

UFMG/ICEX/DQ 922

T. 408^a

KELLEY CRISTINA BATISTA DE OLIVEIRA

**SISTEMAS CATALÍTICOS *TANDEM* PARA A FUNCIONALIZAÇÃO DE
ARILPROPENOS DE ORIGEM NATURAL**

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

Belo Horizonte
2012

¶
 Oliveira, Kelley Cristina Batista de. ¶
 048s ¶ Sistemas catalíticos tandem para a funcionalização
 2012 ¶ de arilpropenos de origem natural / Kelley Cristina
 ¶ Batista de Oliveira. -- 2012. ¶
 ... 116 f. : il. ¶
 ¶
 -- Orientador: Eduardo Nicolau dos Santos. ¶
 ... ¶
 -- Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Minas
 Gerais. Departamento de Química. ¶
 Inclui bibliografia. ¶
 ¶
 1. Química inorgânica -- Teses 2. Metátese (Química) --
 Teses 3. Olefinas -- Teses 4. Hidrogenação -- Teses 5.
 Catálise -- Teses I. Santos, Eduardo Nicolau dos.
 Orientador II. Título. ¶
 ¶

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@qui.ufmg.br

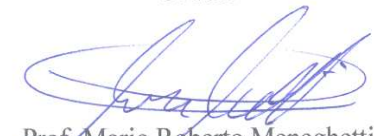


**"Sistemas Catalíticos Tandem para a Funcionalização de Arilpropenos de
Origem Natural "**

Kelley Cristina Batista de Oliveira

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Orientador
UFMG


Prof. Mario Roberto Meneghetti
UFAL


Prof. Benedito dos Santos Lima Neto
USP-SC


Profa. Rosemeire Brondi Alves
UFMG


Profa. Ynara Marina Idemori
UFMG

Belo Horizonte, 26 de setembro de 2012.

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

\

Para meu marido **Ivan**
e meus pais, **Antônio Carlos** e **Madalena**.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo a Deus, por me capacitar a cada dia a dar o melhor de mim e me mostrar que sempre tudo por mais difícil ou fácil que seja, deve ser feito com o mesmo amor.

Ao Prof. Eduardo Nicolau dos Santos pela orientação, confiança, incentivo e pela inteira dedicação que tornaram possível a finalização deste trabalho, além da sua amizade e alegria nestes anos.

À Prof. Elena Gusevskaya pelo apoio no trabalho.

Maryse Gouygou par la disponibilité des enseignants pour me recevoir dans un stage de quatre mois à l'Université Paul Sabatier. Tout au long de l'apprentissage acquis et de vie agréable.

Aos meus amigos, colaboradores destes resultados, que participaram ativamente no sucesso deste trabalho: Alexandra, João Márcio, Juliana, Gabriel, Matheus, Thiago.

Aos amigos do Grupo de Catálise Homogênea: Schubert, Vinícius, Luiza, Luciana, Marina, Camila, Bruno, Rafaela Alvarenga, Cristiano, Rafaela Cotta, Augusto, Pedro e Àgatha pela agradável companhia durante esses anos.

Ao meu esposo Ivan, por estar ao meu lado em todos os momentos, me incentivando e apoiando.

Aos meus pais Antônio Carlos e Madalena, por acompanharem todos os momentos da minha vida com muito amor, por acreditarem em mim e permitirem que eu siga meu caminho. Aos meus irmãos Grazielli e Anderson e meu cunhado Armando, pelo apoio e por sempre estarem ao meu lado.

A todos os funcionários do Departamento de Química pela alegria nestes anos de convivência.

As funcionárias Paulete, Lilian e Kátia pelo carinho, atenção e grande eficiência.

A todos vocês que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	IV
Lista de Tabelas	VII
Lista de Abreviaturas	IX
Resumo	XI
Abstrat	XII
CAPÍTULO 1-INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
1.1 Introdução	2
1.1.1 Catálise	2
1.1.2 Química Fina	3
1.2 Objetivos	4
CAPÍTULO 2-METÁTESE DE OLEFINAS	5
2.1 Introdução	6
2.1.1 Metátese de olefinas	6
2.1.2 Catalisadores utilizados em metátese	8
2.1.3 Metátese Cruzada	13
2.1.4 Metátese Cruzada/ Hidrogenação	18
2.2 Objetivos específicos.....	19
2.3 Parte Experimental	19
2.3.1 Reagentes comerciais	19
2.3.2 Instrumentação	20
2.3.3 Testes catalíticos	21
2.3.4 Caracterização dos produtos	22
2.4 Resultados e discussão	27
2.4.1 Reação dos propenil aromáticos com o acrilato de metila	29
2.4.2 Estudo da influência do fenol na etapa de iniciação do catalisador	34
2.4.3 Sistema <i>tandem</i> metátese cruzada/hidrogenação	38
2.5 Conclusão	40
CAPÍTULO 3-HIDROAMINOMETILAÇÃO DE OLEFINAS.....	42

3.1 Introdução	43
3.1.1 Hidroaminometilação de olefinas	43
3.1.2 Hidroformilação	46
3.1.3 Aminação redutiva	48
3.1.4 Hidrogenação	49
3.2 Objetivos específicos.....	50
3.3 Parte Experimental	51
3.3.1 Reagentes comerciais	51
3.3.2 Reagentes não comerciais	51
3.3.3 Instrumentação	52
3.3.4 Testes catalíticos	53
3.3.5 Caracterização dos produtos	53
3.4 Resultados e discussão	57
3.4.1 Hidroaminometilação do eugenol com a dibutilamina	57
3.4.2 Efeito da adição do ácido de Brønsted	65
3.4.3 Hidroaminometilação do isoeugenol com a dibutilamina	69
3.5 Conclusão	73
CAPÍTULO 4- HIDROFORMILAÇÃO/KNOEVENAGEL/HIDROGENAÇÃO	75
4.1 Introdução	76
4.1.1 Hidroformilação/Knoevenagel/Hidrogenação	76
4.1.2 Condensação de Knoevenagel	76
4.1.2.1 Catalisadores para condensação de Knoevenagel	78
4.1.2.2 Natureza do par de condensação na reação de Knoevenagel	79
4.1.2.3 Avanços recentes na condensação de Knoevenagel	80
4.1.3 Sistema <i>Tandem</i>	82
4.1.4 Catálise Bifásica	85
4.2 Objetivos específicos.....	86
4.3 Parte Experimental	87
4.3.1 Reagentes comerciais	87
4.3.2 Reagentes não comerciais	87

4.3.3 Instrumentação	88
4.3.4 Testes catalíticos	89
4.3.5 Caracterização dos produtos	90
4.4 Resultados e discussão	94
4.4.1 Influência da natureza do catalisador de condensação	96
4.4.2 Efeito da natureza do grupo metilênico	99
4.4.3 Reciclagem do catalisador e influência do pH do meio	101
4.5 Conclusão	102
CAPÍTULO 5-CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Reação de metátese para produção do propeno.....	6
Figura 2: Tipos das reações de metátese.....	7
Figura 3: Ciclo catalítico para reação de metátese.....	8
Figura 4: Catalisadores de Schrock.....	9
Figura 5: Formação do primeiro metalo-carbeno definido por Grubbs.....	10
Figura 6: Catalisador de Grubbs de primeira geração.....	10
Figura 7: Catalisador de Grubbs de segunda geração.....	11
Figura 8: (a) Catalisador de Hoveyda-Grubbs de primeira geração (b) Catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração.....	12
Figura 9: Síntese do elatol pela reação de metátese por fechamento de anel (RCM).....	12
Figura 10: Norsorex.....	13
Figura 11: Possíveis produtos a serem formados em uma reação de metátese cruzada...	13
Figura 12: Influência da proporção das olefinas utilizadas na seletividade do produto de metátese cruzada.....	14
Figura 13: Classificação das olefinas segundo sua reatividade para as reações de metátese cruzada.....	15
Figura 14: Etenólise do oleato de metila.....	15
Figura 15: Metátese cruzada do oleato de metila com o acrilato de metila.....	16
Figura 16: Reação de metátese cruzada do ricinoleato de metila com o acrilato de metila.....	17
Figura 17: Reação de metátese cruzada do diidromircenol com o n-butil-acrilato.....	18
Figura 18: Reação <i>tandem</i> metátese cruzada/hidrogenação catalisada pelo catalisador de Grubbs de 1 ^a geração.....	19
Figura 19: Reator multitteste HEL7.....	22
Figura 20: Produto de metátese do isoeugenol (2a).....	23
Figura 21: Produto de metátese do isosafrol (2b).....	24
Figura 22: Produto de metátese do anetol (2c).....	25
Figura 23 Produto de autometátese do anetol (4c).....	26

Figura 24: Olefinas alil e propenil aromáticas.....	27
Figura 25: GI e GII (catalisador de Grubbs de primeira e segunda geração), G-III e GIV (catalisador de Hoveyda-Grubbs de primeira e segunda geração), G-V (catalisador de Grubbs Nolan).....	28
Figura 26: Possíveis produtos da reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com acrilato de metila.....	29
Figura 27: Reação de autometátese do acrilato de metila.....	30
Figura 28: Fenóis testados na reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila.....	33
Figura 29: Etapa de iniciação do catalisador de Grubbs-Nolan.....	35
Figura 30: Reação da espécie ativa $\text{LnRu}=\text{CHPh}$ com o anetol.....	35
Figura 31: Reação da espécie ativa $\text{LnRu}=\text{CHPh}$ com o acrilato de metila.....	35
Figura 32: Espécies catalíticas: (a) ausência de fenol (b) presença de fenol.....	38
Figura 33: Sistema <i>Tandem</i> metátese cruzada/ hidrogenação.....	39
Figura 34: Reação de hidroaminometilação de olefinas.....	43
Figura 35: Mecanismo da reação de hidroformilação.....	47
Figura 36: Reação de aminação redutiva para formar iminas ou enaminas.....	48
Figura 37: Mecanismo de formação das iminas e enaminas.....	49
Figura 38: Mecanismo da reação de hidrogenação da imina ou enamina.....	50
Figura 39: Amina linear do eugenol (9).....	54
Figura 40: Amina ramificada beta do eugenol (10).....	55
Figura 41: Amina ramificada alfa do eugenol (11).....	56
Figura 42: Hidroaminometilação do eugenol ou isoeugenol com a dibutilamina.....	58
Figura 43: Hidroaminometilação do eugenol com a dibutilamina a 100°C: (a) sistema não promovido por ligante (b) PPh_3	60
Figura 44: (a) Hidroformilação do eugenol a 120°C (b) Hidroaminometilação do eugenol a 120°C.....	60
Figura 45: $\text{P}(\text{O}-o\text{-tBuPh})_3$:Tris(<i>o-terc</i> butilfenil)fosfito.....	62

Figura 46: NAPHOS: 2,2-[bis(difenilfosfino)metil]-1,1-binaftila.....	63
Figura 47: dppp: 1,3-bis(difenilfosfino)propano.....	64
Figura 48 dppf: 1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno:.....	64
Figura 49: Espécies catalíticas de Rh com ligantes bidentados: (a) Coordenação axial-equatorial (b) Coordenação diequatorial.....	65
Figura 50: HOTs: ácido <i>p</i> -toluenossulfônico, HOTf ácido trifluorometanossulfônico.....	65
Figura 51: Hidroaminometilação do Ioeugenol com a di- <i>n</i> -butilamina à 120°C e 40 bar CO/H ₂ (1:3) (a) conversão (b) distribuição dos produtos.....	72
Figura 52: Hidroaminometilação do Ioeugenol com a di- <i>n</i> -butilamina a 100°C.....	72
Figura 53: Hidroaminometilação do Ioeugenol com a di- <i>n</i> -butilamina a 80°C.....	72
Figura 54: Sequência Hidroformilação/Knoevenagel/Hidrogenação.....	76
Figura 55: Reação de Knoevenagel.....	77
Figura 56: Mecanismo da reação de Knoevenagel.....	78
Figura 57: Equilíbrio do acetato de piperidínio na reação de Knoevenagel.....	79
Figura 58: Compostos com um grupo metilênico ativo.....	79
Figura 59: (a) acetoacetato de etila (b) acetoacetona (c) malonato de dimetila (d) cianoacetato de metila.....	79
Figura 60: Propilamina ancorada em sílica gel (NAP).....	80
Figura 61: Reação de Knoevenagel seguida de descarboxilação.....	81
Figura 62: Reação Knoevenagel-Doebner.....	82
Figura 63: Reação hidroformilação/Knoevenagel/d Descarboxilação.....	82
Figura 64: Reação com o ácido octe-2-noico.....	83
Figura 65: Protocolo de síntese de ác.carboxílicos α,β -insaturados, ésteres, nitrilos, etc.....	84
Figura 66: Metodologia para síntese de aldeídos alifáticos.....	84
Figura 67: Representação de uma reação catalítica em sistema bifásico.....	85
Figura 68: TPPTS: tris(3-sulfonatofenil)fosfina trisódica.....	86

Figura 69: Produto linear da sequência HKH (13a).....	91
Figura 70: Produto linear da sequência HKH (13b).....	92
Figura 71: Produto descarboxilação/Knoevenagel (17b).....	93
Figura 72: Sequência <i>tandem</i> hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação.....	95
Figura 73: Produto proveniente das reações paralelas do sistema hidroformilação/knoevenagel/hidrogenação.....	96
Figura 74: Pares de condensação testados nas reações HKH do eugenol.....	99
Figura 75: Estrutura de ressonância da acetocetona.....	100
Figura 76: Estrutura de ressonância da malonato de dimetila.....	100
Figura 77: Estrutura de ressonância do acetoacetato de etila.....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do isoeugenol (2a).....	23
Tabela 2: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do isosafrol (2b).....	24
Tabela 3: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do anetol (2c).....	25
Tabela 4: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de autometátese do anetol (4c).....	26
Tabela 5: Influência da adição do 2- <i>tert</i> -butilfenol	31
Tabela 6: Influência da proporção anetol 1c:acrilato de metila.....	32
Tabela 7: Efeito da natureza e concentração do fenol	34
Tabela 8: Melhor condição de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila.....	34
Tabela 9: Influência do fenol no mecanismo da reação.....	36
Tabela 10: Reação metátese cruzada/hidrogenação dos propenil aromáticos com o acrilato de metila.....	39
Tabela 11: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para amina linear do eugenol (9).....	54

Tabela 12: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o para amina ramificada do eugenol (10).....	55
Tabela 13: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C o para amina ramificada do eugenol (11).....	56
Tabela 14: Hidroaminometilação do eugenol com a dibutilamina:Efeito do ligante.....	59
Tabela 15:Hidroaminometilação do eugenol: Efeito da natureza do ligante.....	59
Tabela 16: Basicidade χ e ângulos de cone θ para os ligantes de P selecionados.....	63
Tabela 17: Hidroaminometilação do eugenol com a dibutilamina: Efeito do ácido de Brontesd.....	66
Tabela 18: Hidroaminometilação do isoeugenol com a dibutilamina: Efeito da temperatura e pressão.....	71
Tabela 19: Hidroaminometilação do isoeugenol com a dibutilamina: Efeito do ligante.....	71
Tabela 20: Condensação da metilexilcetona com cianoacetato de metila.....	78
Tabela 21: Investigação do efeito do solvente na condensação do benzaldeído e cianoacetato de etila, na presença de NAP.....	80
Tabela 22: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto o prod. linear da sequência HKH (13a).....	91
Tabela 23: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto o prod. linear da sequência HKH (13b).....	92
Tabela 24: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de descarboxilação/Knoevenagel (17b).....	93
Tabela 25: Efeito da adição do acetato de amônio na reação com acetoacetona.....	97
Tabela 26: Efeito da adição do acetato de amônio na reação com acetoacetato de etila.	97
Tabela 27: Influência da natureza do catalisador de condensação.....	98
Tabela 28: Efeito da natureza do grupo metilênico.....	98
Tabela 29:Reciclagem do catalisador.....	103
Tabela 30:Influência do pH.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS

TMS:	tetrametilsilano
CG:	Cromatógrafo a gás
CG/MS:	Cromatógrafo a gás acoplado a Espectrômetro de massas
δ	deslocamento químico
J	frequência
RMN- ¹ de H:	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN- ¹³ de C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
COSY	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos homonucleares
DEPT 135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
[Rh(COD)(μ -OMe)] ₂	bis[(1,5-ciclooctadieno)(μ -metoxi)ródio(I)]
PPh ₃	Trifenilfosfina
PCy ₃	Tricicloexilfosfina
P(O- <i>o</i> -tBuPh) ₃	tris-(<i>o</i> - <i>tert</i> -butilfenil)fosfito
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
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
Iphos	2,2'-bis[di(3,5-trifluorometilfenil)fosfinometil]-1,1'-binaftila
TPPTS	tris(3-sulfonatofenil)fosfina trisódica
CTAC	Cloreto de trimetilcetilamônio
CTAB	Brometo de trimetilcetilamônio
OCT	<i>Olefin Convesion Tecnology</i>
RCM	<i>Ring-Closing Metathesis</i>
ROM	<i>Ring-Opening Metathesis</i>
ADMET	<i>Acyclic Diene Metathesis Polymerization</i>
ROMP	<i>Ring-Opening Metathesis Polymerization</i>
CM	<i>Cross Metathesis</i>
NHC	<i>N-heterocyclic carbene</i>
PTFE	politetrafluoretileno

COD	ciclooctadieno
MA	Acrilato de metila
HOTs	Ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
HOTf	Ácido trifluorometanossulfônico
HAM	Hidroaminometilação
HKH	Hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação
P/Rh	Razão em mol :fósforo/ródio
χ	Basicidade
θ	ângulo de cone

RESUMO

Este trabalho apresenta os avanços no desenvolvimento de sistemas catalíticos *tandem* altamente eficientes na conversão de alil e propenil aromáticos em produtos de interesse comprovado ou potencial para a química fina. As reações estudadas foram: metátese cruzada/hidrogenação, hidroaminometilação, hidroformilação/condensação de Knoevenagel/hidrogenação.

Na primeira parte do trabalho, foram realizadas reações de metátese cruzada dos propenil aromáticos (anetol, isoeugenol e isosafrol) com o acrilato de metila empregando catalisador de Grubbs-Nolan ($\text{RuCl}_2(\text{Imes})(\text{CH}_2\text{Ph})$). A adição de fenol (2-*terc*-butilfenol ou 4-*terc*-butilfenol) levou ao aumento tanto na estabilidade do catalisador como na seletividade para os produtos de metátese cruzada desejados. Em condições ideais, cerca de 95% do produto de metátese foi obtido utilizando 2,8 mol% de $\text{RuCl}_2(\text{Imes})(\text{CH}_2\text{Ph})$ em dicloroetano a 70°C. Se desejado, a hidrogenação da ligação dupla $\text{C} = \text{C}$ dos cinamates e ferulatos formadas, pode ser hidrogenado utilizando os complexos de rutênio residuais, por adição de 30 bar de hidrogênio molecular, durante 3 horas a 70 °C, com um rendimento quantitativo.

Na segunda parte do trabalho, a hidroamonometilação do eugenol ou isoeugenol com di-*n*-butilamina promovida por bis [(1,5-ciclooctadieno) (μ -metoxi)-ródio (I)] (**Rh-1**) foi estudado. Na ausência de auxiliares de fósforo, o sistema promoveu a conversão completa do substrato em aminas, mas a regioseletividade foi baixa. Porém a adição de ligantes reduz a isomerização competitiva e melhora a regioseletividade para o produto linear. Por outro lado, a adição de ligante dificulta a hidrogenação da enamina, promovendo que os intermediários da reação, aldeídos e enaminas se acumulem. Empregando o ácido trifílico como um promotor, o sistema catalítico torna-se altamente eficiente e regioseletivo. Em condições ótimas a amina linear é obtida com 93% de rendimento utilizando o sistema Rh/NAPHOS/ácido trifílico (0,05% de mol Rh-1).

Na terceira parte do trabalho a sequência *tandem* hidroformilação / condensação Knoevenagel/hidrogenação foi empregada tendo como substrato o eugenol e acetoacetona, malonato de dimetila ou acetoacetato de etila como pares de condensação. A reação foi efetuada em água como solvente empregando o **Rh-1**, tris (3-sulfonatofenil)fosfina (TPPTS), acetato de piperidínio e cloreto de cetiltrimetilamônio (CTAC). Em condições ideais, foram obtidos 83% de rendimento para os produtos de Knoevenagel hidrogenados. Foi possível reciclar o catalisador através da reutilização da fase aquosa, apesar de ter causado alguma perda na seletividade.

ABSTRACT

This work presents the advances made in the development of *tandem* catalytic systems highly efficient in converting allyl and propenyl benzenes of renewable sources into products of proved or potential interest as fine chemicals. The reactions studied were: cross-metathesis/hydrogenation; hydroaminomethylation; and hydroformylation / Knoevenagel condensation / hydrogenation.

In the first part of the work, the cross-metathesis of the propenyl benzenes isoeugenol, anethole and isosafrol with methylacrylate were performed employing Grubbs-type catalysts. The addition of phenols (2-*tert*-butyl or 4-*tert*-butyl) led to the increase both in stability of the catalyst and selectivity for the desired cross metathesis products. Under optimal conditions, yields around 95% were obtained with 2,8 mol% of $\text{RuCl}_2(\text{IMes})(\text{CH}_2\text{Ph})$ in dichloroethane at 70°C. If desired, the C=C of the formed cinammates and ferulates can be hydrogenated employing the residual ruthenium complexes by adding 30 bar of molecular hydrogen and reacting for 3h at 70 °C with quantitative yield.

In the second part of the work, the hydroaminomethylation of eugenol or isoeugenol with di-*n*-butylamine promoted by bis [(1,5-cyclooctadiene) (μ -methoxy) rhodium (I)] (**Rh-1**) was studied. In the absence of phosphorus ancillaries, the system promoted the complete conversion of the substrate into amines, but the regioselectivity was low. On one hand phosphine-type ligands reduce the competitive isomerization and improve the regioselectivity for the linear product. On the other hand, the addition of such kind of ligands hampers the enamine hydrogenation step and make the intermediate aldehydes and enamines accumulate. Employing triflic acid as a promoter, the catalytic system becomes highly efficient and regioselective. Under optimal conditions the corresponding linear amine is obtained in 93% employing 0.05 mol% of the above-mentioned Rh complex NAPHOS as ancillary.

In the third part of the work the *tandem* sequence hydroformylation / Knoevenagel condensation / hydrogenation was employed having eugenol as substrate and acetoacetone, methylmalonate or ethylacetoacetate as condensation counterparts. The reaction was performed in water as solvent employing the **Rh-1**, tris(3-sulfonatophenyl)phosphine, trisodium salt (TPPTS), piperidinium acetate and cetyltrimethylammonium chloride (CTAC). Under optimal conditions, yields up to 83% were obtained. It was possible to recycle the catalyst by reusing the aqueous phase, although it caused some loss in selectivity.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

E OBJETIVOS

1.1 INTRODUÇÃO

1.1.1 CATÁLISE

Em 1909, Friedrich Wilhelm Oswald, químico e físico alemão de origem russa, recebeu prêmio Nobel por seus trabalhos em catálise, por definir catalisador como uma substância que altera a velocidade de uma reação química. [1] Esta definição se manteve praticamente inalterada e, em 1976, a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), definiu catálise como um fenômeno no qual uma quantidade relativamente pequena de uma substância denominada catalisador, aumenta a velocidade de uma reação química sem que ela própria seja consumida nessa reação.

Atualmente, a catálise é uma ciência crucial nas sociedades tecnologicamente avançadas. É surpreendente constatar que a catálise está presente em mais de 85% de todos os processos de transformação química, cujos produtos são obtidos mediante processos que requerem o emprego de um catalisador em pelo menos uma das etapas de síntese. [2] A utilização de catalisadores na indústria química traz inúmeras vantagens: além de reduzir o tempo das reações, permite a utilização de condições menos drásticas (temperaturas e pressões reduzidas), o que, na maioria das vezes, aumenta a seletividade do processo. [2]

Os processos catalíticos são tradicionalmente divididos em relação às fases que se encontram os catalisadores e os reagentes. Na catálise homogênea, o catalisador e os reagentes encontram-se na mesma fase e na catálise heterogênea, o catalisador está em fase diferente dos reagentes e a reação ocorre na interfase. Ambos os processos apresentam vantagens e desvantagens. No primeiro grupo se insere a catálise por complexos de metais de transição, que apresenta como principais vantagens a possibilidade de operar em condições mais suaves de temperatura e pressão, obtendo-se maior seletividade, com um melhor aproveitamento dos substratos. No segundo grupo se insere a catálise por metais e óxidos, haletos e sulfetos metálicos, que tem como grande vantagem a fácil separação e recuperação do catalisador do meio de reação, o que é considerado pelos setores industriais um fator extremamente importante [2].

A catálise por complexos de metais de transição tem recentemente recebido elevada atenção tanto no meio científico quanto no meio tecnológico. Desde 2001, nada menos que três prêmios Nobel foram atribuídos a cientistas pelo desenvolvimento de trabalho nessa área. Em 2001 William S. Knowles e Ryoji Noyori foram laureados

pelos estudos de reações catalíticas de hidrogenação assimétrica, prêmio este compartilhado com K. Sharpless, por estudos em oxidações catalíticas assimétricas. [3] Mais recentemente, o prêmio Nobel de Química de 2005 foi atribuído a Yves Chauvin, Robert H. Grubbs e Richard Schrock pelo desenvolvimento de catalisadores para reações de metátese de olefinas [4-5] e, em 2010, a Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki pelo estudo das reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio em síntese orgânica.[6]

1.1.2 QUÍMICA FINA

Os produtos químicos sintetizados industrialmente são divididos em três grupos, de acordo com a complexidade das operações e o grau de sofisticação necessária para sua produção [7]: commodities, substâncias básicas para a indústria em geral produzidas em larga escala e vendidas a preços baixos; especialidades químicas, produtos obtidos em baixa escala para uma aplicação muito específica, comercializados a preços mais elevados; e produtos de química fina que possuem um maior valor agregado, requerem várias etapas para sua produção, apresentando normalmente um elevado conteúdo tecnológico incorporado.

O segmento dos produtos de Química Fina se caracteriza por uma produção em menor escala que a química de base, mas o valor agregado do produto final é muito mais elevado. Frequentemente, seu valor de venda supera em mais de 100% o seu custo de produção. Exemplos de produtos deste setor são: corantes, agroquímicos, cosméticos, aromas e fragrâncias, aditivos alimentares, aditivos para polímeros, fármacos, entre outros. [2] As espécies químicas são mais complexas estruturalmente e os insumos são mais caros, o que torna imprescindível a utilização de processos mais seletivos. Por essas características, a catálise por complexos de metais de transição (catálise homogênea) é amplamente empregada nesse setor. [8] Dentro desse contexto estão as reações catalíticas de funcionalização da ligação dupla como hidroformilação, hidroaminometilação, metátese, carbonilação, etc. Ainda neste contexto, de elevado interesse do segmento de química fina, estão as reações *tandem* que envolvem um processo catalítico de hidroformilação como método para gerar aldeídos, aldeídos esses que podem ser facilmente convertidos em álcoois (hidrogenação), ácidos carboxílicos (oxidação), compostos β -dicarbonílicos (Knoevenagel), entre outros, sob as condições de hidroformilação.

É importante destacar que, nos últimos anos, vários processos vêm sendo desenvolvidos almejando produtos de interesse comercial através de processos catalíticos eficientes e com baixa geração de resíduos. A utilização de insumos químicos de origem vegetal, obtidos de fontes renováveis, tem sido uma grande tendência nas pesquisas recentes na área de química. Dentro desse contexto, este trabalho teve como foco explorar os substratos de origem natural, principalmente os componentes de óleos essenciais de várias plantas, como matéria-prima de baixo custo para síntese de produtos com maior valor agregado. Para atingir esses objetivos, foram empregadas reações de metátese, hidroaminometilação e o processo *tandem* hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação, todas elas catalisadas por complexos de metais de transição.

1.2 OBJETIVOS GERAIS

Neste trabalho, pretendeu-se desenvolver sistemas catalíticos do tipo *tandem*, altamente eficientes, para a transformação de olefinas alil aromáticas e propenil aromáticas de origem natural, em produtos de interesse comprovado ou com potencial para a química fina. Neste contexto, foi proposto um estudo dos melhores catalisadores e das melhores condições para as reações de metátese cruzada, hidroaminometilação e para a sequência *tandem* hidroformilação/condensação de Knoevenagel/hidrogenação.

CAPÍTULO 2

METÁTESE DE OLEFINAS

2.1- INTRODUÇÃO

2.1.1- METÁTESE DE OLEFINAS

Na metátese de olefinas ocorre a quebra da ligação dupla dos alquenos, formando fragmentos alquilidênicos que se recombinam para formar novos alquenos. [9] Um exemplo desta reação é mostrado na figura 1, na qual o 2-butenos e o eteno reagem formando o propeno. Esta reação é utilizada no processo OCT (*Olefin Convesion Technology*), usado pela BASF-FINA, em que eteno é dimerizado a buteno e este reage com eteno para a produção de propeno. No processo global, o eteno, cuja produção na petroquímica excede a demanda do mercado, pode ser convertido a propeno, cuja produção está aquém da demanda para a produção de polipropileno. [9]

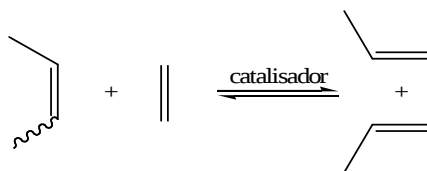


Figura 1: Reação de metátese para produção do propeno [9].

O número de sistemas catalíticos que iniciam a reação de metátese é muito grande. Em se tratando de sistema heterogêneo, os catalisadores podem ser óxidos de metais de transição (principalmente W, Mo e Re) depositados em suportes de alta área superficial. Já os catalisadores homogêneos podem ser obtidos através da combinação de sais de metais de transição (WCl_6 , $MoCl_6$, $ReCl_5$, etc) com compostos organometálicos do tipo $RAlCl_2$, SnR_4 . Dessa combinação obtêm-se, por exemplo, $WCl_6/EtOH/EtAlCl_2$. Os catalisadores mais empregados na metátese de olefinas atualmente são os do tipo metal-carbeno desenvolvidos pelos grupos de pesquisa de Schrock (Mo e W) e Grubbs (Ru). [10]

A reação de metátese é normalmente dividida em cinco subtipos: a metátese com fechamento de anel (*Ring-Closing Metathesis* ou RCM), a metátese com abertura de anel (*Ring-Opening Metathesis* ou ROM), a polimerização via metátese de dienos cíclicos (*Acyclic Diene Metathesis Polymerization* ou ADMET), a polimerização via metátese por abertura do anel (*Ring-Opening Metathesis Polymerization* ou ROMP) e a metátese cruzada (*Cross Metathesis* ou CM). [11]

A metátese de fechamento de anel (*Ring-Closing Metathesis* ou RCM) (figura 2[a], pág.7) é a denominação da reação entre duas ligações duplas na mesma

molécula. A RCM (*Ring-Closing Metathesis*) permite a síntese de compostos cíclicos com anéis médios ou grandes. [11]

A formação de dienos não conjugados a partir de olefinas cíclicas é conhecida por metátese com abertura de anel (*Ring-Opening Metathesis* ou ROM) (figura 2[a]) e é formalmente a reação inversa da RCM. [11]

A reação de polimerização via metátese por abertura de anel (*Ring-Opening Metathesis Polymerization* ou ROMP) é uma reação para síntese de polímeros a partir de olefinas cíclicas, ou seja, uma reação para preparação de polímeros funcionalizados. [11] (figura 2[b])

A reação de ADMET consiste em reações de polimerização que ocorrem entre dienos acíclicos. [11] (figura 2[c])

A reação de metátese cruzada (*Cross Metathesis* ou CM) é definida como a reação que ocorre entre duas olefinas distintas. [11] (figura 2[d])

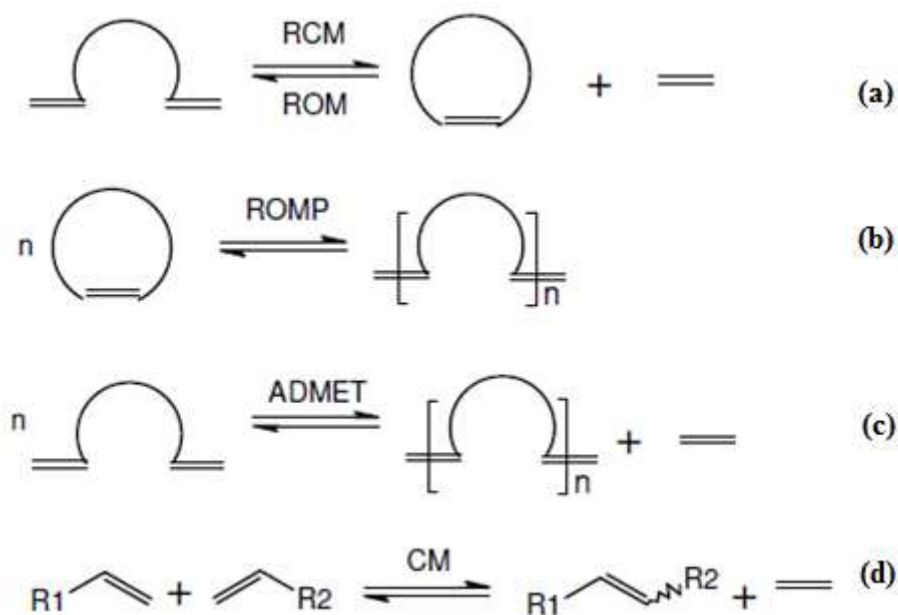


Figura 2: Tipos das reações de metátese [11]

O mecanismo geral de metátese pode ser ilustrado na figura 3, página 8. A reação é catalisada por compostos de metais de transição apresentando um alquilideno na esfera de coordenação, representado genericamente por $M=CHR$. Ela se inicia pela coordenação da olefina ao complexo metal-carbeno seguido da formação do intermediário metalociclobutano [11]. Esse intermediário pode se decompor regenerando a espécie metal-carbeno e a olefina original ou, como mostrado na figura 3,

decompor-se para a formação de uma nova espécie metal-carbeno ($M=CHR$) e uma nova olefina ($RCH=CHR_1$). Este processo se repete várias vezes até que o catalisador se desative. [11]

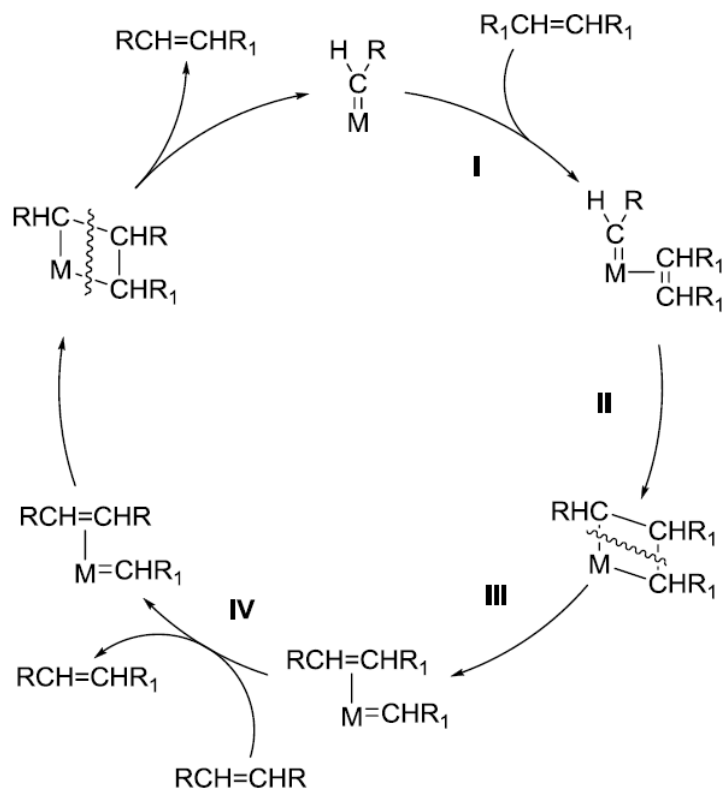


Figura 3: Ciclo catalítico para a reação de metátese. [11]

2.1.2 CATALISADORES UTILIZADOS EM METÁTESE

Alguns anos atrás a extensão da aplicação das reações de metátese era reduzida devido a limitação quanto à sensibilidade dos catalisadores utilizados. Desde a descoberta das reações de metátese, eles passaram de simples sais de metais de transição de utilidade limitada, para catalisadores homogêneos que combinam excelente atividade com ampla tolerância a grupos funcionais. [12]

Entre 1950 e 1980, as reações de metátese eram catalisadas por sistemas heterogêneos e homogêneos, envolvendo principalmente o tungstênio, mas também o molibdênio e o rênio. Os sistemas homogêneos consistiam em sais de metais de transição combinados com agentes alquilantes como: WCl_6/Bu_4Sn , $WOCl_4/EtAlCl_2$, $WCl_6/Et_2O/SnR_4$, $MoCl_2(NO)_2(PR_3)_2/RAICl_2$ e $ReCl_5/Al_2O_3$. Estes compostos são facilmente obtidos e de baixo custo, contudo reações paralelas como a isomerização da

ligação dupla e posterior metátese, além de polimerização, diminuem a seletividade dificultando sua aplicação em reações mais específicas. [12]

Os sistemas heterogêneos que catalisam a metátese de olefinas são constituídos de um óxido de metal de transição suportado sobre um óxido inorgânico de grande área superficial cujos exemplos são: $\text{Re}_2\text{O}_7/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$, WO_3/SiO_2 e $\text{MoO}_3/\text{TiO}_2$. Uma das principais opções está nos sistemas catalíticos heterogêneos à base de rênio que tem apresentado maior tolerância aos grupos funcionais. Além disso, a catálise heterogênea é bastante viável para aplicações industriais, posto que os catalisadores podem ser facilmente separados do meio reacional e serem regenerados.[13]

A elucidação do envolvimento dos complexos metal-carbeno no mecanismo das reações influenciou o trabalho no desenvolvimento de novos catalisadores. Schrock e colaboradores intensificaram seus esforços para encontrar complexos moleculares metálicos contendo alquilidenos mais estáveis. Na estrutura básica dos catalisadores de Schrock (figura 4) estão presentes um átomo de tungstênio ou molibdênio em alto estado de oxidação, um ligante imido volumoso, dois alcóxidos retiradores de elétrons e um alquilideno. [14] São complexos de estrutura tetraédrica e coordenativamente insaturados que podem se coordenar prontamente a uma olefina e iniciar o processo de metátese. Estes catalisadores apresentaram a vantagem de serem altamente ativos para a metátese, todavia são sensíveis à presença de impurezas e precisam ser manipulados em atmosfera inerte de alta qualidade. Ainda assim, mostraram-se extremamente úteis para as reações de síntese de moléculas pequenas funcionalizadas, o que abriu as portas para aplicações de reações em síntese orgânica, bem como para a produção de polímeros com aplicação específica. [15]

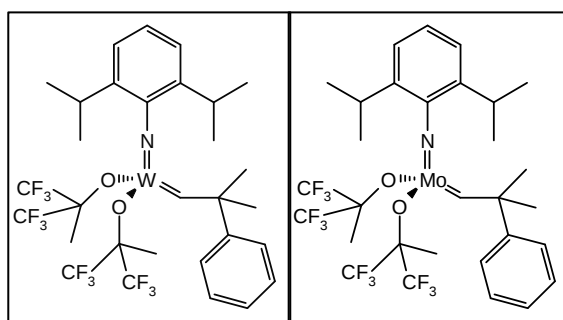


Figura 4: Catalisadores de Schrock [15]

Em 1988, o grupo de Grubbs descreveu o desenvolvimento dos primeiros sistemas de catalisadores de rutênio [16-17], demonstrando que o tricloreto de rutênio

(RuCl₃.xH₂O) polimerizava olefinas em água, gerando polímeros de alto peso molecular.

A reação entre o complexo [RuCl₂(PPh₃)₃] com difenilciclopropeno, forma um complexo carbênico de rutênio, que se mostrou ativo para polimerização do norborneno, e estável na presença de solventes próticos, como água ou álcool. [18] Entretanto, este complexo se mostrou ativo somente para metátese de olefinas ricas em elétrons e tensionadas. Com a troca do ligante trifenilfosfina pela tricicloexilfosfina, uma fosfina com maior efeito estérico e com maior basicidade (figura 5), o complexo não só polimerizava olefinas não tensionadas, como também induzia reações com olefinas acíclicas.

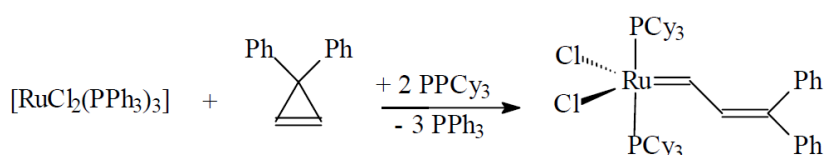


Figura 5: Formação do primeiro metalo-carbeno definido por Grubbs [18].

O grupo de Grubbs demonstrou também que este complexo promove as mesmas reações catalisadas pelos complexos de molibdênio e tungstênio de Schrock, além de apresentarem maior tolerância a grupos funcionais. [19] Esses resultados levaram ao desenvolvimento dos complexos de rutênio que viriam a ser conhecidos como catalisador de Grubbs de 1ª geração (figura 6).

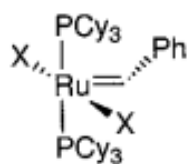


Figura 6: Catalisador de Grubbs de 1ª geração [19].

Estudos cinéticos e mecanísticos empregando o catalisador de Grubbs de 1ª geração, levaram o grupo de Grubbs a concluir que a primeira etapa do mecanismo envolvia a dissociação de uma fosfina para gerar o intermediário de rutênio contendo 14 elétrons. No entanto, a recoordenação da fosfina compete com a coordenação da olefina, nas condições reacionais. [20] Assim, a substituição de uma das fosfinas por um carbeno N-heterocíclico de Arduengo (*NHC* – *N-heterocyclic carbene*), deu origem ao catalisador de Grubbs de 2ª geração (figura 7, pág. 11). A presença do carbeno N-

heterocíclico aumentou a densidade eletrônica do átomo de rutênio, tornando menos eficiente a dissociação da PCy_3 , porém promovendo a associação mais rápida da olefina do que a recaptura da PCy_3 . O catalisador de Grubbs de segunda geração mostrou-se mais ativo que o catalisador de Grubbs de primeira geração, pelo fato da presença do carbeno N-heterocíclico (grupo doador de elétrons) promover uma maior estabilização à espécie catalítica rutênio-fosfina o que favorece a formação do metalociclobutano.

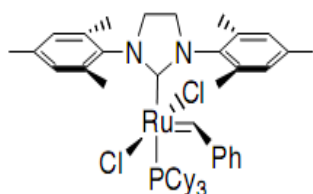


Figura 7: Catalisador de Grubbs de 2^a geração [20].

Um dos maiores avanços dos NHC's em reações catalisadas por metais de transição vem da preparação de complexos de rutênio empregados na reação de metátese de olefinas. [21] A reação de metátese, em todas as suas variantes e combinações, tem se apresentado como um método altamente efetivo e prático para a formação de ligação $\text{C}=\text{C}$ em síntese orgânica. [21] Todavia, a disponibilidade de catalisadores para desempenhar transformações específicas é crítica tanto para a indústria como para o meio acadêmico. Durante os últimos anos, o sucesso da catálise homogênea pode ser atribuído em grande parte ao desenvolvimento de uma vasta gama de ligantes, aplicados aos mais diferentes tipos de reações catalisadas por metais de transição. O *design* de novos ligantes, além de permitir melhorias nos processos conhecidos em termos de escopo e condições reacionais, possibilita ainda o descobrimento de novas reações mais seletivas. [21]

Vários outros complexos, cuja estrutura é geralmente baseada nos catalisadores de Grubbs, foram desenvolvidos e podem apresentar vantagens para determinados tipos de aplicações. Como exemplo, temos os catalisadores de Hoveyda-Grubbs de primeira geração e segunda geração (figura 8, pág. 12), que foram sintetizados pela substituição da tricicloexilfosfina do catalisador de Grubbs primeira e segunda geração pelo benzilideno contendo um grupo alcoxi na posição orto. [22-23]

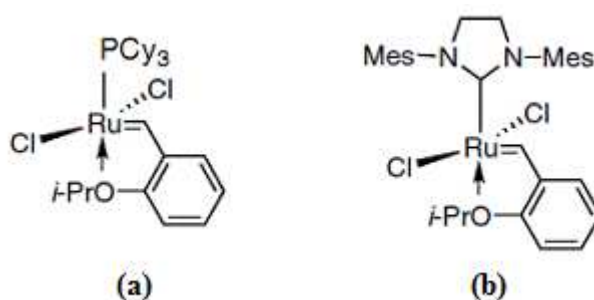


Figura 8: (a) Catalisador de Hoveyda-Grubbs primeira geração (b) Catalisador de Hoveyda-Grubbs segunda geração [22, 23]

O catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração possui reatividade comparada ao catalisador de Grubbs de segunda geração, contudo esse catalisador inicia o ciclo catalítico mais facilmente e as reações podem ser realizadas em temperaturas mais baixas. [24]. O catalisador Hoveyda-Grubbs de segunda geração é empregado em todos os tipos de reação de metátese, especialmente em reações de metátese cruzada utilizando olefinas impedidas estericamente ou diretamente funcionalizadas com grupos retiradores de elétrons. [25]

A importância da metátese de olefinas por ser uma rota para a obtenção de novas moléculas insaturadas, cujo preparo por qualquer outro método é frequentemente muito difícil, ainda é um tema de intensos estudos. Dessa forma, vários complexos, cuja estrutura, é de uma forma ou de outra baseada nos catalisadores de Grubbs e Schrock, foram e estão sendo desenvolvidos. [26]

Como exemplo de aplicação da reação de metátese, temos a síntese de alquenos tetrassubstituídos de estrutura complexa, utilizando o catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração. Através da metátese com fechamento de anel [27], foi possível a síntese do elatol (produto natural bioativo) com 85% de rendimento (figura 9). Várias pesquisas estão sendo desenvolvidas devido às propriedades antitumorais apresentadas pelo elatol.

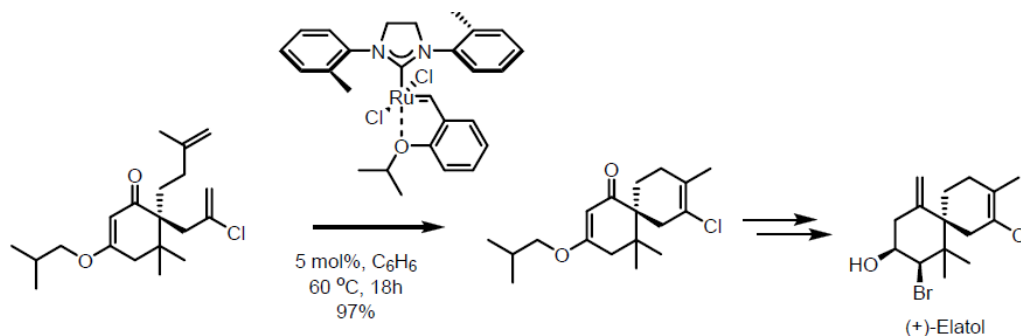


Figura 9: Síntese do elatol pela reação de metátese por fechamento de anel (RCM) [27].

Outro exemplo de aplicação importante da reação de metátese é na síntese do Norsorex[®] (figura 10), um polímero que tem aplicações como material antivibrante para montagem de máquinas, isolante acústico ou absorvente de óleos derivados do petróleo. [28,29]

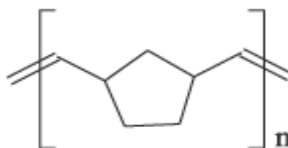


Figura 10: Norsorex[28, 29]

2.1.3 METÁTESE CRUZADA

A metátese cruzada é uma rota singular para a obtenção de olefinas funcionalizadas de cadeias maiores a partir da formação de ligações duplas intermoleculares carbono-carbono. Na figura 11, estão representados os possíveis produtos formados em uma reação de metátese cruzada. Além do heterodímero desejado, podem ser formados dois homodímeros, que são os principais responsáveis pela baixa seletividade normalmente observada para o produto de metátese desejado. A minimização de formação dos homodímeros é um fator crucial para a otimização da reação de metátese cruzada, uma vez que a seletividade da reação de metátese cruzada depende da eficiência relativa destes acoplamentos. Além da quimio- e regioseletividade, o controle da estereosseletividade da ligação dupla formada é outro fator importante a ser considerado. [30]

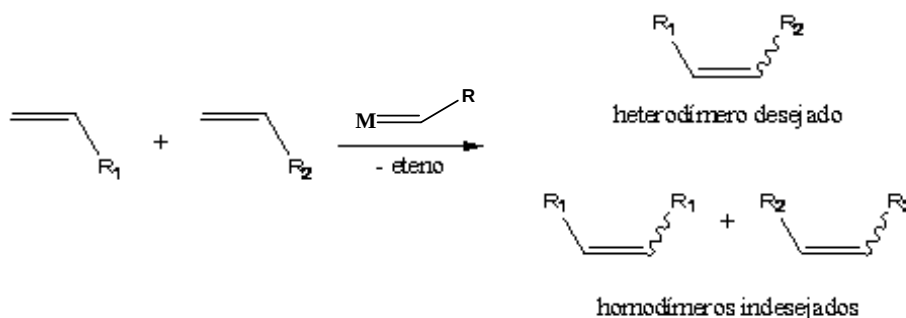


Figura 11: Possíveis produtos formados em uma reação de metátese cruzada [30].

