacetato de etila, $pK_a \sim 11$) seja ainda mais desfavorecida, pois a anilina não será forte o suficiente para tal.

Os dados da Tabela 5 mostram, ainda, que o acetato de anilina não é um bom catalisador para a reação de condensação. Por outro lado, não foram testados bases mais fortes, como por exemplo, o NaOH, por que, além da desprotonação no carbono ácido do composto metilênico, poderão ocorrer também, outras reações indesejáveis, tais como a saponificação do éster, a auto-condensação dos aldeídos e condensações aldólicas diversas entre os compostos carbonílicos presentes no meio.

Ainda, analisando a Tabela 5, percebemos a influência da presença de amina na etapa de hidroformilação. Perceba que quanto menor é o pK_b da base conjugada do sal empregado como catalisador, maior é a seletividade para os derivados lineares da hidroformilação. Isso pode ser explicado pelo fato de que quanto mais básica for a amina, maior será a sua capacidade coordenante no centro metálico do complexo de ródio, que catalisa a etapa de hidroformilação. A influência da basicidade da espécie coordenante, na etapa de hidroformilação será melhor discutida na seção 4.6 (*Estudo do controle da regioseletividade na etapa de hidroformilação*).

Ao observar a evolução temporal das reações mostradas na Tabela 5, pela análise da Figura 6 percebe-se a seguinte ordem crescente de atividade dos catalisadores orgânicos: acetato de anilina < acetato de amônio < acetato de trietilamina < acetato de piperidina. Essa ordem é a mesma para a basicidade das aminas presentes nos sais catalisadores. Pode-se concluir que quanto mais básica a amina que originou o sal, mais efetivo é o catalisador da condensação, ou seja, maior

será a capacidade de abstração de próton do composto com metileno ativo (Esquema 16, a), o que reflete no maior rendimento para produtos de condensação.

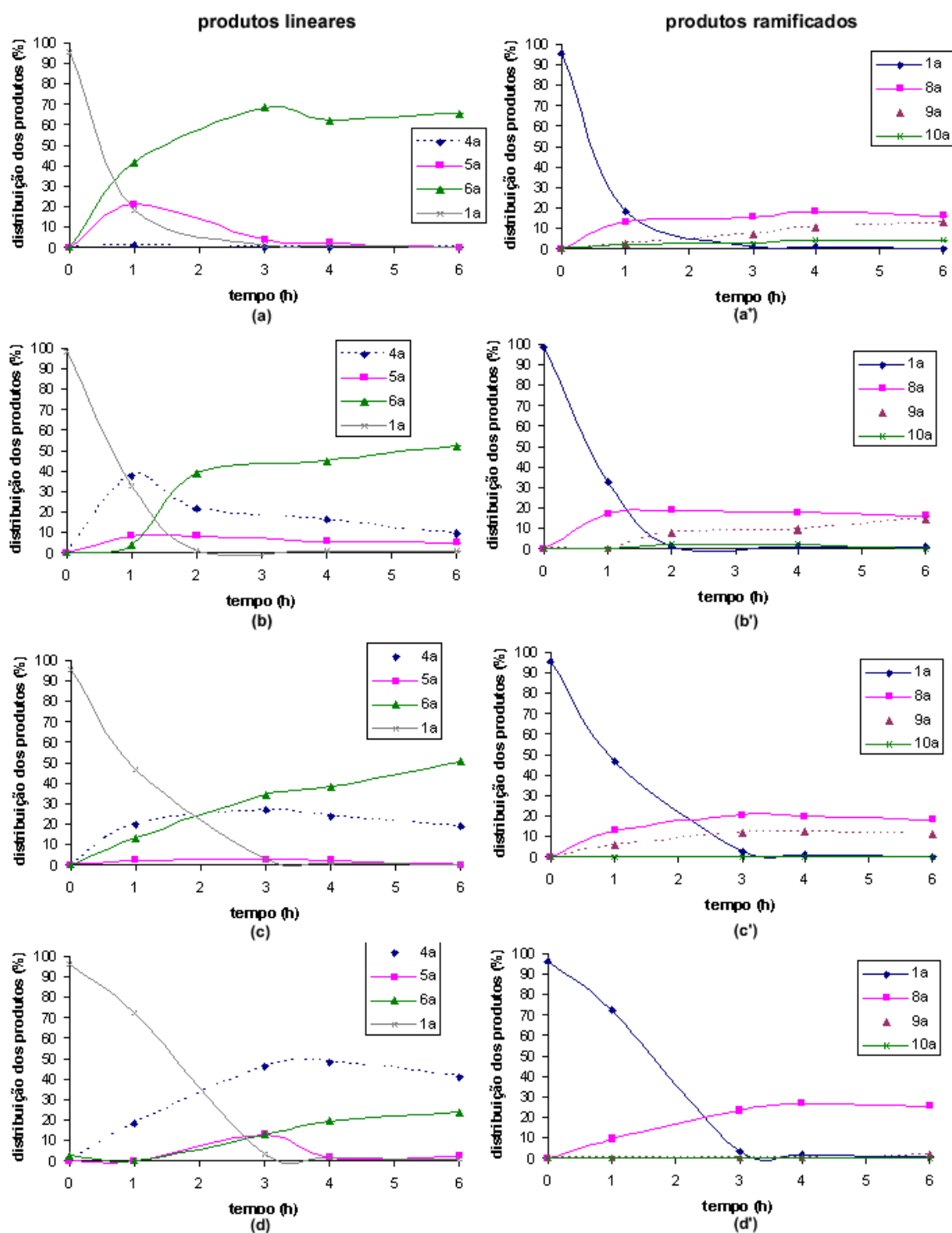


Figura 6. Evolução dos produtos na seqüência tandem *hf/ck/hg* com a variação do catalisador básico. (a) acetato de piperidina, (b) acetato de trietilamina, (c) acetato de amônio, (d) acetato de anilina. Condições de reação: eugenol = 10 mmol; $[Rh(MeO)(COD)]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; etanol = 40 mL; $CO/H_2 = 1$ (5MPa); catalisador da condensação = 0,4 mmol; $PPH_3 = 0,30$ mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol; $T = 90^\circ C$.

4.2.2) Utilização de bases livres de fósforo e nitrogênio como catalisadores para a etapa de condensação

Fosfinas são compostos com fórmula geral PR_3 , onde R é um grupo alquila ou arila. Elas apresentam caráter básico variável, dependendo de quais são os radicais ligados ao átomo de fósforo.

Tabela 6. Sequência tandem *hf/ck/hg* para o eugenol (**1a**): efeito da base livre no meio^a.

Exp.	Catalisador da condensação	pKb ^e	Conv. (%)	Regioseletividade ^c		Rendimento ^d	
				linear	ramif.	linear	ramif.
9	PPh ₃	11,3	99	61	39	20	18
10	PCy ₃	4,3	99	64	36	35	9
11	piperidina ^b	2,7	100	64	36	63	17
3	Acetato de piperidina ^b	2,7	100	67	33	66	17

^a Condições de reação: **1a** = 10 mmol; $[Rh(MeO)(COD)]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; t = 6h; etanol = 40 mL; CO/H₂ = 1 (5MPa); fosfina = 5% (mol/mol) em relação ao substrato; acetato de etila = 10 mmol; T = 90°C.

^b catalisador derivado de amina = 4% (mol/mol) em relação ao substrato; PPh₃ = 0,30 mmol (ligante auxiliar no complexo de ródio).

^c Seletividade para produtos de hidroformilação e seus derivados.

^d Rendimento para produtos derivados da condensação.

^e Valores de pKb da base ou das bases conjugadas dos sais utilizados como catalisador.

A Tabela 6 mostra dois sistemas nos quais fosfinas foram empregadas como catalisadores da reação de condensação, além de já estarem atuando como ligantes auxiliares no complexo de ródio, que catalisa a etapa de hidroformilação da olefina **1a** e a hidrogenação dos produtos **9a** e **5a**. As fosfinas empregadas foram a tricicloexilfosfina – PCy₃ e a trifetilfosfina – PPh₃, bases mais fracas que a amina secundária piperidina. A tricicloexilfosfina (pKb=4,3) apresenta caráter mais básico que a trifetilfosfina (pKb=11,3)[61], pois o átomo de fósforo, na primeira fosfina, recebe mais densidade eletrônica dos grupos alquilas a ele ligado, do que o fósforo na molécula de trifetilfosfina, que possui três anéis aromáticos que doam pouca densidade eletrônica. Isso faz com que o par de elétrons do átomo de fósforo fique mais disponível na molécula de PCy₃, do que na de PPh₃, Figura 7.

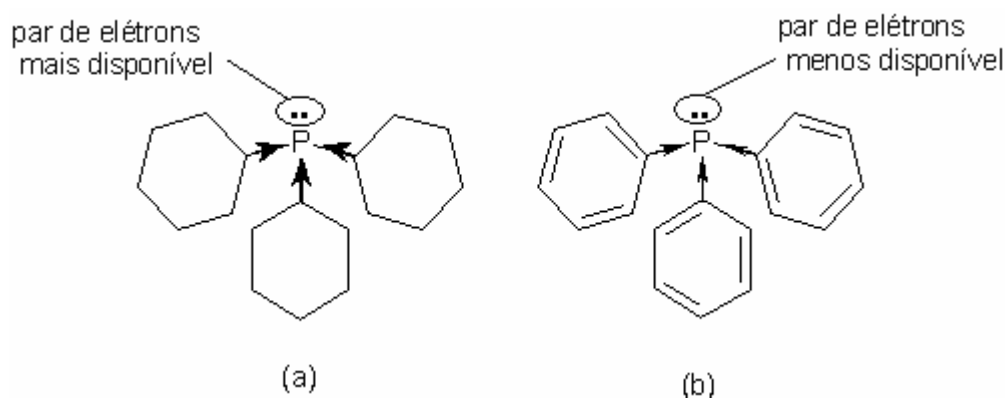


Figura 7. Fosfinas com caráter básico dependente dos grupos ligados ao átomo de fósforo.
(a) PCy_3 (b) PPh_3 .

Analisando a Tabela 6, percebe-se que a piperidina é o catalisador mais efetivo para a condensação de Knoevenagel, pois no final de seis horas de reação, 84% dos produtos correspondem à derivados da condensação, enquanto que utilizando a fosfina mais básica PCy_3 , o rendimento não superou 45%. Isso mostrou mais uma vez a importância da força da base para a catálise da reação de condensação, como discutido na seção anterior.

A Figura 8 representa a formação de todos os produtos de condensação, em todo o período reacional, para a piperidina e PCy_3 , a fosfina mais básica. A partir deste gráfico, percebe-se a maior formação de produtos de condensação quando se utiliza piperidina como catalisador e isso se dá desde o início da reação.

O fósforo, segundo a teoria de Pearson [62] é uma base macia, ao contrário do nitrogênio, que é duro e mais facilmente se coordena ao H^+ , pois há uma concentração de cargas maior, em torno do átomo de nitrogênio, do que do átomo de fósforo. Isso explica o fato de fosfinas serem, geralmente, menos básicas que aminas.

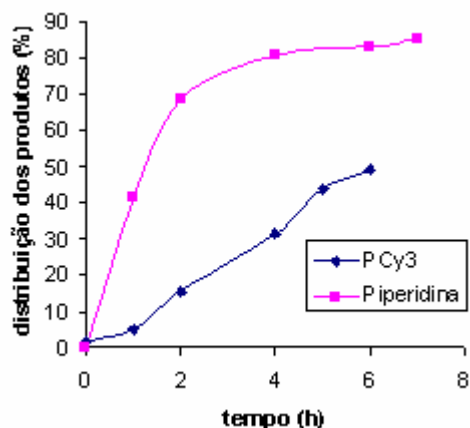


Figura 8. Eficiência do catalisador básico na seqüência *hf/ck/hg*. (Produtos de condensação *5a* + *6a* + *9a* + *10a*).

Além da menor basicidade, a PCy₃ tem um grande volume, o que faz ela ser menos eficiente como base, para catalisar as reações (a) e (c) do Esquema 16.

Se analisarmos os resultados obtidos com as duas fosfinas estudadas, observaremos o maior rendimento com PCy₃ e não com PPh₃. Entretanto, a diferença de atividade não supera 6%, o que não justifica o emprego da PCy₃ como catalisador, uma vez que ela é mais facilmente oxidada que a PPh₃, inativando-se como base.

O estudo da influência da fosfina na etapa de condensação nos mostrou que fosfinas catalisam a condensação de Knoevenagel, como Yadav *et al.* [36] relatam em 2004. Para o nosso sistema, esta atividade das fosfinas como catalisador da condensação é interessante, pois ela já está no meio reacional servindo como ligante auxiliar no complexo de ródio, que catalisa a hidroformilação e a hidrogenação do produto de condensação. Contudo, o rendimento é inferior à da piperidina, como mostra a Tabela 6. Isso nos revela que o emprego de fosfina como o único catalisador da etapa de condensação, nos leva a um sistema menos ativo para a condensação.

4.2.3) Efeito da concentração da base na seqüência *hf/ck/hg*

A concentração do catalisador orgânico também é fundamental para a geração dos produtos de condensação, principalmente, quando se utiliza tolueno como solvente. A Tabela 7 mostra que ao variar de 1 a 4% de acetato de piperidina, o rendimento para produtos de condensação aumenta mais de 10%, por que a concentração de piperidina em equilíbrio será maior com o aumento da porcentagem

de acetato de piperidina. Isso é fundamental em um meio onde a solvatação de cargas não é eficiente, como em tolueno.

Tabela 7. Seqüência tandem para o eugenol (**1a**): efeito da concentração do catalisador na condensação^a.

Exp.	Catalisador básico (%) ^b	Solvente	Conv. (%)	Regioseletividade ^c		Rendimento ^d	
				linear	ramif.	linear	ramif.
12	1	Tolueno	99	78	22	52	-
2	4	Tolueno	100	73 ^e	27	58	5
13	1	Etanol	98	72	28	63	13
3	4	Etanol	99	66	34	64	15
14	10	Etanol	94	62	38	58	18

^a Condições de reação: **1a** = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; $t = 4\text{h}$; solvente = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); acetato de piperidina = % (mol/mol) em relação ao substrato; $\text{PPh}_3 = 0,30$ mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol; $T = 90^\circ\text{C}$.

^b Em relação ao substrato.

^c Seletividade para produtos de hidroformilação e seus derivados.

^d Rendimento para produtos derivados da condensação.

^e Valores de seletividade levando em conta, o produto de decomposição linear.

O meio reacional com constante dielétrica elevada, maior em etanol do que em tolueno, favorece a melhor solvatação de cargas, como por exemplo, do ânion β -dicarbonílico, que possui importância fundamental em uma das etapas da condensação (Esquema 16, b).

A melhor solvatação de cargas se dá em solventes polares e próticos, como etanol, o que reflete diretamente no maior rendimento para produtos de condensação, exibidos na Tabela 7. Se compararmos o exp. 12 e 13, com 1% de catalisador orgânico, observaremos uma grande diferença no rendimento para produtos de condensação (24%) (52 *versus* 76), o que pode ser explicado pela melhor solvatação de íons, em etanol.

Os experimentos 13, 3 e 14, presentes na Tabela 7, apresentaram elevado rendimento para os produtos de condensação, acima de 75%, o que revelou, mais uma vez, a importância do solvente no meio reacional.

Comparando as reações realizadas em presença de 1 e 4% de acetato de piperidina, percebe-se uma melhora considerável na atividade do sistema, para formação de produtos de condensação, principalmente em tolueno. Entretanto, ao empregar 10% do catalisador orgânico, em etanol, não há melhoria significativa no

rendimento para produtos de condensação. A Figura 9 mostra a porcentagem dos compostos de condensação com o decorrer do tempo, para 1, 4 e 10% de acetato de piperidina, em etanol. Este gráfico mostra que embora os sistemas com 4 e 10% de catalisador apresentem grande atividade na primeira hora de reação, no final de quatro horas, a quantidade de produtos de condensação é semelhante ao sistema com 1%.

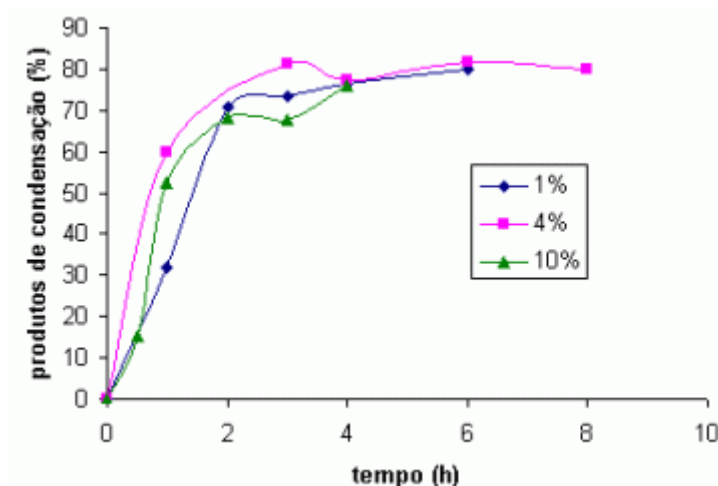


Figura 9. Evolução da formação de produtos de condensação, em etanol, para **1a**. (*Produtos de condensação 5a + 6a + 9a + 10a*).

A Tabela 7 mostra que com o aumento da concentração do catalisador, a seletividade para produtos lineares diminui, o que vem a evidenciar a coordenação da amina secundária ao centro metálico do complexo de ródio. Ao variar de 1 a 10% do sal, em etanol, a seletividade diminui em 10%. Entretanto, mais produtos de condensação ramificados são formados. Observe que em tolueno, a 1% de catalisador, não há produtos de condensação ramificados, mas a 4% já se forma 5% no mesmo período.

Ao observar os gráficos presentes na Figura 10, nota-se a maior formação de produtos de condensação hidrogenado ao utilizar 4% de acetato de piperidina (Figura 10, b), desde a primeira hora de reação.

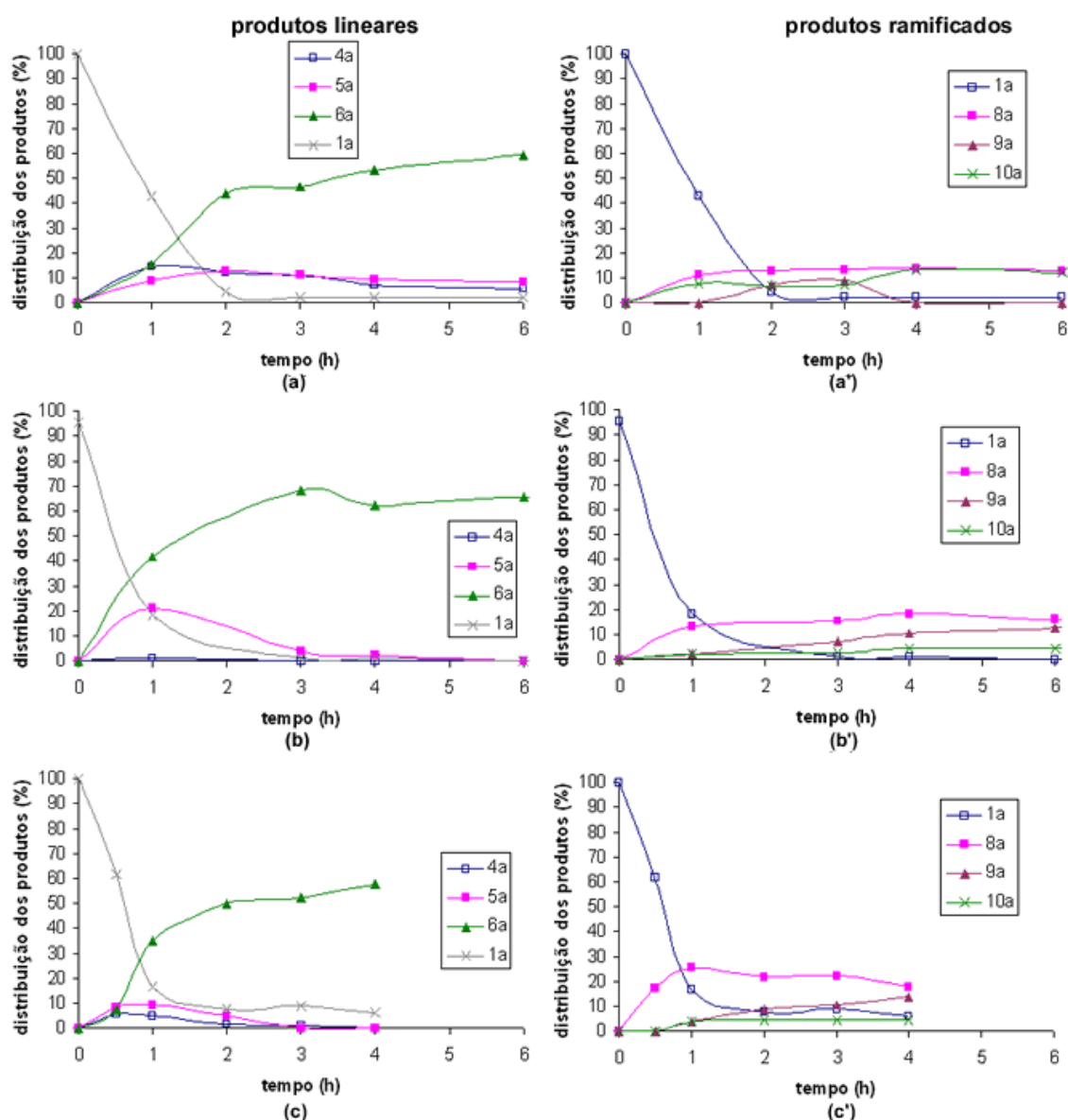


Figura 10. Evolução dos produtos na seqüência *hf/ck/hg*, em função do tempo, na presença de acetato de piperidina. (a) 1%, (b) 4%, (c) 10%. Condições de reação: **1a** = 10 mmol; $[Rh(MeO)(COD)]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; etanol = 40 mL; CO/H₂ = 1 (5MPa); catalisador da condensação = % em relação ao substrato; PPh₃ = 0,30 mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol; T = 90°C.

Ao aumentar a concentração de catalisador orgânico, mais produtos de condensação foram formados, principalmente, os produtos de condensação ramificados, como pode ser observado na Tabela 7 e na Figura 10, c. Como já discutido, anteriormente, o etanol aumenta a atividade do meio para a condensação, o que demonstra que uma pequena quantidade de catalisador (1%) já é suficiente para catalisar a reação, o que não ocorre em tolueno.

Breit e Zahn [48] na mesma seqüência tandem **hf/ck/hg**, utilizando acetoacetato de etila, necessita de 20% de catalisador orgânico para obter 71% de rendimento para produtos de condensação, utilizando tolueno como solvente. Este resultado é superior ao que obtivemos ao utilizar 4% de catalisador, em tolueno. Entretanto, estes resultados são inferiores ao que conseguimos (79%), utilizando 4% de catalisador e etanol como solvente, o que demonstra a maior atividade do nosso sistema (em etanol), em relação ao descrito pelos pesquisadores.

4.3) Efeito da temperatura

A Figura 11 exhibe a influência da temperatura no decorrer do tempo, para a seqüência tandem **hf/ck/hg**. Percebe-se a partir da análise dos gráficos, que a variação de 70 a 90°C aumenta a atividade do sistema, principalmente, no que se refere ao consumo de substrato.

