

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Marcelo Gomes Speziali

**NOVOS SISTEMAS DE ACOPLAMENTOS CRUZADOS EM FASE
HOMOGÊNEA E HETEROGÊNEA PARA A SÍNTESE DE PRODUTOS DE
QUÍMICA FINA**

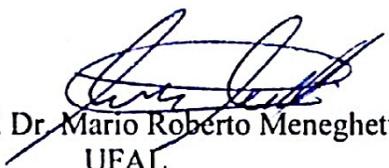
Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química

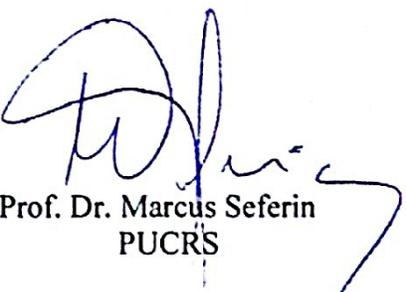
Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro
Orientador

Porto Alegre, outubro/2012.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre Agosto/2008 e Outubro/2012, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Adriano Lisboa Monteiro . A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:


Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti
UFAL


Prof. Dr. Marcus Seferin
PUCRS


Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
UFRGS


Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtké
UFRGS

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro
UFRGS


Orientador: Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro


Doutorando Marcelo Gomes Speziali

Sonata ao Luar
Nº14 em Dó sustenido menor
Opus 27 nº 2 - 1801

Ludwig van Beethoven
Dedicada à Condessa Giuletta Giucciardi

Adagio sostenuto

PIANO

Sempre *pp* e senza sordini

1 2 3

4 5 6

7 8 9

10 11 12

Agradecimentos

Em primeiríssimo lugar eu devo agradecer às duas pessoas que mais acreditaram em minha insanidade científica: meu avô (*in memoriam*) e a professora Dona Jandira que deram asas, ou reagentes a um futuro químico.

Agradeço a toda minha Família por confiar nas minhas metas (ainda que desconfiando) e acreditar comigo que elas um dia seriam possíveis.

Agradeço aos membros da “Família Tô de boa, arreda aí” que me ensinaram a cultivar por mais de 20 anos o valor da verdadeira amizade.

Ao professor Adriano pela orientação, paciência e amizade; agradeço ao Professor Jairton Dupont pela amizade, atenção e confiança.

Ao ‘povo’ do K: Tati, Carolzinha, Mauro, Sabrina, Peste, Sílvia, Casca, Edinho, Mignoni, Fernanda, Marceo, Eli, Raoní, Mudo, Marcelinha, Ale, Andrieli e toda a galera de corredor pela parceria.

Aos funcionários da Infraestrutura do Instituto de Química, em especial ao Edson e Régis por quebrarem tantos galhos.

Aos amigos mineiros perdidos e expatriados em POA, pela parceria, amizade sincera, almoços e ideias, e que nesses quatro anos compartilharam tantos risos e lágrimas.

Agradeço a Ana Rosa por tanto carinho e esforço com muita dedicação nos momentos mais difíceis.

Ich danke Herrn Professor Thorsten Bach für die freundliche empfang mich in Ihrer Arbeitsgruppe an der TUMünchen. Ich danke auch für Ihre Geduld und Interesse an meine Arbeit bei den verschiedenen Treffen, Sub Group Meetings, Progress talks, usw.

Ich danke meinen Kollegen aus AKBach für ihre Freundschaft und Empfänglichkeit, Geduld und Wissen: Alex, Thorsten, Lei und Thomas auch Sandra, Barbara, Richard, Diego,

Dominik, Philipp, Stephan, Claire, Mark, Thomas Neubauer, Harish, Karl, Ingo, Max, Sarah, Roland, Jorina, Christian, Anike, David, Ping, Frau Voigt, Olaf, Andy und Stefan.

Ich danke den Mitarbeitern von DAAD für die Aufmerksamkeit und Orientierung.

Ich danke meinen Kollegen aus Freiburg-Gästhaus für die Herstellung von zwei Monaten von den besten Monate meines Lebens, die jemals von mir erlebt wurden. Insbesondere konnte ich meine zwei besten Freunde, Andre und Vinicius, nicht vergessen. Diese beiden haben das Leben im Ausland leichter und mir mehr Spaß gemacht. An diese beiden, eine große Umarmung vom Baron.

Agradeço a **Deus** por ter me iluminado e ajudado a concretizar mais dos sonhos.

Ein Prosit der Gemutlichkeit!

Lista de trabalhos gerados a partir de resultados descritos na tese:

Trabalhos apresentados em congressos

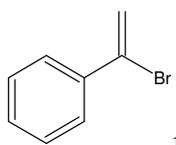
- 1) SPEZIALI, M. G.; MONTEIRO, A. L.; Acoplamento de Heck entre brometos de vinila e álcool alílico, XXII CICAT 2010, Viña del Mar, Chile. (oral – trabalho completo).
- 2) SPEZIALI, M. G., da SILVA, A. G. M.; MONTEIRO, A. L., ROBLES-DUTENHEFNER, P. A., Reações de acoplamento Suzuki em água catalisadas por Pd/SiO₂ e Pd-Au/SiO₂, XXII CICAT 2010, Viña del Mar, Chile. (painel – trabalho completo).
- 3) SPEZIALI, M. G.; MONTEIRO, A. L.; Síntese de intermediário carbonilado via reações de acoplamento tipo Heck: 15º Congresso Brasileiro de Catálise / 5º Congresso de Catálise do Mercosul, 2009, Búzios. (painel – resumo expandido).
- 4) SPEZIALI, M. G.; MONTEIRO, A. L.; Vinilação Heck de álcool alílico catalisada por Paládio: 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza. (painel – resumo).

Artigos publicados e submetidos

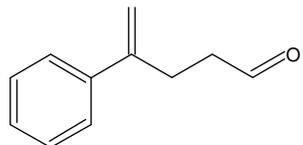
- Synthesis of Imidazole-Derived Ionic Liquids from Monoterpenes by Means of the Sonogashira Reaction – *Synthesis* 2012; 44(22): 3505-3511
- Air Stable - Ligandless Heterogeneous Catalysts Systems Based on Pd and Au supported in SiO₂ and MCM-41 for Suzuki-Miyaura Cross Coupling in Aqueous Medium – *Applied Catalysis* (Submetido)

Lista de trabalhos publicados durante o período de doutorado sem referências à presente tese:

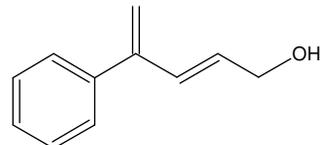
- De aromas e perfumes, o mercado da indústria do "cheiro" – *Química Nova* 2012, v. 35, p. 861-864.
- Desmistificando a proteção por patentes nas universidades – *Química Nova* 2012, v. 35, p. 1700-1705, 2012.



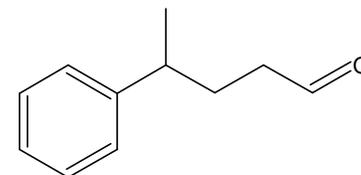
1



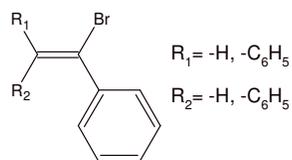
2a



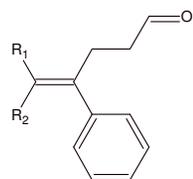
2b



3

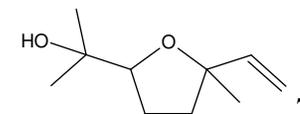


4

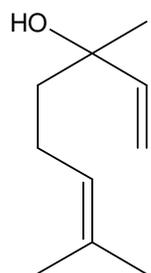


5

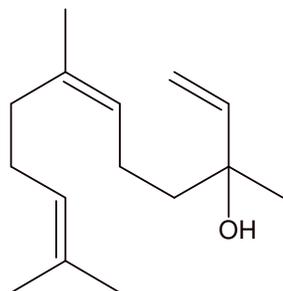
Bifenilas 6



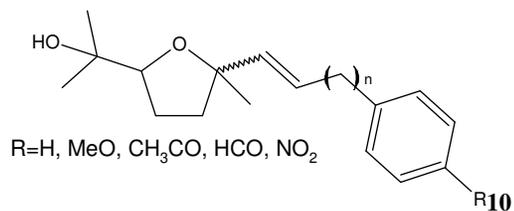
7



8

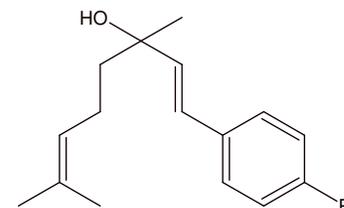


9



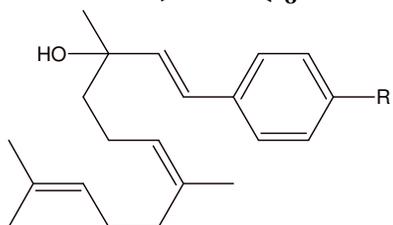
R=H, MeO, CH₃CO, HCO, NO₂

R₁₀



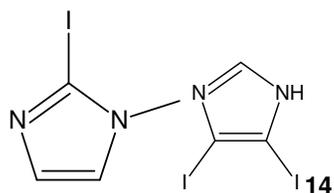
R=H, MeO, CH₃CO, HCO, NO₂

11

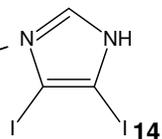


R=H, MeO, CH₃CO, HCO, NO₂

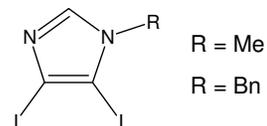
12



13



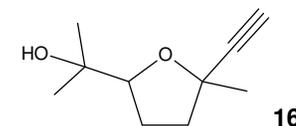
14



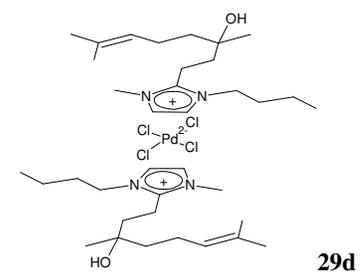
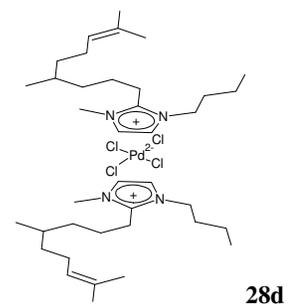
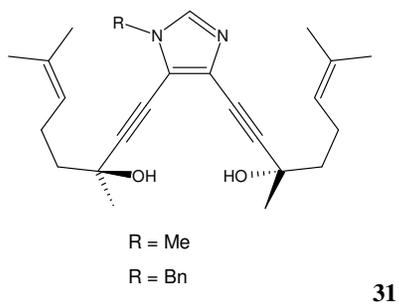
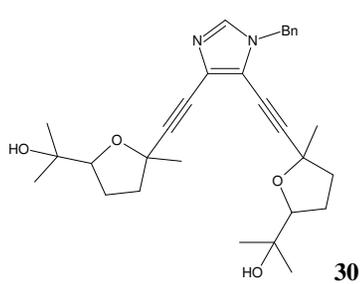
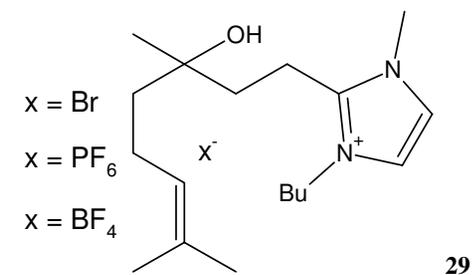
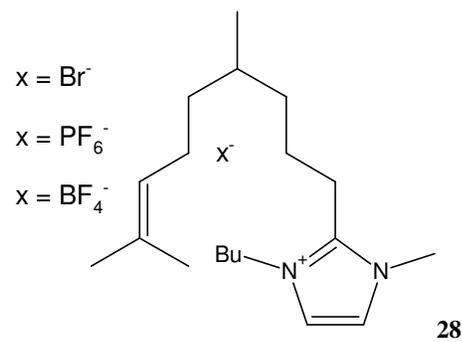
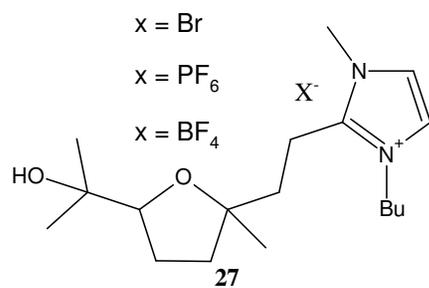
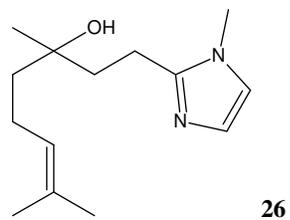
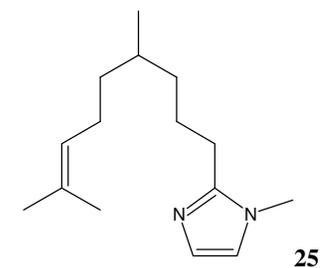
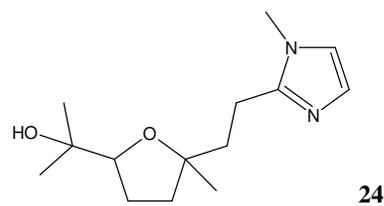
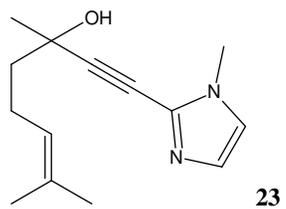
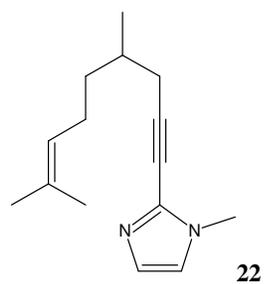
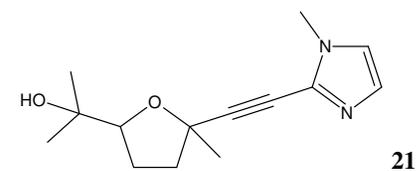
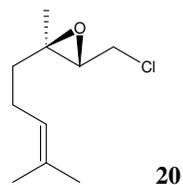
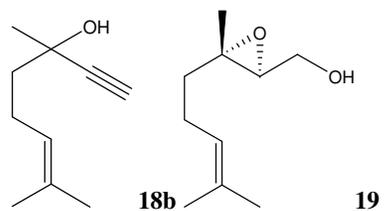
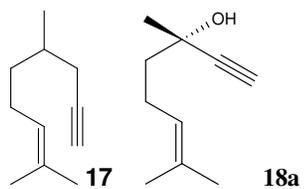
R = Me

R = Bn

15



16



SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	i
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE ESQUEMAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E ACRÔNIMOS.	ix
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
PREFÁCIO	xv
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO	1
1.1. QUÍMICA FINA.....	1
1.2. CATÁLISE	3
1.2.1. ACOPLAMENTOS - “OS CONSTRUTORES DE MOLÉCULAS”	7
1.2.2. ACOPLAMENTOS HECK	9
1.2.3. ACOPLAMENTOS SUZUKI.....	12
1.2.4. ACOPLAMENTOS SONOGASHIRA	15
1.2. OBJETIVOS	19
CAPÍTULO 2 – PARTE EXPERIMENTAL.....	20
CAPÍTULO 3.....	25
3.1. REAÇÕES HECK ENTRE HALETOS DE ARILA E ÁLCOOL ALÍLICO	25
3.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO. ACOPLAMENTOS HECK ENTRE ÁLCOOL ALÍLICO E BROMETOS DE VINILA.....	29
3.2.1. PREPARO DO α -BROMOESTIRENO.....	29
3.2.2. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA OS EXPERIMENTOS DE ACOPLAMENTO HECK ENTRE ÁLCOOL ALÍLICO E HALETOS DE VINILA.....	30

3.2.3. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA A SEQUÊNCIA ACETALIZAÇÃO – HIDROGENAÇÃO – DEACETALIZAÇÃO DA CARBONILA DO PRODUTO 2A.....	31
3.2.4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	34
3.2.5. CONCLUSÕES PARCIAIS	46
3.3. SISTEMAS SIMPLES DE ACOPLAMENTO HECK PARA A DERIVATIZAÇÃO DE MONOTERPENOS: A BUSCA PELA INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA DE QUÍMICA FINA.....	46
3.4. ACOPLAMENTOS HECK EM MONOTERPENOS	49
3.4.1. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA AS REAÇÕES DE ACOPLAMENTOS HECK ENTRE HALETOS DE ARILA E MONOTERPENOS	49
3.4.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
3.4.3. CONCLUSÕES PARCIAIS	60
CAPÍTULO 4.....	62
4.1. REAÇÕES “VERDES” DE SUZUKI CATALISADAS POR Pd/SiO ₂ E Pd-Au/SiO ₂	62
4.2. ACOPLAMENTOS SUZUKI HETEROGÊNEO	65
4.2.1. PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES Pd/SiO ₂ E Pd- Au/SiO ₂	65
4.2.2. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA O ACOPLAMENTO SUZUKI.....	66
4.2.3. DADOS ESPECTROMÉTRICOS DOS PRODUTOS	67
4.2.4. CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES.....	68
4.2.5. TESTES CATALÍTICOS: ACOPLAMENTOS SUZUKI.....	70
4.2.6. CONCLUSÕES PARCIAIS	74
CAPÍTULO 5.....	76
5.1.FUNCIONALIZAÇÃO DE BIOMASSA ATRAVÉS DE REAÇÕES DE ACOPLEMENTOS CRUZADOS ENTRE IMIDAZOLES E MONOTERPENOS PARA A OBTENÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS.....	76

5.2 OBTENÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS DE SÍNTESE:	81
5.2.1. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A MONOIODAÇÃO DO METIL IMIDAZOL (13)	81
5.2.2. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA DI-IODAÇÃO DO IMIDAZOL (14)	82
5.2.3. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA BENZILAÇÃO / METILAÇÃO DO 4,5- DIODOIMIDAZOL (15)	82
5.2.4. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A OBTENÇÃO DE 2-(5-ETINIL-5- METILTETRAIDROFURANO-2-il)PROPAN-2-OL (16)	83
5.2.5. SÍNTESE DE COREY-FUCHS PARA A OBTENÇÃO DE 4,8-DIMETILNON-7- EN-1-INO (17).....	83
5.2.6. EPOXIDAÇÃO DE SHARPLESS PARA A OBTENÇÃO DE (2S,3S)-3-METIL-3- [(4-METILPENT-3-ENIL)OXIRAN-2-IL]METANOL: (19)	84
5.2.7. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A OBTENÇÃO DE (2R,3S)-3-(CLOROMETIL)- 2-METIL-2-(4-METILPENT-3-ENIL)OXIRANO: (20).....	85
5.2.8. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A OBTENÇÃO DE (S)-3,7-DIMETIOCT-6- EN-1-IN-3-OL: (18b).....	85
5.2.9. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA OS ACOPLAMENTOS DE SONOGASHIRA: (21, 22, 23).....	86
5.2.10. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A HIDROGENAÇÃO: (24, 25, 26).....	88
5.2.11. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA ALQUILAÇÃO.....	93
5.2.12. METÁTESE ANIÔNICA	96
5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO. ACOPLAMENTOS DE SONOGASHIRA EM MONOTERPENOIDES	105
5.3.1. ESQUEMA GERAL DE SÍNTESE	105
5.4. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	114
5.5. CONCLUSÕES PARCIAIS	116

CAPÍTULO 6: CONCLUSÕES FINAIS.....	117
CAPÍTULO 7: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120
CAPÍTULO 8: ANEXOS	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Situação atual do mercado brasileiro referente à comercialização de produtos de química fina.....	3
Tabela 2: Subprodutos gerados por produto (em massa) nos diferentes setores da indústria de química fina.....	7
Tabela 3 Condições de reação para acoplamentos entre um haleto de arila e álcool alílico descritos na literatura.....	27
Tabela 4: Experimentos de acoplamento entre o α -bromoestireno e álcool alílico – experimentos preliminares.....	35
Tabela 5: Experimentos de acoplamento entre o α -bromoestireno e álcool Alílico.....	36
Tabela 6: Experimentos de acoplamento de haletos de arila di- e trissubstituídos e álcool alílico.....	43
Tabela 7: Sistemas de acoplamentos Heck para a derivatização de monoterpenos.....	56
Tabela 8: Sistemas simples de acoplamentos para a derivatização de monoterpenos.....	59
Tabela 9: Influência dos ligantes no catalisador de Au(I), reatividade para reações de Suzuki. Esquerda: Ligantes e estrutura proposta para os catalisadores de Au(I).....	63
Tabela 10: Acoplamentos de Suzuki em fase aquosa entre haletos de arila e ácidos aril borônicos utilizando nanopartículas de ouro estabilizadas como catalisador.....	64
Tabela 11: Produtos e rendimentos de reações de acoplamento Suzuki entre	

iodobenzeno e ácidos arilborônicos catalisados por Pd ₁₀ -G4-PAMAM-SBA-15 (Poliamidoamina de quarta geração) (0,5 mol%) em 3:2 água/etanol, K ₃ PO ₄ , 100°C, 30 min.....	65
Tabela 12: Características texturais obtidas por adsorção de N ₂ das amostras de Pd/SiO ₂ e Pd-Au/SiO ₂ tratadas a 500°C e quantificação dos metais via ICP.....	70
Tabela 13: Estudo das reações de acoplamentos Suzuki-Miyaura de haletos de arila e ácidos arilborônicos catalisados por Pd/SiO ₂ e Pd-Au/SiO ₂	71
Tabela 14: Estudo da reutilização dos catalisadores de Pd e Pd-Au em reações de acoplamentos Suzuki entre haletos de arila e fenil borônico.....	73
Tabela 15: Triagem das condições de reação Sonogashira.....	109
Tabela 16: Resultados comparativos dos alquinos estudados.....	110

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de acoplamentos cruzados.....	9
Figura 2: A reação de Heck.....	10
Figura 3: Ciclo catalítico para a reação de Heck.....	11
Figura 4: Formação de Pd(0) detectável a partir do paladaciclo [Pd(OAc)(P(o-Tolil) ₃].....	12
Figura 5: Ciclo catalítico simplificado para a reação de Suzuki.....	13
Figura 6: Ciclo catalítico simplificado para o acoplamento de Sonogashira.....	16
Figura 7: Mecanismos catiônico e neutro proposto por Calò para o acoplamentos de alcoóis alílicos e haletos de arila.....	26
Figura 8: Moléculas com propriedades fragrantas com notas <i>muguet-Lírio</i> do Vale.....	29
Figura 9: Esquema de síntese de um aldeído γ , δ -insaturado.....	29
Figura 10: 4-fenilpent-4-enal: (2a).....	30
Figura 11: (2 <i>E</i>)-4fenilpenta-2,4-dien-1-ol: (2b).....	31
Figura 12: 2-(3-fenilbut-3-en-1-il)-1,3-dioxolano.....	32
Figura 13: 2-(3-fenilbutil)-1,3-dioxolano.....	33
Figura 14: 4-fenilpentanal.....	34
Figura 15: Consumo do substrato para reações selecionadas 11, 18 e 21 <i>versus</i> tempo.....	37
Figura 16: Formação do aldeído 2a para reações selecionadas 11, 18 e 21 <i>versus</i> tempo.....	38
Figura 17: Relação de Arrhenius para a conversão do substrato.....	38
Figura 18: Relação de Arrhenius para a formação do aldeído (2a).....	39

Figura 19: Formação do aldeído em função do tempo para várias razões de P/Pd.....	40
Figura 20: Concentração do aldeído 2a em função da razão P/Pd por 2 horas de reação.....	40
Figura 21: Complexos intermediários propostos.....	45
Figura 22: Acoplamento Heck entre linalol e halil aromáticos usando tedicyp como fosfina.....	47
Figura 23: 4-nerolidilcatecol.....	48
Figura 24: Referência do óxido de linalol acoplado.....	48
Figura 25: 2-{5-metil-5-[(<i>E</i>)-2-fenilvinil]tetraidrofuran-2-il}propan-2-ol.....	50
Figura 26: 2-{5-metil-5-[(<i>E</i>)-2-(4-nitrofenil)vinil]tetraidrofuran-2-il}propan-2-ol.....	50
Figura 27: 2-{5-[(<i>E</i>)-2-(4-metoxifenil)vinil]-5-metiltetraidrofuran-2-il}propan-2-ol.....	51
Figura 28: 1-(4-{(<i>E</i>)-2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]vinil}fenil)etanona.....	52
Figura 29: (1 <i>E</i>)-3,7-dimetil-1-fenilocta-1,6-dien-3-ol.....	53
Figura 30: (1 <i>E</i>)-1-(4-metoxifenil)-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol.....	53
Figura 31: 1-{4-[(1 <i>E</i>)-3-hidroxi-3,7-dimetilocta-1,6-dien-1-il]fenil}tanona.....	54
Figura 32: 4-[(1 <i>E</i>)-3-hidroxi-3,7-dimetilocta-1,6-dien-1-il]benzaldeído.....	54
Figura 33: Acompanhamento cinético da reação entre óxido de linalol e bromobenzeno utilizando triortotolilfosfina como ligante.....	57
Figura 34: Procedimento para reciclo do sistema catalítico.....	67
Figura 35: Fragmentogramas para os produtos de acoplamento Suzuki.....	68
Figura 36: Difractogramas dos géis de Pd e Pd-Au tratados termicamente a 500 °C, (* Pd / Δ Pd-Au).....	69
Figura 37 Isoterma de adsorção-dessorção de nitrogênio para as amostras	

Pd/SiO ₂ e Pd-Au/SiO ₂	70
Figura 38: (3 <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-1,1'-(1-benzil-1 <i>H</i> -imidazol-4,5-diil)bis(3,7-dimetiloct-6-en-1-in-3-ol).....	86
Figura 39: 1,1'-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4,5-diil)bis(3,7-dimetiloct-6-en-1-in-3-ol).....	87
Figura 40: 2,2'-{(1-benzil-1 <i>H</i> -imidazol-4,5-diil)bis[etino-2,1-diil(5-metiltetraidrofurano-5,2-diil)]}dipropano-2-ol.....	88
Figura 41: Produtos difuncionalizados: a) N-H, b) N-benzílico.....	89
Figura 42: 2-{5-metil-5-[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)etil]tetraidrofurano-2-il}propano-2-ol.....	90
Figura 43: 2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol.....	91
Figura 44: 3,7-dimetil-1-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)oct-6-en-3-ol.....	91
Figura 45: 1,1'-(1 <i>H</i> -imidazol-4,5-diil)bis(3,7-dimetiloctano-3-ol).....	92
Figura 46: 1,1'-(1-benzil-1 <i>H</i> -imidazol-4,5-diil)bis(3,7-dimetiloctano-3-ol).....	92
Figura 47: brometo de 3-butil-2-{2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofurano-2-il]etil}-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium.....	93
Figura 48: brometo de 1-butil-2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-3-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium.....	94
Figura 49: brometo de 1-butil-2-(3-hidroxi-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)-3-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium.....	96
Figura 50: tetrafluoroborato de 3-butil-2-{2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofurano-2-il]etil}-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium.....	97
Figura 51: hexafluorofosfato de 3-butil-2-{2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofurano-2-il]etil}-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium.....	99
Figura 52: tetrafluoroborato de 1-butil-2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-3-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium.....	100

Figura 53: hexafluorofosfato de 1-butil-2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-3-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium.....	101
Figura 54: tetrafluoroborato de 1-butil-2-(3-hidroxi-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)-3-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium.....	102
Figura 55: hexafluorofosfato de 1-butil-2-(3-hidroxi-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)-3-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium.....	103
Figura 56: bis[3-butil-2-(3-hidroxi-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium] tetracloropaladato.....	104
Figura 57: bis[3-butil-2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium] tetracloropaladato.....	104

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Representação simplificada da obtenção do Tazarotene.....	17
Esquema 2: Representação simplificada da obtenção de um inibidor HIV Protease.....	17
Esquema 3: Representação simplificada da obtenção do SIB-1508Y.....	18
Esquema 4: Representação simplificada da obtenção da Terbinafina.....	18
Esquema 5: Representação simplificada da obtenção de um agente antirrinoviral.....	18
Esquema 6: Método de obtenção do 4-fenilpentanal via acoplamentos cruzados de Heck.....	42
Esquema 7: Acoplamento Heck em haletos de arila di e trissubstituídos com o álcool alílico.....	43
Esquema 8: Arilação do álcool alílico.....	44
Esquema 9: Ciclo catalítico proposto para o acoplamento entre o haleto de arila e o álcool alílico.....	45
Esquema 10: Arilação de monoterpenos via acoplamentos Heck.....	55
Esquema 11: Arilação do nerolidol via acoplamentos Heck.....	60
Esquema 12: Preparo de líquidos iônicos a base de pineno.....	77
Esquema 13: Preparo de um líquido iônico derivado do mirtanol.....	78
Esquema 14: Preparo de líquidos iônicos derivados do citronelal.....	79
Esquema 15: Preparo de um líquido iônico imidazólico derivado do clorometilmentiléter.....	79
Esquema 16: Preparo de líquidos iônicos não imidazólicos derivados do clorometilmentiléter.....	79
Esquema 17: Preparo de líquidos iônicos derivados do mentol.....	80

Esquema 18: Preparo de líquidos iônicos derivados de pinenos.....	80
Esquema 19: Acoplamentos Heck entre imidazóis iodados e monoterpenos....	105
Esquema 20: Métodos de obtenção de alquinos a partir de monoterpenoides..	108
Esquema 21: Obtenção de líquidos iônicos baseados em monoterpenoides.....	110
Esquema 22: Complexos de paládio tipo “Sanduíche” com imidazóis funcionalizados com monoterpenoides.....	112
Esquema 23: Fotocicloadição de Bergman.....	112
Esquema 24: Compostos N-heteroaromáticos bioativos.....	113
Esquema 25: Proposta de obtenção de ligante quirál baseado em monoterpenoides.....	114
Esquema 26: Proposta de obtenção de ligante quirál baseado em monoterpenoides (rota alternativa).....	115
Esquema 27: Alquilação do imidazol utilizando o deidrolinalol.....	116

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E ACRÔNIMOS.

BET – análise de adsorção / dessorção de nitrogênio (BET - Brunauer Emmett Teller)

BJH – análise de porosidade segundo método desenvolvido por Barrett-Joyner-Halenda

Bn – benzil

calcd – calculado

CCD – cromatografia em camada delgada

CG – cromatografia a gás

CG-EM – cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas

COSY – *Correlation Spectroscopy* (espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos homonucleares)

δ – deslocamento químico

d – duplete

dd – duplo duplete

DEPT – *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer* (intensificação sem distorção por transferência de polarização)

DMF – dimetilformamida

DRX – difratometria de raios X de pó

EM – espectrometria de massas

EMAR– espectrometria de massas de alta resolução

eV – elétron volt

FID – *Flame Ionization Detector* (detector de ionização de chamas)

HMBC – *Heteronuclear Multiple Bond Correlation* (espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional com correlação de ligações múltiplas heteronucleares)

HMQC – *Heteronuclear Multiple Quantum Coherence* (espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional com correlação de deslocamentos químicos heteronucleares)

ICP – *Inductively coupled plasma* (Espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente)

ie – impacto de e^-

int. rel. – intensidade relativa

L – ligante

LI – líquido iônico

Me – Metila

m/z – razão massa carga

NOESY – *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy* (Espectroscopia de Efeito Nuclear Overhauser)

RMN – espectrometria de ressonância magnética nuclear

s – singleto

sep – septeto

td – triplo duplete

t – tripleto

TMS – Tetrametilsilano

Demais símbolos, acrônimos ou abreviaturas serão descritas oportunamente no texto.

RESUMO

A presente tese teve como foco principal de trabalho acoplamentos cruzados carbono-carbono, especialmente os acoplamentos Heck, Suzuki e Sonogashira. Cada um dos acoplamentos foi trabalhado de maneira individual considerando algumas características tecnológicas relevantes à área.

- Para o acoplamento Heck, foi estudado o sistema catalítico mais adequado ao acoplamento C-C entre um álcool alílico e um brometo de vinila. Com os resultados obtidos foi possível propor um mecanismo para a reação estudada bem como a modelagem dos parâmetros de reação para otimizar o rendimento do produto desejado.

- Para o acoplamento Suzuki, foram desenvolvidos catalisadores a base de paládio e paládio/ouro suportados em sílica. Ambos catalisadores foram altamente ativos para a reação de Suzuki. O sistema catalítico desenvolvido, além de tudo, consiste no uso de um solvente ambientalmente correto – água – e a possibilidade de reuso, tanto do catalisador, quanto do meio reagente, torna esse processo bastante atrativo sob o ponto de vista da química verde.

- Duas partes do trabalho se referem à funcionalização de uma matéria-prima consideravelmente barata e abundante – terpenos, substâncias de origem natural e constituintes principais de vários dos óleos essenciais naturais brasileiros. Primeiro foi estudado o acoplamento Heck entre terpenos e haletos de arila variados. Apesar de razoavelmente pouco reativos neste tipo de reação, os terpenos foram acoplados com auxílio do sistema catalítico adequado até que se obtivesse o máximo de rendimento do(s) produto(s) desejado(s). Os produtos de acoplamento obtidos nessa parte do trabalho podem ser utilizados como intermediários de síntese de moléculas mais complexas e com interesses científico-tecnológicos mais nobres. Por fim, os

monoterpenos foram acoplados para a obtenção de compostos imidazólicos utilizados na obtenção de líquidos iônicos. O acoplamento seletivo entre alquinos baseados em monoterpenos e imidazoles halogenados mono e dissustituídos foi estudado e o tipo de produto obtido abre uma janela de novas oportunidades sintéticas. Os produtos obtidos são líquidos iônicos e os dissustituídos podem, ainda, serem utilizados como ligantes quirais.

ABSTRACT

This thesis focused on development of carbon-carbon cross-couplings systems, especially Heck, Suzuki and Sonogashira couplings. Each of these systems was worked individually considering some technological characteristics relevant to the area.

- For the Heck coupling, the most suitable catalyst system was studied for C-C couplings between an allylic alcohol and a vinyl bromide. With these results we propose a mechanism for the reaction studied and the modeling of reaction parameters to optimize the yield of the desired product.

- For the Suzuki coupling, catalysts based on palladium and palladium / gold supported on silica have been developed. Both were highly active catalysts for the Suzuki reaction. The catalyst system developed, above all, consists in the use of a solvent environmentally friendly - water - and the possibility of reusing both, the catalyst as well as the reaction medium makes this process very attractive from the point of view of a greener chemistry.

- Two parts of this work refer to the functionalization of a raw material considerably cheap and abundant – terpenes, substances of natural origin and major constituents of many natural essential oils in Brazil. First we studied the Heck coupling between aryl halides and terpenes. Although fairly unreactive in this type of reaction, the terpenes could be coupled with the aid of a suitable catalytic system until achieving the maximum yield of the product(s) desired. The coupling products obtained in this part of the work can be used as intermediates for the synthesis of more complex molecules with scientific and technological nobler interest. Finally, the monoterpenes were coupled to obtain imidazole compounds used in the preparation of ionic liquids. The selective coupling of alkynes monoterpenes based and halogenated mono- and disubstituted imidazoles has been studied and the type of product opens a new window

of synthetic opportunities. The resulting products are ionic liquids and the disubstituted products can also be used as chiral ligands.

PREFÁCIO

O presente documento consiste em uma tese de doutorado disposta em capítulos que retratam os experimentos realizados ao longo de quatro anos no *Laboratory of Molecular Catalysis* da UFRGS, sob orientação do Professor Doutor Adriano Lisboa Monteiro. Como temática do trabalho de conclusão, para a obtenção do grau em doutor em química, foram tratados assuntos de relevância na área da química enfocando os acoplamentos cruzados carbono-carbono. Para o desenvolvimento de tal trabalho, foram utilizadas distintas metodologias conhecidas no estado da técnica e da arte. Com o objetivo de colaborar com o desenvolvimento científico-tecnológico da área de síntese orgânica, com ênfase na subárea de catálise, foi trabalhado de modo independente, em cada sub capítulo, acoplamentos do tipo Heck e Sonogashira em fase homogênea e Suzuki em fase heterogênea. Cada subcapítulo discorre de modo independente um do outro. Primeiro versando assuntos sobre o acoplamento Heck, estudou-se a reação *per si*, bem como a formação de produtos com possível interesse na área de fragrâncias; em segundo lugar, foi feita uma varredura das condições de reação de acoplamento Heck utilizando monoterpenos como olefinas; em terceiro lugar, estudou-se a utilização de materiais a base de sílica como catalisadores para reações de Suzuki. Como foco principal deste estudo visou-se o uso de sistemas aquosos e reutilizáveis; por último, estudou-se a síntese de líquidos iônicos derivados de monoterpenos utilizando acoplamentos de Sonogashira como ferramenta indispensável para a obtenção de imidazoles substituídos.

Parte da tese apresentada neste documento, especificamente os acoplamentos de Sonogashira, foram desenvolvidos e estudados na Universidade Técnica de Munique sob orientação do Professor Doutor Thorsten Bach. Com os recursos do programa de

doutorado Sanduíche do governo brasileiro pleiteado pelo acordo CNPq-DAAD foi possível desenvolver durante um ano parte do trabalho de doutorado aqui descrito.

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

1.1. QUÍMICA FINA

A química fina, além de ser um dos mais fascinantes setores produtivos da química, também é capaz de reunir em seu arsenal tecnológico-científico praticamente todas as áreas do conhecimento. A ABIFINA – *Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades*, reúne em sua *expertise* a produção das mais variadas substâncias de *performance*: defensivos agrícolas, defensivos animais, fármacos e medicamentos, vacinas, catalisadores e aditivos, intermediários de síntese, corantes e pigmentos orgânicos. Sob o controle da ABIFRA – *Associação Brasileira das Indústrias de Óleos Essenciais, Produtos Químicos Aromáticos, Fragrâncias, Aromas e afins*, estão os aromas e as fragrâncias *per se*; um subsetor da Química Fina, que devido a sua importância é considerada como detentora de um ramo próprio de atuação no mercado. A Tabela 1 demonstra a situação atual do mercado brasileiro para os produtos de química fina e fragrâncias.

Nelson Brasil de Olivera, da diretoria da Abifina, em seu artigo à Química Nova, disserta sobre os conceitos e definições de Química Fina:¹

“O complexo industrial da química fina cobre uma extensa variedade de produtos químicos, com diferentes graus de pureza, que são denominados intermediários de síntese – posto que formam o elo entre a química de base e a química fina, bem como os intermediários de uso ou de *performance* (princípios ativos) e as formulações, misturas ou composições contendo tais produtos. Os intermediários químicos de síntese são fabricados através de sínteses químicas ou, mais modernamente, via processos biotecnológicos a partir de matérias-primas da química orgânica básica, seja de origem petroquímica, seja da biomassa. De tais

intermediários de síntese são produzidos os intermediários de uso. As especialidades da química fina podem ser monodrogas ou misturas físicas sofisticadas, sempre se caracterizando pelo elevado conteúdo tecnológico incorporado e por se destinar a atender o mercado final de produtos com grande valor unitário. Esse conceito é, modernamente, utilizado em todo o mundo, e surgiu inicialmente alinhado com uma concepção mais difundida na União Europeia, diferentemente dos Estados Unidos - país em que os produtos da indústria química eram tratados de uma forma diferenciada das especialidades dela decorrentes. O complexo industrial da química fina compreende intermediários químicos de síntese, intermediários químicos de uso (ou princípios ativos utilizados para fabricação de especialidades – medicamentos e defensivos agrícolas ou animais) e as demais especialidades finais da química fina - produtos colocados no mercado consumidor. Os intermediários de síntese são moléculas químicas, geralmente orgânicas, que atendem aos requisitos químicos, físicos e físico-químicos (especificações técnicas) que constam de normas internacionais. Os intermediários de uso, além de obedecerem aos padrões internacionais (especificações técnicas), possuem características de aplicações típicas muito bem definidas, como a atividade biológica, pelo que são também conhecidos, na química fina, como intermediários químicos de *performance*. Intermediários inorgânicos de síntese química podem ser usados diretamente para obtenção de especialidades da química fina (alguns catalisadores e aditivos).¹”

Tabela 1: Situação atual do mercado brasileiro referente à comercialização de produtos de química fina.²

SETOR	Importações (US\$ mil)				Exportações (US\$ mil)			
	2005	2006	2007	2008	2005	2006	2007	2008
Aditivos	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Aromas & Fragrâncias	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Catalisadores	105.755	110.216	136.305	163.000	34.124	56.445	44.920	60.000
Corantes & Pigmentos	157.367	186.537	235.428	279.006	60.780	78.760	76.069	83.000
Defensivos Agrícolas	654.790	568.534	835.717	1.267.648	233.968	242.234	343.428	432.171
Defensivos Animais	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Farmoquímicos	1.135.300	1.156.000	1.648.600	2.021.600	273.300	286.000	351.600	341.200
Farmacêutico	2.036.964	1.802.315	2.330.519	2.732.000	473.290	441.982	518.404	779.000
Total	4.090.176	3.823.602	5.186.569	6.463.254	1.075.462	1.105.421	1.334.421	1.695.371
SETOR	Saldo Comercial (US\$ mil)				Faturamento total (US\$ mil)			
Aditivos	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Aromas & Fragrâncias	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Catalisadores	-71.631	-53.771	-91.385	-103.000	137.000	142.000	190.000	200.000
Corantes & Pigmentos	-96.587	-107.777	-159.359	-196.000	213.300	163.500	112.300	ND
Defensivos Agrícolas	-420.822	-326.300	-492.289	-835.477	4.243.748	3.850.000	4.500.000	7.100.000
Defensivos Animais	ND	ND	ND	ND	917.453	1.057.886	1.265.010	1.465.466
Farmoquímicos	-862.000	-870.000	-1.297.000	-1.680.400	ND	ND	ND	ND
Farmacêutico	-1.563.674	-1.360.333	-1.812.115	-1.953.000	9.905.674	11.865.365	14.573.276	17.130.809
Total	-3.014.714	-2.718.181	-3.852.148	-4.767.877	15.417.175	17.078.751	20.640.586	25.896.275

NOTAS: Valores levantados diretamente ou estimados pela **ABIFINA**. Demais dados são originários de entidades de classe específicas, como sejam: **SINDAN, ABIFRA, SINDAG, ABIFARMA, ABIQUIM e ABIQUIF**. (reproduzido com permissão da detentora dos direitos autorais -ABIFINA)

1.2. CATÁLISE

O final do século XX e início do século XXI são reconhecidamente marcados pelos vestígios de um crescimento tecnológico rápido e descomedido. Nosso tempo é caracterizado pela era da informação rápida, preocupações ambientais, buscas incessantes por tecnologias autossustentáveis e de baixo custo energético, *etc.* Tudo isso por alguns simples motivos: sobrevivência e bem estar no mundo moderno. Com nossos

novos paradigmas, ciência e tecnologia, precisamente, se desenvolvem juntas em um ritmo acelerado. A indústria farmacêutica busca constantemente por novas drogas com maior eficiência, fórmulas que retardem o envelhecimento e melhorem a qualidade de vida. A produção contínua e acelerada de bens desses gêneros, para manter ou elevar os padrões de vida, leva, algumas vezes, à busca predatória por matérias-primas naturais ocasionando desertificações e a extinção de espécies. A variabilidade de substâncias químicas de interesse disponíveis na natureza é compensada, algumas vezes, pela dificuldade de obtenção dessas substâncias em quantidades apreciáveis para uso industrial. Estes tipos de substâncias, normalmente, são encontradas em quantidades discretas no meio. O desenvolvimento de setores da indústria da química sintética está intimamente ligado à produção das espécies químicas de interesse em grandes rendimentos e com o menor custo energético possível. A química orgânica sintética tenta “copiar a natureza” produzindo substâncias elaboradas sem agredir o meio ambiente, prevenindo a extração predatória. O grau de sofisticação destas substâncias, muitas vezes, pode, no entanto, requerer sínteses em multietapas o que, por conseguinte, gerará grandes volumes de resíduos e efluentes.

A chamada química verde é aquela que busca produzir e transformar, eficientemente, a matéria gerando quantidades ínfimas de resíduos e, ainda assim, dar uma destinação útil a estes, reduzindo, portanto o impacto ambiental.

Os avanços na área da catálise são de grande importância para o desenvolvimento da indústria química. Mais de 80% dos produtos químicos manufacturados obtêm-se mediante o emprego de algum tipo de catalisador, em, pelo menos, uma etapa de sua fabricação.³ Os produtos sintetizados mediante processos catalíticos são muito variados tanto em sua natureza química, quanto em sua quantidade produzida. Os produtos básicos da indústria química (*commodities*) são aqueles que se

obtem em grandes quantidades a partir de materias-primas abundantes, tais como carvão, petróleo, água, cloreto de sódio, etc. As *commodities* são espécies químicas de estrutura relativamente simples, e, que devido à quantidade em que são produzidas, obrigatoriamente, devem gerar um volume mínimo de resíduos. Este é um dos motivos porque se empregam processos catalíticos nas indústrias.

Um catalisador é uma substância que aumenta a “velocidade” com que uma reação alcança o equilíbrio sem ser consumido no fim do processo. Um catalisador interage com o sistema promovendo uma rota alternativa para a reação com uma energia de ativação menor à rota original, de modo que a reação catalítica se torna mais rápida que a não catalisada.⁴

As vantagens de se empregar um processo catalítico na indústria são muito diversas, a primeira razão e, senão a mais importante, é que, em muitas reações químicas termodinamicamente favoráveis, não se estabelece o equilíbrio em tempo razoável na ausência de catalisadores. A reação pode ocorrer em tempos tão longos que sua produção industrial se torna inviável. Uma segunda razão é que, mediante o emprego de catalisadores, as reações podem ocorrer em condições menos drásticas (menor pressão e temperatura) viabilizando o custo energético, de construção e manutenção de plantas industriais.^{4,5}

O cientista que atua na área da catálise desenvolve, com habilidade, um material que possa promover uma reação química com rapidez e eficiência. A elegância do desenvolvimento da catálise está na busca contínua de alternativas para a substituição das rotas sintéticas orgânicas estequiométricas clássicas em favor de rotas química e ambientalmente mais limpas.

Uma propriedade importante de um catalisador é sua atividade que pode ser apresentada de distintas maneiras. O número de rotações (*turnover number* - TON)

expressa o número de moles de produtos obtidos por mol de catalisador utilizado e proporciona uma medida de estabilidade do catalisador frente às condições de reação. A “velocidade” da ação catalítica pode ser expressa por frequência de rotação (*turnover frequency* - TOF), que é definida como a quantidade de moles de produto formado por unidade de tempo dividida pela quantidade de moles de catalisador. Um catalisador eficiente apresentará tanto um alto valor de TON quanto de TOF.⁴

A seletividade refere-se à capacidade que um catalisador tem em favorecer a formação de um produto desejado gerando o mínimo de produtos secundários não desejados.⁴

Nos processos catalíticos homogêneos, os catalisadores encontram-se na mesma fase dos reagentes. Nos processos heterogêneos, o catalisador e os reagentes encontram-se em fases distintas. Também se deve entender que um catalisador está presente no meio de reação em quantidade subestequiométrica e, geralmente, discreta.⁴

O segmento de produtos da indústria de química fina caracteriza-se por uma produção em menor escala do que a indústria de *commodities*. Muitos produtos de química fina são obtidos por processos descontínuos (*batch*), muito adequados para o uso de catalisadores homogêneos. Como consequência desse aspecto, uma das características dos produtos de química fina é seu alto valor agregado. A complexidade estrutural destes produtos implica num maior número de etapas sintéticas e, em geral, uma quantidade maior de resíduos.⁴ (c.f. Tabela 2).

Tabela 2: Subprodutos gerados por produto (em massa) nos diferentes setores da indústria de química fina.^{4,6}

Segmento industrial	Toneladas obtidas de cada produto	kg de subprodutos gerados / kg de produtos obtidos
Produtos básicos	De 10^4 a 10^6	De <1 a 5
Química fina	De 10^2 a 10^4	De 5 a < 50
Produtos farmacêuticos	De 10 a 10^3	De 25 a < 100

1.2.1. ACOPLAMENTOS - ‘OS CONSTRUTORES DE MOLÉCULAS’

‘A química orgânica tornou-se uma forma de arte em que os cientistas produzem criações químicas maravilhosas em seus tubos de ensaio. Benefícios para a humanidade sob a forma de medicamentos, produtos eletrônicos cada vez mais precisos e até mesmo materiais avançados. O Prêmio Nobel de Química em 2010 premiou uma das mais sofisticadas ferramentas disponíveis para os químicos de hoje.’⁷

Após o desenvolvimento industrial da reação de oxidação conhecida como oxidação Wacker, durante a década de 50, inventada pelos pesquisadores da empresa alemã *Wacker Chemie*, a química do paládio se tornou foco importante de pesquisa para processos catalíticos envolvendo esse metal. Inspirado pelos resultados da empresa Wacker, Richard Heck trabalhando para uma empresa americana em Delaware começou experimentos utilizando o paládio como catalisador. Em 1971, o pesquisador japonês Tsutomu Mizoroki⁸ e em 1972, o Americano Richard Heck⁹ publicam independentemente os dois primeiros de uma série de artigos relatando reações de acoplamentos cruzados C-C envolvendo um haleto de arila e uma olefina. A reação desenvolvida por Mizoroki-Heck sendo concorrente direta das reações de acoplamento

envolvendo complexos Grignard apresentava, então, como vantagem, substratos menos instáveis e mais seletivos para as referidas reações de acoplamentos. No entanto, as reações de Heck ainda assim, apresentavam como desvantagem, a geração de sais halogenados. Em 1977, Ei-ichi Negishi desenvolveu uma variação do reagente de Grignard introduzindo no complexo original zinco em detrimento do magnésio.¹⁰ O complexo organozinco desenvolvido por Negishi apresentava menor reatividade que o seu precursor Grignard, porém, o organozinco reagia facilmente com o paládio e, posteriormente, com outro átomo de carbono ocasionando o acoplamento esperado com eficiência e seletividade. Em 1979, Akira Suzuki desenvolve, para ser utilizado nas reações de acoplamento,¹¹ um substrato contendo o elemento boro no lugar do zinco de Negishi. O boro sendo muito menos tóxico que o zinco proporcionou que o acoplamento desenvolvido por Suzuki tivesse uma aplicação mais interessante na indústria. De acordo com o banco de dados da Toxnet da livraria nacional de medicina dos EUA, o LD₅₀ oral para o zinco está próximo de 3g/kg de massa corporal e o LD₅₀ para a maioria dos compostos de boro está próximo de 6g/kg de massa corporal.

Os acoplamentos posteriormente conhecidos como Acoplamento de Heck, Negishi e Suzuki, pioneiros nessa área, inspiraram gerações futuras de pesquisadores a desenvolverem outros protocolos de acoplamentos cruzados C-C. A importância desses acoplamentos é tamanha que, ainda no ano de 2010, os pesquisadores Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki, foram agraciados com o reconhecimento máximo pelo seu trabalho, sendo, portanto, os representantes da química para o Prêmio Nobel em 2010.⁷

Como pode ser visto na figura 1, várias são as metodologias desenvolvidas para acoplamentos entre vários tipos de espécies químicas.

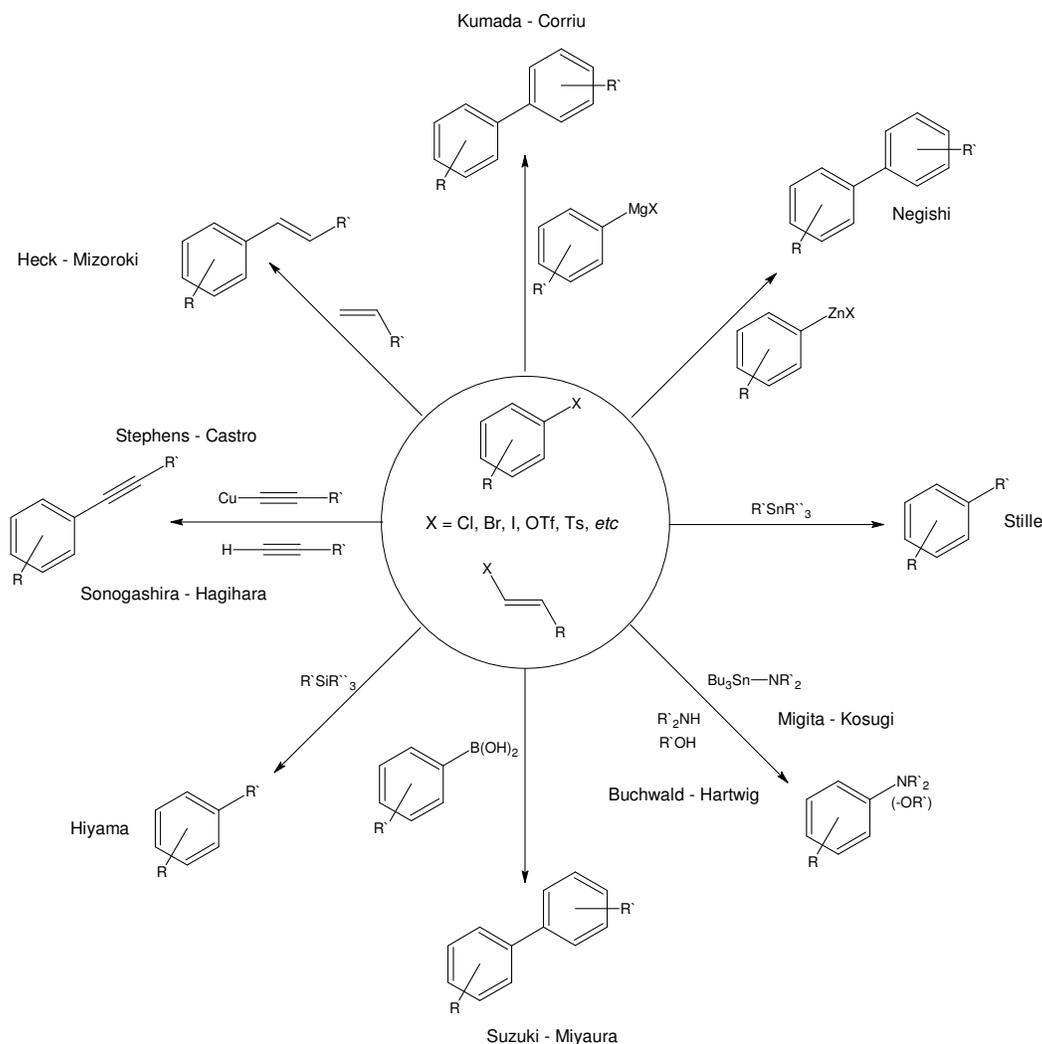


Figura 1: Exemplos de acoplamentos cruzados (Adap. de Consorti C.S. UFRGS, 2004).¹²

1.2.2. ACOPLAMENTOS HECK

Os acoplamentos Heck, como dito anteriormente, ocorrem entre uma olefina e um haleto de arila ou vinila, normalmente na presença de paládio e, mais recentemente, níquel (Figura 2). Os sistemas catalíticos do tipo Heck são complexos e multicomponentes. Pequenas variações em cada um dos constituintes desses sistemas podem influenciar em muito a atividade e/ou a seletividade da reação. Os limites da reação de Heck são um vasto campo ainda a ser explorado. Os substratos outrora

considerados impossíveis de reagir por acoplamentos Heck são, hoje, bastante reativos frente às condições adequadas de acoplamento. Os catalisadores frequentemente utilizados são à base de paládio, e, mesmo sob quantidades bem pequenas podem apresentar excelente atividade química.¹³

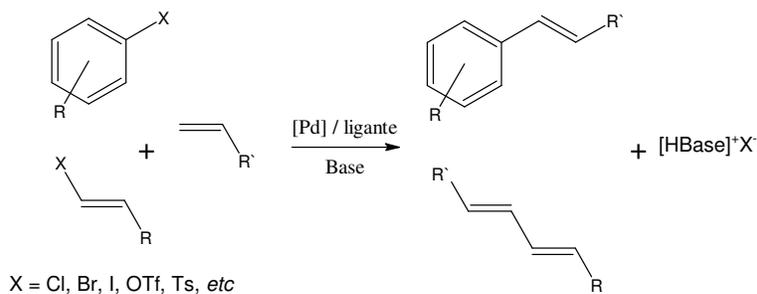


Figura 2: A reação de Heck

Devido à complexidade dos sistemas de acoplamento Heck e o papel desempenhado por cada um dos seus constituintes, é extremamente difícil a total elucidação do mecanismo para este tipo de reação. Várias são as propostas encontradas na literatura, porém nenhuma delas pode ser considerada como definitiva. Em cada circunstância a presença, ou não, de determinado constituinte pode alterar sensivelmente o caminho da reação ocasionando mudanças drásticas no resultado. A figura 3 apresenta uma proposta de mecanismo para a reação Heck envolvendo Pd(OAc)₂ como precursor catalítico e PPh₃ como ligante. Basicamente, as etapas envolvidas neste mecanismo compreendem:

- 1) etapa de preativação ou redução do metal;
- 2) adição oxidativa do haleto de arila;
- 3) coordenação da olefina;
- 4) inserção migratória;
- 5) eliminação redutiva;

6) reinserção do metal no ciclo catalítico.

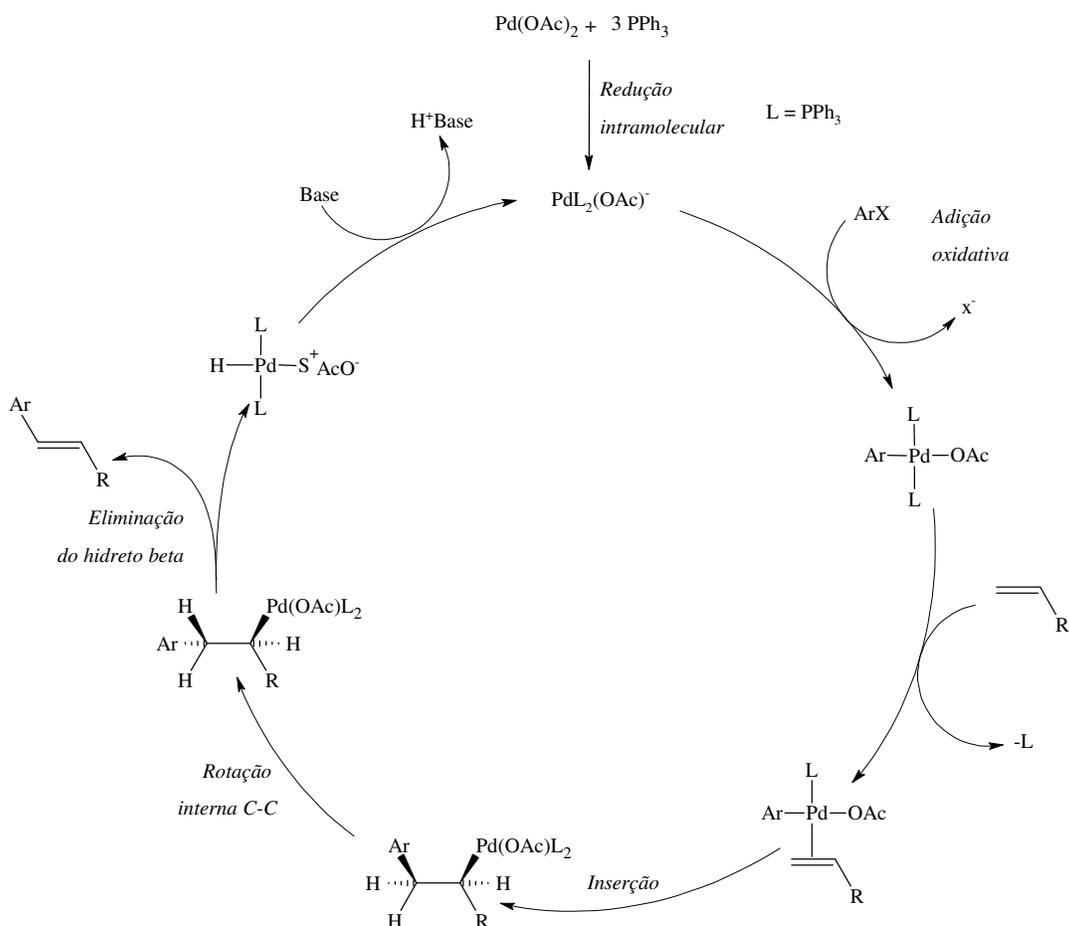


Figura 3: Ciclo catalítico para a reação de Heck¹⁴ (reproduzido em português com permissão da detentora dos direitos autorais -Wiley e-books)

Apesar de estas serem etapas básicas de reações organometálicas, várias perguntas ainda permanecem sem uma resposta definitiva. Prever com precisão os efeitos causados pela alteração da base, fontes de paládio, solvente, *etc.* nem sempre é uma tarefa simples. Em sistemas multicomponentes como estes, sutis modificações em sua constituição podem causar mudanças drásticas na reatividade do sistema.

A riqueza desta química organometálica não se limita à nossa pequena imaginação. Vários são os tipos de ligantes e espécies auxiliares utilizados com papel fundamental nos acoplamentos, a saber: fosfinas, paladaciclos (figura 4), carbenos, agentes de transferência de fase, como haletos de sais quaternário de amônio. Alguns sistemas se tornam mais ativos na presença de nanopartículas metálicas. Como extensão da química tradicional de Heck, já foram testados os efeitos de pressão sob o sistema e aquecimento controlado por micro-ondas; meios de reação menos usuais, como os aquosos, líquidos iônicos, fluidos sub- e supercríticos, sistemas fluorados; catalisadores suportados em polímeros, espécies inorgânicas e orgânicas. Em alguns casos, os haletos de arila podem ser substituídos por espécies contendo outros grupos abandonadores, a saber: sais diazônio, sais de iodo hipervalentes, cloretos ácidos e anidridos, *etc.*

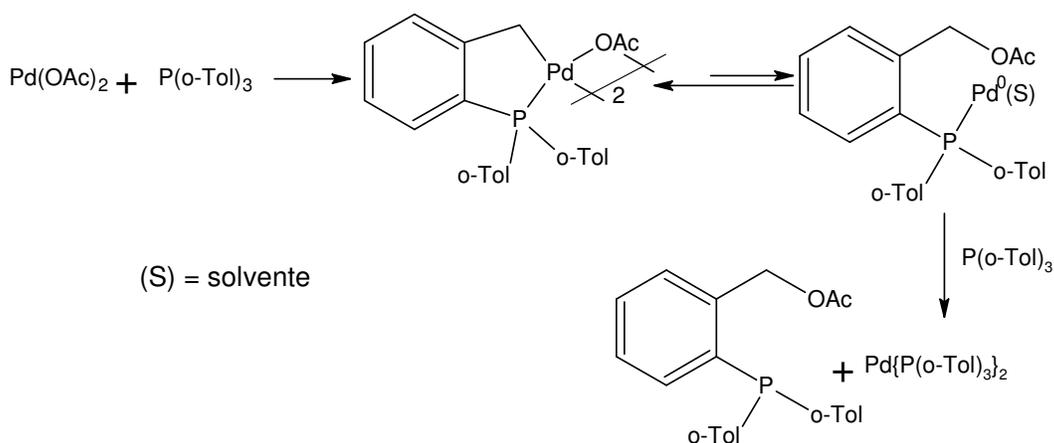


Figura 4: Formação de Pd(0) detectável a partir do paladaciclo [Pd(OAc)(P(o-Tolil)₃].¹⁴ (reproduzido em português com permissão da detentora dos direitos autorais - Wiley e-books).

1.2.3. ACOPLAMENTOS SUZUKI

Em 1979, reações de acoplamentos cruzados de compostos organoborônicos, que envolvem a transmetalção para haletos de paládio (II), como etapa chave, foram estudadas. Como protocolo para a formação de ligações cruzadas C-C, a reação de

acoplamento em questão demonstrou ser altamente efetiva e seletiva para uma vasta quantidade de substratos. Atualmente, muitos complexos organometálicos são usados para reações de acoplamentos cruzados tendo como inspiração o protocolo desenvolvido por Suzuki. No entanto, muito mais atenção é dada para as reações envolvendo substratos organoborônicos, tanto em nível acadêmico, quanto industrial. Estes substratos são, em geral, termicamente estáveis, inertes em água e oxigênio, portanto, podem ser manipulados facilmente e sem precauções especiais.¹⁵

Assim como os acoplamentos envolvendo Mg, Zn, Al, Zr, Si, o acoplamento de Suzuki envolve basicamente as seguintes etapas (Figura 5):

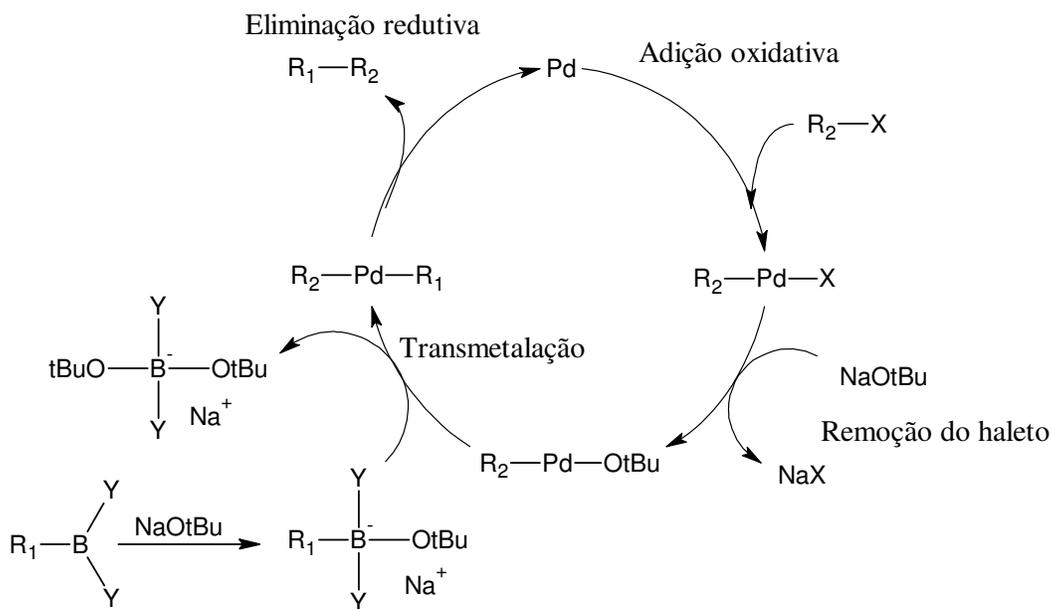


Figura 5: Ciclo catalítico simplificado para a reação de Suzuki

- 1) adição oxidativa do haleto de arila ao precursor catalítico;
- 2) ataque da base ao complexo organometálico intermediário;
- 3) transmetalção;
- 4) eliminação redutiva com a geração do produto final e da espécie metálica pronta para reinserção no ciclo catalítico.

