

## HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA HETEROGÊNEA POR TRANSFERÊNCIA E SUA RELAÇÃO COM OUTROS MÉTODOS DE REDUÇÃO DE CETONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS

Cláudia A. Zini e M. Luiza Ambros von Holleben

Departamento de Química Orgânica - Instituto de Química - UFRGS - Av. Bento Gonçalves, 9500 - CEP 91.500 - Porto Alegre-RS

Recebido em 24/7/91

A general overview about catalytic transfer hydrogenation (CTH) is presented and the role of some reaction parameters such as type of catalyst, temperature, solvent and donor species is analysed. Moreover, other methods for reduction of carbon-carbon double bond of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones are also presented. The convenience of using hydroaromatic hydrocarbons as donors and the mechanism involved in this kind of CTH is discussed.

Keywords: Catalytic transfer hydrogenation;  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones reduction.

### INTRODUÇÃO

Os processos de redução de ligações insaturadas em compostos orgânicos são sinteticamente importantes tanto em escala laboratorial - a nível de química fina - como em escala industrial. Neste contexto, destaca-se a necessidade de processos que propiciem a redução de apenas um grupo funcional da molécula, sem alterar o restante da mesma. Assim, a investigação de processos quimiosseletivos têm recebido cada vez mais ênfase por parte dos químicos orgânicos. Em especial, o desafio de obter-se um método de hidrogenação de ligações olefinicas em cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, produzindo cetonas saturadas tem sido por muito tempo perseguido por estes pesquisadores. Todo este esforço de pesquisa resultou em vários métodos para a realização desta transformação sintética.

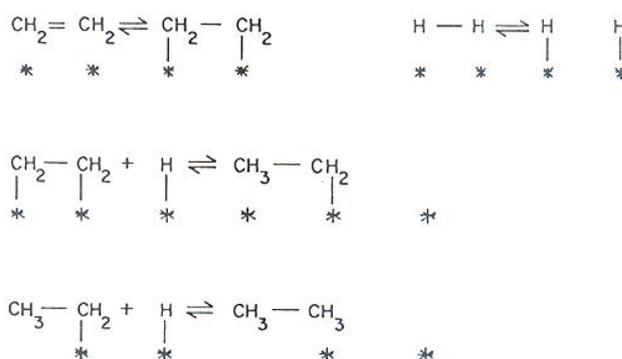
### 1 - HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA

#### 1.1 - Hidrogenação Catalítica Heterogênea

A primeira hidrogenação catalítica registrada na literatura é a transformação do acetileno em etileno em presença de negro de paládio e data de 1874. No entanto, apenas a partir de 1897 é que este recurso passou a ser visto como um método geral de redução de compostos orgânicos. Após vários estágios de desenvolvimento, a hidrogenação catalítica é atualmente um método de grande aplicabilidade, inclusive na transformação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas em seus respectivos produtos saturados, bastando para isto interromper a reação logo após o consumo do volume de hidrogênio necessário para a hidrogenação da ligação olefínica. Os metais mais utilizados em catálise heterogênea são Pd, Pt, Rh e Ni<sup>1</sup>.

O mecanismo desta reação ainda não está completamente compreendido, pois num sistema heterogêneo, embora os dados cinéticos sejam fáceis de obter, são difíceis de interpretar, e o estudo da estereoquímica do processo é dificultado pela troca de hidrogênios durante a hidrogenação. Além disso, também foram observadas migrações de ligações duplas, isomerizações cis-trans e até mesmo troca de hidrogênios com grupos que não se encontram na ligação dupla<sup>2</sup>.

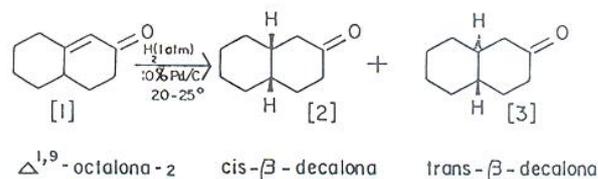
O mecanismo aceito, até o momento, para a hidrogenação catalítica heterogênea de sistemas insaturados foi proposto originalmente por Horiuti e Polanyi em 1934<sup>2</sup>. Tanto as migrações de ligações duplas como as isomerizações cis-trans são explicadas por este mecanismo que está representado no Esquema 1.



Esquema 1(\*) - Mecanismo da hidrogenação catalítica de sistemas insaturados propostos por Horiuti-Polanyi<sup>2</sup>.

(\*) O asterisco representa a sítio metálico da superfície catalítica.

No caso de hidrogenações de ligações olefinicas de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas é preciso levar em consideração todo o sistema insaturado C=C-C=O. Aqui, o curso estereoquímico da redução e a facilidade com que a reação ocorre dependem de muitos fatores, em especial do tipo de solvente e da presença de ácidos ou bases no meio<sup>3,4</sup>. A influência do meio está exemplificada no Esquema 2.



| Solvente  | Composição do Produto |        |
|---|-----------------------|--------|
|   | [2]                   | [3]    |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH                        | 53%                   | 47%    |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH, H <sub>2</sub> O, HCl | 93%                   | 7%     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH, KOH                   | 35-50%                | 65-30% |

Esquema 2: Influência do meio reacional no curso estereoquímico da hidrogenação catalítica da  $\Delta^{1,9}$ -2-octalona<sup>4</sup>.

A maior proporção do produto trans em solução básica sugere a hidrogenação do ânion enolato e em solução ácida a hipótese é de que o oxigênio protonado seja a espécie reduzida mais rapidamente<sup>3,4</sup>.

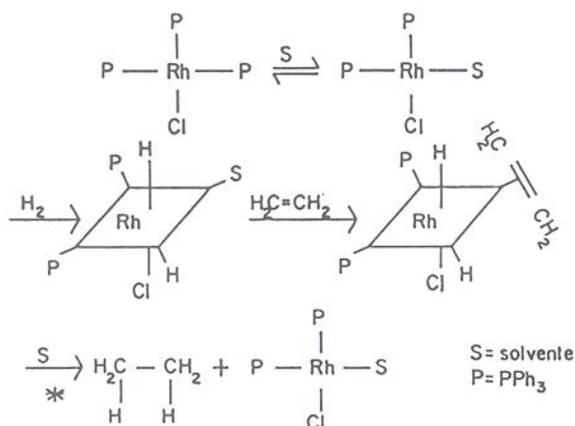
Contudo, é preciso ter em mente que generalizações a respeito dos resultados da hidrogenação catalítica de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas são difíceis, pois o processo é influenciado ainda por outros parâmetros além do solvente ou acidez e basicidade do meio, como natureza do catalisador, temperatura, pressão e também pela estrutura do substrato<sup>3</sup>.

A hidrogenação catalítica heterogênea embora apresente a grande vantagem da fácil separação entre o catalisador e o meio reacional, envolve geralmente a utilização de equipamento especial para a realização do processo. Além disso, é necessária a utilização de hidrogênio, potencialmente explosivo.

## 1.2 - Hidrogenação Catalítica Homogênea

A síntese e aplicação de catalisadores homogêneos é uma área que tem se desenvolvido nos últimos 25 anos<sup>1</sup>. Os catalisadores homogêneos são compostos metálicos solúveis no meio reacional, entre os quais, o mais freqüentemente utilizados é o catalisador de Wilkinson,  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ -clorotris (trifenilfosfina) ródio.

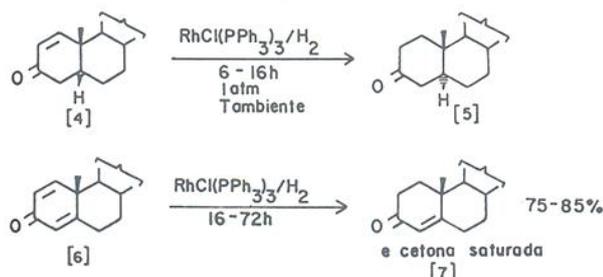
O mecanismo da hidrogenação homogênea catalisada por  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  envolve a reação do catalisador com hidrogênio para formar o hidreto metálico  $(\text{PPh}_3)_2\text{RhH}_2\text{Cl}$ , o qual transfere rapidamente dois átomos de hidrogênio à ligação olefínica<sup>2</sup>. O Esquema 3 apresenta de forma simplificada a hidrogenação de uma ligação dupla carbono-carbono num processo de catálise homogênea.



Esquema 3: Mecanismo da hidrogenação catalítica homogênea utilizando  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  como catalisador<sup>2</sup>.

Existem evidências, pelo menos para alguns casos, de que a etapa de transferência dos dois hidrogênios (marcada com asterisco) não é concertada, mas que ocorre em dois passos<sup>2</sup>.

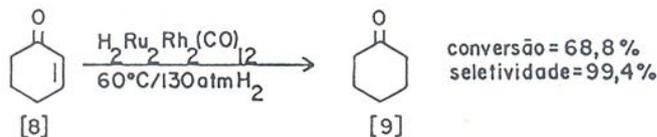
Com o catalisador de Wilkinson é possível efetuar a redução seletiva da ligação olefínica nos esteróides [4] e [6] como apresenta o Esquema 4<sup>5</sup>.



Esquema 4: Exemplos de hidrogenação de cetonas e di-cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando o catalisador de Wilkinson<sup>5</sup>.

Como pode ser observado no Esquema 4, as olefinas trissubstituídas são reduzidas mais lentamente. A resistência à hidrogenação é função, provavelmente, de fatores estéricos, pois ligações duplas trissubstituídas exigem 25°C e 100 atm, enquanto as tetrassubstituídas podem exigir 275°C e 100 atm.

Mais recentemente, estudos têm sido realizados com o fim de estabelecer uma conexão entre a catálise homogênea e a heterogênea, utilizando "clusters" metálicos como catalisadores homogêneos, considerando-os como a porção solúvel da superfície metálica. O Esquema 5 ilustra a utilização de "clusters" heterometálicos na hidrogenação da 2-ciclo-hexen-1-ona.



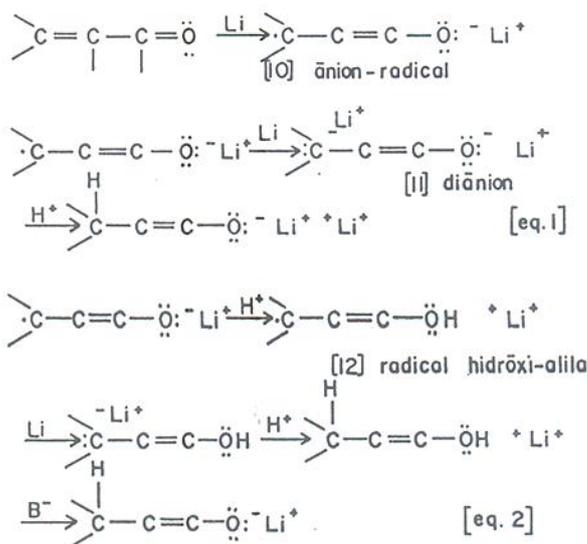
Esquema 5: Hidrogenação catalítica homogênea da 2-ciclo-hexen-1-ona<sup>6</sup>.