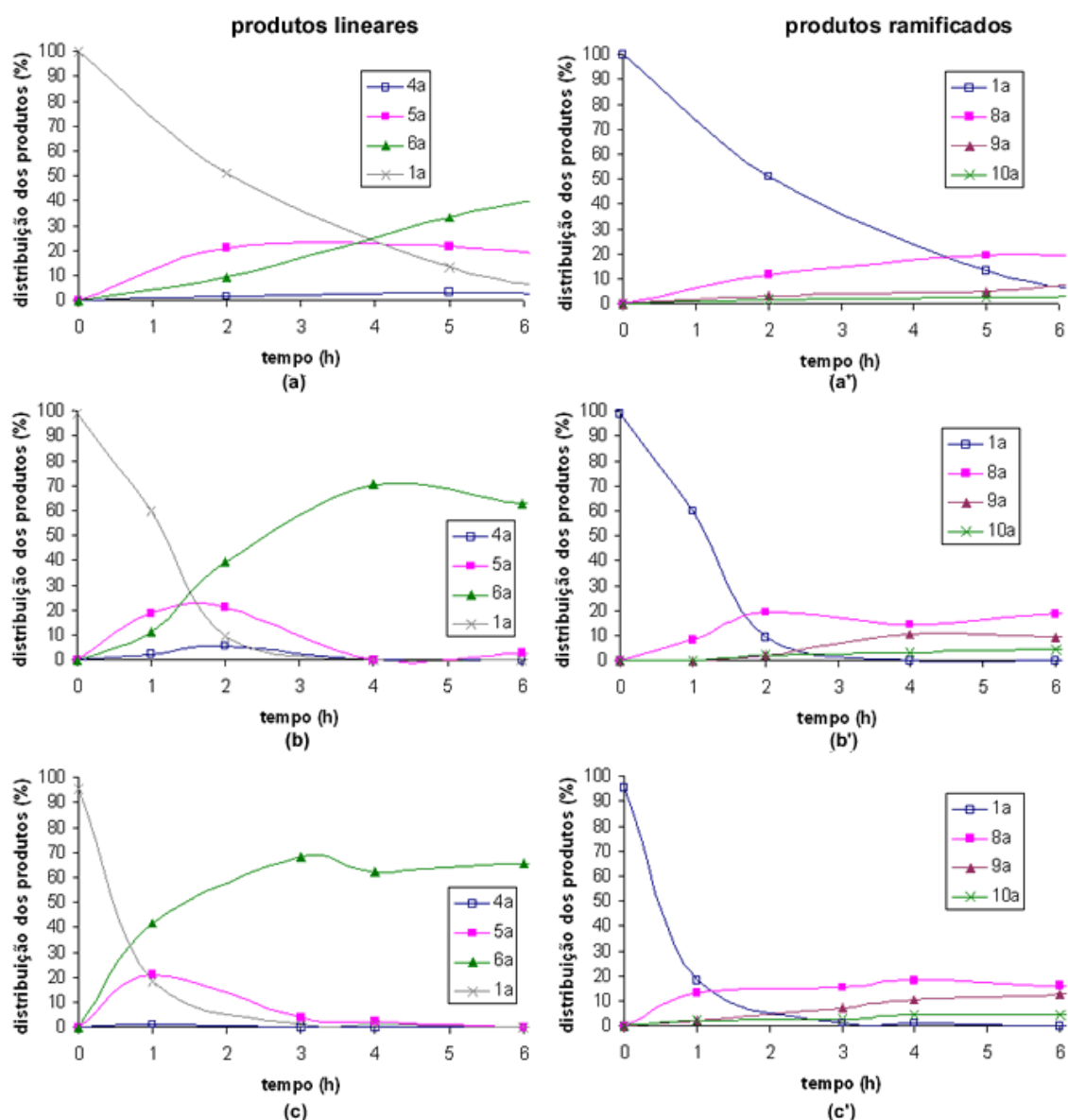


Figura 11. Evolução dos produtos na seqüência *hf/ck/hg*, em função do tempo, com variação da temperatura. (a) 70°C, (b) 80°C, (c) 90°C. Condições de reação: **1a** = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; etanol = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); acetato de piperidina = 0,4 mmol; $\text{PPh}_3 = 0,30$ mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol.

No sistema a 70°C (Figura 11, a), os produtos de condensação linear (**5a** e **6a**) não somam 10% do total de produtos, em duas horas de reação. No mesmo período de tempo, para os derivados ramificados (Figura 11, a'), os produtos de condensação (**8a** e **9a**) não superam 5%. A esta temperatura, os produtos mais significativos são os aldeídos (**4a** e **8a**).

Ao aumentar a temperatura para 80°C, há uma mudança significativa na atividade do sistema (Figura 11, b). Em duas horas de reação, 90% do substrato é consumido, enquanto que a 70°C, 50% do substrato ainda persiste no meio reacional.

O gráfico b da Figura 11 mostra que a formação do produto de condensação é bastante favorecida a 80°C. Em quatro horas de reação, 70% das espécies do meio correspondem à produtos de condensação hidrogenado linear (**6a**). A formação dos produtos de condensação ramificados (**9a** e **10a**) também é favorecida a esta temperatura, correspondendo a 15% do total.

A 90°C, o consumo de substrato é bastante favorecido, 80% em apenas uma hora de reação. Neste mesmo período, os produtos de condensação (**5a** e **6a**) correspondem a 60% do total de espécies no meio. Em quatro horas de reação, entretanto, o rendimento para estes produtos é inferior ao sistema a 80°C.

Os gráficos para os derivados ramificados da Figura 11, mostram que, para o aldeído ramificado, o aumento de temperatura aumenta a sua conversão para produtos de condensação (**9a** e **10a**).

A Tabela 8 revela que a variação de temperatura não tem grande influência na regioseletividade da reação. De 70 a 80°C, a seletividade é pouco alterada (69 a 71%). Ao passar para 90°C, nenhuma alteração significativa é percebida no sistema. Assim, pode-se concluir que a temperatura de 80°C é a melhor para a seqüência tandem *hf/ck/hg*, pois nestas condições, há uma boa seletividade para derivados lineares e um elevado rendimento para os produtos de condensação linear.

Tabela 8. Seqüência tandem para o eugenol (**1a**): efeito da temperatura^a.

Exp. Temp.(°C)	Conv. (%)	Regioseletividade ^{b,c}		Rendimento ^d		
		linear	ramif.	linear	ramif.	
15	70	87	69	31	55	8
16	80	100	71	29	71	14
3	90	99	66	34	64	15

^a Condições de reação: **1a** = 10 mmol; [Rh(MeO)(COD)]₂ = 5 x 10⁻³ mmol; etanol = 40 mL; CO/H₂ = 1 (5MPa); acetato de piperidina = 0,4 mmol; PPh₃ = 0,30 mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol, t= 4h.

^b Determinadas por cromatografia gasosa.

^c Seletividade para produtos de hidroformilação e seus derivados.

^d Rendimento para produtos derivados da condensação.

Era esperado que o aumento da temperatura provocasse o aumento da decomposição dos produtos de condensação [63, 44]. Entretanto, utilizando etanol como solvente, a formação de produtos de descarboxilação (**7a** e **11a**) não é influenciada pelo aumento da temperatura, como é notável na Figura 12.

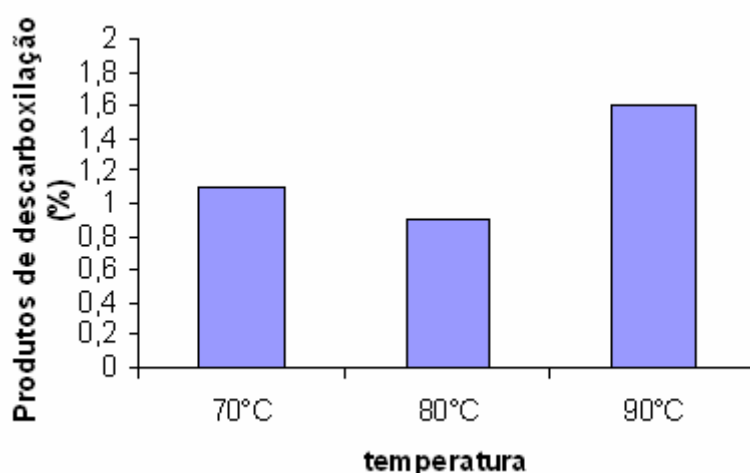


Figura 12. Formação de produtos de descarboxilação, com a variação da temperatura, em 4 horas de reação. Condições de reação: veja Tabela 8.

4.4) Extensão dos estudos a outros compostos com metileno ativo

O estudo do efeito da variação do composto com metileno ativo, na seqüência tandem *hf/ck/hg* para a olefina **1a**, está sintetizado na Tabela 9.

Tabela 9. Seqüência tandem para o eugenol: efeito do composto com metileno ativo na condensação^a.

Exp.	Composto com metileno ativo	Conv. (%)	Regioseletividade ^{b,c}		Rendimento ^d	
			linear	ramif.	linear	ramif.
11	Acetoacetato de etila	100	65	35	63	17
17	Acetoacetona	100	68	32	42	7
18	Malonato de metila	100	66	34	32	6

^a Condições de reação: **1a** = 10 mmol; [Rh(MeO)(COD)]₂ = 5 x 10⁻³ mmol; t = 4h; etanol = 40 mL; CO/H₂ = 1 (5MPa); piperidina = 4% em relação ao substrato; composto com metileno ativo = 10 mmol; PPh₃ = 0,30 mmol; T = 90°C.

^b Determinadas por cromatografia gasosa.

^c Seletividade para produtos de hidroformilação e seus derivados.

^d Rendimento para produtos derivados da condensação.

Analisando os dados presentes na Tabela 9, do final de quatro horas de reação, percebe-se o maior rendimento para produtos de condensação quando o acetoacetato de etila é empregado como composto com metileno ativo.

Ao analisar os gráficos presentes na Figura 13, percebe-se uma grande formação de produtos de condensação linear quando se utiliza acetoacetato de etila.

Este sistema é também o que gera maior quantidade de produtos de condensação ramificados, como se percebe na evolução temporal do gráfico (a') da Figura 28, ou a partir da Tabela 9.

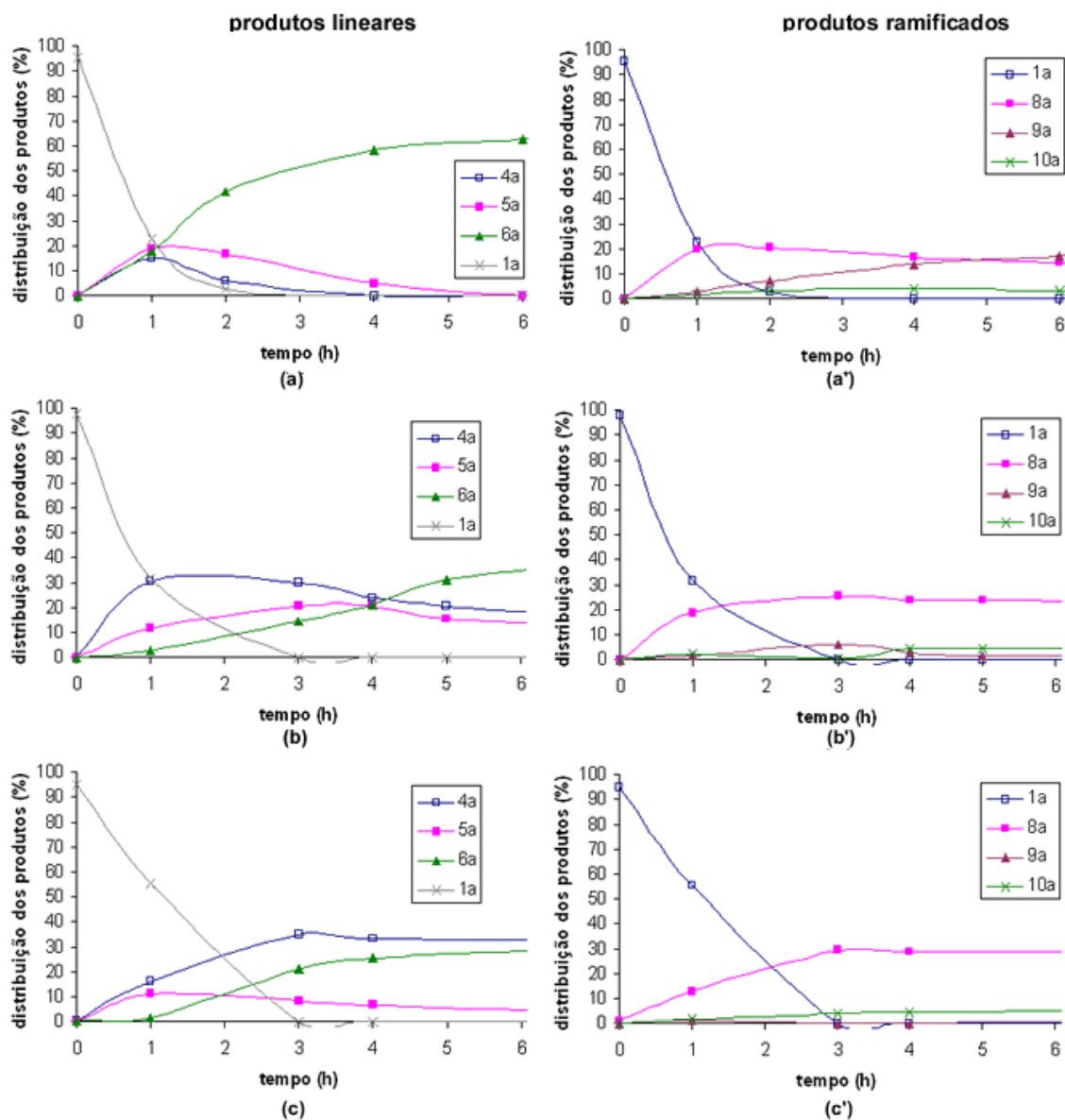


Figura 13. Evolução dos produtos na seqüência *hf/ck/hg*, em função do tempo, com variação do composto dicarbonílico. (a) acetoacetato de etila, (b) acetoacetona, (c) malonato de metila. Condições de reação: **1a** = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; etanol = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); piperidina = 4% em relação ao substrato; composto com metileno ativo = 10 mmol; $\text{PPh}_3 = 0,30$ mmol; $T = 90^\circ\text{C}$.

Os experimentos realizados com acetoacetona (j) e malonato de metila (l) são os que apresentam menor atividade para a hidroformilação, ou seja, a conversão é mais lenta. Uma proposta de explicação é que os compostos dicarbonílicos j e l estejam se coordenando ao centro metálico de ródio e desativando-o para a hidroformilação. O ânion acetoacetona (acetilacetona), derivado da acetoacetona é

um ligante do tipo bidentado conhecido na química de coordenação, que poderia estar se coordenando ao ródio, uma vez que a acetoacetona está no meio a uma razão (acetoacetona / Rh) igual a 1000. O malonato de metila também está em grande concentração no meio e possui dois grupos carbonílicos iguais, que poderiam estar se coordenando efetivamente ao ródio, desativando-o ainda mais. Pode-se perceber nos gráficos (b) e (c) da Figura 13, que o consumo do substrato nas primeiras horas de reação é menor que no experimento com acetoacetato de etila. O acetoacetato de etila (i) é o que menos influencia, como se percebe no gráfico (a) da Figura 13. Isso seria explicado pela presença de dois grupos carbonílicos diferentes, o que dificultaria na coordenação ao ródio ou, até mesmo, ao coordenar-se ao ródio, a sua influência seria menor na atividade do catalisador para a hidroformilação.

Ao compararmos o rendimento dos experimentos para os três compostos dicarbonílicos, em um só gráfico (Figura 14), notamos a grande diferença na eficiência para o processo *hf/ck/hg*. A maior formação de produtos de condensação (**5a+6a+9a+10a**) se dá, quando se utiliza acetoacetato de etila. Essa superioridade ocorre desde a primeira hora de reação, com mais de 40% de rendimento para produtos de condensação, enquanto que os sistemas com acetoacetona e malonato de metila, essa quantidade não supera 20%.

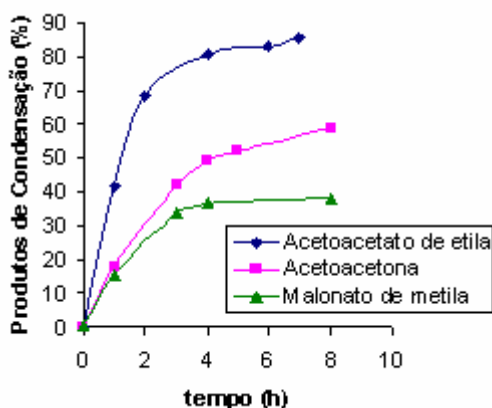
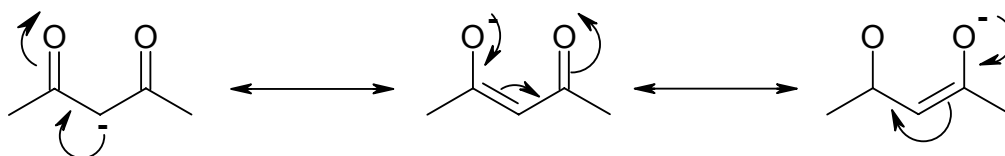


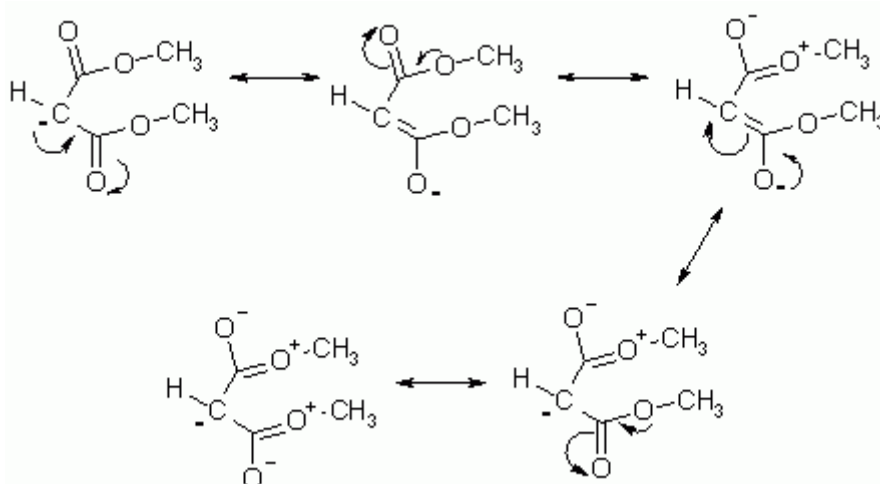
Figura 14. Efeito do composto metilênico ativado na condensação com o aldeído derivado do eugenol. (Produtos de condensação **5a + 6a + 9a + 10a**).

Ao analisar isoladamente cada composto dicarbonílico e suas respectivas estruturas de ressonância, percebemos que a acetoacetona ($pK_a=9$) é o composto mais ácido e o que forma o ânion mais estabilizado por ressonância (Esquema 5).



Esquema 5.

O malonato de metila ($pK_a=13$) é o composto menos ácido, sendo assim, a formação do carbânion é menos favorecida. O ânion formado a partir do malonato de metila não é estabilizado por ressonância, como o derivado da acetoacetona, pois possui dois grupos ésteres. Estes, por sua vez, possuem ressonância local nas carbonilas e a carga está mais localizada no carbono, o que desfavorece a sua formação (Esquema 6). Mas quando ocorre sua formação, ele é o carbânion mais nucleofílico entre os três aqui estudados.

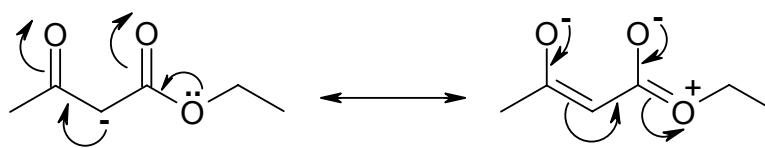


Esquema 6.

O acetoacetato de etila ($pK_a=11$) possui acidez intermediária, entre os três compostos. Assim como a acetoacetona, ele possui um grupo ceto, que pode gerar um ânion enolato por ressonância. Esse fato favorece a sua grande formação no meio reacional.

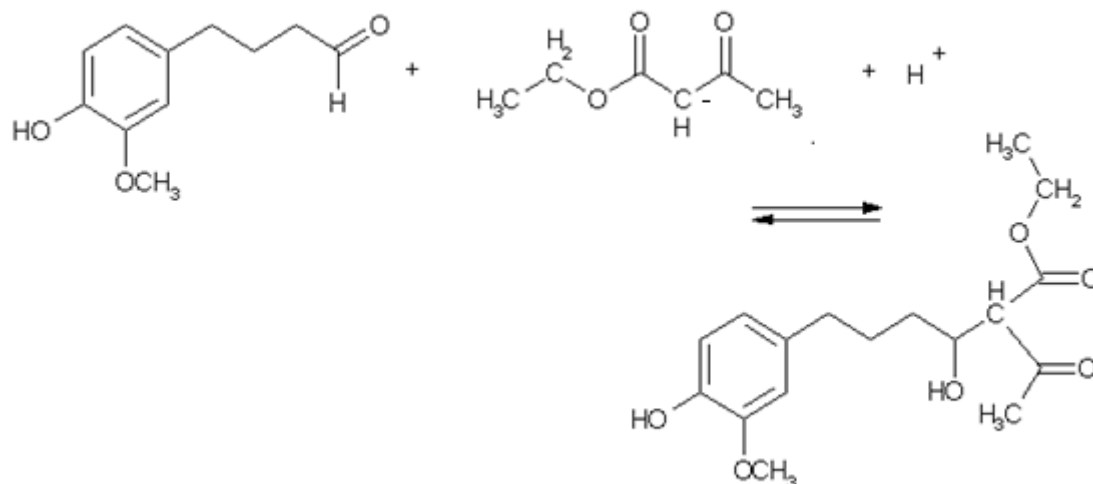
A estabilidade do ânion derivado do acetoacetato de etila não é tão efetiva quanto do acetoacetato, pois possui um grupo éster com ressonância local, o que dificulta a distribuição da carga do ânion pela estrutura entre as carbonilas. Isso faz com que a densidade eletrônica se concentre em uma parte menor da estrutura (Esquema 17), conferindo a este ânion uma grande nucleofilicidade, que pode ser representada por um valor elevado de k (constante genérica que representa a reatividade do carbânion). Isso o torna mais ativo para a condensação de Knoevenagel

do que os ânions acetoacetato e malonato, como se podem perceber nos gráficos da Figura 15, para a seqüência tandem *hf/ck/hg*.



Esquema 17.

A equação b, do esquema 16, representa a adição do carbânion à carbonila do aldeído. Esta é a etapa lenta da reação de condensação de Knoevenagel.



Esquema 16, equação b.

A equação de velocidade para a etapa lenta da reação pode ser dada então, por $v = k[\text{aldeído}][\text{carbânion}]$, na qual k é a constante de reatividade do carbânion.

Ao analisar a estabilidade e a reatividade dos carbânions derivados da acetoacetona, do malonato de metila e do acetoacetato de etila e considerar a equação de velocidade da reação, pode-se afirmar que o sistema com acetoacetato de etila é o mais ativo. Ou seja, é o que possui maior velocidade, pois assim com o sistema com a acetoacetona, há uma grande concentração de ânions β -dicarbonílicos no meio reacional, entretanto, o ânion derivado do acetoacetato de etila é mais reativo (k elevado), pois há uma menor dispersão da densidade eletrônica proveniente da formação do carbânion.

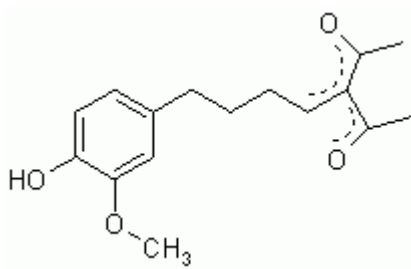
Os dados experimentais (gráficos da Figura 13) mostram também a menor concentração do aldeído no sistema com malonato de metila, cujo ânion estaria se coordenando ao ródio e inativando o complexo para a catálise da hidroformilação (Figura 13, c).

A concentração do aldeído é outro fator que influencia diretamente na velocidade da etapa lenta da condensação. A baixa concentração do carbânion e a menor quantidade de aldeído no meio reacional tornam o sistema com malonato de metila o mais lento.

A ordem crescente de velocidade da reação de condensação de Knoevenagel, para os três sistemas, pode ser dada por: malonato de metila < acetoacetona < acetoacetato de etila, o que confere com os dados de rendimento reacional para os três sistemas mostrados na tabela 9.

É verificado também, a partir dos gráficos presentes na Figura 15 e da Tabela 10, que a hidrogenação do produto de condensação é menos favorável quando se emprega acetoacetona como composto metilênico ativado.

Isso pode ser justificado pela grande estabilidade do composto de condensação insaturado, que é uma dicetona α -insaturada, bastante estabilizada por ressonância (Esquema 18), ou como já discutido, pela menor atividade do catalisador de ródio na presença do ânion acetoacetato, que estaria coordenado ao centro metálico e diminuindo a sua atividade também para a reação de hidrogenação.



Esquema 18.

Tabela 10. Seqüência tandem para o eugenol (**1a**): estudo da estabilidade da dicetona α -insaturada, derivada da acetoacetona^a.

Exp.	Solvente	Composto com metileno ativo	Conv. (%)	Distrib. dos prod. ^d		Rendimento ^e	
				insaturados	saturados	linear	ramif.
17	Etanol ^b	Acetoacetona	100	24	26	42	7
19	Tolueno ^c	Acetoacetona	97	31	10	36	-
11	Etanol ^b	Acetoacetato de etila	100	19	62	63	17
2	Tolueno ^c	Acetoacetato de etila	100	24	38	58	6

^a Condições de reação: **1a** = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; $t = 4\text{h}$; solvente = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); composto com metileno ativo = 10 mmol; $\text{PPh}_3 = 0,30$ mmol; $T = 90^\circ\text{C}$.

^b piperidina = 4% em relação ao substrato.

^c acetato de piperidina = 4% em relação ao substrato.

^d Distribuição dos produtos de condensação (ramificado + linear).

^e Rendimento para produtos derivados da condensação.

As reações realizadas com acetoacetona (17 e 19) possuem sempre grande quantidade de produto insaturado, em relação ao hidrogenado, do que as reações realizadas com acetoacetato de etila (11 e 2). Esse fato, como já discutido, pode ser devido à maior estabilidade da dicetona, o que dificulta a etapa de hidrogenação.

4.5) Extensão dos estudos a outras olefinas alil aromáticas

A Figura 15 mostra a estrutura de três olefinas alil aromáticas que foram estudadas na seqüência tandem *hf/ck/hg*.