A incrível variabilidade de estruturas aceitas e capazes de se acoplar por sistemas catalíticos tipo Suzuki e/ou Heck torna esse tipo de reação fundamental para o químico sintético. O efeito causado pela alteração nas variáveis da reação, a saber: temperatura, precursor catalítico, tipo de ligante, base e solvente, quando bem controlados, proporcionam um número infindável de ferramentas para um químico que pode através do *design* do sistema catalítico obter um, ou outro produto, peças-chaves para a formação de moléculas maiores e mais complexas.

Abaixo encontram-se algumas vantagens e desvantagens dos protocolos de acoplamento Suzuki:

Vantagens

- 1-Muitos ácidos e ésteres borônicos são disponíveis comercialmente em escala reduzida, e, frequentemente apresentam uma grande variedade de substituintes e funções orgânicas – possibilidade de uso de boroximas com bons rendimentos e seletividade.
- 2-Catalisadores são frequentemente usados em quantidades pequenas com ou sem ligantes.
- 3-Estabilidade dos ácidos borônicos a temperaturas elevadas, água e oxigênio.
- 4-Fácil manipulação dos reagentes. Condições experimentais suaves – água como solvente, baixas temperaturas de reação.
- 5-Catalisadores heterogêneos (Pd/C) são utilizados com sucesso.
- 6-Cloretos de arila podem ser

Limitações

- 1-Poucos ácidos ou ésteres borônicos disponíveis comercialmente em larga escala, exceto o fenil borônico: PhB(OH)_2 .
- 2-Organoboranos são caros devido a sua rota de obtenção via Grignard.
- 3-O produto de partida, ácido borônico, pode ser difícil de purificar quando Ni é usado. A toxicidade do Ni, complexos de Ni, ácido bórico e derivados boratos é alta.

utilizados no lugar de brometos ou iodetos de arila e haletos de vinila.

7-Fácil separação do boro inorgânico do meio reagente.

1.2.4. ACOPLAMENTOS SONOGASHIRA

Outro acoplamento cruzado C-C bastante importante para a química sintética moderna é o acoplamento desenvolvido em 1975 por Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda e Nobue Hagihara.^{16,17} Através de uma sequência de reações organometálicas, a reação conhecida como acoplamento de Sonogashira é capaz de formar uma ligação C-C entre um haleto de arila e um grupo acetilênico terminal. A década de 70 foi bastante frutífera para a química de acoplamentos C-C. Ainda inspirado pelo trabalho de grandes grupos de pesquisa, como o da empresa Wacker ao utilizar Paládio como catalisador e o de Stephens-Castro ao realizar acoplamentos C-C entre arilacetilenos de cobre (I) e iodoarenos ou iodoalquenos, o grupo de Sonogashira desenvolveu um novo acoplamento C-C com importância tecnológica indubitável para a química orgânica sintética moderna. Utilizando condições muito mais suaves e seguras que as utilizadas pelo acoplamento de Stephens-Castro, o grupo de Sonogashira demonstrou a eficiência do sistema catalítico – dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio, iodeto de cobre e dietilamina – para a obtenção de um produto derivado da síntese simétrica de um acetileno dissubstituído.¹⁶

Como pode ser verificado na Figura 6, o acoplamento de Sonogashira compreende as etapas elementares da química organometálica de adição oxidativa, transmetalção, isomerização *cis* e eliminação redutiva. Sendo que este ciclo catalítico ocorre em paralelo ao ciclo catalítico do cobre, o qual é sugerido que a presença da base no sistema favorece a formação de um complexo π -alquino tornando o hidrogênio

terminal mais ácido e com a concomitante formação de um acetilídeo de cobre. O acetilídido de cobre formado reage com o paládio numa etapa de transmetalização regenerando o haleto de cobre.

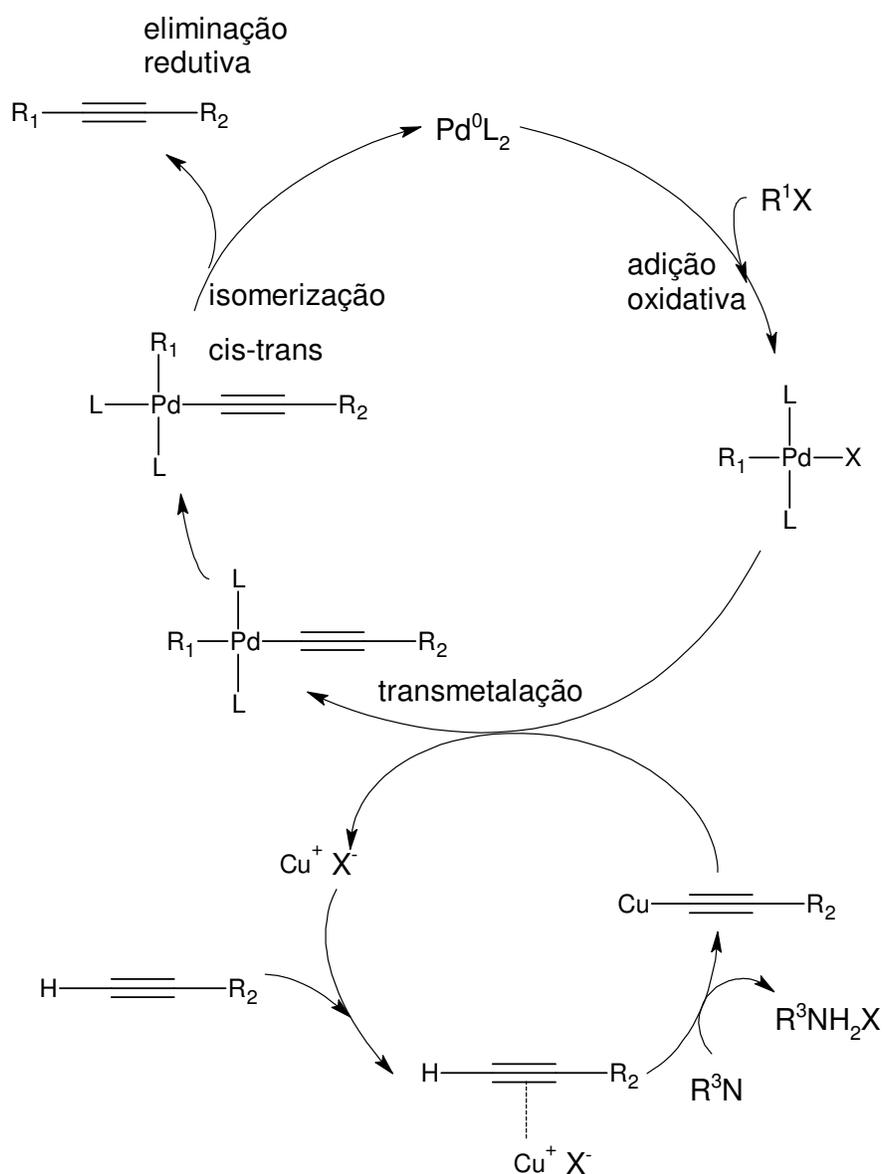
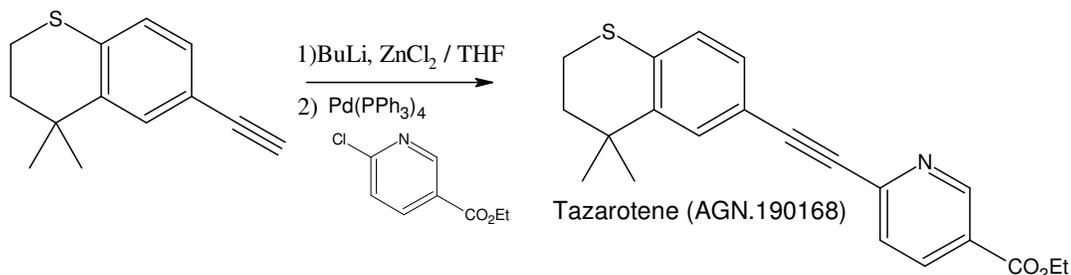


Figura 6: Ciclo catalítico simplificado para o acoplamento de Sonogashira

Diferentemente dos acoplamentos de Negishi, Suzuki ou Stille que necessitam da síntese prévia dos reagentes C-Zn, C-B e C-Sn, os intermediários para os acoplamentos de Sonogashira são obtidos *in situ*.

Abaixo se encontram apenas alguns exemplos da importância dos acoplamentos de Sonogashira e seus respectivos produtos.

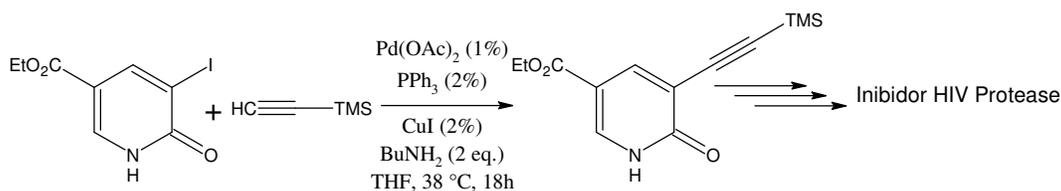
O tazarotene (Esquema 1) é um retinóide tópico com atividade anti psoríase e acne e usado também no tratamento de queimaduras solares.¹⁸



Esquema 1: Representação simplificada da obtenção do Tazarotene.

(reproduzido em português com permissão da detentora dos direitos autorais -Elsevier)

Um intermediário importante para a síntese de um inibidor de protease anti HIV é preparado via reação de Sonogashira.¹⁹ (Esquema 2)

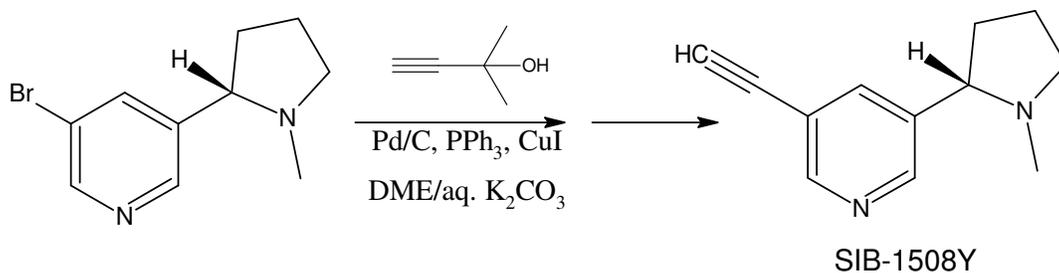


Esquema 2: Representação simplificada da obtenção de um inibidor HIV

Protease.

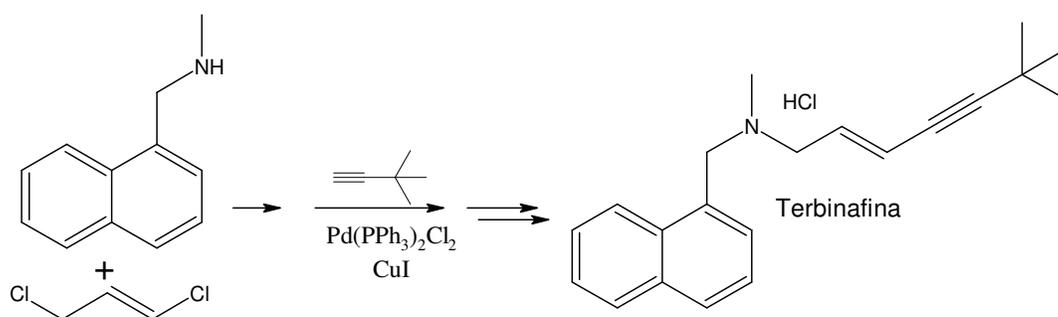
SIB-1508Y é uma droga que ajuda na liberação de dopamina e acetilcolina.²⁰

(Esquema 3)



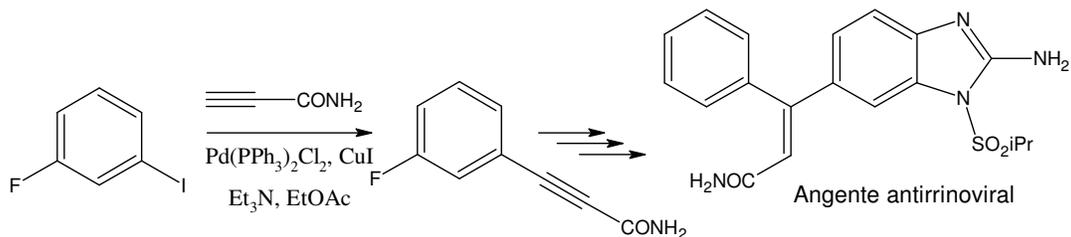
Esquema 3: Representação simplificada da obtenção do SIB-1508Y.

Terbinafina (Esquema 4) é uma alilamina antifúngica e atualmente se encontra no estágio final de estudos com ação anti micótica.²¹



Esquema 4: Representação simplificada da obtenção da Terbinafina

Agente anti rinoviral preparado em larga escala pela Eli Lilly.²² (Esquema 5)



Esquema 5: Representação simplificada da obtenção de um agente antirrinoviral.

Os produtos acima são apenas alguns dos inúmeros exemplos de substâncias com interesse comercial obtidos via reações de Sonogashira. Apesar dos exemplos

serem direcionados para a área farmacêutica, os alquinos obtidos através deste tipo de acoplamento possuem aplicações amplas, que normalmente vão além de polímeros, cristais líquidos, *etc.*

1.2. OBJETIVOS

Levando-se em consideração a janela de oportunidades científico-tecnológicas aberta pela área de acoplamentos cruzados, auxiliando a obtenção de produtos de química fina, objetivamos usar a química organometálica no auxílio às sínteses orgânicas de interesse. Considerando alguns dos recentes avanços tecnológicos nos acoplamentos cruzados de Heck, Suzuki e Sonogashira, pretende-se neste trabalho:

- a síntese de produtos da química fina de maior valor agregado com possíveis aplicações na indústria de aromas e cosméticos. Pretende-se desenvolver processos catalíticos seletivos com alta “economia atômica” e com possibilidade de recuperação tecnologicamente fácil dos catalisadores;

- através do *design around* de moléculas fragrantas já conhecidas, pretende-se obter moléculas análogas com propriedades organolépticas interessantes;

- testar catalisadores mono - e heterobimetálicos de Pd e Pd-Au em reações modelo de acoplamentos Suzuki sob condições ambientalmente amigáveis;

- estudar as cinéticas e os mecanismos dos sistemas desenvolvidos e realizar a otimização estatística dos sistemas estudados;

- utilizar produtos da biomassa como matéria-prima para a obtenção de produtos de acoplamento Heck. Estudar o acoplamento entre monoterpenos e haletos de arila;

- utilizar monoterpenos como matéria-prima para a obtenção de líquidos iônicos utilizando reações de Sonogashira para a obtenção dos imidazoles intermediários.

CAPÍTULO 2 – PARTE EXPERIMENTAL

Material	Origem	Grau de Pureza	Método de purificação
acetato de paládio(II)	Aldrich	99%	
álcool alílico (lote 09427CS)	Aldrich	99%	
acetato de sódio	Aldrich	99%	
4-bromoacetofenona	Merck	99%	
4-bromoanisol	Acros	98%	
bromobenzeno	Merck	PS	
4-bromotolueno	Nuclear	PA	
carbonato de céσιο	Acros	99%	
carbonato de potássio	Strem	99%	
carbonato de sódio	Nuclear	PA	
cloreto de cálcio	Nuclear	PA	
dimetilformamida	Química	99%	Seco
fosfato de potássio	Aldrich	98%	
hidróxido de sódio	Riedel	PA	
iodobenzeno	Vetec	97%	
tri(o-Tolil)fosfina	Acros	99%	
tricloexilfosfina 10%	Aldrich	97%	
tolueno	Vetec	98%	
trietilamina	Merck	PS	Destilação-peneira mol
trifenilfosfina	Riedel	97%	
α -bromoestireno	sintético	98%	Ref 66
dioxano	Vetec	98%	
etilenoglicol	Vetec	PA	

ácido <i>p</i> -toluenossulfônico	Nuclear	PA	
acetato de etila	TUM	PA	
bicarbonato de sódio	Nuclear	PA	
sulfato de magnésio	Aldrich	PA	
ciclo-hexano	Nuclear	99%	
RhCl(PPh ₃) ₃	---	---	sintético
óxido de linalol	Aldrich	95%	
linalol	Aldrich	97%	
nerolidol	Citral	95%	
tetraetilortossilicato	Aldrich	98%	
cloreto de paládio	Aldrich	99,9%	
ácido cloroáurico	Aldrich	99,9%	
ácido clorídrico	Nuclear	37%	
ácido fluorídrico	Nuclear	40%	
hidróxido de potássio	Nuclear	PA	
tetradecano	Aldrich	99%	
tetraidrofurano	TUM	PA	seco
n-butillítio	Aldrich	2,5 mol	
iodo	TUM	99%	
tiosulfato de sódio	Riedel	PA	
diclorometano	Nuclear	PA	
imidazol	Riedel	99%	
metilimidazol	Riedel	99%	Destilação
éter etílico	Nuclear	PA	seco
hidróxido de sódio	Vetec	97%	

iodeto de potássio	Aldrich	98%	
brometo de benzila	Aldrich	98%	
sulfato de sódio	Aldrich	98%	
brometo de metila	Aldrich	98%	
bromo	Aldrich	PA	
citronelal	Aldrich	97%	
tetrabrometo de carbono	Aldrich	99%	
cloreto de amônio	Aldrich	99%	
L-(+) tartrato de diisopropila	Aldrich	98%	
isopropóxido de titânio	Aldrich	97%	
terc-butilidroperóxido	Aldrich	5-6 mol solução	
geraniol	Aldrich	98%	
tetracloro de carbono	Aldrich	99%	seco
acetato de etila	Aldrich	PA	
iodeto de cobre	Aldrich	98%	

Os produtos voláteis foram analisados por cromatografia gasosa usando um GC HP 5890 com uma coluna HP-1 25m capilar e detector de ionização de chama e identificados em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas CG-EM (17B Shimadzu GCMS-QP5000). Todos os produtos foram caracterizados por espectrometria de RMN ^1H e ^{13}C (Varian 300, tetrametilsilano, CDCl_3 , experimentos DEPT). Os produtos voláteis obtidos na Universidade Técnica de Munique foram identificados por GC-MS utilizando um GC Agilent 6890 e MS detector Agilent 5973 instrumento equipado com uma coluna capilar HP-5 30 m e caracterizados por espectrometria de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{31}P (Bruker Avance 360 e 500, CDCl_3 , tetrametilsilano, DEPT, COSY, HMQC, HMBC e experimentos NOESY). Espectros de

massas de alta resolução foram obtidos em um LCQ Classic – Finnigan ou LTQ Orbitrap – Thermo Scientific. Os produtos foram purificados por coluna flash usando sílica gel como fase estacionária a não ser que indicado o contrário. As simulações dos espectros feitas com os programas ACD/HNMR e ACD/CNMR (versão 6.0, setembro de 2002) estão de acordo com os espectros experimentais observados.

As reações de acoplamento Heck entre brometos de vinila e álcool alílico foram efetuadas, inicialmente, sob atmosfera inerte de argônio utilizando tubos Schlenk selados. No entanto, replicatas de reações realizadas sob atmosfera comum apresentaram os mesmos resultados. A energia de ativação de Arrhenius foi determinada utilizando as taxas de reação calculadas com base nas curvas cinéticas “*conversão dos substratos versus tempo de reação*” e “*formação do produto versus tempo de reação*” para reações feitas a diferentes temperaturas. Vale a pena lembrar que a técnica de cromatografia a gás possui um erro de aproximadamente 10% na quantificação das áreas, e que, eventualmente, irá se propagar em todos os cálculos que as envolvem. A determinação das velocidades de reação, considerando um $\Delta\%/_{\Delta T}$ nos instantes iniciais da reação também estão sujeitas ao erro do analista ao determinar a inclinação das retas nos gráficos. Os produtos do acoplamento Heck do álcool alílico com o α -bromo estireno foram identificados como mistura por espectrometria de RMN e CG-EM. Tentativas de isolamento dos produtos formados utilizando uma coluna empacotada com sílica e mistura de solventes (hexano-acetato de etila) decompueram.

As reações de acoplamento Heck entre haletos de arila e monoterpenos foram conduzidas sob atmosfera inerte. O solvente foi utilizado sem tratamento prévio. Para o experimento de acompanhamento cinético foi feita amostragem periódica da reação. As alíquotas foram retiradas com auxílio de uma seringa e sob fluxo contínuo de argônio.

Todas as reações de acoplamento Suzuki foram feitas sob atmosfera comum. Todos os reagentes foram comprados de fontes comerciais e utilizados como recebidos a não ser que seja especificado o contrário. Os catalisadores heterogêneos utilizados foram obtidos através de uma parceria entre nosso grupo de pesquisa e o grupo de pesquisa da Prof. Dr^a. Patrícia Alejandra da UFOP.

A parte do trabalho referente aos acoplamentos de Sonogashira e obtenção dos intermediários necessários para a síntese dos líquidos iônicos foi desenvolvida através de uma parceria entre nosso grupo de pesquisa e o grupo do Prof. Thorsten Bach da Universidade Técnica de Munique. Todo o trabalho de síntese e caracterização desta etapa ocorreu nos laboratórios do Prof. Dr. Bach. Os acoplamentos de Sonogashira foram realizados sob atmosfera de argônio usando técnicas de Schlenk. Para esta parte do trabalho foram utilizados solventes secos comercializados pela Aldrich em frascos selados. Os solventes foram degasados com borbulhamento de argônio.

Em intervalos de tempo apropriados, alíquotas foram retiradas e os produtos voláteis analisados por cromatografia gasosa. Conversões e seletividades foram determinadas por CG e baseadas no substrato (reagente limitante) consumido. Em casos específicos, tetradecano foi usado como padrão interno. A metodologia de cálculo e padronização interna está descrita na norma ABNT NB-1280 Cálculos cromatográficos.

CAPÍTULO 3

3.1. REAÇÕES HECK ENTRE HALETOS DE ARILA E ÁLCOOL ALÍLICO.^{23,24}

As arilações Heck de olefinas catalisadas por paládio são um dos mais importantes métodos para a formação de ligações C-C^{13-15,25-27} e foi primeiramente descrita por Richard Heck.^{9,14,27} Acrilatos de alquila e estirenos são as olefinas mais utilizadas para processos de acoplamentos cruzados gerando produtos com altíssimos rendimentos e de modo bastante seletivo. As olefinas alquílicas são facilmente isomerizadas gerando uma mistura complexa de produtos de acoplamento.

Casos ainda mais complexos são descritos quando se utilizam alcoóis alílicos. As possíveis isomerizações podem gerar misturas de produtos de acoplamentos entre alcoóis e aldeídos. Para a arilação de alcoóis alílicos, tetrafosfinas sofisticadas, tipo a Tedicyp, também conhecida como ligante de Doucet/ Santelli^{23,27} ou solventes especiais, como sais fundidos, e líquidos iônicos são frequentemente utilizados.²⁶ Além disso, a maior parte dos resultados descritos na literatura foram obtidos na presença de espécies onerosas, como iodetos de arila, e poucos resultados têm sido descritos na presença de brometos de arila.^{27,28} De modo a otimizar a seletividade para os produtos de interesse, condições altamente específicas, como o uso de sais arenodiazônios,²³ sais de tálio,²⁴ sais de prata, carbonatos de céσιο ou substratos não usuais, como triflatos de arila e sais de iodônio hipervalentes,²⁶ e, aditivos especiais – cinchonina -²⁹ são empregadas. Uma sequência de isomerizações do substrato e dos produtos pode ser engatilhada pelas condições de reação. Além do controle regiosseletivo do acoplamento com álcool alílico, a quimiosseletividade, também, pode ser um fator limitante ao sucesso da reação.

Há na literatura, alguns estudos em que métodos de acoplamento entre álcool alílico e uma olefina geram um novo álcool funcionalizado. Entretanto, a formação de

aldeídos devido a isomerizações *in situ*, pode também apresentar grande valor sintético. Exemplos da utilidade de produtos carbonílicos obtidos do acoplamento cruzado com álcool alílico incluem a síntese da Nabumetona, um anti-inflamatório não esteroideal,²⁴ e a síntese de prostaglandinas.²⁴ A versatilidade química de grupamentos carbonílicos aliada à criatividade sintética abre uma vasta gama de possibilidades com a possível geração de novos produtos. O grupo de Calò *et al* propôs um mecanismo de acoplamento entre um álcool alílico e um haleto de arila considerando um caminho neutro e outro catiônico. Pelo caminho neutro, mais comum de ser encontrado, um aldeído é formado; já pelo caminho catiônico, a formação de um novo álcool alílico é favorecida. Como pode ser visto na Figura 7 abaixo, a presença de uma hidroxila favorece uma eliminação β regioseletiva.

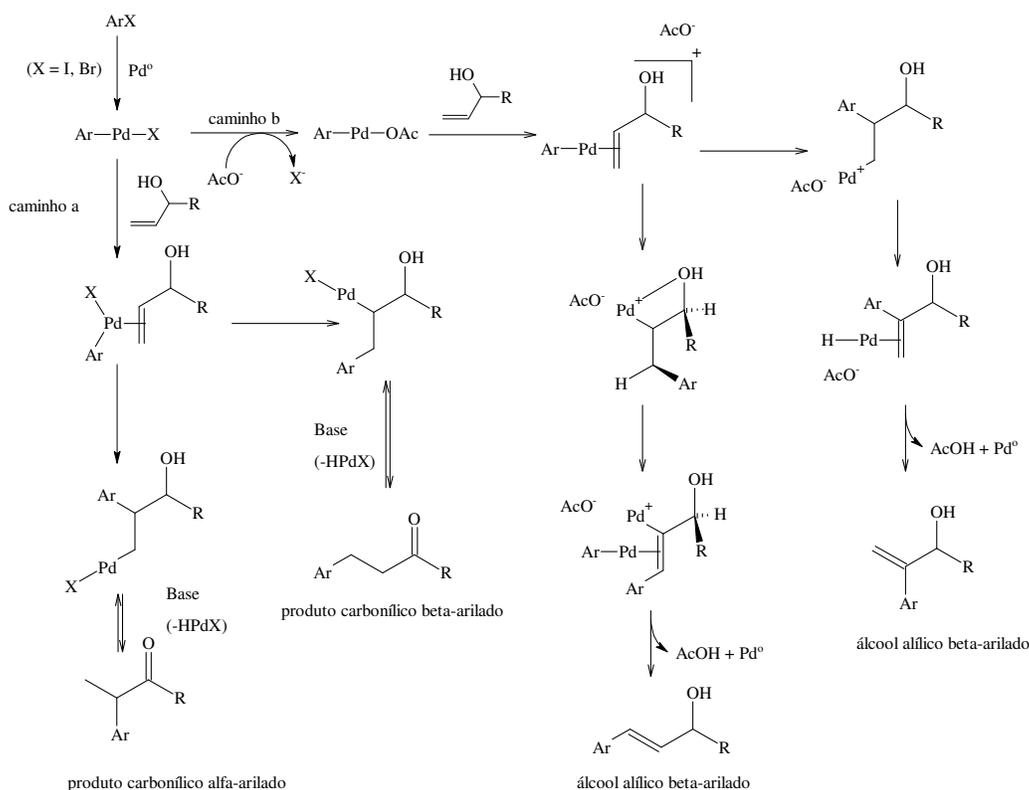
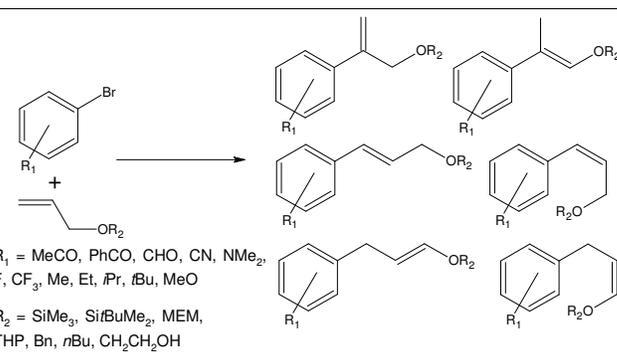
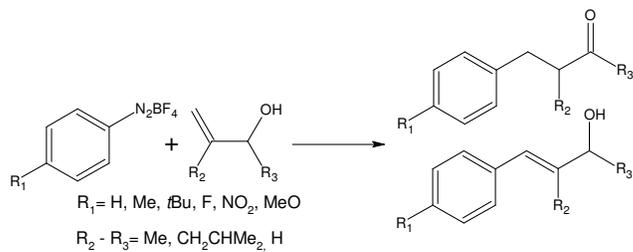
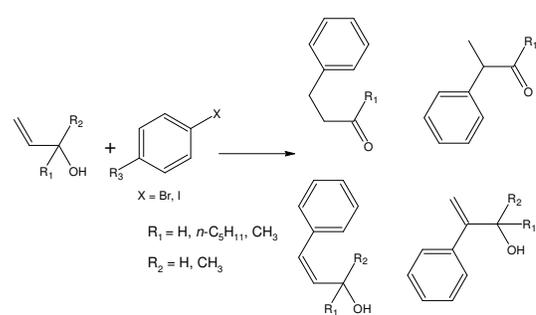
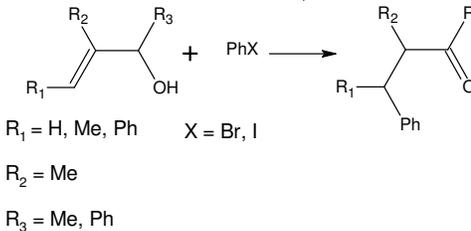
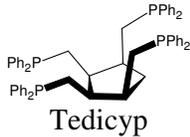
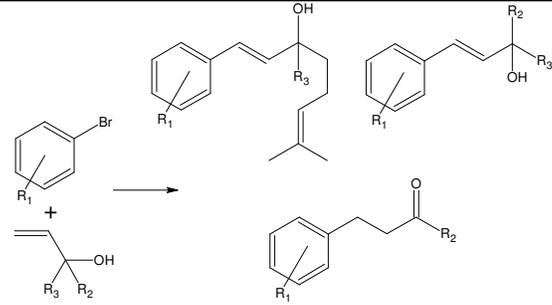
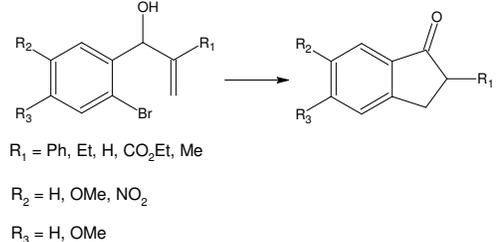
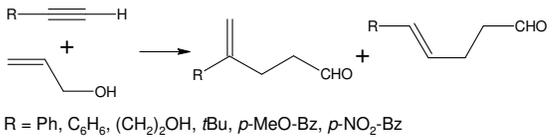
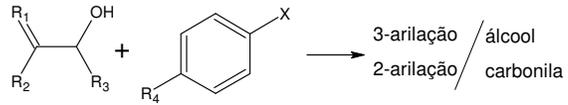


Figura 7: Mecanismos catiônico e neutro proposto por Calò para o acoplamentos de alcoóis alílicos e haleto de arila²⁶

Para as condições mais comumente utilizadas para acoplamentos envolvendo álcool alílico vide Tabela 3.

Tabela 3 Condições de reação para acoplamentos entre um haleto de arila e álcool alílico descritos na literatura.

Catalisador	Condições experimentais	Reação	Referência
[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂	K ₂ CO ₃ DMF 130 °C	 <p>R₁ = MeCO, PhCO, CHO, CN, NMe₂, F, CF₃, Me, Et, <i>i</i>Pr, <i>t</i>Bu, MeO R₂ = SiMe₃, Si^{<i>t</i>}BuMe₂, MEM, THP, Bn, <i>n</i>Bu, CH₂CH₂OH</p>	30
Cat. Pd	solvente	 <p>R₁ = H, Me, <i>t</i>Bu, F, NO₂, MeO R₂ - R₃ = Me, CH₂CHMe₂, H</p>	31
Pd(OAc) ₂	Líquido iônico	 <p>X = Br, I R₁ = H, <i>n</i>-C₅H₁₁, CH₃ R₂ = H, CH₃</p>	32
PdCl ₂	NaHCO ₃ <i>n</i> -Bu ₄ NBr 80-120 °C	 <p>X = Br, I R₁ = H, Me, Ph R₂ = Me R₃ = Me, Ph</p>	32

Catalisador	Condições experimentais	Reação	Referência
<p>$[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$</p>  <p>Tedicyp</p>	<p>K_2CO_3 DMF 130 °C</p>	 <p> $\text{R}_1 = \text{H, Me, } t\text{Bu, OMe, MeCO, PhCO, CHO, CF}_3, \text{F}$ $\text{R}_2 = n\text{C}_3\text{H}_7, n\text{C}_5\text{H}_{11}, \text{Me, } -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ $\text{R}_3 = \text{Me, H}$ </p>	33
<p>$\text{Pd}(\text{OAc})_2$</p>	<p>Base DMF 120 °C 16-24 h aditivo</p>	 <p> $\text{R}_1 = \text{Ph, Et, H, CO}_2\text{Et, Me}$ $\text{R}_2 = \text{H, OMe, NO}_2$ $\text{R}_3 = \text{H, OMe}$ </p>	28
<p>$\mu\text{Cl}(\text{PPh}_3)(\text{C}_5\text{H}_5)$</p>	<p>NH_4PF_6 H_2O 90 °C 1 - 4 h</p>	 <p> $\text{R} = \text{Ph, C}_6\text{H}_6, (\text{CH}_2)_2\text{OH, } t\text{Bu, } p\text{-MeO-Bz, } p\text{-NO}_2\text{-Bz}$ </p>	29
<p>$\text{Pd}(\text{OAc})_2$</p>	<p>PPh_3</p>	 <p> $\text{X} = \text{I, Br, HgOAc}$ $\text{R}_1 = \text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2, \text{CH}_3\text{CH}$ $\text{R}_2 = \text{H, CH}_3$ $\text{R}_3 = \text{H, CH}_3, (\text{CH}_3)_2$ </p>	30

Além das substâncias já bastante conhecidas e comercializadas pelas indústrias de química fina, a formação de compostos carbonílicos, devido ao acoplamento entre um álcool alílico e outras moléculas halogenadas podem gerar substâncias similares a algumas fragrâncias sintéticas,³⁴ a saber: Helional[®], Tropional[®], Floridral[®], *etc.*(cf. figura 8). As possibilidades de acoplamentos Heck entre alcoóis alílicos e haletos de vinila ou arila contribuem com o potencial inovador deste tipo de reação fazendo métodos de síntese simples num poço de inovações tecnológicas.

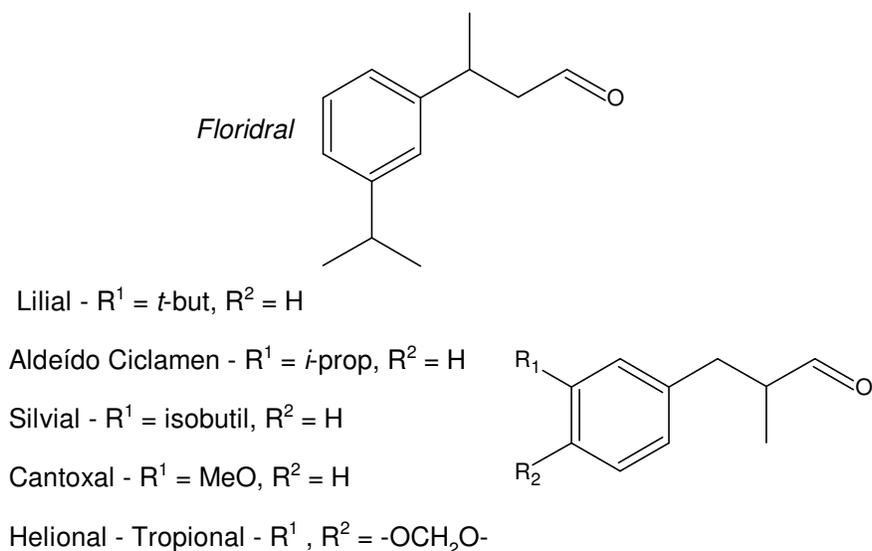


Figura 8: Moléculas com propriedades fragrantas com notas *muguet*-Lírio do Vale

3.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO. ACOPLAMENTOS HECK ENTRE ÁLCOOL ALÍLICO E BROMETOS DE VINILA

Nesta parte do trabalho são relatados e discutidos os resultados do estudo do acoplamento entre álcool alílico e brometos de vinila α -arilados focando a otimização do sistema catalítico para a produção de aldeídos γ , δ -insaturados. Primeiro focou-se o trabalho na síntese de análogos estruturais do Floridral (Figura 9).

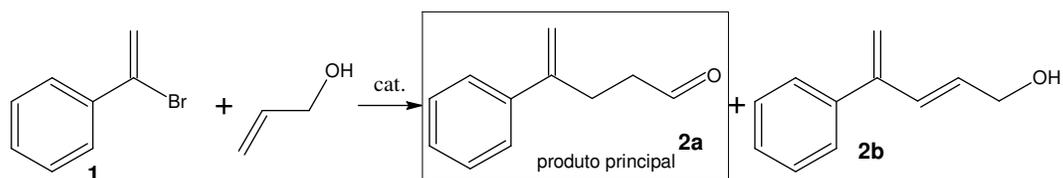


Figura 9: Esquema de síntese de um aldeído γ , δ -insaturado

3.2.1. PREPARO DO α -BROMOESTIRENO

O α -bromoestireno **1** foi preparado pelo método clássico de bromação – deidrobromação do estireno sob as condições otimizadas e desenvolvidas pelo nosso

grupo de pesquisa.³⁵ O α -bromoestireno foi obtido com 85% de rendimento, em acordo com a literatura.

3.2.2. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA OS EXPERIMENTOS DE ACOPLAMENTO HECK ENTRE ÁLCOOL ALÍLICO E HALETOS DE VINILA

Em um experimento típico, o brometo de vinila (1 mmol) e o álcool alílico (1,2 mmol) foram adicionados a uma solução contendo - Pd(OAc)₂ (0,02 mmol)/ fosfina (0,03 mmol)/ base (1,2 ou 2,0 mmol)- dissolvidos em solvente previamente degasado. A mistura foi magneticamente agitada pelo tempo apropriado em um tubo selado, sob ambiente inerte e aquecido em banho de silicone. Os experimentos de acoplamento sob condições otimizadas foram conduzidos sob atmosfera comum por apresentarem o mesmo resultado quando realizados em atmosfera de argônio. A concentração dos componentes é dada nas tabelas 4 e 5. Em intervalos de tempo apropriados, sob atmosfera inerte, alíquotas foram tomadas e analisadas por CG.

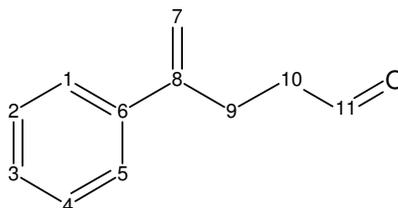


Figura 10: 4-fenilpent-4-enal: (2a)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ _H: 9,77 (t, 1H, C¹¹H₁₀H₁₁, J³₁₁₋₁₀= 3 Hz); 7,29-7,14 (m, 5H); 5,24 (d, 1H, C⁷H_aH_b, J²_{1b-1a}=2 Hz); 5,00 (d, 1H, C⁷H_aH_b, J²_{1a-1b}=2 Hz); 2,76 (t, 2H, C⁹H₁₀H₉, J³₁₀₋₉=7,5 Hz); 2,49 (dt, 2H, C¹⁰H₉H₁₀, J³₉₋₁₀=7,5 Hz, C¹⁰H₁₁H₁₀, J³₁₁₋₁₀=3,0 Hz);

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ _C: 201,83 (C¹¹) 146,49 (C⁸); 138,60 (C⁶); 129,01; 128,39; 125,99 (C¹ – C⁵); 113,03 (C⁷); 42,32 (C¹⁰); 27,59 (C⁹); MS (*m/z* rel int): 160(2);

131(7); 118(100); 115(20); 103(20); 91(22); 78(15); 77(21); 65(7); 51(22). Produto não isolado e identificado em uma mistura.

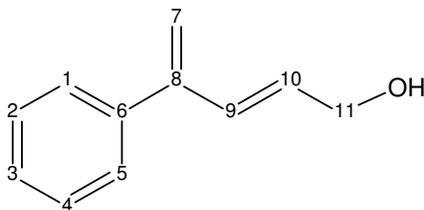


Figura 11: (2E)-4fenilpenta-2,4-dien-1-ol: (2b)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,28-7,24 (m, 5H); 6,47 (d, 1H, $\text{C}^9\text{H}_{10}\text{H}_9$, $J^3_{10-9} = 15,7$ Hz); 5,76 (dt, 1H, $\text{C}^{10}\text{H}_9\text{H}_{10}$, $J^3_{9-10} = 15,5$ Hz, $J^3_{11-10} = 5,0$ Hz); 5,26 (sl, 1H); 5,06 (sl, 1H); 4,16 (d, 2H, $\text{C}^{11}\text{H}_{10}\text{H}_{11}$, $J^3_{10-11} = 5,0$ Hz); MS (m/z rel int): 160(13); 143(10); 142(68); 141(51); 131(50); 130(16); 129(100); 128(54); 127(24); 118(61); 117(49); 116(22); 115(55); 105(11); 104(17); 103(48); 102(17); 91(63); 78(26); 77(54); 65(17); 63(21); 57(10); 54(10); 53(24); 52(13); 51(57); 50(24); 43(11). Produto não isolado e identificado em uma mistura.

3.2.3. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA A SEQUÊNCIA ACETALIZAÇÃO – HIDROGENAÇÃO – DEACETALIZAÇÃO DA CARBONILA DO PRODUTO 2A.

As etapas subsequentes de proteção da carbonila e desproteção, bem como a hidrogenação da insaturação, foram feitas pelos métodos clássicos descritos a seguir.

Para a etapa de acetalização da carbonila, a solução filtrada obtida da etapa anterior de acoplamento Heck e 0,2 mL de etilenoglicol com quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico, previamente seco sob vácuo, foram adicionados em um balão de 50 mL. A solução reagiu sob condições de refluxo por 12 horas em um balão conectado a um Dean-Stark. A mistura foi então resfriada até a temperatura ambiente,

extraída com acetato de etila (60 mL) e lavada com NaHCO₃ (10 mL) e solução salina (10 mL), e seca com auxílio de MgSO₄. Após filtração, o solvente foi evaporado gerando um produto com aspecto de um óleo claro.

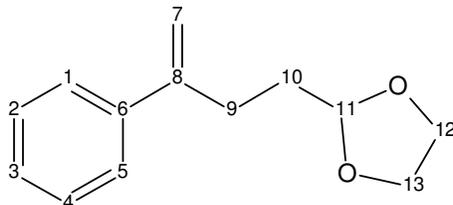


Figura 12: 2-(3-fenilbut-3-en-1-il)-1,3-dioxolano

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,26-7,15 (m, 5H); 5,21 (d, 1H, C⁷H_bH_a, J³_{1a-1b} = 1,2 Hz); 5,01 (d, 1H, C⁷H_aH_b, J³_{1b-1a} = 1,2 Hz); 4,83 (t, 1H, C¹¹H₁₀H₁₁, J³₁₁₋₁₀ = 4,6 Hz); 3,76-3,89(m, 4H, C¹²H, C¹³H); 2,55 (t, 2H, C⁹H₁₀H₉, J³₁₀₋₉ = 8,1 Hz); 1,75 (dt, 2H, C¹⁰H₉H₁₀, J³₉₋₁₀ = 8,1 Hz, C¹⁰H₁₁H₁₀, J³₁₀₋₁₁ = 4,5 Hz);

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ_C: 147,52 (C⁸); 140,79 (C⁶); 128,75-125,25 (C¹ – C⁵); 112,23 (C⁷); 103,94 (C¹¹); 64,81 (C¹² e C¹³); 32,45 (C¹⁰); 29,36 (C⁹); MS (*m/z* rel int): 204(5); 118(15); 115(17); 91(14); 86(100); 77(13); 73(77); 51(15); 45(67); 43(15); 42(25). Produto não isolado e identificado em uma mistura.

A reação de hidrogenação realizada sob pressão supra-atmosférica foi feita em um reator tipo autoclave de aço inox de 100 mL com agitação magnética e acompanhada por CG usando um sistema de amostragem. Numa reação típica de hidrogenação, *ca.* de 1 mmol de substrato foi dissolvido em 10 mL de ciclo-hexano contendo 0,01 mmol de catalisador de Wilkinson – RhCl(PPh₃)₃ – a autoclave foi pressurizada com 20 atm de hidrogênio, a reação foi conduzida a 100 °C por 5 horas.

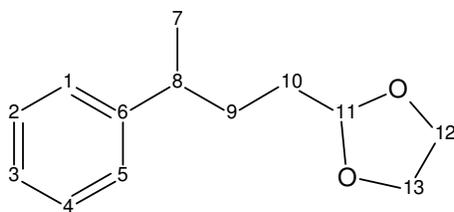


Figura 13: 2-(3-fenilbutil)-1,3-dioxolano

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,22-7,08 (m, 5H); 4,72 (t, 1H, $\text{C}^{11}\text{H}_{10}\text{H}_{11}$, $J^{11-10} = 4,8$ Hz); 3,69-3,86(m, 4H, C^{12}H , C^{13}H); 2,62 (m, 1H, $\text{C}^8\text{H}_7\text{H}_8$); 1,63-1,44 (m, 4H); 1,18 (d, 3H, $\text{C}^7\text{H}_8\text{H}_7$, $J^{7-8} = 6,9$ Hz);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 146,99 (C^6); 128,28 (C^4 e C^2); 126,92 (C^1 e C^5); 125,87 (C^3); 104,49 (C^{11}); 64,74 (C^{12} e C^{13}); 39,75 (C^8); 32,29 (C^{10}); 32,00 (C^9); 22,24 (C^7); MS (m/z rel int): 206(01); 201(01); 144(25); 118(32); 105(17); 91(09); 86(28); 76(10); 73(100); 45(41). Produto não isolado e identificado em uma mistura.

Para a desproteção da carbonila, a solução obtida na etapa de hidrogenação reagiu com uma mistura 3/1 de dioxano/água destilada. Quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico foram adicionadas à reação. A mistura reagiu por cerca de 1 hora, sob refluxo, em um balão de 50 mL. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, depois extraída com diclorometano (20 mL) e lavada com água, então seca com MgSO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado gerando o produto com aspecto de um óleo. O produto final foi obtido sob as condições otimizadas de reação com 65% de rendimento.

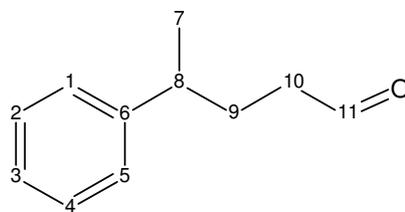


Figura 14: 4-fenilpentanal

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 9,54 (sl, 1H); 7,19-7,04 (m, 5H); 2,61(qd, 1H, $\text{C}^8\text{H}_7\text{H}_8$, $J^3_{8-7} = 6,9$ Hz; $\text{C}^8\text{H}_9\text{H}_8$, $J^3_{8,9} = 1,8$ Hz); 2,16-2,22 (m, 4H); 1,28 (d, 3H, $\text{C}^7\text{H}_8\text{H}_7$, $J^3_{7-8} = 6,9$ Hz)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 202,30 (C^{11}) 145,85 (C^6); 128,37 (C^4 e C^2); 126,81(C^1 e C^5); 126,14 (C^3); 41,98 (C^{10}); 39,13 (C^8); 30,13 (C^9); 22,19 (C^7); MS (m/z rel int): 162(07); 119(17); 118(99); 117(36); 105(100); 103(23); 91(35); 79(28); 78(20); 77(43); 51(30); 41(18).

3.2.4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Para este trabalho sistemas catalíticos multicomponentes foram usados. Fosfinas simples, bases comercialmente disponíveis e condições suaves de reação têm sido testadas em nossos experimentos com sucesso.

Estudou-se o acoplamento entre o α -bromoestireno e o prop-2-enol usando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como precursor catalítico. Foi feita uma série de experimentos com mudanças sucessivas nas variáveis de reação, a saber: tipo e concentração de fosfinas, tipo de base e temperatura. Sob as condições de reação investigadas, o produto majoritário foi o aldeído **2a** (4-fenilpent-4-enal). Como subprodutos foram identificados por espectrometria de massas outros produtos de acoplamento isoméricos do aldeído, o álcool **2b**. Também como subprodutos de menor interesse, foram identificados produtos de homoacoplamento do estireno, acetofenona e o próprio estireno. Resultados representativos estão explicitados na tabela 4. Dentre as fosfinas e bases avaliadas, a

combinação DPPB e Na₂CO₃ resultou na melhor seletividade para o produto **2a** em rendimentos bastante razoáveis. As melhores condições de reação foram obtidas com o uso de DPPB / Na₂CO₃ / 100°C / 6 horas, gerando **2a** com 70 % rendimento (exp. 18). Este produto foi previamente obtido pelo acoplamento do fenilacetileno com álcool alílicos na presença de água e catalisado por complexos organometálicos de rutênio gerando com 58% de conversão uma mistura dos aldeídos 4-fenilpent-4enal (**2a**) e 5-fenilpent-4-enal (68/32).³¹

Tabela 4: Experimentos de acoplamento entre o α -bromoestireno e álcool alílico – experimentos preliminares

Exp. ^a	Fosfina	Base / mmol	Conv./ %	Selet. (2a+2b) / %	Razão 2a/2b	Rend. 2a/ %
1	--	CS ₂ CO ₃ / 1.2	5	0	0	0
2	PPh ₃	K ₂ CO ₃ / 1.2	66	77	0,6	19
3	PPh ₃	CS ₂ CO ₃ / 1.2	45	49	1,9	14
4	P(oTol) ₃	CS ₂ CO ₃ / 1.2	20	76	2,8	11
5	DPPF	CS ₂ CO ₃ / 1.2	93	79	0,6	28
6	DPPF	Na ₂ CO ₃ / 1.2	24	100	1,3	14
7	DPPF	Et ₃ N / 2.0	55	95	1,2	29
8	DPPP	CS ₂ CO ₃ / 1.2	82	84	2	46
9	DPPB	NaOAc / 2.0	29	100	4,6	24
10	DPPB	Et ₃ N / 2.0	48	91	90	43
11	DPPB	CS ₂ CO ₃ / 1.2	66	91	4,3	49
12	DPPB	K ₂ CO ₃ / 1.2	71	86	1,7	38
13	DPPB	Na ₂ CO ₃ / 1.2	39	97	96	37

^a[α -bromoestireno] = 1mmol; [Pd(OAc)₂] = 0,02mmol; [fosfina] = 0,03mmol; [álcool alílico] = 1,2mmol; 4mL dioxano deaerado; 80 °C, tempo de reação 24 h.

Tabela 5: Experimentos de acoplamento entre o α -bromoestireno e álcool alílico

Exp. ^a	Fosfina	Base / mmol	Temp./	Tempo/	Conv./	Selet.	Razão	Rend.
			°C	h	%	(2a+2b) / %	2a/2b	2a/ %
14	PPh ₃	Na ₂ CO ₃ / 1.2	100	6	70	75	0,9	25
15	P(oTol) ₃	Na ₂ CO ₃ / 1.2	100	6	47	80	0,8	17
16	DPPE	Na ₂ CO ₃ / 1.2	100	6	40	63	3,2	19
17	DPPP	Na ₂ CO ₃ / 1.2	100	6	85	80	3,1	51
18	DPPB	Na ₂ CO ₃ / 1.2	100	6	100	88	3,6	70
19	DPPB	Na ₂ CO ₃ / 6.0	100	6	100	93	2,6	67
20	DPPB	Et ₃ N / 2.0	100	6	60	87	3,8	41
21	DPPB	Na ₂ CO ₃ / 1.2	120	2	91	78	3	53
22	DPPE	Na ₂ CO ₃ / 1.2	120	2	51	56	3,5	22
23	--	Na ₂ CO ₃ / 1.2	80	24	60	0	0	0

^a[α -bromoestireno] = 1mmol; [Pd(OAc)₂] = 0,02mmol; [fosfina] = 0,03mmol; [álcool alílico] = 1,2mmol; 4mL dioxano deaerado.

O acompanhamento cinético de experimentos selecionados (Tabelas 7 e 8, exps 13, 18 e 21) mostrou que o aumento de 20 °C na reação aumenta a taxa de consumo do α -bromoestireno *ca.* de 3,6 vezes e a taxa de formação do aldeído **2a** aumenta 2,5 vezes (Figuras 48 e 49). Utilizando os dados cinéticos de reações feitas a várias temperaturas e a média da equação de Arrhenius, foi possível calcular a energia de ativação da reação para a formação do produto **2a** resultando num total de 54,24 kJmol⁻¹ numa faixa de temperatura de 80 - 120 °C (Figura 18). Para a conversão do substrato, a energia de ativação calculada, para a mesma faixa de temperatura, foi de 74,63 kJmol⁻¹ (Figura 17). Em um experimento conduzido na ausência de fosfina, pode-se perceber que não houve

a formação de nenhum produto detectável por CG embora o α -bromoestireno tenha apresentado 60% de conversão (Tabela 5, exp. 23). É sugerida, entretanto, a formação de oligômeros de alta massa molecular como resultado da decomposição do α -bromoestireno.

O acompanhamento cinético foi registrado nos gráficos de concentração versus tempo. (figs. 15 e 16).

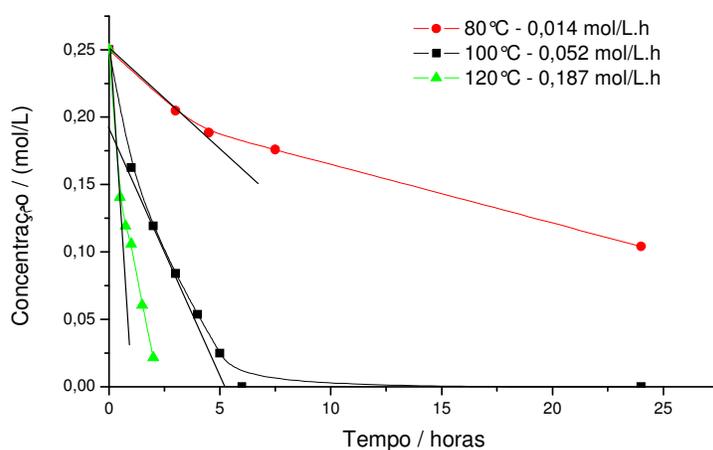


Figura 15: Consumo do substrato para reações selecionadas 11, 18 e 21 *versus* tempo.

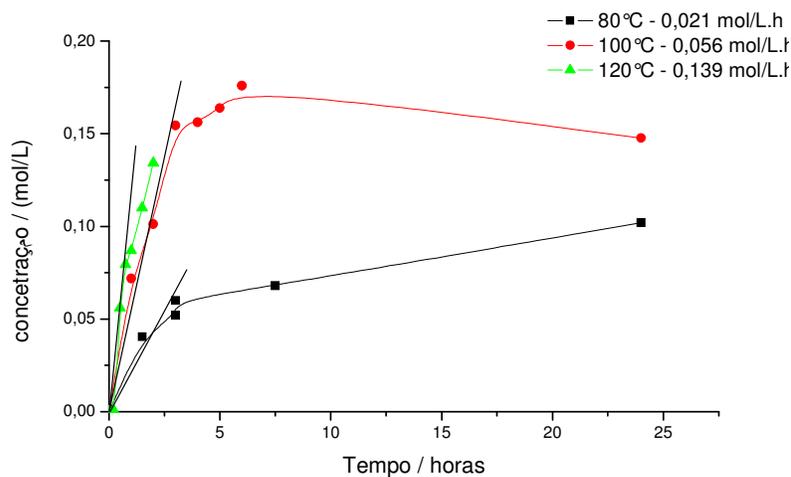


Figura 16: Formação do aldeído 2a para reações selecionadas 11, 18 e 21 *versus* tempo.

A relação de Arrhenius foi obtida do acompanhamento cinético de experiências selecionadas a diversas temperaturas. Os resultados estão explicitados nas figuras 17 e 18.

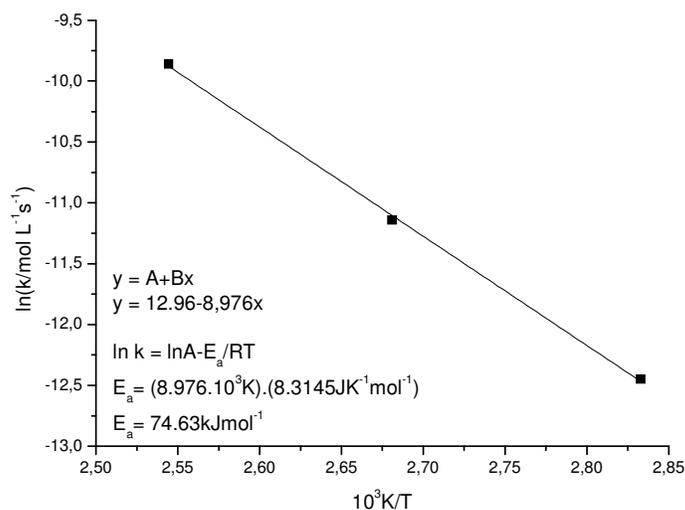


Figura 17: Relação de Arrhenius para a conversão do substrato.

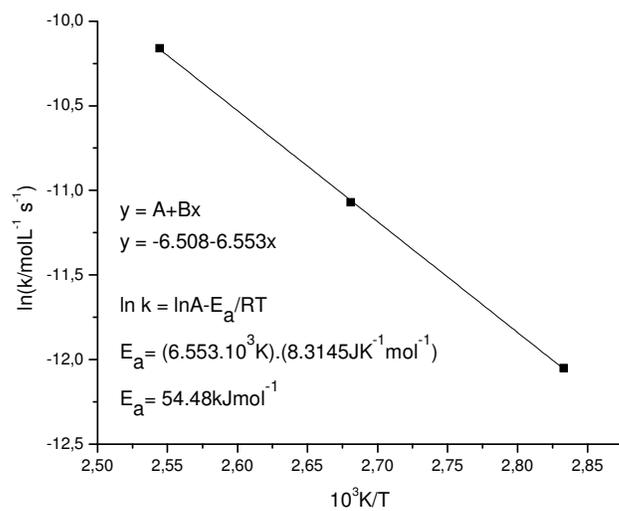


Figura 18: Relação de Arrhenius para a formação do aldeído 2a.

$$E_a = \Delta H^* + RT$$

K_b = constante de Boltzman

$$\Delta S^* = \ln A - \ln \left(\frac{K_b T}{h} \right) - 1$$

h = constante de Planck

$$54480 \text{ Jmol}^{-1} = \Delta H^* + 8,3145 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1} 373 \text{ K}$$

$$\Delta H^* = 51,38 \text{ kJmol}^{-1} \text{ para a formação do aldeído } \mathbf{2a}$$

$$74630 \text{ Jmol}^{-1} = \Delta H^* + 8,3145 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1} 373 \text{ K}$$

$$\Delta H^* = 71,53 \text{ kJmol}^{-1} \text{ para a conversão do substrato}$$

$$\Delta S^* = \ln A - \ln [(1,380648 \cdot 10^{-23} \text{ JK}^{-1} \cdot 373 \text{ K}) / 6,626069 \cdot 10^{-34}] - 1$$

$$\Delta S^* = 12,96 - 28,68 - 1 = -16,72 \text{ U.A. para a conversão do substrato}$$

$$\Delta S^* = 6,508 - 28,68 - 1 = -23,172 \text{ U.A. para a formação do aldeído } \mathbf{2a}$$

Uma variação tão baixa de ΔS^* só pode ser obtido por um estado de mais alta energia altamente ordenado. As estruturas intermediárias propostas na figura 21 corroboram com a hipótese da baixa variação de ΔS^* . São apresentadas nesta figura duas estruturas altamente ordenadas e com poucos graus de liberdade rotacionais.

Foram feitos também alguns estudos comparativos do efeito da concentração da fosfina numa reação modelo cf. (exp. 18, tab. 5). A relação da razão P/Pd e a formação do aldeído **2a** pode ser visualizada na figura 19. O gráfico da figura 20 foi construído com os rendimentos do produto **2a** obtidos no gráfico 19 em um tempo de 2 horas em função da razão P/Pd.

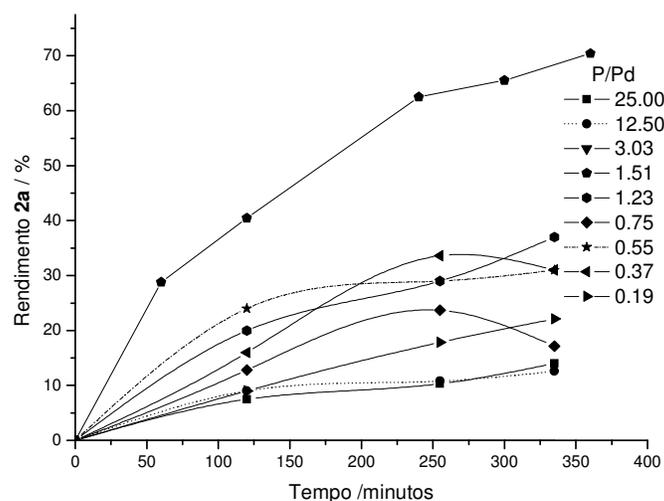


Figura 19: Formação do aldeído em função do tempo para várias razões de P/Pd

Como pode ser visto no gráfico (Fig. 20), a formação do aldeído **2a** segue uma tendência linear sob a influência da concentração da fosfina até um ponto máximo de 1,51 - razão P/Pd que é correspondente à concentração de 0,03 mmol de fosfina. Após este ponto, cada incremento na concentração da fosfina colabora com um decaimento exponencial da formação do aldeído **2a**.

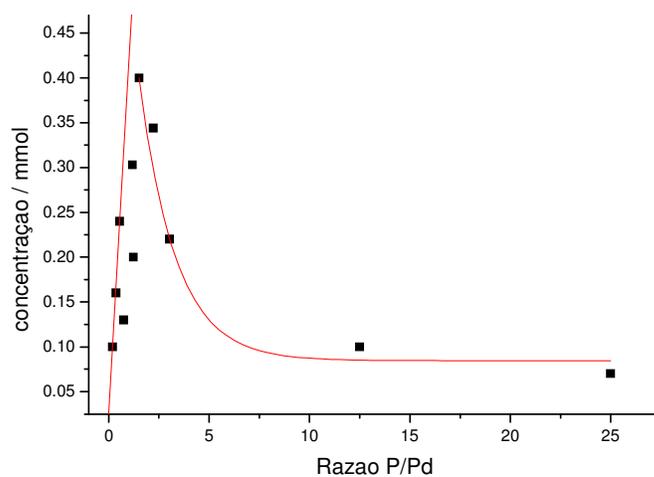
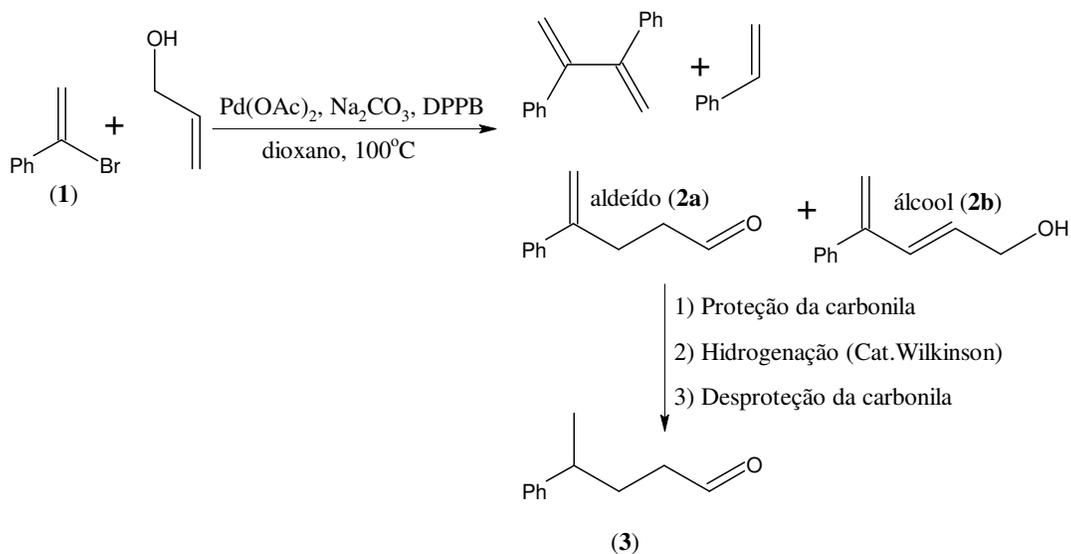


Figura 20: Concentração do aldeído **2a** em função da razão P/Pd por 2 horas de reação.