Grubbs e colaboradores [31] estabeleceram um protocolo para reações de metátese cruzada baseado na velocidade relativa de formação do homodímero de uma olefina em relação à outra. Com o aumento da proporção de uma olefina em relação à

outra, aumenta-se o rendimento para o produto de metátese cruzada, entretanto pode-se favorecer o homodímero da olefina de maior concentração. Na figura 12, está representada a distribuição estatística esperada se os pares de metátese tiverem a mesma reatividade. A seletividade é relativa à olefina com substituinte R_2 , que está em menor quantidade.



Figura 12: Influência da proporção das olefinas utilizadas na seletividade do produto de metátese cruzada [31].

Também foi apresentado um modelo de classificação dos substratos em função da reatividade para a reação de metátese cruzada, realizado com os catalisadores de primeira e segunda geração de Grubbs. [31] As olefinas foram classificadas em quatro grupos: as olefinas do tipo I são aquelas em que a homodimerização ocorre rapidamente, as olefinas do tipo II são aquelas em que a homodimerização ocorre lentamente, as olefinas do tipo III são aquelas em que a homodimerização não ocorre e as olefinas do tipo IV não são ativas para as reações de metátese cruzada (figura 13, pág. 15). Vale ressaltar que a classificação da olefina depende do catalisador. A escolha adequada das olefinas para uma reação de metátese cruzada mesmo com uma proporção entre os pares de 1:1 evita ou minimiza a formação de homodímeros. Pode-se esperar uma boa seletividade pela utilização de duas olefinas de tipos diferentes. A aplicação desta estratégia permitiu a realização de reações de metátese cruzada seletivas. Estes fatores podem ser controlados através da escolha de olefinas com atividades significativamente diferentes, que podem ser modificadas alterando suas propriedades estéricas e eletrônicas através de substituintes, funcionalidades ou outros grupos de proteção. Esta abordagem empírica da classificação das olefinas conforme sua reatividade, permite uma escolha mais adequada dos pares de metátese, o que fornece uma conveniente previsão e design de novos sistemas catalíticos para metátese cruzada. [31]

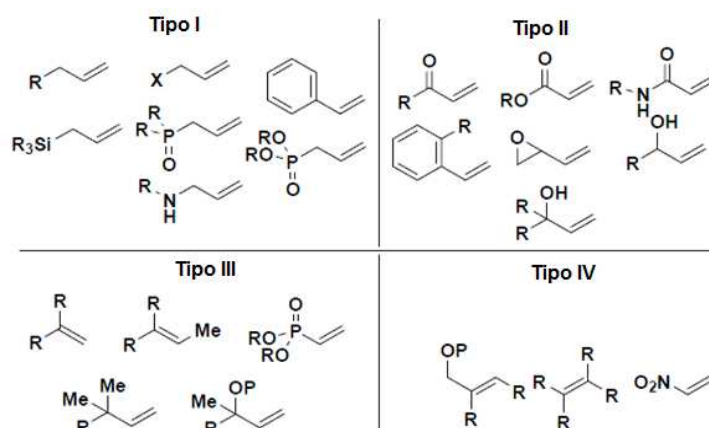


Figura 13: Classificação das olefinas segundo a reatividade para reações de metátese cruzada [31].

Um exemplo de aplicação que tem despertado interesse recentemente é a formação seletiva de olefinas terminais, pela conversão de ácidos graxos derivados de biomassa, em produtos de alto valor agregado. A etenólise (reação de metátese cruzada de um composto olefínico com eteno) é um processo que permite a síntese de produtos de interesse comercial a partir de fontes renováveis, tais como óleos de sementes oleaginosas e seus derivados. Especificamente, a etenólise do oleato de metila (figura 14) resulta em produtos de interesse para a indústria química, com inúmeras aplicações, incluindo o uso em cosméticos, detergentes, sabões e aditivos para polímero. Thomas e colaboradores [32] apresentaram um estudo com novos catalisadores de rutênio (concentração menor 500 ppm) que demonstraram maior estabilidade térmica, maior tolerância à umidade e ao ar, maior tempo de vida útil e uma seletividade de 95% para os produtos de autometátese da reação de etenólise do oleato de metila,

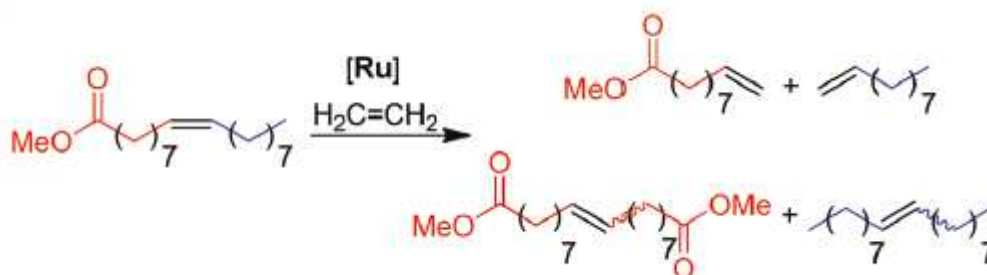


Figura 14: Etenólise do oleato de metila [32].

As reações de metátese com derivados de ácidos graxos têm recebido atenção considerável, particularmente nos últimos 10 anos. [33] Foram obtidos avanços significativos pelo emprego da metátese de olefinas, por exemplo na oleoquímica. Uma

das principais razões para este avanço foi o desenvolvimento de catalisadores de Grubbs tolerantes a grupos funcionais próticos e polares [33], o que possibilitou a utilização de matérias primas derivadas de óleos vegetais. Um exemplo de grande importância na metátese é a etenólise do ácido oléico que leva ao ácido 9-decenóico e o 1-deceno, dois importantes produtos químicos, intermediários para produção de polímeros e surfactantes, normalmente obtidos a partir do petróleo. A etenólise de diversos ésteres graxos insaturados através das reações de metátese fornece produtos que são matérias-primas para uma indústria química de base sustentável.[34]

A metátese cruzada de olefinas com acrilatos é uma alternativa interessante, na busca por novos métodos que permitam obter produtos químicos com maior eficiência (melhores rendimentos, menor número de transformações) e seletividade (eliminação de produtos indesejados), permitindo o desenvolvimento de novos compostos de forma simples, em menor número de etapas e com número bem reduzido de resíduos químicos. [34]

O primeiro estudo sistemático referente à síntese de α -diésteres com comprimentos de cadeia diferentes, através da metátese cruzada de ésteres metílicos de ácidos graxos (FAME) com o acrilato de metila foi realizado por Meier e colaboradores. [35] As reações foram realizadas utilizando os catalisadores de Grubbs de primeira e segunda geração e o catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração. Os melhores resultados foram obtidos com o catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração com baixas concentrações (abaixo de 0,5%) e o meio reacional isento de solvente. As reações apresentaram excelentes conversões e seletividades e os produtos das reações apresentam um grande potencial sintético com rendimentos entre 69-99%. Estes compostos (figura 15) possuem aplicações na síntese de poliéster e poliamida e devido aos diferentes comprimentos de cadeia, suas propriedades cobrem uma ampla faixa destes materiais. Além disso, os monoésteres de cadeia aberta obtidos como segundo produto são materiais de partida adequados para aplicações na síntese de detergentes.

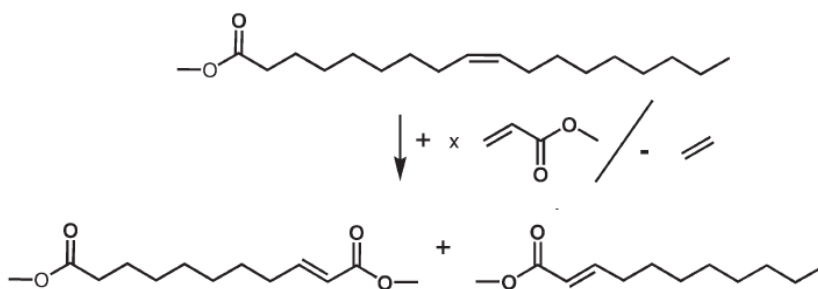


Figura 15: Metátese cruzada do oleato de metila com o acrilato de metila [35].

Os derivados ricinoléicos são uma matéria prima interessante pois apresentam um grupo hidroxila adicional que lhes conferem um valor extra abrindo oportunidades para diversas reações. A metátese cruzada do ricinoleato de metila com o acrilato de metila tem como produtos um diéster e um álcool (figura 16). Miao e colaboradores [36] demonstraram que a maneira de adição do catalisador de Hoveyda Grubbs de segunda geração influencia na seletividade e na atividade do sistema. Na adição de 0,5 mol% catalisador em dose única, observa-se um numero de rotação (NR) de 200, enquanto que na adição de 0,1 mol% de catalisador gota à gota, observa-se um aumento considerável de NR para 900. A metátese cruzada neste caso torna-se uma ferramenta interessante para produção de matéria-prima para indústria química, em especial para geração de derivados bifuncionalizados.

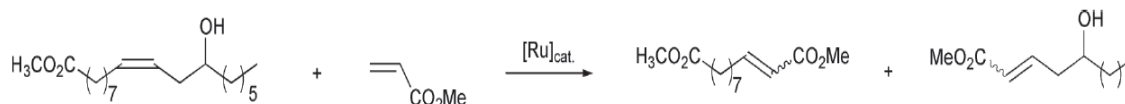


Figura 16: Reação de metátese cruzada do ricinoleato de metila com o acrilato de metila [36].

Dentre os produtos que podem ser isolados a partir de agro-recursos (óleos vegetais, açúcares, etc) terpenos e terpenoides são compostos bastante atraentes. Alguns destes produtos são utilizados diretamente, embora muitos procedimentos tenham sido desenvolvidos para transformar olefinas como pinenos, limoneno e citral em produtos de valor agregado, como fragrâncias. Borré e colaboradores [37] realizaram estudos das reações de metátese cruzada com diversos compostos terpênicos, mesmo com a dificuldade de tais compostos possuírem mais de uma ligação dupla carbono-carbono. A estratégia utilizada para aumentar a seletividade, foi utilizar o composto com uma das ligações duplas “mascarada” (na forma hidratada). A reação de metátese cruzada do diidromircenol com o *n*-butil-acrilato (figura 17, pág.18) com diferentes catalisadores, apresentou rendimentos entre 25-71%. Essas reações demonstraram que este procedimento tem um potencial significativo para a síntese de intermediários sintéticos valiosos, a partir de matérias-primas renováveis como os terpenos.

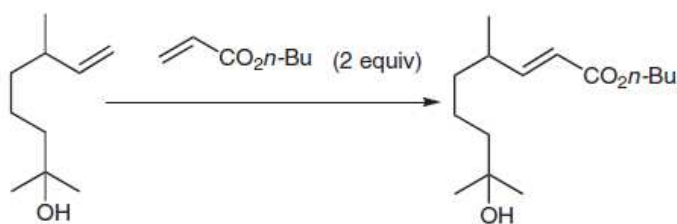


Figura 17: Reação de metátese cruzada do diidromircenol com o *n*-butil-acrilato [37].

Desta forma, as reações de metátese cruzada têm se mostrado um excelente método, permitindo o desenvolvimento de novos compostos de forma simples e em menor número de etapas, atendendo aos requisitos da Química Ambiental devido à redução de subprodutos. O estudo das reações de metátese cruzada ainda é um vasto campo a ser explorado no sentido de procurar novos catalisadores e sistemas que sejam mais ativos e seletivos para diferentes olefinas. Neste trabalho, propõe-se a metátese cruzada de olefinas propenil aromáticas com o acrilato de metila no intuito de explorar o potencial dos produtos da reação.

2.1.4 METÁTESE CRUZADA/HIDROGENAÇÃO

Dentro do contexto de catálise, o processo “*tandem*” foi definido como sendo aquele no qual se realiza mais de uma transformação catalítica em um mesmo sistema reacional, e onde o produto gerado em um dos ciclos é o substrato para o ciclo seguinte. [38]

Os catalisadores de rutênio para metátese podem ser transformados em catalisadores de hidrogenação pela adição de H_2 . Na sequência metátese cruzada/hidrogenação utilizando o catalisador de Grubbs de 2ª geração, a atividade para reação de hidrogenação é menor em comparação ao catalisador de Grubbs de 1ª geração, porém a hidrogenação é seletiva para ligações duplas menos substituídas. [39] A etapa de hidrogenação é, normalmente, realizada em temperaturas e pressões elevadas. A adição de H_2 ao catalisador de 1ª geração é suficiente para formar o hidreto complexo $\text{RuHCl}(\text{H}_2)(\text{PCy}_3)$ capaz de realizar a hidrogenação do produto de metátese cruzada. Desse modo, foram observados excelentes rendimentos através da reação *tandem* metátese cruzada/hidrogenação de olefinas com a metil vinil cetona e/ou metil acrilato, conforme apresentado na figura 18, pág. 19. [39]

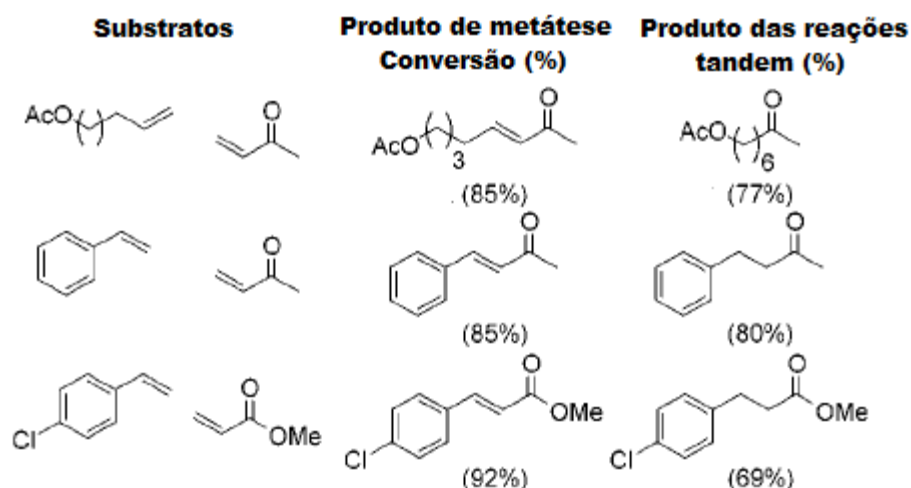


Figura 18: Reação *tandem* metátese cruzada/hidrogenação com catalisador de Grubbs de primeira geração [39].

2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O objetivo deste capítulo foi estudar a reação de metátese cruzada entre propenil aromáticos de origem natural e o acrilato de metila empregando uma variante do catalisador de Grubbs de segunda geração (Grubbs-Nolan). Os produtos de metátese cruzada, cinamatos e ferulatos, possuem aplicações comerciais importantes. A ênfase do estudo foi elucidar as razões do efeito estabilizador de fenóis, utilizados nas reações. Também foi estudada a hidrogenação dos produtos provenientes da metátese cruzada dos compostos propenil aromáticos com o acrilato de metila, utilizando um catalisador de hidrogenação gerado *in situ* a partir do catalisador de metátese.

2.3-PARTE EXPERIMENTAL

2.3.1- REAGENTES COMERCIAIS

a) Substratos

Isoeugenol 98% , *Aldrich*

Trans-Anetol, *Aldrich*

Isosafrol 97%, *Aldrich*

b) Par de Metátese

O acrilato de metila (MA) foi comprado da *Sigma Aldrich*. Para ser utilizado nas reações de metátese cruzada o acrilato de metila foi purificado em coluna de alumina neutra e em seguida desaerado sob fluxo de argônio por 5 minutos.

c) Fenóis

O 2-*terc*-butilfenol, 4-*terc*-butilfenol e o 2,6-*terc*-butilfenol foram comprados da *Sigma Aldrich*. O 2-*terc*-butilfenol foi purificado por procedimento semelhante ao do acrilato de metila.

d) Padrão

O *para*-xileno da *Aldrich* foi utilizado como padrão interno nas reações de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila.

e) Solvente

O dicloroetano (Synth) foi purificado sob atmosfera de argônio em refluxo por 8 horas com pentóxido de fósforo, destilado e recolhido em vidraria schlenk sob atmosfera inerte.

f) Catalisador

O catalisador de Grubbs-Nolan foi sintetizado segundo procedimento descrito na literatura [40], no laboratório da professora Deryn Fogg - Ottawa. Esse catalisador é uma variação do catalisador de Grubbs de segunda geração, no qual o ligante N-heterocíclico presente no complexo está na forma insaturada, diferente do catalisador de Grubbs de segunda geração que está na forma saturada.

2.3.2- INSTRUMENTAÇÃO

a) Análises cromatográficas:

Cromatógrafo a gás SHIMADZU GC-2010.

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

Detector de ionização em chama (330⁰C)

Injetor no modo split com razão de divisão 1:50 (310⁰C)

Gás de arraste: H₂

Software: programa CG-Solution

Programa de aquecimento

- Temperatura inicial: 50 °C em isoterma por 3 minutos.

- Rampa de aquecimento: 20 °C por minuto até 310 °C/ 310 °C por 2 minutos.

b) Espectrometria de massas acoplada ao cromatógrafo à gás:

Espectrômetro SHIMADZU QP2010 - PLUS.

- Método de ionização: impacto eletrônico à 70 eV.
- Coluna capilar apolar RTx ® - 5MS (30m x 0,25mm)

c) Espectrometria de ressonância magnética nuclear:

Espectrômetro Bruker DRX-400 Avance.

- Padrão interno: Tetrametilsilano.
- Solvente: CDCl₃, 99,9%. Aldrich.

2.3.3- TESTES CATALÍTICOS

a) Reação de Metátese Cruzada

Para uma reação de metátese cruzada, foram adicionados 0,5 mmol de substrato, 2,0 mmol de acrilato de metila (para uma proporção substrato:acrilato de metila 1:4), $1,39 \times 10^{-2}$ mmol (0,0118 g) de catalisador de Grubbs-Nolan e 2,5 mL de dicloroetano (DCE). (OBS: Quando necessário, o aditivo fenol foi acrescentado após sequência mencionada dos reagentes). Todos os reagentes foram manipulados dentro da caixa de luvas (MBraun) e adicionados em um frasco de vidro, tipo schlenk, com barra magnética, posteriormente selado com uma tampa de politetrafluoretileno (PTFE) ou em um reator HEL7 (figura 19, pág. 22), que permite fazer sete testes simultâneos. O frasco de vidro ou o reator foi retirado selado da caixa seca e colocado em um banho com temperatura controlada sob agitação magnética. A reação no reator foi realizada sob fluxo contínuo de argônio.

Ao término da reação, foi retirada uma alíquota da reação, adicionado um padrão interno e a amostra foi analisada em um cromatógrafo a gás. Foi preparado um branco, com padrão e todos os reagentes exceto o catalisador e analisado em um cromatógrafo a gás, para cálculos de conversão e seletividade dos produtos.



Figura 19: Reator multiteste HEL7.

b) Reação de hidrogenação dos produtos de metátese

Após término da reação de metátese cruzada no frasco de vidro, o mesmo foi aberto sob atmosfera de argônio e 2,0 mL da reação foram transferidos com ajuda de uma seringa para a autoclave sob atmosfera inerte. Posteriormente adicionaram-se mais 3,0 mL de dicloroetano. Em seguida, a autoclave foi pressurizada com 30 bar de H_2 e colocada em um banho de temperatura controlada ($70\ ^\circ C$), sob agitação magnética por 3 horas. Ao término da reação, uma alíquota foi analisada em um cromatógrafo a gás.

2.3.4- CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

Os produtos de metátese formados foram isolados por cromatografia em coluna de sílica usando a mistura hexano e diclorometano como eluente. Sua identificação foi realizada em um cromatógrafo a gás (CG), cromatógrafo a gás acoplado à espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN).

Os produtos provenientes das reações de metátese cruzada foram caracterizados utilizando as técnicas de RMN de 1H , RMN de ^{13}C , DEPT 135 e estarão listados abaixo conforme as figuras 20, 21, 22 e 23. Os espectros dos compostos estão apresentados no anexo I.

Figura 20: Produto de metátese do isoeugenol (**2a**)

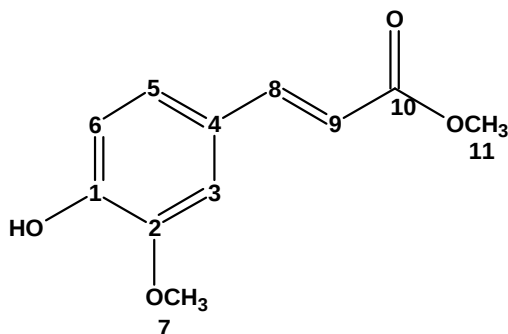


Tabela 1: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do isoeugenol (**2a**)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	148,21
2	-	-	-	167,96
3	7,00-7,03	m,1H,Ar:CH	-	109,61
4	-	-	-	126,98
5	7,00-7,03	m,1H,Ar:CH	-	123,12
6	6,88-6,93	m,1H,Ar:CH	-	115,13
7	3,79	s, 3H, CH ₃	-	56,02
8	7,62	d, 1H, CH	16,0	145,18
9	6,29	d, 1H, CH	16,0	114,96
10				167,79
11	3,86	s, 3H, CH ₃	-	51,74

Produto de metátese do isoeugenol (**2a**): EM (m/z/rel.int.): 208/100 (M^+); 177/82 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 145/76; 117/29; 89/18; 77/12.

Figura 21: Produto de metátese do isosafrol (**2b**)

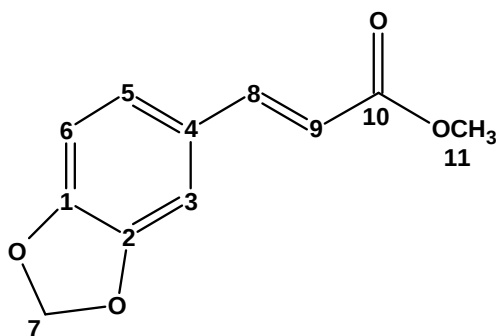


Tabela 2: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do isosafrol (**2b**)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	149,70
2	-	-	-	148,51
3	6,77-6,81	m,1H,Ar:CH	-	108,70
4	-	-	-	128,97
5	6,97-7,01	m,1H,Ar:CH	-	124,61
6	6,77-6,81	m,1H,Ar:CH	-	106,65
7	5,99	s, 2H, CH ₂	-	101,73
8	7,59	d, 1H, CH	15,8	144,58
9	6,26	d, 1H, CH	15,8	115,87
10				167,79
11	3,78	s, 3H, CH ₃	-	51,80

Produto de metátese do isosafrol (**2b**): EM (m/z/rel.int.) 206/93(M⁺); 175/86 (M⁺ - OCH₃); 145/100; 117/43; 89/64; 63/29.

Figura 22: Produto metátese do anetol (**2c**)

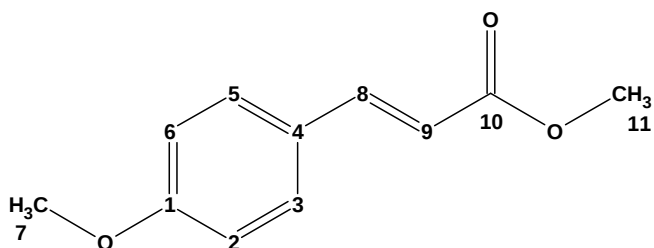


Tabela 3: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese do anetol (**2c**)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	161,47
2	7,45	d,1H,Ar:CH	8,8	114,39
3	7,45	d,1H,Ar:CH	8,8	129,79
4	-	-	-	127,16
5	6,88	d,1H,Ar:CH	8,8	129,79
6	6,88	d,1H,Ar:CH	8,8	114,39
7	3,77	s, 3H, CH ₃	-	55,38
8	7,64	d, 1H, CH	16,0	144,58
9	6,29	d, 1H, CH	16,0	115,31
10				167,78
11	3,79	s, 3H, CH ₃	-	51,50

Produto metátese do anetol (**2c**): EM (m/z/rel.int.): 192/67 (M^+); 161/100 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 133/40 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$); 118/20; 89/13; 77/7.

Figura 23: Produto de autometátese do anetol (**4c**)

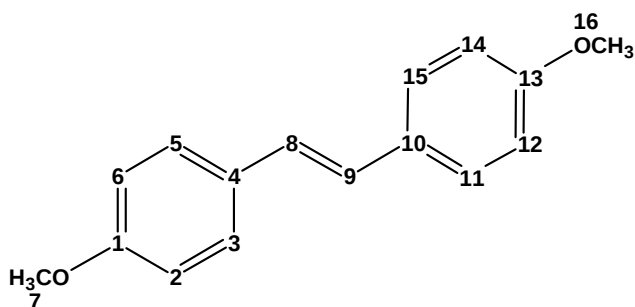


Tabela 4: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de autometátese do anetol (**4c**)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	159,22
2	6,88	d,1H,Ar:CH	8,8	114,31
3	7,42	d,1H,Ar:CH	8,8	127,62
4	-	-	-	130,25
5	7,42	d,1H,Ar:CH	8,8	127,62
6	6,88	d,1H,Ar:CH	8,8	114,31
7	3,82	s, 3H, CH ₃	-	55,52
8	6,92	s, 1H, CH	-	126,39
9	6,92	s, 1H, CH	-	126,39
10	-	-	-	130,25
11	7,42	d,1H,Ar:CH	8,8	127,62
12	6,88	d,1H,Ar:CH	8,8	114,31
13	-	-	-	159,22
14	6,88	d,1H,Ar:CH	8,8	114,31
15	7,42	d,1H,Ar:CH	8,8	127,62
16	3,82	s, 3H, CH ₃	-	55,52

Produto de autometátese do anetol (**4c**): EM MS (m/z/rel.int.): 240/100 (M⁺); 225/80; 165/80; 153/10; 44/10.

2.4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foram estudadas as reações de metátese cruzada utilizando como substratos as olefinas propenil aromáticas (figura 24) e como par de metátese o acrilato de metila (MA)

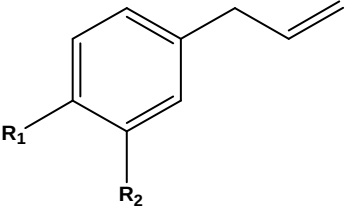
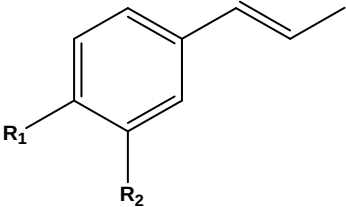
				R1	R2
EUGENOL	1a	ISOEUGENOL	OH	OCH ₃	
SAFROL	1b	ISOSAFROL	-O-CH ₂ -O-		
ESTRAGOL	1c	ANETOL	OCH ₃	H	

Figura 24: Olefinas alil e propenil aromáticas.

As olefinas alil aromáticas como safrol, eugenol, e estragol são constituintes de certos óleos essenciais, formadas na biossíntese através de derivados do ácido cinâmico.[41] Elas são facilmente isomerizadas nas olefinas isosafrol, isoeugenol e anetol, sendo que os dois últimos, são abundantes em certos óleos essenciais. Estes compostos têm sido há muito considerados como matérias renováveis [42], embora o seu grau de sustentabilidade seja fortemente dependente da fonte. O anetol é produzido em maior escala (750.000 t/ano), principalmente a partir de anis, anis estrela e óleo de erva-doce, mas também por isomerização de estragol (metil cavicol) [43]. O eugenol e o safrol são produzidos em escalas que se aproximam de 2.000 t/ano por métodos comerciais e clandestinos [44-46]. Seus derivados são componentes para sínteses de fragrâncias (no caso do safrol) como butóxido de piperonilo, um agente sinérgico essencial para inseticidas e na síntese de drogas, como o 3,4-metilenodioximetanfetamina, conhecido como Ecstasy (44).

A reação de metátese cruzada de olefinas propenil aromáticas com ésteres de acrilato é uma alternativa que apresenta grande potencial para gerar produtos de alto valor agregado. A partir da metátese cruzada do anetol com acrilatos pode-se obter compostos de interesse como filtros UVB, os cinamatos, uma alternativa interessante de reação em vista dos processos atualmente utilizados, que envolvem inúmeras etapas

com uma baixa economia atômica. Os cinamatos são moléculas absorventes de radiações UV devido ao seu elevado nível de conjugação. O *p*-metoxicinamato de etila e o *p*-metoxicinamato de octila são filtros solares usados mundialmente. O *p*-metoxicinamato de octila, devido a sua maior absortividade molar e sua maior lipofilia, é o mais usado e praticamente não há formulações sem este produto. É um filtro UVB, mas apresenta absorção adicional em uma pequena faixa do espectro UVA [47]

O ácido ferúlico, produto que pode ser obtido pela reação de metátese cruzada do isoeugenol com o acrilato de metila, é encontrado abundantemente no farelo de arroz, trigo, cevada, tomate, milho doce e café torrado; apresenta propriedades antioxidante, anti-inflamatória e anti-cancerígena, além de atuar contra a doença de Alzheimer. [48]

O cinamato e ésteres de ácido ferúlico são matérias-primas cada vez mais importantes nas indústrias de perfumaria e cosméticos, por permitir um retorno de bilhões de dólares em termos do valor empregado colocado a partir de fontes sustentáveis.

A figura 25 apresenta alguns dos catalisadores que podem ser utilizados em reações de metátese cruzada.

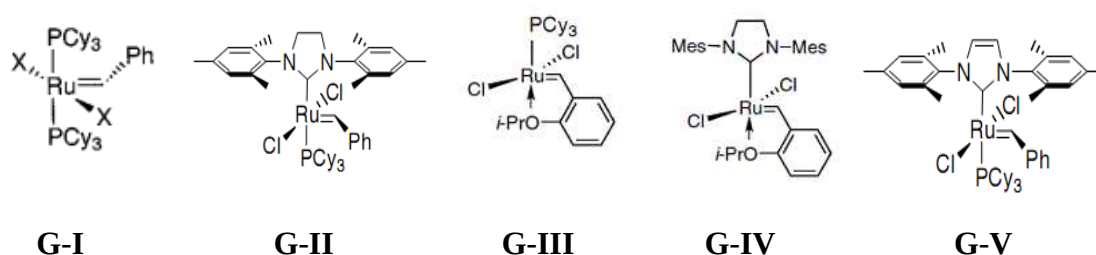
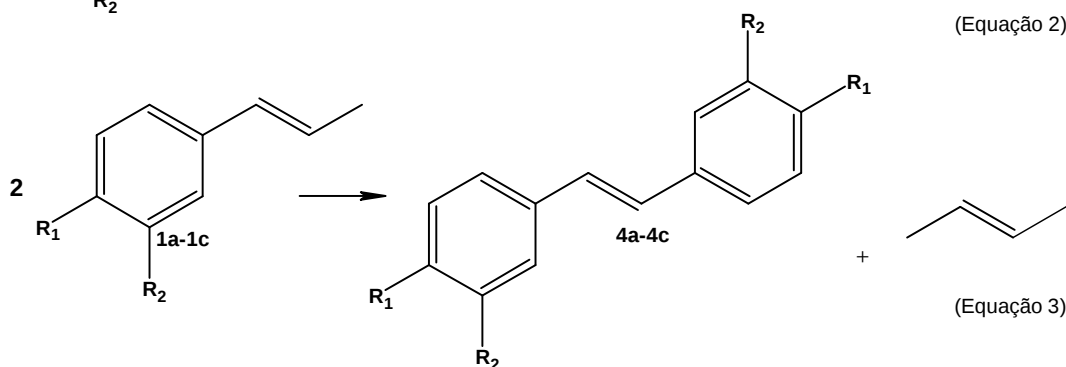
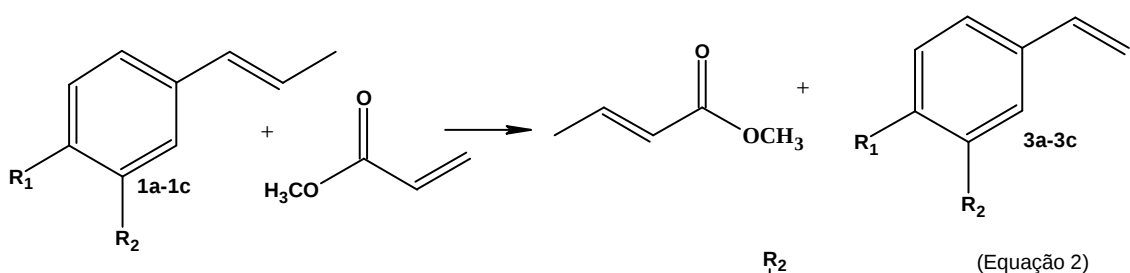
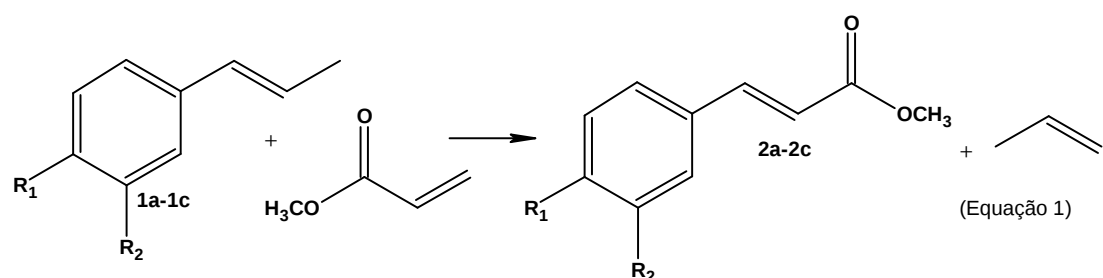


Figura 25: GI e GII (catalisador de Grubbs de primeira e segunda geração), G-III e GIV (catalisador de Hoveyda-Grubbs de primeira e segunda geração), G-V (catalisador de Grubbs Nolan)

O catalisador de Grubbs-Nolan (**G-V**) utilizado neste estudo foi análogo ao catalisador de Grubbs de 2^a geração (**G-II**), em que o anel imidazólico do ligante contém uma insaturação. O catalisador de Grubbs de primeira geração (**G-I**) também foi testado em reações de metátese cruzada das olefinas propenil aromáticas com o acrilato de metila, porém não apresentou atividade.

2.4.1-REAÇÃO DE METÁTESE CRUZADA DOS PROPENIL AROMÁTICOS COM O ACRILATO DE METILA

A reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila pode formar o produto principal de metátese cruzada (**2a-2c**).(figura 26[equação 1]) e os subprodutos, provenientes das reações paralelas como a formação do vinil aromático (**3a-3c**) e do butenoato de metila (figura 26 [equação 2]) e o produto de autometátese do substrato (**4a-4c**) (figura 26[equação 3]).^a



R ₁	R ₂	Substrato		Produto de metátese cruzada	Produto Vinil aromático	Produto de autometátese do substrato
OH	OCH ₃	1a	Isoeugenol	2a	3a	4a
-O-CH ₂ -O-		1b	Isosafrol	2b	3b	4b
OCH ₃	H	1c	Anetol	2c	3c	4c

Figura 26: Possíveis produtos da reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com acrilato de metila.

^aA figura composta por todos os produtos provenientes da metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila está na página 41 para acompanhamento durante a compreensão dos resultados das tabelas.

O produto de autometátese do acrilato de metila (figura 27) também pode ser formado, entretanto não entrará nos cálculos de distribuição dos produtos, pois não reage com o substrato, apesar de ter sido observado nas análises das amostras das reações por cromatografia à gás.

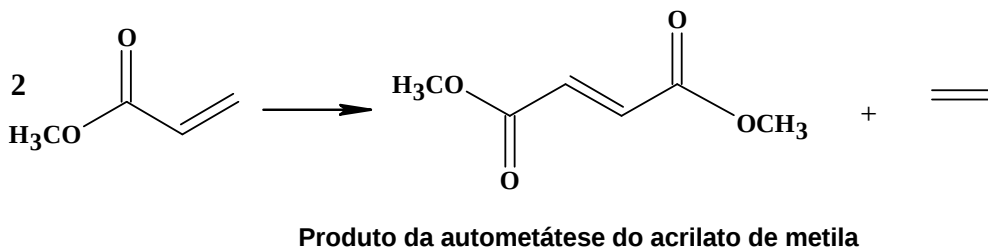


Figura 27: Reação de autometátese do acrilato de metila

Foi realizada a reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila na proporção 1:4, a 70 °C, utilizando 2,8 mol% de catalisador de Grubbs-Nolan (**G-V**) em dicloroetano como solvente. Os resultados estão apresentados na tabela 5, onde se observa que o isoeugenol apresentou-se com a reatividade mais elevada 86% (teste 1, tabela 5, pág. 31) em apenas 4 horas; enquanto que para o isosafrol a conversão foi de 51% (teste 2, tabela 5, pág. 31) e para o anetol a conversão foi de 50% (teste 3, tabela 5, pág. 31) em 24 horas. A seletividade para o produto principal **2** é baixa devido ao consumo do substrato pelas reações paralelas para formar os produtos **3** e **4**. A reatividade mais elevada de **1a** foi surpreendente, visto que do ponto de vista estereoeletrônico os compostos **1a-c** são similares, quando comparamos as reações realizadas na ausência de fenol (testes 1, 2 e 3, tabela 5, pág. 31).

Um exame na literatura mostrou que utilizando catalisador de Grubbs de primeira geração **GI** em presença de fenóis, estes atuam como promotores da metátese. Esse efeito foi também observado quando se utilizou o catalisador de Grubbs de segunda geração **GII**, especificamente para a metátese cruzada. [49, 50]

Dessa maneira, a razão provável para a maior reatividade de **1a** se deve à presença de uma hidroxila fenólica em sua estrutura.

Assim, foi realizada a reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila, em presença de 18 equivalentes do 2-*terc*-butilfenol, para investigar se o fenol influencia no desempenho da atividade da reação. As conversões apresentaram melhoras significativas de 86% para 95% para o isoeugenol (comparar

testes 1 e 4, tabela 5, pág. 31), de 51% para 84% com o estragol (comparar testes 2 e 5, tabela 5, pág. 31) e de 50% para 93% para o anetol (comparar testes 3 e 6, tabela 5, pág. 31). Os fenóis melhoram a conversão devida à ligação do hidrogênio dos grupos polares com o ligante cloreto; o que facilita a coordenação da olefina; portanto, favorecendo a reatividade global. Quando se utiliza 18 equivalentes de 2-*terc*-butilfenol em relação ao catalisador, melhoras significativas na conversão e no rendimento de **2** são observadas também, pelo fato do fenol proporcionar uma maior estabilização do catalisador, aumentando seu tempo de vida útil.[49]

A etapa de ativação do catalisador de Grubbs de segunda geração na reação de metátese cruzada passa pela dissociação da tricicloexilfosfina (etapa lenta), formando a espécie ativa de 14 elétrons. Como etapa seguinte ocorre à coordenação da olefina ao complexo metal-carbeno gerando a formação do intermediário metalociclobutano e como última etapa a formação de um novo produto e um novo metal-carbeno.[20] Segundo Forman [49] os fenóis desempenham um papel de sequestrante da fosfina, impedindo novamente sua coordenação favorecendo assim a etapa de iniciação do ciclo catalítico. Este efeito será mais pronunciado quanto maior a concentração do fenol.

Tabela 5. Influência da adição do fenol (2-*terc*-butilfenol) na reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila

Teste	Substrato	Equiv ArOH	Conv. (%)	Seletividade (%)		
				2a-c (E:Z)	3a-c	4a-c (E:Z)
1	1a (Isoeugenol)	0	86	39 (95:5)	39	22 (76:24)
2	1b (Isosafrol)	0	51	30 (>99:1)	38	32 (68:32)
3	1c (Anetol)	0	50	46 (>99:1)	24	30 (>99:1)
4	1a	18	95	50 (96:4)	32	18 (84:16)
5	1b	18	84	43 (>99:1)	23	34 (85:15)
6	1c	18	93	54 (>99:1)	12	34 (90:10)

^a Condições: 0,5 mmol **1a-c**, 2,0 mmol de acrilato de metila, 0 ou 18 equivalentes de 2-*terc*-butilfenol (ArOH), 2,8 mol% **G-V**, dicloroetano, 4h (**1a**) ou 24h (**1b**, **1c**), 70 °C. Reação realizada em schlenk.

A proporção entre o substrato e o acrilato de metila é um fator importante para a maior seletividade do produto de metátese cruzada. Estudos observados na literatura afirmam que o aumento da proporção do acrilato favorece a seletividade do produto de metátese em detrimento dos homodímeros. [31] Desta forma, foram realizadas as

reações de metátese cruzada em schlenk, em presença de 18 equivalentes de 2-*terc*-butilfenol, a 70°C, utilizando 2,8 mol % de **G-V**, variando a proporção anetol: acrilato de metila 1:2; 1:4 e 1:6. A proporção anetol:acrilato de metila 1:4, apresentou-se mais adequada visto que obtiveram-se 93% de conversão, 54% de seletividade para **2c** (teste 6, tabela 6). A diminuição da proporção anetol:acrilato de metila para 1:2, desfavorece a formação do produto de metátese desejado (42%), quando comparado à proporção de 1:4 (comparar testes 6 e 7, tabela 6). O aumento da proporção anetol:acrilato de metila para 1:6 favorece uma maior seletividade para o produto de metátese de 63% (teste 8, tabela 6), todavia propicia uma rápida desativação do catalisador obtendo apenas 30% de conversão do substrato.

Tabela 6: Influência da proporção anetol 1c:acrilato de metila

Teste	Equiv 1c:MA	Equiv ArOH	Conv. (%)	Seletividade (%)		
				2c (E:Z)	3c	4c (E:Z)
7	1:2	18	93	42 (>99:1)	22	36 (95:5)
6	1:4	18	93	54 (>99:1)	12	34 (90:10)
8	1:6	18	30	63 (>99:1)	19	18 (>99:1)

^a Condições: 0,5 mmol **1c**, 18 equivalentes de 2-*terc*-butilfenol (ArOH), 2,8 mol% **G-V**, dicloroetano, 24h, 70 °C. Reação realizada em schlenk.

A retenção de subprodutos voláteis formados na reação de metátese cruzada realizada em sistema fechado (schlenk) como etileno, propeno e buteno, limitam a eficácia e a vida do catalisador. Deste modo, foi explorado o efeito de retirar os produtos voláteis produzidos, com um fluxo contínuo de argônio durante toda a reação. Para que a reação se procedesse sob fluxo contínuo de argônio, a reação foi realizada em um reator multiteste HEL7, conforme apresentado na parte experimental deste capítulo. O teste 10 (realizado em schlenk) e o teste 11 (realizado no multiteste HEL7) da tabela 7 (página 34), demonstram que a reação realizada sob fluxo contínuo de argônio favorece a diminuição do produto vinil **3c** de 22 para 12%, devido à impossibilidade de reação do substrato com os voláteis, porque esses são retirados do reator com fluxo de argônio. Este sistema também favorece o aumento do tempo de vida útil do catalisador, uma vez que elimina as olefinas leves como etileno e propeno, e evita a formação da espécie Ru=CH₂ que desativa o catalisador [50].

Outro parâmetro estudado foi o efeito da natureza do fenol, para o qual foi realizada as reações de metátese cruzada com os diferentes fenóis: 2-*terc*-butilfenol, 4-*terc*-butilfenol e 2,6-*terc*-butilfenol. (figura 28)

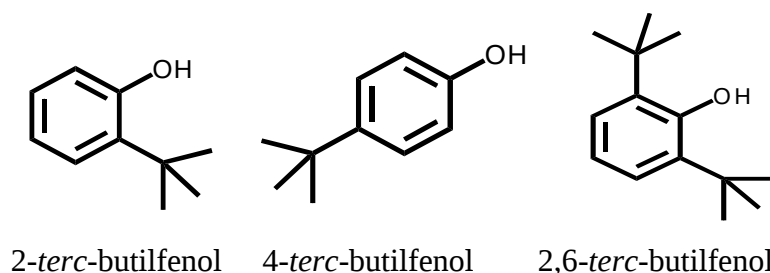


Figura 28: Fenóis testados na reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila

Pela comparação dos testes 11, 13 e 15 da tabela 7, página 34, o teste em presença de 18 equivalentes do 4-*terc*-butilfenol apresentou-se com o melhor **rendimento**^a (44%) e seletividade para o produto de metátese cruzada **2c** (63%) (teste 13, tabela 7, pág. 34), ao passo que, o teste com o 2-*terc*-butilfenol obteve um rendimento de 40% e uma seletividade para **2c** de 47% (teste 11, tabela 7, pág. 34) e o teste com o 2,6-*terc*-butilfenol um rendimento de 4% e uma seletividade para **2c** (24%) (teste 15, tabela 7, pág. 34). O teste em presença do 2,6-*terc*-butilfenol, apresentou o pior desempenho devido ao maior impedimento estérico dos dois grupos *terc*-butila, dificultando assim sua interação com o catalisador. O mesmo efeito foi observado com o 2-*terc*-butilfenol, porém com menor intensidade, pois apenas um grupo *terc*-butila está na posição orto. Quando se adiciona uma quantidade de 250 equivalentes do 4-*terc*-butilfenol obtêm-se uma excelente taxa de conversão de 98% e seletividade para **2c** de 87% (teste 14, tabela 7, pág. 34).

A partir desses resultados, explorou-se a utilização de maiores quantidades de fenóis, visto que este é um reagente barato e pode ser separado e reciclado. Na melhor condição encontrada (proporção substrato:acrilato de metila 1:4, 500 equivalentes de fenol do 4-*terc*-butilfenol, 2,8 mol % de **G-V**, 70°C por 4 horas de reação no reator multiteste sob fluxo contínuo de argônio) foram obtidos: 96% de seletividade para o produto de metátese do anetol **2c** (teste 17, tabela 8, pág. 34), 93% de seletividade para o produto de metátese do isoeugenol **2a** (teste 18, tabela 8) e 93% de seletividade para o produto de metátese do isosafrol **2b** (teste 19, tabela 8).

^aRendimento:(conversão x seletividade/100)

Tabela 7. Efeito da natureza e da concentração do fenol (ArOH)

Teste	ArOH	Equiv. ArOH	Conversão (%)	Seletividade (%)		
				2c	3c	4c
9	-	-	25	27 (>99:1)	33	40 (94:6)
10		18 ^b	86	42 (>99:1)	22	36 (81:19)
11	2- <i>terc</i> - butilfenol	18	86	47 (>99:1)	12	41 (83:17)
12		250	98	79 (99:1)	3	18 (91:9)
13		18	70	63 (>99:1)	8	29 (85:15)
14	4- <i>terc</i> - butilfenol	250	98	87 (>99:1)	2	11 (94:6)
15		18	16	24 (92:8)	29	47 (83:17)
16	2,6- <i>terc</i> - butilfenol	250	23	28 (96:4)	24	49 (90:10)

Condições: 0,5 mmol anetol, acrilato de metila:1c 4:1, 2,8 mol% **G-V**, dicloroetano, 70 °C, 4h, reação realizada em autoclave multiteste. ^b Reação realizada em schlenk.

Tabela 8. Melhor condição de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila

Teste	Substrato	Equiv. ArOH	Conv. (%) ^b	Seletividade (%)		
				2a-c (E:Z)	3a-c	4a-c (E:Z)
17	1c (Anetol)	500	100	96 (>99:1)	2	2 (>99:1)
18	1a (Isoeugenol)	500	100	93 (>99:1)	0	7 (73:23)
19	1b (Isosafrol)	500	98	93 (>99:1)	3	4 (76:24)

^aConditions: 0,5 mmol **1a-c**, 2,0 mmol de acrilato de metila, 4-*terc*-butilfenol, 2,8 mol% **G-V**, dicloroetano, 70 °C, 4h, reação realizada no reator multiteste

2.4.2 -ESTUDO DA INFLUÊNCIA DO FENOL NA ETAPA DE INICIAÇÃO DO CATALISADOR

Com o intuito de entender e esclarecer qual é o caminho da reação na presença do fenol e a etapa de iniciação da metátese cruzada de olefinas propenil aromáticas com o acrilato de metila, foram realizados testes catalíticos, com uma maior carga de catalisador (14 mol % **G-V**), em um tempo curto de reação (20 minutos), em frascos selados.

