

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Pedro Leroy E. Carvalhais

Solventes bio-renováveis para metátese de propenilbenzenos

Belo Horizonte
2019

UFMG/ICEx/DQ.1.347^a

D.733^a

Pedro Leroy Evangelista Carvalhais

Solventes bio-renováveis para metátese de propenilbenzenos

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química – Química Inorgânica

Belo Horizonte

2019

Ficha Catalográfica

C331s
2019
D
Carvalhais, Pedro Leroy Evangelista
Solventes bio-renováveis para metátese de
propenilbenzenos [manuscrito] / Pedro Leroy
Evangelista Carvalhais. 2019.
108 f. : il.

Orientador: Eduardo Nicolau dos Santos.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.

Inclui bibliografia.

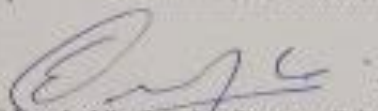
1. Química inorgânica - Teses 2. Metátese (Química)
- Teses 3. Olefinas - Teses 4. Solventes - Teses 5.
Química ambiental - Teses 6. Catálise - Teses 7.
Compostos organometálicos - Teses 8. Síntese orgânica
- Teses I. Santos, Eduardo Nicolau dos, Orientador II.
Título.

CDU 043

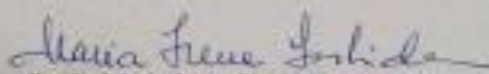
"Solventes Bio-Renováveis para Metátese de Propenilbenzenos"

Pedro Leroy Evangelista Carvalhais

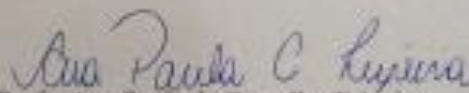
Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Prof. Eduardo Nicolau dos Santos - Orientador
UFMG



Profa. Maria Irene Yoshida
UFMG



Profa. Ana Paula de Carvalho Teixeira
UFMG

Belo Horizonte, 23 de maio de 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de qualquer coisa, a Deus por ter permitido que eu seguisse o caminho que eu escolhi para minha vida, o caminho da ciência, pela presença ininterrupta e pelos momentos de conforto.

Aos meus pais e à minha irmã que sempre estiveram do meu lado, me apoiando todas as vezes em que eu precisei, durante todos os dias dessa longa caminhada, meu sincero obrigado e gratidão.

Agradeço, imensamente, ao meu companheiro pela presença, pelo apoio, pela amizade e pelo amor ao longo destes dois anos de trabalho. Foram ao seu lado os momentos difíceis e serão também ao seu lado todas as conquistas. Obrigado por existir na minha vida.

Agradeço à minha família, meus tios, primos e amigos, da Química, do colégio e da vida, pelos momentos de descontração juntos, pelos almoços no CEQ, pelas tardes assistindo futebol e conversando ao redor da mesa de café. Estes momentos foram mais importantes do que vocês pensam. Obrigado sempre.

Aos colegas de trabalho do grupo de Catálise, a todos eles, mas especialmente à Kelley e ao Leonildo, meus mais sinceros agradecimentos por tudo. Pelo apoio desde os meus primeiros passos no laboratório, pela paciência e pelo carinho.

Agradeço Alexandra, pelo apoio incondicional em todos os momentos dessa árdua caminhada, assim como pela amizade e confiança desenvolvidos ao longo deste período que passamos juntos. Este trabalho não sairia sem seu apoio, sem sua compreensão, sem sua ajuda. Faltam palavras para agradecer o quanto você foi importante neste processo todo.

Agradeço especialmente ao professor Eduardo Nicolau, principalmente pela confiança depositada ao longo destes vários anos que estamos juntos no laboratório e pelo apoio ao longo deste percurso.

Agradeço também Alessandra Dinotte que foi muito mais do que a secretária do programa de pós graduação. Agradeço à acolhida, ao carinho e à compreensão nos momentos mais difíceis desta trajetória. Agradeço por confiar em mim, quando eu não confiava, e me dar forças para chegar até aqui. Sou imensamente grato por tudo. O nosso departamento não será o mesmo sem você.

Agradeço também a professora Letícia Malta pelo seu amparo em um dos momentos mais críticos e cruciais desta trajetória. Seu carinho e cuidado foram essenciais. Este trabalho não sairia sem você e serei eternamente grato.

RESUMO

As reações de metátese tem aparecido nas últimas décadas como importantes ferramentas para sínteses orgânicas diversas, aliando altos rendimentos ao caráter sustentável e ecologicamente viável deste processo. Apesar de intensos estudos e otimizações, a utilização de solventes é obrigatória para na maioria dos casos, sobretudo na química fina. Para essas reações, as classes mais utilizadas são os solventes clorados, tais como o dicloroetano, ou solventes aromáticos, tais como o tolueno, todos solventes tóxicos e ambientalmente nocivos, o que compromete o caráter sustentável da metátese de olefinas.

Estudou-se neste trabalho a substituição dos solventes ambientalmente nocivos tradicionalmente utilizados por solventes biodegradáveis e menos agressivos. Como reações-modelo foram escolhidas a metátese de fechamento de anel do dietildialilmalonato e a metátese cruzada do anetol com acrilato de metila. Avaliou-se pela primeira vez a utilização de anisol, limoneno, pinano, α e β pinenos, assim como a mistura de pinano e *p*-cimeno como solventes para este tipo de reação. Foram obtidos resultados satisfatórios com alguns destes solventes, especialmente na utilização de anisol, *p*-cimeno e uma mistura pinano e *p*-cimeno, indicando que a substituição dos solventes nocivos tradicionalmente utilizados por esses solventes é factível e promissora.

Palavras-chave: metátese, olefinas, solventes verdes, anisol, metátese cruzada, metátese de fechamento de anel, pinano, solventes biodegradáveis, química verde, catálise, organometálicos.

ABSTRACT

Metathesis reactions have emerged in the last few decades as important tools for a wide variety of organic synthesis, combining high yields and sustainability. In spite of intense studies in this area and developments optimizing metathesis conditions, in many cases solvent utilization is mandatory, especially in fine chemistry. The most widely employed classes of solvents are aromatics and chlorinated ones, such as toluene and 1,2 -dichloroethane, that are rather toxic and harmful to the environment, which compromises the sustainable utilization of olefin metathesis.

In this study, the substitution of those traditional and environmentally problematic solvents for biodegradable and less aggressive options was evaluated. The chosen test reactions were: ring closing metathesis of diethylallylmalonate and cross metathesis of anethole and methylacrylate. Anisole, α e β pinenes, pinane, limonene and a mixture of pinane and *p*-cymene were employed for the first time for this reaction. High yields were achieved, specially with anisole and the mixture *p*-cymene/pinane, showing that they can replace harmful traditional solvents.

Keywords: metathesis, olefin, green solvents, anisole, cross metathesis, ring closing metathesis, pinane, biodegradable solvents, green chemistry, catalysis, organometallics.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 A INDÚSTRIA QUÍMICA BRASILEIRA | 11 |
| 1.2 QUÍMICA FINA..... | 11 |
| 1.3 QUÍMICA VERDE..... | 12 |
| 1.3.1 PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE | 15 |
| 1.4 CATÁLISE | 17 |
| 1.5 METÁTESE DE OLEFINAS | 18 |
| 1.5.1 Metátese de fechamento de anel (Ring Closing Metathesis – RCM) | 19 |
| 1.5.2 Metátese cruzada (Cross Metathesis - CM) | 20 |
| 1.5.3 Metátese de abertura de anel (Ring Opening Metathesis – ROM)..... | 21 |
| 1.5.4 Autometátese (Self metathesis) | 22 |
| 1.6 CATALISADORES UTILIZADOS NA METÁTESE DE OLEFINAS | 23 |
| 1.7 MECANISMO DA REAÇÃO DE METÁTESE DE OLEFINAS | 26 |
| 1.8 UTILIZAÇÃO DE SOLVENTES EM REAÇÕES DE METÁTESE | 28 |
| 2. OBJETIVOS | 34 |
| 3. EXPERIMENTAL | 36 |
| 3.1 INSUMOS QUÍMICOS | 36 |
| 3.1.1 Substratos | 36 |
| 3.1.2 Pares de metátese | 36 |
| 3.1.3 Polivinilfenol | 36 |
| 3.1.4 Padrão interno cromatográfico | 37 |
| 3.1.5 Solventes | 37 |
| 3.1.6 Catalisadores..... | 38 |
| 3.2 INSTRUMENTAÇÃO | 39 |
| 3.2.1 Montagem dos testes catalíticos | 39 |
| 3.3 TESTE CATALÍTICOS | 40 |
| 3.3.1 Considerações gerais | 40 |
| 3.3.2 Metátese de fechamento de anel do dietilalilmalonato..... | 40 |
| 3.3.3 Separação dos produtos de metátese de fechamento de anel | 43 |
| 3.3.4 Metátese cruzada do anetol com acrilato de metila | 43 |
| 3.3.5 Separação dos produtos de metátese cruzada..... | 44 |
| 3.3.6 Caracterização dos produtos | 44 |

| | |
|--|------------|
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 46 |
| 4.1 Considerações gerais | 46 |
| 4.2 METÁTESE DE FECHAMENTO DE ANEL DO DIETILALILMALONATO.... | 47 |
| 4.2.1 Estudo da utilização dos novos solventes | 48 |
| 4.2.2 Anisol como potencial solvente para reações de metátese | 57 |
| 4.2.3 Estudo cinético das reações de metátese de fechamento de anel em solventes verdes utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração..... | 60 |
| 4.2.4 Estudo cinético das reações de metátese de fechamento de anel em solventes verdes utilizando catalisador de Grubbs de primeira geração | 69 |
| 4.2.5 Utilização do pinano como um potencial solvente para as reações de metátese | 76 |
| 4.2.6 Utilização da mistura de pinano e p-cimeno como um potencial solvente para as reações de metátese..... | 79 |
| 4.3 METÁTESE CRUZADA DO ANETOL E ACRILATO DE METILA..... | 83 |
| 4.2.1 Considerações gerais | 83 |
| 4.2.2 Estudo cinético das reações de metátese cruzada do anetol com acrilato de metila em solventes verdes..... | 84 |
| 5. CONCLUSÃO | 95 |
| 5. ANEXO | 99 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 102 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Representação esquemática da metátese de olefinas..... | 19 |
| Figura 2 - Metátese de fechamento de anel (RCM)..... | 19 |
| Figura 2.1 - Representação esquemática da síntese composto análogo ao Ripostatin A - etapa da metátese de fechamento de anel [7] | 20 |
| Figura 3 - Metátese cruzada (CM)..... | 20 |
| Figura 3.1 – Representação esquemática da síntese de ácidos hidroxialcanóicos a partir da metátese cruzada [8] – adaptação do autor..... | 21 |
| Figura 4 – Metátese de abertura de anel (ROM)..... | 21 |
| Figura 5 – Metátese por polimerização com abertura de anel (ROMP)..... | 21 |
| Figura 5.1 – Representação esquemática da síntese de PEO a partir da metátese por polimerização com abertura de anel – Traduzida pelo autor[9]..... | 22 |
| Figura 6 – Autometátese..... | 22 |
| Figura 7 – Catalisadores de Schrock..... | 24 |
| Figura 8 – Estrutura comum dos catalisadores de rutênio..... | 24 |
| Figura 9 – Estrutura dos catalisadores de Grubbs e Hoveyda-Grubbs de 1 ^a e 2 ^a geração..... | 25 |
| Figura 10 – Ligantes PCy ₃ e SIMes..... | 26 |
| Figura 11 – Mecanismo geral para a metátese de olefinas [29]..... | 27 |
| Figura 12 – <i>p</i> -cimeno..... | 32 |
| Figura 13 – Solventes utilizados neste estudo..... | 34 |
| Figura 14 – Câmara seca, <i>glovebox</i> , MBraun..... | 38 |
| Figura 15 – Reator multitestes HEL7..... | 41 |
| Figura 16 – Montagem reator para acompanhamento cinético..... | 42 |
| Figura 17 – Metátese de fechamento de anel do dietilalilmalonato.... | 46 |
| Figura 18 – Metátese cruzada do anetol e acrilato de metila..... | 47 |
| Figura 19 - Influência da temperatura nas reações utilizando limoneno como solvente..... | 50 |

| | |
|--|----|
| Figura 20 - Variação da quantidade de catalisador em reações utilizando α -pineno e β -pineno | 52 |
| Figura 21 - Análise comparativa da utilização de solventes verdes ... | 55 |
| Figura 23 – Avaliação do efeito da variação da temperatura nas reações utilizando anisol como solvente | 59 |
| Figura 24 – Carbonatos orgânicos | 61 |
| Figura 25: Acompanhamento cinético: tolueno, anisol, DMC e DEC | 63 |
| Figura 26 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em tolueno, anisol e <i>p</i> -cimeno (GI/5)..... | 68 |
| Figura 27 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em tolueno, anisol e <i>p</i> -cimeno com catalisador GI | 69 |
| Figura 28 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em anisol, DMC e DEC com catalisador GI | 71 |
| Figura 29 – THF e 2-Metil THF | 73 |
| Figura 29 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em anisol, THF e 2-metil THF com catalisador GI | 75 |
| Figura 30 – Pinano..... | 76 |
| Figura 31 – Geração do pinano e <i>p</i> -cimeno <i>in situ</i> a partir do limoneno, α -pineno e β -pineno | 80 |
| Figura 32 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em anisol, tolueno e na mistura de <i>p</i> -cimeno com pinano, com catalisador GI..... | 81 |
| Figura 17 – Metátese cruzada do anetol e acrilato de metila | 84 |
| Figura 33 – Formação do ânion enolato..... | 85 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Testes iniciais com os novos solventes verdes | 48 |
| Tabela 2 – Testes iniciais com os novos solventes verdes - avaliação do aumento da temperatura | 49 |
| Tabela 3 – Avaliação da variação da temperatura para o limoneno..... | 50 |
| Tabela 4 – Variação da quantidade de catalisador em reações utilizando α -pineno e β -pineno | 51 |
| Tabela 5 – Reações em solventes verdes utilizando GI..... | 53 |
| Tabela 6 – Estudo da variação do tempo nas reações utilizando GI | 54 |
| Tabela 7 – Estudo da variação da temperatura nas reações com GI | 55 |
| Tabela 8 – Teste de reatividade do solvente..... | 56 |
| Tabela 9 – Testes iniciais com anisol como solvente e comparação com os demais solventes mencionados previamente..... | 58 |
| Tabela 12 – Estudo comparativo da utilização de solventes verdes nas reações com GI (temperatura: 80°C) | 60 |
| Tabela 15 – Acompanhamento cinético: reação em tolueno, anisol e <i>p</i> -cimeno... | 66 |
| Tabela 16 – Acompanhamento cinético: tolueno, anisol e <i>p</i> -cimeno (GII/5)..... | 67 |
| Tabela 17 – Acompanhamento cinético: tolueno, anisol e <i>p</i> -cimeno (GI)..... | 70 |
| Tabela 20 – Acompanhamento cinético: anisol e pinano (GI) | 77 |
| Tabela 21 – Acompanhamento cinético: anisol e pinano (GII) | 78 |
| Tabela 22 – Acompanhamento cinético: anisol e mistura de solventes (GI) | 81 |
| Tabela 23 – Acompanhamento cinético: anisol e mistura de solventes (GII) | 82 |
| Tabela 24 – Acompanhamento cinético da metátese cruzada de anetol com acrilato de metila realizada em tolueno. | 86 |
| Tabela 25 – Acompanhamento cinético da metátese cruzada de anetol com acrilato de metila realizada em anisol..... | 86 |
| Tabela 26 – Acompanhamento cinético da metátese cruzada de anetol com acrilato de metila realizada em DEC. | 88 |
| Tabela 27 – Acompanhamento cinético da metátese cruzada de anetol com acrilato de metila realizada em DMC..... | 88 |
| Tabela 28 – Metátese cruzada em <i>p</i> -cimeno – Acompanhamento cinético | 90 |
| Tabela 29 – Metátese cruzada em pinano – Acompanhamento cinético | 91 |
| Tabela 30 – Metátese cruzada em pinano e <i>p</i> -cimeno – Acompanhamento cinético | 92 |

LISTA DE ABREVIações

- ADMET – Metátese de dienos acíclicos (Acyclic diene metathesis)
- API – Ingrediente farmacêutico ativo (Active pharmaceutical ingredient)
- CG – EM (Cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas)
- CM – Metátese cruzada (Cross metathesis)
- DCE – Dicloroetano
- DEC – Dietilcarbonato
- DMC – Dimetilcarbonato
- EMY – Rendimento de massa efetivo (Effective mass yield)
- GSK – GlaxoSmithKline
- GI – Catalisador de Grubbs 1° Geração
- GII – Catalisador de Grubbs 2° Geração
- HGI – Catalisador de Hoveyda -Grubbs 1° Geração
- HGII – Catalisador de Hoveyda-Grubbs 2° Geração
- HOMO – Orbital molecular ocupado de maior energia
- LCA – Análise do ciclo de vida (Life cycle assessment)
- LCI – Inventário do ciclo de vida (Life cycle inventory)
- LUMO – Orbital molecular desocupado de menor energia
- NHC – N-heterociclocarbeno
- PABA - Ácido *para*-aminobenzóico
- PCy₃ – Triciclohexilfosfina
- ROM – Metátese de abertura de anel (Ring opening metathesis)
- ROMP- Metátese de abertura de anel com polimerização (Ring opening metathesis polymerization)
- RPM – Rotações por minuto
- SIMes - 1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-ilideno
- SM – Auto metátese (Self metathesis)
- THF – Tetrahidrofurano
- UVA – Radiação ultravioleta do tipo A
- UVB – Radiação ultravioleta do tipo B

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 A INDÚSTRIA QUÍMICA BRASILEIRA

A indústria química brasileira teve estabelecimento tardio quando comparado com outros países, principalmente com países atualmente classificados como desenvolvidos. Mesmo que algum incentivo governamental tenha existido ainda no período monárquico, foi somente a partir de 1930 que o parque industrial nacional começou de fato a ser criado, resultando em seu estabelecimento de fato por volta de 1970 [1] com a montagem do primeiro polo petroquímico do país com objetivo de proteger o mercado interno. Apesar do processo de industrialização brasileiro, especificamente as indústrias com foco em insumos químicos, ser relativamente recente, pouco mais de quarenta anos, atualmente o faturamento das mesmas é expressivo e tem apresentado uma tendência de crescimento considerável. De acordo com a Associação Brasileira da Indústria Química (ABIQUIM), o faturamento líquido da mesma em 2017 foi de aproximadamente 379,3 bilhões de reais, um aumento de 1,2% considerando o ano anterior [2] o que figura o Brasil entre os dez maiores faturamentos do ramo, em nível mundial. Dentre o vasto e diverso parque industrial brasileiro, o setor de química fina têm se destacado nos últimos anos como o segundo maior faturamento anual [3], de acordo com a Associação Brasileira de Química Fina (ABFINA) o que destaca sua importância no panorama de desenvolvimento para o país.

1.2 QUÍMICA FINA

A química fina é o seguimento da indústria química mundial que se caracteriza pela síntese e produção de compostos químicos complexos e em menor escala, quando comparados com outros tipos de produtos, a partir de insumos consideravelmente simples, de baixo custo e abundantes. Devido à complexidade da síntese destes produtos, eles se caracterizam por possuir alto conteúdo tecnológico incorporado e, conseqüentemente, elevado valor agregado. Destacam-se como produtos deste setor: fármacos (tanto para uso humano quanto veterinário), defensivos agrícolas, cosméticos, corantes, aromas, fragâncias e agroquímicos. Levando em consideração o faturamento elevado e crescente do complexo industrial brasileiro e a relevância já citada da química fina dentro deste cenário, podemos inferir

que investimentos neste setor, principalmente em pesquisa, são relevantes e necessários.

Neste contexto, há um grande interesse econômico no aumento na produção industrial dos compostos da química fina. A preocupação com o desenvolvimento de processos sustentáveis e não agressivos, com menor geração de resíduos e de baixa toxicidade, tem se destacado nas últimas décadas, revelando uma área até então pouco explorada desta ciência, a chamada química verde.

1.3 QUÍMICA VERDE

A expansão da indústria química nas últimas décadas, tanto no Brasil quanto no resto do mundo, têm trazido, além de benefícios inquestionáveis para a nossa sociedade, inúmeros problemas em todas as esferas, principalmente ambientais. A alta emissão de gases que absorvem radiação eletromagnética, por exemplo, como o CO₂ e o CH₄, gerados por fontes antropogênicas como a queima de combustíveis fósseis e por indústrias dos mais variados tipos são os principais responsáveis pelo aumento na temperatura do planeta [4] o que, conseqüentemente, altera toda a dinâmica ambiental do mesmo. Embora ainda seja uma questão controversa, inúmeros indícios apontam que o aumento na temperatura global gerado por esta ação antropogênica, teria contribuído intensamente para a maior incidência de fenômenos climáticos extremos, como por exemplo, uma série de furacões inesperados na América Central e na América do Norte e uma intensa onda de calor não usual que trouxe um dos verões mais secos à Austrália, ambos fenômenos ocorridos em 2017 [5]. Além disso, a atividade industrial crescente e indiscriminada tem levado por exemplo, à contaminação de oceanos por compostos diversos, incluindo metais pesados oriundos de indústrias dos mais variados tipos [6] que por magnificação trófica acabam impactando toda a cadeia alimentar, inclusive seres humanos; fenóis, como o bisfenóis, alquilfenóis, que podem ser associados com alguns tipos de cânceres, e compostos halogenados como perfluorocarbonos sulfonados que são extremamente neurotóxicos [7]. Apesar de o impacto crescente no meio ambiente e em nossa sociedade como um todo, a demanda por produtos químicos dos mais variados tipos também cresce a cada ano, o que parece ser um caminho sem volta. Frente a este impasse, a chamada química verde tem aparecido como uma

INTRODUÇÃO

nova forma de otimizar os processos e sínteses químicas com alternativas menos agressivas ao meio ambiente e de forma mais sustentável.

A química verde pode ser definida inicialmente como uma forma de racionalizar o desenvolvimento e aplicação de compostos químicos e processos com objetivo de diminuir, ou extinguir, o uso e a geração de compostos prejudiciais à saúde humana e ao meio ambiente, sejam estes compostos reagentes, solventes ou até subprodutos de uma reação [8], mas não se restringe a isto. A química verde envolve também o racionalização da utilização de reagentes e a análise do impacto que a manufatura dos mesmos leva à sociedade como um todo e o desenvolvimento de processos que gastam menos energia, ou formas de energia mais limpas e ambientalmente menos danosas, por exemplo. A química verde engloba o processo de tratamento de solventes e também de descarte dos mesmos, assim como de insumos secundários, auxiliares, e a produção da menor quantidade de resíduos e subprodutos possível. De forma geral, é o desenvolvimento e a otimização das condições de síntese em todas as etapas do processo, desde o tratamento e obtenção dos reagentes até o descarte e o tratamento de solventes e subprodutos, sempre levando em consideração o impacto ambiental de cada composto pode gerar. Busca-se minimizar, por exemplo, os riscos de um processo químico através da diminuição da ameaça e do impacto ambiental dos participantes do mesmo [9]. Um exemplo interessante da aplicação de princípios da química verde foi a síntese de amônia por meio do processo Haber-Bosch. A síntese consiste basicamente em produzir amônia por meio da reação entre hidrogênio molecular e nitrogênio molecular extraído do ar atmosférico. Ao utilizar nitrogênio atmosférico, um recurso sustentável, em detrimento da utilização de nitratos minerais que eram extraídos pela atividade mineradora em áreas ambientalmente sensíveis, o processo proporcionou uma forma ambientalmente mais amigável de sintetizar amônia [9]. Outro exemplo interessante é a utilização de N_2O , um subproduto da produção industrial de ácido adípico como oxidante em sínteses envolvendo fenóis, ao invés de sua liberação no ambiente. O N_2O é um gás que contribui para o efeito estufa, tal como o CO_2 , e seu consumo em detrimento à sua liberação na atmosfera gera menos impacto ao meio ambiente [9].

De forma geral podemos racionalizar a química verde como uma forma de desenvolver processo e sínteses menos agressivos ao meio ambiente, em todas suas

INTRODUÇÃO

esferas, desde sua concepção, utilização de reagentes, geração de produtos e subprodutos, gastos energéticos e tratamento e descarte, tanto de subprodutos quanto de componentes auxiliares, como solventes ou catalisadores, levando em consideração suas quantidades, tempo de vida no ambiente e toxicidade.

Apesar da definição qualitativa ser facilmente compreensível, a avaliação de processos apenas por esta forma acaba por se tornar vaga, uma vez que não temos parâmetros comparativos de fato. Com objetivo de quantificar e comparar a sustentabilidade de um processo, foram desenvolvidos índices ou parâmetros ao longo dos anos [10]. Uma forma interessante de quantificar e comparar processos com relação à sua sustentabilidade é a chamada *avaliação do ciclo de vida* de um produto (ou *life cycle assessment* – LCA), que consiste em avaliar e quantificar de fato toda forma de impacto ambiental associada com cada etapa de produção do produto em questão, desde a etapa de extração e tratamento dos reagentes envolvidos, sua manufatura, a síntese do produto, a utilização de compostos auxiliares, o tratamento de subprodutos ou rejeitos e a sua reutilização e reciclagem, quando possível, a distribuição do produto e os custos associados a todas estas etapas. O êxito desta análise depende da elaboração do chamado *inventário do ciclo de vida* (*life cycle inventory/LCI*) do produto, que é exatamente a quantificação e o balanço de todas as quantidades mencionadas anteriormente [10]. Apesar de ser uma forma consideravelmente completa de analisar um processo, sua acurácia depende da quantidade e qualidade dos dados e medições disponíveis, o que acaba por gerar contradições entre análises diferentes do mesmo processo. Uma outra forma interessante de avaliar a sustentabilidade de um processo é a chamada *economia atômica* (ou *atom economy*). Ela mede o quociente entre a massa de produto formada e a soma das massas de todos os reagentes envolvidos [10]. Reações como isomerizações ou adições simples tem economia atômica equivalente à 100%, ou seja, toda a massa de reagente utilizada foi convertida em produto. Apesar de parecer uma forma eficiente de quantificar e avaliar um processo, a economia atômica deixa de lado algumas informações importantes quando se analisa o processo de uma forma global. Está subentendido nesta metodologia, por exemplo, que as quantidades de reagentes são estequiométricas, o que na prática nem sempre é correto. Além disso esta metodologia desconsidera o rendimento do processo e a utilização de componentes auxiliares, como solventes. Baseado nestas considerações, outras

metodologias foram propostas, como o *fator ambiental* (*environmental factor/ E-factor*), que é a razão entre a quantidade em massa de rejeito gerada pela quantidade em massa de produto [10], e o *rendimento em massa efetivo* (*effective mass yield/ EMY*), que é a razão entre a massa de produto formada em relação à massa de todos os produtos tóxicos utilizados no processo [10], dentre outras. É interessante frisar que todas as metodologias de análise desenvolvidas são, de certa forma, incompletas sob algum aspecto, uma vez que processos químicos, especialmente em larga escala, são altamente complexos. Não há de fato, até o momento, um consenso na comunidade científica sobre qual metodologia utilizar, pelo contrário. Recomenda-se fortemente que as avaliações com relação à sustentabilidade de uma síntese ou reação química sejam feitas utilizando diversas metodologias, com escopos diferentes, obtendo assim uma visão global e completa de todas as etapas do processo, seus riscos, custos, e impactos em todas as esferas.