A fosfina usada nos experimentos comparativos da figura 20 é uma fosfina bidentada, DPPB. Como pode ser visto no gráfico, o aumento na concentração de DPPB até um máximo de P/Pd - 1,51 sugere o aumento na formação da espécie cataliticamente ativa até este ponto. Acima deste valor, o impedimento estérico causado pela coordenação da fosfina, tem o efeito de bloquear os sítios ativos da espécie catalítica e podem, eventualmente, prevenir a etapa de adição oxidativa do α -bromoestireno e a de inserção do álcool alílico no complexo, dificultando a formação do produto aldeídico. O verdadeiro efeito das fosfinas neste tipo de reação ainda permanece um ponto obscuro e passível de investigações.

Os experimentos 9-13 da tabela 4 nos sugerem que as bases são uma importante variável na atividade do sistema catalítico. Em contrapartida, a alteração das fosfinas e seus respectivos ângulos de quelação, também, promovem significativas alterações nos resultados, porém nenhuma hipótese conclusiva pode ser inferida tendo como suporte apenas os resultados destes experimentos.

Os estudos do acoplamento cruzado entre um álcool alílico simples e o α -bromoestireno foram bastante úteis na síntese do 4-fenilpentanal (Esquema 6). Este aldeído tem sido usado com sucesso por Lee *et al* como um inibidor da subtilisina Carlsberg e a-quimotripsina.³² Os enantiômeros *R* e *S* apresentaram diferentes magnitudes de inibição. Algumas rotas complexas de síntese para gerar o 4-fenilpentanal têm sido propostas por Chalk *et al* e Larock *et al*.³⁶



Esquema 6: Método de obtenção do 4-fenilpentanal via acoplamentos cruzados de Heck.

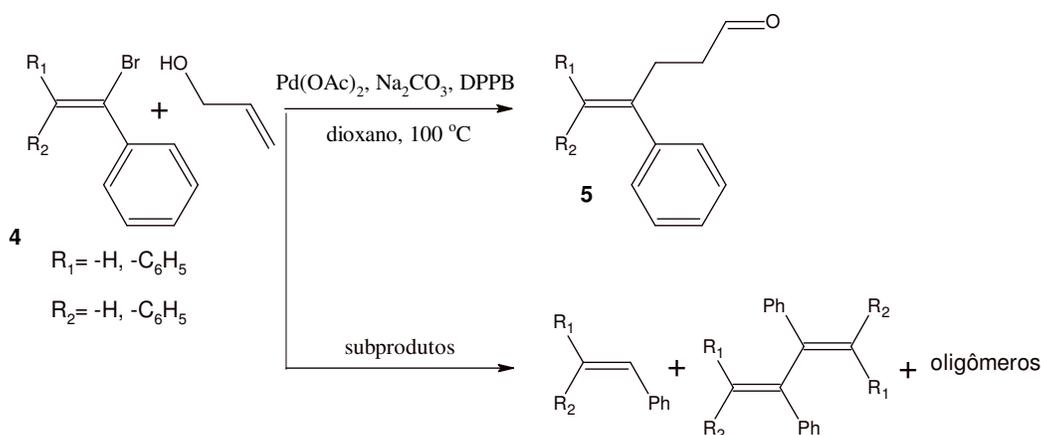
Experimentos feitos com brometos de arila di e trissubstituídos também formaram o produto aldeídico derivado do acoplamento Heck. Estes produtos foram identificados por espectrometria de massas (esquema 7, tab. 9, exps 1-3). Os resultados dos experimentos feitos com olefinas di- e trissubstituídas suportam a hipótese de que o aumento do impedimento estéreo dificulta a formação do produto principal do acoplamento Heck. O impedimento estéreo causado pela coordenação do substrato apresenta o mesmo efeito da coordenação das olefinas volumosas.

A adição de outro grupo substituinte -Ph nos brometos de vinila, usando as mesmas condições padrão de reação *cf.* (exp. 18, tab. 8, exp. 1 tab. 9), diminui significativamente o rendimento para o aldeído. Sob estas circunstâncias, reações de dealogenação, assim como decomposições não catalíticas do substrato podem ser favorecidas.

Tabela 6: Experimentos de acoplamento de haletos de arila di- e trissubstituídos e álcool alílico

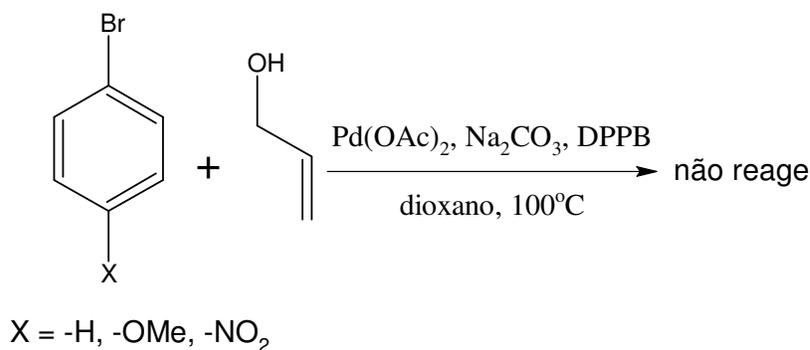
Exp ^a	R ¹	R ²	Conversão/ %	Selet. aldeído / %	Rend / %
1 ^b	H	H	100	69	69
2 ^c	C ₆ H ₅	H	89	74	66
3 ^d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	50	40	20

^aCondições de reação: 1 mmol substrato, 0,02 mmol de Pd(OAc)₂, 0,03 mmol de DPPB, 1,2 mmol de Na₂CO₃, dioxano 4mL, 100 °C. ^bSubstrato: α-bromoestireno. ^cSubstrato: halogenado dissubstituído. ^dSubstrato: halogenado trissubstituído.



Esquema 7: Acoplamento Heck em haletos de arila di e trissubstituídos com o álcool alílico

Em estudos comparativos usando álcool alílico e haletos de arila substituídos sob as mesmas condições padrão de reação (Tabela 5, exp. 18), os respectivos substratos demonstraram alta estabilidade e nenhuma reatividade (esquema 8). Foram testados, bromobenzeno, 4-bromoanisol e 4-bromonitrobenzeno. O álcool alílico permaneceu estável mesmo após 24 horas de reação!



Esquema 8: Arilação do álcool alílico

Por comparação, o α -bromoestireno mostrou alta reatividade, e, foi facilmente convertido em produto, até mesmo sob as condições clássicas de acoplamentos Heck, com variações significativas no rendimento devido a mudanças nas variáveis de reação.

Como possível explicação para a alta reatividade do α -bromoestireno com o álcool alílico, é sugerida a formação de um complexo quelato intermediário. O complexo quelato sugerido pode ser formado devido a uma interação tipo π com o grupo olefínico (C4-C5) e uma interação σ com C2 (Fig. 21). A eliminação β do H ligado ao carbono 1 gera o enol que é facilmente convertido no aldeído **2a**. Para o subproduto detectado, o álcool alílico **2b**, atribui-se a formação de um complexo intermediário com o paládio coordenado ao carbono 2 e ao oxigênio da hidroxila, como apresentado na segunda molécula da figura 21. A eliminação β do H ligado ao carbono 3 gera o álcool corresponde **2b**. Um ciclo catalítico simplificado é proposto para esta reação (Esquema 9).

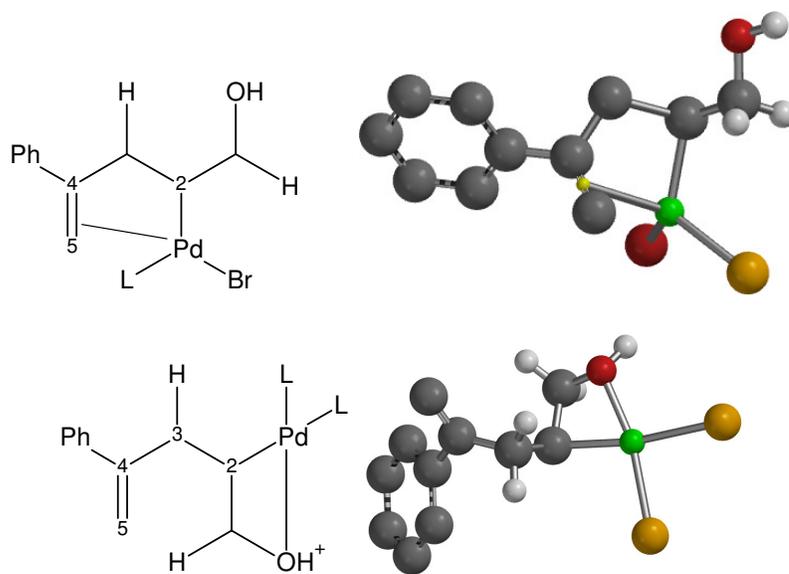
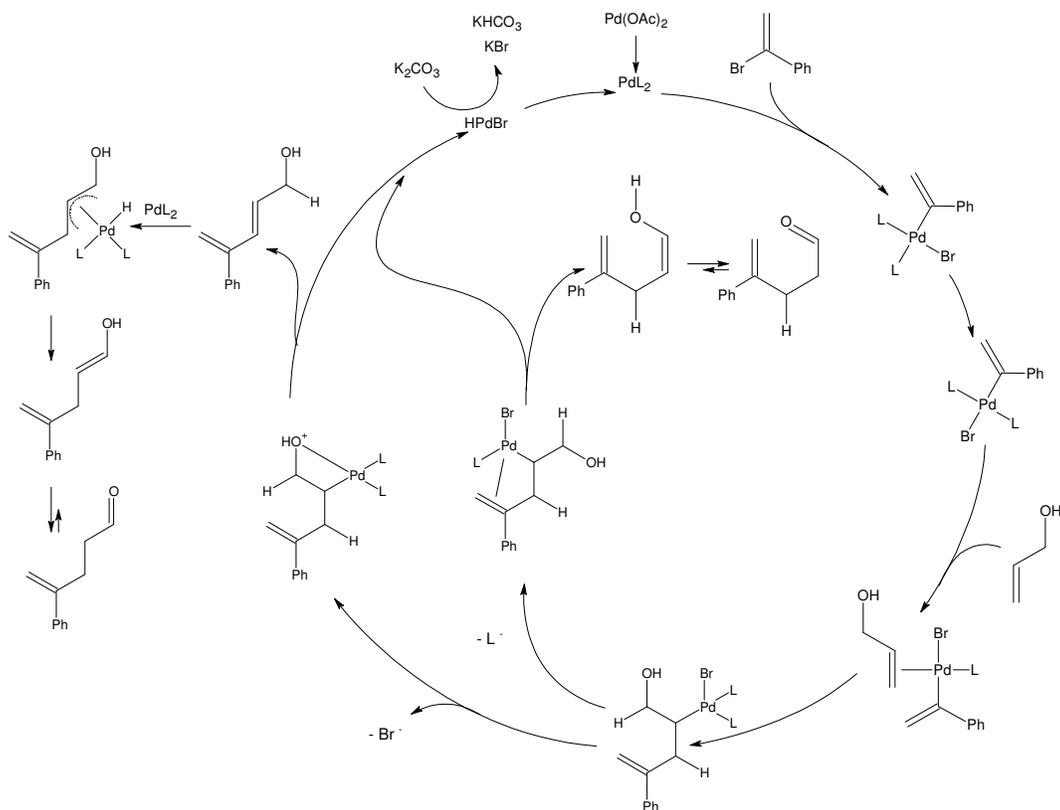


Figura 21: Complexos intermediários propostos.



Esquema 9: Ciclo catalítico proposto para o acoplamento entre o haleto de arila e o álcool alílico

3.2.5. CONCLUSÕES PARCIAIS

O sistema de acoplamento Pd / DPPB / Na₂CO₃ foi o mais eficiente para o acoplamento de brometos de vinila α -arilados (α -bromoestireno) e álcool alílico. Significantes mudanças nos resultados puderam ser percebidas alterando os parâmetros de reações, a saber: a composição das bases e das fosfinas, assim como a razão P / Pd. O produto principal do acoplamento foi o aldeído (4-fenilpent-4-enal) e foi obtido com *ca.* de 70% de rendimento. O produto principal da etapa de acoplamento foi usado eficientemente em passos subsequentes de hidrogenação da dupla vinílica gerando o 4-fenilpentanal com 65% de rendimento em 4 etapas. Resultados complementares obtidos com brometos de vinila α -arilados di e trissubstituídos geraram o mesmo tipo de produto carbonilado. Devido à similaridade entre as estruturas e baseando-se em resultados empíricos, um mecanismo de reação é proposto. Embora este sistema de acoplamento para o álcool alílico tenha sido bem desenvolvido, replicatas posteriores com outro lote do álcool alílico mostraram resultados bastante diferentes dos anteriores. Novos estudos precisam ser feitos para aferir o motivo da alteração da reatividade do sistema ao alterar o frasco reagente do álcool alílico.

3.3. SISTEMAS SIMPLES DE ACOPLAMENTO HECK PARA A DERIVATIZAÇÃO DE MONOTERPENOS: A BUSCA PELA INOVAÇÃO NA INDÚSTRIA DE QUÍMICA FINA.

Acoplamentos Heck e monoterpênos são duas palavras chaves que se combinadas se tornam muito raras nos bancos de dados científico-tecnológicos. Apesar da importância de ambos os assuntos, ainda é muito raro encontrar na literatura trabalhos que envolvam esse tipo de acoplamento e monoterpênos. Os monoterpênos podem ser muito bem utilizados como plataformas para moléculas muito mais

complexas e com um interesse científico-comercial mais elevado. Os monoterpênicos são matéria-prima, barata, abundante e renovável.

Um dos raríssimos trabalhos encontrados referenciando o acoplamento entre haletos de arila e o linalol foi descrito por Berthiol.³⁷ Derivados do al-1-quin-3-ol e éteres alílicos foram testados em reações com condições de acoplamento bastante específicas. Tedicyp, uma fosfina bastante sofisticada - tetradentada - foi testada como ligante nesse tipo de reação. Os rendimentos apresentados pelo trabalho de Berthiol são razoavelmente altos e o sistema catalítico testado, apesar de um pouco sofisticado, se apresentou bastante eficiente (Figura 22).

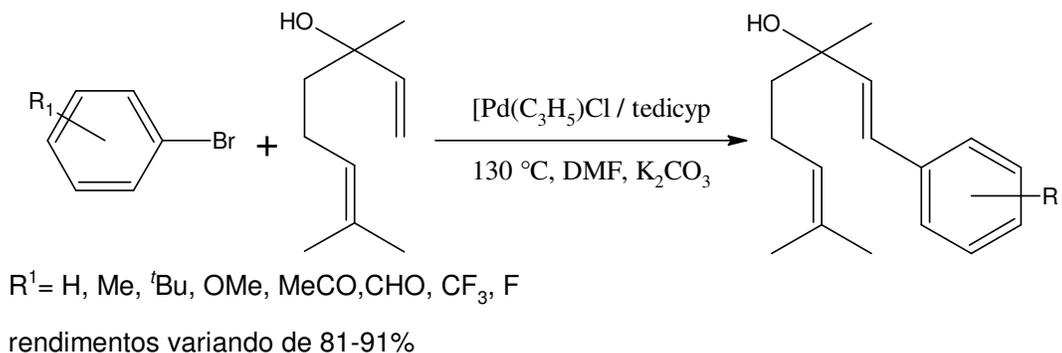


Figura 22: Acoplamento Heck entre linalol e halilaromáticos usando tedicyp como fosfina³⁷

Algumas substâncias naturais, embora, ainda hoje, não sejam obtidas via rotas sintéticas que utilizem acoplamentos cruzados, podem ser fragmentadas em uma parte terpênic e outra parte aromática. O 4-nerolidilcatecol, por exemplo, possui uma parte da molécula derivada do nerolidol e outra do catecol. Apresenta, além de tudo, importantes atividades biológicas e também é capaz de agir como filtro químico de grande importância nas formulações de bloqueadores solares (c.f. Figura 23).³⁸

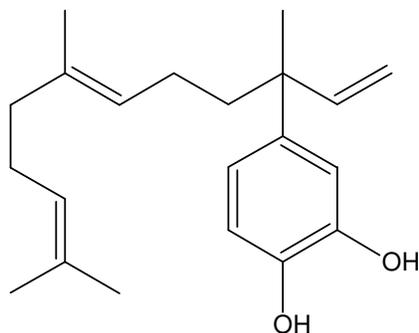


Figura 23: 4-nerolidilcatecol

As moléculas da família das “*cinnacassides*”, com estrutura apresentada abaixo, são derivadas do óxido de linalol e é obtida no extrato da *Cinnamomum cassia*. Como pode ser visto na figura 24, esta molécula apresenta um fragmento derivado do óxido de linalol ligado a um anel aromático.

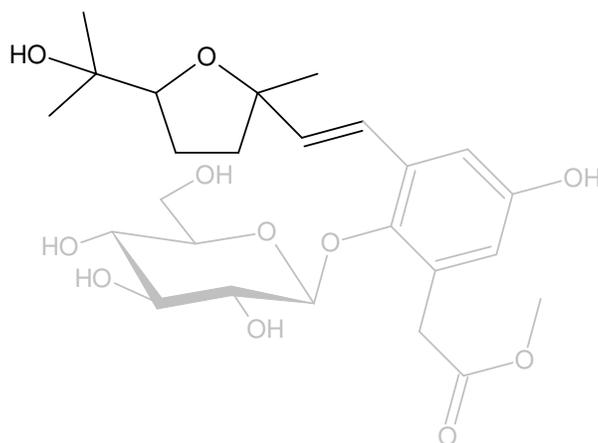


Figura 24: Referência do óxido de linalol acoplado³⁹

Cinnamomum cássia possui origem chinesa e é economicamente bastante valiosa. Usada pela cultura milenar da medicina chinesa, possui efeito de induzir perspiração, tratamento de tosse, neurose gastrointestinal, diarreia, amenorreia, dismenorreia, impotência, artralgia, edema e palpitação cardíaca. Investigações farmacológicas indicam que o extrato cru ou compostos isolados desta espécie possuem

uma ampla variedade de atividades, incluindo inseticida, antimicrobica, antiúlcera, anti-inflamatório, vasodilatador, imunossupressão, prevenção de morte neuronal, inibição de tirosinase e anticâncer, antioxidante, antirradical livre, bem como, anti-diabetes, inibição das atividades aldose redutase.³⁹

3.4. ACOPLAMENTOS HECK EM MONOTERPENOS

Os produtos obtidos nessa parte do trabalho são inéditos, porém, possuem esqueletos carbônicos que podem servir, como dito anteriormente, como intermediários para sínteses totais de importantes substâncias.

3.4.1. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA AS REAÇÕES DE ACOPLAMENTOS HECK ENTRE HALETOS DE ARILA E MONOTERPENOS

Em um experimento típico de acoplamento entre haleto de arila e o correspondente terpeno, uma solução contendo Pd(OAc)₂ / fosfina / base / substrato e solvente (DMF) previamente degasado foram agitados magneticamente por um intervalo de tempo necessário em um tubo selado tipo Schlenk sob atmosfera inerte. O aquecimento do tubo foi feito em um banho de óleo. A concentração dos componentes é dada nas tabelas 7-8. Para as experiências de acompanhamentos cinéticos, alíquotas são retiradas sob atmosfera inerte e analisadas em intervalos de tempo apropriados. Os produtos de acoplamentos obtidos foram purificados por destilação horizontal sob pressão reduzida em um forno de bolas após remoção do solvente com um workup água/diclorometano (9x10 mL). O óleo residual foi filtrado em celite e caracterizado.

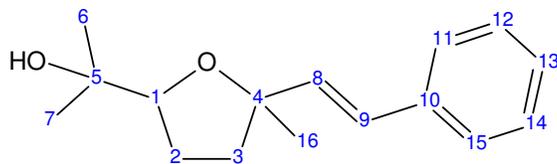


Figura 25: 2-{5-metil-5-[(*E*)-2-fenilvinil]tetraidrofurano-2-il}propano-2-ol

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,35 (d, 1H, $\text{C}^{15}\text{H}_{14}\text{H}_{15}$, $J^{14-15} = 7,6$ Hz, $\text{C}^{11}\text{H}_{10}\text{H}_{11}$, $J^{10-11} = 7,6$ Hz); 7,27 (d, 2H, $\text{C}^{12}\text{H}_{11}\text{H}_{12}$, $J^{11-12} = 7,6$ Hz, C^{14}H , $J^3 = 7,6$ Hz); 7,18 (d, 1H, C^{13}H , $J^3 = 7,6$ Hz); 6,54 ou 6,55 (d, 1H, $\text{C}^9\text{H}_8\text{H}_9$, $J^{9,8} = 16,0$ Hz); 6,23 ou 6,33 (d, 1H, $\text{C}^8\text{H}_9\text{H}_8$, $J^{8,9} = 16,0$ Hz); 3,80-3,90 (m, 1H); 1,90-2,00 (m, 1H); 1,70-1,90 (m, 3H); 1,39 ou 1,40 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,15 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 86,97 ou 86,82 (C^1); 27,91 ou 27,70 (C^2); 39,30 ou 39,71 (C^3); 84,01 ou 84,33 (C^4); 72,65 ou 72,57 (C^5); 25,55 ou 25,77 (C^6); 28,59 (C^7); 136,73 ou 137,09 (C^8); 128,60 ou 128,71 (C^9); 138,31 ou 138,26 (C^{10}); 127,7 (C^{11}); 129,83 (C^{12}); 127,88 ou 128,19 (C^{13}); 129,83 (C^{14}); 127,7 (C^{15}); 28,43 ou 27,65 (C^{16});

MS (m/z rel int): 144(100); 129(89); 91(48); 143(41); 59(28); 128(26); 127(23); 246(22); 145(18); 43(16); 169(15); 231(12); 130(12); 115(11); 141(10); 170(9); 117(9); 157(9); 187(8); 142(7).

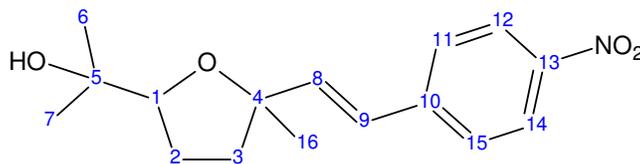


Figura 26: 2-{5-metil-5-[(*E*)-2-(4-nitrofenil)vinil]tetraidrofurano-2-il}propano-2-ol

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,19 (d, 1H, $\text{C}^{12}\text{H}_{11}\text{H}_{12}$, $J^{12-11} = 8,6$ Hz, $\text{C}^{14}\text{H}_{15}\text{H}_{14}$, $J^{14-15} = 8,6$ Hz); 7,54 (d, 1H, $\text{C}^{11}\text{H}_{12}\text{H}_{11}$, $J^{11-12} = 8,6$ Hz, $\text{C}^{15}\text{H}_{14}\text{H}_{15}$, $J^{15-14} = 8,6$ Hz); 6,65 (d, 1H, $\text{C}^9\text{H}_8\text{H}_9$, $J^{9,8} = 16,0$ Hz); 6,51 ou 6,59 (d, 1H, $\text{C}^8\text{H}_9\text{H}_8$, $J^{9,8} = 16,0$ Hz); 3,90-4,00 (m, 1H); 1,80-2,05 (m, 4H); 1,47 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,22 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 147,87 (C^{13}); 145,00 (C^{10}); 141,97 ou 142,09 (C^8); 128,18 (C^{11} e C^{15}); 125,94 (C^9); 125,16 (C^{12} e C^{14}); 87,30 ou 86,87 (C^4); 84,21 ou 83,82 (C^1); 72,60 ou 72,47 (C^5); 39,57 ou 39,26 (C^3); 27,76 ou 27,62 (C^2); 27,41 ou 26,53 (C^{16}); 25,52 (C^7); 25,27 (C^6).

MS (m/z rel int): 91(100); 143(96); 183(61); 59(53); 141(48); 184(46); 129(42); 157(42); 43(38); 155(29); 201(27); 142(25); 169(24); 156(24); 115(23); 128(22); 92(21); 117(20); 145(20); 93(19); 158(18); 41(15); 144(15); 65(14); 71(13); 105(12); 55(12); 127(11); 260(5).

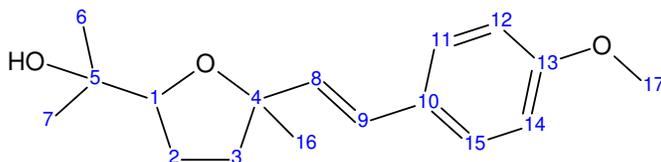


Figura 27: 2-{5-[(*E*)-2-(4-metoxifenil)vinil]-5-metiltetraidrofurano-2-il}propan-2-ol

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,25 (d, 2H, $\text{C}^{11}\text{H}_{12}\text{H}_{11}$, $J^3_{12-11} = 8,6$ Hz, $\text{C}^{15}\text{H}_{14}\text{H}_{15}$, $J^3_{14-15} = 8,6$ Hz); 6,78 (d, 2H, $\text{C}^{12}\text{H}_{11}\text{H}_{12}$, $J^3_{11-12} = 8,6$ Hz, $\text{C}^{14}\text{H}_{15}\text{H}_{14}$, $J^3_{15-14} = 8,6$ Hz); 6,45 ou 6,46 (d, 2H, $\text{C}^9\text{H}_8\text{H}_9$, $J^3_{8-9} = 16,0$ Hz); 6,07 ou 6,16 (d, 2H, $\text{C}^8\text{H}_9\text{H}_8$, $J^3_{9-8} = 16,0$ Hz); 3,75-3,90 (m, 1H); 1,70-1,90 (m, 2H); 3,70 (s, 3H) ou 3,69 (s, 3H); 1,80-1,95 (m, 1H) e 1,65-1,75 (m, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,13 (s, 3H) ou 1,12 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 158,62 ou 158,54 (C^{13}); 132,85 ou 133,24 (C^8); 129,33 ou 129,27 (C^{10}); 127,09 (C^{11} e C^{15}); 125,56 ou 125,89 (C^9); 113,51 (C^{12} e C^{14}); 85,21 ou 85,02 (C^1); 82,61 ou 82,32 (C^4); 70,92 ou 70,86 (C^5); 54,8 (C^{17}); 37,59 ou 38,00 (C^3); 26,23 ou 26,04 (C^2); 26,91 ou 25,87 (C^{16}); 26,72 ou 26,56 (C^7); 24,13 ou 23,91 (C^6).

MS (m/z rel int): 121(100); 159(50); 174(45); 173(40); 261(39); 276(34); 127(30); 161(28); 217(23); 43(16); 59(14); 144(12); 158(12); 199(11); 147(11); 175(11); 128(11); 115(11); 99(10); 122(9); 91(9).

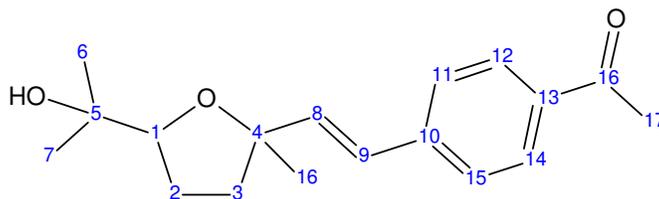


Figura 28: 1-(4-((*E*)-2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetrahidrofuran-2-
il]vinil}fenil)etanona

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,90 (d, 2H, $\text{C}^{12}\text{H}_{11}\text{H}_{12}$, $J^3_{12-11} = 8,0$ Hz, $\text{C}^{14}\text{H}_{15}\text{H}_{14}$, $J^3_{14-15b} = 8,0$ Hz); 7,45 (d, 1H, $\text{C}^{11}\text{H}_{12}\text{H}_{11}$, $J^3_{11-12} = 8,0$ Hz, $\text{C}^{15}\text{H}_{14}\text{H}_{15}$, $J^3_{15-14} = 8,0$ Hz); 6,62 ou 6,61(d, 2H, $\text{C}^9\text{H}_8\text{H}_9$, $J^3_{9-8} = 16,0$ Hz); 6,40 ou 6,48 (d, 2H, $\text{C}^8\text{H}_9\text{H}_8$, $J^3_{8-9} = 16,0$ Hz); 3,85-3,95 (m, 1H); 2,58 ou 2,57 (s, 3H); 1,85-2,05 (m, 2H); 1,75-2,05 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,18 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 197,35 (C^{17}); 141,57 ou 141,54(C^{10}); 138,56 ou 138,34(C^8); 135,49 ou 135,42 (C^{13}); 128,45(C^{11} e C^{15}); 126,18(C^{12} e C^{14}); 125,33 ou 125,60(C^9); 85,62 ou 85,29(C^1); 82,71 ou 82,35(C^4); 71,06 ou 70,96(C^5); 37,71 ou 38,06(C^3); 26,88 ou 26,30(C^7); 26,73 ou 25,93 (C^{16}); 26,3(C^{18}); 26,11 ou 26,04(C^2); 24,34 ou 24,04(C^6).

MS (m/z rel int): 121(100); 159(50); 174(45); 173(40); 261(39); 276(34); 127(30); 161(28); 217(23); 43(16); 59(14); 144(12); 158(12); 199(11); 147(11); 175(11); 128(11); 115(11); 99(10); 122(9); 91(9).

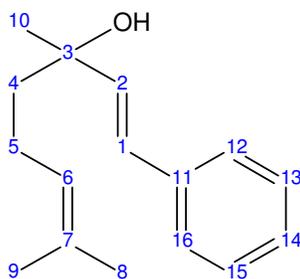


Figura 29: (1*E*)-3,7-dimetil-1-fenilocta-1,6-dien-3-ol

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,37 (d, 2H, $\text{C}^{16}\text{H}_{15}\text{H}_{16}$, $J^3_{16-15} = 7,4$ Hz, $\text{C}^{12}\text{H}_{13}\text{H}_{12}$, $J^3_{12-13} = 7,4$ Hz); 7,30 (d, 2H, C^{15}H , $J^3 = 7,4$ Hz, $\text{C}^{13}\text{H}_{12}\text{H}_{13}$, $J^3_{13-12} = 7,4$ Hz); 7,22 (t, 1H, C^{14}H , $J^3 = 7,4$ Hz); 6,70 (d, 1H, $\text{C}^1\text{H}_2\text{H}_1$, $J^3_{1-2} = 16,0$ Hz); 6,48 (d, 1H, $\text{C}^2\text{H}_1\text{H}_2$, $J^3_{2-1} = 16,0$ Hz); 5,14 (t, 1H, $\text{C}^6\text{H}_5\text{H}_6$, $J^3_{6-5} = 7,0$ Hz); 1,68 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,50-1,70 (m, 2H); 1,41 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 138,37 (C^{11}); 137,94 (C^2); 133,4 (C^7); 129,84 (C^{13} e C^{15}); 128,6 (C^{14}); 128,39 (C^1); 127,66 (C^{16}); 125,63 (C^6); 74,79 (C^3); 43,82 (C^4); 29,69 (C^{10}); 27,66 (C^{12}); 27,03 (C^8); 24,27 (C^5); 19,06 (C^9).

MS (m/z rel int): 169(100); 141(41); 41(24); 128(22); 91(20); 69(19); 129(16); 170(15); 142(11); 115(9).

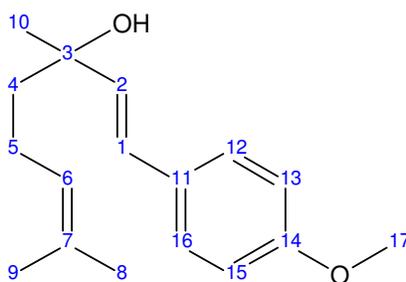


Figura 30: (1*E*)-1-(4-metoxifenil)-3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol

MS (m/z rel int): 199(100); 121(38); 162(26); 159(24); 41(23); 171(21); 158(18); 242(17); 115(17); 200(15); 69(15); 128(12); 144(11); 129(10).

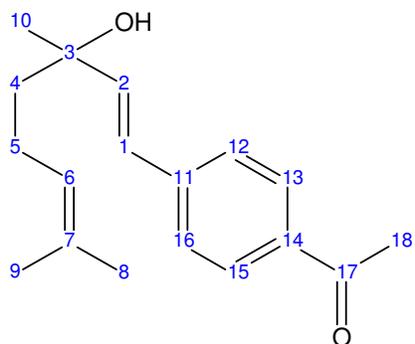


Figura 31: 1-{4-[(1*E*)-3-hidroxi-3,7-dimetilocta-1,6-dien-1-il]fenil}tanona

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,88 (d, 1H, $\text{C}^{15}\text{H}_{16}\text{H}_{15}$, $J^{15-16} = 8,2$ Hz; $\text{C}^{13}\text{H}_{12}\text{H}_{13}$, $J^{13-12} = 8,2$ Hz); 7,42 (d, 2H, $\text{C}^{12}\text{H}_{13}\text{H}_{12}$, $J^{12-13} = 8,2$ Hz; $\text{C}^{16}\text{H}_{15}\text{H}_{16}$, $J^{16-15} = 8,2$ Hz); 6,66 (d, 1H, $\text{C}^1\text{H}_2\text{H}_1$, $J^{1-2} = 16,4$ Hz); 6,42 (d, 1H, $\text{C}^2\text{H}_1\text{H}_2$, $J^{2-1} = 16,2$ Hz); 5,13 (t, 1H, $\text{C}^6\text{H}_5\text{H}_6$, $J^{6-5} = 7,0$ Hz); 2,56 (s, 3H); 2,00-2,15 (m, 2H); 1,66 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 1,41 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 197,55 (C^{17}); 141,8 (C^{11}); 139,7 (C^2); 135,00 (C^{14}); 131,74 (C^7); 128,55 (C^{15}); 126,18 (C^{12} e C^{16}); 125,89 (C^1); 124,08 (C^6); 73,14 (C^3); 42,29 (C^4); 28,55 (C^{13}); 27,99 (C^{10}); 25,5 (C^{18} e C^8); 22,7 (C^5); 17,51 (C^9).

MS (m/z rel int): 43(100); 189(58); 214(55); 147(47); 129(32); 41(23); 143(18); 211(17); 69(16); 55(13); 175(13); 190(11); 128(11); 171(11); 82(10); 215(9).

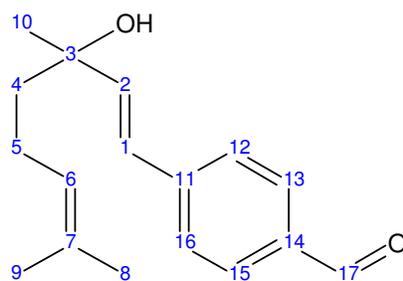


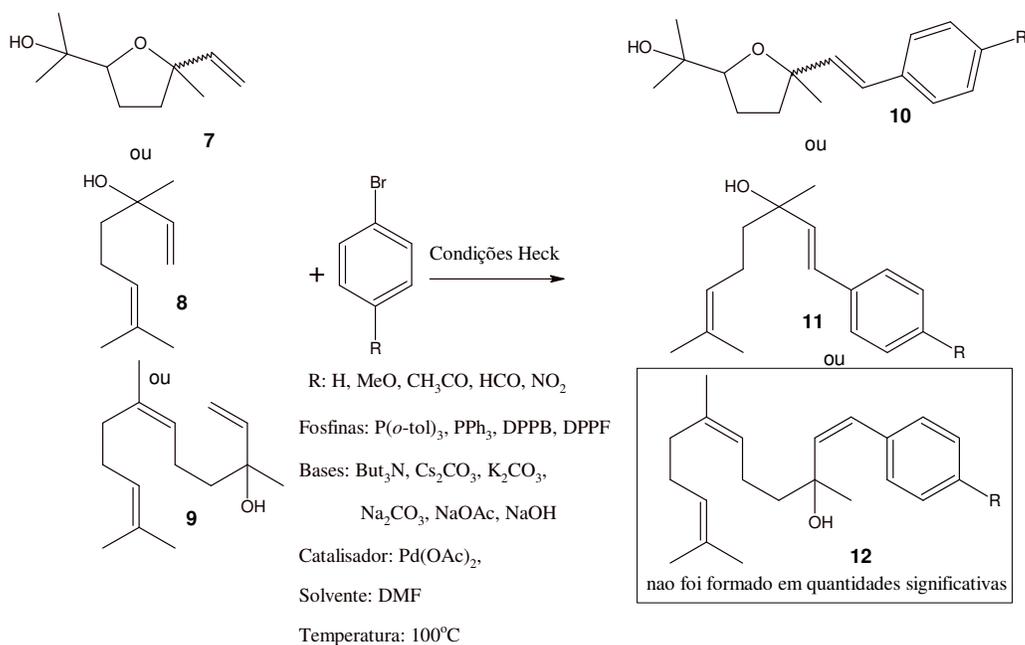
Figura 32: 4-[(1*E*)-3-hidroxi-3,7-dimetilocta-1,6-dien-1-il]benzaldeído

MS (m/z rel int): 175(100); 200(77); 129(60); 43(50); 41(33); 143(28); 128(25); 55(24); 69(24); 147(19); 91(18); 82(17); 176(17); 197(17); 83(14); 201(12); 157(12); 133(11); 77(11); 169(10); 103(10); 115(10); 141(10); 127(10).

3.4.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

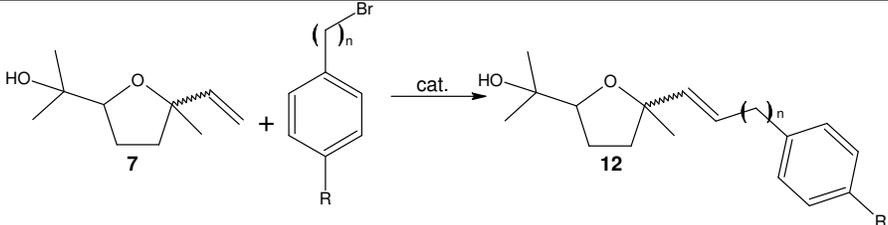
Algumas condições de acoplamento Heck, utilizando dioxano como solvente e uma combinação de bases e fosfinas normalmente utilizadas para olefinas simples, foram testadas para os acoplamentos dos terpenos, porém em todas essas condições os terpenos utilizados se mostraram altamente estáveis e nenhuma conversão pode ser detectada por CG.

Alterando o solvente utilizado para DMF, foi possível obter produtos de acoplamentos cruzados desejados (c.f. esquema 10). A solução final, após 24 horas de reação, apresentou duas fases bem distintas. Embora ambas as fases tenham sido analisadas via CG, nenhuma variação significativa nos resultados pode ser detectada.



Esquema 10: Arilação de monoterpenos via acoplamentos Heck

Tabela 7: Sistemas de acoplamentos Heck para a derivatização de monoterpênos.



Reação	Grupo	Fosfina	Base	Temp. (°C).	Conv. (%)	Selet. (%)	Rend. (%)
1	H, n=0	PPh ₃	But ₃ N	100	44	75	33
2	H, n=1	PPh ₃	But ₃ N	100	46	--*	--*
3	MeO, n=0	PPh ₃	But ₃ N	100	60	91	55
4	CH ₃ CO, n=0	PPh ₃	But ₃ N	100	44	71	31
5	HCO, n=0	PPh ₃	But ₃ N	100	38	60	23
6	NO ₂ , n=0	PPh ₃	But ₃ N	100	16	87	14
7	H, n=0	DPPF	But ₃ N	100	0	0	0
8	H, n=0	DPPB	But ₃ N	100	0	0	0
9	H, n=0	P(o-tolil) ₃	But ₃ N	100	87	58	50
10	MeO, n=0	P(o-Tolil) ₃	But ₃ N	100	86	60	52
11	CH ₃ CO, n=0	P(o-Tolil) ₃	But ₃ N	100	99	80	79
12	HCO, n=0	P(o-Tolil) ₃	But ₃ N	100	93	91	85
13	NO ₂ , n=0	P(o-Tolil) ₃	But ₃ N	100	--#	--#	--#
14	H, n=1	P(o-Tolil) ₃	But ₃ N	100	29	--*	--*
15	H, n=0	-----	But ₃ N	100	12	99	12
16	H, n=0	PPh ₃	Cs ₂ CO ₃	100	92	99	91
17	H, n=0	PPh ₃	K ₂ CO ₃	100	69	91	63
18	H, n=0	PPh ₃	Na ₂ CO ₃	100	87	72	63
19	H, n=0	PPh ₃	NaOAc	100	0	--*	--*
20	H, n=0	PPh ₃	NaOH	100	7	72	5

Condições de Reação: Óxido de linalila – 1,7 mmol; Haleto de arila – 1,8 mmol; Pd(OAc)₂ – 0,0045 mmol; Fosfina – 0,045 mmol; tributilamina – 4,2 mmol ou 2eq. de base inorgânica; Solvente – DMF 3,5 mL; Temperatura 100°C; Tempo de Reação 24 h. *Reação com baixa seletividade- mistura de muitos produtos. #Reação com problema.

Foi feito um acompanhamento cinético utilizando as condições de reação apresentadas na tabela 7, experimento 9. Para a reação a 80 °C, o produto é formado a 0,022 mol/L.h e o substrato é consumido a 0,017 mol/L.h. Para reação a 100 °C, o produto é formado com velocidade de 0,109 mol/L.h e o substrato a 0,099 mol/L.h. Embora a formação do produto a 100 °C ocorra cerca de 5 vezes mais rápido que a correspondente reação a 80 °C, a partir de *ca.* de 4 horas de reação o rendimento do produto passa por um ponto de máximo e começa a reduzir, o que indica uma possível decomposição do produto. Já a reação feita a 80°C, apesar de mais lenta, promove a formação do produto de maneira praticamente linear e constante até um máximo de 24 horas (Figura 33).

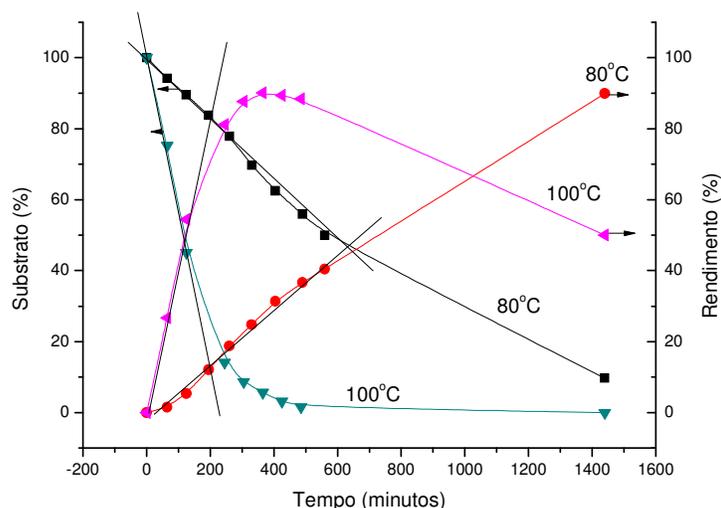


Figura 33: Acompanhamento cinético da reação entre óxido de linalol e bromobenzeno utilizando triortotolilfosfina como ligante. (c.f. exp. 9, Tabela 7)

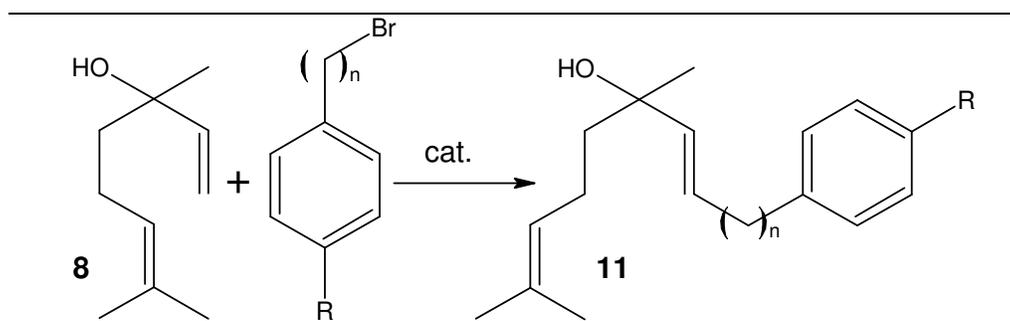
A alteração da fosfina utilizada, de trifenilfosfina para triortotolilfosfina, alterou significativamente o rendimento de grande parte das reações (exps. 1-9, 3-10, 4-11, 5-

12, 6-13, Tabela 7). Para a variável rendimento, somente o grupo metóxi foi insensível à alteração da fosfina. Para reações modelo, as fosfinas bidentadas - DPPB e DPPF - promoveram a desativação do sistema catalítico. Para uma condição modelo de reação (exps. 1, 16-20), é nítida a influência da variação da base para o sistema catalítico. Os carbonatos foram mais efetivos para o rendimento do produto de acoplamento, em especial, o carbonato de cézio promoveu a formação do produto desejado com altíssimo rendimento (91%) (Tabela 7, exp. 16). Em contrapartida, o acetato e hidróxido de sódio foram bastante ineficientes para o acoplamento.

De modo comparativo, o linalol usado por Berthiol³⁷ foi acoplado usando as condições padrão estudadas para o correspondente óxido de linalol. Mesmo sob condições de reação mais simples, utilizando fosfinas comerciais, foi possível obter produtos de acoplamento do linalol com haletos de arila substituídos em rendimentos razoáveis. (Tabela 8).

A molécula do linalol também foi bastante ativa sob as condições testadas (Tabela 8), porém, quatro produtos puderam ser detectados por cromatografia gasosa. Durante o processo de isolamento e purificação dos produtos, apenas um dos produtos pôde ser detectado – o produto de acoplamento Heck, como esperado. Esforços para a correta identificação dos “subprodutos” formados estão sendo feitos.

Tabela 8: Sistemas simples de acoplamentos para a derivatização de monoterprenos:

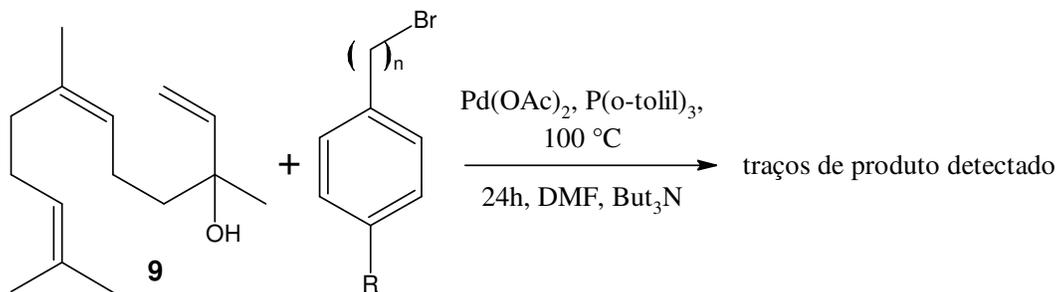


Reação	Grupo	Fosfina	Temp.(°C)	Conv. (%)	Distribuição cromat. de picos			
					A	B	C	D
					1	H, n=0	P(o-Tolil) ₃	100
2	H, n=1	P(o-Tolil) ₃	100	96	mistura			
3	MeO, n=0	P(o-Tolil) ₃	100	93	37	28	---	34
4	CH ₃ CO, n=0	P(o-Tolil) ₃	100	97	18	29	9	43
5	CO, n=0	P(o-Tolil) ₃	100	99	42	11	34	13
6	NO ₂ , n=0	P(o-Tolil) ₃	100	48	23	21	11	45
7	H, n=0	PPh ₃	100	94	37	25	2	36
8	H, n=1	PPh ₃	100	3	mistura			
9	MeO, n=0	PPh ₃	100	38	14	28	19	42
10	H, n=0	----	100	46	34	15	26	25
11	NO ₂ , n=0	PPh ₃	100	6	---	---	---	---

Condições de Reação: óxido de linalila – 1,7 mmol; haleto de arila – 1,8 mmol;

Pd(OAc)₂ – 0,0045 mmol; fosfina – 0,045 mmol; tributilamina – 4,2 mmol; solvente –

DMF 3,5 mL; temperatura 100°C; tempo de reação 24 h.



Esquema 11: Arilação do nerolidol via acoplamentos Heck

Com uma estrutura bastante semelhante ao linalol (álcool alílico terciário) o nerolidol, um sesquiterpeno, também foi utilizado como substrato. Embora a semelhança seja grande, o nerolidol se mostrou muito menos reativo (Esquema 11). Estudos preliminares considerando o acoplamento do nerolidol começaram a ser feitos. Apenas quantidades traços de produto puderam ser detectadas sob as condições clássicas de reação Heck. Condições de reação mais ativas para este substrato ainda estão sendo desenvolvidas em nosso laboratório.

3.4.3. CONCLUSÕES PARCIAIS

O acoplamento Heck entre terpenos (linalol, óxido de linalol e nerolidol) e haletos de arila substituídos usando Pd(OAc)_2 como precursor catalítico foi estudado. Foi feita uma série de experimentos com mudanças sucessivas das variáveis de reação, a saber: tipo de fosfina, base e solvente. Sob as condições de reação investigadas, o produto obtido, em todos os casos, foi um terpeno acoplado com um anel aromático em uma configuração *E* relativa à dupla ligação. Resultados representativos são mostrados nas tabelas 13 e 14. Dentre as fosfinas e bases utilizadas, PPh_3 e Cs_2CO_3 foi a combinação que melhor funcionou para a obtenção do produto de acoplamento derivado do óxido de linalol com um rendimento de 91%. Estudos preliminares indicam que o

sistema seja ativo também para moléculas semelhantes, como o linalol, embora rendimentos um pouco mais modestos foram obtidos para as reações com esta molécula.

CAPÍTULO 4

4.1. REAÇÕES “VERDES” DE SUZUKI CATALISADAS POR Pd/SiO₂ E Pd-Au/SiO₂

A reação de Suzuki,⁴⁰ uma reação de acoplamento cruzado C-C de ácidos aril borônicos e haletos de arila catalisada por paládio, tornou-se um processo atrativo para a síntese de biarilas, as quais têm um amplo e diversificado campo de aplicações, desde produtos farmacêuticos à ciência dos materiais.⁴¹ Dessa forma, esforços têm sido direcionados para alcançar melhorias na reação de Suzuki, projetando novos ligantes e/ou precursores de paládio, como por exemplo, ligantes fosfina,⁴² carbenos N-heterocíclicos,⁴³ e paladaciclos,⁴⁴ a fim de alcançar uma reação de acoplamento cruzado eficiente sob condições suaves e ambientalmente corretas, que inclui a escolha do solvente, pequenas quantidades de catalisador, fácil separação das espécies envolvidas, reuso e reciclabilidade do catalisador. Nesse aspecto, a redução da utilização de solventes orgânicos em diversas reações, incluindo as reações de acoplamento C-C, torna-se alinhada com o desenvolvimento de uma química verde. A utilização da água como solvente resulta em várias vantagens como o seu baixo custo e abundância e a facilidade de separação dos produtos lipofílicos da fase aquosa.^{45,46}

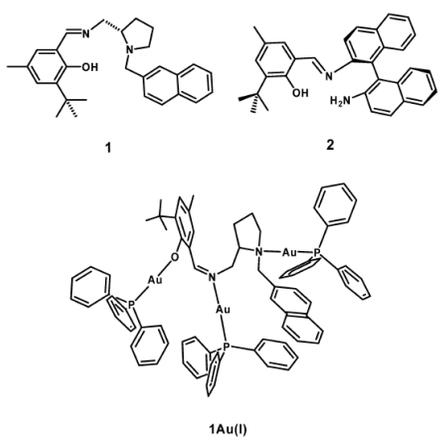
Visando ainda o desenvolvimento de uma química verde, o interesse em estudar métodos de preparo de catalisadores heterogêneos consiste em obter um catalisador eficiente, estável, de fácil separação e regenerável para diversas aplicações.

O método sol-gel possui um grande potencial para a preparação de materiais, permitindo o controle estrutural de cerâmicas.⁴⁷ Os materiais obtidos por esse método apresentam elevada área superficial e permite a incorporação de diferentes componentes dispersos na matriz.⁴⁸

Embora o paládio seja o metal mais utilizado, como catalisador, nas reações de acoplamento Suzuki e oxidações, recentemente o ouro também tem sido estudado como

catalisador destas reações.^{46,49} As tabelas abaixo 9-11 exemplificam a atividade de alguns tipos de catalisadores a base de ouro. Especificamente as tabelas 10 e 11 mostram a atividade do catalisador de Au em fase aquosa.

Tabela 9: Influência dos ligantes no catalisador de Au(I), reatividade para reações de Suzuki.⁵⁰ Esquerda: Ligantes e estrutura proposta para os catalisadores de Au(I).



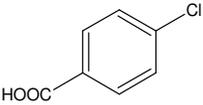
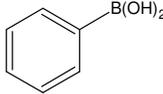
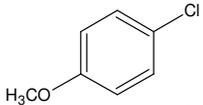
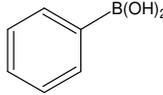
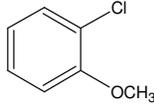
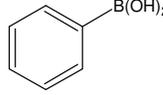
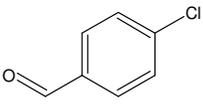
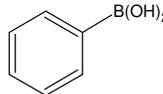
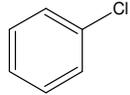
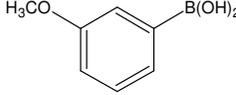
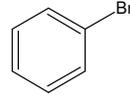
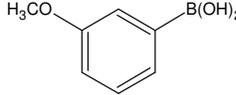
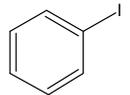
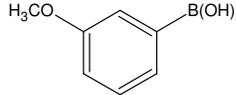
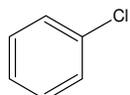
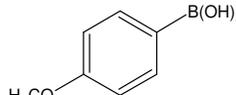
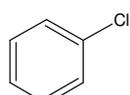
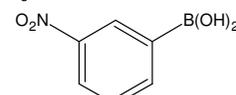
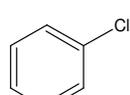
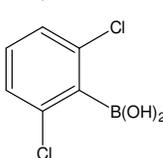
1 2

1Au(I)

Aromático	1Au(I)		2Au(I)	
	Conv. (%)	Seletiv. (%)	Conv. (%)	Seletiv. (%)
Ph	80	---	84	---
3-BrPh	41	50	48	86
4-BrPh	30	70	53	88
4-MeOPh	44	92	49	86
3-HCOPh	40	85	61	100
4-HCOPh	25	100	42	100

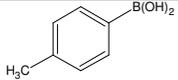
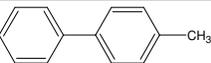
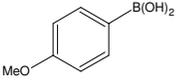
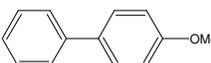
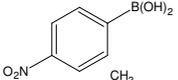
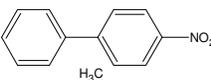
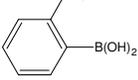
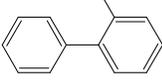
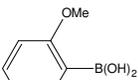
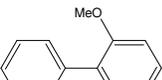
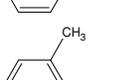
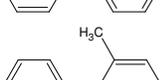
Razão do catalisador: IPh = 1:30, IPh (1mmol), ácido borônico (1,5 mmol), K₃PO₄ (2 mmol).

Tabela 10: Acoplamentos de Suzuki em fase aquosa entre haletos de arila e ácidos aril borônicos utilizando nanopartículas de ouro estabilizadas como catalisador⁴⁶

Entrada	Haletos de arila	ácido aril borônico	Rendimento
1			95
2			92
3			91
4			95
5			74
6			82
7			90
8			81
9			79
10			56

Cloreto de arila (2 mmol), ácido aril borônico (2,4 mmol), Catalisador de Au (0,05 mol % NaOH (8 mmol). Rendimento isolado.

Tabela 11: Produtos e rendimentos de reações de acoplamento Suzuki entre iodobenzeno e ácidos arilborônicos catalisados por Pd₁₀-G4-PAMAM-SBA-15 (Poliamidoamina de quarta geração) (0,5 mol%) em 3:2 água/etanol, K₃PO₄, 100°C, 30 min.⁵¹

Entrada	Ácido aril borônico	Produto	Rend (%)
1			97
2			99
3			90
4			83
5			68
6			31

4.2. ACOPLAMENTOS SUZUKI HETEROGÊNEO

Nesta parte do trabalho avaliou-se a atividade catalítica, na reação de acoplamento Suzuki, utilizando água como solvente, os catalisadores a base de paládio: Pd/SiO₂ e Pd-Au/SiO₂ preparados pelo processo sol-gel. A reciclagem dos catalisadores também foi avaliada.

4.2.1. PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES Pd/SiO₂ E Pd-Au/SiO₂

Os catalisadores foram preparados através do método sol-gel utilizando como precursores o (TEOS) - Si(OC₂H₅)₄, o sal PdCl₂ e o ácido cloroáurico (HAuCl₄). O sol foi obtido a partir da mistura do TEOS com etanol e água na razão molar de 1/3/10, contendo HCl e HF como catalisadores (mantendo um pH =2,0). Os géis, que foram

obtidos à temperatura ambiente foram secos a 110°C durante 24 horas e tratados termicamente por 2 horas na temperatura de 500°C sob ar atmosférico.

Os catalisadores foram preparados de modo a obter o conteúdo do metal ativo de 5%p/p de Pd para o catalisador Pd/SiO₂ e 3%p/p de Au e 3% p/p de Pd para o catalisador Pd-Au/SiO₂.

Os catalisadores foram caracterizados por difração de raios X (DRX) utilizando um difratômetro Rigaku, modelo Geigerflex-3034. O raio médio de poros, a porosidade e a área específica foram avaliados pela medida de adsorção de nitrogênio em um equipamento Autosorb-Quantachrome NOVA 1200. O gás nitrogênio foi utilizado em um ciclo de adsorção e dessorção.

A determinação do conteúdo total de Pd e Au foi realizada por espectrometria de emissão atômica com plasma acoplado (ICP-AES), num instrumento Spectro Ciros CCD.

4.2.2. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA O ACOPLAMENTO SUZUKI

Em um experimento típico de acoplamento Suzuki, uma suspensão aquosa (20 mL de água deionizada) contendo o haleto de arila (1,0 mmol), ácido fenilborônico (1,2 mmol), KOH (4 mmol), catalisador (0,130 g) e tetradecano (padrão interno) (0,6 mmol), foi agitada pelo tempo necessário (tabela 9) em um reator de vidro com agitação magnética constante a 80°C. Os produtos da reação foram extraídos com diclorometano (3 x 20 mL) e identificados por cromatografia gasosa e caracterizados por espectrometria de massas. A confirmação da identidade dos produtos foi feita, também, através de coinjeções com padrões dos respectivos produtos e comparação dos tempos de retenção nos cromatogramas. Para os experimentos de reciclo, exemplificado na Figura 34, após a extração dos produtos orgânicos da reação, foram

adicionados novamente à fase aquosa, os substratos: 1,0 mmol de haleto de arila, 1,2 mmol de ácido borônico, 0,6 mmol de tetradecano e uma quantidade decrescente de base, considerando um excesso no meio.

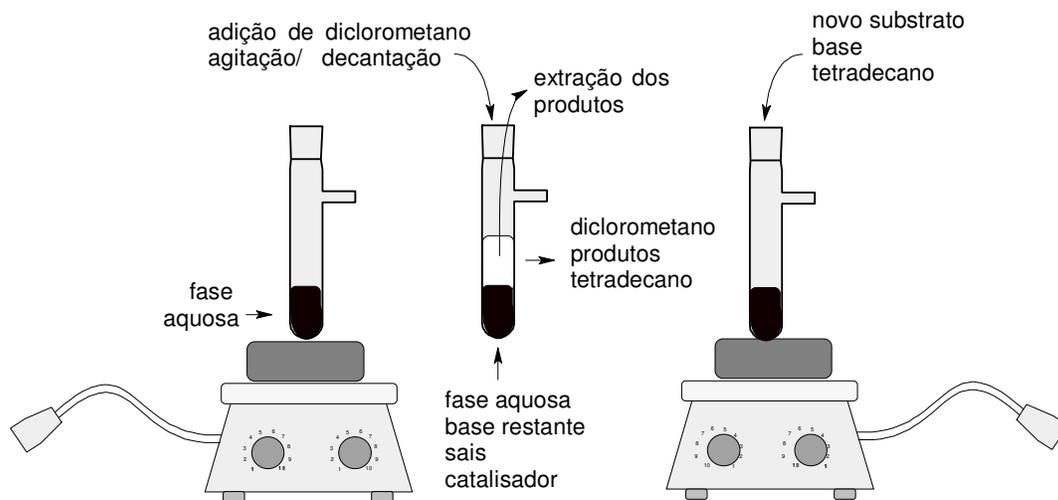
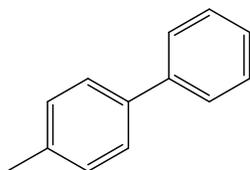
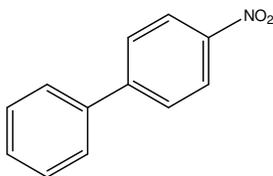


Figura 34: Procedimento para reciclo do sistema catalítico

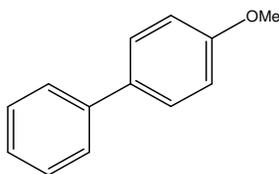
4.2.3. DADOS ESPECTROMÉTRICOS DOS PRODUTOS



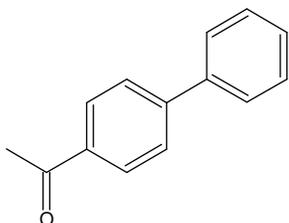
Espectro de massas: (m/z rel int.) 168(100); 167(73); 165(30); 152(27); 153(20); 40(15); 39(15); 38(14); 37(14); 169(13); 36(13); 35(13); 34(13); 33(12); 32(12); 31(11); 63(11); 166(10); 51(8); 91(8).



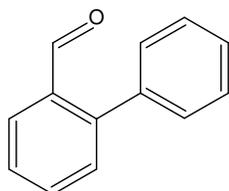
Espectro de massas: (m/z rel int.) 199(100); 152(96); 169(42); 151(32); 153(29); 40(14); 39(14); 38(14); 200(13); 37(13); 36(13); 35(13); 34(13); 33(12); 32(12); 31(11); 51(10); 150(10); 20(9).



Espectro de massas: (*m/z* rel int.) 184(100); 169(34); 40(15); 39(15); 38(15); 37(15); 36(15); 185(14); 35(14); 34(14); 33(14); 32(14); 31(14); 20(10); 19(10); 115(10); 18(9); 17(9); 16(9); 15(9); 14(9); 13(9).



Espectro de massas: (*m/z* rel int.) 181(100); 152(68); 153(48); 196(48); 151(19); 182(14); 76(13); 197(7); 154(6); 127(5); 43(5); 150(5); 76(5).



Espectro de massas: (*m/z* rel int.) 181(100); 152(74); 182(70); 153(68); 154(25); 151(25); 76(25); 126(9).

Figura 35: Fragmentogramas para os produtos de acoplamento Suzuki

4.2.4. CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES

Os difratogramas de DRX (Figura 36) mostram que a matriz de SiO₂ é essencialmente amorfa em todas as amostras estudadas. Padrões de DRX das amostras dopadas com paládio indicam que o paládio(II) foi reduzido para paládio (0) e sugere-se que a fase Pd-Au também apresenta Pd(0) e Au (0) nas condições de preparo sol-gel.

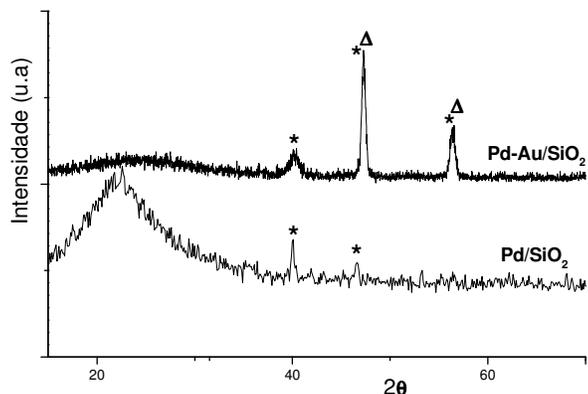


Figura 36: Difratomogramas dos géis de Pd e Pd-Au tratados termicamente a 500 °C, (* Pd / Δ Pd-Au).

A Tabela 12 mostra os valores das características texturais obtidas por adsorção de N₂, através da técnica BET. Ao compararmos os dados da análise textural entre o Pd/SiO₂ e o Pd-Au/SiO₂ sol-gel observa-se, como esperado, uma pequena diferença nos valores da área superficial.

O pequeno decréscimo da área superficial e diminuição do diâmetro médio de poro no material no catalisador bimetálico de Pd-Au pode ser atribuído à presença de clusters de Pd-Au dentro dos pequenos poros, diminuindo a área superficial em pequena extensão. O diâmetro médio do catalisador Pd-Au apresenta um valor muito menor do que o monometálico de Pd, o que está em acordo com a curva de distribuição do tamanho de poros BJH. O catalisador Pd-Au apresenta uma distribuição um pouco mais estreita de poros entre 4-16 nm, com o máximo em 12 nm, diferentemente do de Pd, o qual apresentou uma larga faixa de distribuição, entre 10-60 nm, com o máximo em 20 nm. A figura 37 é uma típica isoterma do tipo IV e caracteriza bem um material mesoporoso.

