

Sónia Martins Ribeiro

# CATALISADORES HETEROGÉNEOS PARA REACÇÕES DE FOTOOXIDAÇÃO E CONDENSAÇÕES CARBONO-CARBONO

Tese de Doutoramento em Síntese Orgânica  
orientada por Professor António Manuel d'Albuquerque Rocha Gonsalves e  
Doutor Arménio Coimbra Serra apresentada pelo  
Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia  
da Universidade de Coimbra

Dezembro/2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Sónia Martins Ribeiro

# CATALISADORES HETEROGÉNEOS PARA REACÇÕES DE FOTOOXIDAÇÃO E CONDENSAÇÕES CARBONO-CARBONO

Tese de Doutoramento em Síntese Orgânica  
orientada por Professor António Manuel d'Albuquerque Rocha Gonsalves e  
Doutor Arménio Coimbra Serra apresentada pelo  
Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia  
da Universidade de Coimbra

Dezembro/2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



À minha filha Maria



## Prefácio

O trabalho apresentado nesta dissertação foi integralmente realizado no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. Excepto quando referido, o trabalho apresentado é original, Não tendo sido submetido anteriormente para obtenção de qualquer grau noutra Universidade.

Ao Professor Doutor António Manuel D'A Rocha Gonsalves gostaria de agradecer pela orientação, pelos ensinamentos, apoio e disponibilidade demonstrada ao longo de todos os anos de trabalho.

Ao Doutor Arménio Serra agradeço pela sua orientação, apoio, por tudo o que me ensinou ao longo destes anos, paciência, incentivo e pela amizade que tornou mais fácil esta caminhada.

À Professora Doutora Teresa Pinho e Melo por me ter dado a oportunidade de realizar o trabalho apresentado nesta dissertação no seu grupo de investigação e pelos conselhos, apoio e amizade que sempre demonstrou.

À Doutora Ana M. Beja, ao Doutor José Paixão e à Doutora Manuela R. Silva agradeço pela realização da Cristalografia de Raios-X.

Ao Doutor Rui M. Meireles Brito e Pedro J. F. Cruz pela realização dos estudos de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao Doutor João Pina e Professor J. Sérgio Seixas de Melo pela realização de estudos espectrais.

À Mestre Sílvia Gramacho e Doutora Alexandra Gonsalves agradeço pela amizade e realização de experiências de Espectrometria de Massa.

À Doutora Marta Pineiro pelo apoio e disponibilidade demonstrada na realização das experiências cinética da fotocatalise.

Agradeço também à Fundação para a Ciência e Tecnologia pela atribuição de uma Bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/40228/2007) cuja colaboração financeira permitiu a concretização do trabalho apresentado nesta dissertação.

A todos os elementos do grupo de Processos Químicos e Síntese Orgânica pelo companheirismo e amizade sempre presentes e a todos aqueles que me esqueci de mencionar e que de alguma forma contribuíram para a concretização deste projecto.

À Doutora Dina Murtinho e Doutora Elisa Serra um obrigado especial pelo apoio, pela amizade e por toda a ajuda prestada.

Finalmente um agradecimento muito especial às pessoas que mais me apoiaram, principalmente na fase final deste projecto, ao Paulo, à minha mãe e às minhas amigas de sempre Susana, Miquelina e Ana.





## Resumo

O plano de trabalho que deu lugar a esta dissertação visava o desenvolvimento de novos fotossensibilizadores, baseados em estruturas de porfirinas, immobilizados em matrizes poliméricas, para serem aplicadas em reacções de fotooxigenação por oxigénio singuleto. Estes fotossensibilizadores poderiam ser usados para promover reacções de oxidação de derivados terpénicos com elevado valor comercial e compostos fenólicos com importância para indústria farmacêutica.

A primeira parte deste trabalho dirigiu-se á concepção novos fotossensibilizadores, com porfirinas immobilizadas em diferentes matrizes poliméricas. Inicialmente, foram preparadas as porfirinas através da reacção "one-pot" de condensação de aldeído, pirrol com nitrobenzeno como solvente e oxidante. Os derivados porfíricos utilizados para ligar às diferentes matrizes poliméricas foram sintetizados por clorossulfonação controlada, de forma permitir a entrada de um único grupo clorossulfonilo. As estratégias seguidas para ligar covalentemente as porfirinas clorossulfonadas às matrizes poliméricas dependeram do tipo de polímero. No caso da matriz resina de Merrifield foi necessário a modificação da sua estrutura envolvendo a reacção com excesso de  $\alpha,\omega$ -diaminas para obter os polímeros aminoalquilados. Para além da matriz polimérica foi ainda possível, variar o tamanho da cadeia carbonada da diamina que funcionou como espaçador entre a porfirina e a matriz. Estas porfirinas suportadas foram usadas como fotossensibilizadores para promover reacções de oxigénio singuleto de monoterpénos e fenóis com uma eficiência que dependeu da estrutura da porfirina e do espaçador utilizado. O citronelol e o  $\alpha$ -terpineno produziram os produtos de adição esperados. O  $\alpha$ -pineno e o  $\beta$ -pineno, adicionalmente aos produtos previstos "ene", também produziram produtos de reacções "não-ene", o que foi explicado pela existência de um caminho alternativo de tipo radicalar.

A matriz polimérica de sílica exigiu um outro tipo de aproximação sendo necessária uma pré-activação utilizando alcoxisilanos funcionalizados. A reacção da sílica funcionalizada com excesso de  $\alpha,\omega$ -diaminas diferentes proporcionou espaçadores de vários tamanhos. Estes reagiram então com derivados clorossulfonados de porfirinas, tendo-se obtido a immobilização da porfirina em sílica. Estes catalisadores foram depois avaliados através da fotooxidação dos substratos, já anteriormente testados, e originaram rendimentos elevados, embora com tempos de reacção mais longos quando comparados com a porfirina livre.

Alternativamente, propusemo-nos a experimentar os nossos melhores fotossensibilizadores suportados usando como fonte de luz o sol e comparar os resultados obtidos com luz artificial. Na fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno com o nosso melhor fotossensibilizador observámos um notório aumento de eficiência da reacção com o sol. Este sistema de fotooxidação foi estendido com elevado sucesso a outros substratos como o citronelol e linalol e também a outros dos nossos melhores fotossensibilizadores. A alteração do solvente para etanol permitiu reacções mais rápidas do que em clorofórmio.

## Resumo

A cinética da reacção de fotooxidação deste tipo de catalisadores foi avaliada realizando experiências com 9,10-dimetilantraceno como alvo e o rendimento quântico de formação de oxigénio singuleto foi calculado, avaliando a influência do suporte na supressão do oxigénio singuleto.

A segunda parte deste trabalho surgiu da intenção de potenciar o conjunto de matrizes poliméricas amino funcionalizadas, que resultaram da primeira etapa desta dissertação, em reacções que necessitassem de catálise alcalina. No conjunto destas reacções foram seleccionadas para a avaliação dos nossos catalisadores heterogéneos básicos a condensação nitroaldólica, de Knoevenagel e de adição de Michael. Inicialmente, foram estudados através daquelas reacções os materiais aminofuncionalizados já preparados. Posteriormente, e tendo em conta os bons resultados obtidos, passámos para o desenvolvimento de novos catalisadores heterogéneos de matriz orgânica e inorgânica. No caso da matriz inorgânica, utilizou-se o mesmo tipo de activação com (glicidiloxipropil)-trimetoxisilano, anteriormente usada com esta matriz, para fixar polietilenimina. Para a matriz orgânica decidiu-se preparar resinas de epóxido, através da reacção de cura com diferentes aminas, entre as quais polietilenimina, de um pré-polímero de diepóxido (já preparado com a marca Araldit Standard) obtendo-se no final resinas com estruturas altamente reticuladas.

Estes dois tipos de catalisadores inorgânicos e orgânicos foram testados em reacções de condensação nitroaldólica de vários aldeídos aromáticos com nitrometano, mostrando elevada actividade tanto no caso de sílica polietilenimina como no da resina de epóxido com polietilenimina. Para a reacção de Knoevenagel também se obteve com os dois materiais catalíticos elevada eficiência na condensação, sob condições suaves, de diferentes benzaldeídos com cianoacetato de etilo, mantendo-se a mesma eficácia quando usados em ensaios consecutivos. Para além de reacções rápidas, estes catalisadores permitiram facilitar o processo de isolamento do produto já que apenas foi necessário retirá-los por filtração.

Adicionalmente os nossos catalisadores foram avaliados na condensação de diferentes 2-hidroxibenzaldeídos com excesso de cianoacetato de etilo, originando derivados de 2-amino-4*H*-cromenos (como misturas de isómeros *treo*(A) predominante e *eritro*(B)) com bons rendimentos. Na continuação do nosso trabalho resolveu-se estender esta reacção a outro tipo de compostos metilénicos, as cianoacetamidas. Esta reacção originou excelentes rendimentos de iminocumarinas, apesar de ser consideravelmente mais lenta que com o cianoacetato de etilo.