A definição de química verde anteriormente mencionada pode ser expandida de forma mais direta e objetiva em doze princípios propostos por Anastas e Warner [11] indicados a seguir.

1.3.1 PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE

1. É melhor prevenir o desperdício do que tratá-lo depois que o mesmo já foi produzido.
2. Os métodos de síntese devem ser desenvolvidos com o objetivo de maximizar a incorporação de todos os reagentes que foram utilizados no produto de interesse. Este segundo princípio dialoga de forma direta com o primeiro. Quanto maior a quantidade de reagente que realmente for incorporada ao produto menor será a geração de subprodutos e conseqüentemente menores devem ser os esforços (e gastos) com tratamento do mesmo.
3. Os métodos de síntese devem ser desenvolvidos com o objetivo de utilizar ou gerar substâncias que apresentam baixa ou nula toxicidade à seres humanos e ao meio ambiente.
4. O desenvolvimento de produtos químicos deve ser feito visando manter a eficiência, a funcionalidade dos mesmos e reduzir sua toxicidade.

INTRODUÇÃO

5. O uso de substâncias auxiliares, como solventes, deve ser evitado quando possível. Se não for possível, o uso de correspondentes inócuos deve ser favorecido em detrimento do análogo tóxico.

6. O uso de energia durante processos químicos deve ser racionalizado também com relação ao seu impacto econômico e ambiental, e minimizado quando possível. Estes processos devem ser conduzidos em temperatura e pressão ambiente, sempre que possíveis.

7. Os reagentes ou as matérias primas utilizadas em processos químicos devem ser, preferencialmente, de origem renovável em detrimento de outras de fonte não renovável.

8. Procedimentos desnecessários em algumas sínteses como a utilização de grupos protetores devem ser evitados caso seja possível.

9. A utilização de quantidades catalíticas de reagentes deve ser favorecida em detrimento de quantidades estequiométricas dos mesmos.

10. Compostos químicos devem ser desenvolvidos de forma que ao fim de sua utilização eles não persistam no meio ambiente e se decomponham de forma a gerar subprodutos inócuos.

11. Metodologias analíticas devem ser desenvolvidas de forma a permitir análises em tempo real, possibilitando assim o monitoramento e o controle do processo para evitar a formação de substâncias prejudiciais tanto ao meio ambiente quanto ao homem.

12. As substâncias utilizadas em processos químicos, assim como a forma com que as mesmas serão utilizadas devem ser racionalizadas com o objetivo de minimizar as chances de acidentes.

O desenvolvimento de processos ambientalmente menos agressivos, com menor geração de resíduos e menor gasto energético é interessante portanto, não só pelo aspecto econômico do mesmo como também sob o ponto de vista ambiental e social. Neste contexto, a catálise e, conseqüentemente, as reações catalisadas têm aparecido nas últimas décadas como uma excelente estratégia para a busca de sínteses mais eficientes e menos agressivas ao meio ambiente.

1.4 CATÁLISE

Reações catalisadas são, por definição, reações em que há o uso de catalisadores, compostos capazes de diminuir a energia de ativação necessária para que a reação se processe por meio do desenvolvimento de rotas de síntese alternativas à rota tradicional, proporcionando dessa forma um aumento na velocidade reacional, sem modificar a energia de Gibbs padrão do processo [12]. A capacidade que os catalisadores possuem de proporcionar novas rotas de síntese estabelece, por si só, novas condições reacionais que podem gerar uma economia de tempo, reagentes e energia, tornando assim estas reações processos ambientalmente mais amigáveis e viáveis, inclusive sob o aspecto econômico. A utilização de catalisadores tem um grande impacto na indústria mundial e em nossa sociedade como um todo, uma vez que estima-se que quase 85% de tudo que é produzido atualmente passe por ao menos uma etapa catalítica [13].

A catálise pode ser subdividida em catálise homogênea e heterogênea. A catálise homogênea é definida pelo fato de que tanto o catalisador quanto os reagentes se encontram na mesma fase [12], o que facilita processos de difusão de calor e transporte de massa dentro do meio reacional. Por outro lado, a catálise heterogênea é definida pelo fato de que catalisador e reagentes se encontram em fases distintas [12]. Isso dificulta um pouco o transporte de massa e energia porém, facilita a etapa de separação do catalisador do meio reacional, o que é extremamente trabalhoso quando catalisador e reagentes se encontram na mesma fase. Por outro lado, a catálise homogênea apresenta vantagens quando comparada à catálise heterogênea. De forma geral, a catálise homogênea se processa em condições mais amenas de temperatura e pressão e com maior seletividade quando comparada com a catálise heterogênea. Apesar destas diferenças, ambos os processos, tanto a catálise homogênea quanto a heterogênea, tem diversas aplicações e são importantes sob perspectiva industrial.

Além da perspectiva industrial, os processos catalíticos tem sido extremamente importantes no contexto acadêmico, principalmente por representarem um campo de pesquisa relativamente recente e em desenvolvimento crescente. Um considerável indicativo desta importância é que nos últimos anos três prêmios Nobel foram atribuídos à pesquisas relacionadas com catálise. Em 2001 o prêmio foi atribuído a

William S. Knowles e Ryoji Noyori por estudos de reações catalíticas de hidrogenação assimétrica e à Karl Berry Sharpless, por estudos em processos de oxidações catalíticas, incluindo as oxidações com seu nome como a epoxidação Sharpless e a aminohidroxilação Sharpless [14]. Já em 2005 o prêmio foi atribuído a Yves Chauvin pela determinação do mecanismo da reação de metátese de olefinas [15], que será descrito posteriormente neste trabalho, e a Robert H. Grubbs e Richard Schrock pelo desenvolvimento de catalisadores homogêneos extremamente importantes para reações de metátese de olefinas [16,17 e 18]. Alguns anos mais tarde, novamente os laureados com o prêmio Nobel foram pesquisadores da área de catálise. Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki foram reconhecidos por seu trabalho com o acoplamento carbono-carbono em reações catalisadas por paládio em 2010 [19].

Dentre as diversas aplicações de processos catalíticos na produção de compostos de química fina, visando sempre os princípios da química verde, a metátese de olefinas tem se destacado nos últimos anos como uma excelente ferramenta de síntese de compostos que outrora seriam sintetizados em processos mais complexos, caros e ambientalmente menos amigáveis.

1.5 METÁTESE DE OLEFINAS

Inicialmente reportadas por Calderon [20] em 1967, as reações de metátese são, essencialmente, processos catalíticos nos quais há uma interconversão de olefinas, caracterizada pela troca formal de substituintes da ligação dupla C-C para a formação de olefinas diferentes das originais. Na verdade, há uma clivagem, promovida por um catalisador, de ligações duplas nas olefinas reagentes, recombinação e formação de novas ligações carbono-carbono, formando olefinas distintas das originais [20], como ilustrado na Figura 1 a seguir. Estas reações tem aparecido nos últimos anos como uma ferramenta consideravelmente simples e eficientes de formar ligações carbono-carbono e com isso sintetizar compostos cuja produção por meio de rotas tradicionais seria complexa, com baixo rendimento e em várias etapas. Além de uma economia de tempo, uma vez que construímos ligações entre carbonos de formas muito mais eficientes, em menos etapas, temos também uma economia de energia e de reagentes, produzindo com isso menos resíduo e reduzindo gastos, o que em escala industrial é extremamente desejável.

Figura 1 – Representação esquemática da metátese de olefinas

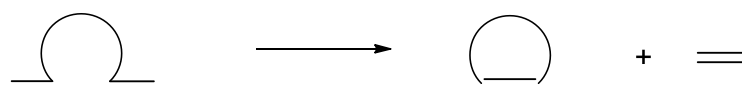


Por ser uma ferramenta extremamente versátil e vasta classificamos os tipos de reações de metátese em grupos como forma de diferenciá-los. Dentre os diversos tipos de reações de metátese podem ser exemplificados alguns dos tipos mais tradicionais [21] indicados a seguir:

1.5.1 Metátese de fechamento de anel (Ring Closing Metathesis – RCM)

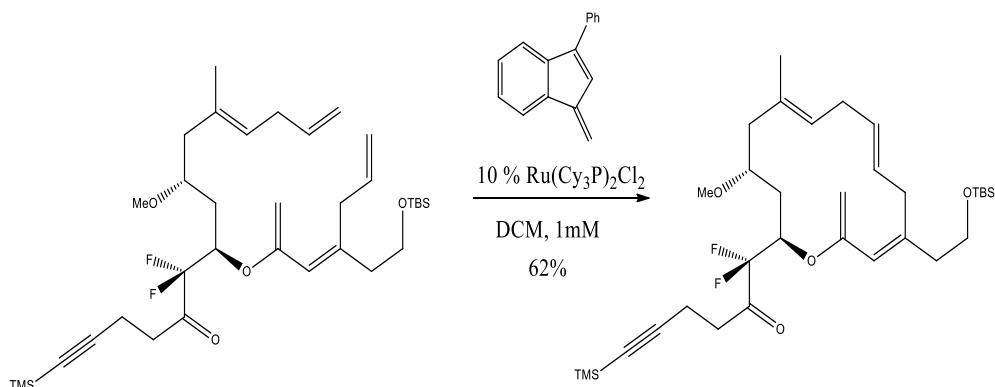
A metátese de fechamento de anel é uma reação para a obtenção de um alceno cíclico a partir de um alceno acíclico (Figura 2). Este tipo de reação têm se tornado um dos métodos mais confiáveis e úteis na formação de anéis de todos os tipos e tamanhos, incluindo heterocíclis. Esse tipo de reação acontece sempre com a liberação de uma molécula de eteno se a ligação dupla C-C for terminal. A remoção do eteno que vai sendo formado desloca o equilíbrio no sentido de formação do produto, otimizando a conversão do substrato.

Figura 2 - Metátese de fechamento de anel (RCM)



Esta reação foi utilizada, por exemplo, por Shenderman [22] em uma das etapas da síntese do análogos fluorados do *ripostatin A*, uma macrolactona extraída da myxobactéria *Sorangium cellulosum* com proeminente atividade antibiótica, especialmente em bactérias Gram negativas (Figura 2.1).

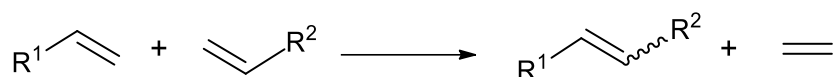
Figura 2.1 - Representação esquemática da síntese composto análogo ao Ripostatin A - etapa da metátese de fechamento de anel [7]



1.5.2 Metátese cruzada (Cross Metathesis - CM)

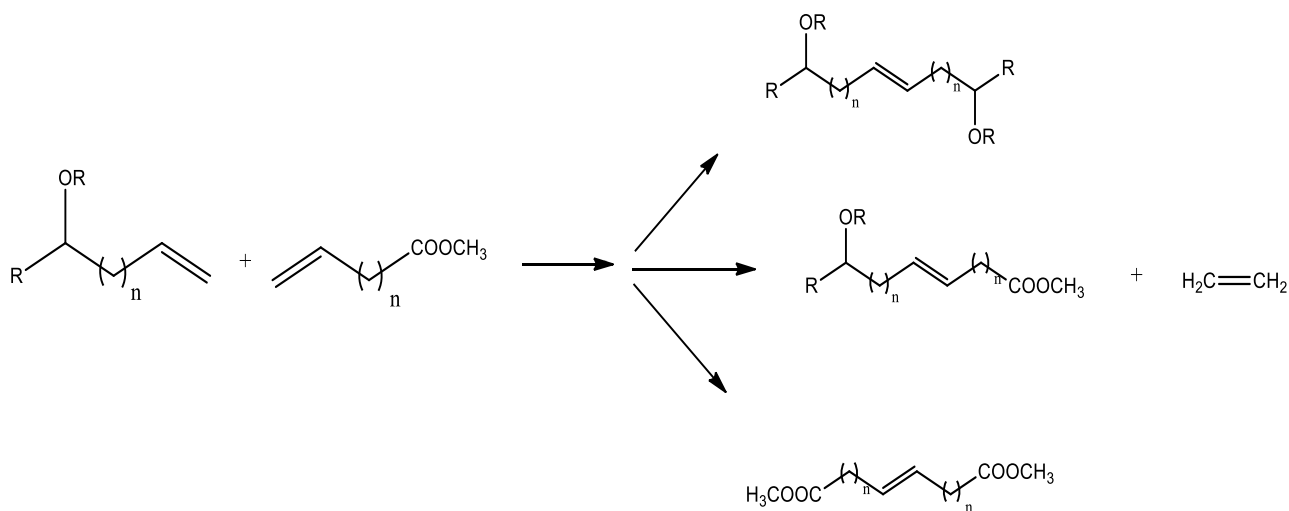
A metátese cruzada é uma reação entre duas olefinas distintas, acíclicas, em que, depois de terem sua ligação dupla clivada pelo catalisador, há recombinação dos fragmentos desses alcenos para formar dois novos compostos, distintos das olefinas iniciais (Figura 3).

Figura 3 - Metátese cruzada (CM)



Esta reação foi recentemente reportada por Asaro [23] como uma etapa importante na síntese de ácidos hidroxialcanóicos, compostos que possuem ação antidiabética e antiinflamatória além de desempenharem um papel importante no controle do crescimento de células tumorais (Figura 3.1).

Figura 3.1 – Representação esquemática da síntese de ácidos hidroxicarboxílicos a partir da metátese cruzada [8] – adaptação do autor



1.5.3 Metátese de abertura de anel (Ring Opening Metathesis – ROM)

Este tipo de reação de metátese se processa de forma oposta à reação de fechamento de anel. Utilizando uma olefina cíclica há a quebra da ligação dupla e o rompimento do anel da mesma (Figura 4). Este tipo de reação pode ser estendido para a formação de polímeros (Figura 5), no que chamamos de *Metátese por polimerização com abertura de anel* (ou *Ring Opening Metathesis Polymerization – ROMP*).

Figura 4 – Metátese de abertura de anel (ROM)

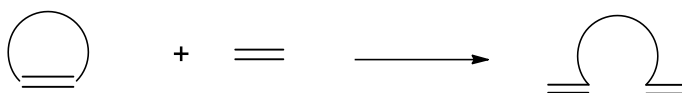
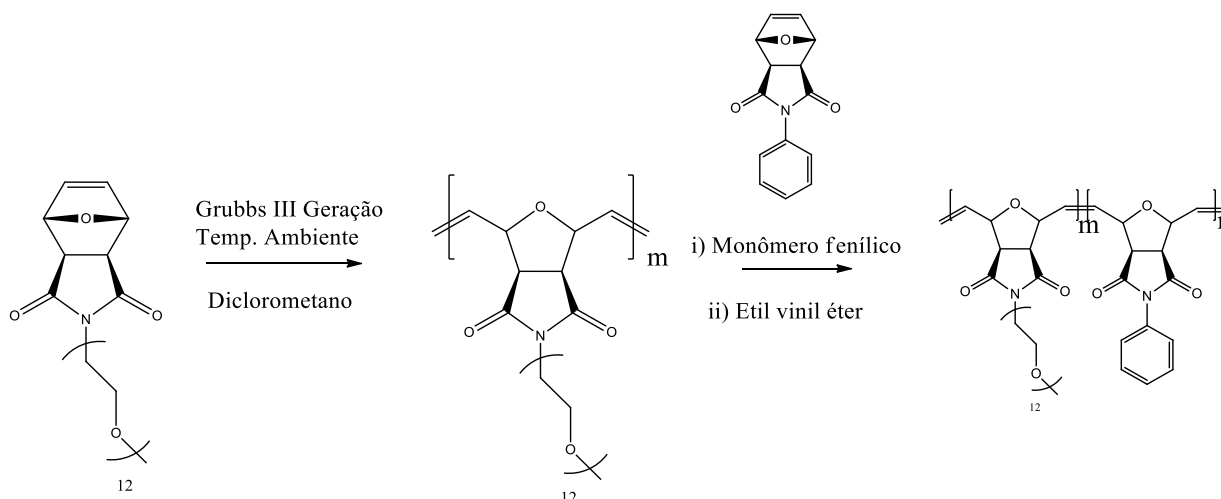


Figura 5 – Metátese por polimerização com abertura de anel (ROMP)



A reação de metátese por polimerização com abertura de anel foi utilizada, por exemplo, por Longstaff e colaboradores [24] na síntese de óxido de polietileno (PEO), um eletrólito sólido polimérico que pode funcionar como condutor de eletricidade mais seguro do que os atuais condutores baseados em soluções iônicas (Figura 5.1). Estes condutores poderão ser utilizados em baterias e supercapacitores, por exemplo. Caso seja de interesse evitar a polimerização da olefina deve-se realizar a reação com a olefina cíclica e excesso de um outro alceno que será o par da metátese.

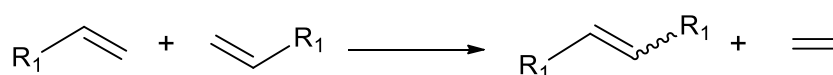
Figura 5.1 – Representação esquemática da síntese de PEO a partir da metátese por polimerização com abertura de anel – Traduzida pelo autor[9]



1.5.4 Autometátese (Self metathesis)

As reações de autometátese são reações de metátese com duas olefinas iguais, acíclicas, em que há o rompimento de suas ligações duplas e a recombinação dos fragmentos formados, criando assim alcenos maiores e mais complexos. A autometátese é similar à uma reação de metátese cruzada, porém os fragmentos oleifínicos são oriundos de duas moléculas idênticas (Figura 6).

Figura 6 – Autometátese



Um exemplo da utilização deste tipo de metátese é a síntese de eteno e 3-hexeno a partir do 1-buteno relatada por Guo e colaboradores [25].

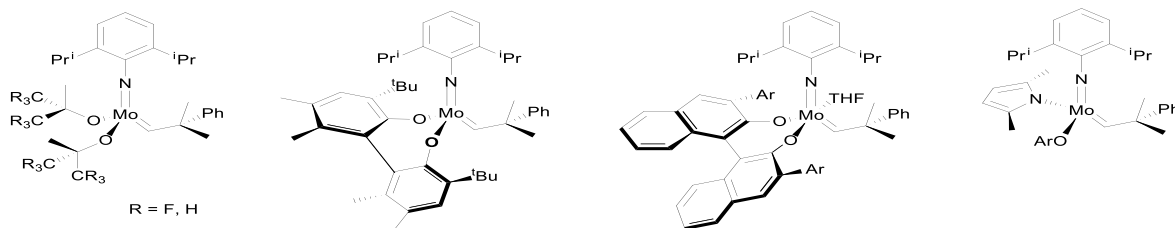
Apesar das reações de metátese terem sido descritas pela primeira vez em 1967 por Calderon [20], como mencionado anteriormente, sua aplicação era relativamente restrita à substratos simples e pouco funcionalizados devida à alta sensibilidade dos catalisadores utilizados em relação a impurezas como umidade, peróxidos e oxigênio molecular e também em relação à presença de grupos funcionais oxigenados ou nitrogenados. A partir do desenvolvimento de catalisadores organometálicos homogêneos, especialmente o catalisadores de rutênio, mais resistentes à impurezas e grupos funcionais, a aplicação da metátese como ferramenta de síntese se tornou cada vez mais viável e relevante no contexto da química fina [26, 27, 28].

1.6 CATALISADORES UTILIZADOS NA METÁTESE DE OLEFINAS

O detalhamento do mecanismo da metátese por Chauvin [15], como já citado, deu origem à uma intensa busca por espécies cataliticamente ativas e mais resistentes à impurezas e grupos funcionais pela comunidade científica durante o final da década de 1970 e nos anos seguintes. Isto resultou na descoberta de inúmeros compostos organometálicos interessantes para este tipo de reação.

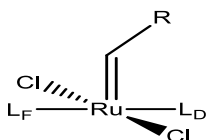
O desenvolvimento de catalisadores para a metátese de olefinas tem como um de seus primeiros marcos a síntese de complexos organometálicos centrados no molibdênio e tungstênio desenvolvidos por Schrock [26]. As espécies sintetizadas por Schrock (figura 7) se mostraram extremamente ativas para a reação de metátese de olefinas. Na mesma época, John Osborn e Jean-Marie Basset também conseguiram sintetizar compostos semelhantes aos desenvolvidos por Schrock, também com tungstênio e molibdênio, com reatividade elevada e sem a necessidade de adição de ácidos de Lewis como iniciadores catalíticos, o que era comum em catalisadores anteriores [26]. Apesar de serem compostos consideravelmente ativos frente à metátese de olefinas, a sua tolerância à oxigênio, umidade, impurezas e grupos funcionais como ácidos carboxílicos é baixa e isso acaba restringindo o uso destes compostos à sistemas muito específicos [27].

Figura 7 – Catalisadores de Schrock



Grubbs [28,29] estudou a estabilidade de compostos de rutênio e sua reatividade frente à metátese e observou que estes compostos apresentam uma seletividade alta para olefinas, tolerância à oxigênio, umidade e impurezas, o que os torna excelentes catalisadores para este tipo de reação. A partir disso, uma série de catalisadores de rutênio foram sistematicamente sintetizados por diversos grupos de pesquisa, apresentando uma estrutura padrão muito similar [28,29]. Os catalisadores de rutênio para metátese de olefinas apresentam, de forma geral, uma mesma estrutura básica, importante para o funcionamento dos mesmos. Os compostos possuem um átomo de rutênio central ligado à um carbeno com um substituinte R, dois ligantes aniônicos do tipo X (em sua maioria íons cloreto), um ligante do tipo L, trialquilfosfina em muitos casos, não dissociante (ligante fixo $-L_F$), e um ligante do tipo L dissociante (ligante dissociante L_D) uma fosfina, por exemplo, como indicado na figura 8 abaixo.

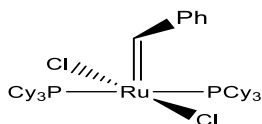
Figura 8 – Estrutura comum dos catalisadores de rutênio



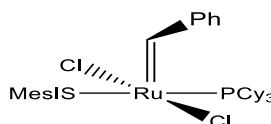
Dentre a infinidade de compostos de rutênio utilizados como catalisadores, se destacam os chamados catalisadores de Grubbs de primeira geração e de segunda geração e os catalisadores de Hoveyda-Grubbs, também de primeira e segunda geração (figura 9), tanto pela versatilidade em diversos tipos de reações de metátese quanto pela grande eficiência dos mesmos nestes processos.

Figura 9 – Estrutura dos catalisadores de Grubbs e Hoveyda-Grubbs de 1ª e 2ª geração

Catalisadores de Grubbs

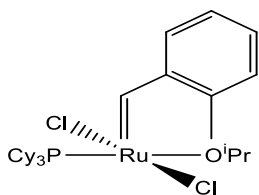


Catalisador de Grubbs 1º Geração (**GI**)

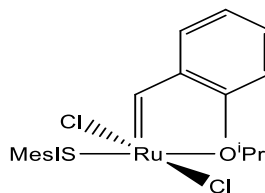


Catalisador de Grubbs 2º Geração (**GII**)

Catalisadores de Hoveyda-Grubbs



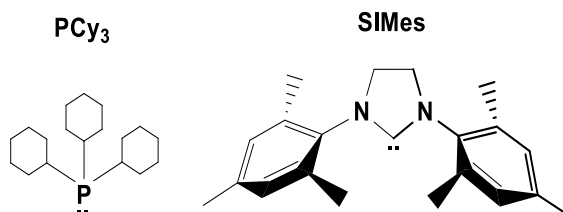
Catalisador de Hoveyda- Grubbs 1º Geração (**HGI**)



Catalisador de Hoveyda- Grubbs 2º Geração (**HGII**)

A diferenciação entre catalisadores de primeira geração e segunda geração se dá pela presença de uma fosfina ligante nos catalisadores de primeira geração e de um ligante carbeno N-heterocíclico (NHC) nos catalisadores de segunda geração. Especificamente para os catalisadores de Grubbs e Hoveyda-Grubbs de primeira geração, a fosfina coordenada ao centro metálico é a tricicloexilfosfina (PCy_3) enquanto que nos análogos destes catalisadores de segunda geração o carbeno N-heterocíclico coordenado ao centro metálico é o 1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-ilideno (SIMes), ambos indicados na figura 10 a seguir. Esta troca de ligantes faz com que os catalisadores de segunda geração sejam consideravelmente mais eficientes do que os análogos de primeira geração, uma vez que a presença do ligante NHC, um excelente doador de densidade eletrônica, faz com que a ligação metal-olefina seja estabilizada, o que é essencial para a formação do intermediário catalítico e a consequente formação do produto [30].

Figura 10 – Ligantes PCy₃ e SIMes

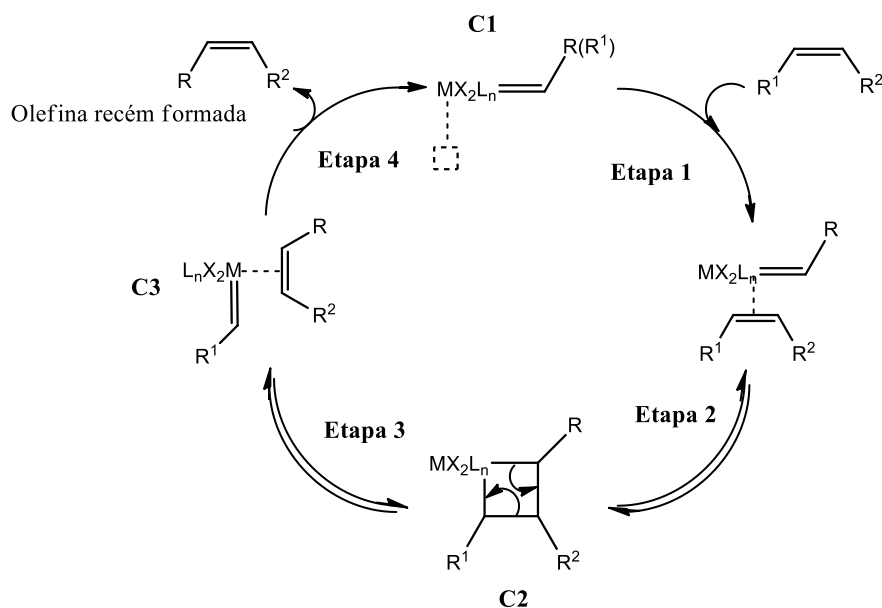


1.7 MECANISMO DA REAÇÃO DE METÁTESE DE OLEFINAS

A iniciação do ciclo catalítico para os catalisadores organometálicos de rutênio se dá com a perda de um ligante fosfina e formação de uma espécie tetracoordenada [29] de forma genérica igual à $L_nX_2M=CHR$, representada na figura 11 a seguir por C_1 , na qual L corresponde a um ligante não dissociante, X a um ligante aniônico (que na maioria dos casos é o íon cloreto) e CHR corresponde a um ligante carbeno com um substituinte orgânico R. Ao perder a fosfina na etapa de iniciação, o composto C_1 disponibiliza um sítio de coordenação livre. Como descrito por Chauvin [15] em 1971, uma vez que o complexo organometálico apresenta um sítio livre de coordenação, o passo seguinte (etapa 1) é a coordenação da olefina ao metal e a formação de um intermediário metalaciclobutano (etapa 2), representado por C_2 , um anel de quatro membros, como indicado na figura 11. Uma vez formado o intermediário metalaciclobutano, na etapa seguinte há a formação (etapa 3) de uma nova olefina pela recombinação do fragmento da olefina que se coordenou à espécie catalítica com o fragmento presente no carbeno inicial, sua liberação (etapa 4) e a formação de um novo complexo metal-carbeno C_3 . A dissociação desta olefina recém formada gera um novo complexo metal-carbeno que continua o ciclo catalítico, interagindo com outra olefina, formando assim outro intermediário metalaciclobutano e dando origem à mais uma olefina e outro complexo metal-carbeno. Apesar do ciclo catalítico parecer consideravelmente simples, Grubbs [29] mostrou detalhadamente que cada etapa tem elevada importância no processo catalítico como um todo e que, inclusive, a presença e a identidade dos ânions, da fosfina abandonadora na etapa inicial e dos demais grupos ligantes é crucial para a efetividade ou não de um catalisador e sua estabilidade frente à alguns compostos. Segundo o mesmo, por exemplo, a alteração do ligante aniônico de cloreto para iodeto altera a taxa de iniciação do catalisador, ou seja, a velocidade com que a eliminação da fosfina ocorre, principalmente porque

temos uma alteração no tamanho do ânion, aumentando o impedimento estérico do centro catalítico e, com isso, facilitando ou dificultando, a liberação da fosfina. A eficiência de um catalisador resulta da combinação de diversos fatores que influenciam desde a liberação da fosfina inicial até a coordenação da olefina e consequentemente a formação do produto de interesse [28,29].