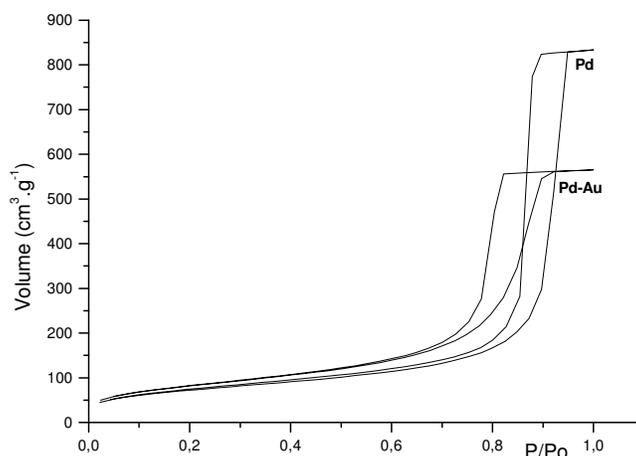


Figura 37 Isotherma de adsorção-dessorção de nitrogênio para as amostras Pd/SiO₂ e Pd-Au/SiO₂.

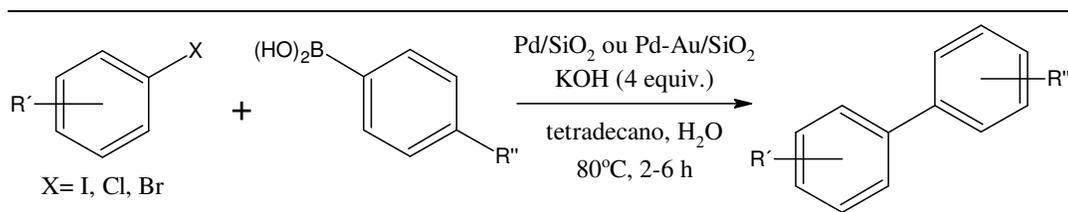
Tabela 12: Características texturais obtidas por adsorção de N₂ das amostras de Pd/SiO₂ e Pd-Au/SiO₂ tratadas a 500°C e quantificação dos metais via ICP.

Catalisador	Quantidade de metal		BET área superficial	Volume total de poros	BJH diâmetro médio de poros
	Pd (%)	Au (%)	(m ² /g)	(x10 ⁻³ cm ³ /g)	(Å)
Pd/sol-gel	4.9	-	259	0.90	33
Pd-Au/sol-gel	2.9	2.8	268	0.61	47

4.2.5. TESTES CATALÍTICOS: ACOPLAMENTOS SUZUKI

No presente trabalho estudou-se a eficiência dos materiais preparados pelo processo sol-gel em reações de acoplamentos cruzados de Suzuki. Constatou-se a formação de produtos de acoplamento entre haletos de arila e ácidos borônicos em altos rendimentos (Tabela 13). Comparativamente, estudou-se a eficiência dos catalisadores frente às reações de acoplamentos entre haletos de arila monossustituídos com grupos ativadores e desativadores do anel aromático. Também se avaliou a contribuição do metal ouro quando este foi inserido na sílica juntamente com o paládio, levando à formação do catalisador bimetálico Pd-Au.

Tabela 13: Estudo das reações de acoplamentos Suzuki-Miyaura de haletos de arila e ácidos arilborônicos catalisados por Pd/SiO₂ e Pd-Au/SiO₂



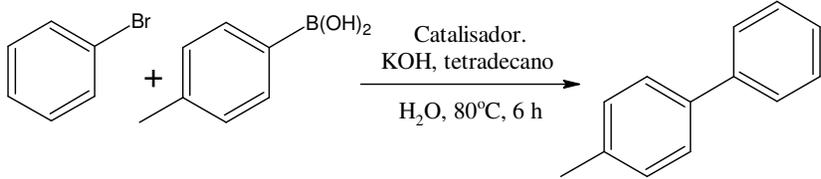
Exp. ^a	Catalisador	Tempo (horas)	Haleto de arila	R''	Rend. ^{b,c} (%)
1	Pd	6	Bromobenzeno	CH ₃	88
2	Pd-Au	6	Bromobenzeno	CH ₃	83
3	Pd	6	<i>p</i> -Bromotolueno	H	96
4	Pd-Au	6	<i>p</i> -Bromotolueno	H	98
5	Pd-Au ^d	6	<i>p</i> -Bromotolueno	H	43
6	Pd	2	<i>p</i> -Bromoanisol	H	65
7	Pd	6	<i>p</i> -Bromoanisol	H	67
8	Pd-Au	2	<i>p</i> -Bromoanisol	H	71
9	Pd-Au	6	<i>p</i> -Bromoanisol	H	77
10	Ni	2	<i>p</i> -Bromoanisol	H	16
11	Pd	6	<i>p</i> -Bromonitrobenzeno	H	48
12	Pd-Au	6	<i>p</i> -Bromonitrobenzeno	H	72
13	Pd-Au	2	<i>p</i> -Cloroacetofenona	H	55
14	Pd-Au	2	Iodobenzeno	CH ₃	100
15	Pd-Au	2	<i>o</i> -Bromobenzaldeído	H	70
16	Pd-Au	6	<i>p</i> -Cloroanisol	H	0

^a Condições de reação: [ácido arilborônico]= 1,2 mmol, [haleto de arila]= 1,0 mmol, catalisador = 0,129 g, H₂O (20 mL), 4 eq. de KOH, T = 80°C; ^b Conversão e rendimento foram determinados por cromatografia gasosa, padrão interno= tetradecano. ^c Como subprodutos foram detectados produtos de homoacoplamento entre haletos de arila e produtos reduzidos do mesmo. ^d 2 eq. de KOH foi utilizado.

Reações feitas entre 2 e 6 horas não demonstraram diferenças significativas. (Tab. 11, exps. 6 e 7, 8 e 9). O tempo curto de reações junto ao alto rendimento dos produtos de acoplamento Suzuki corroboram com a hipótese da alta atividade do catalisador. Além dos produtos principais, foram identificados também em quantidade minoritária produtos de homoacoplamento entre os haletos de arila. Não foram detectados produtos da redução dos haletos de arila.

Como mostrado na tabela 13, tanto para o catalisador de Pd quanto Pd-Au/sol gel a reação de acoplamento Suzuki-Miyaura com *p*-bromotolueno gerou o correspondente produto de acoplamento em quantidades praticamente quantitativas. (Tabela 13, exp. 1-2). Rendimentos próximos de 80% foram obtidos ao se utilizar o *p*-bromoanisol (Tabela 13, exps. 6-10). A presença de grupos eletrodoadores fortes diminui a taxa de adição oxidativa e a atividade como um todo, com isso a etapa de adição oxidativa se torna a etapa determinante da cinética da reação.⁵² Neste contexto, baixos rendimentos obtidos no acoplamento com 1-bromo-4-nitrobenzeno são inesperados (Tabela 13, exps. 11-12). Em geral, brometos de arila contendo grupos eletrorretiradores são muito mais ativos para reações de acoplamentos. Estudos suplementares são necessários para explicar estes resultados que poderão estar associados a efeitos de superfície na etapa determinante da cinética da reação. Este comportamento estranho, para o grupo nitro, também foi detectado em outros sistemas heterogêneos. Em contrapartida para o grupo formil o rendimento do produto, segundo as condições descritas na literatura, é de 100%.⁵³ Experimentos complementares são necessários antes de se inferir quaisquer hipóteses.

Tabela 14: Estudo da reutilização dos catalisadores de Pd e Pd-Au em reações de acoplamentos Suzuki entre haletos de arila e fenil borônico.



Exp. ^a	base ^b (mmol)	Rend. ^{c,d} (%)
	Catalisador	Pd/SiO ₂
1 ^o ciclo	4	96
1 ^o reciclo	2	53
2 ^o reciclo	0,5	47
	Catalisador	Pd-Au/SiO ₂
1 ^o ciclo	4	98
1 ^o reciclo	2	83
2 ^o reciclo	0,5	60

^a Condições de reação: [ácido arilborônico]= 1,2 mmol, [haleta de arila]= 1,0 mmol, catalisador = 0,129 g, H₂O (20 mL), T = 80°C. ^b KOH ^c Conversão e rendimento foram determinados por cromatografia gasosa, padrão interno= tetradecano. ^d Como subprodutos foram detectados produtos de homoacoplamento e produtos de redução dos haletos de arila.

Apesar da não reatividade do *p*-cloroanisol frente às condições estudadas, um substrato clorado e ativado apresentou reatividade moderada com rendimento de 55% para o produto de acoplamento cruzado, *cf.* *p*-cloroacetofenona (Tab. 11, exp 13).

Um teste preliminar com um catalisador de Ni/sol-gel foi realizado utilizando o *p*-bromoanisol (Tab. 11, exp. 10). Embora catalisadores de Níquel homogêneo sejam ativos para reações de Suzuki,⁵⁴ Ni/Sol-gel obtido pelo mesmo método de síntese do Pd

ou Pd-Au/sol-gel não se mostrou eficiente. Um rendimento de apenas 16% para o produto de acoplamento foi obtido (Tabela 13, exp. 10).

Avaliou-se também a atividade e estabilidade dos catalisadores (Tabela 14) realizando os ciclos dos sistemas contendo Pd e Pd/Au sob as condições de uma reação modelo (exp 1 e 2, tabela 13). Ambos os catalisadores apresentaram o mesmo comportamento em relação à formação do produto. Houve uma queda gradual na reatividade do sistema e consequente redução na formação do produto para os subsequentes ciclos. A desativação parcial, provavelmente ocorreu devido ao bloqueio dos poros por matéria orgânica, o que dificulta o acesso do substrato aos componentes ativos Pd-Au. Em todos os experimentos, durante a extração por solvente orgânico, foi verificado visualmente que todo o catalisador ficou em suspensão na fase aquosa. A extração da fase orgânica pôde ser feita sem perdas do catalisador.

O catalisador de Pd-Au manteve uma atividade maior que o correspondente monometálico durante os ciclos. Fatores eletrônicos causados pela presença do ouro na matriz de sílica e fatores como a textura e a distribuição do tamanho de poros, podem contribuir com a maior atividade do catalisador de Pd-Au durante os ciclos. Espera-se que o efeito sinérgico entre o Pd e o Au seja responsável pelas características peculiares deste catalisador, quando comparado com o monometálico de Pd.

4.2.6. CONCLUSÕES PARCIAIS

Foram preparados pelo processo sol-gel matrizes de sílica dopadas com paládio, formando o catalisador monometálico Pd/SiO₂ e dopadas com Pd e Au simultaneamente de modo a formar o catalisador heterobimetálico de Pd-Au/SiO₂. Os catalisadores foram caracterizados através das técnicas de difração de Raios X, adsorção de Nitrogênio e

redução à temperatura programada. As fases metálicas identificadas por difração de raios X indicam a formação de Pd(0) e Au(0), e da fase Pd-Au, nos materiais tratados termicamente a 500°C. O desempenho catalítico foi avaliado em reações de acoplamentos Suzuki entre brometos de arila e ácido borônico, utilizando água como solvente.

Ambos os catalisadores promoveram a alta conversão dos substratos com seletividade quantitativa (99%). As propriedades texturais em conjunto com as propriedades eletrônicas causadas pela adição de Au contribuíram para o desempenho catalítico do catalisador heterobimetálico de Pd-Au nos ciclos do sistema. Os produtos de acoplamento Suzuki foram obtidos sob condições ecologicamente corretas e com a possibilidade de reciclo eficiente do sistema.

CAPÍTULO 5

5.1.FUNCIONALIZAÇÃO DE BIOMASSA ATRAVÉS DE REAÇÕES DE ACOPLAMENTOS CRUZADOS ENTRE IMIDAZOLES E MONOTERPENOS PARA A OBTENÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS.^{55,56}

Reações de acoplamentos cruzados, devido à sua aplicabilidade sintética, podem se mostrar uma rota alternativa importante, e nova, para a obtenção de produtos com grande interesse pelas indústrias de aromas, protetores solares, líquidos iônicos, química fina em geral.

Os líquidos iônicos (LIs.) são também chamados de “sais fundidos” e, por convenção, é dito que eles são sais com temperatura de fusão abaixo da temperatura de ebulição da água; formados por pares iônicos, com uma cadeia lateral que pode ser habilidosamente moldada de modo a se obter novos líquidos iônicos com várias propriedades físico-químicas diferentes.

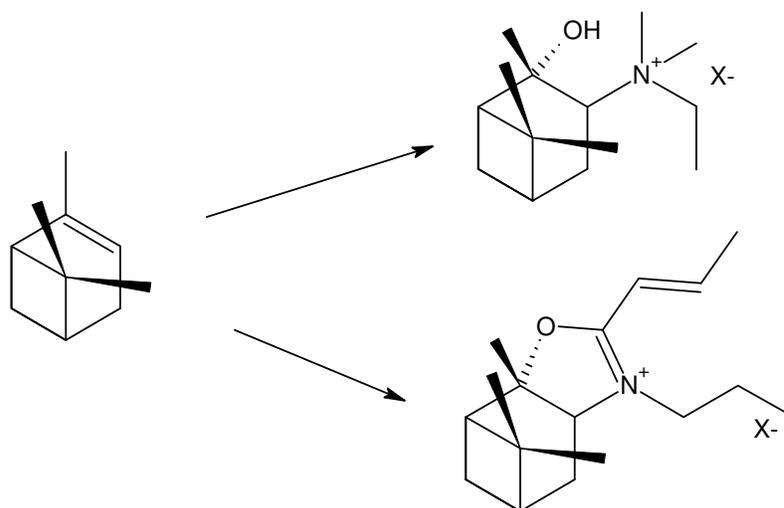
Devido a esta versatilidade estrutural, os líquidos iônicos possuem um amplo espectro de características que são diretamente refletidas em suas aplicações, tais como: solventes,⁵⁷ eletrólitos,⁵⁸ células solares,⁵⁹ armazenamento de gases,⁶⁰ catalisadores organometálicos⁵⁷ e enzimas,⁶¹ lubrificantes,⁶² fluidos hidráulicos,⁶³ *etc.*

Outra classe importante de substâncias é a dos monoterpênos e/ ou monoterpênoides de ocorrência natural. Olefinas de baixo custo e amplamente utilizadas, geralmente em composições farmacêuticas, perfumes e flavorizantes.^{5,64} A química dos monoterpênos é incrivelmente rica; o número de reações que este tipo de substância pode sofrer e resultar em produtos com características especiais é amplamente descrita na literatura.⁶⁵

Devido à origem natural dos monoterpênos, a biocompatibilidade dessas substâncias as tornam bastante atrativas como componentes básicos de produtos da

química fina e produtos de especialidades. A natureza, em toda sua complexidade, é apta a sintetizar alguns destes monoterpenos em sua forma enantiomérica pura, como o limoneno ou a carvona. Em alguns casos, é apta ainda a construir centros quirais em moléculas quimicamente ricas como o linalol (álcool alílico terciário e uma diolefina não conjugada).

A disponibilidade de matérias-primas estrutural e quimicamente ricas como os monoterpenos poderá, num futuro, representar um marco na criação de novos líquidos iônicos com propriedades especiais. Por analogia estrutural, podemos inferir uma possibilidade de aplicações dos líquidos iônicos derivados de terpenos, ex. LIs. quirais, biocompatibilidade, *etc.*

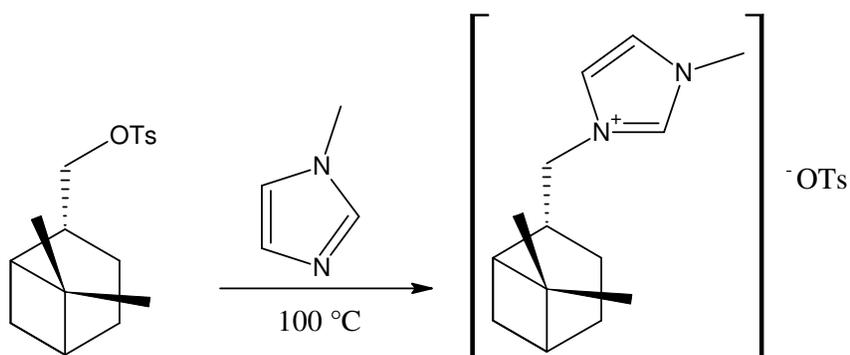


Esquema 12: Preparo de líquidos iônicos a base de pineno. (reproduzido com permissão da detentora dos direitos autorais -Elsevier)

Há poucos estudos relatados na literatura sobre o uso de monoterpenos para a síntese de LIs. Entretanto, a habilidade de serem usados como solventes quirais, ligantes e até mesmo cristais líquidos é um campo promissor de frutíferas possibilidades.⁵⁵ Os poucos líquidos iônicos envolvendo terpenos encontrados na literatura se referem à alquilação do anel imidazólico no nitrogênio. Malhotra *et al*⁶⁶

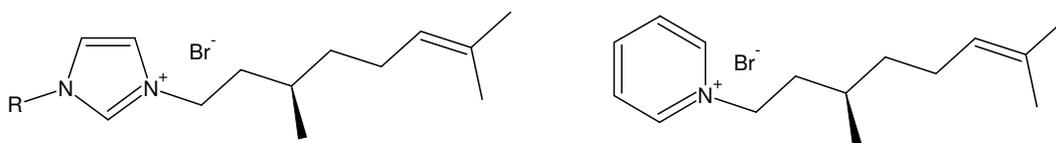
sintetizaram uma série de líquidos iônicos quirais derivados do α -pineno utilizando uma vasta quantidade de contra íons (Esquema 12).

Outro derivado do α -pineno, o mirtanol, foi usado para a obtenção de um novo líquido iônico. O tosilato correspondente do mirtanol foi posto para reagir com metilimidazol a 100°C por 24 horas. O sal do tosilato imidazólico foi obtido com rendimentos bastante razoáveis. (60-80%).^{66,67} (Esquema 13)



Esquema 13: Preparo de um líquido iônico derivado do mirtanol. (reproduzido com permissão da detentora dos direitos autorais -Elsevier)

Sais imidazólicos e piridínicos com a cadeia lateral quiral derivada do citronelal foram preparados a partir da reação entre brometo de citronelila e alquilimidazol ou piridina (Esquema 14). Os líquidos iônicos sintetizados apresentaram propriedades de cristais líquidos.⁶⁸

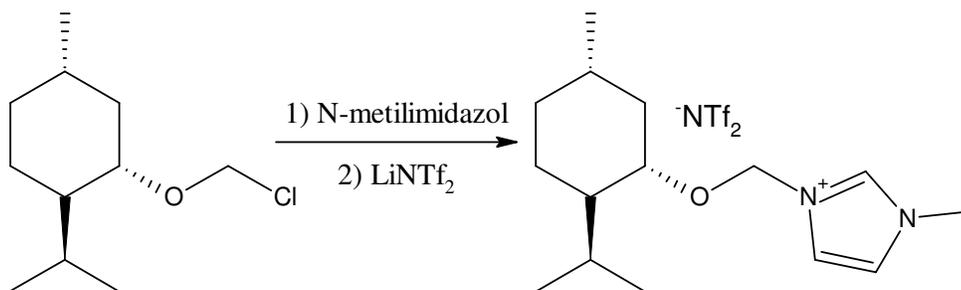


R = Me, Bu, C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₈H₃₇,

(3R)-Citronelil

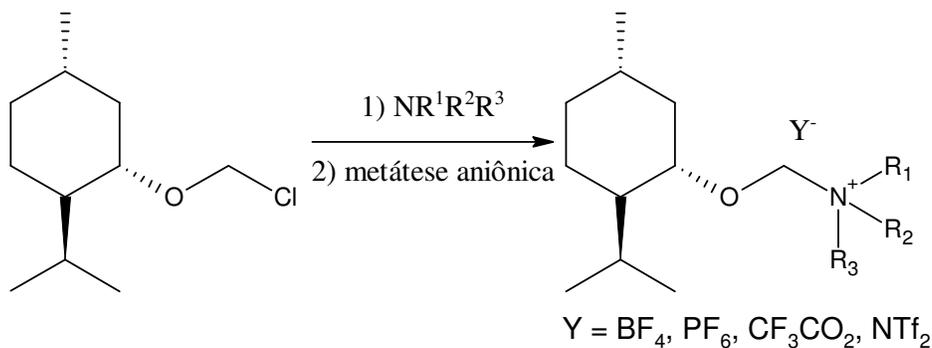
Esquema 14: Preparo de líquidos iônicos derivados do citronelal. (reproduzido com permissão da detentora dos direitos autorais -Elsevier)

Armstrong *et al*⁶⁹ descreveram a síntese de ambos enantiômeros de um sal imidazólio quiral contendo, como substituinte da cadeia lateral, o mentilóxi obtido pela alquilação do metilimidazol com o clorometilmentiléter seguido da metátese do ânion com LiNTf₂. (Esquema 15).



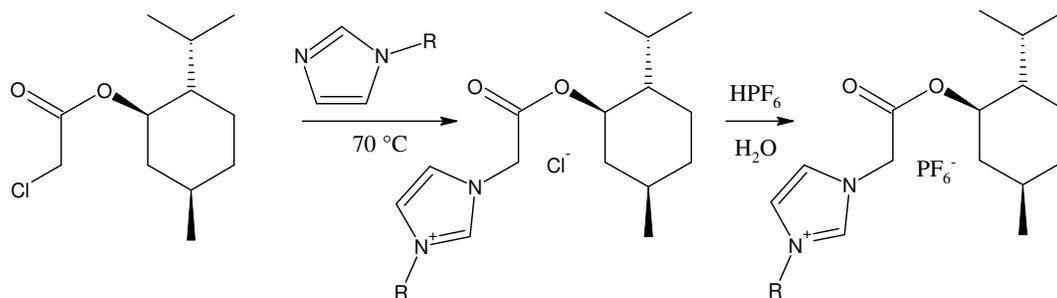
Esquema 15: Preparo de um líquido iônico imidazólico derivado do clorometilmentiléter. (reproduzido em português com permissão da detentora dos direitos autorais -Elsevier)

O mesmo clorometilmentiléter foi usado na síntese de vários sais de amônio via reação de Menshutkin com várias aminas ternárias (Esquema 16). Os produtos obtidos foram líquidos viscosos com Tg de -30 °C.⁷⁰



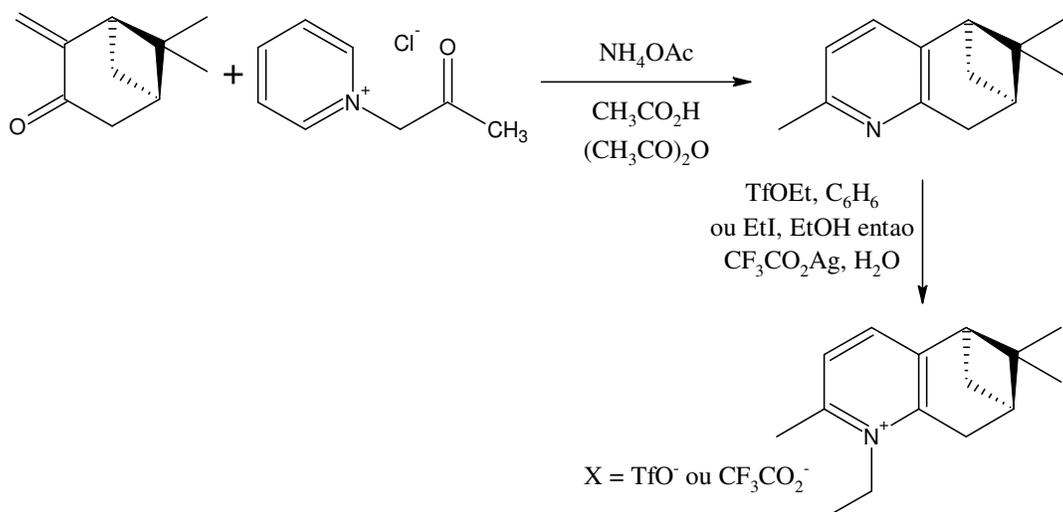
Esquema 16: Preparo de líquidos iônicos não imidazólicos derivados do clorometilmentiléter. (reproduzido em português com permissão da detentora dos direitos autorais -Elsevier)

Dois outros líquidos iônicos quirais derivados do mentol foram sintetizados em três etapas: alquilação do alquilimidazólio com mentilcloroacetato, previamente obtido pela esterificação do cloreto de cloroacetila com mentol e o ânion de troca HPF_6 em água.⁷¹ (Esquema 17).



Esquema 17: Preparo de líquidos iônicos derivados do mentol. (reproduzido em português com permissão da detentora dos direitos autorais -Elsevier).

Pinenos fundidos a sais piridínio foram preparados a partir da condensação de Kröhnke da pinocarvona seguido da sua alquilação (Esquema 18). Os sais de piridínio obtidos são líquidos altamente viscosos com Tg abaixo de 0°C e estabilidade térmica até 200°C para o triflato e 160°C para o trifluoroacetato. Ambos líquidos iônicos foram testados como solvente para o acoplamento de Suzuki e uma reação de Michael catalisada por Ni. Embora bons rendimentos pudessem ser observados, nenhuma indução enantiosseletiva pode ser detectada nas sínteses.⁷²



Esquema 18: Preparo de líquidos iônicos derivados de pinenos. (reproduzido em português com permissão da detentora dos direitos autorais -Elsevier).

A pesquisa pela funcionalização de matérias-primas renováveis, assim como a produção de novos líquidos iônicos geram uma perspectiva científica com a possibilidade de inovações tecnológicas em processos e produtos. Em outras palavras, busca-se agregar valor à matéria-prima natural e abundante.

5.2 OBTENÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS DE SÍNTESE:

5.2.1. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A MONOIODAÇÃO DO METILIMIDAZOL (13)

Em uma solução de 10 mmol de metilimidazol dissolvidos em 30 mL de THF, ⁿBuLi (2,26 M, 13 mmol) foi gotejado lentamente durante 1 hora a -78°C. A mistura foi agitada por 2 horas e a temperatura foi elevada até -60°C. 12 mmol de iodo dissolvidos em 10 mL de THF seco foram lentamente gotejados à solução. A temperatura foi elevada à temperatura do ambiente e a mistura foi agitada por mais 16 horas. A mistura foi lavada com uma solução de Na₂S₂O₃. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x

20 mL), lavada com solução salina, seca sob Na₂SO₄. Após a evaporação, o resíduo foi cristalizado em Et₂O para a obtenção do 2-iodo-1-metilimidazol. PF. 84°C. Rend. 60%.

5.2.2. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA DI-IODAÇÃO DO IMIDAZOL (14)

(6 mmol) 1*H*-imidazol comercial foi diiodado com iodo molecular (2,2 eq. 13,2 mmol) – KI(2.2eq. 13,2 mmol) – NaOH (15 mmol) em solução aquosa. Os reagentes foram dissolvidos em um balão de fundo redondo contendo 30 mL de água destilada. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. O sólido formado foi lavado com uma solução de Na₂S₂O₃ e posteriormente filtrado. Nenhuma purificação foi necessária. PF. 190°C. Rend. 69%

5.2.3. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA BENZILAÇÃO / METILAÇÃO DO 4,5-DIODOIMIDAZOL (15)

Em um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com um condensador e agitação magnética, foram introduzidos (8,20 mmol) 4,5-diiodoimidazol, (10 mmol) brometo de alquila, (15 mmol) hidróxido de sódio e 10 mL de tetraidrofurano. A solução foi refluxada (70°C) por 24 horas, resfriada a temperatura do ambiente e filtrada para eliminar o excesso de hidróxido de sódio. Após isto, o solvente foi removido por evaporação, a mistura de reação foi diluída com 50 mL de éter dietílico, extraído com água, seca sob Na₂SO₄ anidro e finalmente o éter foi evaporado. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica - CH₂Cl₂/MeOH: 10/1. R_f: 0,73 – Me-4,5-diiodoimidazol) e (EtOAc/Hexano: 10/1. R_f: 0,19 – Bn-4,5-diiodoimidazol). Os produtos desejados foram obtidos com: benzilação 66% rend., metilação 50% rend.

5.2.4. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A OBTENÇÃO DE 2-(5-ETINIL-5-METILTETRAIDROFURANO-2-IL)PROPAN-2-OL : (16)

PARTE I: Uma solução de 36 mmol de bromo molecular dissolvido em CH_2Cl_2 foi lentamente adicionada a 30 mmol de uma solução de óxido de linalol em CH_2Cl_2 a 0°C sob agitação constante por 3 horas. O excesso de bromo foi destruído com uma solução aquosa saturada de tiocianato de sódio. A fase orgânica foi removida usando CH_2Cl_2 e uma solução salina, depois seca sob Na_2SO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado. 2-[5-(1,2-dibromoetil)-5-metiltetraidrofurano-2-il]propan-2-ol foi obtido como um óleo amarelo com 97% de rendimento e foi usado sem purificação posterior.

PARTE II: 2-[5-(1,2-dibromoetil)-5-metiltetraidrofurano-2-il]propan-2-ol previamente obtido foi dissolvido em 69 mL de DMF. 90 mmol de KOH foi adicionado à mistura que foi posteriormente agitada durante 3 horas. A mistura foi então resfriada até a temperatura do ambiente, extraída com éter (3 x 20 mL) e lavada com 20 mL de KOH (10%) aquoso e 20 mL de solução salina e então seca sob MgSO_4 . Após a filtração, o solvente foi evaporado e o produto bruto destilado sob pressão reduzida rendendo o alquino desejado como um óleo incolor. Rend. 60%.

5.2.5. SÍNTESE DE COREY-FUCHS PARA A OBTENÇÃO DE 4,8-DIMETILNON-7-EN-1-INO (17)

PARTE I: 56 mmol de PPh_3 foi adicionado a 0°C a uma solução de 28 mmol CBr_4 em 50 mL de CH_2Cl_2 seco. Sob a mesma temperatura, 14 mmol de citronelal dissolvidos em 50 mL CH_2Cl_2 seco foi gotejado lentamente na mistura de reação. O banho de gelo foi removido e o progresso da reação foi monitorado por CCD (sílica gel, CH_2Cl_2). Após 10 minutos, água e CH_2Cl_2 foram adicionados, e a fase aquosa foi extraída com mais CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas sob Na_2SO_4 . O

produto foi isolado por coluna cromatográfica como um óleo levemente amarelado (sílica - hexano/acetato de etila: 9/1) $R_f = 0,86$. Rend.: 87%

PARTE II: A uma solução resfriada (-78 °C) de 7,4 mmol do produto dibromado (9,9-dibromo-2,6-dimetilnon-2-eno), obtido na etapa anterior, dissolvido em 12 mL de THF, foi gotejado sob atmosfera de argônio 7,8 mL ${}^n\text{BuLi}$ (2,6 M). A reação foi agitada durante 10 minutos a -78°C e a temperatura foi lentamente elevada até a temperatura do ambiente por 1 hora e agitada por mais 1 hora. Uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada e a mistura agitada a temperatura ambiente por mais 25 minutos. A mistura foi diluída com água e extraída com éter dietílico (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas sob Na_2SO_4 e concentradas rendendo, portanto, o respectivo alquino. O produto foi purificado por destilação sob pressão reduzida. Rend. 83%.

5.2.6. EPOXIDAÇÃO DE SHARPLESS PARA A OBTENÇÃO DE (2S,3S)-3-METIL-3-[(4-METILPENT-3-ENIL)OXIRAN-2-IL]METANOL: (19)⁷³

Sob agitação constante, uma suspensão de peneira molecular 4 Å (3,0 g) e diclorometano (30 mL) foi resfriada a -10 °C. L-(+)-Tartrato de diisopropila (4,1 mmol), isopropóxido de titânio (4,1 mmol), e *terc*-butil hidroperóxido (5,5M decano, 9,2 mL) foram adicionados sequencialmente. Após agitar por 10 min, a mistura foi resfriada a -23 °C e geraniol (32,4 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado lentamente para garantir que a temperatura da reação permanecesse abaixo de -20°C. A mistura foi agitada a -23°C por 6 horas adicionais e (10 mL) de água foram adicionadas sob agitação vigorosa. Após 30 minutos, NaOH aquoso (3M, 20 mL) foi adicionado e a mistura agitada a temperatura do ambiente por mais 30 minutos e filtrada sob Celite. Posteriormente a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução

salina (40 mL), seca com Na₂SO₄, e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica, (sílica - 10% Acetato de etila/ Hexano), R_f = 0,62. Rend. 76%. $[\alpha]_{25}^D = -5.4$ ($c = 5.0$, CHCl₃).

5.2.7. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A OBTENÇÃO DE (2R,3S)-3-(CLOROMETIL)-2-METIL-2-(4-METILPENT-3-ENIL)OXIRANO: (20)⁷³

Sob agitação constante, uma mistura do epóxido (19) (4,2 g, 24,7 mmol), PPh₃ (7,76 g, 29,6 mmol), e NaHCO₃ (0,42 g, 10 p/p.%) em CCl₄ (50 mL) foi aquecida sob refluxo em atmosfera de argônio por 6 horas. Após o final da reação, CCl₄ foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (sílica - acetato de etila/hexano, 10%, R_f = 0,65) rendendo o produto desejado como um óleo incolor. (Rend. 85%) $[\alpha]_{25}^D = +9.9$ ($c = 3.0$, CHCl₃).

5.2.8. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A OBTENÇÃO DE (S)-3,7-DIMETILOCT-6-EN-1-IN-3-OL: (18b)⁷³

Sob agitação constante, uma solução do epóxido obtido anteriormente (20) (3,5 g, 18,5 mmol) em THF seco (25 mL) a -40°C, sob atmosfera de argônio, foi gotejado ⁿBuLi (34,77 mL, 55,6 mmol) e a mistura foi agitada por mais uma hora. A reação foi finalizada pela adição de uma solução aquosa de NH₄Cl (20 mL), THF foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x50 mL), seca com Na₂SO₄, e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica gerando o derivado propargílico como um líquido incolor (sílica - EtOAc/Hexano: 10/1). Rend: 94% . $[\alpha]_{25}^D = -13.10$ ($c = 0.6$, CHCl₃).

5.2.9. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA OS ACOPLAMENTOS DE SONOGASHIRA: (21, 22, 23)

Sob atmosfera de argônio, 3 mmol de 2-iodo-1-metilimidazol foi adicionado a uma solução de 0,1 mmol de Pd(OAc)₂, 0,1 mmol de CuI, 0,5 mmol PPh₃, 35 mmol Et₃N em 20 mL de THF seco. A solução foi agitada sob temperatura do ambiente por cerca de 2 minutos, após isto, 7 mmol de alquino foi adicionado à mistura. Agitou-se a reação por 24 horas na temperatura de 80°C. O solvente e os sais inorgânicos foram removidos por extração com água-diclorometano (9x20 mL H₂O). As fases orgânicas combinadas foram secas sob Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo. A mistura resultante foi usada na próxima etapa sem purificação.

O procedimento para a obtenção de produtos imidazólicos difuncionalizados (**30**, **31a** e **31b**) foi idêntico ao previamente descrito para a obtenção dos produtos obtidos via acoplamento de Sonogashira monofuncionalizados. A única exceção foi a quantidade de alquino utilizada (4,5 eq.) e o precursor imidazólico 4,5-diiodo-1-metilimidazol e 4,5-diiodo-1-benzilimidazol.

Desvio ótico para o produto quiral **31b** derivado do deidrolinalol: $[\alpha]_{25}^D = -25.3$ ($c = 1.1$, CHCl₃).

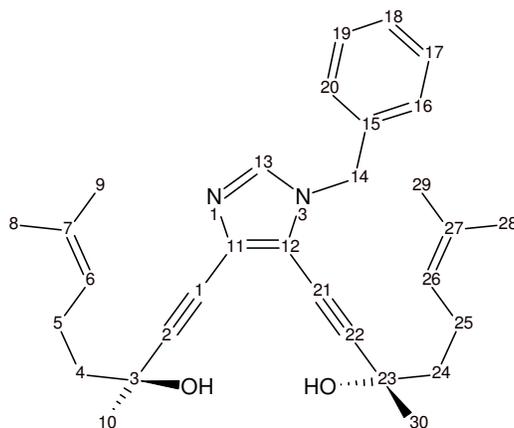


Figura 38: (3S,3'S)-1,1'-(1-benzil-1H-imidazol-4,5-diil)bis(3,7-dimetiloct-6-en-1-yn-3-ol)

RMN de ^1H (360.13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,73-1,86 (m, 4H); 2,17-2,36 (m, 4H); 5,13 (t, 2H, $\text{C}^6\text{H}_5\text{H}_6$ e $\text{C}^{26}\text{H}_2\text{H}_2$, $J^3 = 6,8$ Hz); 1,60-1,61 (s, 6H); 1,66-1,69 (s, 6H); 1,58 (s, 6H); 5,35 (sl, 2H); 7,35 (sl, 5H).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 135,61(C^{15}); 132,56(C^7 e C^{27}); 128,92 (C^{16} , C^{17} , C^{19} e C^{20}); 127,80(C^{18}); 123,89(C^6 e C^{26}); 123,48(C^{11}); 68,39(C^3); 43,34 e 43,15(C^4 e C^{24}); 29,56(C^{10} e C^{30}); 25,25(C^9 e C^{29}); 23,69(C^5 e C^{25}); 17,75(C^8 e C^{28}).

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$: 459,301153; encontrada: $[\text{MH}]^+$: 459,30086

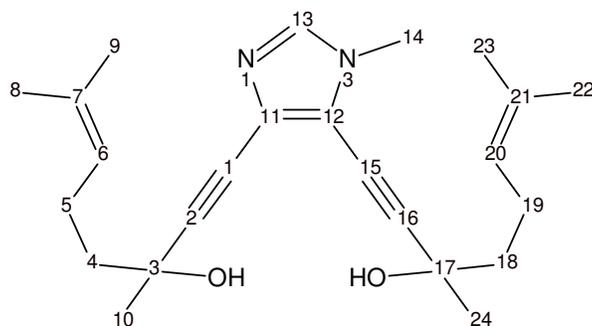


Figura 39: 1,1'-(1-metil-1H-imidazol-4,5-diil)bis(3,7-dimetil-oct-6-en-1-ol)

RMN de ^1H (360.13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,55-1,70 (m, 4H); 1,73-1,83 (m, 4H); 5,55 e 5,17 (t, 2H, $\text{C}^6\text{H}_5\text{H}_6$ e $\text{C}^{20}\text{H}_{19}\text{H}_{20}$, $J^3 = 7,2$ Hz); 3,67 (s, 3H); 1,64 e 1,63 (s, 6H); 1,68 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 133.04, 132.61, 132.13, 132.02, 131.89, 128.55, 128.41, 123.91, 123.54, 77.38, 77.03, 76.68, 68.79, 68.41, 43.34, 29.74, 25.67, 23.72, 17.77.

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$: 383,26985 encontrada: $[\text{MH}]^+$: 383,26956

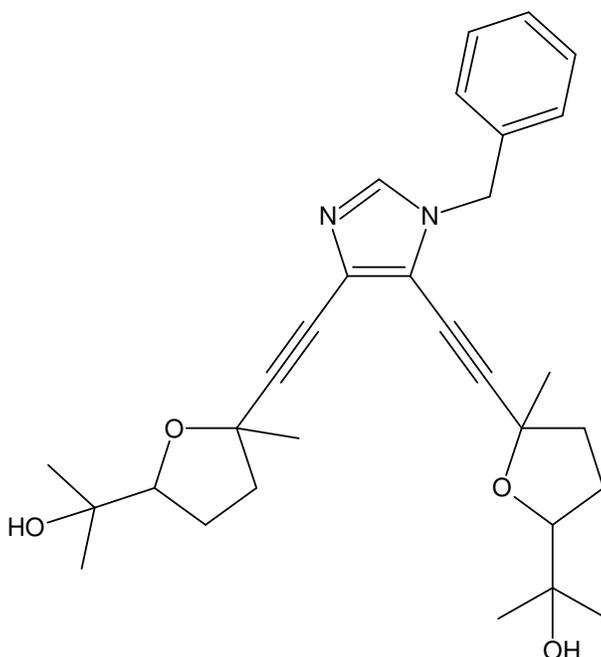


Figura 40: 2,2'-{(1-benzil-1*H*-imidazol-4,5-diil)bis[etino-2,1-diil(5-metiltetraidrofuran-5,2-diil)]}dipropan-2-ol

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7.59-7.53 (m), 7.51- 7.47 (m), 7.47-7.36 (m), 7.34 (m), 7.20-7.18 (m), 5.13 (m), 3.92- 3.88 (m), 3.66 (m), 2.43- 2.38 (m), 2.30- 2.06 (m), 2.00-1.84 (m), 1.72 (m), 1.66 (s), 1.65 (s), 1.62- 1.61 (m), 1.52 (m), 1.44 (m), 1.32 (sl), 1.28 (m), 1.26 (s), 1.24 (s), 1.23- 1.17 (m), 1.15 (s), 1.14 (s), 1.12 (s).

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$: 491,290983; encontrada: $[\text{MH}]^+$: 491,29060.

5.2.10. PROCEDIMENTO TÍPICO PARA A HIDROGENAÇÃO: (24, 25, 26)

As reações foram conduzidas em um reator de aço inox de 100 mL aquecido em banho de óleo e equipado com agitação magnética. Em uma reação típica, uma mistura do produto bruto obtido na etapa de acoplamento Sonogashira dissolvido em MeOH (25 mL) e Pd/C (0,25g) foi intensivamente agitada a 60 °C sob pressão de hidrogênio de 5

atm. por 48 horas. A solução foi filtrada sob celite e o solvente evaporado sob vácuo. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica (sílica - EtOAc/Hexano: 1/1).

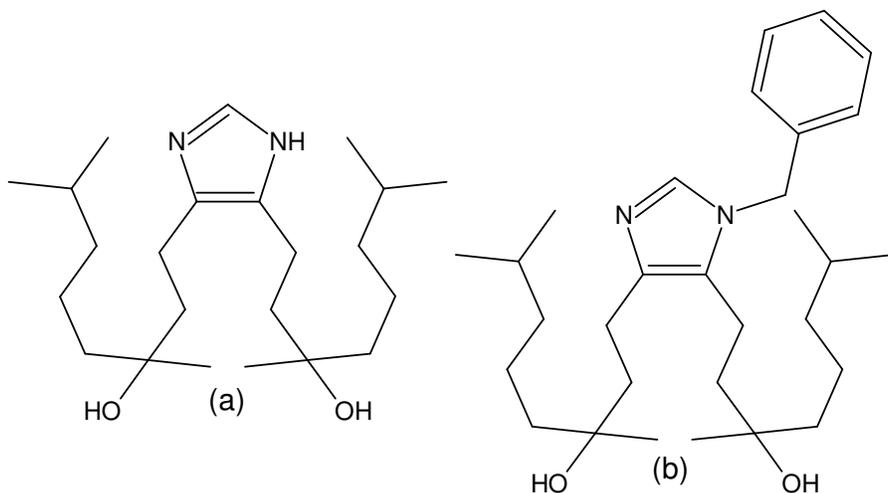


Figura 41: Produtos difuncionalizados: a) N-H, b) N-benzílico.

As reações de hidrogenação feitas sob pressão atmosférica com os produtos imidazólicos difuncionalizados geraram uma mistura de produtos. Após 72 horas de reação, como produto majoritário foi formado um totalmente hidrogenado (Figura 41a) e como produto minoritário foi formado um produto totalmente hidrogenado N-benzílico (Figura 41b). Os produtos não puderam ser quantificados e estão sendo totalmente caracterizados em nossos laboratórios. Focando obter um alqueno, uma hidrogenação parcial utilizando o catalisador de Lindlar foi empregado sob pressão atmosférica de hidrogênio. Mesmo após 72 horas de reação nenhum produto pode ser detectado.

Os produtos monofuncionalizados obtidos através do acoplamento do 2-metilimidazol e alquinos derivados dos terpenos foram caracterizados e a descrição dos sinais de ressonância magnética nuclear se encontram nas figuras 42 – 44. Para os produtos derivados do citronelal **25** e deidrolinalool **26**, as condições de hidrogenação

não foram robustas o suficiente para promover a redução da insaturação interna $RCH=C(CH_3)_2$.

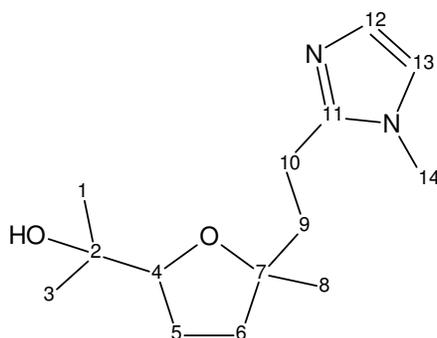


Figura 42: 2-{5-metil-5-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tetraidrofurano-2-il}propan-2-ol

Mistura isomérica

Majoritária

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,82 (sl, 1H); 6,93 (sl, 1H); 3,77 (t, 1H, $\text{C}^4\text{H}_5\text{H}_4$, $J^3_{4,5} = 7,3$ Hz); 3,60 (s, 3H); 2,85-2,72 (m, 2H); 2,07-1,70 (m, 8H); 1,23 (s, 3H); 1,09-1,17 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 146,82 (C^{11}); 125,61 - 120,57 (C^{12} - C^{13}); 85,29 (C^4); 82,28 (C^7); 70,75 (C^2); 38,49 - 37,65 (C^6 - C^9); 35,13 (C^{14}); 27,36 - 25,61 (C^1 - C^3); 26,20 (C^5); 25,61 (C^8); 18,97 (C^{10}).

GC-MS (m/z rel int): 193(100); 96(92); 109(91); 151(21); 237(20).

Minoritária

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,82 (sl, 1H); 6,93 (sl, 1H); 3,70 (t, 1H, $\text{C}^4\text{H}_5\text{H}_4$, $J^3_{4,5} = 7,3$ Hz); 3,60 (s, 3H); 2,85-2,72 (m, 2H); 2,07-1,70 (m, 8H); 1,09 - 1,16 (s, 6H); 1,23 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 146,82 (C^{11}); 125,61 - 120,57 (C^{12} - C^{13}); 85,73 (C^4); 82,28 (C^7); 70,75 (C^2); 38,25 - 37,65 (C^6 - C^9); 35,13 (C^{14}); 27,36 - 25,61 (C^1 - C^3); 26,20 (C^5); 25,61 (C^8); 18,97 (C^{10}).

GC-MS (m/z rel int): 193(100); 96(92); 109(91); 151(21); 237(20).

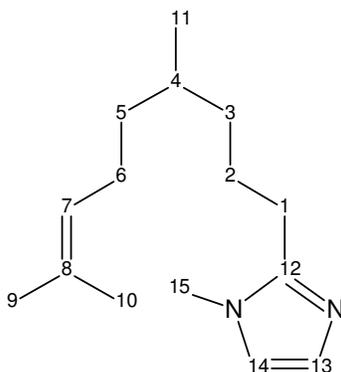


Figura 43: 2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-1-metil-1*H*-imidazol

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 6,92 (sl, 1H); 6,78 (sl, 1H); 5,07 (tt, 1H, $\text{C}^7\text{H}_6\text{H}_7$, $J^3_{7-6} = 7,2$, $J^3 = 1,4$); 2,64 (t, 2H, $\text{C}^1\text{H}_2\text{H}_1$, $J^3_{1-2} = 7,6$); 1,69-1,99 (m, 4H); 1,66 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 1,10-1,60 (m, 5H); 0,85 (d, 3H, $\text{C}^{11}\text{H}_4\text{H}_{11}$, $J^3_{11-4} = 5,5$).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 148,59 (C^{12}); 130,98 (C^8); 126,32 (C^{13}); 124,87 (C^7); 120,28 (C^{14}); 39,27 (C^5); 36,94 (C^3); 32,61 (C^{15}); 30,22 (C^4); (C^2); 27,93 (C^6); 26,95 (C^9); 25,49 (C^1); 22,58 17,62 (C^{10}); 19,58 (C^{11}).

GC-MS (m/z rel int): 149(100); 165(35); 134(34); 123(22); 96(24); 109(21).

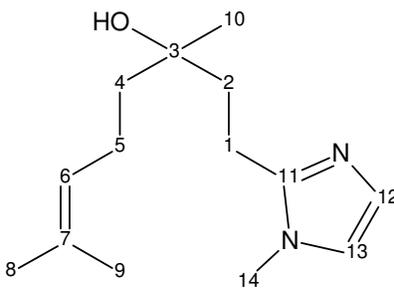


Figura 44: 3,7-dimetil-1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)oct-6-en-3-ol

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 6,85 (s, 1H); 6,78 (s, 1H); 5,10 (t, 1H, $\text{C}^6\text{H}_5\text{H}_6$, $J^3_{6-5} = 7$ Hz); 3,57 (s, 3H); 2,78 (t, 2H, $\text{C}^1\text{H}_2\text{H}_1$, $J^3_{1-2} = 7,5$ Hz); 2,03-2,10 (m, 2H); 1,87-1,98 (m, 2H); 1,66 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,54 (m, 2H); 1,21 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ : 148,63(C^{11}); 133,86(C^7); 126,13(C^{12}); 124,60(C^6); 120,42(C^{13}); 71,42(C^3); 42,40(C^4); 38,31(C^2); 32,63(C^{14}); 26,51(C^8); 25,68(C^{10}); 22,79(C^5); 21,29(C^1); 17,66(C^9).

Este produto não pode ser detectado por CG-EM embora a fragmentação do alquino original pode ser detectada.

Alquino: GC-MS (m/z rel int): 161(100); 217(96); 107(86); 199(85); 213(79); 173(70); 189(66); 123(40); 147(39).

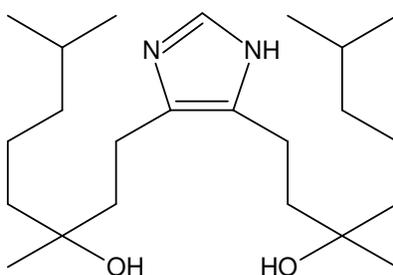


Figura 45: 1,1'-(1*H*-imidazol-4,5-diil)bis(3,7-dimetiloctan-3-ol)

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$: 381,348103; encontrada: $[\text{MH}]^+$: 381,34769

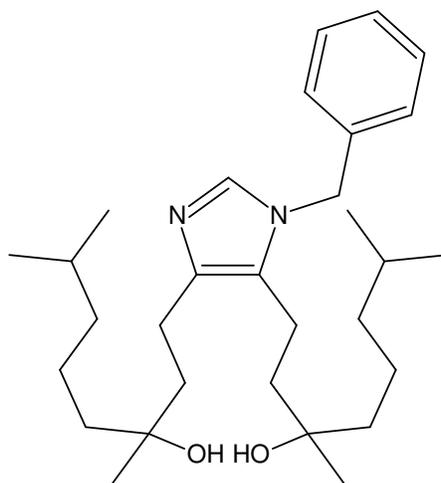


Figura 46: 1,1'-(1-benzil-1*H*-imidazol-4,5-diil)bis(3,7-dimetiloctan-3-ol)

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$: 471,395053; encontrada: $[\text{MH}]^+$: 471,39486

5.2.11. PROCEDIMENTOS TÍPICOS PARA ALQUILAÇÃO

4,35 mmol Bromobutano foi gotejado sob agitação vigorosa em uma solução contendo 3 mmol do produto Sonogashira hidrogenado – **24**, **25**, ou **26** - dissolvido em cerca de 10 mL de tolueno. A mistura foi refluxada por 24 horas. Deixou-se a solução esfriar, após a separação das fases, o tolueno foi removido com auxílio de uma cânula. O líquido iônico foi lavado 6 vezes com EtOAc e seco sob pressão reduzida para gerar o produto final. Rendimentos são dados na tabela 16.

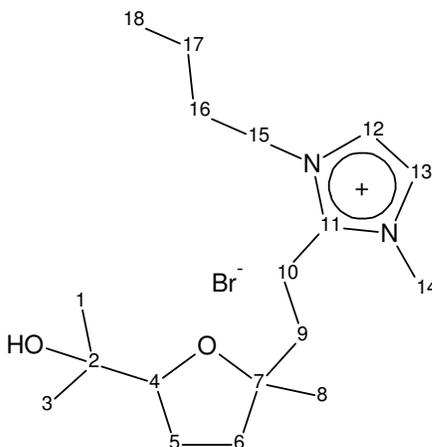


Figura 47: brometo de 3-butil-2-{2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]etil}-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium

Mistura isomérica

Majoritária

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,70 (d, 1H, $\text{C}^{12}\text{H}_{13}\text{H}_{12}$, $J^3_{12-13} = 2$ Hz); 7,48 (d, 1H, $\text{C}^{13}\text{H}_{12}\text{H}_{13}$, $J^3_{13-12} = 2$ Hz); 4,24-4,10 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,75 (dd, 1H, $\text{C}^4\text{H}_5\text{H}_4$, $J^3_{4-5} = 7$ Hz); 3,37 (s, 1H, OH); 3,26-3,09 (m, 2H); 1,99-1,69 (m, 8H); 1,36 (sex, 2H, $J^3 = 7,5$ Hz); 1,24 (s, 3H); 1,17s -1,08 (s, 6H); 0,97 (t, 3H, $\text{C}^{18}\text{H}_{17}\text{H}_{18}$, $J^3_{18-17} = 7,4$ Hz).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 146,83 (C^{11}); 123,33 (C^{13}); 121,01 (C^{12}); 85,56 (C^4); 81,24 (C^7); 70,87 (C^2); 48,33 (C^{15}); 37,76 ($\text{C}^6 - \text{C}^9$); 37,63 - 25,36 (C^8); 35,97

(C¹⁴); 32,04 (C¹⁶); 27,21 - 25,77 (C¹ - C³); 26,15 (C⁵); 19,56 (C¹⁷); 18,97 (C¹⁰); 13,46 (C¹⁸).

HRMS (EI, 70 eV): m/z calcd para C₁₈H₃₃BrN₂O₂ [M]⁺: 309,25420; [2M+X]⁺: 697,4267; encontrada: [M]⁺: 309,25386; [2M+X]⁺: 697,42668.

Minoritária

RMN de ¹H (360,13 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,75 (d, 1H, C¹²H₁₃H₁₂, J³₁₂₋₁₃ = 2 Hz); 7,53 (d, 1H, C¹³H₁₂H₁₃, J³₁₃₋₁₂ = 2 Hz); 4,24-4,10 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,69 (dd, 1H, C⁴H₅H₄, J³₄₋₅ = 7 Hz); 3,37 (s, 1H, OH); 3,26-3,09 (m, 2H); 1,99-1,69 (m, 8H); 1,36 (sex, 2H, J³ = 7,5 Hz); 1,27 - 1,07 (s, 6H); 1,23 (s, 3H); 0,97 (t, 3H, C¹⁸H₁₇H₁₈, J³₁₈₋₁₇ = 7,4 Hz).

RMN de ¹³C (90,56 MHz, CDCl₃) δ_C: 146,83 (C¹¹); 123,33 - 121,01 (C¹³ - C¹²); 86,51 (C⁴); 81,67 (C⁷); 70,56 (C²); 48,33 (C¹⁵); 37,49 - 37,54 (C⁶ - C⁹); 35,86 (C¹⁴); 32,04 (C¹⁶); 27,21 - 24,11 (C¹ - C³); 26,15 (C⁵); 25,36 (C⁸); 18,98 (C¹⁷); 18,97 (C¹⁰); 13,46 (C¹⁸).

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para C₁₈H₃₃BrN₂O₂ [M]⁺: 309,25420; [2M+X]⁺: 697,4267; encontrada: [M]⁺: 309,25386; [2M+X]⁺: 697,42668.

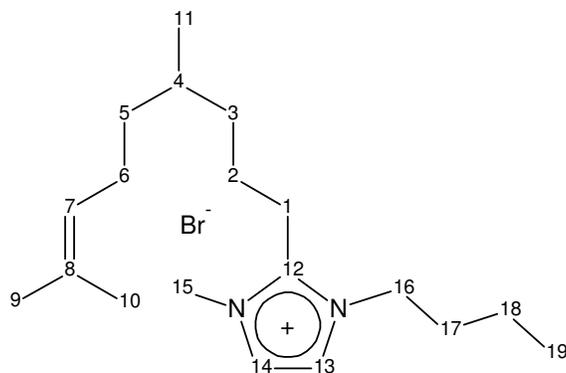


Figura 48: brometo de 1-butil-2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-3-metil-1*H*-imidazol-3-ium

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 3,03 (t, 2H, $\text{C}^1\text{H}_2\text{H}_1$, $J^3_{1-2} = 8$); 1,60 – 1,94 (m, 4H); 1,13-1,36 (m, 9H); 5,01 (t, 1H, $\text{C}^7\text{H}_6\text{H}_7$, $J^3_{7-6} = 6,5$); 1,55 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 0,83 (d, 3H, $\text{C}^{11}\text{H}_4\text{H}_{11}$, $J^3_{11-4} = 5,5$); 7,88 (d, 1H, $\text{C}^{13}\text{H}_{14}\text{H}_{13}$, $J^3_{13-14} = 1,5$ Hz); 7,62 (d, 1H, $\text{C}^{14}\text{H}_{13}\text{H}_{14}$, $J^3_{14-13} = 1,5$ Hz); 4,00 (s, 3H); 4,15 (t, 2H, $\text{C}^{16}\text{H}_{17}\text{H}_{16}$, $J^3_{16-17} = 7,5$ Hz); 0,93 (t, 3H, $\text{C}^{19}\text{H}_{18}\text{H}_{19}$, $J^3_{19-18} = 7$ Hz).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 146,40(C^{12}); 131,47(C^8); 124,29(C^7); 123,63(C^{13}); 121,26(C^{14}); 48,43(C^{16}); 36,73(C^5); 36,50(C^3); 32,19(C^1); 35,97(C^{15}); 31,97(C^4); 25,67(C^6); 25,34(C^{17}); 24,87(C^2); 24,17(C^{10}); 19,66(C^{18}); 19,18(C^{11}); 17,64(C^9); 13,53(C^{19}).

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{BrN}_2$ $[\text{M}]^+$: 291,2800; $[\text{2M+X}]^+$: 661,4784;

encontrada: $[\text{M}]^+$: 291,27969; $[\text{2M+X}]^+$: 661,47834.

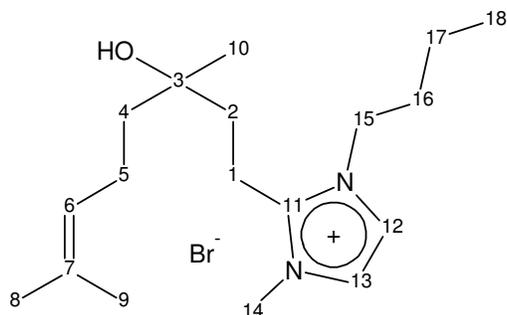


Figura 49: brometo de 1-butil-2-(3-hidroxi-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)-3-metil-1*H*-imidazol-3-ium

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,67 (d, 1H, $\text{C}^{13}\text{H}_{12}\text{H}_{13}$, $J^3_{13-12} = 2$ Hz); 7,43 (d, 1H, $\text{C}^{12}\text{H}_{13}\text{H}_{12}$, $J^3_{12-13} = 2$ Hz); 5,11 (dd, 1H, $\text{C}^6\text{H}_5\text{H}_6$, $J^3_{6-5} = 7$ Hz); 4,23 (t, 2H, $\text{C}^{15}\text{H}_{16}\text{H}_{15}$, $J^3_{15-16} = 7,5$ Hz); 4,06 (s, 3H); 3,21 (td, 2H, $\text{C}^1\text{H}_2\text{H}_1$, $J^3_{1-2} = 7,5$ Hz); 1,80-1,93 (m, 4H); 1,68 (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 1,52-1,64 (m, 4H); 1,29 (s, 3H); 1,39-1,45 (m, 2H); 0,86 (t, 2H, $\text{C}^{18}\text{H}_{17}\text{H}_{18}$, $J^3_{18-17} = 7,4$ Hz).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 147,42(C^{11}); 131,76(C^7); 124,16($\text{C}^{12} - \text{C}^6$); 120,82(C^{13}); 71,73(C^3); 48,54(C^{15}); 41,68(C^2); 38,23(C^4); 36,26(C^{14}); 31,11(C^{16}); 29,90(C^9); 25,68(C^{10}); 22,87(C^5); 19,70(C^1); 18,65(C^{17}); 17,74(C^8); 13,57(C^{18}).

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 293,2593; $[\text{2M+X}]^+$: 665,4369; encontrada: $[\text{M}]^+$: 293,25885; $[\text{2M+X}]^+$: 665,43695.

5.2.12. METÁTESE ANIÔNICA

O líquido iônico bromado previamente obtido – **27a**, **28a**, **29a**, (0,52 mmol) foi posto para reagir com NaBF_4 (0,57 mmol) em acetona sob temperatura do ambiente por 24 horas. Após isto, o novo líquido iônico formado permanece dissolvido em solução enquanto o NaBr formado se precipita. O precipitado foi filtrado e a solução foi concentrada sob alto vácuo.

O mesmo procedimento para a obtenção do LI.BF₄ (líquido iônico com BF₄⁻ como ânion), foi aplicado para a obtenção dos complexos (LI)₂PdCl₄ utilizando 0,57 mmol de Na₂PdCl₄ como precursor aniônico.

LI.PF₆ foi obtido dissolvendo-se em água (0,52 mmol) o líquido iônico bromado previamente obtido – **27a**, **28a**, **29a** - com NaPF₆ (0,57 mmol). A solução permaneceu sob agitação constante por 2 horas em temperatura do ambiente. Observou-se a formação de uma nova fase ao curso da reação de metátese do LI. A fase orgânica foi lavada com água destilada e seca sob alto vácuo. O produto foi solubilizado em diclorometano e seco sob Na₂SO₄, filtrado e o solvente novamente evaporado sob alto vácuo.

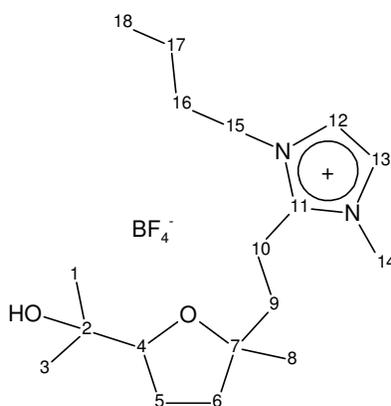


Figura 50: tetrafluoroborato de 3-butil-2-{2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]etil}-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium

Mistura isomérica

Majoritária

RMN de ¹H (360,13 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,36 (d, 1H, C¹³H₁₂H₁₃, J³₁₃₋₁₂ = 2 Hz); 7,27 (d, 1H, C¹²H₁₃H₁₂, J³₁₂₋₁₃ = 2 Hz); 4,14-4,02 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,79 (dd, C⁴H₅H₄, 1H, J³₄₋₅ = 7 Hz); 3,14-3,00 (m, 2H); 1,92-1,72 (m, 8H); 1,37 (sex, 2H, C¹⁷H₁₈H₁₇, C¹⁷H₁₆H₁₇, J³ = 7,5 Hz); 1,27 (s, 3H); 1,10 - 1,19 (s, 6H); 0,95 (t, 3H, C¹⁸H₁₇H₁₈, J³₁₈₋₁₇ = 7,5 Hz).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 146,82(C^{11}); 123,01 - 120,86(C^{12} - C^{13}); 85,32(C^4); 81,38(C^7); 70,96(C^2); 48,11(C^{15}); 37,35 - 37,58(C^6 - C^9); 35,13(C^{14}); 31,92(C^{16}); 27,06- 25,16(C^1 - C^3); 26,14(C^5); 25,52(C^8); 19,53(C^{17}); 18,97(C^{10}); 13,44(C^{18}).

^{11}B RMN (115,54 MHz, CDCl_3) δ_{B} : 1,90.

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{BF}_4\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 309,25420; $[\text{2M+X}]^+$: 705,5113; encontrada: $[\text{M}]^+$: 309,25384; $[\text{2M+X}]^+$: 705,51129.

Minoritária

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,38 (d, 1H, $\text{C}^{13}\text{H}_{12}\text{H}_{13}$, $J^3_{13-12} = 2$ Hz); 7,29 (d, 1H, $\text{C}^{12}\text{H}_{13}\text{H}_{12}$, $J^3_{12-13} = 2$ Hz); 4,14-4,02 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,71 (dd, 1H, $\text{C}^4\text{H}_5\text{H}_4$, $J^3_{4-5} = 7$ Hz); 3,14-3,00 (m, 2H); 1,92-1,72 (m, 8H); 1,37 (sex, 2H, $\text{C}^{17}\text{H}_{18}\text{H}_{17}$, $\text{C}^{17}\text{H}_{16}\text{H}_{17}$, $J^3 = 7,5$ Hz); 1,26 (s, 3H); 1,10 - 1,17 (s, 6H); 0,95 (t, 3H, $\text{C}^{18}\text{H}_{17}\text{H}_{18}$, $J^3_{18-17} = 7,5$ Hz).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 146,82(C^{11}); 123,01 - 120,86(C^{12} - C^{13}); 86,06(C^4); 81,75(C^7); 70,55(C^2); 48,11(C^{15}); 37,58(C^6 - C^9); 37,26 - 25,52(C^8); 35,04(C^{14}); 30,86(C^{16}); 27,22 - 24,14(C^1 - C^3); 26,31(C^5); 18,97(C^{10}); 18,49(C^{17}); 13,44(C^{18}).

RMN de ^{11}B (115,54 MHz, CDCl_3) δ_{B} : 1,90.

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{BF}_4\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 309,25420; $[\text{2M+X}]^+$: 705,5113; encontrada: $[\text{M}]^+$: 309,25384; $[\text{2M+X}]^+$: 705,51129.