Encorajados pelo sucesso alcançado com estas reacções decidiu-se experimentar os mesmos sistemas catalíticos na adição de Michael de compostos metilénicos estruturalmente diversos a várias  $\alpha,\beta$ -cetonas insaturadas. As experiências efectuadas sob condições laboratoriais convencionais e sob irradiação de microondas, mostraram-se extremamente selectivas obtendo-se conversões completas e bons rendimentos de produto.

## Abstract

The work plan that led to this thesis aimed at developing new photosensitizers based on porphyrin structures immobilized on polymer matrices, to be applied in photooxygenation reactions with singlet oxygen. These photosensitizers could be used to promote the oxidation of terpenes with high commercial value and of phenol derivatives with relevance to the pharmaceutical industry.

The first part of this study involved the design of new photosensitizers with porphyrins immobilized on different polymer matrices. Initially, the porphyrins were prepared by the "one-pot" condensation of aldehyde with pyrrol using nitrobenzene as solvent and oxidant. The porphyrin derivatives to bind to different polymer matrices were synthesized by controlled chlorosulfonation, so as to allow the entry of a single chlorosulfonyl group. The strategies used to covalently link the chlorosulphonated porphyrins to the polymer matrices depended on the type of polymer. In the case of the Merrifield resin matrix, it was necessary to modify its structure by reaction with excess  $\alpha$ ,  $\omega$ -diamines in order to obtain the aminoalkylated polymers. In addition to the polymeric matrix it was also possible to vary the size of the carbon chain of the diamine functioning as a spacer between the porphyrin and the matrix. These supported porphyrins were used as photosensitizers to promote reactions of singlet oxygen with monoterpenes and phenols, with an efficiency that depended both on the porphyrin structure and the spacer used. Citronellol and  $\alpha$ -terpinene originated the expected addition products.  $\alpha$ -pinene and  $\beta$ -pinene, in addition to the expected "ene" products, also gave "non-ene" reaction products, which was explained by the existence of an alternative radical type reaction path.

The polymeric matrix of silica required a different type of approach, consisting in a pre-activation using functionalized alkoxy-silanes. The reaction of the silica functionalized with an excess of different  $\alpha$ ,  $\omega$ -diamines gave spacers of different sizes. These then reacted with chlorosulfonated porphyrin derivatives, resulting in the immobilization of the porphyrin on silica. These catalysts were then evaluated by photooxidation of the substrates previously tested, giving high yields, albeit with longer reaction times when compared with the free porphyrin. Alternatively, we decided to test our best supported photosensitizers using the sun as a light source and compare the results with those of artificial light. In the photooxidation of  $\alpha$ -terpinene with our best photosensitizer, we observed a marked increase in reaction efficiency with the sun. This photooxidation system was extended, with great success, to other substrates such as citronellol and linalool and also to some of our other photosensitizers. Changing the solvent to ethanol allowed for faster reactions than in chloroform.

The photooxidation reaction kinetics for these catalysts was evaluated by performing experiments with 9,10-dimethylanthracene as target and the quantum yield of singlet oxygen formation was calculated, determining the influence of the support on the suppression of singlet oxygen.

The second part of this work arose from the intention of maximizing the set of amino functionalized polymeric matrices, which resulted from the first stage of this work, in reactions that require alkaline catalysis. Among these reactions, the nitroaldol and Knoevenagel condensations and the Michael addition were selected

## Abstract

for evaluation of our basic heterogeneous catalysts. Initially, these reactions were used to study the aminofunctionalized materials already prepared. Subsequently, in view of the good results obtained, new heterogeneous catalysts with organic and inorganic matrices were developed. In the case of the inorganic matrix, the same type of activation with (glycidyoxypropyl)-trimethoxysilane previously used with this matrix, was used to fix polyethylenimine. For the organic matrix we decided to prepare epoxy resins by curing reactions with different amines, including polyethylenimine, from a diepoxide prepolymer (already prepared with Standard Araldit brand) to obtain resins with highly crosslinked structures.

These two types of inorganic and organic catalysts were tested in nitroaldol condensation reactions of various aromatic aldehydes with nitromethane, showing high activity both in the case of the polyethyleneimine silica and the epoxy resin with polyethylenimine. The Knoevenagel reaction was also very efficient with both catalysts, under mild conditions, using different benzaldehydes and ethyl cyanoacetate, maintaining the same effectiveness when used in successive tests. In addition to fast reactions, these catalysts allowed for simpler isolation of the products, since it was only necessary to remove them by filtration.

Additionally, our catalysts were tested in the condensation of different 2-hydroxybenzaldehydes with excess ethyl cyanoacetate yielding derivatives of 2-amino-4H-chromene (as mixtures of predominantly threo(A) and erythro(B) isomers) in good yields. Continuing our work, we decided to extend this reaction to other types of methylene compounds, the cyanoacetamides. This reaction, although considerably slower than that with ethyl cyanoacetate, afforded excellent yields of iminocumarines,.

Encouraged by the success achieved with these reactions, we decided to try the same catalytic systems in the Michael addition of structurally diverse methylene compounds to several  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones. The experiments carried out, under standard laboratory conditions and under microwave irradiation, were highly selective affording complete conversion and good yields of product.

## Nomenclatura e abreviaturas

### Nomenclatura

Neste trabalho a nomenclatura utilizada segue regra geral, as normas da IUPAC. No entanto, quando os compostos são conhecidos por designações triviais, estas foram adoptadas de modo a facilitar a sua compreensão e simplificar o texto.

### Abreviaturas

Ao longo deste trabalho são utilizadas as seguintes abreviaturas:

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI <sup>+</sup>	Do inglês "electrospray", modo positivo de espectrometria de massa
ESI-TOF <sup>+</sup> :	Espectrometria de massa com dois tipos de detecção acoplados em série: do inglês "electrospray", e "time of flight", modo positivo
Et	Etilo
GC	Cromatografia gasosa (do inglês "gas chromatography")
GC-FID	Cromatografia gasosa acoplada a detector de ionização de chama(do inglês "gas chromatography-flame ionization detector")
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa(do inglês "gas chromatography-mass spectrometry")
IV	Espectroscopia de infravermelho
M	lão molecular (na descrição dos espectros de massa)
Me	Metilo
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenilo
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia em camada fina
t. amb.	Temperatura ambiente

Na descrição dos espectros de ressonância magnética nuclear utilizaram-se as seguintes abreviaturas:

RMN <sup>13</sup> C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
m	Multiplete
q	Quarteto
s	Singuleto
bs	Singuleto largo
t	Triplete



# Índice

Resumo	i
<i>Abstract</i>	iii
Nomenclatura e Abreviaturas	v
<b>Capítulo I: Formação e reacções de oxigénio singuleto em meio heterogéneo</b>	<b>1</b>
1.1 Introdução	1
1.2 Propriedades de oxigénio singuleto	3
1.2.1 Estrutura electrónica de oxigénio singuleto	3
1.2.2 Métodos para gerar oxigénio singuleto	4
1.2.3 Produção fotossensibilizada de oxigénio singuleto	5
1.2.4 Quenching (supressão) de oxigénio singuleto	7
1.2.5 Aspectos gerais relacionados com oxigénio singuleto	9
1.3 Métodos de detecção de oxigénio singuleto	11
1.4 Tipos de reacção fundamentais de oxigénio singuleto	13
1.4.1 Reacções com olefinas	13
1.4.2 Reacção “ene” do oxigénio singuleto (“reacção de Schenck”)	14
1.4.2.1 Regiosselectividade na reacção “ene”	16
1.4.2.2 Estereoselectividade na reacção “ene”	21
1.4.3 Reacção de cicloadição Diels-Alder [4+2]	25
1.4.4 Reacção de cicloadição Diels-Alder [2+2] ou formação de dioxetanos	27
1.4.5 Fotooxigenações de compostos heterocíclicos	28
1.5 Fotossensibilizadores	30
1.5.1 Fotossensibilizadores homogéneos	30
1.5.2 Fotossensibilizadores heterogéneos	35
1.5.2.1 Vantagens de imobilização de fotossensibilizadores	35
1.5.2.2 Matrizes poliméricas usadas para imobilização de fotossensibilizadores	36
1.5.2.3 Formas de imobilização de fotossensibilizadores	39
1.5.2.3 Limitações de fotossensibilizadores heterogéneos	41
1.6 Referências	42
<b>Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação</b>	<b>55</b>
2.1 Introdução	55
2.2 Preparação de fotossensibilizadores heterogéneos baseados em matrizes orgânicas	56
2.2.1 Síntese de derivados de porfirinas	56