Figura 11 – Mecanismo geral para a metátese de olefinas [29]



A complexidade de fatores que influenciam no ciclo catalítico e que parece dificultar o entendimento global do processo é, por outro lado, benéfica. Sabendo que pequenas alterações na estrutura do complexo organometálico podem gerar grandes alterações no ciclo catalítico, na eficiência e especificidade do catalisador, um vasto campo de pesquisa se abre com objetivo de sintetizar catalisadores cada vez mais específicos pra processos únicos. Um grande exemplo disso é que atualmente centenas de catalisadores de rutênio estão descritos pela literatura e aproximadamente sessenta destes catalisadores já se encontram disponíveis comercialmente [30].

O entendimento cada vez mais completo do ciclo catalítico das reações de metátese assim como o desenvolvimento de catalisadores tem possibilitado aplicações diversas das reações de metátese. Como já citado anteriormente, um dos princípios da química verde orienta que o desenvolvimento de sínteses seja sempre

com o objetivo de reduzir o impacto do processo, seja diminuindo o uso de reagentes, produzindo menos subprodutos ou otimizando as condições de síntese no geral. Nesta perspectiva diversos estudos tem sido feitos no sentido de otimizar as condições de síntese de processos utilizando a metátese. A abordagem muitas vezes tem como foco a diminuição do tempo de reação, da temperatura em que o processo acontece, a diminuição das quantidades de catalisador utilizadas ou até mesmo o desenvolvimento de outros sistemas catalíticos [31]. Entretanto, até alguns anos atrás outro parâmetro importante e muitas vezes não racionalizado durante a análise de uma síntese vinha sendo preterido na maioria dos estudos relacionados com a metátese: a utilização de solventes.

1.8 UTILIZAÇÃO DE SOLVENTES EM REAÇÕES DE METÁTESE

Solventes são, por definição, fases líquidas ou sólidas de uma solução que contém um ou mais compostos solubilizados nas mesmas [33]. A utilização destes componentes é vasta e remete aos períodos mais remotos da elaboração de produtos químicos e do desenvolvimento humano, tanto no que se refere à sua utilização industrial, acadêmica e mesmo doméstica, como meio de solubilização simples para produtos de limpeza, por exemplo [33].

A escolha e utilização dos solventes pode afetar uma reação química de formas diversas. A aplicação tradicional de um solvente em um processo é constituir o meio reacional, ou seja, fazer com que os componentes estejam solúveis e com isso facilitar o encontro e interação dos mesmos, levando à formação dos produtos [33]. Uma reação com reagentes sólidos tende a ser mais bem sucedida, por exemplo, caso ambos reagentes estejam solubilizados. Além disso, os solventes funcionam bem como condutores de calor. Em reações endotérmicas, por exemplo, o calor pode ser fornecido para os reagentes em questão por meio de um solvente termicamente inerte, assim como em reações exotérmicas o solvente pode funcionar como um receptor de calor, absorvendo a energia liberada pelo processo e dissipando-a para o meio ambiente [34]. Uma outra utilização importante para os solventes é em reações em que os componentes estão em fase gasosa. De forma geral estas reações se processam em altas temperaturas e altas pressões, condições que podem ser amenizadas quando se difundem estes gases em algum solvente [33].

INTRODUÇÃO

Os benefícios que a utilização de solventes trazem para um processo fizeram com que, ao longo do tempo, a utilização dos mesmos se difundisse em diversas aplicações, desde mais simples como solubilização de materiais até em processos e sínteses químicas mais complexas, participando da etapa de purificação e preparação dos reagentes, como meio reacional, para separação e extração de produtos e também na purificação dos mesmos. Estes compostos são utilizados até em aplicações menos convencionais como no tratamento e restauração de obras de arte, como removedores de ceras e sujeira acumuladas com o passar do tempo [34].

A utilização de solventes é notadamente ainda mais intensa nas indústrias de química fina, como a produção de cosméticos e produtos de interesse farmacêuticos. De acordo com Constable *et al* [35], os solventes correspondem, em média, entre 80 e 90% de toda massa utilizada durante a síntese de ingredientes farmacêuticos quimicamente ativos (*active pharmaceutical ingredient – API*) pela GlaxoSmithKline, GSK, a sexta maior indústria farmacêutica do mundo. Estima-se que durante a síntese de um API, em média, para cada um quilograma de composto sintetizado são utilizados vinte e dois quilogramas de solvente [36]. Caso o solvente utilizado seja diclorometano (DCM), por exemplo, alguns estudos indicam que para cada quilograma de princípio ativo sintetizado utiliza-se em média 15,3kg de solvente [36], que é uma quantidade um pouco menor que a média mas consideravelmente alta.

A utilização de solventes é tão difundida, principalmente no meio acadêmico, e o uso dos mesmos se tornou tão corriqueiro, quase que obrigatório, para a maioria das sínteses e processos químicos, que muitas vezes seus impactos são desconsiderados por grande parte dos estudos. Apesar dos diversos benefícios já citados anteriormente, a utilização de solventes apresenta inúmeras desvantagens, principalmente devido às já mencionadas grandes quantidades destes compostos utilizadas e à toxicidade dos mesmos, o que leva riscos ao meio ambiente, à saúde humana e a um desenvolvimento pouco sustentável. O diclorometano, solvente mencionado anteriormente e extremamente utilizado industrialmente em diversas aplicações [37], como desengraxante, removedor de ceras e vernizes e como meio reacional, inclusive para reações de metátese de diversos tipos, por exemplo, apresenta vários riscos operacionais devido à sua toxicidade, que apesar de ser menor do que análogos clorados como o dicloroetano, é significativa, tanto pela

INTRODUÇÃO

intoxicação com diclorometano em si quanto por seus metabólitos. Exposição à este solvente por meio de inalação, a forma mais comum, ou até por ingestão acidental, pode resultar desde tosse e irritações na pele até consequências mais graves como edemas pulmonares e queimaduras [37]. Outro exemplo interessante da relação entre utilização de solventes e sua toxicidade é o benzeno. Este composto é utilizado para diversos fins, como intermediário para a produção de etilbenzeno, nitrobenzenos, alquilbenzenos, como componente de borrachas, lubrificantes, tintas e combustíveis e como solvente em inúmeras sínteses. Apesar da sua utilização extremamente difundida, o benzeno tem sua toxicidade conhecida a décadas e relacionada com diversos tipos de cânceres, especialmente leucemia [38]. Além da já mencionada toxicidade, os compostos citados também apresentam problemas ambientais importantes que comprometem a utilização sustentável dos mesmos e dificultam que processo em que ocorrem sua utilização sejam considerados verdes. O benzeno, por exemplo, é um composto majoritariamente obtido por meio de recursos não renováveis como o petróleo e o carvão mineral, o que torna sua utilização ambientalmente não amigável. Já o diclorometano, apesar de não ser obtido a partir de recursos não renováveis como o benzeno, atualmente tem tido papel importante na depleção da camada de ozônio. De acordo com estudos mais recentes [39], as emissões crescentes de diclorometano, composto que não é regulamentado pelo Protocolo de Montreal como seus análogos organoclorados, tem contribuído de forma significativa para a diminuição da camada de ozônio e dificultado a restauração da mesma, que vinha acontecendo naturalmente após a diminuição das emissões de clorofluorcarbonetos, CFCs, a partir da década de 80. A situação tende a piorar, uma vez que as emissões de diclorometano tem aumentado à uma taxa de aproximadamente 8% ao ano [39]. Além dos compostos citados anteriormente, uma grande variedade de solventes de utilização extremamente difundida, como o tolueno, dicloroetano, clorofórmio, hexano dentre outros, apresentam situações análogas aos solventes já comentados, nas quais a utilização é vasta, porém, controversa devido tanto à toxicidade elevada destes compostos ou de sua utilização pouco sustentável [40,41,42].

Frente à essa situação, diversos grupos de pesquisa e grandes conglomerados farmacêuticos, como a GlaxoSmithKline (GSK) e a Pfizer, elaboraram guias para a avaliação, escolha e troca de solventes tóxicos e agressivos ao meio ambiente por

INTRODUÇÃO

outros mais sustentáveis ou menos agressivos. Estes guias [40,41,42, 43] elencam diversas características como a toxicidade por ingestão, inalação e contato, impacto ambiental, tanto na sua obtenção quanto no seu tratamento consequente ao uso, inflamabilidade, tempo de vida no ambiente, dentre outras, de várias classes de solventes e atribuem pontos aos mesmos de acordo com determinados critérios específicos de acordo com a metodologia utilizadas. De acordo com estas pontuações os solventes são classificados como *preferíveis*, *utilizáveis* ou *indesejáveis*, como no guia formulado pela Pfizer [43] ou como *pouco problemáticos*, *problemáticos* ou *extremamente problemáticos*, como no guia formulado pela GSK [40, 41]. É interessante comparar estas metodologias e classificações, principalmente para ressaltar que, independente da forma com que os guias foram estruturados, ambos guias chegam em resultados muito semelhantes. Em ambos guias, por exemplo, o diclorometano é tratado como um solvente indesejável ou problemático, o que indica que o mesmo deve ser substituído com semelhantes mais ambientalmente amigáveis. Como já mencionado, estes guias tem como principal objetivo descrever os solventes utilizados, em todos seus aspectos, e desta forma indicar sua compatibilidade, ou não, com processos ambientalmente amigáveis. Além disso, por meio destes guias é possível buscar alternativas para aqueles solventes considerados indesejáveis, agressivos ou ambientalmente pouco amigáveis e com isso tentar tornar a síntese ou o processo químico mais verde, tendo em vista os princípios da Química Verde indicados anteriormente[11].

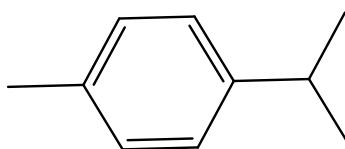
Apesar de as considerações feitas anteriormente com relação à toxicidade e não sustentabilidade de alguns compostos, os solventes mais utilizados nas reações de metátese tem sido, principalmente, solventes organoclorados, como os já mencionados diclorometano, dicloroetano, ou solventes aromáticos, como o tolueno e o benzeno [44], o que é controverso tendo em vista que, como já mencionado, as reações de metátese surgem como uma ferramenta poderosa para a química verde mas esbarram na sustentabilidade dos solventes utilizados para as mesmas. Com o claro objetivo de solucionar esta contradição, diversos esforços tem sido feito nos últimos anos pela comunidade acadêmica. Além dos guias produzidos por grandes grupos farmacêuticos e já comentados neste trabalho, a utilização de solventes ambientalmente mais benéficos como água [44], líquidos iônicos [45] e até ácido acético [46] tem aparecido com alternativas para o problema relativo à utilização de

INTRODUÇÃO

solventes organoclorados ou aromáticos nas reações de metátese. Outra alternativa interessante à utilização dos solventes tradicionais já mencionados é a utilização de solventes biorrenováveis.

Recentemente estudos desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa indicaram a utilização de *p*-cimeno (Figura 12), um composto que pode ser extraído a partir de fontes de origem natural como diversos óleos essenciais, especialmente oriundos de plantas do gênero *Thymus*, como um promissor solvente para a metátese de olefinas, substituindo assim a utilização do dicloroetano e o tolueno [47].

Figura 12 – *p*-cimeno



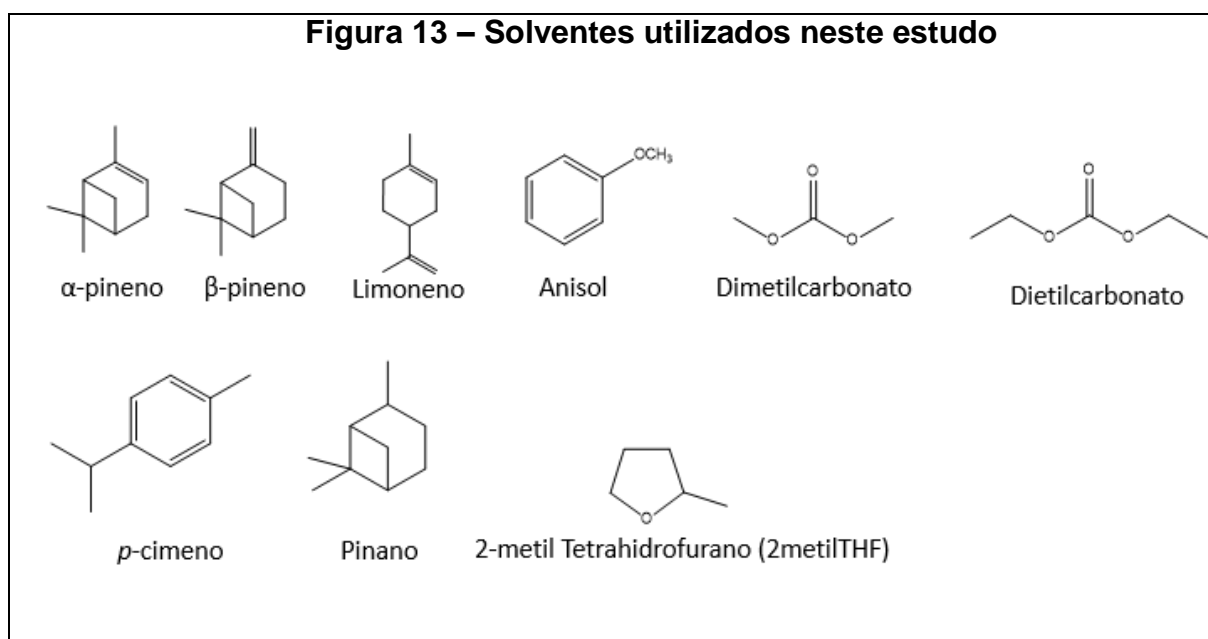
Este solvente foi utilizado na metátese cruzada de acrilatos, especificamente o metilacrilato e o 2-etil hexil acrilato, com propenilbenzenos, como o anetol e o estragol, e os resultados foram surpreendentemente melhores em *p*-cimeno do que em tolueno e dicloroetano. Além da conversão dos substrato ter sido mais elevada, o *p*-cimeno parece ser um solvente menos tóxico e pode ser obtido através de recursos renováveis, o que indica que o mesmo pode ser uma alternativa viável e ambientalmente menos agressiva aos solventes conhecidamente utilizados nas reações de metátese. Estudos recém desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa indicam um novo campo de discussão e pesquisa quando se trata de sustentabilidade nas reações de metátese. Uma vez que o *p*-cimeno apresenta tamanhas vantagens com relação aos solventes comumente utilizados nas reações de metátese, um caminho interessante e promissor desponta com relação à substituição dos mesmos por compostos obtidos de fontes renováveis, menos tóxicos e que, inclusive, podem favorecer conversões e rendimentos maiores quando comparados aos solventes nocivos já citados. O desenvolvimento e a utilização de outros óleos essenciais como solventes para estes processos pode significar uma revolução quando se trata da sustentabilidade das reações de metátese.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é estudar a utilização de novos solventes verdes biorrenováveis oriundos de óleos essenciais para reações de metátese visando a substituição de solventes problemáticos do ponto de vista ambiental, mas ainda amplamente utilizados nesta reação, tais como o dicloroetano, o diclorometano, e o tolueno.

Especificamente, pretende-se analisar a utilização do α -pineno, β -pineno, limoneno, pinano, anisol, *p*-cimeno, uma mistura de *p*-cimeno com pinano, carbonatos (dietilcarbonato e dimetil carbonato) e 2-metil tetrahidrofurano (figura 13), todos de origem biorrenovável, como solventes para a metátese de fechamento de anel do dietilalilmalonato, constituindo a primeira parte deste trabalho, e de metátese cruzada do anetol com acrilato de metila, constituindo a segunda parte deste trabalho, comparando em cada caso com solventes tradicionalmente utilizados.



EXPERIMENTAL

3. EXPERIMENTAL

3.1 INSUMOS QUÍMICOS

3.1.1 *Substratos*

O dietilalilmalonato (99%) e o *trans* – anetol (99%) foram obtidos da *Sigma-Aldrich* e purificados antes de suas respectivas utilizações em qualquer teste catalítico. O objetivo da purificação deste substrato é remover impurezas que podem desativar o catalisador tais como peróxidos e oxigênio molecular, dentre outros compostos. Os processos de purificação consistiram no percolamento em uma coluna de alumina neutra (150 mesh - *Sigma-Aldrich*) e em seguida desaeração sob fluxo de argônio por 10 minutos. Utilizou-se 1 g de alumina neutra para cada 10 g de substrato. A alumina neutra tem como objetivo a remoção dos peróxidos que podem se acumular na olefina ao longo do tempo, especialmente quando a mesma é armazenada à temperatura ambiente e exposta à luz. Já a desaeração com fluxo de argônio tem como objetivo a remoção de oxigênio molecular presente que também contribui para a desativação do catalisador.

3.1.2 *Pares de metátese*

O acrilato utilizado como par de metátese na metátese cruzada, o acrilato de metila, foi comprado da *Sigma-Aldrich* e purificado conforme procedimento descrito anteriormente no item 3.1.1, sob mesma justificativa.

3.1.3 *Polivinilfenol*

As reações de metátese cruzada estudadas utilizaram como aditivo fenólico um polivinilfenol, especificamente o poli(4-vinilfenol) de massa molar média igual a aproximadamente 11.000 g/mol. Este polivinilfenol foi adquirido da *Sigma-Aldrich* e utilizado sem tratamento prévio.

3.1.4 Padrão interno cromatográfico

O *p*-xileno (99%) adquirido da *Sigma-Aldrich* foi utilizado como padrão interno nas análises cromatográficas após purificação e tratamento pelo procedimento descrito em 3.1.1.

3.1.5 Solventes

O 1,2-dicloroetano foi adquirido da *Synth* ou da *Sigma-Aldrich*. O solvente obtido da *Synth* foi purificado, conforme procedimento descrito na literatura, [49] para remoção de impurezas que podem acelerar a decomposição dos catalisadores, como água e oxigênio, como já mencionado previamente. O 1,2-dicloroetano foi refluxado por 8 horas com pentóxido de fósforo, destilado e recolhido em *Schlenk* sob atmosfera de argônio. O 1,2-dicloroetano anidro obtido da *Sigma-Aldrich* foi utilizado sem qualquer tratamento prévio.

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

O *p*-cimeno (*Sigma-Aldrich*) foi purificado em uma coluna de alumina neutra e em seguida destilado em um aparelho de destilação a vácuo de caminho curto, *Kugelrohr*, e recolhido em um *Schlenk* sob atmosfera de argônio.

O carbonato de dimetila (*Sigma-Aldrich*) foi purificado de acordo com procedimento descrito na literatura, [48] foi destilado e recolhido em vidraria *Schlenk* sob atmosfera de argônio e posteriormente, transferido para um frasco âmbar em atmosfera inerte com peneira molecular 4Å (*Linde*). A peneira molecular foi previamente submetida a um processo de secagem a uma temperatura de 250 °C por 4 horas.

O limoneno, α – pineno, β – pineno e anisol foram aquecidos até 80°C com magnesol (2,5% m/v) e celite (1,5% m/v) e mantidos sob agitação por uma hora. Em seguida, foram destilados em um aparelho de destilação a vácuo de caminho curto, *Kugelrohr*, e recolhidos em *Schlenk* sob atmosfera de argônio.

O pinano foi obtido a partir da hidrogenação catalítica do óleo de terebentina comercial obtido da SULFAL Química Limitada®, uma mistura de terpenos, essencialmente α – pineno, β – pineno, obtida a partir da destilação de resinas

EXPERIMENTAL

extraídas de coníferas. Inicialmente o óleo comercial foi destilado no *Kugelrohr* com objetivo de remover aditivos e resinas que podem dificultar a hidrogenação catalítica da mesma. Em seguida o óleo foi hidrogenado utilizando paládio suportado em carvão 5% m/m, por três horas e o andamento da reação acompanhado por cromatografia a gás. Ao final da hidrogenação, o óleo foi filtrado, aquecido até 80°C e agitado com magnesol (2,5% m/v) e celite (1,5% m/v) por uma hora. Após este tratamento o pinano foi mais uma vez destilado em um aparelho de destilação a vácuo de caminho curto, *Kugelrohr*, e recolhido em *Schlenk* sob atmosfera de argônio.

3.1.6 Catalisadores

Os catalisadores Grubbs de primeira geração (**G1**), Grubbs de segunda geração (**GII**) foram adquiridos da *Sigma-Aldrich* e utilizados sem nenhum tipo de tratamento prévio.

Todos os reagentes, catalisadores e solventes foram estocados na câmara seca, *glovebox*, da Mbraun (Figura 14) sob atmosfera inerte, na qual os níveis de água e oxigênio molecular são diariamente monitorados.

Figura 14 – Câmara seca, *glovebox*, MBraun



3.2 INSTRUMENTAÇÃO

3.2.1 Montagem dos testes catalíticos

O manuseio dos reagentes para montagem dos testes catalíticos foram realizados em uma câmara seca MBraun (Figura 14). Após a montagem os reatores foram colocados em uma placa de aquecimento e agitação magnética PC-420C Corning.

3.2.2 Análises cromatográficas (CG)

Para as análises cromatográficas das reações de metátese de fechamento de anel do dietililimalonato (1a):

Cromatógrafo SHIMADZU QP2010 - PLUS.

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

Detector de ionização em chama (230 °C)

Injetor no modo split com razão de divisão 1:50 (230 °C)

Gás de arraste: H₂

Software: programa CG-Solution

Temperatura inicial da coluna: 50°C, por três minutos

Aquecimento à uma taxa de 20°C por minuto, até a temperatura de 230°C.

Permanência nesta temperatura por 7 minutos.

Para as análises cromatográficas das reações de metátese cruzada utilizando anetol (2a) e acrilato de metila (2b):

Cromatógrafo SHIMADZU QP2010 - PLUS.

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

Detector de ionização em chama (310 °C)

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

Gás de arraste: H₂

Software: programa CG-Solution

Temperatura inicial da coluna: 50°C

Aquecimento à uma taxa de 10°C por minuto, até a temperatura de 310°C e permanência nesta temperatura por 5 minutos.

3.2.3 Cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM)

Espectrômetro SHIMADZU QP2010 - PLUS.

Método de ionização: impacto eletrônico a 70 eV.

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

Programação de aquecimento do CG igual à utilizada no GC/FID, com exceção do gás de arraste (hélio).

3.2.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Espectrômetro *Brucker DPX-200 Avance*.

Padrão interno: Tetrametilsilano.

Solvente: CDCl_3 , 99,9% (*Sigma-Aldrich*).

Espectrômetro *Brucker 400 Nanobay*

Padrão interno: Tetrametilsilano.

Solventes: CDCl_3 , 99,9% (*Sigma-Aldrich*);
 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 99,9% (*Sigma-Aldrich*).

3.3 TESTE CATALÍTICOS

3.3.1 Considerações gerais

Os estudos conduzidos nesta dissertação foram divididos em duas partes distintas. Inicialmente, estudou-se a metátese de fechamento de anel do dietilalilmalonato e em seguida a metátese cruzada de propenilbenzenos, no caso o anetol, com acrilato de metila.

3.3.2 Metátese de fechamento de anel do dietilalilmalonato

Os primeiros testes catalíticos desenvolvidos foram realizados em um reator multiteste HEL7 (Figura 15). Este reator se divide em duas partes, a inferior e a superior. A parte inferior desse reator consiste em sete compartimentos distintos nos quais há a inserção de um frasco de vidro e de um agitador magnético, permitindo a realização de sete testes simultaneamente. A parte superior possui conexões de entrada e saída de argônio, assim como, um sistema de resfriamento da tampa para evitar contaminação entre os frascos.

Figura 15 – Reator multitteste HEL7



Em cada frasco de vidro do reator multitteste HEL7 foram adicionados o reagente, o padrão interno e o solvente. Uma solução de catalisador foi preparada e acrescentada em cada um dos frascos de vidro, de acordo com a quantidade desejada. Em seguida, o reator foi selado e retirado da câmara seca. O reator foi conectado ao condensador mantido a 5°C e a uma linha de argônio com objetivo de remover os produtos voláteis formados durante a reação e com isso deslocar o equilíbrio no sentido de formação dos produtos, a 40 °C e agitação magnética (400 rpm).

Após o término da reação, o reator foi retirado do bloco de aquecimento, resfriado e aberto ao ar. Em cada frasco foram retiradas alíquotas (100 µL) que foram diluídas em 1000 µL de 1,2-dicloroetano para análise no cromatógrafo a gás. A análise quantitativa assim como os posteriores cálculos de conversão e seletividade foram feitas de acordo com equações descritas a seguir [49] utilizando como o branco a amostra preparada nas mesmas condições reacionais, com todos os reagentes, padrão e solvente, excetuando nesta preparação o catalisador utilizado.

➤ CONVERSÃO (C)

Por definição, a conversão é a quantidade de substrato que foi convertida em produto durante um intervalo de tempo. Este valor pode ser calculado como:

$$\%C = \frac{\text{Mol substrato (tempo inicial)} - \text{Mol substrato (tempo final)}}{\text{Mol substrato (tempo inicial)}} \times 100$$

EXPERIMENTAL

➤ SELETIVIDADE (S)

Por definição, a seletividade é a quantidade de substrato que foi convertida em determinado produto, principalmente em produto de interesse de fato. É calculada como indicado abaixo:

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

Após testes iniciais com o reator multitestado HEL7, como já mencionado, foi realizado um estudo cinético.

Os estudos cinéticos foram realizados em um reator de vidro como mostrado na Figura 16. Esse reator consiste de um balão tritubulado, equipado com um condensador de refluxo, mantido a 5 °C com fluxo de etilenoglicol, e sob constante fluxo de argônio. Em uma das vias do balão conectou-se o condensador, na outra um septo com conexão com a linha de argônio e a última manteve-se tampada. Esta última foi utilizada para adição dos reagentes e retirada de alíquotas, quando necessário.