A possibilidade de clivagem da ligação intermetálica dificulta a obtenção de evidências da efetiva atividade dos "clusters" metálicos<sup>6</sup>.

Os catalisadores homogêneos minimizam os problemas de rearranjos e isomerizações, além de serem úteis para a realização de reduções assimétricas, contudo, apresentam grandes desvantagens relacionadas com a dificuldade de isolar os produtos do meio reacional e também pelo fato de os catalisadores serem menos disponíveis comercialmente do que os heterogêneos<sup>7</sup>. Para facilitar a separação do catalisador do meio têm sido empreendidos esforços para ligar o catalisador a um polímero orgânico ou a óxidos inorgânicos, o que resulta em um catalisador suportado<sup>8</sup>.

## 2 - REDUÇÃO COM METAIS

O processo de redução com metais dissolvidos está entre as primeiras reduções de compostos orgânicos descobertas há 130 anos<sup>1</sup>. Sistemas desse tipo são muito utilizados para redução seletiva de ligações olefínicas em cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, recebendo especial destaque as reduções com  $\text{Li}/\text{NH}_3$ , as quais já foram bastante estudadas no que diz respeito a mecanismo, estereoquímica e aplicabilidade<sup>9,10</sup>. O Esquema 6 apresenta dois caminhos competitivos [eq. 1] e [eq. 2] que explicam como ocorre a redução na presença de  $\text{Li}/\text{NH}_3$ .



Esquema 6(\*): Mecanismo da redução seletiva de ligações olefínicas de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas na presença de  $\text{Li}/\text{NH}_3$ <sup>9</sup>.

(\*): B<sup>-</sup> é uma base capaz de capturar um próton do enol.

A formação do radical hidróxi-álila [12], conforme [eq. 2], é favorecida pela presença de doadores de prótons mais fortes do que a amônia e a formação de espécies dianiônicas [11], conforme [eq. 1], é favorecida pela ausência destes.

A Tabela 1 fornece alguns resultados obtidos com enonas utilizando Li/NH<sub>3</sub>.

TABELA 1: Exemplos de redução de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com Li/NH<sub>3</sub><sup>25,55,60</sup>.

| Cetona Alifática<br>$\alpha,\beta$ -insaturada  | Rendimento (%)  |                 | Tempo de<br>Reação |
|---|-----------------|-----------------|--------------------|
|   | Cetona Saturada | Álcool Saturado |                    |
| <br>[13]   | 78              | 22              | (a)<br>30 min      |
| <br>[15]   | 62              | —               | (b)<br>30min       |
| <br>[17]   | 50              | —               | (b)<br>30min       |
| <br>[19]  | 65              | —               | (c)                |
| <br>[21] | 84              | —               | (d)<br>13 min      |

- (a) 2 equiv. Li/NH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 1 equiv. MeOH/NH<sub>4</sub>Cl  
 (b) 2,2 equiv. Li/NH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 1 equiv. t-BuOH/NH<sub>4</sub>Cl  
 (c) Li/NH<sub>3</sub>, THF, t-BuOH/H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>/O tempo de reação não foi informado.  
 (d) Li/NH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH, -78°C/H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, acetona. (9% do reagente foi recuperado)

Apesar dos bons resultados obtidos com o emprego de Li/NH<sub>3</sub>, existem algumas dificuldades em relação ao método, como por exemplo, a pouca solubilidade dos substratos orgânicos em Li/NH<sub>3</sub>, ou os processos de dimerização que ocorrem em alguns casos, mesmo que em pequena proporção. Soluções de metais em hexametilfosforamida e soluções etéreas de metais em trimesitilboro oferecem a vantagem de uma maior solubilidade do substrato como uma alternativa ao sistema Li/NH<sub>3</sub>.

Existem outros sistemas redutores como sódio; amálgama de sódio ou zinco, em meio prótico, mas, neste caso, os resultados são prejudicados por uma série de reações laterais como redução excessiva ("over reduction"), dimerização, rearranjos catalisados por ácidos e bases, o que torna muito limitada a aplicação de tais sistemas redutores<sup>9</sup>.

A maior desvantagem destes métodos, principalmente em larga escala, é o custo, pois são necessárias grandes quantidades de metal para que se alcancem os resultados esperados.

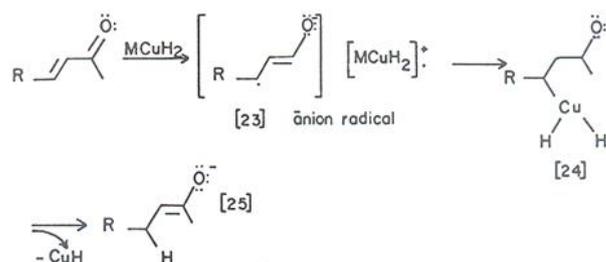
A separação dos produtos a partir destas misturas reacionais pode resultar laboriosa e ineficiente. Para contornar tais problemas, pode-se efetuar a redução por eletrólise. No entanto, uma maior aceitação deste processo tem sido impedida pela natureza relativamente lenta do mesmo e pela necessidade de experimentos preliminares para determinação das voltagens adequadas<sup>7</sup>. Em particular, no caso de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, geralmente ocorre a formação de quantidades significativas de dímeros. Nos últimos anos, esta técnica tem se desenvolvido através da utilização de novos cátodos mais ativos, mas, de um modo geral, estes métodos oferecem dificuldades quando é preciso efetuar a redução de substratos sensíveis a meios ácidos ou básicos<sup>13</sup>.

### 3 - HIDROGENAÇÃO COM HIDRETOS E COMPLEXOS DE HIDRETOS

A síntese e aplicação dos tetra-hidro-aluminato de lítio (LiAlH<sub>4</sub>) e tetra-hidrobórato de sódio (NaBH<sub>4</sub>) ocorreu 50 anos após a hidrogenação catalítica ter sido introduzida na metodologia da Química Orgânica<sup>1</sup>.

Os hidretos reduzem preferencialmente a carbonila, no entanto, o comportamento químico destes compostos pode ser substancialmente modificado, como no caso da utilização de complexos de hidretos para a redução seletiva da ligação olefínica de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas<sup>14,15</sup>.

Um exemplo disto são os complexos de hidretos de cobre, cuja proposta mecanística para redução de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas é apresentada no Esquema<sup>7</sup>.



Esquema 7(\*): Proposição mecanística para a redução de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com complexos de hidretos de cobre<sup>16</sup>.  
 (\*)A espécie hidrido-cobre é apresentada por MCuH<sub>2</sub> por simplicidade. R é um grupo alquila.

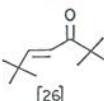
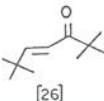
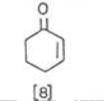
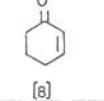
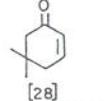
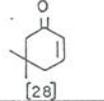
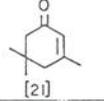
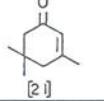
O enolato [25], produto de redução, é formado do acoplamento do ânion radical [23] com o cátion MCuH<sub>2</sub><sup>+</sup> com posterior eliminação redutiva de hidreto de cobre. O ânion radical [23] é obtido por transferência de elétron.

A atuação destes complexos como espécies redutoras de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas pode ser observada na Tabela 2.

A descoberta de novos agentes redutores complexos contendo hidretos tem incentivado o interesse nesta área de pesquisa<sup>17,18,19</sup>, inclusive no que diz respeito à investigação de "clusters" como agentes redutores seletivos, embora a utilização destes últimos seja limitada pela fácil clivagem das ligações metal-metal, já referida anteriormente no item 1.2<sup>20,21</sup>.

O emprego de hidretos ou complexos de hidretos requer um ambiente de reação completamente anidro com a utilização de atmosfera inerte. Além disso, ao final da reação é necessário tratamento para eliminar o excesso de hidreto do meio reacional, para que então se proceda ao isolamento dos produtos. Em muitos casos mesmo quando se usa complexos de hidreto, os quais são difíceis de preparar e manipular, é preciso controle da temperatura e do tempo de reação para que não se obtenha álcool como produto ou então a decomposição do próprio agente redutor<sup>18</sup>.

TABELA 2(f): Exemplos de redução de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com complexos de hidreto de cobre<sup>16</sup>.

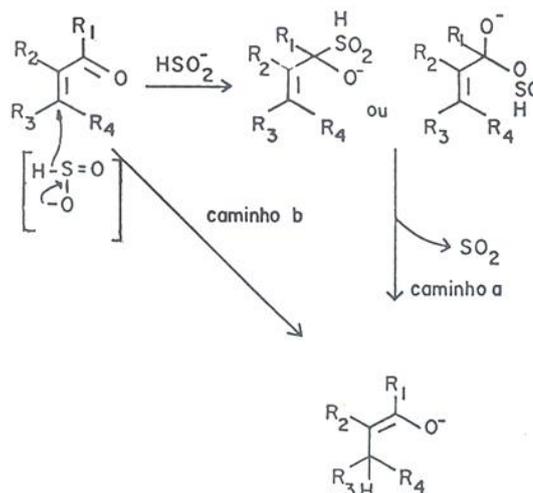
| Cetona Alifática $\alpha,\beta$ -insaturada  | Razão Molar Complexo cobre: enona | Conversão % | Rendimento        |                   |
|--|-----------------------------------|-------------|-------------------|-------------------|
|  |                                   |             | Cetona Saturada % | Álcool Saturado % |
|  [26]   | (a) 4:1                           | 100         | 80                | 20                |
|  [26]   | (b) 4:1                           | 100         | 98                | 1                 |
|  [8]    | (a)(c) 1,6:1                      | 100         | 54                | 22                |
|  [8]    | (b)(d) 1,6:1                      | 100         | 64                | 18                |
|  [28]   | (a) 3:1                           | 100         | 98                | 1                 |
|  [28]   | (b)(e) 4:1                        | 80          | 69                | 0                 |
|  [21]  | (a) 4:1                           | 100         | 92                | 6                 |
|  [21] | (b) 4:1                           | 100         | 61                | 13                |

- (a) Foi utilizado o "complexo de Li", preparado de:  $2\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3 + \text{CuBr}^{0^\circ\text{C}}$  "complexo de Li".  
 (b) Foi utilizado o "complexo de Na" preparado de:  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2)_2 + \text{CuBr}^{0^\circ\text{C}}$  "complexo de Na".  
 (c) Foi usado  $\text{CuI}$  (ao invés de  $\text{CuBr}$ ) para preparar o "complexo de Li".  
 (d) Foi usado iodeto de trifetilfosfina cobre (I) (ao invés de  $\text{CuBr}$ ) para preparar o "complexo de Na".  
 (e) Foi adicionado 2-butanol ao meio reacional.  
 (f) Solvente = THF, temperatura =  $-20^\circ\text{C}$ , tempo de reação = 25 a 90 min.