## Índice

2.2.2 Síntese de catalisadores heterogéneos baseados em matriz Merrifield	60
2.2.3 Síntese de catalisadores heterogéneos baseados em outras matrizes orgânicas	68
2.3 Síntese de catalisadores heterogéneos baseados em matrizes inorgânicos.	74
2.4 Fotooxidações catalisadas por fotossensibilizadores heterogéneos de matriz Merrifield	80
2.4.1 Substratos para o estudo da reacção de cicloadição Diels-Alder [4+2]	80
2.4.2 Exemplos de substratos para o estudo da reacção “ene” do oxigénio singuleto	103
2.5 Fotooxidações catalisadas com fotossensibilizadores heterogéneos em matrizes inorgânicas	119
2.6 A fonte de luz nas fotooxidações	126
2.7 Estudos da influência do suporte do fotossensibilizador na fotocatalise	133
2.8 Referências	138
<b>Capítulo 3: Reacções de Condensação Catalisadas por Bases Fixadas em Suportes Poliméricos</b>	<b>147</b>
3.1 Introdução	147
3.2 Condensação Knoevenagel e Nitroaldólica	148
3.3 Catalisadores para as reacções de Condensação	150
3.3.1 Catalisadores Homogéneos	150
3.3.2 Catalisadores Heterogéneos	150
3.3.3 Catalisadores Heterogéneos Cooperativos Bifuncionais	151
3.3.4 Matrizes para catalisadores bifuncionais	156
3.3.5 Formas de preparação de catalisadores	157
3.4 Aspectos da Reacção Knoevenagel	160
3.4.1 Mecanismo da reacção Knoevenagel	161
3.4.2 Substratos	164
3.4.3 Efeito do nucleófilo	166
3.4.4 Efeito do solvente	166
3.5 Aspectos da Reacção Nitroaldólica	167
3.5.1 Mecanismo da reacção nitroaldólica	168
3.5.2 Selectividade da reacção	170
3.6 Referências	174
<b>Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação</b>	<b>183</b>
4.1 Introdução	183
4.2 Estudos preliminares com matrizes poliméricas aminofuncionalizadas	184
4.3 Catalisadores baseados em gel de sílica	189
4.3.1 Síntese de Catalisadores baseados em gel de sílica	189
4.3.2 Reacções de condensação catalisadas por polietilenimina imobilizada em sílica	191



4.3.2.1	Condensação nitroaldólica	191
4.3.2.2	Condensação de Knoevenagel	194
4.3.2.3	Reacções de condensação com salicilaldéidos	198
		208
4.4	Catalisadores baseados em matriz orgânica	215
4.4.1	Síntese de Catalisadores baseados em matriz orgânica	215
4.4.2	Reacções de condensação catalisadas por resinas epóxido contendo polietilenimina	222
4.4.2.1	Condensação nitroaldólica	223
4.4.2.2	Condensação de Knoevenagel	230
4.4.2.3	Reacções de condensação com salicilaldéidos	235
4.5	Referências	238
<b>Capítulo 5:</b>	<b>Experimental</b>	<b>243</b>
5.1	Aparelhagem	243
5.2	Solventes e reagentes	245
5.3	Experimental referente ao capítulo 2	246
5.3.1	Síntese de sensibilizadores heterogéneos suportados baseados em matrizes orgânicas (Secção2.2)	247
5.3.1.1	Síntese dos derivados de porfirinas	247
5.3.1.2	Síntese de catalisadores heterogéneos baseados em matriz Merrifield	248
5.3.1.3	Síntese de catalisadores heterogéneos baseados em outras matrizes orgânicas	253
5.3.2	Síntese de catalisadores heterogéneos baseados em matrizes inorgânicos (Secção2.3)	257
5.3.2.1	Matriz gel de sílica	257
5.3.2.2	Outra matriz inorgânica	261
5.3.3	Reacções de fotooxidação catalisadas por fotossensibilizadores heterogéneos (Secção2.4)	262
5.3.3.1	Procedimento geral para a fotooxidação	262
5.3.3.2	Fotooxidação de 1.5-dihidroxinaftaleno	262
5.3.3.3	Fotooxidação de terpineno	263
5.3.3.4	Fotooxidação de Citronelol	263
5.3.3.5	Fotooxidação de Linalol	264
5.3.3.6	Fotooxidação de Nerol	264
5.3.3.7	Síntese de 4-Metilpente-3-en-2-ol (2.86) <sup>32</sup>	265
5.3.3.8	Fotooxidação de 4-metil-pent-3-ene-2-ol (2.86)	265
5.3.3.9	Fotooxidações de $\alpha$ -pineno (2.91) e $\beta$ -pineno (2.93)	266
5.3.4	Protecção de hidroperóxidos pelo grupo tetrahidropiranilo (THP)	267

## Índice

5.3.4.1 Fotooxidação de 2,3-dimetil-2-buteno(2.101)	267
5.3.4.2 Reacção de protecção do grupo hidroperóxido por THP	267
5.3.5 Experiências de fotooxidação solares	268
5.3.5.1 Procedimento geral para a fotooxidação	268
5.3.5.2 Fotooxidação de terpineno	268
5.3.5.3 Fotooxidação de Citronelol	268
5.3.5.4 Fotooxidação de Linalol	269
5.3.6 Análise da cinética de reacções de fotooxidação (Secção2.7)	269
5.3.6.1 Procedimento geral para experiências cinéticas de reacções de fotooxidação	269
5.3.6.2 Experiências de fotooxidação de 9,10-dimetilantraceno (DMA) com TDCPP	269
5.3.6.3Experiências de fotooxidação de 9,10-dimetilantraceno(DMA) com fotossensibilisadores suportados	269
5.3.6.4 Experiências de fotooxidação de 9,10-dimetilantraceno(DMA) com TDCPP (como sensibilizador) na presença de materiais poliméricos	270
5.4 Experimental referente ao capítulo 4	270
5.4.1 S Síntese de catalisadores heterogéneos de matriz sílica (4.24, 4.24Me, 4.25)	270
5.4.2 Síntese de sensibilizadores heterogéneos baseados em matrizes orgânicas (Secção 4.4)	271
5.4.3 Reacções de condensação catalisadas por catalisadores heterogéneos amino funcionalizados (Secção 4.3.2 e 4.4.2)	274
5.4.3.1 Condensação nitroaldólica	274
5.4.3.2 Condensação de Knoevenagel	276
5.4.3.3 Condensação com salicialdeídos e experiências relacionadas	278
5.4.3.4 Reacções de adição de Michael aplicadas a cetonas	282
5.5 Referências	286

## Capítulo I

### Formação e reacções de oxigénio singuleto em meio heterogéneo

#### I.1 Introdução

O oxigénio molecular é uma molécula singular que participa em diversos processos, desempenhando um papel fundamental na manutenção da vida e na destruição dos materiais. As propriedades e comportamento dessa molécula reflectem a sua estrutura electrónica única. O oxigénio no seu estado electrónico fundamental é um tripleto. Por outro lado, possui dois estados electrónicos excitados,  $O_2(a^1 \Delta_g)$  e  $O_2(b^1 \Sigma_g^+)$ , ambos estados singuletos de spin. Desta forma o oxigénio apresenta a possibilidade de reagir quimicamente de formas distintas: segundo processos radiculares<sup>1</sup> (normalmente pouco selectivos), ou através do seu estado excitado  $O_2(a^1 \Delta_g)$ , comumente designado de oxigénio singuleto. O estado  $O_2(b^1 \Sigma_g^+)$ , apesar de apresentar energia mais elevada, não tende a reagir com outras moléculas, pelo menos em sistemas em solução, em oposição ao estado  $O_2(a^1 \Delta_g)$  que têm uma reactividade química muito rica e consideravelmente distinta do seu estado fundamental tripleto. Esta espécie química,  $O_2(a^1 \Delta_g)$ , é altamente reactiva e constitui um agente electrofílico e oxidante extremamente poderoso, em comparação com outros agentes oxidantes

convencionais<sup>3</sup>, com ambos os átomos de oxigénio incorporados nos produtos finais <sup>2</sup>. Inicialmente a sua existência foi proposta por Mulliken<sup>4</sup>, em 1928, e postulada a sua participação em reacções químicas por Kautsky e Bruijn<sup>5</sup>, em 1930, mas só mais tarde, depois de 1964, se tornou no foco de intenso interesse científico conduzido, principalmente, pelos resultados obtidos por Foote<sup>6</sup>. Confirmando-se a hipótese de Kautsky e Bruijn, abriu-se definitivamente a era dos estudos mecanísticos em solução do oxigénio singuleto. Desde aí, o desenvolvimento na sua detecção espectroscópica, particularmente em sistemas biológicos, continuaram a estimular a actividade científica.

Nos últimos 40 anos tem sido mostrado que o oxigénio singuleto é importante numa larga gama de áreas, apresentando aplicações em vários campos, desde a medicina, como a terapia fotodinâmica do cancro (PDT) e purificação de sangue, passando pelo ambiente, onde destacamos o tratamento de águas residuais, a utilização de herbicidas e insecticidas activados pela luz solar, até à síntese produtos químicos.

