



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

**“ESTUDO DA ADIÇÃO DE MICHAEL ENTRE O
ACETOACETATO DE ETILA E CHALCONA VIA
CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (CTF)”**

Regina Celi Vitoriano Lopes

Aluna

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos

Orientador

FORTALEZA

2002

Esta Dissertação foi aprovada como parte dos requisitos necessários a obtenção do Grau de Mestre em Química Orgânica, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca Central encontra-se à disposição dos interessados.

Regina Celi Vitoriano Lopes

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 19/12/2002

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos
Universidade Federal do Ceará – Orientador

Profa. Dra. Antônia Maria das Graças Lopes Citó
Universidade Federal do Piauí

Profa. Dra. Maria da Conceição Ferreira de Oliveira
Universidade Federal do Ceará

Este trabalho foi orientado pelo **Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos** do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade federal do Ceará (UFC).

Esta dissertação é dedicada com o mais profundo carinho e afeição ao Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos.

Sua amizade, dedicação e sabedoria têm me inspirado a ser o melhor que posso ser e a compartilhar o que aprendemos juntos no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais, Dion (in memoriam) e Araceli por iniciarem este trabalho com um grande amor, e aos meus filhos, Livius, Nara e Caio, pela compreensão e carinho, que me levaram ao término deste sonho.

A minha neta, Yasmin, que brotou qual uma rosa neste sonho.

“ Por isso vos digo: não andeis ansiosos pela vossa vida, quanto ao que haveis de comer ou de beber; nem pelo vosso corpo quanto ao que haveis de vestir. Não vos inquieteis com o dia de amanhã, pois o amanhã trará os seus cuidados, basta a cada dia o seu próprio mal. Buscai, pois, em primeiro lugar, o Reino de Deus e sua justiça, e todas estas coisas vos serão acrescentadas.”

AGRADECIMENTOS

Devo iniciar agradecendo a grande oportunidade de vivenciar uma experiência extremamente valiosa, tanto para minha vida profissional quanto para a vida pessoal. Tive a chance de ter como colegas de curso jovens que tinham sido meus alunos na graduação e, que através deles aprendi a importância da simplicidade e praticidade de resolver inúmeras situações, foi uma convivência prazerosa e rica de trocas de conhecimentos. Por outro lado, os meus professores eram os meus colegas de profissão, uma outra experiência interessante, pois em determinadas situações existia uma interseção do colega e do professor, e o somatório de todas essas experiências me fizeram repensar a trajetória da minha vida pessoal como também a avaliação do meu desempenho como docente.

Para a realização deste sonho contei com a dedicação e amizade de muitas pessoas, e seria difícil relacionar todas, mas poderia agradecer especificamente a algumas delas, que de forma mais direta me ajudaram neste caminho.

A todos os colegas do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, pelo incentivo no desenvolvimento deste trabalho, em especial a Ângela Martha que de forma muito carinhosa me fez tomar a decisão de enfrentar salas de aula e laboratório.

Aos amigos Yvone, Telma, Nirla e Andrade, que através de uma inestimável amizade me apoiaram em momentos de dificuldades, sempre com uma palavra amiga.

Aos amigos do horário de almoço, Ângela Martha, Cristina, Gilvandete, Tereza e Marcos, que renovavam as minhas energias com conversas prazerosas, fazendo esquecer o cansaço do laboratório.

À minha amiga Deana, pelo incentivo e amizade sincera.

À minha grande amiga Cristina, também colega de curso, pelo companheirismo de todos esses anos, uma amizade que vai muito além do coleguismo e que pode ser vivenciada deste o início de nossa vida estudantil e profissional.

A todos os meus alunos que se tornaram colegas e, em especial à Grazielle, Mônica, Rosa, Jaqueline, Edigênia, Roberto, Zaide, João Paulo, João Carlos, Furtado e Ernani.

Ao meu amigo, que também foi aluno, Hércio, pela ajuda na computação deste trabalho e principalmente pelo incentivo e carinho.

Aos Professores do Curso de Pós-graduação em Química Orgânica da Universidade Federal do Ceará, em especial a Otilia, pelo carinho com que resolvia todas as dificuldades que se apresentavam durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos do laboratório, que tornaram este percurso mais leve, pois sempre se encontravam disponíveis para ajudar naquilo que fosse preciso.

À Mundinha, Lana e Célia pelos auxílios laboratoriais e burocráticos.

À Profa Dra Líliliana Marzorati do Instituto de Química da USP, pelos reagentes e catalisadores cedidos.

Aos funcionários do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará, pelos diversos serviços prestados.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	I
LISTA DE TABELAS	IV
ABREVIATURAS	VI
RESUMO	VII
ABSTRACT	IX
CAPÍTULO 1	
1. Introdução	01
CAPÍTULO 2	
2. Revisão bibliográfica	03
2.1. Aspectos gerais da reação de Michael	03
2.1.1. Anelação de Robinson	08
2.1.2. Reações Tandem-Michael	12
2.2. Catálise de transferência de fase	16
2.2.1. Catálise de transferência de fase líquido/líquido (CTF-LL)	19
2.2.2. Catalisadores de transferência de fase	22
2.2.3. Fatores que afetam o coeficiente de partição do catalisador	24
2.2.4. Catálise de transferência de fase sólido/líquido (CTF-SL)	35
2.3. Reações de adição de Michael, um exemplo de CTF-SL	39
CAPÍTULO 3	
3. Resultados e discussão	43
CAPÍTULO 4	
4. Conclusões	53

CAPÍTULO 5

5. Parte experimental e determinação estrutural	54
5.1. Instrumentos	54
5.2. Solventes e Reagentes	54
5.2.1. Solventes utilizados	54
5.2.2. Reagentes utilizados	54
5.2.3. Catalisadores utilizados	54
5.2.4. Sílicas utilizadas	55
5.3. Preparação dos reagentes	55
5.3.1. Preparação da benzalacetofenona (chalcona)	55
5.3.2. Determinação estrutural da benzalacetofenona (chalcona)	56
5.4. Preparação dos produtos de adição de Michael	62
5.4.1. Procedimento geral da reação de adição do acetoacetato de etila a chalcona	62
5.4.2. Purificação dos produtos obtidos	62
5.4.3. Determinação estrutural do aduto de Michael, 2-acetil-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etila (composto 5)	63
5.4.4. Determinação estrutural do 2-etóxi-3,5-difenil-5-hidroxicicloexanona (composto 6)	76

CAPÍTULO 6

6. Referências bibliográficas	94
-------------------------------	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Estrutura da Helicina.	03
FIGURA 2 -	Influência da polaridade do solvente na velocidade de reação do metanossulfato de <i>n</i> -octila com brometo, sob CTF .	34
FIGURA 3 -	Influência da polaridade do solvente na velocidade de reação de etilação da desoxibenzoína.	35
FIGURA 4 -	Estrutura do brometo de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilefedrínio.	41
FIGURA 5 -	Estrutura do brometo de <i>N</i> -(-trifluorometil)benzilcinchonínio.	41
FIGURA 6 -	Representação do estado de transição que leva ao aduto de Michael (5).	47
FIGURA 7 -	Representação do estado de transição que leva ao produto ciclizado (6).	48
FIGURA 8 -	Representação do estado de transição que envolve o cátion do catalisador TEBAC na obtenção de (6).	51
FIGURA 9 -	Espectro de absorção na região do I.V. (KBr) da chalcona.	57
FIGURA 10 -	Espectro de RMN ¹ H (500MHz, CDCl ₃) da chalcona.	58
FIGURA 10a -	Expansão da região δ _H 7,2 – 8,0 ppm.	59
FIGURA 11 -	Espectro de RMN ¹³ C (125MHz, CDCl ₃) da chalcona.	60
FIGURA 12 -	Espectro de RMN ¹³ C-DEPT 135° (125MHz, CDCl ₃) da chalcona	61
FIGURA 13 -	Espectro de absorção na região do I.V. (KBr) do aduto de Michael (5).	67
FIGURA 14 -	Espectro de RMN ¹ H (500MHz, CDCl ₃) do aduto de Michael (5).	68
FIGURA 14a -	Expansão da região δ _H 3,3 – 4,2 ppm do aduto de Michael (5).	69
FIGURA 15 -	Espectro de RMN ¹³ C (125MHz, CDCl ₃) do aduto de Michael (5)	70
FIGURA 16 -	Espectro de RMN ¹³ C-DEPT 135° (125MHz, CDCl ₃) do aduto de Michael (5).	71
FIGURA 17 -	Representação da conformação de Newman, entre os carbonos C ₄ e C ₅ , do aduto de Michael (5).	64

FIGURA 18 -	Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC – ($^1J_{\text{CH}}$) do aduto de Michael (5).	72
FIGURA 19 -	Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, n=2 e 3) do aduto de Michael (5).	73
FIGURA 19a -	Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, n=2 e 3) expandido entre δ_{H} 1,8 – 4,4 ppm e δ_{C} 165 – 205 ppm do aduto de Michael (5).	74
FIGURA 19b -	Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, n=2 e 3), expandido entre δ_{H} 3,1 – 4,4 ppm e δ_{C} 40 – 70 ppm do aduto de Michael (5).	75
FIGURA 20 -	Representação das correlações observadas no espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, n=2 e 3) entre o carbono C ₂ e os hidrogênios H ₃ e H ₁ , o carbono C ₆ e os hidrogênios H ₅ e H ₄ , do aduto de Michael (5).	66
FIGURA 21 -	Representação das correlações observadas no espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, n=2 e 3) entre o carbono C ₃ e os hidrogênios H ₄ , H ₅ e H ₁ , o carbono C ₅ e os hidrogênios H ₄ e H ₃ , do aduto de Michael (5).	66
FIGURA 22 -	Espectro de absorção na região do I.V. (KBr) do produto ciclizado (6).	83
FIGURA 23 -	Espectro de RMN ^1H (500MHz, CO(CD ₃) ₂) do produto ciclizado (6)	84
FIGURA 23a -	Expansão da região δ_{H} 2,0 – 4,5 ppm.	85
FIGURA 24 -	Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CO(CD ₃) ₂) do produto ciclizado (6)	86
FIGURA 25 -	Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125MHz, CO(CD ₃) ₂) do produto ciclizado (6)	87
FIGURA 26 -	Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC – ($^1J_{\text{CH}}$) do produto ciclizado (6).	88
FIGURA 26a -	Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC – ($^1J_{\text{CH}}$), expandido entre δ_{H} 2,0 – 4,2 ppm e δ_{C} 40 – 70 ppm do produto ciclizado (6).	89

- FIGURA 27 -** Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, $n=2$ e 3) do produto ciclizado (6). 90
- FIGURA 27a -** Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, $n=2$ e 3), expandido entre δ_{H} 2,0 – 4,3 ppm e δ_{C} 170 – 210 ppm do produto ciclizado (6). 91
- FIGURA 27b -** Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, $n=2$ e 3), expandido entre δ_{H} 2,0 – 4,3 ppm e δ_{C} 40 – 80 ppm do produto ciclizado (6). 92
- FIGURA 27c -** Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, $n=2$ e 3), expandido entre δ_{H} 2,5 – 4,3 ppm e δ_{C} 120 – 150 ppm do produto ciclizado (6). 93
- FIGURA 28 -** Representação das correlações observadas no espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH},n=2}$ e 3) entre o carbono C_2 e os hidrogênios H_3 e H_1 , o carbono C_7 e os hidrogênios H_3 , H_4 e H_8 , do produto ciclizado (6). 79
- FIGURA 29 -** Representação das correlações observadas no espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH},n=2}$ e 3) entre o carbono C_3 e os hidrogênios H_4 , H_5 e H_{1a} , o carbono C_6 e os hidrogênios H_1 , H_5 , do produto ciclizado (6). 80
- FIGURA 30 -** Representação das correlações observadas no espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH},n=2}$ e 3) entre o carbono C_1 e os hidrogênios, H_5 e $\text{H}_{\text{hidroxílico}}$, o carbono C_4 e os hidrogênios H_3 , H_5 , o carbono C_5 e os hidrogênios H_1 , H_3 e H_4 , do produto ciclizado (6). 81
- FIGURA 31 -** Representação das correlações observadas no espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH},n=2}$ e 3) entre o carbono C_{10} e os hidrogênios H_3 e H_{5a} , o carbono C_{16} e o hidrogênio H_1 , do produto ciclizado (6). 81
- FIGURA 32 -** Representação das correlações observadas no espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH},n=2}$ e 3) entre o carbono C_8 e o hidrogênio H_9 , o carbono C_9 e o hidrogênio H_8 , do produto ciclizado (6). 82

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Valores de pK_a para alguns compostos dicarbonílicos e análogos.	05
TABELA 2 -	Alguns exemplos de catalisadores.	23
TABELA 3 -	Constantes de velocidade para a reação do íon tiofenóxido com o brometo de octila em benzeno/água.	26
TABELA 4 -	Influência dos grupos alquilas dos sais de trifenilalquilfosfônio na relação $\alpha = [QX]_{orgânica}/[QX]_{aquosa}$, num sistema água/clorofórmio	27
TABELA 5 -	Atividade catalítica de vários sais de amônio quaternário sob CTF na reação de desidrocloreção de 1,1,2,2,3-pentacloropentano com hidróxido de sódio aquoso.	28
TABELA 6 -	Energia livre de transferência de íons haletos de água para acetonitrila e dimetilsulfóxido.	29
TABELA 7 -	Influência da distância interiônica (r) e da constante dielétrica (ϵ) nas velocidades de reação do par iônico.	32
TABELA 8 -	Comparação das energias de interação cátion-ânion para vários sais de brometo.	33
TABELA 9 -	Velocidade de reação do cloreto de benzila com cianeto de potássio a 85 °C na presença e ausência de água, utilizando 18-éter-coroa-6.	36
TABELA 10 -	Ésteres N -(trifluoroacetil)-2-aminocarboxílicos (3), $RCH(NHCOCF_3)CO_2R^1$, preparado sob condições de CTF-SL, a 80 °C.	37
TABELA 11 -	Reações com 2-fenilcicloexanona.	41
TABELA 12 -	Reações com 2-oxocicloexanocarboxilato de etila.	42
TABELA 13 -	Reação do acetoacetato de etila com a chalcona, sob condições variadas.	44
TABELA 14 -	Estudo da reação do acetoacetato de etila e chalcona com vários catalisadores	49

TABELA 15 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C e correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ [$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC $^1J_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC - $^nJ_{\text{CH}}$ n = 2 e 3] do composto **5**. 65

TABELA 16 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C e correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ [$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC $^1J_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC - $^nJ_{\text{CH}}$ n = 2 e 3] do composto **6**. 78

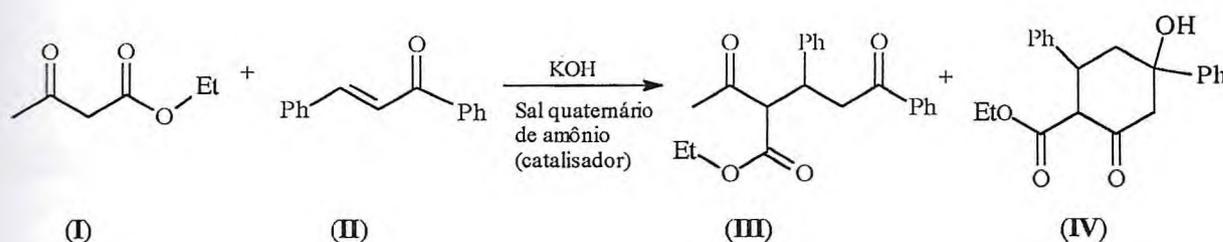
ABREVIATURAS

Adogen -	Cloreto de metiltrialquil(C ₈ -C ₁₀)amônio
Aliquat® 336 -	Cloreto de metiltrioctilamônio
BB -	Broad Band
Bu -	Butila
CBTBA -	Cloreto de <i>N</i> -benziltributilamônio
CTAB -	Brometo de cetiltrimetilamônio
CTF -	Catálise de Transferência de Fase
CTF-GL -	Catálise de Transferência de Fase – Gás-líquido
CTF-LL -	Catálise de Transferência de Fase – Líquido-líquido
CTF-SL -	Catálise de Transferência de Fase – Sólido-líquido
DEPT -	Distortion Enhancement by Polarization Transfer
DMSO -	Dimetil sulfóxido
Et -	Etila
HMBC -	Heteronuclear Multiple-Bond Connecivity
HMPA -	Hexametilfosforamida
HMQC -	Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence
I.V. -	Infravermelho
<i>J</i> -	Constante de acoplamento
Me -	Metila
p.f. -	Ponto de fusão
Ph -	Fenila
ppm -	Parte por milhão
<i>p</i> -TsOH -	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
RMN ¹³ C -	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹ H -	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
TBAH -	Hidrogenossulfato de tetrabutylamônio
TEBAC -	Cloreto de <i>N</i> -benziltriethylamônio
THF -	Tetra-hidrofurano
TRITON B -	Hidróxido de <i>N</i> -benziltriethylamônio
Ts -	Tosila
δ -	Deslocamento químico

RESUMO

A reação de Michael entre o acetoacetato de etila (I) e chalcona (II), sob condição de catálise de transferência de fase sólido-líquido (CTF-SL), na ausência de solvente, levou a formação do aduto de Michael (III) e um produto ciclizado (IV), esquema I.

ESQUEMA I



Foram realizados vários experimentos em diversas condições objetivando obter os produtos (III) e (IV) com rendimento global maximizado. Dessa forma, foram estudadas as seguintes variáveis: tempo de reação, temperatura, proporção doador/aceptor, presença ou ausência de catalisador de transferência de fase. Cabe ressaltar que todas as reações realizadas neste trabalho tiveram a velocidade aumentada pela ação do catalisador de transferência de fase.

Em um primeiro estágio, as condições reacionais foram otimizadas na presença do cloreto de *N*-benziltriethylamônio (TEBAC), a saber: 60 °C, 15 min de reação, proporção doador/aceptor 1:1, em que os produtos foram obtidos em um rendimento global de 99%. Em seguida, utilizando as condições acima estabelecidas, foram testados vários catalisadores, tabela 14.

Tabela 14: Estudo da reação do acetoacetato de etila e chalcona com vários catalisadores

Entrada	Catalisador	(III)	$\eta\%$ (IV)	Proporção III:IV	Rendimento Total
1	TEBAC	10	89	1 : 8,9	99
2	TBAH	23	76	1: 3,3	99
3	CTAB	30,5	56,2	1: 1,8	89
4	CBTBA	28,8	16,4	1,8 : 1	45,1
5	Aliquat [®] 336	57,1	2,4	23,8 : 1	59,5

Catalisadores: TEBAC – cloreto de *N*-benziltriethylamônio; TBAH – hidrogenossulfato de tetrabutylamônio; CTAB – brometo de cetiltrimethylamônio; CBTBA – cloreto de *N*-benziltributylamônio; Aliquat[®]336 – Cloreto de metiltriocetylamônio.

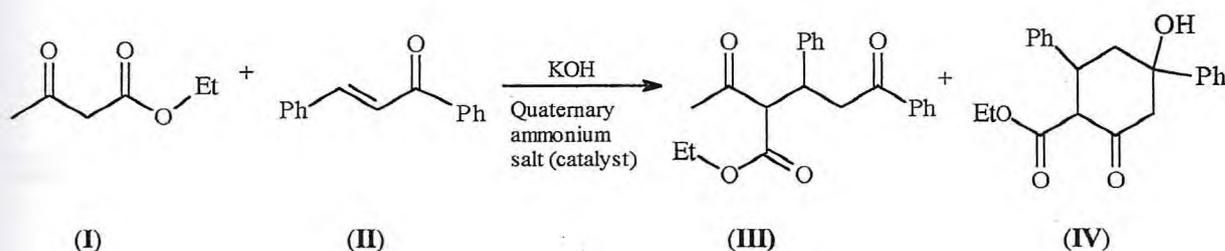
Os catalisadores mais eficientes foram o TEBAC e TBAH (**entradas 1 e 2**). O CTAB (**entrada 3**) apresentou uma eficiência intermediária, enquanto que o CBTBA e o Aliquat[®]336 foram os menos efetivos. Tais resultados foram racionalizados com base nos fatores lipofilicidade e acessibilidade dos catalisadores supracitados.

Finalmente, os resultados referentes às proporções **III:IV** foram racionalizados com base na sugestão de um estado de transição cíclico de seis membros que leva ao produto ciclizado (**IV**), envolvendo uma quelação com o cátion quaternário do catalisador (Q^+).

ABSTRACT

The Michael addition reaction under solid/liquid phase transfer catalysis (SL-PTC), solvent free, of ethyl acetoacetate (I) to chalcone (II) afforded Michael adduct (III) and a compound (IV), via intramolecular cyclization of the parent adduct, **scheme I**.

SCHEME I



Careful examination of various parameters including reaction time, temperature, ratio of donor/acceptor, presence or absence of phase transfer catalyst allowed us to determine optimal experimental condition in order to achieve maximum global yield of (III) and (IV). It should also be mentioned that, in all cases, the rate of the reactions, reported here, were increased in presence of a phase transfer catalyst.

Previously, the optimization of the Michael reaction was carried out in the presence of *N*-benzyltriethylammonium chloride (TEBAC). Temperature of 60 °C, 15 min. of reaction time, ratio of donor/acceptor 1:1 proved to be the optimum conditions to obtained (III) and (IV) in 99% of global yield.

Using the above described conditions, the performance of several ammonium salts was compared, **table 14**.

Table 14: Michael addition of ethyl acetoacetate(I) to chalcone (II). Performance of some ammonium salts.

Entry	Catalyst	η % (III)	η % (IV)	Ratio III:IV	Yield Total
1	TEBAC	10	89	1 : 8,9	99
2	TBAH	23	76	1: 3,3	99
3	CTAB	30,5	56,2	1: 1,8	89
4	CBTBA	28,8	16,4	1,8 : 1	45,1
5	Aliquat [®] 336	57,1	2,4	23,8 : 1	59,5

Catalysts: TEBAC – *N*-benzyltriethylammonium chloride; TBAH – tetrabutylammonium hydrogen sulfate; CTAB – hexadecyltrimethylammonium bromide; CBTBA – *N*-benzyltributylammonium chloride; Aliquat[®]336 – methyltrioctylammonium chloride.

The best results were obtained by the catalysts TEBAC and TBAH (**entry 1 and 2**) as compared to CTAB (**entry 3**) while CBTBA and Aliquat[®]336 were shown to be less efficient. These results were interpreted on the basis of the organophilicity and accessibility properties of the ammonium salts.

Finally, in the order to explain the results concerning to ratio of **III:IV**, it was possible to suggest a six member cyclical transition state, which leads to a compound (**IV**) involving the participation of the quaternary cation of the catalyst.

Capítulo 1

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Em uma síntese orgânica podem ocorrer várias transformações na estrutura de uma molécula, e dentre estas transformações, uma das mais importantes é a formação da ligação carbono-carbono. A contribuição de Michael em reações deste tipo foi de grande relevância, quando este relatou os trabalhos realizados em adição de carbânions a compostos carbonílicos α,β -insaturados. Com o desenvolvimento da síntese orgânica a reação de Michael se tornou uma das principais reações para a formação da ligação carbono-carbono e de extrema importância na síntese de moléculas complexas, tais como esteróides e terpenos.^{10,11,13,14,17-20}

A partir dos anos 90, a preocupação com a proteção ambiental incentivou uma pesquisa que tivesse benefícios científicos e econômicos, sem agredir o meio ambiente. Terminologias como tecnologia limpa, processo limpo, síntese limpa e química verde tem se tornado muito freqüente na literatura, nos últimos anos.²⁸⁻³⁰ Neste contexto a Catálise de Transferência de Fase (CTF) atende aos princípios da Química Verde, bem como reúne as vantagens inerentes a um sistema catalítico, tais como: aceleração cinética, altos rendimentos e condições reacionais brandas.³⁰

Nas reações de adição de Michael sob CTF a possibilidade de ocorrerem reações secundárias como condensações, rearranjos, isomerizações e polimerizações são minimizadas, como também podem ser realizadas na ausência de solventes, em um procedimento com simplicidade operacional.

Tais vantagens aliadas a facilidade de remoção do catalisador do meio reacional, fazem com que a CTF atenda aos princípios da Química Verde, e seja uma técnica eficiente para a realização da reação de Michael.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivos centrais:

- (i) otimizar as condições para a reação entre acetoacetato de etila e a chalcona sob condições de Catálise de Transferência de Fase, usando um sistema sólido-líquido (CTF-SL).
- (ii) selecionar o catalisador adequado para a reação em estudo.
- (iii) estudar os fatores que influenciam as condições estabelecidas em (i) e (ii).

Este trabalho divide-se em três partes:

- (i) Revisão bibliográfica abrangendo os fundamentos da reação de Michael, considerações gerais sobre a reação de anelação de Robinson e reações tandem-Michael, como também, os aspectos gerais da catálise de transferência de fase.
- (ii) Apresentação e discussão dos resultados, por nós, obtidos nas adições de Michael sob condições de CTF do acetoacetato de etila a chalcona e conclusões.
- (iii) Parte experimental incluindo as determinações estruturais dos produtos da reação de Michael com a apresentação dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e Infravermelho.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ASPECTOS GERAIS DA REAÇÃO DE MICHAEL

Arthur Michael foi o primeiro pesquisador a introduzir os conceitos termodinâmicos aplicado a reações orgânicas.¹ A comunidade química européia o consagrou como o primeiro químico americano teórico, no início do século XX.

Michael foi um químico orgânico sintético de valor inestimável. Foi o primeiro a sintetizar um glicosídeo natural, a helicina² (fig. 1), em 1879. Tal síntese passou a ser um caminho sintético padrão para preparação dos compostos desta classe de produtos naturais.

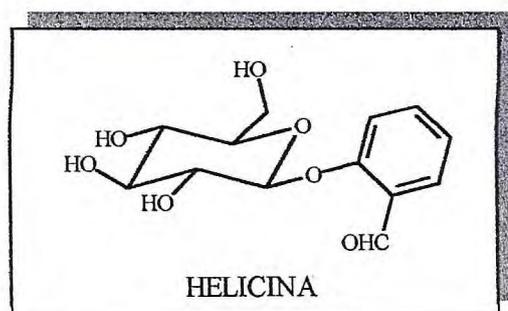


Figura 1

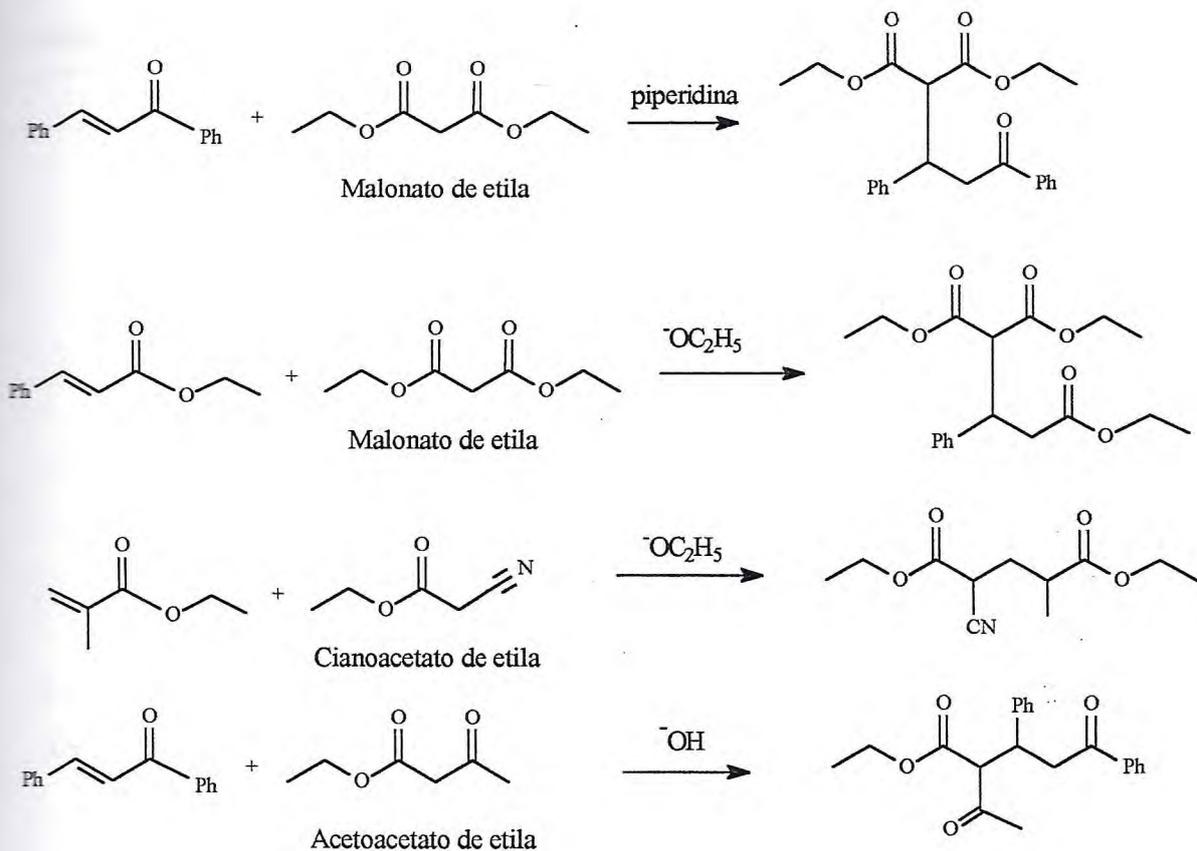
De todos os trabalhos por ele realizados, o mais excepcional foi à adição conjugada dos derivados dos ésteres malônico, acetoacético e cianoacético a ésteres ou cetonas α,β -insaturados.³ Esta reação é conhecida como a reação de adição de Michael.

Apesar das reações de adição conjugada terem sido primeiro relatadas por Komnenos⁴ e Claisen,⁵ foi Michael quem as estudou com maiores detalhes, o que pode ser constatado pelos inúmeros trabalhos publicados.

Posteriormente, Michael demonstrou que nitrilas, amidas e sulfonas α,β -insaturadas também são reativas em reações de adição conjugada.⁶

Algumas das primeiras reações de adição conjugada realizadas por Michael estão sumariadas no esquema 1.⁷

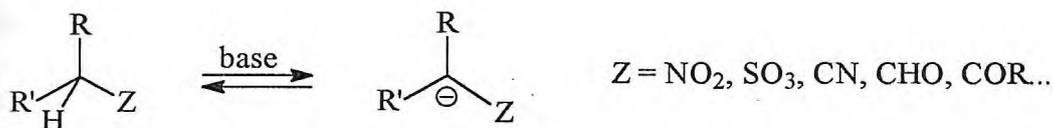
ESQUEMA 1



A reação de Michael consiste na adição nucleofílica de enolatos e análogos (doadores de Michael) a olefinas ativadas (aceptores de Michael).⁸⁻¹² Estas reações diferem das reações de alquilação por regenerarem a base no meio reacional, sendo, portanto necessária apenas uma quantidade catalítica da mesma.¹⁰

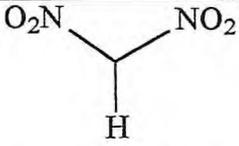
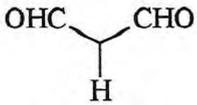
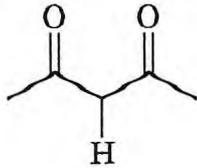
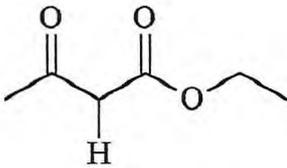
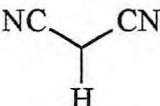
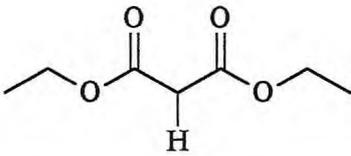
Os doadores de Michael são caracterizados por possuírem um hidrogênio ácido, que ao ser abstraído por uma base, formam um carbânion estabilizado por ressonância (**esquema 2**).

ESQUEMA 2

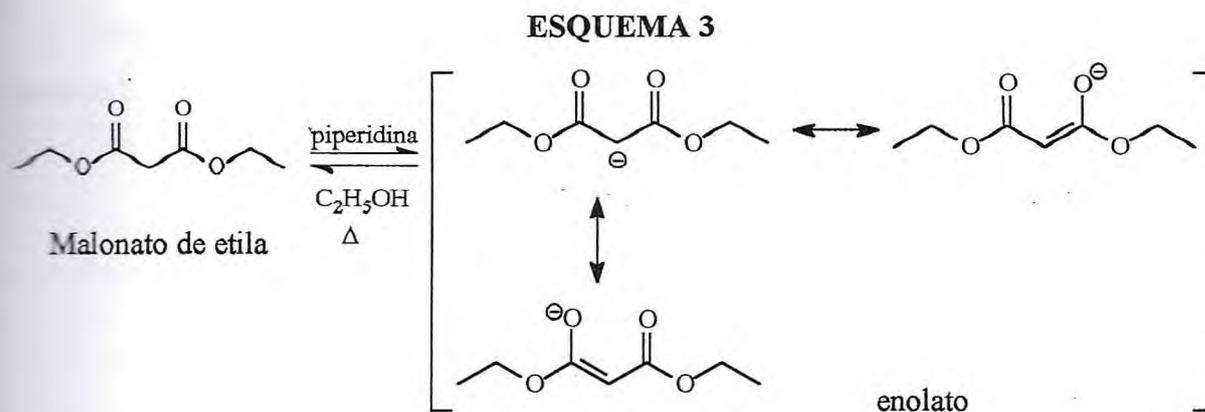


A acidez do grupo $>CHZ$ decresce na seqüência: $Z = NO_2 > CHO > CO > SO_2R > CO_2R \approx CN \approx CONH_2$.¹³ Alguns valores de pK_a para compostos dicarbonílicos e análogos estão relacionados na **tabela 1**.^{13,14}

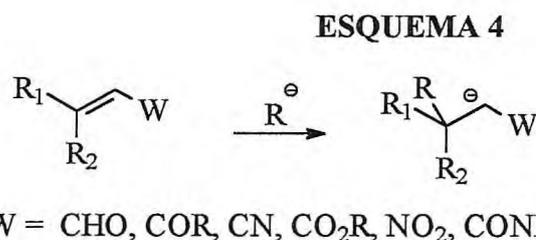
Tabela 1. Valores de pK_a para alguns compostos dicarbonílicos e análogos

NOME	ESTRUTURA	pK_a
Dinitrometano		3,6
Propanodial		5,0
Penta-2,4-diona (Acetilacetona)		9
3-Oxobutanoato de etila (Acetoacetato de etila)		11
Propanodinitrila		12
Propanodioato de dietila (Malonato de etila)		13

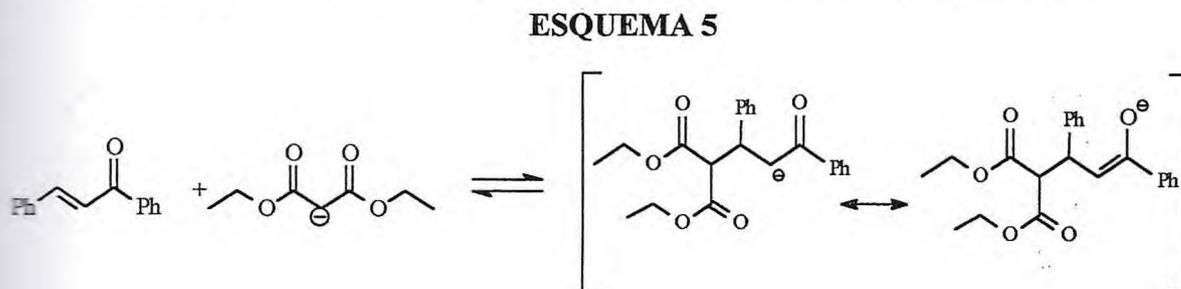
Cabe ressaltar que quando o grupo que estabiliza o carbânion for carbonílico, a espécie é denominada de enolato (exemplo: malonato de dietila na presença de piperidina, gerando o correspondente enolato, **esquema 3**).



Os aceptores de Michael são caracterizados por possuírem um carbono deficiente em elétrons ao qual pode se adicionar um carbânion (doador de Michael). O carbono deficiente em elétrons do aceptor de Michael é o carbono- β do composto carbonílico α,β -insaturado. O caráter eletrofílico do carbono- β aumenta com o aumento do grau de conjugação da dupla ligação carbono-carbono com o grupo W (**esquema 4**). O grau de conjugação da dupla ligação carbono-carbono com o grupo W decresce na seguinte ordem: CHO > COR > CN > CO₂R > NO₂ > CONR₂.⁹ Desta forma, é possível afirmar que a reatividade dos aceptores de Michael segue a seguinte ordem: aldeídos >> cetonas > nitrilas > ésteres > nitro-compostos > amidas.