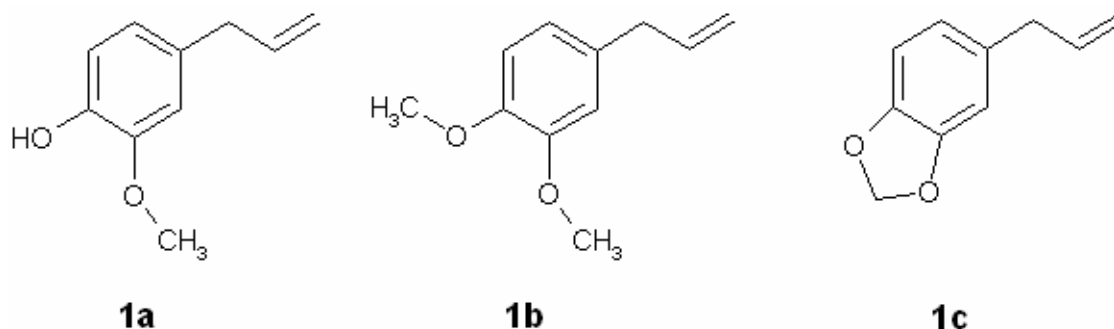


Figura 15. Estrutura dos três substratos: (1a) eugenol; (1b) éter metílico do eugenol e (1c) safrol.

A Figura 16 mostra o consumo dos três substratos: eugenol (1a), éter metílico do eugenol (1b) e safrol (1c) com o decorrer do tempo reacional. É notável o maior consumo de substrato nos experimentos nos quais eugenol e safrol foram empregados. Esta variação na velocidade do consumo do substrato já foi observada em um trabalho anterior [1].

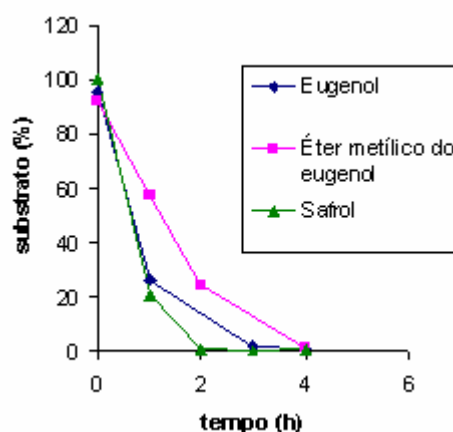


Figura 16. Consumo da olefina na seqüência tandem. Condições de reação, vide Tabela 11.

Em quatro horas de reação, todos os três substratos, praticamente, já haviam sido consumidos. A partir desse ponto, a Tabela 11 exhibe os resultados obtidos pela seqüência tandem *hf/ck/hg* para as três olefinas.

Tabela 11. Seqüência tandem: efeito do substituinte no anel do substrato^a.

Exp.	Substrato	Conv. (%)	Regioseletividade ^c		Rendimento ^d	
			linear	ramif.	linear	ramif.
3	1a	99	66	34	64	15
20	1b	99	67	33	64	7
21	1c	100	69	31	68	12

^a Condições de reação: substrato = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; $t = 4\text{h}$; etanol = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); acetato de piperidina = 0,4 mmol; $\text{PPh}_3 = 0,30$ mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol; $T = 90^\circ\text{C}$.

^b Determinadas por cromatografia gasosa.

^c Seletividade para produtos de hidroformilação e seus derivados.

^d Rendimento para produtos derivados da condensação.

Os experimentos realizados com as olefinas **1a** e **1c** (3 e 21) mostram maior rendimento para produtos de condensação (~80%) do que o experimento 20, com a olefina **1b** (~70%). A Figura 17 mostra que a maior formação dos produtos de condensação a partir das olefinas **1a** e **1c** ocorre desde o início da reação. Após a segunda hora de reação, os sistemas com a olefina **1a** e **1c** seguem o mesmo perfil.

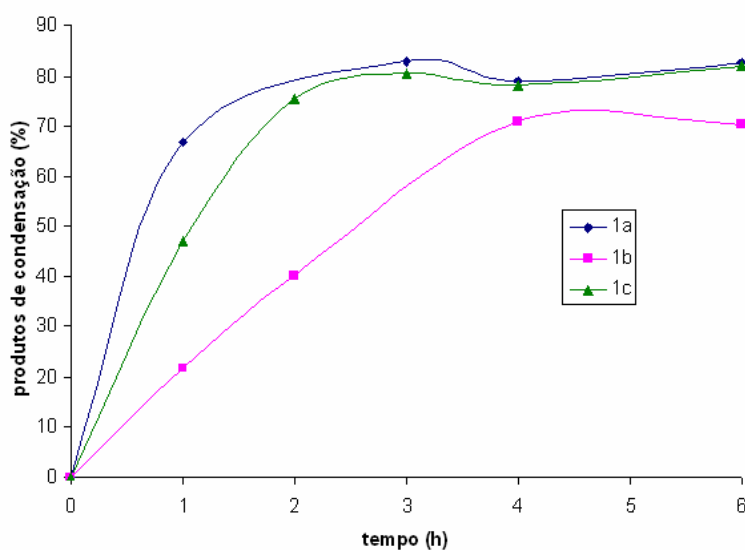


Figura 17. Efeito da olefina na seqüência tandem com o acetoacetato de etila. Condições de reação, vide Tabela 11. (Produtos de condensação **5a** + **6a** + **9a** + **10a**).

Ao analisar isoladamente cada experimento (veja gráficos da Figura 18), percebe-se que o sistema com eugenol (**1a**) não apresenta quantidade significativa de aldeído linear, no decorrer do tempo, assim como nos sistemas com **1b** e **1c**. Isso mostra que o aldeído **4a** comparado aos outros aldeídos (**4b** e **4c**) é o aldeído linear mais ativo no meio reacional.

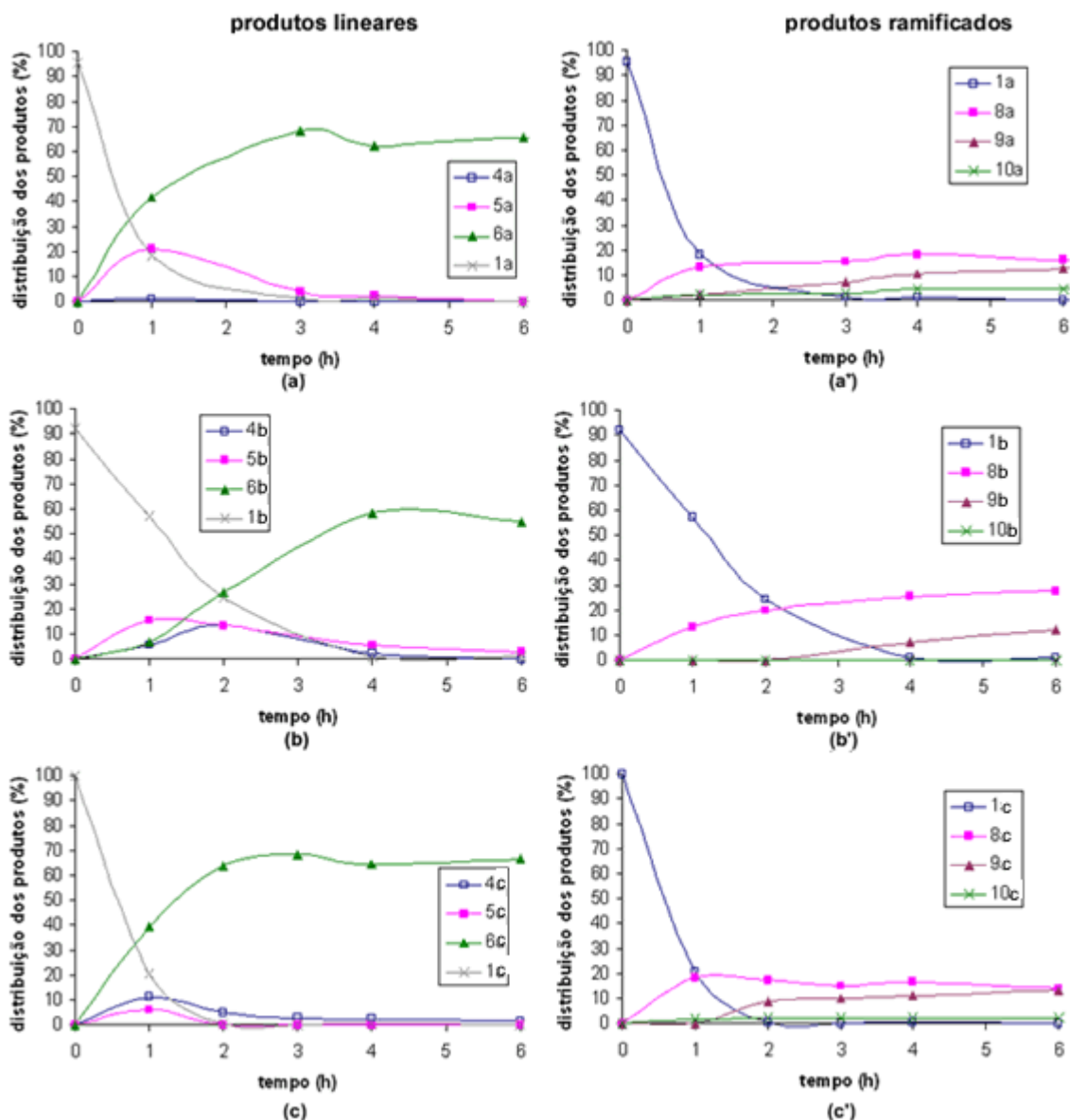


Figura 18. Evolução dos produtos na seqüência *hf/ck/hg*, em função do tempo, com variação da olefina alil aromática. (a) eugenol, (b) éter metílico do eugenol, (c) safrol. Condições de reação: substrato = 10 mmol; $[Rh(MeO)(COD)]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; etanol = 40 mL; $CO/H_2 = 1$ (5MPa); acetato de piperidina = 0,4 mmol; $PPh_3 = 0,30$ mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol; $T = 90^\circ C$.

Ao observar os gráficos para os produtos ramificados da Figura 18, percebe-se maior formação de produtos de condensação ramificados nos sistemas com eugenol e safrol, nos quais os produtos são formados desde as horas iniciais da reação.

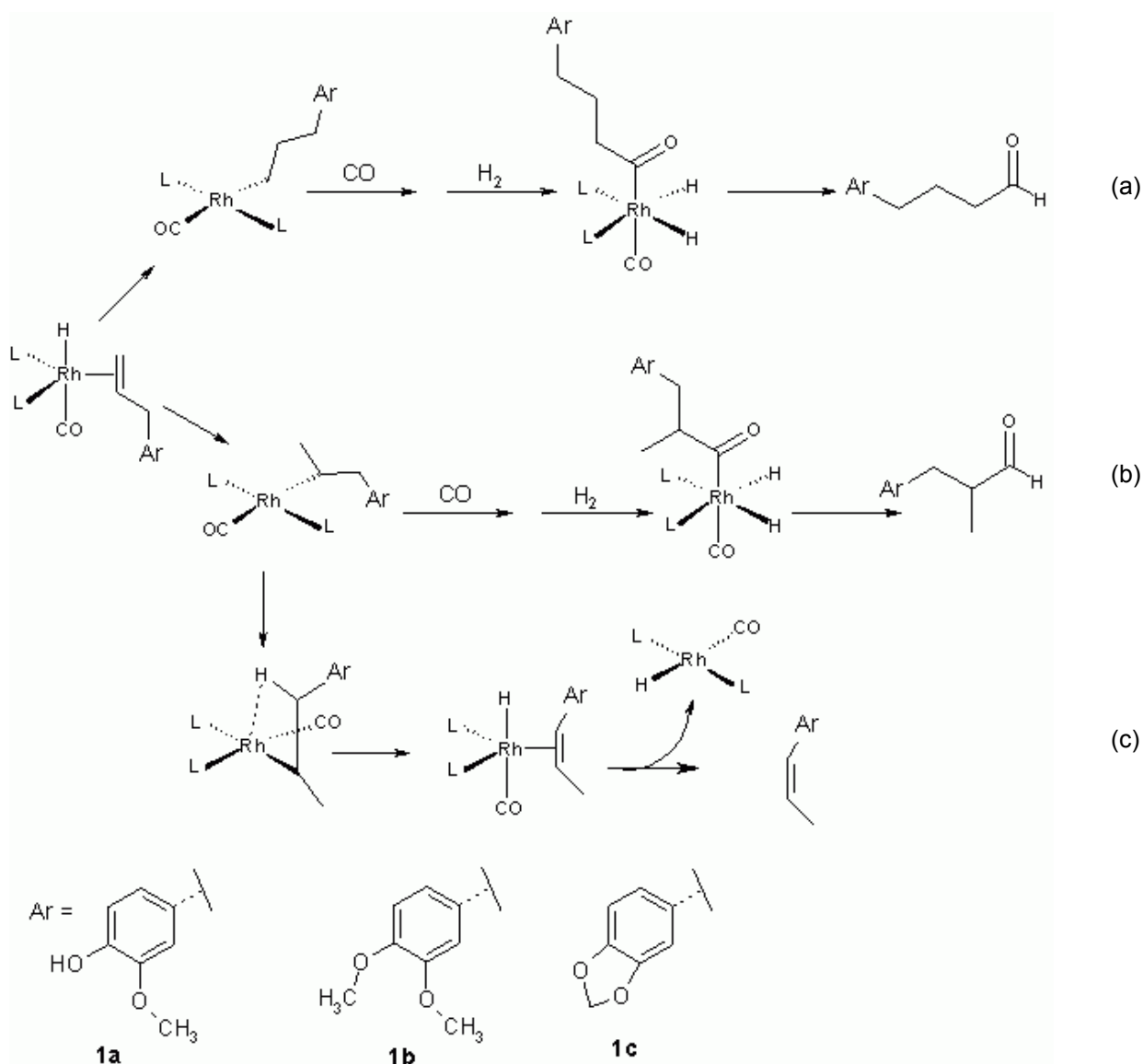
Os dados exibidos na Tabela 11 mostram pequenas diferenças na regioselectividade para derivados lineares, que não são expressivas, pois as estruturas carbônicas dos três substratos são semelhantes (Figura 15). E as diferenças estruturais entre estes compostos não são suficientes para influenciar na etapa determinante da seletividade dos aldeídos [1].

4.6) Estudo da regioseletividade na etapa de hidroformilação

A reação de hidroformilação é uma importante etapa do processo tandem aqui discutido, pois são a partir desta reação que os aldeídos que sofrerão a condensação de Knoevenagel serão formados. Sendo assim, o estudo da seletividade para aldeídos, na hidroformilação é um fator de importância. É conhecido que ligantes de fósforo (III) influenciam tanto na quimiosseletividade, quanto na regioseletividade da reação.

Na Tabela 12 estão apresentados os resultados da seqüência tandem **hf/ck/hg** para **1a**. Pode-se perceber que na ausência de ligante auxiliar de fósforo ocorre intensa isomerização do substrato (67%). Isto desfavorece a formação de aldeídos e, conseqüentemente, de produtos de condensação. Portanto é realmente necessário o emprego de ligantes auxiliares de fósforo para diminuir a taxa de isomerização e aumentar a seletividade para a hidroformilação. [2]

O ciclo catalítico de isomerização (Esquema 19, c) tem um intermediário comum ao que leva ao aldeído ramificado (Esquema 19, b), o complexo tetracoordenado ródio-alquila ramificado. A presença de fosfina no meio, a uma razão P/Rh = 30, reduz a formação deste intermediário, o que provoca uma diminuição considerável na taxa de isomerização (exp. 3 e 23).



Esquema 19.

Ao adicionar fosfina ao sistema, a densidade eletrônica sobre o átomo de ródio é aumentada, o que provoca uma maior nucleofilicidade no carbono ligado diretamente ao metal. Esse fato favorece a inserção migratória do grupo alquila à carbonila ligada ao ródio, além de poder bloquear o sítio necessário para que ocorra a β -eliminação (Esquema 19, c).

Para o entendimento mais amplo do efeito do ligante de fósforo na seletividade da hidrometilação de **1a** na seqüência tandem, algumas fosfinas foram selecionadas (Figura 19), duas delas (PCy_3 e PPh_3) estão mostradas na Tabela 12. Nesta tabela são mostrados o parâmetro eletrônico (χ) e o parâmetro estérico (ângulo de cone, θ) ambos propostos por Tolman [59]. Este pesquisador comparou a frequência de estiramento $\nu(\text{CO})$ no infravermelho de uma série de complexos do tipo $[\text{Ni}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$, variando

diferentes fosfinas (PR_3) como ligante [5]. Fosfinas fortemente doadoras aumentam a retro-doação do metal com a molécula de CO. A retro-doação enfraquece a ligação entre o carbono e o oxigênio da molécula de CO, o que diminui a frequência de estiramento $\nu(\text{CO})$.

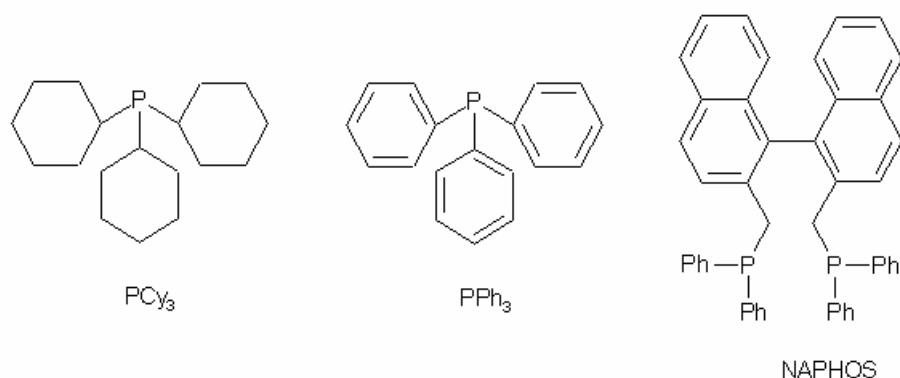


Figura 19. Ligantes de fósforo utilizados na hidroformilação de **1a**. PCy_3 – triciclohexilfosfina, PPh_3 – trifenilfosfina e NAPHOS – 2,2'-bis[(difenilfosfino)metil]-1,1'-binaftil.

A partir da frequência de estiramento $\nu(\text{CO})$ da carbonila, o caráter eletrodoador, da fosfina é inferido, o que é parametrizado por χ [2,60]. Valores elevados de χ representam uma forte capacidade π -receptora e valores pequenos são comuns para ligantes fortemente σ -doadores [3] (Figura 20).

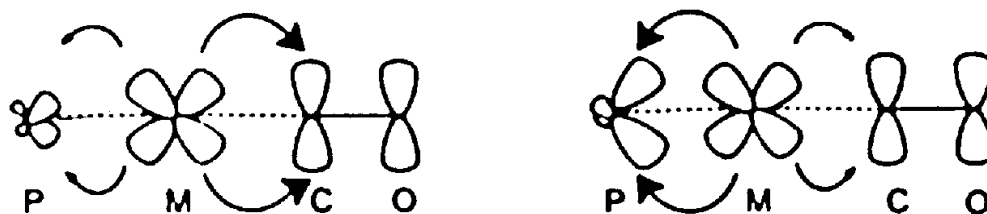


Figura 20. Retro-doação envolvendo Rh, fosfinas e CO. (a) Retro-doação para o CO elevada, resultando em baixa frequência de estiramento, alta basicidade. (b) Retro-doação para o CO fraca, levando a uma alta frequência de estiramento, baixa basicidade.

O ângulo de cone, θ , para fosfinas monodentadas PR_3 é proporcional ao impedimento espacial provocado pelo substituinte R. Este ângulo é obtido a partir de modelos denominados “*space-filling*” [8, 5], nos quais o átomo de fósforo está a uma distância de 2,28 Å do centro metálico. A Figura 21 mostra, esquematicamente, como se obtém a medida.

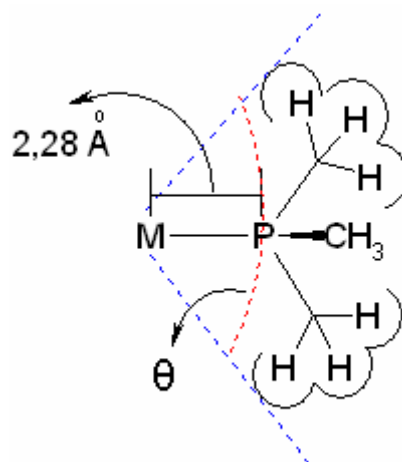


Figura 21. Modelo esquemático para o ângulo de Cone (θ), de Tolman, para fosfinas.

Quanto maior for o ângulo de cone, maior será o impedimento espacial próximo ao centro metálico. Caso haja duas fosfinas coordenadas ao ródio, ainda maior será o impedimento, o que influencia diretamente na maior seletividade para aldeídos menos impedidos na hidroformilação.

A Tabela 12 mostra os resultados da influência do ligante na etapa de hidroformilação da seqüência tandem *hf/ck/hg*.

Ao observar os dados da Tabela 12, nota-se que a PPh_3 é a monofosfina que proporciona maior seletividade para os derivados lineares (65%), frente ao experimento com PCy_3 (54%).

Tabela 12. Seqüência tandem para o eugenol: efeito do ligante auxiliar de fósforo na seqüência^a.

Exp.	Ligante	X	Θ	Conv. (%)	Distribuição dos produtos ^{b,c}			Rendimento ^d	
					isômeros	linear	ramif.	linear	ramif.
22	-	-	-	89	67	19	13	11	4
3	PPh_3	13,3	145	99	-	65	34	64	17
23	PCy_3	1,4	170	98	-	54	45	46	10

^a Condições de reação: eugenol = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; t = 4h; etanol = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); acetato de piperidina = 4% em relação ao substrato; acetoacetato de etila = 10 mmol; Ligante auxiliar de fósforo = 0,30 mmol; T = 90°C.

^b Seletividade para produtos de isomerização e hidroformilação e seus derivados.

^c Produtos de decomposição foram observados abaixo de 1%.

^d Rendimento para produtos derivados da condensação.

Fosfinas com caráter menos básico, como PPh_3 ($\chi = 13,25$) tendem a favorecer, por efeito eletrônico a formação de aldeído linear e seus derivados. Já a fosfina mais básica, PCy_3 ($\chi = 1,40$) favorece, pelo mesmo efeito, a formação do aldeído ramificado e seus derivados.

O efeito estéreo, como já discutido, também é um fator que influencia na seletividade da hidroformilação. Quanto maior o impedimento espacial, maior será a seletividade para aldeído linear. Entretanto, a Tabela 12 nos mostra que o ângulo de cone não é o único fator que rege a seletividade, pois na presença de PPh_3 ($\chi = 145^\circ$) mais derivados lineares são formados do que na presença de PCy_3 ($\chi = 170^\circ$). Isso nos mostra que efeitos eletrônicos e estéreos, juntos, controlam a seletividade da etapa de hidroformilação.

Para explicar este fato, podemos pensar que na etapa onde a regioquímica é definida, o metal tem apenas uma molécula de fosfina a ele coordenada, o que justificaria a pequena influência do efeito estéreo do ligante na seletividade. Desta forma, a seletividade é bastante influenciada por espécies metálicas que contenham apenas uma fosfina coordenada [8], embora existam espécies com duas fosfinas coordenadas, que são menos ativas, entretanto mais seletivas para aldeído linear. Ao aumentar a basicidade da fosfina, ou seja, a capacidade eletrodoadora do átomo de fósforo, a densidade eletrônica no átomo de ródio aumenta e favorece a transferência do hidreto para o carbono com menor densidade eletrônica, o que irá induzir a maior formação do aldeído ramificado e seus derivados (45%) (exp. 23) frente à fosfina menos básica (34%) (exp. 3). [8]

Um outro fator que também interfere na seletividade da hidroformilação é a presença de uma base coordenante no meio reacional, a piperidina, que pode coordenar ao átomo de ródio, aumentando a densidade eletrônica no átomo metálico. Isso favorece a adição do hidreto ao carbono com menor densidade eletrônica, o que gerará mais aldeído ramificado que o esperado para a hidroformilação sem a presença da amina.

Ao analisar a Tabela 12, percebe-se o maior rendimento para produtos de condensação ao utilizar trifenilfosfina (81%), que é significativamente superior ao experimento com triciclohexilfosfina (56%), porém ambos os experimentos possuem rendimento superior ao realizado sem fosfina.

Os gráficos presentes na Figura 22, para o sistema sem fosfina (a, a'), apresentam, principalmente, grande quantidade de isômeros, após duas horas de

reação, isso é mais marcante. Já os gráficos para os sistemas com fosfinas (b, b') e (c, c'), apresentam elevada quantidade de produtos de condensação linear, principalmente o exp. 3 e nenhuma quantidade de isômeros, como mostrado na Tabela 12.