A terapia fotodinâmica do cancro (PDT) beneficia da combinação de um composto sensível à luz visível e oxigénio, conduzindo à produção de agentes letais (onde o oxigénio singuleto é o principal agente citotóxico) que inactivam as células tumorais com destruição do seu tecido vivo<sup>7</sup>.

Na esterilização do sangue a Cruz Vermelha Suíça e Alemã utilizam azul de metileno, conhecido por não ser tóxico para humanos, para a produção de oxigénio singuleto e muito eficiente na descontaminação de unidades de plasma fresco e congeladas, com destruição de uma grande variedade de vírus<sup>8</sup>.

Na área ambiental, tem sido desenvolvido uma grande quantidade de trabalho sobre o uso de oxigénio singuleto em reacções de oxidação para tratamento de águas residuais. Como exemplo, de degradação de poluentes mais estudados, apontamos os fenóis e seus derivados, que constituem uma classe de poluentes tóxicos encontrados nas águas residuais de indústrias de papel e de corantes <sup>9,10</sup>. A oxidação de sais de sulfureto a sulfato em soluções aquosas é também importante do ponto de vista de tratamento de efluentes, devido à sua ocorrência como produto secundário em processos industriais como a refinaria do petróleo, purificação de gás natural e processamento de comida<sup>11,12</sup>. Paralelamente a esta vertente, têm sido desenvolvidos herbicidas<sup>13</sup> e insecticidas<sup>14</sup> ecológicos fotodinâmicos, cujo funcionamento se baseia na administração de ácido  $\delta$ -aminolevulínico, precursor de todos os tetrapirroles em tecidos de vegetais e animais. Causando excessiva indesejável acumulação de clorofila, intermediários heme metabólicos e compostos tetrapirrólicos que com exposição de luz, geram oxigénio singuleto, produzindo a oxidação dos seus tecidos que posteriormente leva à morte de plantas e insectos tratados com aquele composto.

Relativamente à sua importância na síntese orgânica, as oxidações por oxigénio singuleto são reacções interessantes, uma vez que beneficiam de condições experimentais limpas, acessíveis e economicamente atractivas<sup>15</sup>, apresentando ainda elevada eficiência sintética. Na literatura encontram-se muitos exemplos acerca do uso de oxigénio singuleto como reagente em síntese orgânica. Estes trabalhos tiveram início com a investigação pioneira de Schenk e Ziegler<sup>16,17</sup> sobre a formação de ( $\pm$ )-ascaridole, a partir da oxidação de  $\alpha$ -terpineno. Adicionalmente estas reacções proporcionam acesso a compostos sintéticos muito interessantes, que seriam muito difíceis de obter por outros métodos, como ilustrado com a síntese de derivados de artemisina<sup>18</sup> e de produtos furanos naturais<sup>19</sup>. No entanto, estas reacções com oxigénio singuleto apresentam dificuldade de

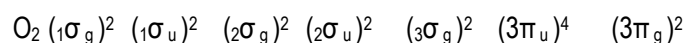
isolamento do produto do catalisador e fraca estabilidade deste último, em reacções de grande escala. A imobilização do catalisador numa matriz heterogénea é uma aproximação útil e prática para a resolução destes problemas. Simultaneamente protege o catalisador da destruição e simplifica o processo de isolamento dos produtos, minimizando o uso de energia, dos materiais e solventes orgânicos, reduzindo-se o desperdício<sup>20-23</sup>. Extenso trabalho sobre a imobilização de catalisadores capazes de gerar oxigénio singuleto em materiais poliméricos tem sido descrito na literatura. No entanto, apesar de todos os sucessos e avanços alcançados estes catalisadores suportados apresentam fraquezas que afectam a performance da reacção de oxidação. É, pois, de interesse o desenvolvimento de catalisadores imobilizados capazes de gerar oxigénio singuleto com eficiência próxima da observada com os catalisadores na fase homogénea. Considerando este contexto, neste trabalho vai ser apresentada a preparação e imobilização de compostos com capacidade de produzir oxigénio singuleto, bem como estudada a sua eficiência em reacções de fotooxidação, para um diversificado conjunto de substratos orgânicos.

## 1.2 Propriedades de oxigénio singuleto

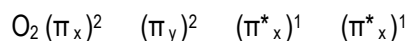
### 1.2.1 Estrutura electrónica de oxigénio singuleto

Para uma melhor compreensão do comportamento químico do oxigénio singuleto é necessário discutir de forma breve a sua estrutura electrónica<sup>24</sup> e as principais formas para o gerar.

O oxigénio molecular no estado fundamental apresenta a configuração electrónica para as suas orbitais moleculares, segundo LCAO (Combinação Linear de Orbitais Atómicas):



As propriedades electrónicas do oxigénio são determinadas por seis electrões em orbitais moleculares  $\pi$ . A configuração de spin correspondente ao estado de energia mais baixo, correntemente designada pelo termo espectroscópico  $^3\Sigma_g^-$ , é representada por:



Aqui os dois electrões desemparelhados em duas orbitais moleculares proporcionam paramagnetismo ao oxigénio molecular, podendo comportar-se como um diradical.

No caso do primeiro estado excitado, comumente conhecida por oxigénio singuleto ( $^1\Delta_g^+$ ) ou  $^1O_2$ , os dois electrões encontram-se emparelhados ocupando a mesma orbital molecular  $\pi_g^2$ , sendo esta a espécie de energia mais baixa. A sua energia de excitação é 0.98 eV (22,5 Kcal/mol)<sup>24,25</sup> e o decaimento radiativo de tempo

de vida de  $10^{-6}$  a  $10^{-3}$  s<sup>25</sup> em solução. Neste estado o oxigénio é diamagnético e bastante reactivo, podendo facilmente reagir com outras moléculas por envolvimento de dois electrões.

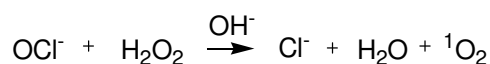
No estado excitado mais elevado, designado por  $^1\Sigma_g^+$ , os dois electrões emparelhados ocupam orbitais moleculares diferentes  $\pi_g$ . Neste caso a energia de excitação é 1.63 eV (37,5 Kcal/mol)<sup>15b</sup>. A transição do estado  $^1\Delta_g^+$  (excitado) para o  $^3\Sigma_g^-$  (fundamental) é proibida por spin, logo  $^1\Delta_g^+$  é uma espécie com tempo de vida relativamente longo. Em oposição, o segundo estado excitado do oxigénio,  $^1\Sigma_g^+$ , tem tempo de vida relativamente curto<sup>15b</sup> devido à transição permitida para o estado  $^1\Delta_g^+$ , deste modo  $^1\Sigma_g^+$  é rapidamente convertido em  $^1\Delta_g^+$ . Esta diferença em estabilidade é confirmada pelos valores de tempos de vida em solução  $10^{-6}$  -  $10^{-3}$  s para o estado  $^1\Delta_g^+$  e  $10^{-11}$ - $10^{-9}$  para o  $^1\Sigma_g^+$ <sup>15d</sup>.

### 1.2.2 Métodos para gerar oxigénio singuleto

Os principais métodos descritos para gerar oxigénio singuleto podem ser divididos em três grandes categorias: por via química, descarga de alta frequência e transferência de energia.

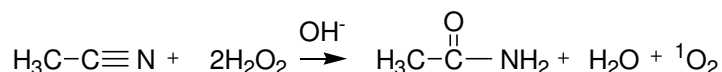
Dentro da primeira categoria salientamos as principais reacções químicas que levam à produção de oxigénio singuleto: hipoclorito-peróxido em água<sup>26</sup>, decomposição térmica de fosfitos orgânicos<sup>27</sup> e de endoperóxidos<sup>28</sup> e reacção de superóxido de potássio em água<sup>29</sup>.

No sistema hipoclorito-peróxido de hidrogénio em água<sup>26</sup>, o reagente é gerado adicionando OCl<sup>-</sup> a uma solução alcalina de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a reacção prossegue de acordo com a equação. Este tipo de reacções (Esquema 1.1) podem produzir <sup>1</sup>O<sub>2</sub> até 80 % de eficiência <sup>1</sup>O<sub>2</sub><sup>26</sup>:



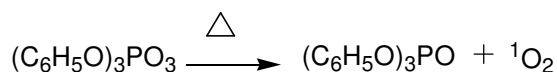
ESQUEMA 1.1

Adicionalmente, é também possível obter oxigénio singuleto por reacção de peróxido de hidrogénio alcalino com nitrilos<sup>30</sup>, nomeadamente acetonitrilo<sup>31-33</sup>, sendo sugerida a seguinte equação (Esquema 1.2) para a produção de <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, embora esta produção não envolva uma reacção completa e o rendimento seja baixo:



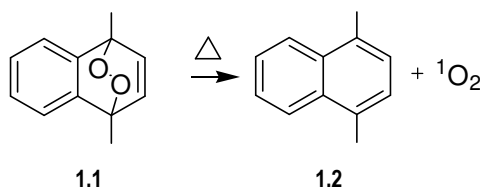
ESQUEMA 1.2

Os compostos ricos em electrões, como os fosfitos orgânicos<sup>27</sup>, geram oxigénio singuleto com bons rendimentos por decomposição térmica. Como exemplo refere-se a reacção do aducto de trifenilfosfito e 2,3-dimetil-2-buteno a -30°C, que apresenta 53 % de rendimento<sup>27a</sup>:



ESQUEMA 1.3

e de endoperóxidos de compostos aromáticos como o endoperóxido de 9,10-difenilantraceno<sup>28,28a</sup>(**1.1**), com rendimento de produção de oxigénio singuleto próximo de 100%:



ESQUEMA 1.4

As técnicas de descargas eléctricas podem ser aplicadas ao estudo da excitação de oxigénio na fase gasosa, de forma a gerar as espécies  $\text{O}_2$  ( ${}^1\Delta_g^+$ ) e  $\text{O}_2$  ( ${}^1\Sigma_g^+$ ), que são detectadas pela emissão de luz<sup>34</sup>, podendo ainda ser estudado os parâmetros de reacção de oxigénio singuleto com substratos no estado gasoso<sup>35,27b</sup>.