Os enolatos (p.e., **esquema 3**) ao reagirem com os aceptores de Michael geram intermediários que são estabilizados por ressonância, aduto-enolato, (**esquema 5**).



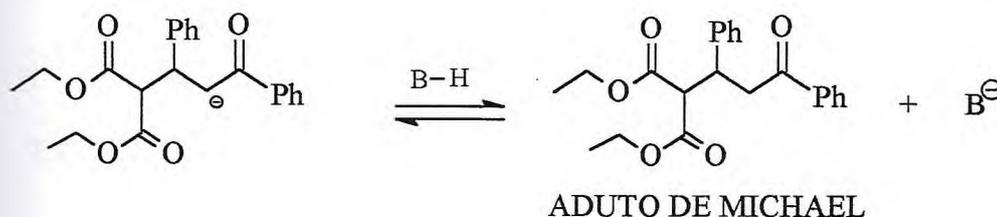
No **quadro 1** estão apresentados alguns exemplos de doadores e aceptores de Michael.

Quadro 1. Doadores e aceptores de Michael

DOADORES	ACEPTORES

Na etapa final da reação de Michael, o aduto-enolato abstrai hidrogênio do meio reacional, que pode ser do solvente prótico ou do próprio doador, formando o aduto de Michael e regenerando a base (**esquema 6**).

ESQUEMA 6



Além de enolatos, outros doadores têm sido empregados, tais como álcoois, tióis e aminas, tornando a reação de Michael, também um método para formação da ligação carbono-heteroátomo. Na reação de Michael todas as etapas são reversíveis, sendo a determinante aquela em que uma nova ligação carbono-carbono é formada¹⁰ (**esquema 5**).

A reversibilidade da reação de Michael pode resultar em reações secundárias indesejáveis de condensação, rearranjos, isomerizações e polimerizações que são favorecidas quando se emprega condições drásticas, tais como o aumento na quantidade de base, altas temperaturas e/ou longo tempo de reação.^{15,16}

Nas reações de adição de Michael deve-se utilizar bases mais fracas, tais como piperidina, piridina, trietilamina, hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton B) ou hidróxido de potássio ao invés de bases mais fortes como etóxido de sódio ou amidetos de sódio ou lítio. Para a formação preferencial do aduto de Michael é recomendável o emprego de condições brandas, tais como temperatura ambiente e curto tempo reacional. Adicionalmente o uso de um excesso do doador de Michael pode evitar ou minimizar a reversão do intermediário aos reagentes ou sua reação com o composto α,β -insaturado, gerando diadutos.¹⁰

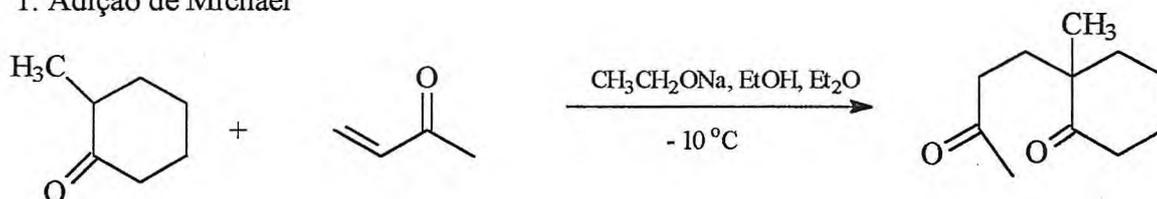
2.1.1. ANELAÇÃO DE ROBINSON

Dentre as inúmeras aplicações das reações de Michael, uma das mais importantes é a anelação de Robinson, que representa uma etapa determinante na síntese de esteróides e terpenos.^{10,11,13,14,17-20}

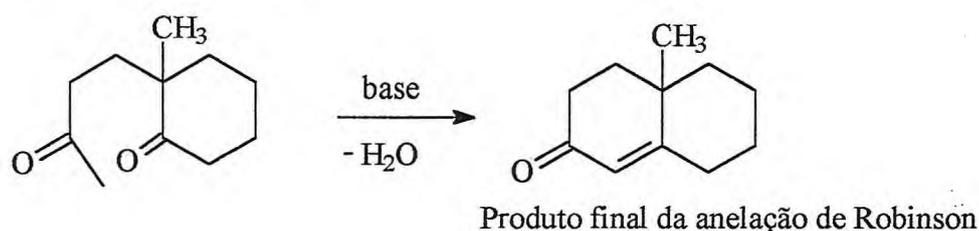
A anelação de Robinson consiste numa reação de condensação onde o aduto de Michael sofre uma subsequente condensação aldólica intramolecular e posterior desidratação, levando a formação de uma cetona cíclica α,β -insaturada, um anel de seis-membros (esquema 7).^{10,19}

ESQUEMA 7

1. Adição de Michael

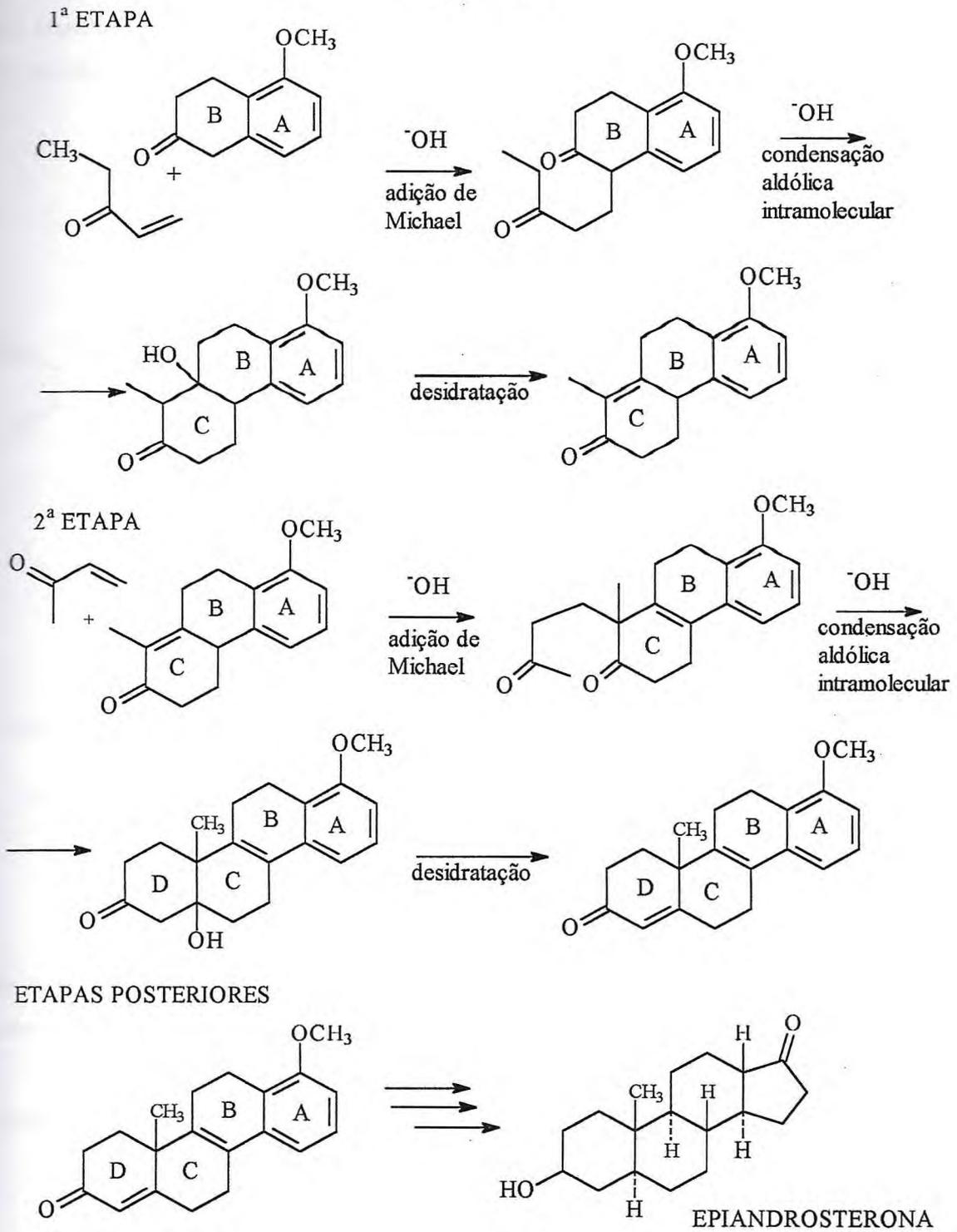


2. Condensação aldólica intramolecular/desidratação



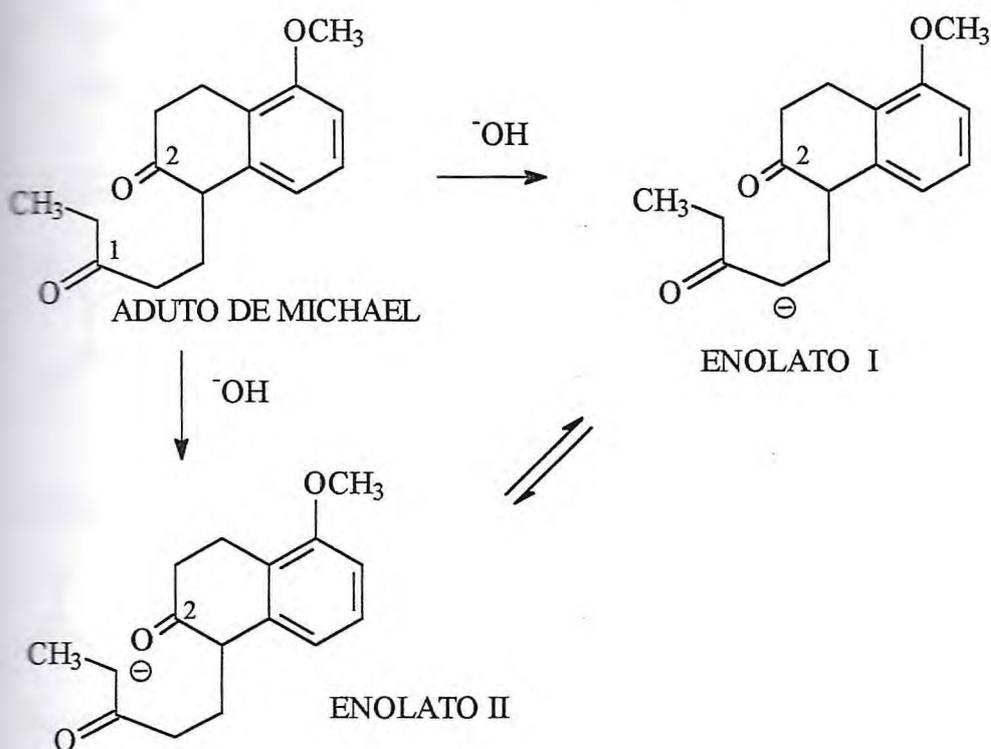
A síntese da Epiandrosterona, um hormônio esteroidal, exemplifica muito bem a importância da anelação de Robinson. Nas duas primeiras etapas desta síntese utiliza-se esta estratégia sintética para formação de dois dos quatro anéis da estrutura do esteróide, anéis C e D (esquema 8).²⁰

ESQUEMA 8



Na condensação aldólica intramolecular do aduto de Michael formado na primeira etapa, a base irá abstrair o hidrogênio α à carbonila 1, formando dois possíveis enolatos (esquema 9). O enolato I poderá reagir com o carbono da carbonila 2 numa reação de condensação formando um anel de quatro-membros, porém a energia requerida para esta reação é alta, tornando o processo energeticamente desfavorável. Sendo assim o enolato I, por uma condição de equilíbrio,¹³ forma o enolato II, que ao reagir com a carbonila 2, irá gerar um anel de seis-membros, energeticamente mais favorável.

ESQUEMA 9

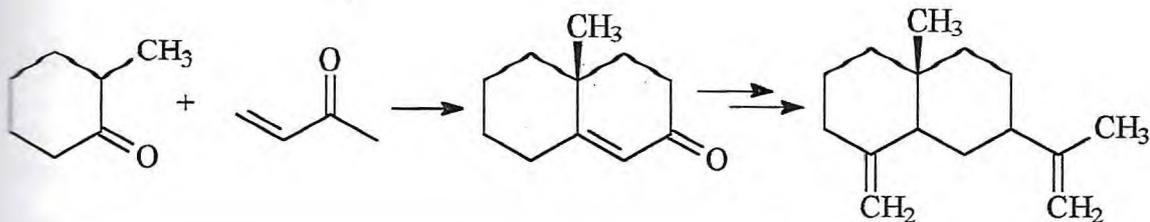


Na formação do anel D (segunda etapa) é obtido um grupo metila angular pela reação de condensação aldólica intramolecular. O grupo metila nesta posição representa um substituinte característico do esqueleto esteroidal.

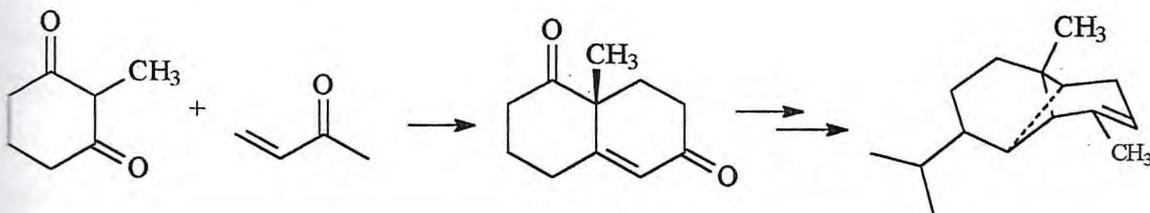
Alguns exemplos de síntese de sesquiterpenos usando como procedimento a anelação de Robinson estão sumariadas na **quadro 2**.¹⁸

Quadro 2. Exemplos de anelações em sínteses de sesquiterpenos

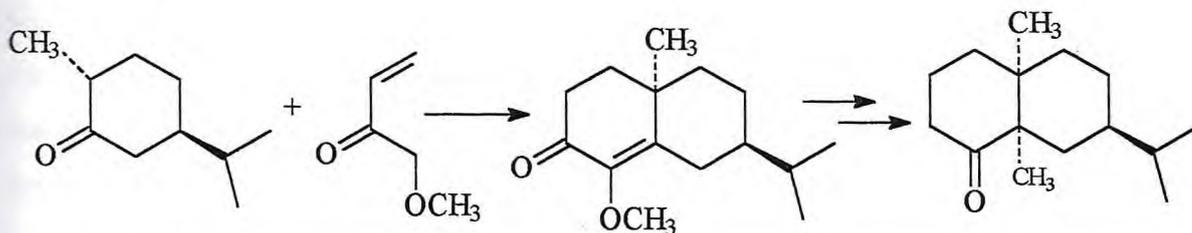
β-Selineno



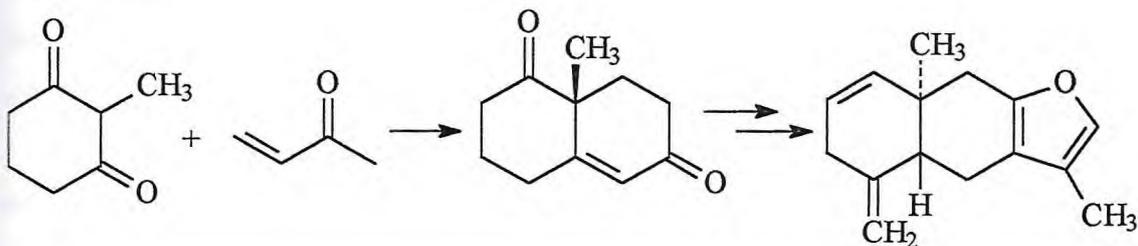
Copaeno



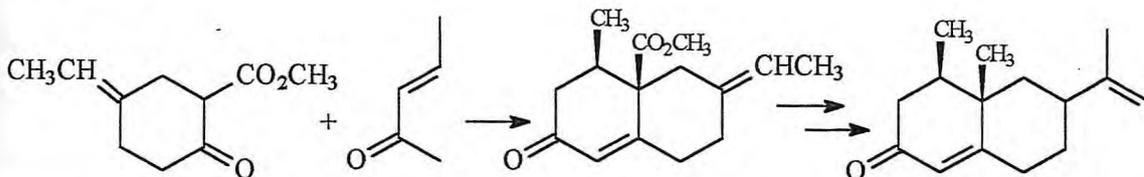
Valeranona



Lindestreno



Nootkatona



2.1.2. REAÇÕES TANDEM-MICHAEL

Nas várias etapas necessárias para se sintetizar um composto orgânico ocorre formação de várias ligações químicas e em cada uma delas se obtém resíduos.

Um procedimento economicamente e ecologicamente correto seria a formação destas várias ligações numa seqüência tal que não houvesse necessidade de isolar intermediários, bastando mudar as condições reacionais ou adicionar reagentes. Deste modo seriam minimizadas a quantidade de solventes, reagentes, adsorventes e energia requerida para as reações. Este tipo de transformação é denominado de reação dominó, em analogia ao jogo.^{21,22}

As reações dominó também são denominadas de reações tandem, cascata, seqüencial, consecutiva, por representarem várias transformações juntas numa etapa sintética simples.

A utilidade de uma reação tandem está relacionada primeiramente com o número de ligações que são formadas eficientemente – o que pode ser denominado de eficiência da formação de ligação (ou economia de formação de ligação), em seguida, o aumento de complexidade estrutural (economia estrutural) e, por último, sua adequação para aplicações gerais.

Tietze²¹ define a reação dominó como sendo um processo envolvendo duas ou mais transformações formadoras de ligações (geralmente ligações C – C) que tomam lugar sob as mesmas condições reacionais sem adicionar reagentes e catalisadores, e que as reações subseqüentes resultam como uma conseqüência da funcionalidade formada na etapa anterior.

As reações dominó podem ser classificadas de acordo com o mecanismo da primeira etapa, distinguindo-se entre catiônica, aniônica, radicalar, pericíclica, fotoquímica e transformação induzida por metal de transição.

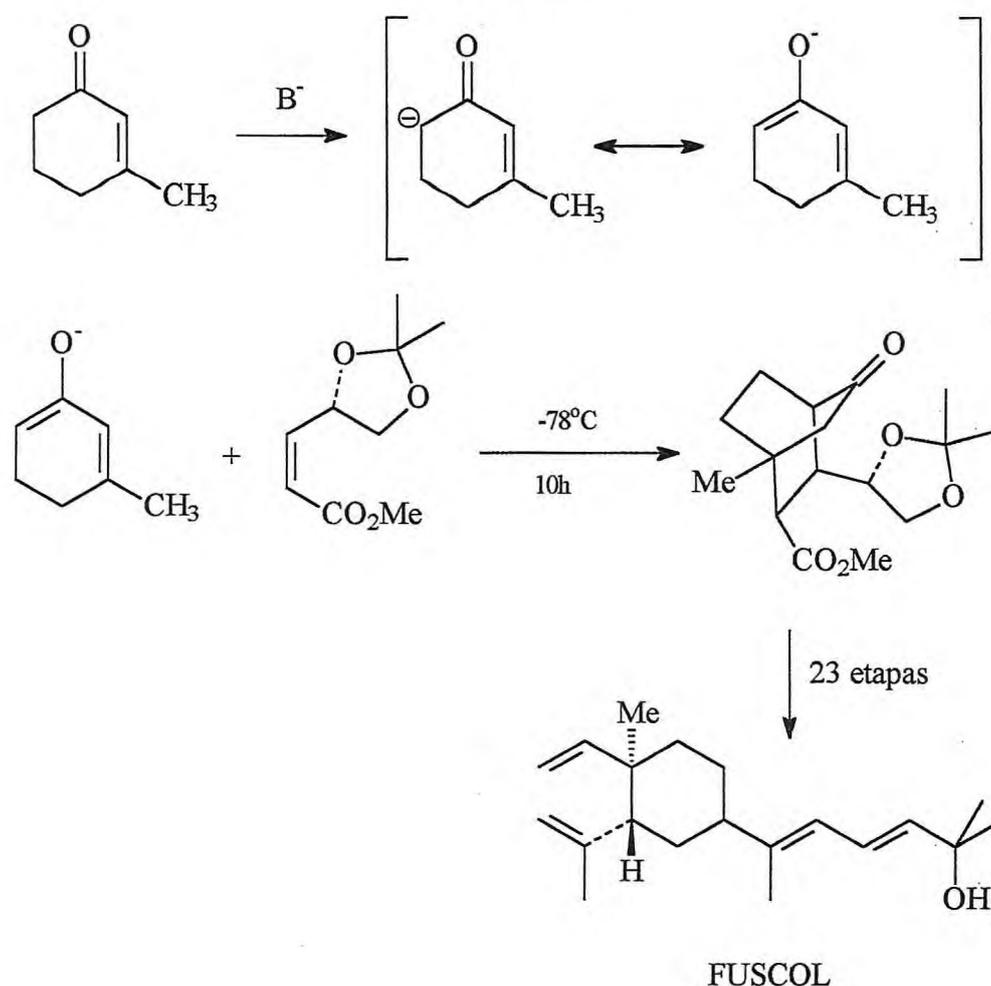
Estas reações ao combinarem-se seqüencialmente numa segunda, terceira ou ainda numa quarta etapa com qualquer um dos mecanismos citados acima, passa-se a denominar de homo-dominó, quando esta combinação ocorre, por exemplo, do tipo catiônica-catiônica, aniônica-aniônica e outros arranjos. As reações homo-dominó são encontradas com freqüência na literatura.²¹

As reações hetero-dominó são assim denominadas quando as combinações dos mecanismos ocorrem entre reações de diferentes tipos, tais como aniônica-pericíclica ou ainda uma seqüência do tipo aniônica-pericíclica-pericíclica.

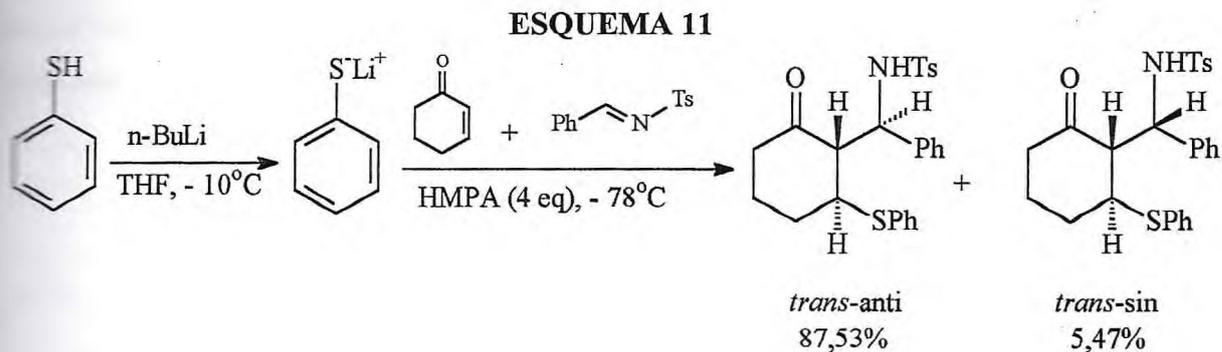
- **Reações tandem Michael do tipo aniônica-aniônica**

Este tipo de combinação de mecanismos de reação pode ser exemplificado por uma reação tandem Michael-Michael²² e sua importância se deve a formação de sistemas de anéis, muito comum em estruturas de produtos naturais. Nesta seqüência, uma espécie nucleofílica adiciona-se a um alceno ativado para produzir um ânion estabilizado, o qual então se adiciona a um segundo alceno ativado localizado em uma posição que favorece a formação de um anel de cinco ou seis membros. A seqüência é finalizada por uma reação com um eletrófilo, que pode ser um próton, um agente alquilante ou ainda um outro alceno.

Iwashima et al.²³ sintetizaram o diterpeno **fuscol**, utilizando em sua primeira etapa da síntese uma reação tandem Michael-Michael. (esquema 10)

ESQUEMA 10

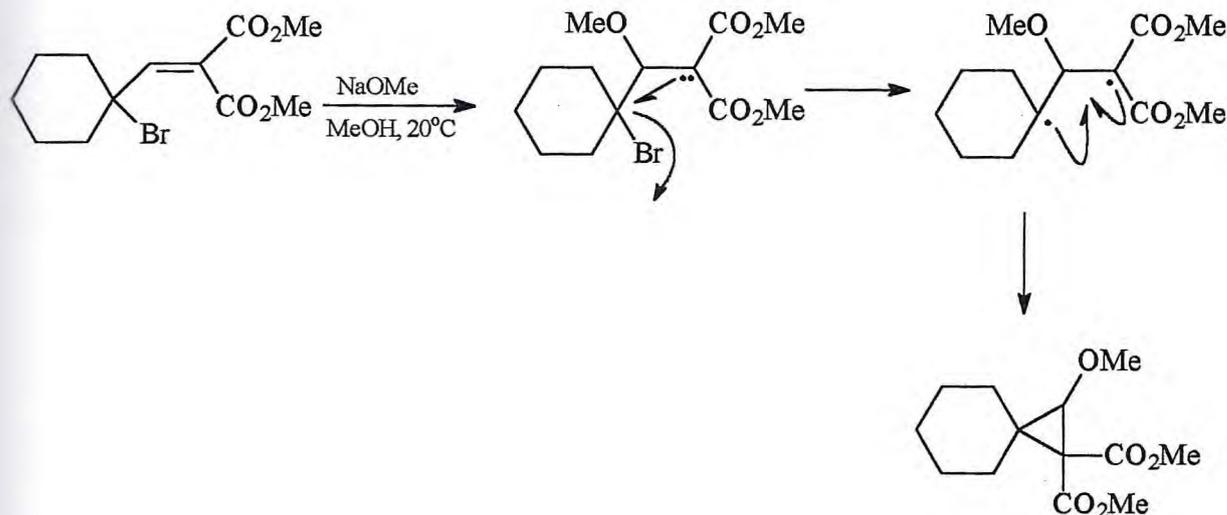
A reação tandem Michael-Condensação aldólica é também uma reação do tipo aniônica-aniônica. Yang et al.²⁴ realizaram reações estereosseletivas do tipo tandem Michael-imino aldol utilizando ânions tiolatos. (esquema 11)



- **Reações tandem Michael do tipo aniônica-radicalar**

Walborsky et al.²⁵ relataram uma reação tandem Michael/S_N2 em que o mecanismo ocorria por uma transferência de elétrons, que está representado no **esquema 12**.

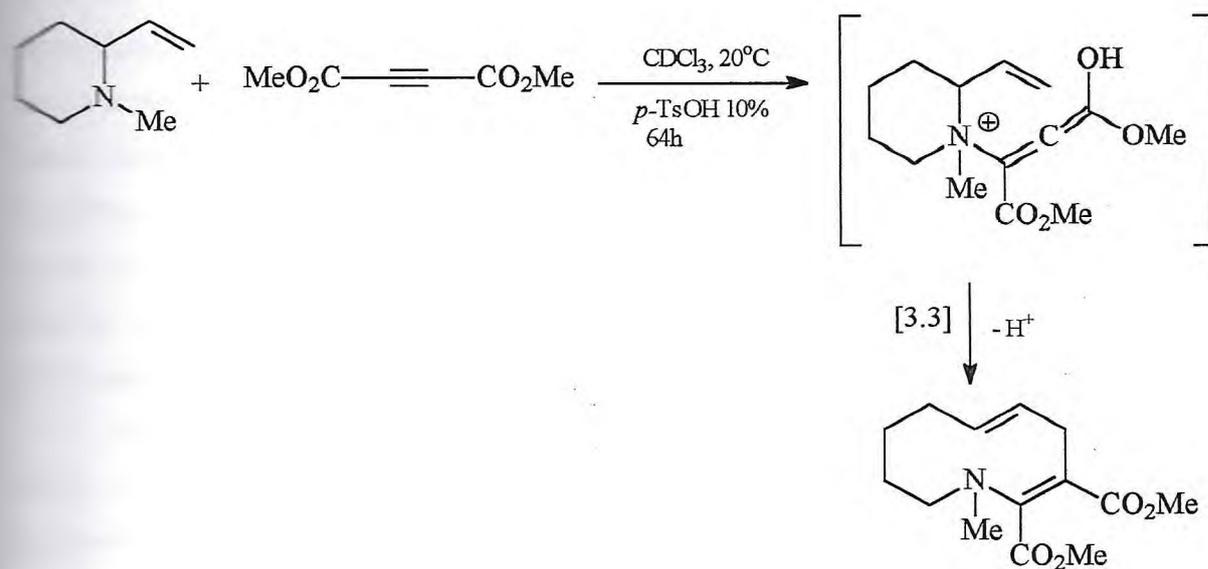
ESQUEMA 12



- Reações tandem Michael do tipo aniônica-pericíclica

Uma seqüência tandem Michael/azo-Claisen tem sido apresentada como uma importante reação de expansão de anéis heterocíclicos de 1-metil-2-vinilpirrolidinas e piperidinas.²⁶ (esquema 13)

ESQUEMA 13



2.2. CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

O século XIX foi o grande período no qual a ciência se consolidou e a partir daí o homem não só passou a responder às interrogações sobre os fenômenos da natureza, mas também, a interferir na própria natureza, passando a determinar novas e melhores maneiras de viver.²⁷

Neste período apareceram grandes nomes no mundo científico da química como: Lavoisier, Gay-Lussac, Fieser, Proust, Dalton, Thomson e muitos outros. No final do século XIX ocorreram grandes acontecimentos científicos. O desenvolvimento da química orgânica teve seu marco em 1828, com a síntese da uréia, por Friedrich Wöhler. A química farmacêutica também teve seu desenvolvimento com a descoberta de vários fármacos, como, p.e., a fenacetina, um analgésico. O século XX nos levou a acompanhar o desenvolvimento da ciência desde o conhecimento das teorias atômicas até a descoberta do código genético. A indústria química avançou com a descoberta dos polímeros e a indústria farmacêutica teve um grande avanço nas pesquisas de novas drogas. Apesar dos inúmeros benefícios conquistados com tal desenvolvimento, surgiram, paralelamente alguns malefícios, entre os quais é possível citar a agressão ao meio ambiente.

No final da década de 60 iniciou-se um movimento de proteção ao meio ambiente, que tomou um impulso nos anos 70. A sociedade passou a ter um papel importante neste movimento quando começou a cobrar das indústrias químicas e farmacêuticas uma consciência ecológica.^{28,29}

A proteção do meio ambiente para a indústria química é de extrema importância, pois pode definir a sobrevivência de algumas empresas ou atividades ligadas a química. A poluição é uma demonstração de ineficiência dos processos produtivos, pois os resíduos lançados no meio ambiente, na realidade, são também matéria-prima.

A partir dos anos 90, a preocupação com a proteção ambiental, incentivou uma pesquisa que tivesse benefícios científicos e econômicos, sem agredir o meio ambiente. Terminologias como tecnologia limpa, processo limpo, síntese limpa e química verde tem se tornado muito freqüente na literatura, nos últimos anos. Neste contexto, a catálise tem mostrado um importante papel na prevenção da poluição, pois tem sido muito utilizada pelo aumento da eficiência, rendimento, e seletividade, como também tem sido reconhecida como um fator efetivo na extensa lista de objetivos da química verde.³⁰

A química verde utiliza uma série de princípios que reduzem ou eliminam o uso de substâncias perigosas na preparação, uso e aplicação de produtos químicos. Alguns destes princípios estão listados a seguir,^{29,30} os quais podem ajudar a entender, em termos similares, outros critérios historicamente usados pelos químicos tais como rendimentos, número total de etapas sintéticas, ou seletividade. É impossível maximizar todos os fatores simultaneamente, mas é necessário otimizar os vários critérios para um maior benefício. Os ganhos em termos ambientais não existirão se a poluição é simplesmente deslocada de uma etapa para outra.

Os doze princípios da Química Verde:

1. É preferível não se produzir resíduos numa síntese, do que ter que tratá-los depois de formados.
2. Métodos sintéticos devem ser projetados para maximizar a incorporação de todo material de partida no produto final.
3. Metodologias sintéticas devem ser elaboradas para usar ou gerar substâncias que possuam pouco ou nenhuma toxicidade ao homem ou ao meio ambiente.
4. As utilizações de produtos químicos devem ser planejadas para apresentar o máximo de eficácia ao mesmo tempo em que apresentem o mínimo de toxicidade.
5. O uso de substâncias auxiliares (p.e. solventes, agentes de separação, etc.) devem ser evitadas, quando possível, e inofensivas quando utilizadas.
6. A necessidade de energia deve ser considerada pelo seu impacto ambiental e econômico e se possível devem ser minimizados. Métodos sintéticos devem ser, preferencialmente, conduzidos nas condições de pressão e temperatura ambiente.
7. Quando tecnicamente e economicamente praticável, os reagentes do almoxarifado devem ser renovados.
8. Transformações desnecessárias (proteção/desproteção, modificação temporária de processos físico/químicos) devem ser evitadas tanto quanto possíveis.
9. Reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possíveis) são superiores aos reagentes estequiométricos.
10. Os produtos químicos devem ser planejados de tal forma que no final de sua ação possam ser degradados formando produtos inócuos ao meio ambiente.
11. É necessário o desenvolvimento de metodologias analíticas para permitir um monitoramento na formação de substâncias perigosas, durante um processo.
12. As substâncias e a forma de usá-las num processo químico devem ser escolhidas de tal forma a minimizar o potencial de acidentes químicos, incluindo liberações de gases, explosões e incêndio.

Dentre os princípios de uma síntese limpa existe a chamada economia de átomos e o fator-E, que atualmente norteiam a síntese orgânica. A reação ideal seria aquela em que toda a massa dos reagentes fosse incorporada ao produto, tal princípio é o que se denomina de economia de átomos.^{29,31} A razão da massa de sub-produtos pela massa total de produtos (em Kg) numa reação é o que se chama de fator-E.³¹ Uma síntese ideal deve, em princípio, gerar o produto desejado com 100% de rendimento e seletividade através de uma reação e um processo seguro e ecologicamente aceitável, com um fator-E igual a zero.

Nos processos catalíticos homogêneos, a grande dificuldade está relacionada com a separação dos produtos da mistura reacional, a recuperação do catalisador e o emprego de solventes orgânicos. O processo catalítico ideal deve envolver as principais vantagens da catálise homogênea, tais como alto rendimento e seletividade, condições reacionais brandas, como também as vantagens da catálise heterogênea tais como facilidade de separação dos produtos do meio reacional e recuperação do catalisador.

A Catálise de Transferência de Fase (CTF) é um processo catalítico que envolve as vantagens das duas catálises supracitadas, como também atende aos princípios que norteiam a química verde.

No caso particular das reações de adição de Michael, a CTF atende aos princípios da Química Verde nos seguintes pontos:

1. Diminui a possibilidade de reações secundárias como condensações, rearranjos, isomerizações e polimerizações.
2. Pode ser realizada na ausência de solventes, diminuindo assim, a poluição do meio ambiente.
3. O catalisador é facilmente removido do meio reacional.
4. Simplicidade operacional.

A CTF pode ocorrer entre um reagente de uma fase líquida com um substrato de outra fase líquida, caracterizando um sistema CTF-LL (líquido-líquido); ou entre um reagente de uma fase líquida com um substrato de uma fase sólida, caracterizando um sistema CTF-SL (sólido-líquido), através de um agente transferidor (catalisador) que possua a capacidade de extrair íons na forma de pares iônicos, para a fase orgânica.³²⁻³⁴ Ainda pode ser observado a CTF num sistema gás-líquido, CTF-GL.³⁵

2.2.1. CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA FASE - LÍQUIDO/LÍQUIDO (CTF-LL)

O exemplo clássico de um sistema CTF-LL é a reação de substituição nucleofílica alifática, na presença de quantidades catalíticas de sais de amônio quaternário ou fosfônio (Q^+X^-). O mecanismo deste tipo de reação foi proposto por Starks,³⁶ quando fez reagir o cianeto de sódio com o brometo de octila utilizando quantidade catalítica de brometo de tetrabutilamônio, como catalisador.

Em um experimento pioneiro, Starks verificou que ao aquecer uma mistura bifásica, composta por uma solução aquosa de cianeto de sódio e brometo de octila, sob agitação por vários dias, não ocorria reação, mas ao ser adicionado uma quantidade catalítica de brometo de tetrabutilamônio, tal reação ocorria rapidamente.

A proposta mecanística formulada pelo autor, para justificar seu experimento, se baseava na distribuição do catalisador entre as fases orgânica e aquosa. Dessa forma, o catalisador deveria ter, ao mesmo tempo, um caráter lipofílico e hidrofílico, e assim se distribuir entre as duas fases.