#### 4 - REDUÇÃO COM DITIONITO DE SÓDIO E CATALISADOR DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

A hidrogenação seletiva da ligação olefínica de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas pode ser realizada através da catálise de transferência de fase utilizando ditionito de sódio, que é um agente redutor de baixo custo<sup>22,23</sup>.

Assim, em sistemas bifásicos, como água-benzeno, em presença de um excesso de ditionito de sódio, contendo uma mistura de cloretos de metil-trialquil [ $\text{C}_8 - \text{C}_{10}$ ] amônio efetua-se a redução, a qual se supõe ocorrer na fase orgânica. A proposição mecanística é de um ataque nucleofílico do ânion sulfoxilato ao grupo carbonila seguido da transferência de hidreto à ligação olefínica com perda de dióxido de enxofre (caminho a) ou de uma adição de Michael do hidreto (caminho b) conforme apresenta o Esquema 8.



Esquema 8(\*): Proposição mecanística para a redução de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  sob condições de catálise de transferência de fase<sup>22</sup>.

(\* )  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$  são grupos alquila.

A Tabela 3 mostra resultados obtidos na redução de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas quando submetidas a condições de catálise de transferência de fase com o agente redutor  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  por duas horas, exceto quando citado.

O método em questão apresenta as vantagens da fácil manipulação e do baixo custo do agente redutor, e também de bons rendimentos e seletividade em alguns casos, sendo necessário o uso de atmosfera inerte<sup>23</sup>. Contudo, demonstrou ser insatisfatório no caso de cetonas hidrofílicas, com as quais ocorrem reações competitivas que levam à formação de derivados sulfurados solúveis em água. Supõe-se que estes resultados sejam consequência da presença de diversas espécies reativas no meio reacional, como por exemplo, o diânion e o ânion radical do dióxido de enxofre, os quais podem adicionar-se ao substrato resultando em produtos sulfurados<sup>22</sup>. Além destas dificuldades, o processo mostrou-se pouco eficiente frente a certos substratos, como a 2-ciclo-hexen-1-ona [8] e a 3-metil-2-ciclo-hexen-1-ona [32], onde foram obtidos baixos rendimentos.

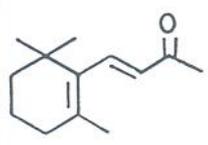
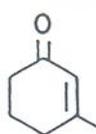
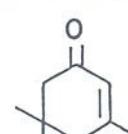
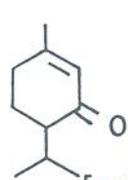
#### 5 - REDUÇÃO COM O SISTEMA $\text{Zn-NiCl}_2$ AQUOSO ATIVADO POR ULTRA-SOM

A utilização de ultra-som na Química Orgânica tem crescido e um exemplo disto é a recente aplicação deste recurso para a ativação do sistema  $\text{Zn-NiCl}_2$  aquoso empregado na redução de ligações olefínicas de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

O mecanismo desta reação ainda não foi esclarecido, mas supõe-se que o processo envolve a redução de Ni divalente a um estado de valência mais baixo, o qual estaria adsorvido na superfície do Zn. O papel da água é fundamental para que a reação alcance uma velocidade satisfatória e a escolha de um co-solvente adequado deve garantir o contato entre os reagentes<sup>24</sup>.

A Tabela 4 apresenta alguns exemplos de aplicação deste método a cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, utilizando como co-solvente o 2-metóxi-etanol.

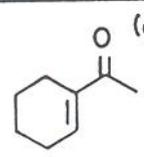
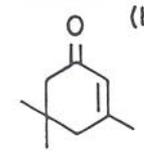
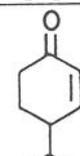
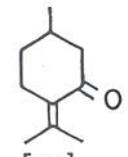
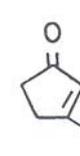
TABELA 3: Exemplos de redução de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  sob condições de catálise de transferência de fase<sup>22,23</sup>.

| Cetona alifática $\alpha,\beta$ -insaturada   | Rendimento (%)      | Razão molar substrato:CTF: <sup>(a)</sup> $\text{HCO}_3^-:\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ |
|---|---------------------|--|
| <br>[30]   | 65 <sup>(b,c)</sup> | 1:0,3:5:2,25   |
| <br>[8]    | 0 <sup>(c)</sup>    | 1:0,3:5:2,25   |
| <br>[32]   | 30 <sup>(c)</sup>   | 1:0,3:18:9   |
| <br>[21] | 84 <sup>(d)</sup>   | 1:0,3:18:9   |
| <br>[34] | 54 <sup>(d)</sup>   | 1:0,3:18:9   |

- (a) CTF = catalisador de transferência de fase.  
 (b) tempo de reação é de 1h e a redução é seletiva na ligação olefínica acíclica.  
 (c) rendimento em termos de produto isolado.  
 (d) rendimento por CFG.

Este método de redução constitui-se numa alternativa simples e pouco dispendiosa, onde a manipulação dos reagentes também é fácil, embora sejam necessários alguns cuidados especiais como banho termostático e escolha adequada de co-solvente, sob pena de não ocorrer um contato efetivo entre os reagentes. Além disso, os longos tempos de reação exigidos em alguns casos (ver Tabela 4) podem acarretar na formação de produtos indesejáveis, pois a carbonila também é reduzida num segundo estágio do processo<sup>24</sup>.

TABELA 4: Exemplos de redução de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com o sistema  $\text{Zn-NiCl}_2$  aquoso ativado por ultrassom<sup>24</sup>.

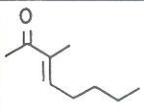
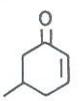
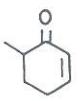
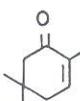
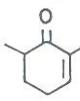
| Cetona Alifática $\alpha,\beta$ -insaturada  | Tempo de Reação (h) | Seletividade em cetona saturada |
|--|---------------------|---------------------------------|
| <br>[36]   | 48                  | 88                              |
| <br>[21]   | 48                  | 97                              |
| <br>[38]    | 2                   | 98                              |
| <br>[40] | 2                   | 97                              |
| <br>[42]  | 1                   | 94                              |

- (a) Conversão de 62%.  
 (b) Conversão de 66%.

## 6 - REDUÇÃO BIOQUÍMICA

A redução de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas também pode ser efetuada por vários microorganismos, como por exemplo, *Clostridium paraputrificum*, *Penicillium decumbens*, *Rhizopus nigricans*, *Aspergillus niger*, etc. No entanto, na maioria dos casos, a redução da ligação olefínica é acompanhada pela redução da carbonila a álcool. Os melhores resultados de redução seletiva da ligação olefínica foram obtidos através da *Beauveria sulfurescens*. Não se conhece o mecanismo desta redução, sabe-se apenas que para que ocorra a reação deve existir pelo menos um hidrogênio em posição  $\beta$  e os substituintes no carbono  $\alpha$  não devem ser volumosos. A Tabela 5 mostra alguns resultados obtidos através da *Beauveria sulfurescens*.

TABELA 5: Exemplos de redução de cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas através do microorganismo *Beauveria sulfurescens*<sup>25</sup>.

| Cetona Alifática $\alpha,\beta$ -insaturada  | Rendimento %    |                 | Tempo de incubação |
|--|-----------------|-----------------|--------------------|
|  | Cetona Saturada | Álcool Saturado |                    |
| <br>[44]  | —               | —               | 48 h               |
| <br>[46]  | 100             | —               | 5 h                |
| <br>[48]  | 30              | 70              | 48 h               |
| <br>[50]  | 47              | 33              | 10 dias            |
| <br>[52] | —               | —               | 10 dias            |

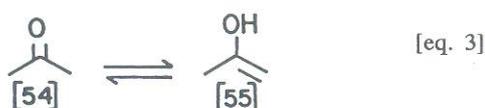
A redução bioquímica apresenta inconvenientes como a inadequação do método a alguns substratos, perceptível na Tabela 5, cuidados especiais na manipulação das cepas, rígido controle de pH e baixos valores de conversão e seletividade. Mesmo nos casos em que os resultados são satisfatórios os tempos de reação são longos<sup>25</sup>.

## 7 - HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA POR TRANSFERÊNCIA

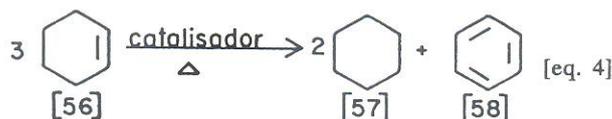
### 7.1 - Introdução

A hidrogenação catalítica por transferência (HCT) está incluída numa classe mais ampla de reações designada pelo termo geral "reação de transferência de hidrogênio", as quais são definidas como sendo processos onde hidrogênios ligados covalentemente mudam seu sítio de ligação inter- ou intramolecularmente. Estas reações foram introduzidas de forma sistemática na literatura por Braude e Linstead, os quais forneceram a seguinte classificação das mesmas<sup>26,27</sup>.

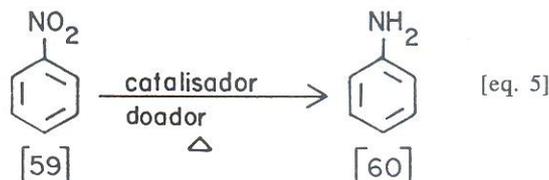
- Migração de hidrogênio: a transferência de hidrogênio ocorre dentro de uma mesma molécula, o que está exemplificando na [eq. 3].



- Desproporcionamento: transferência de hidrogênio entre unidades moleculares - doador e receptor - idênticas, conforme o exemplo da [eq. 4].

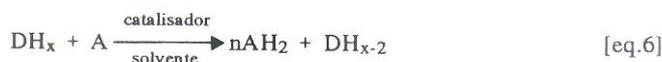


- Hidrogenação por transferência: transferência de hidrogênio entre unidades moleculares - doador e receptor - distintas, como exemplifica a [eq. 5].



Cada uma destas classes de reações pode ser realizada através de meios térmicos, catálise homogênea, catálise heterogênea, meios fotoquímicos ou processos biológicos<sup>26</sup>.

Uma HCT pode ser generalizada pela [eq. 6]<sup>28</sup>.



onde

DH<sub>x</sub> = composto doador de hidrogênio

A = composto receptor de hidrogênio

Dentre todos os métodos disponíveis para a redução de compostos orgânicos, a HCT foi por muito tempo pouco explorada, embora tenha sido introduzida na Química Orgânica como um método sistemático de redução em 1954. A causa desta lacuna deveu-se, possivelmente, aos longos tempos de reação e baixos rendimentos registrados inicialmente na literatura<sup>29,30,31</sup>. No entanto, posterior investigação da técnica por outros pesquisadores trouxe nova perspectiva de aplicação, fazendo com que hoje a redução catalítica por transferência seja uma das áreas da síntese orgânica que mais rapidamente se desenvolve<sup>7,27,32,33</sup>.