Por último vai ser discutido o método de geração de oxigénio singuleto por transferência de energia, frequentemente referido como produção de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> fotossensibilizada. Serão focados com algum detalhe diversos aspectos referentes a este processo devido à sua importância, tanto no aspecto científico, como na natureza, bem como pelo facto de ter sido utilizado ao longo de todo o trabalho desenvolvido nesta dissertação.

### 1.2.3 Produção fotossensibilizada de oxigénio singuleto

A produção fotossensibilizada é um método simples e controlável para a geração de <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, requerendo apenas oxigénio, luz de um comprimento de onda apropriado (normalmente da zona do visível) e um composto, designado de fotossensibilizador, capaz de absorver e usar essa energia para transferir e excitar a molécula de oxigénio ao seu estado singuleto. A excitação do sensibilizador é geralmente iniciada via uma absorção de um fóton ( $h\nu$ , com  $\nu$  correspondente a um comprimento de onda que lhe é característico) entre o estado electrónico fundamental  $S_0$  e um estado excitado singuleto  $S_n$ . A relaxação do estado  $S_n$  produz o estado singuleto excitado mais baixo do sensibilizador  $S_1$ , por um processo que se designa por conversão interna, CI. Pode ainda verificar-se um outro fenómeno de conversão interna com transição deste estado excitado  $S_1$  até ao estado fundamental  $S_0$ , fenómeno que ocorre de modo mais lento. Uma outra forma de dissipação de energia não radiativa, que também pode ocorrer, é a de cruzamento inter-sistemas (CIS), que sucede entre estados de multiplicidade de spin diferentes, gerando-se o estado tripleto do sensibilizador,  $T_1$ . Além dos processos já mencionados, há também vias de dissipação na forma de energia radiante, denominados genericamente de fotoluminescência. Estes podem ser divididos em dois tipos, consoante os estados electrónicos entre os quais ocorre a transição

que dá lugar à emissão de um fóton de radiação. A fluorescência acontece entre estados electrónicos da mesma multiplicidade (transição do estado  $S_1$  para o estado  $S_0$ ), enquanto a fosforescência é acompanhada de uma variação de spin do estado electrónico, isto é, da inversão do spin do electrão que muda de estado tripleto para o estado electrónico fundamental (transição do estado  $T_1$  para o estado  $S_0$ ). Todos estes processos de dissipação de energia de excitação electrónica agora descritos<sup>15b,36</sup> são ilustrados no clássico diagrama de Jablonski, Figura 1.1.

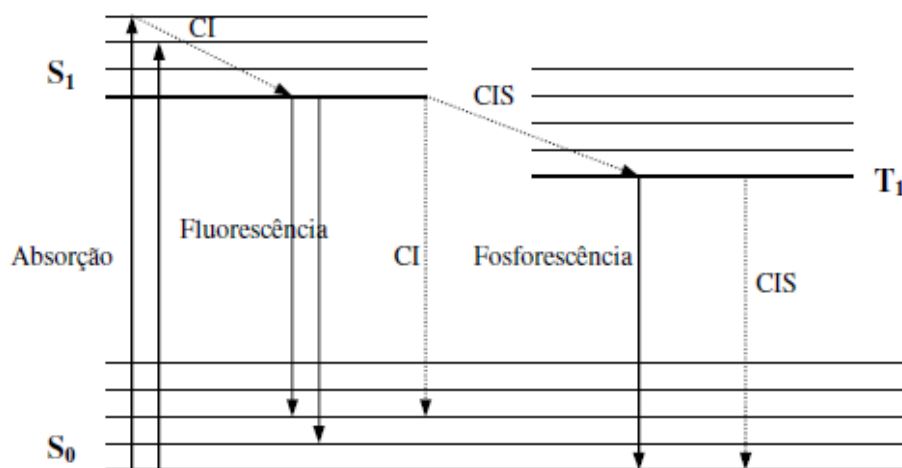
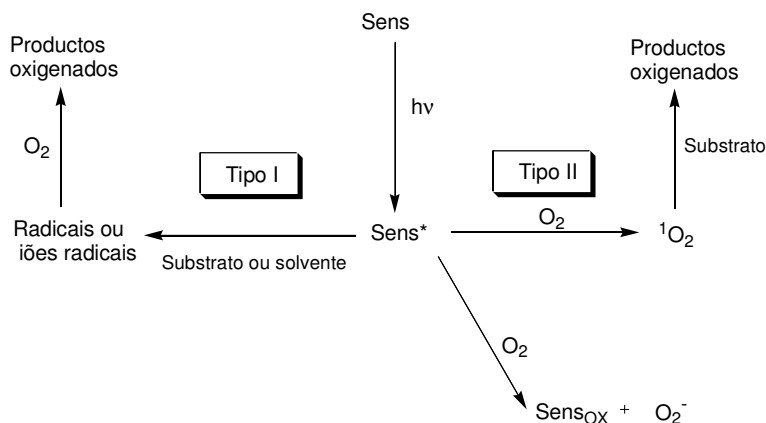


FIGURA 1.1- Diagrama de Jablonski simplificado.

O estado tripleto ( $T_1$ ) apresenta geralmente tempo de vida mais longo (da ordem dos  $\mu s$ ) que o do estado  $S_1$  (da ordem dos ns) permitindo àquele estado excitado reagir de duas formas diferentes, no caso particular de oxidações fotossensibilizadas, definidas como mecanismos de Tipo I e do Tipo II<sup>37</sup> (Esquema 1.5).

Um mecanismo do Tipo I<sup>38</sup> envolve a reacção do sensibilizador no estado excitado, quer com o substrato, quer com o solvente, envolvendo transferência do átomo de hidrogénio ou electrónica, produzindo radicais livres ou iões radicais. Nessa transferência o sensibilizador excitado pode comportar-se como redutor ou oxidante, sendo este último o mais comum. Actuando como redutor, o sensibilizador no estado excitado pode reagir com o oxigénio e formar espécies activas de oxigénio no estado fundamental, como o radical anião superóxido.



ESQUEMA 1.5



No mecanismo do Tipo II<sup>38</sup> o sensibilizador no estado excitado tripleto interage directamente com o oxigénio, via um processo de transferência de energia, produzindo principalmente oxigénio singuleto que reage posteriormente com diversos substratos. Porém, também pode ocorrer transferência electrónica do sensibilizador para o oxigénio produzindo sensibilizador oxidado e ião superóxido<sup>38,38a</sup>, continuando a ser interação do Tipo II, segundo a definição aqui apresentada<sup>38</sup>.

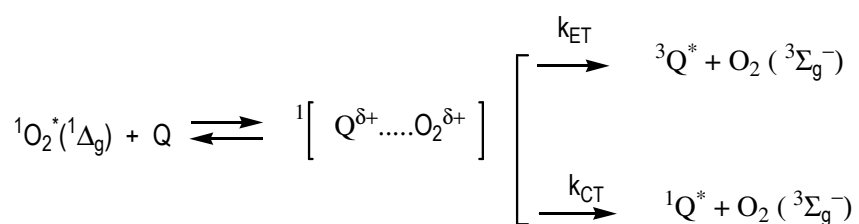
A distinção se um primeiro passo de uma reacção é do Tipo I ou do Tipo II é um pré-requisito necessário de forma estabelecer o mecanismo<sup>39</sup> do processo iniciado por luz. Uma mesma espécie, pode ainda reagir segundo os dois mecanismos Tipo I e Tipo II<sup>39a</sup>. Para averiguar qual o mecanismo em actuação existem alguns testes mecanísticos, que estão disponíveis na literatura<sup>40</sup>, mas são muitas vezes de uso delicado, ou com um significado parcial para a solução final do problema, resultando muitas vezes em respostas ambíguas. No entanto, a sua utilização complementar a outro tipo de métodos de base instrumental, torna-se importante.