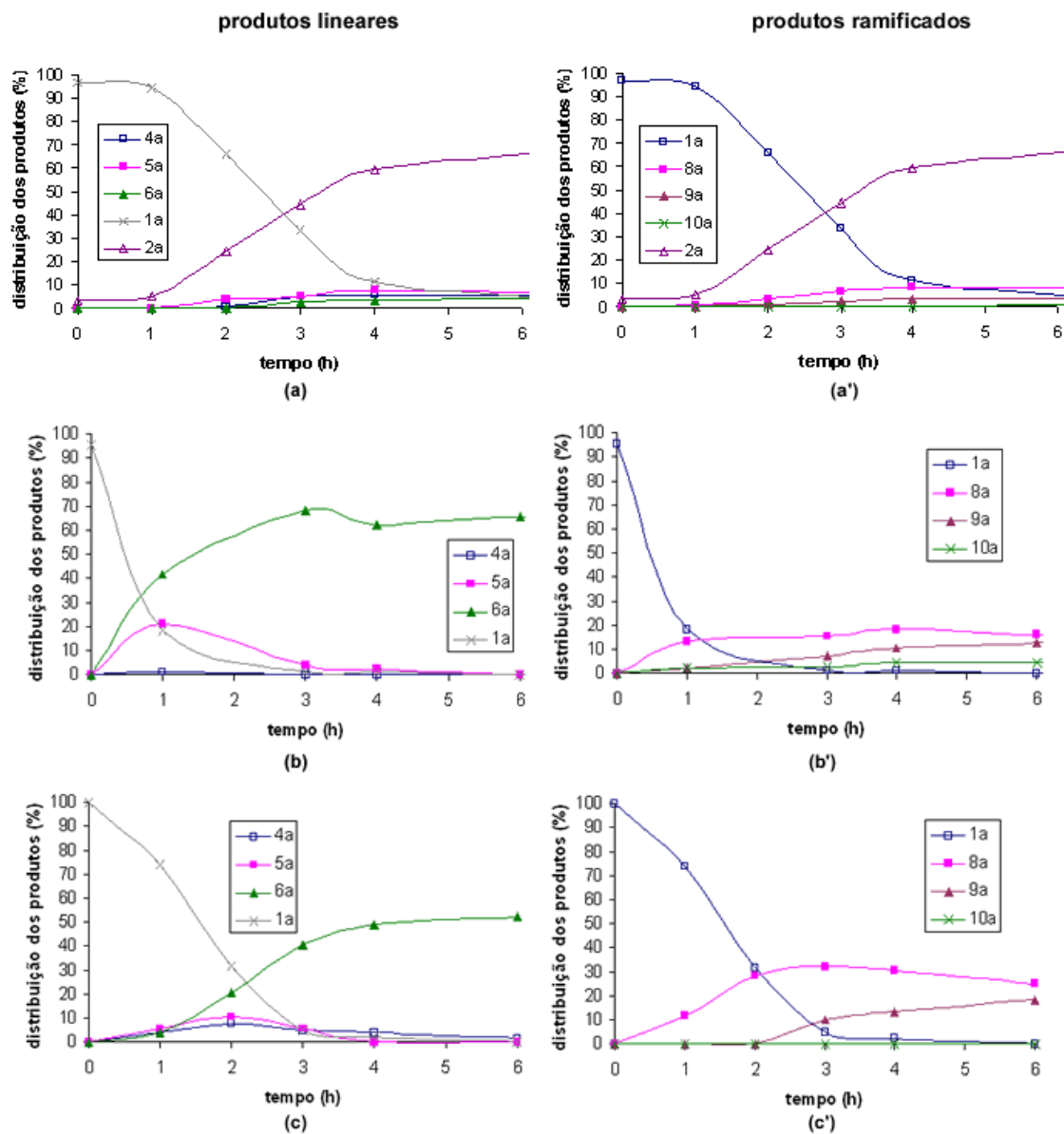


Figura 22. Evolução dos produtos na seqüência *hf/ck/hg*, em função do tempo, com variação do ligante auxiliar de fósforo na hidroformilação. (a) ausência de fosfina, (b) PPh_3 , (c) PCy_3 . Condições de reação: eugenol = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})_2] = 5 \times 10^{-3}$ mmol; etanol = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); acetato de piperidina = 4% em relação ao substrato; acetoacetato de etila = 10 mmol; Ligante auxiliar de fósforo = 0,30 mmol; $T = 90^\circ\text{C}$.

O gráfico (c') da Figura 22 mostra a maior formação de produtos de condensação ramificados e isso pode ser explicado pela presença da PCy_3 no meio

reacional, uma vez que esta fosfina favorece a maior formação de aldeído ramificado (**8a**) na etapa de hidroformilação, do que a PPh_3 .

A Tabela 13 nos mostra dois experimentos realizados com NAPHOS, uma difosfina bastante volumosa que gera um grande impedimento espacial em torno do centro metálico. Ela proporciona alta seletividade para o aldeído linear, como é perceptível no experimento de hidroformilação 24, que não foi realizado nas condições da seqüência tandem *hf/ck/hg*.

Tabela 13. Influência da difosfina (NAPHOS) na etapa de hidroformilação^a.

Exp.	Conv. (%)	Regioseletividade ^d		Rendimento ^e	
		Linear	ramif.	linear	ramif.
24	91,8 ^b	89	11	-	-
25	90,5 ^c	74	26	59	14

^a Condições de reação: **1a** = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; etanol = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); acetato de piperidina = 4% em relação ao substrato; acetoacetato de etila = 10 mmol; NAPHOS = 0,15 mmol; $T = 90^\circ\text{C}$.

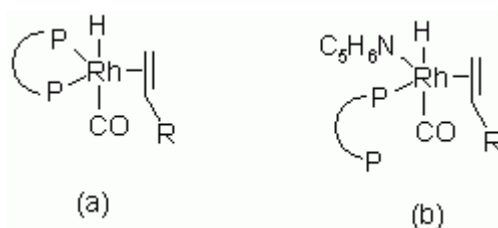
^b $t = 12$ horas.

^c $t = 10$ horas.

^d Seletividade para produtos de hidroformilação e seus derivados.

^e Rendimento para produtos derivados da condensação.

Ao analisar o experimento 25, que é da seqüência tandem completa, notamos uma diminuição da seletividade para o aldeído linear e seus derivados, o que pode ser justificado pela presença de piperidina no meio. A amina, por ser mais básica que a difosfina e estar em grande concentração, coordena-se ao ródio e faz a difosfina ficar coordenada por apenas um dos átomos de fósforo (modo monohapto) (Esquema 20, b). Isto diminui o impedimento espacial em torno do centro metálico, diminuindo conseqüentemente, a seletividade para o aldeído linear, na etapa de hidroformilação.



Esquema 20.

Se compararmos o resultado obtido com NAPHOS (exp. 25, Tabela 13) e o obtido com PPh_3 (exp. 3, Tabela 12), observaremos uma melhora de 10% na seletividade para derivados lineares, o que justificaria o seu emprego para um controle maior da regioseletividade do processo. Entretanto, o sistema com a difosfina apresenta atividade para a hidroformilação, pelo menos 2,5 vezes menor que o sistema com PPh_3 .

4.7) Influência do agente secante na seqüência *hf/ck/hg*

A condensação de Knoevenagel, segunda etapa da seqüência tandem discutida neste trabalho, produz uma molécula de água, para cada uma de produto condensado formado. Segundo Cope [32] e Tietze [19] a presença de água no meio reacional pode interferir no rendimento final da reação. Ao analisar os dados presentes na Tabela 14, percebe-se uma pequena diferença (8%) no rendimento para produtos de condensação na presença e na ausência de água, concordando com a literatura [19, 32].

Tabela 14. Seqüência tandem para o eugenol (**1a**): efeito do agente secante na condensação^a.

Exp.	Agente Secante	Conv. (%)	Regioseletividade ^{b,c}		Rendimento ^d	
			linear	ramif.	linear	ramif.
26	-	99	74	26	63	8
27	Na_2SO_4	100	68	32	60	14
28	Peneira molecular	100	68	32	61	18

^a Condições de reação: **1a** = 10 mmol; $[\text{Rh}(\text{MeO})(\text{COD})]_2 = 5 \times 10^{-3}$ mmol; t = 4h; etanol = 40 mL; $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ (5MPa); acetato de piperidina = 3% em relação ao substrato; $\text{PPh}_3 = 0,30$ mmol; acetoacetato de etila = 10 mmol; T = 90°C; Agente secante: $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 3\text{g}$, peneira molecular (3Å) = 1g.

^b Determinadas por cromatografia gasosa.

^c Seletividade para produtos de hidroformilação e seus derivados.

^d Rendimento para produtos derivados da condensação.

Os dados da Tabela anterior mostram também, que a retirada de água do meio reacional, ou a presença de agente secante influencia na regioseletividade da etapa de hidroformilação. Observa-se que na presença de agente secante (Na_2SO_4 ou peneira molecular) a seletividade para derivados lineares é igual a 68%, enquanto na ausência do secante, a seletividade aumenta para 74%. Isso dá indícios que a diminuição da seletividade para derivados lineares, na presença de agente secante, é possivelmente devido à presença de ânions que podem se coordenar ao núcleo de ródio, interferindo na seletividade do catalisador.

Capítulo 5
Conclusões

Conclusões

O estudo do solvente na seqüência **hf/ck/hg** nos mostrou que tanto para a condensação, quanto para a hidroformilação ou hidrogenação, o etanol é uma alternativa mais limpa que tolueno e benzeno, que são solventes orgânicos clássicos, principalmente para a hidroformilação.

Um exemplo desse avanço está no nosso grupo de pesquisa, que desde 1997, publica trabalhos sobre hidroformilação em sistemas homogêneos, utilizando sempre solventes como tolueno ou benzeno. A partir desse trabalho, verificamos atividade semelhante do sistema para a hidroformilação empregando etanol como solvente, evitando a utilização de solventes tóxicos e cancerígenos. Isso aproxima ainda mais o nosso sistema, a base de solvente orgânico, barato e pouco tóxico de uma possível aplicação industrial.

O estudo do efeito do catalisador orgânico na seqüência tandem **hf/ck/hg** nos mostrou que a piperidina é o melhor catalisador, mas fosfinas podem ser empregadas como tal. Rendimentos de até 44% foram obtidos empregando PCy₃, mostrando que a fosfina, embora tenha basicidade considerável (pK_b = 4,3) o rendimento é abaixo do esperado, comparado com o acetato de amônio, sal de amônia (pK_b = 4,8), espécie com basicidade mais próximo entre as diversas testadas.

O acetato de amônio forneceu um sistema com boa atividade, atingindo rendimento superior a 60% para produtos de condensação. Além disso, este sistema apresenta resíduo de reação menos problemático do que com a piperidina.

Os resultados deste trabalho mostraram que conseguimos controlar a regioseletividade em 63, 64 e até 65% de produto de condensação linear, **6ai**, **6bi** e **6ci**, respectivamente. Já as seletividades globais para os produtos de condensação das olefinas **a**, **b** e **c** (**5 + 6 + 9 + 10**), quando utilizado acetoacetato de etila, foram 83, 74 e 82%, respectivamente. Em condições ótimas é possível obter até 69% de rendimento para os produtos de condensação linear.

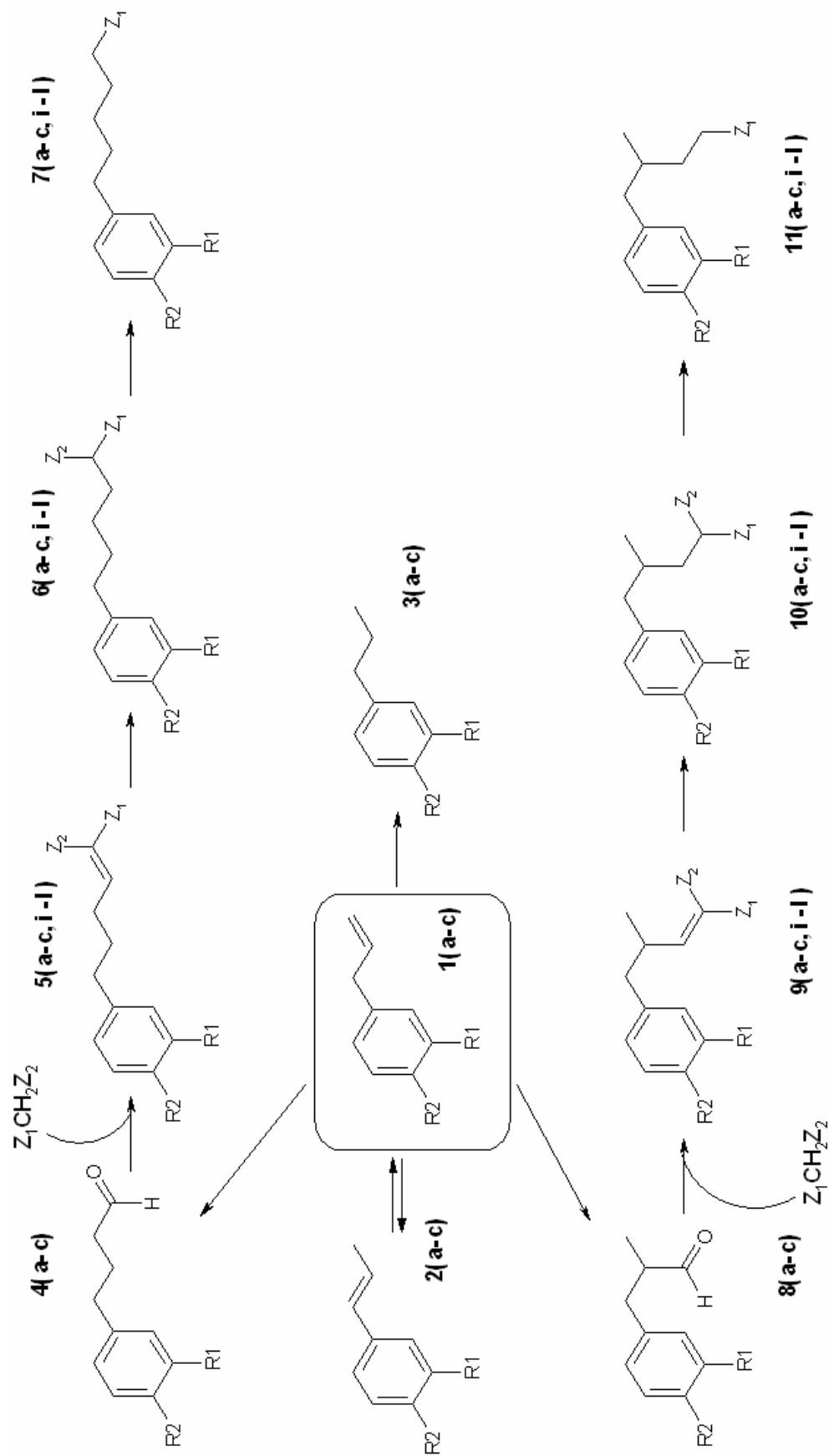
Referências Bibliográficas

- [1] A. C. da Silva, *Hidroformilação de olefinas alil aromáticas catalisada por complexos de ródio e síntese e caracterização de catalisadores heterobimetálicos com potencial catalítico*. 2000, Dissertação (Mestrado em Química) – DQ/ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte..
- [2] L. A. Oro, E. Sola (Ed.), *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*, Zaragoza, **2000**.
- [3] H. J. V. Barros, *Efeito da natureza dos ligantes fosforados na hidroformilação de olefinas*, **2002**, Dissertação (Mestrado em Química) – DQ/ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- [4] G. N. Schrauzer, *Transition Metals in Homogeneous Catalysis*, Marcel Dekker, New York, **1971**.
- [5] R. H. Crabtree, *The organometallic chemistry of the transition metals*, John Wiley & Sons, New York, 3^a ed., **2001**.
- [6] H. J. V. Barros, M. L. Ospina, E. Arguello, W. R. Rocha, E. V. Gusevskaya, E. N. dos Santos, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 671, 150.
- [7] A. C. da Silva, K. C. B. de Oliveira, E. V. Gusevskaya, E. N. dos Santos, *J. Molec. Catal.*, **2002**, 179, 133.
- [8] K. C. B. de Oliveira, *Hidroformilação de olefinas alil e propenil aromáticas catalisada por ródio: Estudo do efeito dos ligantes, aspectos mecanísticos e otimização em sistema bifásico*, **2002**. Dissertação (Mestrado em Química) – DQ/ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- [9] E. V. Gusevskaya, E. N. Dos Santos, R. Augusti, A. O. Dias, C. M. Foca, *J. Mol. Cat. A*, **2000**, 152, 15.
- [10] C. M. Foca, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *J. Mol. Cat. A*, **2002**, 185, 17.
- [11] A. O. Dias, R. Augusti, E. N. dos Santos, E. V. Gusevskaya, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 41.
- [12] H. J. V. Barros, B. E. Hanson, E. V. Gusevskaya, E. N. dos Santos, *Appl. Cat. A*, **2004**, 278, 57.
- [13] M. R. Axel, S. Castillon, C. Claver, *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, 359, 2973.
- [14] T. J. Devan, G. W. Phillips, T. A. Puckette, J. L. Stavinona, J. J. Vanderbilt (to texas Eastman) U. S. Patent, 4, 694, 109, 1997, *Chem. Abstr.*, **1998**, 108, 7890.
- [15] P. Dierkes, P. W. N. M. Van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 1519.

- [16] R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4023.
- [17] P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver (Ed.), *Rodium catalysed hydroformylation*, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, **2000**.
- [18] J. March, *Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*; Wiley-Interscience publication, 4^a ed., New York, **1992**.
- [19] L. F. Tietze, U. Beifuss, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol.2, pp. 341-392.
- [20] E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, **1894**, 27, 2346.
- [21] E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, **1896**, 29, 172.
- [22] J. Nokami, K. Kataoka, K. Shiraishi, M. Osafune, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1228.
- [23] S. N. Huckin, L. Weiler, *Can. J. Chem.*, **1974**, 52, 2157.
- [24] F. Bigi, L. Chesini, R. Maggi, G. Sartori, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1033.
- [25] P. Laszlo, *Acc. Chem. Res.*, **1986**, 19, 121.
- [26] K. Isobe, T. Hoshi, T. Suzuki, H. Hagiwara, *Molecular Diversity*, **2005**, 9, 317.
- [27] T. I. Reddy, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1721.
- [28] C. O. Veloso, *Zeólitas básicas como catalisadores para a síntese de intermediários orgânicos*, **2000**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- [29] A. McCluskey, P. J. Robinson, T. Hill, J. L. Scott, J. K. Edwards, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3117.
- [30] J. Rodionow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 850.
- [31] P. Costa, V. Ferreira, P. Esteves, M. Vasconcellos, *Ácidos e bases em química orgânica*, Porto Alegre, Bookman, **2005**.
- [32] A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59, 2327.
- [33] E. F. Pratt, E. Werble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 4638.
- [34] M. Shih, M. Yeh, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 59, 4103.
- [35] L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Co., New York, **1940**.
- [36] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, B. Visali, A. V. Narsaiah, K. Nagaiah, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3, 546.
- [37] S. Sebti, A. Saber, A. Rihhil, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9399.
- [38] L. Rand, J. V. Swisher, C. J. Cronin, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3505.
- [39] D. Prajapati, K. C. Lekhok, J. S. Sandhu, A. C. Ghosh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1996**, 1, 959.

- [40] J. Liao, Q. Wang, *Macromolecules*, **2004**, 37, 7061.
- [41] G. Jones, *Org. React.*, **1967**, 15, 204.
- [42] E. T. McBee, Y. S. Kim, H. P. Braendlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3154.
- [43] E. P. Kohler, B. B. Corson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1923**, 45, 1975.
- [44] T. W. G. Solomons, C. B. Fryhle, trad.: W. O. Lin, *Química Orgânica*, vol. 2, 7^a ed., Rio de Janeiro, LTC, **2001**.
- [45] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2365.
- [46] L. Bärfacker, D. E. Tom, P. Eilbracht, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4031.
- [47] Z. J. A. Komon, G. M. Diamond, M. K. Leclerc, V. Murphy, M. Okazaki, G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 15280.
- [48] B. Breit, S. K. Zahn, *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.*, **2001**, 40, 1910.
- [49] M. Baidossi, A. V. Joshi, S. Mukhopadhyay, Y. Sasson, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1885.
- [50] C. U. Pittman Jr., Y. F. Liang, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5048.
- [51] A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4321.
- [52] G. Giordano, R. H. Crabtree, R. M. Heintz, D. Forster, D. E. Morris, *Inorg. Synth.*, **1979**, 19, 218.
- [53] R. Uson, L. A. Oro, J. A. Cabeza, *Inorg. Synth.*, **1985**, 23, 126.
- [54] S. Patai, Y. Israeli, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2025.
- [55] S. Patai, J. Zabicky, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2030.
- [56] S. Patai, J. Zabicky, Y. Israeli, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2038.
- [57] J. Zabicky, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 687.
- [58] A. E. Martell, R. M. Smith, *Critical Stability Constants*, New York, Plenus Press, **1974**.
- [59] C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 313.
- [60] T. Bartik, T. Himler, H. G. Schulte, K. Seevogel, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 272, 29.
- [61] M. N. Golovin, Md. M. Rahman, J. E. Belmonte, W. P. Glering, *Organometallics*, **1985**, 4, 1981.
- [62] R. G. Person, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533.
- [63] S. E. Boxer, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.*, **1931**, 740.
- [64] J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond, *Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Co., New York, **1970**.

Anexos



Nº	R1	R2	Nome	Nº	Z1	Z2	Nome
1a	OCH ₃	OH	Eugenol	i	(CO)CH ₃	(CO)OCH ₂ CH ₃	Acetoacetato de etila
1b	OCH ₃	OCH ₃	Éter metílico do eugenol	j	(CO)CH ₃	(CO)CH ₃	Acetoacetona
1c	-O-CH ₂ -O-		Safrol	l	(CO)OCH ₃	(CO)OCH ₃	Malonato de metila

Esquema 21.

Massas

6bi

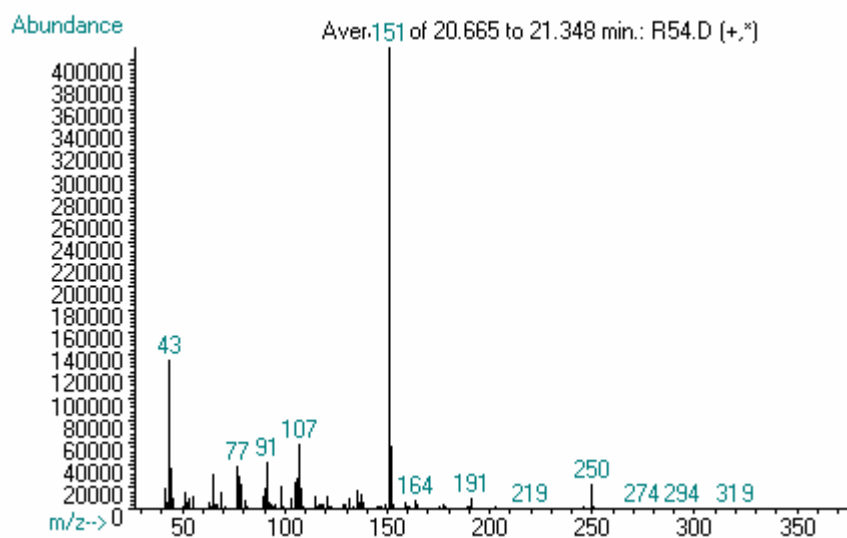


Figura 23. Espectro de massa do composto 6bi.

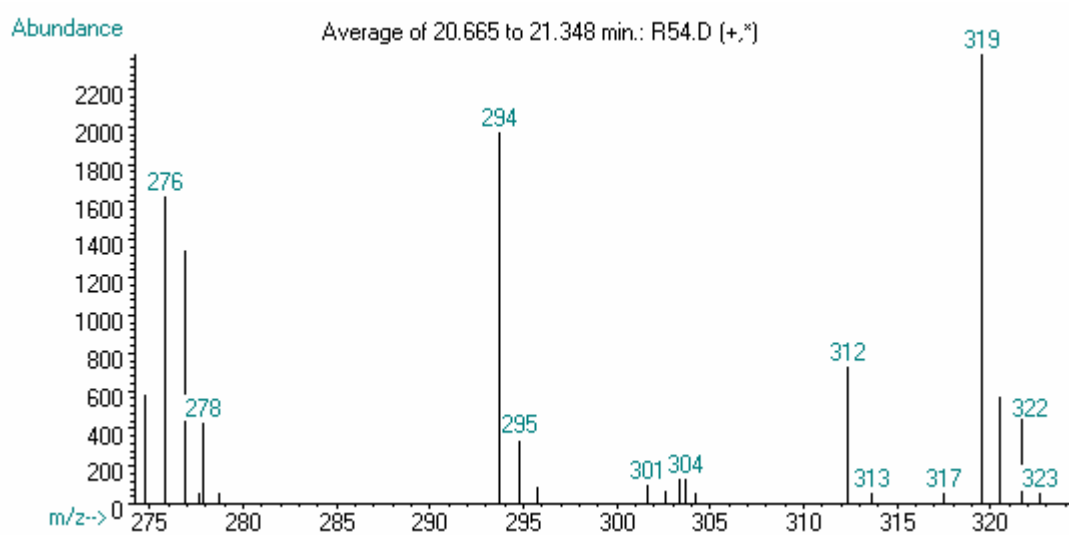


Figura 24. Ampliação do espectro de massa do composto 6bi, mostrando o sinal do íon molecular.