O mecanismo proposto envolve as seguintes etapas:

Etapa 1: Através de uma reação de troca iônica na fase aquosa, o cátion Q^+ , p.e. (Bu_4N^+) do catalisador associa-se com o reagente nucleofílico, (Y^-), para formar o par iônico (Q^+Y^-), p.e. ($Bu_4N^+CN^-$), que desta forma será transferido para a fase orgânica.

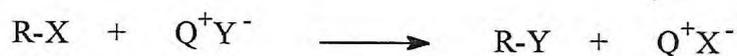


Q^+ - é o cátion do sal de ônio (amônio, fosfônio ou arsônio)

M^+ - é o cátion inorgânico

Y^- - é o reagente nucleofílico

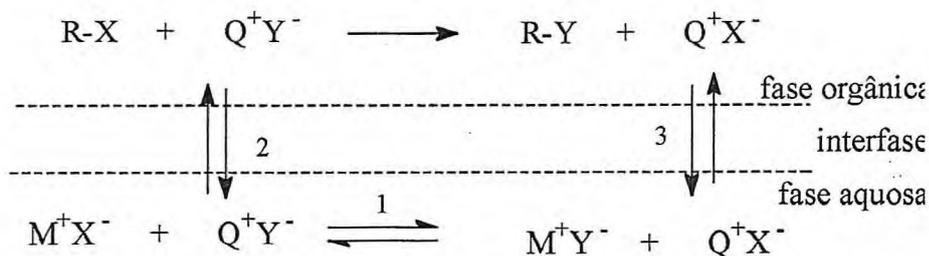
Etapa 2: Na fase orgânica, ocorrerá a reação entre o reagente (Y^-) e o substrato, regenerando (Q^+X^-) o qual retornará para a fase aquosa.



$R-X$ - agente alquilante

O **esquema 14** apresenta as equações envolvidas no mecanismo proposto por Starks.

ESQUEMA 14



A eficiência da reação dependerá dos três equilíbrios apresentados no **esquema 14**. Cada equilíbrio pode ser analisado separadamente, a saber:

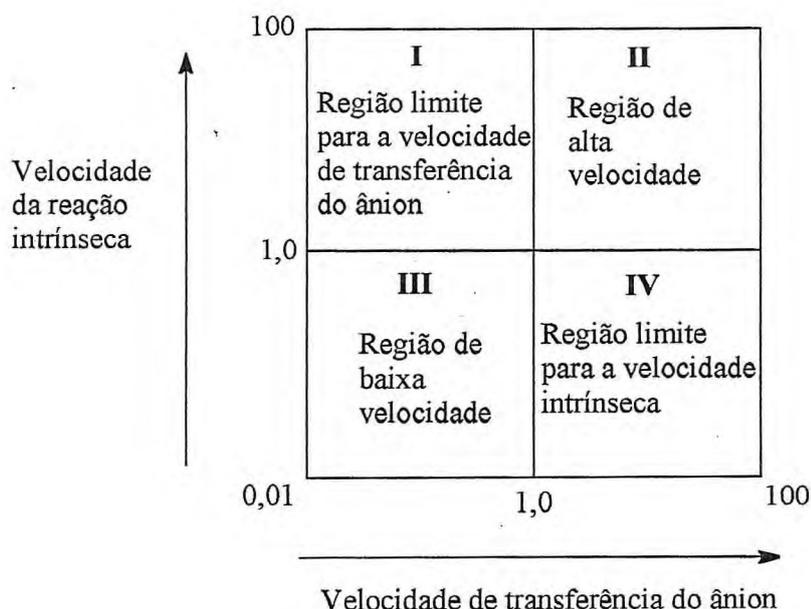
Equilíbrio 1: formação do par iônico (Q^+Y^-) na fase aquosa, que uma vez formado poderá passar para a fase orgânica.

Equilíbrio 2: se observa quando Q^+Y^- está na fase orgânica, que poderá voltar para a fase aquosa ou reagir com RX.

Equilíbrio 3: formação de Q^+X^- na fase orgânica, que poderá voltar para a fase aquosa para reagir com M^+Y^- , gerando o par iônico (Q^+Y^-), dando prosseguimento ao processo catalítico.

Os equilíbrios envolvidos neste mecanismo dependerão do coeficiente de partição do catalisador entre as duas fases, que por sua vez dependerão da natureza dos ânions X^- e Y^- , da natureza do solvente orgânico, da estrutura do cátion do catalisador (Q^+), da agitação e da temperatura.

A velocidade global da reação dependerá também da velocidade da reação intrínseca, ou seja, da reação do ânion (Y^-) com o substrato RX na obtenção do produto RY e da regeneração do catalisador (Q^+X^-). A velocidade global da reação pode ser analisada pela matriz da velocidade³³ apresentada a seguir:



A análise da matriz da velocidade de reação leva às seguintes observações:

1. Quadrante I – refere-se a uma maior velocidade de reação intrínseca e uma baixa velocidade de transferência do ânion, portanto indica que a velocidade de transferência do ânion para a fase orgânica deve ser aumentada para que a velocidade global seja satisfatória. Neste caso, deve-se escolher um catalisador que aumente a velocidade de transferência do ânion.
2. Quadrante IV - refere-se a uma maior velocidade de transferência do ânion e uma baixa velocidade de reação intrínseca, portanto indica que a velocidade de reação intrínseca deve ser aumentada para que a velocidade global seja satisfatória. Neste caso, deve-se usar um catalisador que aumente a ativação do nucleófilo. (p. 27 e 28)
3. Quadrante III - refere-se a uma região de baixa velocidade, tanto de reação intrínseca como de transferência do ânion. Nesse caso, deve-se procurar estratégias e planejamentos para que a reação venha a ocorrer com boa velocidade.
4. Quadrante II - refere-se a uma condição de reação satisfatória, pois tanto a velocidade de reação intrínseca como a de transferência do ânion são rápidas.

A escolha de um catalisador adequado seria uma das estratégias para se aumentar a velocidade global da reação.

Analisaremos, em seguida, alguns aspectos dos catalisadores de transferência de fase, enfatizando os fatores responsáveis pela eficiência catalítica.

2.2.2. CATALISADORES DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

Na escolha de um determinado catalisador para uma reação sob CTF, deve-se levar em consideração os seguintes aspectos:

1. Estabilidade.

O catalisador deve ser estável sob as condições reacionais. Alguns são sensíveis a bases fortes, outros são sensíveis a ácidos. Alguns são sensíveis a altas temperaturas e outros são estáveis. Alguns são sensíveis a água, só podendo serem usados em condições anidras, outros são mais eficazes em meio aquoso.

2. Custo e disponibilidade.

A maior parte dos catalisadores é disponível comercialmente a um custo moderado.

3. Baixa toxicidade.

4. Remoção, recuperação e reciclagem do catalisador.

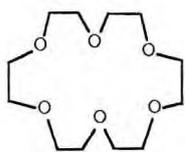
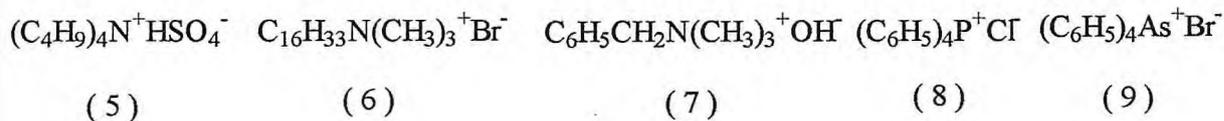
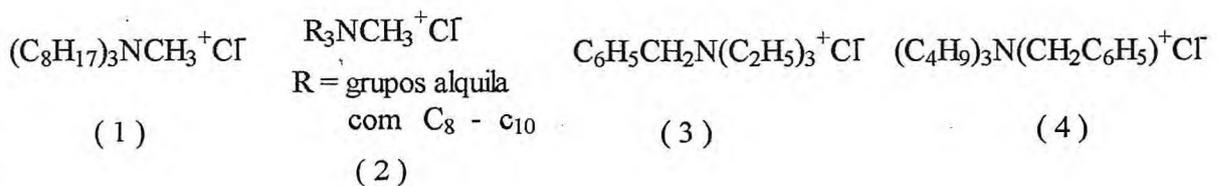
Os primeiros catalisadores utilizados em CTF foram os sais de tetraalquilamônio.³⁶⁻⁴¹ Makosza³⁷⁻⁴⁰ realizou várias reações usando o cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC) e paralelamente, Starks^{36, 41} estudou várias reações utilizando os sais quaternário de amônio e fosfônio. A preferência por sais quaternários de amônio se deve principalmente à sua alta eficiência catalítica, facilidade de obtenção e baixo custo. Os sais quaternários de fosfônio são raramente empregados e os de arsônio, por serem tóxicos, são utilizados apenas para efeito de comparação. Outros catalisadores eficientes, porém de alto custo, são os poliéteres macrocíclicos (éteres coroas), os éteres azamacrobicíclicos (criptandas) e os poliéteres de cadeia aberta (podandos).

Recentemente tem sido relatado o uso de complexos de tris(polipiridil)rutênio (II) como catalisadores.⁴² Estes catalisadores apresentam bom coeficiente de extração, boa solubilidade em solventes não-polares e são facilmente removidos no final da reação.

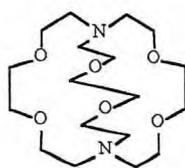
Alguns exemplos de catalisadores são apresentados na **tabela 2**.

Tabela 2. Alguns exemplos de catalisadores

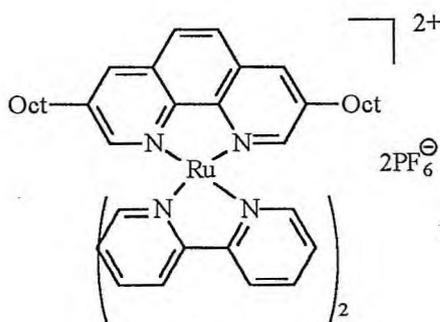
ESTRUTURA	NOME	CLASSE
1	Cloreto de metiltriocetilamônio (Aliquat [®] 336)	Sal de amônio
2	Cloreto de metiltrialquil(C ₈ -C ₁₀)amônio (Adogen [®] 464)	Sal de amônio
3	Cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC)	Sal de amônio
4	Cloreto de benziltributilamônio (CBTBA)	Sal de amônio
5	Hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (TBAH)	Sal de amônio
6	Brometo de cetiltrimetilamônio (CBTAB)	Sal de amônio
7	Hidróxido de benziltrimetilamônio (TRITON B)	Sal de amônio
8	Cloreto de tetrafenilfosfônio	Sal de fosfônio
9	Brometo de tetrafenilarsonio	Sal de arsônio
10	18-Éter-coroa-6	éter coroa
11	[2.2.2]-criptando	criptando
12	Hexafluoreto de fósforo <i>tris</i> (polipiridil) rutênio(II)	Complexos de rutênio(II)



(10)



(11)



(12)

2.2.3. FATORES QUE AFETAM O COEFICIENTE DE PARTIÇÃO DO CATALISADOR

Os sais quaternários de ônio são os catalisadores de transferência de fase mais comumente utilizados em CTF, portanto os fatores analisados serão em relação a estes catalisadores.

A distribuição ideal do catalisador nas fases orgânica e aquosa é aquela que proporciona igualdade nas velocidades de reação de formação do produto e a velocidade de regeneração do catalisador na forma Q^+X^- . Isto significa que o cátion do catalisador (Q^+) deve apresentar características estruturais adequadas, de modo a permitir sua solubilização tanto na fase orgânica quanto na fase aquosa.

Os fatores que afetam o coeficiente de partição do catalisador³⁴ são relacionados a seguir:

1. Estrutura orgânica do cátion do catalisador.
2. Tipo de ânion que está associado ao cátion do catalisador.
3. Concentração do sal inorgânico na fase aquosa
4. Solvente orgânico.

1. Estrutura orgânica do cátion do catalisador.

Para que a velocidade global da reação seja satisfatória, o catalisador de transferência de fase deve ser eficaz ao transferir o ânion da fase aquosa para a fase orgânica, de tal forma que a reação intrínseca ocorra em um tempo razoável.

A distribuição do catalisador^{33,34,43} associado ao ânion na fase orgânica depende fortemente da estrutura orgânica do cátion quaternário, desde que o ânion do par iônico seja pequeno, tal como Cl^- , Br^- , CN^- , etc. No entanto, se os ânions a serem transferidos pelo cátion possuírem uma estrutura organofílica, tais como PhO^- , PhCHCN^- , RCO_2^- a distribuição do catalisador dependerá menos da estrutura orgânica do cátion.

Através de estudos sobre a eficácia dos sais de ônio (Q^+) em reações sob CTF, em que a reação intrínseca ocorre na fase orgânica, é possível fazer as seguintes considerações:

- Quando o cátion de um sal de tetraalquilamônio estiver associado a um ânion simples (Cl^- , Br^- , CN^- , etc) e possuir em sua estrutura orgânica grupamentos alquila pequenos, p.e. metila e etila, a eficiência catalítica será baixa, pois tais espécies iônicas são altamente hidratadas e não suficientemente organofílicas para serem transferidas efetivamente para a fase orgânica. Dessa forma catalisadores como $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ e $\text{Et}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ possuem um alto caráter hidrofílico, com maior distribuição na fase aquosa. Contudo, se o cátion tetrametilamônio estiver associado a ânions com estruturas orgânicas maiores, como o ânion estearato [$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_2\text{CO}_2^-$], a distribuição do catalisador na fase orgânica aumentará.
- Os cátions quaternários de amônio, R_4N^+ , sendo $\text{R} = \text{C}_5 - \text{C}_{10}$ (pentila a decila), extraem facilmente o ânion para a fase orgânica e geralmente apresentam alta eficácia catalítica em relação aos sais simples de tetraalquilamônio. Por esta razão sais de tetraexil ou trioctilmetilamônio são utilizados como testes para saber se a reação ocorrerá sob CTF.
- Os sais de tetraalquilamônio ($\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$) com cadeias carbônicas maiores na sua estrutura orgânica ($\text{R} =$ dodecil a grupos maiores), possuem maior caráter lipofílico. Estes sais poderiam extrair facilmente ânions monovalentes para a fase orgânica, porém devido a alta organofilicidade, não entram facilmente em contato com a interfase e dessa forma, a troca iônica entre as fases orgânica e aquosa é lenta, diminuindo a velocidade da reação quando comparada com sais quaternários com $\text{R} =$ grupos alquila $\text{C}_5 - \text{C}_{10}$.

Herriott e Picker⁴⁴ estudaram os efeitos da estrutura orgânica de vários catalisadores, sais de ônio, em relação a velocidade de reação do brometo de octila com tiofenóxido, num sistema bifásico líquido-líquido (benzeno/água). Os resultados obtidos encontram-se sumariados na **tabela 3**.

Tabela 3. Constantes de velocidade para a reação do íon tiofenóxido com o brometo de octila em benzeno/água.

Entrada	Catalisador	$k \times 10^3 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$
1	$(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{Br}^-$	< 0,0016
2	$(\text{C}_3\text{H}_7)_4\text{N}^+\text{Br}^-$	0,0056
3	$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{Br}^-$	5,2
4	$(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{N CH}_3^+\text{Cl}^-$	31
5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N (C}_2\text{H}_5)_3^+\text{Br}^-$	< 0,0016
6	$\text{C}_5\text{H}_5\text{NC}_4\text{H}_9^+\text{Br}^-$	< 0,0016
7	$\text{C}_5\text{H}_5\text{NC}_7\text{H}_{15}^+\text{Br}^-$	0,023
8	$\text{C}_5\text{H}_5\text{NC}_{12}\text{H}_{25}^+\text{Br}^-$	0,092
9	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N (C}_2\text{H}_5)_3^+\text{Br}^-$	0,015
10	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N (C}_2\text{H}_5)_3^+\text{Br}^-$	0,16
11	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N (C}_2\text{H}_5)_3^+\text{Br}^-$	0,24
12	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N (C}_2\text{H}_5)_3^+\text{Br}^-$	0,28
13	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N (C}_2\text{H}_5)_3^+\text{Br}^-$	0,48
14	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N (CH}_3)_3^+\text{Br}^-$	0,15
15	$(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{P}^+\text{Br}^-$	2,5
16	$(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{P}^+\text{Cl}^-$	2,7
17	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{NCH}_3^+\text{Br}^-$	1,7
18	$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{P}^+\text{Cl}^-$	37
19	$(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{PC}_2\text{H}_5^+\text{Br}^-$	37
20	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{P (C}_2\text{H}_5)_3^+\text{Br}^-$	1,8

Os resultados apresentados na **tabela 3** mostram que mesmo se tratando da transferência de um ânion de natureza orgânica (PhS^-), a eficiência catalítica só é obtida quando o cátion do catalisador possui cadeia alquílica de comprimento suficiente capaz de transferir o ânion, ou seja, alta lipofilicidade e volume tal que seja capaz de ativar o ânion (item 2) para agir como nucleófilo na reação intrínseca.

Os sais de ônio do tipo brometo de hexiltrimetilamônio não são eficientes catalisadores de transferência de fase, pois tendem a formar micelas e assim permanecer na fase aquosa, ao invés de se transferirem para a fase orgânica.

A influência da estrutura do catalisador também pode ser analisada pela razão entre a quantidade de sal existente na fase orgânica e a existente na fase aquosa, razão esta denominada de α . A **tabela 4** mostra a razão α para alguns sais de fosfônio.³⁴

Tabela 4. Influência dos grupos alquilas dos sais de trifenilalquilfosfônio na relação

$$\alpha = [\text{QX}]_{\text{orgânica}}/[\text{QX}]_{\text{aquosa}}, \text{ num sistema água/clorofórmio}$$

Cátion	α		
	Cl^-	Br^-	I^-
$\text{CH}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3^+$	0,01	0,10	1,7
$\text{C}_2\text{H}_5\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3^+$	0,03	0,17	3,6
$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3^+$	0,04	0,52	6,9
$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3^+$	0,18	1,7	9,5

Temperatura de 25°C; concentração do sal quaternário 0,0005 mol/L

Pode ser observado na **tabela 4** que aumentando a cadeia carbônica de um dos grupos alquila aumenta-se a dissolução do cátion do catalisador na fase orgânica.

2. Tipo de ânion que está associado ao cátion do catalisador

O tipo de ânion a ser transferido para a fase orgânica deverá apresentar uma interação com o cátion do catalisador de tal modo a facilitar a sua transferência. Tanto o cátion como o ânion do catalisador deve ser facilmente particionado na fase orgânica.

O catalisador de transferência de fase deve transferir com eficácia o ânion para a fase orgânica de uma forma ativada, para que a reação intrínseca ocorra satisfatoriamente.

A ativação do ânion vai ser proporcionada pela interação com o cátion do catalisador, à medida que a distância interiônica existente entre o cátion do catalisador e o ânion ($Q^+ - Y^-$) aumenta, maior será a ativação do ânion. Em cátions quaternários volumosos as distâncias interiônicas dos pares iônicos são maiores tornando estes ânions mais ativados para a reação intrínseca.^{33,34,43}

Na **tabela 3**, pode-se verificar o efeito de ânions ativados na velocidade global da reação (**entradas 4, 18 e 19**). Em geral, estes sais de ônio são bons catalisadores de transferência de fase para reações de substituição nucleofílica.

Alguns tipos de ânions, como o íon hidróxido, são difíceis de serem transferidos para a fase orgânica, devido ao seu alto grau de hidratação. Para ânions deste tipo é necessário um catalisador que facilite sua transferência para a fase orgânica, ou seja, que sejam acessíveis.

Cátions acessíveis devem possuir uma estrutura “aberta”(estericamente desimpedida) que permita uma relativa associação efetiva com o ânion, portanto devem conter um grupo alquila grande e três pequenos em sua estrutura, tal como o hexadeciltrimetilamônio, $C_{16}H_{33}N(CH_3)_3^+ X^-$.

Na **tabela 5** pode-se observar o efeito da acessibilidade de vários cátions em transferir o íon hidróxido na reação de desidrocloreção do 1,1,2,2,3-pentacloropentano sob CTF.⁴⁵

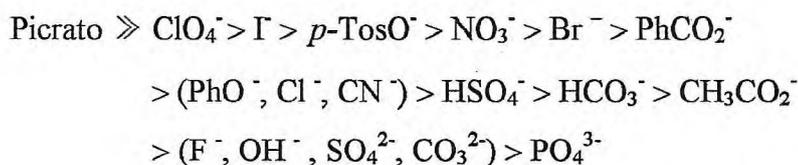
Tabela 5: Atividade catalítica de vários sais de amônio quaternário sob CTF na reação de desidrocloreção de 1,1,2,2,3-pentacloropentano com hidróxido de sódio aquoso.

ENTRADA	CATALISADOR	VELOCIDADE RELATIVA
1	$(CH_3)_4N^+ Br^-$	< 0,00002
2	$(HOCH_2CH_2)_3NBu^+ Br^-$	< 0,00002
3	$(HOCH_2CH_2)_3NCH_2C_6H_5^+ Cl^-$	0,00040
4	$Et_4N^+ Br^-$	0,00268
5	$C_5H_5NBu^+ Br^-$	0,00647
6	$BuNEt_3^+ Br^-$	0,0200
7	$Bu_4N^+ OH^-$	0,0240
8	$C_6H_5CH_2NEt_3^+ Cl^-$	0,0240
9	$(C_8H_{17})_3NBu^+ Cl^-$	0,0820
10	$(C_8H_{17})_4N^+ Cl^-$	0,0907
11	$C_8H_{17}NBu_3^+ Cl^-$	0,254
12	$C_{16}H_{33}NMe_3^+ Br^-$	0,394
13	$C_8H_{17}NEt_3^+ Cl^-$	3,45

Como pode ser observado pelos dados anteriores, os sais quaternários de amônio mais adequados para transferir o íon hidróxido devem conter uma estrutura suficientemente organofílica e um cátion quaternário acessível.

Cátions quaternários do tipo hexadeciltrimetilamônio, $C_{16}H_{33}NMe_3^+$ (tabela 5, entrada 12), devido a sua forte tendência a diminuir a tensão interfacial, freqüentemente leva a formação de emulsões indesejáveis, sendo preferível o uso de catalisadores com grupo alquila de tamanho mediano, tal como o octiltrimetilamônio, $C_8H_{17}NEt_3^+$ (tabela 5, entrada 13).

Dehmlow³² relatou uma ordem de facilidade de transferência de ânions quando associados a cátions quaternários. Dessa forma, ânions mais lipofílicos são mais facilmente transferidos e ânions monovalentes mais facilmente transferidos em comparação aos bivalentes e trivalentes.



A facilidade com que o ânion é transferido pode ser medida pela energia livre de transferência.³³ A tabela 6 apresenta a medida de energia livre de transferência para íons haletos nos sistemas água/acetonitrila e água/dimetilsulfóxido.

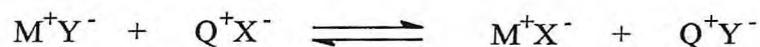
Tabela 6. Energia livre de transferência de íons haletos de água para acetonitrila e dimetilsulfóxido

Ânions	Raio iônico (Å ^o)	ΔG (Kcal/mol)	
		H ₂ O → CH ₃ CN (ε = 39)	H ₂ O → DMSO (ε = 45)
Cl ⁻	1.81	+ 11.6	+ 10.0
Br ⁻	1.95	+ 8.1	+ 6.9
I ⁻	2.16	+ 4.8	+ 2.9

Pelos valores positivos de energia livre pode-se concluir que os haletos preferem permanecer na fase aquosa. A transferência, contudo, é mais favorável na seguinte ordem: $I^- > Br^- > Cl^-$. Tal seqüência pode ser compreendida pela razão carga/volume. O íon cloreto possui uma maior razão carga/volume por ser menos polarizável e, conseqüentemente mais facilmente hidratado, portanto menos favorável a ser transferido para a fase orgânica. Por outro lado, o íon iodeto por ser mais polarizável apresenta uma menor razão carga/volume, o que facilita a sua transferência.³³

O iodeto é mais facilmente transferido, mas uma vez na fase orgânica é mais difícil de retornar para a fase aquosa. Entre os haletos de ônio, os cloretos e brometos são os preferencialmente usados.

Se considerarmos a primeira etapa do mecanismo de CTF (pag. 20)



Pode-se observar que quanto mais solvatado estiver o ânion X^- mais facilmente o cátion Q^+ se ligará ao ânion Y^- . Como os cloretos e brometos são mais facilmente hidratados, deixam o cátion Q^+ mais livre para transferir o ânion Y^- para a fase orgânica.

O ânion Y^- ao ser transferido deve fazê-lo de forma ativada por Q^+ , ou seja, deve estar formando um par iônico com Q^+ com uma grande distância interiônica, de tal forma a se encontrar o mais disponível possível para reagir com o substrato RX .

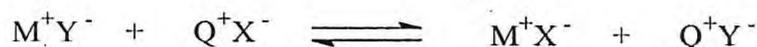
Os catalisadores de transferência de fase em relação a interação com o ânion podem ser classificados em duas classes, os catalisadores acessíveis e os catalisadores ativantes.

Os catalisadores acessíveis são aqueles que possuem grupos alquila de cadeia pequena e se associam facilmente a um nucleófilo a ser transferido. São preferencialmente utilizados quando o nucleófilo a ser transferido for muito hidrofílico e, portanto difícilmente transferido para a fase orgânica.

Os catalisadores ativantes são os que possuem grupos alquila de cadeia longa e são preferencialmente utilizados quando o problema não for a dificuldade de transporte do nucleófilo, mas a velocidade da reação intrínseca. Tais catalisadores possuem uma grande distância interiônica, ativando o nucleófilo para reagir com o substrato na fase orgânica.

3. Concentração do sal inorgânico na fase aquosa^{33,34,43}

Analisando o equilíbrio que ocorre na fase aquosa, é possível concluir que o aumento da concentração do sal inorgânico (M^+Y^-) desloca o equilíbrio para a direita, pelo efeito do íon comum, o que aumentará a tendência do sal de ônio em transferir o nucleófilo (Y^-) para a fase orgânica.



Q^+ - é o cátion do sal de ônio (amônio, fosfônio ou arsônio)

M^+ - é o cátion inorgânico

Y^- - é o reagente nucleofílico

Quanto maior o número de íons na fase aquosa, menor a quantidade de água disponível para hidratação, o que facilita a associação do nucleófilo com o cátion Q^+ e, conseqüentemente, sua passagem para a fase orgânica.

4. Solvente Orgânico

A escolha do solvente para uma reação que ocorre sob CTF-LL dependerá da natureza de cada reação em particular. Deve-se analisar a matriz de velocidade global da reação (p. 21) e determinar se o fator limitante é a velocidade de transferência do ânion ou velocidade da reação intrínseca.

Outros critérios também são utilizados na seleção do solvente orgânico, tais como considerações ambientais, recuperação do solvente, toxicidade, inflamabilidade, ponto de ebulição, custo e polaridade.

Os efeitos dos solventes³³ que podem afetar a velocidade intrínseca e de transferência do ânion são sumariados no **quadro 3**:

Quadro 3: Efeitos do solvente, em CTF, no controle da velocidade intrínseca e de transferência

Fatores do solvente que afetam a constante de velocidade da reação (k)

- Estabilização do estado de transição
- Separação do par iônico pelo solvente
- Solvatação do ânion

Fatores do solvente que afetam $[QX]_{org}$

- Coeficiente de solubilidade/extração de QX

Fatores do solvente que afetam a velocidade de transferência

- Velocidade de transferência de QX
 - Fatores interfaciais desconhecidos
-

Numa reação de substituição do tipo S_N2 , um solvente polar prótico estabiliza muito mais o nucleófilo (reagente no estado fundamental) do que o estado de transição, pois a densidade eletrônica em tal estado está mais dispersa. Portanto em reações deste tipo, um aumento da polaridade do solvente prótico diminuiria a velocidade global da reação.

Considerando ainda as reações do tipo S_N2 , quanto menos polar for o solvente, ou seja, quanto mais fraca for a solvatação, mais forte será a atração interiônica, o que seria um fator de estabilização do ânion, desativando-o como nucleófilo. Isto realmente é válido para pares iônicos formados com metais (p.e. KBr), porém quando utilizamos pares iônicos formados com cátions quaternários de amônio (p.e. $Me_4N^+Br^-$), a distância interiônica se torna maior, pois o centro de carga positiva (nitrogênio) está ligado a grupos alquilas que impedem a aproximação do ânion, tornando-o mais reativo.⁷

A relação entre a polaridade do solvente e a distância interiônica foi relatado por Uglestad et al.⁴⁶ na determinação das velocidades de reação do fenóxido de tetrabutílamônio e fenóxido de potássio com 1-bromobutano em dioxano e acetonitrila, solventes com constantes dielétricas de 2,2 e 39 respectivamente. Os resultados obtidos estão sumariados na **tabela 7**.

Tabela 7. Influência da distância interiônica (r) e da constante dielétrica (ϵ) nas velocidades de reação do par iônico.

$n-C_4H_9Br$ Solvente	PhO ⁻ M ⁺ Constante dielétrica do solvente (ϵ)	$k \times 10^5$ (mol ⁻¹ .seg ⁻¹)		$k_{Bu_4N^+}/k_{K^+}$
		$K^+ \cdot OPh$	$Bu_4N^+ \cdot OPh$	
Dioxano	2,2	0,01	330	33,000
Acetonitrila	39	40	300	7,5

Temperatura: 25°C; concentração do fenóxido: 0,2 mol/L; concentração do 1-bromobutano: 0,5 mol/L

Analisando os dados da tabela acima pode-se concluir que as velocidades das reações realizadas com os sais quaternários são muito maiores do que aquelas observadas com os sais de potássio. Isto pode ser atribuído a uma maior distância de separação dos centros aniônicos e catiônicos dos sais quaternários em comparação as correspondentes distâncias dos sais de potássio.

Pode-se ainda verificar nos dados da **tabela 7** que a velocidade da reação com o sal de potássio $K^+ PhO^-$ depende da constante dielétrica, enquanto que na reação utilizando o sal quaternário ($PhO^- Bu_4N^+$) a velocidade independe da variação da polaridade do solvente.

Uma análise das energias de interação³³ de vários pares iônicos calculadas pela variação das constantes dielétricas leva a concluir que:

- À medida que aumenta a distância entre os centros de carga diminui a energia de interação eletrostática.
- À medida que a constante dielétrica do meio aumenta, não somente a energia de interação eletrostática diminui como também diminui as diferenças em energia entre os vários cátions.

Estas conclusões podem ser verificadas nos dados apresentados na **tabela 8**.

Tabela 8. Comparação das energias de interação cátion-ânion para vários sais de brometo.

Cátion	Raio do cátion (Å)	Energia de interação	Energia de interação
		(kcal/mol)	(kcal/mol)
		Dioxano	Acetonitrila
		$\epsilon = 2.2$	$\epsilon = 39$
Li^+	0.60	5.8	0.33
Na^+	0.90	5.2	0.30
K^+	1.33	4.5	0.26
Rb^+	1.48	4.3	0.25
Cs^+	1.69	4.1	0.23
Me_3N^+	2.85	3.1	0.18
Et_4N^+	3.48	2.8	0.16
$(n-C_3H_7)_4N^+$	3.98	2.5	0.14
$(n-C_4H_9)_4N^+$	4.37	2.4	0.13

Raio do ânion para Br = 1.95 Å

O solvente ideal para CTF-LL deve ser aprótico e imiscível com a água, para evitar interações intermoleculares que diminuirão a velocidade de reação.

A transferência do par iônico Q^+Y^- ($Y = \text{ânion/reagente}$) para a fase orgânica depende da natureza do solvente. Algumas vezes, um solvente polar pode aumentar a velocidade de transferência iônica, em outras pode aumentar a velocidade intrínseca.

A reação de substituição do grupo metanossulfonato do metanossulfonato de *n*-octila por brometo é um exemplo de que a velocidade da reação aumenta à medida que a polaridade da fase orgânica diminui.^{33,47}

A velocidade desta reação é limitada pela reação intrínseca. Neste caso, o solvente adequado deve ser de baixa polaridade para promover uma diminuição na solvatação do ânion a ser transferido (Y), como também uma redução da água de hidratação que acompanha o ânion na fase orgânica. O gráfico representativo do efeito do solvente para esta reação está representado na **figura 2**.

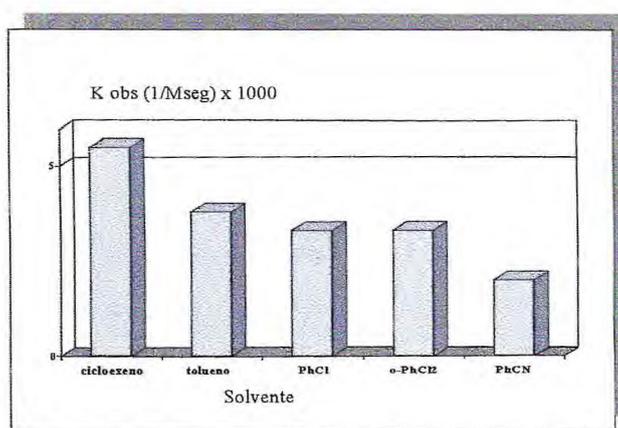
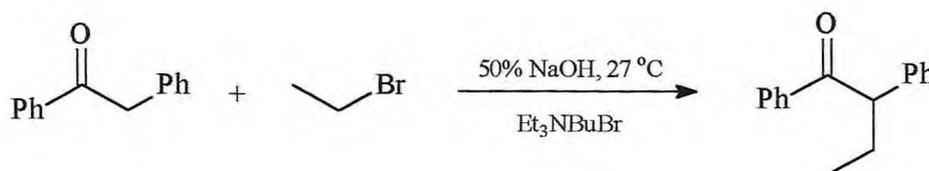


Figura 2

O caso em que a velocidade da reação aumenta com o aumento da polaridade do solvente pode ser exemplificado pela reação de alquilação da desoxibenzoina pelo brometo de etila, utilizando NaOH, como base.³³ (**esquema 15**)

ESQUEMA 15



O fator limitante desta reação é a velocidade de transferência. Neste caso, o solvente deverá ter uma alta polaridade. A base (OH) ao ser transferida para a fase orgânica sob a forma de par iônico (Q^+OH^-), será estabilizada pela presença de um solvente polar, fator este que facilitará a sua transferência para esta fase.

O efeito do solvente na reação de etilação da desoxibenzoina está representado na **figura 3**.

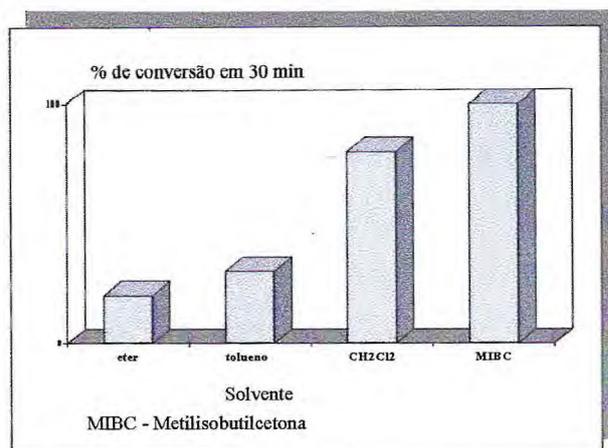


Figura 3

2.2.4. CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE – SÓLIDO/LÍQUIDO (CTF-SL)

A Catálise de Transferência de Fase (CTF) clássica requer uma fase aquosa e uma fase orgânica, caracterizando-se como um sistema líquido-líquido. Porém algumas reações são prejudicadas ou até mesmo suprimidas devido a co-extração de água de hidratação realizadas pelo catalisador.

Como exemplo, pode-se citar a síntese de diclorocarbene pela decomposição térmica do tricloroacetato de sódio em clorofórmio anidro, na presença de quantidades catalíticas de sal quaternário.⁴³



Esta reação não ocorre no sistema líquido-líquido, pois com a co-extração de água o tricloroacetato de sódio se decompõe formando clorofórmio.



Devido a problemas deste tipo, surgiu um novo tipo de CTF em que no lugar da fase aquosa, emprega-se diretamente um sal (nucleófilo) no estado sólido. Este tipo de sistema foi denominado de CTF sólido-líquido.

O sistema sólido-líquido envolve as seguintes etapas:

1. Transferência do reagente iônico (Y) da fase sólida para a fase orgânica através da associação com um cátion transferidor, podendo ser um cátion quaternário organofílico (Q⁺) ou um complexo cátion metálico/ligante multidentado (éter-coroa, criptandos, etc).

2. Reação entre o ânion transferido (Y) e o reagente na fase orgânica (R – X). O ânion transferido precisa estar ativado para a reação intrínseca.
3. Transferência do ânion/produto (X) pelo catalisador para a fase sólida, dando continuidade ao ciclo catalítico.