Não obstante, outro tipo de métodos deverão também ser usados, nomeadamente de base instrumental, os quais serão discutidos na secção 1.3, uma vez que fornecem informação adicional.

#### 1.2.4 Quenching (supressão) de oxigénio singuleto

O oxigénio molecular depois de atingir o seu estado excitado singuleto pode ser desactivado por outras espécies e retornar ao seu estado fundamental. Esta supressão de oxigénio singuleto, vulgarmente conhecida por quenching, pode ocorrer por dois caminhos principais em competição<sup>41</sup>: supressão física e supressão química.

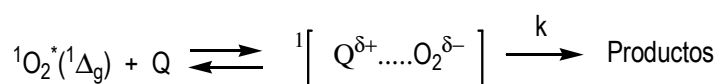
A supressão física de oxigénio singuleto envolve interacção física, que pode ser por transferência de energia (ET) ou transferência de carga (CT), conduzindo apenas à desactivação de oxigénio singuleto, sem formação de produto<sup>42</sup>, Esquema 1.6.



ESQUEMA 1.6

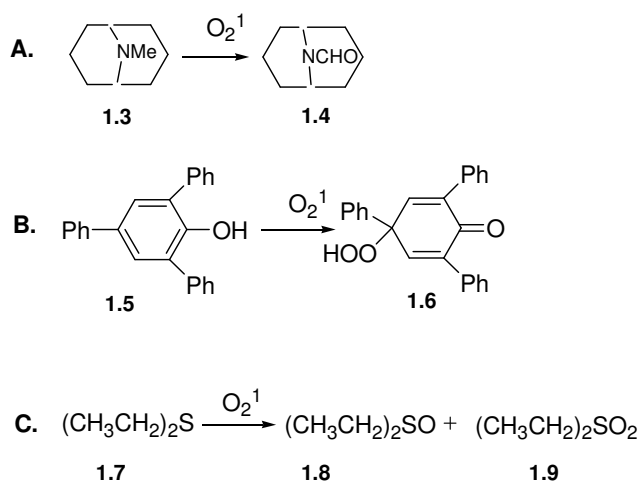
A supressão física de  ${}^1\text{O}_2$  pode resultar de um processo de spin permitido de transferência de energia electrónica, como é o caso de diversos carotenos<sup>43</sup>. Também podemos ter supressão como resultado de transferência de energia electrónica para componente vibracional, para o solvente, dependendo da disponibilidade de modos de vibração O-H e C-H na molécula do solvente. A razão para esta desactivação não radiactiva é, essencialmente, uma reacção de transferência de energia bimolecular entre o  ${}^1\text{O}_2$  e as moléculas

de solvente que, conseqüentemente, se tornam vibracionalmente excitadas<sup>44</sup>. Este tipo de processo é obviamente possível para todos os substratos, mas bastante menos eficiente que a supressão física resultante de interacções de transferência de carga. A supressão física de  $^1\text{O}_2$  resultante de interacções favoráveis de transferência de carga foi inicialmente demonstrada com várias aminas<sup>45,46</sup>. A eficiência de supressão de  $^1\text{O}_2$  destes compostos aumenta com o aumento do potencial de ionização da amina. Esta dependência conduz à sequência crescente de capacidade de interacção de  $^1\text{O}_2$  com aminas: de primária, secundária, terciária<sup>47</sup>. A supressão por aminas, assim como fenóis e sulfuretos, apresenta quantidades variáveis de supressão química<sup>47a</sup>, o que pode ser compreendido em termos da equação apresentada no esquema 1.7.



ESQUEMA 1.7

O complexo de transferência de carga formado entre a espécie em contacto e o oxigénio singuleto é capaz de se dissociar de forma a produzir iões separados dando origem a uma reacção química<sup>48</sup>, obtendo-se um novo produto. Esta supressão química é ilustrada com os exemplos para *N*-metilgranatanina<sup>48a</sup>(**1.3**), 2,4,6-trifenilfenol<sup>47a,48b</sup>(**1.5**) e sulfureto de dietilo <sup>47a,48c</sup>(**1.7**), apresentados no esquema 1.8.

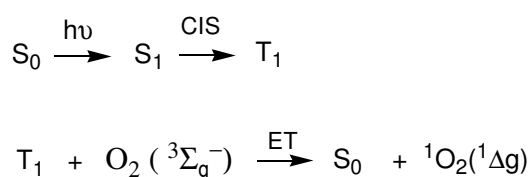


ESQUEMA 1.8

Na literatura existem inúmeros exemplos de reacções químicas de compostos com oxigénio singuleto, nomeadamente alcenos, hidrocarbonetos aromáticos e furanos. No entanto, como é o caso de muitos substratos, a supressão de  $^1\text{O}_2$  reactiva apenas constitui uma parte da supressão total, sendo importante estabelecer qual a sua contribuição e quais os produtos particulares que são originados de cada substrato, como resultado da reacção com oxigénio singuleto, em particular quando se trata de fotooxidações em sistemas complexos como os sistemas biológicos.

### 1.2.5 Aspectos gerais relacionados com oxigénio singuleto

O processo mais comum de produção de oxigénio singuleto em solução (Esquema 1.9), envolve a transferência de energia electrónica de uma molécula sensibilizador, designada de fotossensibilizador, no estado tripleto ( $T_1$ ) para o oxigénio. Um fotossensibilizador é uma molécula capaz de absorver energia ( $h\nu$ ), passando do estado fundamental ( $S_0$ ) para o estado excitado singuleto ( $S_n$ ). A relaxação daquele estado produz o estado excitado singuleto mais baixo ( $S_1$ ). Por cruzamento intersistemas (CIS) obtem-se o estado excitado tripleto do sensibilizador ( $T_1$ ). O tempo de vida do sensibilizador no estado tripleto é relativamente longo, sendo possível usá-lo para excitar uma molécula de oxigénio por transferência electrónica (ET) ao seu estado singuleto, actuando principalmente sob um mecanismo do tipo II.



ESQUEMA 1.9

A habilidade de uma molécula de sensibilizador para gerar oxigénio singuleto é medida pelo seu rendimento quântico,  $\Phi_\Delta$ . O rendimento quântico pode ser compreendido como o número de moléculas de  $^1O_2$  geradas por cada fóton absorvido pelo fotossensibilizador. Este parâmetro pode ser determinado considerando os vários caminhos fotofísicos e fotoquímicos envolvidos<sup>49</sup>. Considerando as equações no Esquema 1.9, o rendimento quântico, definido pela expressão do Esquema 1.10, é proporcional ao rendimento quântico do cruzamento inter-sistemas,  $\Phi_{\text{CIS}}$  e à eficiência da transferência de energia do estado tripleto do sensibilizador,  $T_1$  para o  $O_2(^3\Sigma_g^-)$ .

$$\Phi_\Delta = \Phi_{\text{CIS}} \phi_{\text{ET}}$$

ESQUEMA 1.10

O parâmetro  $\Phi_\Delta$  não depende só das propriedades fotofísicas dos sensibilizadores, mas também sofre influência das condições experimentais, como concentração de oxigénio, natureza do solvente e temperatura, resultando que, no conjunto, todas estas condições afectam o valor determinado para o  $\Phi_\Delta$ <sup>49</sup>.

Vários grupos de moléculas absorvendo na zona de ultravioleta-vísivel apresentam capacidade de gerar oxigénio singuleto. As propriedades que estes compostos devem exibir para se comportarem como fotossensibilizadores<sup>15b</sup>, para além de alto rendimento quântico do estado tripleto ( $\Phi_\Delta > 0.4$ ) resumem-se a: alta fotoestabilidade, coeficiente de absorção elevado na zona espectral da excitação de luz; um estado tripleto com energia apropriada ( $E_T \geq 95 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) para permitir transferência de energia eficiente para o oxigénio no estado fundamental; e tempo de vida longo do estado tripleto ( $\tau > 1 \mu\text{s}$ ), uma vez que a eficiência do fotossensibilizador

é dependente das propriedades fotofísicas do seu estado excitado mais baixo tripleto. Mais à frente, na secção 3.1, são referidas a título de exemplo algumas propriedades fotofísicas, entre os quais valores determinados para o  $\Phi_{\Delta}$  dos fotossensibilizadores homogéneos mais conhecidos para aplicações sintéticas de oxigénio singuleto.

Uma vez formado, o oxigénio singuleto pode ser desactivado por diversas espécies e retornar ao seu estado fundamental. Esta supressão pode ser feita de diferentes modos, conforme já foi referido na secção 1.2.5. Porém, é também conhecido que o seu tempo de vida, representado por  $\tau$ , é fortemente influenciado pela natureza do solvente onde se encontra <sup>49b</sup>. Presentemente, os tempos de vida são conhecidos para uma grande variedade de solventes, alguns exemplos são mostrados na Tabela 1.1.