A etapa de iniciação do catalisador de Grubbs-Nolan **G-V** (figura 29), que consiste na perda da tricicloexilfosfina e formação da espécie ativa de 14 elétrons [20] está representada pela seguinte equação:

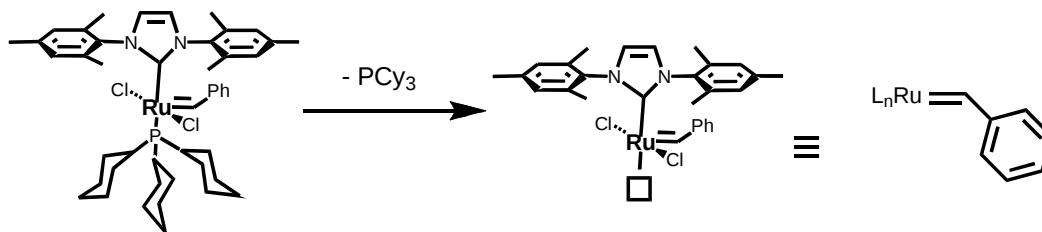


Figura 29: Etapa de iniciação do catalisador de Grubbs-Nolan. [20]

A espécie ativa $L_nRu=CHPh$ pode reagir por dois caminhos.

Se a espécie ativa $L_nRu=CHPh$ reagir com o anetol (caminho 1) (figura 30), pode formar as espécies **X** e **Y**, quantificadas e detectadas por cromatografia à gás e nos permite inferir que as espécies organometálicas formadas são respectivamente **W** e **Z**.

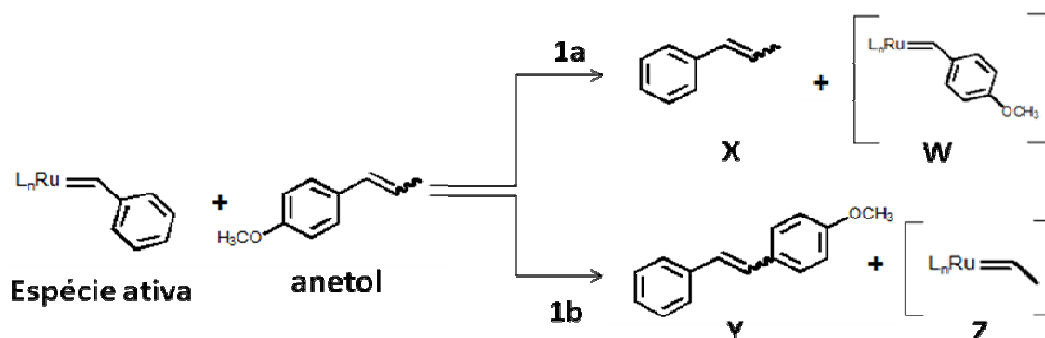


Figura 30: Reação da espécie ativa $L_nRu=CHPh$ com o anetol.

Se a espécie ativa $L_nRu=CHPh$ reagir com o acrilato de metila (caminho 2) (figura 31), pode formar as espécies **R** e **S**, quantificadas e detectadas por cromatografia à gás, e nos permite inferir que as espécies organometálicas formadas são respectivamente **T** e **U**.

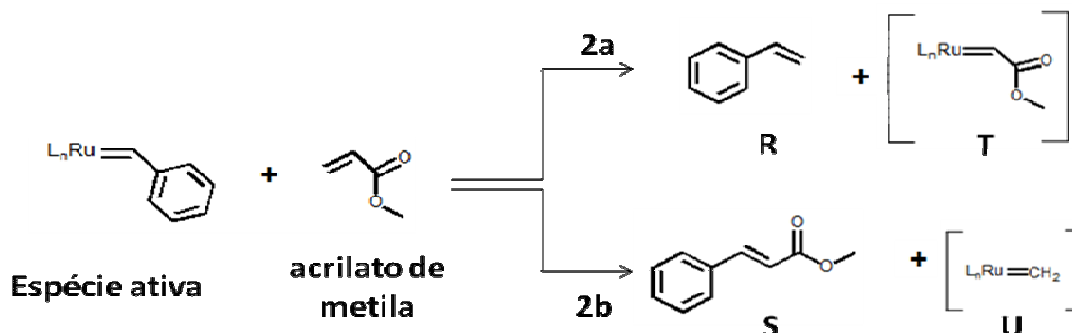


Figura 31: Reação da espécie ativa $L_nRu=CHPh$ com o acrilato de metila

Tabela 9: Influência do fenol na etapa de iniciação do catalisador

Teste	1c: MA	Equiv. fenol	Caminho 1 (1-Propenil aromáticos)		Caminho 2 (acrilato de metila)		Σ Caminho 1	Σ caminho 2
			PhCH=CHMe + ([Ru]=CHAr) (X+W)	PhCH=CHAr + ([Ru]=CHMe) (Y+Z)	PhCH=CH ₂ + ([Ru]=CHCO ₂ Me) (R+T)	PhCH=CHCO ₂ Me + ([Ru]=CH ₂) (S+U)		
20	1 : 0	0	26	74	0	0	100	0
21		18 ^b	22	78	0	0	100	0
22		18 ^c	20	80	0	0	100	0
23	0 : 1	0	0	0	27	73	0	100
24		18 ^b	0	0	5	95	0	100
25		18 ^c	0	0	10	90	0	100
26	1 : 1	0	16	58	13	13	74	26
27		18 ^b	13	65	10	12	78	22
28		18 ^c	12	63	12	13	75	25
29	1 : 4	0	32	22	19	27	54	46
30		18 ^b	12	22	22	44	34	66
31		18 ^c	12	18	23	47	30	70

^aCondições: 0,5 mmol 1c, 14 mol% G-V, 0 ou 18 equiv 2-*tert*-butil-fenol^b ou 18 equiv. 4-*tert*-butil-fenol^c, dicloroetano, 70 °C, 20 min.

Na tabela 9, página 36, está apresentada a quantificação das espécies formadas provenientes dos dois caminhos reacionais em diferentes condições.

Na reação de metátese cruzada do anetol sem o acrilato de metila, na presença ou ausência do fenol, a interação preferencial do catalisador de Grubbs-Nolan **G-V** com o substrato é através da porção vinilideno, formando as espécies PhCH=CHAr (**Y**) e $([\text{Ru}]=\text{CHMe})$ (**Z**) (74%, 78%, 80%) (figura 31, pág. 35) como produtos (testes 20, 21 e 22, tabela 9, pág. 36) e neste caso o fenol tem uma influência menor na seletividade.

Na reação de metátese cruzada do acrilato de metila, sem o anetol, na ausência ou presença de fenol, a interação do catalisador de Grubbs-Nolan **G-V** com acrilato de metila é através da porção metilideno, dando preferencialmente as espécies $\text{PhCH=CHCO}_2\text{Me}$ (**S**) e $([\text{Ru}]=\text{CH}_2)$ (**U**) (73%, 95%, 90%) (figura 31, pág. 35) como produtos (testes 23, 24 e 25, tabela 9, pág. 36); estas espécies que irão promover o favorecimento da seletividade e reatividade, isto é, aumentam a proporção de um produto termodinamicamente favorável.

Chatterjee e Grubbs [31] mencionam que a instabilidade do éster alquilideno $([\text{Ru}]=\text{CHCO}_2\text{Me})$ (**T**) gerado no Caminho 2, pode propiciar uma rápida desativação do catalisador. Contudo, a adição de fenol ao sistema catalítico modifica o perfil da reação.

A adição de fenol ao sistema na proporção anetol:acrilato de metila de 1:1 direciona a reação para formação das espécies provenientes do caminho 1, que são espécies que desfavorecem a seletividade para o produto de metátese desejado. (testes 27 e 28, tabela 9, pág. 36). Quando os dois pares de metátese estão em proporções equivalentes, o fenol exerce pouca influência sobre o sistema, provavelmente pelo fato da iniciação se dar preferencialmente através da olefina mais rica em elétrons, o anetol (**1c**) em comparação ao acrilato.

Todavia, a adição de fenol ao sistema na proporção anetol:acrilato 1:4 (testes 30 e 31, tabela 9, pág. 36), estabiliza a espécie catalítica, mesmo em presença de compostos com duplas $\text{C}=\text{C}$ deficiente em elétrons, como o acrilato de metila e direcionam a reação para uma catálise produtiva, favorecendo a formação do complexo $([\text{Ru}]=\text{CH}_2)$ (**U**) (44% e 47%) em relação ao complexo $([\text{Ru}]=\text{CHCO}_2\text{Me})$ (**T**) (22% e 23%). Desta forma, pelos resultados obtidos, sugerimos que o fenol favorece a reatividade da ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ pobre em elétrons pelo aumento da acidez do centro metálico. O fenol se coordena ao centro metálico e por um efeito estérico favorece o posicionamento do acrilato de metila preferencialmente do modo como mostrado na

figura 32[b], página 38. Deste modo a espécie $[\text{Ru}]=\text{CH}_2$ (U), que é mais estável, seria favorecida em relação à espécie $[\text{Ru}]=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (T).

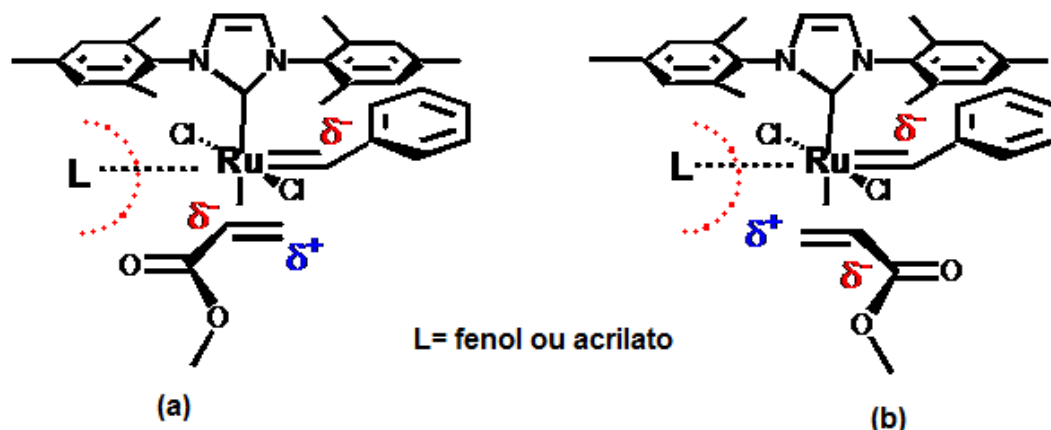


Figura 32: Espécies catalíticas (a) ausência de fenol (b) presença do fenol.

2.4.3 SISTEMA *TANDEM* METÁTESE CRUZADA/HIDROGENAÇÃO

Através do estudo da influência da proporção do substrato:acrilato de metila, do efeito da adição de fenol, da natureza e da concentração dos fenóis e da natureza do substrato, foi possível determinar a melhor condição para a reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila. Desta forma, foi realizado o estudo da hidrogenação sequencial do produto da reação de metátese cruzada, com a melhor condição determinada, utilizando-se o mesmo catalisador.

O rutênio é um metal excepcionalmente interessante para a catálise, pois, pode promover reações distintas, o que faz com que ele apresente um grande potencial para o desenvolvimento de sistemas catalíticos *tandem*, no qual um único catalisador desempenha várias funções.

Para que um sistema *tandem* metátese cruzada/hidrogenação se torne ativo, Drouin e colaboradores [51] mencionam que é necessário a adição de hidrogênio em presença de uma base (NEt_3) para transformar o catalisador de metátese em um catalisador de hidrogenação. As bases são conhecidas por acelerarem a reação de redução através de compostos de metais de transição contendo dois átomos de cloro, desta forma, promovendo a ativação do H_2 pela abstração de HCl e formação da espécie cataliticamente ativa contendo um hidreto e um átomo de cloro.

Contudo, neste trabalho, realizou-se a reação *tandem* metátese cruzada/hidrogenação, apenas transferindo o meio reacional da reação de metátese cruzada para uma autoclave, sob atmosfera inerte e pressurizando com 30 bar de H_2

molecular. (A reação metátese cruzada/hidrogenação foi realizada sem adição de base e em 2 etapas: primeiro a reação de metátese cruzada e depois a etapa de hidrogenação.) Em seguida esta autoclave foi colocada em um banho de temperatura controlada para 70 °C, e permaneceu sob agitação por 3 horas. O produto **5b** (figura 33) da reação de metátese cruzada/hidrogenação do isosafrol com o acrilato de metila pode ser utilizado como intermediário para síntese de N-Acil-aril-hidrazonas, conforme mostrado na figura 33. Segundo Lima e colaboradores [52], as N-ácil-arilhidrazonas, compostos com atividade analgésica, podem ser obtidas em três etapas com rendimento de 64%, a partir da funcionalização seletiva do safrol.

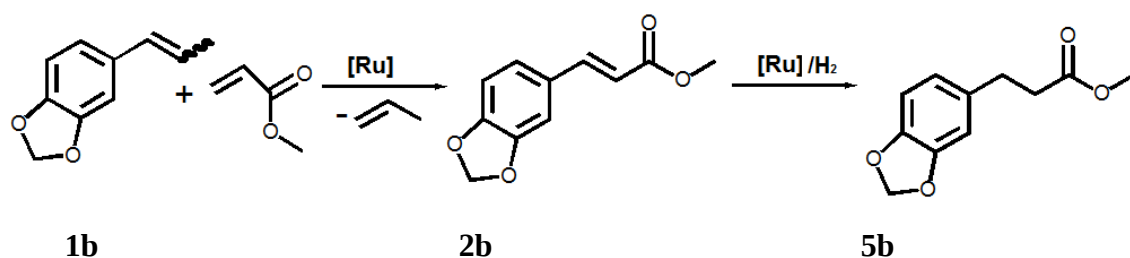


Figura 33: Sistema *tandem* de metátese cruzada/hidrogenação.

As reações de metátese cruzada/hidrogenação foram realizadas para todos os substratos e os resultados estão apresentados na tabela 10, no qual todos os produtos foram 100% hidrogenados.

Tabela 10: Reação de metátese cruzada/hidrogenação dos propenil aromáticos com o acrilato de metila

Teste	Olefina	Rendimento do Produto de metátese (%)	Produto tandem Metátese/Hidrogenação (%)
31	Isoeugenol 1a	 2a (93%)	 5a (100%)
32	Isosafrol 1b	 2b (93%)	 5b (100%)
33	Anetol 1c	 2c (96%)	 5c (100%)

2.5- CONCLUSÃO

A reação de metátese cruzada em presença de determinados fenóis minimiza a formação dos homodímeros e dos produtos de autometátese, além de melhorar a atividade da reação.

A variação da proporção anetol:acrilato de metila influencia na seletividade do produto de metátese desejado, sendo a melhor proporção de 1:4, no qual obtiveram-se 93% de conversão e 54% de seletividade para **2c**, com 18 equivalentes do 2-*terc*-butilfenol.

O 4-*terc*-butilfenol apresenta-se com o melhor desempenho frente aos outros fenóis testados 2-*terc*-butilfenol e 2,6 *terc*-butilfenol, devido ao seu menor impedimento estérico; favorecendo uma melhor interação com o catalisador. Desta forma, com 500 equivalentes do 4-*terc*-butilfenol foi obtido o melhor desempenho do sistema catalítico para todos os substratos, apresentando uma conversão completa e uma seletividade para o produto de metátese desejado de: 96% para o produto de metátese do anetol **2c**, 93% de para o produto de metátese do isoeugenol **2a** e 93% para o produto de metátese do isosafrol **2b**.

A retenção de subprodutos voláteis formados na reação de metátese cruzada realizada em sistema fechado (schlenk) como etileno, propeno e buteno, pode limitar a eficácia e a vida do catalisador, o que torna a remoção em um reator desejável.

O ciclo catalítico para a reação de metátese cruzada dos propenil aromáticos com o acrilato de metila passa pela formação inicial do éster alquilideno ($[Ru]=CHCO_2Me$) e da espécie $[Ru]=CH_2$, sendo que o primeiro é mais instável que o segundo. Não obstante, a adição de fenol aumenta as taxas de rendimento devido ao favorecimento do caminho que leva a espécie $[Ru]=CH_2$.

A reação *tandem* metátese cruzada/hidrogenação utilizando o catalisador Grubbs-Nolan, nas condições de 30 bar de H_2 e 70 °C por 3 horas de reação, é capaz de promover 100% de hidrogenação para os produtos de metátese cruzada.

CAPÍTULO 3
HIDROAMINOMETILAÇÃO
DE OLEFINAS

3.1 – INTRODUÇÃO

3.1.1- HIDROAMINOMETILAÇÃO DE OLEFINAS

Com uma produção em escala de milhões de toneladas por ano, as aminas alifáticas estão entre os produtos químicos de grande importância na indústria de química fina e farmacêutica. [53] Uma série de aminas, enaminas e iminas são úteis como substâncias biologicamente ativas, corantes e produtos de química fina. Importantes métodos para a síntese de aminas alifáticas o qual incluem aminação redutiva de compostos carbonílicos, hidrocianação de alcenos seguida de redução, entre outros são utilizados. [54] Apesar dos vários métodos de síntese disponíveis, a formação direta de aminas é difícil pelo grande número de subprodutos formados, e pela necessidade de etapas de proteção e desproteção.

Entre os vários métodos já conhecidos para a síntese de aminas, a hidroaminometilação de olefinas (figura 34) é um processo altamente eficiente. A hidroaminometilação consiste na funcionalização catalítica de uma ligação dupla carbono-carbono para a obtenção de uma amina homóloga, através de uma reação *tandem* envolvendo a hidroformilação da olefina, sua condensação *in situ* com uma amina para formar uma enamina ou imina, seguida da hidrogenação das últimas. [55] É, portanto, uma reação altamente eficiente e de elevada economia atômica, visto que, teoricamente, o único subproduto formado é a água, admitindo-se uma seletividade de 100% para a reação global.

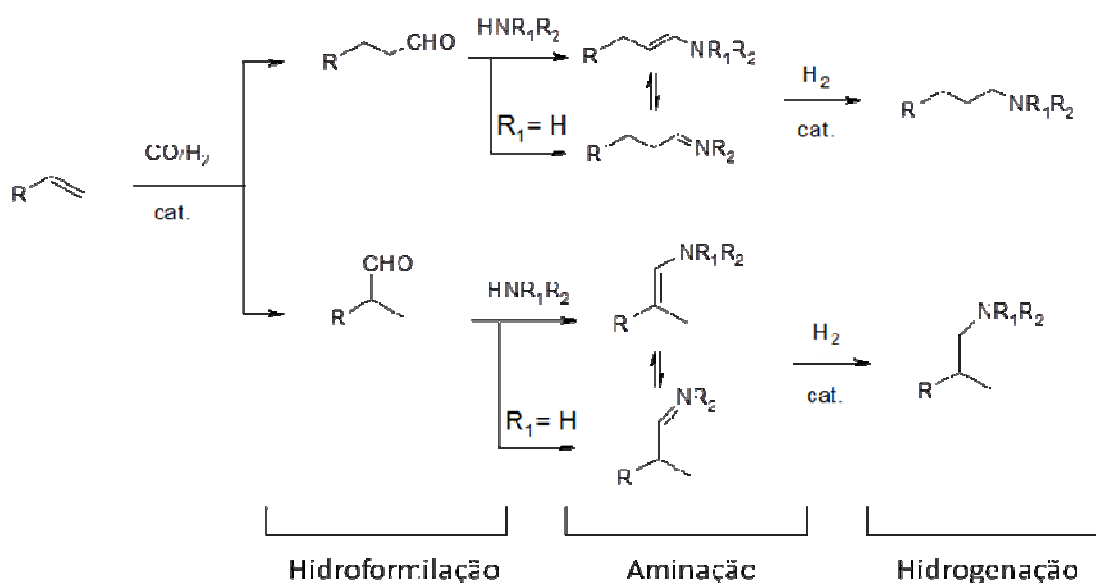


Figura 34: Reação de hidroaminometilação de olefinas

As três etapas da reação de hidroaminometilação (hidroformilação, aminação redutiva e hidrogenação) serão discutidas a seguir.

As reações de hidroaminometilação apresentam muitas vezes uma quimio e uma regioseletividade limitadas. Além disso, os catalisadores de hidroformilação (catalisadores de ródio/fosfina com excesso de ligante) que são usados nestas reações, muitas vezes não apresentam atividade de hidrogenação suficiente para uma série de enaminas ou iminas alifáticas. [56]

Recentes estudos demonstraram que a presença de fosfinas [57] e fosfitos [58] minimiza a isomerização do substrato e favorece a regioseletividade na etapa de hidroformilação para formar os aldeídos específicos. O estudo de hidroaminometilação de olefinas terminais catalisada por ródio-bifosfito, realizado por Whiteker [59], resultou na síntese de anti-histamínicos terfenadine e fexofenadina, com alta regioseletividade para os aldeídos, na proporção aldeído linear:ramificado de 20,6:1.

A capacidade de reciclar o catalisador, também tem sido foco de estudo em reações de hidroaminometilação de olefinas, no qual duas estratégias tem sido desenvolvidas para executar a reação em condições bifásicas: o uso de ligantes solúveis em água e a incorporação do complexo em sistemas micelares ou em um líquido iônico. Em particular, foram obtidos resultados promissores na hidroaminometilação de alcenos em sistema bifásico utilizando Rh ou irídio como catalisador, em presença da fosfina bidentada BISBI (2,2-[bis(difenilfosfino)metil]-1,1-bifenila) sulfonada e utilizando o CTAB (brometo de trimetilcetilamônio) como agente tensoativo, devido a baixa solubilidade das olefinas em água. A combinação Rh ou Ir/BISBI/CTAC conduziu o sistema a uma excelente regioseletividade para as aminas, com uma razão das aminas linear/ramificado em torno de 70. [60]

O controle simultâneo da quimio e da regioseletividade da reação de hidroaminometilação é um desafio, pois o mesmo sistema catalítico deve conduzir a hidroformilação com a regioseletividade adequada, assim como ser eficiente na redução da imina ou enamina intermediária. O balanço entre essas duas características nem sempre é trivial. O controle da regioseletividade é frequentemente conseguido pelo emprego de fosfinas bidentadas, entretanto as aminas adicionadas como reagentes ou formadas como produtos, podem deslocar o ligante auxiliar da esfera de coordenação do metal e dificultar o controle. Além disso, podem competir com a olefina pelos sítios catalíticos do metal, o que leva a diminuição da velocidade global da transformação, cuja primeira etapa é a coordenação da olefina ao centro metálico. [60]

Assim, a partir desse conjunto de possibilidades a ser explorado na síntese de aminas, pretende-se desenvolver novas tecnologias para a valorização e funcionalização de olefinas de origem natural, utilizando as reações de hidroaminometilação. A hidroaminometilação de monoterpenos com ligações duplas exocíclicas, tais como limoneno, canfeno e β -pineno foi estudada, tendo como pares de condensação as aminas di-*n*-butilamina, morfolina ou *n*-butilamina. Rendimentos entre 75-94% foram obtidos empregando $[\text{Rh}(\text{cod})(\mu\text{-OMe})]_2$ como pré-catalisador na presença ou ausência de ligante (trifenilfosfina, tribenzilfosfina), a 100 °C e 60 bar com uma mistura equimolar de monóxido de carbono e hidrogênio. Alguns dos produtos derivados da hidroaminometilação do limoneno apresentam atividade biológica e os produtos derivados do canfeno e do β -pineno foram com este trabalho, obtidos pela primeira vez. [61]

O uso de ligantes bidentados têm sido uma excelente estratégia para síntese seletiva de aminas. Ahmed e colaboradores [62] conseguiram a hidroaminometilação altamente quimio e regiosseletiva utilizando um catalisador catiônico de ródio $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ e ligantes bidentados como a Xantphos (9,9-dimetil-4,6-bis(difenilfosfino)xanteno) e o Iphos (2,2'-bis[di(3,5-trifluorometilfenil)fosfinometil]-1,1'-binaftila). Estudos da influência dos ligantes e condições de reação levaram a seletividades elevadas para as aminas lineares, o que constitui um procedimento economicamente atraente e ambientalmente favorável para a síntese de aminas alifáticas secundárias e terciárias.

Routaboul e colaboradores [55] demonstraram que na hidroaminometilação do estireno e anilina, o catalisador utilizado $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, em presença de ligantes bidentados apresenta uma variação no rendimento de aminas formadas quando o sistema está em presença ou não do HBF_4 (ácido tetrafluorobórico). A presença do HBF_4 também favorece a regiosseletividade da reação para a amina ramificada. Em presença da Xantphos, 29% de rendimento são obtidos na ausência do aditivo HBF_4 , enquanto com a adição de 1 mmol de HBF_4 , o rendimento aumenta para 94%. Este estudo também apresentou resultados de excelente regiosseletividade para aminas ramificadas utilizando o ligante 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (dppf).

Do ponto de vista econômico e ambiental, o desenvolvimento de novas, versáteis e seletivas rotas de síntese para aminas a partir de matéria-prima barata é de fundamental importância. Neste contexto, as reações de hidroaminometilação tornam-

se uma nova possibilidade para a obtenção de derivados inéditos e com grande aplicação industrial.

3.1.2- HIDROFORMILAÇÃO

A reação de hidroformilação consiste na adição de hidrogênio e de um grupo formila aos carbonos de uma ligação dupla, na presença de um catalisador, resultando em um aldeído com um carbono adicional em relação ao alceno de partida. Dois aldeídos podem ser formados por essa reação: o linear (*n*-aldeído), o qual é formado pela adição do grupo formila ao carbono terminal; e o ramificado (*iso*-aldeído), que é obtido pela adição do grupo formila ao carbono secundário. [63-64].

O ciclo catalítico para a reação de hidroformilação é constituído por um conjunto de reações elementares nas quais reagentes são consumidos formando produtos e regenerando as espécies ativas. Na figura 35 (página 47), estão apresentadas as etapas para um mecanismo de hidroformilação de olefinas catalisadas por um complexo de ródio. [65] No processo inicial do ciclo catalítico temos a formação do complexo de ródio (**I**) (18 elétrons), resultando num intermediário de geometria bipirâmide trigonal.

Na etapa (**a**) forma-se um complexo coordenativamente insaturado (**II**), pela dissociação do ligante (ou CO), gerando uma espécie cataliticamente ativa de 16 elétrons. Nessa etapa também pode ocorrer a dissociação de uma molécula de CO, dependendo das condições de reação ou da natureza do ligante coordenado ao centro metálico. Na etapa (**b**) ocorre a coordenação da olefina (**III**) ao complexo metálico, gerando a formação do complexo π -olefínico (**IV**) de geometria bipirâmide trigonal. Nas etapas (**c** ou **c'**), ocorre a inserção da olefina na ligação Rh-H, gerando um intermediário tetraédrico, os complexos alquil (**V** ou **X**). Esta etapa define a regioseletividade da reação, e os efeitos eletrônicos e estéricos dos ligantes irão influenciar se o intermediário formado preferencialmente será **V** ou **X**. Nas etapas (**d** ou **d'**) subsequentes ocorre a coordenação do CO regenerando a formação de um complexo bipirâmide trigonal (**VI** ou **XI**). Em seguida nas etapas (**e** ou **e'**) observa-se a inserção do grupo carbonila (CO), formando o complexo acila tetraédrico (**VII** ou **XII**). Nas etapas (**f** ou **f'**), após uma adição oxidativa do hidrogênio molecular, forma-se um intermediário octaédrico (**VIII** ou **XIII**) e nas etapas finais (**g** ou **g'**), ocorre a

eliminação redutiva dos aldeídos linear (**g**) ou ramificado (**g'**), completando o ciclo catalítico e regenerando a espécie ativa coordenativamente insaturada: o hidreto metálico (**II**).[65]

A reação de hidroformilação é uma relevante ferramenta na síntese de aldeídos e intermediários de interesse para a indústria de Química Fina. O aldeído obtido através da hidroformilação do 2-careno produz um intermediário avançado para a síntese do Spirambreno, substância com um aroma característico âmbar amadeirado, que é o principal composto presente no perfume da grife Kenzo pour Home (Kenzo 1991) e Oui Non (Kookaï 1993). [66]

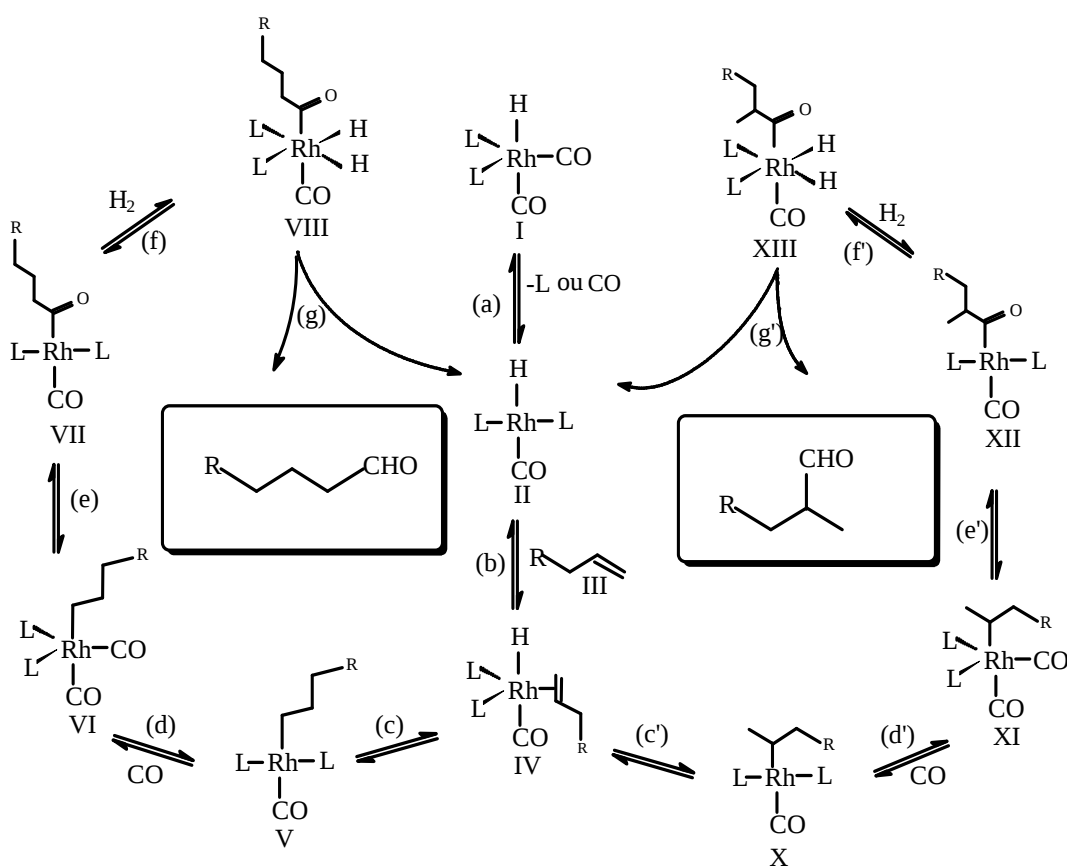


Figura 35: Mecanismo da reação de hidroformilação. [65]

A hidroformilação de monoterpenos (ex. limoneno, pinenos, canfeno, mirceno), alil-aromáticos (ex. estragol, eugenol, safrol) e propenil-aromáticos (ex. isoeugenol, anetol, isosafrol), substratos de ocorrência natural, levam a aldeídos e alcoóis de interesse como fragrâncias, fitossanitários e precursores de fármacos. [67] A potencialidade desse setor no mercado é a oportunidade dos processos catalíticos serem

introduzidos, de forma a se obterem rotas eficientes para a funcionalização destas olefinas. [68]

3.1.3-AMINAÇÃO REDUTIVA

O mecanismo da etapa de aminação da reação de hidroaminometilação pode gerar iminas ou enaminas, em função do tipo de amina. [54] Quando aldeídos reagem com aminas primárias gerando compostos com uma ligação dupla carbono-nitrogênio, são formadas iminas (figura 36[a]). Aminas secundárias não podem originar iminas, mas se o aldeído possui um hidrogênio na posição alfa a carbonila, forma-se uma enamina (figura 36[b]).

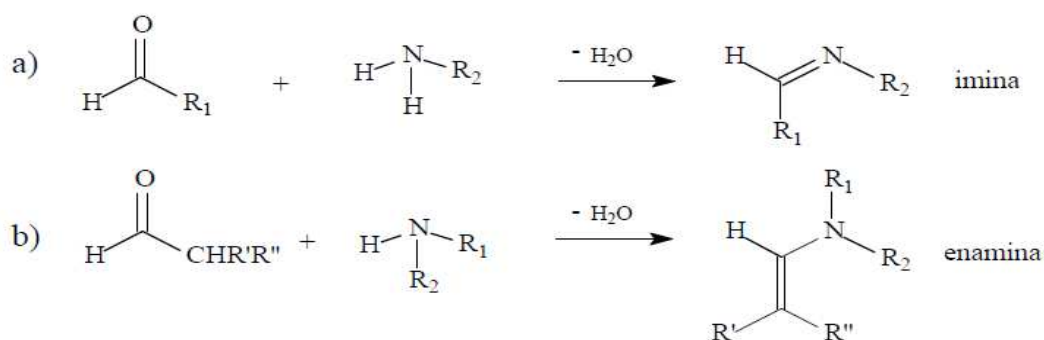


Figura 36: Reação de aminação redutiva para formar iminas ou enaminas. [54]

A primeira etapa do mecanismo de formação da imina e enamina [54] (figura 37, pág. 49), consiste na protonação do derivado carbonilado, levando a formação do íon oxônio correspondente. A etapa seguinte consiste no ataque nucleofílico da amina primária (lado esquerdo da figura 37, pág. 49) ou secundária (lado direito da figura 37, pág. 49) à carbonila ativada, gerando os intermediários hemiaminais N-protonados correspondentes. Em seguida ocorre uma transferência rápida do próton do nitrogênio para o oxigênio (prototropismo) e permite a eliminação de uma molécula de água (desidratação). A remoção da água desloca o equilíbrio na direção dos produtos. Dois íons imínios, A₁ e A₂, podem ser formados quando aminas primárias são usadas como nucleófilos, enquanto o imínio B é obtido quando aminas secundárias são usadas como nucleófilos. Nos ímínios A₁ e A₂, a neutralização ocorre pela perda do hidrogênio ligado ao nitrogênio, formando as iminas E e Z. No imínio B, não há hidrogênio ligado ao nitrogênio e a neutralização ocorre com perda do H α , conduzindo à formação da enamina. Estas reações são comumente catalisadas por traços de ácidos.

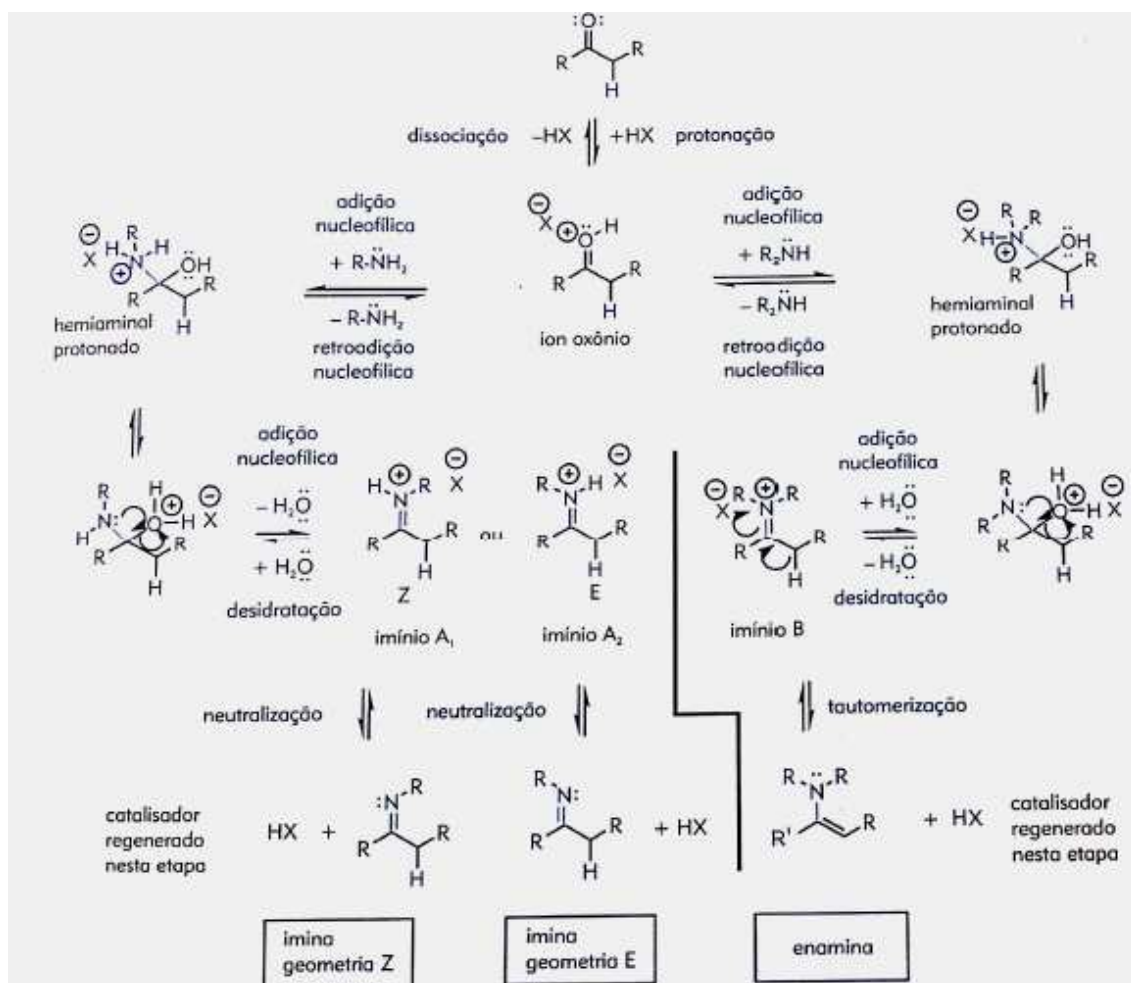


Figura 37: Mecanismo de formação das iminas e enaminas. [54]

3.1.4- HIDROGENAÇÃO

A reação de hidrogenação consiste na adição de um ou mais átomos de hidrogênio a um substrato insaturado. Em geral, estas reações são feitas com hidrogênio molecular, sendo possível, contudo utilizar outras moléculas como fonte de hidrogênio como, por exemplo, alcoóis, ácidos, etc. Estas reações são denominadas reações de transferência de hidrogênio. [2]

Os catalisadores modificados com ligantes de fósforo são atualmente mais utilizados do que os correspondentes não modificados, o que permitiu ampliar as potencialidades da reação de hidrogenação, especialmente no que diz respeito ao efeito do ligante na seletividade da reação. [69-70]

A hidrogenação da enamina ou a imina (figura 38, pág. 50) ocorre no centro de metal de ródio, e envolve a adição oxidativa do hidrogênio, e a migração do hidrogênio para a ligação dupla ou seja a transferência de hidreto. [71] Como última etapa, ocorre a

eliminação redutiva desses grupos conduzindo à formação da amina esperada. Tais condições de reação combinadas, que diferem de uma hidroformilação e hidrogenação da imina ou enamina isoladas, têm conseqüências significativas. Com efeito, a hidrogenação, o último passo da reação de hidroaminometilação é mais lento e requer temperaturas mais elevadas, bem como uma pressão de H_2 superior a pressão de CO (uma razão de 1:2 de CO/ H_2), para hidrogenar diretamente a imina ou enamina.

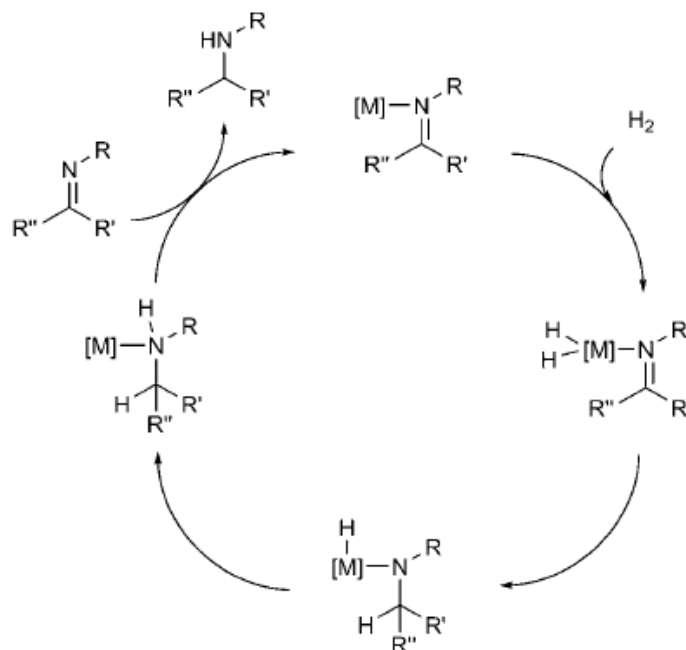


Figura 38: Mecanismo da reação de hidrogenação da imina ou enamina. [71]

3.2-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O objetivo deste capítulo foi estudar a reação de hidroaminometilação do eugenol e do isoeugenol com a di-*n*-butilamina (substratos-modelo), visando obter sistemas eficientes e seletivos para a síntese de aminas de potencial atividade biológica. Embora não óbvio, essa reação está inserida no contexto da catálise *tandem*, pois envolve a hidroformilação, a condensação do aldeído formado com uma amina e a hidrogenação da enamina resultante. Como pré-catalisador foi utilizado um complexo de ródio e a influência dos ligantes ancilares e de promotores ácidos foram estudadas.

3.3- PARTE EXPERIMENTAL

3.3.1- REAGENTES COMERCIAIS

a) Substratos e amina

Eugenol 99% , *Aldrich*

Isoeugenol 98%, *Aldrich*

Di-*n*-butilamina, *Aldrich*

b) Ligantes Fosforados

Trifenilfosfina, 99%. Strem Chemicals

1,1'- bis(difenilfosfino) ferroceno (dppf), *Aldrich*

1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), *Aldrich*

O ligante bidentado 2,2-[bis(difenilfosfino)metil]-1,1-binaftila (NAPHOS) foi doado pelo professor B. Hanson do Virginiatech – EUA.

c) Solvente

O tolueno (Synth) foi purificado em atmosfera de argônio por refluxo com sódio metálico e benzofenona até que persistisse uma coloração azul intensa, quando o mesmo foi destilado e recolhido em vidraria schlenk sob atmosfera inerte.

d) Ácidos

Ácido sulfúrico, *Synth*

Ácido *para*-toluenossulfônico, *Synth*

Ácido trifluorometanossulfônico, *Aldrich*

3.3.2- REAGENTES NÃO-COMERCIAIS

a) Síntese do ligante fosforado tris(*o-terc*-butilfenil)fosfito, $P(O-o-tBuPh)_3$

A síntese do ligante não comercial tris(*o-terc*-butilfenil)fosfito foi obtida por procedimento semelhante descrito na literatura [72] e está relatado a seguir. Um balão tritubulado foi conectado a um condensador de refluxo, acoplado a uma linha de argônio. Sob atmosfera inerte foi preparada uma solução com 2-*terc*-butilfenol (0,15 mol), tricloreto de fósforo (0,050 mol), trietilamina (0,0050 mol) e tolueno (25 mL), sob refluxo constante e temperatura de 100 °C. Após agitação por 24 horas o solvente

foi removido a vácuo e obteve-se um sólido branco. Este sólido consiste em uma mistura do $P(O\text{-}o\text{-}t\text{BuPh})_3$ e do óxido do tris(*o-terc*-butilfenil)fosfito. Devido a presença do óxido de tris(*o-terc*-butilfenil)fosfito é necessário a purificação por coluna cromatográfica preparativa de sílica gel, tendo como eluente uma mistura de hexano e clorofórmio (30% de clorofórmio), para separação do mesmo.

b) Síntese do complexo bis[(1,5-ciclooctadieno)(μ -metoxi)ródio(I)], $[Rh(COD)(\mu\text{-OMe})]_2$

Este produto foi obtido segundo procedimento semelhante ao descrito na literatura. [73] Em vidraria do tipo schlenk, sob atmosfera de argônio, foram adicionados $[Rh(COD)Cl]_2$ (0,50g) e 15 mL de diclorometano seco, formando uma solução de coloração alaranjada. A esta solução, foram adicionados 10 mL de uma solução 0,20 mol/L de NaOH em metanol, observando-se a mudança de coloração para amarelo claro. Depois de 30 minutos, sob agitação, eliminou-se o solvente, a vácuo. O produto foi separado em um funil de vidro sinterizado e lavado com três porções de 10 mL de água e, em seguida, com 15 mL de metanol, para remoção de íons cloreto. Os produtos foram secos a vácuo. Obteve-se um pó amarelado com 98% de rendimento.

3.3.3- INSTRUMENTAÇÃO

a) Análises cromatográficas:

Cromatógrafo a gás SHIMADZU GC-2010.

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

Detector de ionização em chama (310⁰C)

Injetor no modo split com razão de divisão 1:50 (280°C)

Gás de arraste: H₂

Software: programa CG-Solution

Programa de aquecimento

- Temperatura inicial: 50 °C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 20 °C por minuto até 180 °C.
- Rampa de aquecimento: 10 °C por minuto até 310 °C por 10 minutos.

b) Espectrometria de massas acoplada ao cromatógrafo a gás

Espectrômetro SHIMADZU QP2010 - PLUS.

- Método de ionização: impacto eletrônico a 70 eV.
- Coluna capilar apolar RTx ® - 5MS (30m x 0,25mm)

c) Espectrometria de ressonância magnética nuclear:

Espectrômetro Brucker DRX-400 Avance.

- Padrão interno: Tetrametilsilano.
- Solvente: CDCl₃, 99,9%. Aldrich.

3.3.4- TESTES CATALÍTICOS

a) Hidroaminometilação

Em uma autoclave de aço inox 316 de 100 mL foram adicionadas quantidades apropriadas de [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ e quando necessário o ligante de fósforo. A autoclave foi fechada e o sistema purgado por três ciclos de vácuo e argônio. Em um schlenk foi realizada purga por três ciclos de vácuo e argônio e então adicionados, sob atmosfera inerte, o substrato, a amina e tolueno. Quando as reações foram realizadas com adição de ácido, ele foi adicionado após adição da amina. A mistura foi transferida do schlenk para a autoclave, sob atmosfera inerte utilizando uma seringa. A autoclave foi pressurizada a uma pressão total variando de 40 a 80 bar com uma mistura CO/H₂ (1:3) e colocada em um banho de temperatura controlada, sob agitação magnética. Foi realizado acompanhamento cinético durante o período de reação, pela retirada de alíquotas e análise em um cromatógrafo a gás.

3.3.5-IDENTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS

Os produtos de hidroaminometilação formados foram isolados por cromatografia em coluna de sílica usando a mistura hexano e acetato de etila como eluente. Sua identificação foi realizada por um cromatógrafo a gás (CG), cromatógrafo a gás acoplado à espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN). Os produtos provenientes das reações de hidroaminometilação foram caracterizados utilizando as técnicas de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, DEPT 135 e estão apresentados nas figuras 39, 40 e 41. Os espectros dos compostos estão apresentados no anexo II.