A HCT pode ser efetuada, tanto em fase líquida como em fase gasosa utilizando tanto catalisadores homogêneos, como heterogêneos e diversos doadores e aceptores<sup>7,27,33,34</sup>.

### 7.2 - Condições de Reação

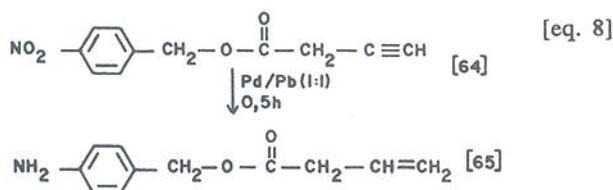
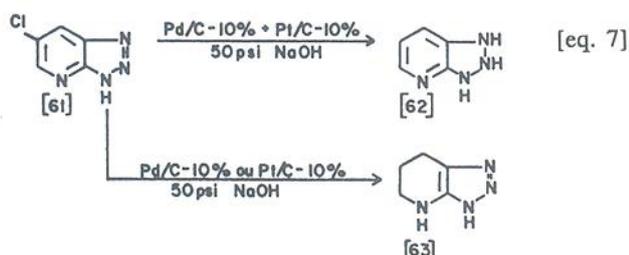
#### 7.2.1 - Catalisador

Na HCT homogênea os catalisadores considerados mais ativos são os sais e complexos de Rh, Ru e Pd, enquanto na HCT heterogênea o Pd é considerado o catalisador por excelência, embora também tenham sido utilizados outros metais, cuja escolha se dá em função do doador de hidrogênio<sup>34,35</sup>. O Pd pode ser utilizado como metal finamente dividido ou como metal disperso sobre vários suportes, como por exemplo carvão ativado, CaCO<sub>3</sub>, BaSO<sub>4</sub>, AlPO<sub>4</sub>, SiO<sub>2</sub> e Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Nos últimos anos, o estudo do comportamento do Pd em reações de HCT sobre diferentes suportes como Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub> e AlPO<sub>4</sub> e combinações destes tem sido alvo de especial interesse<sup>32,33,35,36,37</sup>. Metais como Ni, Rh, Ru, Pt, Ir, Os e Co finamente divididos ou suportados sobre carvão resultam em ca-

talisadores menos versáteis. Os catalisadores suportados são mais utilizados do que sob a forma de metal finamente dividido, pois aqueles geralmente apresentam maior área de superfície ativa e uniformidade no tamanho das partículas, ao passo que estes tendem a aglomerar e perder a atividade catalítica<sup>7</sup>.

O sinergismo observado na hidrogenação catalítica clássica exemplificado na [eq. 7] também tem sido verificado nas reduções catalíticas por transferência de hidrogênio como mostra [eq. 8].

Este fenômeno pode ser explicado com base no mecanismo da reação, supondo-se que este seja composto de dois ou mais estágios discretos ou intermediários múltiplos, sendo alguns destes mais facilmente reduzidos por um dos catalisadores e outros, mais facilmente reduzidos pelo segundo catalisador. No caso de metais que são precipitados ou fundidos juntos, as alterações nas propriedades eletrônicas e as mudanças no tamanho das partículas e na área superficial explicam o fenômeno sinérgico<sup>38</sup>.



As reduções de alquinos em condições de HCT tendo como catalisador Pd/C apresentam dificuldades, resultando muitas vezes em mistura de alcanos e alquenos e polimerização no caso de alquinos terminais. A [eq. 8] mostra como o efeito sinérgico resultante da mistura Pd/Pb pode conduzir a hidrogenação seletiva do alquino a alqueno, evitando também a hidrogenólise da ligação C-O, a qual é facilmente rompida em presença de somente paládio<sup>7</sup>. A investigação da eficiência de catalisadores modificados apresenta-se potencialmente como um campo vasto e promissor no terreno das reduções seletivas por transferência de hidrogênio, o qual foi até agora pouco explorado.

## 7.2.2 - Temperatura

De um modo geral tanto em condições homogêneas como heterogêneas observa-se um aumento na velocidade das reduções catalíticas por transferência de hidrogênio com o aumento da temperatura, contudo, a temperatura ideal para cada sistema deve ser investigada, procurando-se o maior rendimento do produto esperado no menor tempo. Temperaturas muito altas devem ser evitadas, pois podem provocar redução excessiva, isomerizações, decomposição do substrato, entre outras reações indesejáveis, que baixam a eficiência do processo<sup>7</sup>.

De acordo com Johnstone, Wilby e Entwistle<sup>7</sup>, frequentemente, a transferência de hidrogênio de um doador a um accep-

tor na presença de um catalisador homogêneo exige maior temperatura do que na presença de um catalisador heterogêneo, considerando-se um mesmo metal em ambos os catalisadores. Contudo, a temperatura da reação é função do doador e do acceptor e também da presença ou não de solvente no sistema. No caso de redução de compostos sensíveis a temperatura, como por exemplo, os peptídeos, são necessárias condições suaves e/ou o menor tempo de reação possível para minimizar as reações laterais<sup>7,39,40</sup>.

## 7.2.3 - Solvente

Uma escolha correta de solvente é um fator importante nas reduções catalíticas por transferência de hidrogênio, tanto em catálise homogênea como em heterogênea, pois em ambos os casos o solvente compete com o doador e o acceptor na coordenação com o metal catalítico. Quando a interação entre catalisador e solvente é mais forte do que a interação entre catalisador e doador ou catalisador e acceptor, a redução por transferência é inibida.

Os efeitos do solvente na hidrogenação catalítica clássica são conhecidos e podem variar desde a alteração da velocidade da reação até o desempenho de papel determinante na distribuição dos produtos da redução como exemplifica o Esquema 2 do item 1.1. No caso de HCT, a redução de compostos dinitroaromáticos usando hidrazina serve como ilustração da influência do solvente e também da temperatura no processo. Tendo como solvente etanol, a 25-30°C não se observa redução, no entanto, substituindo-se etanol por uma mistura de etanol e cloreto de metileno a redução ocorre a 28°C; elevando-se a temperatura a 78°C verifica-se a ocorrência de muitas reações laterais<sup>7</sup>.

## 7.2.4 - Doador

Os doadores mais utilizados em catálise por transferência de hidrogênio são: hidrazina<sup>7</sup>, álcoois<sup>41,60</sup>, hidrocarbonetos hidroaromáticos<sup>29,43-47</sup>, hidro-heterocíclicos<sup>48-50</sup>, ácido fórmico<sup>51,52</sup>, formiatos<sup>54,59</sup>, ácido fosfínico<sup>7</sup> e fosfinatos<sup>7</sup>. A escolha do catalisador adequado a estes doadores está relacionada com sua eficiência específica, disponibilidade comercial e facilidade de manipulação<sup>28</sup>.

### 7.2.4.1 - Hidrazina, Aminas e Hidro-Heterocíclicos

A hidrazina é um doador inorgânico que é comumente utilizado na forma do seu hidrato, N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O contendo 85% de hidrazina<sup>4</sup>. No processo de HCT a hidrazina se decompõe em nitrogênio, amônia e hidrogênio, sendo a sua forma de decomposição variável com as condições de temperatura, pressão e tipo de catalisador, podendo ocorrer a formação de diimida na presença de agentes oxidantes. Embora a hidrazina tenha ampla aplicação em HCT, apresenta algumas dificuldades. Um exemplo disto é a redução de nitroarenos a aminoarenos exemplificada na Tabela 6, a qual já foi experimentada com vários catalisadores como Pd/C, Cu, Fe, Ni, Rh/C e Ru/C. Como método geral, esta técnica é limitada pela necessidade de um grande excesso de hidrazina, além do problema da toxicidade do doador<sup>7</sup>.

Alguns doadores amínicos e hidro-heterocíclicos são: N-benzilanilina, tetra-hidroquinolina, piperidina, pirrolidina e indolina, os quais podem ser utilizados na redução de vários grupos funcionais<sup>7</sup>. A Tabela 6 mostra alguns exemplos de utilização destes doadores com ênfase especial na redução biomimética de cetonas α,β-insaturadas através de derivados da 1,4-di-hidropiridina, agente redutor em sistemas enzimáticos<sup>48,50,55</sup>.

TABELA 6: Exemplos de reduções catalíticas por transferência de hidrogênio utilizando compostos nitrogenados como doadores<sup>7,48,49,50,55</sup>.

| Aceptor | Produto  | Doador                        | Catalisador                   | Tempo de reação | Rendimento (%) |
|---------|--|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|----------------|
|         |  | $\text{NH}_2\text{NH}_2$ [76] | $\text{FeCl}_3/\text{C}$      | 5h              | 99             |
|         |  |                               | 5%Pd/C                        | 1h              | 47             |
|         |  |                               | 10%Pd/C                       | 27h             | 81             |
|         | cis-/trans-estilbeno/<br>di-benzilo [73/74/<br>75] |                               | 10%Pd/C                       | 5h              | 17/65/5        |
|         |  |                               | $\text{AlCl}_3$               | 24h             | 65             |
|         |  |                               | $\text{AlCl}_3$               | 24h             | 55             |
|         |  |                               | $\text{AlCl}_3$               | 24h             | 50             |
|         |  |                               | $\text{AlCl}_3$               | 24h             | 65             |
|         |  |                               | $\text{ZnCl}_2$               | 24h             | 11             |
|         |  |                               | $\text{AlCl}_3$               | 24h             | 55             |
|         |  |                               | $\text{AlCl}_3$               | 19h             | 71             |
|         |  |                               | $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ | 20h             | 47             |

### 7.2.4.2 - Formatos e Ácidos Fórmico, Fosfinatos e Ácidos Fosfínico

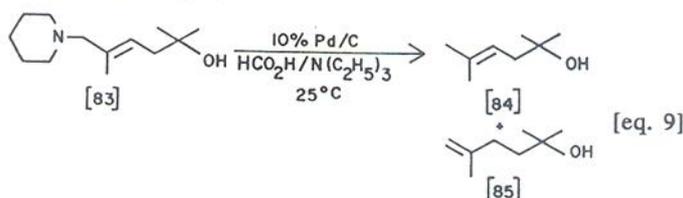
O ácido fórmico pode se decompor de duas maneiras durante uma HCT, gerando  $\text{CO}_2$  ou  $\text{CO}$  como produto de-hidrogenado, dependendo do catalisador usado e das condições de temperatura e pressão, ao passo que o ácido fosfínico geralmente se oxida a ácido fosforoso sem sofrer decomposição.

Os formatos, fosfinatos e ácido fosfínico são mais utilizados em catálise heterogênea, enquanto o ácido fórmico também é empregado em catálise homogênea como mostra a Tabela 7, a qual ilustra o uso de alguns destes compostos como doadores de hidrogênio.