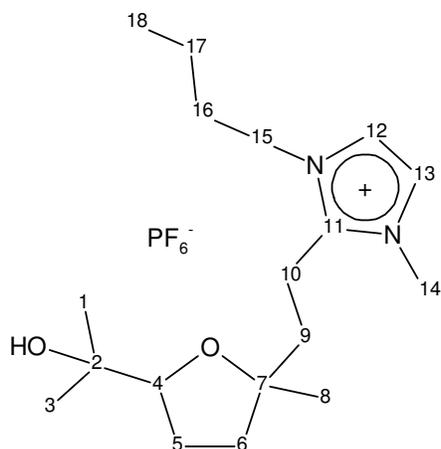


Figura 51: hexafluorofosfato de 3-butil-2-{2-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metiltetraidrofuran-2-il]etil}-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium

Mistura isomérica

Majoritária

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,25 (sl, 1H); 7,22 (sl, 1H); 4,14-4,00 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,80 (dd, 1H, $\text{C}^4\text{H}_5\text{H}_4$, $J^3_{4-5} = 7,2$ Hz); 3,12-3,07 (m, 2H); 1,96-1,76 (m, 8H); 1,39 (sex, 2H, $\text{C}^{17}\text{H}_{18}\text{H}_{17}$, $\text{C}^{17}\text{H}_{16}\text{H}_{17}$, $J^3 = 7,3$ Hz); 1,28 (s, 3H); 1,12 - 1,21 (s, 6H); 0,96 (t, 3H, $J^3 = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 146,82(C^{11}); 120,83 - 122,89(C^{12} - C^{13}); 85,22(C^4); 81,50(C^7); 71,26(C^2); 48,19(C^{15}); 37,33(C^6 - C^9); 34,94(C^{14}); 31,87(C^{16}); 26,99 - 25,35(C^1 - C^3); 26,25(C^5); 24,99(C^8); 19,55(C^{17}); 18,97(C^{10}); 13,45(C^{18}).

RMN de ^{31}P (145,78 MHz, CDCl_3) δ_{P} : -41,14 sep(PF_6);

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{PF}_6\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 309,25420; $[2\text{M}+\text{X}]^+$: 763,4726; encontrada: $[\text{M}]^+$: 309,25346; $[2\text{M}+\text{X}]^+$: 763,47199.

Minoritária

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,24 (sl, 1H); 7,22 (sl, 1H); 4,14-4,00 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,73 (t, 1H, $\text{C}^4\text{H}_5\text{H}_4$, $J^3_{4-5} = 7,2$ Hz); 3,12-3,07 (m, 2H); 1,39 (sex, 2H,

$C^{17}H_{18}H_{17}$, $C^{17}H_{16}H_{17}$ $J^3 = 7,3$ Hz); 1,96-1,76 (m, 8H); 1,27 (s, 3H); 1,12 - 1,21 (s, 6H); 0,96 (t, 3H, $C^{18}H_{17}H_{18}$, $J^3 = 7,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, $CDCl_3$) δ_c : 146,82(C^{11}); 122,89 - 120,83(C^{12} - C^{13}); 86,49(C^4); 81,82(C^7); 70,68(C^2); 48,19(C^{15}); 37,58 - 37,58(C^6 - C^9); 34,94(C^{14}); 31,85(C^{16}); 27,32 - 24,16(C^1 - C^3); 26,05(C^5); 24,99(C^8); 18,97(C^{10}); 18,50(C^{17}); 13,45(C^{18}).

RMN de ^{31}P (145,78 MHz, $CDCl_3$) δ_p : -41,14 sep(PF_6).

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $C_{18}H_{33}PF_6N_2O_2$ $[M]^+$: 309,25420; $[2M+X]^+$: 763,4726; encontrada: $[M]^+$: 309,25346; $[2M+X]^+$: 763,47199.

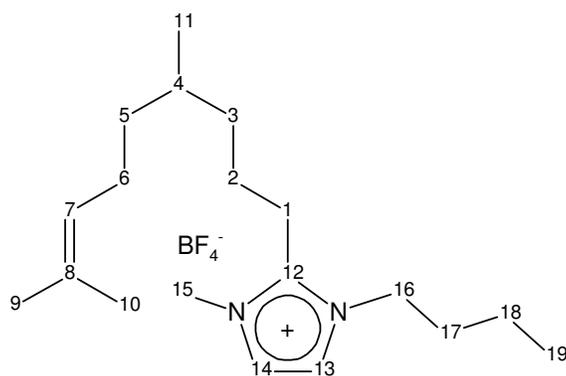


Figura 52: tetrafluoroborato de 1-butil-2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-3-metil-1H-imidazol-3-ium

RMN de 1H (360,13 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 7,45 (d, 1H, $C^{13}H_{14}H_{13}$, $J^3 = 2,2$ Hz); 7,36 (d, 1H, $C^{14}H_{13}H_{14}$, $J^3 = 2,2$ Hz); 5,07 (t, 1H, $C^7H_6H_7$, $J^3 = 7,2$); 4,07 (t, 2H, $C^{16}H_{17}H_{16}$, $J^3 = 7,6$ Hz); 3,86 (s, 3H); 2,97 (t, 2H, $C^1H_2H_1$, $J^3 = 7,9$); 1,77-1,85 (m, 2H); 1,61-1,72 (m, 2H); 1,67 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,21-1,48 (m, 5H); 1,09-1,21 (sex, 2H, $C^{18}H_{17}H_{18}$, $C^{18}H_{19}H_{18}$, $J^3 = 7,3$ Hz); 0,97 (t, 3H, $C^{19}H_{18}H_{19}$, $J^3 = 7,2$ Hz); 0,86 (d, 3H, $C^{11}H_4H_{11}$, $J^3 = 6,1$).

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, $CDCl_3$) δ_c : 146,54(C^{12}); 131,46(C^8); 124,36(C^7); 123,19(C^{13}); 120,98(C^{14}); 48,22(C^{16}); 36,77(C^5); 36,49(C^{15}); 36,20(C^3); 31,98(C^1);

25,69(C⁴); 25,37(C² e C⁶); 24,20(C¹⁷); 23,48(C⁹); 19,60(C¹¹); 19,17(C¹⁸); 17,64(C¹⁰); 13,47(C¹⁹).

RMN de ¹¹B (115,54 MHz, CDCl₃) δ_B: 2,08.

EMAR (EI, 70 eV): *m/z* calcd para C₁₉H₃₅BF₄N₂ [M]⁺: 291,2800; [2M+X]⁺: 669,5630; encontrada: [M]⁺: 291,27946; [2M+X]⁺: 669,56271.

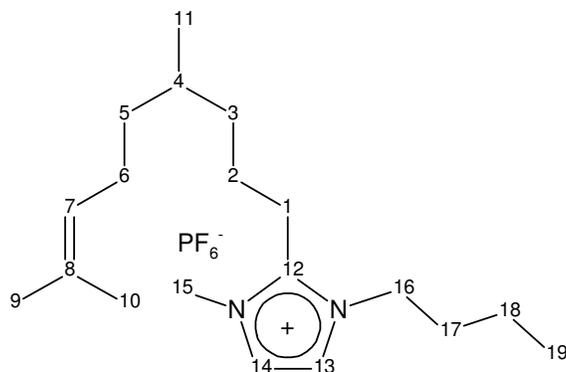


Figura 53: hexafluorofosfato de 1-butil-2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-3-metil-1*H*-imidazol-3-ium

RMN de ¹H (360,13 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,28 (d, 1H, C¹³H₁₄H₁₃, J³₁₃₋₁₄ = 2,2 Hz); 7,25 (d, 1H, C¹⁴H₁₃H₁₄, J³₁₄₋₁₃ = 1,4 Hz); 5,07 (t, 1H, C⁷H₆H₇, J³₇₋₆ = 7,2); 4,04 (t, 2H, C¹⁶H₁₇H₁₆, J³₁₇₋₁₆ = 7,6 Hz); 3,81 (s, 3H); 2,93 (t, 2H, C¹H₂H₁, J³₁₋₂ = 7,9); 1,91-2,03 (m, 4H); 1,77-1,85 (m, 2H); 1,68 (s, 3H); 1,59 (s, 3H); 1,24-1,47 (m, 5H); 1,23-1,35 (m, 2H); 1,11-1,23 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, C¹⁹H₁₈H₁₉, J³₁₉₋₁₈ = 7,2 Hz); 0,88 (d, 3H, C¹¹H₄H₁₁, J³₁₁₋₄ = 6,5).

RMN de ¹³C (90,56 MHz, CDCl₃) δ_C: 146,52(C¹²); 131,96(C⁸); 124,37(C⁷); 122,90(C¹³); 120,81(C¹⁴); 48,18(C¹⁶); 36,73(C⁵); 36,39(C¹⁵); 36,00(C³); 31,87(C¹); 23,31(C²); 25,64 (C⁴ e C⁶); 24,62(C¹⁷); 22,62(C⁹); 19,42(C¹¹); 19,09(C¹⁸); 17,58(C¹⁰); 13,38(C¹⁹).

RMN de ³¹P (145,78 MHz, CDCl₃) δ_P: -40,87 sep(PF₆).

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $C_{19}H_{33}PF_6N_2$ $[M]^+$: 291,2800; $[2M+X]^+$: 727,5242;
 encontrada: $[M]^+$: 291,27944; $[2M+X]^+$: 727,52372.

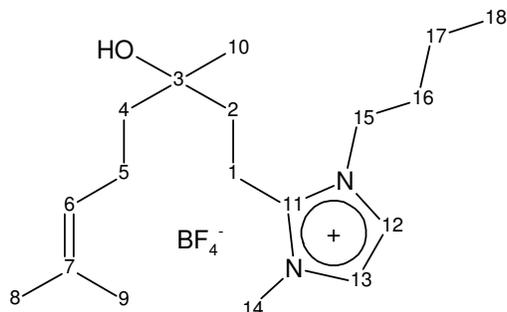


Figura 54: tetrafluoroborato de 1-butil-2-(3-hidroxi-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)-3-metil-
 1*H*-imidazol-3-ium

RMN de 1H (360,13 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 7,36 (d, 1H, $C^{13}H_{12}H_{13}$, $J^3_{13-12} = 2$ Hz); 7,28 (d, 1H, $C^{12}H_{13}H_{12}$, $J^3_{12-13} = 2$ Hz); 5,12 (dd, 1H, $C^6H_5H_6$, $J^3_{6-5} = 7$ Hz); 4,10 (t, 2H, $C^{15}H_{16}H_{15}$, $J^3_{15-16} = 7,5$ Hz); 3,87 (s, 3H); 3,09 (td, 2H, $C^1H_2H_1$, $J^3_{1-2} = 7$ Hz); 1,99-2,06 (m, 2H); 1,73-1,86 (m, 4H); 1,63 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 1,51-1,59 (m, 2H); 1,40 (sext, 2H, $C^{17}H_{18}H_{17}$, $C^{17}H_{16}H_{17}$, $J^3 = 7,2$ Hz); 1,26 (s, 3H); 0,97 (t, 2H, $C^{18}H_{17}H_{18}$, $J^3_{18-17} = 7,2$ Hz); OH - 3,62.

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, $CDCl_3$) δ_C : 147,12(C^{11}); 132,05(C^7); 123,94(C^6); 123,01(C^{12}); 120,77(C^{13}); 71,41(C^3); 48,18(C^{15}); 41,52(C^2); 38,00(C^4); 35,21(C^{14}); 31,95(C^{16}); 25,69 - 25,67($C^9 - C^{10}$); 22,73(C^5); 19,60(C^1); 17,90(C^{17}); 17,69(C^8); 13,48(C^{18}).

RMN de ^{11}B (115,54 MHz, $CDCl_3$) δ_B : 2,05.

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd para $C_{18}H_{33}BF_4N_2O$ $[M]^+$: 293,2593; $[2M+X]^+$: 673,5215; encontrada: $[M]^+$: 293,25885; $[2M+X]^+$: 673,52122.

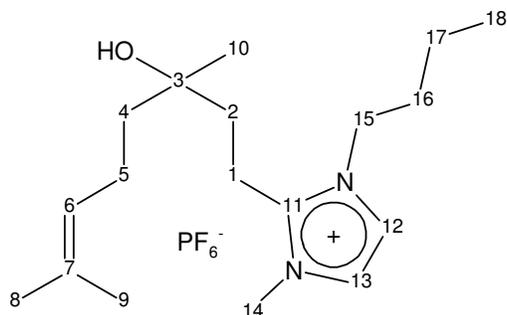


Figura 55: hexafluorofosfato de 1-butil-2-(3-hidroxi-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)-3-metil-1*H*-imidazol-3-ium

RMN de ^1H (360,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7,43 (d, 1H, $\text{C}^{12}\text{H}_{13}\text{H}_{12}$, $J^3_{12-13} = 2$ Hz); 7,24 (d, 1H, $\text{C}^{13}\text{H}_{12}\text{H}_{13}$, $J^3_{13-12} = 2$ Hz); 5,12 (dd, 1H, $\text{C}^6\text{H}_5\text{H}_6$, $J^3_{6-5} = 7$ Hz); 4,06 (t, 2H, $\text{C}^{15}\text{H}_{16}\text{H}_{15}$, $J^3_{15-16} = 7,5$ Hz); 3,81 (s, 3H); 3,06 (td, 2H, $\text{C}^1\text{H}_2\text{H}_1$, $J^3_{1-2} = 7$ Hz); 2,02-2,20 (m, 4H); 1,73-1,85 (m, 2H); 1,69 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,52-1,58 (m, 2H); 1,34-1,44 (m, 2H); 1,26 (s, 3H); 0,96 (t, 2H, $\text{C}^{18}\text{H}_{17}\text{H}_{18}$, $J^3_{18-17} = 7,4$ Hz); OH - 3,62.

RMN de ^{13}C (90,56 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 147,01(C^{11}); 132,22(C^7); 123,80(C^6); 122,83(C^{12}); 120,73(C^{13}); 71,61(C^3); 48,15(C^{15}); 41,53(C^2); 37,90(C^4); 34,97(C^{14}); 31,84(C^{16}); 25,68 - 25,69(C^9 - C^{10}); 22,68(C^5); 19,54(C^1); 17,74 - 17,67(C^8 - C^{17}); 13,42(C^{18}).

RMN de ^{31}P (145,78 MHz, CDCl_3) δ_{P} : -40,96 sep(PF_6).

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{PF}_6\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 293,2593; $[2\text{M}+\text{X}]^+$: 731,4828; encontrada: $[\text{M}]^+$: 293,25855; $[2\text{M}+\text{X}]^+$: 731,48163.

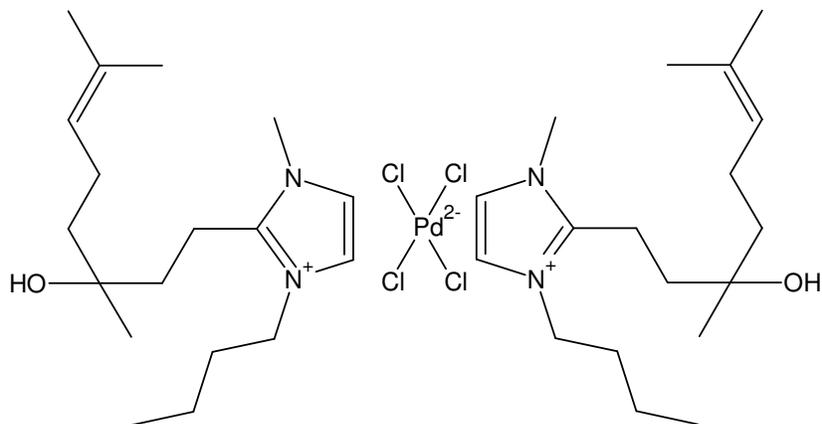


Figura 56: bis[3-butil-2-(3-hidroxi-3,7-dimetiloct-6-en-1-il)-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium] tetracloropaladato

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd. para $C_{18}H_{33}N_2O$ $[M]^+$: 293,4675 encontrada: $[M]^+$: 293,25856.

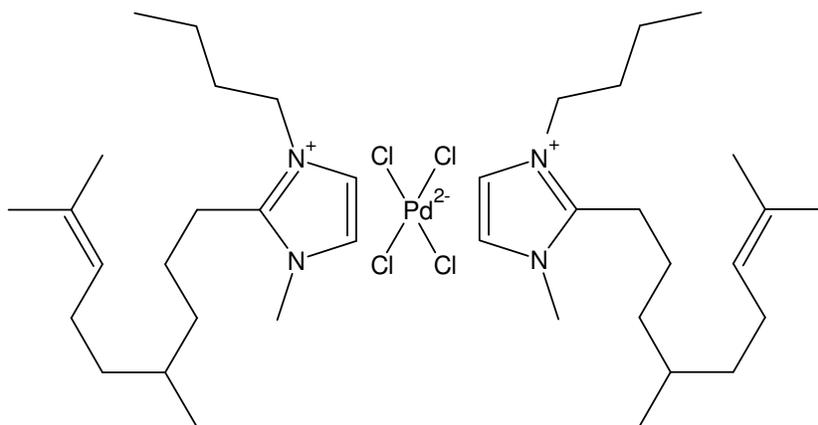


Figura 57: bis[3-butil-2-(4,8-dimetilnon-7-en-1-il)-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium] tetracloropaladato

EMAR (EI, 70 eV): m/z calcd. para $C_{18}H_{33}N_2$ $[M]^+$: 277,4947; encontrada: $[M]^+$: 291,27944.

5.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO. ACOPLAMENTOS DE SONOGASHIRA EM MONOTERPENOIDES

Até onde sabemos, nenhum relato do uso de monoterpênos em acoplamentos cruzados para obtenção LIs. foi descrito na literatura. Decidimos, portanto, aplicar reações de Sonogashira em distintas posições do anel imidazólico seguido de uma N-quaternização com subsequente metátese aniônica. Com os produtos obtidos através dessa rota sintética, teve-se por objetivo adicionar valor a matéria-prima natural. Novos produtos podem ser obtidos com possibilidade de aplicações industriais e intermediários de síntese.

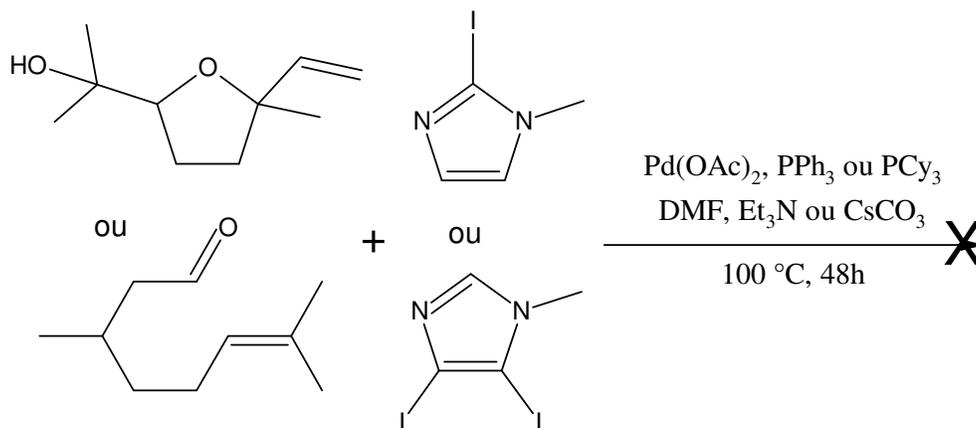
Nesta parte do trabalho, relatamos a síntese de novos LIs. derivados do linalol, óxido de linalol e citronelal. As moléculas foram obtidas pelo acoplamento cruzado com imidazóis iodados.

A síntese de LIs. pela funcionalização do anel 4,5-diiodoimidazol utilizando (+) deidrolinalol como substituinte, gerou uma molécula quiral mantendo a posição 2 do anel imidazólico intacta para posterior derivatização.

5.3.1. ESQUEMA GERAL DE SÍNTESE

Embora uma grande quantidade de olefinas naturais, ex. monoterpênos – possam ser encontrados na natureza, em alguns casos, em grandes quantidades e a baixos preços o acoplamento cruzado entre imidazoles e olefinas permanece um desafio e um campo quase inexplorado. É relatado na literatura poucos casos frutíferos de reações Heck utilizando imidazoles e olefinas eletrodeficientes,^{74,75} sob condições normais, somente imidazoles reduzidos, produtos de homoacoplamento puderam ser observados. Quando 2-iodo-1-tritil-1*H*-imidazol foi utilizado, 5,5-difenil-5*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol foi surpreendentemente obtido por uma arilação intramolecular.⁷⁶

Em um estudo exploratório, tentamos reagir o 2-iodo-1-metil-1H-imidazol com o óxido de linalol ou citronelal sob condições de reação Heck (Esquema 19). Todas as tentativas utilizando Pd(OAc)₂ como precursor catalítico e PPh₃ como ligante falharam e o substrato permaneceu intacto mesmo após 48 horas de reação. Utilizando PCy₃, como ligante, somente a redução do 2-iodo-1-metil-1H-imidazol-1-metil-1H-imidazol foi observada em pequenas quantidades (quantidades mínimas detectadas por CG).

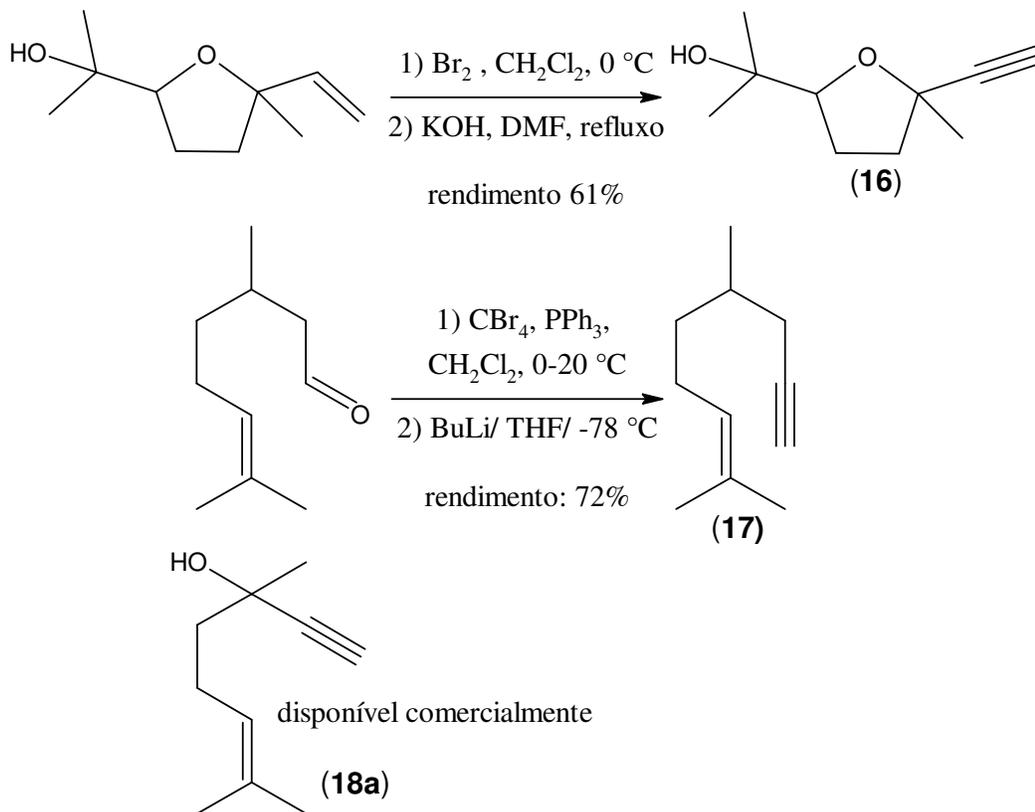


Esquema 19: Acoplamentos Heck entre imidazóis iodados e monoterpênos

Na sequência, foi decidido usar uma reação de Sonogashira como uma alternativa para funcionalizar a posição 2, 4 ou 5 do anel imidazólico. Para isto, o monoterpenoide óxido de linalol foi submetido a uma sequência de bromação-deidrobromação. O óxido de linalol utilizado corresponde a uma mistura estereoisomérica natural. Os correspondentes rendimentos relatados neste trabalho consideram a mistura *cis/trans* das moléculas. Começando com uma mistura equimolar *cis/trans*, após a sequência bromação - deidrobromação, o produto recuperado consiste em uma mistura 7:3 confirmada por análises de CG e HRMN. Embora muitos esforços tenham sido feitos para determinar que isômero é o majoritário na mistura, até o momento, não se obteve resultados conclusivos. A mistura isomérica foi tomada,

portanto, como um todo para fins de análise e cálculos. O rendimento do alquino **16** derivado do óxido de linalol foi de 61%. O citronelal foi submetido a uma sequência de Corey- Fuchs gerando o correspondente alquino **17** em 72% em uma sequência de 2 etapas. O esquema 20 exemplifica a obtenção dos alquinos derivados dos monoterpenoides, o deidrolinalol racêmico **18a** é disponível comercialmente. O deidrolinalol isomericamente puro foi obtido segundo a sequência de reação apresentada no esquema 25.

Uma curta triagem de sistemas de acoplamento Sonogashira foi feita de modo a se encontrar a melhor condição de reação para outros substratos. Quando a reação foi feita na ausência de DMF como solvente a 80°C o melhor rendimento foi obtido utilizando-se uma mistura de Pd(OAc)₂ /PPh₃ como catalisador e Et₃N ou i-Pr₂NH como base. (Tabela 15, exps. 1-3). As bases trietilamina e diisopropilamina também podem ser utilizadas como solvente e bons resultados foram obtidos utilizando Pd(OAc)₂ /PPh₃ (3 mol% Pd) ou Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3 mol% Pd) (Tabela 15, exps. 4 - 7). Nenhum produto de acoplamento cruzado foi observado quando as reações foram conduzidas a temperatura ambiente e somente diinos, produtos de homoacoplamento do alquino **16**, puderam ser detectados. (Tabela 15, exps. 8-10). Na ausência de Paládio nem produtos de acoplamento cruzado ou de homoacoplamento puderam ser detectados. (Tabela 15, exp. 11)



Esquema 20: Métodos de obtenção de alquinos a partir de monoterpenoides

Após as condições de acoplamento de Sonogashira terem sido estabelecidas, os produtos de acoplamentos cruzados foram submetidos sequencialmente a hidrogenação da ligação tripla, então uma N-alkilação e metátese aniônica gerando o correspondente líquido iônico baseado em terpenos (Esquema 21). As mesmas condições otimizadas para a reação de Sonogashira (Tabela 15, exp. 1) foram aplicadas para o acoplamento do 2-iodo-1-metil-1*H*-imidazol e o alquino **17** obtido do citronelal ou o alquino **18a**, deidrolinalol. Os produtos de acoplamento derivados do citronelal e do deidrolinalol foram hidrogenados diretamente sem uma etapa de purificação prévia. Decorrida a etapa de hidrogenação os produtos puderam ser purificados. A hidrogenação ocorreu sob condições brandas de reação. Mesmo após 48 horas de reação, a insaturação interna dos

monoterpenoides permaneceu intacta. Resultados comparativos para cada etapa de produção dos líquidos iônicos para cada substrato estão demonstrados na tabela 16.

Tabela 15: Triagem das condições de reação Sonogashira^a

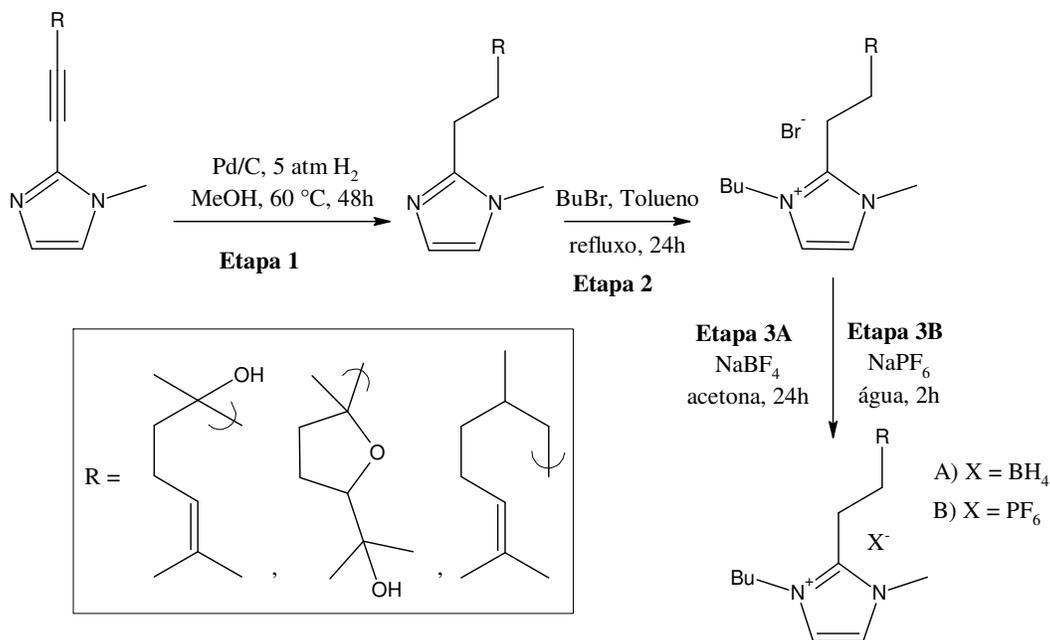
Exp.	Catalisador	Solv.	Base	Temp. (°C)	Rend(%) ^b
1	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	DMF	Et ₃ N	80	73
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMF	Et ₃ N	80	54
3	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	DMF	i-Pr ₂ NH	80	50
4 ^c	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	----	i-Pr ₂ NH	80	54
5 ^c	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	----	Et ₃ N	80	45
6 ^{c,d}	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	----	Et ₃ N	80	68
7 ^c	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	----	Et ₃ N	80	69
8	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMF	Et ₃ N	RT	--
9	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	DMF	Et ₃ N	RT	--
10	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	THF	Et ₃ N	RT	--
11 ^c	----	----	Et ₃ N	80	--

^a) Condições de reação: 2-iodo-1-metil-1*H*-imidazol (3 mmol), alquino **16** (7 mmol), Pd(OAc)₂ (0.1 mmol) e PPh₃ (0,5 mmol) ou Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,1 mmol), CuI (0,1 mmol) amina (35 mmol), DMF (20 mL), 24 h .

^b) rendimentos foram determinado por produtos isolados.

^c) 20 mL de Et₃N ou i-Pr₂NH.

^d) 10% Pd(OAc)₂.



Esquema 21: Obtenção de líquidos iônicos baseados em monoterpênicos

Tabela 16: Resultados comparativos dos alquinos estudados

Alquino	Etapa 1 Sonogashira - Hidrogenação (rend. %)	Etapa 2 Alquilação (rend. %)	Etapa 3A Metátese – PF ₆ (rend. %)	Etapa 3B Metátese – BF ₄ (rend. %)
	57	60	58	quant.
	70	69	84	quant.
	48	30	79	quant.

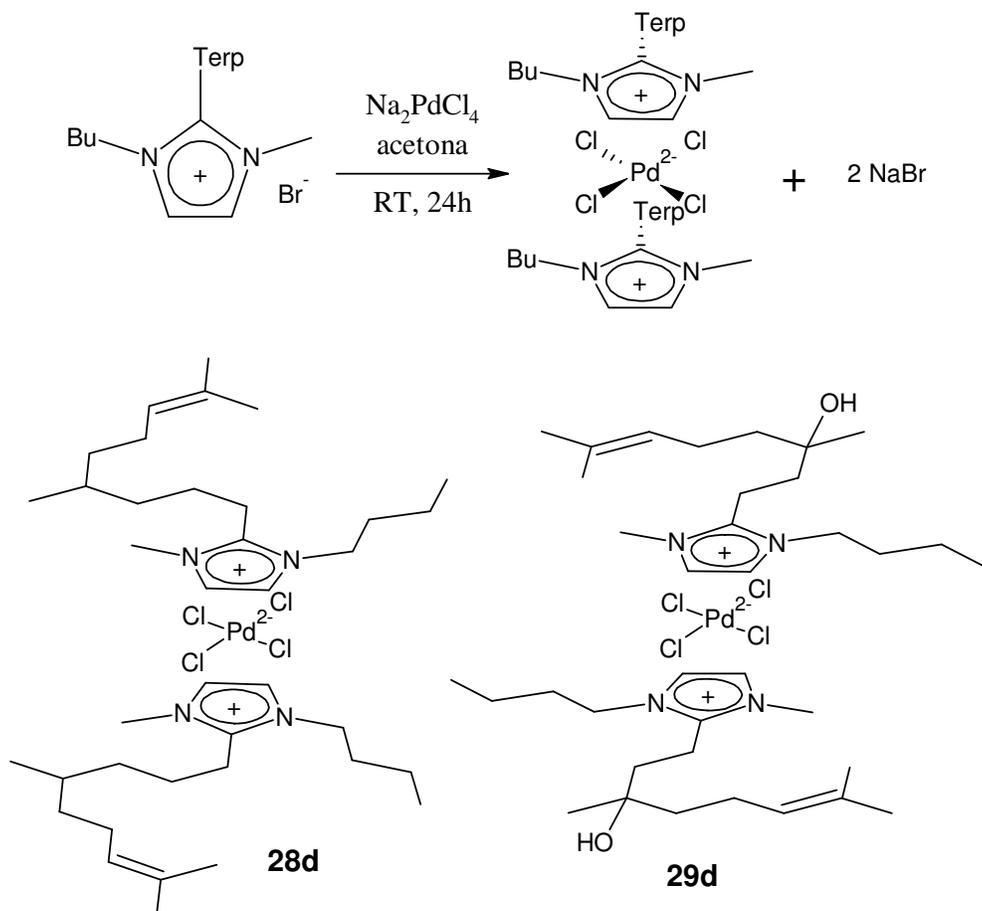
Etapa 1 – Sonogashira – Hidrogenação: produto sem purificação obtido na etapa de acoplamento, 25 mL MeOH, 0,25 g Pd/C, 5 atm H₂, 60 °C, 48 h. Etapa 2 – 3 mmol substrato, 4,35 mmol bromobutano, 10 mL tolueno, refluxo, 24 h. Etapa 3A – 0,52 mmol substrato, 0,57 mmol NaPF₆, 2 mL água, T.A., 2 h, Etapa 3B – 0,52 mmol substrato, 0,57 mmol NaBF₄, 2 mL acetona, T.A., 24 h. Rendimentos são expressos pelo produto isolado.

Os líquidos iônicos contendo brometo como contra íon apresentaram algum grau de hidrofília. A metátese do ânion pôde ser realizada utilizando métodos convencionais encontrados na literatura para o butilmetilimidazol (BMIM)⁷⁷ (Esquema 21). Os produtos contendo BF_4^- ou PF_6^- , como contra íons, apresentaram um comportamento de líquidos bastante viscosos.

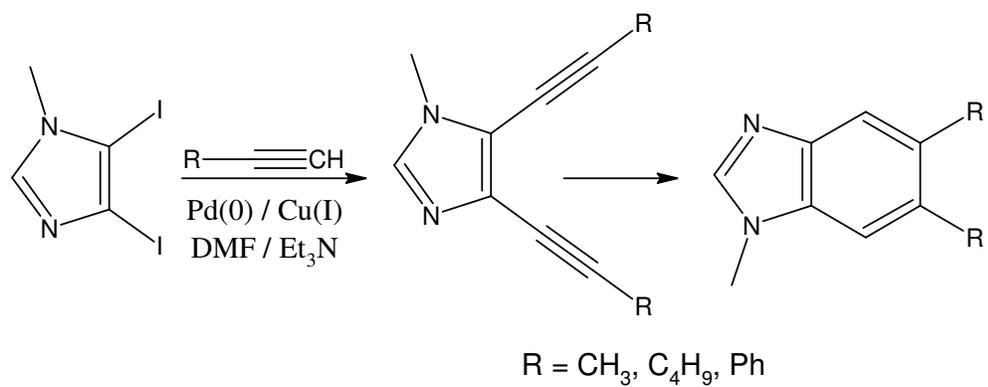
Alguns complexos obtidos utilizando líquidos iônicos e sais de PdCl_4^{2-} foram testados com sucesso em testes catalíticos de hidrodimerização e outros acoplamentos, assim como para estabilizar nanopartículas de paládio.⁷⁸

Utilizando o mesmo LI.Br como material de partida, complexos de paládio foram obtidos usando as mesmas condições da metátese aniônica descrita para se obter LI. BF_4 . Infelizmente, a síntese do Na_2PdCl_4 gerou uma mistura do precursor de paládio desejado e alguns oligômeros de Pd. Conseqüentemente, cristais adequados para a análise por difração de raios X não foram obtidos e somente a caracterização do cátion por RMN foi possível (Esquema 22).

4,5-bis-(alquin-1-il)imidazoles, ou “imidazoles-fundidos” - enediinos são valiosos intermediários na síntese de importantes substâncias, a saber: antibióticos, antitumorais, materiais poliméricos e/ou compostos policíclicos aromáticos. O núcleo imidazólico possui dois sítios (N-1 e C-2), que podem ser explorados pela simples conjugação de anéis fotorreativos de imidazoles-fundidos enediinos para formar moléculas de interesse biológico. A disponibilidade destes sítios faz do imidazol uma plataforma versátil. Alguns pontos interessantes são relatados na literatura utilizando 4,5-bis-(alquin-1-il)imidazoles. A cicloaromatização de Bergman foi utilizada como uma valiosa ferramenta para obter substâncias como estas aqui descritas (Esquema 23).⁷⁹

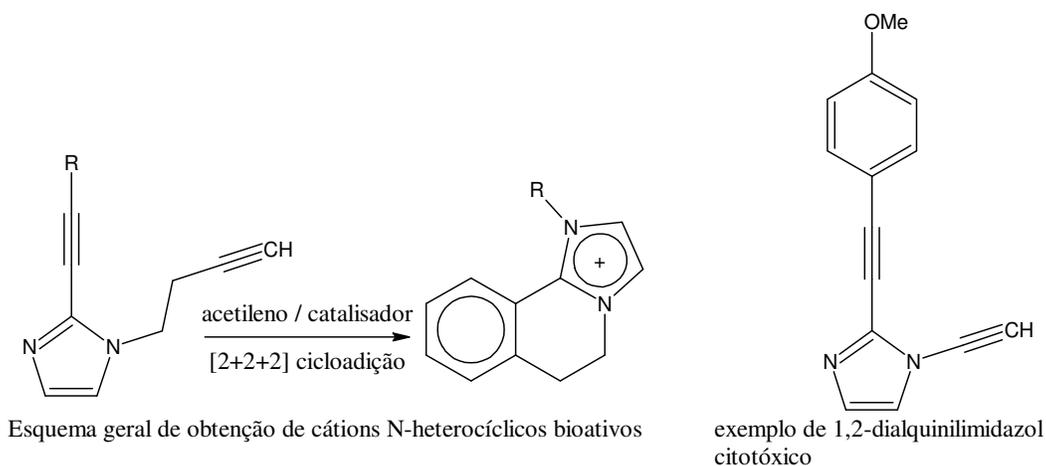


Esquema 22: Complexos de paládio tipo “Sanduíche” com imidazóis funcionalizados com monoterpênicos



Esquema 23: Fotocicloadição de Bergman

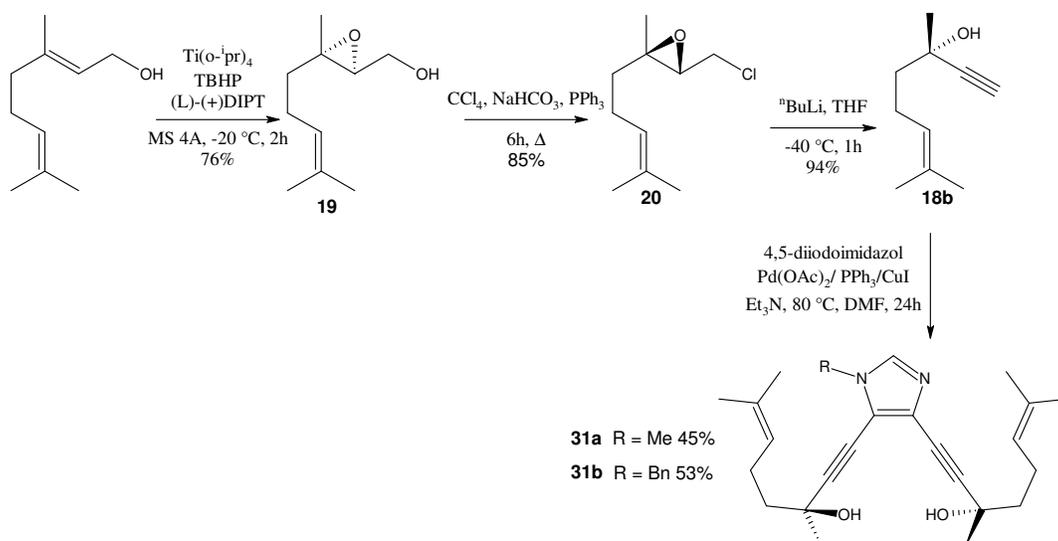
Outro interessante e importante uso dos enediinos pode ser encontrado na síntese de cátions N-heteroaromáticos. Estas moléculas são de considerável interesse devido aos seus possíveis usos. Particularmente possuindo um vasto campo de aplicações bioativas e propriedades fluorescentes. Moléculas naturais ou sintéticas dessa família encontram um vasto campo de aplicação (Esquema 24).⁷⁴



Esquema 24: Compostos N-heteroaromáticos bioativos

Por este motivo, novas e flexíveis rotas de síntese para esta classe de moléculas apresentam grande valor científico – tecnológico.

Focando a síntese de cátions N-heteroaromáticos quaternários quirais, (S)-deidrolinalol foi sintetizado por uma rota conhecida e desenvolvida por Mohapatra *et al.*⁷³ A reação de Sonogashira ocorreu entre (S)-deidrolinalol e 4,5-diodoimidazol metilado ou benzilado (esquema 25).

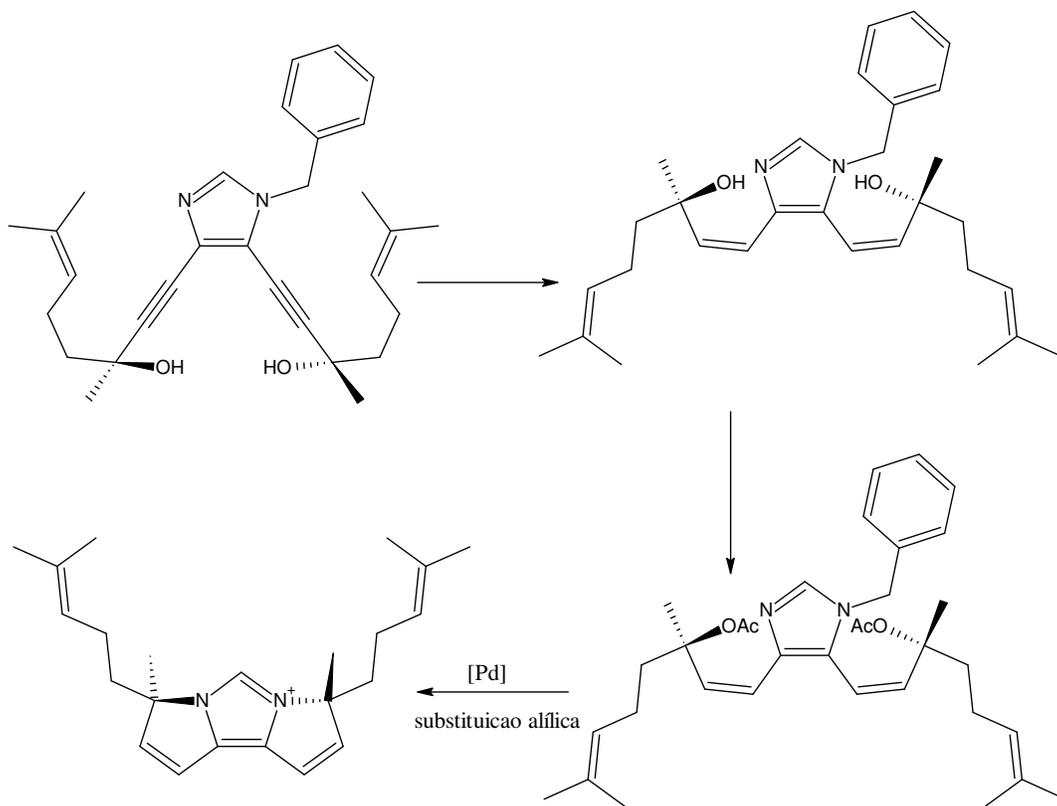


Esquema 25: Proposta de obtenção de ligante quiral baseado em monoterpénoides

Com a obtenção dos produtos quirais **31a** e **31b**, objetiva-se em um trabalho futuro sintetizar ligantes quirais derivados destes produtos. As ferramentas de síntese descritas na literatura, tais como, a cicloaromatização de Bergman e/ou a cicloadição [2+2+2] podem vir a ser fundamentais para o sucesso das sínteses pretendidas.

5.4. PERSPECTIVAS FUTURAS

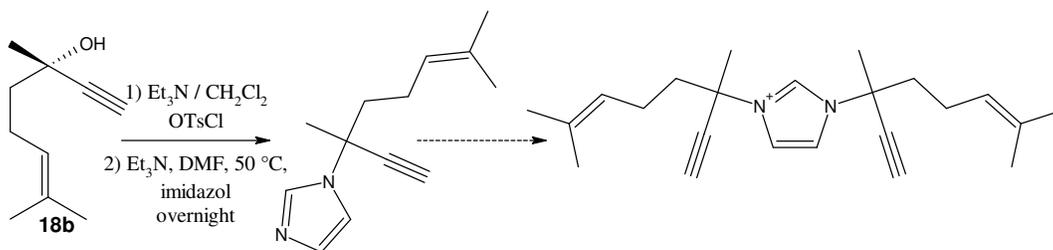
Como perspectiva futura, planeja-se a hidrogenação parcial das ligações triplas no produto **31b** seguida de uma proteção das hidroxilas com posterior substituição alílica, assim como descrito no esquema 26. Alguns esforços iniciais focando a hidrogenação parcial das moléculas já estão sendo feitos.



Esquema 26: Proposta de obtenção de ligante quiral baseado em monoterpénoides (rota alternativa).

O produto final desejado utilizando imidazóis difuncionalizados mantêm a posição 2 do anel imidazólico livre para posterior derivatização (Esquema 26). A estrutura do produto proposta pode ser posteriormente utilizada como um ligante em complexos de Pd-carbenos, por exemplo. Como perspectiva futura, é sugerida também a síntese do líquido iônico do esquema 27 alquilando ambos átomos de nitrogênio do anel imidazólico. Comparando a estrutura proposta de ambos possíveis ligantes quirais, teremos um deles com uma estrutura rígida ligada ao anel imidazólico e o outro com algum grau de liberdade em torno da ligação C-N (Esquema 27). Ambos os produtos podem ser usados como ligantes quirais e seu correspondente efeito indutivo quiral pode

ser posteriormente investigado em reações de oxidações, acoplamentos cruzados, isomerizações, etc.



Esquema 27: Alquilação do imidazol utilizando o deidrolinalol

5.5. CONCLUSÕES PARCIAIS

Algumas moléculas naturais – óxido de linalol, deidrolinalol e citronelal – foram usadas com sucesso na síntese de novos líquidos iônicos. Reações de Sonogashira foram utilizadas como valiosas ferramentas para a funcionalização seletiva das posições 4 e 5 ou 2 do anel imidazólico. Sendo assim, os líquidos iônicos obtidos possuem uma parte comum a grande parte dos líquidos iônicos tradicionais e uma parte terpênic. A presença da parte terpênic pode indicar alguma possibilidade de interessantes propriedades biológicas além da presença do centro quiral. Nove líquidos iônicos foram sintetizados utilizando a posição 2 do anel imidazólico. A difuncionalização nas posições 4,5 foram iniciadas e mais experimentos referentes a ciclização intramolecular das moléculas precisam ser concluídos. O trabalho desenvolvido no presente capítulo abriu uma possibilidade de pesquisas futuras envolvendo a obtenção de ligantes quirais derivados dos líquidos iônicos sintetizados. Como perspectiva futura, experimentos referentes à ciclização das moléculas e também uma alquilação do 1*H*-imidazol utilizando deidrolinalol quiral estão sob investigação em nossos laboratórios.

CAPÍTULO 6: CONCLUSÕES FINAIS

De modo individual, significantes avanços na área de acoplamentos cruzados C-C considerando acoplamentos do tipo Suzuki, Sonogashira e Heck foram atingidos. Em primeiro lugar, foi trabalhado o desenvolvimento de um sistema ativo e seletivo para a vinilação do álcool alílico. Embora tanto o álcool alílico quanto haletos de vinila sejam altamente sensíveis a diversas condições de reação, e, fatalmente, polimerizações indesejadas acabem ocorrendo, o sistema de acoplamento Pd / DPPB / Na₂CO₃ foi bastante eficiente para o acoplamento de brometos de vinila α -arilados (α -bromoestireno) e álcool alílico. O produto principal do acoplamento foi o aldeído (4-fenilpent-4-enal) e foi obtido com *ca.* de 70% de rendimento. Com o produto 4-fenilpent-4-enal foi possível propor uma metodologia alternativa à encontrada na literatura para a obtenção do 4-fenilpentanal com *ca.* 65% de rendimento (molécula bioativa e fragrante). Embora os resultados deste tipo de acoplamento tenham apresentado certa consistência que, inclusive, colaboraram para uma proposta mecanística, esta reação ainda permanece cheia de segredos a serem desvendados. A presença, ou não, de impurezas no material de partida (álcool alílico) foi fundamental para a reatividade do sistema. Significativas alterações nos resultados foram obtidas quando o lote do álcool utilizado foi alterado.

Focando no desenvolvimento de um sistema de acoplamento C-C mais ambientalmente correto, foi estudado um sistema heterogêneo – aquoso – reutilizável utilizando catalisadores a base de Pd e Pd-Au dopados em matrizes de sílica. Os catalisadores foram obtidos através de métodos de impregnação direta dos metais ativos durante a síntese, via processo sol-gel das matrizes de sílica. Ambos os catalisadores promoveram a obtenção de produtos, em alguns casos, com rendimentos quantitativos. Propriedades texturais em conjunto com propriedades eletrônicas causadas pela adição

do Au contribuíram para uma maior atividade do catalisador heterobimetálico. Pequenas variações na reatividade do sistema, quando comparado a sistemas homogêneos clássicos, indicam um possível fenômeno de superfície confirmando que a reação *per se* ocorra realmente em fase heterogênea.

Focando na valorização de uma matéria-prima natural (monoterpenos), dois sistemas de acoplamento foram estudados: acoplamentos Heck para a arilação dos monoterpenos e acoplamentos Sonogashira para a obtenção de intermediários para síntese de líquidos iônicos.

Os sistemas de acoplamento Heck estudados foram ativos para o acoplamento do linalol e seu respectivo óxido, porém foram ineficientes para o acoplamento do nerolidol. Sob as condições de reação investigadas, o produto obtido, em todos os casos, foi um terpeno acoplado com um anel aromático em uma configuração *E* relativa à dupla ligação. Utilizando a combinação clássica de acoplamento Heck - PPh₃ e Cs₂CO₃, foram obtidos produtos de acoplamento derivados do óxido de linalol com um rendimento de até 91%.

Para a segunda parte da funcionalização dos monoterpenos, utilizou-se acoplamentos Sonogashira entre imidazóis halogenados e alquinos derivados dos monoterpenos. Óxido de linalol, deidrolinalol e citronelal foram usados com sucesso na síntese de novos líquidos iônicos. Intermediários imidazólicos dos terpenoides foram obtidos em rendimentos bastante significativos após a sequência – acoplamento Sonogashira, hidrogenação. Nove líquidos iônicos foram sintetizados utilizando a posição 2 do anel imidazólico. Líquidos iônicos com o anel imidazólico funcionalizado nas posições 4 e 5 ainda estão sob estudos. Sendo assim, os líquidos iônicos obtidos possuem uma parte comum a grande parte dos líquidos iônicos tradicionais e uma parte

terpênica. A presença da parte terpênica pode indicar alguma possibilidade de interessantes propriedades biológicas além da presença do centro quiral.

A contribuição científico-tecnológica deste trabalho pode ser assim resumida:

- ✓ estudo mecanístico do acoplamento do haleto de vinila com álcool alílico;
- ✓ um sistema catalítico “verde” e reutilizável para acoplamentos Suzuki;
- ✓ funcionalização de produtos da biomassa de modo a se obter produtos com maior valor agregado e com possibilidade de uso industrial destes.

CAPÍTULO 7: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Oliveira, N. B.; *Quim. Nova* **2005**, 28, S79
2. <http://www.abifina.org.br/estatisticas.asp>, acessada em Março 2010
3. Bayón, J. C. Em *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*; Oro, L. A., Sola, E., 1^a ed.; Universidad de Zaragoza: Zaragoza, 2000, Cap. 2
4. Oro, L. A.; Sola, E.; *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*, 1^a ed., CYTED: ZARAGOZA, 2000
5. Chapuis, C.; Jacoby, D.; *Appl. Catal., A* **2001**, 221, 93
6. <http://www.sheldon.nl/>, acessada em Outubro 2012
7. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html, acessada em novembro 2010
8. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581
9. Heck, R. F.; Nolley, J. P.; *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320
10. King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-i.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 0, 683
11. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437
12. Consorti, C. S.; *Sobre a Formação de Ligações Carbono-Carbono Utilizando Paladaciclos como Precursores Catalíticos*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004
13. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009
14. Oestreich, M.; *The Mizoroki-Heck reaction*, Wiley: 2009
15. Meijere, A. d.; Diederich, F.; *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, 2^a ed., Wiley-VCH: 2004
16. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467
17. Chinchilla, R.; Najera, C.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084

18. RAS, C.; US 5 089 509 **1992**
19. Houpis, I. N.; Choi, W. B.; Reider, P. J.; Molina, A.; Churchill, H.; Lynch, J.; Volante, R. P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9355
20. Bleicher, L. S.; Cosford, N. D. P.; Herbaut, A.; McCallum, J. S.; McDonald, I. A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1109
21. Beutler, U.; Mazacek, J.; Penn, G.; Schenkel, B.; Wasmuth, D.; *Chimia* **1996**, *50*, 154
22. Hay, L. A.; Koenig, T. M.; Ginah, F. O.; Copp, J. D.; Mitchell, D.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5050
23. Masllorens, J.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Henin, F.; Muzart, J.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3822
24. Muzart, J.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4179
25. Demeijere, A.; Meyer, F. E.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379
26. Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ferola, V.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2596
27. Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1367
28. Bouquillon, S.; Ganchehui, B.; Estrine, B.; Henin, F.; Muzart, J.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *634*, 153
29. Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5633
30. Zawisza, A. M.; Ganchehui, B.; Gonzalez, I.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Henin, F.; Muzart, J.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *283*, 140
31. Derien, S.; Jan, D.; Dixneuf, P. H.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5511
32. Melpolder, J. B.; Heck, R. F.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 265
33. Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M.; *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 855

34. Surburg, H.; Panten, J.; *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, 5^a ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2006; Rowe, D. J.; *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances*, 1^a ed., Blackwell: Oxford, 2005
35. Silveira, P. B.; Monteiro, A. L.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 247, 1
36. Chalk, A. J.; Magennis, S. A.; *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1206; Larock, R. C.; Leung, W. Y.; Stolzmann, S.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6629
37. Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5633
38. Mora, B. S. B. D.; Dislich, R. C.; BR20020004130; WO2004026323; US2006062858; MXPA05003081; ES2350902; EP1578433; EP1578433; AU2003264191; AT477808 **2004**
39. Liao, S. G.; Yuan, T.; Zhang, C.; Yang, S. P.; Wu, Y.; Yue, J. M.; *Tetrahedron* **2009**, 65, 883
40. Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; Suzuki, A.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147; Suzuki, A.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 83
41. Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Brase, S.; Winssinger, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2097; Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633; Littke, A. F.; Fu, G. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176
42. Littke, A. F.; Fu, G. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387; Hansen, M. C.; Verdagner, X.; Buchwald, S. L.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2360; Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550; Littke, A. F.; Dai, C. Y.; Fu, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020
43. Herrmann, W. A.; Reisinger, C. P.; Spiegler, M.; *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93; Navarro, O.; Kelly, R. A.; Nolan, S. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16194; Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5588; Stambuli, J.

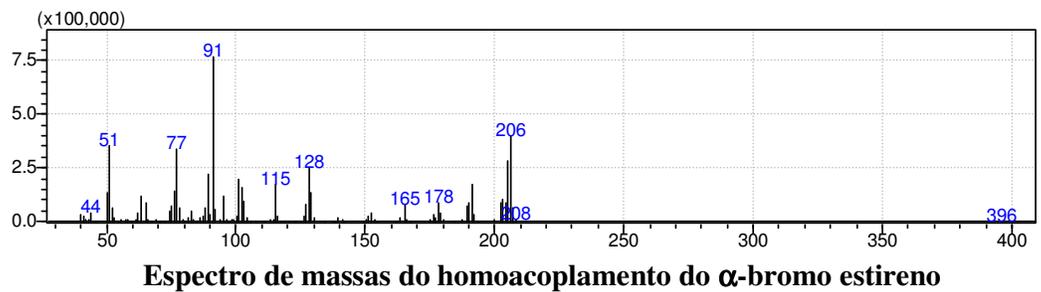
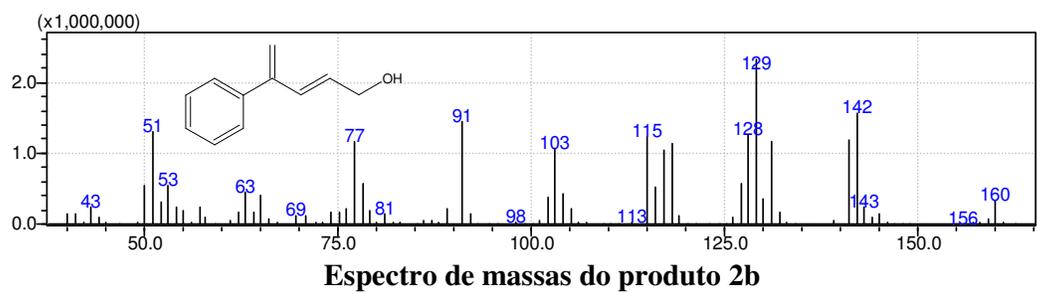
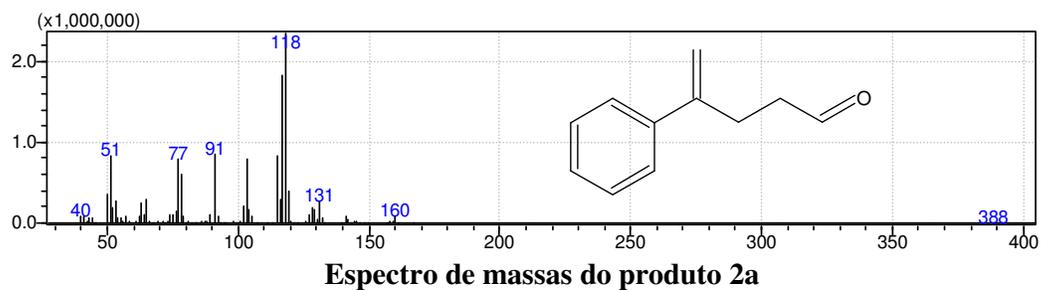
- P.; Kuwano, R.; Hartwig, J. F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4746; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195
44. Najera, C.; Gil-Molto, J.; Karlstrom, S.; Falvello, L. R.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1451; Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Coles, S. J.; Gelbrich, T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; *Organometallics* **2003**, *22*, 987
45. Polshettiwar, V.; Len, C.; Fihri, A.; *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2599; Zhao, H.; Peng, J. A.; Xiao, R. A.; Cai, M. Z.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *337*, 56
46. Han, J.; Liu, Y.; Guo, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2060
47. Sakka, S.; *Am. Ceram. Soc. Bull.* **1985**, *64*, 1463
48. Klein, L. C.; *Sol-Gel technology for thin films, fibers, preforms, electronics, and specialty shapes*, Noyes Publications: New York, 1988; Robles-Dutenhefner, P. A.; da Silva, M. J.; Sales, L. S.; Sousa, E. M. B.; Gusevskaya, E. V.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *217*, 139; Robles-Dutenhefner, P. A.; Nunes, D. L.; Goncalves, J. A.; Gusevskaya, E. V.; Sousa, E. M. B.; *J. Non-Cryst. Solids* **2004**, *348*, 195; Robles-Dutenhefner, P. A.; Rocha, K. A. D.; Sousa, E. M. B.; Gusevskaya, E. V.; *J. Catal.* **2009**, *265*, 72; Gonzalez-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sanchez, F.; *J. Catal.* **2006**, *238*, 497
49. Dan I. Enache, J. K. E., Philip Landon, Benjamin Solsona-Espriu, Albert F. Carley, Andrew A. Herzing, Masashi Watanabe, Christopher J. Kiely, David W. Knight, Graham J. Hutchings; *Science* **2006**, *311*, 362; Li, G.; Enache, D. I.; Edwards, J.; Carley, A. F.; Knight, D. W.; Hutchings, G. J.; *Catal. Lett.* **2006**, *110*, 7
50. C. González-Arellano, A. C., M. Iglesias, F. Sánchez; *J. Catal.* **2006**, *238*, 497
51. Zheng, Z. L.; Li, H. F.; Liu, T. F.; Cao, R.; *J. Catal.* **2010**, *270*, 268
52. Zim, D.; Nobre, S. M.; Monteiro, A. L.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *287*, 16
53. Phan, N. T. S.; Styring, P.; *Green Chem.* **2008**, *10*, 1055

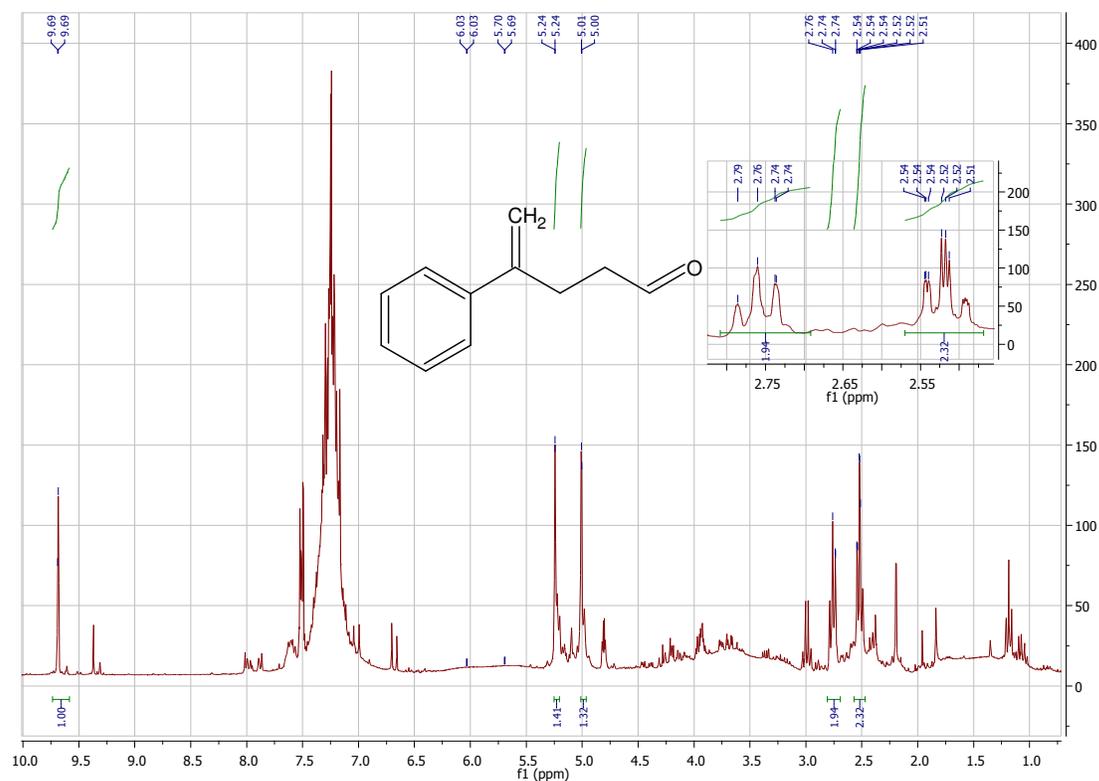
54. Zim, D.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monteiro, A. L.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049
55. Baudequin, C.; Bregeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F.; Plaquevent, J. C.; Gaumont, A. C.; *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, *16*, 3921
56. Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillain, J.; Cahard, D.; Gaumont, A. C.; Plaquevent, J. C.; *Tetrahedron-Asymmetry* **2003**, *14*, 3081
57. Hallett, J. P.; Welton, T.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508
58. Koel, M.; *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2005**, *35*, 177
59. Kuang, D. B.; Comte, P.; Zakeeruddin, S. M.; Hagberg, D. P.; Karlsson, K. M.; Sun, L. C.; Nazeeruddin, M. K.; Gratzel, M.; *Sol Energy* **2011**, *85*, 1189
60. Lovelock, K. R. J.; *PCCP* **2012**, *14*, 5071
61. Lozano, P.; *Green Chem* **2010**, *12*, 555
62. Ota, N.; JP2006236520 **2005**
63. Hoge, B. T.; Bader, A. J.; Ignatyev, N.; Schulte, M.; Hierse, W.; WaldemarvWiebe; HelgevWillner; WO 2012048772 **2011**
64. Mimoun, H.; *Chimia* **1996**, *50*, 620
65. Breitmaier, E.; *Terpenes Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*, WILEY-VCH: Weinheim, 2006; Baser, K. H. C.; Buchbauer, G.; *Handbook of essential oils : science, technology, and applications*, CRC Press: London, 2010
66. Malhotra, S. V.; Wang, Y.; *Tetrahedron:Asymmetry* **2006**, *17*, 1032
67. Machado, M. Y.; Dorta, R.; *Synthesis* **2005**, 2473
68. Tosoni, M.; Laschat, S.; Baro, A.; *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2742
69. Ding, J.; Desikan, V.; Han, X. X.; Xiao, T. L.; Ding, R. F.; Jenks, W. S.; Armstrong, D. W.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 335
70. Pernak, J.; Feder-Kubis, J.; *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4441
71. Ma, H. Y.; Wan, X. H.; Chen, X. F.; Zhou, Q. F.; *Chin. J. Polym. Sci.* **2003**, *21*, 265

72. Drahonovsky, D.; Labat, G. C.; Sevcik, J.; von Zelewsky, A.; *Heterocycles* **2005**, *65*, 2169
73. Mohapatra, D. K.; Pramanik, C.; Chorghade, M. S.; Gurjar, M. K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5059
74. Toguem, S. M. T.; Langer, P.; *Synlett* **2010**, 1779
75. Mullins, R. J.; Azman, A. M. Em *Palladium in heterocyclic chemistry : A guide for the synthetic chemist*; Li, J. J., Gribble, G. W., 2nd ed.; Elsevier: Amsterdam; Boston, 2007, Cap. 9
76. Kerherve, J.; Botuha, C.; Dubois, J.; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2214
77. Dupont, J.; Consorti, C. S.; Suarez, P. A. Z.; Souza, R. F. d.; *Organic Synthesis*, 2002; Dupont, J.; Consorti, C. S.; Suarez, P. A. Z.; Souza, R. F. d.; *Organic Syntheses*, 2004
78. Fei, Z. F.; Zhao, D. B.; Pieraccini, D.; Ang, W. H.; Geldbach, T. J.; Scopelliti, R.; Chiappe, C.; Dyson, P. J.; *Organometallics* **2007**, *26*, 1588; Forsyth, S. A.; Froehlich, U.; Goodrich, P.; Gunaratne, H. Q. N.; Hardacre, C.; McKeown, A.; Seddon, K. R.; *New J. Chem.* **2010**, *34*, 723 ; Suarez, P. A. Z.; Einloft, S.; Dullius, J. E. L.; de Souza, R. F.; Dupont, J.; *J. Chim. Phys. Phys.- Chim. Biol.* **1998**, *95*, 1626; Yang, X.; Fei, Z. F.; Geldbach, T. J.; Phillips, A. D.; Hartinger, C. G.; Li, Y. D.; Dyson, P. J.; *Organometallics* **2008**, *27*, 3971
79. Zhao, Z. G.; Peacock, J. G.; Gubler, D. A.; Peterson, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1373

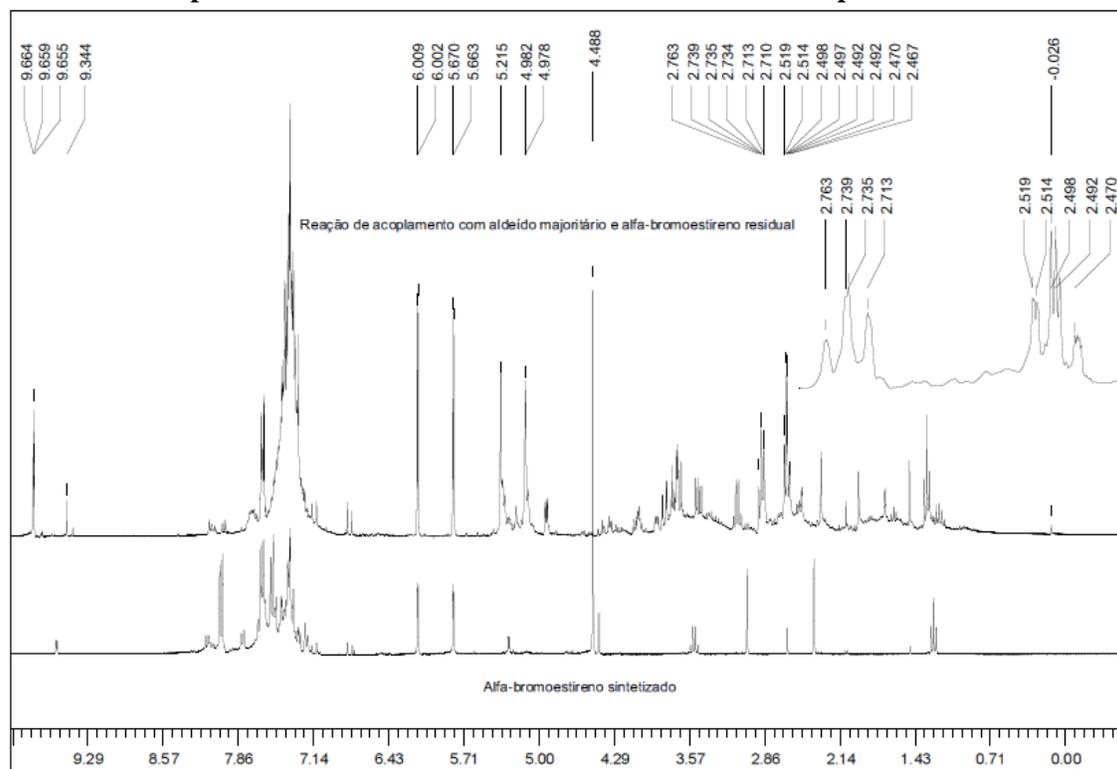
CAPÍTULO 8: ANEXOS

Os compostos 4-phenylpent-4-enal¹ e 4-phenylpentanal²⁻³ são produtos conhecidos e bem caracterizados na literatura.