Figura 39: Amina linear do eugenol (**9**)

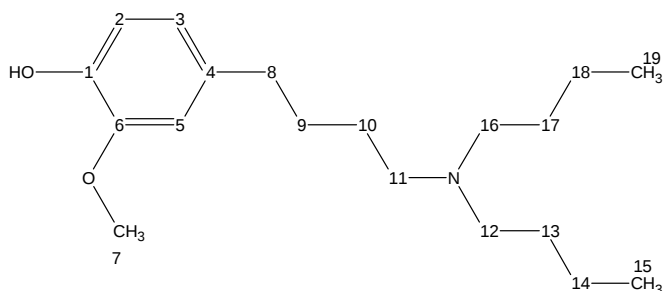


Tabela 11: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para a amina linear do eugenol (**9**)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	143,67
2	6,81	d,1H,Ar:CH	7,6	114,23
3	6,65	d,1H,Ar:CH	7,6	120,79
4		-	-	134,33
5	6,65	d,1H,Ar:CH	7,6	110,98
6	-	-	-	146,23
7	3,86	s, 3H, CH ₃	-	55,78
8	2,54-2,42	m, 2H, CH ₂	-	35,45
9	1,55-1,23	m, 2H, CH ₂	-	26,05
10	1,55-1,23	m, 2H, CH ₂	-	29,65
11	2,54-2,42	m, 2H, CH ₂	-	53,49
12	2,54-2,42	m, 2H, CH ₂	-	53,49
13	1,55-1,23	m, 2H, CH ₂	-	28,51
14	1,55-1,23	m, 2H, CH ₂	-	20,70
15	0,90	t,3H,CH ₃	7,0	14,02
16	2,54-2,42	m, 2H, CH ₂	-	53,49
17	1,55-1,23	m, 2H, CH ₂	-	28,51
18	1,55-1,23	m, 2H, CH ₂	-	20,70
19	0,90	t,3H,CH ₃	7,0	14,02

Amina linear do eugenol (**9**): **EM** (m/z/rel.int.): 307/5 (M⁺); 264/100; 168/15; 142/90; 100/50; 44/20

Figura 40: Amina ramificada beta do eugenol (**10**)

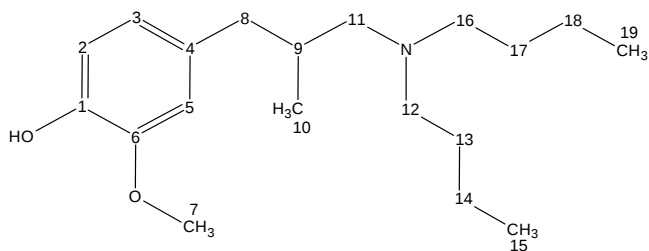


Tabela 12: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para a amina ramificada do eugenol (**10**)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	143,74
2	6,99	m, 1H, Ar:CH	-	114,44
3	6,84	m, 1H, Ar:CH	-	120,55
4		-	-	134,00
5	6,84	m, 1H, Ar:CH	-	110,95
6	-	-	-	146,59
7	4,02	s, 3H, CH ₃	-	55,32
8	2,74-2,55	m, 2H, CH ₂	-	35,32
9	1,99	s, 1H, CH	-	34,03
10	1,11	t, 3H, CH ₃	6,8	18,05
11	2,74-2,55	m, 2H, CH ₂	-	54,29
12	2,74-2,55	m, 2H, CH ₂	-	53,32
13	1,68-1,47	m, 2H, CH ₂	-	28,24
14	1,68-1,47	m, 2H, CH ₂	-	18,05
15	1,11	t, 3H, CH ₃	6,8	13,90
16	2,74-2,55	m, 2H, CH ₂	-	53,32
17	1,68-1,47	m, 2H, CH ₂	-	28,24
18	1,68-1,47	m, 2H, CH ₂	-	18,05
19	1,11	t, 3H, CH ₃	6,8	13,90

Amina ramificada beta do eugenol (**10**): EM (m/z/rel.int.): 307/5 (M⁺); 142/100; 100/58; 44/11.

Figura 41: Amina ramificada alfa do eugenol (**11**)

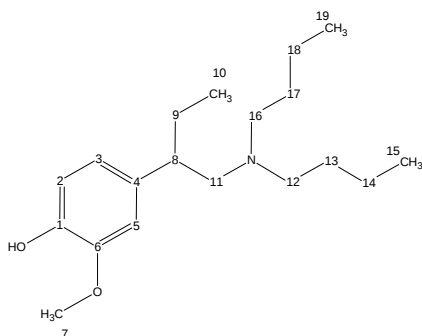


Tabela 13: Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para a amina alfa do eugenol (**11**)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	143,86
2	6,84	d,1H,Ar:CH	8,0	114,14
3	6,65	d,1H,Ar:CH	8,0	120,34
4	-	-	-	136,42
5	6,65	d,1H,Ar:CH	8,0	110,42
6	-	-	-	146,35
7	3,88	s, 3H, CH ₃	-	55,87
8	2,62-2,35	m, 1H, CH	-	45,71
9	1,42-1,21	m, 2H, CH ₂	-	27,57
10	0,75	t, 3H, CH ₃	7,2	12,07
11	2,62-2,35	m, 2H, CH ₂	-	60,66
12	2,49-2,39	m, 2H, CH ₂	-	53,94
13	1,42-1,21	m, 2H, CH ₂	-	28,47
14	1,42-1,21	m, 2H, CH ₂	-	20,53
15	0,86	t, 3H, CH ₃	7,2	14,00
16	2,49-2,39	m, 2H, CH ₂	-	53,94
17	1,42-1,21	m, 2H, CH ₂	-	28,47
18	1,42-1,21	m, 2H, CH ₂	-	20,53
19	0,86	t, 3H, CH ₃	7,2	14,00

Amina ramificada alfa do eugenol (**11**): EM (m/z/rel.int.): 264/5; 142/100; 100/55; 44/30.

3.4-RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.4.1 HIDROAMINOMETILAÇÃO DO EUGENOL COM A DI-N-BUTILAMINA

A hidroaminometilação (HAM) de olefinas é uma reação em três etapas que consiste na hidroformilação da olefina, seguida da condensação do aldeído formado com uma amina primária ou secundária; e a hidrogenação da enamina ou imina formada, obtendo como produto final a amina correspondente.

Na hidroaminometilação do eugenol (**1**) com a di-*n*-butilamina (HNBu₂), em presença do precursor catalítico de ródio [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ e gás de síntese CO/H₂ podem ser formadas: as aminas (**9**, **10** e **11**), e os intermediários da reação os aldeídos (**3**, **4** e **5**) e as enaminas (**6**, **7** e **8**). O produto **2** (isoeugenol) é formado pela isomerização da ligação dupla do eugenol (**1**). Todos os produtos da reação de hidroaminometilação citados acima estão representados na figura 42. (página.58)

Neste estudo descreve-se a hidroaminometilação do eugenol ou isoeugenol com a di-*n*-butilamina (HNBu₂) para síntese de novas aminas com potencial bioatividade.

Alguns conceitos importantes para entendimento dos resultados serão mencionados a seguir. O número expresso pela razão “P/Rh” significa a divisão do número de mol do ligante pelo número de mol do catalisador. A regioseletividade é utilizada para substâncias que possuem um grupo funcional, que pode estar ligado em posições diferentes na molécula do produto. Por exemplo, no teste 1 da tabela 14, na página 59, temos 90% de aminas formadas ao final de 24 horas de reação. Pelo acompanhamento da reação representada na figura 43[a] (página 60), temos 54% da amina **9**, 30% da amina **10** e 6% da amina **11**, o que somam em 90%.

90% de aminas – 100%	90% de aminas – 100%	90% de aminas – 100%
54% amina 9 – X	30% amina 10 – Y	6% amina 11 - Z
X= 60% de 9	Y = 33% de 10	Z = 7% de 11

Desta forma a regioseletividade para o teste 1 da tabela 14, na página 59, será **9:10:11**=60:33:7.

^aA figura composta por todos os produtos provenientes da hidroaminometilação do eugenol ou isoeugenol com a dibutilamina está na página 74 para acompanhamento durante a compreensão dos resultados das tabelas.

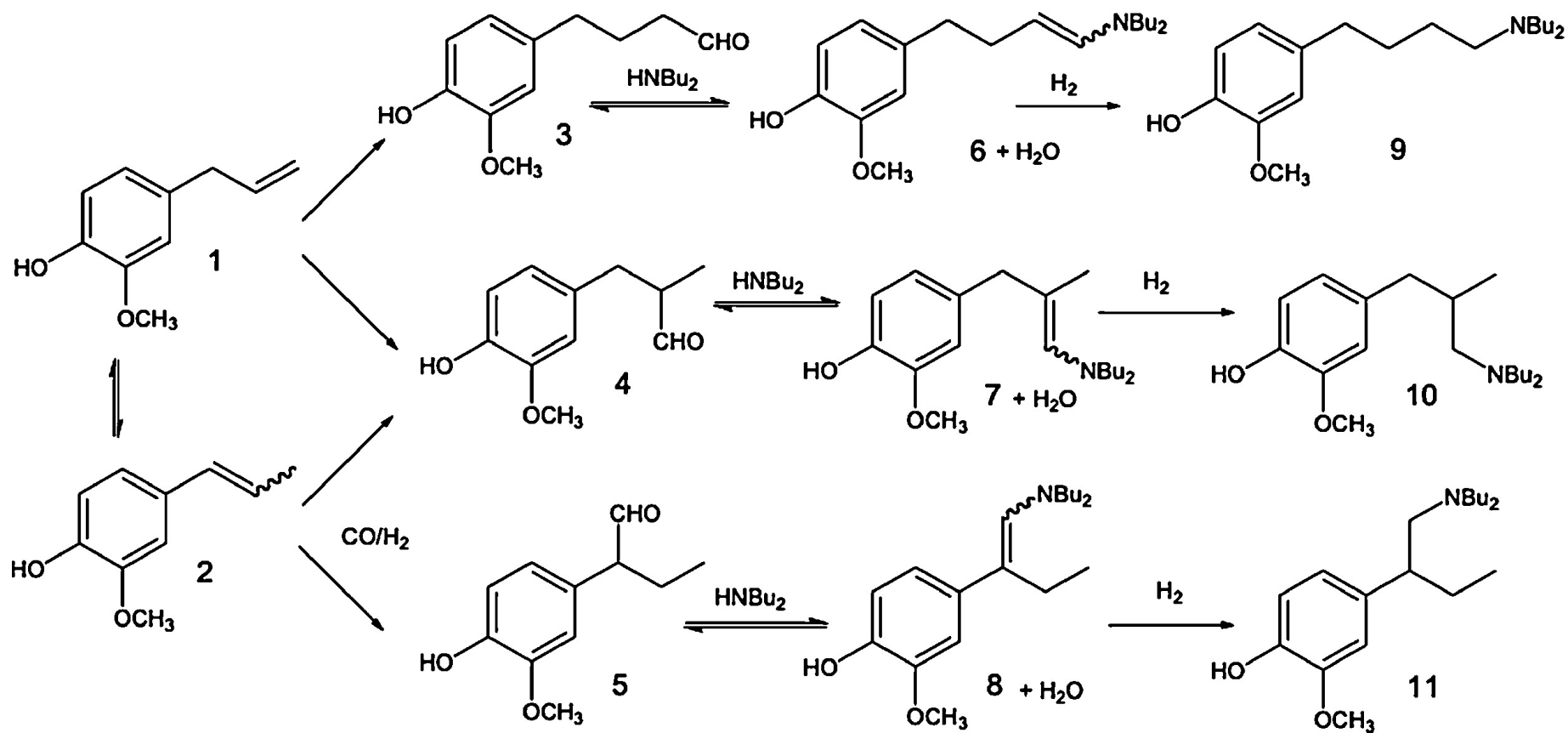


Figura 42: Hidroaminometilação do eugenol ou isoeugenol com a dibutilamina em presença do catalisador de Rh ([Rh(COD)(μ-OMe)]₂).

Tabela 14: Hidroaminometilação do eugenol com a di-*n*-butilamina:Efeito do ligante

Teste	Temp. (°C)	Ligante	Conv. (%)	Distribuição dos produtos (%)			aminas	Aminas (%) ^c 9:10:11
				Isoeugenol	aldeídos	enaminas		
1	100	-	100 ^b	4	1	0	90	60:33:7
2	100	PPh ₃	100	0	24	3	73	96:4:0
3	120	PPh ₃ ^a	98	14	86	0	0	0
4	120	-	100	1	5	0	94	57:35:8
5	120	PPh ₃	100	0	17	0	83	96:4:0

Condições: eugenol (10 mmol), di-*n*-butilamina (10 mmol), [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ (5 x 10⁻³ mmol), ligante (2 x 10⁻² mmol), 40 bar (CO:H₂=1:3), 30 mL tolueno, 24 horas de reação. ^a Hidroformilação do eugenol, ^b 5% de hidrogenação do substrato ^c Regiosseletividade das aminas (9:10:11)

Tabela 15: Hidroaminometilação do eugenol com a di-*n*-butilamina:Efeito da natureza do ligante

Teste	Temp. (°C)	Ligante	P/Rh	Conv. (%)	Distribuição dos produtos (%)			aminas	Aminas (%) ^a 9:10:11
					Isoeugenol	aldeídos	enaminas		
2	100	PPh ₃	2	100	0	24	3	73	96:4:0
6	100	PPh ₃	10	100	0	32	10	58	93:5:2
7	100	^b P(O-o-tBuPh) ₃	2,5	100	0	0	0	100	62:34:4
8	100	^c P(O-o-tBuPh) ₃	20	100	1	2	0	97	59:37:4
9	100	NAPHOS	2	34	3	34	56	7	100:0:0
5	120	PPh ₃	2	100	0	17	0	83	96:4:0
10	120	dppp	2	100	2	15	0	83	92:8:0
11	120	dppf	2	100	3	14	0	83	94:6:0
12	120	NAPHOS	2	100	10	21	5	64	97:3:0

Condições: eugenol (10 mmol), di-*n*-butilamina (10 mmol), ligante (2 x 10⁻² mmol); [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ (5 x 10⁻³ mmol), 40 bar (CO:H₂=1:3), 30 mL tolueno, 24 horas de reação. ^a Regiosseletividade das aminas (9:10:11). ^b P(O-o-tBuPh)₃ (2,5 x 10⁻² mmol) ^c P(O-o-tBuPh)₃ (20 x 10⁻² mmol)

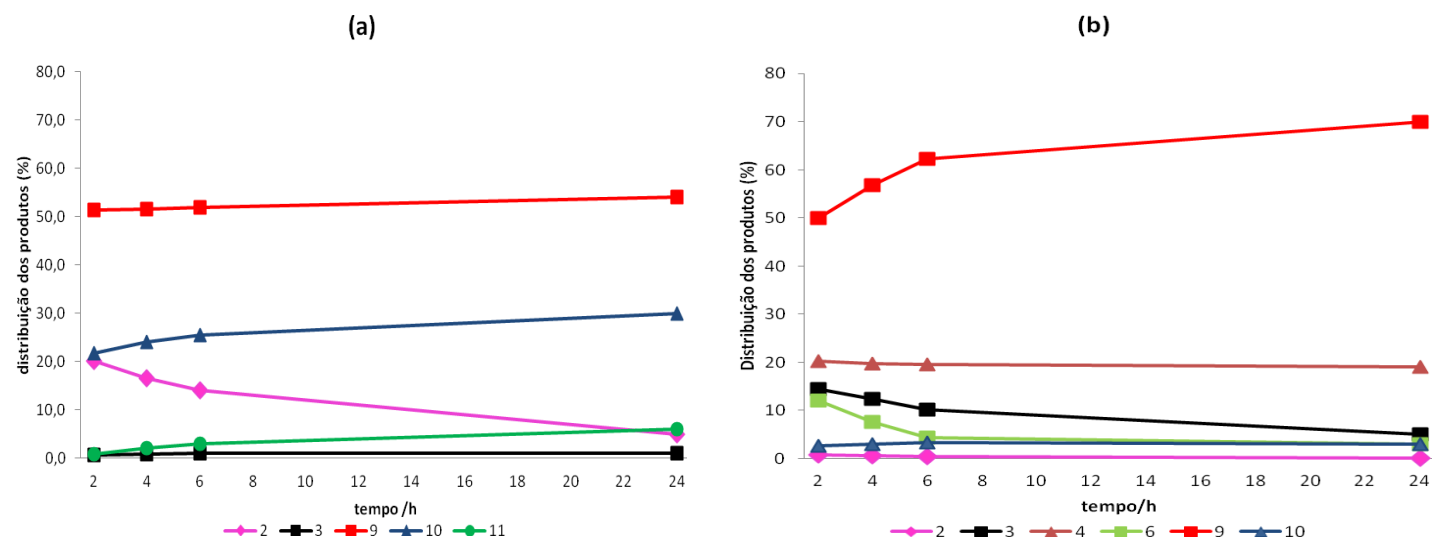


Figura 43: Hidroaminometilação do eugenol com a di-n-butilamina a 100⁰C: (a) sistema sem PPh₃ (b) sistema em presença da PPh₃

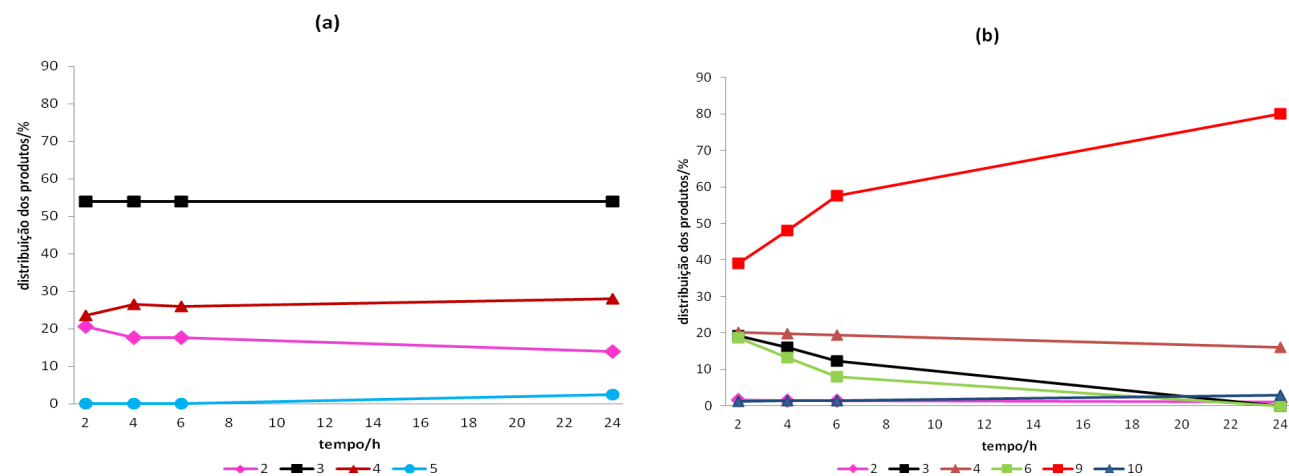


Figura 44: (a) Hidroformilação do eugenol a 120⁰C (b) Hidroaminometilação do eugenol a 120⁰C

Os resultados na tabela 14, na página 59, demonstram o efeito da variação das condições de reação e do ligante nas reações de hidroaminometilação. Nos testes 1 e 2 (tabela 14, pág. 59) pode ser comparado a hidroaminometilação do eugenol (**1**) com a di-*n*-butilamina (HNBu₂), no sistema na presença ou ausência da PPh₃ a 100 °C. O sistema sem PPh₃ (teste 1, tabela 14, pág. 59) apresenta-se bastante reativo com uma conversão completa do substrato em apenas duas horas de reação, porém com uma regiosseletividade pobre, tendo 14% de isoeugenol (**2**) formado, representado pela figura 43[a] (pág. 60). Após 24 horas de reação, os intermediários são convertidos em 90% de aminas (54% de **9**, 30% de **10** e 6% de **11**).

Com adição de dois equivalentes de PPh₃, a 100 °C, (teste 2, tabela 14, pág 59), observa-se um melhor controle da seletividade do sistema na etapa de hidroformilação, e uma diminuição drástica da isomerização (isoeugenol) e hidrogenação do substrato. Pelo acompanhamento da reação representado na figura 43[b] (página 60), em apenas 2 horas de reação observa-se 50% de formação da amina linear **9**, todavia, a hidrogenação da enamina **6** é mais lenta. Os aldeídos **3** e **4** e a enamina **6** são observados em quantidades significativas, após 2 horas de reação. E após 24 horas de reação, o equilíbrio da reação desloca os intermediários **3** e **6** para a formação da amina linear **9** (70%).(figura 43[b], pág. 60) No entanto, apesar de 20% de aldeído **4** ter sido formado em duas horas de reação, a enamina **7** não foi observada, e a taxa de conversão após 24 horas de reação, para a amina ramificada **10** (3%) é baixa.

O aumento da temperatura de 100 °C para 120 °C promove a conversão de aldeídos em enaminas e posteriormente sua hidrogenação, com maior eficiência sendo que, o rendimento para as aminas sobe de 73% para 83% (comparar teste 2 e 5, tabela 14, pág. 59).

A seletividade da reação de hidroaminometilação é definida na etapa de hidroformilação, embora a seletividade das aminas seja influenciada por todas as etapas do processo. Este fato pode ser observado pela comparação dos testes 3 e 5, da tabela 14 na página 59. O teste 3 (tabela 14, pág. 59) representado na figura 44[a] (pág. 60), consiste na hidroformilação do eugenol, a 120 °C, em presença da PPh₃. A hidroformilação apresenta uma conversão completa em 2 horas de reação com formação de 86% de aldeídos e uma regiosseletividade ao final de 24 horas de reação de **3:4:5**=64:33:3. Contudo, a reação de hidroaminometilação do eugenol, nas mesmas condições da reação de hidroformilação, apresenta ao final de 24 horas de reação, 83% de aminas (teste 5, tabela 14, pág. 59) com uma regiosseletividade de **9:10**=96:4. (figura

44[b], pág. 60) Embora a regioseletividade seja definida na fase de hidroformilação (irreversível), foi possível obter uma elevada regioseletividade dentro da classe das aminas para a amina linear **9** (96%), devido a uma separação cinética nas etapas de condensação do aldeído com a amina e hidrogenação da respectiva enamina, ou seja, o aldeído linear reage mais rapidamente, que os ramificados.

Comparando o teste 2 com o teste 6 da tabela 15, na página 59, observa-se que, com o aumento da razão P/Rh para 10, a etapa de hidrogenação da enamina é desfavorecida. Em uma concentração mais elevada de PPh_3 , as espécies de ródio contendo um ou nenhum ligante de fósforo devem ser reduzidas e estas espécies, que têm comparativamente menor densidade eletrônica no centro do metal, parecem desempenhar um papel importante na etapa de hidrogenação da enamina. [61,73]

A adição do tris(*o*-*terc*-butilfenil)fosfito $\text{P}(\text{O-}o\text{-tBuPh})_3$ (figura 45) na reação de hidroaminometilação do eugenol com a di-*n*-butilamina, a 100 °C e 40 bar de pressão, conforme testes 7 e 8 (tabela 15, pág. 59), mesmo a uma razão P/Rh de 20, torna o sistema muito mais reativo quando comparado ao sistema em presença da PPh_3 . Entretanto, o sistema em presença do fosfito $\text{P}(\text{O-}o\text{-tBuPh})_3$ apresenta uma pobre regioseletividade para as aminas.

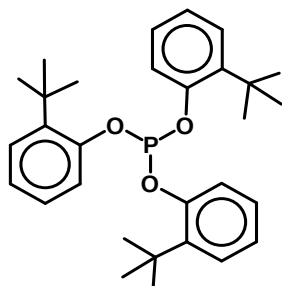


Figura 45: $\text{P}(\text{O-}o\text{-tBuPh})_3$:Tris(*o*-*terc*butilfenil)fosfito

A explicação desta elevada atividade é a capacidade π -aceptora do fosfito $\text{P}(\text{O-}o\text{-tBuPh})_3$ [74-75], que favorece a coordenação da olefina interna, associada ao fato de que, devido ao seu elevado ângulo de cone, apenas um ligante deve se coordenar ao fósforo. Assim, uma espécie catalítica contendo apenas um fosfito sofre menos impedimento estérico que aquelas contendo, por exemplo, duas moléculas de trifenilfosfina. Um ângulo de cone θ relativamente pequeno como o do ligante PPh_3 (tabela 16, pág. 63) possibilita a existência em equilíbrio dos complexos de ródio com uma, duas ou três fosfinas e nem todas essas espécies são ativas.

Tabela 16: Basicidade χ e ângulos de cone θ para os ligantes de P selecionados.

Ligante Fosforado	χ	θ
Trifenilfosfina (PPh_3)	13,25	145 ^a
Tris(<i>o</i> - <i>terc</i> butilfenil)fosfito [$\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuPh})_3$]	30,25	175 ^a

A fim de melhorar a regioselectividade para o produto linear na etapa de hidroformilação, foi empregado o quelante bidentado 2,2-bis ((difenilfosfino)-metil) - 1,1'-binaftila (NAPHOS) (figura 46) como auxiliar.

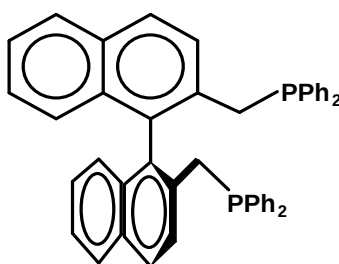


Figura 46: NAPHOS: 2,2-[bis(difenilfosfino)metil]-1,1'-binaftila

Em um trabalho anterior, [67] empregou-se com sucesso a NAPHOS para favorecer a regioselectividade para os produtos lineares na hidroformilação de olefinas alil aromáticas, tais como éter metil eugenol, eugenol e safrol.

Na condição avaliada para reação de hidroaminometilação do eugenol (**1**) com a di-*n*-butilamina (HNBu_2), em presença da NAPHOS, com uma temperatura de 100 °C e razão molar P/Rh de 2 (teste 9, tabela 15, pág. 59), o sistema apresenta um fraco desempenho, onde após 24h, apenas 34% do substrato foi convertido e 7% de aminas foram formadas.

Com o ligante bidentado NAPHOS, a maioria das espécies de ródio no meio reacional contém dois átomos de fósforo; essas espécies são muito ricas em elétrons para realizar de forma eficiente a hidrogenação da enamina sob as condições empregadas. Entretanto com o aumento da temperatura da reação para 120 °C em presença da NAPHOS (teste 12, tabela 15, pág. 59), a HAM do eugenol (**1**) com a di-*n*-butilamina (HNBu_2), mostrou ser mais eficiente, mas apenas 64% do substrato foi convertido em aminas após 24h.

Outros ligantes bidentados como o 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) (figura 47) e o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (figura 48) foram testados na reação de hidroaminometilação do eugenol com a di-*n*-butilamina, a 120⁰C e 40 bar de pressão.

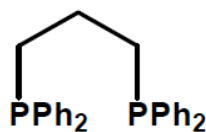


Figura 47: dppp: 1,3-bis(difenilfosfino)propano

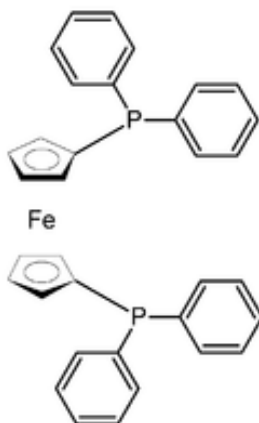


Figura 48: dppf: 1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno

Os resultados das reações de hidroaminometilação com os ligantes bidentados dppp e dppf, na razão P/Rh de 2, apresentaram resultados semelhantes a PPh₃, (testes 5, 10 e 11 da tabela 15, pág. 59) ou seja, um rendimento (rendimento: conversão x seletividade/100) de 83% para as aminas, com uma regioseletividade para a amina linear **9** entre 92-97%.

A hidroformilação dos substratos alil aromáticos em presença da dppp [67] com ângulo de cone de 85⁰, na razão P/Rh de 40, promove a formação de espécies de ródio pentacoordenadas com a fosfina na posição axial-equatorial, o que favorece a formação do aldeído ramificado, com uma seletividade em torno de 70%. A hidroformilação de alil aromáticos em presença de ligantes bidentados com ângulo de cone em torno de 120⁰ e razão P/Rh de 40, favorecem a formação de espécies de ródio com a fosfina na posição equatorial-equatorial, o que favorece a formação de aldeídos lineares. [67] (figura 49, pág. 65)

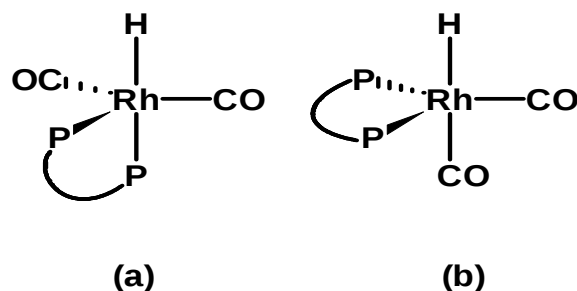


Figura 49: Espécies catalíticas de Rh com ligantes bidentados: (a) Coordenação axial-equatorial (b) Coordenação diequatorial

Desta forma, os resultados da HAM do eugenol (**1**) com a di-*n*-butilamina (HNBu₂) em presença dos ligantes dppp e dppf sugerem que como a razão P/Rh de 2 é baixa, podem existir no meio reacional espécies de ródio sem fósforo coordenado, o que desvia o comportamento esperado para estes ligantes.

3.4.2 - EFEITO DA ADIÇÃO DO ÁCIDO DE BRÖNSTED

Em trabalhos anteriores [55,76-78], foi relatado que a adição de ácidos é benéfica para a hidroaminometilação, embora as razões permaneçam desconhecidas. A fim de obter algum esclarecimento sobre este assunto, realizamos um estudo comparativo empregando ácidos fortes da mesma natureza, mas com diferentes pKa e capacidades de coordenação. Os resultados são apresentados na tabela 17. Os ácidos testados nas reações de HAM foram: ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido *p*-toluenossulfônico (HOTs) e ácido trifluorometanossulfônico (HOTf). (figura 50)

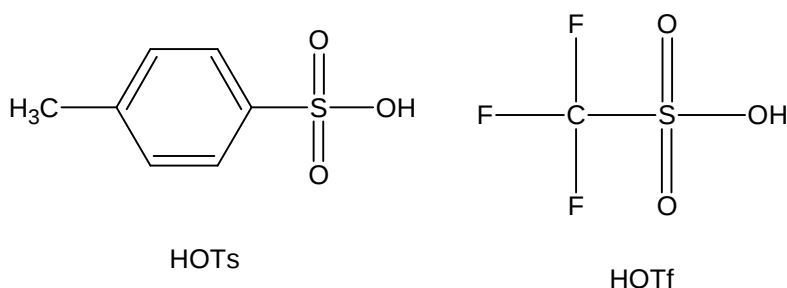


Figura 50: HOTs: ácido *p*-toluenossulfônico, HOTf ácido trifluorometanossulfônico

A reação em presença de PPh₃, à 120 °C e na ausência de ácidos (teste 5, tabela 17, pág. 66), se mostrou bastante eficiente, com 83% do produto convertido em aminas, apresentando uma elevada regioseletividade dentro da classe das aminas.

Tabela 17: Hidroaminometilação do eugenol com a di-*n*-butilamina: Efeito do ácido de Bröntesd

Teste	Ligante	P/Rh ^a	ácido	Temp./ °C	Conv./ %	Distribuição dos produtos (%)				Aminas (%) ^b 9:10:11
						isoeugenol	aldeídos	enaminas	aminas	
5	PPh ₃	2	-	120	100	0	17	0	83	96:4:0
13	PPh ₃	2	H ₂ SO ₄ ^c	120	86	13	76	9	2	94:6:0
14	PPh ₃	2	HOTs ^c	120	100	0	23	0	75	89:11:0
15	PPh ₃	2	HOTf ^c	120	100	1	11	0	88	84:14:2
7	NAPHOS	2	-	100	34	3	34	56	7	100:0:0
16	NAPHOS	2	HOTf ^d	100	100	5	9	0	86	99:1:0
17	NAPHOS	20	HOTf ^d	100	100	2	5	0	93	99:1:0
18	NAPHOS	40	HOTf ^d	100	100	2	3	0	95	98:2:0

Condições: eugenol (10 mmol), di-*n*-butilamina (10 mmol), [Rh(cod)(μ-OMe)₂] (5 x 10⁻³ mmol), 40 bar (CO:H₂=1:3), 30 mL tolueno, 24 horas de reação.^a Razão molar P/Rh ^b Regiosseletividade das aminas ^c1,0 mmol (H₂SO₄: ácido sulfúrico; HOTs: ácido *p*-toluenossulfônico; HOTf: ácido trifluorometanossulfônico), ^d 2,0 mmol (HOTf: ácido trifluorometanossulfônico).

Surpreendentemente, nas mesmas condições, mas com a adição de ácido sulfúrico (10 mol% em relação ao eugenol) o sistema se tornou menos ativo, tanto na etapa da hidroformilação quanto na etapa da hidrogenação da enamina. Apenas 2% de aminas foram formadas após 24 horas de reação, apesar do fato de 86% do substrato ter sido convertido em produtos (teste 13, tabela 17, pág. 66).

Comparando-se o sistema na ausência de ácido (teste 5, tabela 17, pág. 66) com o sistema em presença de ácido *p*-toluenossulfônico (teste 14, tabela 17, pág. 66) é possível observar que, após 24 horas de reação, uma menor quantidade de aminas foi formada, mas a proporção para a amina ramificada **10** foi aumentada. A última observação sugere que o sistema tornou-se mais eficiente para o hidrogenação da enamina ramificada **7**.

Empregando-se um ácido consideravelmente mais forte, o ácido trifluorometanossulfônico (HOTf), sob as mesmas condições de reação (teste 15, tabela 17, pág. 66), a HAM tornou-se consideravelmente mais eficiente com 88% de aminas formados em 24h. A enamina ramificada **7** foi também convertida a uma taxa superior, promovendo a formação de **10**, que corresponde a 14% das aminas formadas.

O efeito promotor do ácido na HAM pode ser explicado de duas maneiras. [55, 77] Empregando-se um ácido forte, o tetrafluorobórico (HBF₄) como um promotor, Beller e colaboradores [55] sugeriram que o papel do ácido seria protonar a imina ou enamina intermediária, formando o íon amônio correspondente ou um sal de amônio o qual poderia ser hidrogenado com mais facilidade. Behr e colaboradores [77] empregaram os sais de amônio dos ácidos com diferentes pK_a, em vez das aminas homólogas. Os autores sugeriram que o efeito do ácido poderia estar relacionado com a formação de espécies catiônicas de ródio, que são mais eficientes para a hidrogenação da imina ou enamina. Com efeito, os complexos catiônicos de ródio são eficientes catalisadores para hidrogenar ligações duplas C=C em moléculas contendo outros grupos de coordenação [79], tais como enaminas.

Em um estudo estequiométrico, Kalck e colaboradores [80] demonstraram que a interconversão de espécies catiônicas e neutras com o ródio são relevantes para a HAM. Quando o ácido *p*-toluenossulfônico foi adicionado a espécies neutras de ródio, estas foram prontamente convertidas em espécies catiônicas. No entanto, quando o *p*-toluenossulfonato piperidínio foi empregado em lugar do ácido *p*-toluenossulfônico, a formação das espécies catiônicas não ocorreu, mesmo após 24 h.

A força dos ácidos utilizados neste trabalho variou significativamente, onde para o ácido sulfúrico o pK_{a1} é de - 3, para HOTs é de - 2,8, e para HOTf é de -14. Se por um lado, como utilizou-se um excesso de 5-10 vezes de dibutilamina em relação ao ácido, um efeito de nivelamento é esperado e, no início da reação, todo o ácido deve protonar a dibutilamina para formar íon dibutilamônio, por outro lado, os contra-aniões têm capacidades de coordenação diferentes ($SO_4^{2-} > OTs^- > OTf^-$) e a capacidade de hidrogenação da enamina no sistemas segue a inversão desta ordem. Mesmo que o íon amônio seja ácido suficiente para promover a formação de complexos catiônicos, na presença de um contra-íon coordenante, um complexo neutro seria imediatamente formado. Assim apenas ácidos fortes, que geram um íon não-coordenante pela perda de hidrogênio, podem produzir um complexo catiônico estável. Esta observação pode ser interpretada como favorecendo a hipótese de que o íon amônio é ácido o suficiente para promover a formação do complexo catiônico de forma eficiente, e promover a hidrogenação das enaminas, desde que o contra íon não forme uma espécie neutra. Contudo, isso não exclui a hipótese de que o efeito do ácido pode ser para protonar a enamina favorecendo a sua hidrogenação através da formação do íon imínio. Na verdade, a HAM pode ser realizada usando o sal de amônio da amina homólogo [77], e é provável que ambos os efeitos sejam importantes.

Independentemente da explicação, de qual é o real caminho da reação, o ácido trifluorometanossulfônico (ácido trifílico) provou ser um promotor excelente para a HAM do eugenol.

Assim, nós decidimos testar a NAPHOS na presença de HOTf, pois este ligante mostrou bom desempenho na HAM de dodeceno com dimetilamina para formar aminas lineares, na presença de HBF_4 . [78]

O sistema NAPHOS na presença de HOTf (20 mol% em relação para o substrato) foi testado em diferentes quantidades de NAPHOS, como mostrado nos testes 16,17,18, tabela 17, pág. 66) Sob estas condições a HAM do eugenol com a di-*n*-butilamina foi altamente eficiente e a amina linear foi formada com 99% de seletividade. O aumento na regioseletividade, com o aumento da concentração da NAPHOS já foi observado anteriormente [78] e o efeito foi atribuído ao aprisionamento de espécies de ródio, o favorecimento da formação das espécies de ródio pentacoordenadas com a fosfina na posição diequatorial, o que leva a formação do aldeído linear, eliminando espécies de ródio sem ligantes.

Um efeito surpreendente é o fato de que a hidrogenação da enamina parece ser mais eficiente em concentrações de NAPHOS mais elevadas, comportamento oposto do observado na ausência do ácido. Este fato sugere que, na presença de um ácido forte, tendo um contra-íon não coordenante como o HOTf, o catalisador é mais eficiente para a hidrogenação da enamina em presença de ligantes doadores de elétrons. [73]

O teste 18 (tabela 17, pág. 66) demonstra que através da utilização do sistema de Rh/NAPHOS/HOTf, o eugenol pode ser convertido na amina linear **9** com um rendimento quase quantitativo.

3.4.3-HIDROAMINOMETILAÇÃO DO ISOEUGENOL COM A DI-N-BUTILAMINA

Com o objetivo de otimizar as condições de reação para obtenção da amina ramificada **11** (figura 42, pág. 58), realizou-se o estudo da reação de hidroaminometilação do isoeugenol (**2**) com a di-*n*-butilamina (HNBu₂), em presença do precursor catalítico de ródio [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ e gás de síntese CO/H₂.

A reação de hidroaminometilação do isoeugenol (**2**) com a di-*n*-butilamina (HNBu₂), a 120°C e 40 bar, apresentado na tabela 18, página 71, teste 19, é bem mais lenta quando comparado ao eugenol (**1**), pois em 24 horas de reação, apresenta uma conversão de 96% (figura 51[a], pág. 72), enquanto o eugenol em duas horas possui uma conversão completa do substrato. Isso pode ser explicado pelo fato do isoeugenol ser uma substância com ligação dupla interna, o que dificulta a coordenação da olefina à espécie catalítica. Nas condições de reação testadas obtiveram-se 21% de formação da amina ramificada **11** e 40% da amina ramificada **10**. Pela presença da amina linear **9** (28%), observa-se que nestas condições o substrato sofre intensa isomerização, conforme representado na figura 51[b], pág. 72].

Com o intuito de minimizar a isomerização, a pressão foi aumentada para 80 bar CO/H₂ (1:3) e observou-se uma diminuição da amina **9**, apresentando uma regiosseletividade de **9:10:11**=25:43:32 (teste 20, tabela 18, pág. 71); quando comparado à reação de 40 bar (teste 19, tabela 18, pág. 71) **9:10:11**=31:45:24. Com a diminuição da temperatura para 100°C (teste 21, tabela 18, pág. 71), o sistema se tornou mais seletivo para a amina **11**, apresentando uma regiosseletividade de **11:10:9**=47:42:11, pela diminuição da isomerização do sistema.

Para melhorar ainda mais a seletividade, para a amina ramificada **11**, realizou-se a hidroaminometilação do isoeugenol com a dibutilamina em presença da PPh_3 , nas melhores condições encontradas (100°C , pressão 80 bar CO/H_2 (1:3)).

O sistema em presença da PPh_3 é bastante seletivo para amina ramificada **11**, pois apresenta uma regioseletividade para a amina **11** de 78% (tabela 19, teste 22, pág. 71), porém a presença do ligante de fósforo desacelera as reações de condensação da amina e hidrogenação da enamina, pois em 24 horas de reação ainda restam 34% de aldeído ramificado **5** a serem convertidos em enamina **8** e amina homóloga **11**. (figura 52, pág. 72)

Com o objetivo de manter a seletividade e aumentar a atividade do sistema, realizou-se a reação de hidroaminometilação do isoeugenol com a di-*n*-butilamina em presença do fosfito tris(*o*-*terc*-butilfenil)fosfito ($\text{P}(\text{O}-o\text{-tBuPh})_3$), nas melhores condições testadas.

Na hidroaminometilação do isoeugenol com a di-*n*-butilamina em presença do fosfito ($\text{P}(\text{O}-o\text{-tBuPh})_3$) (teste 23, tabela 19, pág. 71), observou-se uma conversão de 100% em praticamente duas horas de reação, bem mais rápida que no sistema sem ligante e com 68% da amina ramificada **11** formada. (figura 53, pág. 72) No sistema em presença do fosfito $\text{P}(\text{O}-o\text{-tBuPh})_3$ as etapas de condensação da amina e hidrogenação da enamina são muito rápidas, pois as enaminas não são observadas em quantidades significativas no transcorrer da reação.

No sistema promovido pelo fosfito $\text{P}(\text{O}-o\text{-tBuPh})_3$, a sua capacidade π -aceptora e seu elevado ângulo de cone, que propicia apenas a coordenação de um ligante à espécie catalítica, favorecem a coordenação da olefina (principalmente uma olefina de dupla interna como o isoeugenol) e promovem uma elevada atividade ao sistema. Como a hidrogenação é também eficiente com esse catalisador, a sequência de HAM é eficiente como um todo e a amina ramificada **11** é formada com 68% de rendimento.

Como o sistema em presença do fosfito $\text{P}(\text{O}-o\text{-tBuPh})_3$ é bastante ativo, realizou-se a reação de hidroaminometilação do isoeugenol com a dibutilamina a 80°C (teste 24, tabela 19, pág. 71), com o intuito de suprimir completamente a isomerização e aumentar ainda mais a regioseletividade para a amina ramificada **11**.

Tabela 18: Hidroaminometilação do isoeugenol com a di-*n*-butilamina: Efeito da temperatura e pressão

Teste	Temp. (°C)	P(CO:H ₂) bar	Conv. (%)	Distribuição dos produtos (%)				Aminas (%) ^a 9:10:11
				eugenol	aldeídos	enaminas	aminas	
19	120	40	96	5	2	0	89	31:45:24
20	120	80	100	3	6	0	92	25:43:32
21	100	80	100	2	7	0	91	11:42:47

Condições: isoeugenol (10 mmol), di-*n*-butilamina (10 mmol), [Rh(cod)(μ-OMe)]₂ (5 x 10⁻³ mmol), Pressão (CO:H₂=1:3), 30 mL tolueno, 24 horas de reação. ^a Regiosseletividade das aminas

Tabela 19: Hidroaminometilação do isoeugenol com a d-*n*-ibutilamina: Efeito do ligante

Teste	ligante	Temp. (°C)	Conv. (%)	Distribuição dos produtos (%)				Aminas (%) ^a 9:10:11
				eugenol	aldeídos	enaminas	aminas	
22	PPh ₃ ^b	100	89	2	43	0	45	2:20:78
23	P(O- <i>o</i> -tBuPh) ₃ ^c	100	100	0	3	0	97	2:28:70
24	P(O- <i>o</i> -tBuPh) ₃ ^c	80	100	0	8	0	92	2:17:81

Condições: isoeugenol (10 mmol), di-*n*-butilamina (10 mmol), [Rh(cod)(μ-OMe)]₂ (5 x 10⁻³ mmol), Pressão 80 bar (CO:H₂=1:3), 30 mL tolueno, 24 horas de reação. ^a Regiosseletividade das aminas ^b PPh₃ 2 x 10⁻² mmol ^c P(O-*o*-tBuPh)₃ 5 x 10⁻² mmol.

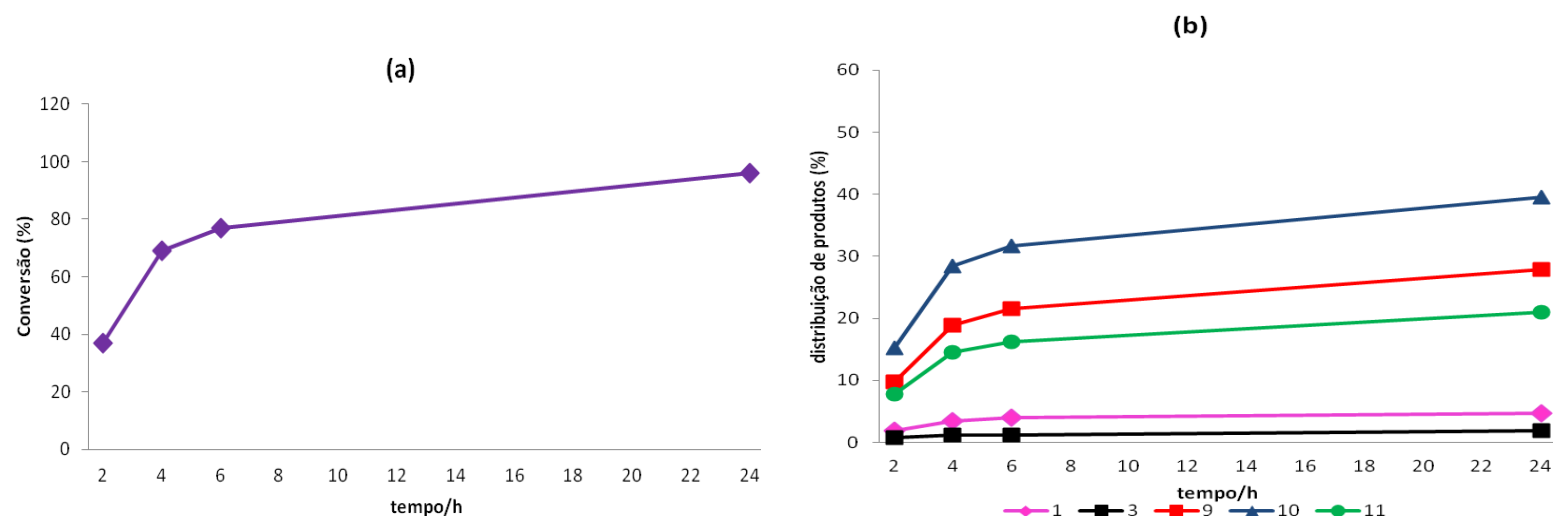


Figura 51: Hidroaminometilação do Ioeugenol com a di-*n*-butilamina à 120°C e 40 bar CO/H₂ (1:3) (a) conversão (b) distribuição dos produtos

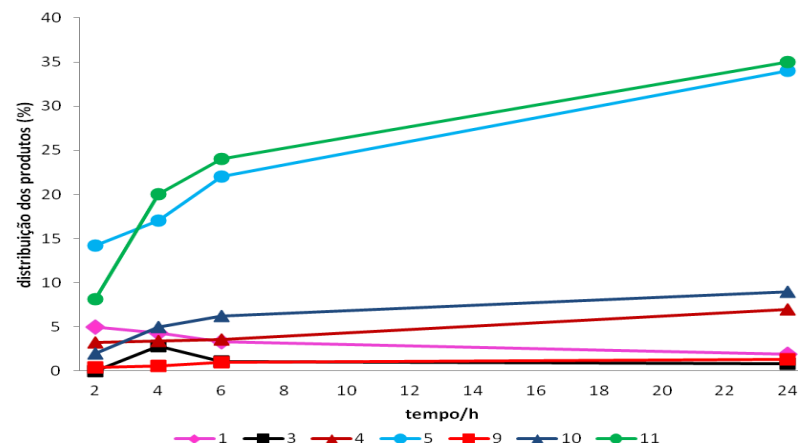


Figura 52: Hidroaminometilação do Ioeugenol com a di-*n*-butilamina a 100°C.

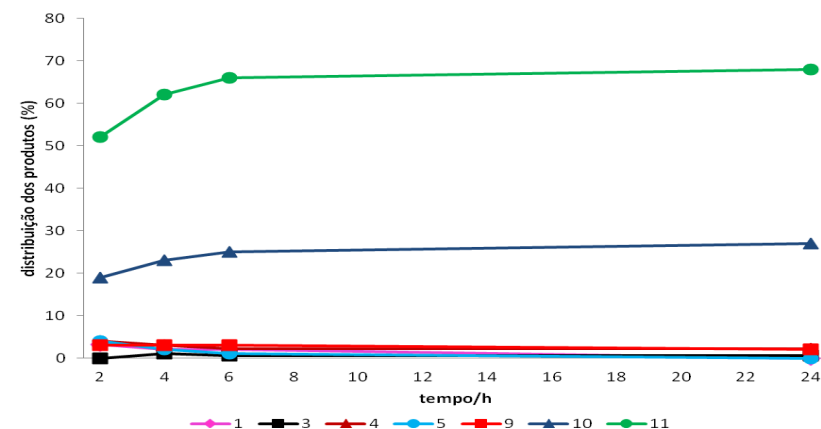


Figura 53: Hidroaminometilação do Ioeugenol com a di-*n*-butilamina a 80°C.