O sistema sólido-líquido deveria estar associado a um processo isento de água, mas freqüentemente existirá uma certa quantidade de água associada ao sal inorgânico ou orgânico. Existem casos em que pequena quantidade de água pode afetar a velocidade total da reação sob CTF sólido-líquido.³³

Conjeturou-se que a água adicionada ao sistema sólido-líquido cobre a superfície das partículas do sal, e essa superfície recoberta pela água extrai o catalisador (em geral éteres-coroa) da fase orgânica, formando assim uma nova fase, denominada de fase ômega (ω).

A fase ômega está intimamente envolvida com o processo reacional catalítico. Um exemplo seria a reação do cloreto de benzila e o cianeto de potássio (sólido) na presença de 18-éter-coroa-6, em tolueno, na presença e na ausência de água. Os resultados obtidos estão sumariados na **tabela 9**.³³

Tabela 9. Velocidade de reação do cloreto de benzila com cianeto de potássio a 85 °C na presença e ausência de água, utilizando 18-éter-coroa-6.

H ₂ O (mL)	K x 10 ⁵ seg ⁻¹
0,0	3,2
0,36	9,2
0,50	9,4
1,0	11,6
2,0	14,7
15,0	6,9
20,0	5,8
30,0	5,0
40,0	3,9
50,0	4,2

Analisando a tabela acima observa-se que com a adição de água a velocidade aumenta e chega a um máximo quando se utiliza 2 mL. A partir desse ponto, a velocidade decresce ao se adicionar mais água.

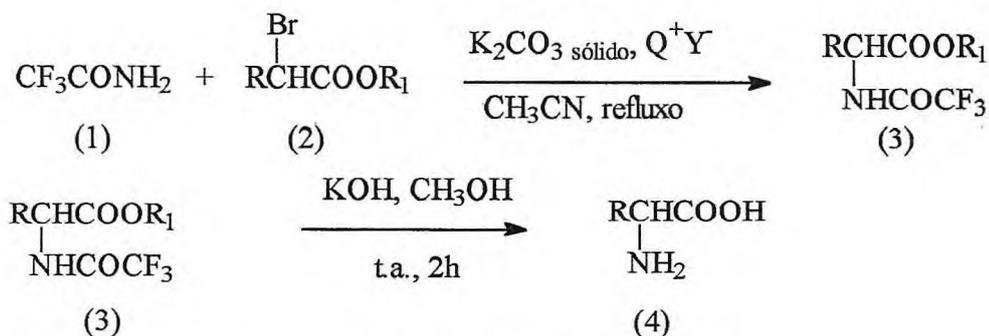
A quantidade de água necessária para formação da fase ômega (ω) é aquela para se obter o máximo de éter-coroa na superfície das partículas do sal, o que corresponde a quantidade de água necessária para se obter o máximo de eficiência catalítica.

A adição de pequenas quantidades de água facilita a distribuição do éter-coroa entre a fase orgânica e a fase sólida, via fase ômega.

Como exemplo deste tipo de catálise pode-se relatar o trabalho realizado por Landini et al.⁴⁸

Dentre as reações apresentadas pelos pesquisadores pode-se relatar a mono *N*-alquilação da trifluoroacetamida (1) pelo éster alquil 2-bromocarboxílico (2) produzindo os correspondentes ésteres *N*-(trifluoroacetil)-2-amino (3), que após hidrólise leva aos correspondentes α -aminoácidos (4). (esquema 16).

ESQUEMA 16



R = H, Alquila, Arila; $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2, (\text{CH}_3)_3\text{C}$

$\text{Q}^+\text{Y}^- = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NEt}_3^+\text{Cl}^-, (\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{Br}^-, (\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{Cl}^-, (\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{P}^+\text{Br}^-$

Os ésteres *N*-(trifluoroacetil)-2-aminocarboxílicos (3) foram isolados como compostos puros, e seus rendimentos estão sumariados na **tabela 10**.

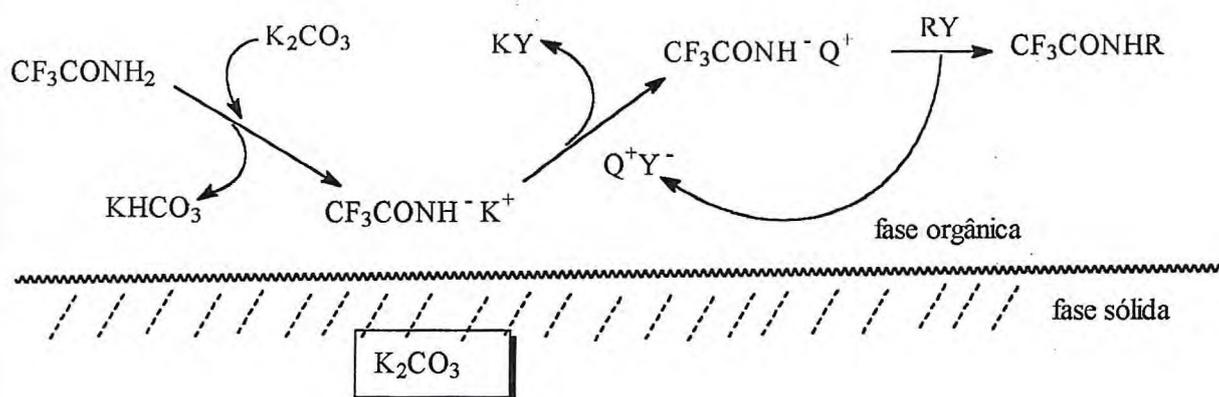
Tabela 10: Ésteres *N*-(trifluoroacetil)-2-aminocarboxílicos (3), $\text{RCH}(\text{NHCOCF}_3)\text{CO}_2\text{R}^1$, preparado sob condições de CTF-SL, a 80 °C.

3	R	R ¹	Tempo (h)	Rendimento (%)
a	H	Et	0,5	65
b	Me	Et	2	72
c	Me(CH ₂) ₉	Et	3,5	75
d	Ph	Et	0,3	70
e	C ₆ H ₄ Me-2	Me	0,3	81
f	C ₆ H ₄ OMe-3	Me	0,3	70

O mecanismo para esta reação é apresentado no **esquema 17**, e envolve as seguintes etapas:

1. A trifluoroacetamida reage com o carbonato de potássio no limite das fases (interfase) fornecendo o correspondente sal de potássio.
2. O sal é transferido da interfase para a fase orgânica pelo catalisador na forma de um par iônico (Q^+Y^-), onde ocorre a alquilação.

ESQUEMA 17

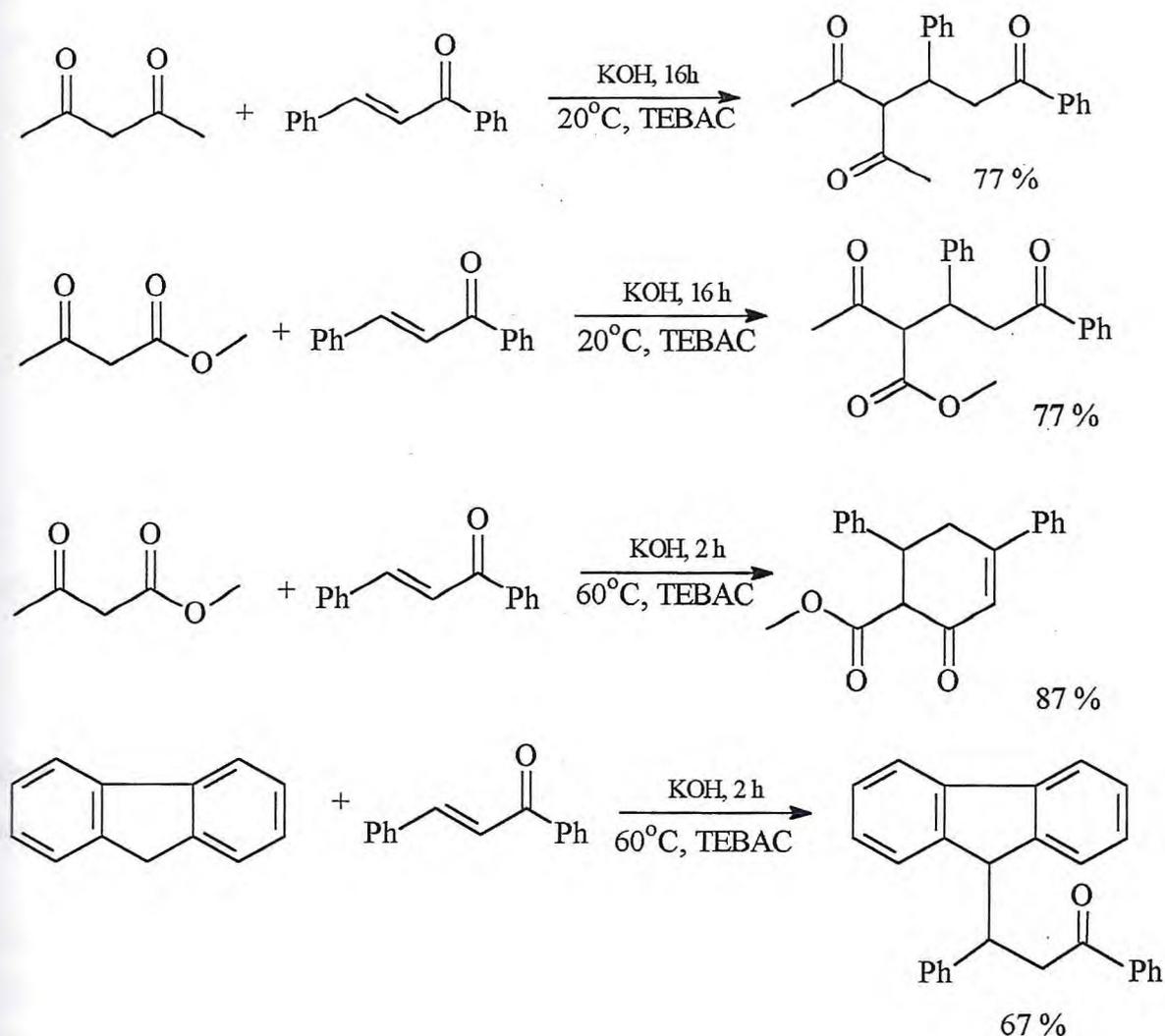


Uma interessante modificação do sistema CTF-SL foi introduzido por Bram et al.^{49,50} e consiste na realização de reações na ausência de solventes orgânicos. Este método tem alta eficiência para uma variedade de reações aniônicas, como por exemplo nas preparações de nitrilas por haletos de alquilas e benzilas, sínteses de éteres e ésteres, reações de Michael, transesterificações, alquilações, fluorações nucleofílicas, saponificações e outras.³⁵

2.3. REAÇÕES DE ADIÇÃO DE MICHAEL, UM EXEMPLO DE CTF-SL

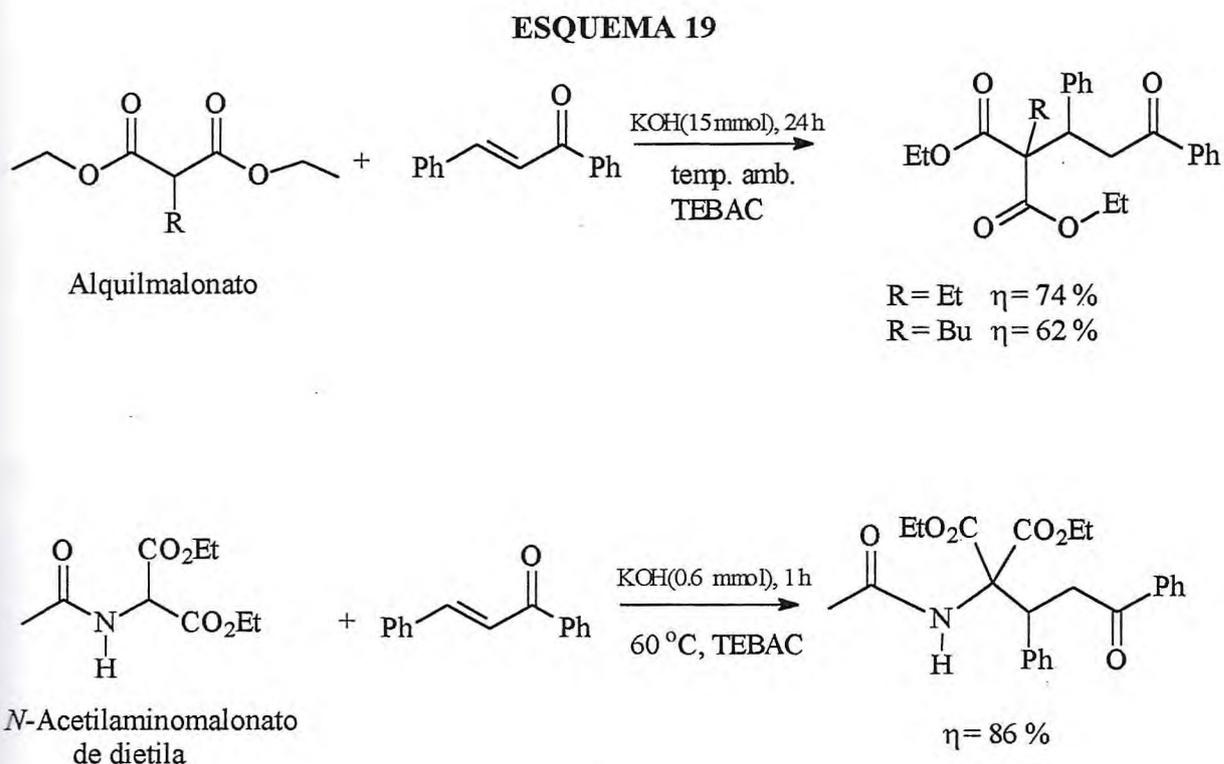
Bram et al.^{49,50} foram pioneiros nos trabalhos envolvendo reações de Michael sob CTF, na ausência de solventes. Os primeiros trabalhos relatados foram as reações de adição de acetilacetona, acetoacetato de metila e ânion fluoreno a duplas ligações ativadas⁴⁹ (esquema 18).

ESQUEMA 18



Segundo esses autores a CTF-SL sem solvente é um método eficiente, simples e econômico para realização da adição de Michael, pois ativa o agente nucleofílico.

Posteriormente, os mesmos autores⁵⁰ realizaram estudos em sistemas reacionais, sob CTF-SL, utilizando ânions de ésteres alquilmalônicos e de ésteres acetamidomalonatos, como doadores, com aceptores de Michael impedidos, obtendo os adutos de Michael com bons rendimentos, (esquema 19).



Diez-Barra et al.⁵¹ estudaram a eficiência da técnica de CTF-SL em reações de adição de Michael, comparando os rendimentos percentuais obtidos em reações realizadas em sistemas líquido-líquido.

Os autores relataram as reações ocorridas entre a 2-fenilcicloexanona (**tabela 11**) e a 2-oxocicloexancarboxilato de etila (**tabela 12**) com os seguintes aceptores de Michael: MKV (metil vinil cetona), chalcona e acrilato de metila, utilizando como catalisadores o brometo de *N*-benzil-*N*-metilefedrínio (nas condições de CTF-SL), **figura 4**, e brometo de *N*-(4-trifluorometil)benzilcinchonínio (nas condições de CTF-LL), **figura 5**, com quantidades catalíticas de KOH. Os resultados em termo de rendimentos percentuais estão relacionados nas **tabelas 11 e 12**.

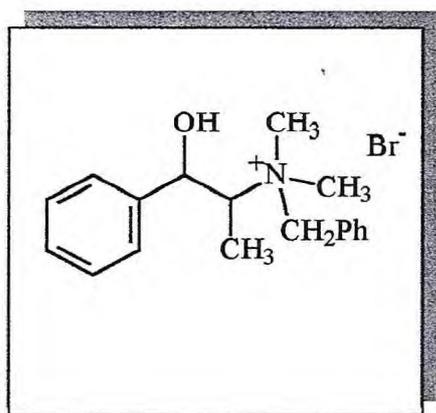


Figura 4

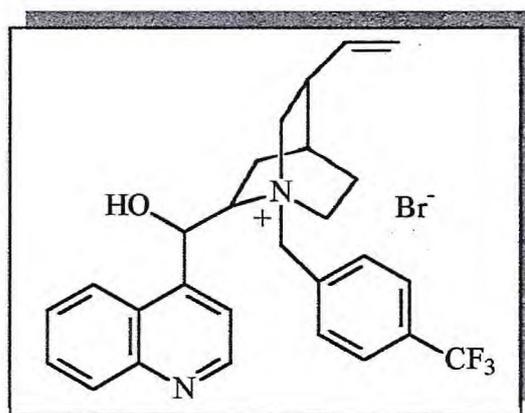
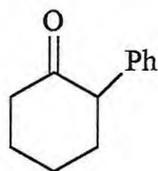


Figura 5

Tabela 11: Reações com 2-fenilcicloexanona.



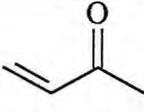
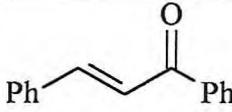
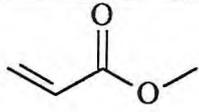
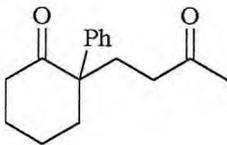
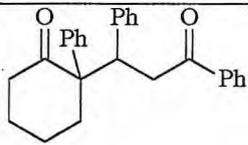
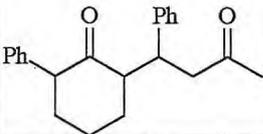
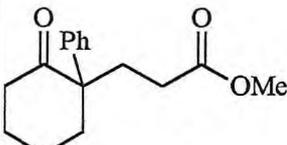
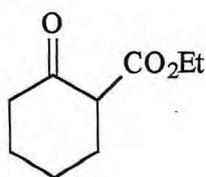
Condições de CTF			
		 + 	
Sistema SL	95 %	41 % (total)	92 %
Sistema LL	95 %	31 %	13 %

Tabela 12: Reações com 2-oxociclohexanocarboxilato de etila



Condições de CTF			
Sistema SL	94 %	54 %	80 %
Sistema LL	55 %	Não reage	5 %

Com base nos resultados sumariados nas tabelas acima pode-se concluir que as reações de Michael estudadas pelos autores, praticamente, ocorreram mais eficientemente em sistemas sólido-líquido quando comparadas com sistemas líquido-líquido.

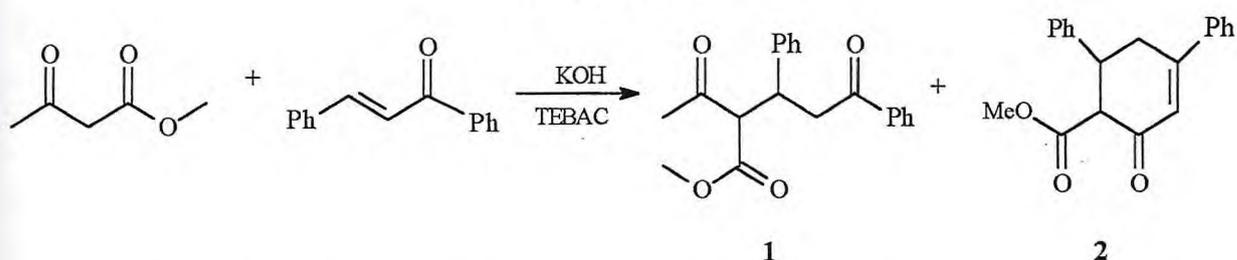
Capítulo 3

Resultados e Discussão

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bram et al.⁴⁹ relataram a reação de Michael entre acetoacetato de metila e a chalcona, em condições de Catálise de Transferência de Fase (CTF), na ausência de solventes, de acordo com a equação representada no **esquema 20**.

ESQUEMA 20



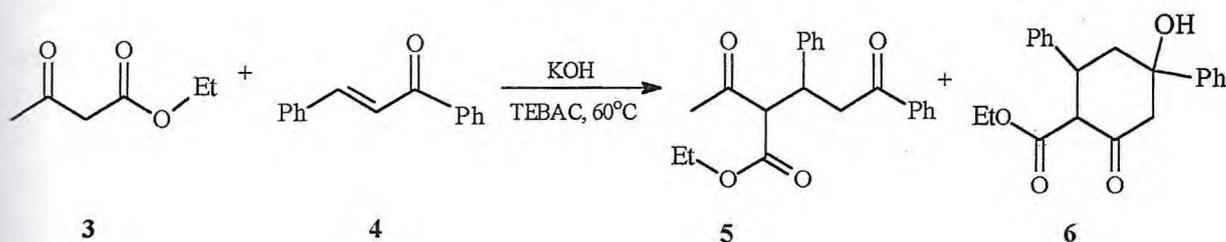
Utilizando como referência o trabalho supracitado, nós nos propusemos a estudar este tipo de reação, adição de Michael sob CTF-SL, mais detalhadamente, objetivando estender a aplicação de tal sistema a outros doadores e aceptores de Michael.

A primeira parte do trabalho constou em otimizar as condições para a reação entre acetoacetato de etila e a chalcona sob CTF-SL, utilizando o cloreto de trietilbenzilamônio (TEBAC) como catalisador e uma quantidade catalítica de KOH, (**esquema 21**).

A reação foi realizada utilizando uma proporção doador/aceptor 6:1, a 60 °C, TEBAC como catalisador e quantidade catalítica de KOH, como base.

O sistema reacional foi agitado (agitação mecânica) por 2 h. Após a purificação do produto bruto em coluna cromatográfica de sílica, obtivemos o aduto de Michael (**5**) e um produto ciclizado. É sabido que compostos dicarbonílicos, tais como o aduto de Michael (**5**), **esquema 21**, em meio básico, favorecem uma reação de condensação aldólica intramolecular.¹⁷ Cabe lembrar que Bram et al.⁴⁹ obtiveram o produto ciclizado (**2**) via uma anelação de Robinson. No nosso experimento, não obtivemos o produto ciclizado da mesma forma que os autores supracitados. Surpreendentemente, formou-se um produto ciclizado não desidratado (**6**), (**esquema 21**).

ESQUEMA 21



Os produtos (5) e (6) foram obtidos em rendimentos de 18% e 68% respectivamente (tabela 13, entrada 1). Objetivando maximizar os rendimentos, realizamos a reação em um tempo maior, 4 h. Através da análise da tabela 13 (entrada 2) é possível verificar que não ocorreu uma mudança significativa nos rendimentos dos produtos supracitados.

Na tentativa de maximizar o rendimento reacional realizamos vários experimentos, cujos resultados estão sumariados na tabela 13.

Tabela 13. Reação do acetoacetato de etila com a chalcona, sob condições variadas.

Entrada	Proporção Doador/acceptor	Tempo reacional (min.)	Temperatura (°C)	Catalisador	Proporção 5:6	$\eta\%$ (5)	$\eta\%$ (6)	total
1	6:1	120	60	TEBAC	1:3,8	18	68	86
2	6:1	240	60	TEBAC	1:4,5	16	73	89
3	6:1	60	60	TEBAC	1:3,6	21	76	97
4	6:1	15	60	TEBAC	1:3,0	24	74	98
5	6:1	7	60	TEBAC	1:1,5	36	53	89
6	6:1	15	ambiente	TEBAC	1:1,9	30	56	86
7	6:1	15	60	-----	1:8,5	04	34	38
8	1:1	15	60	TEBAC	1:8,9	10	89	99
9	1:1	15	ambiente	TEBAC	1:1,2	15	18	33

Dessa forma, foram realizados três experimentos em tempos reacionais mais curtos (entradas 3-5).

É possível observar que em 1h de reação (entrada 3) o rendimento total foi superior (97%) quando comparado a tempos reacionais mais longos (entradas 1 e 2). Considerando que o meio reacional é básico, uma diminuição dos rendimentos em tempos reacionais mais longos, poderia ser atribuído a hidrólise do grupamento etoxicarbonila presente nas estruturas dos produtos (5) e (6).

Analisando os resultados obtidos nos outros dois experimentos em tempos reacionais mais curtos (entradas 4, 5), observamos que em 7 minutos de reação (entrada 5) o rendimento total é semelhante aos obtidos em 2 e 4h de reação. Por outro lado, em 15 minutos (entrada 4) de reação o rendimento total foi semelhante ao obtido com 1 hora de reação. Assim é possível concluir que 15 minutos de reação é um tempo reacional ideal para se obter os produtos (5) e (6) em um rendimento maximizado.

Objetivando verificar o efeito da temperatura, comparamos os rendimentos globais a 60 °C (98%, **entrada 4**) e a temperatura ambiente (86%, **entrada 6**). Após estabelecermos as condições referentes a tempo reacional e temperatura, analisamos a influência do catalisador de transferência de fase (TEBAC) no sistema reacional. Cabe ressaltar que quando a reação foi realizada na ausência do TEBAC (**entrada 7**) o rendimento foi de apenas 38% em comparação com os 98% da reação realizada na presença do referido catalisador. Dessa forma, é possível concluir que o catalisador exerce um papel fundamental na velocidade global da reação em estudo.

Em seguida analisamos a influência da proporção doador/acceptor. Na proporção de 1:1 (**entrada 8**) o rendimento global foi de 99%, indicando que não é necessário o emprego de um excesso do doador. Portanto, podemos concluir que os produtos (5) e (6) podem ser obtidos em rendimento global maximizado nas seguintes condições: 1:1 (doador/acceptor), 60 °C, presença do catalisador de transferência de fase e tempo reacional de 15 minutos.

Na seqüência, analisaremos os dados referentes aos percentuais dos produtos (5) e (6) apresentados na **tabela 13**. Assim, é possível verificar que a proporção entre os produtos 5:6 depende da temperatura, da proporção doador/acceptor e da presença ou ausência de catalisador, bem como da combinação destas variáveis. Dessa forma, tal análise será conduzida, em um primeiro momento, através da discussão pontual de cada variável, a saber: (i) presença ou ausência do catalisador; (ii) proporção doador/acceptor; (iii) temperatura. Em seguida será feita uma análise considerando a combinação destas variáveis.

(i). Presença ou ausência do catalisador.

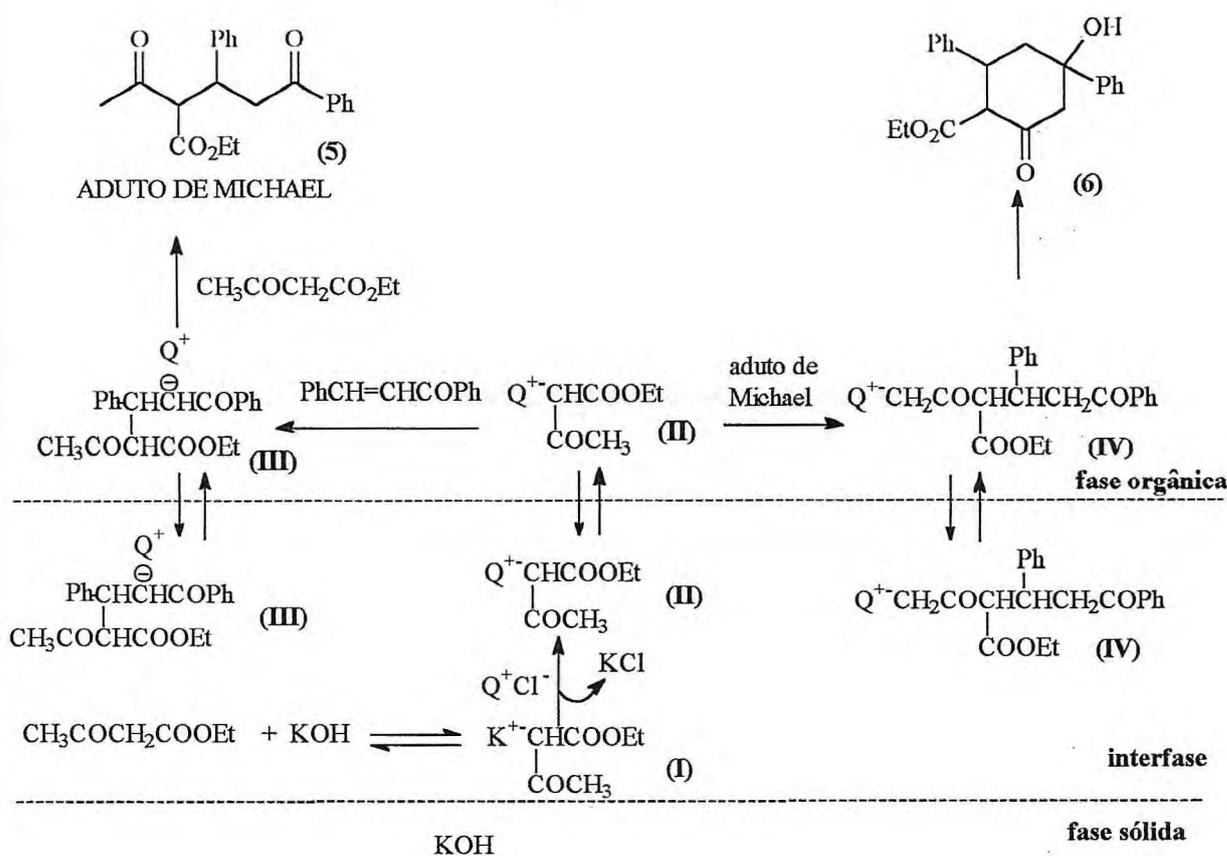
O catalisador atua no sentido de aumentar a velocidade global da reação. Tal comportamento pode estar relacionado ao aumento de duas velocidades parciais, a saber:

- (i) Aumento da velocidade de transporte do doador-enolato (II), **esquema 22**, da interfase para a fase orgânica, aumentando a frequência de colisão desta espécie química com o acceptor de Michael.
- (ii) Aumento da velocidade da reação intrínseca (reação orgânica), proporcionado pela ativação do nucleófilo (II) pelo cátion do catalisador Q^+ . É sabido que íons pequenos formam pares iônico mais íntimos, por exemplo, para o Na^+Br^- a distância interiônica é de 2,85 Å; já no caso de íons maiores, a interação iônica é menor e a distância interiônica é maior, por exemplo, para o $(C_4H_9)_4N^+Br^-$, tal

distância é de 6,28 Å.³³ Dessa forma um nucleófilo associado a um cátion de maior tamanho estará mais livre (ativado) para reagir com o substrato.

Para uma melhor compreensão, apresentaremos uma proposta mecanística que ilustra o desempenho do catalisador de transferência de fase no sistema reacional, por nós estudado, **esquema 22**.

ESQUEMA 22



Este mecanismo envolve as seguintes etapas:

- Etapa 1: Na interfase, ocorrerá a reação entre a base (OH⁻) e o acetoacetato de etila (doador), formando o par iônico (I) (K⁺ Enolato).
- Etapa 2: Ainda na interfase, ocorrerá a formação do par iônico (II) (Q⁺ Enolato), o qual será transferido para a fase orgânica.
- Etapa 3: Na fase orgânica, ocorrerá a reação entre enolato e a chalcona (aceptor), formando o par iônico (III).
- Etapa 4: O par iônico (III) irá abstrair o hidrogênio ácido do acetoacetato de etila formando o aduto de Michael e regenerando o par iônico (II).

Etapa 5: Na fase orgânica, o par iônico (II) irá abstrair o hidrogênio ácido do aduto de Michael, formando o aduto-enolato cinético (IV), que ciclizará formando o produto ciclizado (6).

É possível verificar que na reação catalisada a proporção 5:6 manteve-se, praticamente, a mesma (~ 1:3,5; **tabela 13, entradas 1 – 4**). Por outro lado, na ausência do catalisador a proporção de 6 na razão 5:6 é maior (~ 1:8,5, **entrada 7**). Tal comportamento indica que a velocidade de ciclização do aduto de Michael é maior no sistema reacional não catalisado.

Para racionalizar tal resultado, analisaremos a participação do cátion (Q^+) e (K^+) nos estados de transição (ET) que levam ao aduto de Michael (5) e ao produto ciclizado (6). Cabe ressaltar que Diez-Barra et al.⁵² sugeriram a participação do cátion Q^+ em um estado de transição cíclico de seis membros para explicar a preponderância de um produto.

Um possível estado de transição que leva ao aduto de Michael pode ser representado pela figura (fig. 6) abaixo:

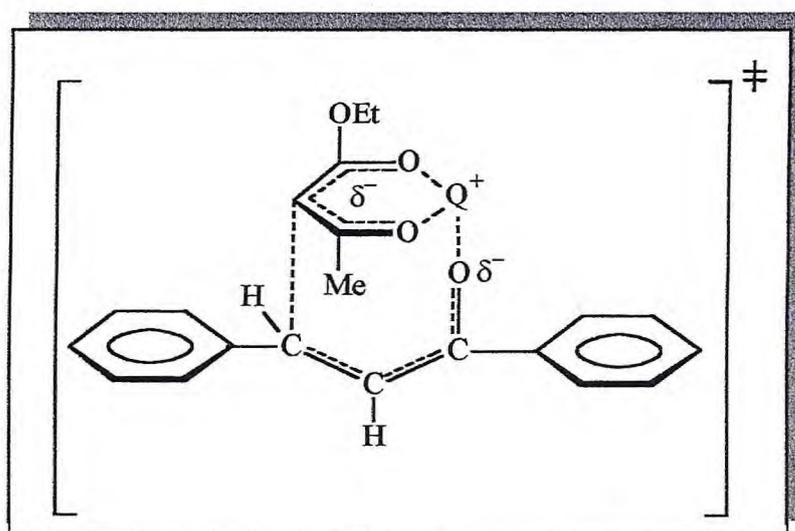


Figura 6

Ao analisarmos a figura acima, é possível verificar que um estado de transição cíclico envolvendo a quelação dos três átomos de oxigênio com Q^+ formaria um anel de oito membros. Conjeturamos que tal sistema não é muito favorável energeticamente, portanto a quelação com Q^+ não deve ocorrer efetivamente em tal estado de transição. Dessa forma, o cátion do catalisador não deve exercer um papel fundamental no estado de transição que leva ao aduto de Michael (5). Neste caso, o papel do catalisador estaria restrito ao aumento das velocidades de transferência do doador-enolato (II) e da reação intrínseca (ativação do nucleófilo), culminando no aumento da velocidade global da reação.

Por outro lado, um possível estado de transição que leva ao produto ciclizado (6), poderia ser representado pela figura 7.

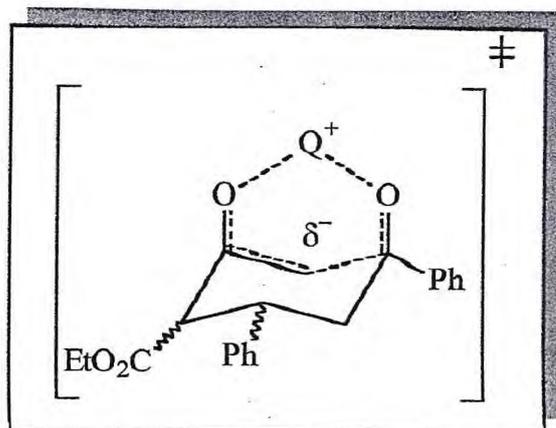


Figura 7

Neste caso, o estado de transição é um sistema cíclico de seis membros envolvendo a quelatação com um cátion. Dessa forma, é possível propor que a quelatação com um cátion menor como K^+ (reação não catalisada) é mais efetiva em relação a quelatação com um cátion maior como Q^+ (reação catalisada). Portanto, na reação não catalisada deve ocorrer a participação de um estado de transição mais estável em comparação ao estado de transição da reação catalisada. Tal diferenciação energética nos estados de transição deve ser responsável pela maior velocidade da reação de ciclização no sistema não catalisado, favorecendo um aumento na proporção do produto ciclizado (6), na razão 5:6 (tabela 13, entrada 7).

Vale ressaltar que em 7 minutos de reação (entrada 5), a proporção 5:6 (1:1,5) difere dos obtidos nos sistemas reacionais em tempos mais longos ($\sim 1:3,5$). Este resultado pode ser explicado se considerarmos que 7 minutos é um tempo extremamente curto para ocorrer a ciclização em uma apreciável percentagem.

(ii). Proporção doador/aceptor

Através da análise dos dados apresentados na tabela 13, é possível verificar que na presença de excesso de doador (entrada 4) a percentagem do produto ciclizado (6) [1:3,0] é menor em relação ao sistema reacional em que se utiliza uma proporção estequiométrica de doador/aceptor [1:8,9], (entrada 8). Uma explicação plausível para a obtenção de tais resultados deve estar relacionada com a competição entre o doador e o aduto de Michael pela base para a formação do doador-enolato, levando assim a uma maior formação do aduto de Michael (5).

(iii). Temperatura

A uma temperatura maior (60 °C, **tabela 13, entrada 8**), o produto cíclico, termodinamicamente mais estável, é favorecido.