Figura 16 – Montagem reator para acompanhamento cinético



A montagem da reação foi feita na câmara seca. Dentro do balão, foram adicionados o reagente (substrato), solvente e padrão. Retirou-se dessa solução uma alíquota inicial (branco) para injeção no cromatógrafo a gás (100 µL da reação e diluiu-se com 1000 µL de etanol). Em um *Schlenk* preparou-se uma solução do catalisador.

EXPERIMENTAL

Este *Schlenk* e o balão tritubulado foram fechados e retirados da câmara seca. Com auxílio de uma linha de vácuo/argônio transferiu-se a solução de catalisador para o balão. Manteve-se o reator sob fluxo baixo de argônio, a 40 °C e agitação magnética (170 rpm). Alíquotas foram retiradas nos intervalos de 5, 10, 20, 30 e 60 minutos, além da alíquota final da reação, em duas horas (100 µL de alíquota para 1000 µL de etanol). Durante a retirada de alíquotas o fluxo de argônio foi aumentando com objetivo de impedir que ocorresse contaminação do meio reacional com oxigênio.

3.3.3 Separação dos produtos de metátese de fechamento de anel

A separação dos produtos desta reação foi feita a partir da destilação à vácuo da reação performada em dicloroetano, sem adição de padrão interno e cuja conversão e seletividade foram 100%. O

catalisador foi removido com adição de tolueno a frio e conseqüente precipitação do mesmo. A solução foi filtrada e lavada três vezes com tolueno frio. O solvente foi evaporado do frasco reacional, restando apenas o produto de interesse.

3.3.4 Metátese cruzada do anetol com acrilato de metila

Uma vez que os estudos iniciais com relação à utilização de solventes já haviam sido feitos, para a metátese cruzada foram realizados diretamente testes catalíticos com acompanhamento cinético. A montagem utilizada para o acompanhamento cinético desta reação foi exatamente a mesma que se procedeu com o acompanhamento cinético da metátese de fechamento de anel, em um balão tritubulado, indicada no item 3.4.2. Os dois pares de metátese, o padrão interno, solvente e o aditivo polifenólico foram adicionados ao balão tritubulado dentro da caixa seca, sob atmosfera inerte e o mesmo foi vedado. Em seguida, foi preparada uma solução do catalisador a ser utilizado e condicionado em um *Schlenk*. O mesmo também foi vedado e retirado da caixa seca, junto com o balão tritubulado. Com auxílio de uma linha de vácuo/argônio a solução de catalisador foi transferida para o balão. Foi retirada neste momento uma alíquota inicial (zero). O reator foi mantido sob fluxo baixo de argônio, a 70 °C e agitação magnética (170 rpm). Alíquotas foram retiradas nos intervalos de 10, 20, 30, 60, 120 e 180 minutos, além da alíquota final da reação, em quatro horas (50µL de alíquota para 500 µL de etanol). Durante a retirada de

alíquotas o fluxo de argônio foi aumentando com objetivo de impedir que ocorresse contaminação do meio reacional com oxigênio.

A análise quantitativa da reação de metátese cruzada foi feita como mencionado anteriormente, seguindo o que é estabelecido na literatura [49].

3.3.5 Separação dos produtos de metátese cruzada

A separação dos produtos foi feita por meio de sucessivas cristalizações fracionadas com resfriamento da solução seguida de filtração do conteúdo reacional. O solvente então foi removido por meio de destilação à vácuo. O catalisador foi removido com adição de tolueno a frio e consequente precipitação do mesmo. A solução foi filtrada e lavada três vezes com tolueno frio. O solvente foi evaporado do frasco reacional, restando apenas o produto de interesse.

3.3.6 Caracterização dos produtos

A análise qualitativa dos produtos foi realizada em um cromatógrafo a gás acoplado à espectrometria de massas (CG-EM). Os produtos principais foram separados e analisados utilizando a Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H e RMN de ^{13}C). Todos os dados espectroscópicos estão apresentados no Anexo I.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Considerações gerais

Este trabalho foi dividido em duas etapas em que dois tipos de reações de metátese foram estudados separadamente utilizando os solventes tradicionais e solventes ambientalmente amigáveis. Inicialmente foram conduzidos testes catalíticos para as reações de metátese de fechamento de anel do dietilalilmalonato (Figura 17) e, em seguida, a metátese cruzada do anetol e acrilato de metila (Figura 18), com a formação dos cinco produtos indicados. Estas duas reações foram escolhidas inicialmente por serem reações bem estabelecidas na literatura em solventes convencionais, com condições de síntese já otimizadas, o que nos permitiu focar apenas em nosso objetivo: a utilização de solventes não convencionais para reações de metátese e com isso sugerir a substituição dos solventes organoclorados e/ou aromáticos, tóxicos e de origem não biorrenovável, por alternativas mais verdes, sem que houvesse diminuição na conversão do substrato ou mesmo na seletividade da reação

Figura 17 – Metátese de fechamento de anel do dietilalilmalonato

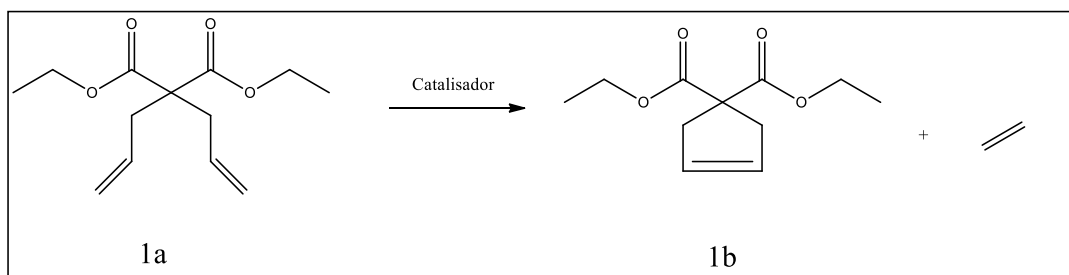
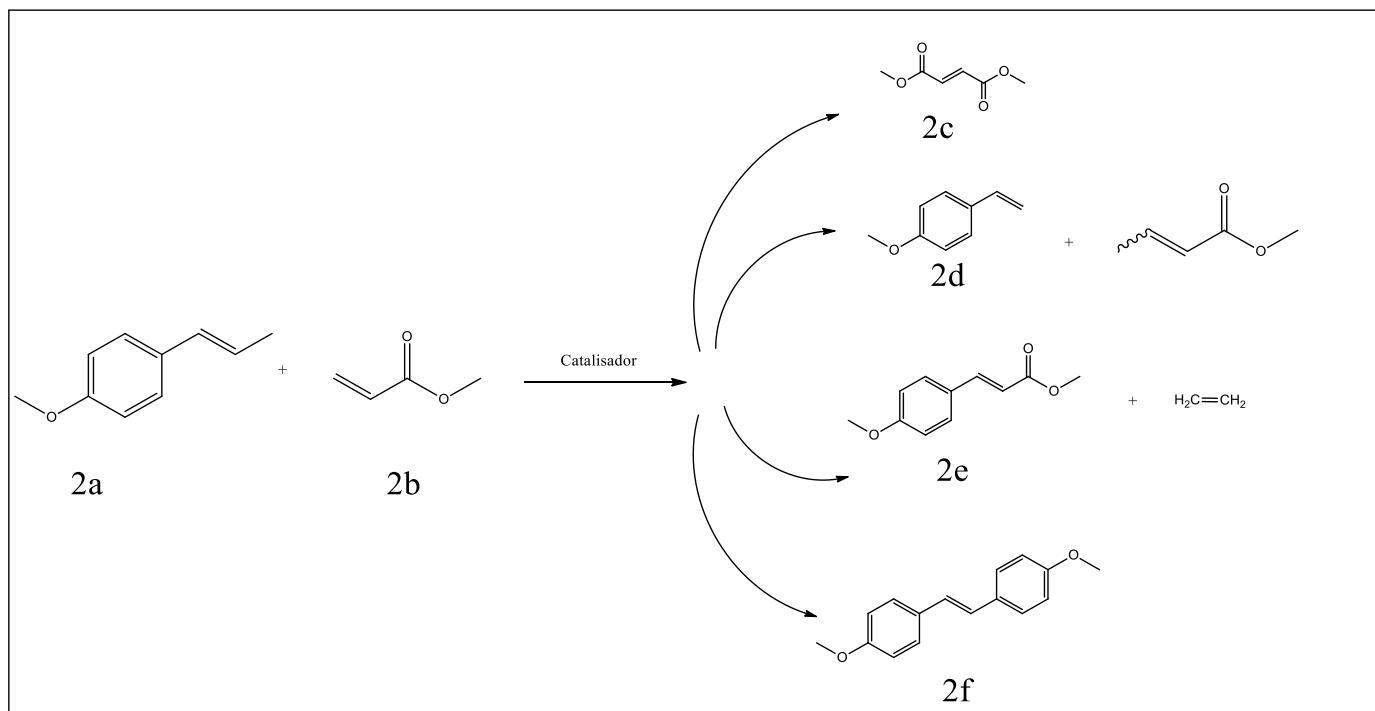


Figura 18 – Metátese cruzada do anetol e acrilato de metila



4.2 METÁTESE DE FECHAMENTO DE ANEL DO DIETILALILMALONATO

Foram testados primeiramente compostos que, atualmente, tem papel de destaque na literatura, especificamente por suas propriedades biológicas, sua fácil obtenção e grande aplicação industrial como substratos, como solventes: o α -pineno, seu isômero β -pineno e o limoneno.

O α -pineno (figura 13) é um monoterpeneo naturalmente presente em óleos essenciais extraídos de uma grande variedade de vegetais como coníferas, pinheiros, eucaliptos, alecrim, cânfora e árvores do gênero *Psidium*, tais como a goiabeira. Este composto apresenta um largo espectro de atividade biológica, tal como atividade bactericida, anti-inflamatória e antioxidante [50]. É um composto de toxicidade baixa [40,41,42], principalmente quando comparado com compostos organoclorados e aromáticos, incolor e pouco solúvel em água [50].

Assim como seu isômero α -pineno, o β -pineno (figura 13) é um monoterpeneo presente em óleos essenciais extraídos principalmente de coníferas, pinheiros, eucaliptos, alguns óleos cítricos [51], *Cannabis* [52], dentre outros. Este composto é largamente utilizado como insumo para a síntese de alguns inseticidas, de mentol e algumas fragrâncias com objetivo de conferir odor amadeirado de pinheiro. Assim

RESULTADOS E DISCUSSÃO

como seu isômero já mencionado, o β -pineno também possui toxicidade baixa quando comparado com compostos organoclorados e aromáticos.

Além dos dois compostos mencionados, o limoneno (figura 13) também foi avaliado como solvente neste trabalho. O limoneno é um líquido incolor com odor similar ao limão. Facilmente encontrado em óleos extraídos de cascas de frutas cítricas, como o limão e a laranja, em concentrações que podem atingir mais de 90%, este óleo é um dos maiores subprodutos da produção de suco de laranja e é bastante utilizado como fragrância em usos diversos e como componente de óleos essenciais artificiais [53].

4.2.1 Estudo da utilização dos novos solventes

Inicialmente as reações de metátese de fechamento de anel foram conduzidas em condições já pré-estabelecidas e publicadas por nosso grupo de pesquisa [47]. Os três solventes foram usados em um reator multiteste HEL7 e a reação foi realizada em temperatura ambiente (25°C), durante o período de trinta minutos utilizando o catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**). A conversão do substrato e a seletividade para o produto de interesse pode ser analisada na tabela 1 abaixo.

Tabela 1 – Testes iniciais com os novos solventes verdes

| Solvente | Conversão -1a (%) | Seletividade – 1b (%) |
|------------------|-------------------|-----------------------|
| α -pineno | 64 | 100 |
| β -pineno | 100 | 100 |
| Limoneno | 24 | 43 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 25°C e 30 min.

A análise da tabela 1 nos indica que usando como solvente tanto o α -pineno quanto o β -pineno a seletividade do produto de RCM é total, sem a formação de outros subprodutos que poderiam vir a ser produzidos, como dímeros ou oligômeros do substrato em questão. Já no que se refere à conversão do substrato, pode-se dizer que nestes dois solventes a mesma foi bastante expressiva. Apesar de o β -pineno ter demonstrado uma conversão total do substrato, o que é extremamente desejável, a conversão do mesmo em α -pineno também é significativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reação realizada em limoneno, por outro lado, apresentou conversão e seletividade baixas, principalmente quando comparada com os outros solventes utilizados neste estudo.

Em seguida, foi avaliado como um aumento da temperatura afeta a reação nos respectivos solventes. Para isso, a reação foi feita nas mesmas condições mencionadas na tabela anterior, alterando somente a temperatura do sistema para 40°C. Os resultados podem ser vistos na tabela 2 abaixo:

Tabela 2 – Testes iniciais com os novos solventes verdes - avaliação do aumento da temperatura

| Solvente | Conversão -1a (%) | Seletividade -1b (%) |
|------------------|-------------------|----------------------|
| α -pineno | 96 | 100 |
| β -pineno | 100 | 100 |
| Limoneno | 52 | 81 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 40°C e 30 min.

A análise da Tabela 2 indica alguns resultados interessantes do ponto de vista da utilização destes solventes em temperaturas um pouco mais elevadas, a 40°C. A reação realizada em β -pineno já se apresentava em seu máximo de conversão do substrato e seletividade para o produto de interesse e, como seria de se esperar, um aumento da temperatura apenas manteve os bons resultados já atingidos anteriormente quando a reação foi realizada em temperatura ambiente. Por outro lado, o aumento de temperatura trouxe uma melhora significativa para a reação realizadas em α -pineno, especialmente no que se refere ao aumento da conversão do substrato, que passou de 64%, quando a reação era realizada em temperatura ambiente, para 96%, quando a reação ocorreu em uma temperatura um pouco maior, 40°C. Isso é interessante e indica uma possível utilização destes compostos como solventes, principalmente pelo fato da conversão e seletividade serem altas em um intervalo de tempo pequeno e em uma temperatura de 40°C que também não é extremamente elevada.

Já a reação realizada no limoneno, apesar de não ter conversão nem seletividade tão altas como as reações realizadas nos pinenos já mencionados, também apresentou uma melhora significativa quando há o aumento de temperatura. A reação realizada em temperatura ambiente apresenta uma conversão de 24% do

RESULTADOS E DISCUSSÃO

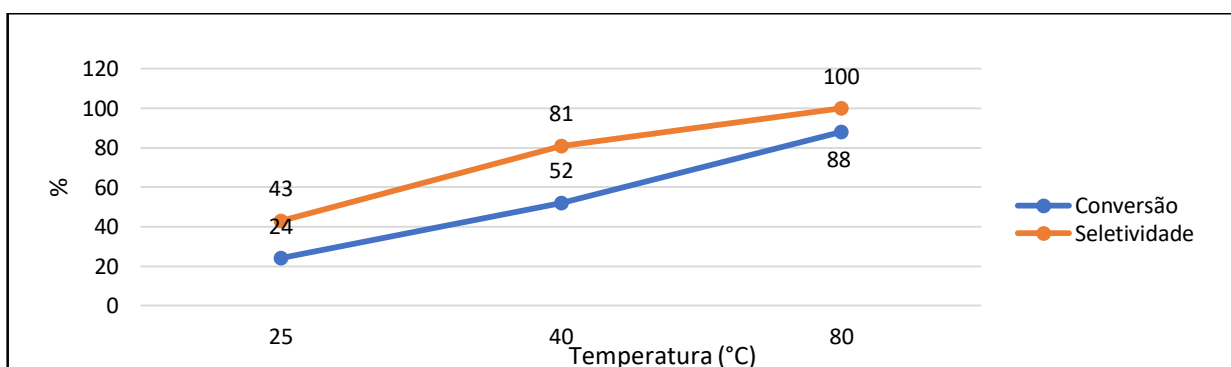
substrato e seletividade de 43% para o produto de interesse, valores que dobraram quando a temperatura é elevada para 40°C. Isso abre uma nova possibilidade de estudo para este solvente, que consiste no aumento ainda maior da temperatura do meio reacional. Para o estudo deste solvente, a reação foi realizada também em uma temperatura igual a 80°C, resultado que pode ser visto na tabela 3 e no gráfico da figura 19 a seguir.

Tabela 3 – Avaliação da variação da temperatura para o limoneno

| Solvente | Temperatura (°C) | Conversão -1a (%) | Seletividade -1b (%) |
|----------|------------------|-------------------|----------------------|
| Limoneno | 25 | 24 | 43 |
| | 40 | 52 | 81 |
| | 80 | 88 | 100 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 30 min.

Figura 19 - Influência da temperatura nas reações utilizando limoneno como solvente



Os resultados mostrados na Tabela 3 e Figura 20 indicam que o aumento da temperatura para as reações realizadas em limoneno resulta em um aumento da conversão do substrato e também favorece o aumento da seletividade do produto de interesse. A reação realizada em 80°C apresenta seletividade total para o produto de interesse, indicando que nesta temperatura, ao final da reação, não há a formação de subprodutos. A variação da seletividade com o aumento da temperatura pode ser explicada pelo favorecimento do chamado *backbitting* dos produtos de oligomerização do substrato, sugerida por Conrad *et al* [54]. De acordo com Conrad [54] a formação de oligômeros pela metátese de dienos acíclicos (ADMET) como intermediários da reação corresponde à rota dominante de para a metátese de fechamento de anel. Estes oligômeros são formados inicialmente como produto majoritário das reações de

RESULTADOS E DISCUSSÃO

metátese e vão sendo gradativamente degradados pelo catalisador, como uma reação reversa, o que explica o termo *backbitting*, formando então o produto da metátese de fechamento de anel. O aumento da temperatura intensificaria esta etapa secundária, favorecendo o *backbitting* e conseqüentemente favorecendo a etapa seguinte, o fechamento do anel para a formação do produto de interesse, justificando assim o efeito da variação da temperatura na seletividade da reação indicada na tabela 3.

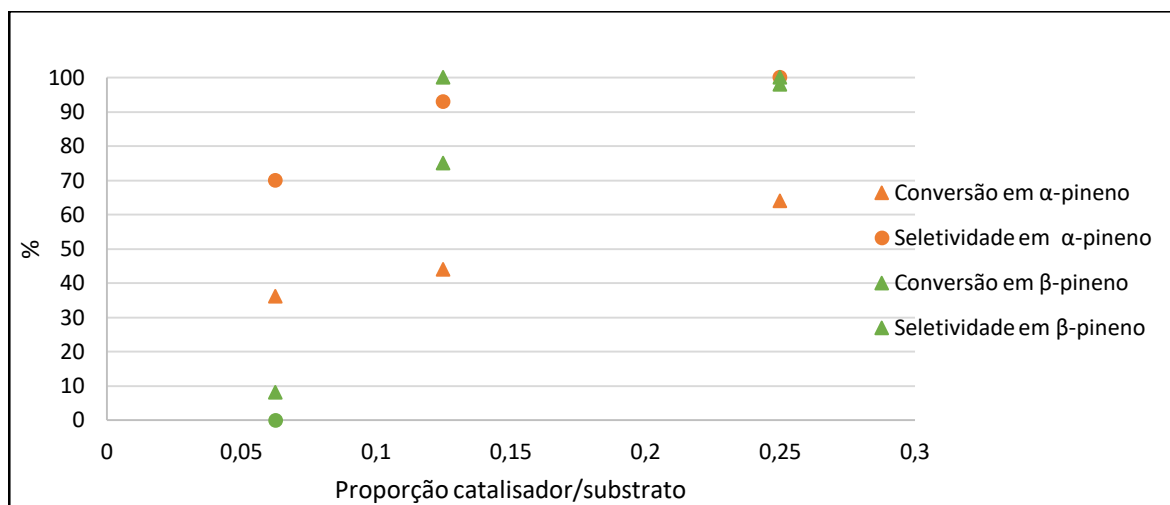
Tabela 4 – Variação da quantidade de catalisador em reações utilizando α -pineno e β -pineno

| Solvente | Proporção GII/substrato (%) | Conversão -1a (%) | Seletividade -1b (%) |
|------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|
| α -pineno | 0,25 ^a | 64 | 100 |
| | 0,125 ^b | 44 | 93 |
| | 0,0625 ^c | 36 | 70 |
| β -pineno | 0,25 ^a | 100 | 100 |
| | 0,125 ^b | 75 | 100 |
| | 0,0625 ^c | 8 | 0 |

Condições: 0,5mmol dietililimalonato,^a $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII, ^b $6,25 \times 10^{-4}$ mmol GII, ^c $3,125 \times 10^{-4}$ mmol GII, 4mL solvente, 25°C e 30 min.

Uma vez que as condições da reação em α -pineno e β -pineno parecem adequadas, pois tem-se uma reação acontecendo em uma temperatura consideravelmente baixa (mesmo quando a reação se processa em 40°), conversão e seletividade altas, tempo de reação consideravelmente pequeno, podemos estudar como a quantidade de catalisador impacta a performance destas reações nos solventes mencionados. A reação foi inicialmente estudada utilizando uma proporção de catalisador/substrato igual a 0,25%, o que já é consideravelmente baixa mesmo para reações catalíticas, e teve a proporção de catalisador diminuída para a metade e um quarto da mesma, respectivamente iguais à 0,125% e 0,0625%. As demais condições iniciais da reação, como a temperatura e o tempo foram mantidas. Os resultados desta variação na proporção de catalisador/substrato em α -pineno e β -pineno podem ser visto na tabela 4 e na figura 20 a seguir.

Figura 20 - Variação da quantidade de catalisador em reações utilizando α -pineno e β -pineno



A análise da variação da quantidade e, conseqüentemente, da proporção e concentração do catalisador indica alguns resultados esperados e alguns surpreendentes. É esperado, por exemplo, que a diminuição do catalisador acarrete a diminuição da conversão do substrato, como aconteceu de fato em ambas as situações, uma vez que temos uma menor quantidade de sítios ativos, porém, é interessante notar que a diminuição da quantidade de catalisador pela metade não resultou na queda pela metade da conversão do substrato quando diminuimos de 0,25% para 0,125%. Para a reação realizada em α -pineno há uma diminuição de 64% para 44% porém a seletividade se mantém quase que inalterada. Já na reação em β -pineno, a diminuição da conversão do substrato é de 100% para 75% e a seletividade também permanece inalterada o que mostra que estes solventes contribuem para que não existam condições para a formação de subprodutos, ao menos nestas condições. Por outro lado, quando a quantidade de catalisador é reduzida à um quarto da quantidade inicial e a proporção catalisador/substrato é de 0,0625% notamos uma diminuição considerável da conversão, especialmente na reação realizada em β -pineno, atingindo conversões próximas de 8%, provavelmente devido a decomposição do catalisador por impurezas dos reagentes e solventes.

A utilização do catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**) se mostrou bastante interessante, principalmente porque foram obtidas elevadas conversão e seletividade em um curto espaço de tempo. Por outro lado, a utilização do catalisador

RESULTADOS E DISCUSSÃO

GII esbarra em fatores econômicos, uma vez que é um composto relativamente caro. De acordo com a *Sigma-Aldrich*, uma das principais fornecedoras deste composto a nível mundial, 500mg de GII chegam a custar R\$ 1.985,00 [55], aproximadamente R\$ 3.970,00 o grama, enquanto 1g de catalisador de Grubbs de primeira geração (**GI**) custa em torno R\$ 1.171,00 [56]. Tendo isso em mente, o próximo passo do estudo foi analisar como as reações procederiam, e se aconteceriam de fato, nos solventes em questão utilizando um catalisador mais barato, o catalisador de Grubbs de primeira geração (**GI**). Para isso a reação foi realizada nas mesmas condições em que os melhores resultados foram obtidos com α -pineno e β -pineno, 40°C e meia hora, porém utilizando GI como catalisador. Os resultados podem ser vistos na tabela 5 a seguir.

Tabela 5 – Reações em solventes verdes utilizando GI

| Solvente | Conversão -1a (%) | Seletividade -1b (%) |
|------------------|-------------------|----------------------|
| α -pineno | 18 | 73 |
| β -pineno | 21 | 76 |
| Limoneno | 0 | 0 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 40°C e 30 min.

Ao comparar estes resultados com os obtidos utilizando GII e indicados na tabela 2 percebemos que, de fato, houve uma diminuição considerável tanto na conversão quanto na seletividade destes processos quando utilizou-se o catalisador de GI. Isto é esperado, uma vez que o catalisador de Grubbs de primeira geração é menos estável do que o GII e, provavelmente, se decompõe com muito mais facilidade [28,29]. Apesar dos resultados com o GI serem piores do que o GII, o preço é economicamente mais atraente e um estudo mais a fundo da utilização deste catalisador nestes novos solventes poderia ser recompensador. Com isto em mente, foi realizado um estudo da variação do tempo da reação nos solventes já mencionados. Para isso foi avaliada a conversão do produto e seletividade do processo em uma hora e duas horas de reação. Os resultados destes estudos, junto com a reação realizada em meia hora para fins comparativos, podem ser visualizados na tabela 6.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 6 – Estudo da variação do tempo nas reações utilizando GI

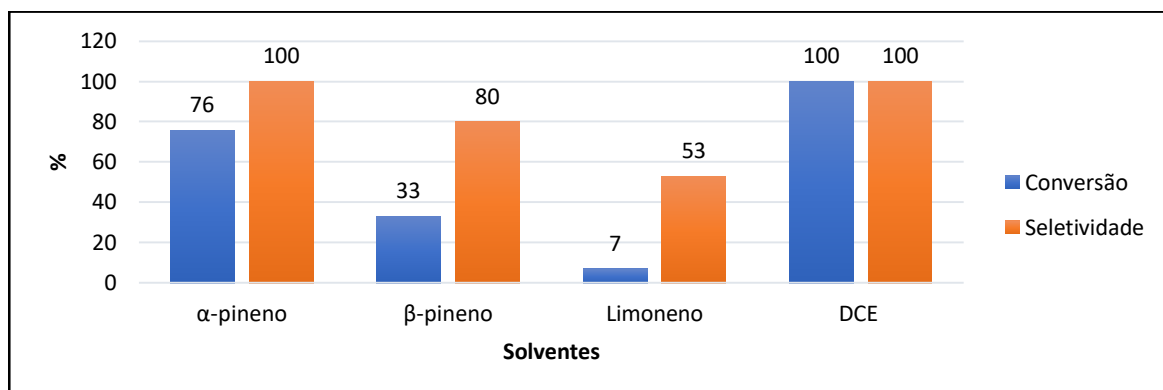
| Solvente | Tempo (min) | Conversão -1a (%) | Seletividade – 1b (%) |
|------------------|-------------|-------------------|-----------------------|
| α -pineno | 30 | 18 | 73 |
| | 60 | 41 | 100 |
| | 120 | 76 | 100 |
| β -pineno | 30 | 21 | 76 |
| | 60 | 21 | 100 |
| | 120 | 33 | 80 |
| Limoneno | 30 | 0 | 0 |
| | 60 | 0 | 0 |
| | 120 | 7 | 53 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 40°C.