**Tabela 1.1-** Tempos de vida de oxigénio singuleto em vários solventes.

Solvente	Tempo de vida, $\tau$ , ( $\mu$ s)
Toluene <sup>49e</sup>	29
Deuterotolueno <sup>49e</sup>	320
Acetone <sup>49c,d</sup>	51
Éter dietílico <sup>49c,d</sup>	34
Piridina <sup>49c,d</sup>	16
Dioxano <sup>49c,d</sup>	27
Hexafluorobenzeno <sup>49c,d</sup>	3900
Clorobenzeno <sup>49c,d</sup>	45
Hexano <sup>49c,d</sup>	30
Benzeno <sup>49c,d</sup>	31
Acetonitrilo <sup>49c,d</sup>	75
Clorofórmio <sup>49c,d</sup>	250
Deuteroclorofórmio <sup>49e</sup>	840
Disulfureto de carbono <sup>49c,d</sup>	34000
Tetracloroeto de carbono <sup>49c,d</sup>	87000
Freon-113 <sup>49c,d</sup>	99000
Água <sup>49c,d</sup>	~5
Metanol <sup>49c,d</sup>	10.4
Etanol <sup>49e</sup>	9.7
Deuteroetanol <sup>49e</sup>	230

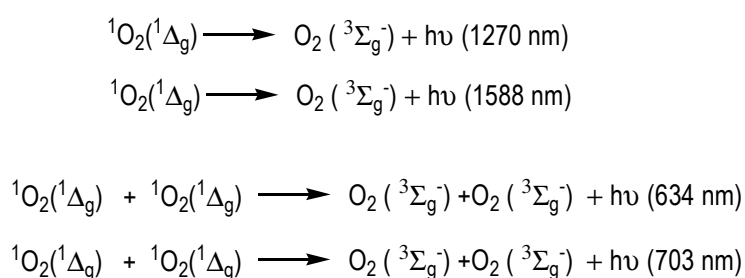
Inicialmente Merkel e Kearns<sup>49g</sup> propuseram que a relaxação electrónica em solução envolvia a transferência da energia de excitação electrónica da molécula de oxigénio para os níveis vibracionais do

solvente, convertendo-se em energia vibracional. Mais tarde, foi ainda reconhecido que os diferentes tipos de ligações presentes na molécula de solvente também influenciavam a desactivação pelo solvente<sup>49h,i,j,l</sup>. Apesar do sucesso do trabalho empreendido nesta área e de ainda se aguardar um tratamento teórico preciso para o processo de desactivação por transferência de energia para o solvente, é possível elaborar algumas regras empíricas para antecipar as mudanças do tempo de vida de  $^1\text{O}_2$  ( $\tau$ )<sup>49m</sup> em solução, facilmente constatadas pela observação da Tabela 1.1. Os tempos de vida ( $\tau$ ) mais longos são observados para os solventes halogenados;  $\tau$  diminui com o aumento de número de átomos de H na molécula de solvente; os valores mais pequenos de  $\tau$  são observados em solventes contendo grupos O-H; a presença de átomos pesados reduz o  $\tau$ ; a deuteração de um solvente aumenta invariavelmente o valor de  $\tau$ .

### 1.3 Métodos de detecção de oxigénio singuleto

A metodologia aplicada para medir o rendimento quântico,  $\Phi_\Delta$ , e compreender a química de geração de oxigénio singuleto abrange uma gama bem diferenciada de métodos, desde métodos fotofísicos, fotoquímicos, até à ressonância electrónica paramagnética.

A detecção directa da luminescência produzida a 1270 nm, Esquema 1.11, propriedade intrínseca de oxigénio singuleto, tem sido frequentemente aplicada para a sua detecção e caracterização<sup>50</sup>, assim como a simultânea transição de oxigénio singuleto dimol<sup>51</sup> (emissão simultânea de duas moléculas de  $^1\text{O}_2$  sob colisão) observada a 634 nm e 703 nm na região espectral do visível, Esquema 1.9.



ESQUEMA 1.11

No entanto, estas medidas de luminescência em infravermelho apresentam intensidades de emissão normalmente bastante fracas, dependendo da pressão de oxigénio, do solvente e das condições experimentais, exigindo detectores muito sensíveis<sup>42</sup>. Apesar de todo o progresso alcançado nas técnicas de detecção de luz, este continua a ser insuficiente devido à intrínseca baixa eficiência da emissão de oxigénio singuleto, o que limita a eficiência desta técnica em muitas aplicações. Neste contexto, outros métodos indirectos fotoquímicos baseados no uso de sondas espectrométricas de fluorescência e chimiluminescentes têm tido grande sucesso<sup>52</sup>.

Os métodos fotoquímicos baseam-se numa reacção rápida, na proporção de 1:1 de  $^1\text{O}_2$  com um composto sensível a  $^1\text{O}_2$  (monitor), sem qualquer tipo de reacções secundárias<sup>53</sup>. Diferentes quenchers ou supressores químicos podem ser usadas<sup>54,40c</sup>, como 1,3-difenilisobenzofurano<sup>53</sup>,  $\beta$ -caroteno<sup>43</sup>, guanidina, derivados do antraceno (como o 9,10-difenilantraceno e 9,10-dimetilantraceno<sup>55</sup>). A solução contendo fotossensibilizador, o oxigénio e composto para monitorização, é irradiada e o decaimento do reagente obtido pode ser observado espectroscopicamente<sup>34</sup> no comprimento de onda adequado, normalmente na zona do visível.

No trabalho desenvolvido para esta dissertação foi aplicado este método fotoquímico, utilizando como molécula monitor o 9,10-dimetilantraceno, para a determinação do  $\Phi_\Delta$ , para os vários sensibilizadores preparados relativamente à porfirina, tetra(2,6-diclorofenil)porfirina (TDCPP), usada como referência.

Para além dos métodos até agora descritos existem ainda outros processos físicos, nomeadamente técnicas calorimétricas para a detecção do oxigénio singuleto, como a calorimetria fotoacústica e a lente térmica de resolução temporal, baseadas em princípios físicos consideravelmente distintos dos até agora descritos.

A técnica de lente térmica de resolução temporal<sup>56</sup> baseia-se na desactivação não radiativa de uma população de moléculas electronicamente excitadas, libertando essa energia de excitação electrónica sob a forma de calor. A rápida libertação de calor, depois da produção de estados excitados através de um pulso de laser, conduz a modificações localizadas de temperatura e, conseqüentemente, na modificação do índice de refração do meio. Esta técnica é particularmente apropriada para o estudo de  $^1\text{O}_2$  uma vez que esta espécie decai essencialmente por modos não radiativos em solução.

A calorimetria fotoacústica<sup>57</sup> está baseada na detecção de uma onda acústica gerada no meio, pela perda de energia não radiativa de um dado composto. Estas fracções produzem calor e perturbam o meio produzindo uma onda de pressão que será detectada por um microfone. Aplicando esta técnica ao estudo de  $^1\text{O}_2$ , verifica-se que apresenta a vantagem de numa única experiência ser possível determinar rendimentos quânticos de estado tripleto do sensibilizador e formação de oxigénio singuleto e respectivos tempos de vida.

Para terminar resta referir uma aproximação mais recente para a detecção de oxigénio, a qual é baseada na ressonância electrónica paramagnética (EPR) <sup>58,59</sup>. EPR é uma técnica não óptica em que a transferência de energia entre o magnetismo intrínseco de electrões não emparelhados e um campo magnético externo é medido através de um sistema de microondas. Como  $^1\text{O}_2$  é uma molécula não magnética e não pode ser detectada directamente por EPR é necessário a reacção com uma molécula estável para gerar um radical livre ou de spin marcado com tempo de vida moderadamente longo, cuja estrutura determinada por EPR providencia uma identificação inequívoca. Como exemplo de um marcador de spin temos o composto 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona (TEMP ou TEMPO) que tem sido aplicado com sucesso no caso do  $^1\text{O}_2$ , não só permitindo a sua detecção, mas também quantificando esta espécie com elevada sensibilidade. Porém, EPR também apresenta algumas desvantagens<sup>60</sup>: as interferências na detecção por iões co-existentes e pelo solvente, o equipamento dispendioso e a relativa complexidade dos procedimentos experimentais têm limitado a sua aplicabilidade.