10bi

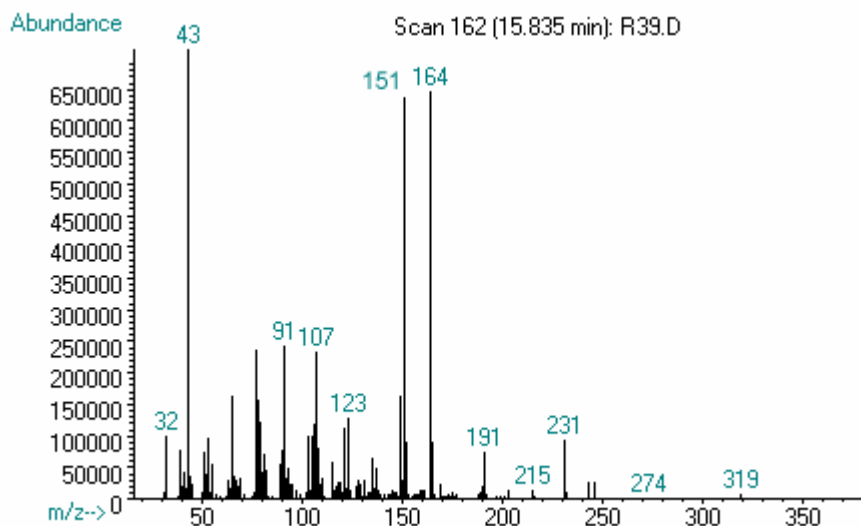


Figura 25. Espectro de massa do composto 10bi.

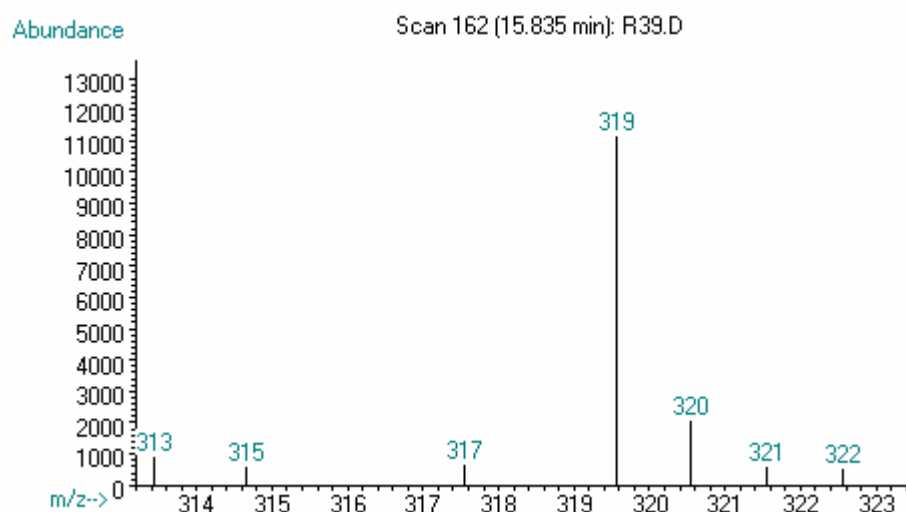


Figura 26. Ampliação do espectro de massa do composto 10bi, mostrando o sinal do íon molecular.

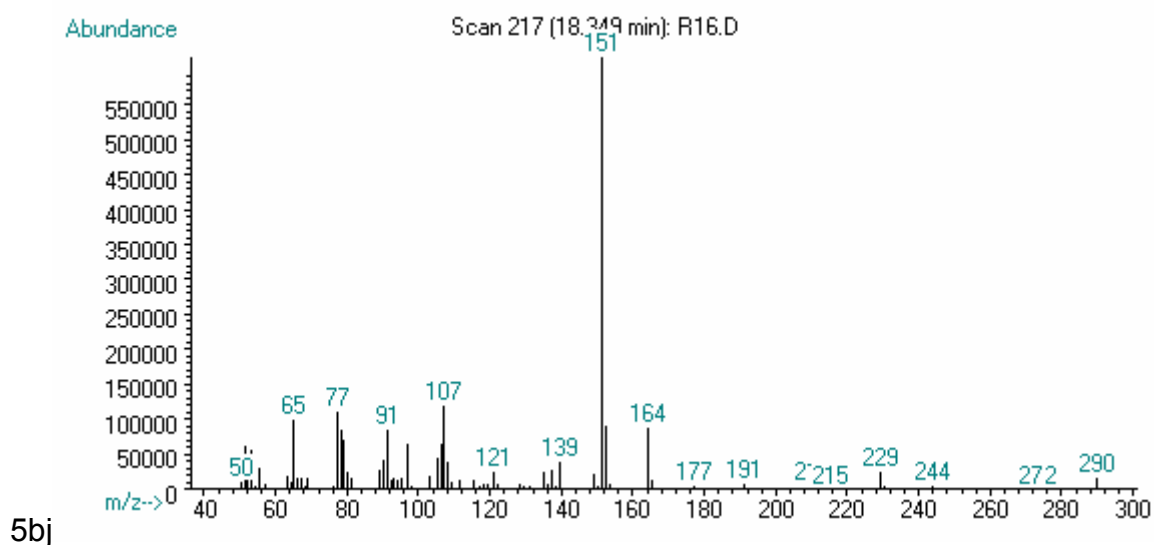


Figura 27. Espectro de massa do composto 5bj.

RMN
Composto 6ai

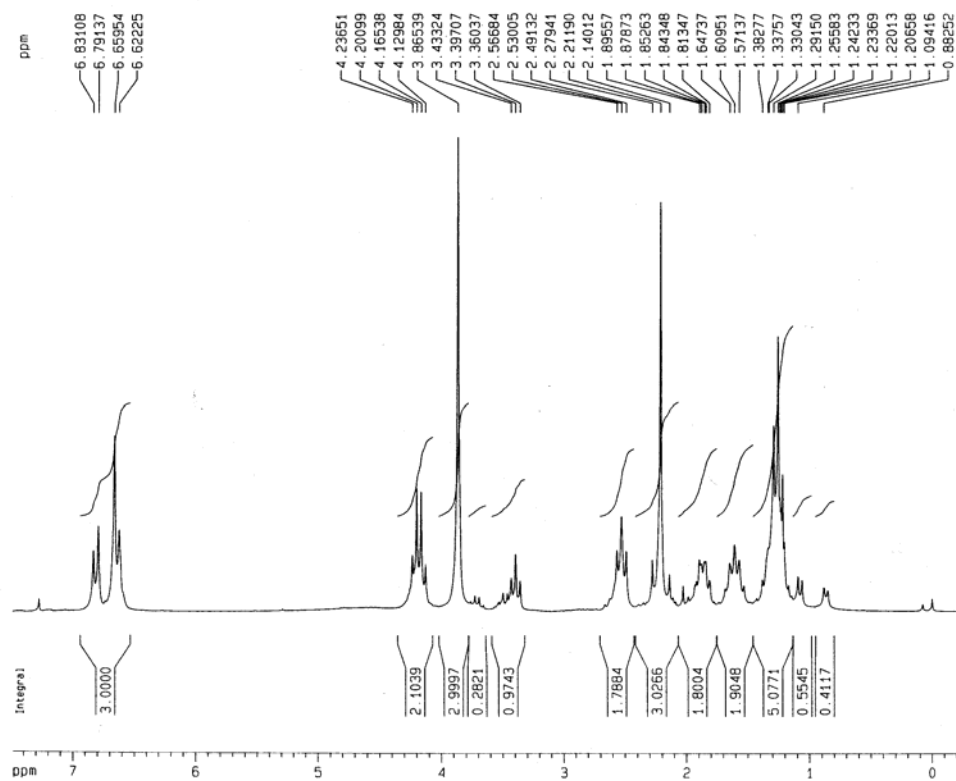


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do composto 6ai.

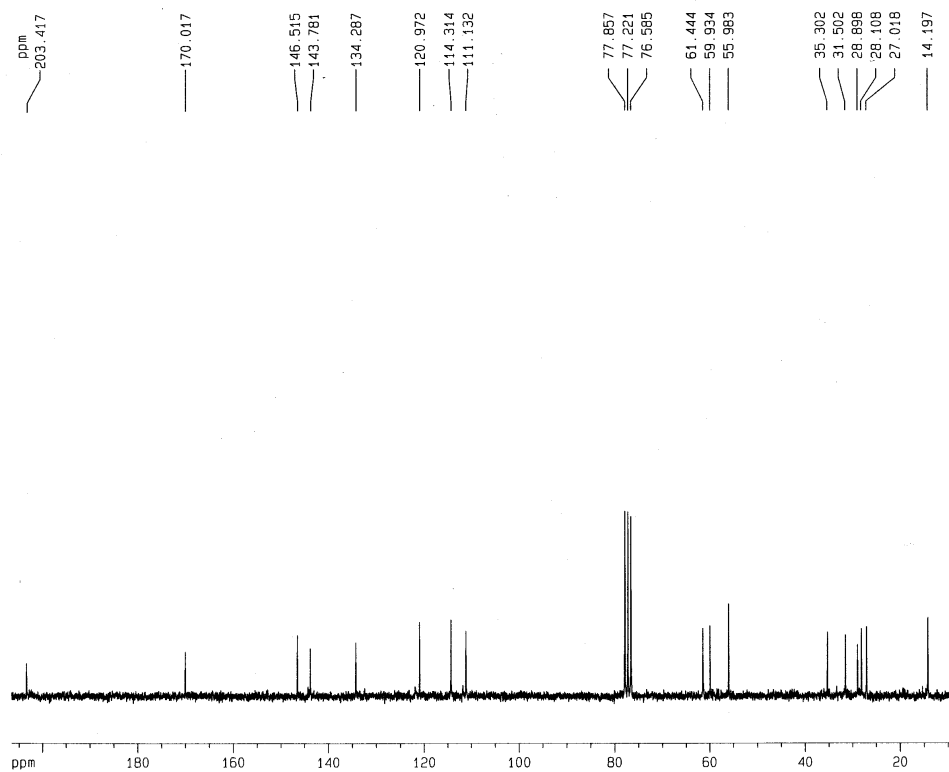


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6ai.

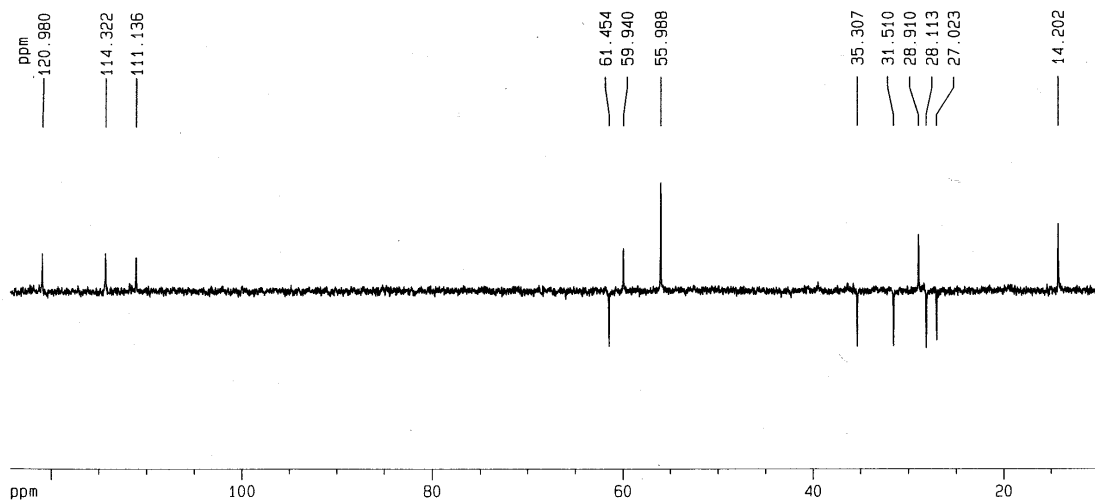


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6ai.

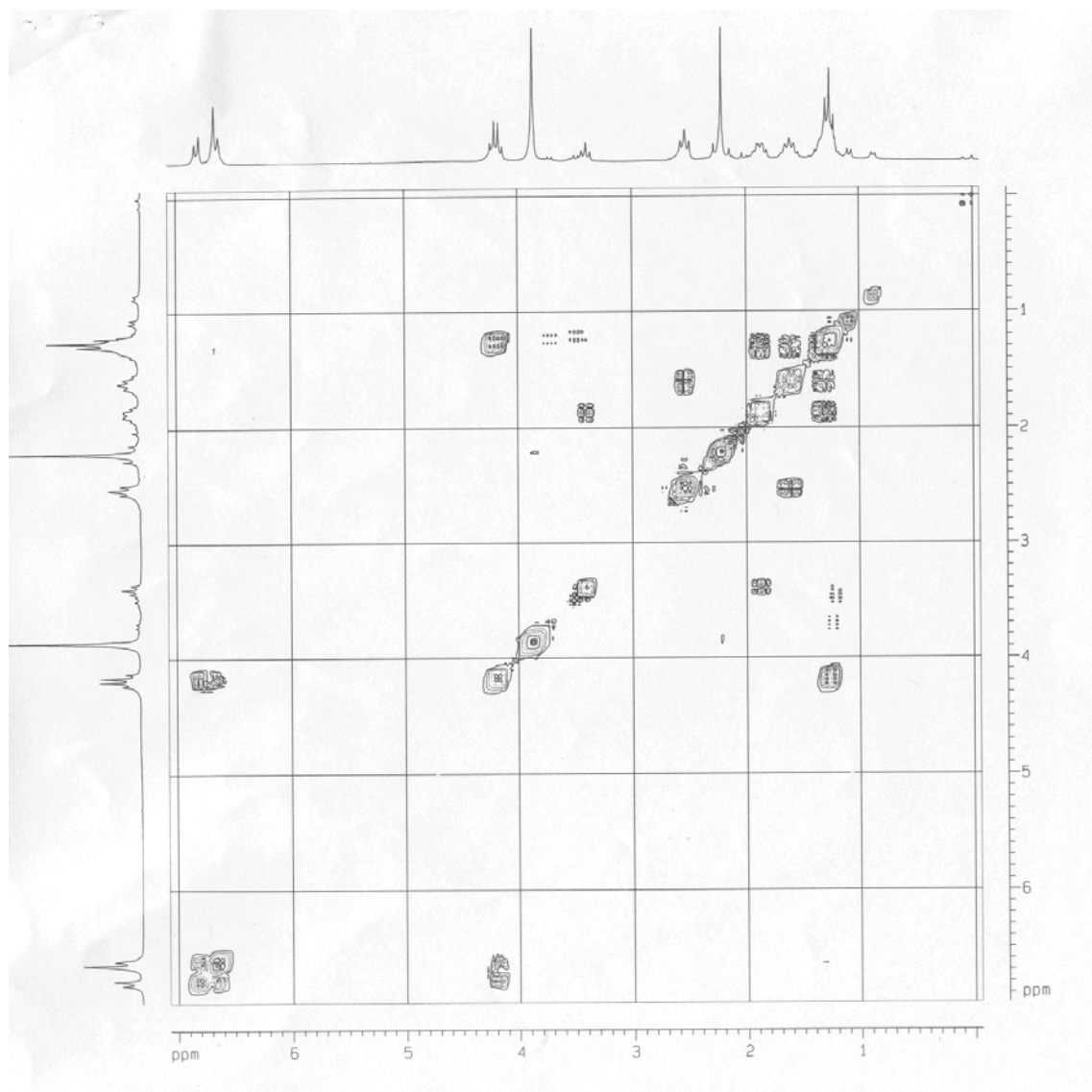


Figura 31. Mapa de contorno COSY do composto 6ai.

6ai

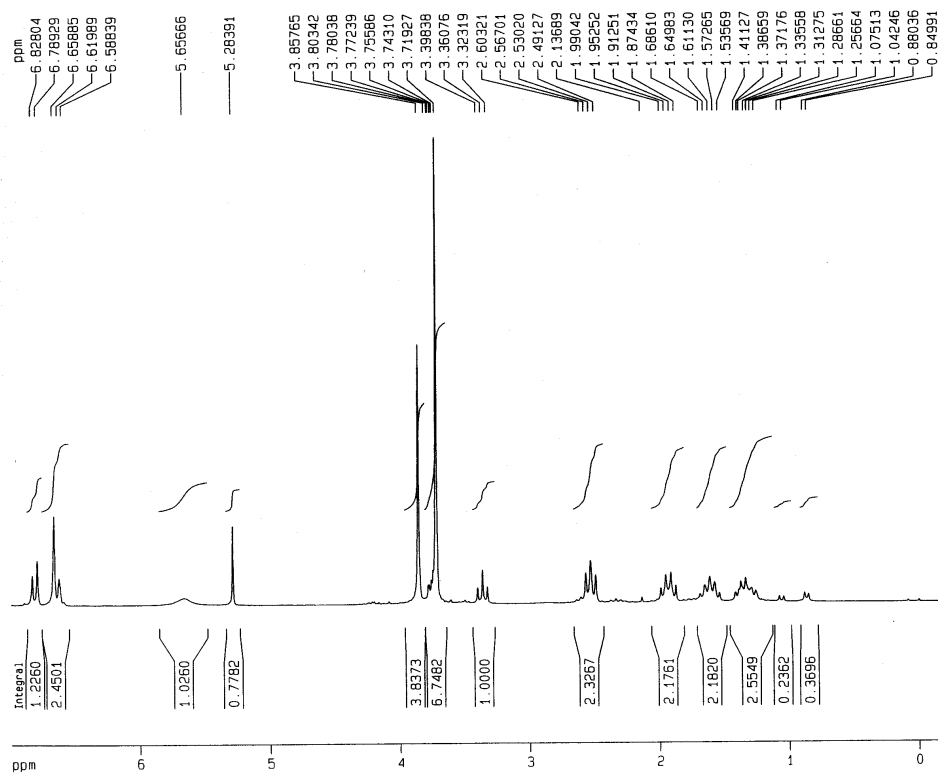


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do composto 6al.

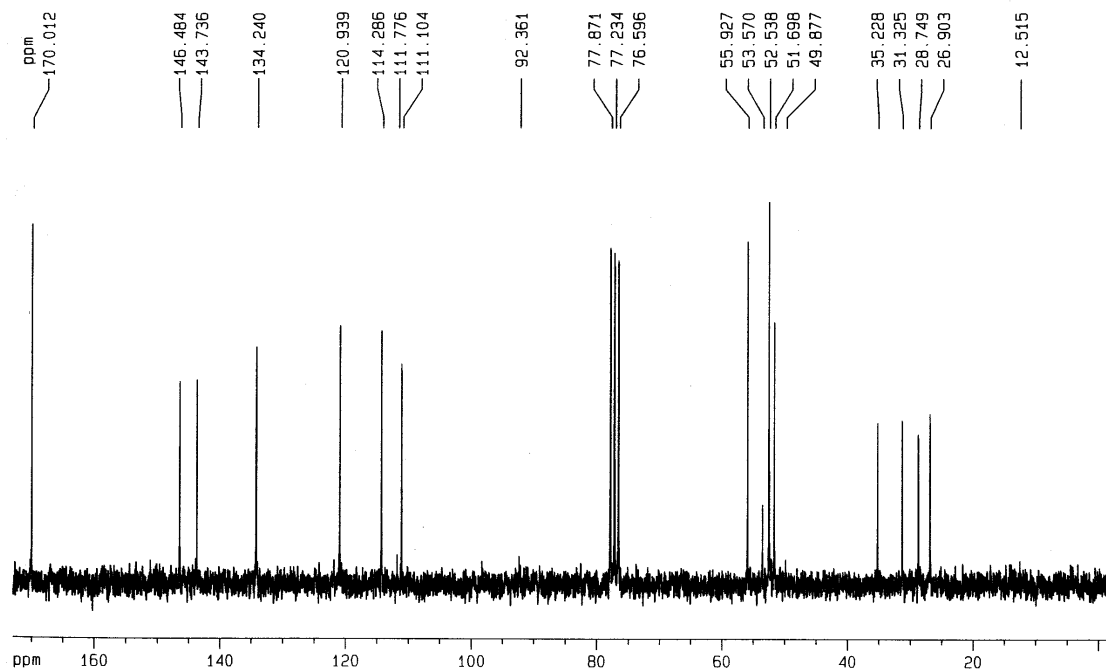


Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6al.

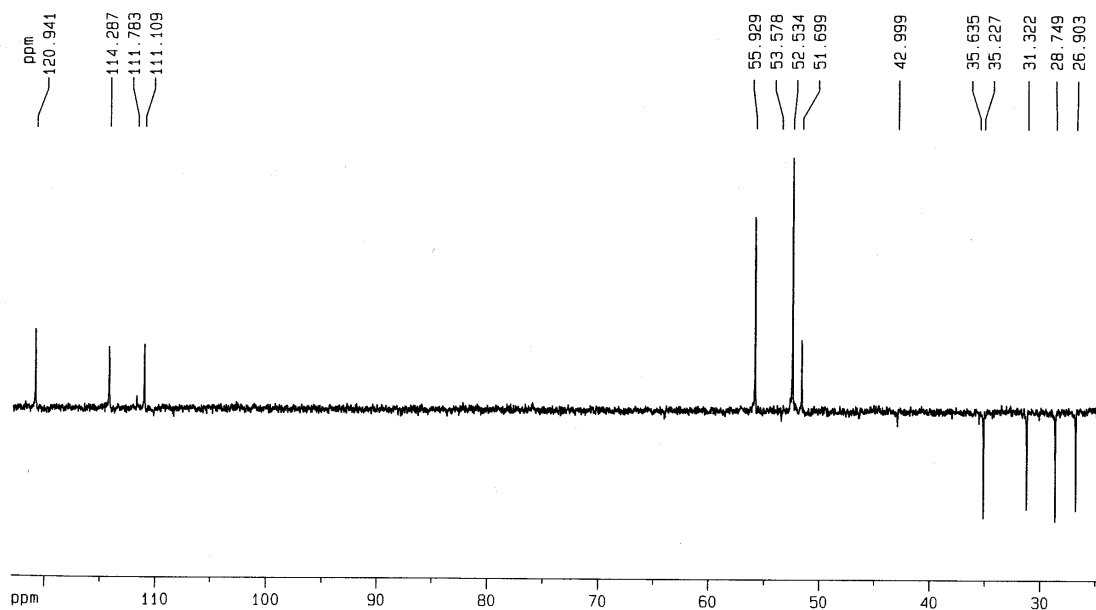


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6a.

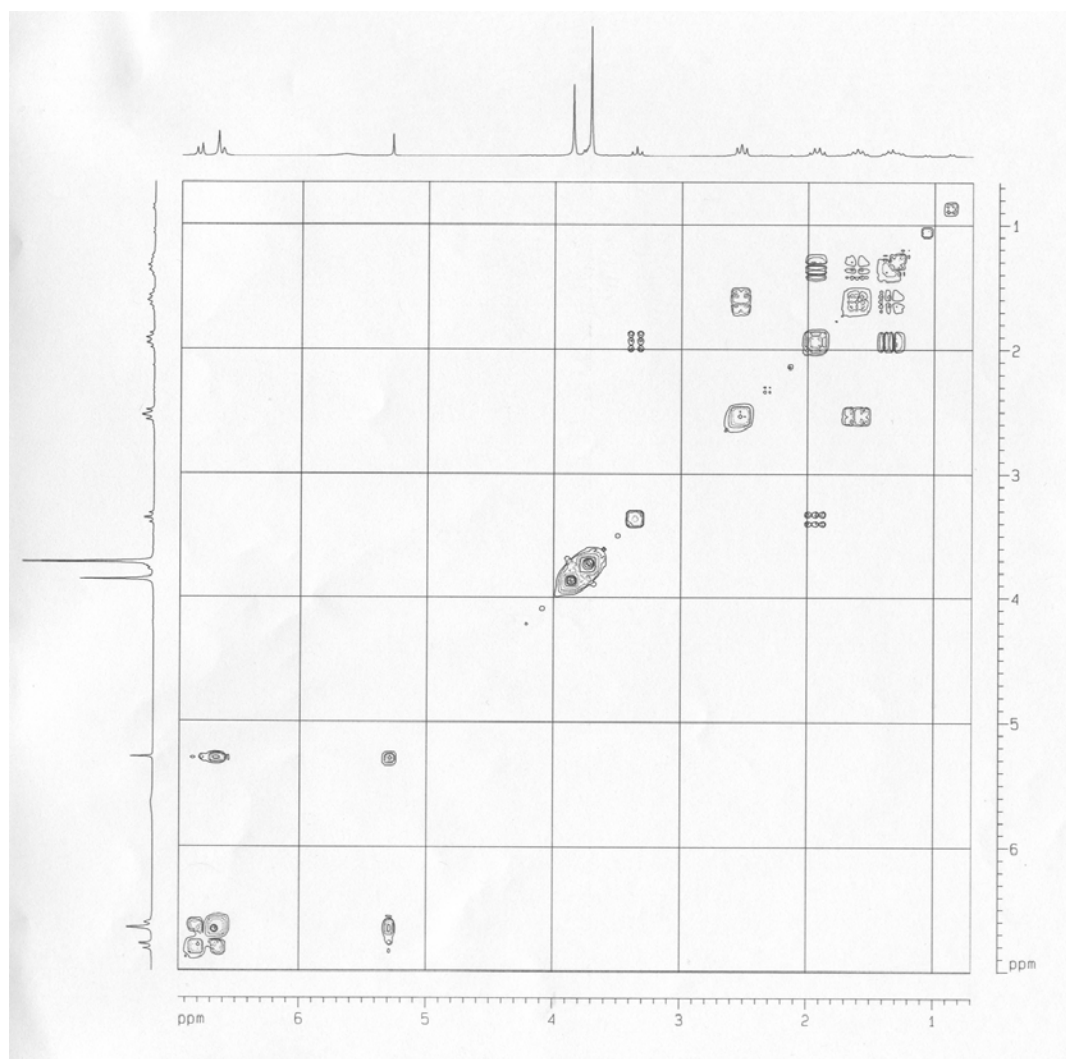


Figura 35. Mapa de contorno COSY do composto 6a.