O aumento no tempo da reação trouxe melhora para as reações de metátese, nos três solventes estudados (α -pineno, β -pineno e limoneno) porém em diferentes proporções. Percebe-se uma melhora muito grande na conversão do substrato quando a reação é realizada em α -pineno com manutenção da seletividade para o produto de interesse. Como mencionado previamente neste trabalho, a motivação pela utilização de solventes verdes é a troca de solventes prejudiciais ao meio ambiente, tóxicos, não biodegradáveis, como o dicloroetano (DCE) por solventes menos agressivos, como o α -pineno parece ser. Entretanto, para que a troca seja benéfica, não só os benefícios ambientais de um solvente sobre o outro devem ser relevantes mas também a conversão e seletividade serem semelhantes, se não melhores. Logo, se faz necessário comparar a performance destes solventes com um solvente mais tradicional utilizado nas reações de metátese, como o DCE. Para isto foi realizada a reação em DCE, nas mesmas condições em que foram obtidos os melhores resultados indicados na tabela 5, em duas horas. Comparativamente tem-se:

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 21 - Análise comparativa da utilização de solventes verdes



A análise deste gráfico mostra que, apesar dos resultados obtidos, principalmente em α -pineno terem sido interessantes, a conversão do substrato quando a reação é realizada em DCE é muito superior. Analisou-se em seguida o efeito da variação de temperatura nesta reação, aumentando-a para 80°C e comparando a mesma com a reação em 40°, em uma hora, o que pode ser analisado na tabela 7 abaixo.

Tabela 7 – Estudo da variação da temperatura nas reações com GI

| Solvente | Temperatura (°C) | Conversão - 1a (%) | Seletividade – 1b (%) |
|------------------|------------------|--------------------|-----------------------|
| α -pineno | 40 | 41 | 100 |
| | 80 | 64 | 100 |
| β -pineno | 40 | 21 | 100 |
| | 80 | 38 | 94 |
| Limoneno | 40 | 0 | 0 |
| | 80 | 2 | 0 |
| DCE | 40 | 99 | 100 |
| | 80 | 97 | 100 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 1 hora.

Mais uma vez percebeu-se que o aumento da temperatura resultou em um aumento da conversão, o que seria esperado. Entretanto, é possível perceber que mesmo as reações realizadas em solventes em que os resultados foram melhores, como α -pineno, não tiveram resultados sequer próximos aos obtidos nas reações realizadas em DCE.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos quando as reações foram realizadas nos solventes verdes, principalmente utilizando GII mas também utilizando GI, apesar de não serem equiparáveis aos obtidos em DCE, são comparáveis e abrem um caminho para o estudo destes compostos como solventes, necessitando uma otimização das condições da metátese. Antes do prosseguimento destes estudos é necessário, porém, analisar como se comportam as moléculas do solvente frente ao catalisador. O solvente ideal deve ser inerte no meio reacional, ou seja, é aquele que se comporta apenas como meio reacional e não reage de fato com nenhum dos compostos envolvidos na reação, evitando assim a formação de compostos indesejáveis. Logo, antes que os estudos utilizando estes compostos como solventes sejam feitos é necessário averiguar se o solvente é realmente inerte.

Para isso, foi feito um estudo utilizando α -pineno, β -pineno e limoneno como substratos. Foram preparadas reações em DCE, na presença do catalisador de Grubbs de primeira geração, e utilizando 0,5 mmol dos compostos em questão em uma temperatura de 70°C por duas horas e sem adição de dietilalilmalonato. O objetivo era determinar se moléculas de α -pineno, β -pineno e limoneno estavam reagindo de alguma forma e formando produtos indesejáveis, que não necessariamente seriam identificáveis por cromatografia gasosa, como dímeros ou oligômeros. Observou-se então a variação da quantidade molar destes compostos e calculou-se a conversão destes substratos. As reações foram feitas em duplicata e seus resultados, indicados como conversão 1 e conversão 2, podem ser visualizados na tabela 8 abaixo.

Tabela 8 – Teste de reatividade do solvente, em duplicata

| Substrato | Conversão 1 (%) | Conversão 2 (%) |
|------------------|-----------------|-----------------|
| α -pineno | 40 | 37 |
| β -pineno | 47 | 47 |
| Limoneno | 28 | 36 |

Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL DCE 70°C e 2 horas de reação.

A análise da tabela anterior indica que os três compostos sugeridos como potenciais solventes são reativos para os catalisadores de metátese. Apesar deles apresentarem resultados interessantes como solventes é evidente que os mesmos também reagem frente aos catalisadores usados, gerando produtos indesejáveis, o

que dificulta sua utilização como solventes para este tipo de reação. Por outro lado, os bons resultados encontrados indicam que os mesmos podem ser testados e utilizados para outros tipos de reações, uma vez que sua utilização é ambientalmente amigável.

Uma vez que os três solventes anteriormente estudados devem ser descartados como solventes para as reações de metátese, surge a necessidade da busca por um novo solvente que preencha os requisitos ambientais mencionados anteriormente neste trabalho, em que seja possível realizar estas reações com conversões e seletividades elevadas e que seja inerte com relação aos catalisadores de metátese.

4.2.2 Anisol como potencial solvente para reações de metátese

O anisol (figura 13) é um composto aromático incolor com odor semelhante ao anis. Vastamente utilizado em síntese de precursores para perfumes, ferormônios de insetos e insumos farmacêuticos, é um composto não tóxico, biodegradável e classificado nos mais diversos guias [40,41] como um solvente verde altamente desejável e ambientalmente amigável, comparável à água e ao etanol. Apesar de atualmente este composto ser obtido através de processos petroquímicos sua obtenção também pode ser feita a partir da lignina e do guaicol [57], garantindo o critério da renovabilidade.

Este composto foi utilizado como solvente em estudos recentes publicados por nosso grupo de pesquisa [57] que concluíram que o mesmo tem grande potencial de uso como um solvente para reações de hidroformilação, superando, inclusive, solventes tradicionalmente utilizados para estas reações, como o tolueno, composto classificado como problemático pelos guias de escolhas de solventes mencionados durante o trabalho [40,41]. Tendo isto em vista, um estudo do anisol como solvente para as reações de metátese mostrou-se interessante.

Tal qual foi feito para os outros solventes já mencionados, foram estudadas reações de metátese de fechamento de anel do dietililmalonato nas condições já estabelecidas por nosso grupo de pesquisa [47], utilizando inicialmente GII como catalisador. Foram realizados estudos da variação da temperatura da reação, realizada tanto em 25°C quanto a 40°C. Os resultados deste estudo feito em anisol, por meia hora, tal como os dos outros solventes feito anteriormente, a título de comparação, podem ser analisados na tabela 9 a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 9 – Testes iniciais com anisol como solvente e comparação com os demais solventes mencionados previamente

| Solvente | Temperatura (°C) | Conversão -1a (%) | Seletividade -1b (%) |
|------------------|------------------|-------------------|----------------------|
| α -pineno | 25 | 64 | 100 |
| β -pineno | | 100 | 100 |
| Limoneno | | 24 | 43 |
| Anisol | | 33 | 77 |
| α -pineno | 40 | 96 | 100 |
| β -pineno | | 100 | 100 |
| Limoneno | | 52 | 81 |
| Anisol | | 53 | 91 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 30 min.

Este estudo mostra que, tal como o limoneno, nestas condições reacionais o anisol não apresenta uma excelente conversão do substrato, ao menos comparável com as reações realizadas em α -pineno e β -pineno. Entretanto, as reações realizadas em anisol apresentam uma seletividade elevada para o produto de interesse, o que é interessante e demonstra que provavelmente a reação pode ser mais explorada.

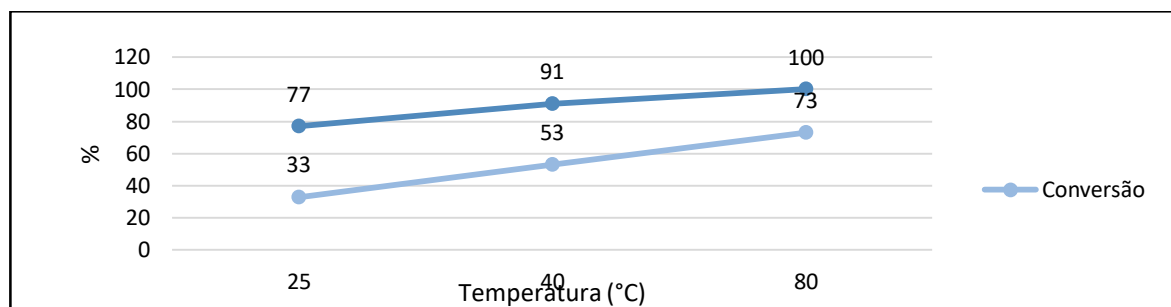
Em seguida, da mesma forma que foi feito com o limoneno, estudou-se como o aumento de temperatura para 80°C afeta as reações realizadas em anisol, no que se refere à conversão e seletividade, o que pode ser analisado na tabela 10 e na figura 23 a seguir

Tabela 10 – Avaliação da variação da temperatura para o anisol

| Solvente | Temperatura (°C) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|----------|------------------|---------------|------------------|
| Anisol | 25 | 33 | 77 |
| | 40 | 53 | 91 |
| | 80 | 73 | 100 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 30 min.

Figura 23 – Avaliação do efeito da variação da temperatura nas reações utilizando anisol como solvente



Os resultados mencionados anteriormente indicam que o anisol aparece como um potencial solvente para as reações de metátese, no qual a conversão do substrato é elevada e a seletividade para o produto de interesse é alta, principalmente quando a reação é realizada em temperaturas mais elevadas. O aumento da temperatura favoreceu o aumento na conversão do substrato, o que é extremamente desejável, efeito explicado pelo *backbitting* do oligômero intermediário nesta reação, tal como explicado anteriormente. Além disso, o anisol é um solvente com os parâmetros de sustentabilidade próximos ao da água (40,41).

Da mesma forma que foram feitos os estudos anteriores para o α -pineno, β -pineno e limoneno, conduziu-se o estudo da aplicação deste solvente para as reações de metátese de fechamento de anel com utilização do catalisador de GI, consideravelmente mais barato do que o catalisador de GII. Estas reações foram realizadas em 40°C e durante diferentes intervalos de tempo (30 min, 1 hora e 2 horas). Os resultados podem ser analisados na tabela 11.

Tabela 11 – Estudo da variação do tempo nas reações com anisol utilizando GI

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|----------|-------------|---------------|------------------|
| Anisol | 30 | 68 | 83 |
| | 60 | 62 | 100 |
| | 120 | 72 | 94 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 40°C.

Com objetivo de otimizar ainda mais as condições desta reação de metátese em anisol, foi estudado o efeito do aumento da temperatura, para a reação realizada neste solvente. Para isso, a reação foi realizada durante uma hora em uma temperatura de 80°C. Estes resultados podem ser analisados na tabela 12, na qual há também, como

RESULTADOS E DISCUSSÃO

comparação, é possível ver os resultados obtidos pelos solventes previamente citados nas mesmas condições do que a reação realizada em anisol.

Tabela 12 – Estudo comparativo da utilização de solventes verdes nas reações com GI (temperatura: 80°C)

| Solvente | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|------------------|---------------|------------------|
| α -pineno | 64 | 100 |
| β -pineno | 38 | 94 |
| Limoneno | 2 | 0 |
| DCE | 97 | 100 |
| Anisol | 87 | 100 |

Condições: 0,5mmol dietilalilmalonato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente, 1 hora, 80°C.

Os resultados ilustrados na tabela 12 apontam algo extremamente interessante. A reação realizada em anisol não só teve conversão muito maior do que as reações realizadas em outros solventes biorrenováveis, mas também apresenta, de forma inédita, conversão e seletividade muito próximas às reações realizadas em DCE. Esta constatação é extremamente importante pois indica que o anisol aparece com um potencial substituído para o DCE nas reações de metátese.

Uma das características mais importantes para a utilização de um solvente é que ele não reaja com o substrato nem com o catalisador e seja inerte no meio reacional. Da mesma forma que os potenciais solventes verdes foram testados com relação à sua reatividade frente aos catalisadores de metátese, assim também foi feito com o anisol e o mesmo demonstrou ser inerte, não reagindo com o catalisador nem formando assim subprodutos indesejáveis, o que seguramente o torna um potencial solvente para as reações de metátese

Uma vez que o anisol parece ser um bom solvente para reações de metátese prosseguimos nossos estudos com o acompanhamento cinético destas reações.

4.2.3 Estudo cinético das reações de metátese de fechamento de anel em solventes verdes utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração

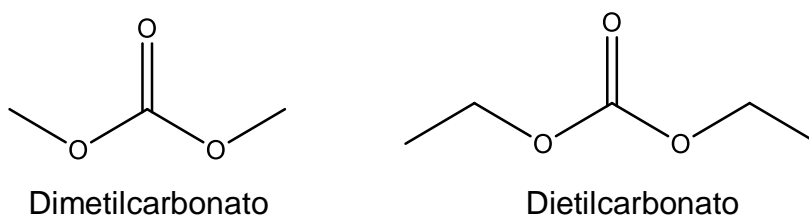
Tal como foi feito inicialmente neste trabalho, foi realizado o estudo cinético utilizando o catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**). As reações foram realizadas em um balão tritubulado no qual a uma das entradas estava conectado um fluxo de argônio para remover produtos voláteis e deslocar o equilíbrio, uma das

RESULTADOS E DISCUSSÃO

entradas estava equipada com um condensador e a terceira entrada foi mantida fechada e aberta apenas para a retirada de alíquotas, procedimento para o qual foi aumentado o fluxo de argônio. Quando comparado com o reator multiteste HEL7, a utilização da montagem com o balão tritubulado tem como desvantagem o fato de que só pode ser realizada uma reação em cada montagem, porém apresenta outras vantagens. A utilização do balão tritubulado permite que sejam retiradas alíquotas quando necessário e um maior e melhor aquecimento do conteúdo reacional, uma vez que a dispersão de calor neste reator é mais eficiente. Além disso, a reação realizada nesta montagem permite que se estabeleça um fluxo de argônio contínuo que favorece a remoção do eteno formado como subproduto, deslocando o equilíbrio no sentido de formação do produto de interesse, o que favorece maiores conversões do substrato.

A análise da eficiência ou não do novo solvente como potencial substituinte nas reações de metátese requer que o mesmo seja comparado diretamente com solventes tradicionalmente utilizados neste processo. Para esta análise comparativa da utilização dos solventes e por ser um dos solventes mundialmente mais difundidos neste tipo de reação, juntamente com os solventes organoclorados já mencionados, o tolueno foi escolhido como padrão, como referência para este tipo de reação. Os carbonatos orgânicos como dimetilcarbonato (DMC) e o dietilcarbonato (DEC) tem sido alternativas consideradas por terem boa classificação em termos de sustentabilidade e por isto foram também estudados para comparação (Figura 24).

Figura 24 – Carbonatos orgânicos



Nos últimos anos os chamados carbonatos orgânicos como o dimetil e dietilcarbonatos têm aparecido como boa alternativa a solventes tóxicos e ambientalmente agressivos. O DMC é um solvente de baixíssima toxicidade, biorrenovável [58,59] e que vem sendo classificado nos guias de escolha de solventes mais recentes [41] como um solvente que apresenta pouca ou nenhuma restrição quanto à sua utilização. Justamente por isso, estes compostos também têm sido

RESULTADOS E DISCUSSÃO

utilizados como solventes para as reações de metátese [58,59]. Optou-se por manter um tempo de duas horas e uma temperatura de 40°C. As alíquotas foram retiradas em intervalos de cinco, dez, vinte, trinta minutos, uma hora e duas horas. O catalisador escolhido para análise inicial, tal como foi feito nos testes iniciais nas reações no reator multitest, foi o catalisador de Grubbs de segunda geração (GII) e a proporção catalisador/substrato foi mantida em 0,25%, como anteriormente.

Os resultados desta comparação podem ser vistos na tabela 13 a seguir.

Tabela 13 – Acompanhamento cinético: reação em tolueno, anisol e DMC

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|----------|-------------|---------------|------------------|
| Tolueno | 5 | 91 | 100 |
| | 10 | 98 | 100 |
| | 20 | 100 | 100 |
| | 30 | 100 | 100 |
| | 60 | 100 | 100 |
| | 120 | 100 | 100 |
| Anisol | 5 | 95 | 100 |
| | 10 | 99 | 100 |
| | 20 | 100 | 100 |
| | 30 | 100 | 100 |
| | 60 | 100 | 100 |
| | 120 | 100 | 100 |
| DMC | 5 | 74 | 100 |
| | 10 | 84 | 100 |
| | 20 | 90 | 100 |
| | 30 | 96 | 100 |
| | 60 | 100 | 100 |
| | 120 | 100 | 100 |

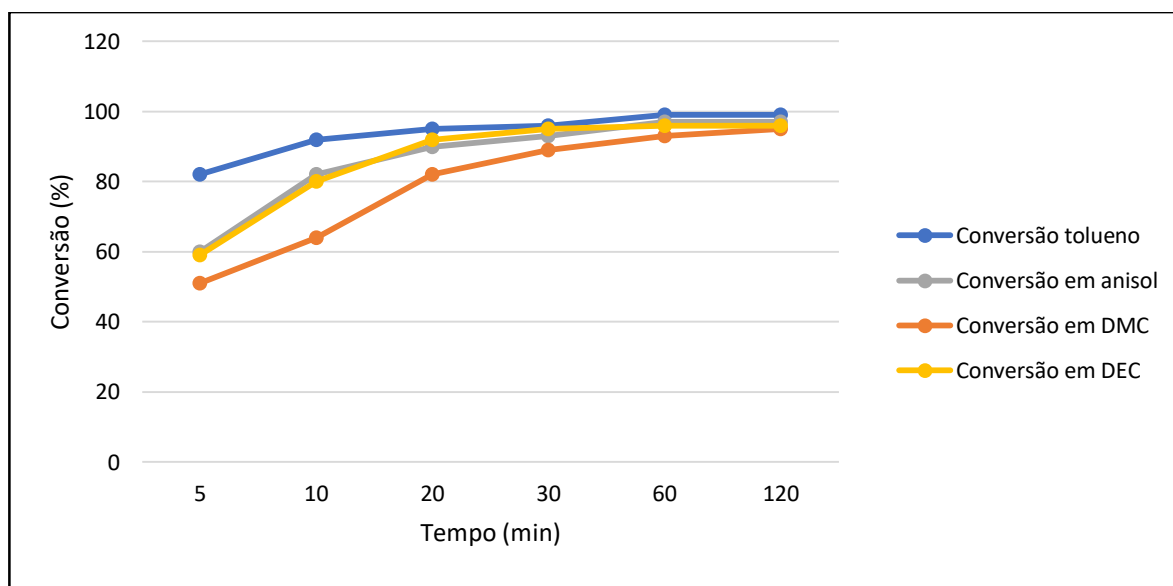
Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da Tabela 13 mostra que as reações realizadas nos três solventes apresentam conversões e seletividades consideravelmente altas, o que é ideal. Nos três solventes utilizados não houve formação de subprodutos como dímeros e oligômeros do substrato, o que indica que o solvente favorece uma rota catalítica que inibe a formação destes produtos. Além disso, percebe-se que as reações são extremamente rápidas, o que dificultou o entendimento da cinética deste processo.

Com objetivo de contornar este percalço e estudar a cinética do processo, a mesma reação foi realizada alterando a quantidade de catalisador. O objetivo era tornar a reação intencionalmente mais lenta e para isso foram utilizadas quantidade de catalisador que correspondesse à quinta parte da quantidade habitual ($0,25 \times 10^{-3}$ mmol). Além dos solventes já mencionados, estudou-se, também, a reação em dietilcarbonato (DEC – Figura 20), que assim como DMC é um potencial solvente para reações de metátese graças à sua baixa toxicidade, ao fato de ser biodegradável e oriundo de fontes renováveis [60]. Os resultados podem ser vistos na Tabela 14 e na Figura 25 indicadas a seguir

Figura 25: Acompanhamento cinético: tolueno, anisol, DMC e DEC



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 14 – Acompanhamento cinético: tolueno, anisol, DMC e DEC (GII/5)

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|----------|-------------|---------------|------------------|
| Tolueno | 5 | 82 | 100 |
| | 10 | 92 | 100 |
| | 20 | 95 | 100 |
| | 30 | 96 | 100 |
| | 60 | 99 | 100 |
| | 120 | 99 | 100 |
| Anisol | 5 | 60 | 100 |
| | 10 | 82 | 100 |
| | 20 | 90 | 100 |
| | 30 | 93 | 100 |
| | 60 | 97 | 100 |
| | 120 | 97 | 100 |
| DMC | 5 | 51 | 95 |
| | 10 | 64 | 95 |
| | 20 | 82 | 100 |
| | 30 | 89 | 100 |
| | 60 | 93 | 100 |
| | 120 | 95 | 100 |
| DEC | 5 | 59 | 98 |
| | 10 | 80 | 100 |
| | 20 | 92 | 100 |
| | 30 | 95 | 100 |
| | 60 | 96 | 100 |
| | 120 | 96 | 100 |

Condições: 0,5mmol substrato, $0,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,05%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta análise indica que o tolueno aparece como um solvente em que a iniciação do catalisador é mais favorecida quando comparada com os demais solventes. Por outro lado, na reação realizada em anisol o catalisador tem uma taxa de iniciação um pouco menor, porém conversões e seletividades se tornam muito próximas logo nos primeiros vinte minutos de reação. Comportamento semelhante acontece com a reação em DEC. Já a reação realizada em DMC é consideravelmente mais lenta do que as reações nos demais solventes. É interessante perceber que os quatro solventes estudados nestas reações chegam a resultados similares de conversão e seletividade ao final das duas horas de reação, o que indica que o anisol pode ser pensado como uma alternativa plausível para a substituição de solventes agressivos ao ambiente como o tolueno e o DCE.

A substituição dos solventes organoclorados e aromáticos ambientalmente agressivos por *p*-cimeno (Figura 12) tem sido explorada e foi recentemente reportada pelo nosso grupo de pesquisa [47]. O *p*-cimeno é um composto obtido atualmente a partir de insumos petroquímicos. Alguns estudos recentes porém mostram que o mesmo também pode ser obtido em larga escala, aproximadamente 500.000 toneladas por ano, a partir de fontes renováveis através da aromatização do *d*-limoneno, um insumo oriundo da indústria de processamento de compostos cítricos [61,62], o que indica a sustentabilidade em sua utilização. A aplicação do mesmo como solvente em reações de metátese se mostrou como uma alternativa viável, atingindo inclusive resultados superiores aos obtidos com a utilização de tolueno ou DCE [47], o que eleva ao posto de potencial solvente verde para este tipo de reação. Frente ao mencionado e, por possuírem características estruturais semelhantes, um anel aromático substituído, a comparação do anisol com o *p*-cimeno é interessante. Inicialmente, a reação foi realizada utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**), assim como para os outros solventes. Os resultados podem ser analisados na tabela 15 a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 15 – Acompanhamento cinético: reação em tolueno, anisol e *p*-cimeno

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|------------------|-------------|---------------|------------------|
| Tolueno | 5 | 91 | 100 |
| | 10 | 98 | 100 |
| | 20 | 100 | 100 |
| | 30 | 100 | 100 |
| | 60 | 100 | 100 |
| | 120 | 100 | 100 |
| Anisol | 5 | 95 | 100 |
| | 10 | 99 | 100 |
| | 20 | 100 | 100 |
| | 30 | 100 | 100 |
| | 60 | 100 | 100 |
| | 120 | 100 | 100 |
| <i>p</i> -cimeno | 5 | 84 | 100 |
| | 10 | 97 | 100 |
| | 20 | 100 | 100 |
| | 30 | 100 | 100 |
| | 60 | 100 | 100 |
| | 120 | 100 | 100 |

Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

Pode-se perceber que a conversão e seletividade da reação nestes solventes é extremamente alta, equiparável à reação realizada em tolueno. Porém, nessas condições, o acompanhamento cinético desta reação foi inviável, uma vez que a mesma se processa muito rapidamente. Para reduzir a taxa de reação a quantidade de catalisador foi reduzida a um quinto da quantidade anteriormente utilizada, de forma a tornar a reação intencionalmente mais lenta e possibilitar uma melhor comparação dos solventes. Os resultados estão expressos na tabela 16 e na figura 26, a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 16 – Acompanhamento cinético: tolueno, anisol e *p*-cimeno (GII/5)

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|------------------|-------------|---------------|------------------|
| Tolueno | 5 | 82 | 100 |
| | 10 | 92 | 100 |
| | 20 | 95 | 100 |
| | 30 | 96 | 100 |
| | 60 | 99 | 100 |
| | 120 | 99 | 100 |
| Anisol | 5 | 60 | 100 |
| | 10 | 82 | 100 |
| | 20 | 90 | 100 |
| | 30 | 93 | 100 |
| | 60 | 97 | 100 |
| | 120 | 97 | 100 |
| <i>p</i> -cimeno | 5 | 37 | 77 |
| | 10 | 56 | 87 |
| | 20 | 79 | 100 |
| | 30 | 93 | 100 |
| | 60 | 95 | 100 |
| | 120 | 94 | 100 |

Condições: 0,5mmol substrato, $0,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,05%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

Figura 26 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em tolueno, anisol e *p*-cimeno (GII/5)



A análise da Figura 26 e da Tabela 15 indica que conversão nos três solventes é próxima a 100% em 2h de reação e a seletividade para o produto de interesse é total. Entretanto, especificamente nos primeiros vinte minutos de reação percebe-se um comportamento muito distinto em cada um destes solventes. Percebe-se que a reação realizada em tolueno nos primeiros cinco minutos chega a uma conversão elevada (82%) do substrato frente aos primeiros cinco minutos da reação em anisol (60%) e em *p*-cimeno (37%). Isto indicaria que o catalisador possui neste primeiro solvente uma taxa de iniciação maior do que nos demais solventes comparados.

A formação do intermediário cataliticamente ativo se dá a partir da perda inicial de uma fosfina do centro metálico que fornece assim um sítio de coordenação livre que será utilizado pela olefina. O favorecimento desta etapa é, portanto, crucial para a reação. De acordo com Grubbs e colaboradores [29] fatores como uma maior polaridade do solvente e sua constante dielétrica elevada favorecem esta etapa inicial da reação mas não são as únicas variáveis que devem ser levadas em conta nesta análise. Grubbs propôs que há coordenação do solvente ao centro metálico deficiente em elétrons, estabilizando-o, hipótese confirmada por Delaude [63] após mostrar que a coordenação de arenos ao centro metálico ocorre e forma espécies que são cataliticamente ativas. É esperado portanto que solventes como o *p*-cimeno produzam este efeito estabilizador ao catalisador por meio de doação da densidade eletrônica do anel aromático, dificultando sua desativação e lhe propiciando maior vida útil. De forma semelhante, o anisol e tolueno provavelmente também proporcionam o mesmo

RESULTADOS E DISCUSSÃO

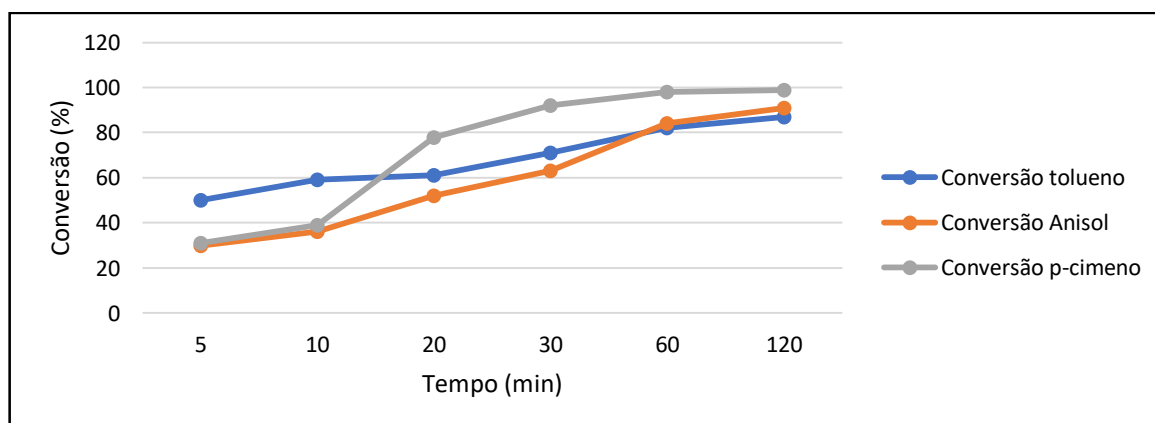
efeito estabilizador ao catalisador. As diferenças nas taxas de iniciação do catalisador nestes solventes são mais difíceis de explicar, pois podem ser influenciadas pela velocidade de dissociação da PCy_3 , mas também pela velocidade da reação inversa: a re-coordenação.