Dessa forma, ao analisarmos a entrada 8 (**tabela 13**) em que o rendimento global é maximizado, podemos verificar que a proporção **5:6** é de 1:8,9. Neste caso, as variáveis proporção doador/acceptor e temperatura, atuam com sinergismo no sentido de aumentar a porcentagem do produto ciclizado (**6**).

Em seguida nos propusemos a verificar o efeito de mais quatro catalisadores de transferência de fase no rendimento global da reação em comparação com o TEBAC (**p. 23 e 24**), nas condições pré-estabelecidas, **tabela 14**.

Foram analisados os seguintes catalisadores de transferência de fase: Cloreto de benziltributilamônio (CBTBA), Cloreto de metiltriocetilamônio (Aliquat[®]336), Hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (TBAH) e Brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) (**p. 23 e 24**), em sistemas reacionais utilizando uma proporção doador/acceptor 1:1, no tempo de 15 minutos e uma temperatura de 60 °C.

Tabela 14: Estudo da reação do acetoacetato de etila e chalcona com vários catalisadores

Entrada	Catalisador	$\eta\%$		Proporção 5:6	Rendimento Total
		(5)	(6)		
1	TEBAC	10	89	1 : 8,9	99
2	TBAH	23	76	1: 3,3	99
3	CTAB	30,5	56,2	1: 1,8	89
4	CBTBA	28,8	16,4	1,8 : 1	45,1
5	Aliquat [®] 336	57,1	2,4	23,8 : 1	59,5

Ao analisarmos os dados da **tabela 14** é possível concluir que o TEBAC (**entrada 1**) e o TBAH (**entrada 2**) foram catalisadores de transferência de fase mais efetivos em relação aos outros, por nós testados. O CTAB (**entrada 3**) apresenta uma eficiência intermediária, enquanto o CBTBA e Aliquat[®] 336 foram os menos efetivos (**entradas 4 e 5**).

Tais resultados podem ser racionalizados com base nos fatores lipofilicidade e acessibilidade dos catalisadores supracitados. É sabido³³ que o aumento da lipofilicidade de um catalisador está relacionado com um aumento da eficiência do mesmo. Com o aumento da

lipofilicidade aumenta-se a concentração do catalisador na interfase e fase orgânica. Tal comportamento favorece a transferência do nucleófilo da interfase para a fase orgânica. Porém, catalisadores extremamente lipofílicos estarão predominantemente na fase orgânica e praticamente não presentes na interfase, resultando em uma baixa eficiência no transporte do nucleófilo da interfase para a fase orgânica, (esquema 22, p.46). A acessibilidade (p.28 e 30) está diretamente relacionada com a eficiência do transporte do nucleófilo.

Dessa forma, podemos conjecturar que o TEBAC, cuja estrutura contém 13 átomos de carbono (13C) e o TBAH, com 16 carbonos (16C), apresentam uma razoável lipofilicidade e são suficientemente acessíveis para promoverem um transporte eficiente do doador-enolato (II). Por outro lado, o CBTBA (19C) e o Aliquat® 336 (25C) são menos efetivos por serem catalisadores mais lipofílicos (com menor presença na interfase) e pouco acessíveis.

O CTAB (19C) é altamente lipofílico, porém apresenta-se com um alto grau de acessibilidade. Neste caso, a eficiência do catalisador deveria diminuir com o alto grau de lipofilicidade e aumentar com o alto grau de acessibilidade. Portanto, o catalisador em questão, apresenta-se com uma eficiência intermediária em relação aos catalisadores por nós estudados.

Na seqüência, analisaremos os possíveis fatores responsáveis pela proporção 5:6 (tabela 14). Através da análise dos dados apresentados nesta tabela, é possível verificar que a proporção do produto ciclizado (6) em relação a (5) decresce na ordem TEBAC (8,9) > TBAH (3,3) > CTAB (1,8). Na presença dos catalisadores CBTBA e Aliquat® 336 ocorre uma inversão na obtenção dos produtos, predominando a produção do aduto de Michael (5), em detrimento ao produto ciclizado (6), em 1,8 e 23,8, respectivamente.

Na tentativa de racionalizar os resultados supracitados, invocaremos o estado de transição cíclico de seis membros que leva ao produto ciclizado (6), no qual ocorre a quelação entre dois átomos de oxigênio com o cátion quaternário Q^+ , figura 7 (p. 48). Com base neste modelo, é possível afirmar que quanto mais efetiva for a quelação com Q^+ maior será a estabilidade do referido estado de transição, culminando em uma maior produção do composto ciclizado (6).

Neste caso, o TEBAC foi o catalisador responsável por uma maior produção de (6) (tabela 14, entrada 1). Uma possível explicação para este resultado poderia estar relacionada com a natureza da estrutura das cadeias alquílicas ligadas ao átomo de nitrogênio deste catalisador, o qual possui três grupamentos etila (cadeias curtas) e um grupamento benzila.

A **figura 8**, abaixo, representa um possível estado de transição envolvendo o cátion do catalisador TEBAC na obtenção de (6).

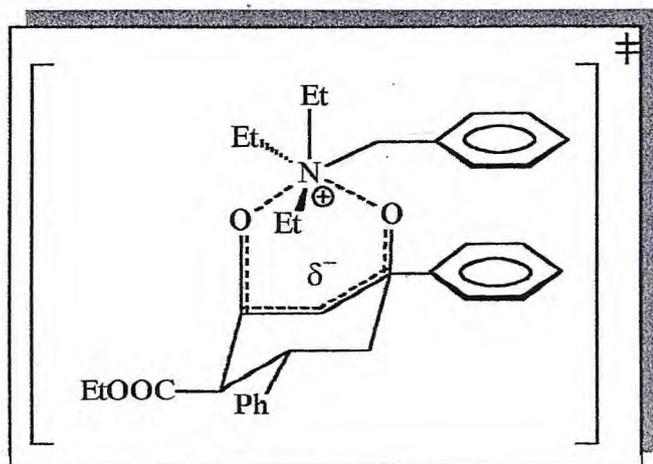


Figura 8

No modelo acima, propusemos uma interação cátion do catalisador Q^+ /substrato via dois pontos, a saber: (i) interação eletrostática bidentada entre os oxigênios do enolato com o nitrogênio positivado do catalisador e (ii) interação $\pi - \pi$ entre o grupo benzila do catalisador e fenila (ligado ao carbono oxigenado) do substrato. Neste caso, parece que os grupos etila apresentam um tamanho suficiente tal que conduz a uma eficiente quelatação e concomitantemente a uma eficiente interação $\pi - \pi$. Cabe ressaltar que a interação $\pi - \pi$ é energeticamente favorável e sempre acontecerá quando houver um arranjo espacial favorável.⁵²

No caso do TBAH os grupos butila são maiores, em comparação aos grupos etila, e a quelatação, comparativamente, é menos efetiva, causando uma diminuição na proporção de (6). Com o CTAB, o decréscimo do produto (6) é maior e deve ser devido ao grande tamanho da cadeia alquílica hexadecila, responsável pelo aumento de uma instabilidade no estado de transição.

Com CBTBA e Aliquat®336, em que o aduto de Michael prepondera, a velocidade de ciclização do referido aduto deve ser menor em relação aos sistemas reacionais anteriormente analisados. Dessa forma, é possível propor que os estados de transição do tipo mostrado na **figura 7**, que leva ao produto ciclizado (6), são altamente instáveis, na presença dos referidos catalisadores.

Para o CBTBA, tal instabilidade do estado de transição deve ser devido à dificuldade do cátion em promover uma quelatação com os dois oxigênios do substrato e ao mesmo tempo assegurar a interação $\pi - \pi$ entre os grupos benzila do catalisador e o fenila (ligado ao

carbono oxigenado) do substrato. Tal dificuldade, provavelmente, relaciona-se com o tamanho dos grupos butila e neste caso, deve ocorrer uma eficiente interação $\pi - \pi$, porém uma fraca quelação.

Finalmente, com a utilização do Aliquat®336 a diminuição do produto ciclizado é ainda maior, o que pode ser justificado pelas três cadeias alquílicas longas do tipo octila, prejudicando a quelação no estado de transição cíclico.

Capítulo 4

Conclusões

4. CONCLUSÕES

Em relação às reações de adição de Michael entre acetoacetato de etila a chalcona realizadas por nós, é possível concluir que:

- (i) o tempo reacional de 15 minutos, a uma temperatura de 60 °C , proporção doador/aceptor 1:1, é suficiente para se obter um rendimento maximizado dos produtos (5) e (6).
- (ii) o catalisador exerce um papel fundamental na velocidade global da reação em estudo.
- (iii) a proporção entre os produtos formados (5:6) depende da temperatura, da proporção doador/aceptor e da presença ou ausência do catalisador, bem como da combinação destas variáveis.
- (iv) o TEBAC e o TBAH são catalisadores de transferência de fase mais efetivos em relação aos outros três sais de amônio, CTAB, CBTBA e Aliquat[®]336, por nós testados.
- (v) o grau de eficiência dos catalisadores na velocidade global da reação estudada foi atribuída a uma combinação entre a natureza lipofílica do cátion de amônio Q⁺ e sua respectiva acessibilidade.
- (vi) para a reação em estudo, os catalisadores CBTBA e Aliquat[®]336 favorecem a formação do aduto de Michael, enquanto que os catalisadores TEBAC, TBAH e CTBA favorecem a obtenção do produto ciclizado em maior proporção.
- (vii) as proporções entre o aduto de Michael (5) e o produto ciclizado (6), nos sistemas reacionais por nós estudados, foram racionalizadas com base no modelo de estado de transição cíclico, de seis membros, que leva ao do produto ciclizado, envolvendo a quelação com o cátion quaternário de amônio Q⁺ do catalisador.
- (viii) foi observado diastereosseletividade na reação.

Capítulo 5

Parte Experimental e Determinação Estrutural

5. PARTE EXPERIMENTAL E DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL

5.1. INSTRUMENTOS

As determinações de massas foram realizadas numa balança analítica OHAUS.

Os espectros de absorção na região infravermelho (I.V.) foram registrados em Espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo FT-IR Spectrum1000, utilizando-se pastilhas de KBr.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) uni-(1D) e bidimensionais (2D) foram registrados em um espectrômetro Bruker modelo Avance DRX 500 MHz, operando a 500 MHz para hidrogênio (RMN ^1H), e 125 MHz para carbono-13 (RMN ^{13}C) com pulso de frequência e transformada de Fourier (FT).

Os dados de ponto de fusão (p.f.), não corrigidos, foram obtidos no aparelho de micro-determinação Mettler, modelo FP90/FP82HT, com placa aquecedora.

5.2. SOLVENTES E REAGENTES

5.2.1. SOLVENTES UTILIZADOS

Os solventes utilizados como eluentes cromatográficos são de procedência comercial.

5.2.2. REAGENTES UTILIZADOS

Acetoacetato de etila comercial, de procedência Merck.

Benzalacetofenona ou chalcona (p.f.: 53,2 – 54 °C) foi preparada através da condensação entre o benzaldeído e acetofenona.⁵³

5.2.3. CATALISADORES UTILIZADOS

Cloreto de *N*-benziltriethylamônio (TEBAC) comercial, de procedência Fluka.

Cloreto de trioctilmetilamônio (Aliquat[®] 336) comercial, de procedência Fluka.

Cloreto de *N*-benziltributilamônio (CBTBA) comercial, de procedência Fluka.

Hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (TBAH) comercial, de procedência Fluka.

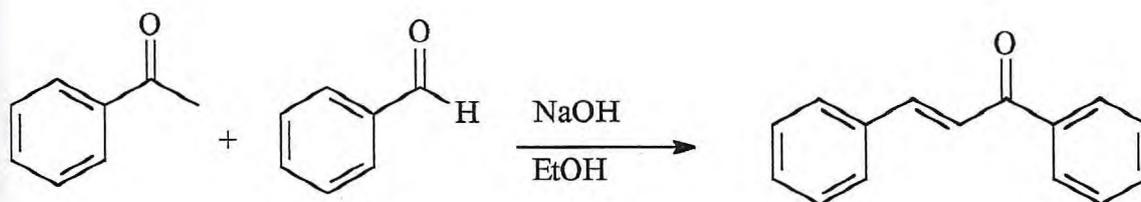
Brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) comercial, de procedência Fluka.

5.2.4. SÍLICAS UTILIZADAS

As cromatografias em coluna foram efetuadas utilizando-se gel de sílica 70-230 mesh, 60A°, comercial, de procedência Aldrich. Nas cromatografias de camada delgada foram empregadas gel de sílica 60G 5-40µm comercial, de procedência Veteck.

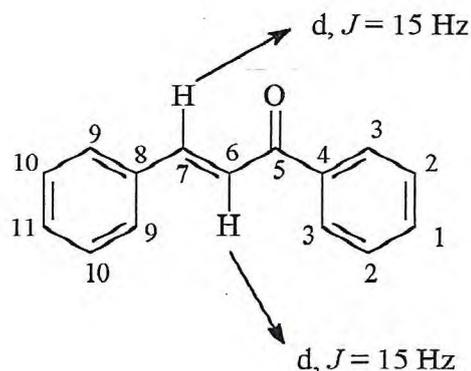
5.3. PREPARAÇÃO DOS REAGENTES

5.3.1. PREPARAÇÃO DA BENZALACETOFENONA (CHALCONA)



A um balão de fundo redondo tritubulado de 250 mL, equipado com um agitador mecânico e funil de adição com equalizador, foi adicionado 100 mL de solução de NaOH 10% e 61 mL de álcool etílico retificado. O balão foi mergulhado num banho de gelo e água, e adicionado lentamente 25 mL de acetofenona recentemente destilada. Em seguida, foram adicionados lentamente, sob agitação 22 mL de benzaldeído, também recentemente destilado. A mistura foi mantida a uma temperatura cerca de 25 °C, agitada vigorosamente por 4h e deixada num refrigerador durante uma noite. O produto foi filtrado num funil de Büchner, lavado com água gelada, até que as águas de lavagens apresentassem pH neutro. Finalmente o produto foi lavado com álcool retificado gelado e recristalizado em etanol (5 mL/g) sendo obtido 25,79g ($\eta=59\%$) de um sólido amarelo de p.f.: 53,2 – 54 °C. (Lit.⁵³ $\eta=65-75\%$; p.f.: 56 – 57 °C).

5.3.2. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DA BENZALACETOFENONA (CHALCONA)



I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 1659 ($\nu_{\text{C=O}}$, def. axial); 1600 ($\nu_{\text{C=C}}$ olef., def. axial); 1600 e 1443 ($\nu_{\text{C=C}}$ ar., def. axial); 974 ($\nu_{\text{C-H}}$ olef., def. angular); 859, 744 e 685 ($\nu_{\text{C-H}}$ ar. monossubstituídos, def. angular). **Figura 9**

Obs.: 3500 cm^{-1} banda relativa a água contida na pastilha de KBr.

RMN ^1H (500 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 7,52 (d, 1H, $J=15$ Hz, 6); 7,80 (d, 1H, $J=15$ Hz, 7); 7,24 – 8,02 (m, 10H, 1, 2, 3, 9, 10, 11). **Figuras 10 e 10a**

RMN ^{13}C (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 122,24 (6); 128,48 (11); 128,55 (10); 128,66 (9); 129,00 (2); 130,56 (3); 132,80(1); 134,99(4); 138,32(8); 144,87(7); 190,60(5). **Figura 11**

DEPT 135° (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 122,24 (6); 128,48 (11); 128,55 (10); 128,66 (9); 128,99 (2); 130,56 (3); 132,80(1); 134,99(4); 144,87(7). **Figura 12**

Obs.: As atribuições para os carbonos 4 e 8 foram feitas utilizando-se o espectro de RMN ^{13}C – DEPT 135°.

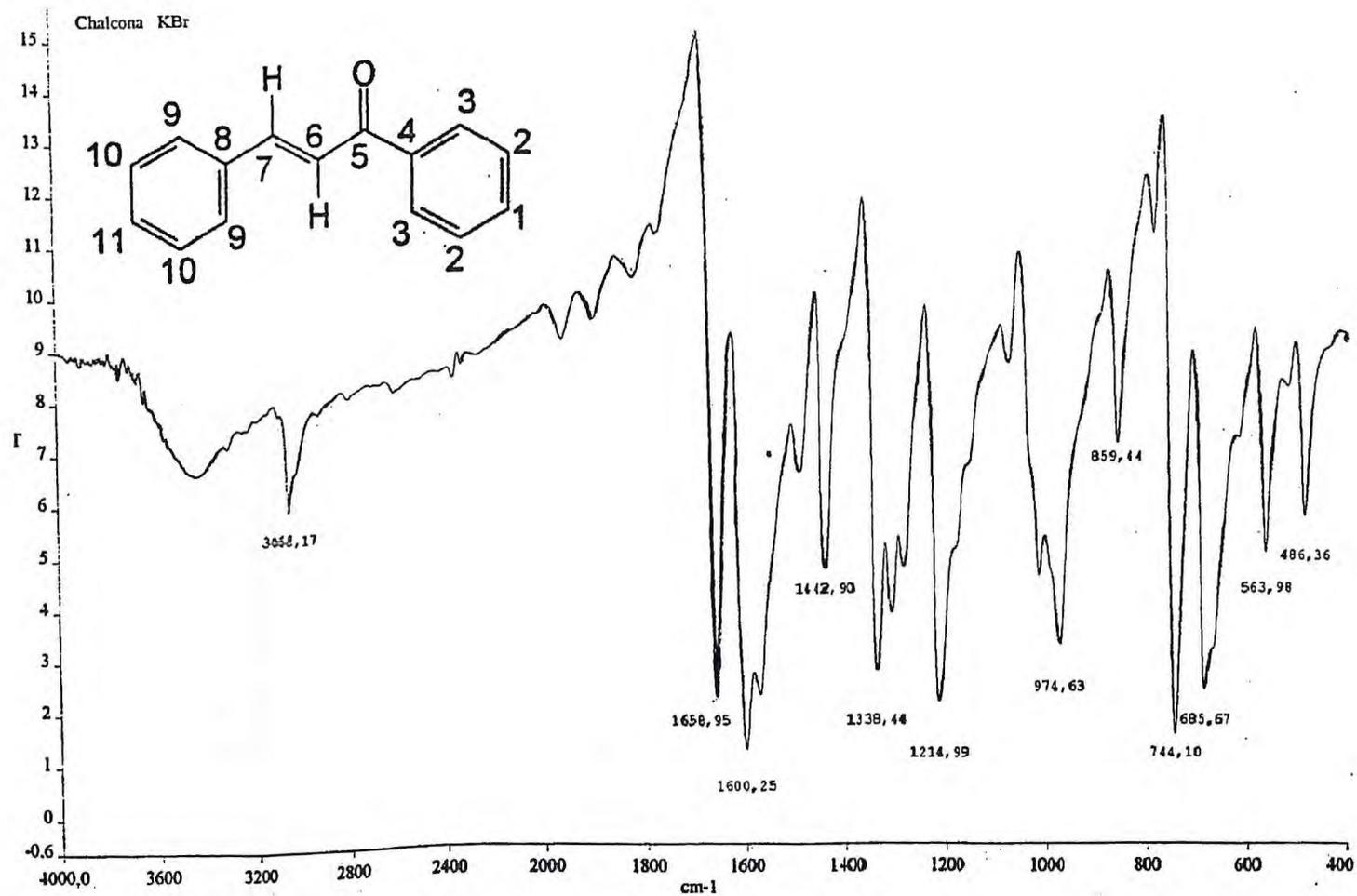


Figura 9: Espectro de absorção na região do I.V. (KBr) da chalcona

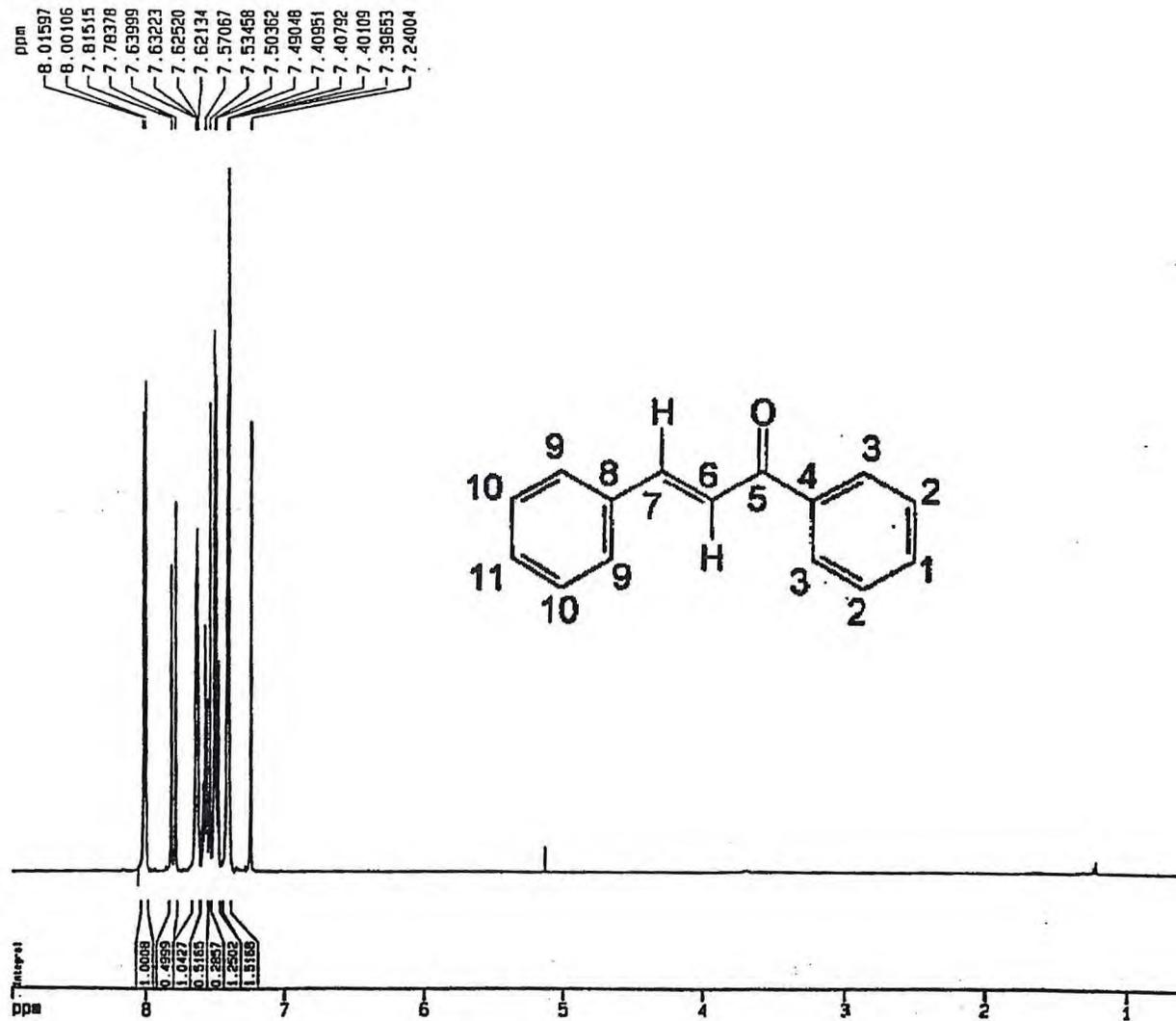


Figura 10: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) da chalcona

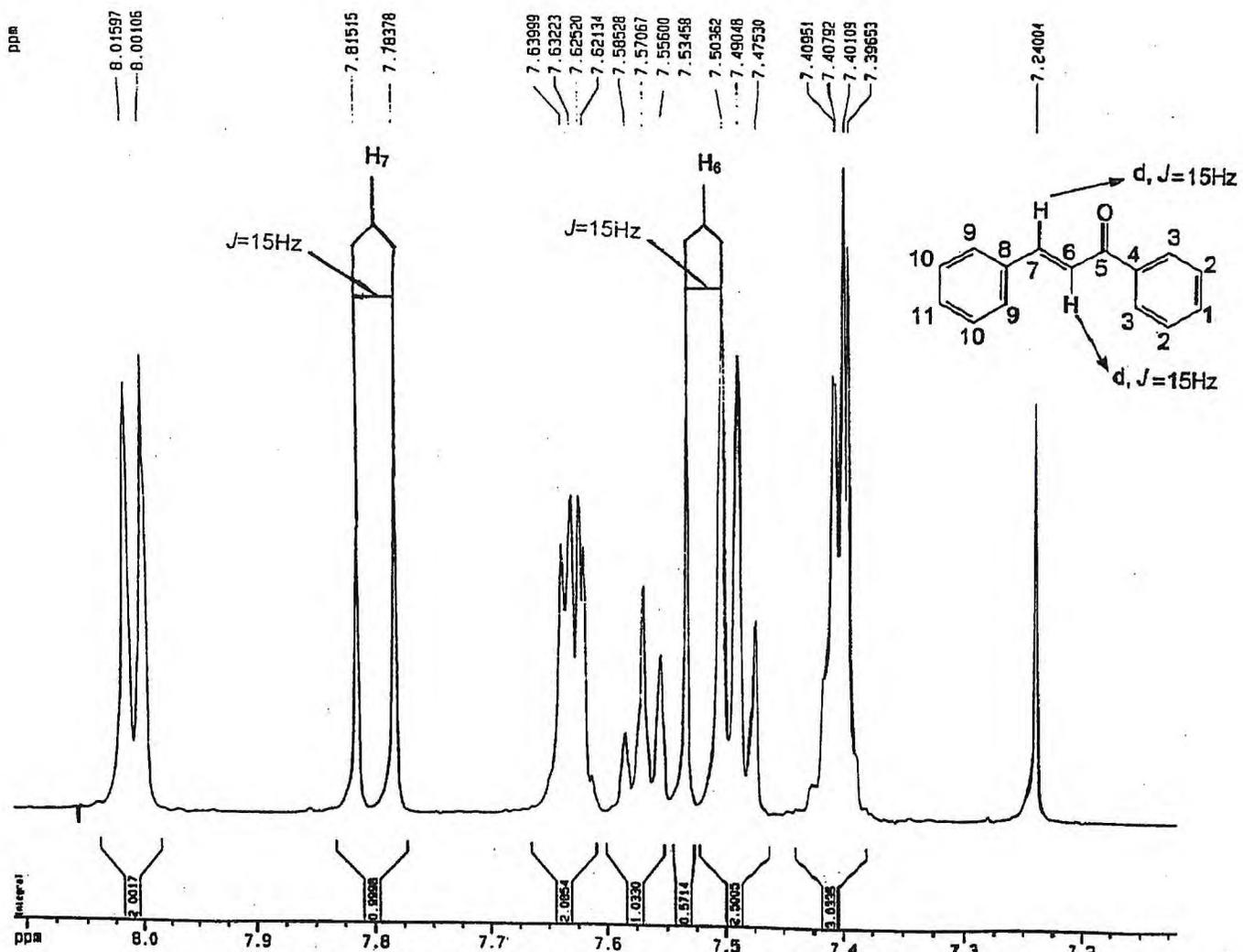


Figura 10a: Expansão da região δ_{H} 7,2 – 8,0 ppm

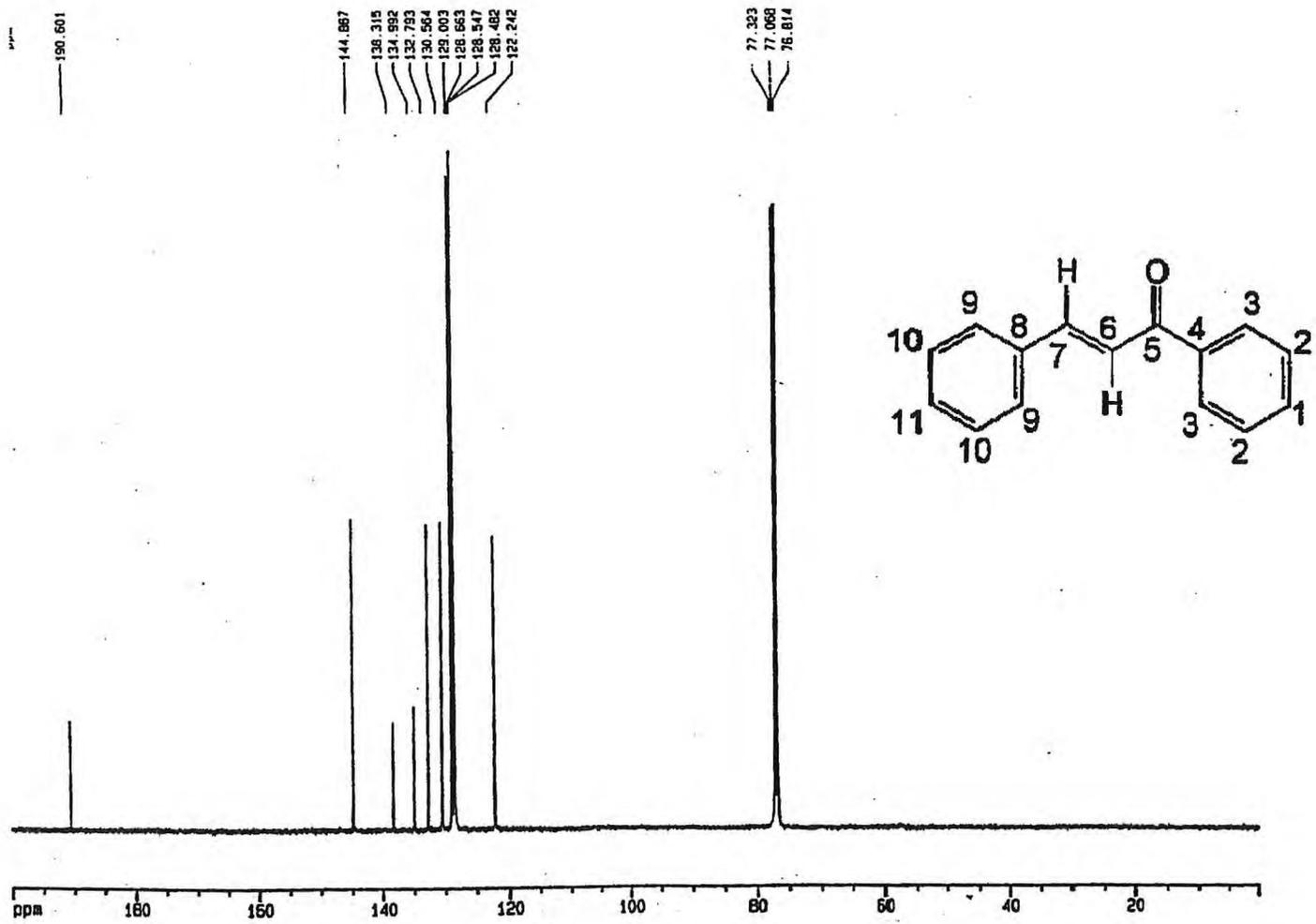


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da chalcona

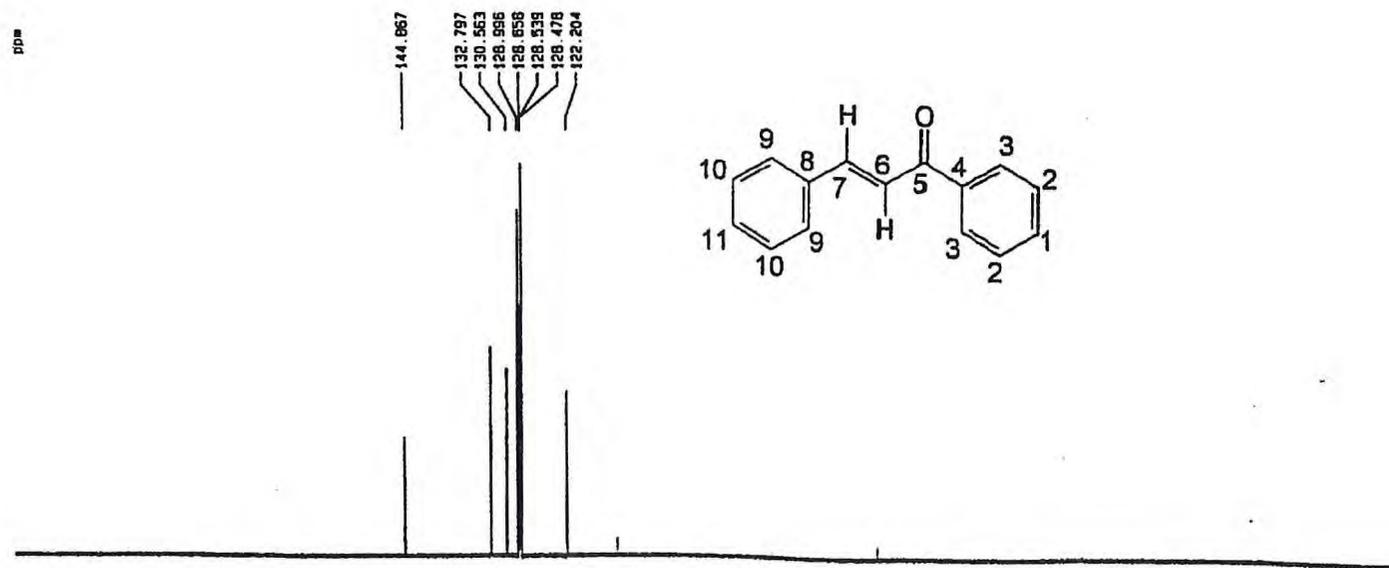
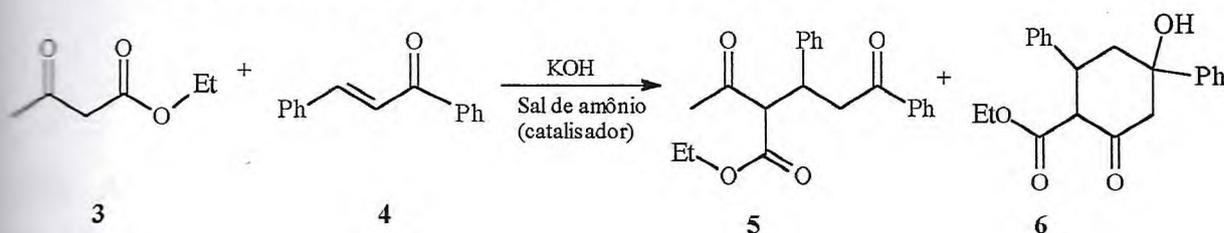


Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3) da chalcona

5.4. PREPARAÇÃO DOS PRODUTOS DE ADIÇÃO DE MICHAEL

As estruturas do aduto de Michael (5) e do produto ciclizado (6) foram determinadas através de RMN de ^1H , ^{13}C e I.V.

5.4.1. PROCEDIMENTO GERAL DA REAÇÃO DE ADIÇÃO DO ACETOACETATO DE ETILA A CHALCONA

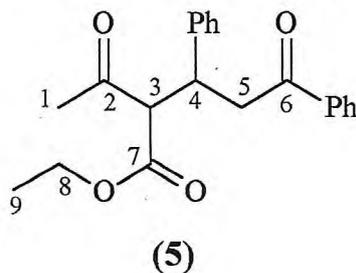


A um balão tritubulado de 25 mL, equipado com agitador mecânico, foram adicionados 3,8 mmol de chalcona (4) e 3,8 mmol (1 equivalente) ou 23,0 mmol (6 equivalentes) de acetoacetato de etila (3), na presença ou ausência de catalisador (10 % em mol, em relação ao aceptor) e KOH (10 % em mol, em relação ao aceptor) como base, na ausência de solvente. A mistura reacional foi agitada por períodos que variaram entre 7 minutos a 4 horas, a 60 °C ou a temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada em sílica. Após finalizar a agitação, a mistura foi diluída com adição de clorofórmio e lavada com água destilada. O extrato orgânico foi secado com Na_2SO_4 anidro, filtrado e o solvente evaporado utilizando-se de um rotoevaporador. O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica gel de sílica.

5.4.2. PURIFICAÇÃO DOS PRODUTOS OBTIDOS

Seguindo-se o procedimento geral 5.4.1, foram realizados vários experimentos, em diferentes condições reacionais (tabela 13, p. 44). O produto bruto, cerca de 1,4g foi cromatografado sobre 100 g de gel de sílica em coluna cromatográfica. A eluição foi realizada com os solventes hexano (250 mL); hexano:acetona 1% (100 mL); hexano:acetona 2% (500 mL); hexano:acetona 10% (100 mL); hexano:acetona 20% (500 mL) e acetona (100 mL). Da eluição com a mistura binária hexano:acetona 2% obteve-se o aduto 2-acetil-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etila (5) como um sólido branco de p.f.: 104,5 - 108,6 °C; e da eluição com hexano:acetona 20% obteve-se o produto ciclizado, 2-etoxicarbonil-3,5-difenil-5-hidróxi-cicloexanona (6), como um sólido branco de p.f.: 162,8 - 166,7 °C.