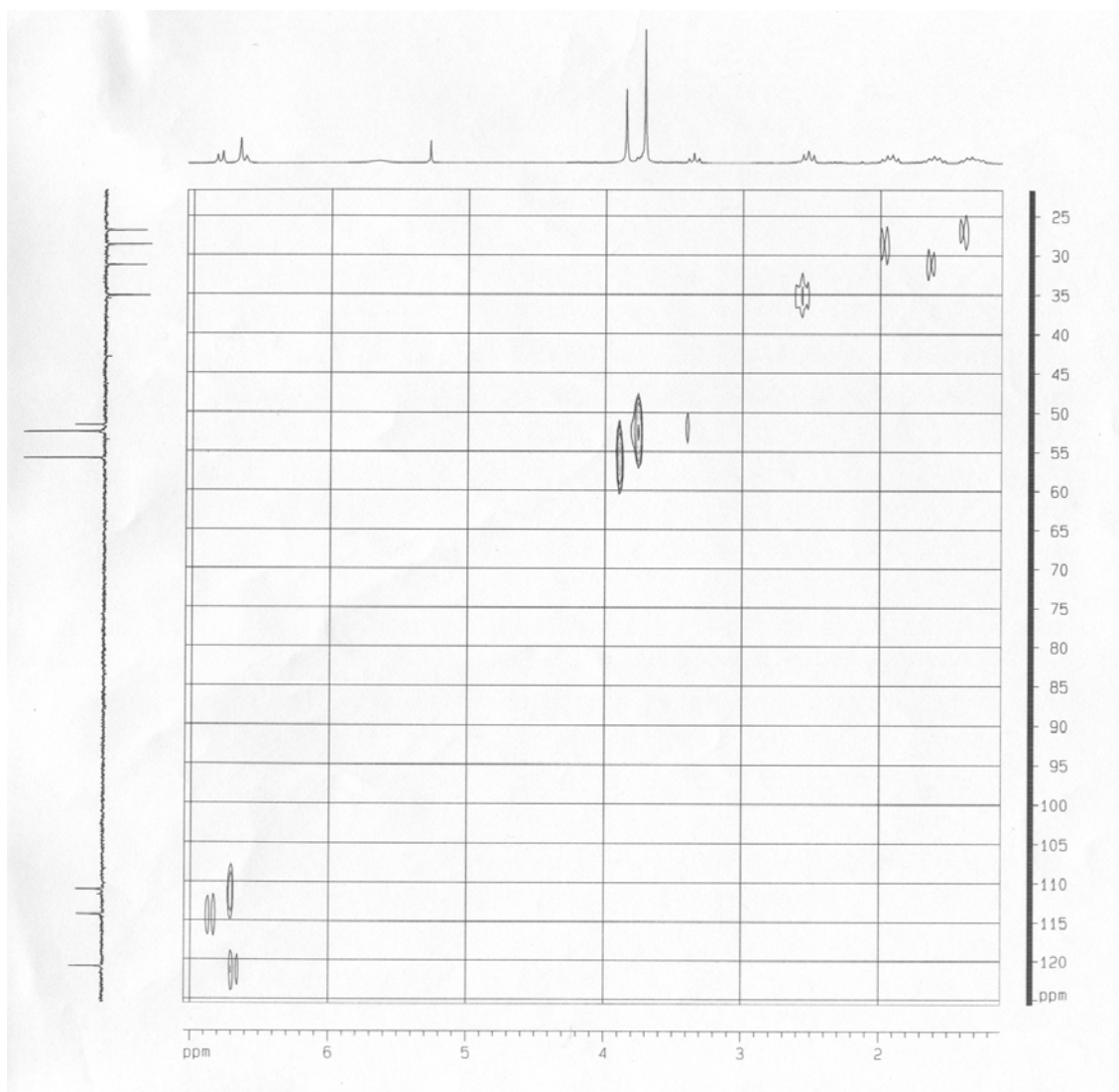


Figura 36. Mapa de contorno HMQC do composto 6a.

6aj

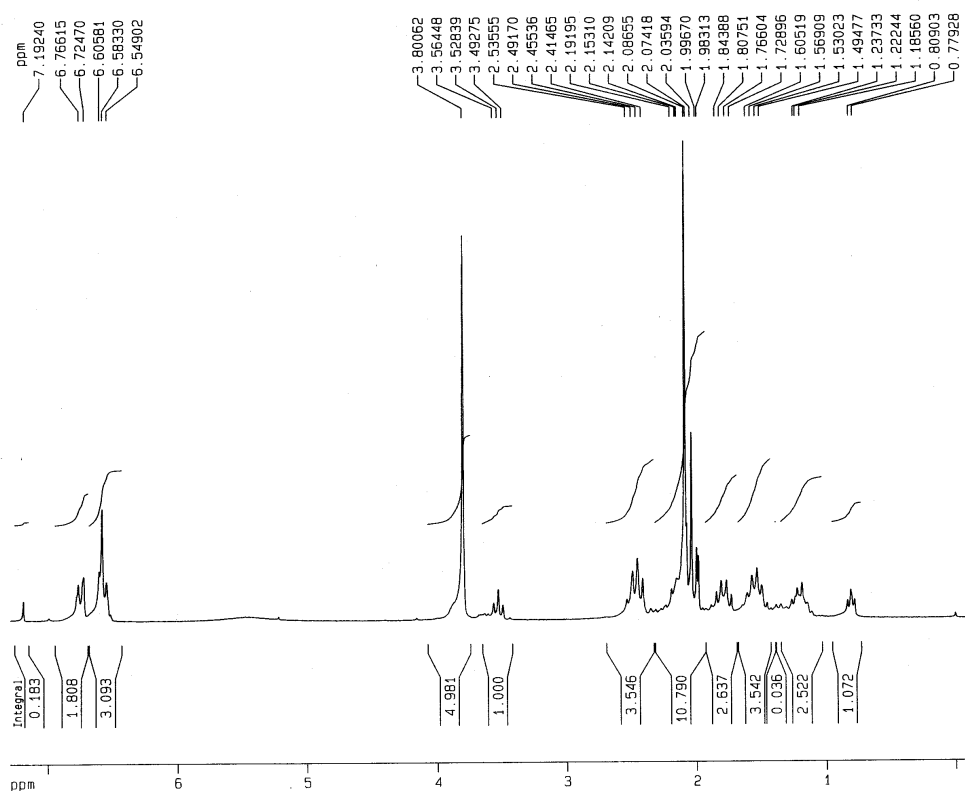


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto 6aj.

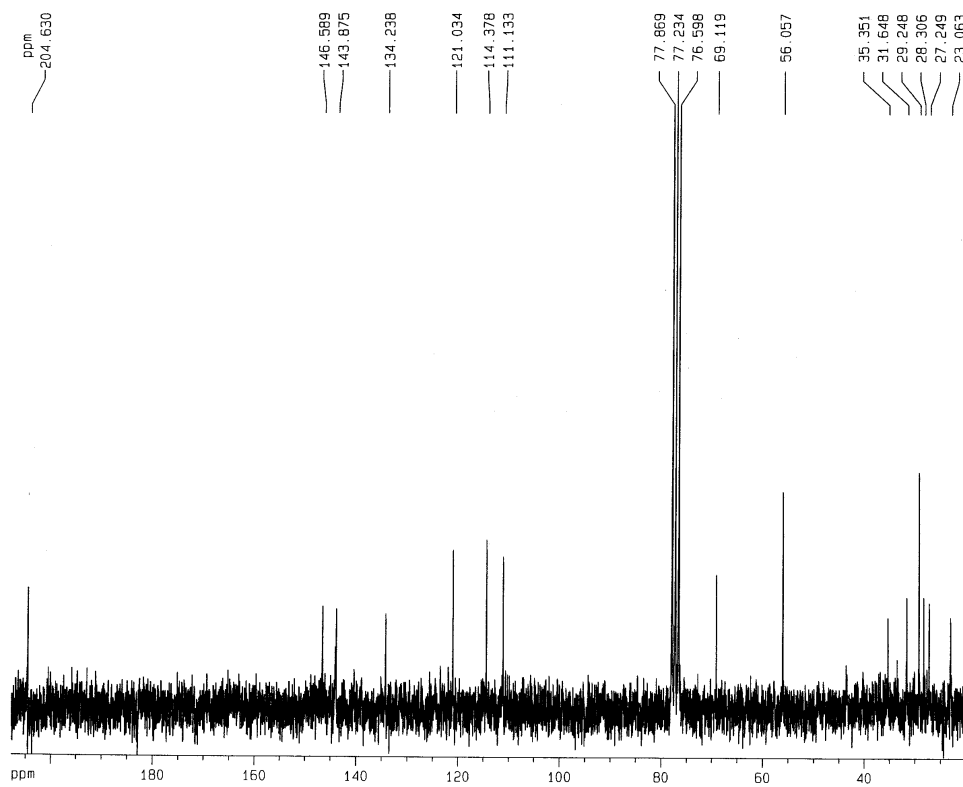


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6aj.

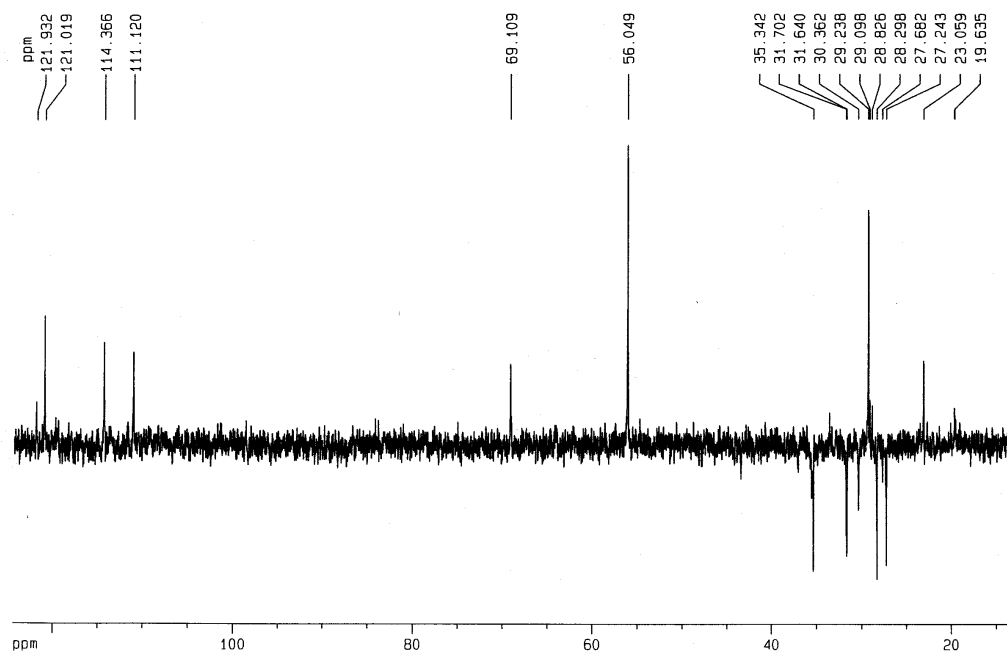


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6aj.

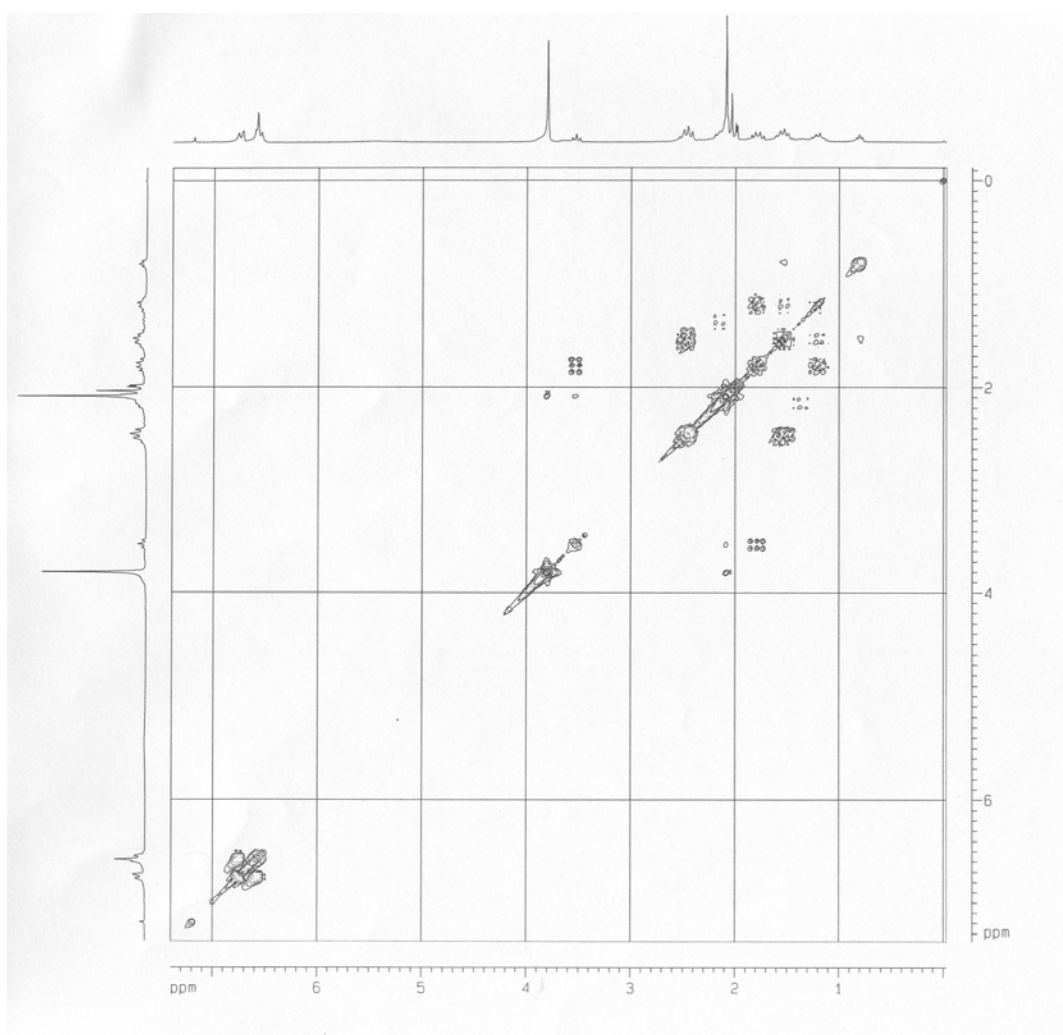


Figura 40. Mapa de contorno COSY do composto 6aj.

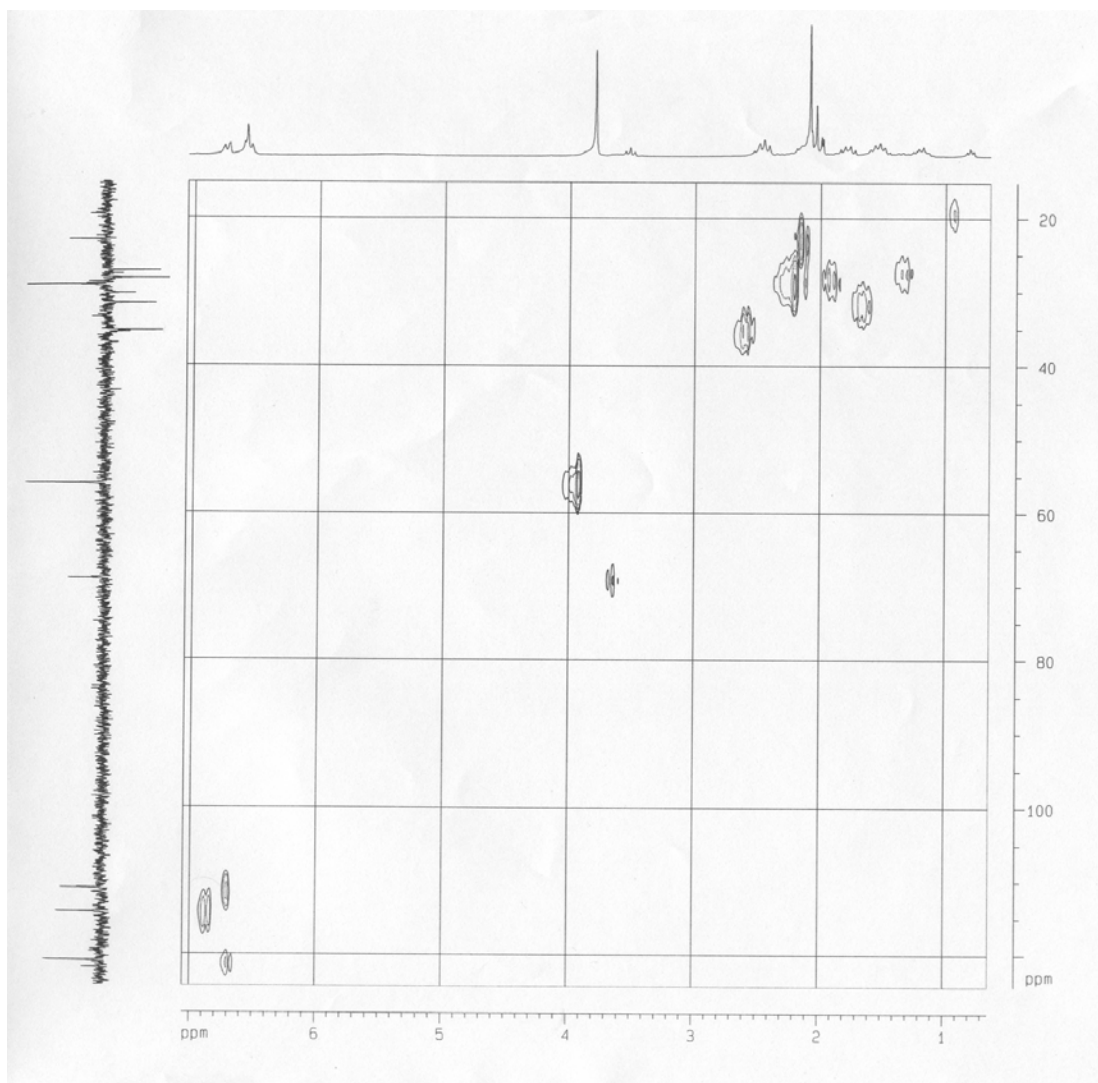


Figura 41. Mapa de contorno HMQC do composto 6aj.

6bi

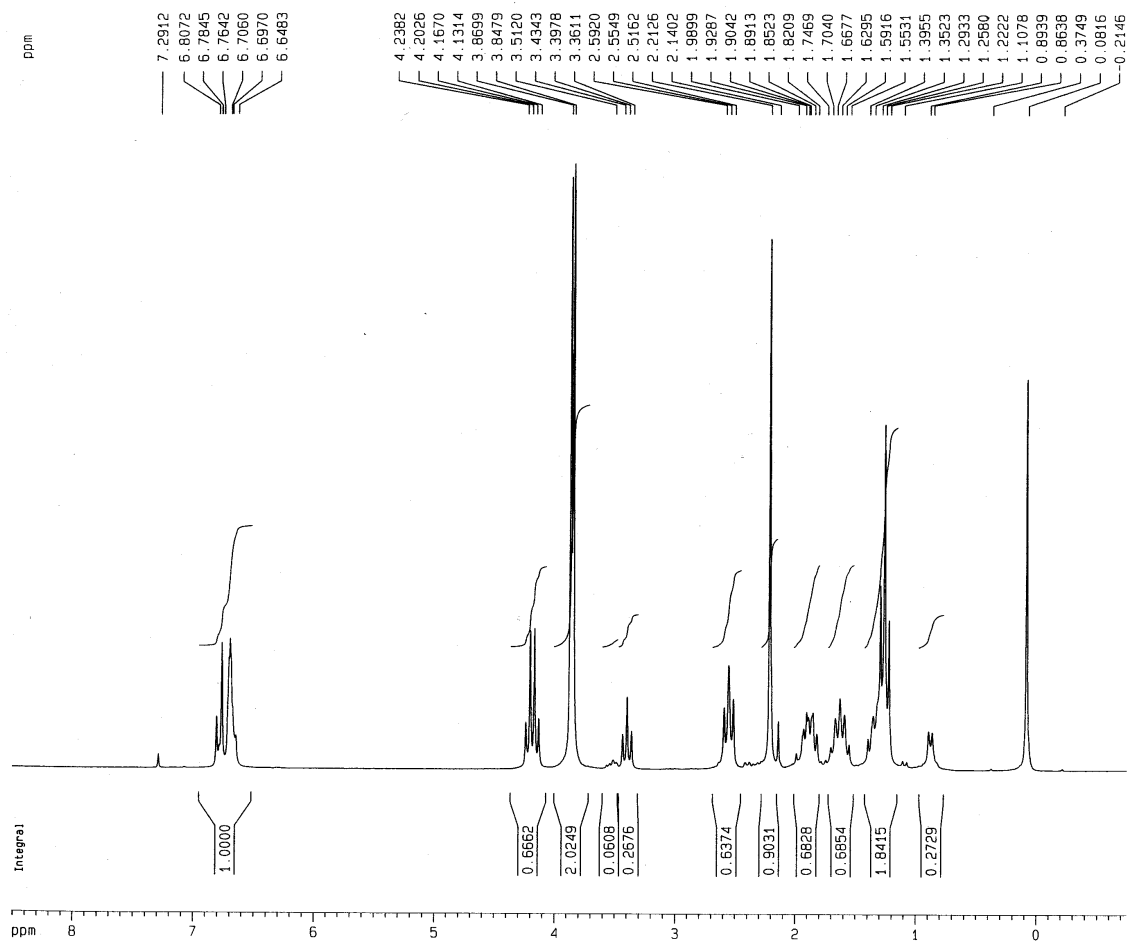


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do composto 6bi.

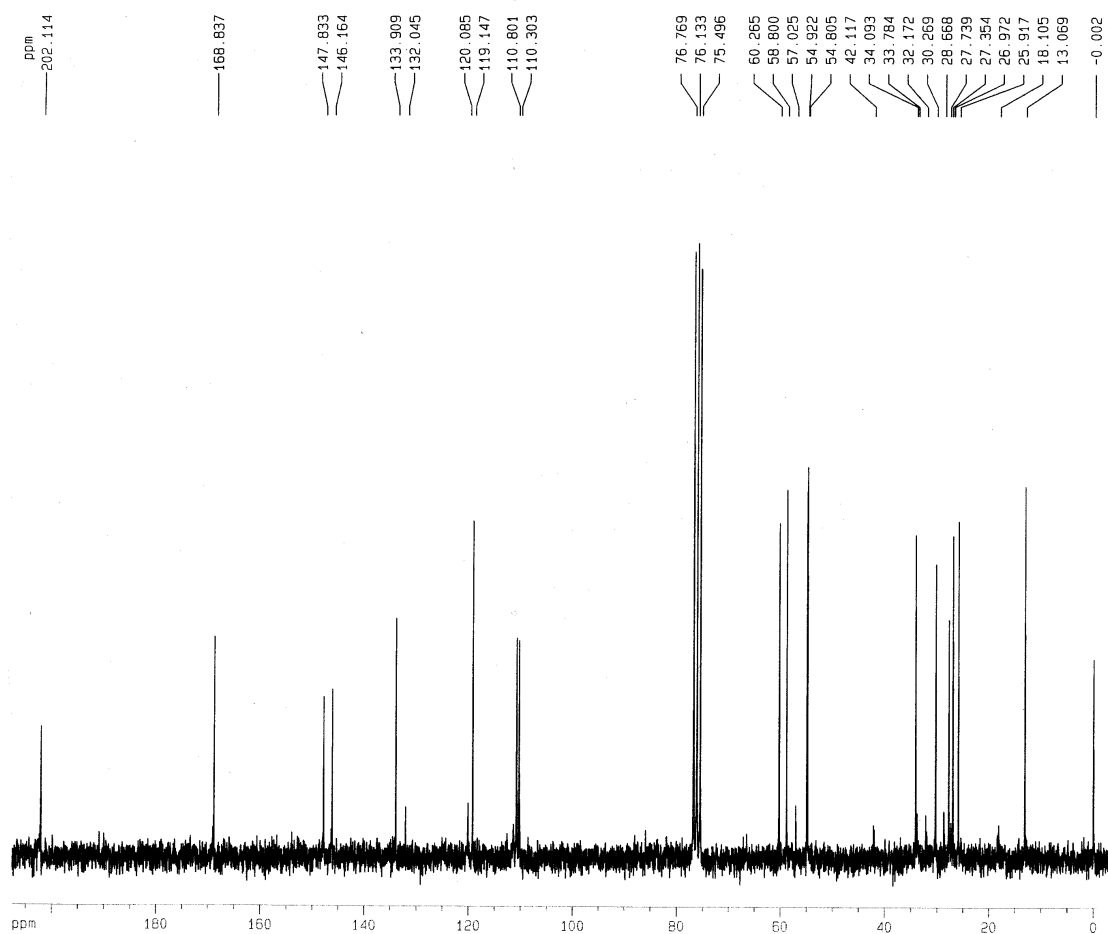


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6bi.