Apesar das taxas de iniciação consideravelmente diferentes, é interessante perceber que a partir dos trinta minutos as reações realizadas nos três solventes levam a conversão e seletividade muito próximas, o que mais uma vez indica o potencial de utilização do anisol e do *p*-cimeno como solventes para substituir a utilização de solventes ambientalmente menos amigáveis, como o tolueno.

4.2.4 Estudo cinético das reações de metátese de fechamento de anel em solventes verdes utilizando catalisador de Grubbs de primeira geração

Estudou-se nesta etapa a alteração do catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**), mais caro mas também mais eficiente, pelo catalisador de Grubbs de primeira geração (**GI**) que é consideravelmente mais barato, o que implicaria em uma redução de custos significativa para o processo, o que sempre é interessante. O acompanhamento cinético foi realizado utilizando o mesmo procedimento mencionado para as reações anteriores e as condições reacionais também se mantêm, como única alteração o tipo de catalisador utilizado. Optou-se por comparar inicialmente a reação realizada em anisol, tolueno e *p*-cimeno. Os resultados podem ser visualizados na tabela 17 e na figura 27.

Figura 27 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em tolueno, anisol e *p*-cimeno com catalisador GI



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 17 – Acompanhamento cinético: tolueno, anisol e *p*-cimeno (GI)

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|------------------|-------------|---------------|------------------|
| Tolueno | 5 | 50 | 85 |
| | 10 | 59 | 95 |
| | 20 | 61 | 100 |
| | 30 | 71 | 100 |
| | 60 | 82 | 100 |
| | 120 | 87 | 100 |
| Anisol | 5 | 30 | 73 |
| | 10 | 36 | 80 |
| | 20 | 52 | 85 |
| | 30 | 63 | 92 |
| | 60 | 84 | 99 |
| | 120 | 91 | 100 |
| <i>p</i> -cimeno | 5 | 31 | 94 |
| | 10 | 39 | 100 |
| | 20 | 78 | 100 |
| | 30 | 92 | 100 |
| | 60 | 98 | 100 |
| | 120 | 99 | 100 |

Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

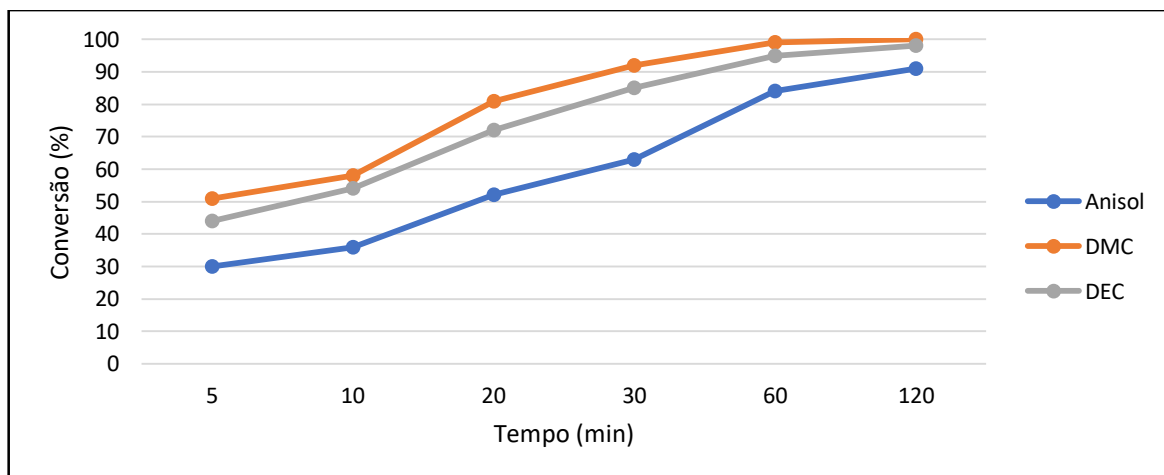
A análise dos resultados mostra que, na reação realizada em tolueno, o catalisador parece ter uma taxa de iniciação um pouco maior do que nas reações em anisol ou em *p*-cimeno, uma vez que o mesmo apresenta conversão mais elevada nos minutos iniciais. A conversão do substrato aumenta em tolueno com o passar do tempo na reação mas de forma mais branda do que comparada com os outros dois solventes. É interessante analisar ainda que as conversões da reação em anisol e em *p*-cimeno superam a conversão obtida em tolueno. Quanto à seletividade do processo

RESULTADOS E DISCUSSÃO

nestes solventes percebe-se que em tolueno e *p*-cimeno o catalisador apresenta uma seletividade elevada logo nos primeiros dez minutos de reação. A reação em anisol, por outro lado, apresenta uma seletividade crescente com o decorrer do processo, atingindo mais de noventa por cento de seletividade apenas depois de meia hora. Isso indica que há a formação de subprodutos nos minutos iniciais, provavelmente oligômeros ou dímeros, mas que são convertidos no produto de interesse com o decorrer do processo.

De forma similar ao estudo feito anteriormente com a utilização do catalisador de Grubbs de segunda geração, também estudou-se a conversão e seletividade do processo realizado em anisol e comparou estes resultados com o mesmo realizado em dois solventes verdes interessantes e altamente recomendados pelos guias de escolha de solventes [40,41], como já mencionado: o dietilcarbonato (DEC) e o dimetilcarbonato (DMC). Os resultados podem ser vistos na tabela 18 e na figura 28 abaixo.

Figura 28 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em anisol, DMC e DEC com catalisador GI



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 18 – Acompanhamento cinético: anisol, DMC e DEC

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|----------|-------------|---------------|------------------|
| Anisol | 5 | 30 | 73 |
| | 10 | 36 | 80 |
| | 20 | 52 | 85 |
| | 30 | 63 | 92 |
| | 60 | 84 | 99 |
| | 120 | 91 | 100 |
| | DMC | 5 | 51 |
| 10 | | 58 | 76 |
| 20 | | 81 | 100 |
| 30 | | 92 | 100 |
| 60 | | 99 | 100 |
| 120 | | 100 | 100 |
| DEC | | 5 | 44 |
| | 10 | 54 | 99 |
| | 20 | 72 | 99 |
| | 30 | 85 | 100 |
| | 60 | 95 | 100 |
| | 120 | 98 | 100 |

Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

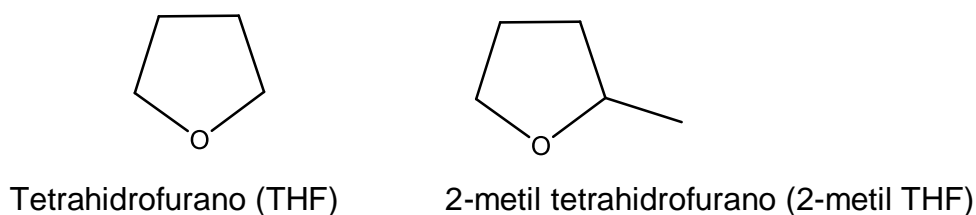
O estudo feito anteriormente indica que apesar das reações realizadas tanto em DMC quanto em DEC aparentarem favorecer uma inicialização mais rápida do catalisador, o que é percebido por uma maior conversão do substrato nos minutos iniciais, ambas reações realizadas nos três solventes atingem resultados muito próximos ao final das duas horas de reação, tanto em conversão quanto em seletividade. Isto indica que o anisol consegue se equiparar a estes dois solventes em

RESULTADOS E DISCUSSÃO

termos da eficiência da reação neste solvente, sugerindo que o mesmo também pode ser utilizado como solvente verde na substituição de solventes problemáticos.

Em seguida, este estudo foi conduzido no intuito de avaliar a utilização do anisol frente a comparação com outra classe de solventes comumente utilizados na literatura e em diversas aplicações: os éteres. Para isto foram comparadas as reações de metátese realizadas em anisol, tetrahidrofurano (THF) e o 2-metil tetrahidrofurano (2-metil THF), ambos indicados na figura 29 a seguir.

Figura 29 – THF e 2-Metil THF



O THF é um heterociclo sintético obtido majoritariamente pela desidratação catalisada por ácido do 1,4-butanodiol e largamente utilizado na síntese de polímeros como o politetrametileno éter glicol (PTMEG) e derivados [64]. Este composto é um líquido incolor, volátil, com um odor similar ao da acetona. Além de sua utilização como substrato para a síntese de alguns polímeros o THF é largamente utilizado como solvente em diversas situações [65]. Sua utilização vasta, entretanto, se contradiz com sua classificação nos mais recentes guias de uso de solventes mencionados neste trabalho [40,41], que indica que a utilização deste composto é problemática, principalmente por sua baixa capacidade de reciclagem e tratamento após o uso e por sua inflamabilidade alta. Frente a isto, uma alternativa menos problemática à utilização deste composto é de seu análogo metilado, o 2-metil THF. Este composto apresenta algumas considerações ambientais quanto sua reutilização mas em menor extensão, o que o classifica nos guias de escolha de solventes como menos problemático quando comparado com o THF.

Da mesma forma como foi estudado com os outros solventes já mencionados, comparou-se o anisol com o THF e o 2-metil THF e os resultados podem ser visto na tabela 19 e na figura 29 a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

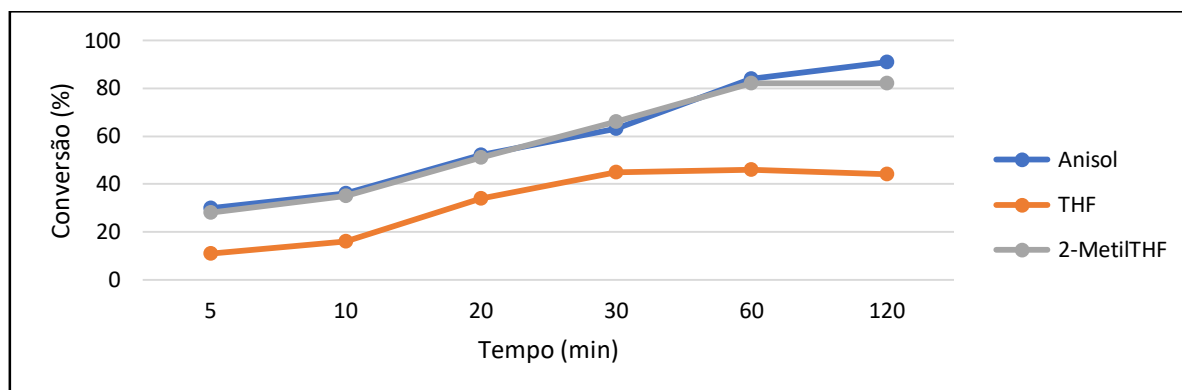
Tabela 19 – Acompanhamento cinético: anisol, THF e 2-Metil THF

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|--------------|-------------|---------------|------------------|
| Anisol | 5 | 30 | 73 |
| | 10 | 36 | 80 |
| | 20 | 52 | 85 |
| | 30 | 63 | 92 |
| | 60 | 84 | 99 |
| | 120 | 91 | 100 |
| | THF | 5 | 11 |
| 10 | | 16 | 100 |
| 20 | | 34 | 100 |
| 30 | | 45 | 100 |
| 60 | | 46 | 100 |
| 120 | | 44 | 100 |
| 2- Metil THF | | 5 | 28 |
| | 10 | 21 | 84 |
| | 20 | 51 | 88 |
| | 30 | 66 | 93 |
| | 60 | 82 | 100 |
| | 120 | 82 | 100 |

Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 29 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em anisol, THF e 2-metil THF com catalisador GI



A análise da tabela e do gráfico apresentados anteriormente mostram que o anisol e o 2-metil THF apresentam comportamento semelhante no que se refere à taxa de inicialização do catalisador, seletividade e conversão do substrato e além de serem semelhantes são superiores aos resultados obtidos na reação em que foi utilizado o THF como solvente, o que indica que ambos parecem ser bons substitutos para o mesmo.

Apesar da estrutura semelhante entre o THF e o 2-Metil THF há uma diferença muito considerável entre as conversões obtidas nos dois solventes em questão. A reação realizada em 2-Metil THF apresenta uma conversão aproximadamente duas vezes maior do que a realizada em THF, independente do intervalo de tempo considerado. Isso pode ser racionalizado em função da única diferença estrutural entre estes dois compostos, a presença de um grupo metil. Como mencionado anteriormente, a presença de um oxigênio com pares de elétrons disponíveis parece favorecer a desativação do catalisador, uma vez que o mesmo pode se coordenar permanentemente ao sítio catalítico. Isso pode acontecer, e possivelmente acontece com os dois solventes mencionados. Entretanto, percebe-se que provavelmente este efeito ocorre em menor extensão nas reações realizadas em 2-Metil THF. Esta diferença pode ser explicada por um possível impedimento estérico que este solvente possui graças ao grupo metil vizinho ao oxigênio. Este grupo pode dificultar a coordenação do solvente ao catalisador desativando-o. Desta forma, como o 2-Metil THF é estericamente mais impedido, a coordenação pode acontecer porém em menor extensão, não desativando com eficiência o catalisador e consequentemente permitindo que o mesmo se mantenha disponível para se ligar ao substrato,

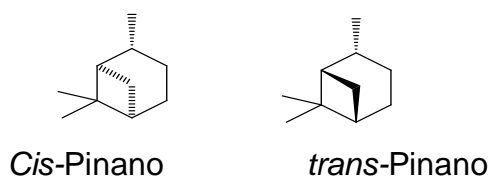
RESULTADOS E DISCUSSÃO

convertendo-o a produto com uma eficiência maior. Isto justificaria a menor conversão obtida na reação com THF em relação à mesma obtida em 2-Metil THF.

Justificativa similar que explicaria a desativação do catalisador na reação realizada em anisol também poderia ser utilizada, uma vez que o mesmo também possui um oxigênio que poderia se coordenar permanentemente ao metal do catalisador de Grubbs, porém, percebemos que a reação realizada em anisol apresenta resultados consideravelmente melhores do que a mesma realizada em THF. Isso acontece pois, diferente do THF, os pares de elétrons do oxigênio no anisol estão menos disponíveis, inclusive compartilhados na ressonância do anel aromático presente neste composto. Este compartilhamento favorece a estabilidade do catalisador de duas formas: a deslocalização dos pares eletrônicos do oxigênio no anisol faz com que a ligação do mesmo ao catalisador seja dificultada, diminuindo assim a desativação do mesmo e por outro lado, a presença do grupo metóxi doador de densidade eletrônica para o anel aromático intensifica a coordenação do mesmo por meio de uma interação com de seus orbitais π do anel aromático com o centro metálico. Impede-se assim a coordenação do solvente ao catalisador pelo átomo de oxigênio, o que levaria à sua desativação e favorece-se a coordenação do solvente pelo anel aromático, o que aumenta a sua estabilidade.

Como passo seguinte deste estudo avaliou-se a utilização de um novo solvente verde para as reações de metátese de fechamento de anel, menos tradicional, mas que pode surgir como uma alternativa interessante à utilização de solventes ambientalmente não amigáveis: o pinano (Figura 22).

Figura 30 – Pinano



4.2.5 Utilização do pinano como um potencial solvente para as reações de metátese

O pinano é um composto incolor de odor mentolado leve, utilizado como substrato para sínteses diversas de flavorizantes na indústria alimentícia e de insumos farmacêuticos [64]. Diferente dos compostos já mencionados neste trabalho o pinano não é obtido diretamente em grandes quantidades a partir de óleos essenciais, mas

RESULTADOS E DISCUSSÃO

pode ser obtido facilmente pela hidrogenação do óleo de terebintina (mistura de α -pineno e do β -pineno, um extrato natural obtido em grande escala) [66,67,68]. Por outro lado, o pinano apresenta algumas vantagens perante aos terpenos mencionados no texto, principalmente no que se refere à oxidação destes terpenos, que é responsável por gerar compostos considerados alergênicos, o que compromete sua utilização segura [67]. No contexto particular deste trabalho, por ser um composto saturado, não deve reagir frente a catalisadores de metátese.

Foram realizados estudos da cinética da reação realizada em pinano, tanto utilizando o catalisador de Grubbs de primeira geração, quanto de segunda geração, e estes resultados podem ser vistos nas tabelas 20 e 21 abaixo.

Tabela 20 – Acompanhamento cinético: anisol e pinano (GI)

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|----------|-------------|---------------|------------------|
| Anisol | 5 | 30 | 73 |
| | 10 | 36 | 80 |
| | 20 | 52 | 85 |
| | 30 | 63 | 92 |
| | 60 | 84 | 99 |
| | 120 | 91 | 100 |
| Pinano | 5 | 22 | 63 |
| | 10 | 24 | 69 |
| | 20 | 30 | 73 |
| | 30 | 35 | 81 |
| | 60 | 42 | 95 |
| | 120 | 47 | 90 |

Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

É interessante analisar os resultados indicados anteriormente para a reação realizada em pinano e sua comparação com a reação realizada em anisol, solvente no qual foram obtidos os melhores resultados até então. Percebe-se que ambos parecem ter taxas de iniciação do catalisador semelhantes, uma vez que a conversão tanto em anisol quanto em pinano nos primeiros dez minutos são muito próximas. A

RESULTADOS E DISCUSSÃO

partir dos dez minutos de reação, entretanto, percebe-se que a conversão do substrato em anisol é muito mais elevada do que em pinano, terminando a reação com quase a totalidade do substrato convertido em anisol e em pinano a conversão do substrato chegou apenas próxima de 50%. Isso pode ser interpretado em função da estabilidade do catalisador, como já mencionado anteriormente. O catalisador em anisol parece se manter mais estável do que em solventes onde a doação de densidade eletrônica dos mesmos para o catalisador é menor ou até inexistente, como acontece com o pinano, e portanto é capaz de realizar mais ciclos catalíticos, convertendo uma quantidade maior de substrato.

Como passo seguinte, a reação foi analisada utilizando o catalisador de Grubbs de Segunda Geração (**GII**). Para este tipo de reação, o catalisador GII leva a resultados, tanto no que se refere à conversão quanto à seletividade, consideravelmente melhores do que o catalisador GI, em condições reacionais idênticas. Estudou-se portanto esta reação em pinano e a comparação com a reação feita em anisol pode ser analisada na tabela 21 abaixo.

Tabela 21 – Acompanhamento cinético: anisol e pinano (GII)

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|----------|-------------|---------------|------------------|
| Anisol | 5 | 95 | 100 |
| | 10 | 99 | 100 |
| | 20 | 100 | 100 |
| | 30 | 100 | 100 |
| | 60 | 100 | 100 |
| | 120 | 100 | 100 |
| Pinano | 5 | 27 | 73 |
| | 10 | 39 | 99 |
| | 20 | 65 | 100 |
| | 30 | 75 | 100 |
| | 60 | 88 | 100 |
| | 120 | 93 | 100 |

Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

A partir da análise da tabela 21 é possível perceber que em ambos os solventes a reação atinge total seletividade para o produto de interesse, ou seja, não há formação de subprodutos, sejam eles dímeros ou oligômeros do substrato. Entretanto, mesmo utilizando um catalisador consideravelmente mais eficiente do que o catalisador de GI percebe-se que a reação realizada em pinano acontece muito mais lentamente e com menos eficiência do que a realizada em anisol. Como mencionado anteriormente, a estrutura do solvente, com densidade eletrônica deslocalizada no anel aromático, permite que ocorra doação de densidade eletrônica do anisol para o centro metálico, estabilizando o intermediário catalítico, o que não acontece com o pinano. Conseqüentemente, o catalisador se mantém muito mais estável em anisol, realizando mais ciclos catalíticos em menos tempo e convertendo o substrato ao produto de interesse.

4.2.6 Utilização da mistura de pinano e *p*-cimeno como um potencial solvente para as reações de metátese

Como etapa seguinte, estudou-se a reação em uma mistura de dois solventes já utilizados separadamente, o *p*-cimeno e o pinano. A premissa básica para a realização desse estudo é que, ao menos teóricamente, estes dois solventes podem ser gerados *in situ* a partir de compostos ambientalmente amigáveis que foram analisados neste estudo: limoneno e pinenos, pela transferência de hidrogênio do primeiro aos segundos, na presença de um catalisador de paládio, resultando em uma mistura equimolar de pinano e *p*-cimeno.

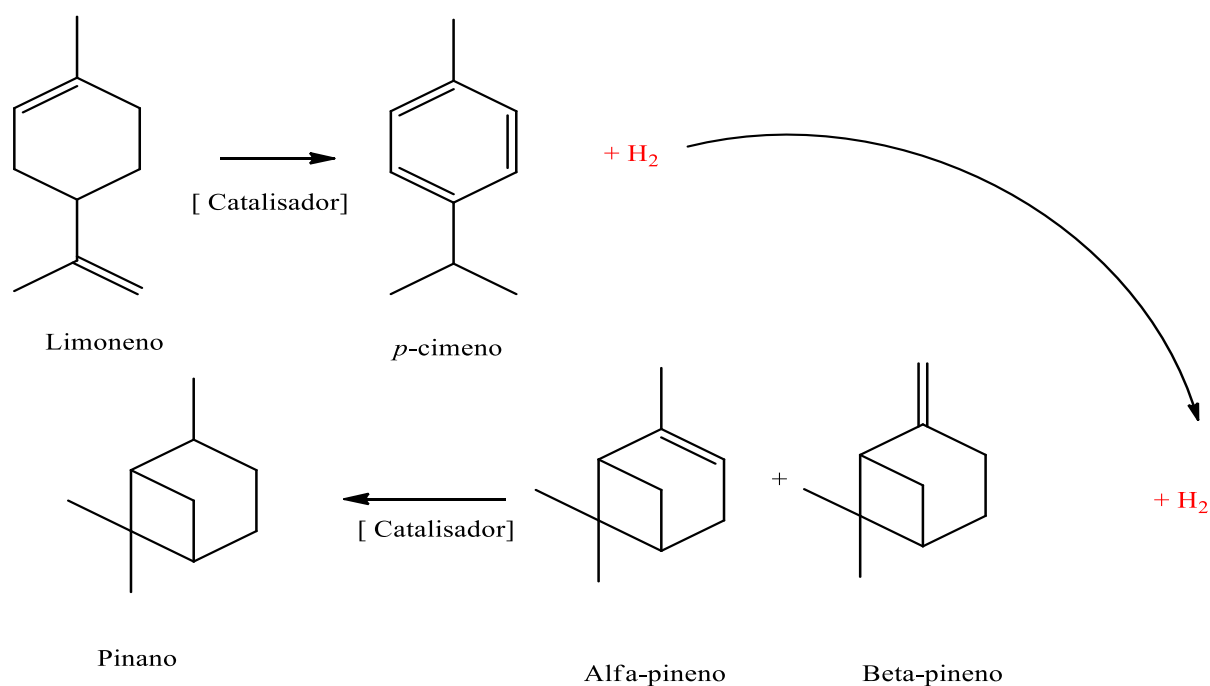
O limoneno tem sido estudado exaustivamente por pelo menos uma década como substrato para obtenção de *p*-cimeno de forma biorrenovável. Estudos recentes tem mostrado que a desidrogenação deste composto é factível e favorável, uma vez que há formação de um anel aromático e isso gera um aumento de estabilidade para este composto. Este processo tem sido realizado de diversas formas, com tipos de catalisadores diferentes, tanto homogêneos quanto heterogêneos, e que os produtos gerados neste processo são *p*-cimeno e hidrogênio molecular [69,70,71]. Por outro lado, a hidrogenação do α -pineno e β -pineno é extremamente simples e foi feita neste trabalho para obtenção de pinano a partir do óleo de terebentina. Seria possível, portanto, ao menos teoricamente, desidrogenar o limoneno, gerando *p*-cimeno e hidrogênio molecular e utilizar este hidrogênio para hidrogenar o α -pineno e β -pineno

RESULTADOS E DISCUSSÃO

in situ, gerando uma mistura de pinano e *p*-cimeno que poderá ser utilizada como solvente. Tal procedimento é ilustrado no esquema apresentado na Figura 31 a seguir. Esta mistura é ambientalmente amigável, biorrenovável e apresenta grande potencial de utilização, uma vez que com as reações estudadas em *p*-cimeno foram obtidos excelentes conversões e seletividades.

Esta mistura foi preparada utilizando uma proporção em massa de 50/50 dos dois solventes e as reações também foram realizadas tanto com o catalisador de Grubbs de primeira geração quanto com o catalisador de Grubbs de segunda geração. Os resultados podem ser vistos na tabela 22 e 23 indicadas abaixo.

Figura 31 – Geração do pinano e *p*-cimeno *in situ* a partir do limoneno, α -pineno e β -pineno



RESULTADOS E DISCUSSÃO

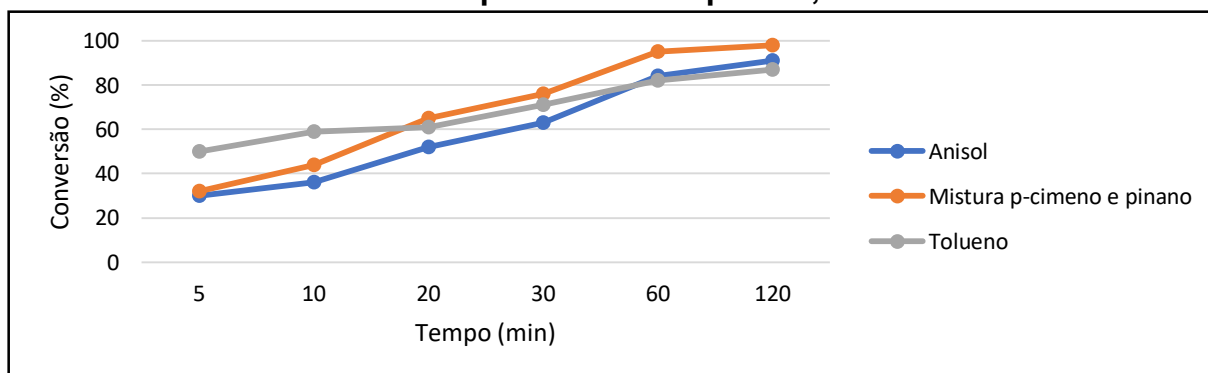
Tabela 22 – Acompanhamento cinético: anisol e mistura de solventes (GI)

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|------------------------------|-------------|---------------|------------------|
| Anisol | 5 | 30 | 73 |
| | 10 | 36 | 80 |
| | 20 | 52 | 85 |
| | 30 | 63 | 92 |
| | 60 | 84 | 99 |
| | 120 | 91 | 100 |
| <i>p</i> -cimeno + pinano | 5 | 32 | 100 |
| | 10 | 44 | 100 |
| | 20 | 65 | 100 |
| | 30 | 76 | 100 |
| | 60 | 95 | 100 |
| | 120 | 98 | 100 |

Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GI (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

A partir da tabela 22 e do gráfico indicado na figura 32 é possível perceber nas reações realizadas tanto em anisol quanto na mistura pinano/cimeno, os resultados foram superiores aos obtidos em tolueno, o solvente padrão utilizado para este tipo de reação. Isto indica que o tolueno pode ser substituído tanto pelo anisol como pela mistura de solventes, sem decréscimo na conversão e seletividade da reação, o que é extremamente interessante e desejável.