5.4.3. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DO ADUTO DE MICHAEL, 2-ACETIL-3,5-DIFENIL-5-OXOPENTANOATO DE ETILA (COMPOSTO 5).



OBS: A numeração apresentada na estrutura (5) foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 1735 ($\nu_{\text{C=O}}$, ester, def. axial), 1712 ($\nu_{\text{C=O}}$, cetona, def. axial) e 1685 ($\nu_{\text{C=O}}$, cetona ar., def. axial); 1657 e 1451 ($\nu_{\text{C=C}}$ ar., def. axial); 1281 ($\nu_{\text{C-O}}$, def. axial) 746 e 703 ($\nu_{\text{C-H}}$ ar. monossustituídos, def. angular). (Figura 13, p. 67)

OBS: 3487 cm^{-1} banda relativa a água contida na pastilha de KBr.

RMN ^1H (500 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 0,99 (t, 3H, $J=7$ Hz, 9); 2,32 (s, 3H, 1); 3,34 (dd, 1H, $J=16,5$ e 8,5 Hz, 5); 3,41 (dd, 1H, $J=16,5$ e 4,8 Hz, 5'); 3,93 (q, 2H, $J=7$ Hz, 8); 4,04 (d, 1H, $J=10$ Hz, 3); 4,18 – 4,21 (m, 1H, 4); 7,18 – 7,88 (m, 10H, arom.). (Figuras 14 e 14a, p. 68 e 69)

RMN ^{13}C (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 14,11 (9); 29,97 (1); 40,97 (4); 43,12 (5); 61,77 (8); 65,88 (3); 127,51 – 141,05 (arom.); 168,46 (7); 198,41 (6); 202,93 (2). (Figura 15, p. 70)

DEPT 135° (125 MHz) ($\delta\text{-ppm}$, CDCl_3): 14,11 (9); 29,97 (1); 40,97 (4); 43,12 (5); 61,77 (8); 65,88 (3); 127,51 – 133,46 (arom.). (Figura 16, p. 71)

Ao analisarmos os hidrogênios diastereotópicos do carbono 5 (C_5) podemos propor a seguinte conformação de Newman entre os carbonos C_4 e C_5 , **figura 17**.^{54,55}

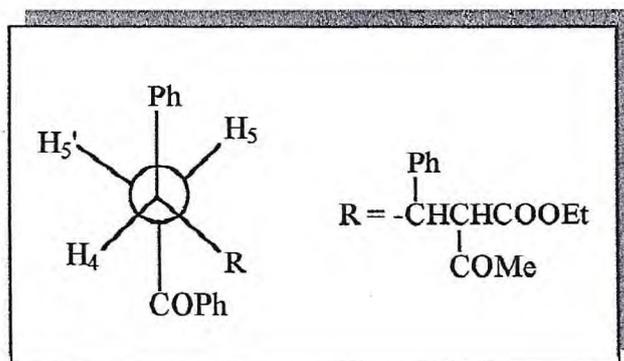


Figura 17

É possível verificar um sistema do tipo ABX no qual ocorre um acoplamento geminal de maior valor entre os prótons H_5 e $H_{5'}$ ($J = 16,5$ Hz). Concomitantemente H_5 e $H_{5'}$ acoplam com H_4 com constantes de acoplamento diferenciadas, $J = 8,5$ e $4,8$ Hz respectivamente. Estes valores podem ser justificados pelo fato de que H_5 encontra-se em uma posição anti-periplanar a H_4 ($\phi = 180^\circ$) gerando um acoplamento vicinal de maior valor, enquanto que $H_{5'}$ encontra-se numa posição sinclinal ($\phi = 60^\circ$) gerando uma constante de acoplamento vicinal de $4,85$ Hz.

Os deslocamentos químicos de RMN 1H e ^{13}C e correlações $^1H \times ^{13}C$ [$^1H \times ^{13}C$ - HMQC $^1J_{CH}$ e $^1H \times ^{13}C$ - HMBC - $^nJ_{CH}$ $n = 2$ e 3] estão sumariados na **tabela 15**.

Tabela 15: Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C e correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ [$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC $^1J_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC - $^nJ_{\text{CH}}$ n = 2 e 3] do composto 5.

C	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC $^1J_{\text{CH}}$		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC $^nJ_{\text{CH}}$ n = 2 e 3	
	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
2	202,93	----	H ₃ , H ₁	----
6	198,41	----	H ₅	H ₄
7	168,46	----	H ₃	H ₈
10		----		
16		----		
CH				
3	65,88	4,04 (d, $J=10$ Hz)	H ₄	H ₅ , H ₁
4	40,97	4,18 - 4,21 (m)	H ₅	----
aromáticos	127,51 - 141,05	7,18 - 7,88 (m)		
CH₂				
5	43,12	H ₅ 3,34 (dd, $J=16,5$ e $8,5$ Hz) H ₅ 3,41 (dd, $J=16,5$ e $4,8$ Hz)	H ₄	H ₃
8	61,77	3,93 (q, $J=7$ Hz)	H ₉	----
CH₃				
1	29,97	2,32 (s)	----	----
9	14,11	0,98 (t, $J=7$ Hz)	----	----

A análise das interações nos espectros bidimensionais de correlações heteronucleares de hidrogênio e carbono-13, modulados com constantes de acoplamento para interações spin-spin de ^1H e ^{13}C através de uma ligação - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence - $^1J_{\text{CH}}$) e através de duas e três ligações - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity - $^nJ_{\text{CH}}$, n = 2 e 3) permitiu a confirmação das correlações de RMN ^1H e ^{13}C . Tabela 15, Figuras 18, 19, 19a e 19b.

O espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC (**Figura 18, p. 72**), exibiu correlações dos hidrogênios H_3 (δ_{H} 4,04, d, $J=10$ Hz), H_4 (δ_{H} 4,18 – 4,21, m), H_8 (δ_{H} 3,93, q, $J=7$ Hz), com os carbonos C_3 (δ_{C} 65,88), C_4 (δ_{C} 40,97) e C_8 (δ_{C} 61,77) respectivamente, e dos hidrogênios H_5 (δ_{H} 3,34, dd, $J=16,5$ e 8,5 Hz), $\text{H}_{5'}$ (δ_{H} 3,41, dd, $J=16,5$ e 4,8 Hz) com o carbono C_5 (δ_{C} 43,12).

O espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (**Figuras 19, 19a, 19b**) exibiu correlações do carbono C_2 (δ_{C} 202,93) com interações de duas ligações com H_3 (δ_{H} 4,04, d, $J=10$ Hz) e H_1 (δ_{H} 2,32, s), do carbono C_6 (δ_{C} 198,41) com interações de duas ligações com H_5 (δ_{H} 3,34, dd, $J=16,5$ e 8,5 Hz) e com interações de três ligações com H_4 (δ_{H} 4,18 – 4,21, m), indicadas na **figura 20**, dos carbonos C_3 (δ_{C} 65,88) com interações de duas ligações com H_4 (δ_{H} 4,18 – 4,21, m) e com interações de três ligações com H_5 (δ_{H} 3,34, dd, $J=16,5$ e 8,5 Hz) e H_1 (δ_{H} 2,32, s), do carbono C_4 (δ_{C} 40,97) com interações de duas ligações com H_5 (δ_{H} 3,34, dd, $J=16,5$ e 8,5 Hz), e do carbono C_5 (δ_{C} 43,12) com interações de duas ligações com H_4 (δ_{H} 4,18 – 4,21, m) e com interações a três ligações com H_3 (δ_{H} 4,04, d, $J=10$ Hz), confirmando as atribuições dos sinais dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , indicadas na **figura 21**.

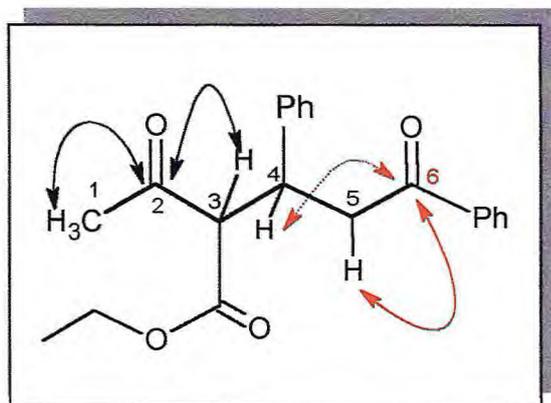


Figura 20

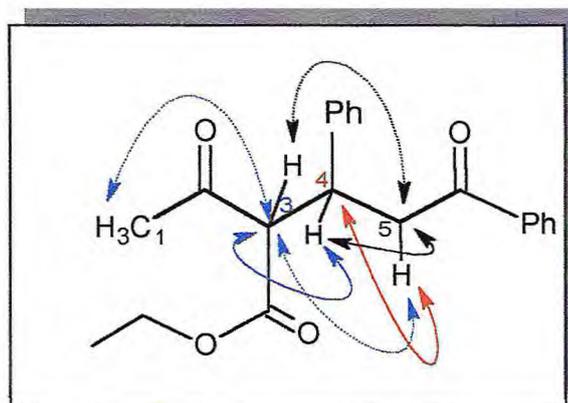


Figura 21

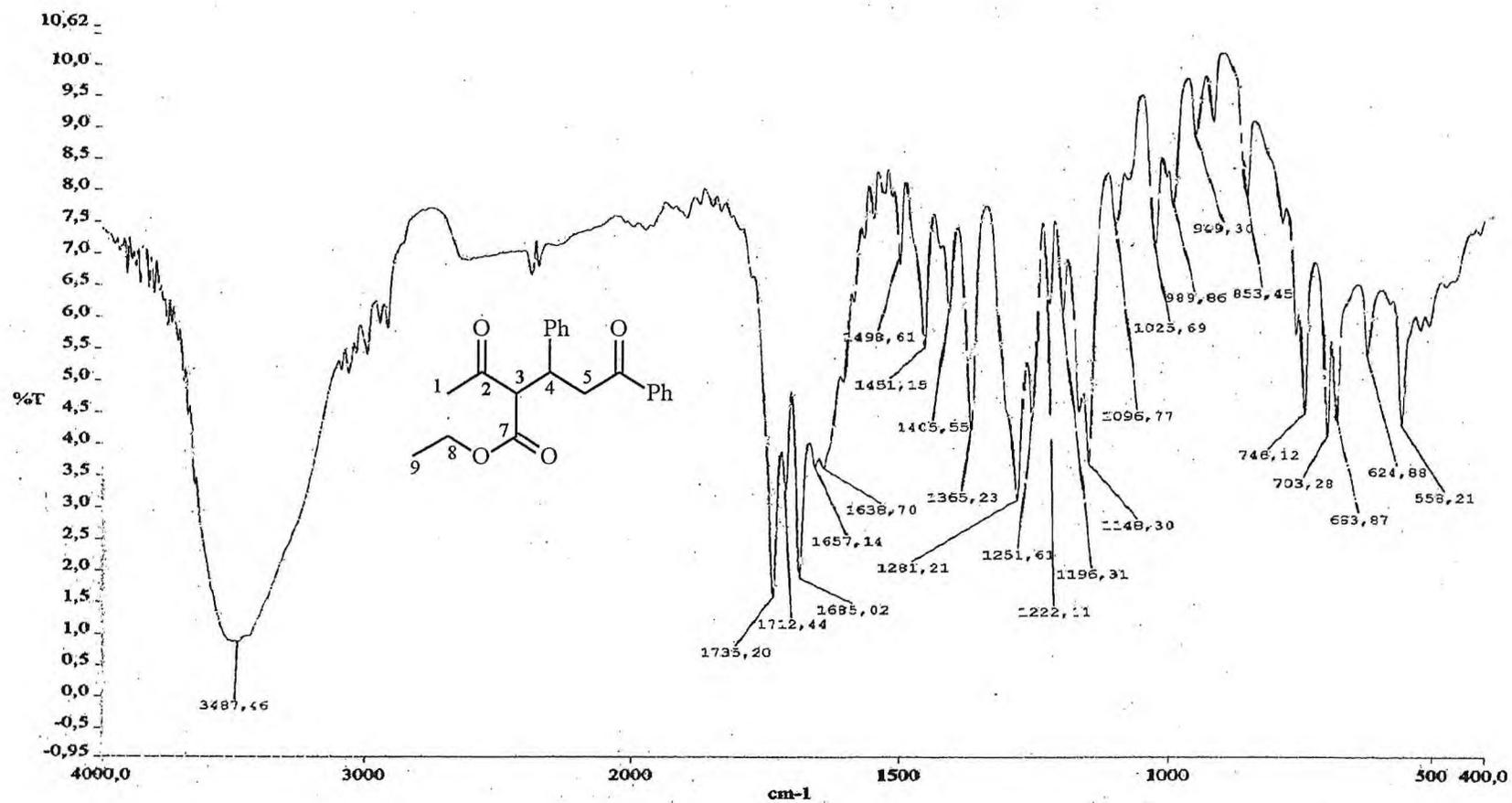


Figura 13: Espectro de absorção na região do I.V. do aduto de Michael 5.

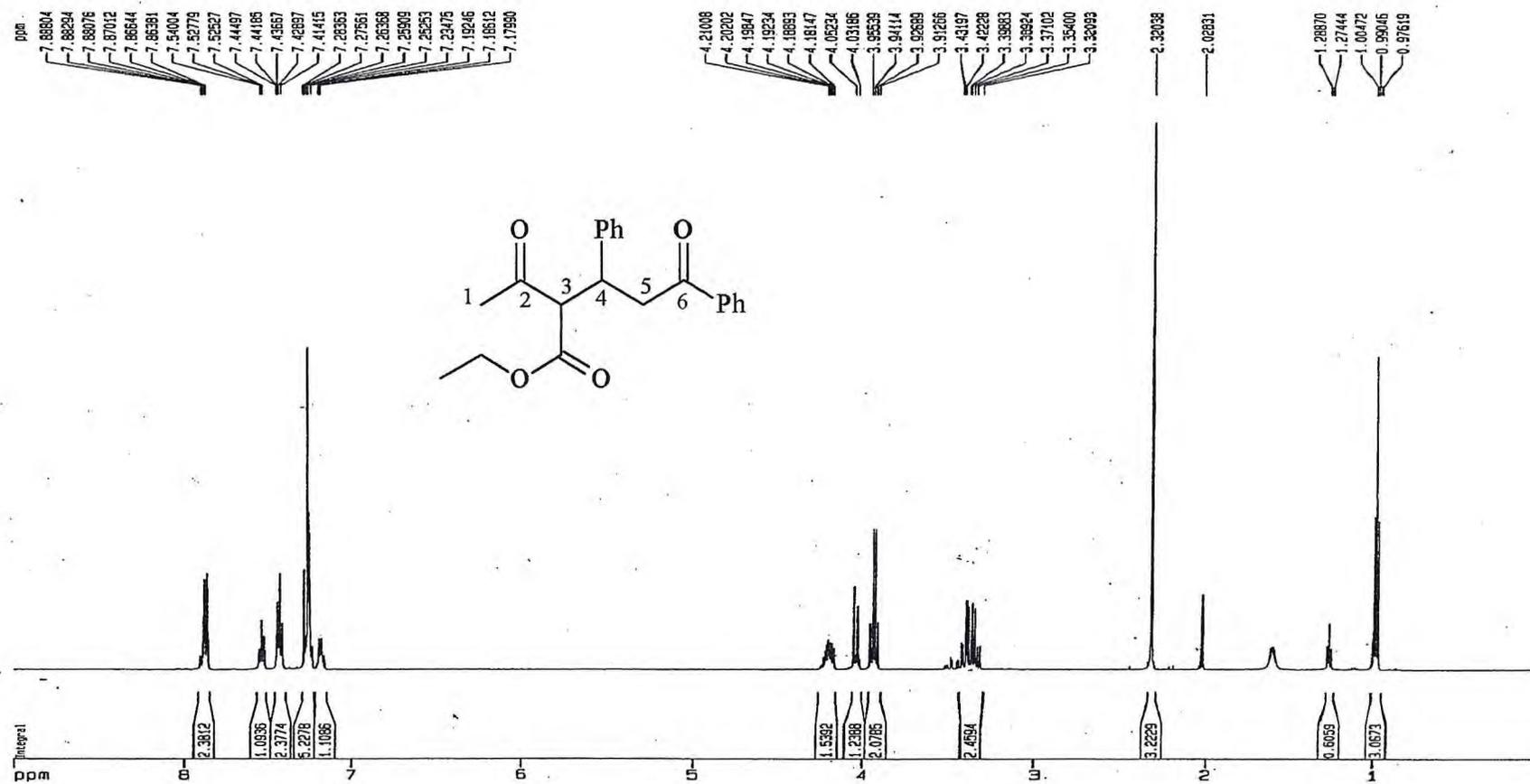


Figura 14: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do aduto de Michael 5

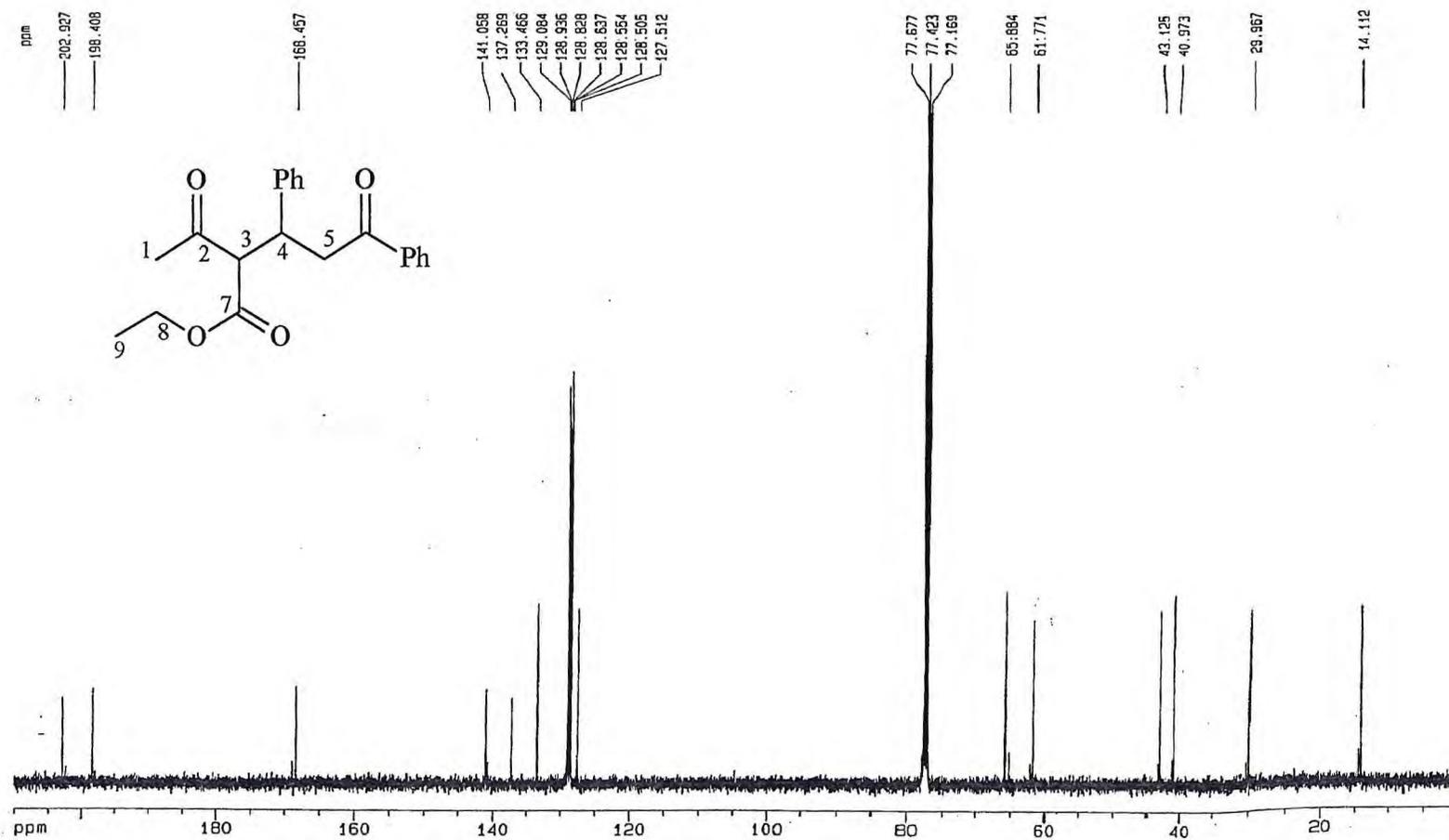


Figura 15: Espectro de RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) do aduto de Michael 5

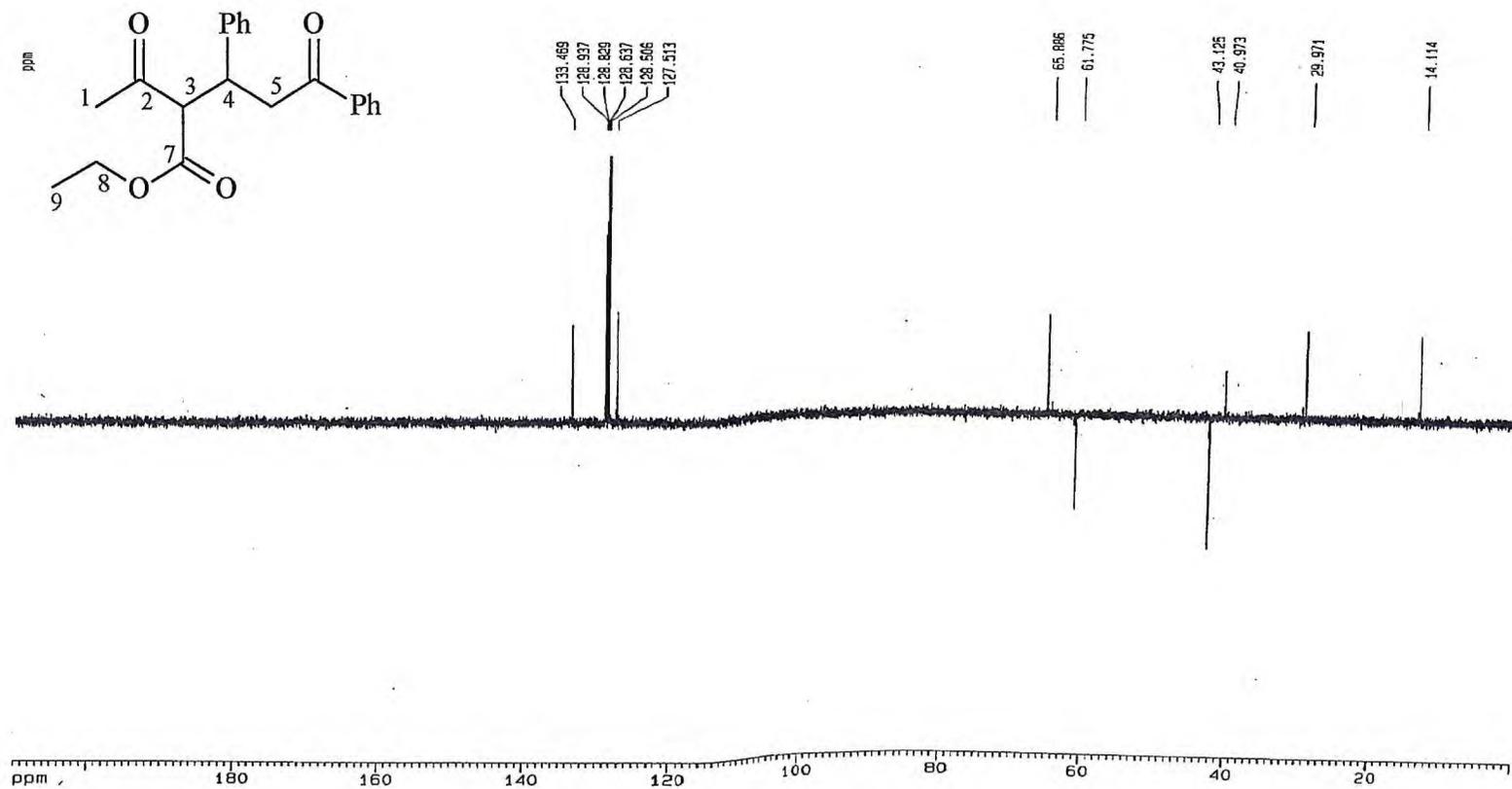


Figura 16: Espectro de RMN ¹³C-DEPT 135° (125 MHz, CDCl₃) do aduto de Michael 5

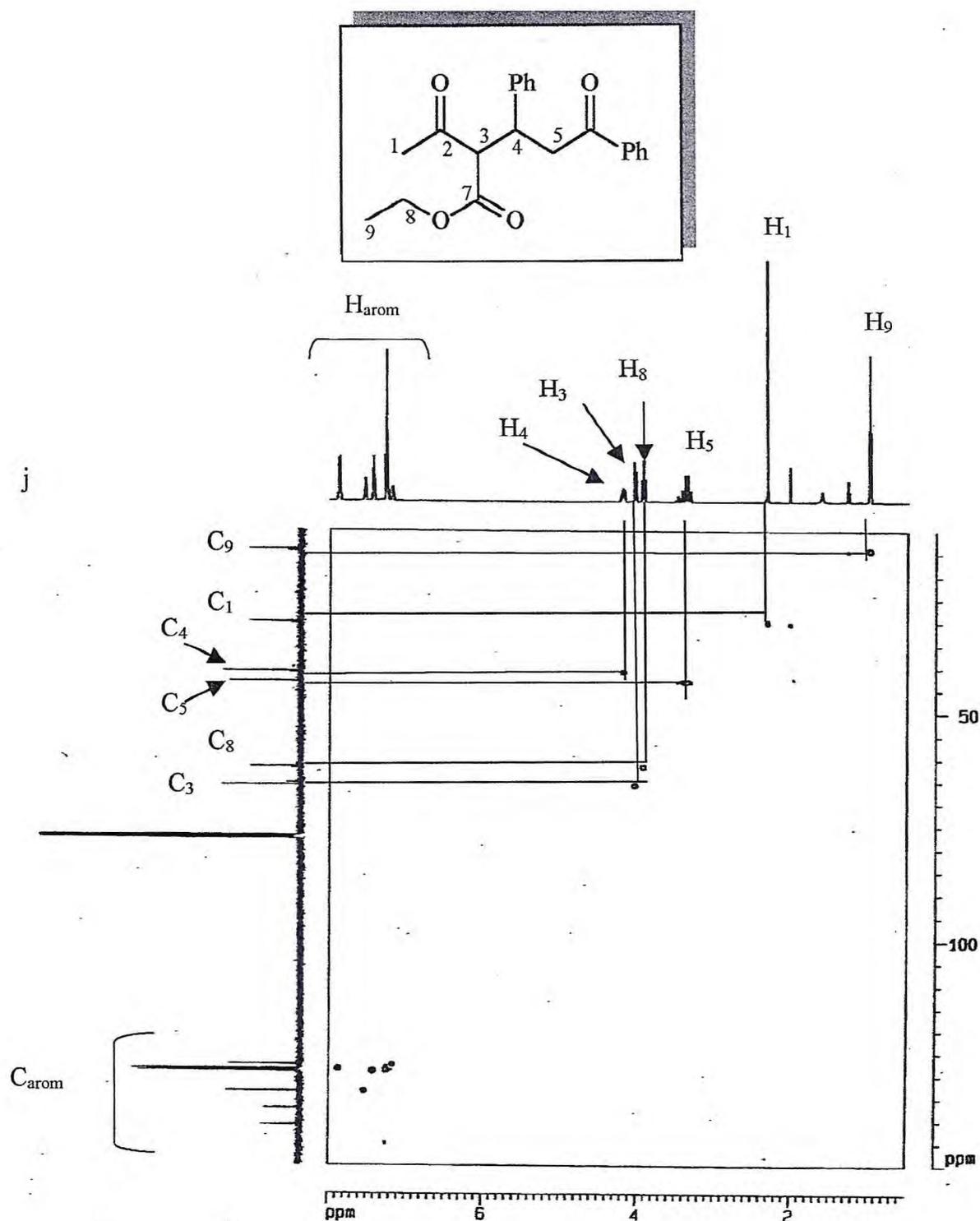


Figura 18: Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC - ($^1J_{\text{CH}}$) do aduto de Michael 5.

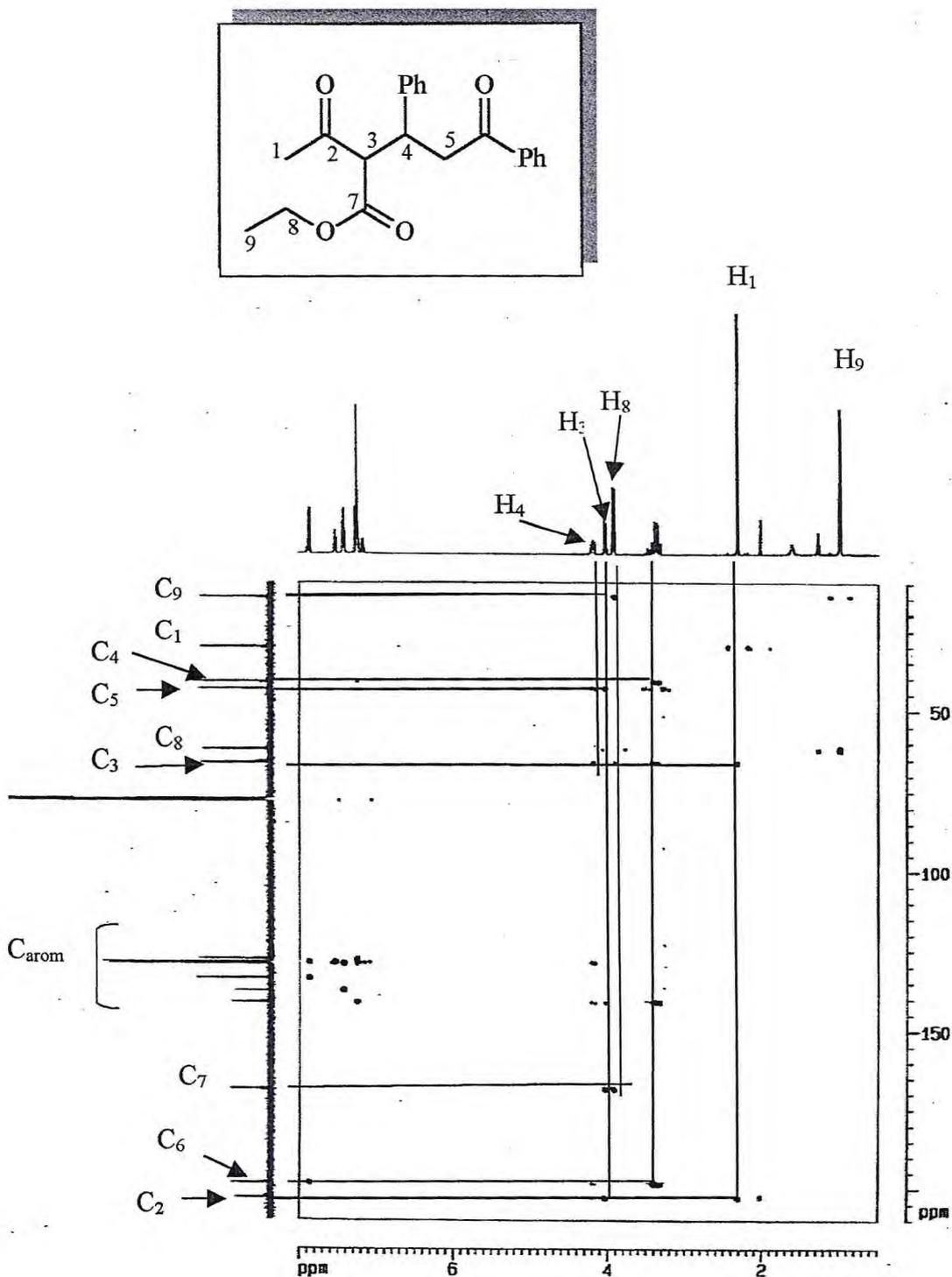


Figura 19: Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC - ($^nJ_{\text{CH}}$, $n=2$ e 3) do aduto de Michael 5.

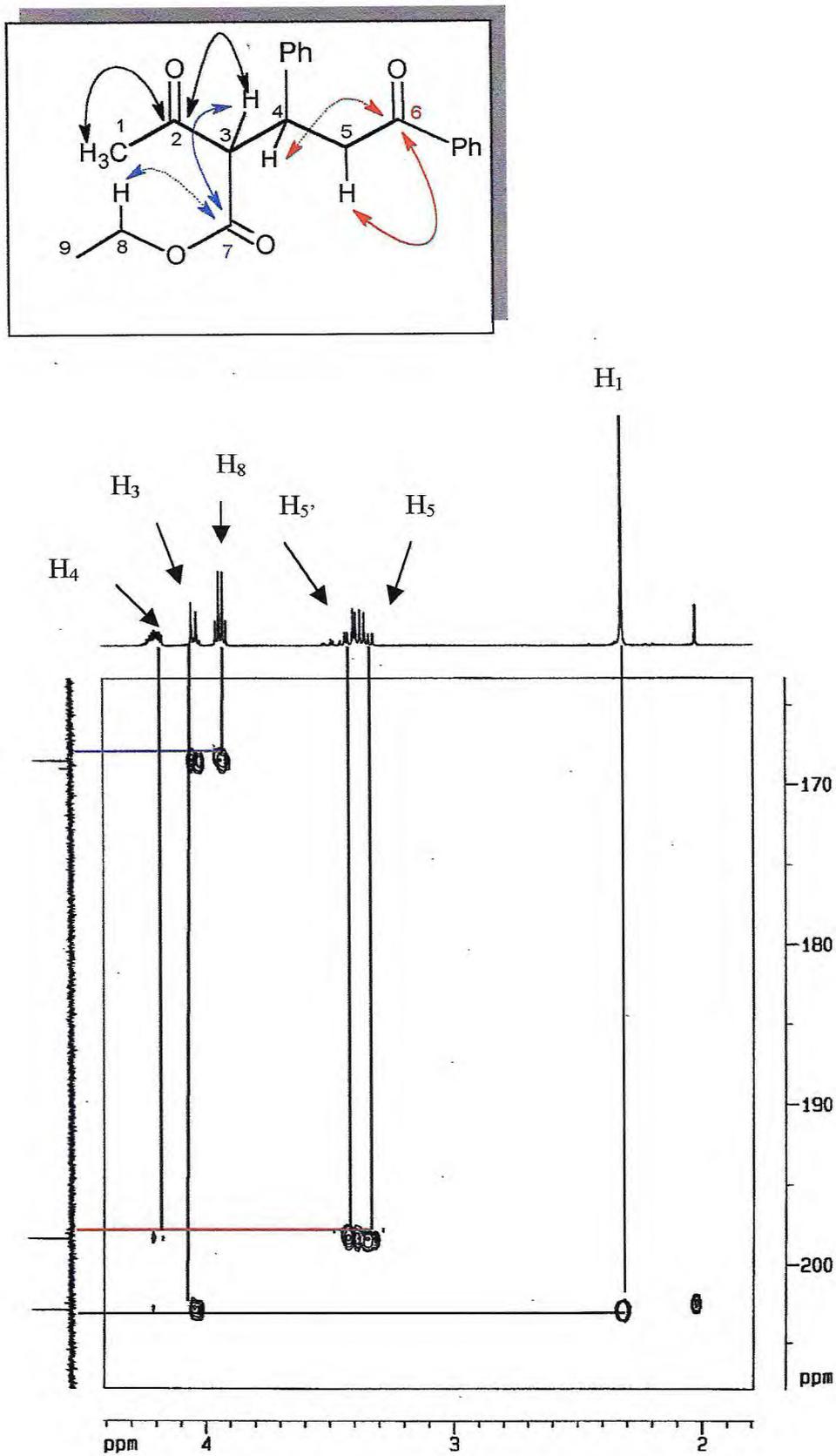


Figura 19a: Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC ($^nJ_{\text{CH}}$, $n=2$ e 3), expandido entre δ_{H} 1,8 – 4,4 ppm e δ_{C} 165 – 205 ppm do aduto de Michael 5.