As condições indicadas na Tabela 7 não se aplicam a alquinos e alquenos terminais, onde se observa a formação de polímeros e baixos rendimentos nos produtos esperados. Para minimizar reações laterais, interconversões cis/trans e obter maior controle regio- e estereosseletivo tem sido testados catalisadores de paládio modificados como Pd/Hg e Pd/Pb<sup>7</sup> (Item 7.2.1).

Os rendimentos alcançados na redução de aldeídos e cetonas aromáticas a hidrocarbonetos foram variáveis com a estrutura do substrato e ficaram entre 21% e 92%<sup>56</sup>.

Estes compostos também atuam como doadores em hidrogenólises, como na clivagem da ligação C-N na amina alílica terciária da [eq. 9]<sup>7</sup>.



O ácido fórmico, ácido fosfínico e fosfinato de sódio são utilizados na desproteção de peptídeos. O ácido fórmico apresenta vantagens em relação a doadores como ciclo-hexeno e ciclo-hexadieno, pois propicia menores tempos de reação e temperaturas mais baixas, no entanto, não é eficiente para todos os grupos protetores<sup>7,39,57</sup>.

Um método eficiente e suave para a declorinação de bifenilas cloradas, sabidamente tóxicas e suspeitas de carcinogenicidade, é a utilização de fosfinato de sódio em presença de 10% Pd/C<sup>58</sup>. Formiato de trietilamônio também efetua a quebra de ligação C-halogênio em compostos aromáticos<sup>59</sup>.

### 7.2.4.3 - Álcoois

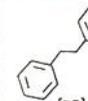
Nesta classe de doadores, os álcoois secundários destacam-se como os mais eficientes, onde o hidrogênio do carbono ligado a hidroxila - hidrogênio  $\alpha$  - é transferido no primeiro passo redutivo. Os álcoois terciários que não tem hidrogênio  $\alpha$  não são doadores de hidrogênio e, sob a influência de catalisadores tendem a condensar-se formando éteres ou eliminam água formando alquenos. Alguns álcoois primários como o etanol e o 1-propanol foram usados na redução de aldeídos, alquinos, dienos e alquenos, assim como o álcool benzílico na redução de ligações duplas em cetonas, ácidos e ésteres insaturados e ciclo-alquenos. Contudo, os produtos da de-hidrogenação de álcoois primários, os aldeídos, atuam algumas vezes, como venenos de catalisadores<sup>7,60</sup>. Os dióis e os glicosídeos também são empregados como doadores, sendo estes últimos utilizados na redução de cetonas e ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados aos respectivos produtos saturados em condições de catálise homogênea, como exemplifica a Tabela 8.

TABELA 7: Exemplos de aplicação de formiatos, fosfinatos e ácido fórmico em HCT<sup>7,51,52,53,56,59</sup>.

| Aceptor   | Produto   | Doador   | Catalisador                              | Tempo de reação | Rendimento (%) |
|---|---|--|--|-----------------|----------------|
|  [84]    |  [87]    | $\text{HCO}_2\text{NHEt}_3$ [104]                  | 10% Pd/C                                 | 7 h             | 81             |
|  [88]    |  [89]    | $\text{HCO}_2\text{NHEt}_3$ [104]                  | 10% Pd/C                                 | 8 h             | 81             |
|  [13]    |  [14]    | $\text{HCO}_2\text{NHEt}_3$ [104]                  | 10% Pd/C                                 | 3 h             | 84             |
|  [90]    |  [91]    | $\text{HCO}_2\text{NHEt}_3$ [104]                  | 10% Pd/C                                 | 1,3 h           | 83             |
|  [92]    |  [93]    | $\text{HCO}_2\text{N}(\text{H}-\text{Bu})_3$ [105] | 10% Pd/C                                 | 3,3 h           | 83             |
|  [94]    |  [95]    | $\text{HCO}_2\text{NHEt}_3$ [104]                  | 10% Pd/C                                 | 1,3 h           | (a) 70         |
|  [72]   |  [73]   | $\text{HCO}_2\text{NHEt}_3$ [104]                  | 10% Pd/C                                 | 2 h             | (b) 93         |
|  [58]  |  [60]  | $\text{HCO}_2\text{NHEt}_3$ [104]                  | 5% Pd/C                                  | 2,3 h           | 100            |
|  [96]  |  [59]  | $\text{HCO}_2\text{NHEt}_3$ [104]                  | 5% Pd/C                                  | 1 h             | 78             |
|  [97]  |  [98]  | $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ [106]                    | 10% Pd/C                                 | 0,2 h           | 57             |
|  [9]   |  [99]  | HCOOH [107]  | $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$          | 3 h             | 78             |
|  [100] |  [101] | HCOOH [107]  | $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ | 24 h            | 94             |
|  [72]  |  [73]  | $\text{Na}_2\text{PO}_2\text{H}$ [108]             | 10% Pd/C-Pb (1:0,5)                      | 2,6 h           | 85             |
|  [102] |  [103] | $\text{Na}_2\text{PO}_2\text{H}$ [108]             | Pd/C                                     | 0,3 h           | 75             |

(a) 18% de hexano  
(b) 2% de dibenzila [75]

TABELA 8: Redução catalítica por transferência de hidrogênio utilizando álcool como doadores<sup>7,41,54,60,61</sup>.

| Aceptor   | Produto  | Álcool doador   | Catalisador                             | Tempo de reação (h) | Rendimento (%) |
|---|--|---|---|---------------------|----------------|
|  [109]   |  [110]   |  [119]   | Ni de Raney                             | 0,5                 | 50             |
|  [72]    |  [75]    |  [119]   | Ni de Raney                             | 4                   | 26             |
|  [9]     |  [99]    |  [119]   | Ni de Raney                             | 1,2                 | 96             |
|  [18]    |  [111]   |  [119]   | Negro de lúdio                          | 24                  | 67             |
|  [112]   |  [99]    |  [119]   | Ni de Raney                             | 24                  | 76             |
|  [113]   |  [114]   |  [119]   | Ni de Raney                             | 24                  | 100            |
|  [13]  |  [14]  |  [120] | $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$         | 6                   | (b)            |
|  [21]  |  [22]  |  [121] | $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$         | 1                   | 54             |
|  [115] |  [116] |  [121] | $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$         | 1                   | 36             |
|  [117] |  [118] |  [122] | $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$         | 4                   | 13             |
|  [88]  |  [89]  |  [119] | $\text{IrCl}_3(\text{Me}_2\text{SO}_3)$ | 168                 | 40             |
|  [9]   |  [99]  |  [119] | $\text{IrCl}_3(\text{Me}_2\text{SO}_3)$ | 72                  | 97             |

(a) Traços de trans-estilbeno  
(b) Não foi fornecido o rendimento em cetona saturada, apenas no produto de de-hidrogenação do diol: 34% em  $\alpha$ -dicetona.

Na Tabela 8 também se pode observar alguns exemplos da utilização de álcoois como doadores e a predominância do uso de catalisadores homogêneos e Ni de Raney.

Os arenos são inertes numa grande variedade de condições de redução catalítica por transferência, contudo foi observado a redução seletiva de apenas um dos anéis aromáticos do 1,3-difenil-propano utilizando-se como doador o 2-propanol [119] e Ni de Raney como catalisador. Reduções seletivas como esta são difíceis de obter através de outros métodos disponíveis, tais como a hidrogenação catalítica ou a redução de Birch<sup>7</sup>.

A redução catalítica de cetonas e álcoois por transferência de hidrogênio pode ser efetuada com vários catalisadores como negro de Ru; de Os; e de Ir e também com Ni de Raney, utilizando 2-propanol como doador. Contudo, o Ni de Raney apresenta a vantagem de menores tempos de reação, o que fica evidente no caso de ciclo-hexanona [9] e da 2-metil-ciclo-hexanona [18] como mostra a Tabela 8<sup>7</sup>.

Entre os álcoois, o mais utilizado como doador de hidrogênio é o 2-propanol [119], devido ao seu baixo custo e fácil remoção do meio reacional da acetona - seu produto de de-hidrogenação - e dele mesmo.

#### 7.2.4.4 - Outros Doadores

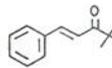
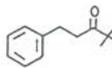
Na redução catalítica por transferência de hidrogênio também são utilizados éteres cíclicos<sup>62</sup> como dioxano [130] e tetra-hidrofurano [129], aldeídos e ácido ascórbico, especialmente em catálise homogênea.

Um exemplo deste tipo de reação é a hidrogenação do ciclo-penteno sob condições de catálise homogênea, onde foi detectada a espécie  $RhCl(PPh_3)_2(C_4H_8O_2)$ , formada pela substituição de uma molécula de fosfina por uma de dioxano. O dioxano restante é encontrado ao final da reação, na sua forma de-hidrogenada, assim como ocorre com o THF, que ao doar hidrogênio, transforma-se em furano<sup>63</sup>.

Na catálise heterogênea também são empregados como doadores, além dos já citados, ácido fosforoso, fosfitos, esteróides, cetonas saturadas, e insaturadas.

A Tabela 9 apresenta alguns exemplos de reduções com estes compostos:

Tabela 9: Exemplos de reduções catalíticas por transferência de hidrogênio com doadores menos utilizados<sup>51,62,64</sup>.

| Aceptor  | Produto  | Doador   | Catalisador     | Tempo de reação | Rendimento (%) |
|--|--|--|-----------------|-----------------|----------------|
| <br>[123] | <br>[124] | <br>[129] | $RhCl(PPh_3)_3$ | 1h              | 22             |
| <br>[123] | <br>[124] | <br>[130] | $RhCl(PPh_3)_3$ | 1h              | 72             |
| <br>[125] | <br>[126] | <br>[8]   | 30%Pd/C         | 7,5h            | 30             |
| <br>[127] | <br>[128] | <br>[131] | $RuCl(PPh_3)_3$ | 2,5h            | 60             |

#### 7.2.4.5 - Hidrocarbonetos Hidroaromáticos

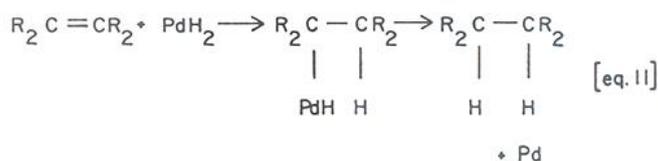
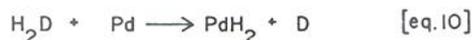
Alguns hidrocarbonetos hidroaromáticos registrados na literatura como doadores de hidrogênio são ciclo-hexeno<sup>47</sup>; 1,3-ciclo-hexadieno<sup>7</sup>; 1,4-ciclo-hexadieno<sup>65</sup>; tetralina<sup>64</sup>; indano<sup>7</sup>; como também os terpenos, limoneno<sup>66</sup>,  $\alpha$ -felandreno<sup>66</sup>, terpinoleno,  $\Delta^1$ -p-menteno<sup>46</sup> e pinenos<sup>46</sup>.