6bi

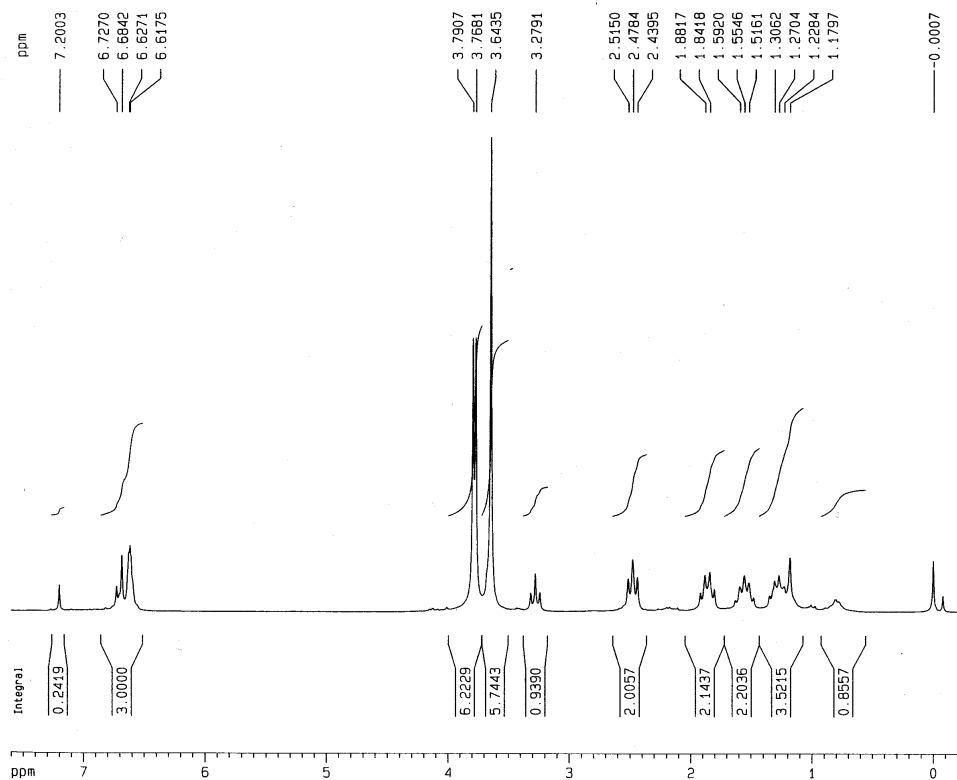


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H do composto 6bl.

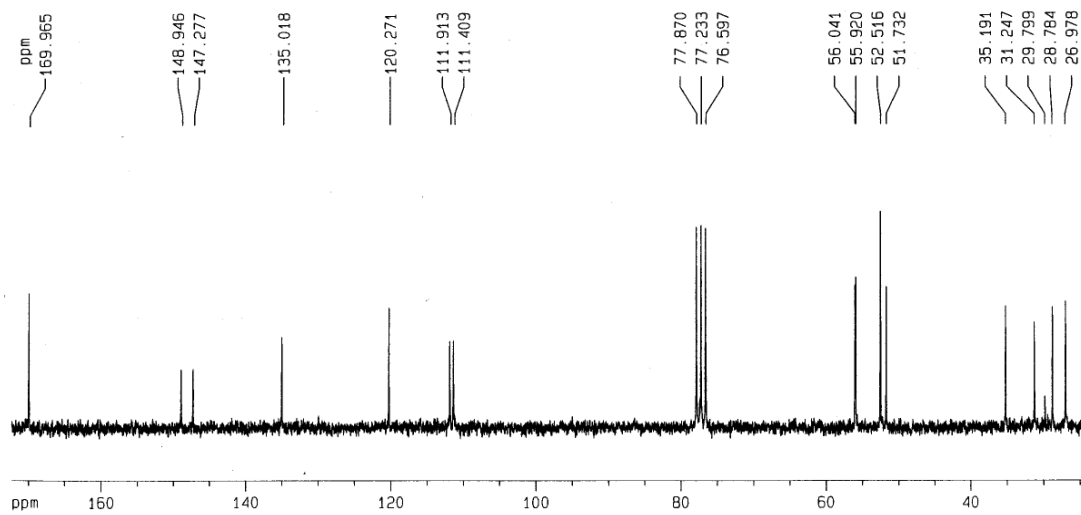


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6bl.

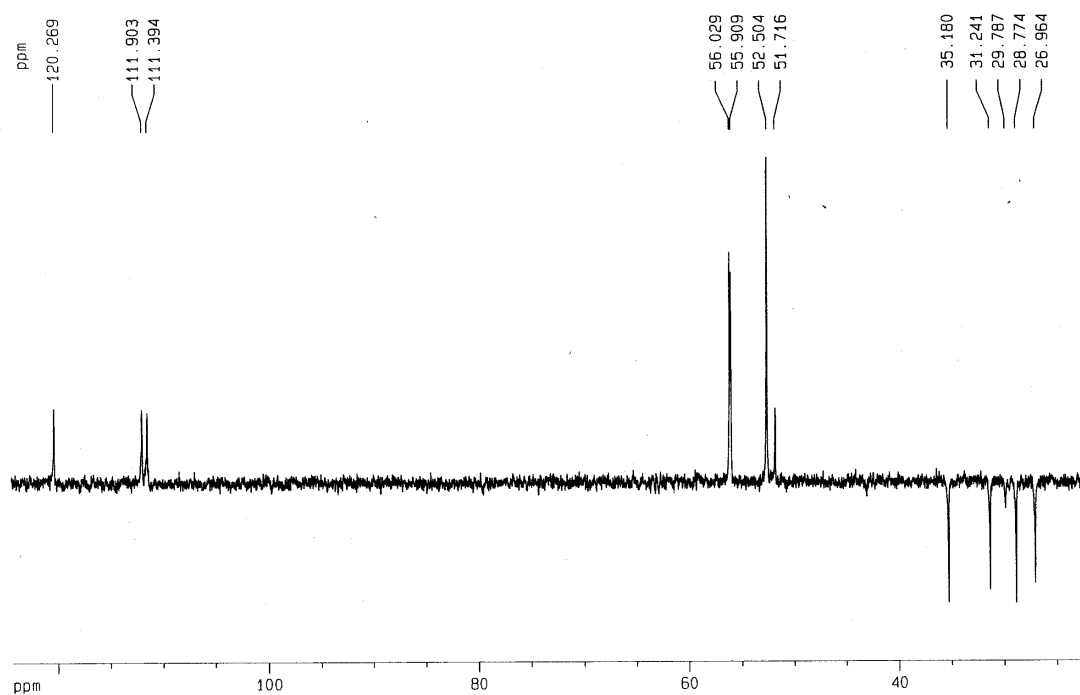


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6bl.

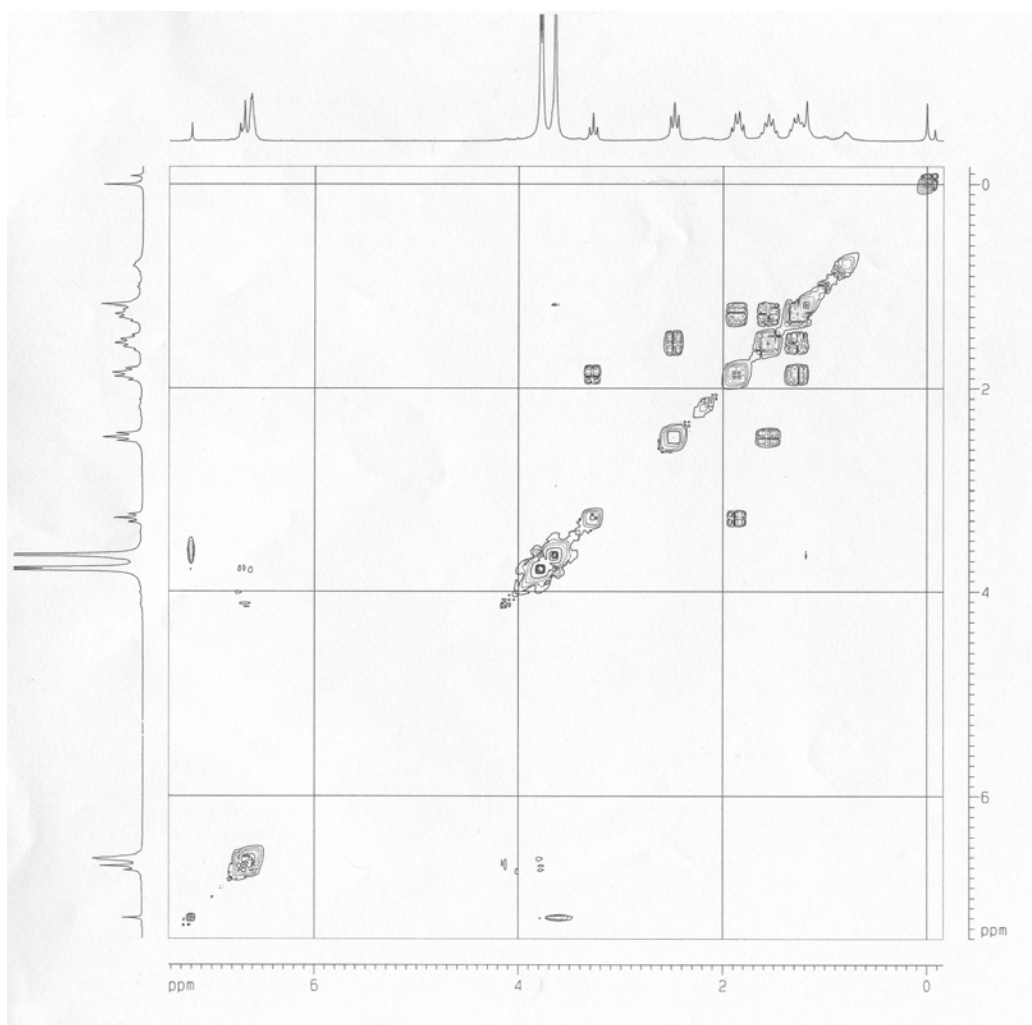


Figura 47. Mapa de contorno COSY do composto 6bl.

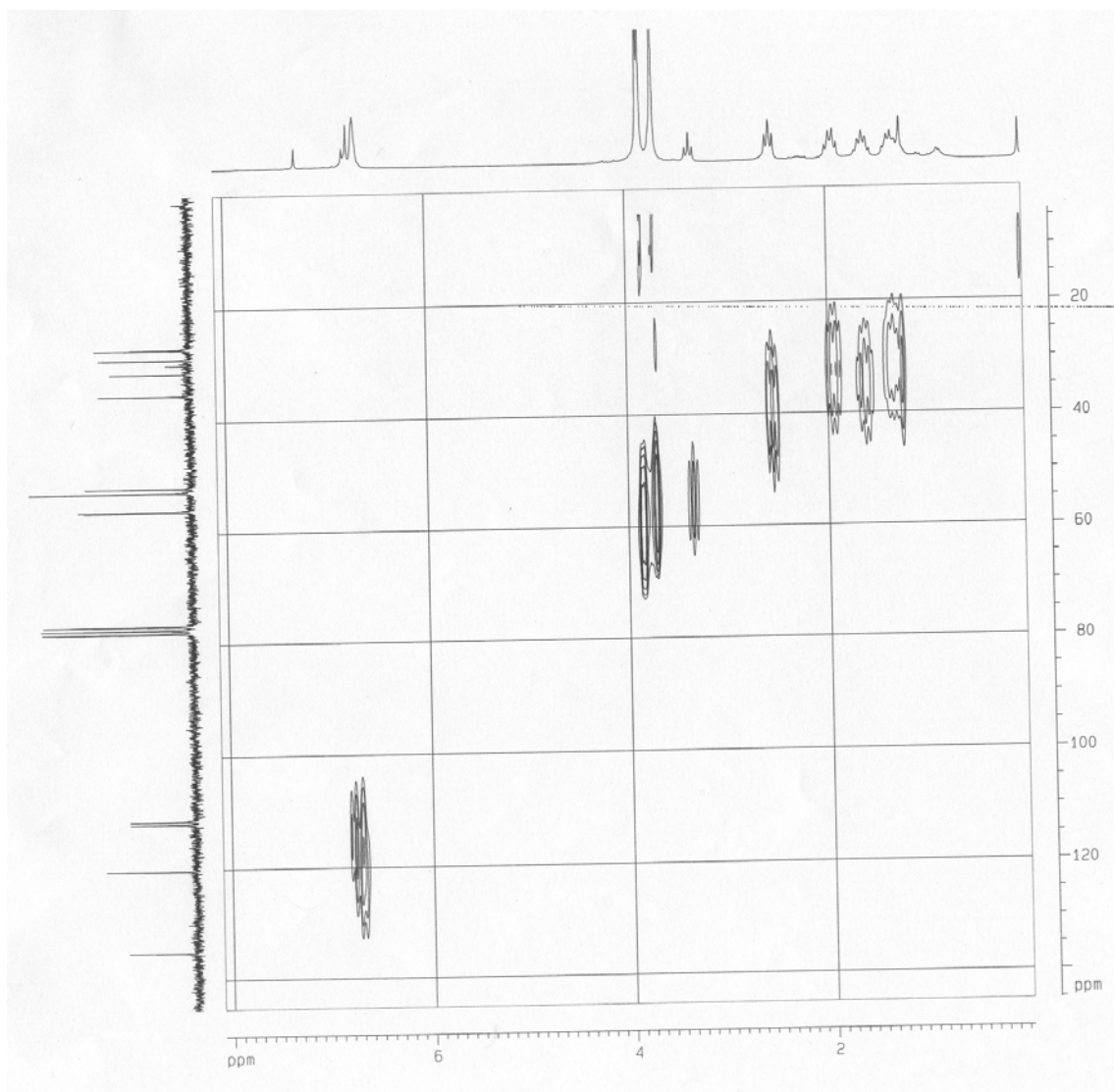


Figura 48. Mapa de contorno HMBC do composto 6bl.

6bj

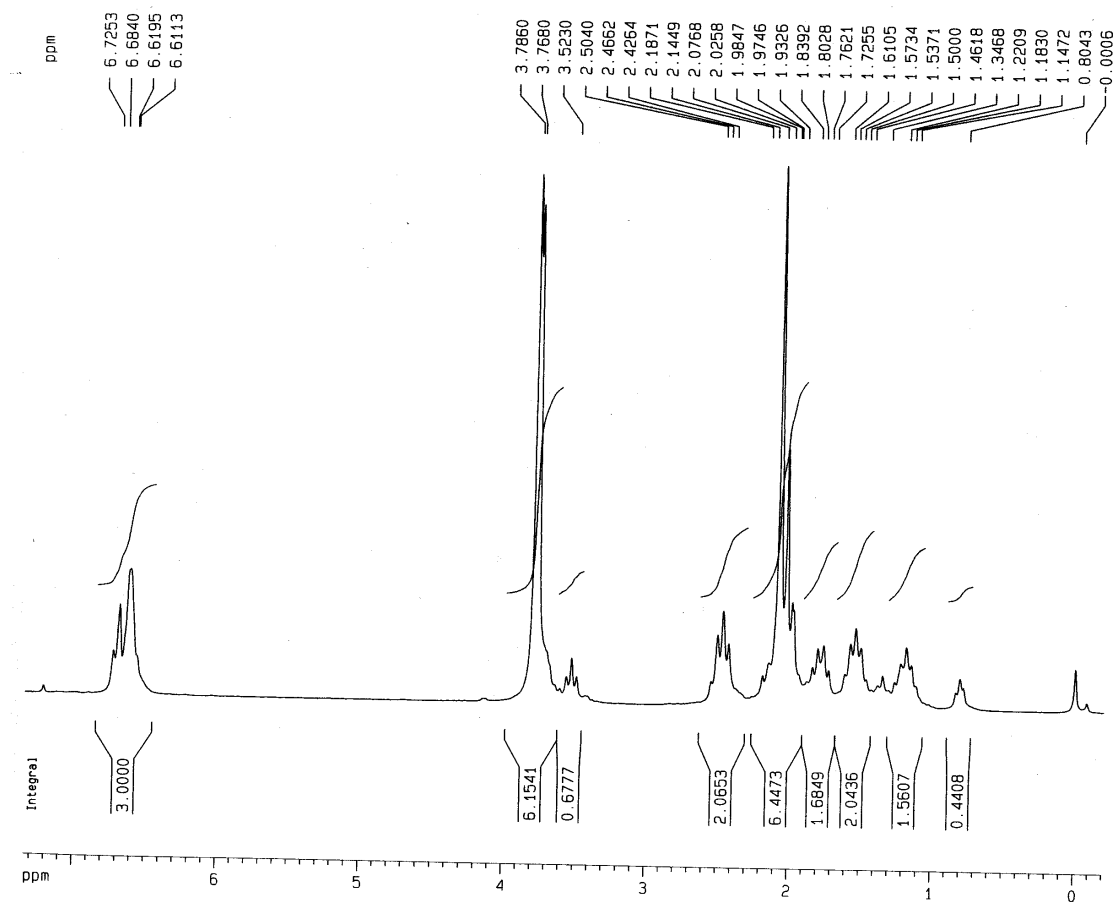


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto 6bj.

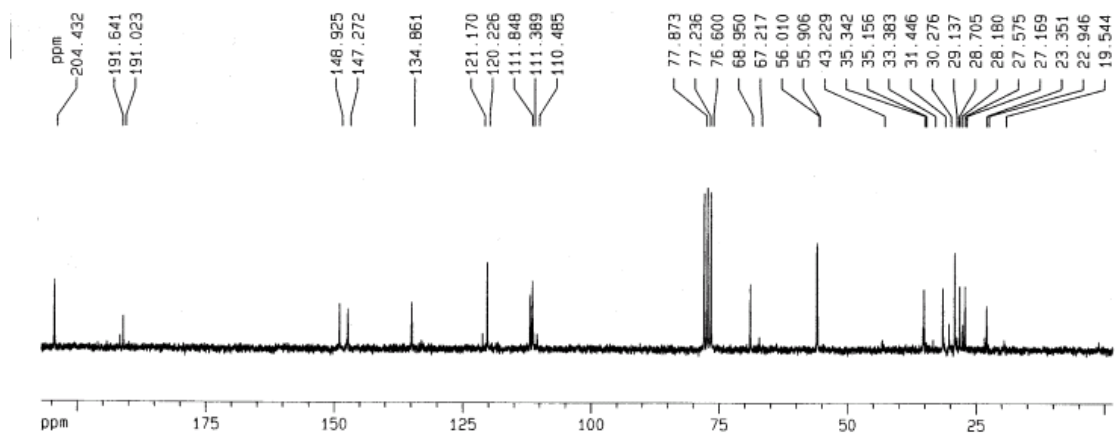


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6bj.

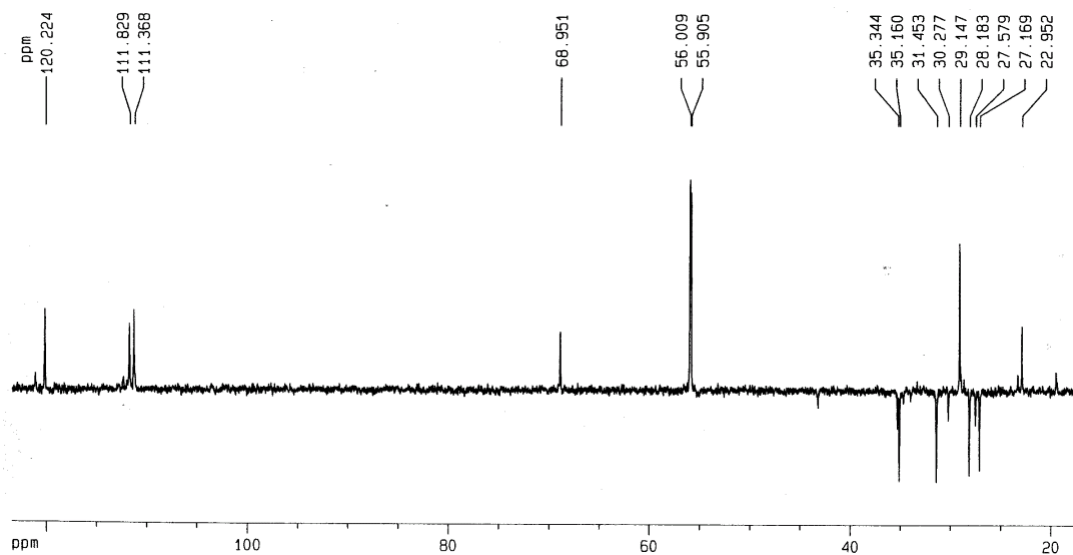


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6bj.

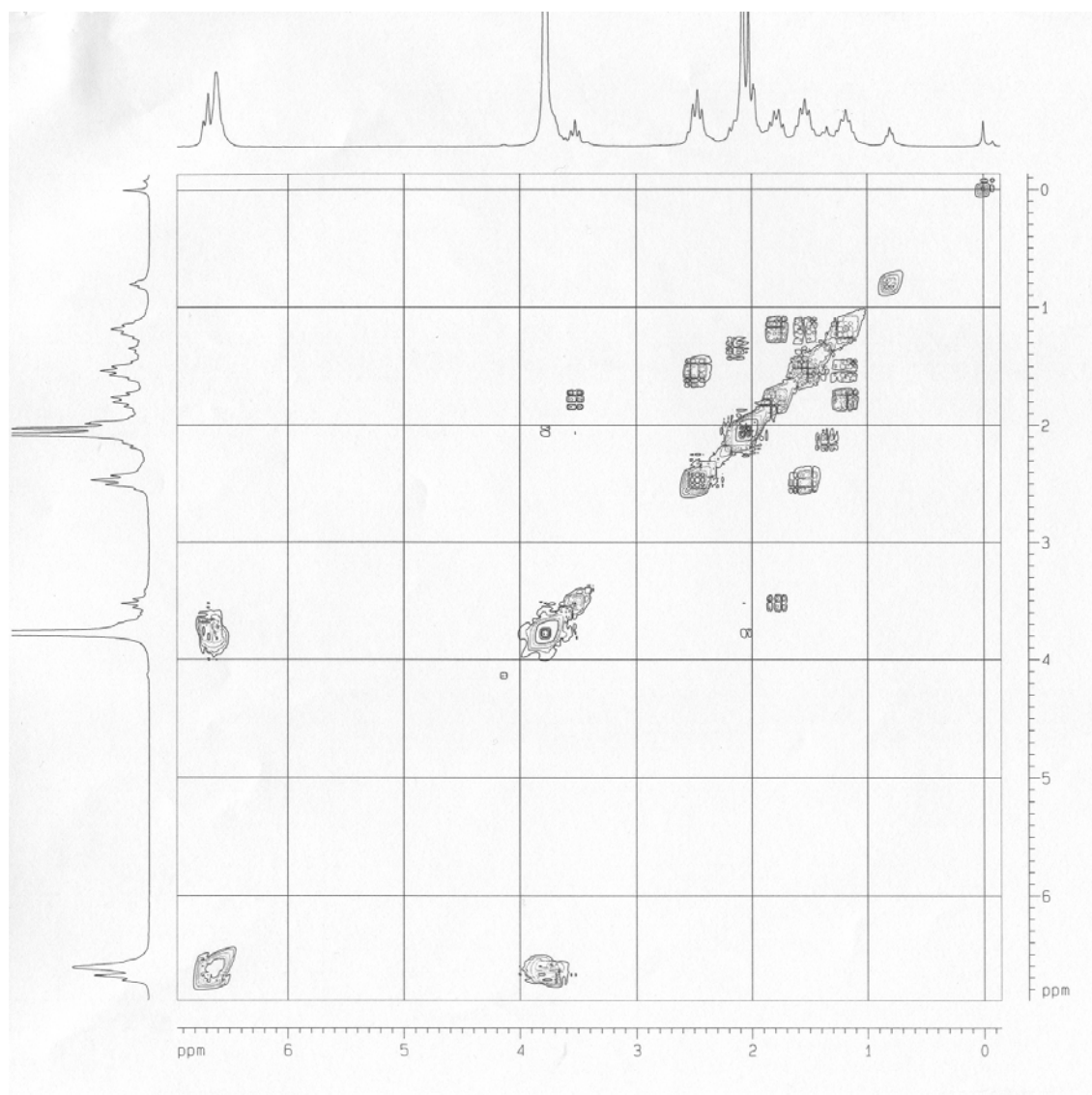


Figura 52. Mapa de contorno COSY do composto 6bj.