Figura 32 - Acompanhamento cinético das reações realizadas em anisol, tolueno e na mistura de *p*-cimeno com pinano, com catalisador GI



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Além disso, a presença de *p*-cimeno na mistura de solventes gerou uma conversão muito maior do substrato quanto comparada com a reação realizada somente em pinano. Mais uma vez, pode-se pensar na estabilidade gerada pela doação dos elétrons presentes no anel aromático presente no *p*-cimeno e que não existem no pinano, aumentando a vida útil e consequentemente a performance do catalisador utilizado. Em seguida, este estudo também foi realizado utilizando o catalisador de Grubbs de segunda geração e os resultados podem ser analisados na tabela 23 abaixo.

Tabela 23 – Acompanhamento cinético: anisol e mistura de solventes (GII)

| Solvente | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|------------------------------|-------------|---------------|------------------|
| Anisol | 5 | 95 | 100 |
| | 10 | 99 | 100 |
| | 20 | 100 | 100 |
| | 30 | 100 | 100 |
| | 60 | 100 | 100 |
| | 120 | 100 | 100 |
| <i>p</i> -cimeno + pinano | 5 | 36 | 100 |
| | 10 | 53 | 100 |
| | 20 | 77 | 100 |
| | 30 | 85 | 100 |
| | 60 | 99 | 100 |
| | 120 | 100 | 100 |

Condições: 0,5mmol substrato, $1,25 \times 10^{-3}$ mmol GII (Razão cat/subs: 0,25%), 4mL solvente 40°C e 2 horas de reação.

A partir da análise da tabela anterior percebe-se que na reação realizada na mistura de solventes o catalisador parece ter uma iniciação mais lenta do que na reação realizada apenas em anisol, mas ambos atingem conversões similares após 60 minutos da reação. Nesta reação também é interessante perceber o efeito da adição do *p*-cimeno à mistura, o que corrobora a hipótese de que o anel aromático do mesmo pode favorecer a estabilização do catalisador, tal como acontece no anisol. Na reação realizada utilizando a mistura de solventes e GII percebe-se que em torno

de 30 minutos obtêm-se algo próximo à 90% de conversão, o que só é obtido na reação somente com pinano e também com GII com o dobro do tempo.

4.3 METÁTESE CRUZADA DO ANETOL E ACRILATO DE METILA

4.2.1 Considerações gerais

Historicamente, desde o início século XX criou-se uma cultura, principalmente nas sociedades ocidentais, de relacionar exposição à radiação solar e, conseqüentemente, o bronzeamento como sinônimo de saúde e vigor físico. Alguns anos mais tarde, em 1930, foram relatados os primeiros casos de problemas de pele associados com esta alta exposição [72] e desde então desenvolveu-se uma preocupação em reduzir os danos causados por este tipo comportamento. Ainda na década de 30 surgiram os primeiros protetores solares, sendo utilizados inclusive por soldados alocados em regiões de clima tropical durante a Segunda Guerra Mundial [68].

Com o aumento da incidência de doenças e problemas de pele diversos como manchas, despigmentação cutânea, queimaduras, supressão do sistema imunológico, envelhecimento precoce e câncer de pele [72], aumentou-se também o interesse em desenvolver compostos que tivessem ação fotoprotetora com objetivo de minimizar estes danos causados pela exposição solar. Diversos compostos tem sido estudados e utilizados desde então como fotoprotetores, como óxidos de zinco e ferro, dióxido de titânio, petrolato veterinário vermelho (PABA – ácido 4-amino benzóico) e diversos compostos orgânicos [73]. Dentre eles podemos mencionar os cinamatos.

Os cinamatos são compostos aromáticos utilizados como fotoprotetores, compostos que absorvem radiação ultravioleta do tipo A e do tipo B (UVA e UVB) e com isso impedem que esta radiação danifique tecidos e células da pele. Esta propriedade dos cinamatos se dá pela absorção desta radiação e conseqüente transição eletrônica do estado ocupado de maior energia (HOMO) para o estado excitado do orbital desocupado de menor energia (LUMO). Esta transição faz com que a radiação altamente energética e prejudicial seja convertida em radiações de comprimentos de onda maiores e de menores energias, inofensivas à pele e às células humanas.

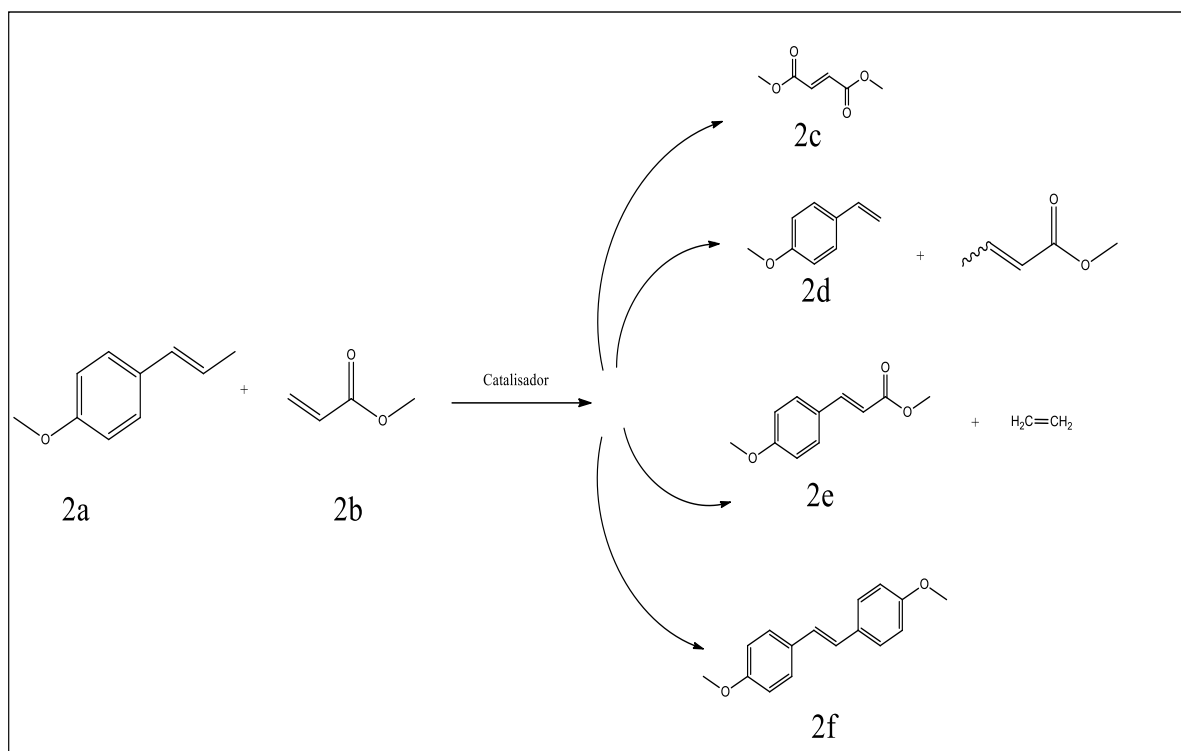
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dada a importância dos cinamatos como agentes fotoprotetores o desenvolvimento de rotas de síntese dos mesmos é interessante tanto sob o aspecto acadêmico quanto sob o aspecto industrial. Neste contexto, a metátese cruzada de propenilbenzenos com acrilatos aparece como uma ferramenta de síntese promissora.

4.2.2 Estudo cinético das reações de metátese cruzada do anetol com acrilato de metila em solventes verdes

Como segunda parte deste trabalho estudou-se a reação de metátese cruzada do anetol com acrilato de metila nos solventes já mencionados anteriormente. Como indicado na figura 17, reproduzida a seguir, esta reação forma o produto de autometátese do acrilato de metila (2c), o produto vinílico pela metátese do anetol com o fragmento metílico oriundo do acrilato de metila (PV – 2d) e um éster com o fragmento do acrilato restante, o produto de autometátese do anetol (PAM -2f) e o produto de metátese cruzada (PMC -2e), um cinamato de interesse acadêmico e econômico além do eteno.

Figura 17 – Metátese cruzada do anetol e acrilato de metila

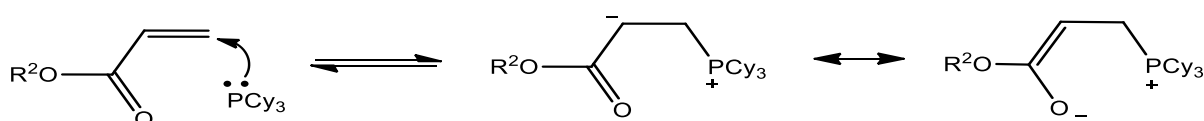


RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definiu-se a utilização do tolueno como solvente padrão comparativo por se tratar de um solvente bastante utilizado nas reações de metátese, apesar do seu baixo índice de sustentabilidade. As condições utilizadas para este estudo foram estabelecidas por estudos anteriores realizados por nosso grupo de pesquisa [74], incluindo a utilização de aditivos poli(vinilfenólicos) ao meio reacional.

Estudos anteriores realizados por Gonçalves e colaboradores [75] evidenciaram a importância da utilização de aditivos poli(vinilfenólicos) à este tipo de reação. A etapa inicial do ciclo catalítico corresponde à dissociação da tricicloexilfosfina (PCy_3) e a liberação de um sítio de coordenação disponível para a olefina. A recoordenação da tricicloexilfosfina ao intermediário metilideno contribui para a desativação do mesmo e pode levar à desativação completa do catalisador. De acordo com Fogg, entretanto, outro efeito é percebido neste tipo de reação. A liberação da tricicloexilfosfina e sua interação com o acrilato de metila forma o ânion enolato (Figura 23). Esta espécie, ao interagir com o intermediário metalaciclobutano leva à sua desativação.

Figura 33 – Formação do ânion enolato



A utilização aditivos poli(vinilfenólicos) contribui para a estabilização da espécie catalítica uma vez que favorecem a protonação do ânion enolato, inibindo assim sua reação com o intermediário metalaciclobutano e a consequente desativação do último [69,70]. Além do efeito estabilizador mencionado, a utilização de poli(vinilfenóis), em vez de fenóis de menor massa molecular propostos anteriormente, é interessante uma vez que sua remoção do meio reacional pode ser feita por meio de uma simples filtração, o que para fins práticos é interessante. Para este estudo, decidiu-se utilizar o poli(4-vinilfenol) comercial cuja massa molar média é igual à 11.000 (PVP-11) em uma proporção de 100 equivalentes referentes ao monômero em relação ao catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**).

Inicialmente, a reação foi realizada em tolueno e anisol, com objetivo de comparar estes dois solventes. Foi realizado um acompanhamento cinético com retirada de alíquotas nos intervalos de 10, 20, 30 minutos de reação e de hora em hora, até o término da mesma. Os resultados podem ser analisados nas tabelas 24 e

RESULTADOS E DISCUSSÃO

25, nas quais o rendimento com relação ao produto de interesse (PMC) pode também ser analisado.

Tabela 24 – Acompanhamento cinético da metátese cruzada de anetol com acrilato de metila realizada em tolueno.

| Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) | | |
|-------------|---------------|------------------|----------|----------|
| | | PV (2d) | PMC (2e) | PAM (2f) |
| 10 | 86 | 20 | 29 | 51 |
| 20 | 96 | 12 | 46 | 42 |
| 30 | 98 | 8 | 48 | 44 |
| 60 | 100 | 5 | 54 | 41 |
| 120 | 100 | 3 | 56 | 41 |
| 180 | 100 | 1 | 55 | 44 |
| 240 | 100 | 1 | 67 | 33 |

Condições: 1mmol anetol, 4mmol de acrilato de metila , 0,848mg de GII (0,1% relativo ao anetol),0,12g de PVP-11 (100 equivalentes referentes ao monômero em relação ao GII) 5mL solvente 70°C e 4 horas de reação.

Tabela 25 – Acompanhamento cinético da metátese cruzada de anetol com acrilato de metila realizada em anisol.

| Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) | | |
|-------------|---------------|------------------|----------|----------|
| | | PV (2d) | PMC (2e) | PAM (2f) |
| 10 | 88 | 16 | 34 | 50 |
| 20 | 93 | 10 | 41 | 49 |
| 30 | 95 | 6 | 50 | 44 |
| 60 | 97 | 1 | 68 | 31 |
| 120 | 97 | 0 | 95 | 5 |
| 180 | 97 | 0 | 100 | 0 |
| 240 | 97 | 0 | 100 | 0 |

Condições: 1mmol anetol, 4mmol de acrilato de metila , 0,848mg de GII (0,1% relativo ao anetol),0,12g de PVP-11 (100 equivalentes referentes ao monômero em relação ao GII) 5mL solvente 70°C e 4 horas de reação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Assim como foi visto nas reações de metátese de fechamento de anel, percebe-se que com as reações realizadas em anisol obtem-se conversões comparáveis às obtidas nas reações realizadas em tolueno, indicando, mais uma vez, o potencial do anisol como solvente verde e como potencial substituto aos solventes tradicionais para a metátese, como o tolueno e o DCE. Quando analisamos os resultados indicados nas tabelas 23 e 24, percebemos ainda que a formação do cinamato (PMC) é favorecida em ambos solventes, e em maior extensão no anisol, o que é evidenciado pela alta seletividade do catalisador para este produto. Percebe-se, inclusive, em ambas reações, efeito semelhante, porém em intensidades diferentes: a diminuição do produto de autometátese do anisol e favorecimento do produto de metátese cruzada, o cinamato. Isto indica que o catalisador, nas condições utilizadas, pode reagir com uma olefina trans, conjugada com anéis aromáticos, e fazer a metátese cruzada com acrilatos, o que é surpreendente dada a estabilidade do 4,4'-dimetoxiestilbeno (PAM).

Além disso, outra conclusão interessante pode ser feita quando comparamos os resultados obtidos neste trabalho com trabalhos anteriores produzidos pelo nosso grupo de pesquisa. De acordo com Gonçalves (2017) com a reação realizada em 1,2 – dicloroetano é possível obter 100% de conversão e 92% de seletividade para o produto de interesse, utilizando 1% de catalisador de Grubbs de segunda geração (**GII**), ao final de 4 horas. Neste trabalho, utilizando anisol obtivemos o mesmo resultado porém, com uma quantidade de catalisador igual a 0,1%. A diminuição em dez vezes da quantidade do catalisador, apesar de não ter sido o enfoque deste trabalho é interessante tanto do ponto de vista acadêmico quanto do ponto de vista prático, pois abre espaço para que posteriormente estudos de otimização das condições reacionais nestes novos solventes sejam realizados, o que pode levar à processos cada vez mais ambientalmente amigáveis e financeiramente vantajosos.

Em seguida, estudou-se a reação em outros dois solventes ambientalmente mais amigáveis do que os solventes utilizados tradicionalmente em metátese, o dietilcarbonato (DEC) e o dimetilcarbonato (DMC), ambos classificados pelos guias mais recentes de escolha de solvente [40,41] como solventes verdes, tanto pela baixa toxicidade quanto pela obtenção de forma mais sustentável. Estes resultados podem ser visualizados nas tabelas 26 e 27 abaixo .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 26 – Acompanhamento cinético da metátese cruzada de anetol com acrilato de metila realizada em DEC.

| Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) | | |
|-------------|---------------|------------------|----------|----------|
| | | PV (2d) | PMC (2e) | PAM (2f) |
| 10 | 75 | 21 | 19 | 60 |
| 20 | 78 | 18 | 29 | 53 |
| 30 | 83 | 12 | 31 | 57 |
| 60 | 83 | 10 | 32 | 58 |
| 120 | 86 | 6 | 40 | 54 |
| 180 | 90 | 4 | 36 | 60 |
| 240 | 90 | 3 | 52 | 45 |

Condições: 1mmol anetol, 4mmol de acrilato de metila , 0,848mg de GII (0,1% relativo ao anetol),0,12g de PVP-11 (100 equivalentes referentes ao monômero em relação ao GII) 5mL solvente 70°C e 4 horas de reação.

Tabela 27 – Acompanhamento cinético da metátese cruzada de anetol com acrilato de metila realizada em DMC.

| Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) | | |
|-------------|---------------|------------------|----------|----------|
| | | PV (2d) | PMC (2e) | PAM (2f) |
| 10 | 34 | 8 | 5 | 87 |
| 20 | 35 | 7 | 5 | 88 |
| 30 | 34 | 8 | 6 | 86 |
| 60 | 32 | 8 | 8 | 84 |
| 120 | 40 | 5 | 9 | 86 |
| 180 | 40 | 5 | 10 | 85 |
| 240 | 37 | 5 | 12 | 83 |

Condições: 1mmol anetol, 4mmol de acrilato de metila , 0,848mg de GII (0,1% relativo ao anetol),0,12g de PVP-11 (100 equivalentes referentes ao monômero em relação ao GII) 5mL solvente 70°C e 4 horas de reação.

A análise dos resultados obtidos nos experimentos nos indica algumas conclusões interessantes quanto à utilização destes solventes verdes. A reação realizada em dietilcarbonato (DEC) forneceu uma conversão consideravelmente

RESULTADOS E DISCUSSÃO

elevada e comparável às reações realizadas em tolueno e anisol, indicando que neste sentido o DEC aparece como uma boa opção para a substituição do tolueno nesta reação. Além de a conversão ser comparável, muito próxima, percebe-se que na reação realizada em DEC também foram obtidas seletividades para o produto de metátese cruzada próximas àsquelas obtidas em tolueno. Apesar de a seletividade não ser exatamente igual, os valores são próximos e parecem podem otimizados com um estudo mais profundo das condições desta reação em DEC.

Por outro lado, quando esta reação é realizada em dimetilcarbonato (DMC), tanto as conversões obtidas quanto as seletividades para o produto de interesse são inferiores àsquelas obtidas em tolueno e em anisol, indicando que para este processo o DMC não parece ser um solvente recomendado.

Percebe-se que na reação realizada em DEC houve uma diminuição da seletividade para o produto de autometátese do anetol (PAM), de 60 para 45%, simultâneamente a um aumento na seletividade do produto de metátese cruzada (PMC), de 19 para 52%. A conversão do substrato também aumentou durante o período analisado de 75 para 90%. Isto indica que neste solvente o catalisador se manteve ativo, convertendo o substrato por mais tempo e realizando a quebra do produto de autometátese, liberando no meio reacional fragmentos arílicos oriundos do anetol, que se encontraram disponíveis para reagir e formar o produto de metátese cruzada com o acrilato presente. É interessante observar este processo mas não é surpreendente que ele ocorra. Trabalhos anteriormente desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa [74] mostram que a síntese do produto de autometátese do anetol é consideravelmente simples e favorável, ocorrendo inclusive sem solvente em condições mais amenas do que as utilizadas nesta reação, em períodos de tempo muito pequenos. Logo, é de se esperar que inicialmente haja uma conversão grande do substrato em produto de autometátese logo nos primeiros minutos do processo. Com o catalisador ainda ativo, há uma quebra deste produto de autometátese e conversão destes fragmentos ao produto de metátese cruzada, resultando na diminuição da quantidade de produto de autometátese presente na reação e aumento da quantidade de produto de metátese cruzada, tal como foi percebido na reação conduzida em DEC.

Este fenômeno não pode ser percebido, entretanto, na reação realizada em DMC, uma vez que a conversão do substrato pouco variou no decorrer das quatro

RESULTADOS E DISCUSSÃO

horas da reação, assim como a seletividade dos produtos, indicando uma possível desativação rápida do catalisador.

Assim como realizado na primeira parte deste trabalho, também estudou-se esta reação em *p*-cimeno, um solvente ambientalmente amigável e que já foi reportado por nosso grupo de estudo [74] como um solvente interessante e potencial substituto para o tolueno e o DCE, solventes tradicionalmente utilizados nas reações de metátese. Os resultados deste estudo podem ser analisados na tabela 28 abaixo.

Tabela 28 – Metátese cruzada em *p*-cimeno – Acompanhamento cinético

| Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) | | |
|-------------|---------------|------------------|----------|----------|
| | | PV (2d) | PMC (2e) | PAM (2f) |
| 10 | 83 | 25 | 43 | 32 |
| 20 | 84 | 22 | 47 | 31 |
| 30 | 85 | 21 | 50 | 29 |
| 60 | 83 | 25 | 59 | 16 |
| 120 | 83 | 25 | 64 | 11 |
| 180 | 82 | 24 | 60 | 16 |
| 240 | 81 | 25 | 66 | 9 |

Condições: 1 mmol anetol, 4 mmol de acrilato de metila, 0,848mg de GII (0,1% relativo ao anetol), 0,12g de PVP-11 (100 equivalentes referentes ao monômero em relação ao GII) 5mL solvente 70°C e 4 horas de reação.

A tabela 28 mostra que com este solvente é possível obter conversões do substrato equiparáveis às aquelas obtidas em tolueno, assim como uma seletividade boa para o produto de metátese cruzada (PMC). Como mencionado anteriormente, estes resultados indicados na tabela 28 foram obtidos utilizando dez vezes menos catalisador do que aqueles obtidos por trabalhos desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa [74] e são equiparáveis aos reportados por Gonçalves (2017). Apesar da redução da quantidade de catalisador e da otimização das condições reacionais não terem sido um objetivo deste trabalho, é sempre interessante que as quantidades de catalisador utilizadas sejam as menores possíveis, principalmente se um processo industrial seja considerado.

O pinano também tem sido utilizado como um solvente verde em potencial, principalmente pela sua baixa toxicidade e pelo seu pequeno potencial alergênico

RESULTADOS E DISCUSSÃO

quando comparado com os terpenos (α -pineno e β -pineno). Assim como estudado na reação de metátese de fechamento de anel, o pinano também foi explorado como solvente para a metátese cruzada de anetol e acrilato de metila. Os resultados podem ser vistos na tabela 29 a seguir.

Tabela 29 – Metátese cruzada em pinano – Acompanhamento cinético

| Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) | | |
|-------------|---------------|------------------|----------|----------|
| | | PV (2d) | PMC (2e) | PAM (2f) |
| 10 | 60 | 16 | 4 | 80 |
| 20 | 83 | 13 | 5 | 82 |
| 30 | 91 | 12 | 5 | 83 |
| 60 | 98 | 14 | 6 | 80 |
| 120 | 99 | 16 | 5 | 79 |
| 180 | 99 | 15 | 5 | 80 |
| 240 | 98 | 20 | 8 | 73 |

Condições: 1mmol anetol, 4mmol de acrilato de metila , 0,848mg de GII (0,1% relativo ao anetol),0,12g de PVP-11 (100 equivalentes referentes ao monômero em relação ao GII) 5mL solvente 70°C e 4 horas de reação.

Percebe-se, a partir da análise da tabela 29 que a reação apresentou uma conversão do substrato extremamente elevada, comparável à conversão obtida em tolueno e em anisol, o que é interessante. Entretanto percebe-se que a seletividade para o produto de interesse foi extremamente baixa, não atingindo sequer 10%. Por outro lado, a seletividade para o produto de autometátese foi excepcionalmente alta, próxima de 80%. Isso é facilmente explicável e corrobora alguns argumentos utilizados no decorrer deste trabalho, principalmente no que se refere à estabilidade do catalisador fomentada pela doação de densidade eletrônica oriunda do anel aromático presente no anisol e no tolueno, por exemplo, e inexistente no pinano. A conversão alta do anetol em produto de autometátese é esperada, uma vez que estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa indicam que a mesma pode ocorrer até mesmo sem a utilização de solventes [74] de forma eficiente, tanto em conversão elevada quanto em um intervalo de tempo consideravelmente pequeno. Não percebe-

RESULTADOS E DISCUSSÃO

se nesta reação, entretando, a capacidade do catalisador de reverter este processo, quebrando a ligação dupla que mantém unidos os dois fragmentos oriundos do anetol e disponibilizando os mesmos para a metátese cruzada com o acrilato presente no meio reacional. Isto pode ser explicado, mais uma vez, pela menor estabilidade do intermediário catalítico neste solvente, uma vez que o pinano não possui densidade eletrônica disponível para contribuir para este efeito, o que acontece eficientemente no anisol e no tolueno, por exemplo.

Como última etapa deste trabalho foi realizado um estudo da utilização da mistura de solventes (50/50 em relação às massas) como solvente para a reação de metátese cruzada, assim como realizado no estudo da reação de metátese de fechamento de anel. Os resultados estão indicados na tabela 30 a seguir.

Tabela 30 – Metátese cruzada em pinano e p-cimeno – Acompanhamento cinético

| Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) | | |
|-------------|---------------|------------------|----------|----------|
| | | PV (2d) | PMC (2e) | PAM (2f) |
| 10 | 77 | 9 | 12 | 79 |
| 20 | 92 | 4 | 15 | 81 |
| 30 | 96 | 6 | 18 | 76 |
| 60 | 98 | 8 | 17 | 77 |
| 120 | 100 | 7 | 24 | 69 |
| 180 | 100 | 7 | 31 | 62 |
| 240 | 100 | 10 | 37 | 53 |

Condições: 1mmol anetol, 4mmol de acrilato de metila , 0,848mg de GII (0,1% relativo ao anetol),0,12g de PVP-11 (100 equivalentes referentes ao monômero em relação ao GII) 5mL solvente 70°C e 4 horas de reação.

A partir da análise da tabela 30 percebe-se que a conversão do substrato em produto é consideravelmente elevada, assim como na reação realizada em pinano, anisol e *p*-cimeno. Além disso é possível perceber que a seletividade para o produto de autometátese do anetol (PAM) diminui consideravelmente com o transcorrer da reação, passando de 79% para 53% ao final de 4 horas. Por outro lado, a seletividade para o produto de interesse oriundo da metátese cruzada do anetol com o acrilato

RESULTADOS E DISCUSSÃO

aumenta consideravelmente no transcorrer das 4 horas de reação, passando de 12% para 37%. Isto indica, como já mencionado anteriormente, que o catalisador se mantém ativo decompondo o produto de autometátese e formando o produto de metátese cruzada utilizando o anetol oriundo desta quebra e o acrilato presente no meio reacional. É interessante considerar também que a seletividade para o produto de metátese cruzada quando se utiliza a mistura de solventes é aproximadamente a metade da seletividade para ao PMC quando se utiliza apenas *p*-cimeno como solvente (indicado na tabela 28). Isso indica claramente que a presença do *p*-cimeno influencia diretamente na seletividade para o produto de metátese cruzada, provavelmente pela doação de densidade eletrônica presente no anel aromático deste composto, ausente no pinano, por exemplo, corroborando ainda mais nossa hipótese levantada anteriormente.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

5. Conclusão

Frente aos estudos realizados e indicados neste trabalho, é possível observar que a substituição de solventes tóxicos e ambientalmente problemáticos como aromáticos (tolueno e benzeno, por exemplo) e organoclorados (como o dicloroetano e diclorometano) por solventes verdes, ambientalmente amigáveis, oriundos principalmente de fontes biorrenováveis e menos tóxicos é factível e extremamente interessante.