#### a. Mecanismo

O mecanismo da hidrogenação catalítica heterogênea por transferência é ainda pouco compreendido. A dificuldade de interpretação dos caminhos envolvidos nesta hidrogenação reside na insuficiência de dados cinéticos, termodinâmicos e esteoquímicos. Além disso, a complexidade das ligações competitivas entre doador, acceptor e solvente na superfície catalítica trazem ainda mais obstáculos à compreensão da reação catalítica. Contudo, apesar desta lacuna no conhecimento químico, estão registradas na literatura algumas proposições mecanísticas.

As possibilidades de variação nas condições de reação na hidrogenação catalítica por transferência com o fim de aumentar a seletividade do processo são mais amplas do que na hidrogenação clássica, pois na HCT existe um novo parâmetro que pode influenciar o curso da reação através de sua interação com o catalisador e com o substrato, que é o doador de hidrogênio. O acréscimo desta variável abre uma nova dimensão para obtenção de seletividade, contudo torna mais complexa a interpretação mecanística deste tipo de sistemas, os quais por sua própria natureza heterogênea já oferecem obstáculos à investigação, devido à dificuldade de definir a superfície catalítica que pode variar de área para área e ser facilmente alterada durante o processo.

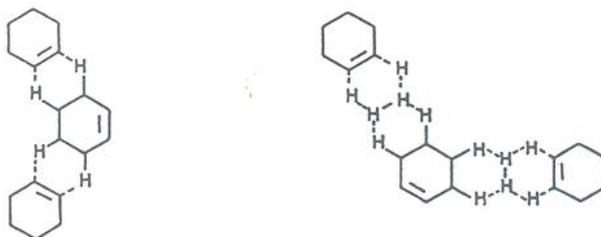
A primeira proposta mecanística foi sugerida por Wieland<sup>29,34</sup> para explicar a hidrogenação de alquenos sobre paládio através de um doador hidroaromático e está apresentada no Esquema 9.



Esquema 9: Proposta mecanística de Wieland para HCT de alquenos com paládio como catalisador<sup>34</sup>.

Ele sugeriu que a reação ocorreria em duas etapas: o doador reagiria com paládio, gerando um intermediário hidreto, seguindo-se a transferência de hidreto para o alqueno (Esquema 9).

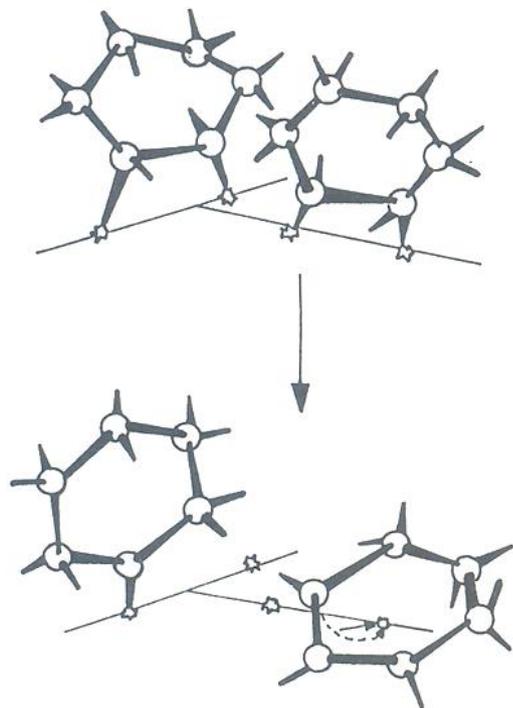
Braude e Linstead<sup>29</sup> em 1954, sugeriram um processo "acoplado", onde o doador e o aceitador são co-adsorvidos no catalisador e a transferência de hidrogênios se efetua diretamente. Propuseram um mecanismo trimolecular como mostra o Esquema 10, que incluía possíveis ligações entre as moléculas através de hidrogênio, devido ao fato de não ter sido possível até então, detectar ciclo-hexadieno como intermediário na desproporcionamento do ciclo-hexeno<sup>29</sup>.



Esquema 10: Representação do mecanismo trimolecular proposto por Braude e Linstead<sup>29</sup>.

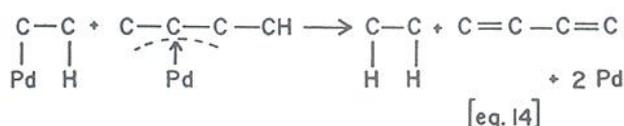
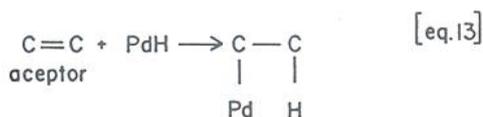
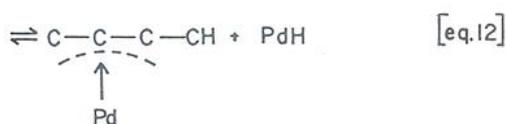
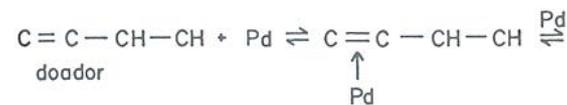
Trabalho feito por Carrà, Beltrame e Ragaini<sup>67</sup> evidenciou a presença do intermediário ciclo-hexadieno na desproporção do ciclo-hexeno sobre paládio preto. Estudos cinéticos posteriores da desproporção do ciclo-hexeno sobre Pd/alumina indicaram a necessidade de um conjunto de átomos de paládio com no mínimo quatro átomos do metal para que a reação ocorresse. Dados cinéticos sugerem que o passo determinante da velocidade da desproporção do ciclo-hexeno seja a transferência direta de hidrogênio entre duas moléculas adsorvidas no catalisador<sup>67</sup>.

Brieger e Nestrick<sup>34</sup>, baseando-se em mecanismo proposto para a hidrogenação catalítica heterogênea clássica e considerando a conhecida química do Paládio que inclui a formação de complexos  $\sigma$  e  $\pi$  com substratos orgânicos e também a existência de hidretos de paládio formados com hidrogênio gasoso em condições suaves, propôs o mecanismo que esta no Esquema 12.



Esquema 11(\*): Transferência de hidrogênio, proposta por Carrà na desproporção do ciclo-hexeno sobre Pd/alumina<sup>67</sup>.

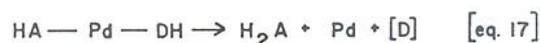
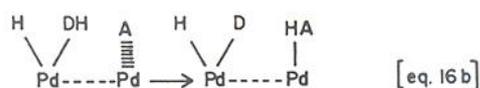
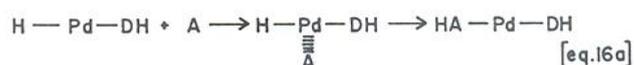
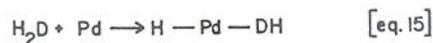
(\*) Os asteriscos indicam átomos de Paládio.



Esquema 12: Proposição mecanística de Brieger e Nestrick para a HCT utilizando paládio como catalisador<sup>34</sup>.

O primeiro passo consiste na formação de um complexo  $\pi$  entre o paládio da superfície e o doador com subsequente arranjo a um complexo  $\pi$ -alila e formação de hidreto de paládio, conforme [eq. 12]. Num segundo passo, o hidreto de paládio se adiciona ao aceptor [eq. 13]. Uma terceira etapa consistiria numa reação bimolecular do hidreto com o complexo  $\pi$ -alila doador-Pd, resultando no aceptor reduzido e no doador de-hidrogenado, de acordo com [eq. 14].

Mais recentemente Johnstone, Wilby e Entwistle<sup>7</sup> propuseram uma idéia diferente para explicar a HCT, baseando-se na capacidade do Pd(O) de forma complexos tetra-coordenados com uma variedade de ligantes.



Esquema 13: Mecanismo proposto por Johnstone para a HCT sobre Pd<sup>7</sup>.

O passo inicial do mecanismo seria a adição oxidativa do doador de hidrogênio (DH<sub>2</sub>) ao paládio, conforme [eq. 15] do Esquema 13. O segundo passo inclui a coordenação do substrato A seguida da inserção deste na ligação H-Pd [eq. 16a]. Não é necessário que a adição oxidativa do doador e do aceptor ocorram no mesmo sítio metálico, pois ela pode ocorrer em átomos metálicos contíguos, conforme apresenta a [eq. 16b]. A [eq. 17] mostra a terceira etapa da HCT, onde um segundo átomo de hidrogênio é transferido para o aceptor, liberando o produto AH<sub>2</sub> e o doador de-hidrogenado [D].

Um fato aceito é que a redução catalítica por transferência de hidrogênio não é simplesmente uma forma alternativa de geração de hidrogênio, o qual poderia ser então usado em sua forma molecular em presença de catalisador, como ocorre na hidrogenação clássica. Um exemplo disto é que já foi observada evolução de hidrogênio quando doador, aceptor e catalisador paládio são colocados em contato sem que ocorresse a redução do substrato, sendo este último reduzido pelo método clássico em presença de hidrogênio molecular e paládio.

De forma semelhante, o metal paládio mostra-se eficiente tanto em HCT como na hidrogenação clássica, contudo, muitos outros metais que são eficientes na presença de hidrogênio molecular e catalisador, apresentam pouca ou nenhuma atividade catalítica nas reduções por transferência de hidrogênio. Estes fatos sugerem que o paládio é capaz de interagir com ambos, doador e aceptor de hidrogênio, e que outros metais não são tão eficientes nestas interações, sendo esta ligação simultânea entre doador, aceptor e catalisador um pré-requisito para a redução<sup>7</sup>.

Estes fatos coadunam-se ao modelo mecanístico que propõe a transferência direta de hidrogênio do doador ao aceptor, a qual já pode ser verificada em estudo feito por Carrà e Ragaini, citado anteriormente, onde um número mínimo de quatro átomos de Pd é necessário para a desproporção do ciclo-hexeno (Esquema 11). A proposição é de que o passo determinante da desproporção do ciclo-hexeno seja a transferência direta de hidrogênio entre duas moléculas associativamente adsorvidas nos quatro centros metálicos, onde haveria a troca de um átomo de hidrogênio gerando um com-

plexo  $\pi$ -alila, o qual seria um intermediário na formação do ciclo-hexadieno e benzeno. Esta hipótese de um processo envolvendo a formação de um complexo catalisador-doador-aceptor já havia sido proposta por Braude et alia tendo sido denominada como processo acoplado ("linked") por estes autores e também posteriormente por outros pesquisadores como Kindler e Lührs ("gekoppelte")<sup>29,46</sup>.