Foi obtido um bom rendimento para a amina ramificada **11** de 74% (figura 53, página 72), o que é surpreendente, por se tratar de uma hidroaminometilação de uma olefina de ligação dupla interna.

3.5- CONCLUSÃO

A hidroaminometilação do eugenol (**1**) um produto natural renovável disponível a partir de óleos essenciais de diferentes plantas, com a di-*n*-butilamina (HNBu₂), em presença do precursor catalítico de ródio [Rh(COD)(μ-OMe)₂]; foi realizada pela primeira vez e desta reação, três novas aminas (**9,10,11**) foram obtidas com rendimentos elevados, pela determinação das condições reacionais adequadas.

Na hidroaminometilação do eugenol, a reação foi altamente seletiva para a amina linear **9**, que foi produzida com 93% de rendimento, em função da presença do ligante NAPHOS como ligante auxiliar e do ácido trifluorometanossulfônico como aditivo. Três ácidos fortes da mesma natureza, mas com pKa e capacidade de coordenação diferentes foram testados, sendo que o contra íon do ácido que se apresentou menos coordenante se tornou o mais eficiente para o processo. O ácido trifluorometanossulfônico (ácido triflico), que é mais estável do que o HBF₄ relatado na literatura, provou ser um promotor excelente para a hidroaminometilação do eugenol catalisada por complexos de ródio em presença de fosfinas bidentadas (NAPHOS) como auxiliares.

Nas reações de hidroaminometilação de olefinas internas com o isoeugenol (**2**) com o sistema promovido pelo tris(*o-terc*-butilfenil)fosfito, a seletividade para a amina ramificada **11** chegou a 74%. O sistema com fosfito é mais ativo para a hidroformilação de olefinas internas que os sistemas em presença ou ausência de fosfinas em condições de reação semelhantes. A explicação desta elevada atividade é a capacidade π -aceptora do fosfito, que favorece a coordenação da olefina interna, associada ao fato de que, devido ao seu elevado ângulo de cone (175°), apenas um ligante se coordena ao fósforo, deixando lugar para a coordenação de olefinas estericamente mais impedidas.

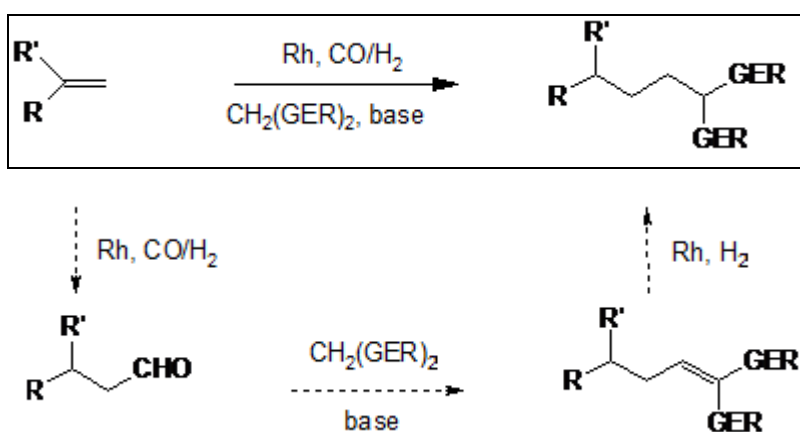
.

CAPÍTULO 4
HIDROFORMILAÇÃO/KNOEVENAGEL/
HIDROGENAÇÃO

4.1 INTRODUÇÃO

4.1.1 HIDROFORMILAÇÃO/KNOEVENAGEL/ HIDROGENAÇÃO

A sequência hidroformilação/condensação de Knoevenagel/ hidrogenação (HKH), catalisada por um complexo de ródio(I) e a piperidina foi descrita por Breit [81]. Olefinas são transformadas nos respectivos aldeídos que sofrem *in situ* a condensação de Knoevenagel com compostos contendo o grupo metilênico ativado como malonatos, β -cetoesteres e β -dicetonas, formando compostos dicarbonílicos. Além disso, a ligação dupla C=C formada na reação de Knoevenagel é hidrogenada em um processo promovido pelo complexo de ródio, que é também o catalisador para a etapa de hidroformilação. (figura 54)



R=alquila; R'=alquila ou hidrogênio; GER=grupo retirador de elétrons

Figura 54: Sequência hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação

As reações de hidroformilação e hidrogenação foram revisadas no capítulo 2 desta tese e neste capítulo será dada maior ênfase à reação de condensação de Knoevenagel.

4.1.2- CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

A reação de Knoevenagel pertence à classe geral das condensações do tipo aldólicas, catalisadas por bases [82], e deve seu nome ao químico alemão Emil Knoevenagel [83]. Essa reação ocorre entre um composto carbonílico (aldeídos ou

cetonas, composto 1, na figura 55) e moléculas contendo grupos metilênicos ativados (composto 2) formando olefinas de peso molecular mais alto (composto 3). [84]. Convencionalmente, essa reação é catalisada por bases, tais como aminas, em meio homogêneo.

Na condensação de Knoevenagel, nos compostos com os quais os aldeídos ou cetonas se condensam, o hidrogênio metilênico é ácido, pois o metileno está vizinho a um ou mais grupos como CN, COOR, COR, entre outros. A acidez do hidrogênio 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 confere atividade para a condensação de Knoevenagel

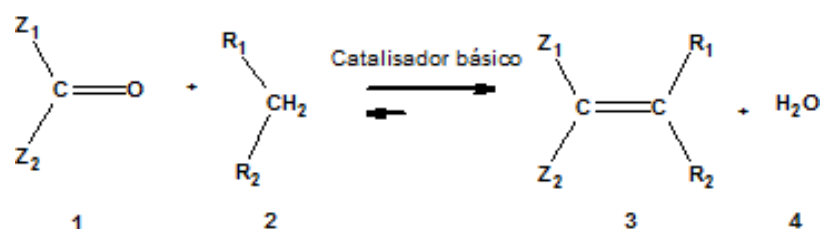


Figura 55: Reação de Knoevenagel [84].

Moléculas complexas e contendo grupos funcionais específicos podem ser formadas através da condensação de duas ou mais moléculas simples. A condensação de Knoevenagel tem sido muito utilizada comercialmente para a preparação de intermediários para a química fina e como reação modelo para a avaliação da basicidade de catalisadores sólidos [85].

O mecanismo de reação de Knoevenagel consiste em três etapas [86]. A primeira etapa da reação é a formação de um carbânion a partir do composto metilênico pela abstração de um próton pelo catalisador de condensação (base) (figura 56[a], pág. 78). O carbânion então ataca o átomo de carbono do grupo carbonílico, formando uma ligação C-C. (figura 56[b], pág. 78) Finalmente, ocorre a eliminação de uma molécula de água e a formação de uma ligação C=C. Nesta etapa o catalisador é recuperado. (figura 56[c], pág. 78)

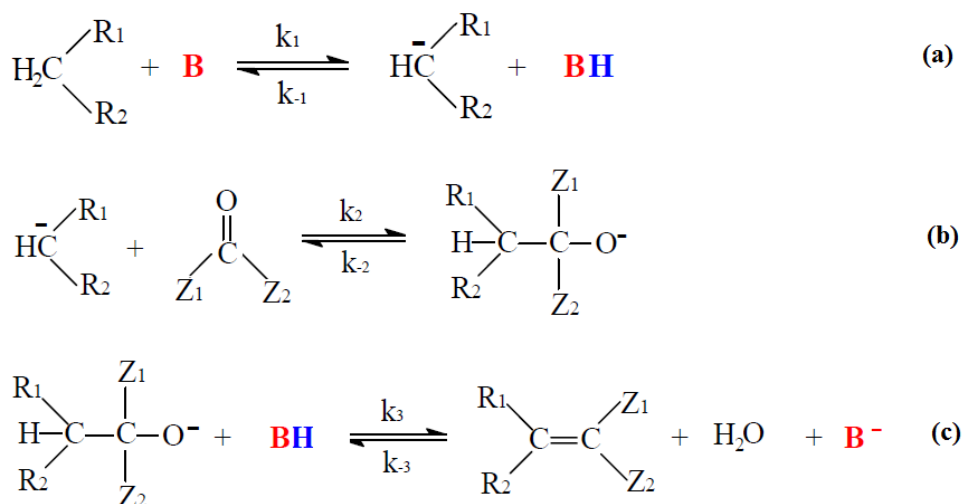


Figura 56: Mecanismo da reação de Knoevenagel [86].

4.1.2.1 Catalisadores para condensação de Knoevenagel.

Cope e colaboradores [87] estudaram a ação de alguns catalisadores na reação de condensação de Knoevenagel da metilexilcetona com o cianoacetato de metila. Comparando-se os resultados apresentados na tabela 20, nota-se que o melhor rendimento para a reação, associado a menor concentração de catalisador, foi com o acetato de piperidínio. Este melhor resultado 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 (figura 57, pág. 79). Cope afirma que a condensação pode ser catalisada por ácido ou base, mas neste caso haverá dois mecanismos distintos, enquanto o acetato de amina pode funcionar por ambos.

Tabela 20: Condensação da metilexilcetona com cianoacetato de metila

Catalisador	Concentração do catalisador (%)	Rendimento (%)
Piperidina	4	39
Acetato de piperidínio	4	52
Acetato de amônio	10	52
Diacetato de etilenodiamínio	5	52
Acetato de piridínio	4	28
Acetato de trietilamínio	4	39
Acetamida	34	33

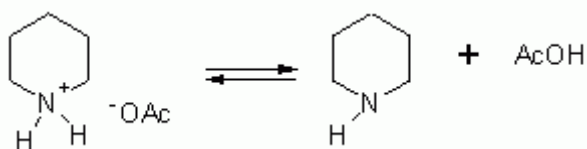


Figura 57: Equilíbrio do acetato de piperidínio na reação de Knoevenagel [87]

4.1.2.2 Natureza do par de condensação na reação de Knoevenagel

A condensação de Knoevenagel, geralmente, ocorre com compostos com um grupo metilênico ativo (figura 58), que possuem dois grupos retiradores de elétrons (Z_1 e/ou Z_2).

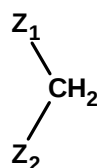


Figura 58: Composto com um grupo metilênico ativo

Quanto mais retiradores de elétrons forem os grupos Z_1 e/ou Z_2 , mais ácido será o átomo de hidrogênio alfa, ou seja, o hidrogênio metilênico. O que caracteriza um composto como sendo ativo para a condensação é a sua capacidade de perder um próton metilênico. Esta capacidade será mais acentuada, dependendo dos grupos retiradores de elétrons (Z_1 e/ou Z_2) ligados diretamente ao metileno. Cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres e nitrilas são alguns grupos funcionais típicos (Z_1 e/ou Z_2). A estabilidade relativa do carbânion está diretamente relacionada com a desprotonação do composto. Se o carbânion não for estável, a sua formação será dificultada, pela recaptura do hidrogênio (reação inversa). Na figura 59 são exibidos alguns compostos com metilênico ativos tipicamente utilizados na condensação de Knoevenagel. [88]

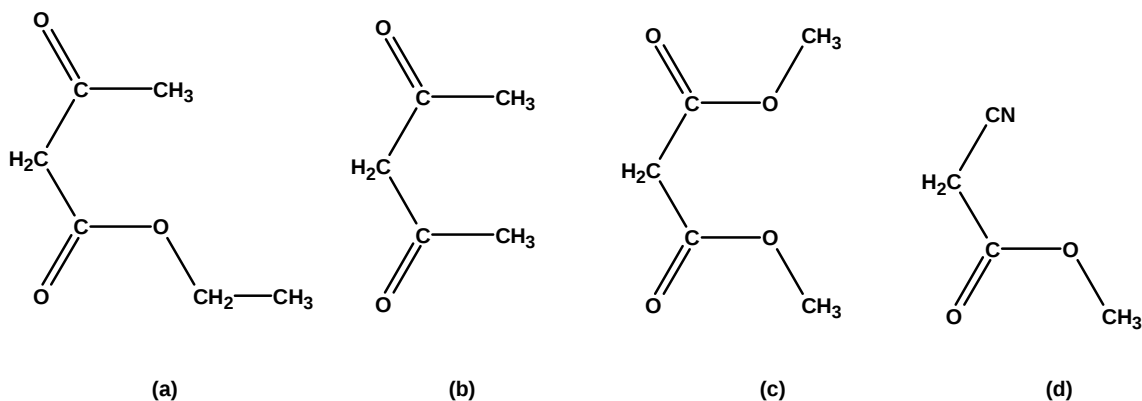


Figura 59: (a) acetoacetato de etila (b) acetoacetona (c) malonato de dimetila (d) cianoacetato de metila

Toda a discussão sobre acidez do composto metilênico ou a estabilização do carbânion fundamenta-se na força dos grupos retiradores de elétrons. Estes podem ser ordenados segundo a capacidade atrativa de elétrons, conforme os parâmetros de Hammett [88,89], na seguinte ordem decrescente: $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_5$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$.

4.1.2.3 Avanços recentes na condensação de Knoevenagel

Jian-Jun Yu e colaboradores [90] relataram um método eficaz e fácil para a síntese de tetracetonas, através da reação de Knoevenagel, com rendimentos entre 64-99%. É o primeiro exemplo de utilização de água como um solvente sem utilizar surfactante, catalisador ou líquido iônico. A simplicidade da metodologia e a facilidade de isolamento do produto poderiam tornar viável este processo em escala industrial.

Isobe e colaboradores [91] realizaram 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 [91]. No trabalho, os autores comparam a atividade de alguns catalisadores a base de aminas, ancorados em sílica gel, que são testados em alguns solventes orgânicos e em água. Os resultados obtidos para um dos catalisadores (NAP) (figura 60) na condensação do benzaldeído com o cianoacetato de etila estão apresentados na tabela 21. Nota-se que os melhores resultados são obtidos quando se utiliza tolueno e, principalmente, água como solvente.

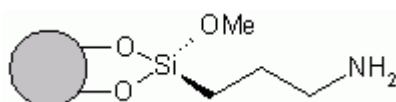


Figura 60: Propilamina ancorada em sílica gel (NAP) [91].

Tabela 21: Investigação do efeito do solvente na condensação do benzaldeído e cianoacetato de etila, na presença de NAP^a [91].

Teste	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	<i>n</i> -hexano	6	94
2	Tolueno	3	92
3	THF	24	54
4	Água	2	91

^a Condições: 0,1 equivalente de catalisador, à temperatura ambiente e atmosfera de N_2 .

Mohit e colaboradores [92] também demonstraram a reatividade para a reação de Knoevenagel, utilizando aldeídos aromáticos e compostos metilênicos ativos como as

malonitrilas, etil cianoacetamida, cianoacetato de etila em presença de ácidos e bases de Lewis como o ácido de Meldrum, ácidos barbitúricos, bases como a pirazolona e dimedona; e utilizando a água como solvente. Todas as reações foram realizadas a temperatura ambiente e apresentaram rendimentos entre 60-98%.

Um problema comum na condensação de Knoevenagel são as reações competitivas como a reação de descarboxilação.[93] A reação de descarboxilação está exemplificada na figura 61. Na presença de um ácido de Brönsted, ocorre a hidrólise dos grupos éster, formando os ácidos carboxílicos correspondentes. Os ácidos carboxílicos sofrem descarboxilação formando os ácidos α,β insaturados. Esse processo se torna mais eficiente com o aumento da temperatura.

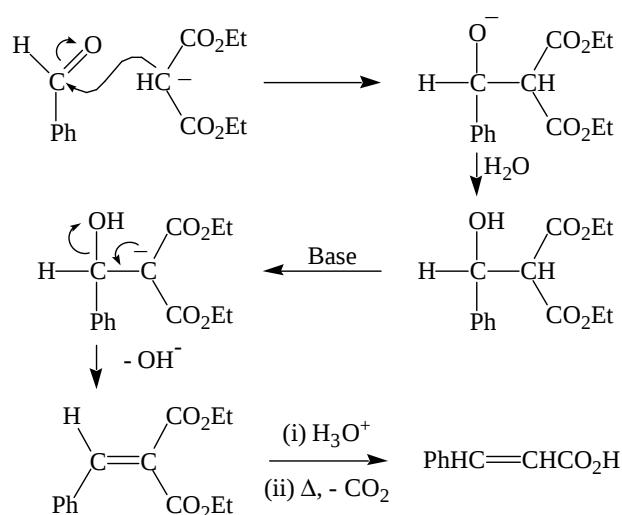


Figura 61: Reação de Knoevenagel seguida de descarboxilação [93].

Se a reação de condensação é realizada em presença de quantidades catalíticas de piperidina e em um solvente orgânico básico tal como piridina, é chamada de "*modificação Doebner de reação Knoevenagel*" ou a "*reação Knoevenagel-Doebner*". O ácido α,β -carboxílico insaturado é obtido devido à descarboxilação do produto quando o ácido malônico é aquecido em piridina [94], conforme figura 62, página 82.

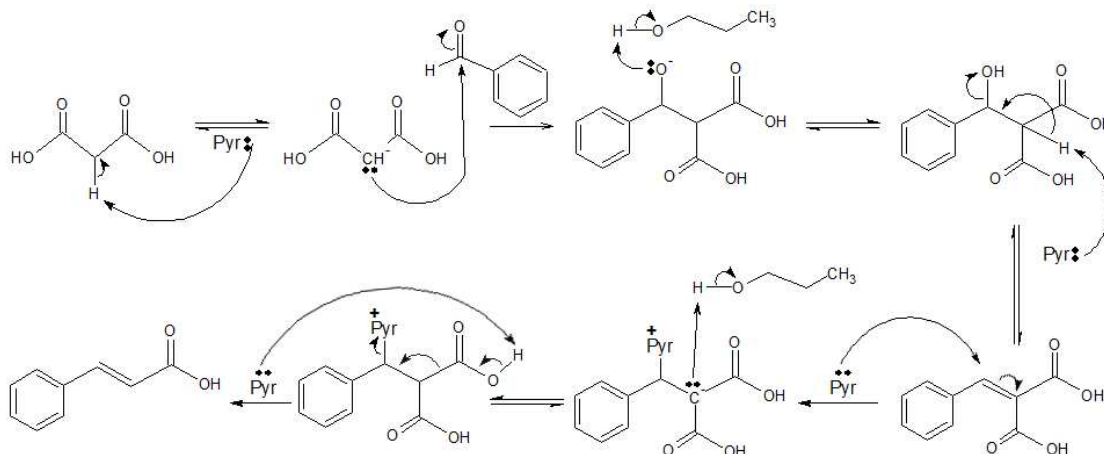


Figura 62: Reação Knoevenagel-Doebner [94].

4.1.3- SISTEMAS TANDEM

Devido à importância da reação de condensação de Knoevenagel vários esforços tem sido feitos para integrá-la com outras reações. A sequência hidroformilação/Knoevenagel permite a funcionalização a partir de olefinas, matéria prima barata e disponível, levando a moléculas funcionalizadas, de alto valor agregado, evitando rota sintética com múltiplas etapas de isolamentos de intermediários.

A síntese de ácidos α,β -insaturados envolve, normalmente, uma rota de várias etapas para obtê-los, sendo o processo global de baixa economia atômica. Kemme e colaboradores [95] desenvolveram um sistema que funciona a temperatura ambiente, pressão atmosférica e tem boa seletividade para a reação hidroformilação/Knoevenagel/descarboxilação. A reação de hidroformilação de olefinas terminais foi realizada em schlenk, tendo como precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}]$ /6-DPPon (figura 63) sob pressão ambiente. Após 20 horas de reação, o gás de síntese foi substituído por nitrogênio e foram adicionados as bases piridina e pirrolidina, bem como o ácido malônico. O sistema permaneceu 20 h a 10°C e 4 h a temperatura ambiente e ao final foram obtidos rendimentos de 68-78% na síntese de ácidos α,β -insaturados.

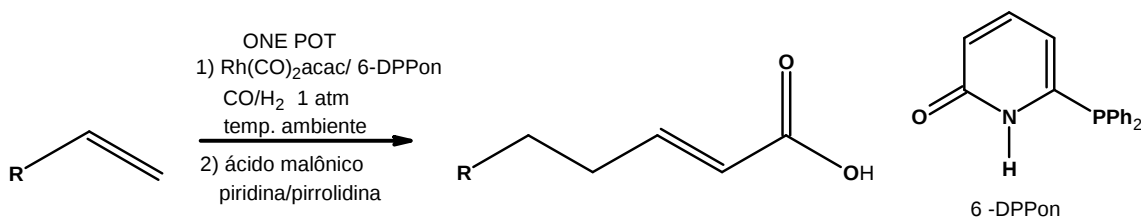


Figura 63: Reação hidroformilação/Knoevenagel/descarboxilação [95].

Smejkal e colaboradores [96] desenvolveram um sistema de redução catalítica de ácidos α,β -insaturados em aldeídos, no qual a reação se processa em condições suaves, tolera uma variedade de grupos funcionais e tem como único subproduto da reação o CO_2 . O mecanismo da reação demonstra que a interação supramolecular entre um ligante específico e o substrato pode modificar completamente o curso da reação para um caminho até então desconhecido. A reação de redução do ácido octe-2-nóico em presença do catalisador de ródio com trifenilfosfina, sob atmosfera de CO/H_2 , apresenta 32% de conversão para o ácido octanóico (2, figura 64), enquanto a reação em presença do ligante 1, promove 100% de conversão para o octanal. (3, figura 64) O sistema catalítico em presença do ligante 1, envolve um mecanismo em três etapas: primeiro uma interação do ligante com o substrato, em seguida a hidroformilação do ácido carboxílico e posterior descarboxilação obtendo aldeído como produto final.

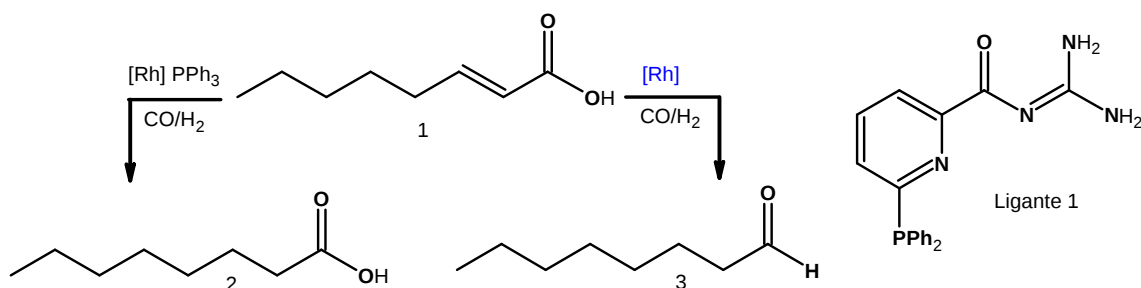


Figura 64: Reação com o ácido octe-2-noico [96]

Os estudos apresentados por Kemme e Smejkal, mencionados anteriormente, foram base para o desenvolvimento de um protocolo para síntese de ácidos carboxílicos α,β -insaturados, ésteres, nitrilas, pela combinação dos dois processos catalíticos utilizados. O processo consiste de uma hidroformilação a temperatura e pressão ambiente, seguido de uma reação de Knoevenagel/descarboxilação podendo formar uma grande variedade de compostos carbonílicos insaturados.[97] Expandindo o potencial sintético, uma terceira etapa pode ser introduzida, através de uma hidroformilação/descarboxilação para obter aldeídos alifáticos com cadeia carbônica maior, conforme figura 65, página 84.

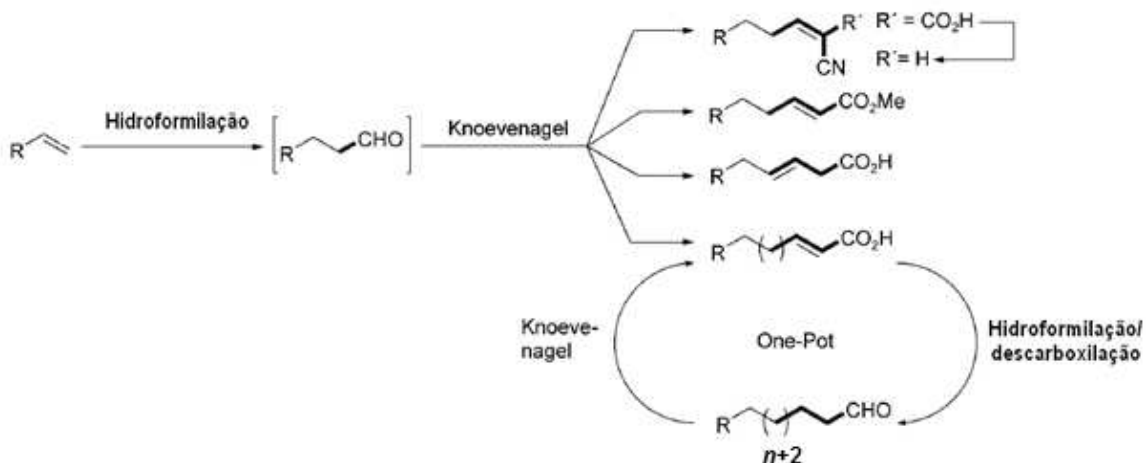


Figura 65: Protocolo de síntese de ácidos carboxílicos α,β-insaturados, ésteres, nitrilas, etc. [97]

Explorando ainda o potencial sintético da metodologia, aldeídos alifáticos podem ser obtidos em duas etapas, uma reação de Knoevenagel, seguida de uma hidroformilação/descarboxilação utilizando um ligante contendo um fragmento guanidínio (ligante 1), obtendo rendimentos entre 62-84%, conforme figura 66. [97]

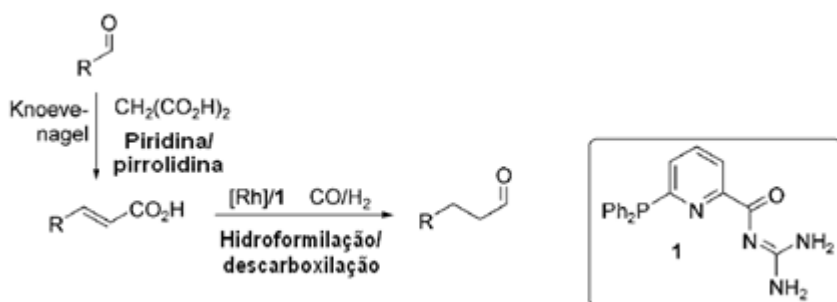


Figura 66: Metodologia para síntese de aldeídos alifáticos [97].

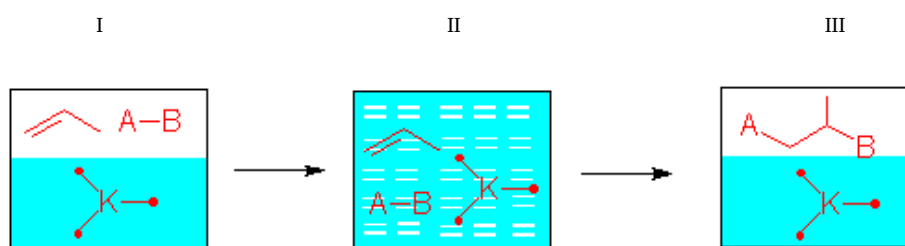
Dessa forma o estudo das reações sequenciais do tipo *one-pot* incluindo a reação de Knoevenagel, ainda é um vasto campo a ser explorado, devido à complexidade do sistema e ao potencial do processo. Entretanto, um processo *one-pot* apresenta a característica de alta eficiência por eliminar a etapa de separação de intermediários, o que o torna interessante para a indústria, que ganhará em tempo e custo. Assim, um controle simultâneo da quimio e da regioseletividade da reação de hidroformilação, seguido de uma reação de Knoevenagel que mantenha atividade e seletividade do sistema, sem sofrer reações competitivas e que seja tolerante a diferentes grupos funcionais, ainda se apresenta como um grande desafio.

4.1.4 CATÁLISE BIFÁSICA

A ideia da catálise bifásica de simplificar a separação do catalisador dos produtos por decantação e facilitar a reciclagem do catalisador, tem atraído o interesse de vários grupos de pesquisa.

Na catálise bifásica por complexos de metais de transição, o catalisador se encontra em uma fase diferente daquela dos reagentes e produtos. Para que a reação ocorra é necessária a difusão do substrato até a fase que contém o catalisador, ou, pelo menos até a interface, onde poderá ocorrer a reação. Ao final da reação, a fase contendo o catalisador pode ser separada por simples decantação, evitando as operações térmicas que desativam o catalisador. [98]

Na figura 67 está ilustrado como ocorre a catálise bifásica.



I. Representação da olefina, reagentes (A-B) e catalisador (K)

II. Interface onde ocorre a reação

III. Produtos e catalisador em fases distintas

Figura 67: Representação de uma reação catalítica em sistema bifásico [98].

Um dos solventes polares que tem atraído mais interesse é a água. A substituição de solventes orgânicos pela água apresenta vantagens de custo, de segurança e ambientais. Contudo, permanece a pergunta de como solubilizar (e manter em solução aquosa) os complexos de metais de transição. Uma das estratégias mais utilizadas é o emprego de fosfinas sulfonadas como ligantes.

Empregando essa tecnologia foi desenvolvido o processo Ruhrchemie-Rhône-Poulenc [99] que consiste na hidroformilação do propeno, com catalisador de ródio modificado pela tris(3-sulfonatofenil)fosfina trisódica (TPPTS) (figura 68, pág. 86). São produzidas 400.000 ton/ano de *n*-butanal utilizando este processo, que combina as vantagens da catálise homogênea e heterogênea.

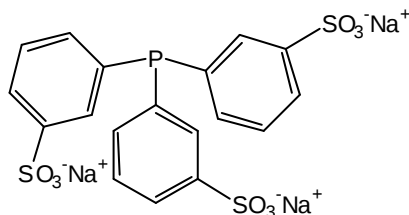


Figura 68: TPPTS: tris(3-sulfonatofenil)fosfina trisódica [99].

Entretanto, a catálise bifásica não está limitada à utilização de fosfinas contendo grupos sulfonados. Vários auxiliares em sistemas bifásicos já foram empregados em algumas reações, por exemplo, fosfinas contendo grupos amônio [100] ou carboxilato [101].

A catálise bifásica também possui suas limitações. Para olefinas com características hidrofóbicas, o sistema Rh/fosfina sulfonada não pode ser utilizado devido às dificuldades por problemas difusionais. Todavia, a adição de cossolventes, ciclodextrinas modificadas, surfactantes, podem aumentar a solubilidade mútua do sistema ou a mobilidade dos componentes nas fases distintas, melhorando a eficiência da reação.

Nos sistemas bifásicos, os surfactantes têm a função de alterar as propriedades da superfície de um líquido, ou a interface entre dois líquidos, por possuir na sua estrutura uma parte hidrofílica (cabeça) e uma cadeia hidrofóbica (cauda). Esta propriedade do surfactante permite que ele forme micelas que favorecem o aumento da área entre as fases do sistema, reduzindo a tensão superficial e promovendo uma maior atividade nas reações.

Por exemplo, Chen e colaboradores [102-103] estudaram a hidroformilação bifásica do 1-dodecano utilizando o complexo de ródio $\text{RhCl}(\text{CO})-(\text{TPPTS})_2$ solúvel em água, na presença do brometo de trimetilcetilamônio (CTAB) como surfactante. A atividade da reação teve um aumento considerável pela adição do surfactante.

4.2-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O objetivo deste capítulo foi estudar a sequência *tandem* hidroformilação/condensação de Knoevenagel/hidrogenação na transformação do eugenol em compostos dicarbonílicos, em sistemas bifásicos água-fase orgânica para

facilitar a recuperação do sistema catalítico. Como precursor catalítico foi utilizado um complexo de ródio, fosfina sulfonada para solubilização em meio aquoso e surfactante como agente de transferência de fase. Foram estudados: a influência da natureza dos catalisadores de condensação e dos pares de condensação, reciclagem do catalisador e a influência do pH do meio.

4.3- PARTE EXPERIMENTAL

4.3.1- REAGENTES COMERCIAIS

a) Substratos

Eugenol 99% , *Aldrich*

b) Compostos com metileno ativo

Acetoacetato de etila, 99%, *Aldrich*

Acetoacetona, 98%, *Aldrich*

Malonato de dimetila, 98%, *Aldrich*

c) Surfactante

CTAC: cloreto de trimetilcetilamônio, solução aquosa a 25%, *Aldrich*

d) Catalisador de condensação

Acetato de amônio, *Vetec*

Piperidina, *Carlo Erba*

Ácido acético, *Synth*

O acetato de piperidínio foi preparado *in situ* pela reação 1:1 da piperidina com o ácido acético.

e) Solvente

A água foi desaerada por processo de refluxo sob atmosfera de argônio.

4.3.2- REAGENTES NÃO-COMERCIAIS

a) Síntese da tris-(3-sulfonatofenil)fosfina trisódica (TPPTS)

O ligante TPPTS foi obtido segundo procedimento baseado no descrito na literatura [104]. Foram adicionados 49mL de *oleum* (H₂SO₄ fumegante com 30% de SO₃) em um balão tritubulado de 125mL, equipado com um agitador e termômetro. O *oleum* foi

resfriado a uma temperatura de 0°C (controle interno), com banho de gelo, e, posteriormente, colocaram-se lentamente e sob agitação magnética, 10,5g de PPh₃ pulverizada por um período de 2-3 horas. É relevante manter o balão fechado, pois o vapor é o responsável pela sulfonação da trifenilfosfina. Ao finalizar a adição, acrescentaram-se lentamente mais 16mL de *oleum*. Em seguida, a solução ficou sob agitação magnética por 150h a 20°C.

A solução de sulfonação então foi transferida para um béquer de 1L, contendo 300g de gelo triturado (gelo de água destilada), sob atmosfera inerte de argônio e agitou-se por mais 30 min. Durante a adição da solução sulfonada, a temperatura interna do banho de gelo foi mantida entre 20°C e 40°C.

Preparou-se uma solução de 47,7mL de triisooctilamina em 180mL de tolueno. A mistura de triisooctilamina com tolueno foi adicionada à solução de sulfonação, sendo que a mistura foi agitada por mais 30 min. Logo depois, transferiu-se a nova solução para um funil de extração e deixou-se repousar por 30 min. A fase aquosa foi separada e descartada.

Aos produtos da extração (fase orgânica) foi adicionado, sob agitação, uma solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH) a 5,0% (m/m) até um valor de pH de 5,5. Ao atingir o pH de 5,5, a fase aquosa foi separada e descartada. À fase orgânica continuou-se acrescentando a solução de NaOH até o valor de pH=7,0. Separaram-se as fases e descartou-se a fase orgânica. Evaporou-se a solução aquosa remanescente em rota-evaporador até a obtenção de um sólido branco-amarelado. Esse sólido foi lavado com uma solução de acetona/água/metanol na proporção 10:2:2, e filtrado sob vácuo e atmosfera inerte. Após lavagem com a solução de acetona/água/metanol e filtração, foi obtido um sólido de coloração branca.

b) Síntese do complexo bis[(1,5-ciclooctadieno)(μ-metoxi)ródio(I)], [Rh(COD)(μ-OMe)]₂

A síntese do complexo de ródio [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ foi descrita no capítulo 3.

4.3.3- INSTRUMENTAÇÃO

a) Análises cromatográficas

Cromatógrafo a gás SHIMADZU GC-2010.

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

Detector de ionização em chama (310⁰C)

Injetor no modo split com razão de divisão 1:50 (250⁰C)

Gás de arraste: H₂

Software: programa CG-Solution

Programa de aquecimento

- Temperatura inicial: 70⁰C em isoterma por 3 minutos.
- Rampa de aquecimento: 30⁰C por minuto até 160 ⁰C.
- Rampa de aquecimento: 10⁰C por minuto até 230 ⁰C por 5 minutos.
- Rampa de aquecimento: 30⁰C por minuto até 310 ⁰C por 15 minutos.

b) Espectrometria de massas acoplada ao cromatógrafo a gás

Espectrômetro SHIMADZU QP2010 - PLUS.

- Método de ionização: impacto eletrônico a 70 eV.
- Coluna capilar apolar RTx ® - 5MS (30m x 0,25mm)

c) Espectrometria de ressonância magnética nuclear

Espectrômetro Bruker DRX-400 Avance.

- Padrão interno: Tetrametilsilano.
- Solvente: CDCl₃, 99,9%. Aldrich.

4.3.4- TESTES CATALÍTICOS

a) Reação de Hidroformilação/Knoevenagel/Hidrogenação

Em um schlenk foram adicionadas quantidades apropriadas de [Rh(COD)(μ-OMe)]₂, fosfina sulfonada, surfactante e catalisador de condensação. Em seguida realizou-se purga por três ciclos de vácuo e argônio e adicionaram-se sob atmosfera inerte 20mL de água desaerada. O schlenk foi fechado e deixado em um banho ultrassônico por cinco minutos, para a dissolução dos reagentes em água. À mistura foram adicionados substrato e o par de condensação. Com auxílio de uma seringa, toda solução do schlenk foi transferida para autoclave sob atmosfera inerte. A autoclave foi pressurizada a uma pressão de 50bar com uma mistura CO/H₂ (1:1), e colocada em um banho de temperatura controlada (80⁰C), sob agitação magnética. Ao final da reação foi retirada uma alíquota que foi analisado em um cromatógrafo a gás.

b) Reação de Reciclo

Para realização do preparo da reação de reciclo, após término da reação de Hidroformilação/Knoevenagel/Hidrogenação, a reação foi despressurizada e sob atmosfera inerte foram adicionados 20mL de clorofórmio desaerado para extrair os produtos formados. A fase orgânica foi transferida para um schlenk sob atmosfera inerte. À fase aquosa, que permaneceu no reator, foi adicionado eugenol, par de condensação, catalisador de condensação e CTAC. A reação foi novamente pressurizada a 50bar 1:1 de CO:H₂ e colocado em um banho com temperatura controlada a 80⁰C por 24 horas. Ao final da reação foi retirada uma alíquota que foi analisado em um cromatógrafo a gás.

4.3.5- IDENTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS

Os produtos provenientes da reação hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação foram isolados por cromatografia em coluna de sílica usando a mistura hexano e acetato de etila como eluente. Sua identificação foi realizada em um cromatógrafo gás (CG), cromatógrafo a gás acoplado à espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN). Os produtos provenientes da reação hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação foram caracterizados utilizando as técnicas de RMN ¹H, RMN de ¹³C, DEPT 135 e COSY e estão representados pelas figuras 69, 70 e 71. Os espectros dos compostos estão apresentados no anexo III.

Figura 69: Produto linear da sequência HKH (**13a**)

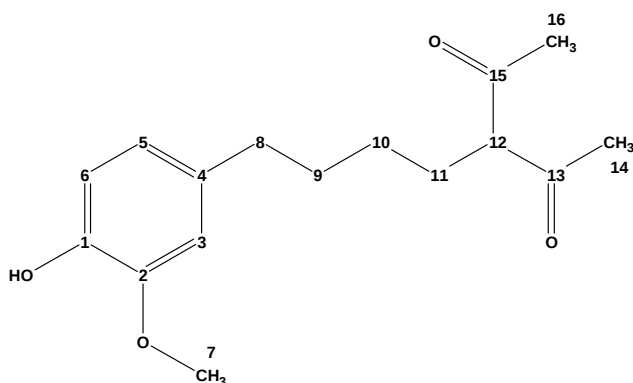


Tabela 22: Atribuições RMN de ^1H e ^{13}C para o prod. linear da sequência HKH (**13a**)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	143,74
2	-	-	-	146,48
3	6,63	d,1H,Ar:CH	8,0	134,24
4	-	-	-	114,29
5	6,63	d,1H,Ar:CH	8,0	120,94
6	6,80	d,1H,Ar:CH	8,0	111,11
7	3,85	s, 3H, CH ₃	-	52,53
8	2,53	t, 2H, CH ₂	8,0	35,22
9	1,93	q, 2H, CH ₂	8,0	31,32
10	1,59	q, 2H, CH ₂	8,0	28,75
11	1,37	q, 2H, CH ₂	8,0	26,90
12	3,36	t,1H, CH	8,0	55,93
13	-	-	-	170,01
14	3,75	s, 3H, CH ₃	-	51,69
15	-	-	-	170,01
16	3,75	s, 3H, CH ₃	-	51,69

Produto linear da sequência HKH (**13a**): EM (m/z/rel.int.): 278/5 (M⁺); 217/17; 176/22; 137/100; 122/11.

Figura 70: Produto linear da sequência HKH (**13b**)

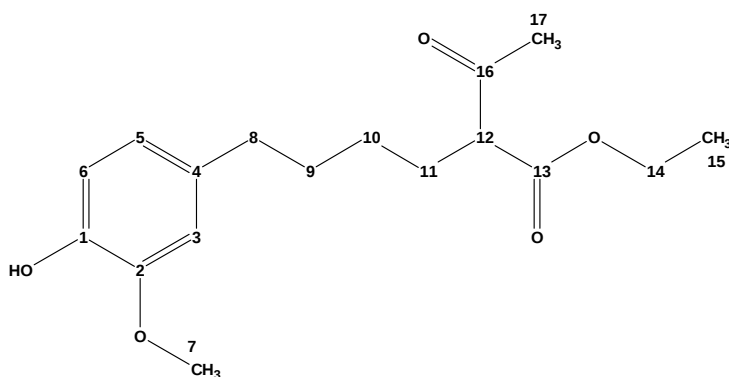


Tabela 23: Atribuições RMN de ^1H e ^{13}C para o prod. linear da sequência HKH (**13b**)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	143,78
2	-	-	-	146,52
3	6,82-6,62	m,1H,Ar:CH	-	111,14
4		-	-	134,29
5	6,82-6,62	m,1H,Ar:CH	-	120,98
6	6,82-6,62	m,1H,Ar:CH	-	114,32
7	3,86	s, 3H, CH ₃	-	55,98
8	2,53	t, 2H, CH ₂	7,6	35,31
9	1,64	qt, 2H, CH ₂	7,6	31,51
10	1,33-1,21	m, 2H, CH ₂	-	28,11
11	1,85	q, 2H, CH ₂	7,5	27,02
12	3,40	t,1H, CH	7,5	59,94
13	-	-	-	170,02
14	4,18	t, 2H, CH ₂	7,1	61,45
15	1,33-1,21	m, 3H, CH ₃	-	14,20
16	-	-	-	203,42
17	2,21	s, 3H, CH ₃	-	28,91

Produto linear da sequência HKH (**13b**): EM (m/z/rel.int.): 308/6 (M⁺); 217/11; 163/11; 137/100; 131/11.

Figura 71: Produto descarboxilação/Knoevenagel (17b)

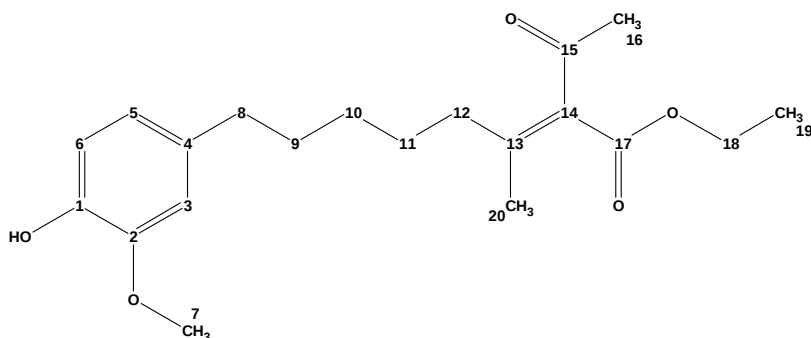


Tabela 24: Atribuições RMN de ^1H e ^{13}C para o prod. descarboxilação/Knoevenagel (17b)

N ^o	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	δ (ppm)	M	<i>J</i> (Hz)	δ (ppm)
1	-	-	-	143,62
2	-	-	-	146,29
3	6,63-6,59	m, 1H, Ar:CH	-	110,82
4		-	-	133,76
5	6,63-6,59	m, 1H, Ar:CH	-	120,79
6	6,82-6,78	m, 1H, Ar:CH	-	114,09
7	3,87	s, 3H, CH ₃	-	55,81
8	2,52-2,36	m, 2H, CH ₂	-	45,05
9	1,27-0,96	m, 2H, CH ₂	-	35,29
10	1,27-0,96	m, 2H, CH ₂	-	33,71
11	1,27-0,96	m, 2H, CH ₂	-	27,59
12	2,52-2,36	m, 2H, CH ₂	-	48,23
13	-	-	-	146,29
14	-	-	-	133,76
15	-	-	-	209,22
16	2,11-1,94	m, 3H, CH ₃ -	-	35,51
17	-	-	-	174,33
18	4,15	q, 2H, CH ₂	-	60,47
19	0,97-0,96	m, 3H, CH ₃	-	14,23
20	2,11-1,94	m, 3H, CH ₃ -	-	39,75

Produto descarboxilação/Knoevenagel (**17b**): EM (m/z/rel.int.): 348/11 (M⁺); 281/11; 207/21; 183/11; 137/100; 109/11.

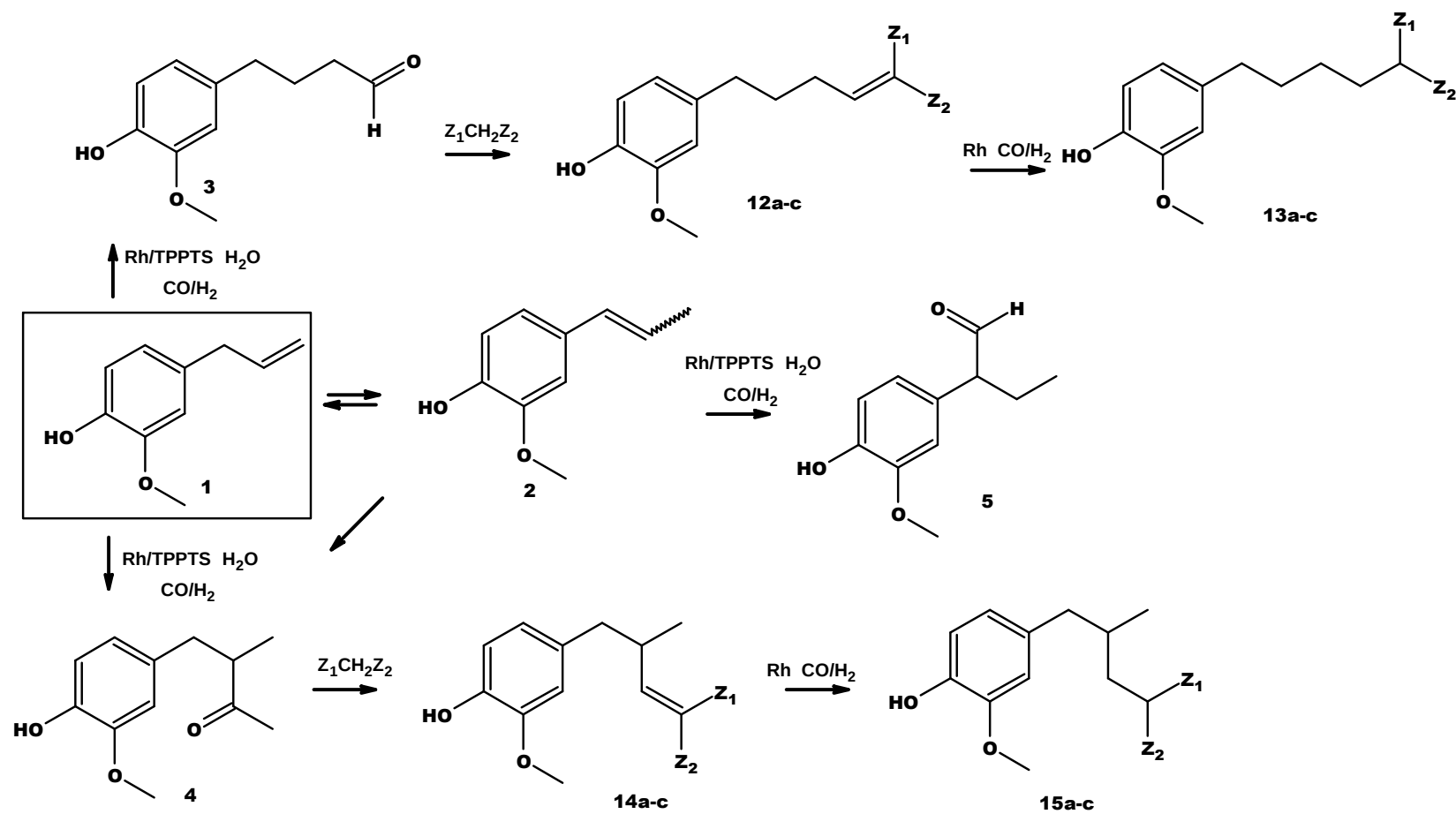
4.4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo *tandem* envolve dois ou mais mecanismos distintos, catalisados por um mesmo precursor catalítico. [38]. O eugenol foi submetido a um processo *tandem* Hidroformilação/Knoevenagel/Hidrogenação (HKH) para obtenção de produtos com cadeias carbônicas maiores e funcionalizadas. O processo consiste na transformação inicial da olefina em um aldeído pela incorporação de CO e H₂, catalisada por um complexo de ródio [Rh(COD)(μ-OMe)]₂. Sequencialmente, o aldeído sofre condensação com um composto contendo um grupo metilênico ativo (acetoacetona, acetoacetato de etila e malonato de metila), gerando uma nova olefina funcionalizada. A olefina é hidrogenada em um processo catalisado pelo mesmo complexo de ródio que participa da hidroformilação.