6ci

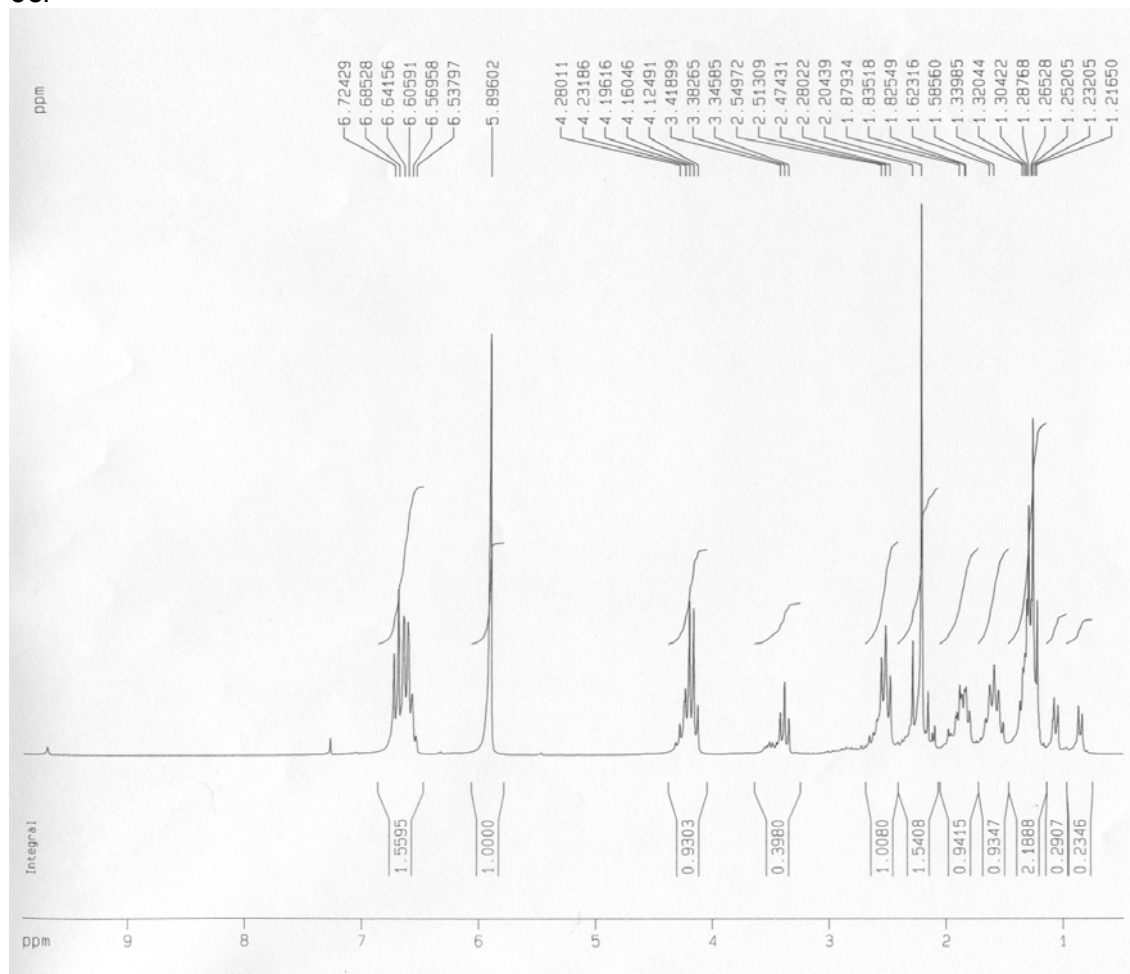


Figura 53. Espectro de RMN de ¹H do composto 6ci.

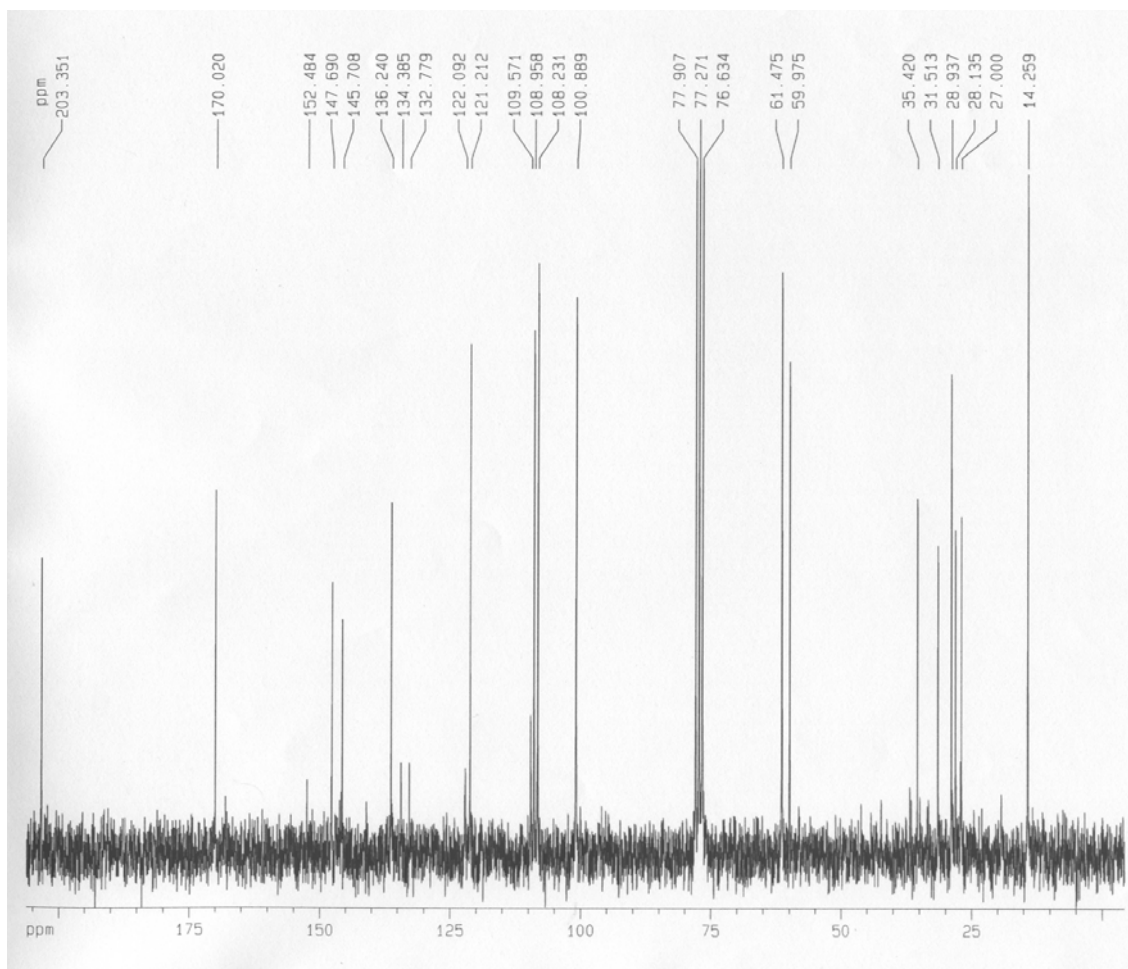


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6ci.

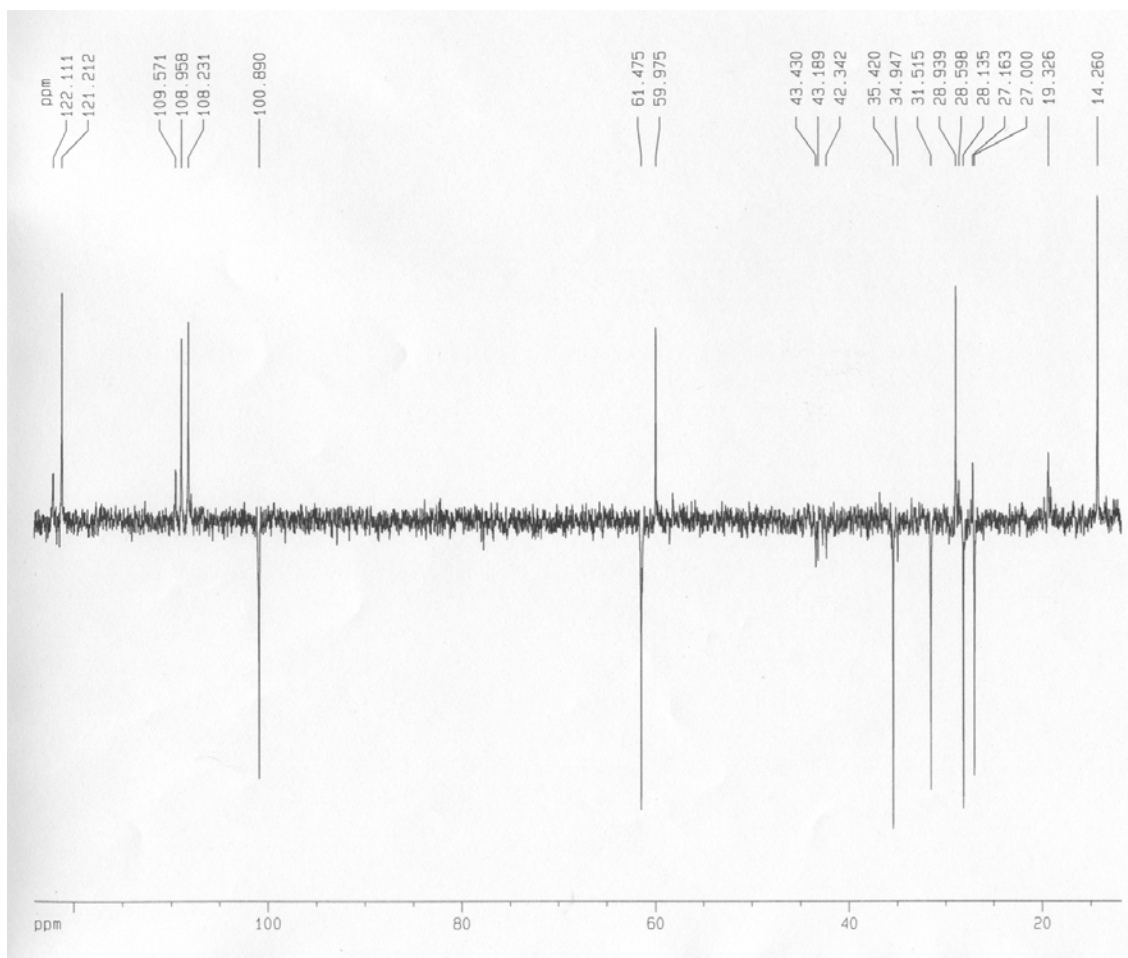


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C , DEPT-135 do composto 6ci.

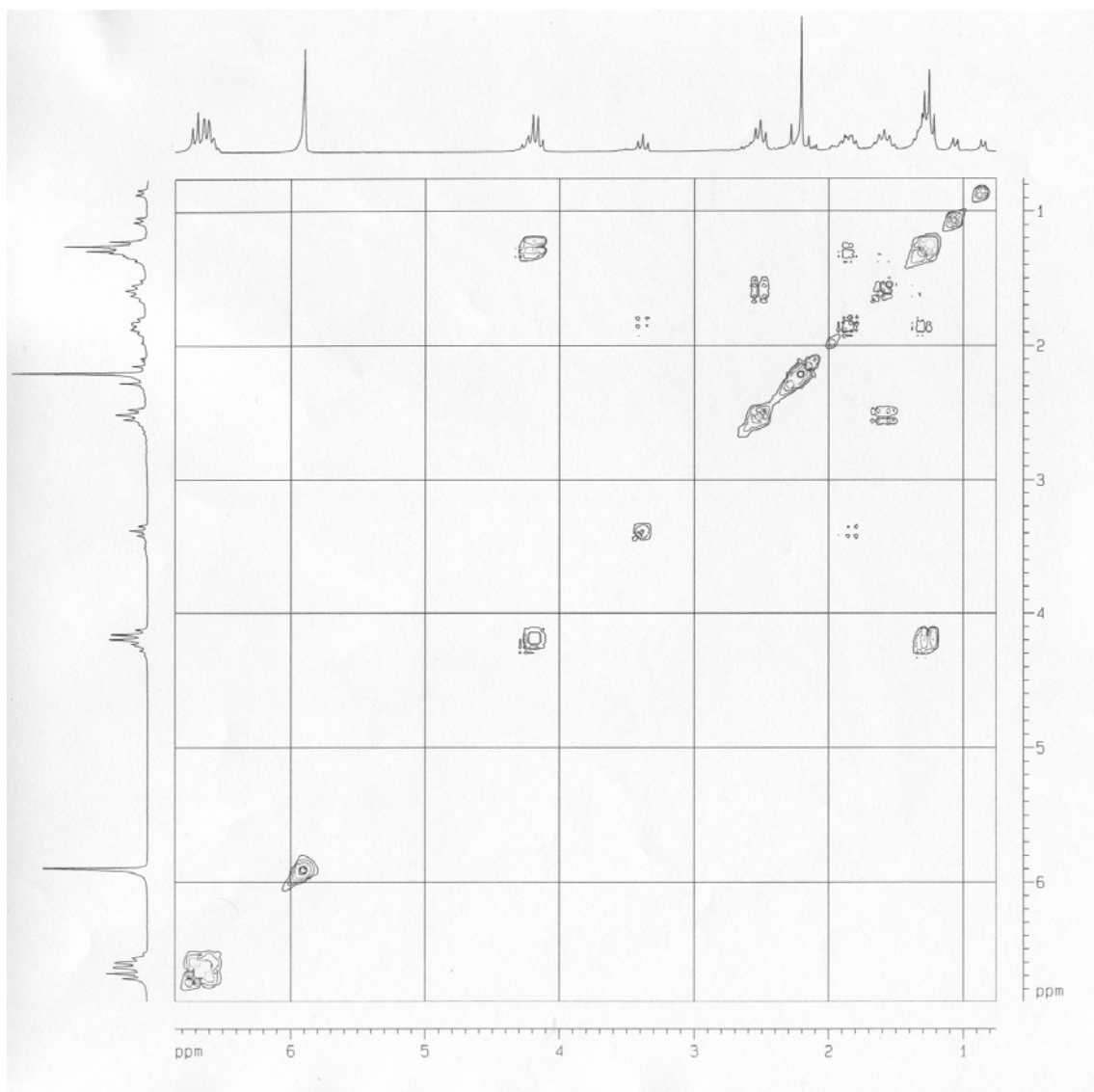


Figura 56. Mapa de contorno COSY do composto 6ci.

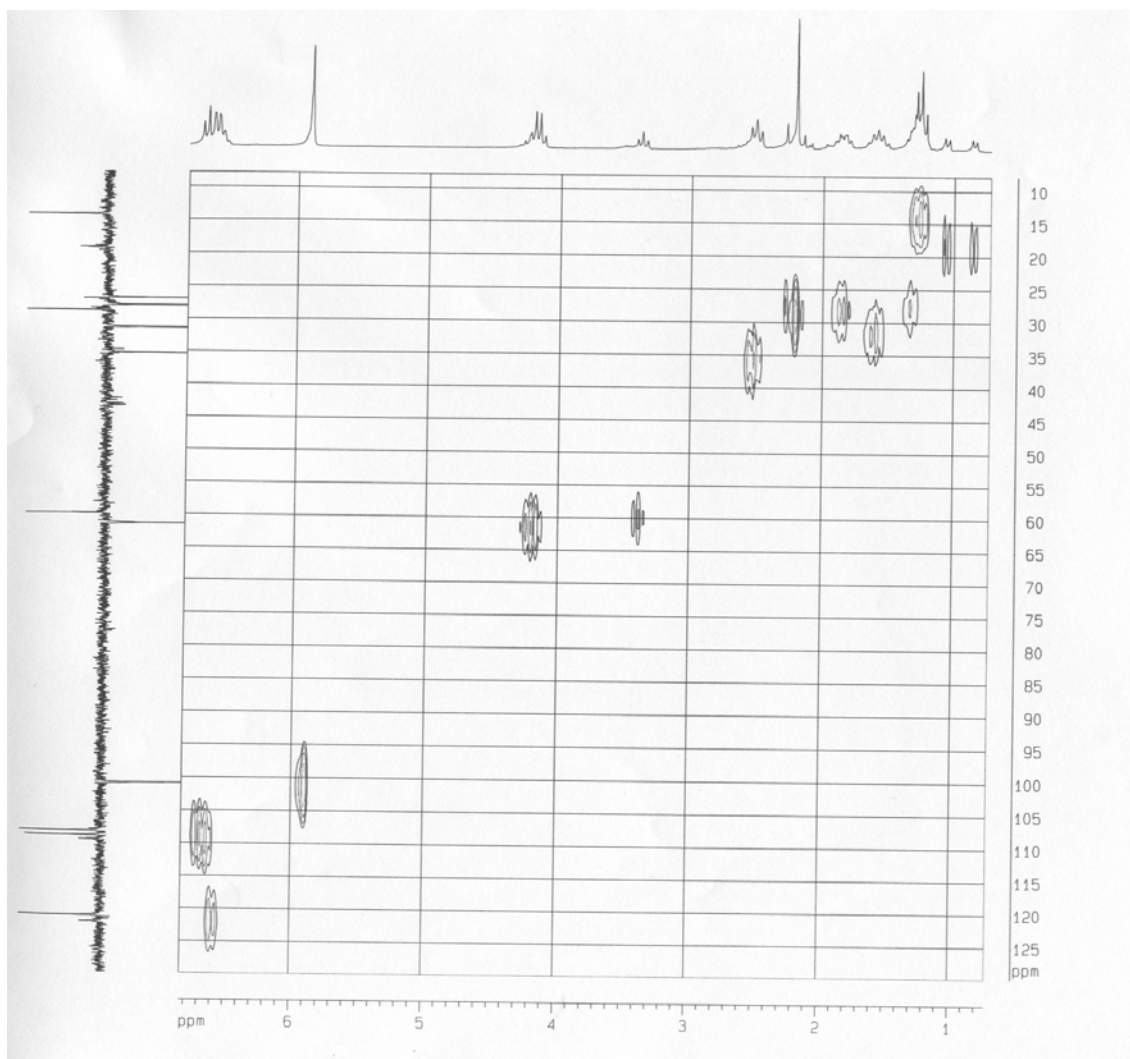


Figura 57. Mapa de contorno HMBC do composto 6ci.

7bi

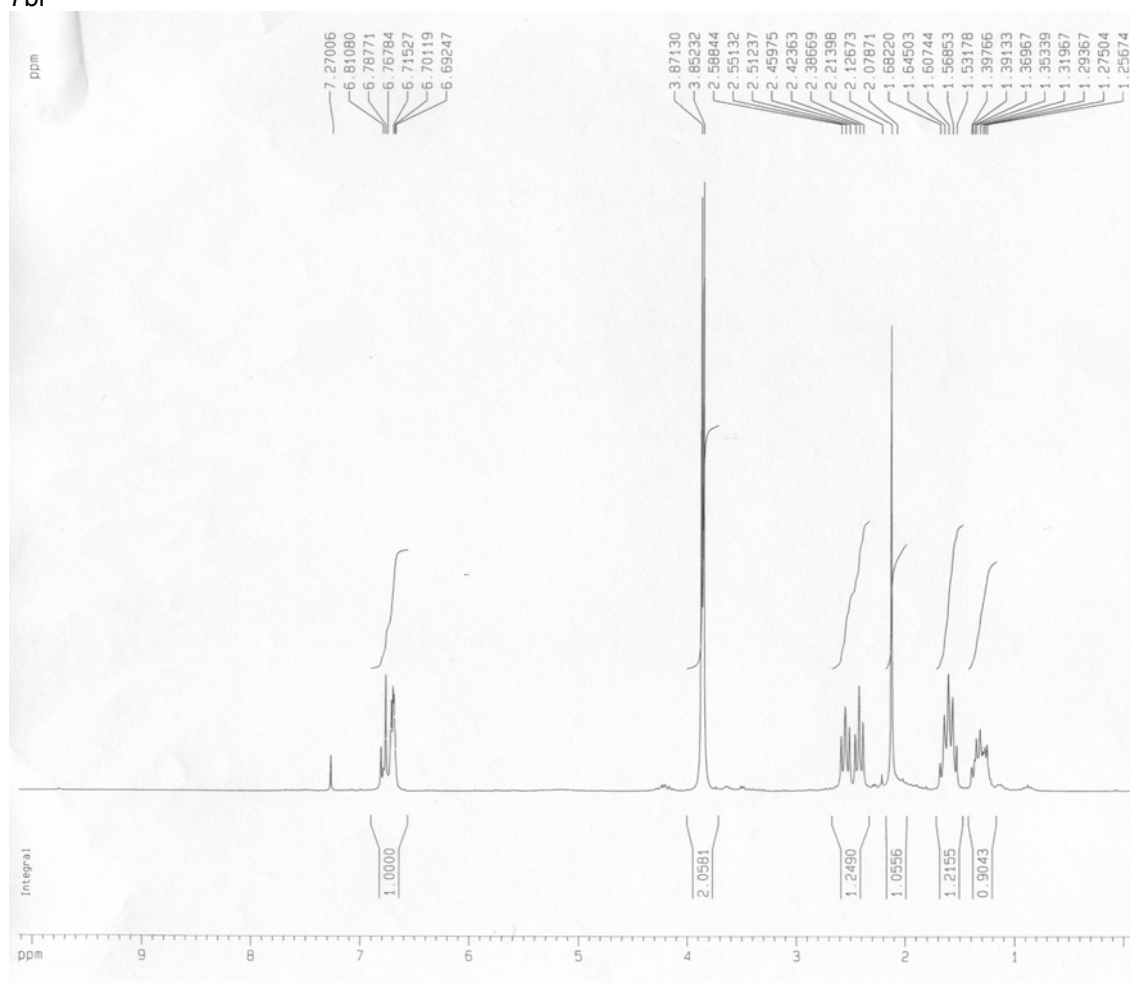


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H do composto 7bi.

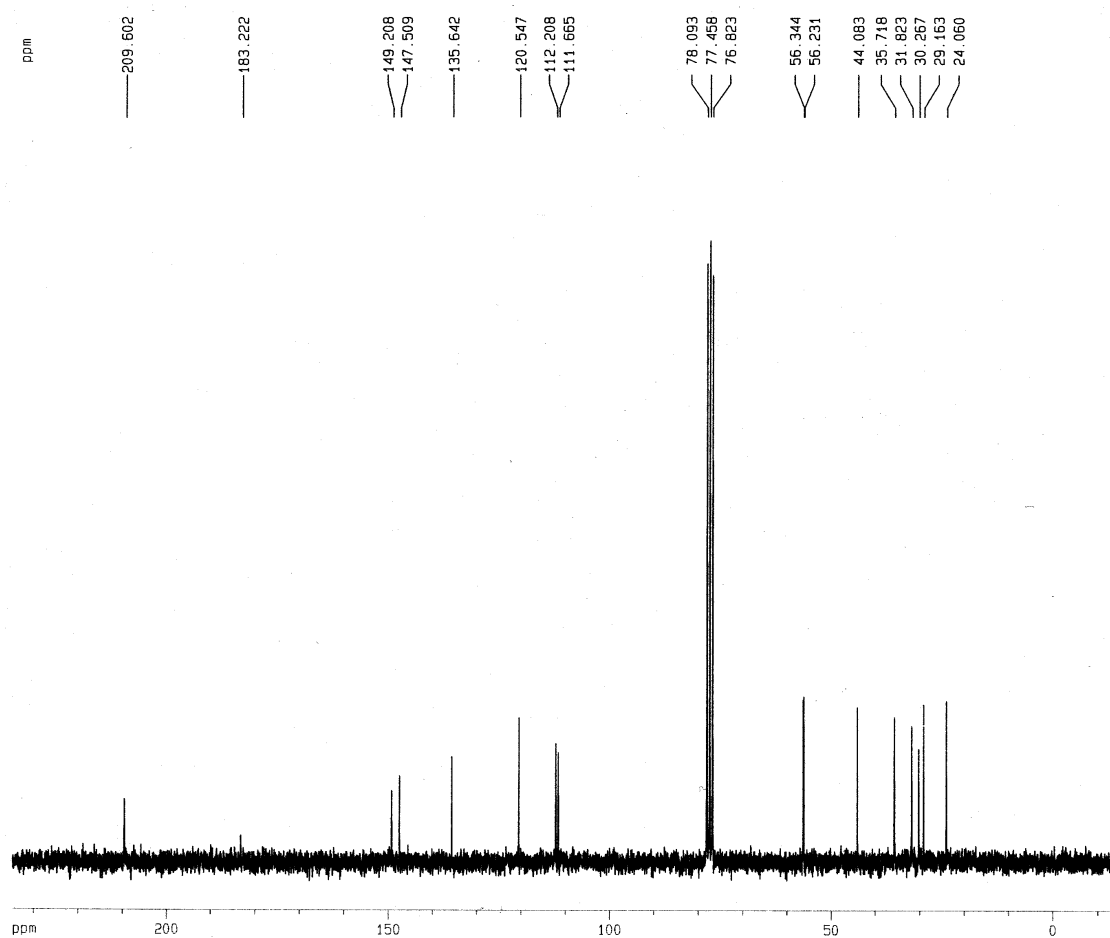


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7bi.