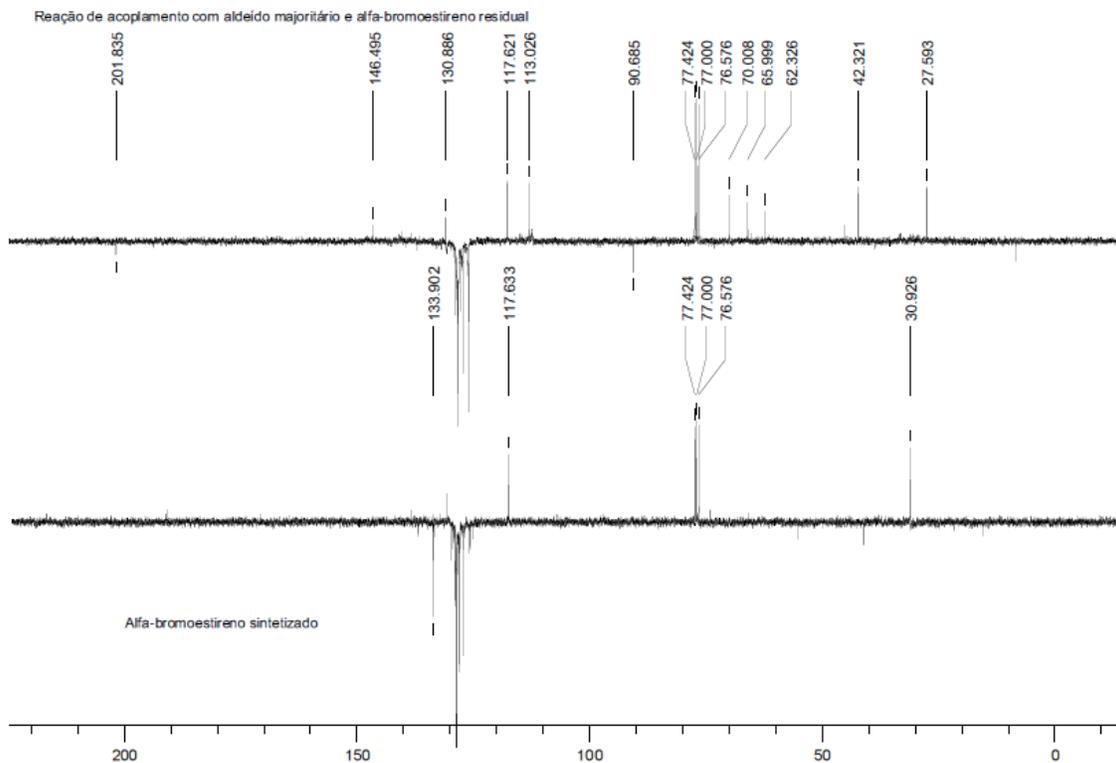




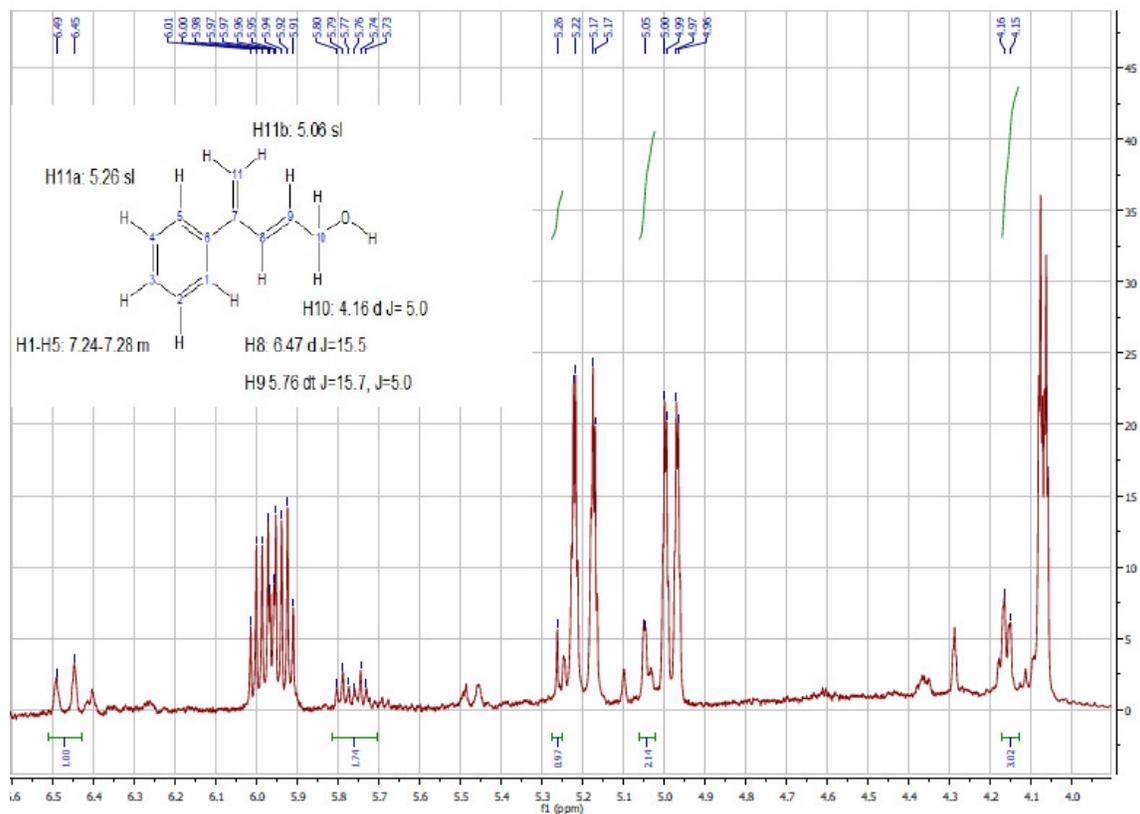
Espectro de HRMN da mistura reacional contendo o produto 2a



Espectro de HRMN comparativo da mistura reacional contendo o produto 2a e o α -bromo estireno



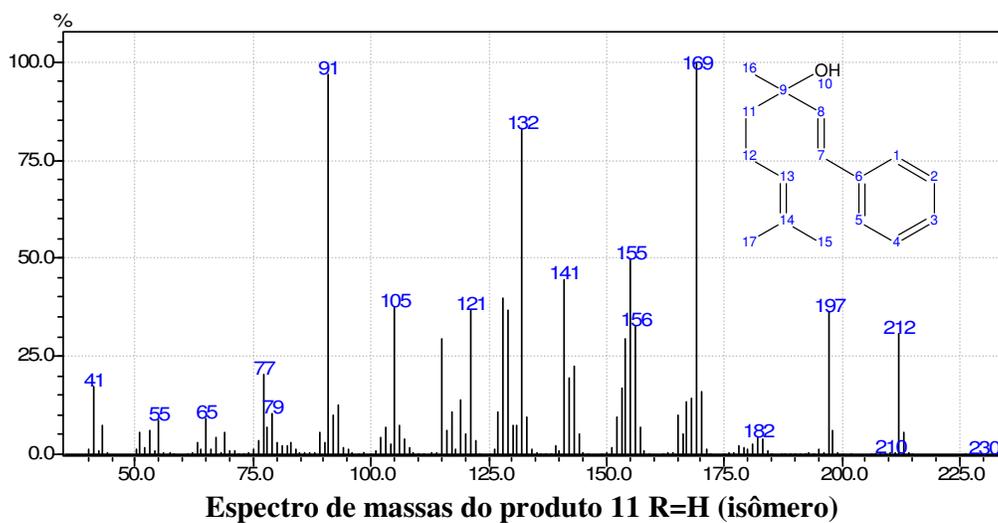
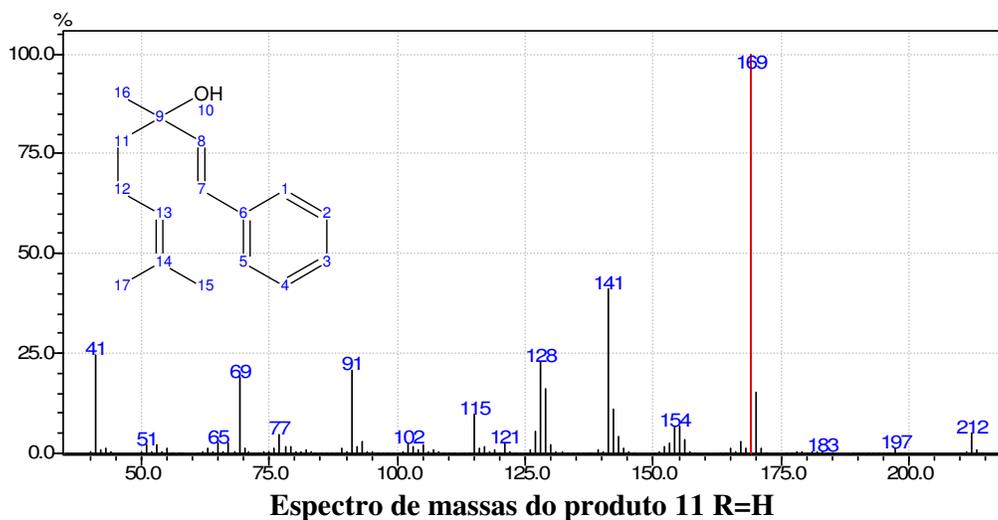
Espectro de ^{13}C RMN comparativo da mistura reacional contendo o produto 2a e o α -bromo estireno

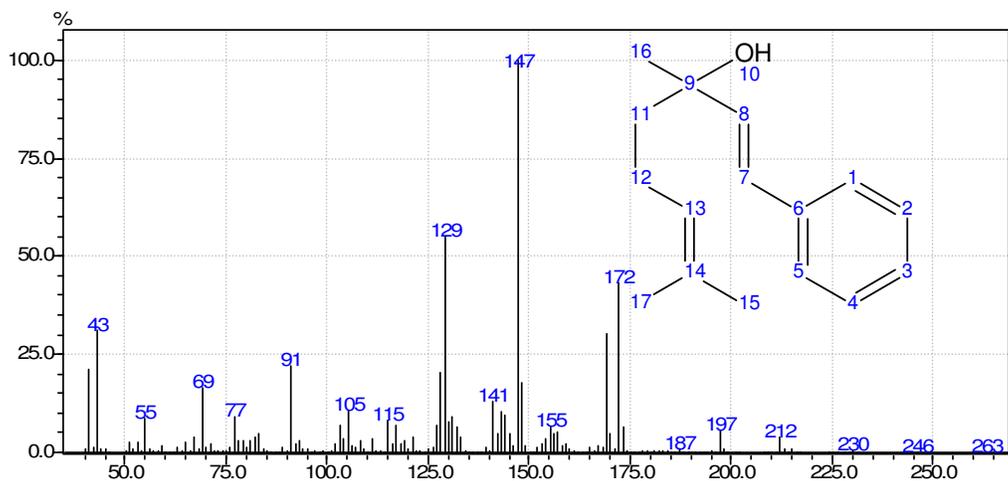


Espectro de HRMN da mistura reacional contendo o produto 2b

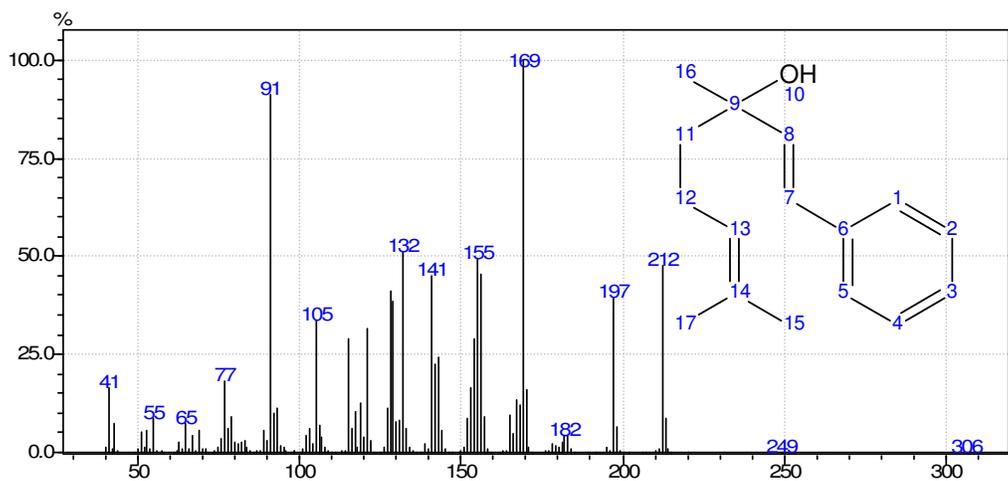
Referências bibliográficas referentes à caracterização dos produtos 2a e 2b

1. Takemiya, A.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6042-6043
2. Stratakis, M.; Raptis, C.; Sofikiti, N.; Tsangarakis, C.; Kosmas, G.; Zaravinos, I.-P.; Kalaitzakis, D.; Stavroulakis, D.; Baskakis, C.; Stathouloupoulou, A., *Tetrahedron* **2006**, *62* (46), 10623-10632.
3. Lee, T.; Jones, J. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (3), 502-8.

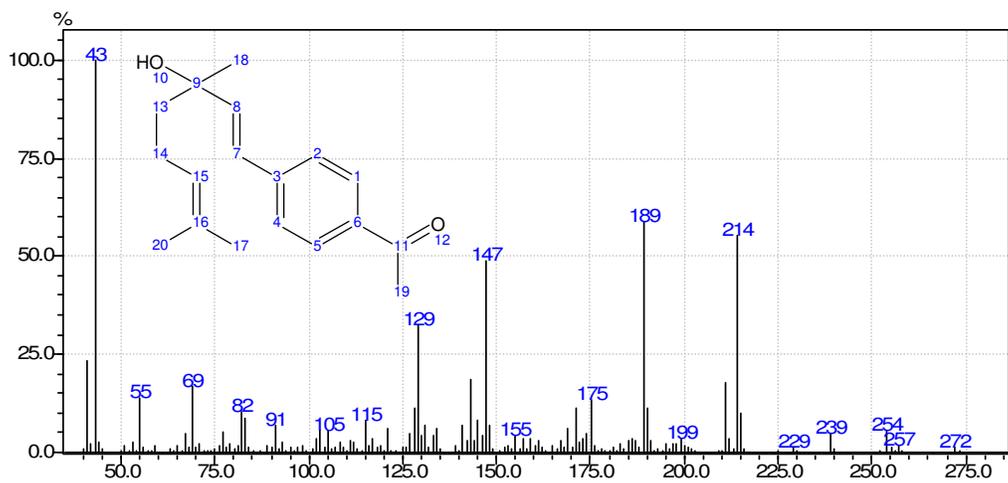




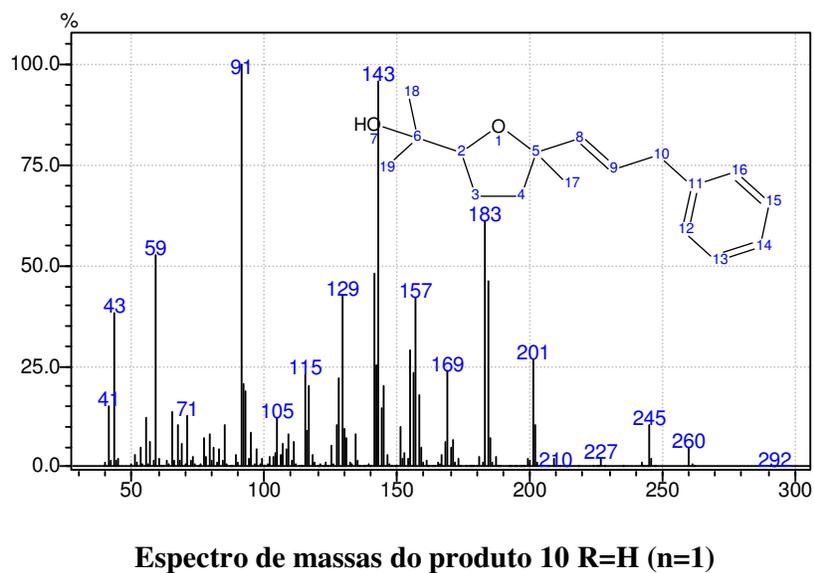
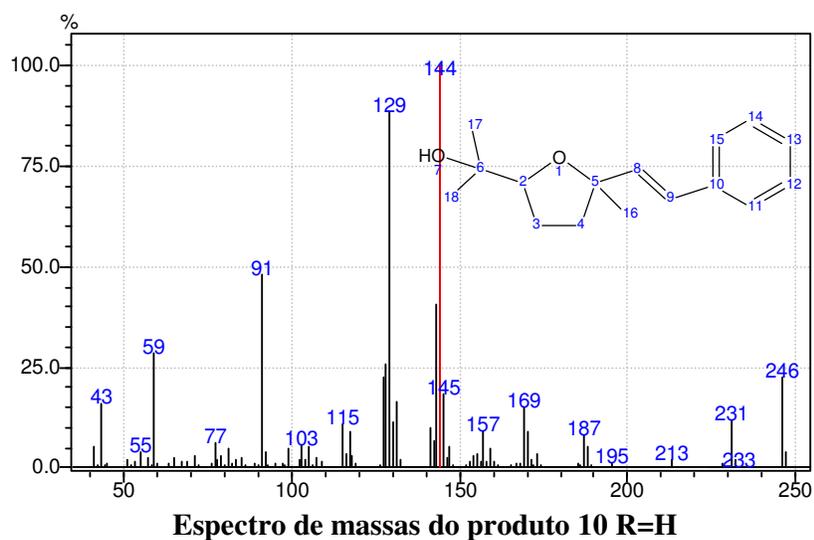
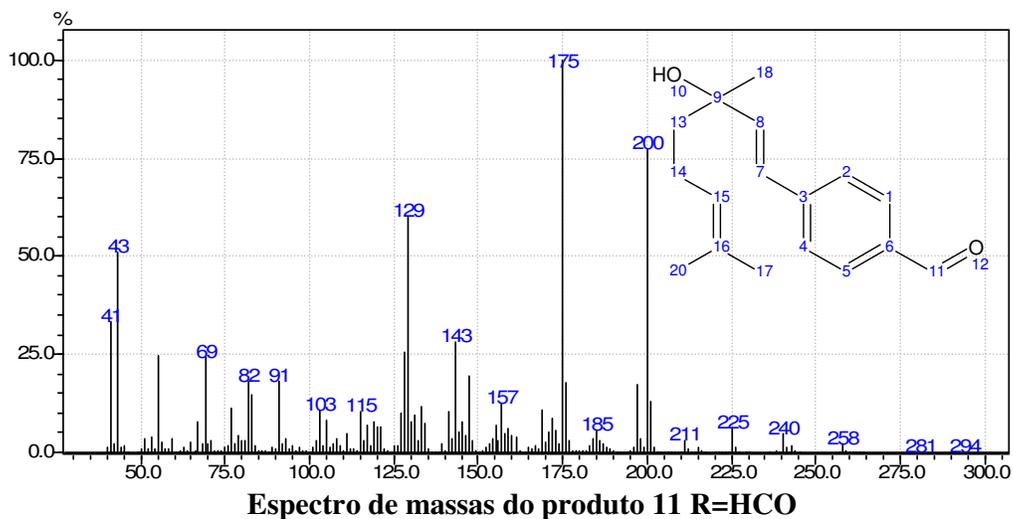
Espectro de massas do produto 11 R=H (isômero)

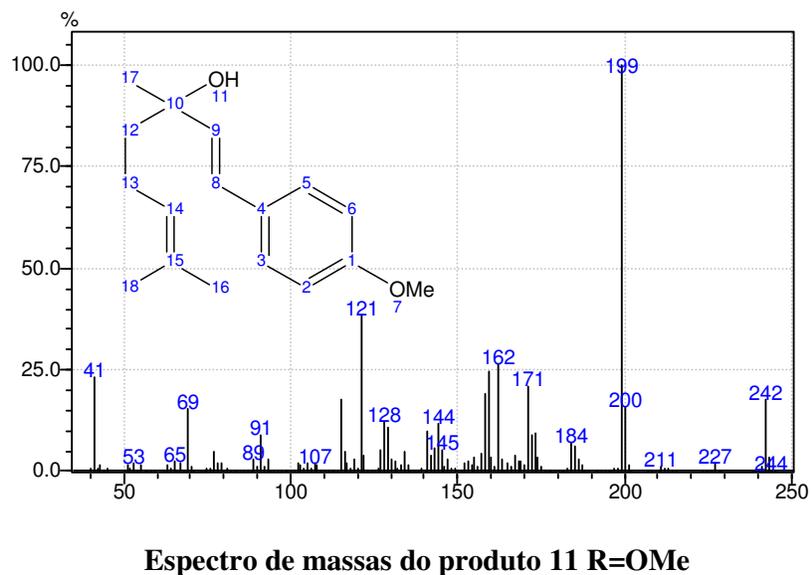
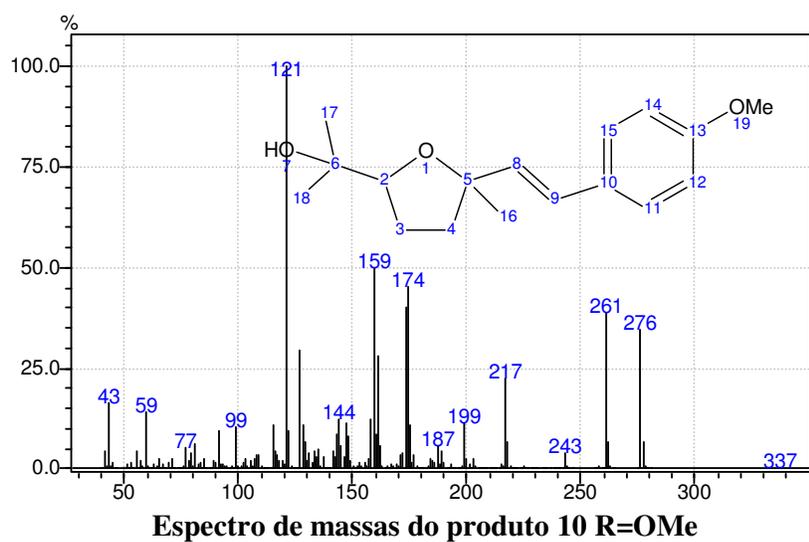
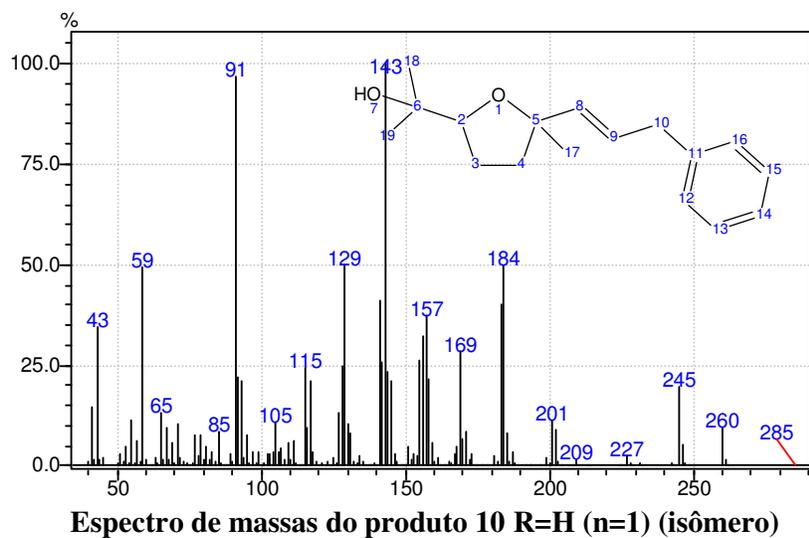


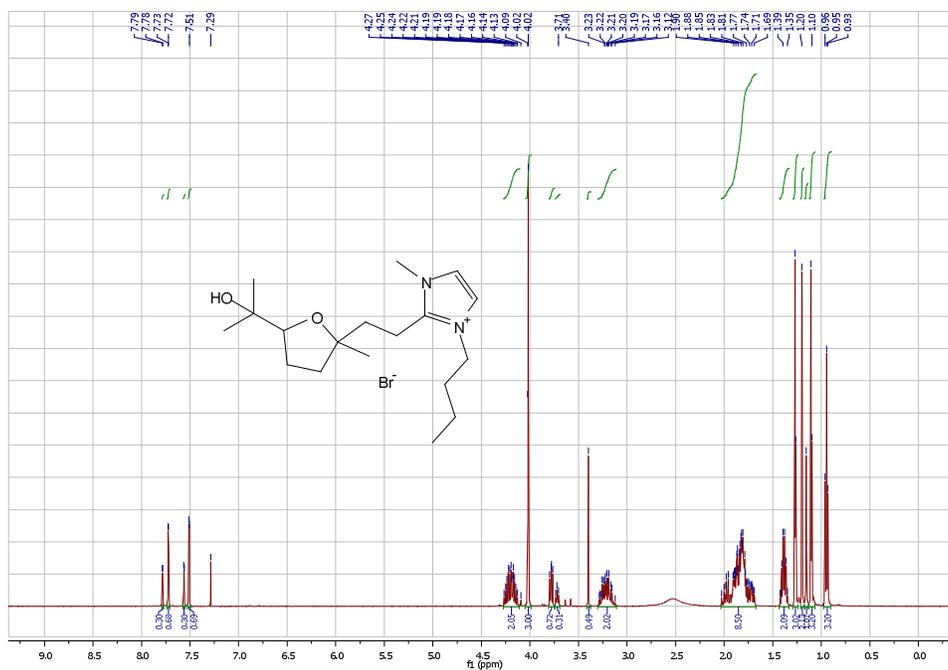
Espectro de massas do produto 11 R=H (isômero)



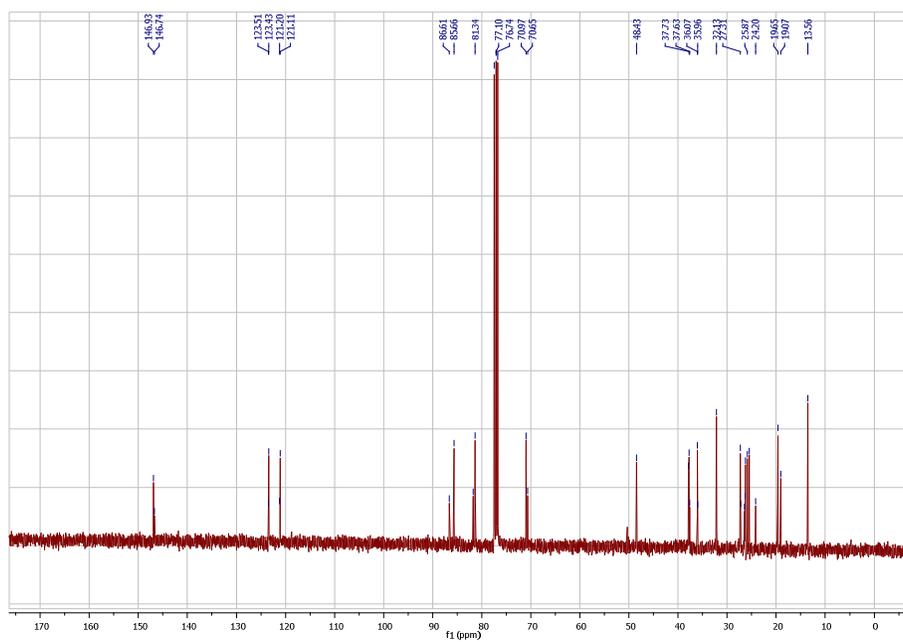
Espectro de massas do produto 11 R=COCH₃



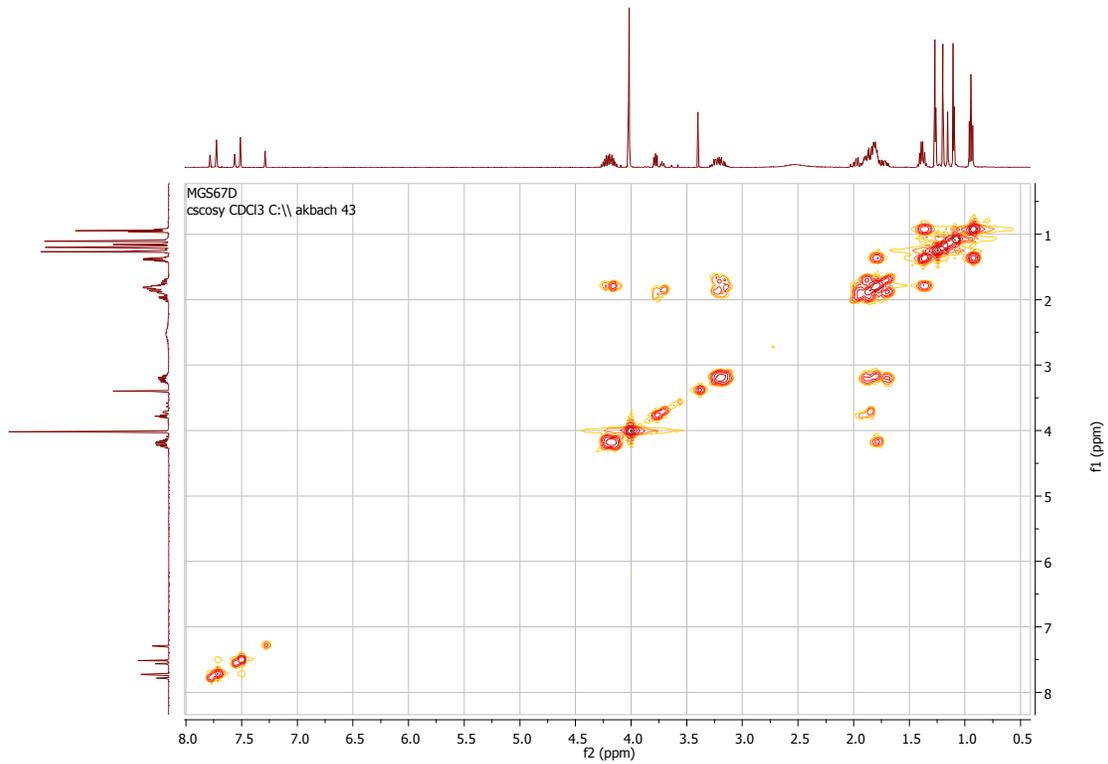




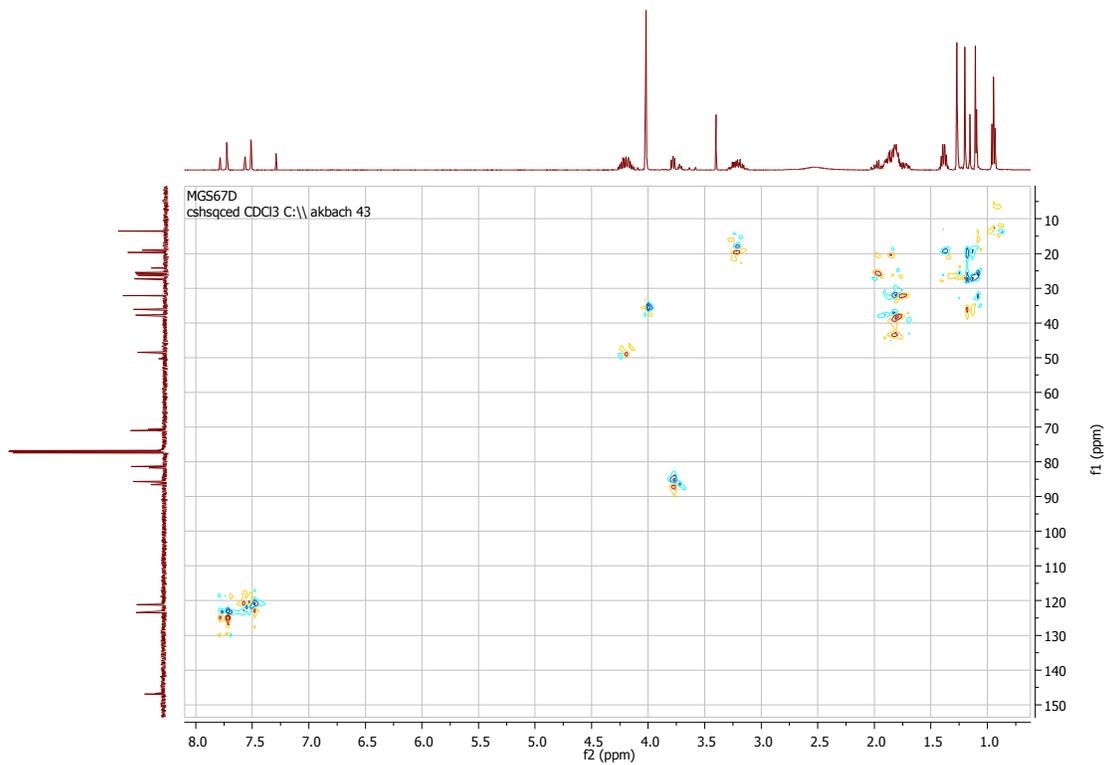
Espectro de HRMN do produto 27 (X=Br)



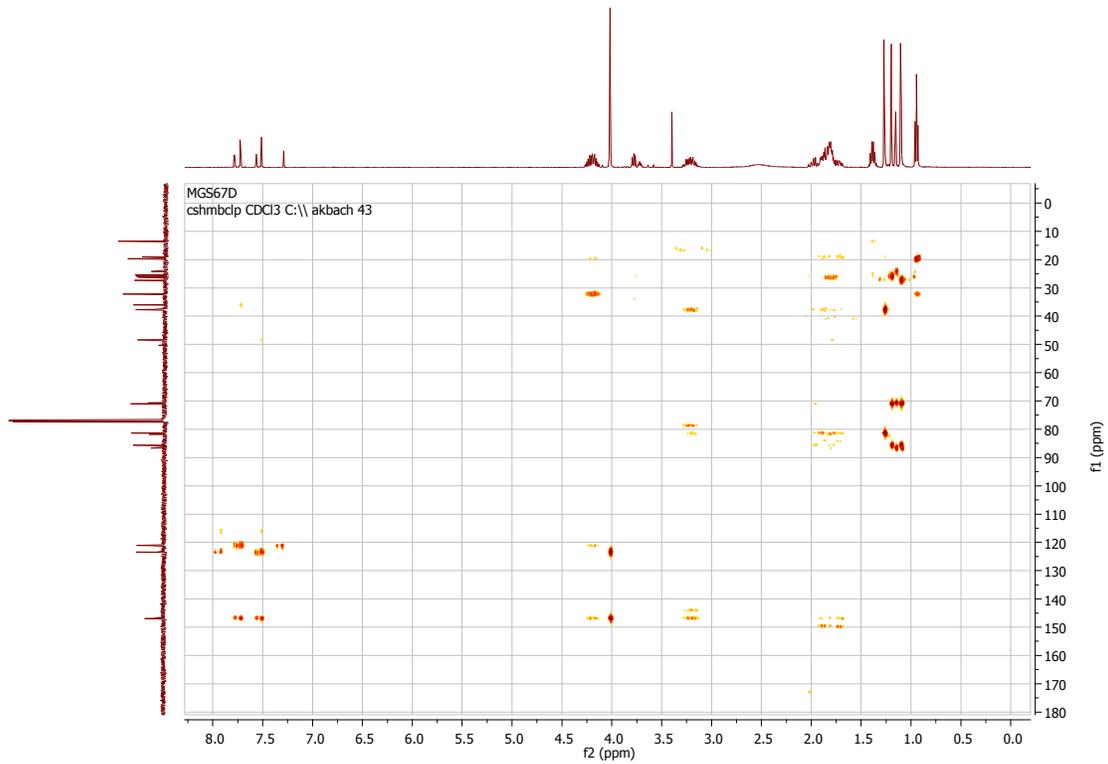
Espectro de ¹³CRMN do produto 27 (X=Br)



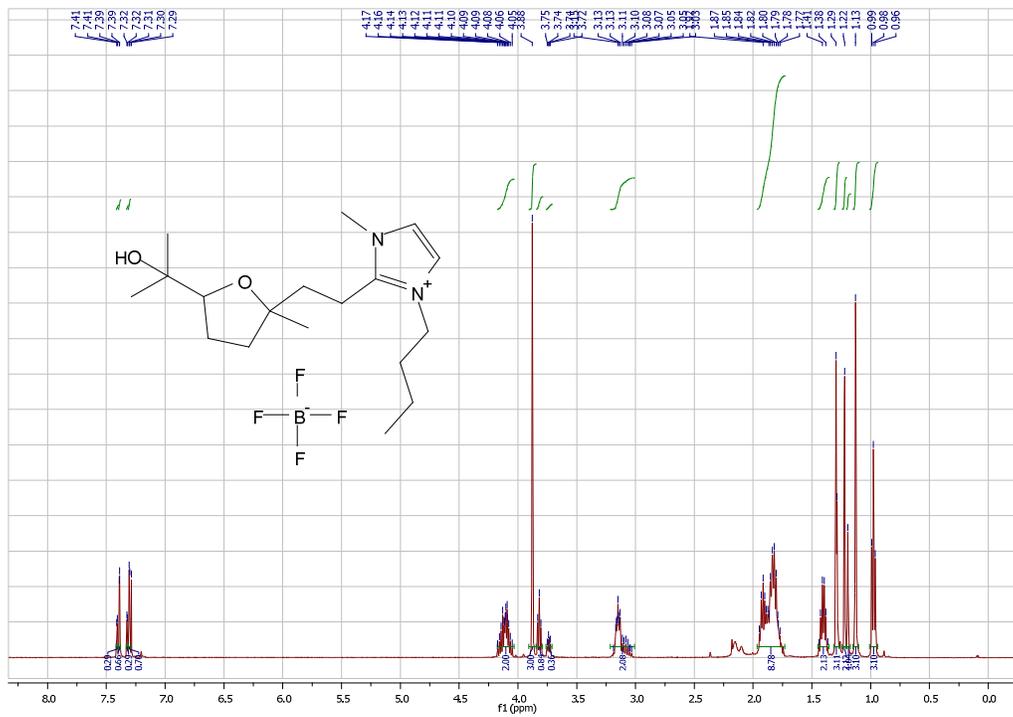
Experimento COSY do produto 27 (X=Br)



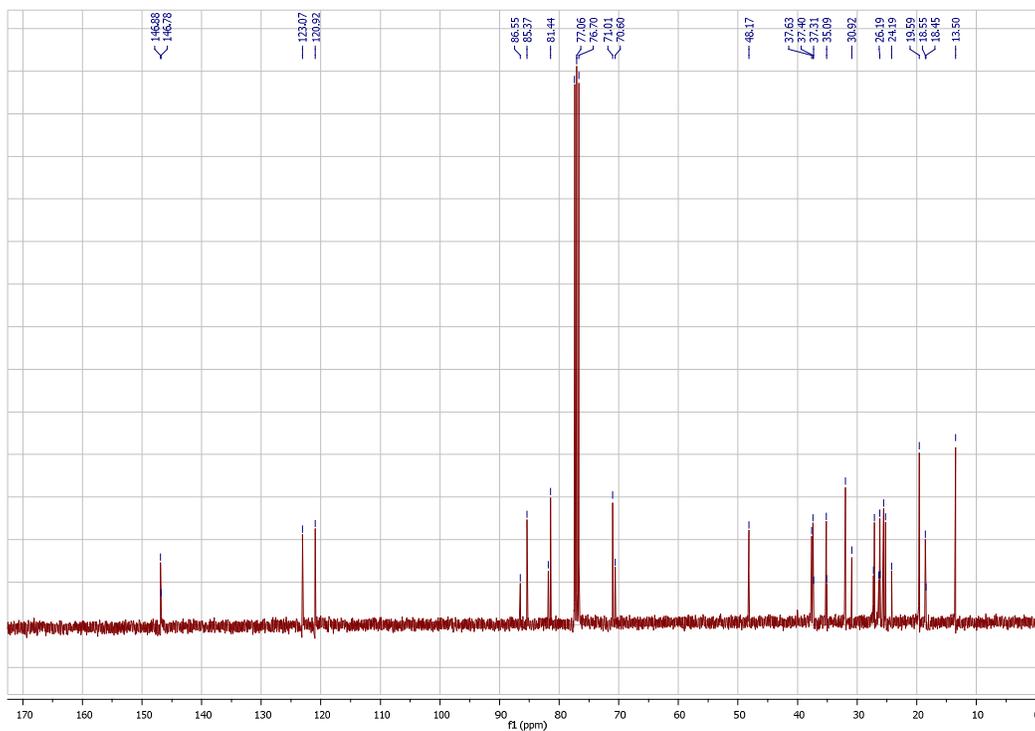
Experimento HSQC do produto 27 (X=Br)



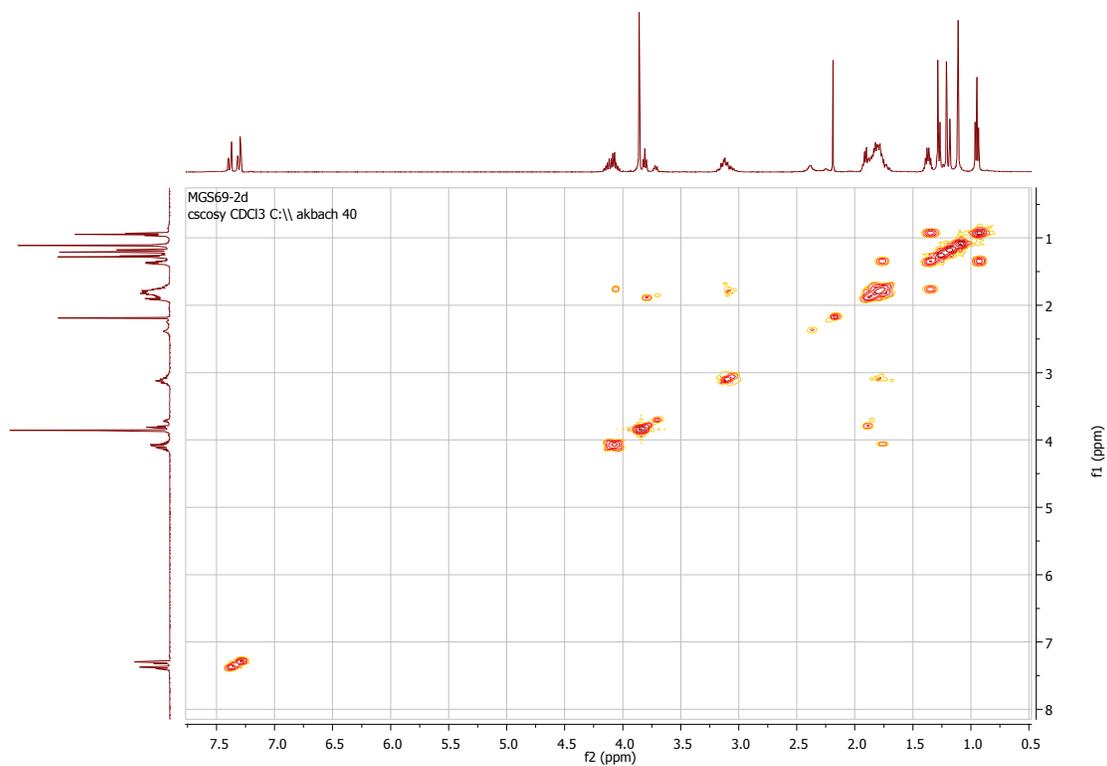
Experimento HMBC do produto 27 (X=Br)



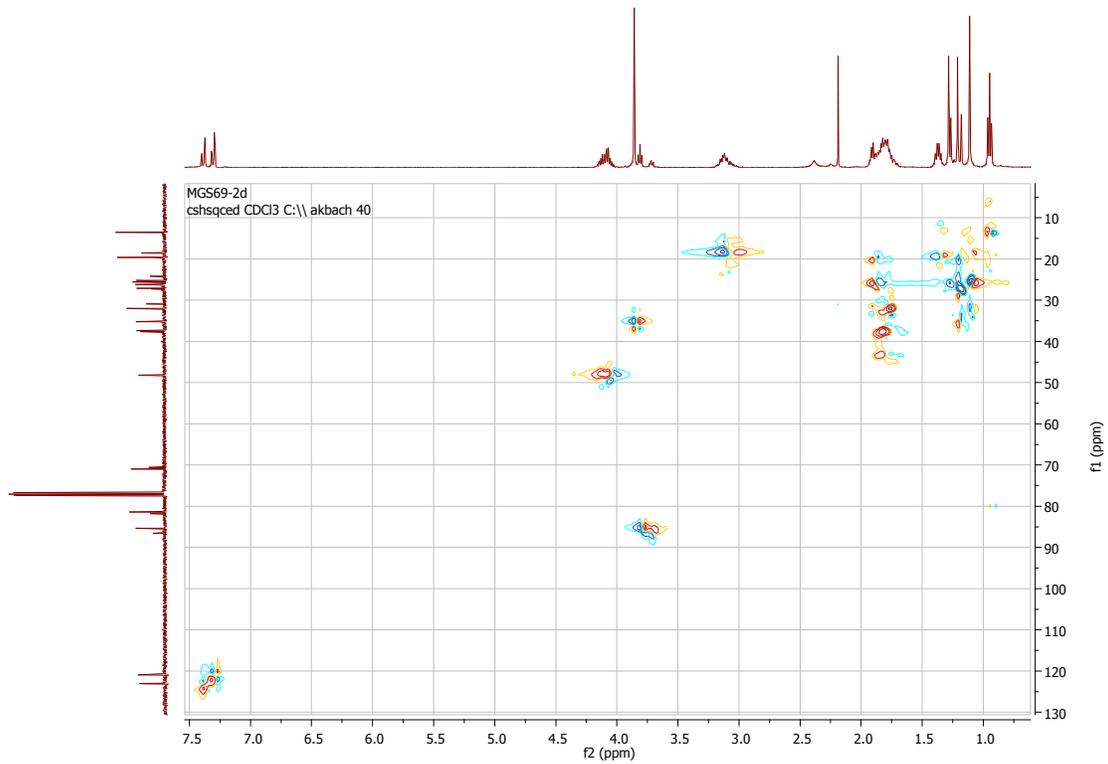
Espectro de HRMN do produto 27 (X=BF₄)



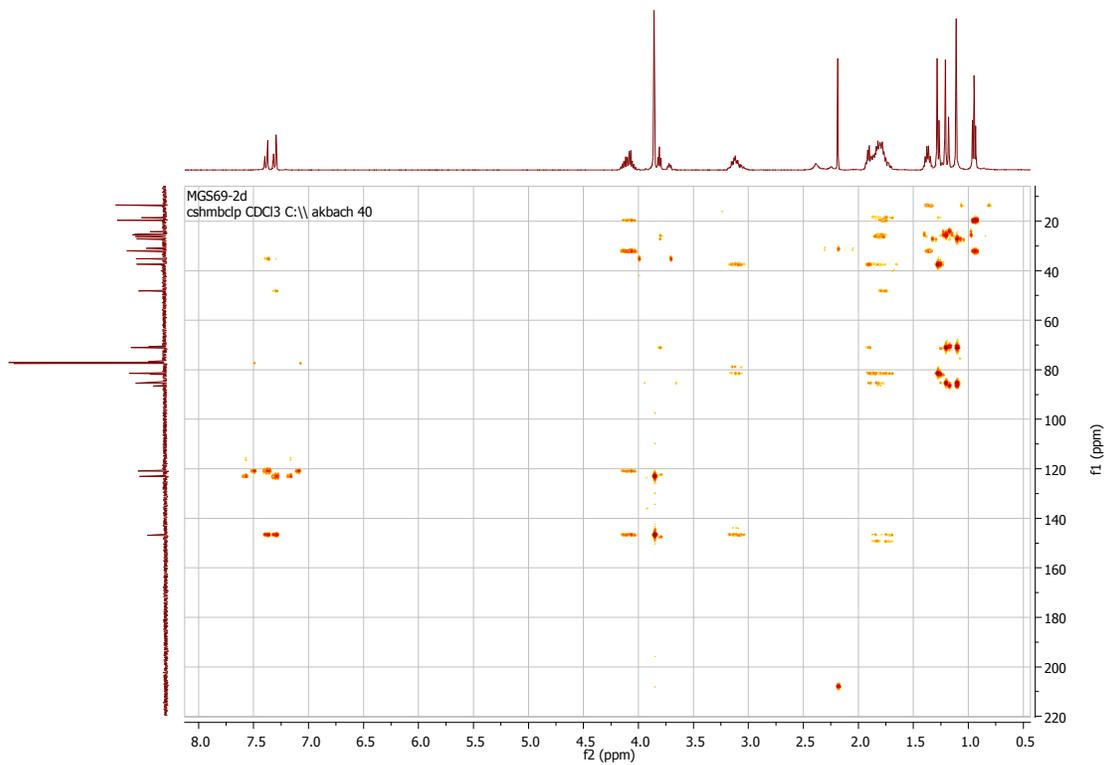
Espectro de ^{13}C RMN do produto 27 (X=BF₄)



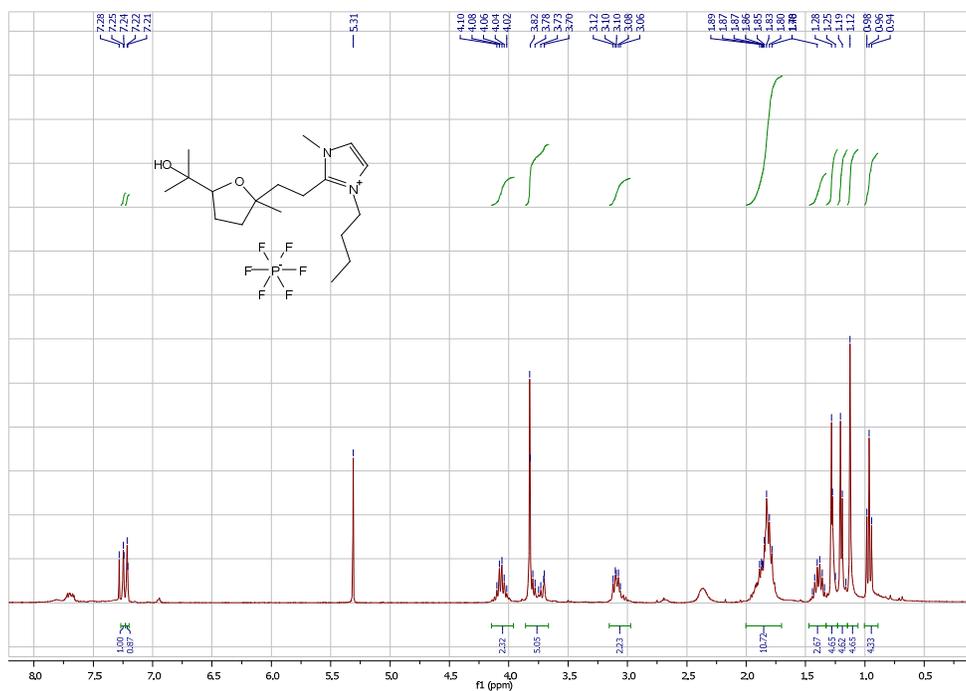
Experimento COSY do produto 27 (X=BF₄)



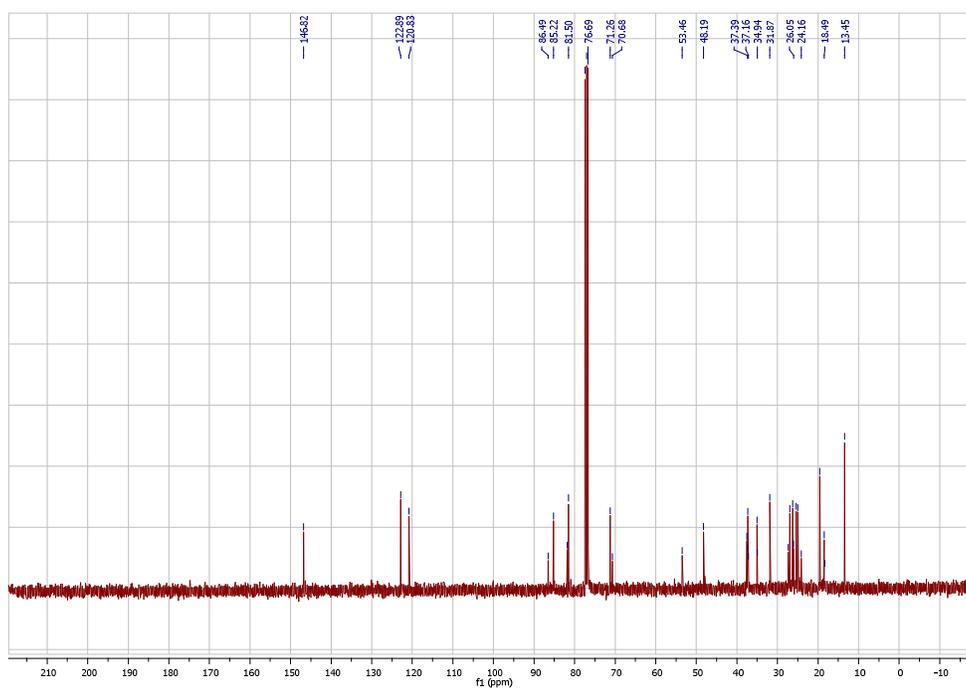
Experimento HSQC do produto 27 (X=BF₄)



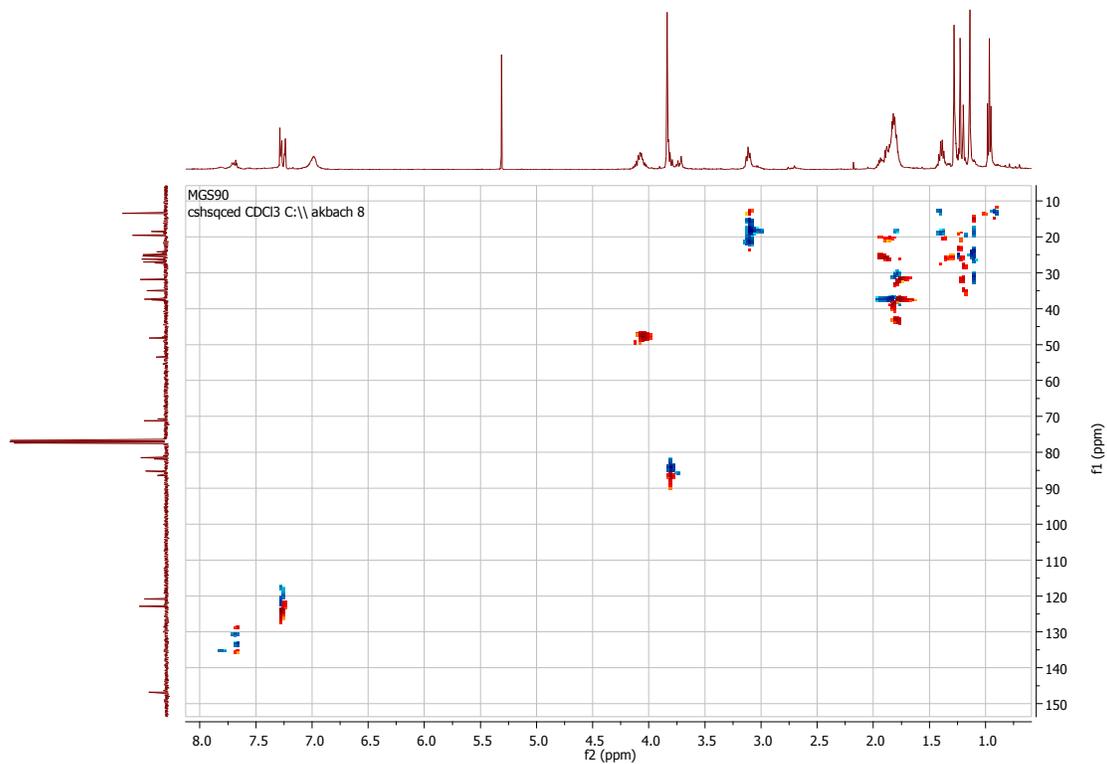
Experimento HMBC do produto 27 (X=BF₄)



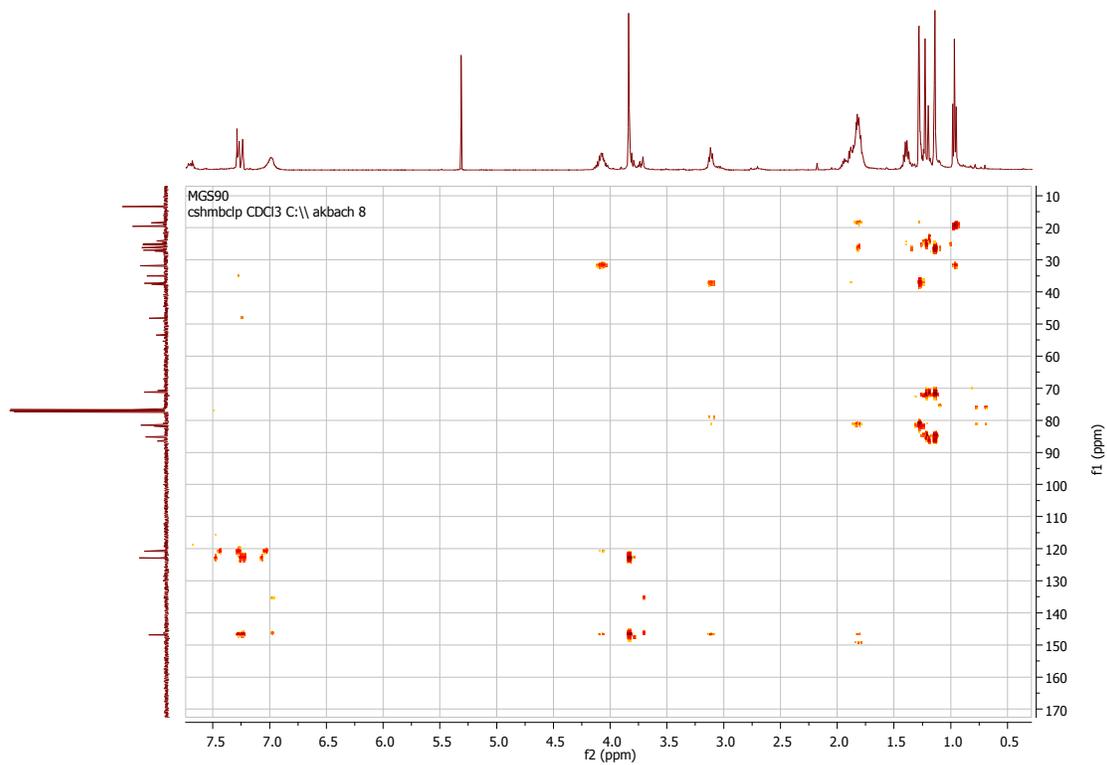
Espectro de HRMN do produto 27 (X=PF₆)



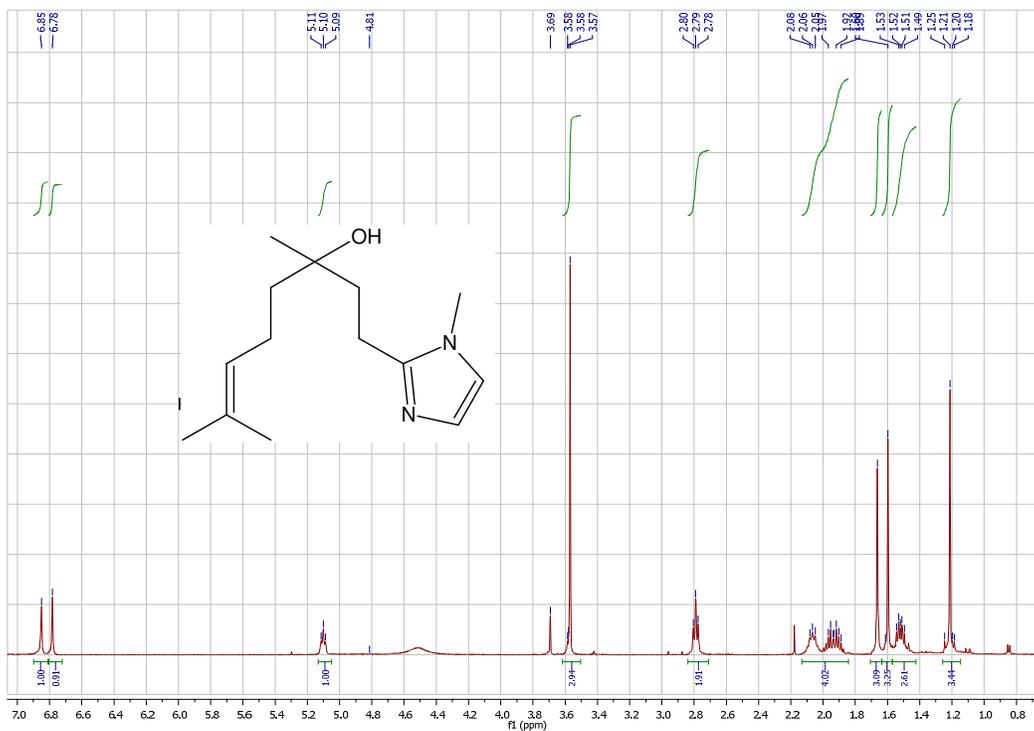
Espectro de ¹³CRMN do produto 27 (X=PF₆)