As reações foram realizadas utilizando o eugenol como substrato, em sistema bifásico, tendo água como solvente, [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ como precursor catalítico, fosfina sulfonada TPPTS (tris(3-sulfonatofenil)fosfina trisódica) como ligante auxiliar e CTAC (cloreto de trimetilcetilamônio) como promotor de transferência de fase. Os seguintes parâmetros reacionais foram variados: natureza do grupo metilênico, natureza do catalisador de condensação e sua concentração, bem como o pH do meio.

Os produtos da reação Hidroformilação/Knoevenagel/Hidrogenação serão identificados pelos números **13a-c** e **15a-c** conforme figura 72^a na página 95. Os aldeídos, produtos da reação de hidroformilação serão identificados como **3**, **4** e **5**, o produto de isomerização do substrato como **2** (isoeugenol), e os produtos de condensação não hidrogenados como **12a-c** e **14a-c**.

^aA figura composta por todos os produtos provenientes da reação hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação do eugenol com o par de condensação está na página 105 para acompanhamento durante a compreensão dos resultados das tabelas.



	Z ₁	Z ₂	Composto
a	(CO)CH ₃	(CO)CH ₃	Acetoacetona
b	(CO)CH ₃	(CO)OCH ₂ CH ₃	Acetoacetato de etila
c	(CO)OCH ₃	(CO)OCH ₃	Malonato de dimetila

Figura 72: Sequência *tandem* Hidroformilação/Knoevenagel/Hidrogenação.

Na reação de HKH do eugenol com o acetoacetato de etila, observou-se uma reação de descarboxilação do produto de Knoevenagel hidrogenado **13b** formando uma cetona (**16b**) que sofre condensação de Knoevenagel e forma um novo produto de condensação (**17b**), conforme figura 73. O produto **17b** foi separado em coluna de sílica e caracterizado por CG-EM e RMN de H^1 e RMN de C^{13} cujas atribuições estão relatadas na parte experimental deste capítulo

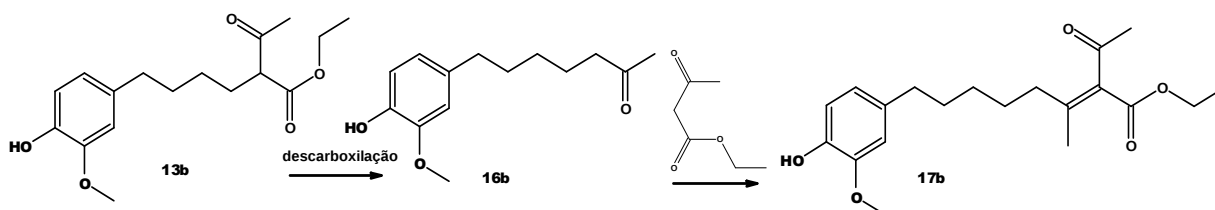


Figura 73: Produto proveniente das reações paralelas do sistema hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação (HKH).

4.4.1-INFLUÊNCIA DA NATUREZA DO CATALISADOR DE CONDENSAÇÃO

Sabendo que a água apresenta-se como um solvente adequado para hidroformilação [99], Knoevenagel [87] e hidrogenação [105] e, que a utilização em sistema bifásico facilita a reciclagem do catalisador, foi estudada pela primeira vez a hidroformilação/knoevenagel/hidrogenação em sistema bifásico aquoso. No estudo foram empregados o precursor $[Rh(COD)(\mu-OMe)]_2$ tendo a TPPTS como promotor, o CTAC como catalisador de transferência de fase, o acetato de amônio como catalisador de condensação e acetoacetona como par de condensação, conforme tabela 25, pág. 97.

A reação HKH do eugenol com acetoacetona se mostrou eficiente em meio aquoso, com conversão completa do substrato e formação dos produtos de Knoevenagel hidrogenados (**13a+15a**) com seletividade entre 68-85% (tabela 25, pág. 97). O aumento da concentração do catalisador de condensação resulta no aumento da seletividade para os produtos de Knoevenagel hidrogenados, porém induz também a formação de produtos de decomposição dos intermediários da reação.

O efeito da adição da concentração do catalisador de condensação também foi avaliado para a sequência de reação HKH do eugenol com o acetoacetato de etila. Tal como para a acetoacetona, observou-se um aumento na seletividade para o produto de Knoevenagel hidrogenado em concentrações mais altas de acetato de amônio. (tabela 26, pág. 97)

Tabela 25: Efeito da adição do acetato de amônio na reação com acetoacetona

Teste	Acetato de amônio (mmol)	Conversão (%)	Distribuição dos produtos (%)					Regiosseletividade (%) (13a:15a)
			Isoeugenol 2	Aldeídos (3+4)	Knoevenagel (12a+14a)	Knoevenagel hidrogenado (13a+15a)	Outros ^b	
1	0,4	100	0	23	2	68	7	88:12
2	0,6	100	1	12	2	77	8	86:14
3	1,0	99	1	8	0	85	6	80:20
4	1,5	98	0	7	0	85	8	77:23

^a Condições: Eugenol 10 mmol, Acetoacetona 10 mmol, catalisador de condensação:acetato de amônio, $[\text{Rh}(\text{COD})(\mu\text{-OMe})_2] 1 \times 10^{-6}$ mmol, TPPTS 0,1 mmol, surfactante:CTAC 0,5 mmol, 80°C, 24 horas, P (CO:H₂=1:1) 50 bar, 20 mL de água. ^b “Outros” são classificados como produtos de decomposição dos intermediários formados.

Tabela 26: Efeito da adição do acetato de amônio na reação com Acetoacetato de etila

Teste	Acetato de amônio (mmol)	Conversão (%)	Distribuição dos produtos (%)						Regiosseletividade (%) (13b:15b)
			Isoeugenol 2	Aldeídos (3+4)	Knoevenagel (12b+14b)	Knoevenagel hidrogenado (13b+15b)	Cetona 16b	Descarboxilação/ Knoevenagel 17b	
5	0,4	97	0	15	2	71	3	9	83:17
6	0,6	97	0	12	0	78	8	2	80:20
7	1,0	95	1	11	3	78	5	3	80:20
8	1,5	97	3	4	0	78	6	9	81:19

Condições: Eugenol 10 mmol, Acetoacetato de etila 10 mmol, catalisador de condensação:acetato de amônio, $[\text{Rh}(\text{COD})(\mu\text{-OMe})_2] 1 \times 10^{-6}$ mmol, TPPTS 0,1 mmol, surfactante:CTAC 0,5 mmol, 80°C, 24 horas, P (CO:H₂=1:1) 50 bar, 20 mL de água.

Tabela 27: Influência da natureza do catalisador de condensação

Teste	Grupo Metilênico	Catalisador de condensação	Conversão (%)	Distribuição dos produtos (%)					Regiosseletividade (%) (13a-b:15a-b)
				Isoeugenol 2	Aldeídos (3+4)	Knoevenagel (12a-b+14a-b)	Knoevenagel hidrogenado (13a-b+15a-b)	Outros	
6	Acetoacetato de etila	Acetato de amônio	97	0	12	0	78	10 ^a	88:12
9		Acetato de piperidínio	100	0	7	0	83	10 ^a	86:14
2	Acetoacetona	Acetato de amônio	100	1	12	2	77	9 ^b	80:20
10		Acetato de piperidínio	97	1	3	0	78	18 ^b	77:23

Condições: Eugenol 10 mmol, Grupo metilênico 10 mmol, catalisador de condensação:0,6 mmol, [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ 1x10⁻⁶ mmol, TPPTS 0,1 mmol, surfactante:CTAC 0,5 mmol, 80°C, 24 horas, P (CO:H₂=1:1) 50 bar, 20 mL de água. ^a Produtos provenientes da descarboxilação/Knoevenagel. ^bProdutos provenientes da decomposição dos intermediários.

Tabela 28: Efeito da natureza do grupo metilênico

Teste	Grupo Metilênico	Conversão (%)	Distribuição dos produtos (%)					Regiosseletividade (%) (13a-c:15a-c)
			Isoeugenol 2	Aldeídos (3+4)	Knoevenagel (12a-c+14a-c)	Knoevenagel hidrogenado (13a-c+15a-c)	Outros	
9	Acetoacetato de etila	100	0	7	0	83	10 ^a	73:27
10	Acetoacetona	97	1	3	0	78	18 ^b	77:23
11	Malonato de dimetila	95	12	26	2	51	9 ^b	92:8

Condições: Eugenol 10 mmol, Grupo metilênico 10 mmol, acetato de piperidínio:0,6 mmol, [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ 1x10⁻⁶ mmol, TPPTS 0,1 mmol, surfactante:CTAC 0,5 mmol, 80°C, 24 horas, P (CO:H₂=1:1) 50 bar, 20 mL de água. ^a Produtos provenientes da descarboxilação/Knoevenagel. ^bProdutos provenientes da decomposição dos intermediários.

Os resultados da sequência HKH para o eugenol e o acetoacetato de etila ou acetoacetona com variação da basicidade do catalisador da condensação, estão apresentados na tabela 27, na página 98. A seletividade para os produtos de Knoevenagel hidrogenados em presença do acetato de piperidínio aumentou de 78% para 83% (**13b+15b**) (comparar testes 6 e 9, tabela 27, pág. 98) na reação com o acetoacetato de etila e de 77% para 78% (**13a+15a**) na reação com a acetoacetona (comparar testes 2 e 10, tabela 27, pág. 98). A reação em presença do acetato de piperidínio se torna bem mais eficiente, devido ao fato de a amina secundária ser capaz de promover a reação de desprotonação mais eficiente que a amônia.

Ao compararmos o acetato de amônio com o acetato de piperidínio, percebemos a grande importância da basicidade da amina que originou o sal para o rendimento da reação. O valor de pK_a do íon amônio é 9,2 e do íon piperidínio é 11,1, portanto a piperidina é uma base mais forte que a amônia. Se a base orgânica é forte mais efetivo é o catalisador da condensação, ou seja, maior será a capacidade de abstração de próton do composto com metileno ativo, o que reflete no maior rendimento para produtos de condensação.

4.4.2-EFEITO DA NATUREZA DO GRUPO METILÊNICO

Foi avaliada a influência da natureza do par de condensação na reação hidroformilação/knoevenagel/hidrogenação para o eugenol, conforme tabela 28, página 98. Os compostos testados foram: malonato de dimetila, acetoacetona e acetoacetato de etila. (figura 74)

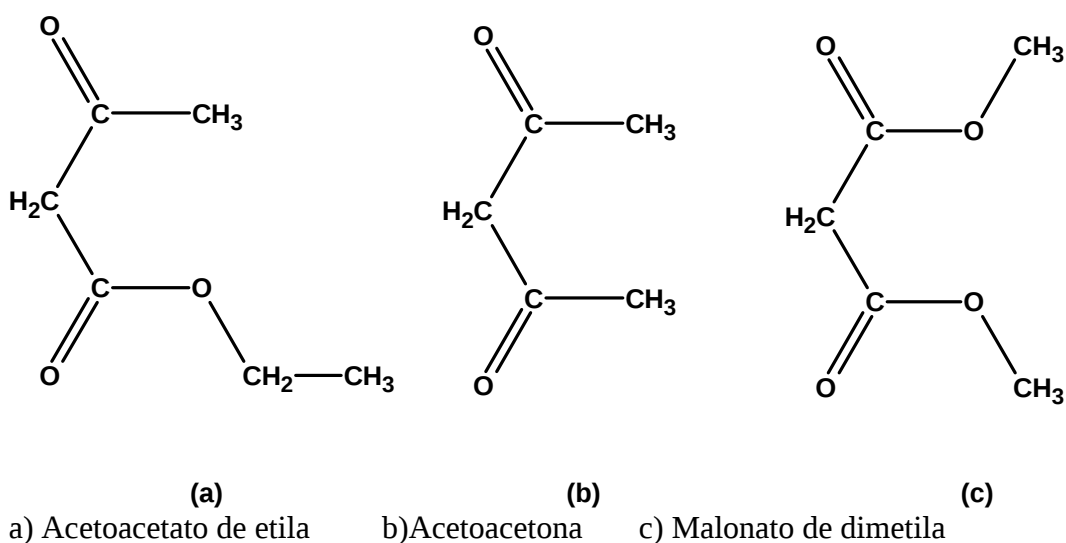


Figura 74: Pares de condensação testados nas reações HKH do eugenol

Ao analisar isoladamente cada composto dicarbonílico e suas respectivas estruturas de ressonância, é possível inferir que a acetoacetona ($pK_a=9$) é o composto mais ácido porque forma o ânion mais estabilizado por ressonância (figura 75).

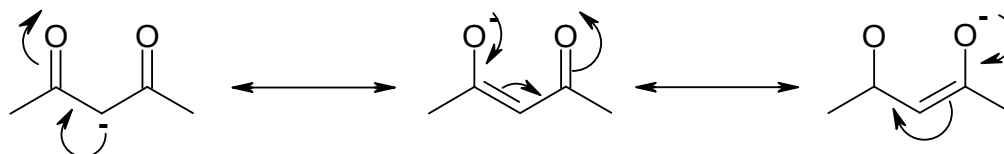


Figura 75: Estruturas de ressonância da acetoacetona.

O malonato de dimetila ($pK_a=13$) é o composto menos ácido. Sendo assim, a formação do carbânion é menos favorecida. O ânion formado a partir do malonato de dimetila não é eficientemente estabilizado por ressonância como o derivado da acetoacetona, pois há uma ressonância cruzada e a carga está mais localizada no carbono metilênico. Isso desfavorece a sua formação (figura 76), sendo baixa a sua concentração no equilíbrio. No entanto, esse é o carbânion mais nucleofílico entre os três estudados.

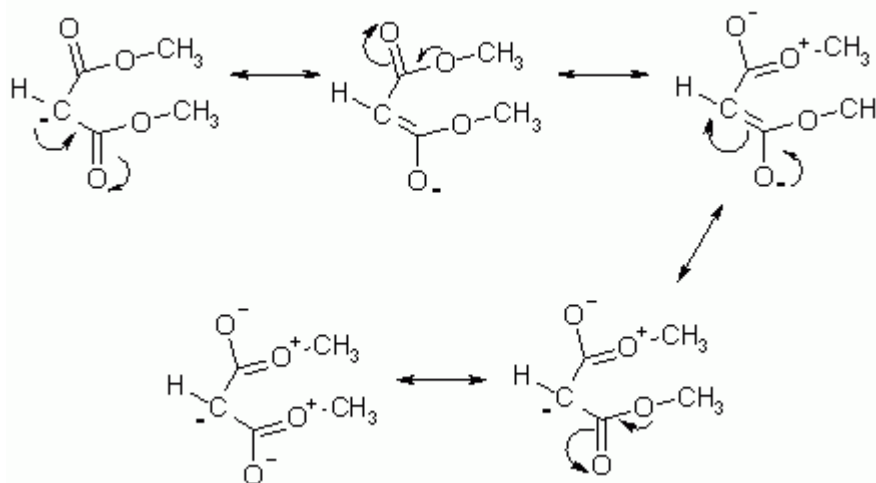


Figura 76: Estruturas de ressonância da malonato de dimetila.

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 formação do carbânion no meio reacional. A estabilidade do ânion derivado do acetoacetato de etila não é tão efetiva quanto a do ânion da acetoacetona, pois possui um grupo éster com ressonância local. Isso dificulta a distribuição da carga do ânion pela estrutura entre as carbonilas e faz

com que a densidade eletrônica se concentre em uma parte menor da estrutura (figura 77), conferindo maior reatividade a este ânion que o ânion da acetoacetona.

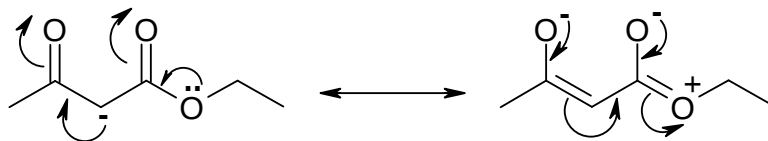


Figura 77: Estrutura de ressonância do acetoacetato de etila.

A reação com o acetoacetato de etila apresentou-se como o ânion com maior reatividade, sendo mais eficiente na condensação de Knoevenagel, seguido da acetoacetona e do malonato de dimetila. Desta forma, a seletividade obtida para os produtos da sequência HFH, segue a mesma ordem, tendo 83% de (**13b**+**15b**); 78% de (**13a**+**15a**) e 51% de (**13c**+**15c**), conforme apresentado na tabela 28, página 98.

4.4.3-RECICLAGEM DO CATALISADOR E INFLUÊNCIA DO pH DO MEIO

A reciclagem foi avaliada para o sistema HKH do eugenol com acetoacetato de etila, tanto em presença do acetato de amônio como do acetato de piperidínio como catalisador de condensação como mostrado na tabela 29, página 103. No teste 2.1 (tabela 29, pág, 103) o 1^o reciclo em presença do acetato de amônio, obteve-se 100% de conversão do substrato nos aldeídos e uma seletividade para os produtos de Knoevenagel hidrogenados de 35% (**13b**+**15b**). No teste 9.1 (tabela 29, pág. 103) em presença do acetato de piperidínio, obteve-se uma conversão de 100% do substrato nos aldeídos e uma seletividade para os produtos de Knoevenagel hidrogenados de 37% (**13b**+**15b**). O sistema *tandem* hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação permanece ativo na reação de reciclo, porém uma maior quantidade do produto de descarboxilação/Knoevenagel **17b** foi formada (32%), conforme apresentado na tabela 29, no teste 9.1.(página 103). Esse efeito é melhor observado no 2^o reciclo da reação com acetato de piperidínio (teste 9.2, tabela 29, pág. 103), em que foram formados 40% do produto proveniente da descarboxilação/Knoevenagel **17b**.

O direcionamento da reação para formação do produto **17b** é devido à formação da cetona **16b** proveniente da descarboxilação de **13b**. Esta reação é favorecida em meio básico, e como na reciclagem adiciona-se mais acetato de piperidínio, mais básico se torna o meio e mais favorecida é a descarboxilação.

Para melhor explicar essa hipótese, foi realizado um estudo do comportamento das reações em diferentes pH. Para ajuste do pH das reações foram adicionados NaOH ou H₂SO₄.

O aumento do pH do meio para 11, confirma que em um meio fortemente alcalino a descarboxilação é intensificada visto que 30% do produto **17b** é formado. (teste 16, tabela 30, pág 104)

Quando se diminui o pH para 2 (teste 12, tabela 30, pág. 104), percebe-se uma diminuição do produto **17b** para 2%, pois as bases presentes para realizar o mecanismo da reação de Knoevenagel foram neutralizadas pela presença do ácido, dessa maneira, minimizando as reações paralelas. Entretanto, ainda ocorre a reação de descarboxilação para formar a cetona **16b**, visto que a hidrólise do éster é também catalisada por ácido.

4.5- CONCLUSÃO

A partir desse trabalho, verificamos a atividade do sistema tandem hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação em água, o que o torna mais promissor para uma possível aplicação industrial, por não utilizar de solventes orgânicos e por permitir a reciclagem do catalisador mais facilmente.

Dentre os catalisadores de condensação testados, o acetato de piperídínio mostrou ser mais eficiente, resultando em um rendimento de 83% para os produtos de Knoevenagel hidrogenados (**13b+15b**), na reação do eugenol com o acetoacetato de etila a 80°C, 50 bar de CO:H₂=1:1 e em presença de CTAC .

A natureza do par de condensação influencia na seletividade dos produtos de Knoevenagel hidrogenados obedecendo a seguinte ordem: acetoacetato de etila>acetoacetona>malonato de dimetila.

Na hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação do eugenol com o acetoacetato de etila em água, o sistema pode ser reciclado, mas reações paralelas de descarboxilação e a reação de Knoevenagel com a cetona formada (**16b**) são intensificadas.

O pH do meio influencia na seletividade dos produtos de Knoevenagel hidrogenados, sendo desfavorável em meio fortemente alcalino.

Tabela 29: Reciclagem do catalisador

Teste	Catalisador Condensação (mmol)	Conversão (%)	Distribuição dos produtos (%)						Regiosseletividade (%) (13b:15b)
			Isoeugenol 2	Aldeídos (3+4)	Knoevenagel (12b+14b)	Knoevenagel hidrogenado (13b+15b)	Cetona 16b	Descarboxilação/ Knoevenagel 17b	
2	Acetato de amônio	97	0	12	0	78	8	2	80:20
2.1	1 ^o Reciclo	100	0	50	9	35	4	2	87:13
9	Acetato de piperidínio	100	0	7	0	83	0	10	86:14
9.1	1 ^o Reciclo	100	0	26	2	37	3	32	80:20
9.2	2 ^o Reciclo	87	6	24	11	11	8	40	73:27

Condições: Eugenol 10 mmol, Acetoacetato de etila 10 mmol, catalisador de condensação:0,6 mmol, [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ 1x10⁻⁶ mmol, TPPTS 0,1 mmol, surfactante:CTAC 0,5 mmol, 80^oC, 24 horas, P (CO:H₂=1:1) 50 bar, 20 mL de água.

Tabela 30:Influência do pH

Teste	pH	Conversão (%)	Distribuição dos produtos (%)						Regiosseletividade (%) (13b:15b)
			Isoeugenol	Aldeídos (3+4)	Knoevenagel (12b+14b)	Knoevenagel hidrogenado (13b+15b)	Cetona 16b	Descarboxilação/ Knoevenagel 17b	
12	2,0	98	1	7	0	81	9	2	69:31
13	5,0	98	2	3	0	78	10	7	64:36
14	6,0	99	1	3	0	75	8	9	71:29
9	7,0	100	0	7	0	83	0	10	73:27
15	8,0	100	7	3	0	63	5	22	64:36
16	11,0	99	1	3	0	61	5	30	70:30

Condições: Eugenol 10 mmol, Acetoacetato de etila 10 mmol, acetato de piperidínio:0,6 mmol, [Rh(COD)(μ-OMe)]₂ 1x10⁻⁶ mmol, TPPTS 0,1 mmol, surfactante:CTAC 0,5 mmol, 80⁰C, 24 horas, P (CO:H₂=1:1) 50 bar, 20 mL de água

CAPÍTULO 5

CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta tese foram estudados três sistemas catalíticos com características de sistemas *tandem*, nos quais múltiplas transformações de um substrato são processadas concomitantemente ou em sequência, em um único reator, sem o isolamento de intermediários.

Na primeira parte do trabalho, a reação de metátese cruzada de arilpropenos de ocorrência natural com o acrilato de metila foi realizada pela utilização do $\text{RuCl}_2(\text{IMes})(\text{CH}_2\text{Ph})$ como catalisador. A utilização de 2-*terc*-butilfenol ou 4-*terc*-butilfenol como promotores resultou em um aumento da estabilidade e da seletividade para os produtos desejados de metátese cruzada. Pelo acompanhamento do destino do fragmento alquilideno do pré-catalisador foi possível inferir que o fenol influencia na estabilidade da espécie ativa evitando a formação do éster alquilideno ($[\text{Ru}]=\text{CHCO}_2\text{Me}$) que é tido como um intermediário para produtos de decomposição do catalisador. Além disso, o fenol parece aumentar a reatividade do catalisador frente ao acrilato e promover o acoplamento apropriado entre as espécies alquilideno e o acrilato de metila. A variação da proporção anetol:acrilato de metila influencia na seletividade do produto de metátese desejado, sendo a melhor proporção de 1:4, no qual obtiveram-se 93% de conversão e 54% de seletividade para **2c**, com 18 equivalentes do 2-*terc*-butilfenol. Nas melhores condições estudadas, ou seja, 2,8 mol% de catalisador, 500 equivalentes do 4-*terc*-butilfenol, proporção substrato:acrilato de metila 1:4, 70 °C em dicloroetano foi possível obter em 4 horas uma conversão de 100% e uma seletividade para o produto de metátese desejado de 96% para o produto de metátese do anetol **2c**, de 93% para o produto de metátese do isoeugenol **2a** e 93% para o produto de metátese do isosafrol **2b**. Se desejado, utilizando-se os complexos de rutênio residuais, a hidrogenação das duplas ligações C=C dos cinamatos e ferulatos formados pode ser realizada pela simples adição de hidrogênio (30 bar e 70 °C, 3 horas) com rendimento quantitativo.

Na segunda parte do trabalho foi estudada a hidroaminometilação de arilpropenos de origem natural. A hidroaminometilação do eugenol (**1**) um produto natural renovável disponível a partir de óleos essenciais de diferentes plantas, com a di-*n*-butilamina (HNBu_2), em presença do precursor catalítico de ródio $[\text{Rh}(\text{COD})(\mu\text{-OMe})_2]$; foi realizada pela primeira vez e desta reação, três novas aminas (**9,10,11**) foram obtidas com rendimentos elevados, pela determinação das condições reacionais adequadas. A

adição de arilfosfinas monodentadas e bidentadas pode ser benéfica para o controle da seletividade na etapa de hidroformilação, mas prejudicam a etapa de hidrogenação das enaminas intermediárias levando ao seu acúmulo, assim como o dos aldeídos precursores. A adição de ácidos favorece a etapa de hidrogenação da enamina. Três ácidos fortes de mesma natureza, mas com pKa e capacidade de coordenação diferentes foram testados: o ácido sulfúrico, o ácido *p*-toluenossulfônico e o ácido trifluorometanossulfônico. A capacidade de coordenação do contra-íon gerado pela a ionização do ácido mostrou ser decisiva na eficiência da reação. Quanto mais coordenante é o contra-íon, menos eficiente é a hidrogenação da enamina intermediária, o que sugere o envolvimento de espécies catiônicas de ródio como catalisadores dessa etapa. O ácido trifluorometanossulfônico (ácido trifílico), que é mais estável do que o HBF_4 relatado na literatura, provou ser um promotor excelente para a hidroaminometilação do eugenol catalisada por complexos de ródio em presença de fosfinas bidentadas (NAPHOS) como auxiliares. Na hidroaminometilação do eugenol, a reação foi altamente seletiva para a amina linear **9**, que foi produzida com 93% de rendimento, na presença do ligante 2,2-[bis(difenilfosfino)metil]-1,1-binaftila (NAPHOS), como ligante auxiliar e do ácido trifluorometanossulfônico como aditivo.

Nas reações de hidroaminometilação de olefinas internas com o isoeugenol (**2**) com o sistema promovido pelo tris(*o*-*terc*-butilfenil)fosfito, a seletividade para a amina ramificada **11** chegou a 74%. O sistema com fosfito é mais ativo para a hidroformilação de olefinas internas que os sistemas em presença ou ausência de fosfinas em condições de reação semelhantes. A explicação desta elevada atividade é a capacidade π -aceptora do fosfito, que favorece a coordenação da olefina interna, associada ao fato de que, devido ao seu elevado ângulo de cone (175°), apenas um ligante se coordena ao fósforo, deixando lugar para a coordenação de olefinas estericamente mais impedidas.

Na terceira parte deste trabalho foi estudado a sequência tandem hidroformilação/condensação de Knoevenegel/hidrogenação em água, o que torna sistema mais promissor para uma possível aplicação industrial, por não utilizar de solventes orgânicos e por permitir a reciclagem do catalisador mais facilmente. O eugenol foi utilizado como substrato e a acetoacetona, o malonato de metila e o acetoacetato de etila foram utilizados como pares de condensação. O precursor catalítico para a hidroformilação e a hidrogenação foi o complexo de ródio $[\text{Rh}(\text{COD})(\mu\text{-OMe})_2]$. Foram testados o acetato de amônio e o acetato de piperídínio como catalisadores para a

Capítulo 5: Considerações Finais

condensação de Knoevenagel, sendo que o último mostrou ser mais eficiente. Para promover a transferência dos reagentes da fase orgânica para a fase aquosa, foi utilizado um surfactante catiônico o cloreto de trimetilcetilamônio (CTAC). Nas melhores condições estudadas foi obtido um rendimento de 83% para os produtos de Knoevenagel hidrogenados (**13b**+**15b**), na reação do eugenol com o acetoacetato de etila a 80°C, 50 bar de CO:H₂=1:1 e em presença de CTAC.

A natureza do par de condensação influencia na seletividade dos produtos de Knoevenagel hidrogenados obedecendo a seguinte ordem: acetoacetato de etila>acetoacetona>malonato de dimetila.

Na hidroformilação/Knoevenagel/hidrogenação do eugenol com o acetoacetato de etila em água, o sistema pode ser reciclado, mas reações paralelas de descarboxilação e a reação de Knoevenagel com a cetona formada (**16b**) são intensificadas. O pH do meio influencia na seletividade dos produtos de Knoevenagel hidrogenados, sendo desfavorável em meio fortemente alcalino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Lohse, H. W.; *Catalytic chemistry*; New York; Chemical Publishing, **1945**.
- [2] Oro, L. A.; Sola, E.; *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. Zaragoza; **2000**.
- [3] Lohray, B.B.; *Current Science*, **2001**; 81; 1519.
- [4] Chauvin, Y.; Olefin Metathesis: the early days (Nobel Lecture); *Angewandite Chemie Internatinal Edition*, **2006**, 45, 3740.
- [5] Schrock, R. R.; Multiple metal-carbon bonds for catalytic metathesis reactions (Nobel Lecture); *Angewandite Chemie Internatinal Edition*, **2006**, 45, 3748; Grubbs; R. H.; Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials (Nobel Lecture); *Angewandite Chemie Internatinal Edition*, **2006**, 45, 3760.
- [6] Colacot, T. J.; *Platinum Metals Review*, **2011**, 55, 2, 84.
- [7] Wongtschowski, P.; *Indústria Química: Risco e Oportunidades*. 2a ed., Edgard Blucher, Sao Paulo, **2002**.
- [8] Parshall, G. W.; Ittel, S. D.; *Homogeneous Catalysis: The application and chemistry of catalysis by soluble transition metal complexes*, New York, Jonh Willey & Sons, **1992**.
- [9] Mol, J. C.; Industrial applications of olefin metathesis; *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, **2004**, v.213, n^o.1, Apr 13, 39-45.
- [10] Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; *Organic Biomolecular Chemistry*, **2004**, 2, 8.
- [11] a) van Leeuwen, P. W. N. M.; *Homogeneous Catalysis*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2004** b) Ivin, K. J.; Mol, J. C.; *Olefin metathesis and metathesis polymerization*, Academic Press: New York, **1997**.
- [12] Baibich, I. M.; Gregório, J. R.; *Química Nova*, **1993**, 2, 16

- [13] Banks, R. L.; *Heterogeneous catalysis*, **1983**, 403
- [14] Schrock, R. R.; *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*; **2004**, 213, 21.
- [15] Grubbs, R. H.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7117.
- [16] Novak, B. M.; Grubbs, R. H.; *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, 110, 960.
- [17] Novak, B. M.; Grubbs, R. H.; *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, 110, 7542.
- [18] Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W.; *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, 114, 3974.
- [19] Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, 115, 9856.
- [20] Sanford M. S.; Love J. A.; Grubbs R. H.; *Journal American Chemical Society*, **2001**, 123, 6543.
- [21] Trnka, T. M.; Grubbs, R. H.; *Accounts of Chemical Research*, **2001**, 34, 18
- [22] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C.W.; Grubbs, R. H.; *Organic Letters*, **1999**, 1, 955.
- [23] Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; *Journal American Chemical Society*, **2000**, 122, 8177.
- [24] Schrodi, Y.; Pederson, R. L.; *Aldrichimica Acta*, **2007**, 40, 45.
- [25] Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Química Nova*, **2005**, 28, 697.
- [26] Nair, V.; Bindu, S.; Skreekumar, V.; *Angewandte Chemie International Edition*, **2004**, 43, 5130.
- [27] Frenzel, U.; Nuyken, O.; *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, **2002**, 40, 2895.
- [28] Paek, Seung-Mann; *Molecules*; **2012**, 17, 3348
- [29] Astruc, D.; *New Journal of Chemistry*, **2005**, 29, 42.

- [30] Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Química Nova*; **2005**, 28, 4, 692.
- [31] Chatterjee, A. K.; Choi, T-L, Sanders, D. P. Grubbs, R. H.; *Journal American Chemical Society*; **2003**, 125, 11360
- [32] Thomas, R. M.; Keitz, B. K.; Champagne, T. M.; Grubbs, R. H.; *Journal American Chemical Society*, **2011**, 133, 7490.
- [33] Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A.; *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 2411.
- [34] Biermann, U.; Bornscheuer, U. ; Meier, M. A. R.; Metzger, J. O.; Schafer, H. J.; *Angewandte Chemie International Edition*, **2011**, 50, 3854.
- [35] Rybak, A.; Meier, M. A. R.; *Green Chemistry*; **2007**, 9, 1356.
- [36] Miao, X.; Malacea, R.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; *Green Chemistry*, **2011**, 13, 2911.
- [37] Borré, E.; Dinh, T. H.; Caijo, C. C.; Mauduit, M.; *Synthesis*, **2011**, 13, 2125.
- [38] Fogg, D. E.; dos Santos, E. N.: *Coordination Chemistry Reviews*, **2004**, 248, 2365.
- [39] Louie, J.; Bielawski, C.W.; Grubbs, R.H.; *Journal American Chemical Society*; 123, **2001**, 11312.
- [40] Sanford M. S.; Love J. A.; Grubbs R. H.; *Journal American Chemical Society*; **2001**, 123, 6543
- [41] Sell, C.; Başer, K. H. C.; Buchbauer, G.; Chemistry of Essential Oils, *Handbook Of Essential Oils*, Eds. CRC Press: Boca Raton, FL, **2010**; 121-150.
- [42] Milne, G. W.; *Gardner's Commercially Important Chemicals*. Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2005**; 547.
- [43] Sharma, S. K.; Srivastava, V. K.; Jasra, R. V.; *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**; 245, 200.
- [44] Chawla, S.; *World Drug Report*. United Nations Office on Drugs and Crime: New York, **2010**; 111.

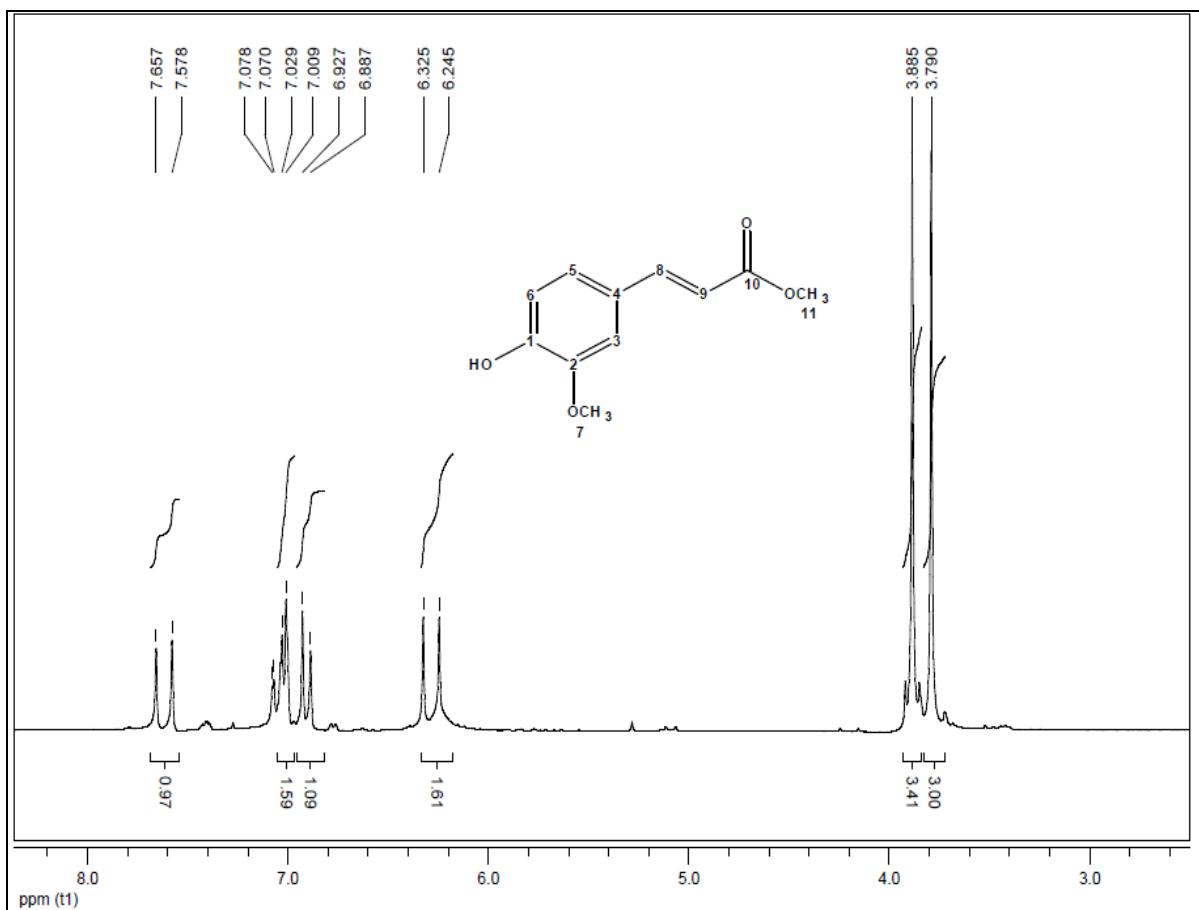
- [45] *Report on Carcinogens*. 12th Ed. ed.; US Department of Health and Human Services: Morrisville, North Carolina, **2011**; 374.
- [46] Maia, J.G.S.; Andrade, E.H.A.; *Química Nova*, **2009**, 32, 595.
- [47] Stabile, R. G.; Dicks, A. P.; *Journal Chemical Education*, **2004**, 81,1488.
- [48] Chao; Wen-Wan; Lin, Bi-Fong; *Chinese Medicine*; **2011**, 6, 29.
- [49] G. S. Forman, A. E. McConnell, R. P. Tooze, W. J. Van Rensburg, W. H. Meyer, M. M. Kirk, C. L. Dwyer, D. W. Serfontein, *Organometallics*, **2005**, 24, 4528.
- [50] Forman, G. S.; Tooze, R. P.; *Journal of Organometallic Chemistry*, **2005**, 690, 5863.
- [51] Drouin, S. D.; Yap, G. P. A.; Fogg, D. E.; *Organometallics*, **2001**, 20, 5495.
- [52] Lima, P.; Lima, L.; Silva, K.; Léda, P.;Miranda, A.; Fraga, C.;Barreiro, E.; *European. Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 35, 187.
- [53] a) March,J.; *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., Wiley, New York, **1992**, 768;
b) Müller, T. E.; Beller, M.; *Chem. Rev.*; **1998**, 98, 675.c) Yamamoto, Y.; Radhakrishnan, U.: *Chemical Society, Reviews*, **1999**, 28, 199.
- [54] Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M.; *Substâncias Carboniladas e derivados*, Porto Alegre, Editora Bookman, **2003**
- [55] Routaboul, L.; Buch, C.; Klein, H.; Jackstell, R.; Beller, M.; *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 7401.
- [56] Gross, T.; Seayad, A.; Ahmed, M.; Beller, M.; *Organic Letters*, **2002**, 4, 2055.
- [57] Seayad, A. Ahmed, M. Klein, H., Jackstell, R.,Gross, T. Beller, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 869.
- [58] Briggs, J. R.; Klosin, J.; Whiteker, G. T.; *Organic Letters*, **2005**; 22, 4795.
- [59] Gregory T. Whiteker; *Topics in Catalysis*, **2010**; 53; 1025.
- [60] Crozet, D.; Urrutigoity, M.; Kalck, P.; *ChemCatChem*, **2011**, 3, 1102.

- [61] Melo, D. S.; Pereira-Júnior, S. S.; Santos, E. N.; *Applied Catalysis A: General*, **2012**, 411, 70.
- [62] Ahmed, M.; Seayad, A. M.; Jackstell, R.; Beller, M.; *Journal American Chemical Society*, **2003**, 125, 10311.
- [63] Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Rasch, M.; *Angewandte Chemie International Edition*; **1994**, 33, 2144.
- [64] Cornils, B.; Herrmann, W. A.; *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; **1996**; Vol. 1, 1-25.
- [65] Fráter, G.; Bajgrowicz, J. A.; Krat, P.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7633.
- [66] van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C.; *Rhodium Catalysed Hydroformylation*, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, **2000**.
- [67] Silva, A. C.; Oliveira, K. C. B.; Gusevskaya, E. V.; dos Santos, E. N.; *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **2002**, 179, 133.
- [68] Erman, W. E. *Chemistry of Monoterpenes. An Encyclopedic Handbook*, Nova Iorque: Marcel Dekker, **1985**; Vol. 11, 1-33.
- [69] Halpern, J.; *Inorganica Chimica Acta*, **1981**, 50, 11.
- [70] Halpern, J.; Wong, S.; *Journal of the Chemical Society Chemical Communications*, **1973**, 629.
- [71] Crozet, D.; Urrutigoity, M.; Kalck, P.; *ChemCatChem*, **2011**, 3, 1102.
- [72] Uson, R.; Oro, L. A.; Cabeza, J. A.; *Inorganic Synthesis*, **1985**, 23, 126.
- [73] Fuentes, J. A.; Wawrzyniak, P.; Roff, G. J.; Bühl, M.; Clarke, M. L.; *Catalysis Science and Technology*, **2011**, 1, 431.
- [74] Van Rooy, A.; Orij, E. N.; Kamer, P. C. J.; Van den Aardweg, F.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; *Journal of the Chemical Society Chemical Communications*, **1991**, 1096.

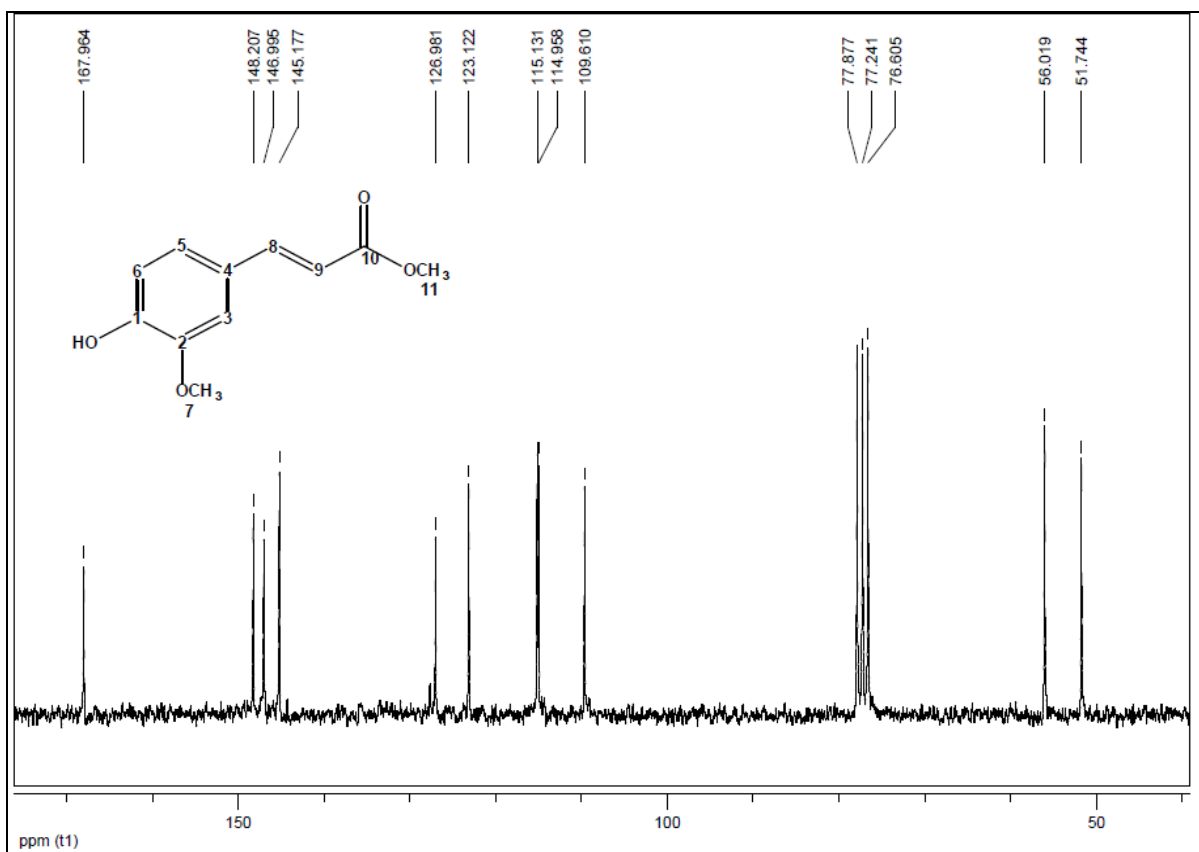
- [75] Van Rooy, A; Orij, E. N.; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; *Organometallics*, **1995**, 14, 34.
- [76] Hamers, B. ; Kosciusko-Morizet, E.; Muller, C.; Vogt, D.; *Chemcatchem*, **2009**, 1, 103.
- [77] Behr, A.; Becker, M.; Reyer, S.; *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 2438.
- [78] Buch, C.: Jackstell, R.; Buhning, D.; Beller, M.; *Chemie Ingenieur Technik*, **2007**, 79, 434.
- [79] Hartwig, J.; *University Science Books*, Mill Valley, **2010**, 590-592.
- [80] Crozet, D.; Gual, A.; McKay, D.; Dinoi, C.; Godard, C.; Urrutigoity, M.; Daran, J.C.; Maron, L.; Claver, C.; Kalck, P.; *Chemistry European Journal*, **2012**, 18, 7128.
- [81] Breit, B.; Zahn, S. K.; *Angewandte Chemie International Edition*, **2001**, 40, 1910.
- [82] Tietze, L. F.; Beifuss, U.; *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol.2, 341-392.
- [83] Knoevenagel, E.; *Chem Ber Journal*, **1896**, 29, 172.
- [84] Veloso, C. O.; Pinto, A. C.; Santos, E. N.; Monteiro, J. L. F.; *Studies in Surface Science and Catalysis*, **2001**, 135, 146.
- [85] Weitkamp, J.; Hunger, M.; Rysa, U.; *Microporous and Mesoporous Materials*, 2001, 48, n^o. 1-3, 255.
- [86] Kohler, E. P.; Corson, B. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1923**, 45, 1975.
- [87] Cope, A. C.; *Journal American Chemical Society*, **1937**, 59, 2327.
- [88] Hammett, L. P.; *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Co., New York, **1940**.
- [89] Pratt, E. F.; Werble, E.; *Journal American Chemical Society*, **1950**, 72, 4638.
- [90] Yu, Jian-Jun; Wang, Li-Min; Liu, Jin-Qian; Guo, Feng-Lou; Liu, Y.; Jiao, N.; *Green Chemistry*, **2010**, 12, 216.