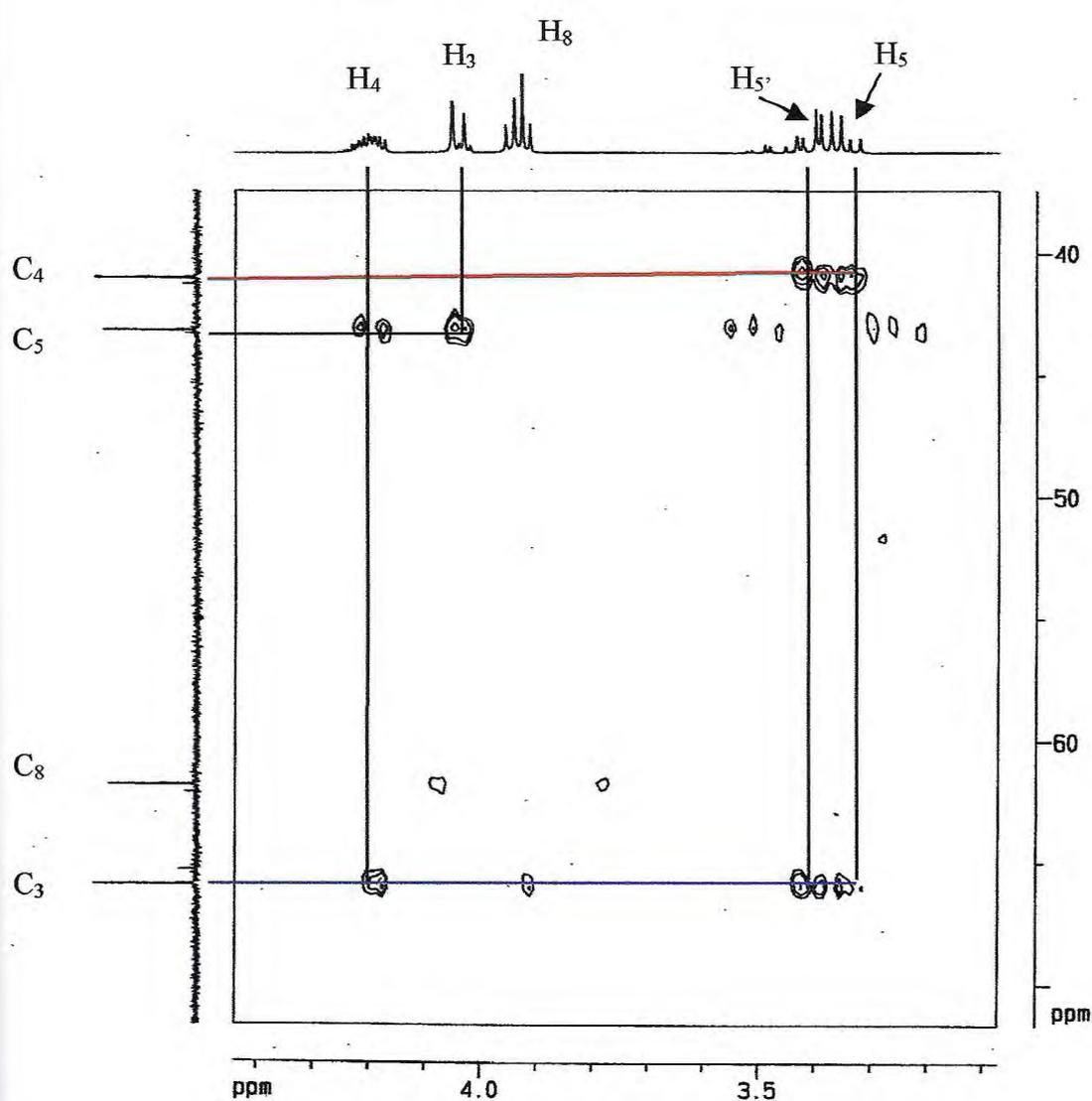
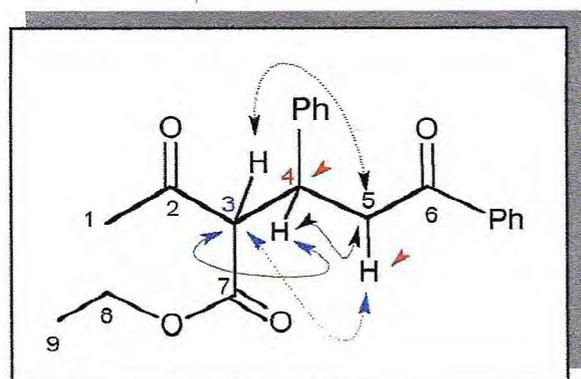
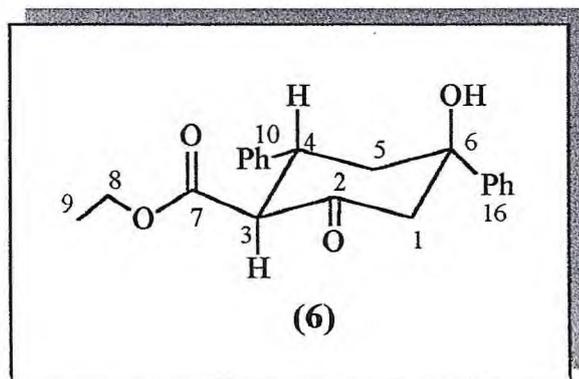


Figura 19b: Espectro bidimensional das correlações $^1H \times ^{13}C$ -HMBC – ($^nJ_{CH}$, $n=2$ e 3), expandido entre δ_H 3,1 – 4,4 ppm e δ_C 40 – 70 ppm do aduto de Michael 5.

5.4.4. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DO 2-ETÓXICARBONIL-3,5-DIFENIL-5-HIDROXICICLOEXANONA (COMPOSTO 6).



OBS: A numeração apresentada na estrutura (6) foi utilizada apenas para facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio e não se relaciona com a nomenclatura IUPAC.

A conformação representada acima está sendo sugerida com base nos valores de constante de acoplamento tabelados envolvendo hidrogênios equatoriais e axiais.^{54,55}

I.V. (KBr) ($\nu\text{-cm}^{-1}$): 3394 (ν_{OH} , def. axial), 1748 ($\nu_{\text{C=O}}$, éster, def. axial), 1709 ($\nu_{\text{C=O}}$, cetona, def. axial); 1638 e 1493 ($\nu_{\text{C=C}}$ ar., def. axial);); 1158 ($\nu_{\text{C-O}}$, def. axial); 750 e 697 ($\nu_{\text{C-H}}$ ar. monossubstituídos, def. angular). **Figura 22.**

RMN ^1H (500 MHz) [$\delta\text{-ppm}$, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$]: 1,06 (t, 3H, $J = 7$ Hz, 9); 2,13 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{vic(e-a)}} = 3$ Hz, 5e); 2,60 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{axial/H-hidroxílico}} = 3$ Hz, 1a); 2,70 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{a-a}} = 13$ Hz, 5a); 3,32 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz, 1e); 3,95 – 4,07 (m, 2H, H_4 e H_8); 4,10 (d, 1H, $J_{\text{a-a}} = 12$ Hz, 3a); 4,74 (s, $\text{H}_{\text{hidroxílico}}$); 7,22 – 7,66 (m, 10H, arom.). **Figuras 23 e 23a.**

O deslocamento do hidrogênio H_{5e} ($\delta = 2,13$) apresenta-se como um aparente duplo triplete, o que pode ser justificado pela ocorrência ainda de um acoplamento entre H_{5e} e H_{hidroxílico}, porém com valor não mensurável. (vide **figura 23a**)

O deslocamento do hidrogênio H_{5a} ($\delta = 2,70$) apresenta-se como um aparente triplete, também devido a um acoplamento entre H_{5a} e H_{hidroxílico}, porém com valor não mensurável. (vide **figura 23a**)

RMN ¹³C (125 MHz) [δ -ppm, CO(CD₃)₂]: 14,48 (9); 43,44 (4); 46,65 (5); 54,06 (1); 60,79 (8); 63,30 (3); 76,85 (6); 125,48 – 129,41 (arom.); 143,83 (10); 148,74 (16); 169,59 (7); 204,38 (2). **Figura 24.**

DEPT 135° (125 MHz) [δ -ppm, CO(CD₃)₂]: 14,48 (9); 43,44 (4); 46,65 (5); 54,06 (1); 60,79 (8); 63,30 (3); 125,49 – 129,41 (arom.). **Figura 25.**

Os deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C e correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ [$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC $^1J_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC - $^nJ_{\text{CH}}$ $n = 2$ e 3] estão sumariados na **tabela 16**.

Tabela 16: Deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C e correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ [$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC $^1J_{\text{CH}}$ e $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC - $^nJ_{\text{CH}}$ $n = 2$ e 3] do composto **6**.

C	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC	
	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm)	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
2	204,38	----	H ₃ , H _{1a} , H _{1e}	----
6	76,85	----	H do OH H _{5a} , H _{5c} , H _{1a} , H _{1e}	----
7	169,59	----	H ₃	H ₄ , H _g
10	143,83	----	H ₄	H ₃ , H _{5a}
16	148,74	----	-----	H _{1a} , H _{1e}
CH				
3	63,30	4,10 (d, $J_{\text{a-a}} = 12$ Hz)	H ₄	H _{5a} , H _{5c} , H _{1a}
4	43,44	3,95 - 4,07 (m)	H _{3a} , H _{5a} , H _{5e}	----
Arom.	125,48 - 129,41	7,22 - 7,66 (m)		
CH₂				
5	46,65	H _{axial} : 2,70 (ddd, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{a-a}} = 13$ Hz) H _{equatorial} : 2,13 (ddd, $J_{\text{gem}} = 13$ e $J_{\text{vic(e-a)}} = 3$ Hz)	H ₄	H do OH H _{1a} , H _{1e} H _{3a}
1	54,06	H _{axial} : 2,60 (dd, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{axial/H-hidro}} = 3$ Hz) H _{equatorial} 3,32 (d, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz)		H do OH H _{5a}
8	60,79	3,95 - 4,07 (m)	H ₉	----
CH₃				
9	14,48	1,06 (t, $J = 7$ Hz)	H ₈	----
OH		4,74 (s)		

A análise das interações nos espectros bidimensionais de correlações heteronucleares de hidrogênio e carbono-13, modulados com constantes de acoplamento para interações spin-spin de ^1H e ^{13}C através de uma ligação - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence - $^1J_{\text{CH}}$) e através de duas e três ligações - $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity - $^nJ_{\text{CH}}$, $n = 2$ e 3) permitiu a confirmação das correlações de RMN ^1H e ^{13}C . **Tabela 16, Figuras 26, 26a, 27, 27a, 27b, 27c.**

O espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC (**Figuras 26 e 26a**) exibiu correlações dos hidrogênios H_3 (δ_{H} 4,10, d, $J_{\text{a-a}} = 12$ Hz), H_4 (δ_{H} 3,95 - 4,07, m), H_5 ($\delta_{\text{H-axial}}$ 2,70, ddd, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{a-a}} = 13$ Hz; $\delta_{\text{H-equatorial}}$ 2,13, ddd, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{e-a}} = 3$ Hz), H_1 ($\delta_{\text{H-axial}}$ 2,60, dd, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{axial/H-hidroxílico}} = 3$ Hz; $\delta_{\text{H-equatorial}}$ 3,32, d, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz) e H_8 (δ_{H} 3,95 - 4,07, m) com os carbonos C_3 (δ_{C} 63,30), C_4 (δ_{C} 43,44), C_5 (δ_{C} 46,65), C_1 (δ_{C} 54,06) e C_8 (δ_{C} 60,79) respectivamente.

O espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (**Figuras 27, 27a**) exibiu correlações do carbono C_2 (δ_{C} 204,38) com interações de duas ligações com H_3 (δ_{H} 4,10, d, $J_{\text{a-a}} = 12$ Hz) e H_1 ($\delta_{\text{H-axial}}$ 2,60, dd, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{axial/H-hidroxílico}} = 3$ Hz; $\delta_{\text{H-equatorial}}$ 3,32, d, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz), do carbono C_7 (δ_{C} 169,59) com interações de duas ligações com H_3 (δ_{H} 4,10, d, $J_{\text{a-a}} = 12$ Hz) e com interações de três ligações com H_4 (δ_{H} 3,95 - 4,07, m) e H_8 (δ_{H} 3,95 - 4,07, m), **figura 28.**

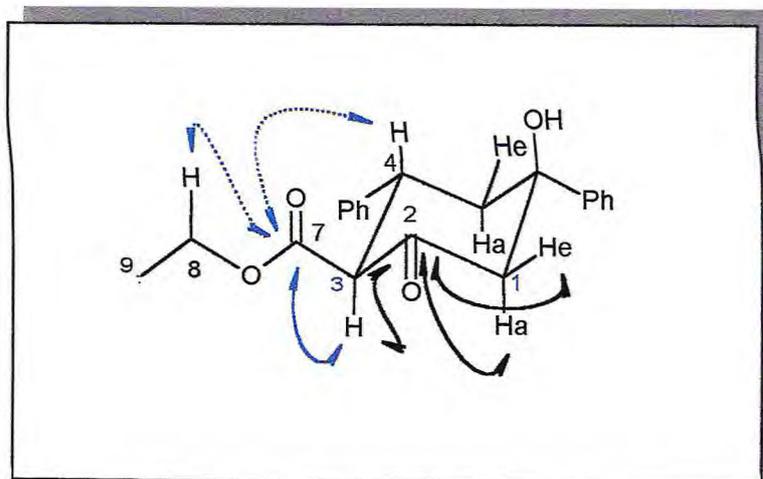


Figura 28

O espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (Figuras 27, 27b) exibiu correlações do carbono C_6 ($\delta_{\text{C}} 76,85$) com interações de duas ligações com H_5 ($\delta_{\text{H-axial}} 2,70$, ddd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{a-a}} = 13 \text{ Hz}$; $\delta_{\text{H-equatorial}} 2,13$, ddd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{e-a}} = 3 \text{ Hz}$) e H_1 ($\delta_{\text{H-axial}} 2,60$, dd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{axial/H-hidroxílico}} = 3 \text{ Hz}$; $\delta_{\text{H-equatorial}} 3,32$, d, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$), do carbono C_3 ($\delta_{\text{C}} 63,30$) com interações de duas ligações com H_4 ($\delta_{\text{H}} 3,95 - 4,07$, m) e com interações a três ligações com H_5 ($\delta_{\text{H-axial}} 2,70$, ddd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{a-a}} = 13 \text{ Hz}$; $\delta_{\text{H-equatorial}} 2,13$, ddd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{e-a}} = 3 \text{ Hz}$) e H_{1a} ($\delta_{\text{H}} 2,60$, dd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{axial/H-hidroxílico}} = 3 \text{ Hz}$), **figura 29**.

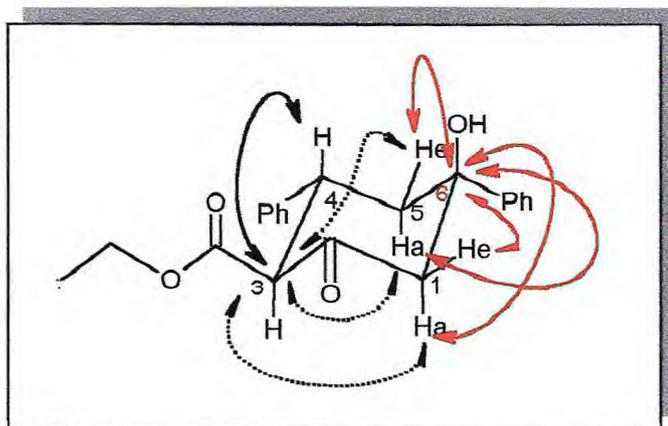


Figura 29

O espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (Figuras 27, 27b) exibiu correlações do carbono C_1 ($\delta_{\text{C}} 54,06$) com interações a três ligações com H_5 ($\delta_{\text{H-axial}} 2,70$, ddd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{a-a}} = 13 \text{ Hz}$), e $\text{H}_{\text{hidroxílico}}$ ($\delta_{\text{H}} 4,74$, s), do carbono C_4 ($\delta_{\text{C}} 43,44$) com interações de duas ligações com H_{3a} ($\delta_{\text{H}} 4,10$, d, $J_{\text{a-a}} = 12 \text{ Hz}$) e H_5 ($\delta_{\text{H-axial}} 2,70$, ddd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{a-a}} = 13 \text{ Hz}$; $\delta_{\text{H-equatorial}} 2,13$, ddd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{e-a}} = 3 \text{ Hz}$) e do carbono C_5 ($\delta_{\text{C}} 46,65$) com interações de duas ligações com H_4 ($\delta_{\text{H}} 3,95 - 4,07$, m), e com interações a três ligações com H_1 ($\delta_{\text{H-axial}} 2,60$, dd, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$ e $J_{\text{axial/H-hidroxílico}} = 3 \text{ Hz}$; $\delta_{\text{H-equatorial}} 3,32$, d, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$), H_{3a} ($\delta_{\text{H}} 4,10$, d, $J_{\text{a-a}} = 12 \text{ Hz}$) e $\text{H}_{\text{hidroxílico}}$ ($\delta_{\text{H}} 4,74$, s), **figura 30**.

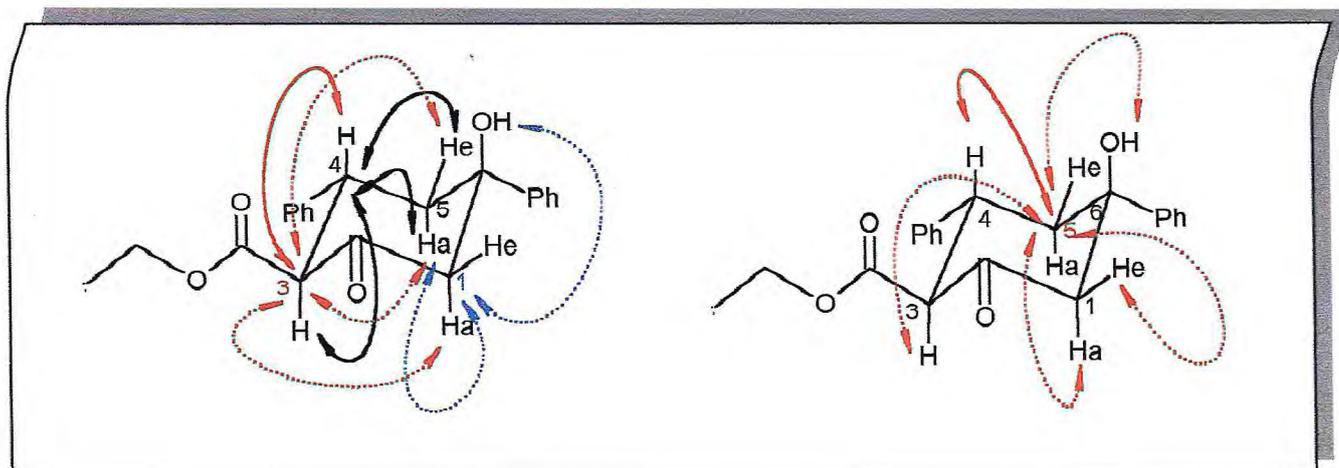


Figura 30

O espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (Figura 27c) exibiu correlações do carbono C_{10} (δ_{C} 143,83) com interações de duas ligações com H_4 (δ_{H} 3,95 - 4,07, m), e com interações de três ligações com H_3 ($\delta_{\text{H-axial}}$ 4,10, d, $J_{\text{a-a}} = 12$ Hz) e $\text{H}_{5\text{a}}$ ($\delta_{\text{H-axial}}$ 2,70, ddd, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{a-a}} = 13$ Hz), do carbono C_{16} (δ_{C} 148,74) com interações de três ligações com H_1 ($\delta_{\text{H-axial}}$ 2,60, dd, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz e $J_{\text{axial/H-hidroxílico}} = 3$ Hz; $\delta_{\text{H-equatorial}}$ 3,32, d, $J_{\text{gem}} = 13$ Hz), figura 31.

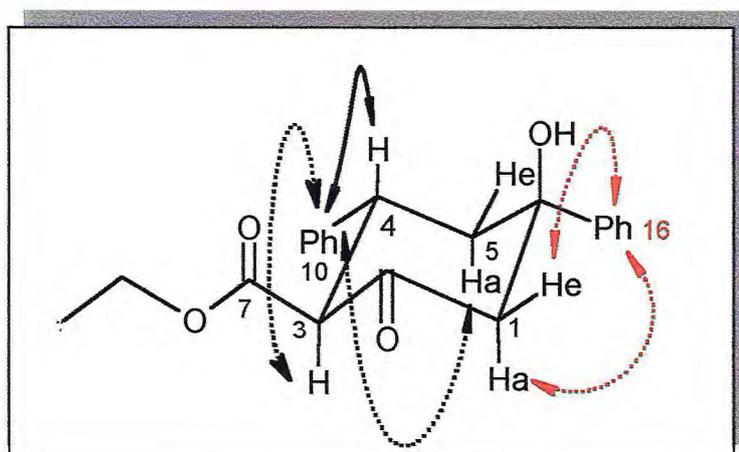


Figura 31

O espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (**Figura 27**) exibiu correlações, do carbono C_8 ($\delta_{\text{C}} 60,79$) com interações de duas ligações com H_9 ($\delta_{\text{H}} 1,06$, t) e do carbono C_9 ($\delta_{\text{C}} 14,48$) com interações de duas ligações com H_8 ($\delta_{\text{H}} 3,95 - 4,07$, m), **figura 32**, confirmando as atribuições dos sinais dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

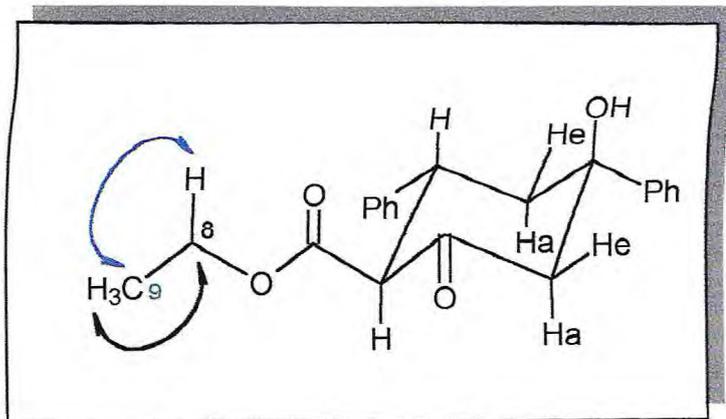


Figura 32

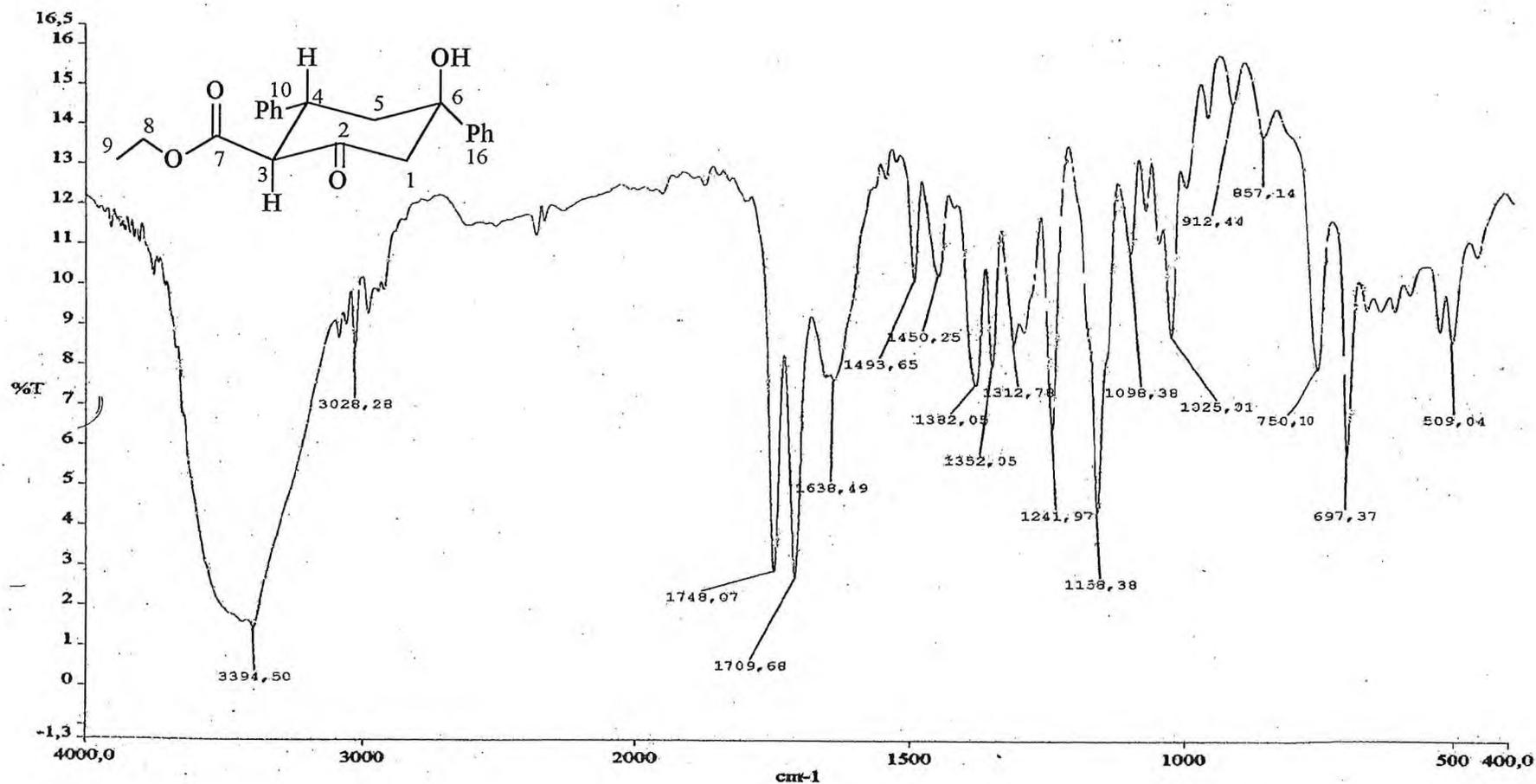


Figura 22: Espectro de absorção na região do I.V. do produto ciclizado 6

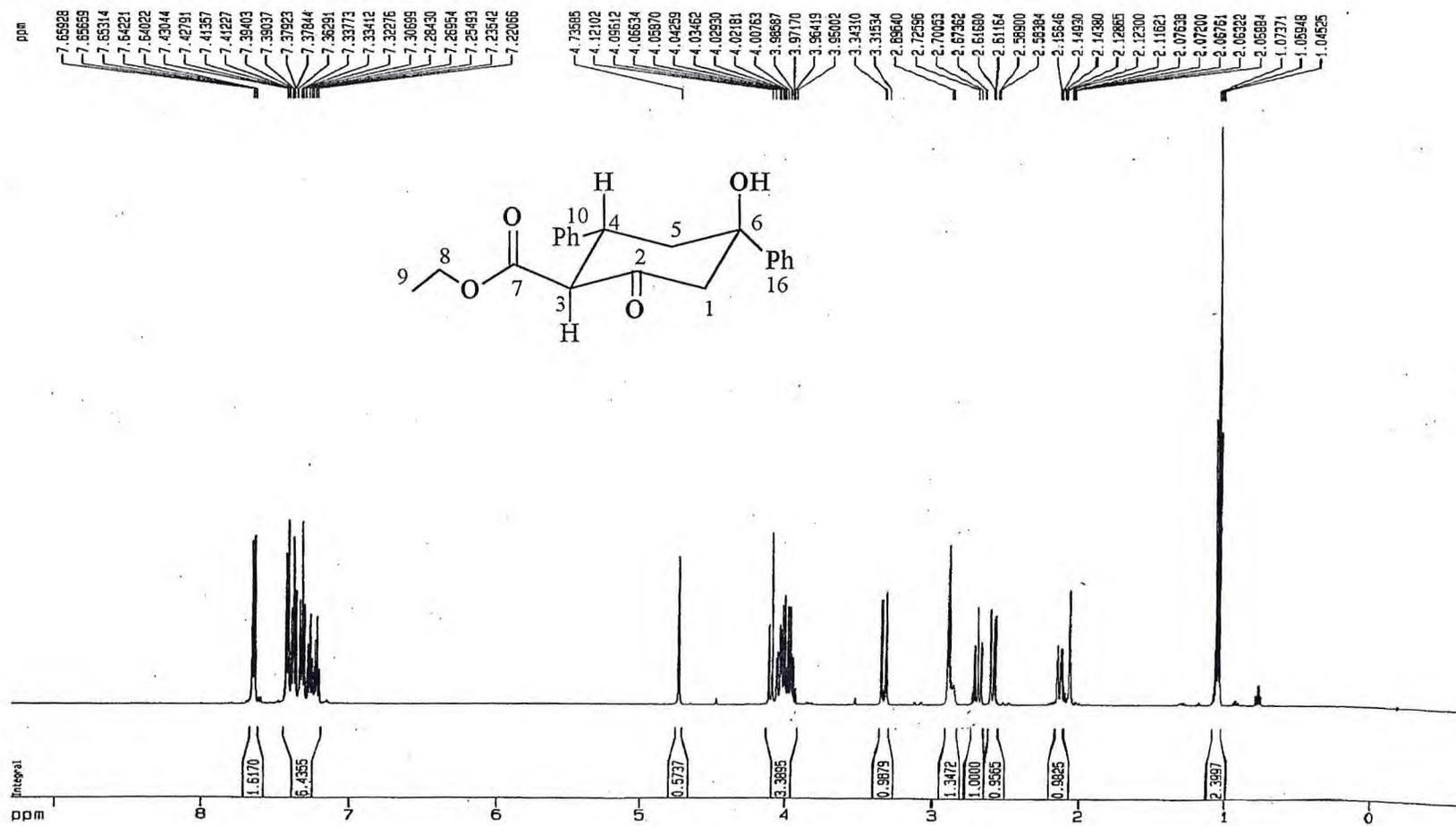


Figura 23: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CO(CD₃)₂) do produto ciclizado 6

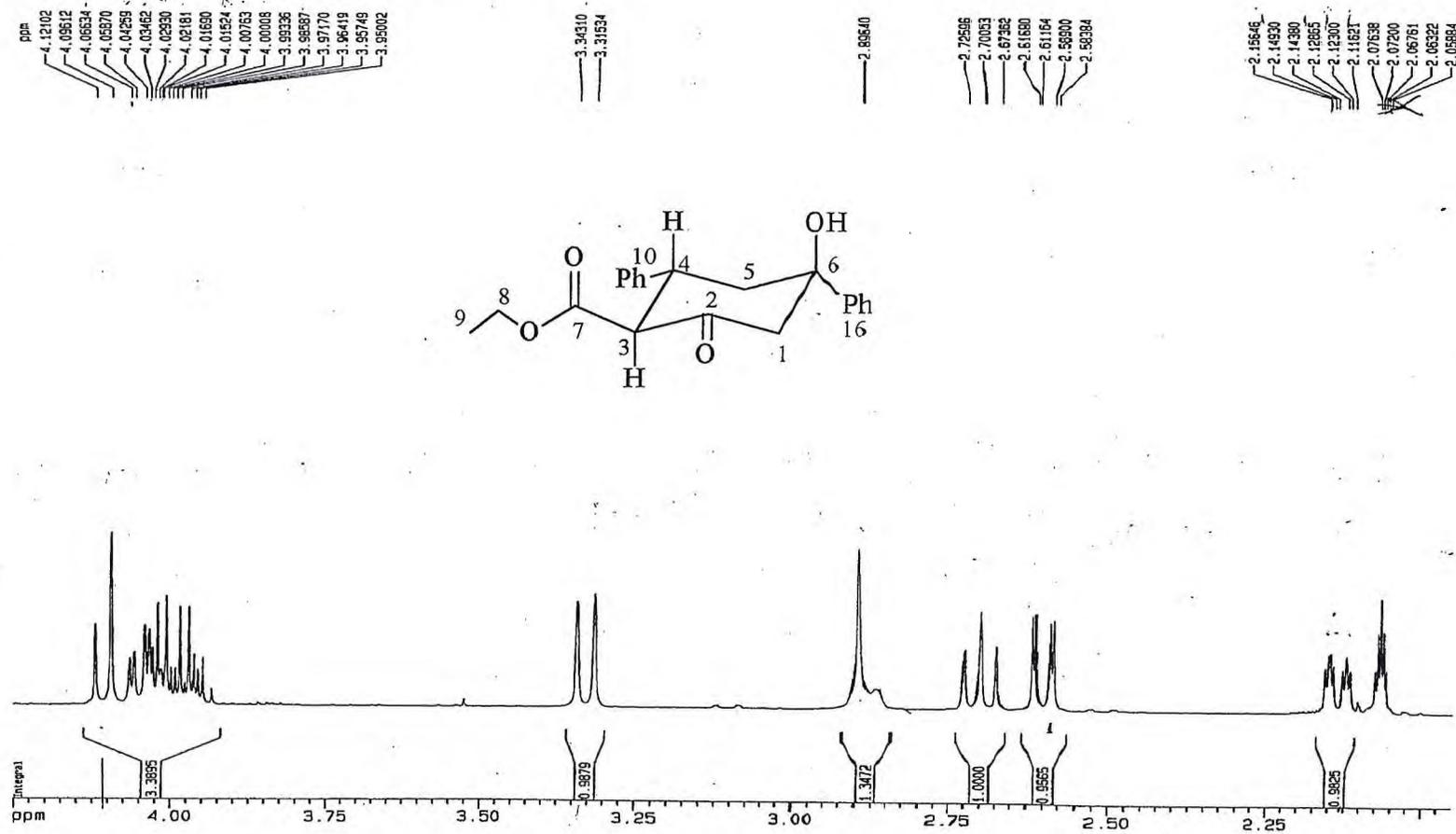


Figura 23a: Expansão da região δ_H 2,0 – 4,5 ppm

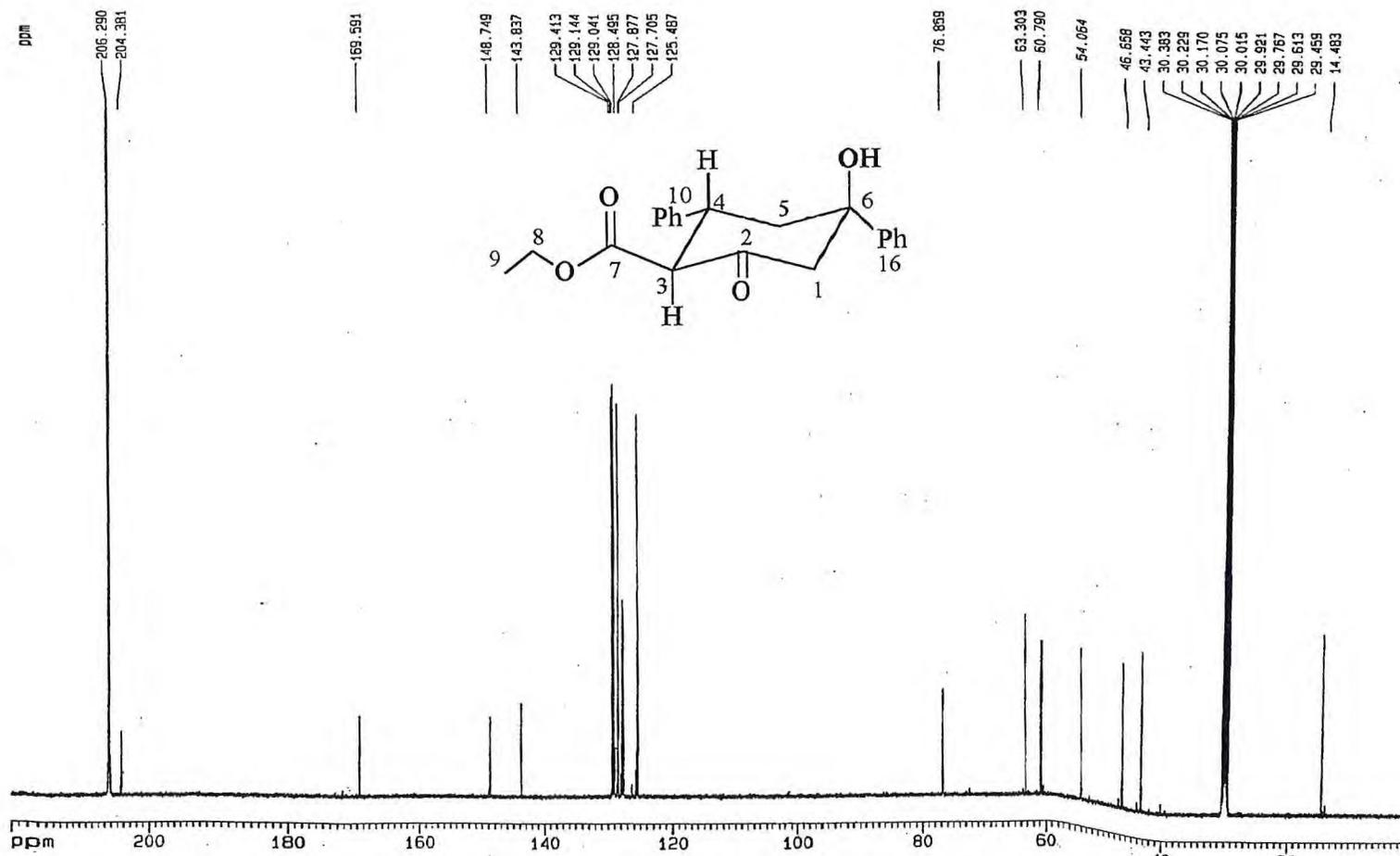


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) do produto ciclizado 6

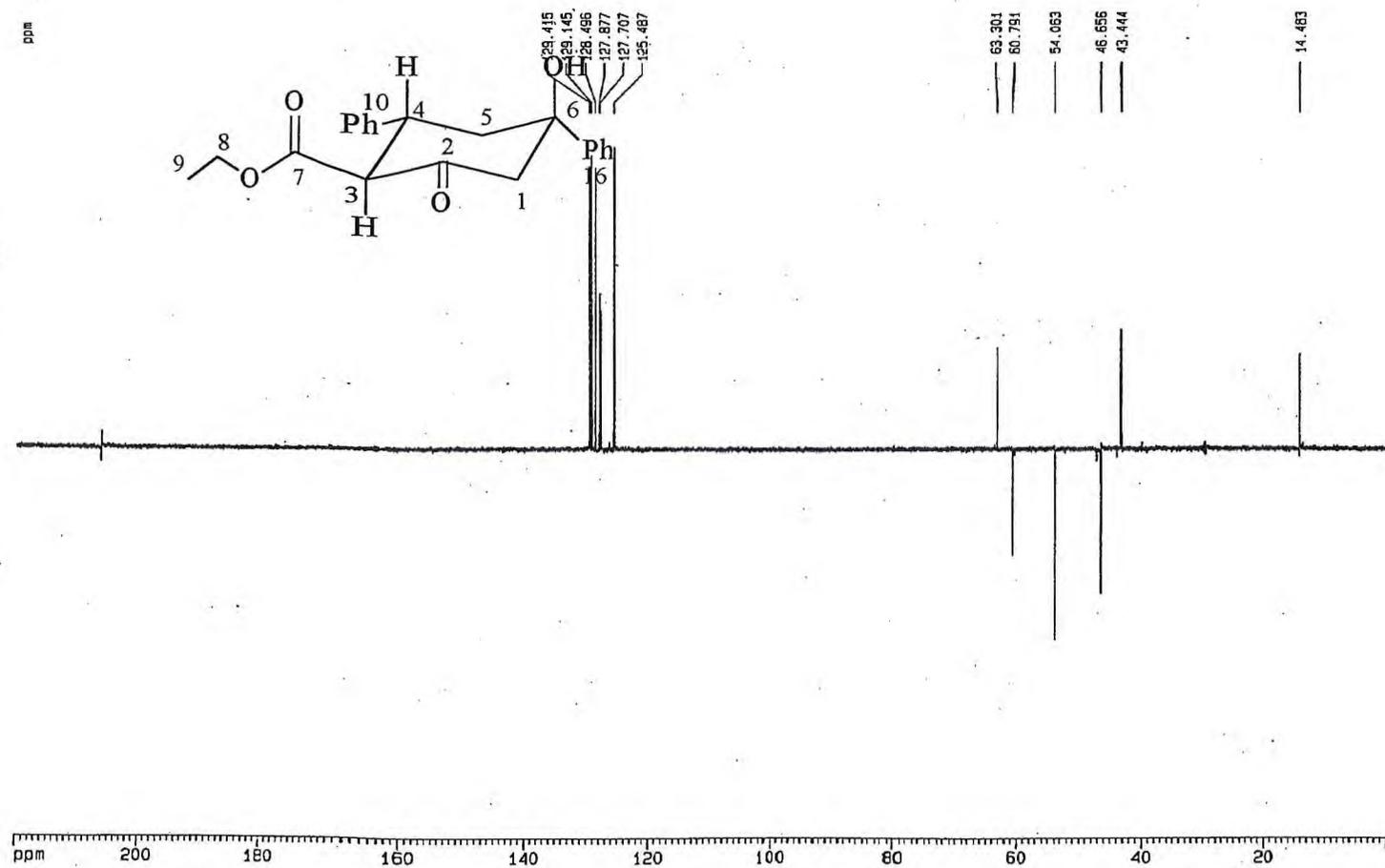


Figura 25: Espectro de RMN ^{13}C -DEPT 135 $^{\circ}$ (125 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) do produto ciclizado 6