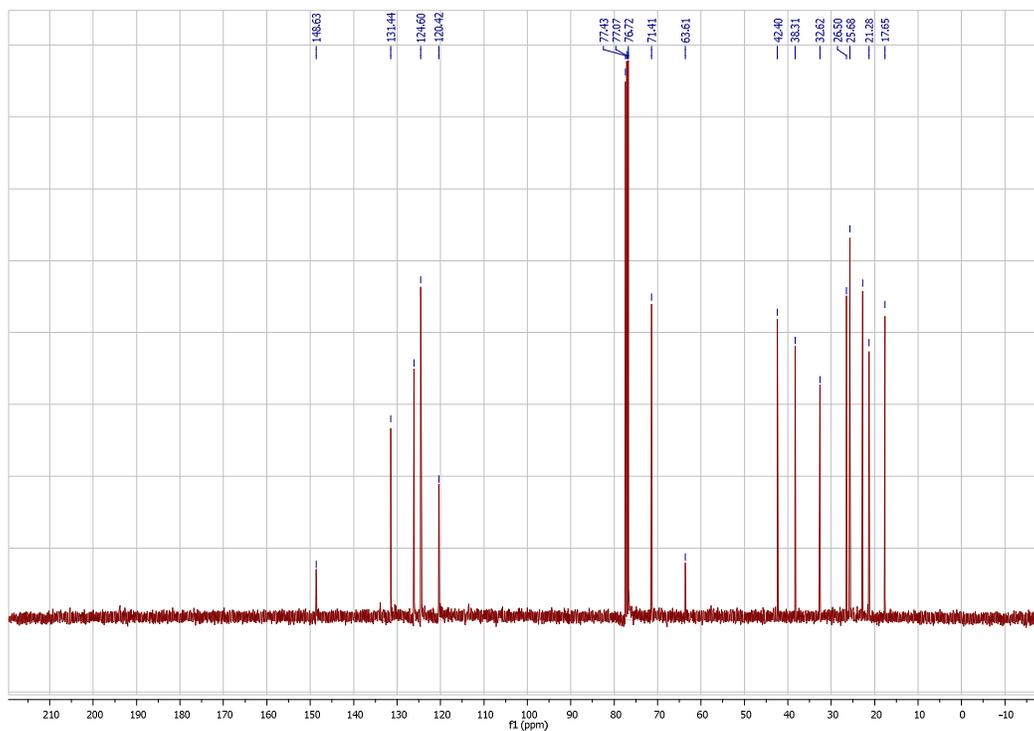
Experimento HSQC do produto 27 (X=PF₆)



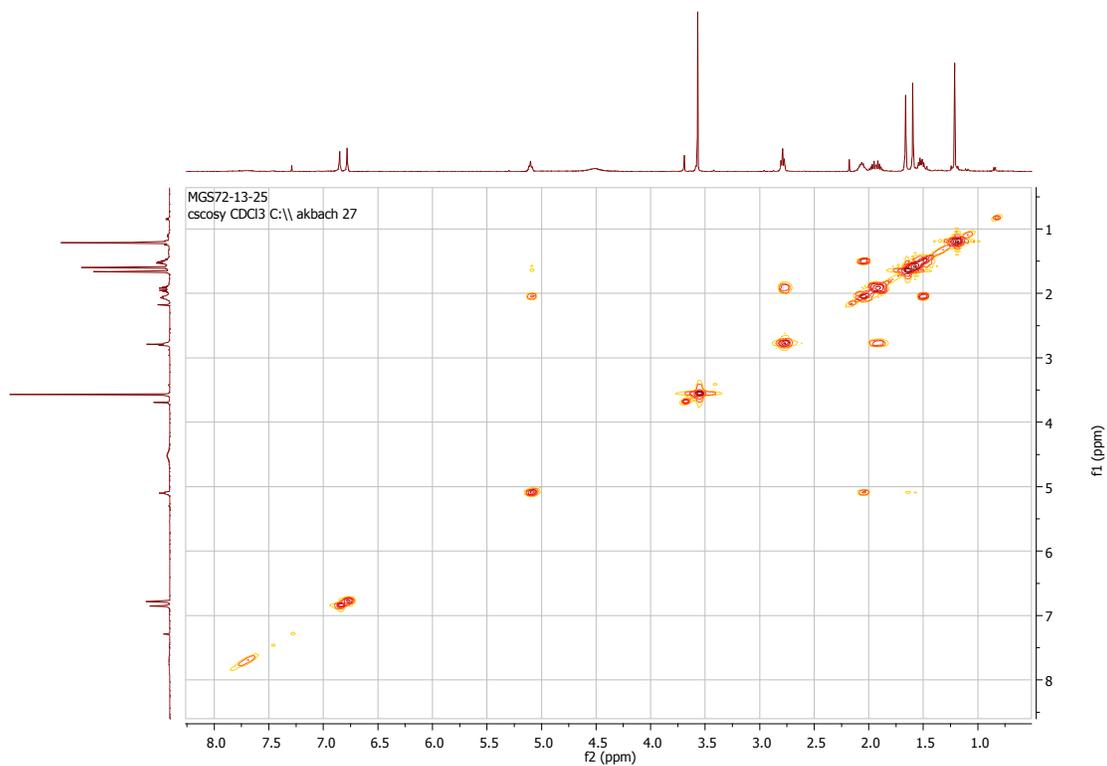
Experimento HMBC do produto 27 (X=PF₆)



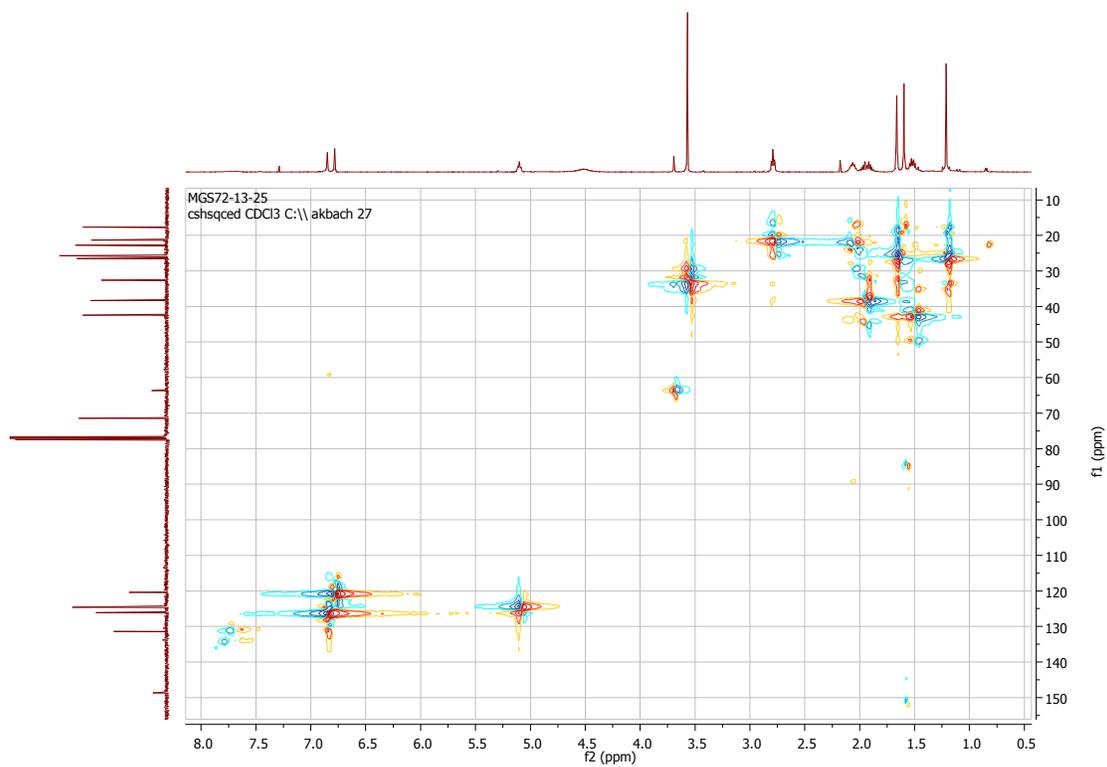
Espectro de HRMN do produto 26



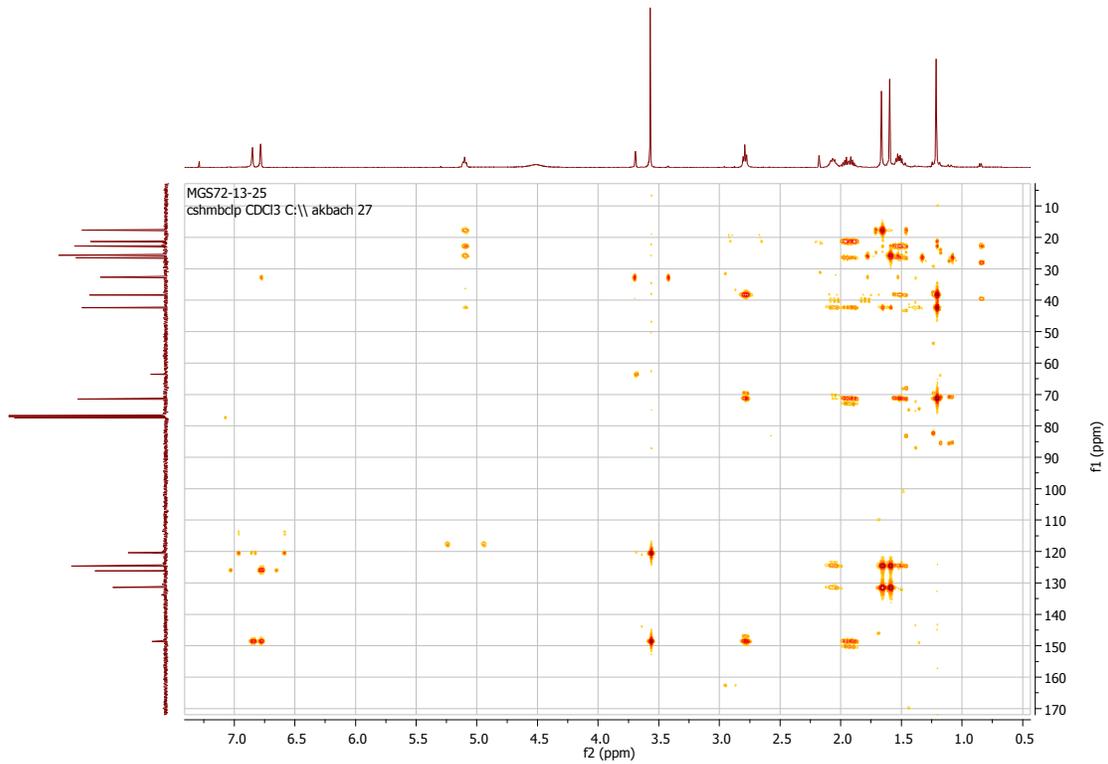
Espectro de ¹³CRMN do produto 26



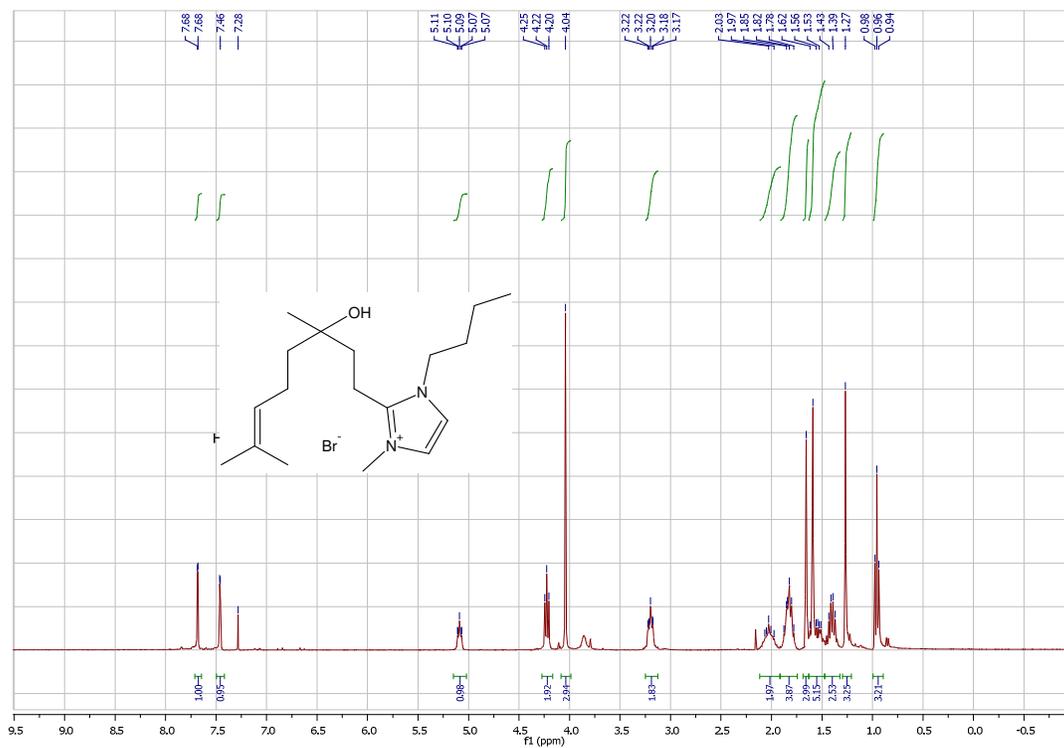
Experimento COSY do produto 26



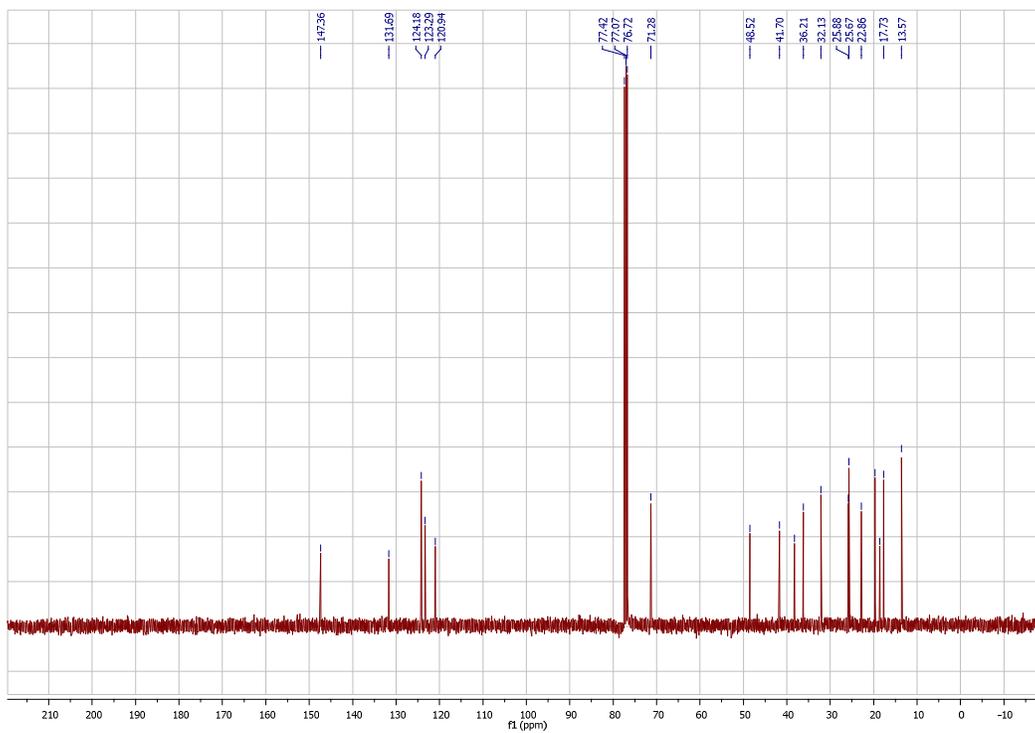
Espectro de HRMN do produto 26



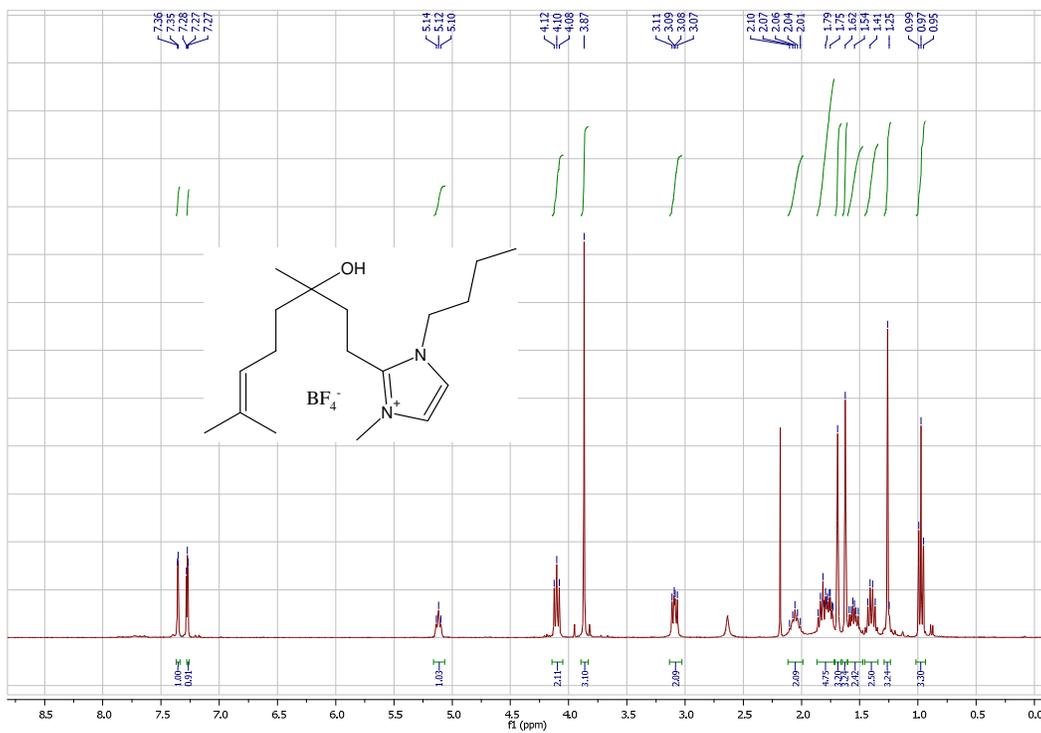
Experimento HMBC do produto 26



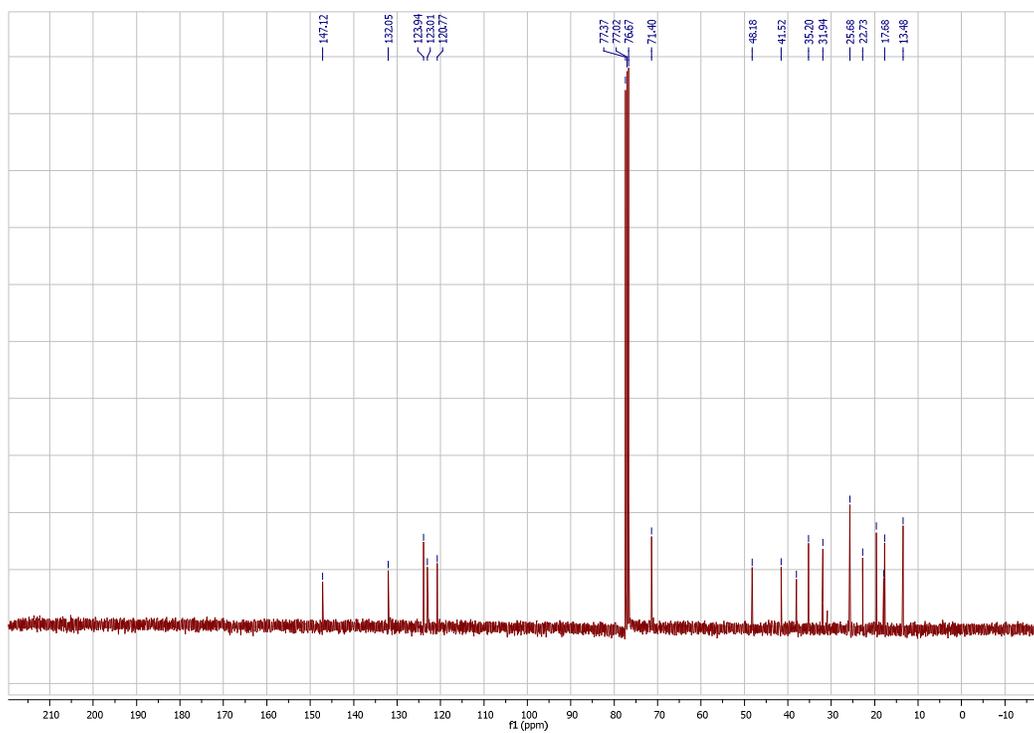
Espectro de HRMN do produto 29 (X=Br)



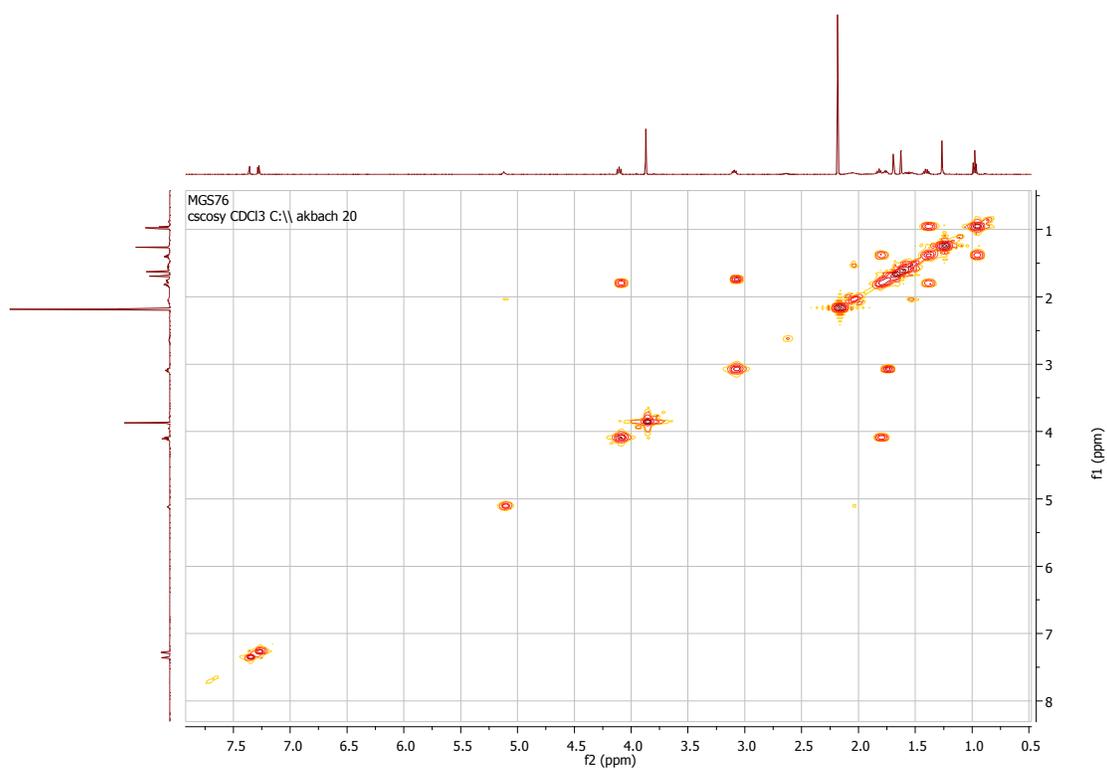
Espectro de ^{13}C RMN do produto 29 (X=Br)



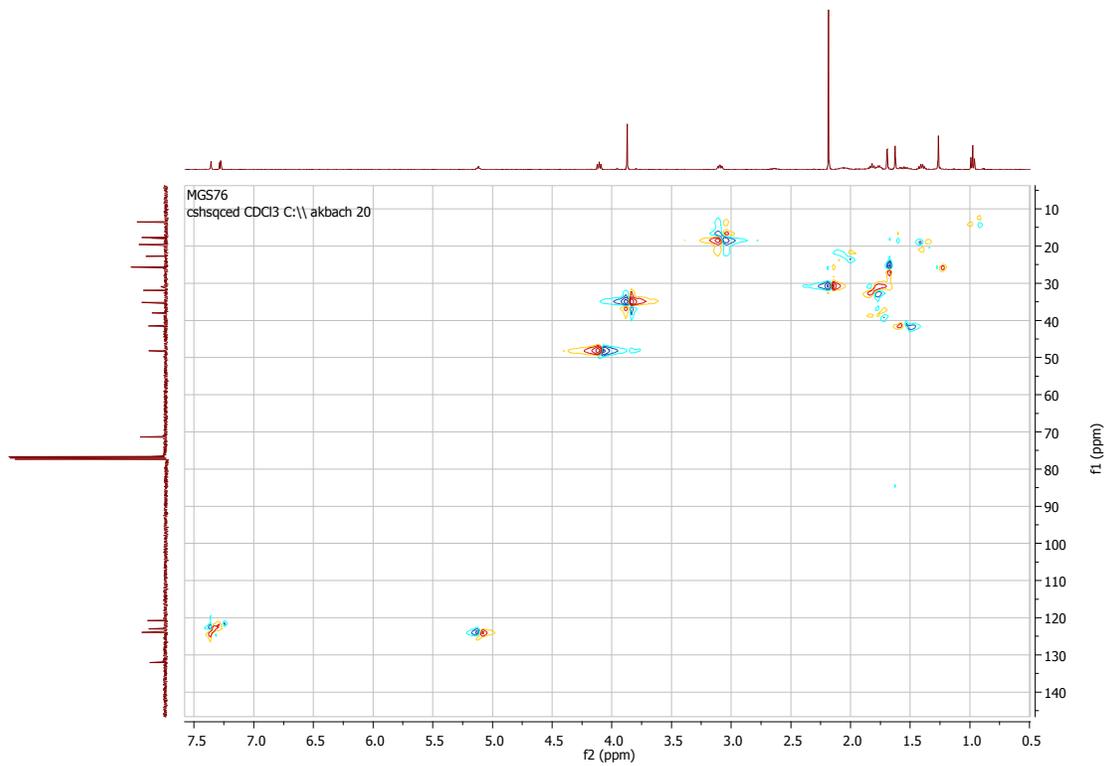
Espectro de HRMN do produto 29 (X=BF₄)



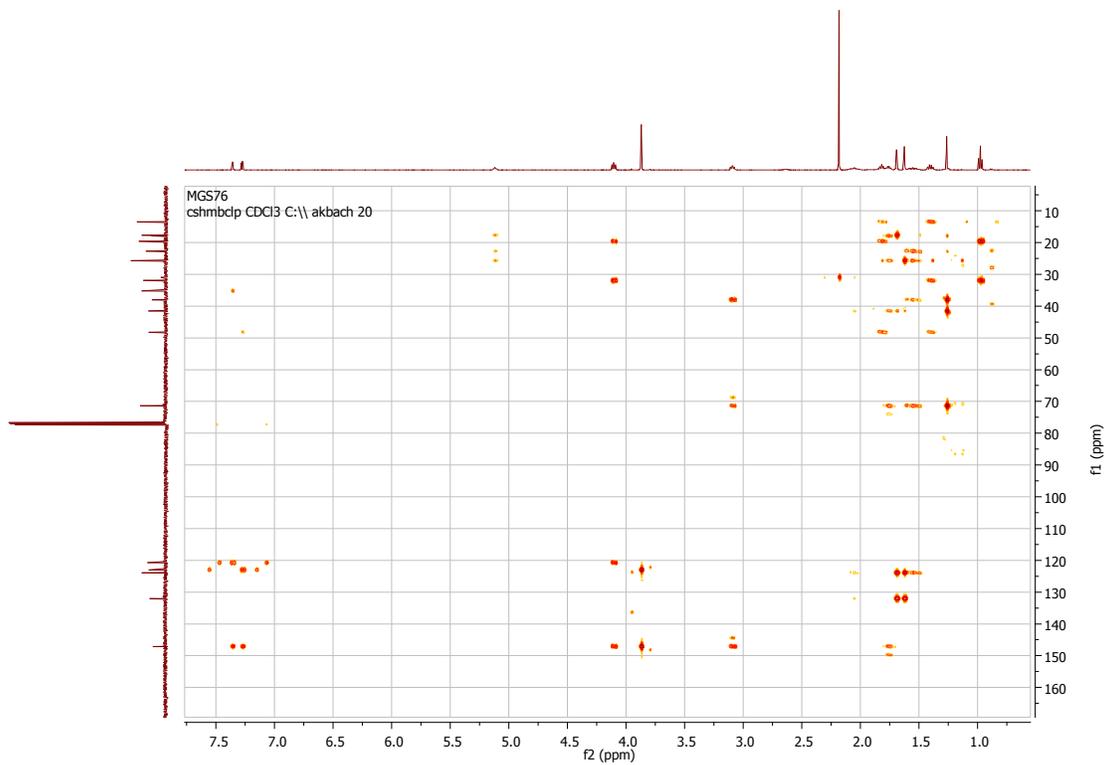
Espectro de $^{13}\text{CRMN}$ do produto 29 ($\text{X}=\text{BF}_4$)



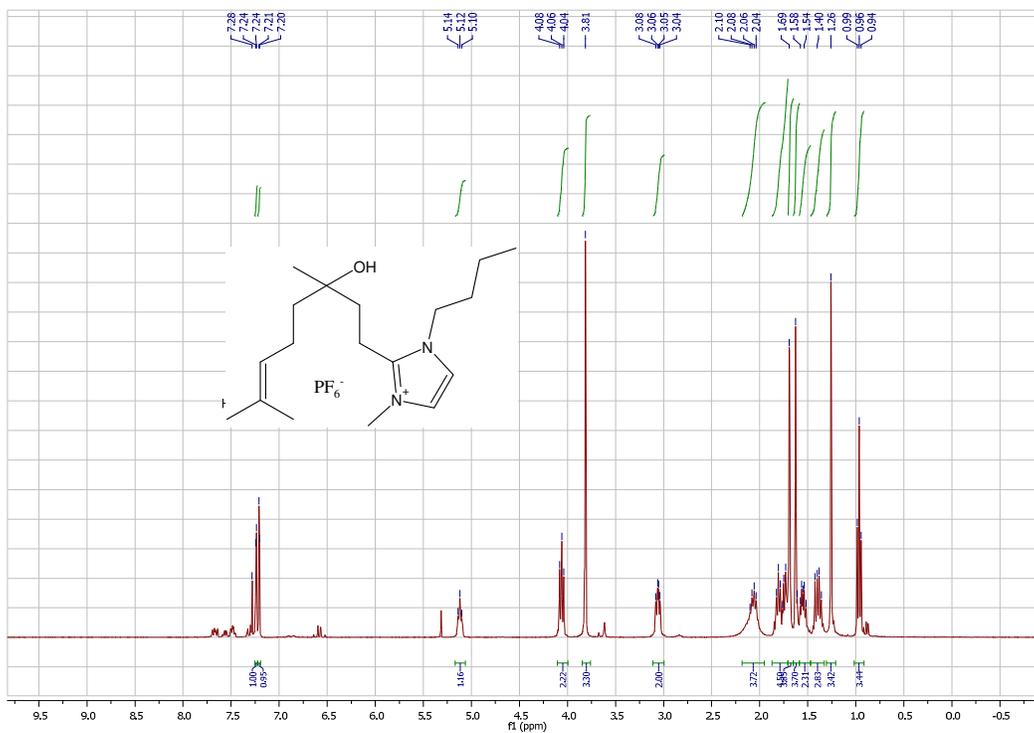
Experimento COSY do produto 29 ($\text{X}=\text{BF}_4$)



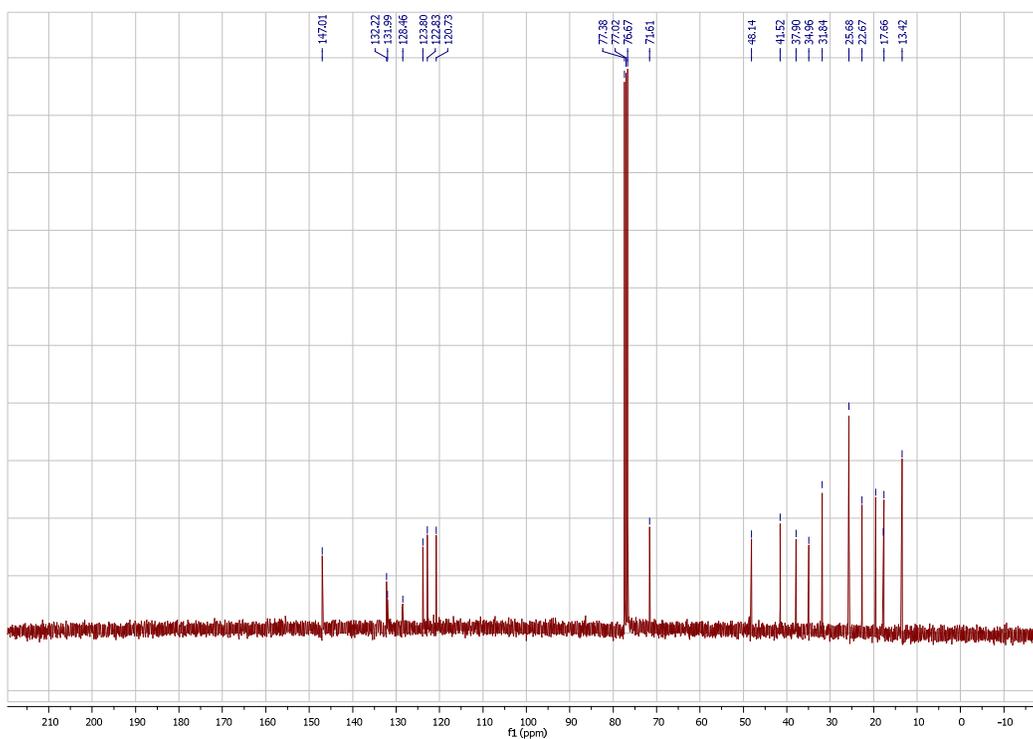
Experimento HSQC do produto 29 (X=BF₄)



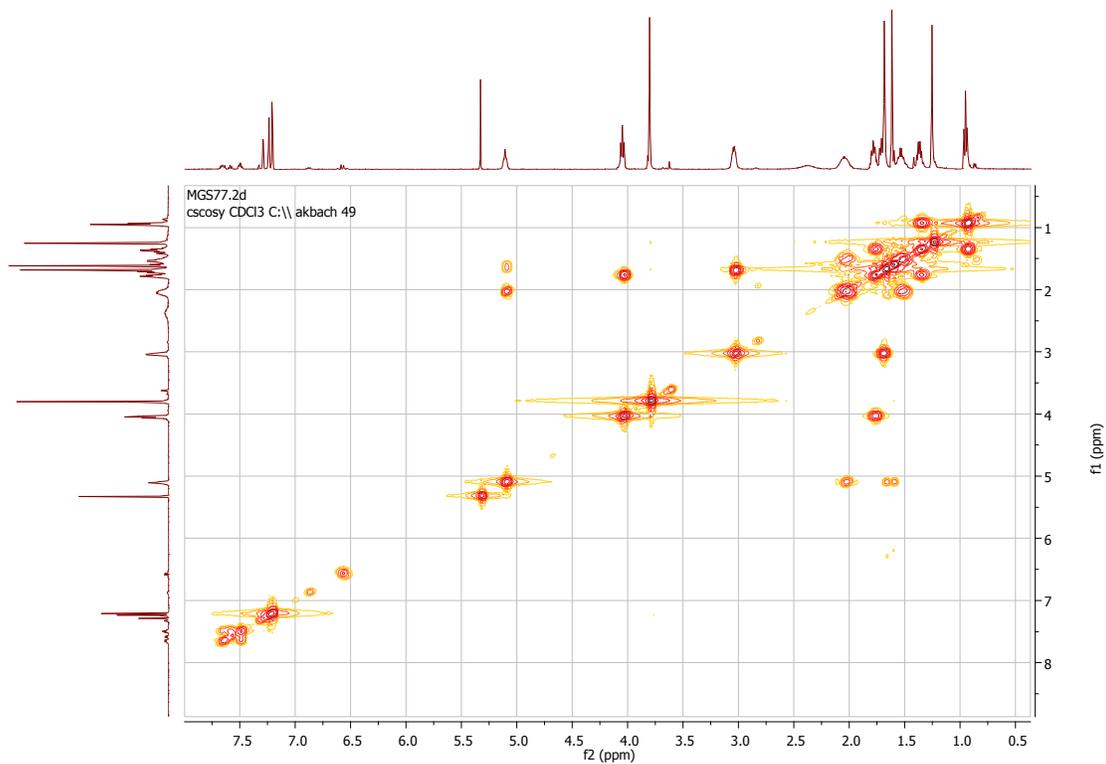
Experimento HMBC do produto 29 (X=BF₄)



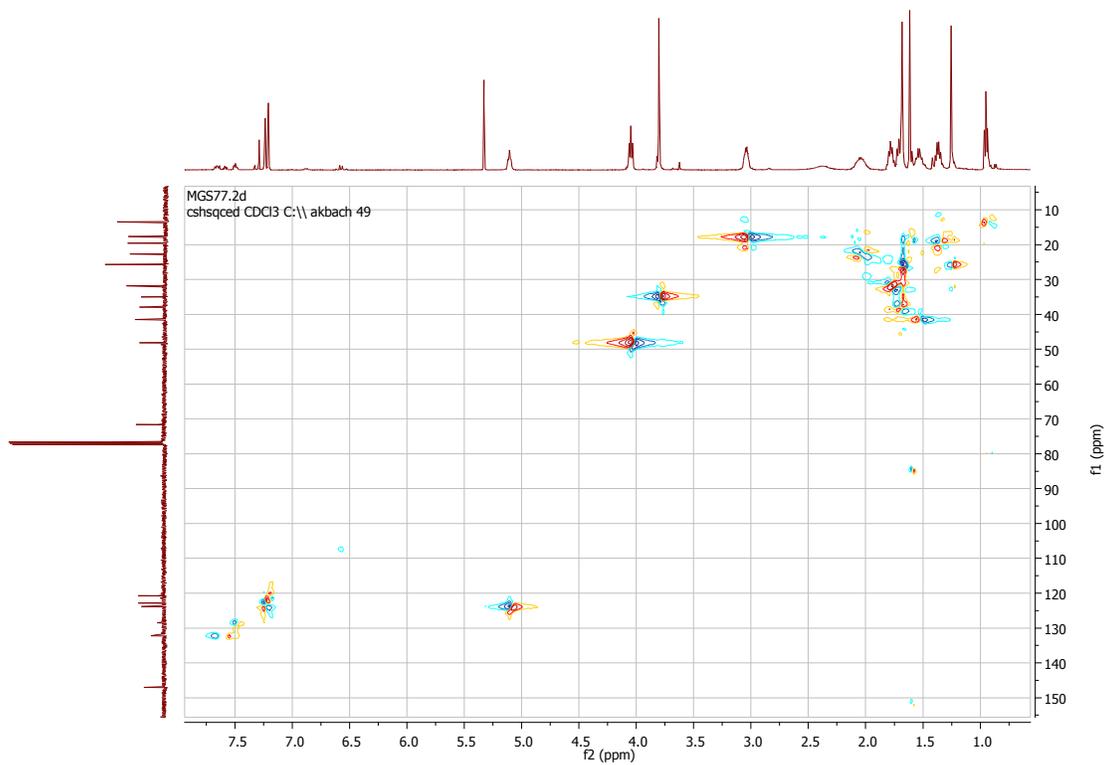
Espectro de HRMN do produto 29 (X=PF₆)



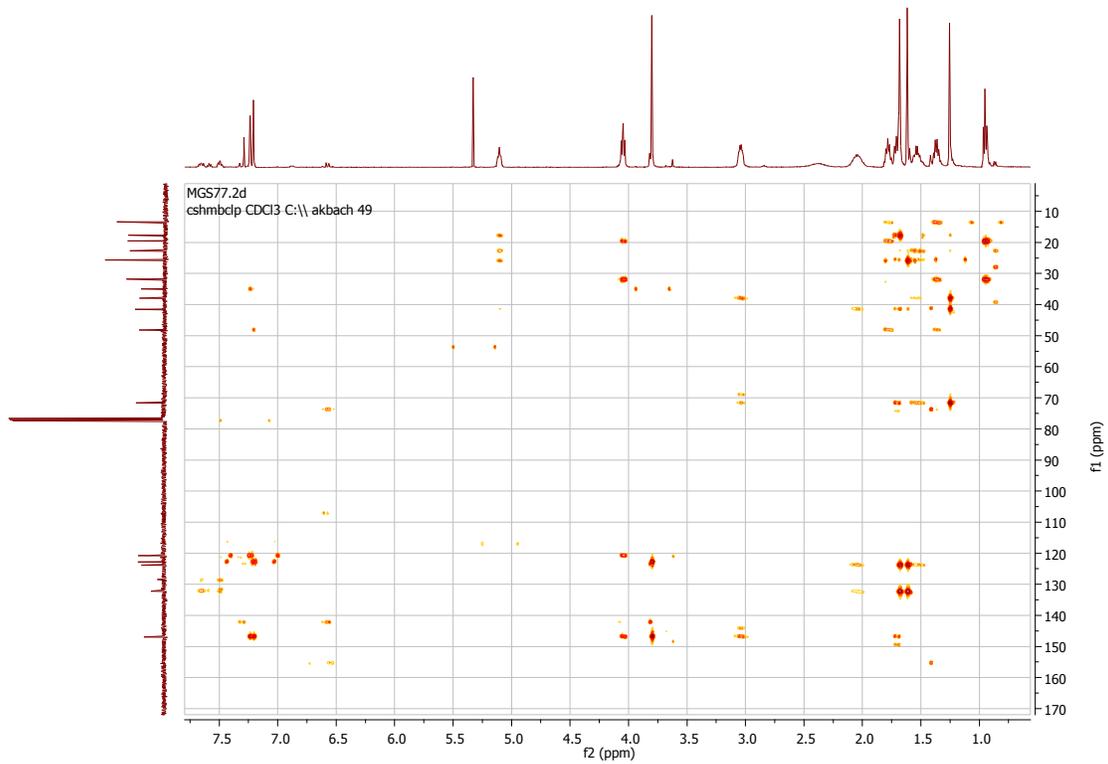
Espectro de ¹³CRMN do produto 29 (X=PF₆)



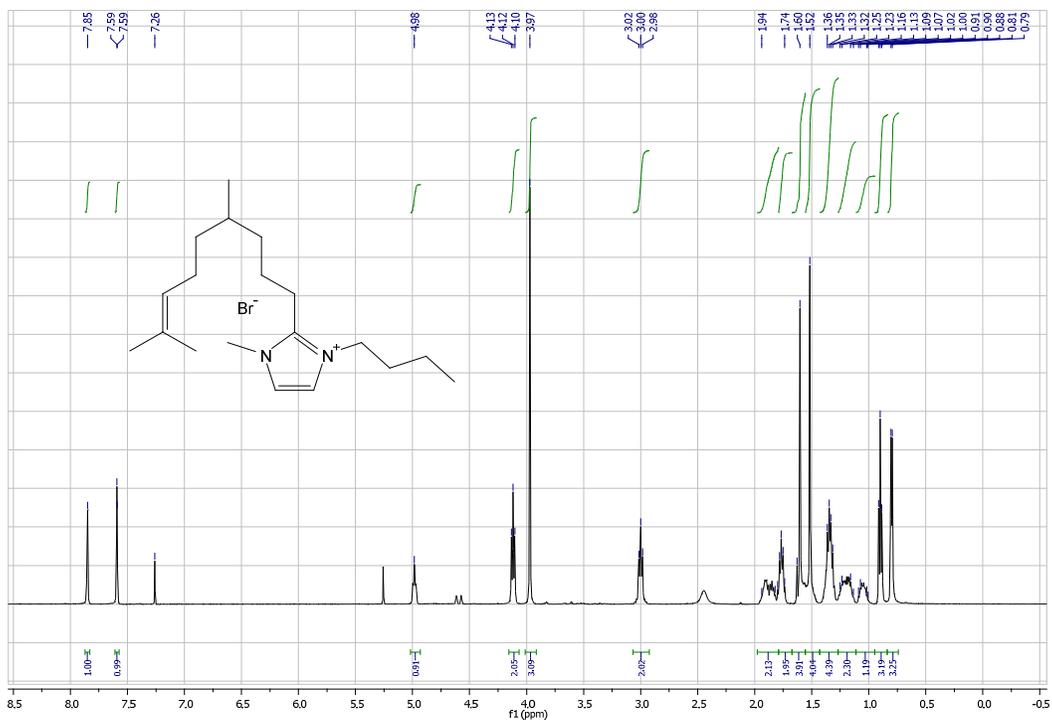
Experimentos COSY do produto 29 (X=PF₆)



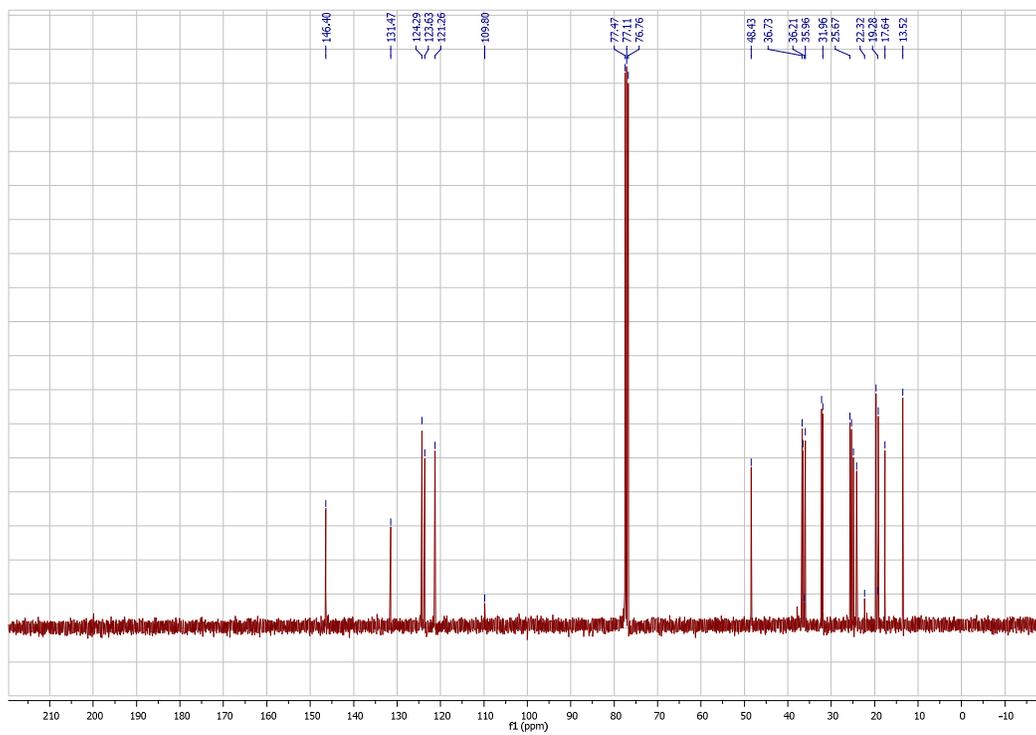
Experimentos de HSQC do produto 29 (X=PF₆)



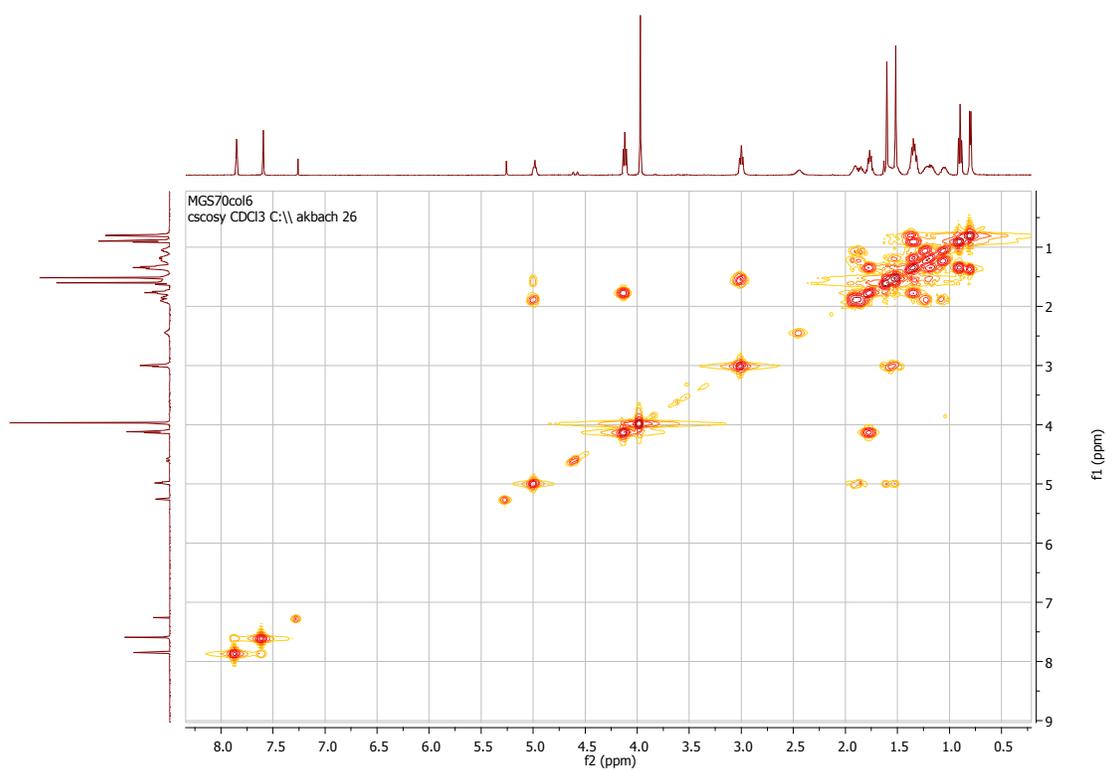
Experimentos de HMBC do produto 29 (X=PF₆)



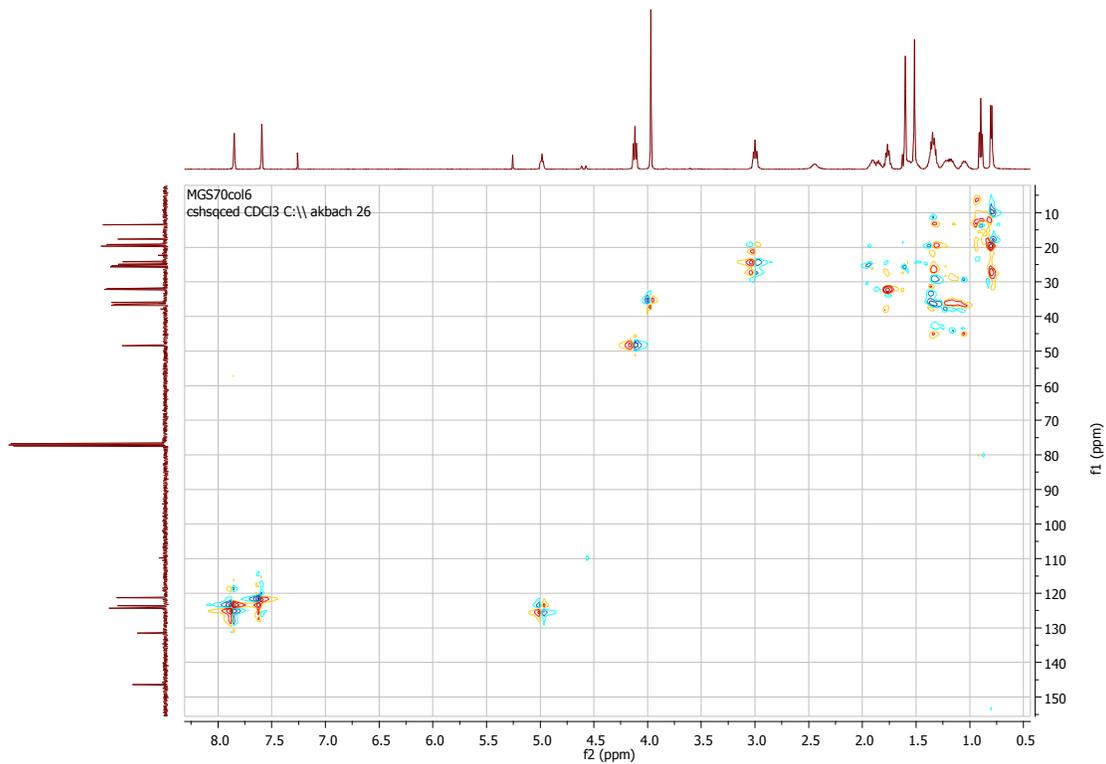
Espectro de HRMN do produto 28 (X=Br)



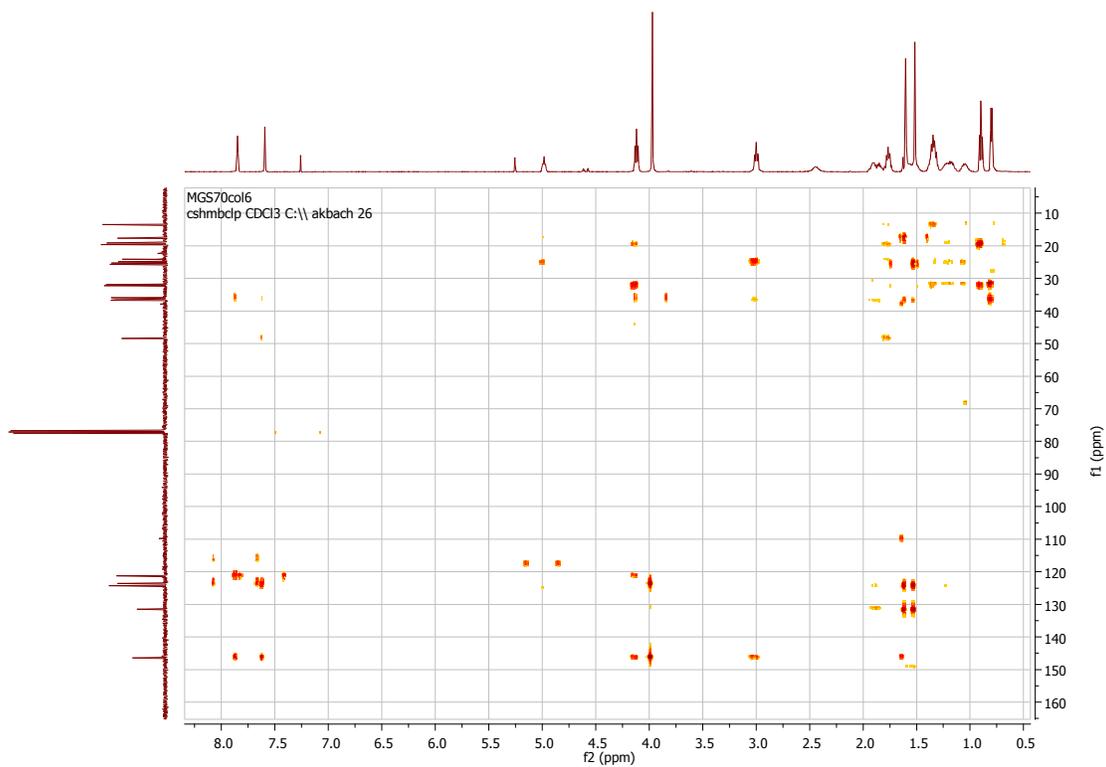
Espectro de ^{13}C RMN do produto 28 (X=Br)



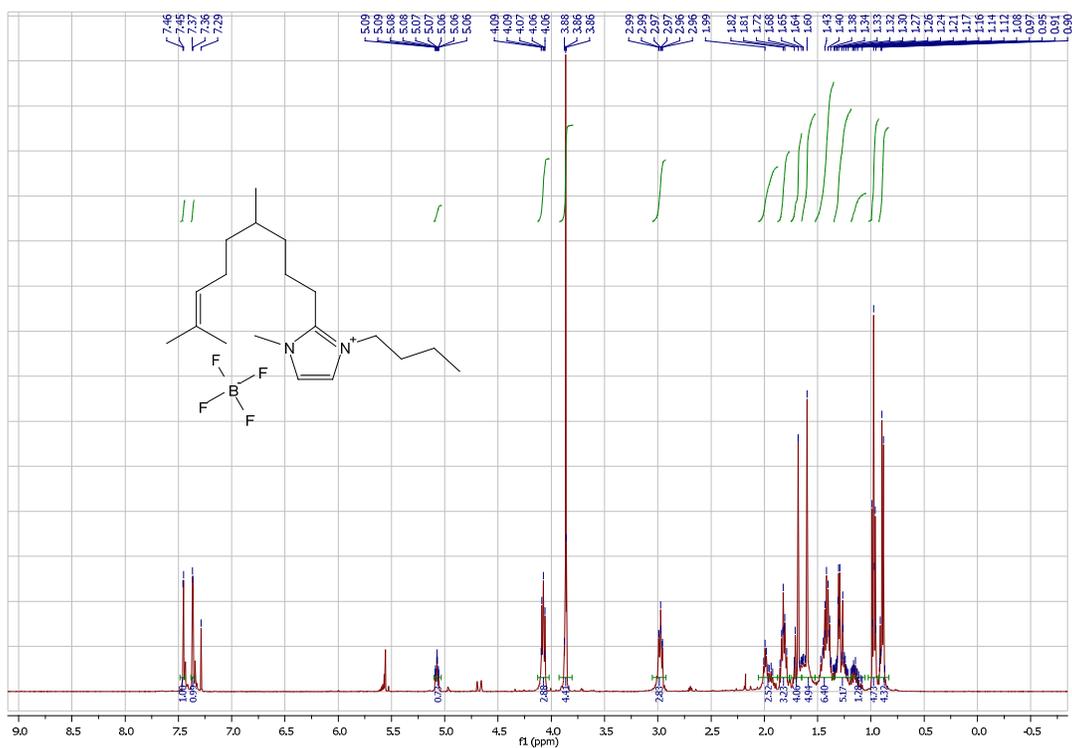
Experimento de COSY do produto 28 (X=Br)



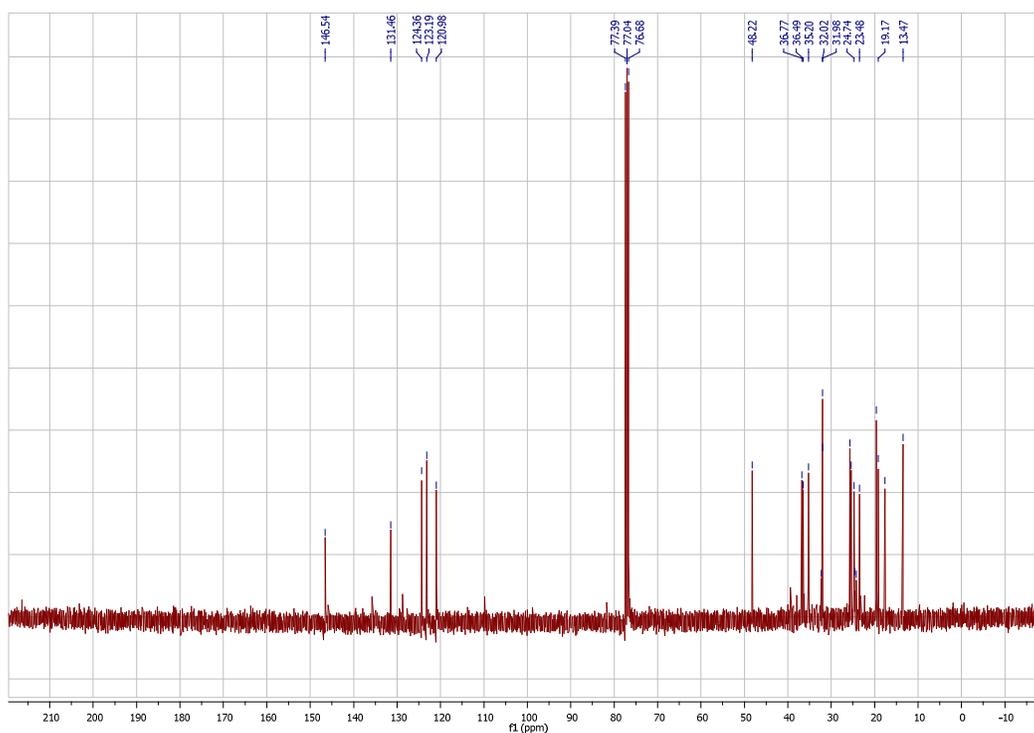
Experimento de HSQC do produto 28 (X=Br)



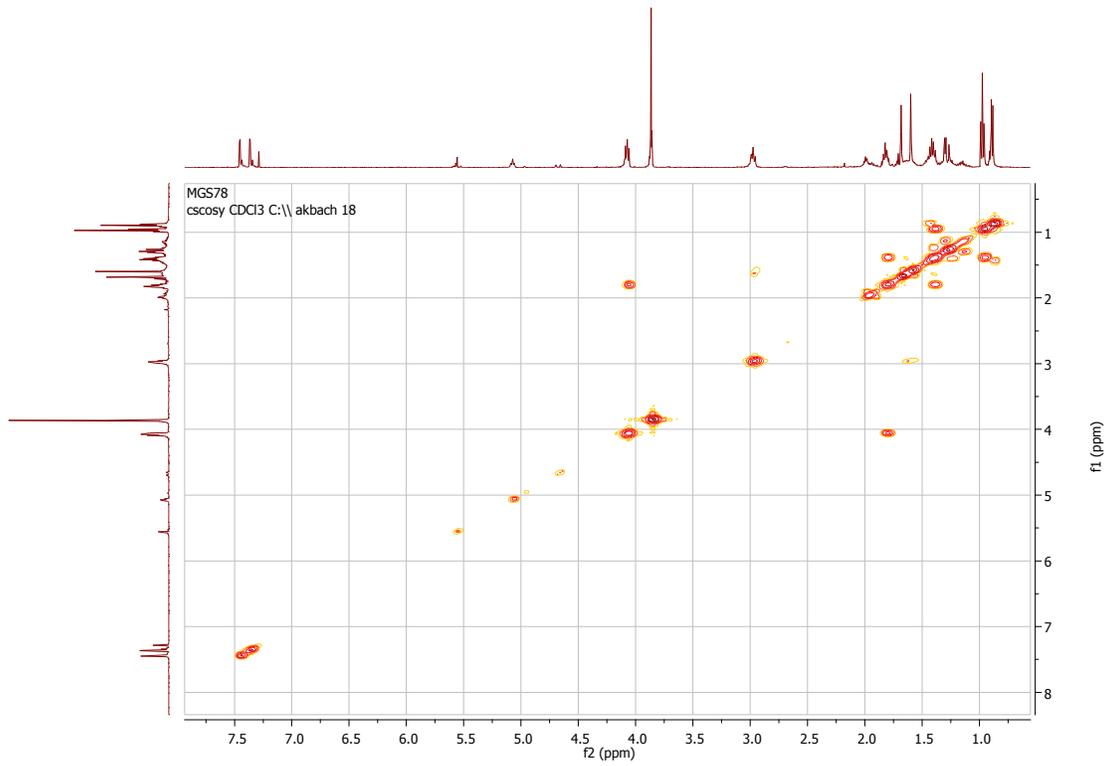
Experimento de HMBC do produto 28 (X=Br)



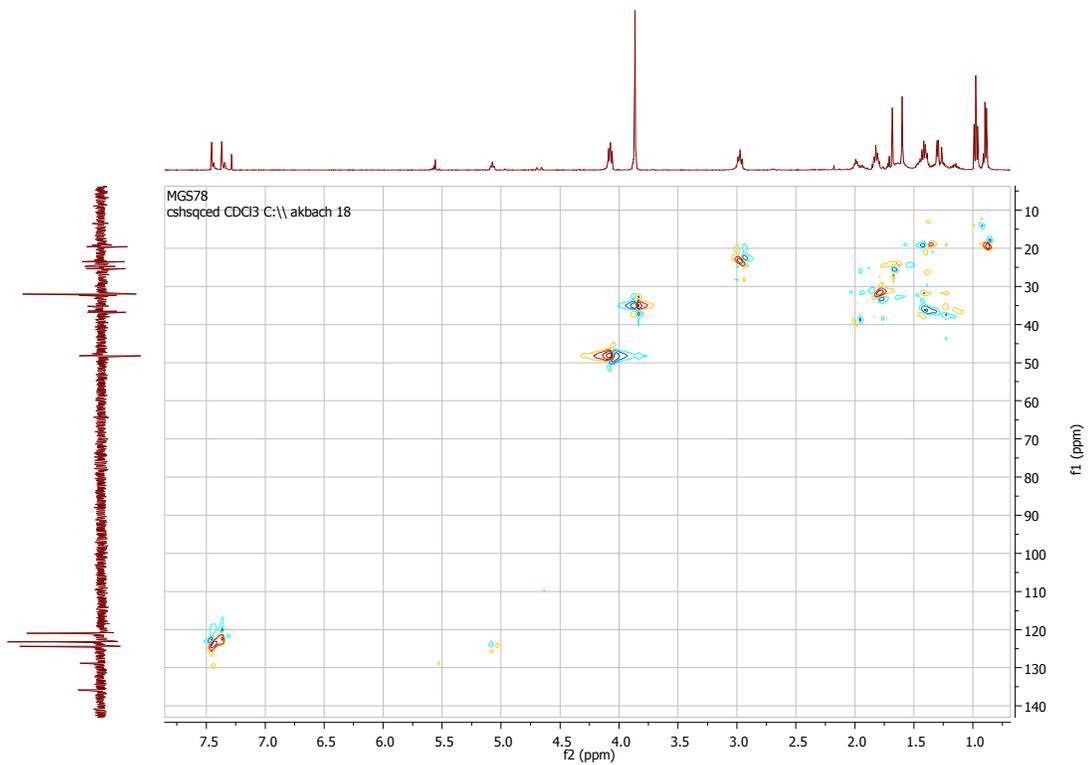
Espectro de HRMN do produto 28 (X=BF₄)