- [91] Isobe, K.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hagiwara, H.; *Molecular Diversity*, **2005**, 9, 317.
- [92] Deb. M. L.; Bhuyan, P. J.; *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 6453.
- [93] Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B.; trad.: Lin, W. O.; *Química Orgânica*, vol. 2, 7^a ed., capítulos 18 e 19, Rio de Janeiro, LTC, **2001**.
- [94] Kök, G.; Karayıldırım, T.; Ay, K.; Ay, E.; *Molecules*, **2010**, 15, 7724
- [95] Kemme, S. T.; Smejkal, T.; Breit, B.; *Advanced Synthesis Catalysis*, **2008**, 350, 989.
- [96] Smejkal, T.; Breit, B.; *Angewandte Chemie International Edition*, **2008**, 47, 3946.
- [97] Kemme, S. T.; Smejkal, T.; Breit, B.; *Chemical European Journal*, **2010**, 16, 3423.
- [98] Herrmann, W. A.; Kholpaitner, C. W.; *Angewandte Chemie International Edition*, **1993**, 32, 1524-1544.
- [99] Breslow, D. S., Hexk, R. F., *Chem. Ind.*, **1960** Breslow, D. S., Hexk, R. F., *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **1961**, 83, 4024.
- [100] L. Vigh, F. Joo, P. R. V. Hasset, P. J. C. Kuiper, *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **1983**, 22, 15.
- [101] F. Joo, Z. Toth, *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **1980**, 8, 369
- [102] Chen, H., Liu, H. C., Li, Y. Z., Cheng, P. M., Li, X. J., *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **1995**, 9, 145.
- [103] Chen, H., Li. Y. Z., Cheng, P. M., Li, X. J., Yang, Q. *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*, **1994**, 8, 347.
- [104] Bartik, T.; Bartik, B.; Hanson, B. E.; Glass, T.; Bebout, W.; *Inorganic Chemistry*, **1992**, 31, 2667.
- [105] Soltani, O.; Ariger, M. A.; Carreira, E. M.; *Organic Letters*, **2009**, 11, 4196.

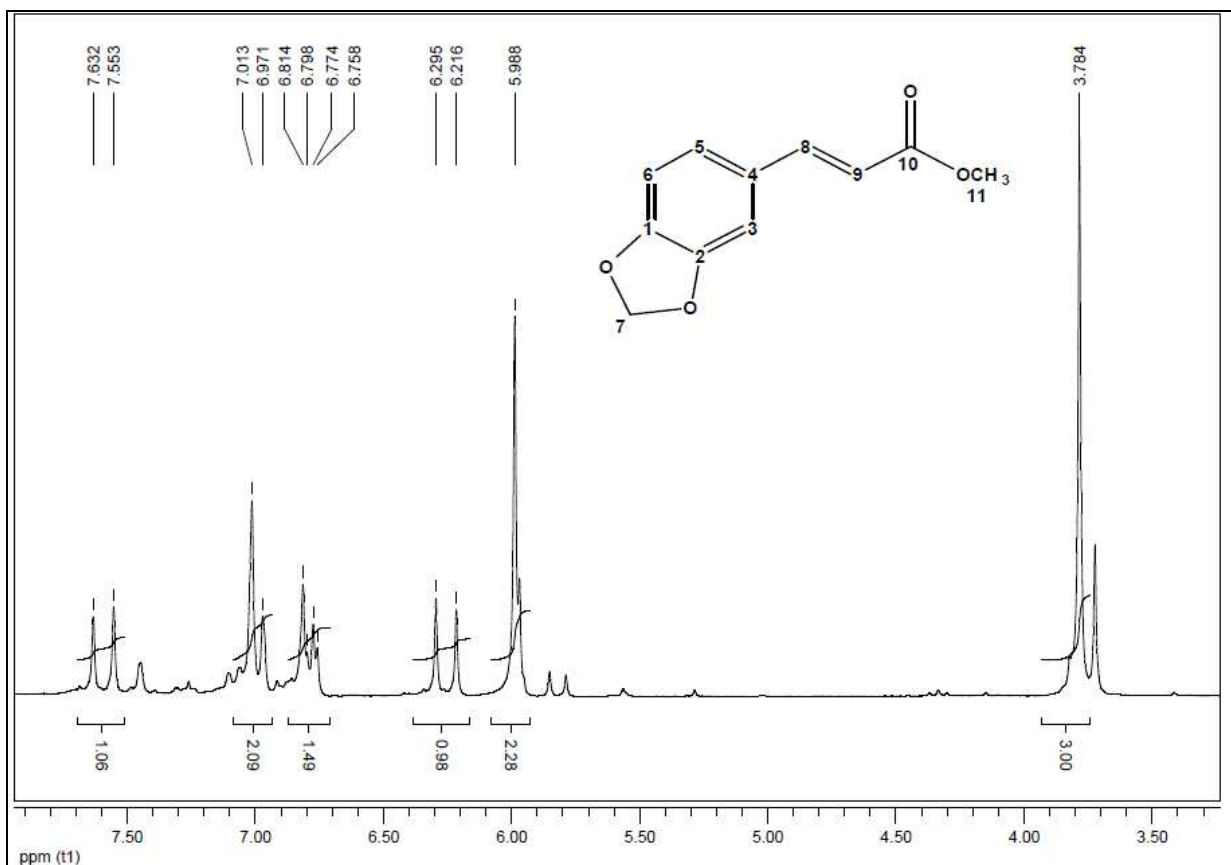
ANEXOS I



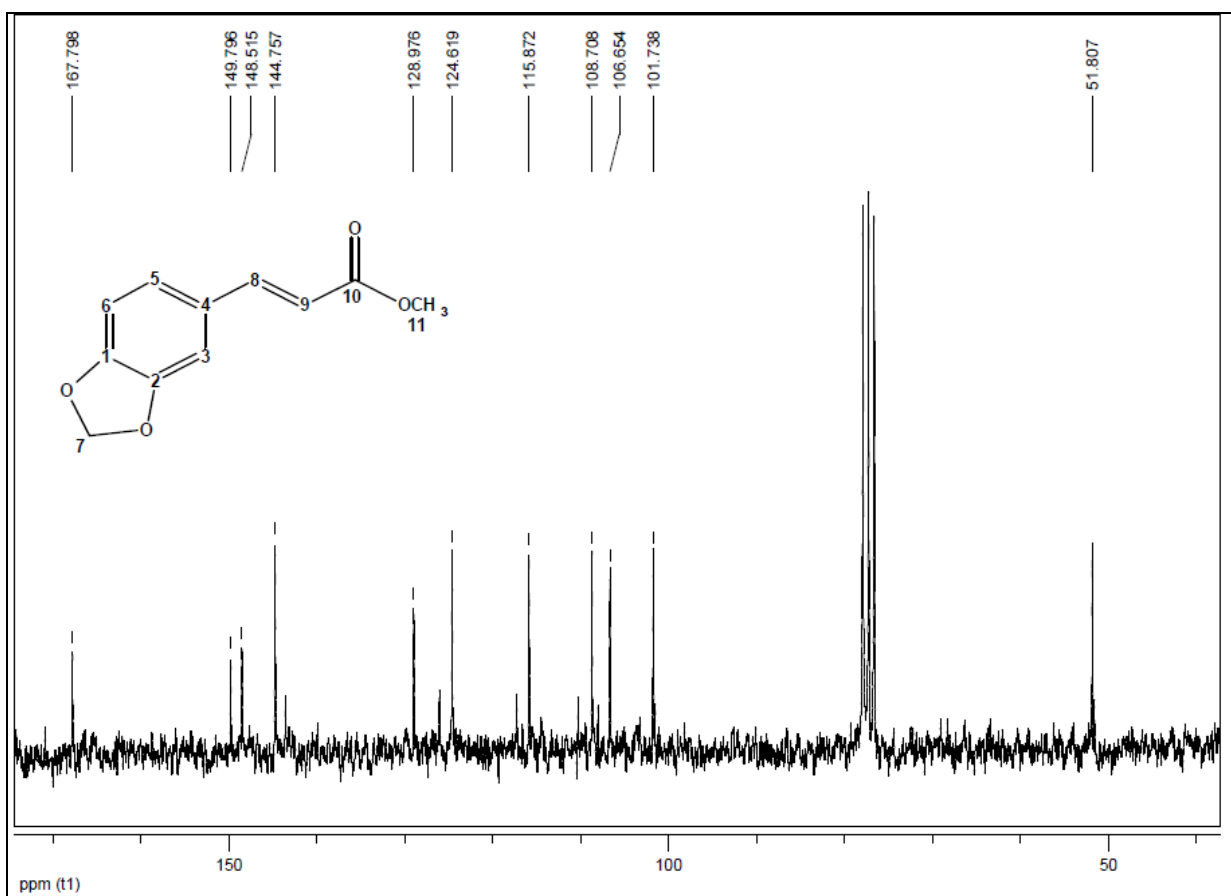
Espectro de RMN de ¹H do produto de metátese do isoeugenol (**2a**) (CDCl₃, 200 MHz)



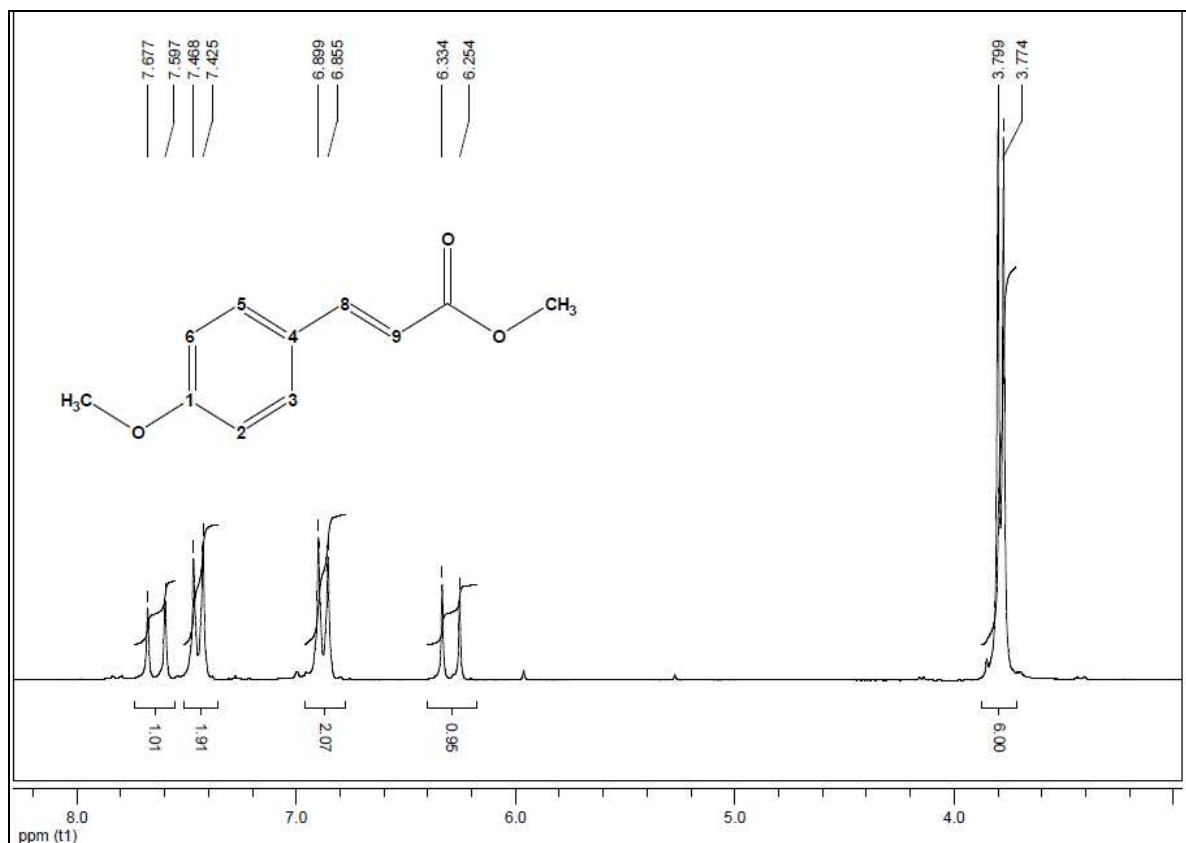
Espectro de RMN de ¹³C do produto de metátese do isoeugenol (**2a**) (CDCl₃, 50 MHz)



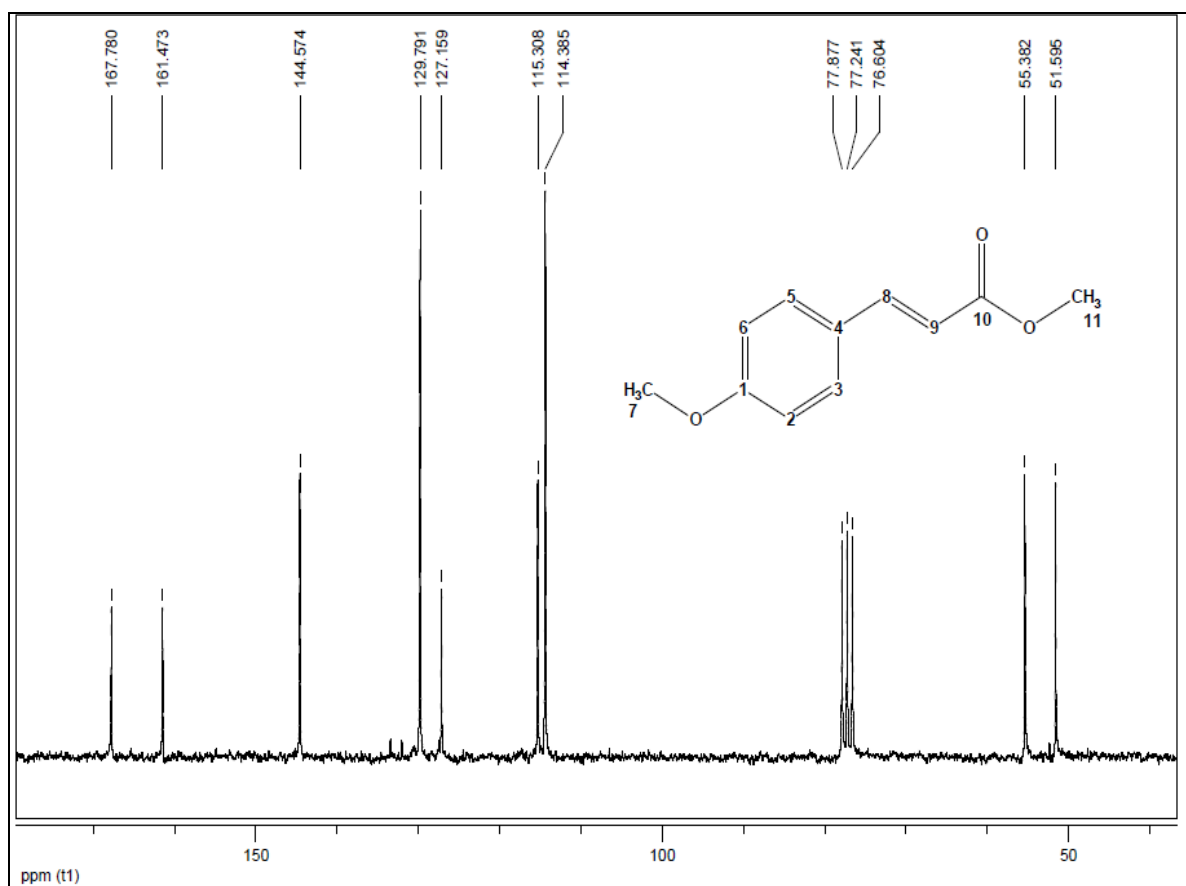
Espectro de RMN de ¹H do produto de metátese do isosafrol (**2b**) (CDCl₃, 200 MHz)



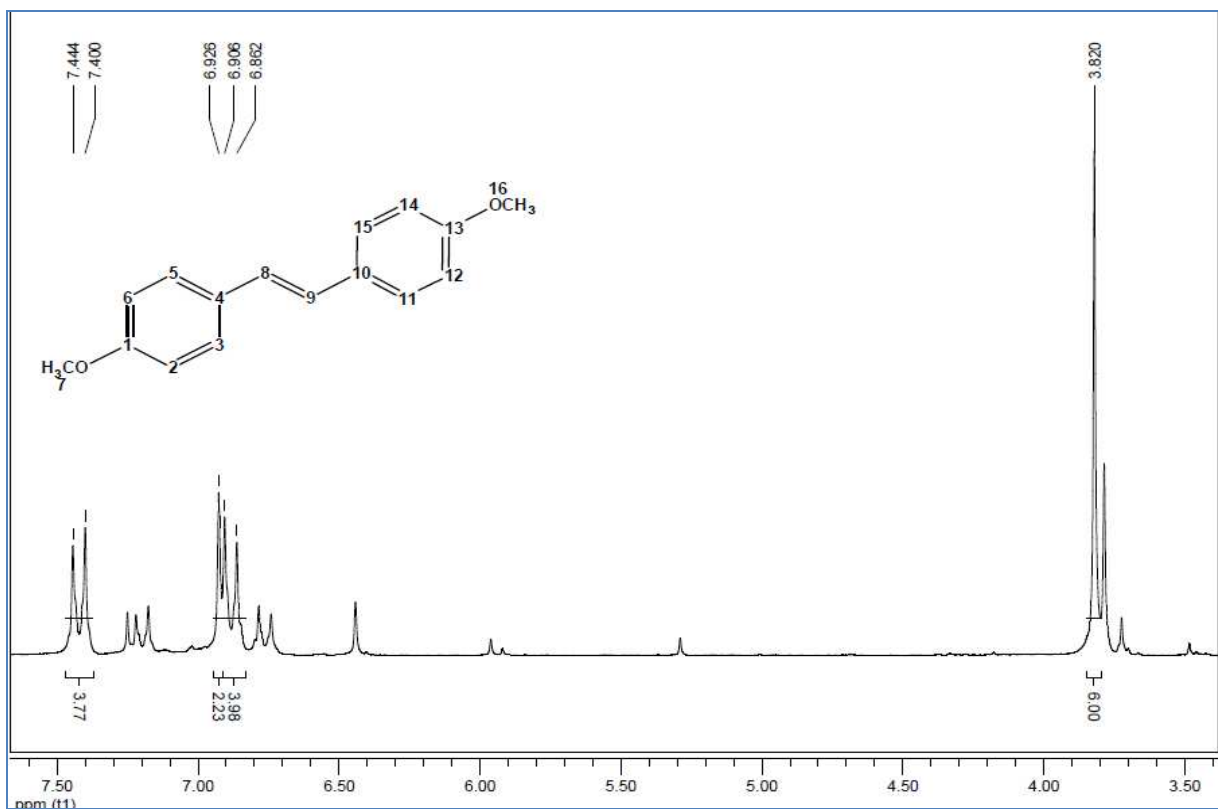
Espectro de RMN de ¹³C do produto de metátese do isosafrol (**2b**) (CDCl₃, 50 MHz)



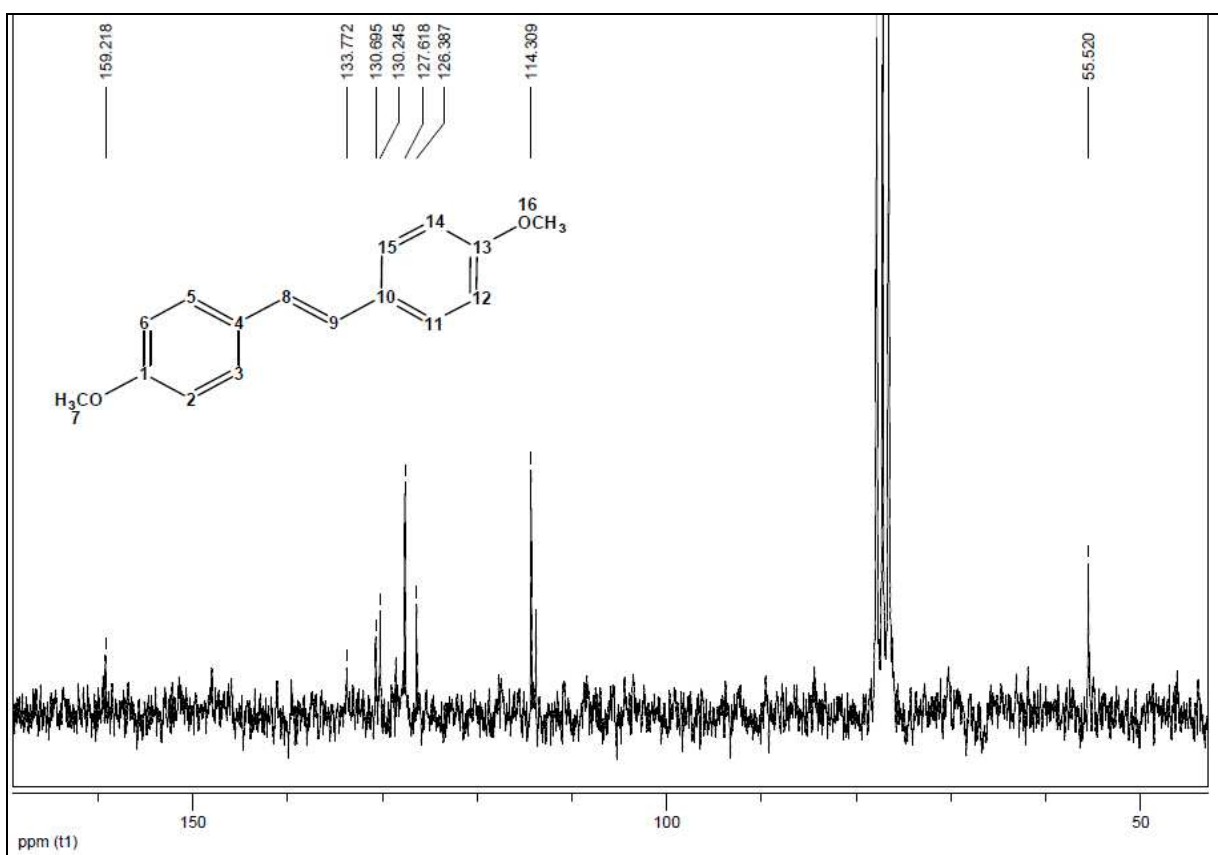
Espectro de RMN de ¹H do produto de metátese do anetol (2c) (CDCl₃, 200 MHz)



Espectro de RMN de ¹³C do produto de metátese do anetol (2c) (CDCl₃, 50 MHz)

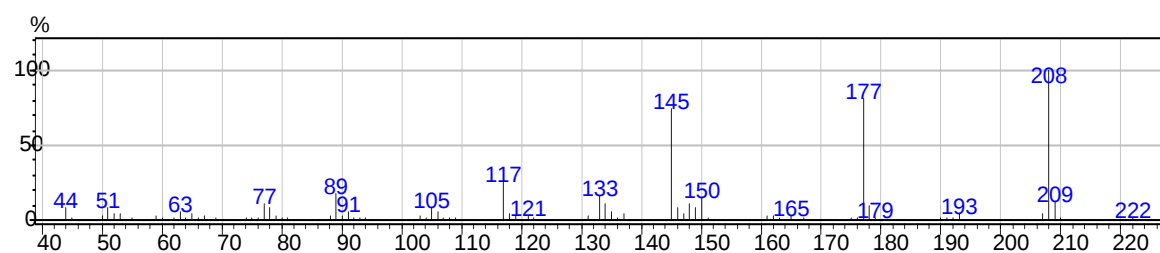


Espectro de RMN de ^1H do produto de autometátese do anetol (**4c**) (CDCl₃, 200 MHz)

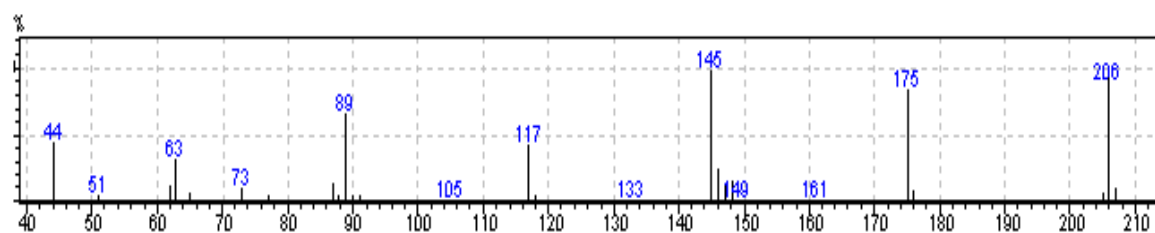


Espectro de RMN de ^{13}C do produto de autometátese do anetol (**4c**) (CDCl₃, 50 MHz)

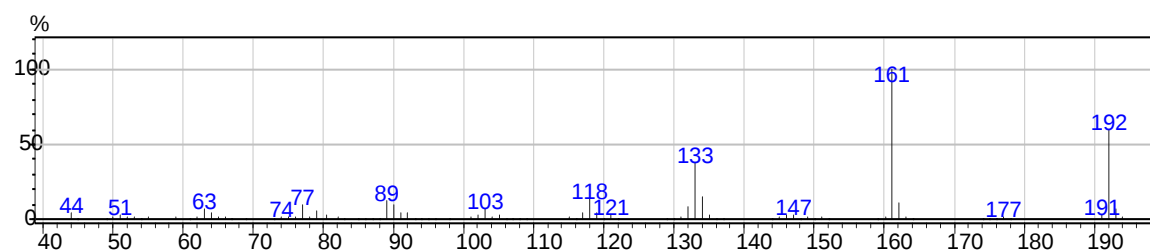
Produto de metátese do isoeugenol (**2a**)



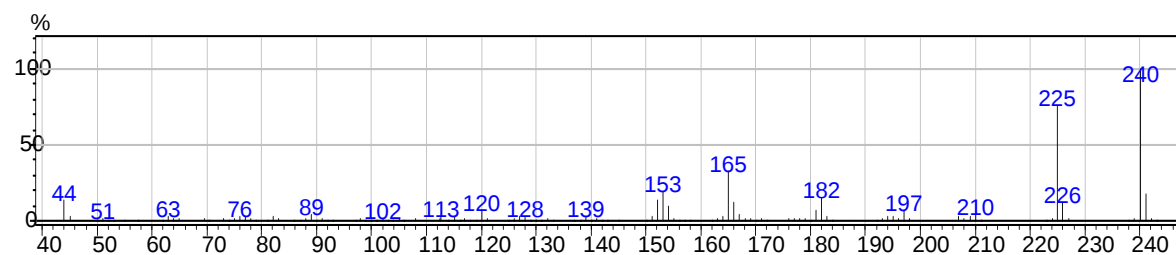
Produto de metátese do isosafrol (**2b**)



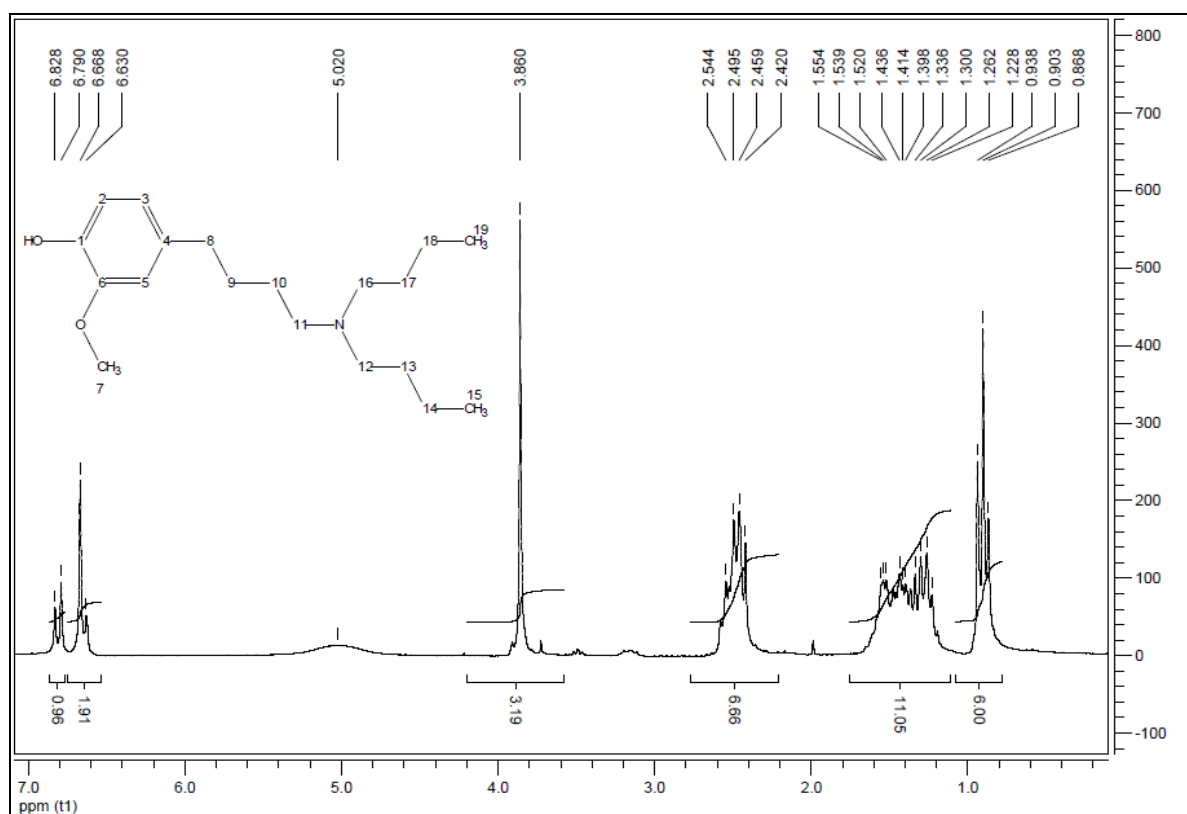
Produto metátese do anetol (**2c**)



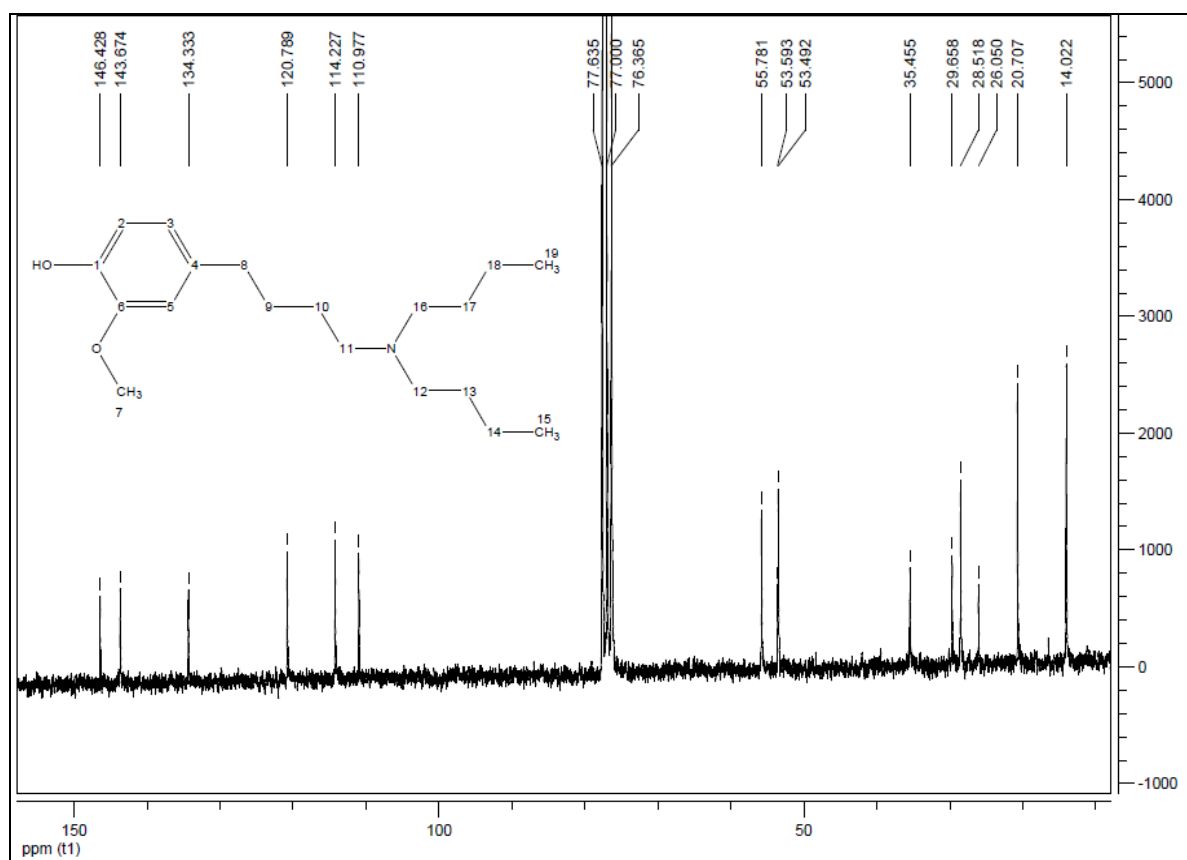
Produto de autometátese do anetol (**4c**)



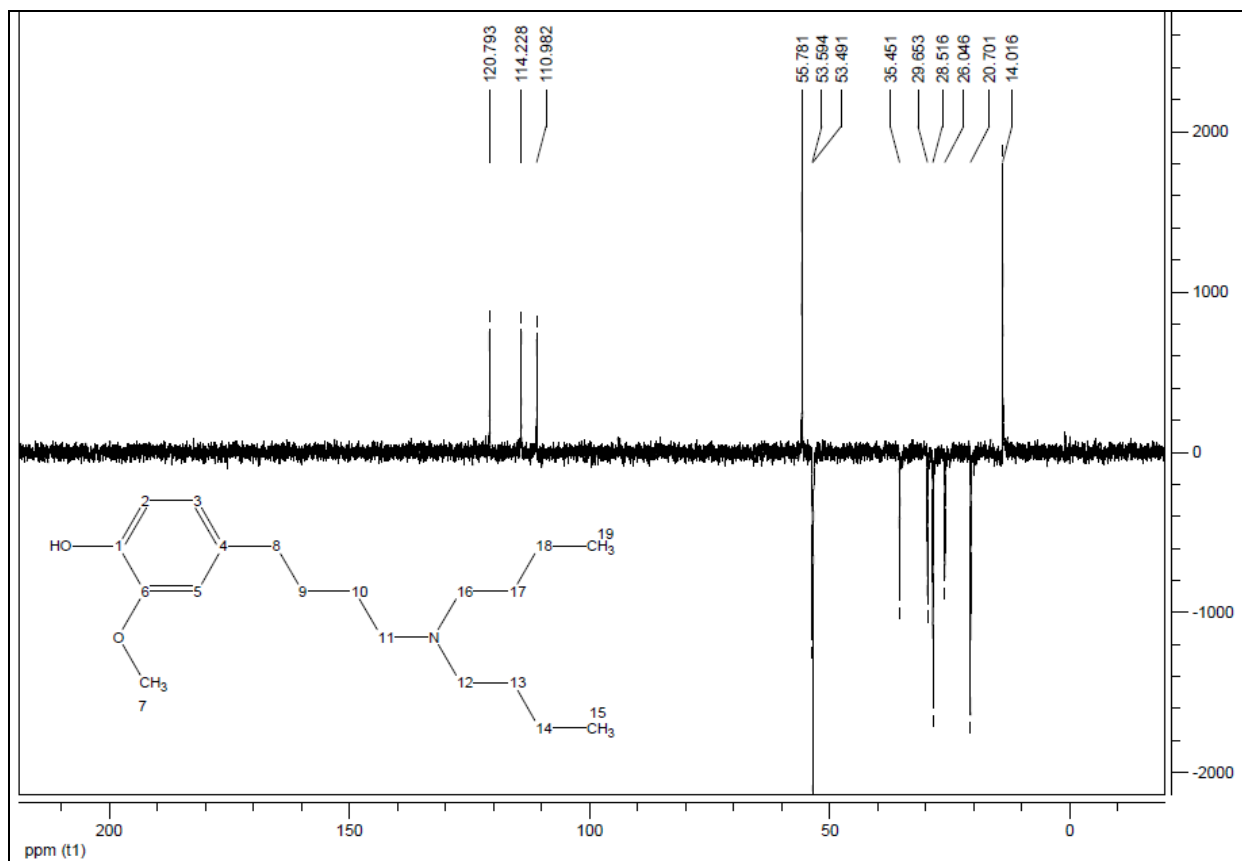
ANEXOS II



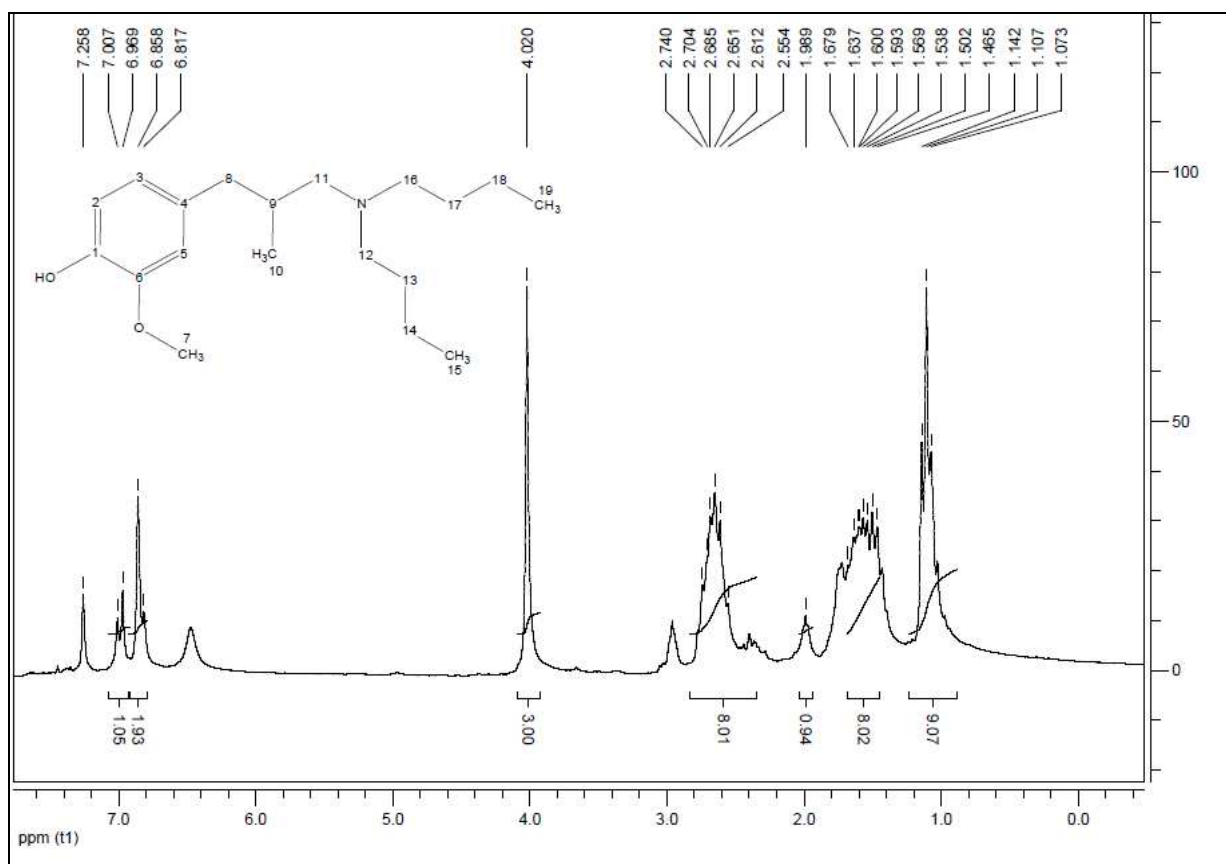
Espectro de RMN de ¹H da amina linear do eugenol (9) (CDCl₃, 200 MHz)



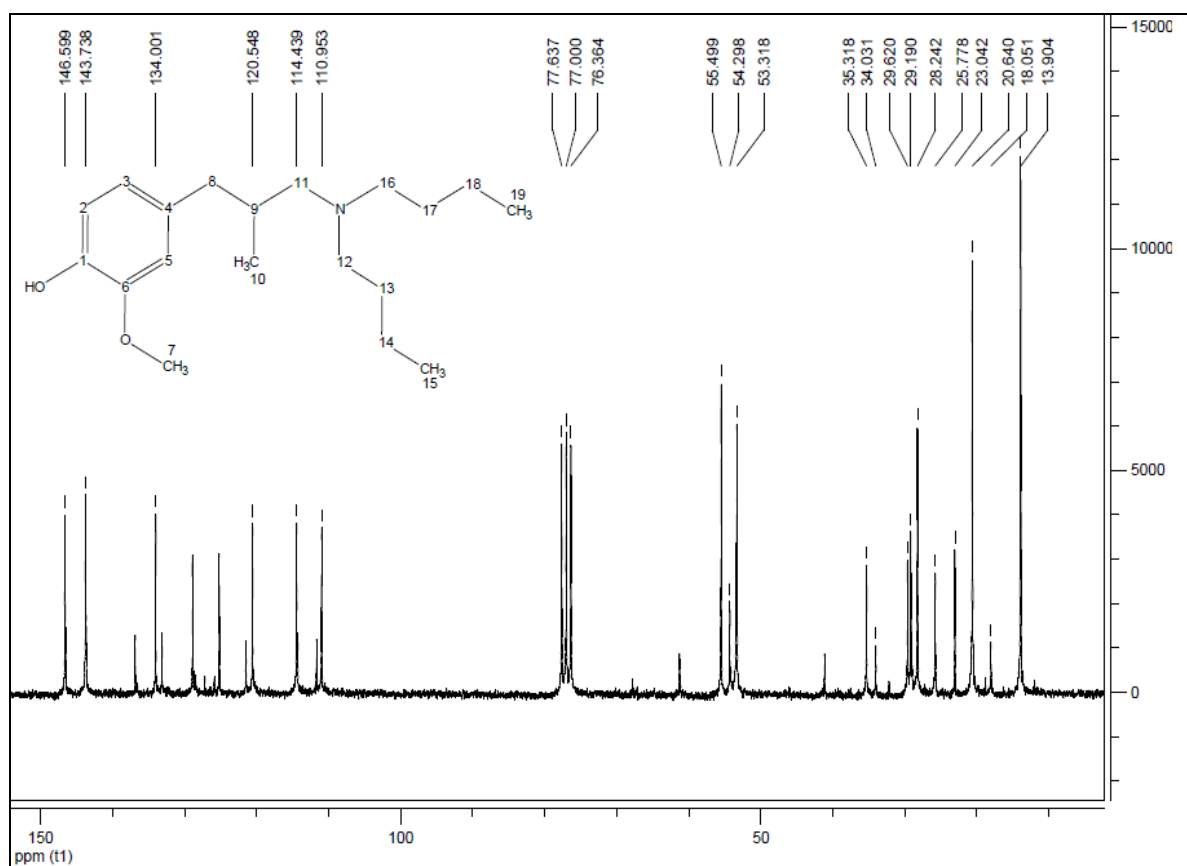
Espectro de RMN de ¹³C da amina linear do eugenol (9) (CDCl₃, 50 MHz)



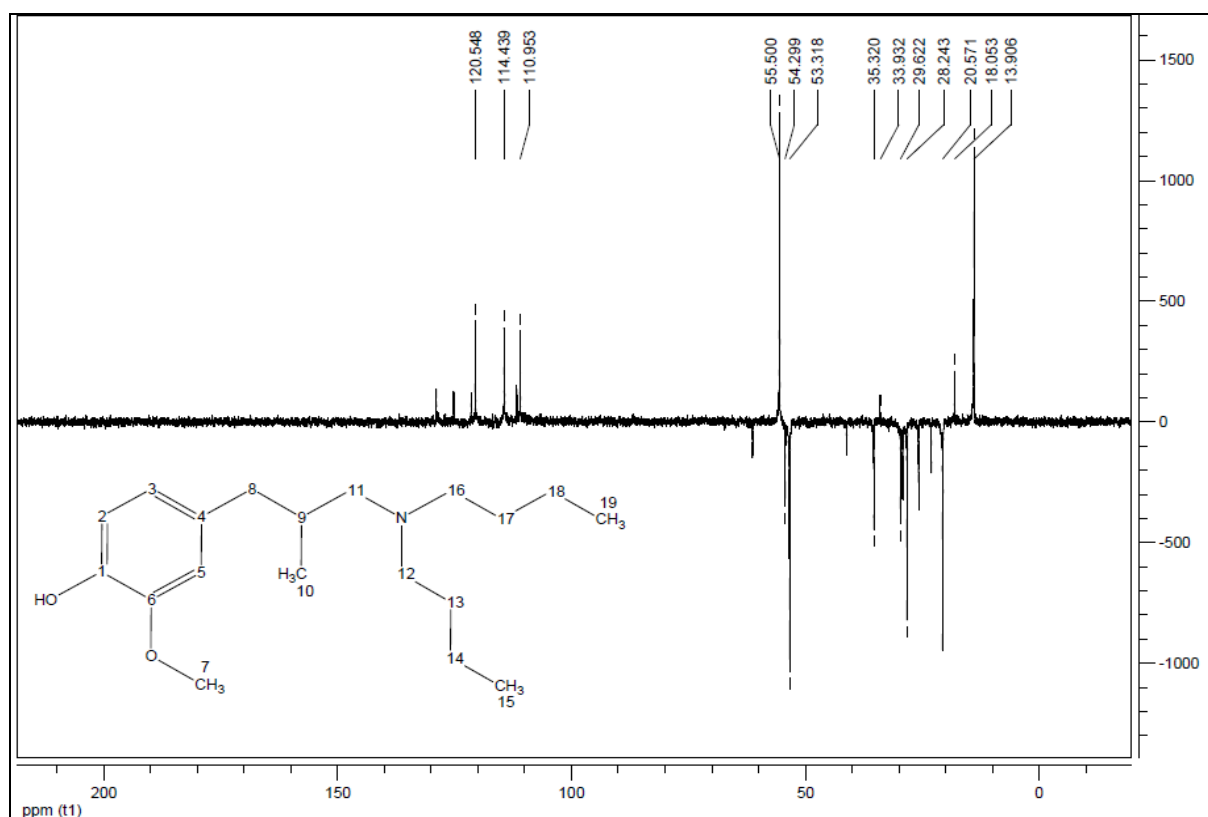
Espectro de DEPT 135 da amina linear do eugenol (**9**) (CDCl₃, 50 MHz)



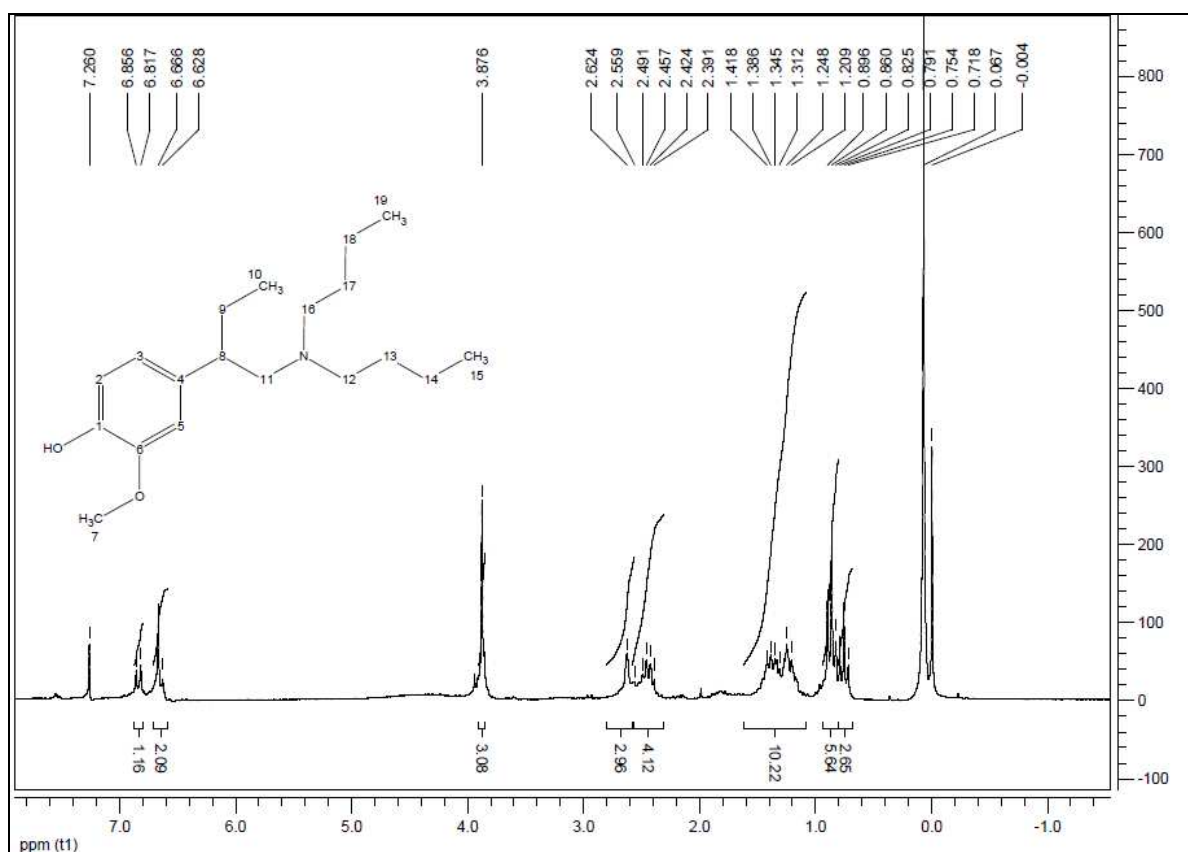
Espectro de RMN de ¹H da amina ramificada β do eugenol (**10**) (CDCl₃, 200 MHz)