Embora o processo acoplado esteja embasado por evidências como as supracitadas, a questão do mecanismo não está satisfatoriamente resolvida<sup>28</sup>. Trabalho recentemente publicado por Aramendia et alia evidencia a ocorrência de hidrogenação de aceptor olefínico em fase gasosa apenas com o hidrogênio adsorvido na superfície catalítica do Pd sob diferentes suportes com características ácidas e/ou básicas, quando a quantidade de doador ciclo-hexeno é pequena no meio reacional. Este fato estaria de acordo com a existência de um mecanismo semelhante ao proposto por Horiuti e Polanyi. Contudo, na presença de maiores quantidades de doador no meio reacional, o mecanismo que mais se enquadra aos resultados obtidos por Aramendia et alia é o processo acoplado<sup>68</sup>.

Hidrogenações por transferência de cetonas alicíclicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, usando como doador o (R)-limoneno, apresentam um processo mais complexo na desproporcionação do doador do que aquele que ocorre com o ciclo-hexeno. No caso do limoneno só após a hidrogenação da insaturação terminal é que ele dá origem aos compostos intermediários monoinsaturados, dos quais supõe-se que o  $\Delta^1$ -p-menteno seja o efetivo doador<sup>69</sup>.

O fato de haver interações do tipo descrito pelo mecanismo ligado para a efetivação da reação não significa, contudo, que não esteja ocorrendo simultaneamente a hidrogenação através de hidrogênio adsorvido à superfície catalítica, embora este último processo seja, provavelmente, minoritário. Além disso, a transferência de hidrogênio ao aceptor a partir de hidreto de paládio também é uma hipótese plausível, já ventilada por outros autores.

Todas as proposições mecanísticas aqui apresentadas para a HCT heterogênea têm apenas caráter especulativo, pois uma interpretação mecanística criteriosa não é possível devido a insuficiência de dados experimentais. Embora as conjecturas feitas por vários pesquisadores, utilizando conhecimento adquirido de mecanismos de reações semelhantes a HCT heterogênea não tragam esclarecimentos definitivos, elas são valiosas para lançar indicações de possíveis mecanismos, os quais podem ser futuramente explorados com experimentos convenientes.

## b. Ciclo-hexeno

O ciclo-hexeno [56] é muito utilizado como doador na redução em fase líquida de olefinas e nitro compostos como mostra a Tabela 10. As hidrogenações de ligações olefínicas feitas por Braude et alia<sup>29</sup>, em 1954, exigem tempos de reação muito longos e mesmo tentativas mais recentes feitas por Olah e Prakash<sup>47</sup>, em condições reacionais diferentes, não reduziram o tempo de reação.

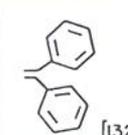
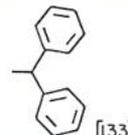
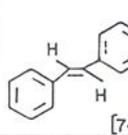
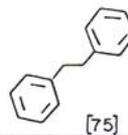
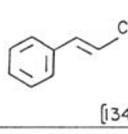
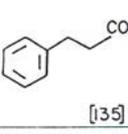
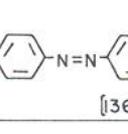
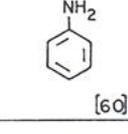
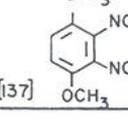
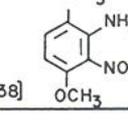
A redução seletiva de apenas um dos grupos nitro de dinitroarenos pode ser obtida, utilizando ciclo-hexeno como doador, pois a velocidade de redução do aminonitroareno é bem menor do que a de formação deste a partir do dinitroareno, o que não ocorre com outros doadores até agora experimentados, como ácido fosfínico, fosfinato de sódio, ácido fosforoso e fosfito de sódio, onde não se verifica tal seletividade.

Recentemente o ciclo-hexeno foi experimentado numa relação molar doador(D):aceptor(A) de 24:1 na redução da ligação olefínica de derivados de benzilidenoacetona com 6% Pd molar em relação ao aceptor sobre diferentes suportes como  $AlPO_4$ ,  $AlPO_4-SiO_2$ ,  $AlPO_4-Al_2O_3$  e sepiolitas em fase líquida, obtendo-se percentuais variáveis de conversão desde 100% até inferiores a 1%<sup>32</sup>. Os mesmos catalisador e

suportes foram utilizados na redução da acetofenona, onde foi obtida a mistura 1-feniletanol e etilbenzeno, sendo a formação deste último favorecida por temperaturas de reação mais altas e tempos de reação mais longos<sup>35,68</sup>.

Na redução do (E)-cinamaldeído com Pd/SiO<sub>2</sub>-AlPO<sub>4</sub> e ciclo-hexeno como doador de hidrogênio, depois de oito horas de refluxo obtêm-se  $\beta$ -metil-estireno, n-propil-benzeno e 3-fenil-propanol com valores de conversão variáveis de acordo com catalisador e suporte empregados<sup>36</sup>.

TABELA 10: Alguns exemplos de reduções catalíticas por transferência de hidrogênio utilizando ciclo-hexeno como doador<sup>29,43,44,47</sup>.

| Aceptor   | Produto   | Catalisador                  | Tempo de reação | Rendimento (%) |
|---|---|------------------------------|-----------------|----------------|
|  [132]   |  [133]   | Negro de Paládio             | 43h             | 83             |
|  [74]    |  [75]    | 10% Pd/C - AlCl <sub>3</sub> | 46h             | 96             |
|  [134]   |  [135]   | Negro de Paládio             | 64h             | 93             |
|  [136] |  [60]  | 5% Pd/asbesto                | 48h             | 100            |
|  [137] |  [138] | 10% Pd/C                     | 10min           | 85             |

Além das reações apresentadas na Tabela 10, o ciclo-hexeno é doador eficiente na quebra de ligações C-halogênio em compostos aromáticos e na desproteção de carbo-hidratos<sup>7,43</sup>. Também na hidrogenólise de peptídeos, os longos tempos necessários no processo clássico de hidrogenação catalítica são abreviados pelo uso de doadores como ciclo-hexeno em presença de negro de paládio ou Pd/C<sup>7,57,70,71</sup> e 1,3- e 1,4-ciclo-hexadienos com Pd/C<sup>65</sup>.

## c. Limoneno

Os terpenos tem sido amplamente empregados em reduções catalíticas por transferência, observando-se uma ênfase especial na utilização de limoneno e  $\alpha$ -felandreno<sup>7,43,46</sup>. Alguns exemplos de reduções, onde o limoneno foi utilizado como doador estão colocados na Tabela 11.

Comparando-se as Tabelas 10 e 11 pode-se observar que o limoneno como doador em HCT em fase condensada é mais versátil do que o ciclo-hexeno. Nas reduções de ligações olefínicas, o limoneno proporciona menores tempos de reação, além de efetuar hidrogenação exclusivamente na ligação olefínica em presença de vários grupos funcionais como mostra a Tabela 11, ao passo que o ciclo-hexeno exige geralmente tempos de reação mais longos<sup>29,36,47</sup>.

O limoneno (ver Tabela 13) já foi experimentado como

doador de hidrogênio em presença de várias cetonas e aldeídos aromáticos efetuando a transformação a hidrocarboneto com rendimentos de 60 a 100% e, ao contrário do ciclo-hexeno na redução da acetofenona, citada no item anterior, os únicos produtos obtidos são hidrocarbonetos. No caso dos aldeídos aromáticos, o único processo competitivo é a decarbonilação. Este processo de redução tem sido considerado um método alternativo para a redução com hidretos, Clemmensen e Wolff-Kishner<sup>7,66,72</sup>.

Além das reduções já citadas, o limoneno também atua como doador de hidrogênio na redução de nitrilas a hidrocarbonetos<sup>73</sup>.

TABELA 11 - Reduções catalíticas por transferência de hidrogênio utilizando limoneno como doador<sup>28,45,46,47,66,74</sup>.

(\*) mais de 99% de seletividade.

| Aceptor | Produto | Catalisador                            | Tempo de reação | Rendimento (%) |
|---------|---------|--|-----------------|----------------|
|         |         | 10%Pd/C-FeCl <sub>3</sub>              | 3h              | 100            |
|         |         | 10%Pd/C                                | 3min            | 100            |
|         |         | 10%Pd/C-AlCl <sub>3</sub>              | 46h             | 86             |
|         |         | Pd(OH) <sub>2</sub> /BaSO <sub>4</sub> | 10h             | 90             |
|         |         | 10% Pd/C                               | 45min           | 100            |
|         |         | 10% Pd/C                               | 2h              | 70-100         |
|         |         | 10% Pd/C                               | 32h             | (*) 48         |
|         |         | 10%Pd/C-FeCl <sub>3</sub>              | 3h              | 100            |

A eficiência de alguns terpenos foi estudada por Kindler e Lührs na transformação do ácido cinâmico [134] e ácido hidrocinâmico [135] como mostra a Tabela 12<sup>46</sup>.

Os compostos totalmente saturados, praticamente não atuam como doadores e os biciclos  $\alpha$ -[149] e  $\beta$ -pinenos [150] mostram-se menos eficientes do que o  $\Delta^1$ -p-menteno [146] ou os dienos  $\alpha$ -felandreno [147] e limoneno [148]. O comportamento dos biciclos se explica pela necessidade de quebra do anel de quatro membros antes da aromatização e, no caso dos terpenos que contêm duas ligações olefinicas, o maior número

de insaturações seria o responsável pelo aumento da velocidade de hidrogenação<sup>46,75</sup>.

Na redução do benzaldeído [152] a tolueno [153] também se verificou o comportamento de alguns hidroaromáticos, como terpenos e tetralina, como doadores, conforme apresentado na Tabela 13.

TABELA 12: Eficiência de diversos hidrocarbonetos hidroaromáticos na hidrogenação do ácido cinâmico<sup>46</sup>.

(\*) solvente xileno.

| Doador | Tempo de reação | Conversão de ác. cinâmico (%) |
|--------|-----------------|-------------------------------|
|        | 960min          | traços de [135]               |
|        | 100min          | 100                           |
|        | 2min            | 100                           |
|        | 3min            | 100                           |
|        | 300min          | 100                           |
|        | 360min          | 100                           |
|        | 60min           | 100                           |
|        | 360min          | traços de [135]               |

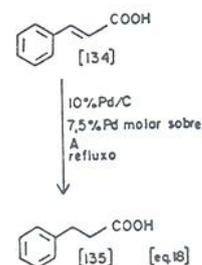
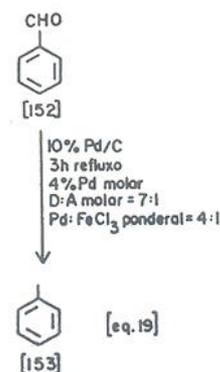


TABELA 13: Eficiência do (R)-limoneno,  $\alpha$ -felandreno e tetralina na redução do benzaldeído<sup>66</sup>.

| Doador | Conversão (%) |
|--------|---------------|
|        | 80            |
|        | 59            |
|        | 55            |



Estes dados evidenciam a eficiência dos terpenos monocíclicos, (R)-limoneno e  $\alpha$ -felandreno, como doadores de hidrogênio em presença de 10% Pd/C e um ácido de Lewis, AlCl<sub>3</sub>, sendo o valor de conversão obtido com o doador (R)-limoneno maior do que os demais, na redução de cetonas mistas.