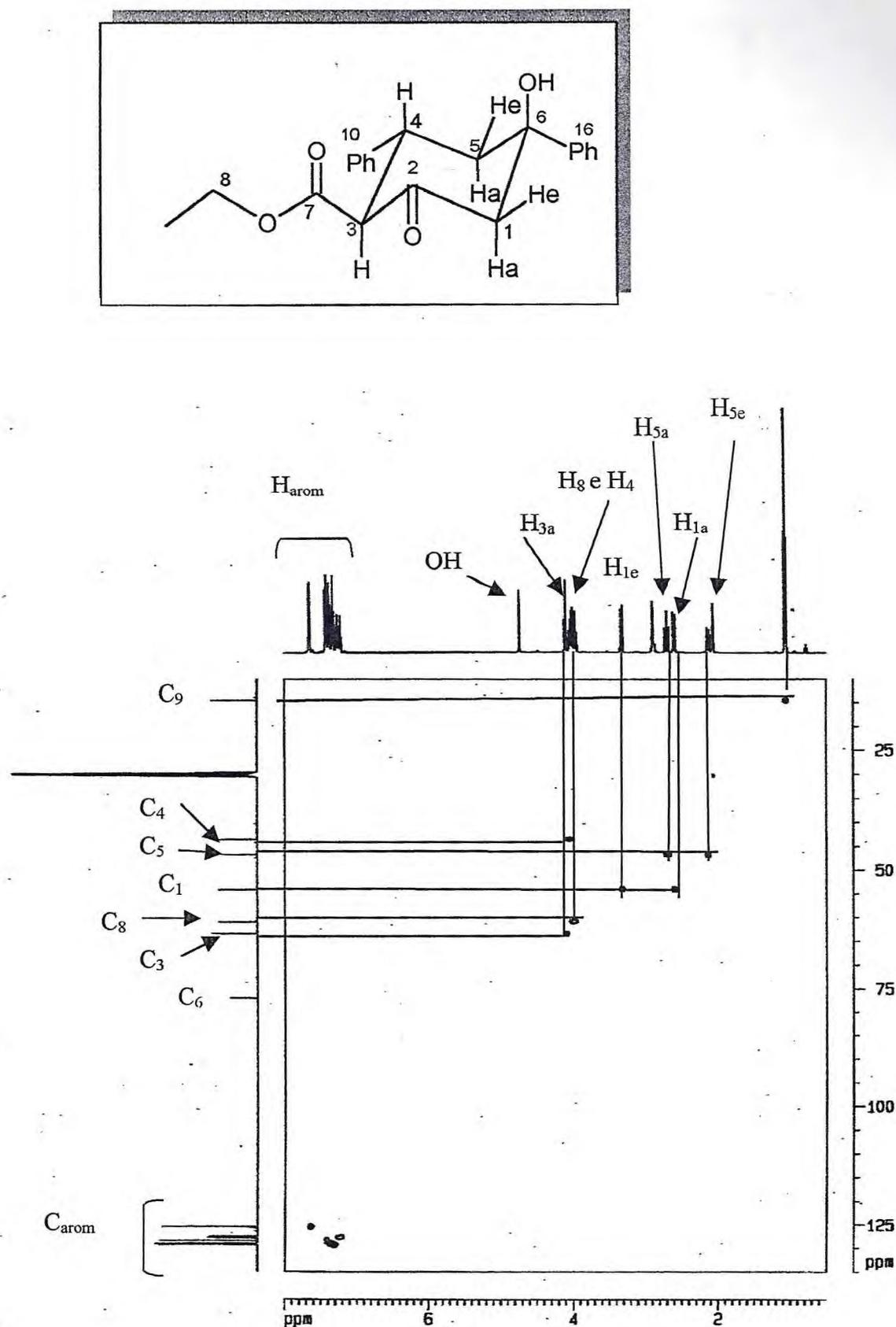


Figura 26: Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC - ($^1J_{\text{CH}}$) do produto ciclizado 6.

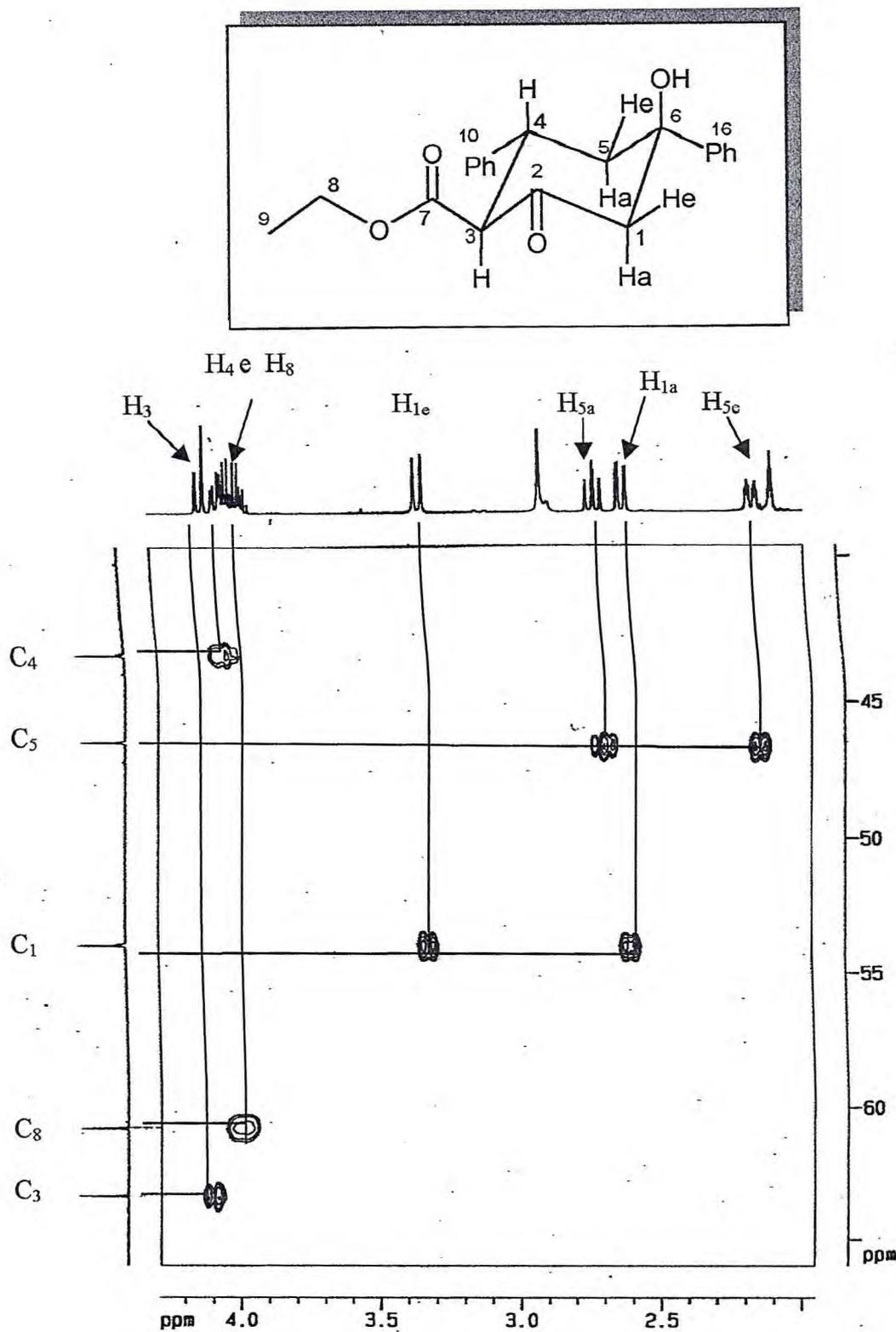


Figura 26a: Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC - ($^1J_{\text{CH}}$), expandido entre δ_{H} 2,0 – 4,2 ppm e δ_{C} 40 – 70 ppm do produto ciclizado 6.

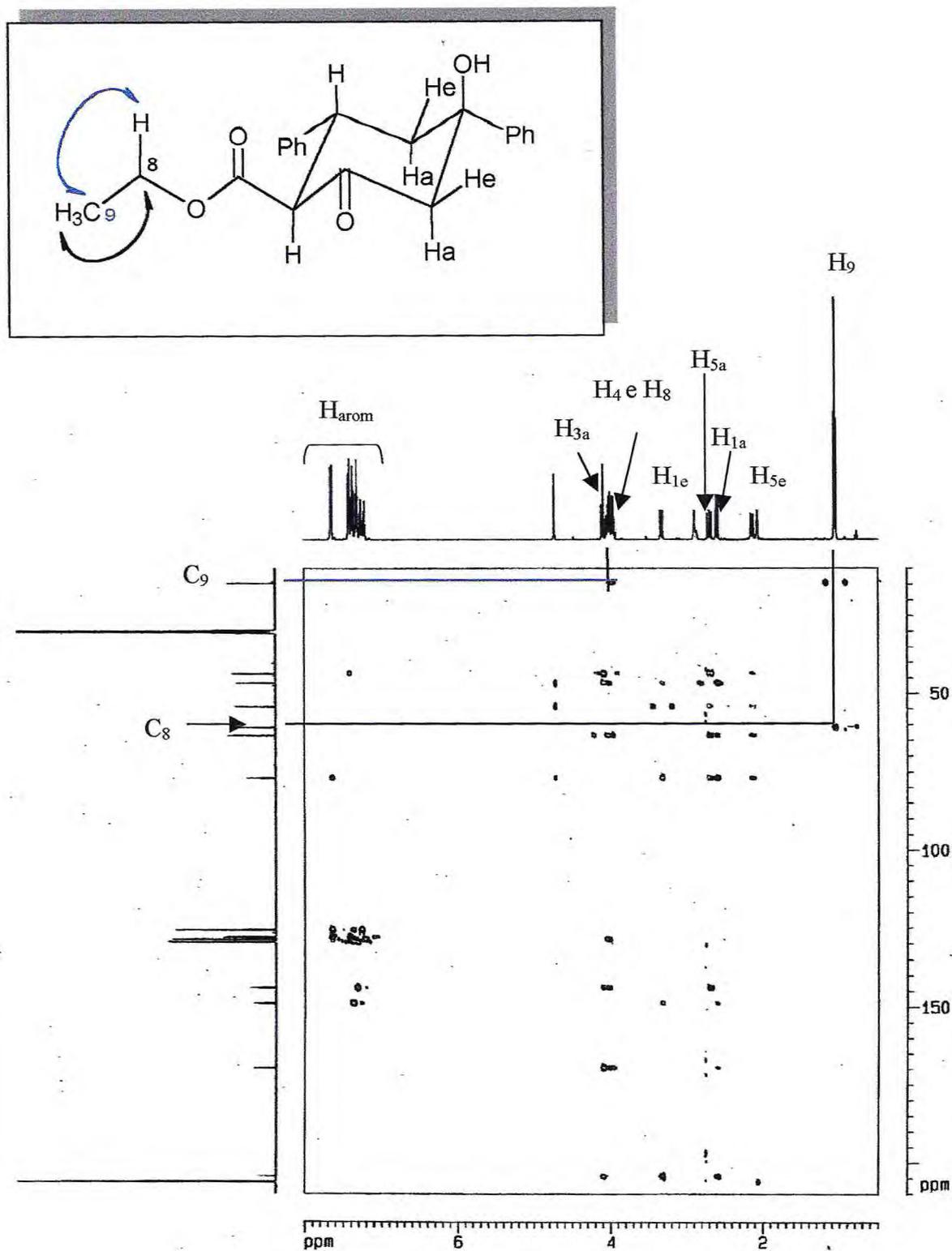


Figura 27: Espectro bidimensional das correlações ¹H x ¹³C-HMBC – (ⁿJ_{CH}, n=2 e 3) do produto ciclizado 6.

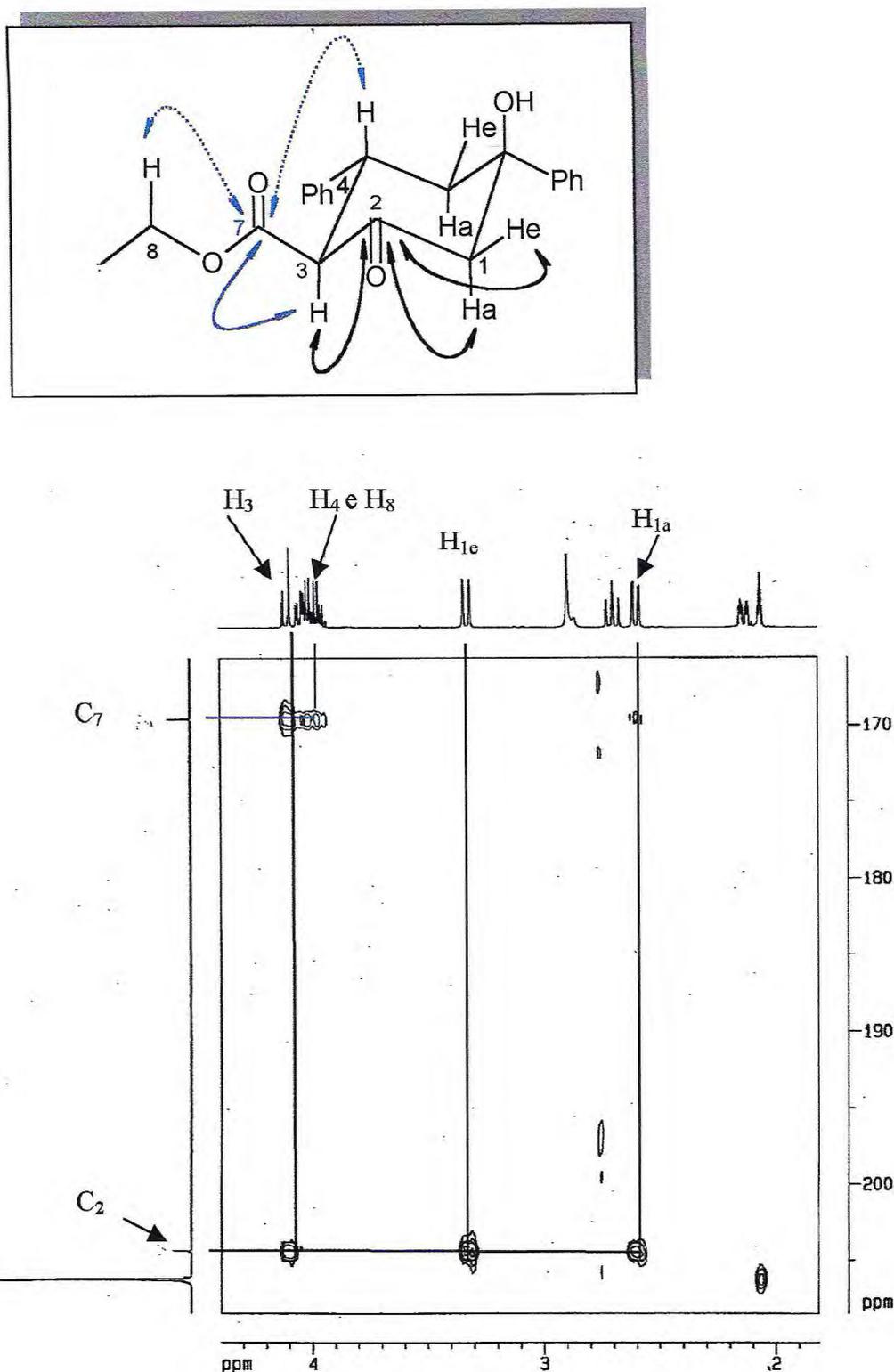


Figura 27a: Espectro bidimensional das correlações ¹H x ¹³C-HMBC - (ⁿJ_{CH}, n=2 e 3), expandido entre δ_H 2,0 – 4,3 ppm e δ_C 170 – 210 ppm do produto ciclizado **6**.

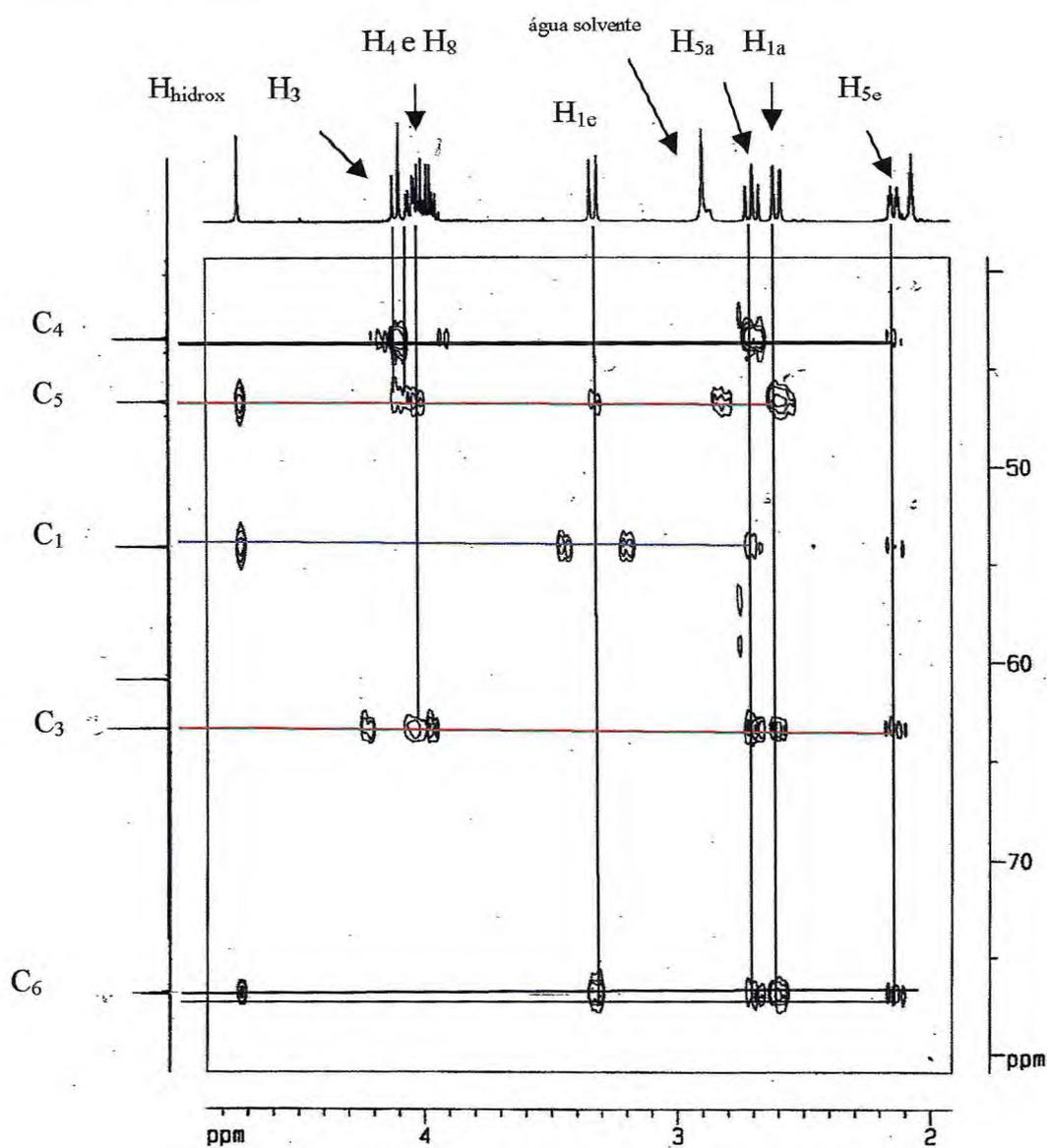
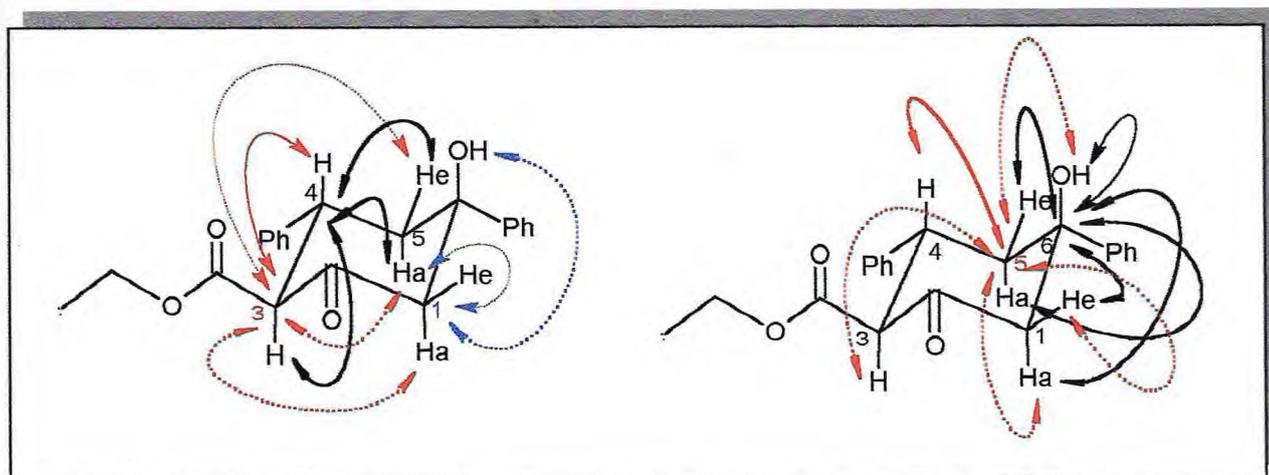


Figura 27b: Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, $n=2$ e 3), expandido entre δ_{H} 2,0 – 4,3 ppm e δ_{C} 40 – 80 ppm do produto ciclizado 6.

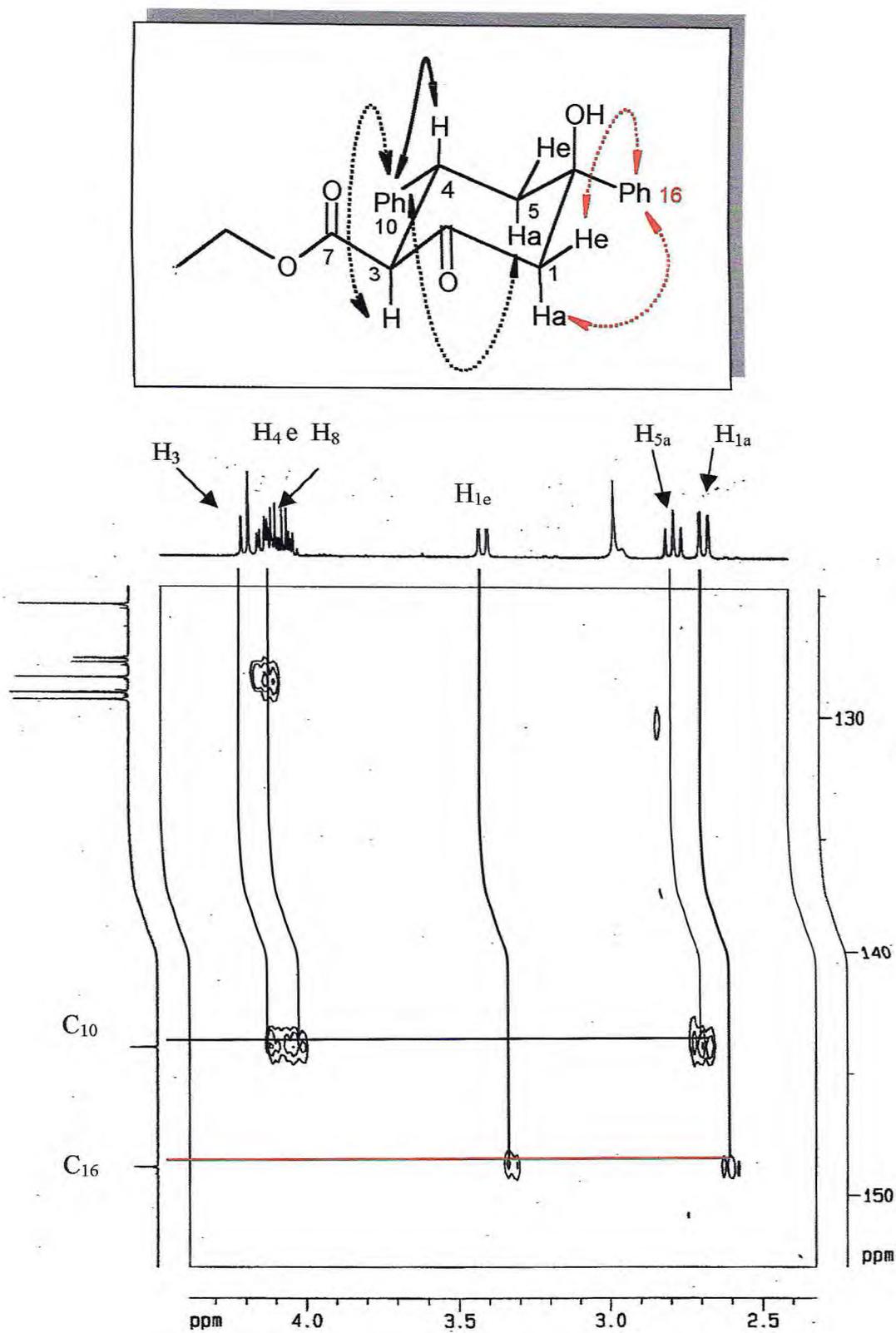


Figura 27c: Espectro bidimensional das correlações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC – ($^nJ_{\text{CH}}$, $n=2$ e 3), expandido entre δ_{H} 2,5 – 4,3 ppm e δ_{C} 120 – 150 ppm do produto ciclizado 6.

Capítulo 6

Referências Bibliográficas

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa, A. B.; *J. Chem. Ed.*, 48(4), 243, 1971.
2. Michael, A.; *J. Amer. Chem.*, 1, 305, 1879.
3. Michael, A.; *J. Prakt.Chem.*, 35, 349, 1887.
4. Komnenos, T.; *Liebigs Ann. Chem.*, 218, 145, 1883.
5. Claisen, L.; *J. Prakt.Chem.*, 35, 413, 1887.
6. (a) Michael, A.; Schulthess, W.; *J. Prakt.Chem.*, 45, 55, 1892. (b) Michael, A.; *J. Prakt.Chem.*, 49, 20, 1894. (c) Michael, A.; *J. Prakt.Chem.*, 43, 390, 1891.
7. Morrison, R.; Boyd, R.; *Química Orgânica*, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 13^a ed., 1996.
8. Lee, V.J., In: *Comprehensive Organic Synthesis*; vol. 4, cap. 1-2, Trost, B.M.; Fleming, I., ed. Pergamon Press: Oxford, 1991.
9. Bergmann, E. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R.; *Org. React.*, cap.10, p. 179, New York, 1959.
10. House, H.O.; *Modern Synthetic Reactions*, p.595, W.A. Benjamin: Menlo Park, 2^a ed., 1972.
11. Oare, D. A.; Heathcock, D. H.; *Topic Stereochem.*, p. 227, 1989.
12. Rele, D.N.; Trivedi, G. K.; *J.Sci, Ind. Res.*, 52(1), 13, 1993.
13. Smith, M.B.; *Organic Synthesis*, McGraw-Hill,inc., New York, 1994.
14. March, J.; *Advanced Organic Chemistry – Reactions, Mechanisms and Structure – Wiley – Interscience Publication*, New York, 4^a ed., 1992.
15. McCrae, W.; *Basic Organic Reactions*, p. 98, Heyden & Son Ltd, 1973.
16. DeBeneville, P. L.; Clagett, D. D.; Connor, R.; *J. Org. Chem.*, 6, 690, 1941.
17. Jung, M.E.; *Tetrahedron*, 32, 3, 1976.
18. Mundy, B.P.; *J.Chem.Educ.*, 50, 110, 1973.
19. Vollhardt, K. Peter C.; Schore, N. E.; *Organic Chemistry*, p.703, 914, W. H. Freeman and Company, New York, 2^a ed., 1994.
20. Cram, D.J.; Hendrickson, J.B.; Hammond, G.S.; *Organic Chemistry*, p. 921, McGraw-Hill,inc., New York, 3^a ed., 1970.
21. Tietze, L.F.; *Chem Rev.*, 96, 115, 1996.
22. Bunce, R.A.; *Tetrahedron*, 51, 48, 13103, 1995.
23. Iwashina, M.; Nagaok, H.; Kobayashi, K.; Yamada, Y.; *Tetrahedron Lett.*, 33, 81, 1992.
24. Yang, X.F.; Hou, X.L.; Dai, L.X.; *Tetrahedron Lett.*, 41, 4431, 2000.
25. Walborsky, H.M.; Topolski, M.; *Tetrahedron Lett.*, 34, 7681, 1993.

26. Vedejs, E.; Gingras, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 579, **1994**.
27. Chassot, A.; *A ciência através dos tempos*, Ed. Moderna, **2000**.
28. Sanseverino, A. M.; *Química Nova*, 23(1), 102, **2000**.
29. Anastas, P.T.; Kirchhoff, M.M.; *Acc. Chem. Res.*, 35, 686, **2002**.
30. Anastas, P. T.; Bartlett, L. B.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C.; *Catalysis Today*, 55, 11, **2000**.
31. Dupont, J.; *Química Nova*, 23(6), 825, **2000**.
32. Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S.; *Phase Transfer Catalysis*, 3rd ed., Verlag Chemie Weinheim, **1993**.
33. Starks, C. M.; Liotta, C.; *Phase Transfer Catalysis – Principles and Techniques*, Academic Press, New York, **1978**.
34. Lang, E.S.; Comasseto, J.V.; *Química Nova*, 11(2), 102, **1988**.
35. Golberg, Y.; *Phase Transfer Catalysis – Select Problems and Applications*, Gordon and Brech, Yverdon, Reading, **1992**.
36. Starks, C. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 195, **1971**.
37. Makosza, M.; *Tetrahedron Lett.*, 38, 4621, **1966**.
38. Makosza, M.; *Tetrahedron Lett.*, 45, 5489, **1966**.
39. Makosza, M.; *Tetrahedron Lett.*, 673, **1969**.
40. Makosza, M.; *Tetrahedron Lett.*, 4659, **1969**.
41. Starks, C. M.; Napier, D. R.; *French Patent I*, 573, 164, **1969**; *Chem. Abstr.* 72:115271, **1970**.
42. Tzalis, D.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.*, 40, 3685, **1999**.
43. Montanari, F.; Landini, D.; Rolla, F.; *Topics in Current Chemistry*, 101,156, **1982**.
44. Herriott, A. W.; Picker, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 2345, **1975**.
45. Sirosvskii, F.S.; Vellichko, S.M.; Trege, Yu. A.; Chimishkyan, A. L.; Panova, M.V.; *Kinet. Katal.*, 26, 1478, **1985**.
46. Uglestad, J.; Ellingsen, T.; Beige, A.; *Acta Chem. Scand.*,20, 1593, **1966**.
47. Landini, D.; Maia, A.; Montanari, F.; *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 2796, **1978**.
48. Albanese, D.; Landini, D.; Maia, A.; Perso, M.; *J. Molecular Catalysis A: Chemical*, 150, 113, **1999**.
49. Bram, G.; Sansoulet, J.; Galons, H.; Bensaid, Y.; Combet-Farnoux, C.; Miocque, M.; *Tetrahedron Lett.*, 26(38), 4601, **1985**.
50. Bram, G.; Sansoulet, J.; Galons, H.; Miocque, M.; *Synth. Commun.*, 18(4), 367, **1988**.

-
51. Diez-Barra, E.; Hoz, A. de la; Merino, S.; Rodríguez, A.; Sánchez-Verdú, P.; *Tetrahedron*, 54, 1835, 1998.
 52. Diez-Barra, E.; Hoz, A. De la; Merino, S.; Sánchez-Verdú, P.; *Tetrahedron Lett.*, 38(13), 2359, 1997.
 53. Vogel, A. I.; *Química Orgânica – Análise Orgânica Qualitativa*, vol.2, 3ª ed., Editora ao Livro Técnico S.A., Rio de Janeiro, 1996.
 54. Williams, D.H, Fleming, I.; *Spectroscopic methods in Organic Chemistry*, 5ª ed., McGraw-Hill, inc., London, 1995.
 55. Silverstein, R.M., Webster, F.X.; *Identificação Espectrométrica de Compostos orgânicos*, 6ª ed., LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., Rio de Janeiro-RJ, 2000.