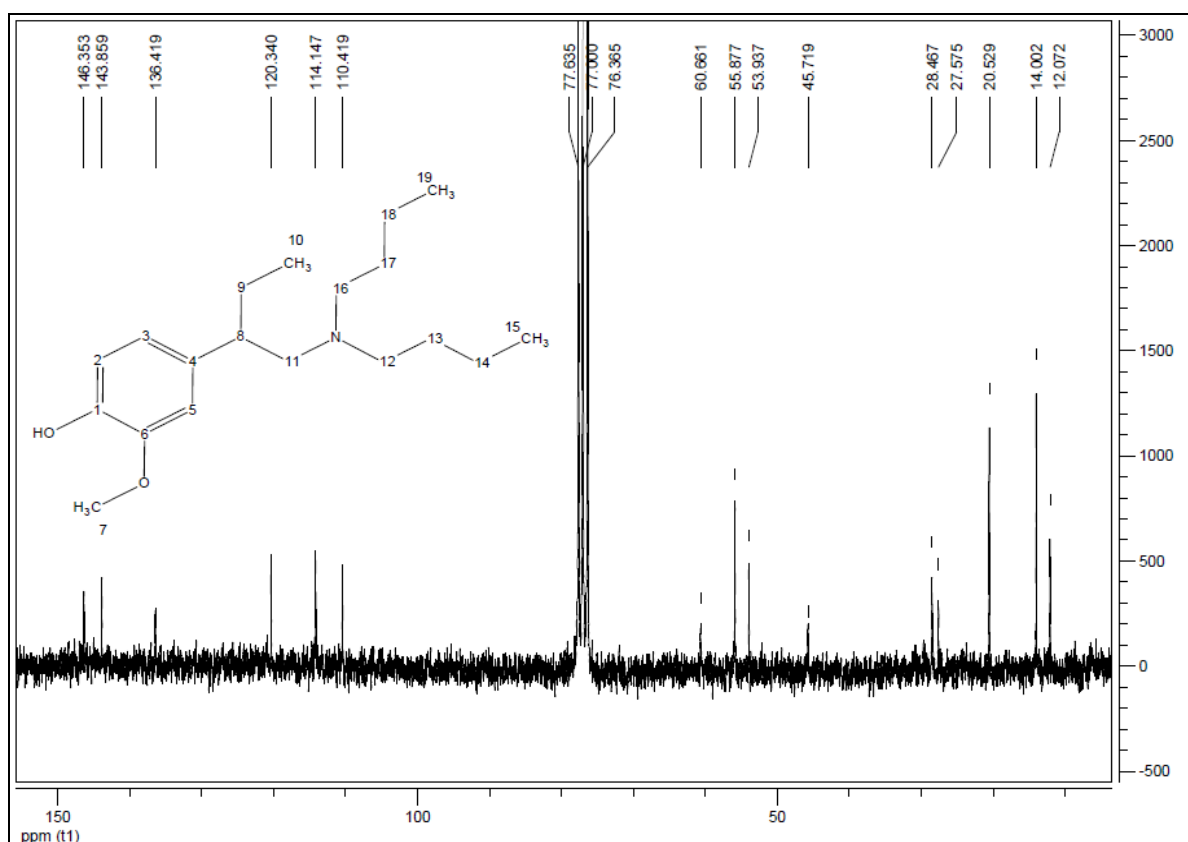
Espectro de RMN de ^{13}C da amina ramificada β do eugenol (**10**) (CDCl_3 , 50 MHz)



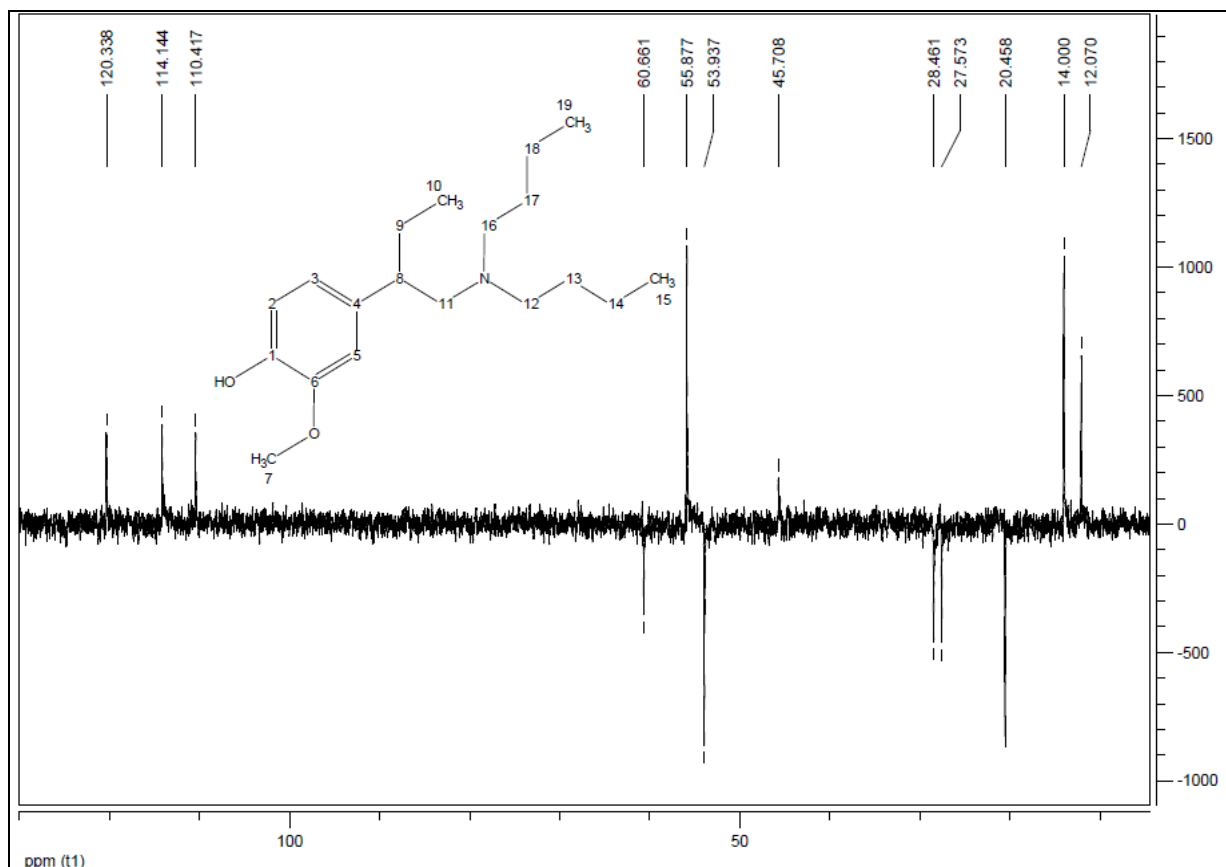
Espectro de DEPT 135 da amina ramificada β do eugenol (**10**) (CDCl_3 , 50 MHz)



Espectro de RMN de ¹H da amina ramificada α do eugenol (**11**) (CDCl₃, 200 MHz)



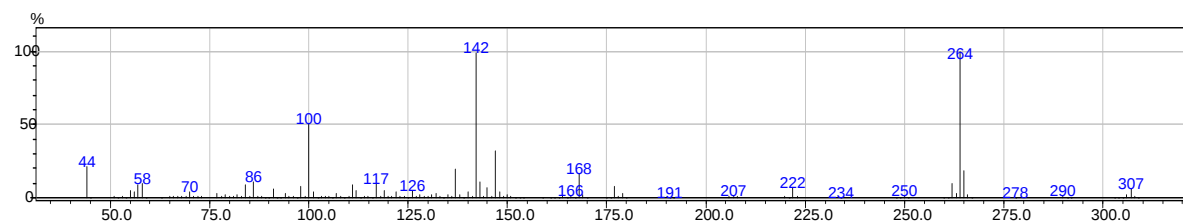
Espectro de RMN de ¹³C da amina ramificada α do eugenol (**11**) (CDCl₃, 50 MHz)



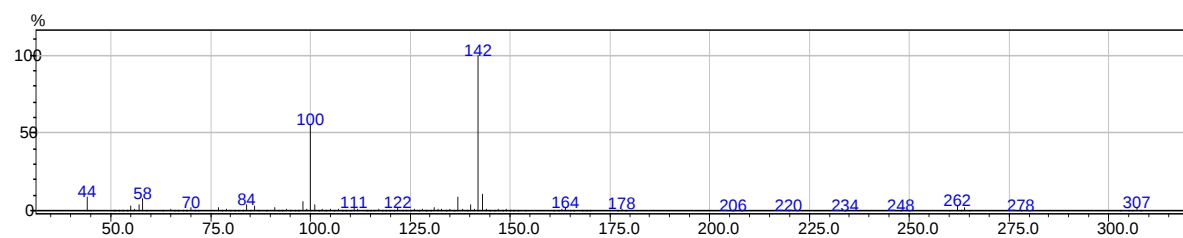
Espectro de DEPT 135 da amina ramificada α do eugenol (**11**) (CDCl_3 , 50 MHz)

Amina linear do eugenol

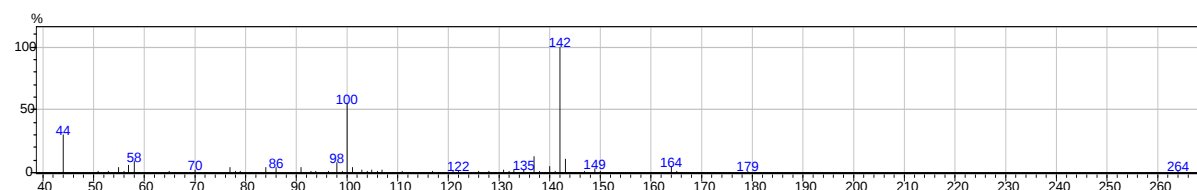
(9)



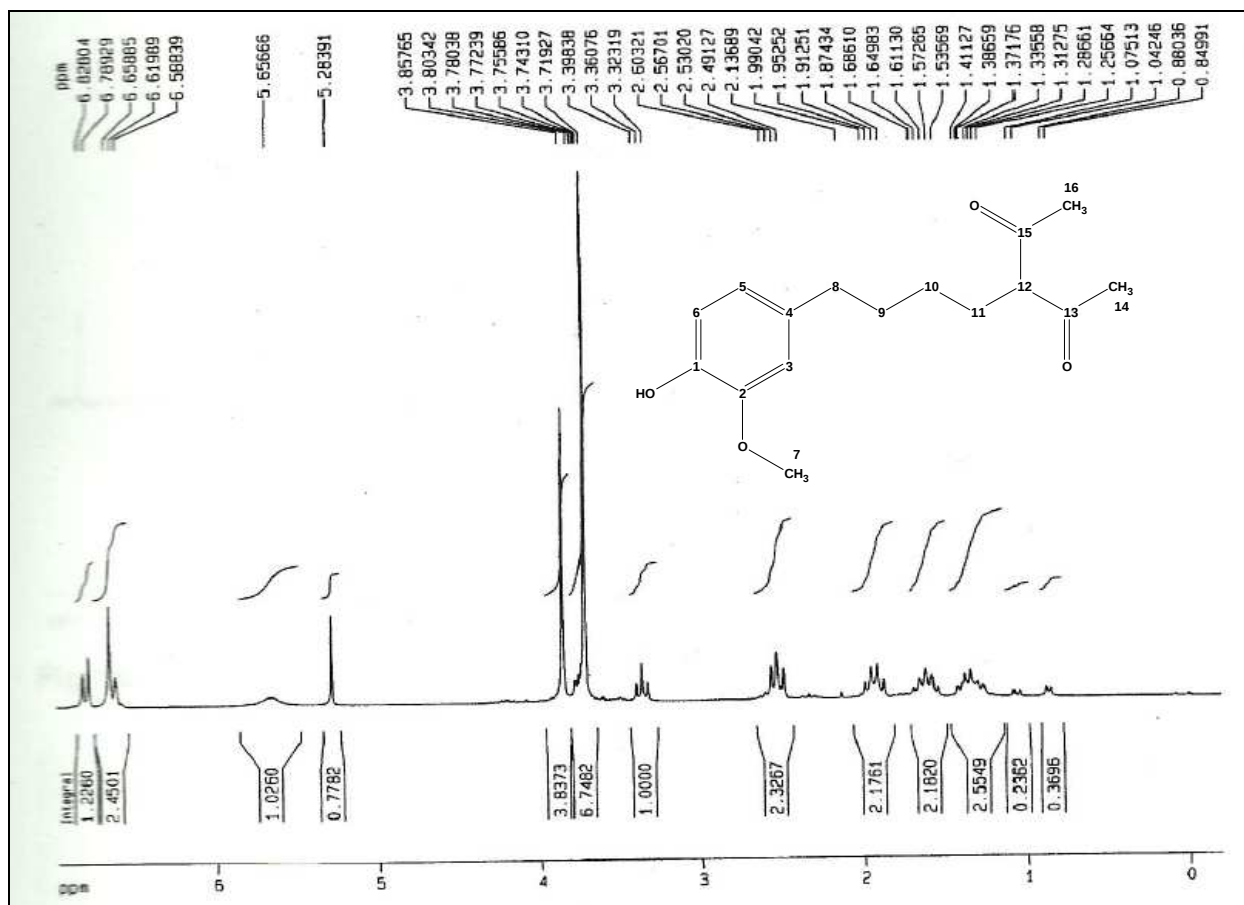
Amina ramificada beta do eugenol (**10**)



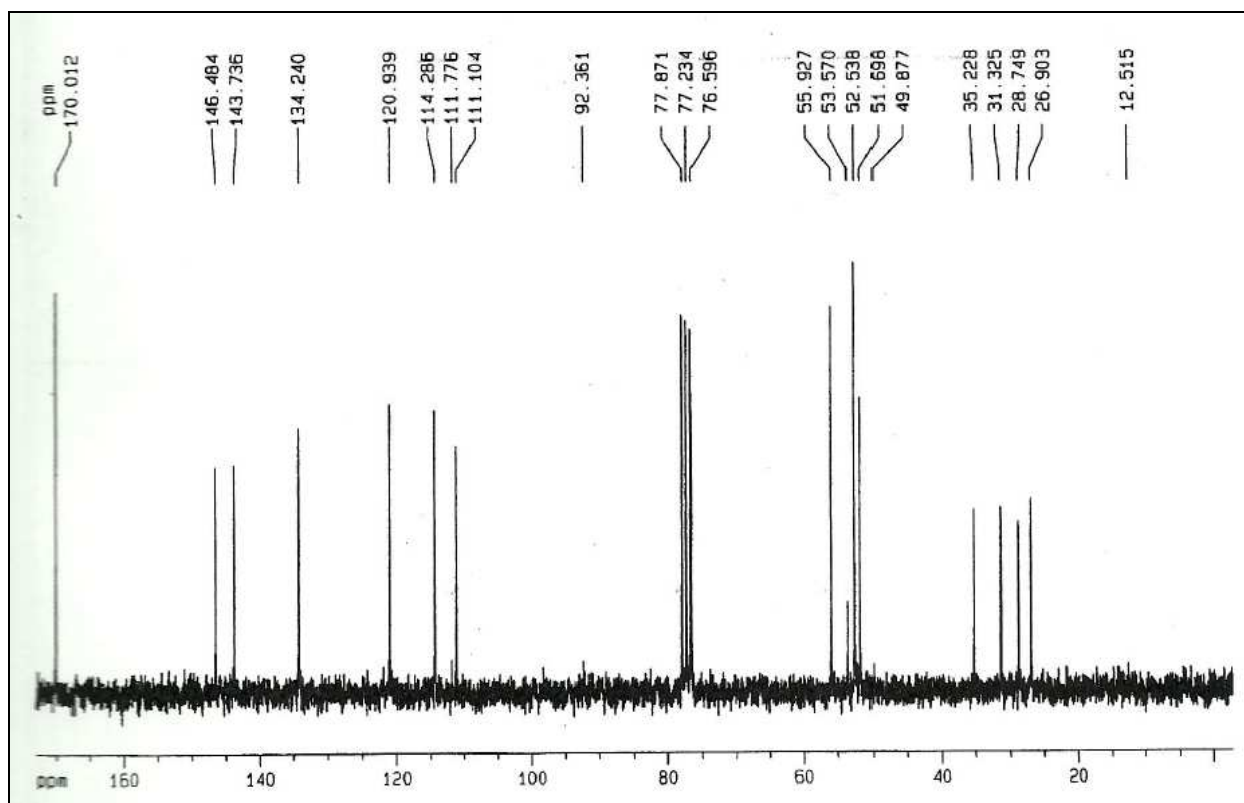
Amina ramificada alfa do eugenol (**11**)



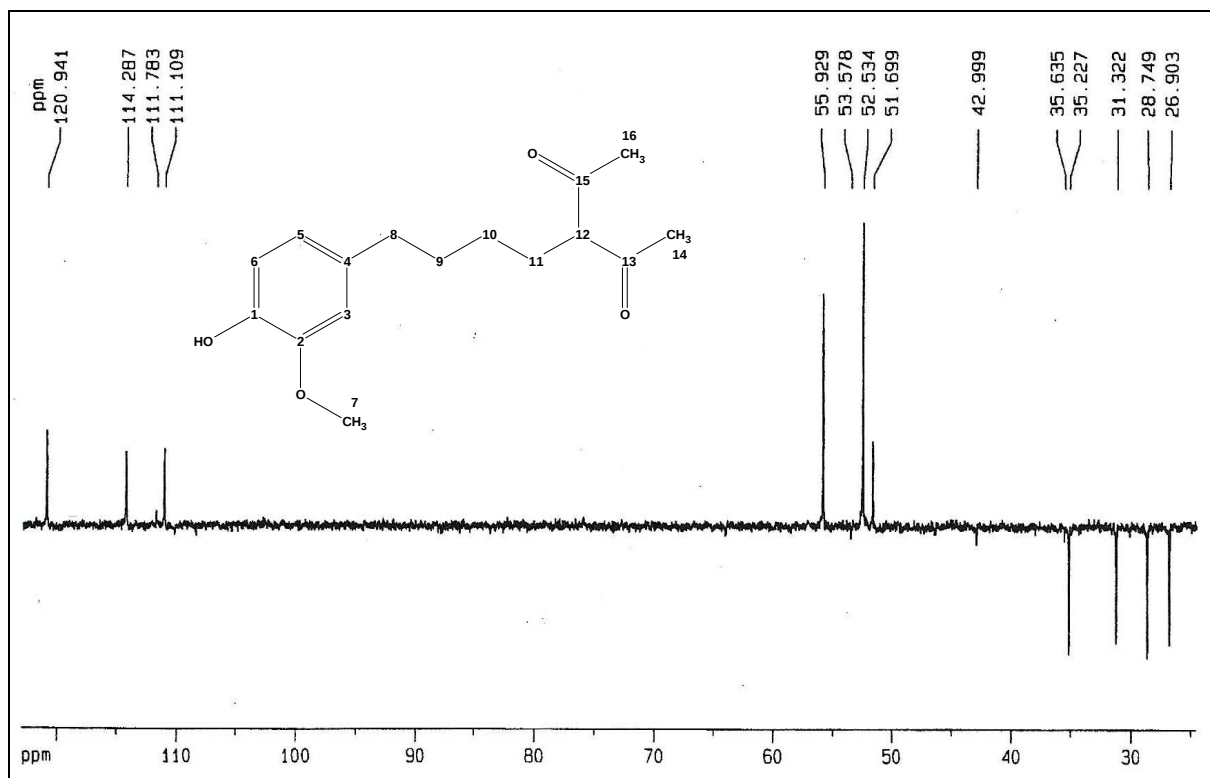
ANEXOS III



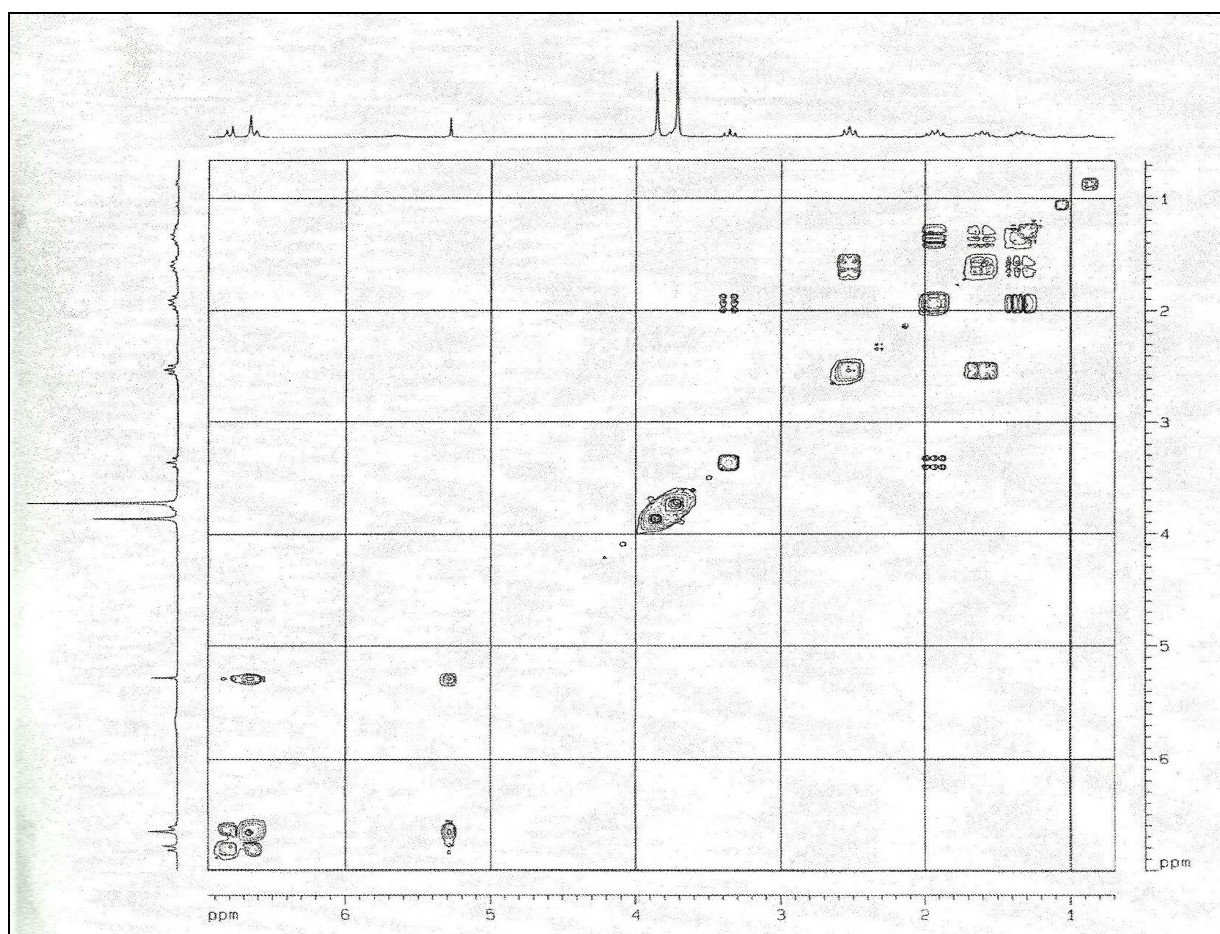
Espectro de RMN de ¹H do produto linear sequência HKH (**13a**) (CDCl₃, 200 MHz)



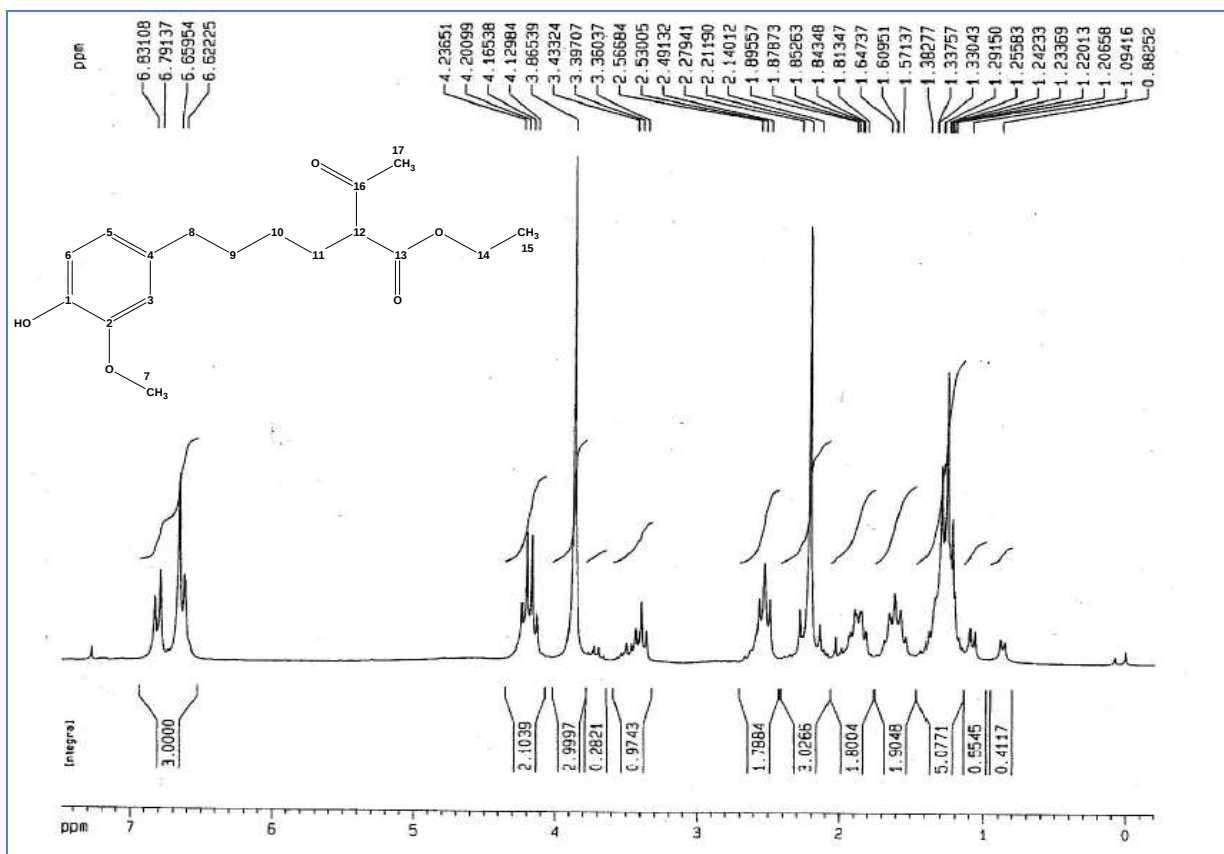
Espectro de RMN de ¹³C do produto linear sequência HKH (**13a**) (CDCl₃, 50 MHz)



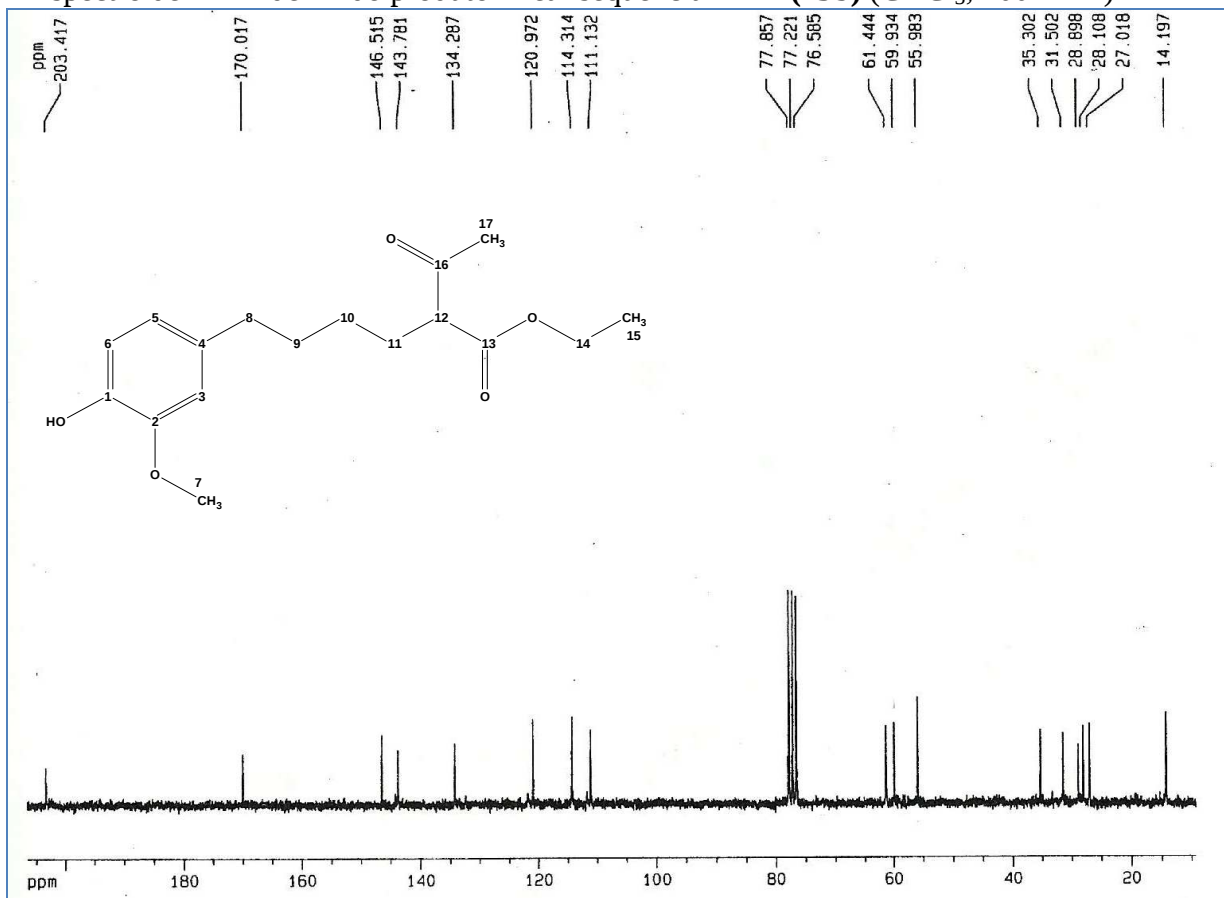
Espectro DEPT 135 do produto linear sequência HKH (**13a**) (CDCl₃, 50 MHz)



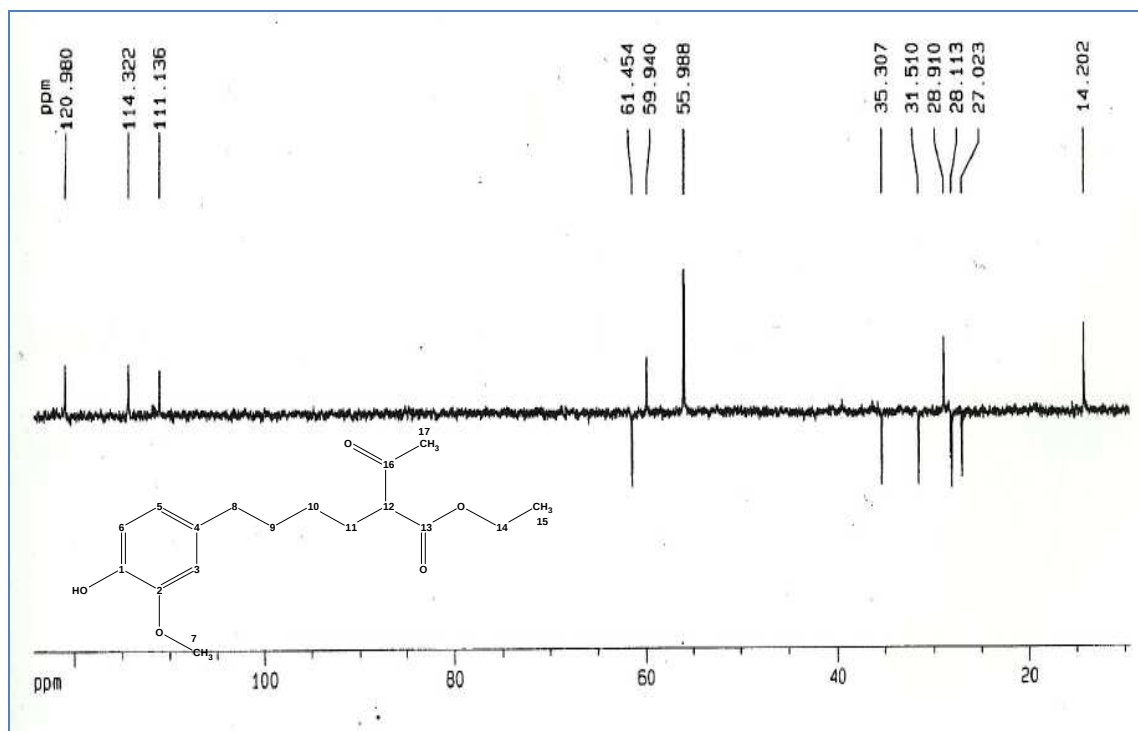
Espectro COSY do produto linear sequência HKH (**13a**) (CDCl₃, 200 MHz)



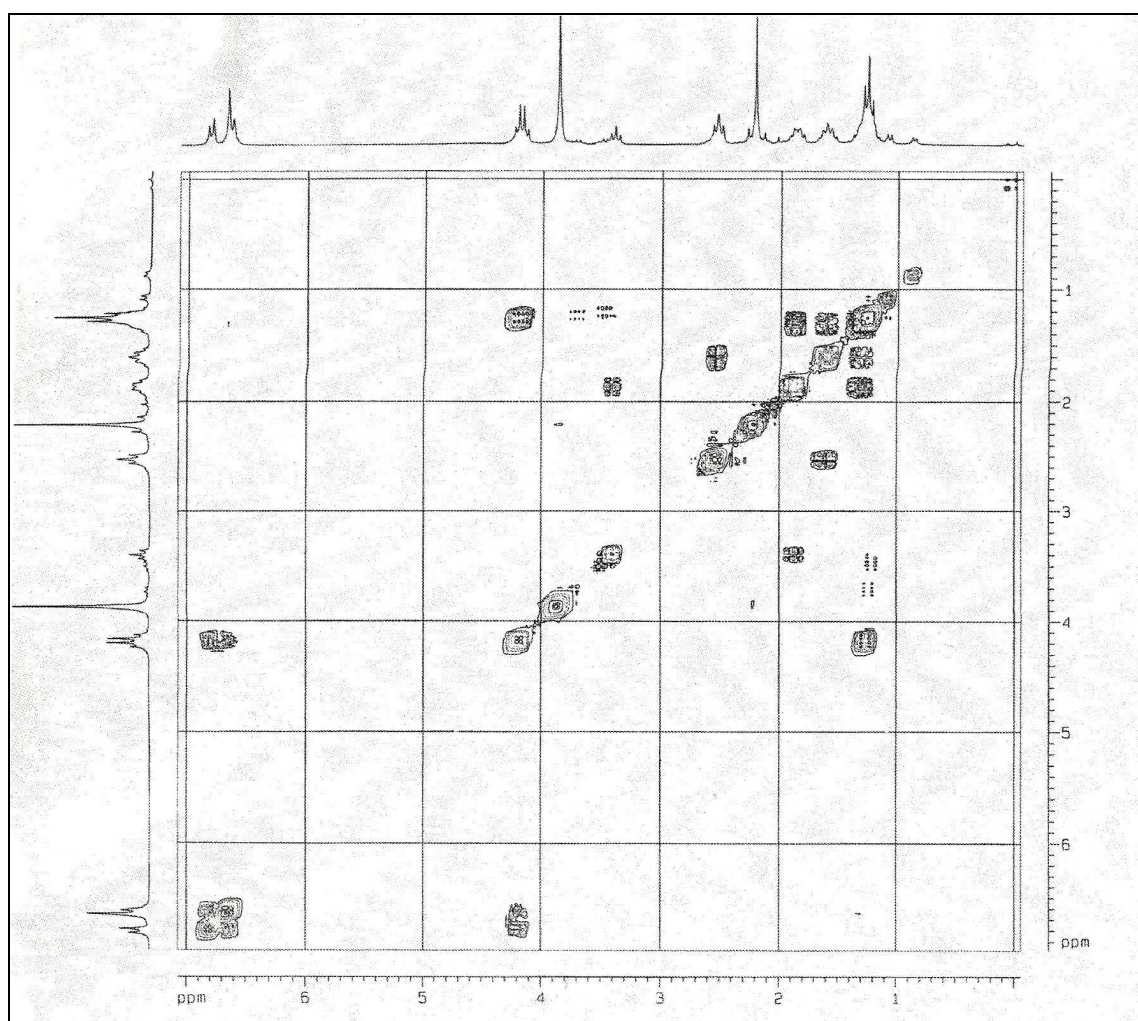
Espectro de RMN de ¹H do produto linear sequência HKH (**13b**) (CDCl₃, 200 MHz)



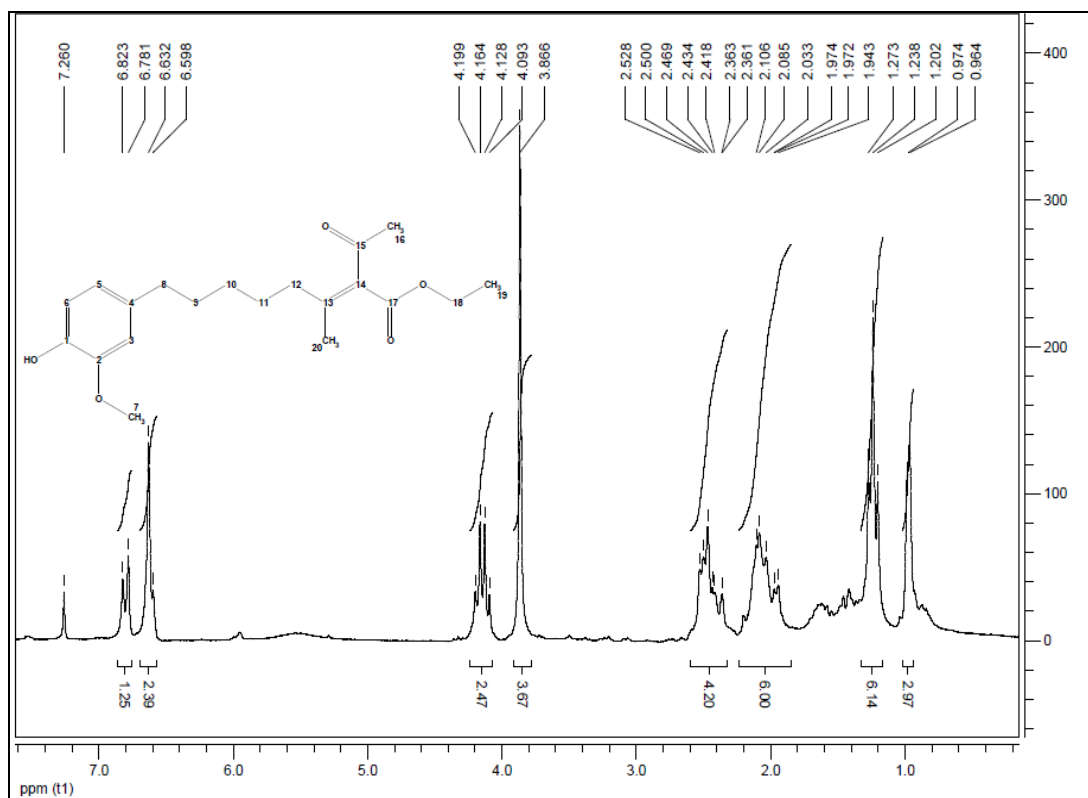
Espectro de RMN de ¹³C do produto linear sequência HKH (**13b**) (CDCl₃, 50 MHz)



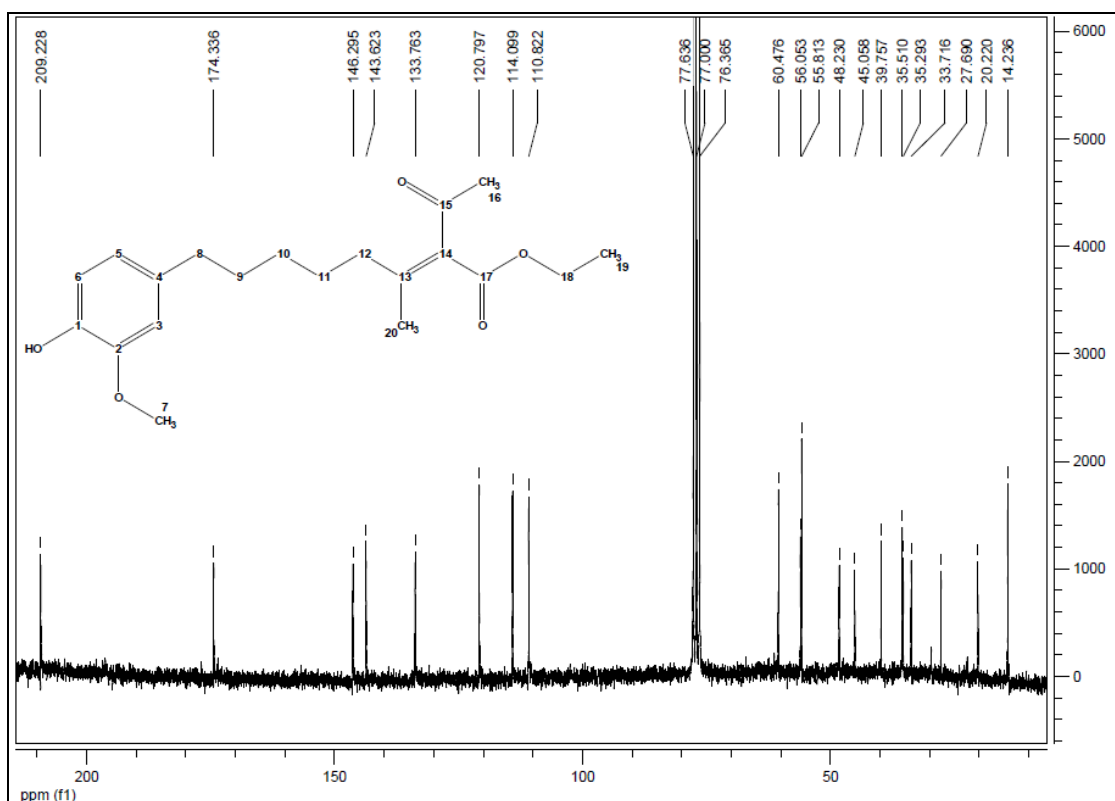
Espectro DEPT do produto linear sequência HKH (**13b**) (CDCl₃, 50 MHz)



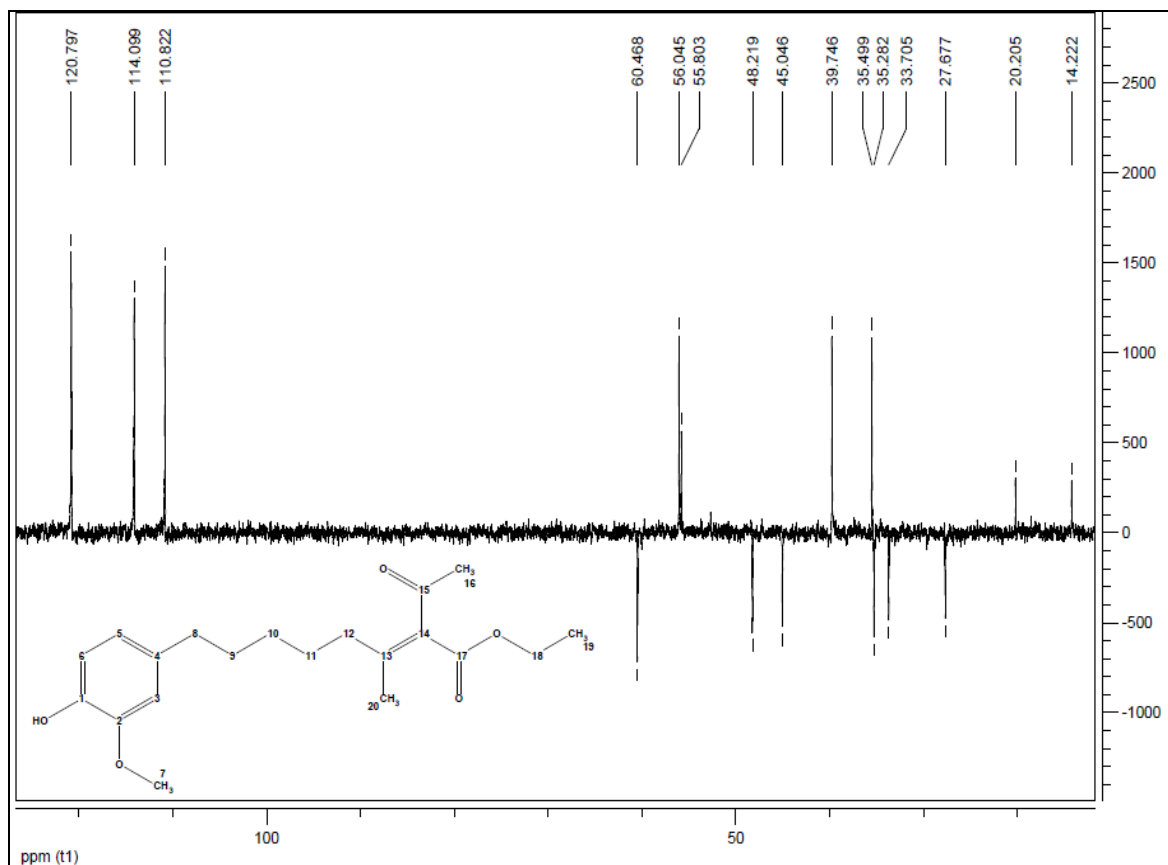
Espectro COSY do produto linear sequência HKH (**13b**) (CDCl₃, 200 MHz)



Espectro de RMN de ¹H do produto descarboxilação/Knoevenagel (**17b**) (CDCl₃, 200 MHz)

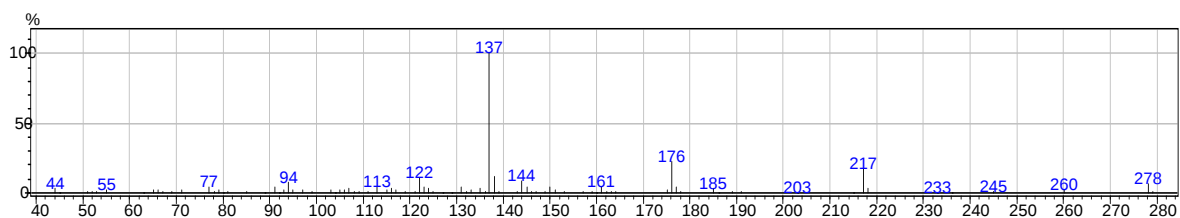


Espectro de RMN de ¹³C do produto descarboxilação/Knoevenagel (**17b**) (CDCl₃, 50 MHz)

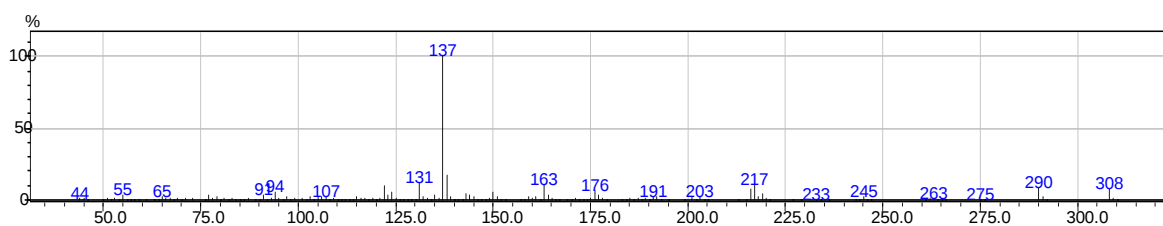


Espectro de DEPT do produto descarboxilação/Knoevenagel (**17b**) (CDCl₃, 50 MHz)

Produto linear da sequência HKH (**13a**)



Produto linear da sequência HKH (**13b**)



Produto descarboxilação/Knoevenagel (**17b**)