Inicialmente foram testados como solventes três óleos essenciais obtidos de fontes renováveis: o α -pineno, o β -pineno e o limoneno em reações de metátese de fechamento de anel, uma reação padrão relativamente simples. A utilização do α -pineno e do β -pineno se mostrou promissora, com conversão do substrato e seletividade para o produto de interesse elevada. Alguns estudos com relação às condições reacionais para utilização deste solvente foram realizados, mostrando a viabilidade da utilização dos mesmos, considerando a seletividade e conversão do substrato. Entretanto, estudos posteriores indicaram a reatividade destes compostos utilizados como solventes frente ao catalisador, gerando produtos indesejáveis, o que compromete a utilização destes óleos como solventes para a metátese. Apesar destes estudos iniciais comprometerem a utilização destes compostos como solventes, especificamente para a metátese este trabalho, indica que estes óleos tem potencial utilização como solventes no geral e pode-se explorar o uso dos mesmos para outros tipos de reação.

A análise do limoneno como solvente não levou a resultados satisfatórios, nem no que se refere à conversão nem à seletividade, o que já o descartaria como potencial substituinte para os solventes de metátese problemáticos mencionados anteriormente. Além disso, assim como o α -pineno e o β -pineno, o limoneno se mostrou reativo frente aos catalisadores utilizados, comprometendo sua utilização como solvente.

Neste trabalho estudou-se, também, a utilização do anisol como um solvente para reações de metátese. Este composto é um óleo essencial biorrenovável, de toxicidade baixa, extremamente interessante do ponto de vista ambiental, sendo classificado por diversos guias como solvente verde e sua utilização como solvente

CONCLUSÃO

para as reações de metátese foi estudada pela primeira vez neste trabalho. O anisol se mostrou como um solvente extremamente eficiente e interessante para os dois tipos de reação de metátese citadas neste trabalho, tanto para as reações de metátese de fechamento de anel, quanto para as reações de metátese cruzada para a produção de cinamatos, compostos utilizados como fotoprotetores, nas quais o mesmo levou à conversões superiores aquelas obtidas em tolueno e DCE. Este resultado é bastante interessante, inédito e indica claramente que a substituição de solventes ambientalmente problemáticos por solventes verdes biorrenováveis e menos tóxicos é possível, inclusive com conversões e seletividades maiores às obtidas nos solventes tradicionais. Além disso, o anisol se mostrou ser superior ainda a solventes verdes já estabelecidos como DMC, DEC, THF e 2-MetilTHF, além do *p*-cimeno indicado recentemente por nosso grupo de pesquisa.

Adicionalmente à conversão elevada obtida em anisol pode-se perceber ainda um efeito estabilizador que explica a eficiência deste solvente tanto em relação à conversão quanto em relação à seletividade obtida. Há bons indícios de que solventes com densidade eletrônica deslocalizada, principalmente em um anel aromático, como o tolueno e *p*-cimeno podem doar esta densidade eletrônica para o intermediário catalítico, estabilizando-o desta forma. Este fator também é notado com a utilização do anisol, principalmente nas reações de metátese cruzada em que o catalisador se mantém estável e ativo por mais tempo, quebrando assim a ligação dupla que mantém os dois fragmentos arílicos oriundos do anetol unidos, liberando-os no meio reacional e permitindo que uma maior quantidade de produto de metátese cruzada seja formada.

Percebe-se ainda que a mistura *p*-cimeno e pinano que pode ser gerada *in situ* a partir de uma mistura equimolar de limoneno e pinenos apresenta também grande potencial como substituinte aos solventes tóxicos e pouco sustentáveis já mencionados, indicando um novo campo de desenvolvimento e pesquisa no sentido de otimizar as condições de produção e utilização desta mistura.

Como síntese, este trabalho indicou que a substituição de solventes tóxicos e ambientalmente prejudiciais tradicionalmente utilizados em reações de metátese pode e deve ser feita tanto com anisol, *p*-cimeno ou até a mistura de *p*-cimeno e pinano,

CONCLUSÃO

contribuindo assim para processos cada vez menos problemáticos, verdes e ecologicamente mais amigáveis.

Estes resultados indicam um novo campo de estudo na área de metátese de olefinas utilizando solventes ambientalmente amigáveis e abre caminho para que posteriores estudos sejam realizados, tanto no sentido de expandir a utilização destes solventes para outros tipos de reações de metátese e otimizar estes processos, para tornar mais completo o entendimento da interação entre catalisador e solventes, quanto no sentido de desenvolver novos solventes verdes que possam ser utilizados em diversas aplicações.

ANEXO

ANEXO

ANEXO

5. Anexo

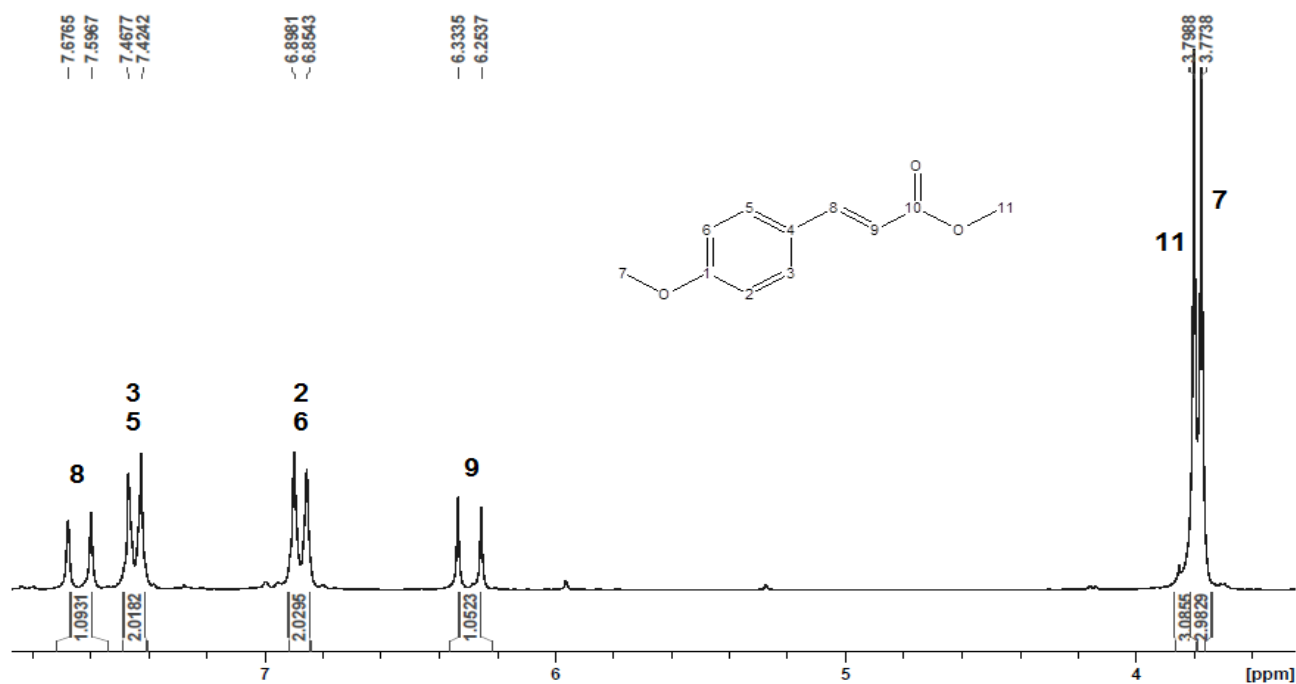


Figura 1 - Espectro de RMN de ¹H do produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila (2e)(CDCl₃, 200 MHz).

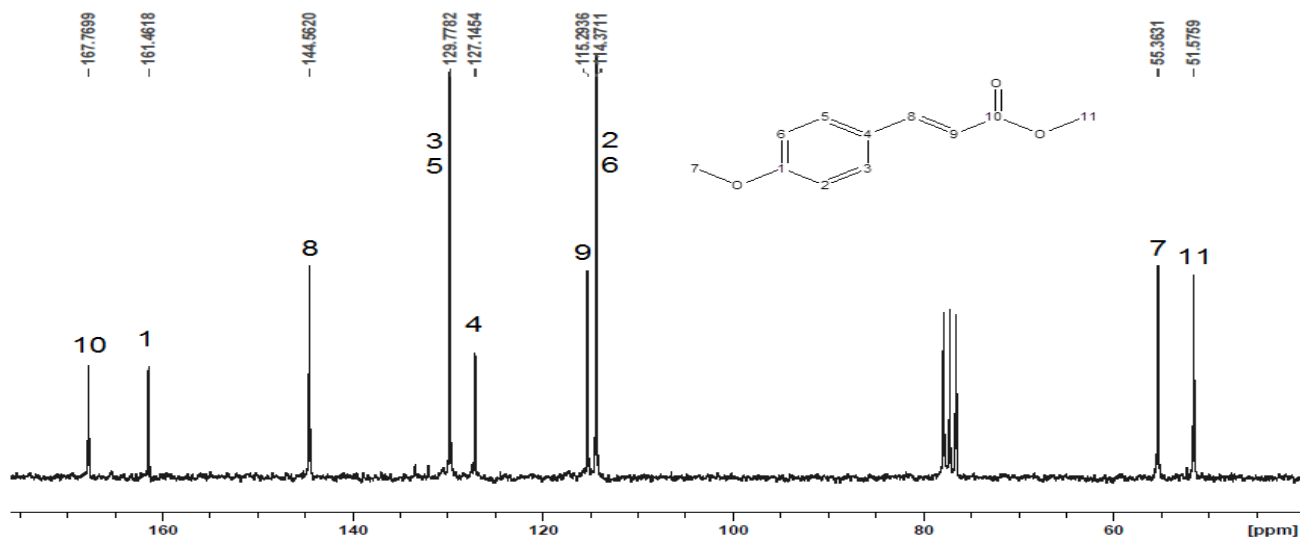


Figura 2 - Espectro de RMN de ¹³C do produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila (2e)(CDCl₃, 50 MHz).

ANEXO

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

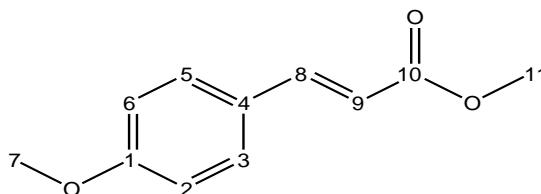


Tabela 1 - Atribuições de RMN de ^1H e ^{13}C para o produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila (2e)

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

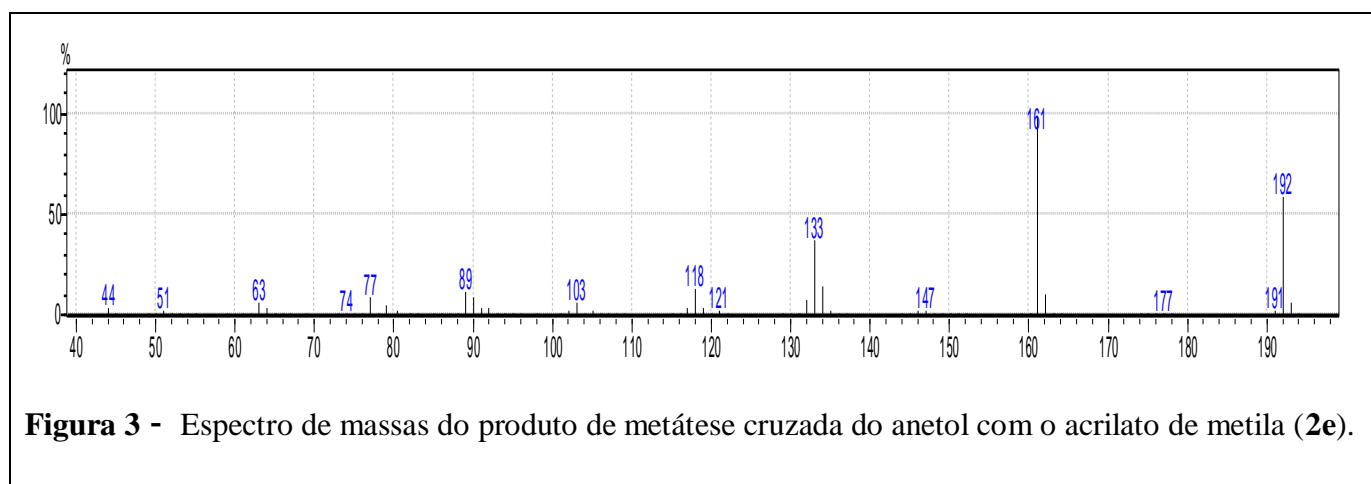


Figura 3 - Espectro de massas do produto de metátese cruzada do anetol com o acrilato de metila (2e).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. Referências bibliográficas

- 1) COMASSETO, J. V.; SANTOS, A. A. DOS. Química fina: sua origem e importância. **Revista USP**, n. 76, p. 68–77, 2008.
- 2) ABIQUIM. O desempenho da indústria química em 2017. p. 20, 2017.
- 3) *Estatísticas*. ABFINA – Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, biotecnologias e suas especialidades. Disponível em : <http://www.abifina.org.br/estatisticas_faturamento.php>. Acesso em 28/12/2018
- 4) KNUTSON, T. R. et al. CMIP5 Model-based Assessment of Anthropogenic Influence on Record Global Warmth During 2016. **Bulletin of the American Meteorological Society**, v. 99, n. 1, p. S11–S15, 2018
- 5) FAN, J. et al. Climate network percolation reveals the expansion and weakening of the tropical component under global warming. **PNAS**, v. 115, n. 52, p. 1–18, 2018.
- 6) ADEL, M. et al. Heavy metal concentrations in edible muscle of whitecheek shark, *Carcharhinus dussumieri* (elasmobranchii, chondrichthyes) from the Persian Gulf: A food safety issue. **Food and Chemical Toxicology**, v. 97, p. 135–140, 2016
- 7) VANDERMEERSCH, G. et al. Environmental contaminants of emerging concern in seafood - European database on contaminant levels. **Environmental Research**, v. 143, p. 29–45, 2015
- 8) CHANSHETTI, U. Green Chemistry: Environmentally Benign Chemistry. **International Journal of Advanced Research in Chemical Science (IJARCS)**, v. 1, n. 1, p. 110–115, 2014.
- 9) POLIAKOFF, M. et al. Green chemistry: Science and politics of change. **Science**, v. 297, n. 5582, p. 807–810, 2002.
- 10) WELTON, T. Solvents and sustainable chemistry. **The Royal Society Publishing**, v. 471, p. 1–26, 2015.
- 11) Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press: New York, 1998, p.30
- 12) *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Eletronic version. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/C00876.html>>. Acesso em 03/01/2018
- 13) Perathoner, S.; Centi, S. *Science ant techonology roadmap on catalysis for Europe. A path to create a sustainable future*. European Research Institute of Catalysis, 2016

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

14) *The Nobel Prize in Chemistry 2001*. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: < <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/>>. Acessado em 03/01/2019

15) CHAUVIN, Y. Olefin metathesis: The early days (Nobel lecture 2005). **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 349, n. 1–2, p. 27–33, 2007.

16) *The Nobel Prize in Chemistry 2005*. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/>. Acessado em 04/01/2019

17) SCHROCK, R. R. Multiple metal-carbon bonds for catalytic metathesis reactions (nobel lecture). **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 45, n. 23, p. 3748–3759, 2006.

18) GRUBBS, R. H. Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials. **Nobel Lecture**, p. 194–204, 2005.

19) *The Nobel Prize in Chemistry 2010*. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/>. Acesso em 04/01/2019

20) NISSIM CALDERON, HUNG YU CHEN, K. Y. S. Olefin methatesis - a novel reaction for skeletal tranformations of unsaturated hydrocarbons. **Perganon Press Ltd**, v. 34, p. 3327–3329, 1967.

ASTRUC, D. The metathesis reactions: from a historical perspective to recent developments. **New Journal of Chemistry**, v. 29, p. 42–56, 2005.

21) K.C. NICOLAOU, PAUL G. BULGER, D. S. Metathesis reactions in total synthesis. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 1, p. 4490–4527, 2005.

22) SHENDERMAN, V.; PRUSOV, E. V. Synthesis and biological evaluation of fluorinated analogues of ripostatin A. **The Royal Society of Chemistry**, p. 10–12, 2018.

23) ASARO, F. et al. An Efficient Synthesis of Chiral Non-Racemic Hydroxyalkanoic Acids by Olefin Cross-Metathesis Reactions. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 47, p. 13372–13376, 2018.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 24) LONGSTAFF, M. et al. Characterization of morphology in ring-opening metathesis polymerized novel solid block copolymer electrolytes by atomic force microscopy and X-ray scattering. **Electrochimica Acta**, v. 298, p. 339–346, 2018.
- 25) GUO, C. et al. Self-metathesis of 1-butene to ethene and hexene over molybdenum-based heterogeneous catalysts. **Chinese Journal of Catalysis**, v. 39, n. 1, p. 37–46, 2018.
- 26) ASTRUC, D. Olefin metathesis reactions: from a historical Account to recent trends In: *Olefin Metathesis Theory and Practice* (ed. K. Grela), Hoboken: John Wiley & Sons, **2014**
- 27) ROY, R.; DAS, S. K. Recent applications of olefin metathesis and related reactions in carbohydrate chemistry. **Chemical Communications**, n. 7, p. 519–529, 2000.
- 28) TRNKA, T. M.; GRUBBS, R. H. The development of $L_2X_2Ru=CHR$ olefin metathesis catalysts: An organometallic success story. **Accounts of Chemical Research**, v. 34, n. 1, p. 18–29, 2001.
- 29) SANDFORD, M. S.; LOVE, J. A.; GRUBBS, R. H. Mechanism and activity of ruthenium olefin metathesis catalysts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 27, p. 6543–6554, 2001.
- 30) HIGMAN, C. S.; LUMMISS, J. A. M.; FOGG, D. E. Olefin Metathesis at the Dawn of Implementation in Pharmaceutical and Specialty-Chemicals Manufacturing. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 55, n. 11, p. 3552–3565, 2016.
- 31) LWIN, S. et al. Nature of WO_x Sites on SiO_2 and Their Molecular Structure-Reactivity/Selectivity Relationships for Propylene Metathesis. **ACS Catalysis**, v. 6, n. 5, p. 3061–3071, 2016.
- 32) *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Eletronic version. Disponível em: < <http://goldbook.iupac.org/html/S/S05746.html>>. Acesso em 29/01/2018
- 33) GANI, R.; JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, C.; CONSTABLE, D. J. C. Method for selection of solvents for promotion of organic reactions. **Computers and Chemical Engineering**, v. 29, n. 7, p. 1661–1676, 2005.
- 34) PRATI, S. et al. Sustainability in art conservation: A novel bio-based organogel for the cleaning of water sensitive works of art. **Pure and Applied Chemistry**, v. 90, n. 2, p. 239–251, 2018.
- 35) CONSTABLE, D. J. C.; JIMENEZ-GONZALEZ, C.; HENDERSON, R. K. Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry. **Organic Process**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Research and Development, v. 11, n. 1, p. 133–137, 2007.

36) HENDERSON, R. K. et al. Expanding GSK's solvent selection guide - Embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. **Green Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 854–862, 2011.

37) PACHECO, C. et al. Accidental intoxication by dichloromethane at work place: Clinical case and literature review. **Journal of Acute Medicine**, v. 6, n. 2, p. 43–45, 2016.

38) YARDLEY-JONES, A.; ANDERSON, D.; PARKE, D. V. The toxicity of benzene and its metabolism and molecular pathology in human risk assessment. **British Journal of Industrial Medicine**, v. 48, p. 437–444, 1991.

39) HOSSAINI, R. et al. The increasing threat to stratospheric ozone from dichloromethane. **Nature Communications**, v. 8, May, p. 1–9, 2017.

40) HENDERSON, R. K. et al. Expanding GSK's solvent selection guide - Embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. **Green Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 854–862, 2011.

41) ALDER, C. M. et al. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. **Green Chemistry**, v. 18, n. 13, p. 3879–3890, 2016.

42) ALFONSI, K. et al. Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. **Green Chemistry**, v. 10, n. 1, pp. 31–36, 2008.

43) SKOWERSKI, K. et al. An attempt to provide an environmentally friendly solvent selection guide for olefin metathesis. **Green Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 1125–1130, 2014.

44) KITANOSONO, T. et al. Catalytic Organic Reactions in Water toward Sustainable Society. **Chemical Reviews**, v. 118, n. 2, p. 679–746, 2018.

45) QUEVAL, P. et al. Olefin Metathesis in Ionic Liquids. **Olefin Metathesis: Theory and Practice**, v. 37, p. 547–558, 2014.

46) ADJIMAN, C. S. et al. Solvents for ring-closing metathesis reactions. **Chemical Communications**, n. 24, p. 2806–2808, 2008.

47) GRANATO, A. V.; SANTOS, A. G.; DOS SANTOS, E. N. p-Cymene as Solvent for Olefin Metathesis: Matching Efficiency and Sustainability. **ChemSusChem**, v. 10, n. 8, p. 1832–1837, 2017.

48) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of organic chemicals*. In: *Purification of Laboratory Chemicals*. Oxford: Elsevier, 88-444, 2009.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 49) Behr, A.; Neubert, P. *Definition of important terms. In: Applied Homogeneous Catalysis*. Verlag: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, 35-46, **2012**.
- 50) GEYIKOGLU, F.; TURKEZ, H.; AYDIN, E. Antioxidative , anticancer and genotoxic properties of α -pinene on N2a neuroblastoma cells. **Versita**, v. 68, n. 5, p. 1004–1009, 2013.
- 51) NEUENSCHWANDER, U.; MEIER, E.; HERMANS, I. Peculiarities of β -Pinene autoxidation. **ChemSusChem**, v. 4, p. 1613–1621, 2011.
- 52) HILLIG, K. W. A chemotaxonomic analysis of terpenoid variation in Cannabis. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 32, p. 875–891, 2004.
- 53) FAHLBUSCH, K.-G. et al. Flavors and Fragrances. In: **Ullmann's Encyclopedia of industrial chemistry**. [s.l: s.n.]. p. 75–198.
- 54) CONRAD, J. C. et al. Oligomers as intermediates in ring-closing metathesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, p. 1024–1025, 2007.
- 55) Sigma-Aldrich. *Grubbs Catalyst 2nd Generation*. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Grubbs+Catalyst%E2%84%A2+2nd+Generation&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=pt®ion=BR&focus=product>>. Acesso em 12/02/2019
- 56) Sigma-Aldrich. *Grubbs Catalyst 1st Generation*. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Grubbs+Catalyst%E2%84%A2+1st+Generation&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=pt®ion=BR&focus=product>>. Acesso em 12/02/2019
- 57) DELOLO, F. G.; SANTOS, E. N. DOS; GUSEVSKAYA, E. V. Anisole: a further step to sustainable hydroformylation. **Green Chemistry**, p. 1–10, 2019.
- 58) BRUNEAU, C. et al. Cross-metathesis transformations of terpenoids in dialkyl carbonate solvents. **Green Chemistry**, v. 13, p. 1448–1452, 2011.
- 59) MIAO, X. et al. Dimethyl Carbonate : An Eco-Friendly Solvent in Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis Transformations. **ChemSusChem**, v. 1, p. 813–816, 2008.
- 60) FISCHMEISTER, C.; DOUCET, H. Greener solvents for ruthenium and

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- palladium-catalysed aromatic C – H bond functionalisation. **Green Chemistry**, v. 13, p. 741–753, 2011.
- 61) CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J.; SHERWOOD, J. A quantitative comparison between conventional and bio-derived solvents from citrus waste in esterification and amidation kinetic studies. **Green Chemistry**, v. 14, n. 1, p. 90–93, 2012.
- 62) KAMITSOU, M. et al. Transformation of α -limonene into p-cymene over oxide catalysts: a green chemistry approach. **Applied Catalysis A: General**, p. 1–24, 2013.
- 63) DELAUDE, L.; DEMONCEAU, A. Retracing the evolution of monometallic ruthenium – arene catalysts for C – C bond formation. **Dalton transactions**, v. 41, p. 9257–9268, 2012.
- 64) KARAS, L.; PIEL, W. J. Ethers. In: **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**. [s.l: s.n.]. v. 10p. 567–583.
- 65) DANNAN, G. A. Tetrahydrofuran. In: **Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology**. [s.l: s.n.]. p. 719–726.
- 66) HU, Y. et al. Solvent-Free and Highly Efficient Hydrogenation of α -Pinene to Synthesize cis -Pinane by Using Ru Species Immobilized on APTS-Functionalized Cubic Phase - NaNbO₃. **Catalysis Letters**, v. 0, n. 0, p. 0, 2018.
- 67) SELKA, A. et al. Solvent from forestry biomass. Pinane a stable terpene derived from pine tree byproducts to substitute n-hexane for the extraction of bioactive compounds. **Green Chemistry**, v. 18, p. 6596–6608, 2016.
- 68) WANG, L.; CHEN, X.; WEI, X. The conversion of α -pinene to cis -pinane using a nickel catalyst supported on a discarded fluid catalytic cracking catalyst with an ionic liquid. **RSC Advances**, v. 9, p. 5978–5986, 2019.
- 69) CUI, H. et al. Mechanisms into dehydroaromatization of bio-derived limonene to p-cymene over Pd/HZSM-5 in the presence and absence of H₂. **RSC Advances**, v. 6, p. 66695–66704, 2016.
- 70) RUIZ, C. P. T. et al. Transformation of dl Limonene into aromatic compounds using supported heteropolyacid catalysts. **Catalysis Letters**, 2018.
- 71) MARTIN-LUENGO, M. A. et al. Sustainable p -cymene and hydrogen from limonene. **Applied Catalysis A: General**, v. 387, n. 1–2, p. 141–146, 2010.
- 72) NASCIMENTO, L. F.; SANTOS, E. P.; AGUIAR, A. P. Fotoprotetores

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Orgânicos : Pesquisa , Inovação e a Importância da Síntese Orgânica. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 2, p. 190–223, 2014.
- 73) BALOGH, T. S. et al. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 732–742, 2011.
- 74) SANTOS, A. G. *Produtos da química fina através da metátese de propenilbenzenos de origem vegetal empregando catalisadores Rutênio-Alquilideno*. 2017. Tese (Doutorado em Ciências - Química) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- 75) SANTOS, A. G. et al. Overcoming Catalyst Decomposition in Acrylate Metathesis: Polyphenol Resins as Enabling Agents for PCy 3 - Stabilized Metathesis Catalysts. **ACS Catalysis**, v. 7, p. 3181–3189, 2017.