A capacidade do (R)-limoneno [148] de efetuar reduções seletivas foi constatada também na hidrogenação da ligação olefínica isolado do diéster  $\alpha,\beta$ -insaturado [141] da Tabela 11, ao passo que, a mesma seletividade não foi verificada com o emprego de  $\alpha$ -felandreno [147] como doador em condições de reação idênticas<sup>28</sup>.

Na escolha de um doador de hidrogênio, três aspectos são importantes: eficiência, disponibilidade comercial e fácil manipulação. O terpeno (R)-limoneno, devido ao fato de ser um excelente doador segundo estes critérios foi recentemente experimentado na redução de cetonas alicíclicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de 6 membros e em cetonas alifáticas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, obtendo-se ótimo rendimento em cetona saturada<sup>69</sup>.

Estes aspectos, aliados à dispensa de ácidos e bases e à simplicidade da técnica que consiste apenas em aquecer a ebulição a mistura doador/aceptor/catalisador por um tempo médio de 15-45 min, tornam este processo mais um recurso para os químicos orgânicos sintéticos.

## AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) o suporte financeiro e a Bolsa de Estudos de Cláudia Alcaraz Zini.

## REFERÊNCIAS

1. Hudlicky, M.; "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood; New York (1984).
2. March, J.; "Advanced Organic Chemistry", John Wiley; New York (1985).
3. Augustine R. L.; Migliorini, D.C.; Foscano, R.E.; Sodano, C.S.; Sisbarro, M. J.; *J. Org. Chem.* (1969), **34**, 1075.
4. House, H. O.; "Modern Synthetic Reactions", W. A. Benjamin; London (1972).
5. Djerassi, C.; Gutzwiller, J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1966), **88**, 4537.
6. Piacenti, F.; Matteoli, U.; Bianchi, M.; Frediani, P.; Menchi, G.; *Gazz. Chim. Ital.* (1988), **118**, 305.
7. Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H.; *Chem. Rev.* (1985), **85**, 129.
8. Parkins, A. W.; Poller, R. C.; "An Introduction to Organometallic Chemistry", MacMillan; New York (1986).
9. Caine, D.; *Org. React.* (1984), **23**, 1.
10. Pradhan, S. K.; *Tetrahedron* (1986), 6351.
11. Hightower, L. E.; Glasgow, L. R.; Stone, K. M.; Albertson, D. A.; Smith, H. A.; *J. Org. Chem.* (1970), **35**, 1881.
12. House, H. O.; Giese, R. W.; Kronberger, K.; Kaplan, J. P.; Simeone, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* (1970), **92**, 2800.
13. Coche, L.; Moutet, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1987), **109**, 6887.
14. Ashby, E. C.; Lin, J. J.; Kovar, R.; *J. Org. Chem.* (1976), **41**, 1939.
15. Rerick, M. N.; "Reduction", Marcel Dekker; New York (1968).
16. Semmenlhack, M. F.; Stauffer, R. D.; Yamashita, A.; *J. Org. Chem.* (1977), **42**, 3180.
17. Fort, Y.; Vanderesse, R.; Caubere, P.; *Tetrahedron Lett.* (1986), **27**, 5487.
18. Keinan, E.; Perez, D.; *J. Org. Chem.* (1987), **52**, 2576.
19. Noyori, R.; Umeda, I.; Ishigami, T.; *J. Org. Chem.* (1972), **37**, 1542.
20. Collman, J. P.; Finke, R. G.; Matlock, P. L.; Wahren, R.; Brauman, J. I.; *J. Am. Chem. Soc.* (1976), **98**, 4685.
21. Collman, J. P.; Finke, R. G.; Matlock, P. L.; Wahren, R.;

- Komoto, R. G.; Brauman, J. I.; *J. Am. Chem. Soc.* (1978), **100**, 1119.
22. Camps, F.; Coll, J.; Guitart, J.; *Tetrahedron* (1986), **42**, 4603.
23. Louis-Andre, O.; Gelbard, G.; *Tetrahedron Lett.* (1985), **26**, 831.
24. Petrier, C.; Lucche, J. L.; *Tetrahedron Lett.* (1987), **28**, 2347.
25. Kergomard, A.; Renard, M. F.; Veschambre, H.; *J. Org. Chem.* (1982), **47**, 792.
26. Braude, E. A.; Linstead, R. P.; *J. Chem. Soc.* (1954) 3544.
27. Härtner, H.; *Kontakte* (1980), **1**, 3.
28. Tabor, D. C.; White, F. H.; Collier, W.; Evans, S. A. Jr.; *J. Org. Chem.* (1983), **48**, 1638.
29. Braude, E. A.; Linstead, R. P.; Mitchell, P. W. D.; *J. Chem. Soc.* (1954), 3578.
30. Braude, E. A.; Linstead, R. P.; Mitchell, P. W. D.; Wooldridge, K. R. H.; *J. Chem. Soc.* (1954), 3595.
31. Braude, E. A.; Linstead, R. P.; Wooldridge, K. R. H.; *J. Chem. Soc.* (1954), 3586.
32. Alba A.; Aramendia, A.; Borau, V.; Garcia-Raso, A.; Jimenez, C.; Marinas, J. M.; *Can. J. Chem.* (1984), **61**, 917.
33. Aramendia, M. A.; Borau, V.; Jimenez, C.; Marinas, J. M.; Santano, C.; Sempere, M. E.; IN: 12<sup>o</sup> Simpósio Ibero-Americano de Catalisis (1990), 32.
34. Brieger, G.; Nestrick, T. J.; *Chem. Rev.* (1974), **74**, 567.
35. Aramendia, M. A.; Borau, V.; Jimenez, C.; Marinas, J. M.; Sempere, M. E.; *Gazz. Chim. Ital.* (1989), **119**, 119.
36. Aramendia, M. A.; Borau, V.; Jimenez, C.; Marinas, J. M. *Gazz. Chim. Ital.* (1984), 451.
37. Aramendia, M. A.; Borau, V.; Jimenez, C.; Marinas, J. M.; Pajares, J. A.; *J. Catal.* (1982), **78**, 188.
38. Rylander, P.; "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", Academic Press; New York (1979).
39. Elamin, B.; Anatharamaiah, G. M.; Royer, G. P.; Means, G. E.; *J. Org. Chem.* (1979), **44**, 3442.
40. Linstead, R. P.; Thomas, S. L. S.; *J. Chem. Soc.* (1940), 1127.
41. Gulloti, M.; Ugo, R.; Colonna, S.; *J. Chem. Soc.: sect. C* (1971), 2652.
42. Imai, H.; Nishiguchi, T.; Fuzukumi, K.; *J. Org. Chem.* (1974), **39**, 1622.
43. Entwistle, I. D.; Johnstone, R. A. W.; Povall, T. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1975), 1300.
44. Ho, T. L.; Olah, G. A.; *Synth.* (1977), 169.
45. Holleben, M. L. A. von; Franco, S. B.; Oliveira, E. R.; IN: Jornada Brasileira de Iniciação Científica em Química. Resumo dos trabalhos apresentados (1988), não paginado.
46. Kindler, K.; Lührs, K.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* (1965), **685**, 36.
47. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; *Synth.* (1978), 397.
48. Chikashita, H.; Itoh, K.; *Bull. Chem. Soc. Jap.* (1986), **59**, 1747.
49. Chikashita, H.; Miyazaki, M.; Itoh, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1978), **1**, 699.
50. Chikashita, H.; Nishida, S.; Miyazaki, M.; Morita, Y.; Itoh, K.; *Bull. Chem. Soc. Jap.* (1987), **60**, 737.
51. Blum, J.; Sasson, Y.; Iflah, S.; *Tetrahedron Lett.* (1972), **11**, 1015.
52. Watanabe, Y.; Ota, T.; Tsuji, Y.; *Chem. Lett.* (1980), 1585.
53. Cortese, N. A.; Heck, R. F.; *J. Org. Chem.* (1978), **43**, 3985.
54. Descotes, G.; Sinou, D.; Praly, J. P.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1978), 153.
55. Nakamura, K.; Fujii, M.; Ohno, A.; Oka, S.; *Chem. Lett.* (1984), 925.
56. Ram, S.; Spicer, L. D.; *Tetrahedron Lett.* (1988), **29**, 3741.
57. Sivanandaiah, K. M.; Gurusiddappa, S.; *J. Chem. Res.* (1979), 108.
58. Boyer, S. K.; McKenna, J.; Karliner, J.; Nirsberger, M.;

- Tetrahedron Lett.* (1985), **26**, 3677.
59. Cortese, N. A.; Heck, R. F.; *J. Org. Chem.* (1977), **42**, 3491.
60. Sasson, Y.; Blum, J.; *J. Org. Chem.* (1975), **40**, 1887.
61. Regen, S. L.; Whitesides, G. M.; *J. Org. Chem.* (1972), **37**, 1832.
62. Nishiguchi, T.; Tachi, K.; Fukuzumi, K.; *J. Org. Chem.* (1975), **40**, 237.
63. Nishiguchi, T.; Fukuzumi, K.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974), **96**, 1893.
64. Orchin, M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1944), **66**, 535.
65. Felix, A. M.; Heimer, E. D.; Lambros, T. J.; Tzougraki, C.; Meienhofer, J.; *J. Org. Chem.* (1978), **43**, 4194.
66. Brieger, G.; Nestrick, T. J.; Fu, T. H.; *J. Org. Chem.* (1979), **44**, 1876.
67. Carrà, S.; Ragaini, V.; *Tetrahedron Lett.* (1967), 1079.
68. Aramendia, M. A.; Borau, V.; Jimenez, C.; Marinas, J. M.; Sempere, M. E.; Urbano, P.; *Appl. Catal.* (1988), **43**, 41.
69. Zini, C. A.; Tese de Dissertação de Mestrado (1990), resultados ainda não publicados.
70. Anantharamaiah, G. M.; Sivanandaiah, K. M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1977), 490.
71. Hanessian, S.; Liak, T. J.; Vanesse, B.; *Synth.* (1981), 396.
72. Brieger, G.; Fu, T. H.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* (1976), 757.
73. Kindler, K.; Lührs, K.; *Liebigs Ann. Chem.* (1967), **707**, 26.
74. Eschinazi, H. E.; Bergmann, E. D.; *J. Am. Chem. Soc.* (1950), **72**, 5651.
75. Pallaud, R.; Huynh-an-hoa.; *Chim. Anal.* (1964), **46**, 601.