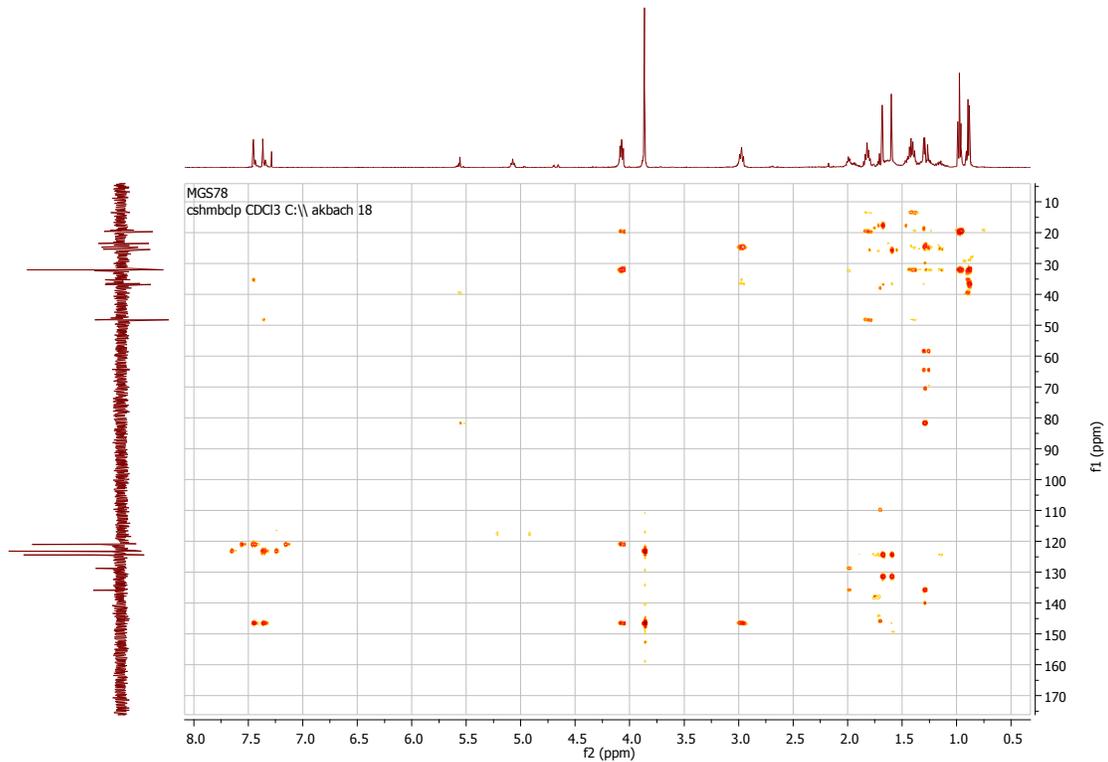
Espectro de 13CRMN do produto 28 (X=BF₄)



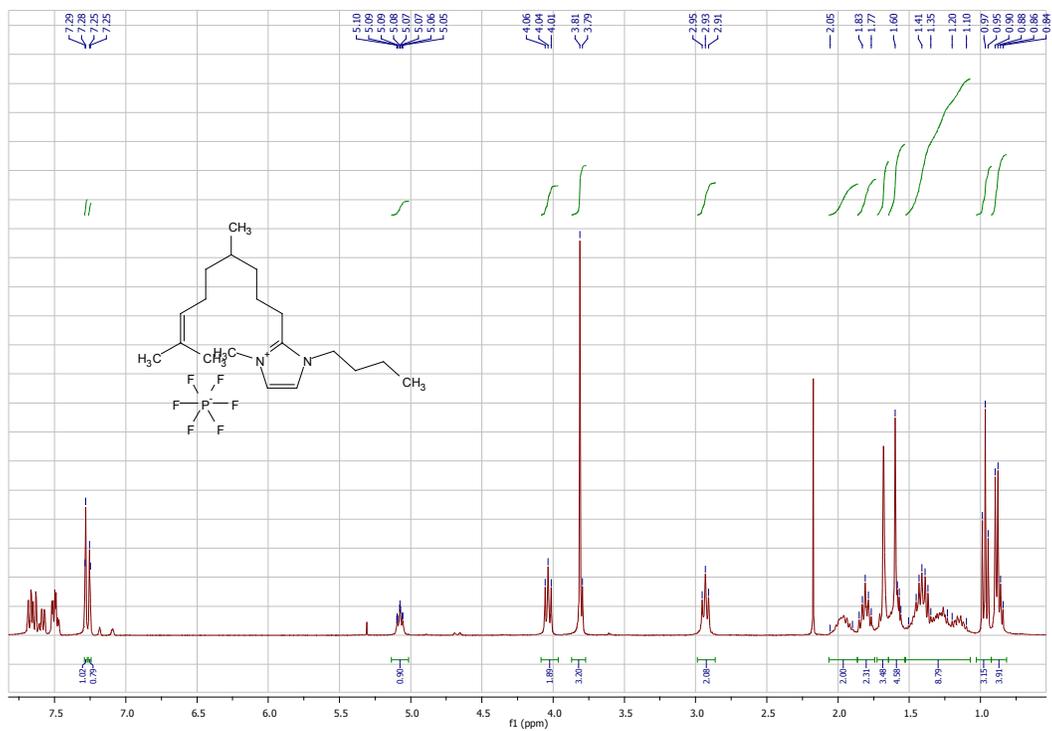
Experimentos COSY do produto 28 (X=BF₄)



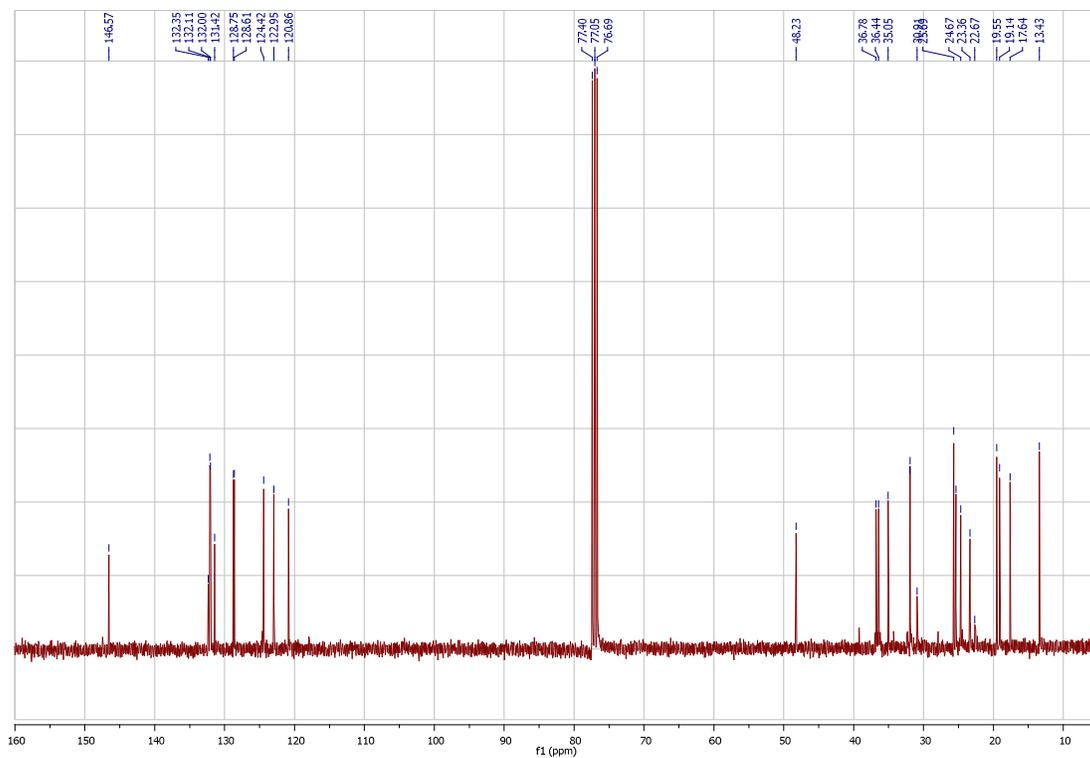
Experimentos de HSQC do produto 28 (X=BF₄)



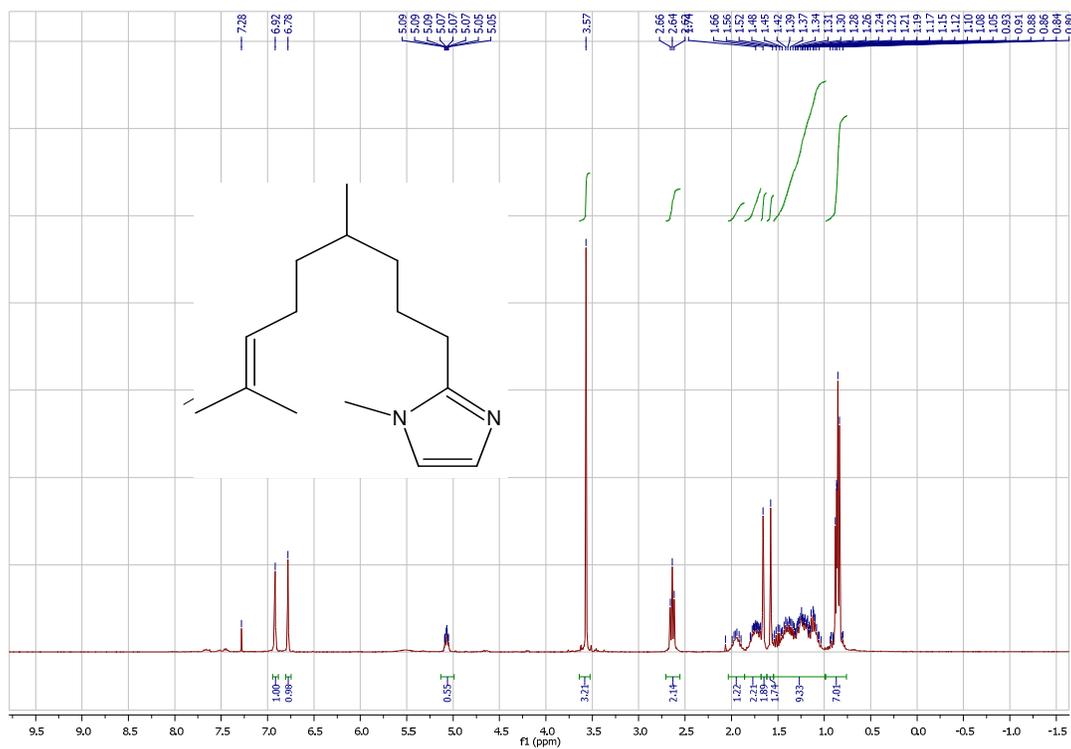
Experimentos de HMBC do produto 28 (X=BF₄)



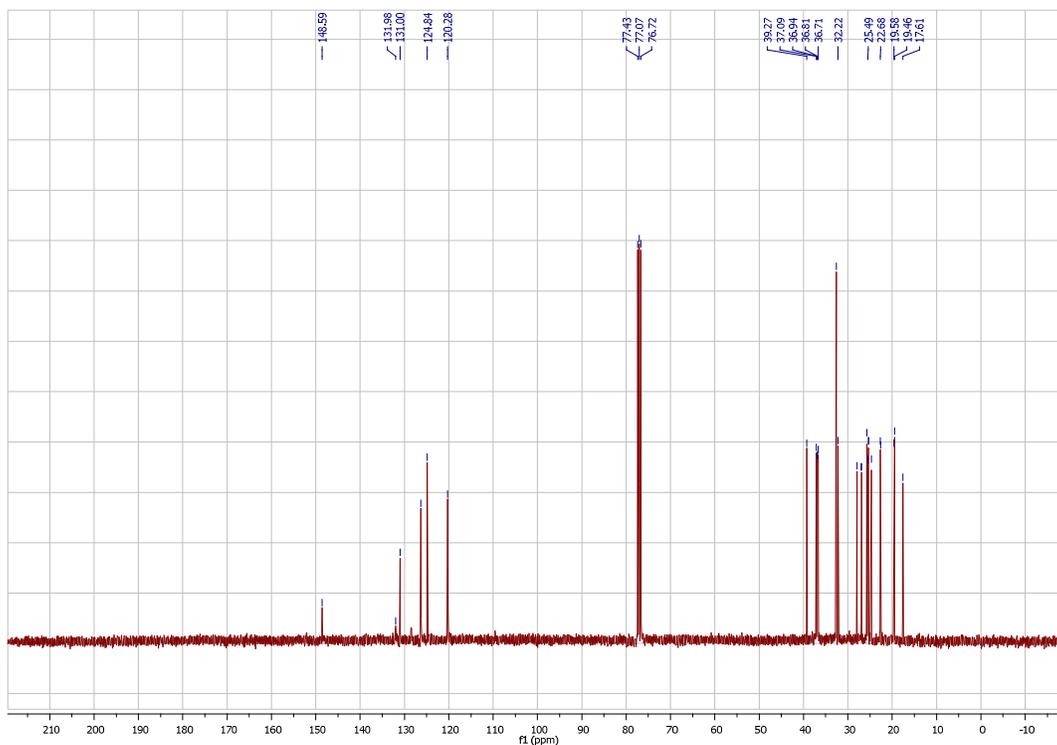
Espectro de HRMN do produto 28 (X=PF₆)



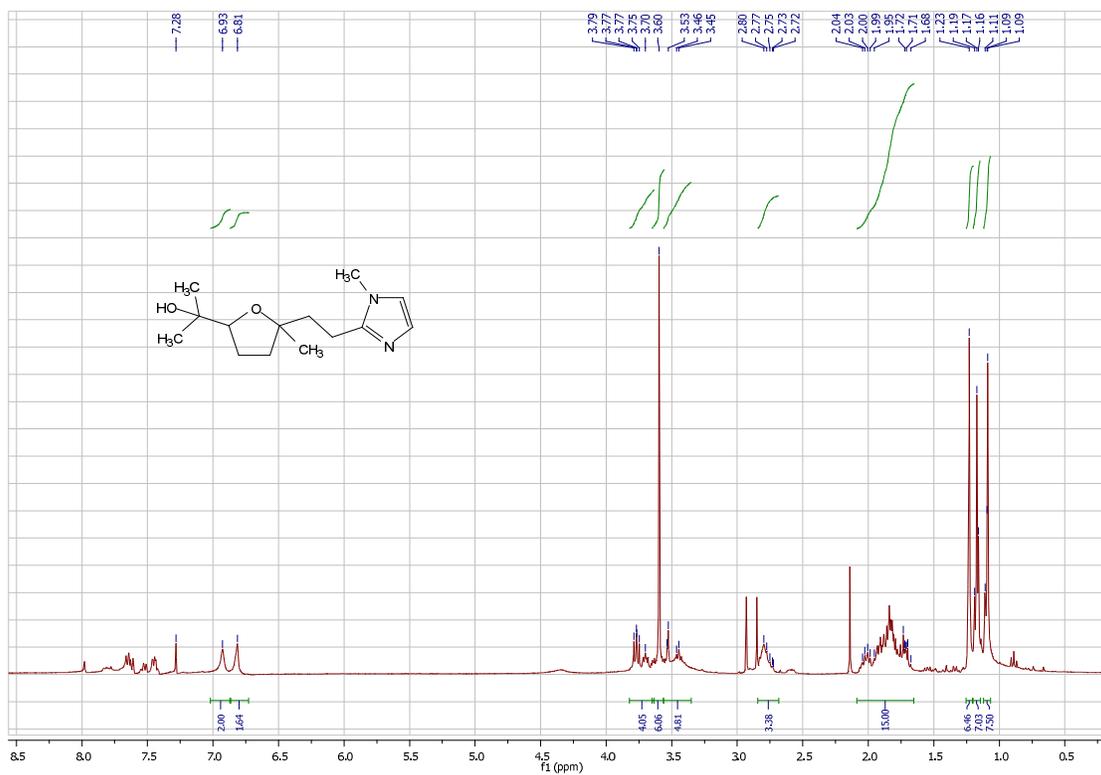
Espectro de ^{13}C RMN do produto 28 (X=PF₆)



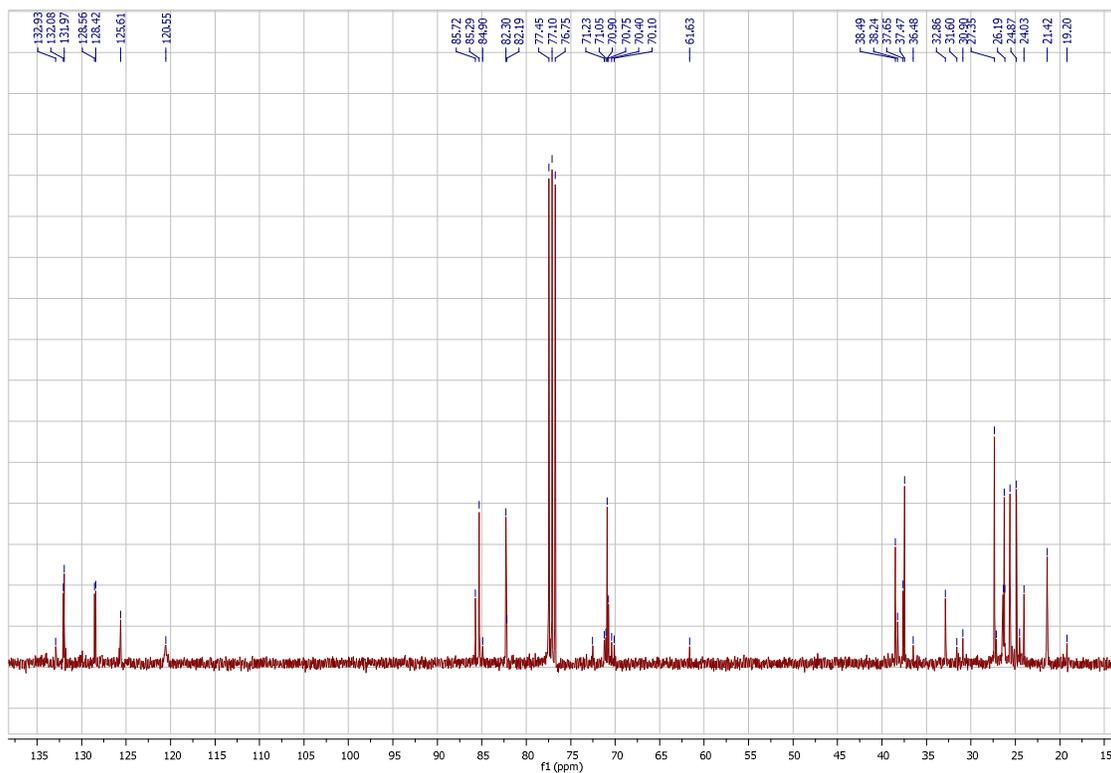
Espectro de HRMN do produto 25



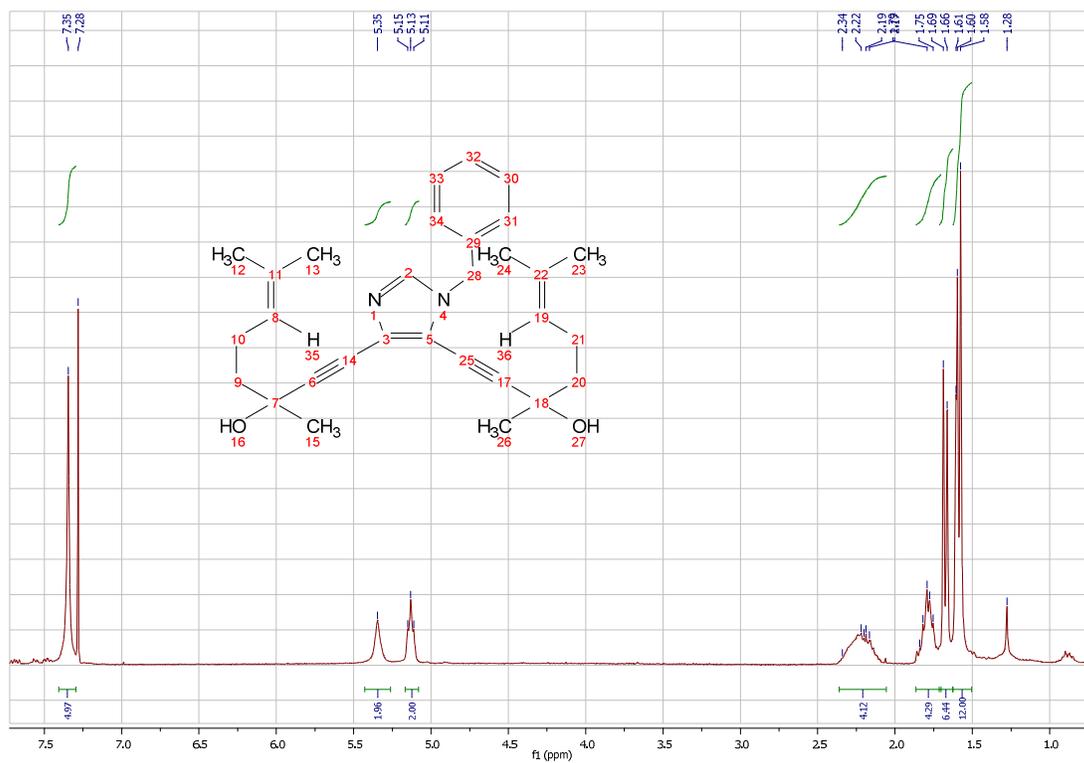
Espectro de ¹³CRMN do produto 25



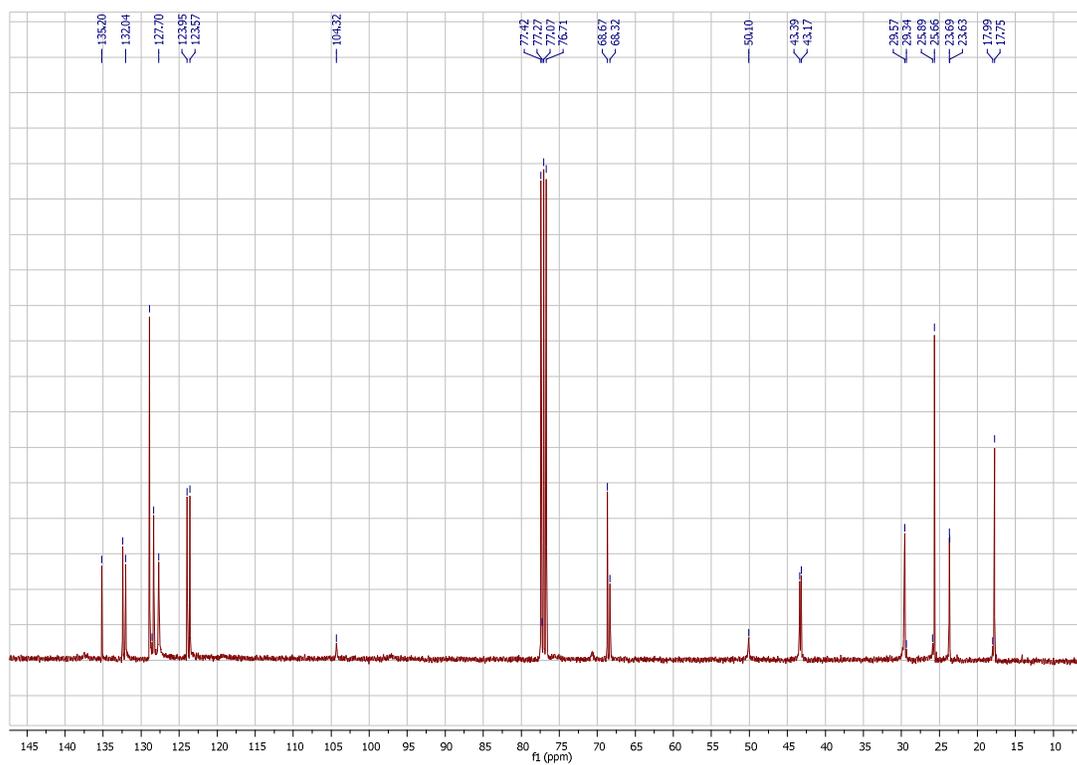
Espectro de HRMN do produto 24



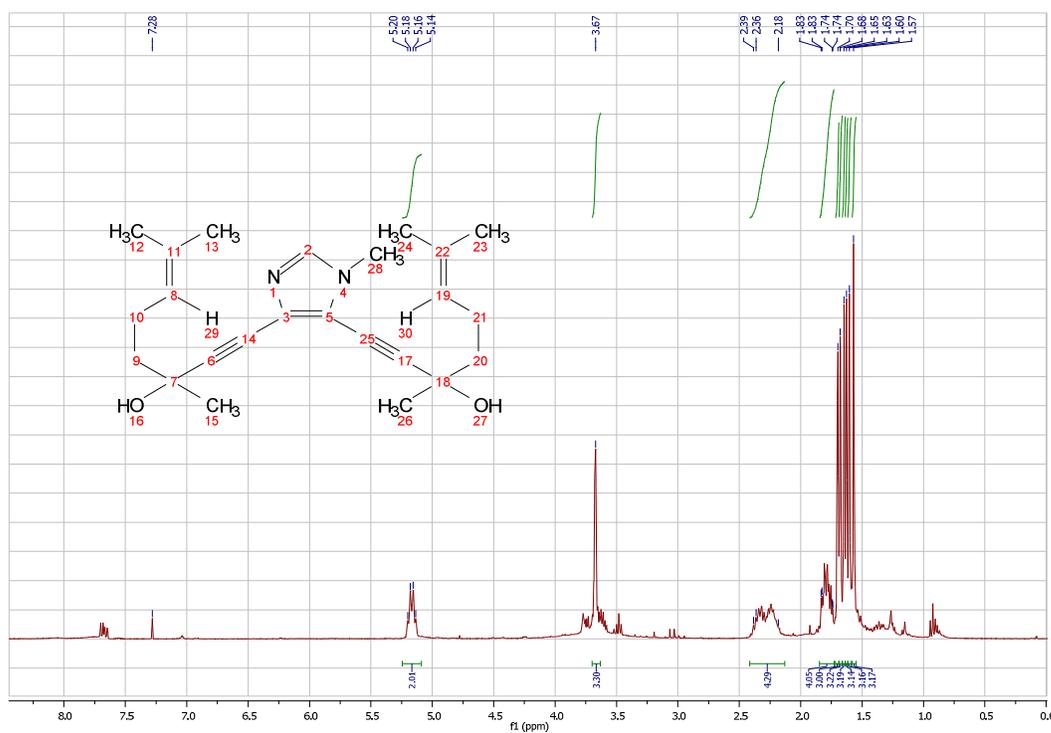
Espectro de ¹³CRMN do produto 24



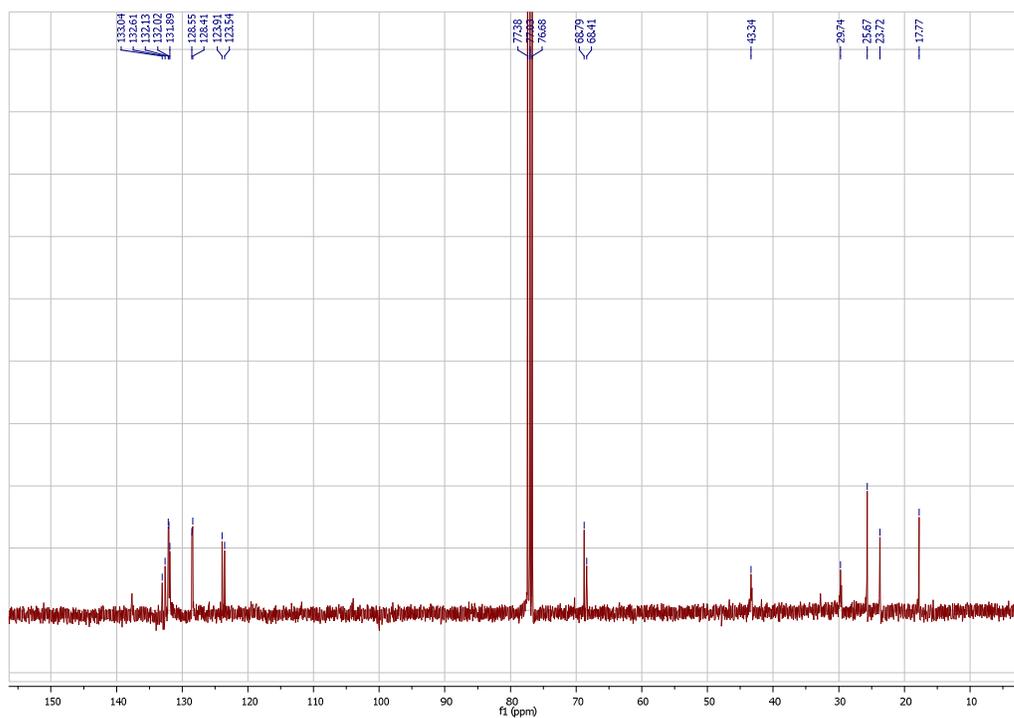
Espectro de HRMN do produto 31 (R=Bn)



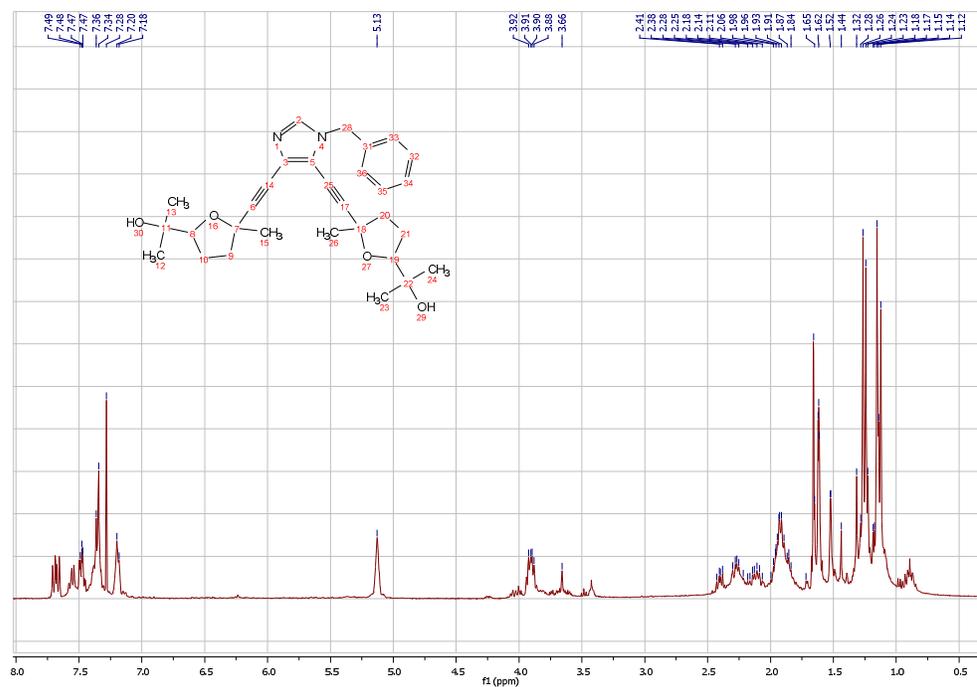
Espectro de ¹³CRMN do produto 31 (R=Bn)



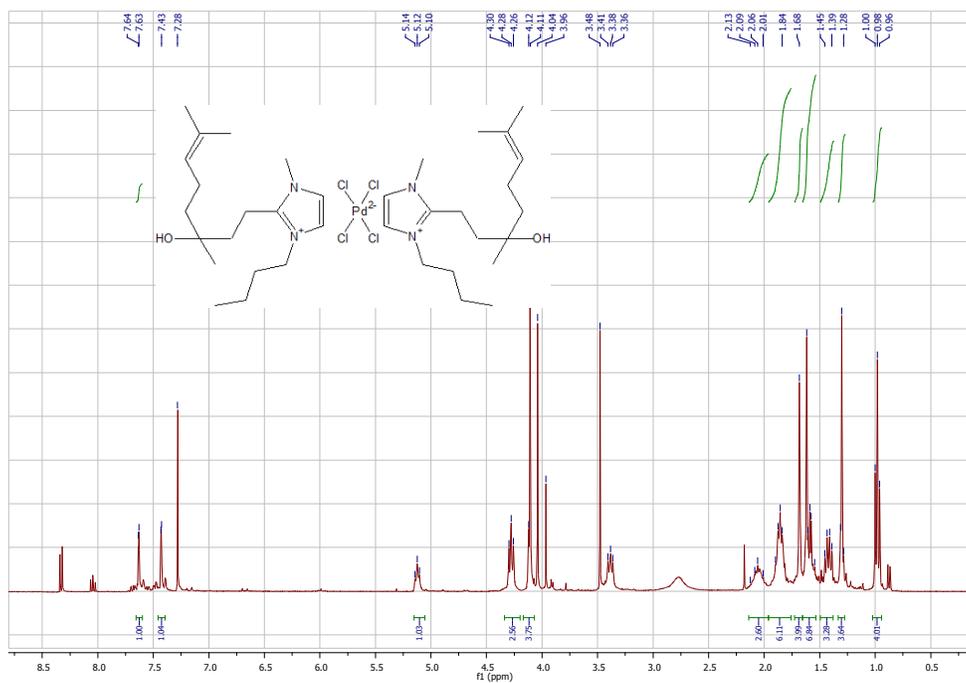
Espectro de HRMN do produto 31 (R=Me)



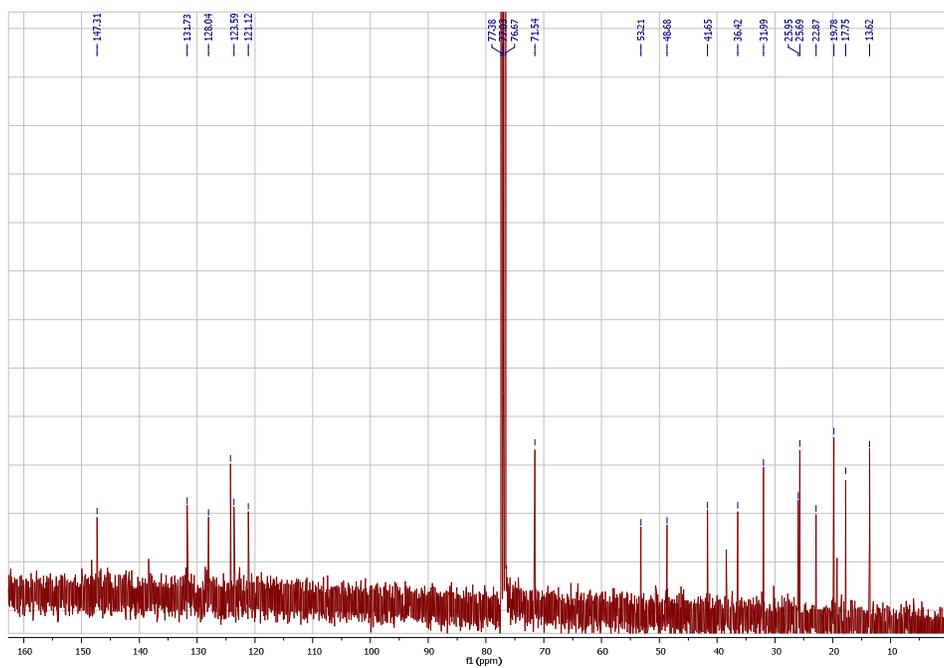
Espectro de ¹³CRMN do produto 31 (R=Me)



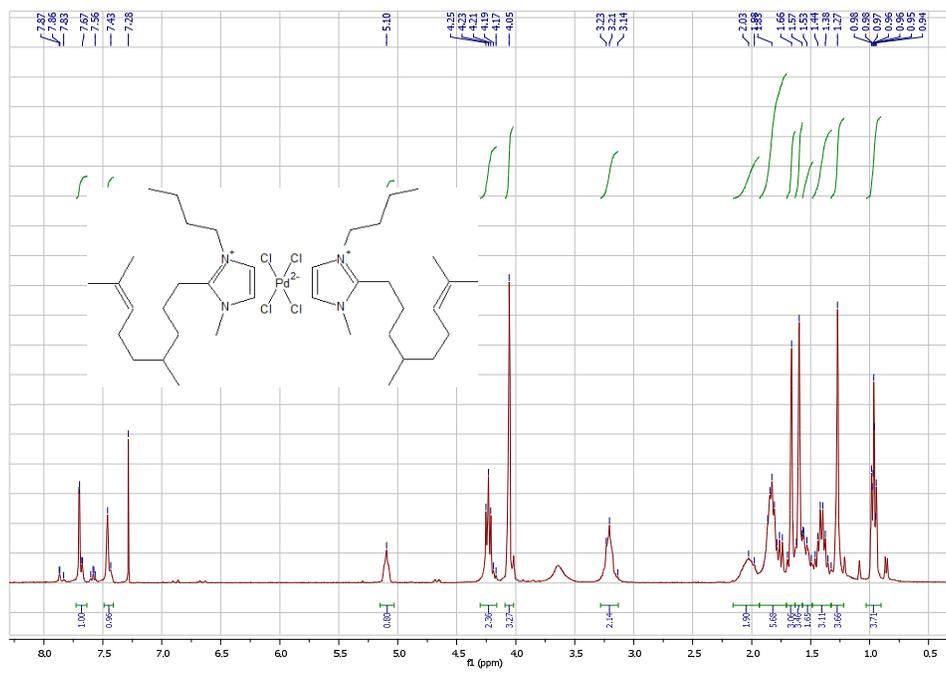
Espectro de HRMN do produto 30



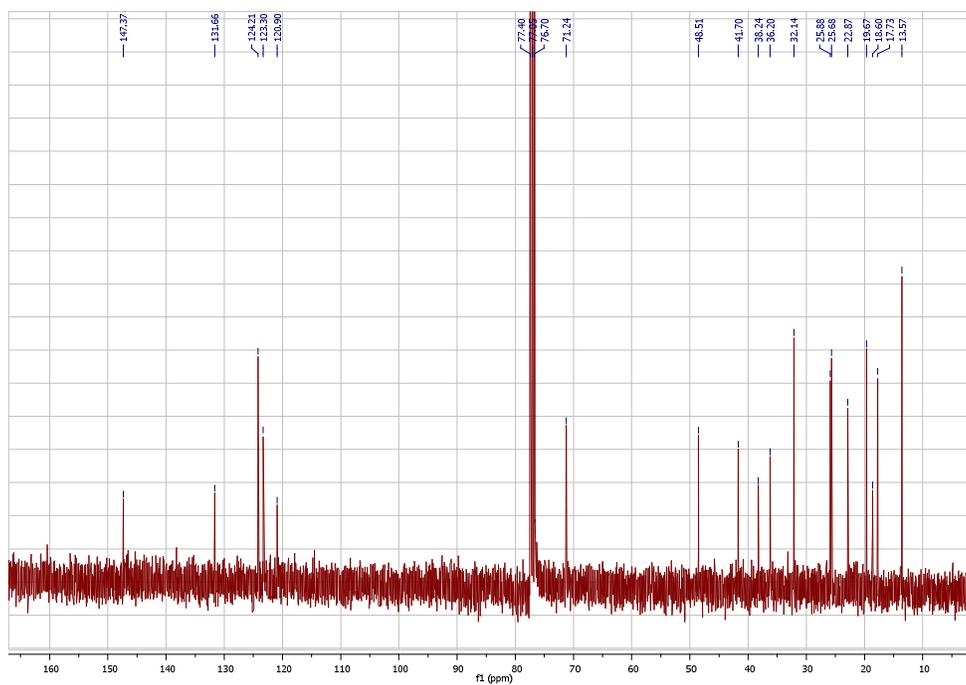
Espectro de HRMN do produto 29d



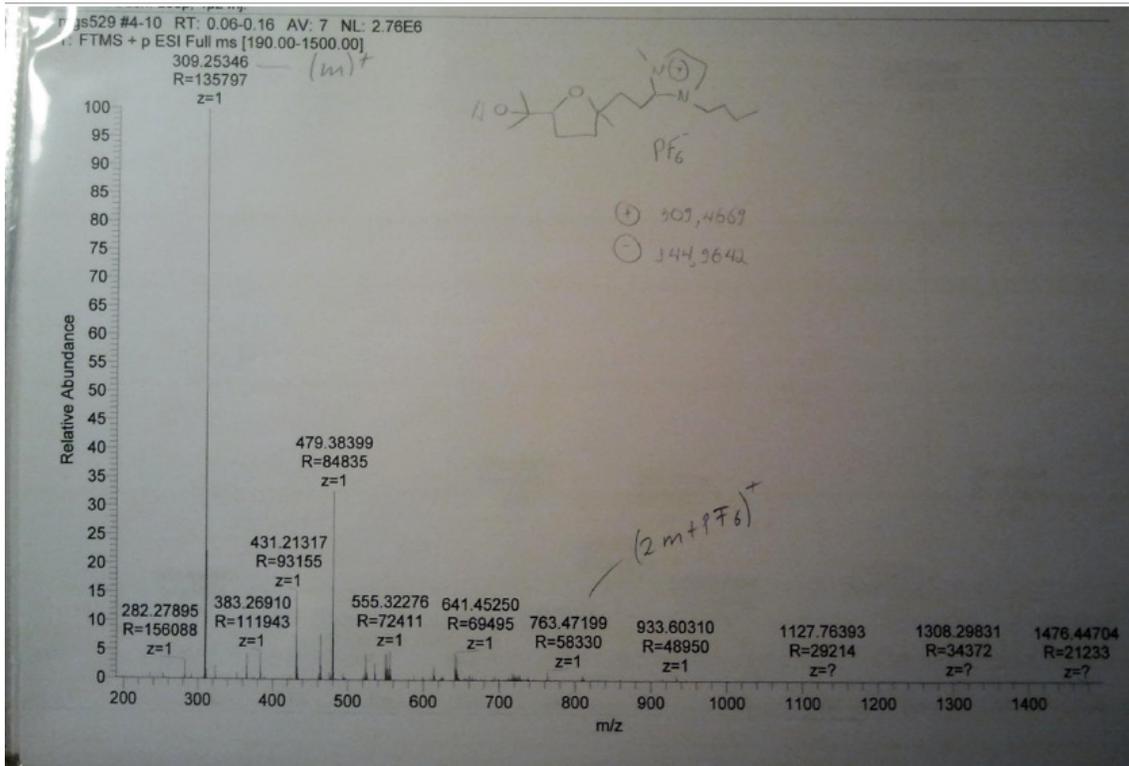
Espectro de ¹³CRMN do produto 29d



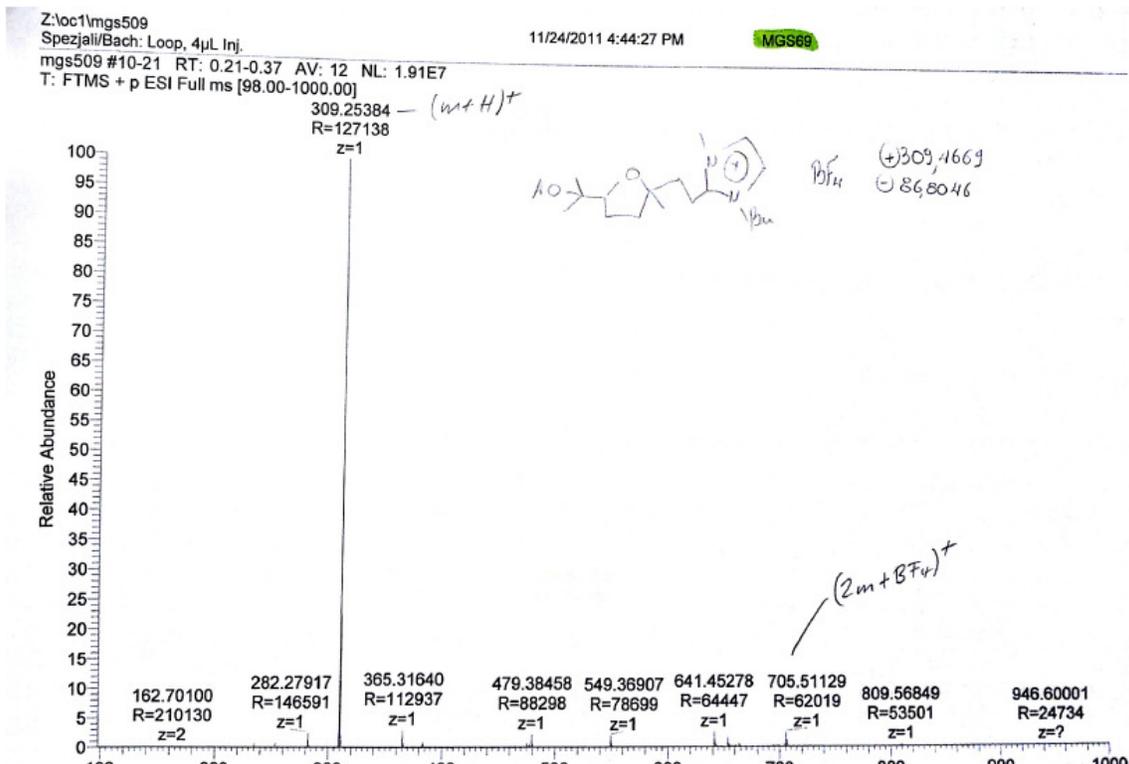
Espectro de HRMN do produto 28d



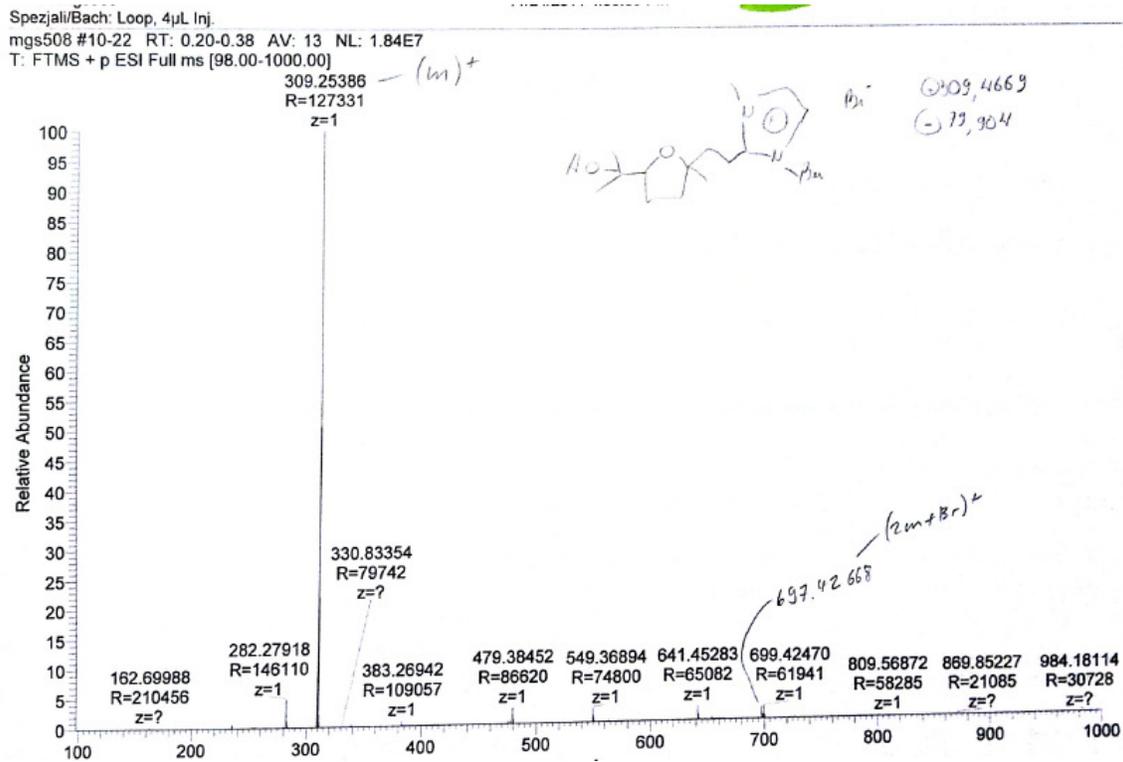
Espectro de ¹³CRMN do produto 28d



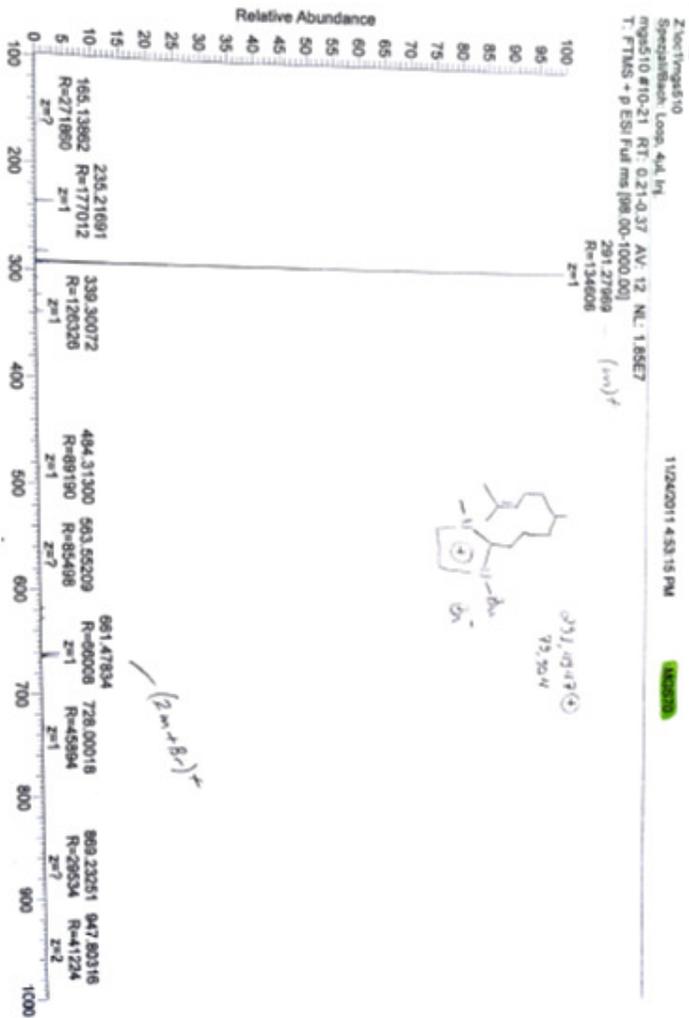
Espectro de massas de alta resolução do produto 27 (X=PF₆)



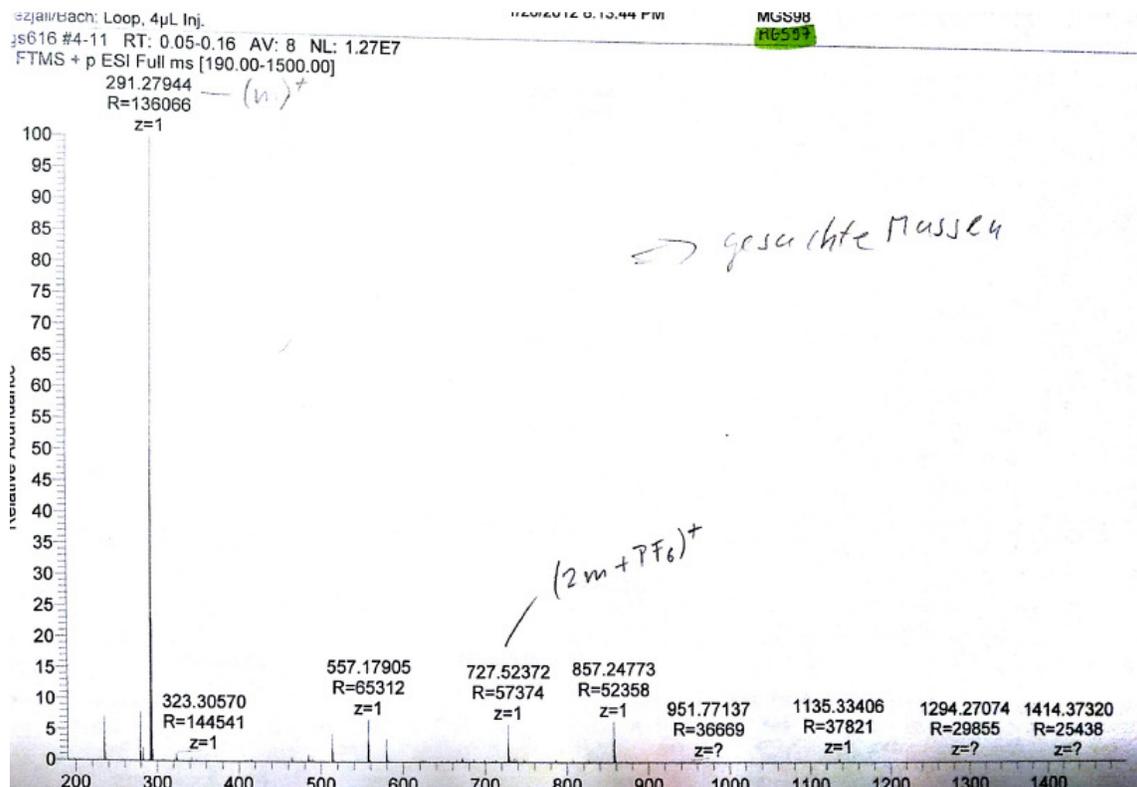
Espectro de massas de alta resolução do produto 27 (X=BF₄)



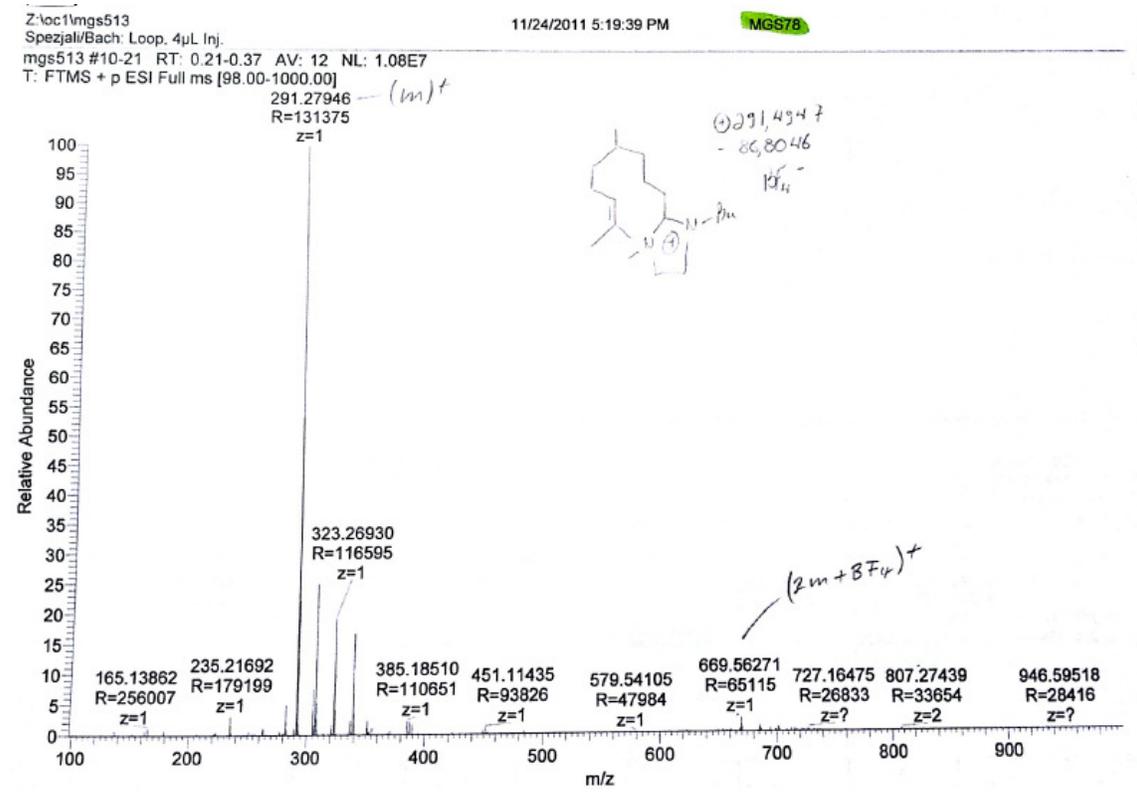
Espectro de massas de alta resolução do produto 27 (X=Br)



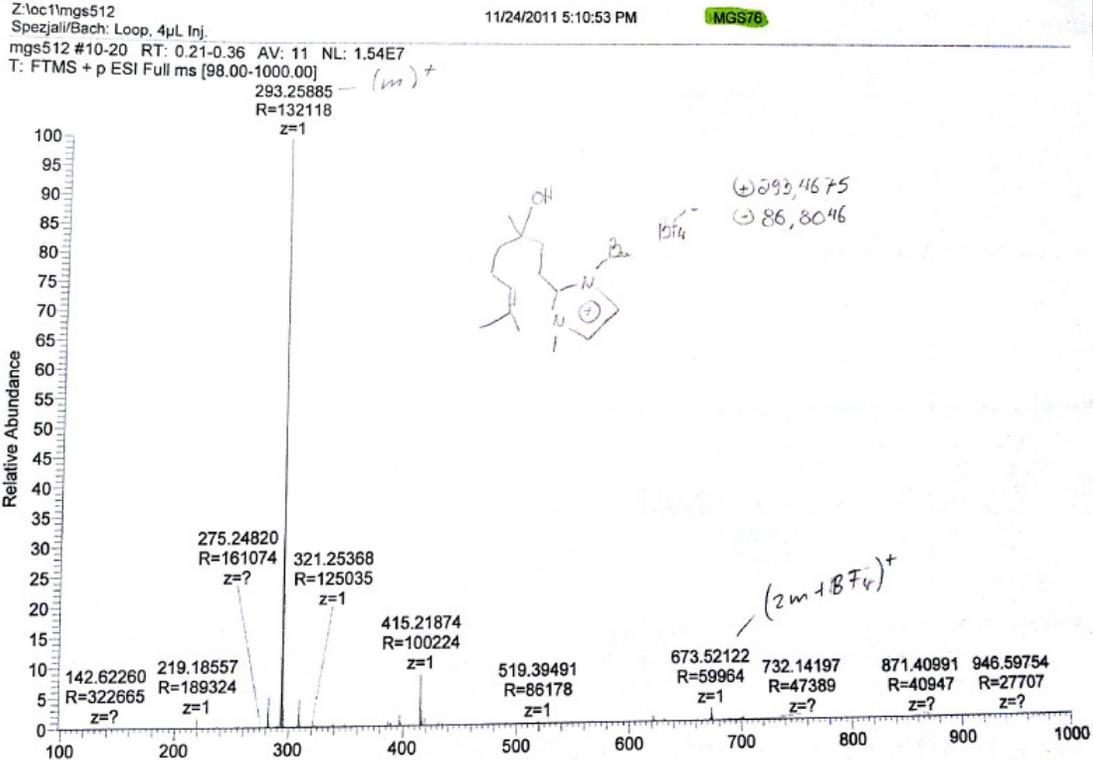
Espectro de massas de alta resolução do produto 28 (X=Br)



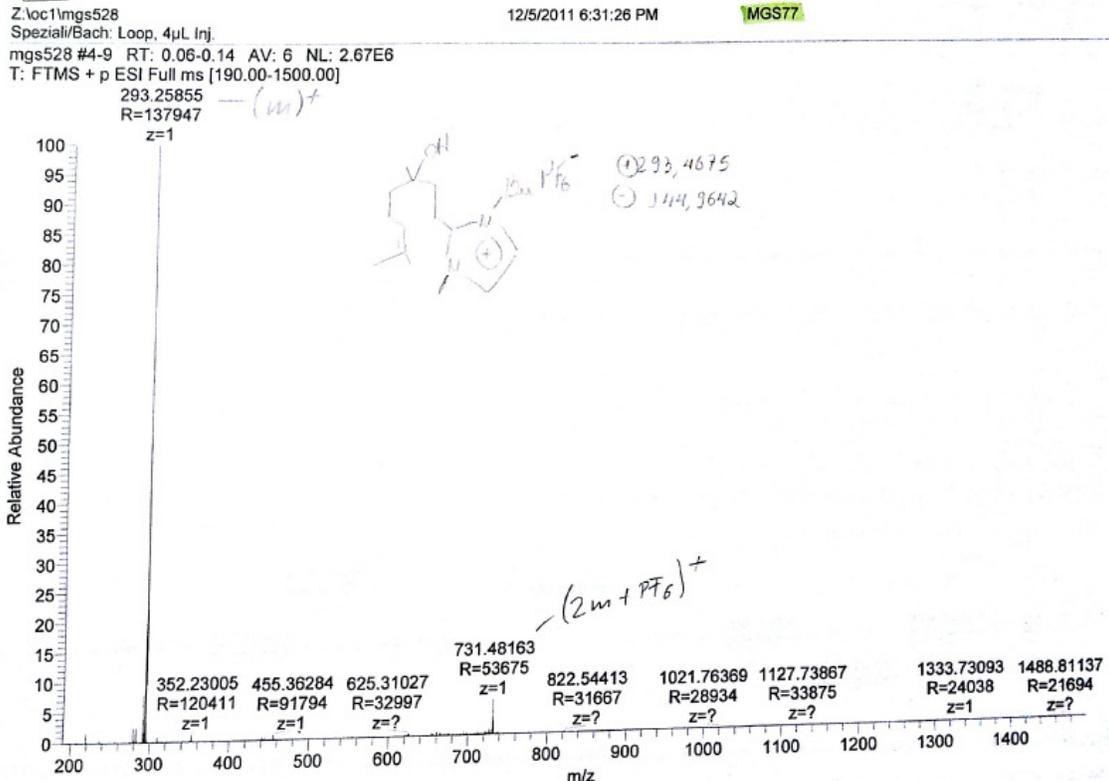
Espectro de massas de alta resolução do produto 28 (X=PF₆)



Espectro de massas de alta resolução do produto 28 (X=BF₄)



Espectro de massas de alta resolução do produto 29 (X=BF₄)

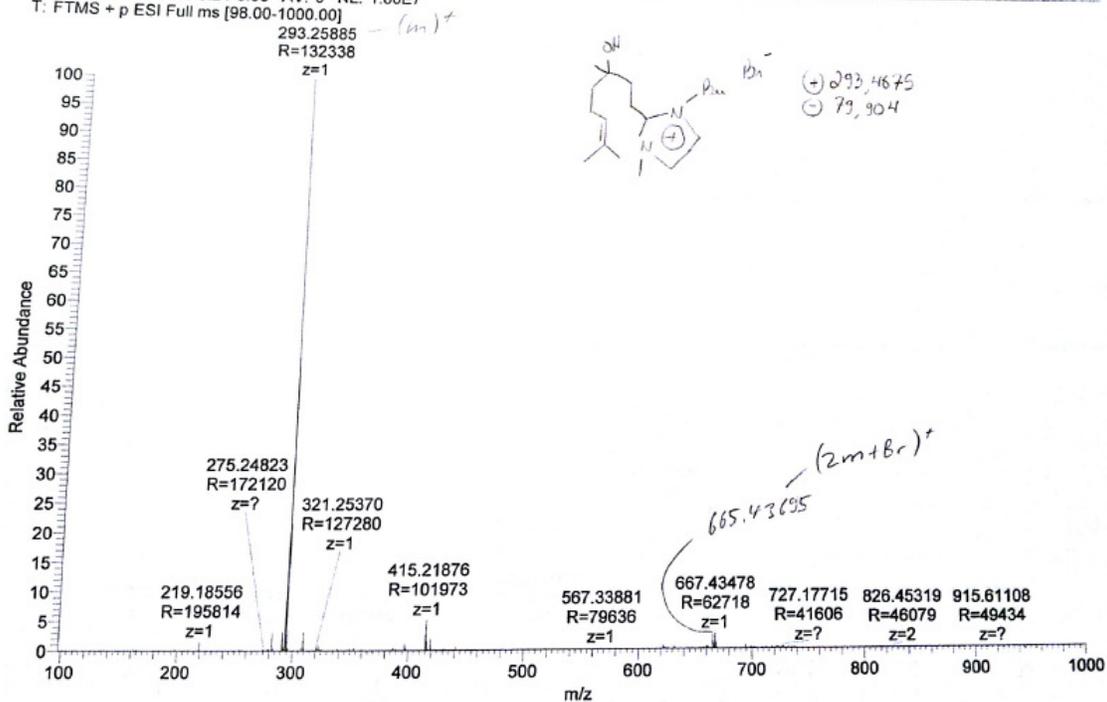


Espectro de massas de alta resolução do produto 29 (X=PF₆)

Z:\loc1\mgs511
 Spezjal/Bach. Loop, 4µL Inj.
 mgs511 #10-18 RT: 0.21-0.33 AV: 9 NL: 1.80E7
 T: FTMS + p ESI Full ms [98.00-1000.00]

11/24/2011 5:02:03 PM

MGS7A



Espectro de massas de alta resolução do produto 29 (X=Br)