## 1.4 Tipos de reacção fundamentais de oxigénio singuleto

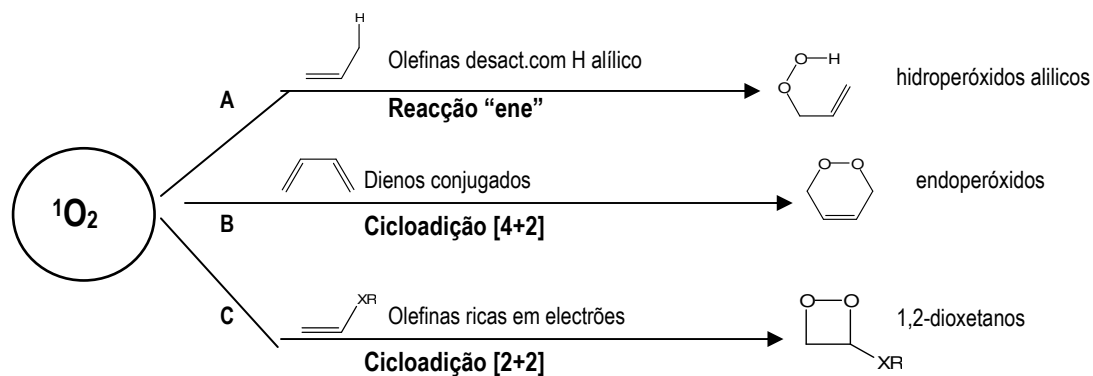
A reacção de substratos orgânicos com oxigénio molecular, o oxidante mais abundante e acessível, foi sempre um método atractivo para a preparação de moléculas oxifuncionalizadas. Uma vez que o oxigénio molecular existe no estado fundamental tripleto, não selectivo, a capacidade de produzir oxigénio no seu estado excitado singuleto abre a possibilidade de realizar novas reacções de oxidação mais selectivas.

De entre os métodos referidos na literatura para gerar oxigénio singuleto, o processo de fotossensibilização de oxigénio por luz visível é de longe o processo mais comum e conveniente para a preparação *in situ* desta espécie oxidante altamente reactiva e selectiva. Considerando que a preparação e o equipamento experimental para a fotossensibilização são bastante simples, bem como o facto de o trabalho de isolamento de produto consistir muitas vezes em simples evaporação de solvente, estas oxidações selectivas combinadas com a sua simplicidade prática, tornaram estas reacções, denominadas por fotooxigenações, num método atractivo para o químico sintético.

Durante as últimas décadas têm-se assistido à publicação de vários artigos de revisão<sup>34,61-64</sup> sobre reacções de oxigénio singuleto em síntese orgânica. A maioria das reacções descritas pode ser divididas em reacções com olefinas e oxidações de heteroátomos. As reacções com olefinas podem ser separadas em três categorias: reacção “ene”, cicloadição [4+2] e cicloadição [2+2]. As reacções de compostos heterocíclicos serão referidas numa secção distinta, apesar de poderem envolver qualquer um dos modos de reacção atrás referidos. O motivo para a sua diferenciação relaciona-se com a presença do heteroátomo no composto cíclico, levando a que os aductos primários inicialmente formados sigam um curso de reacção invulgar, dependendo do heteroátomo, do padrão de substituição e das condições experimentais.

### 1.4.1 Reacções com olefinas

As reacções com olefinas podem ser agrupadas em três grupos de acordo com as suas formas de reagir com oxigénio singuleto (Esquema 1.11): olefinas não activadas com átomos de hidrogénio alílicos sofrem reacção “ene” para dar hidroperóxidos alílicos (caminho A)<sup>37</sup>, dienos conjugados reagem preferencialmente por cicloadição [4+2] para dar endoperóxidos (caminho B)<sup>63,65</sup> e olefinas ricas em electrões ou com hidrogénio alílicos inacessíveis formam dioxetanos por cicloadição [2+2] (caminho C)<sup>66</sup>. Os 1,3-dienos substituídos por grupos alquílicos são os substratos orgânicos mais simples que podem sofrer aqueles três modos de reacção. A importância de cada um daqueles modos de reacção para um dieno particular é muito dependente do seu padrão de substituição<sup>67</sup>.



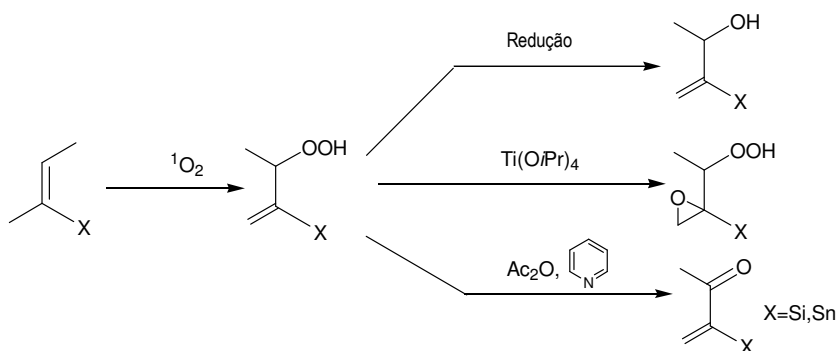
ESQUEMA 1.12

Dienos cíclicos são mais reactivos que os acíclicos e na maioria dos casos as reacções de cicloadição [4+2] podem efectivamente competir com reacções tipo "ene" e de cicloadição [2+2]<sup>63,67</sup>. Na discussão seguinte vão ser considerados em detalhe os processos envolvidos em cada um daqueles modos de reacção referidos.

#### 1.4.2 Reacção "ene" do oxigénio singuleto ("reacção de Schenck")

A reacção "ene" do oxigénio singuleto foi descoberta em 1943 por Schenck<sup>68</sup>, que designou este tipo de reacção de hidroperoxidação de "adição substitutiva indirecta na posição alílica". Mais tarde Schönberg<sup>69</sup> designou-a de "reacção de Schenck". Não obstante o reconhecimento da sua descoberta, esta não recebeu um apoio generalizado.

A reacção "ene" envolve a formação de um hidroperóxido alílico a partir de uma olefina através de um processo de abstracção de um protão alílico, ocorrendo simultaneamente a migração da dupla ligação carbono-carbono. Os hidroperóxidos alílicos que resultam desta reacção provaram ser intermediários muito úteis em síntese orgânica<sup>70</sup>, no Esquema 1.13 são apresentados alguns exemplos representativos.

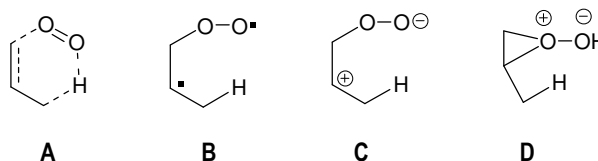


ESQUEMA 1.13



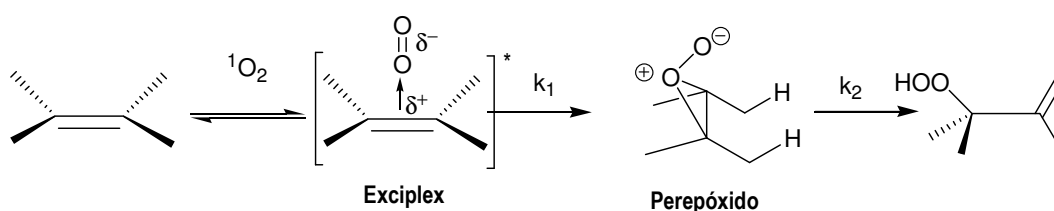
A redução destes hidroperóxidos conduz a álcoois alílicos<sup>62</sup>, a reacção com complexos de Ti foi utilizada para preparar epoxi álcoois a partir de olefinas simples<sup>2,71</sup>, finalmente a desidratação providencia um acesso conveniente a enonas de importância sintética com substituição de silício<sup>72</sup> ou estanho no carbono  $\alpha$ <sup>73</sup>.

Desde os primeiros trabalhos sobre esta reacção, nos anos 40, que têm sido propostos mecanismos quer concertados, quer por passos<sup>74</sup>. Dependendo do tratamento teórico, argumentos a favor do mecanismo concertado via o estado de transição<sup>75</sup> (**A**, Esquema 1.14) e mecanismos por passos via o intermediário biradical<sup>76</sup> (**B**, Esquema 1.14) ou intermediário tipo perepóxido<sup>77</sup> (**D**, Esquema 1.14) têm sido propostos.



ESQUEMA 1.14

Os dados cinéticos<sup>78</sup> favorecem claramente um mecanismo por passos, enquanto que experiências realizadas indicam que ataque facial<sup>78b,79</sup> de  $^1\text{O}_2$  e a falta de orientação Markovnikov<sup>80</sup> no processo afastam os intermediários diradical (**B**, Esquema 1.14) ou zwitteriônico (**C**, Esquema 1.14). A maioria dos resultados experimentais aponta a favor do intermediário perepóxido (**D**, Esquema 1.14) ou do exciplex (Esquema 1.15) ao longo da coordenada da reacção<sup>78b, 81</sup>. O exciplex constitui um complexo de estado excitado de transferência de carga entre o oxigênio singuleto e o substrato<sup>41,81</sup>. O mecanismo mais aceite presentemente<sup>15a,64,82</sup>, suportado por uma quantidade considerável de evidência experimental, é um mecanismo por passos envolvendo a formação reversível do exciplex, seguida da formação do intermediário tipo perepóxido. A representação esquemática deste mecanismo é mostrada no Esquema 1.15.



ESQUEMA 1.15

O processo descrito no Esquema 1.15 é um processo suprafacial<sup>79</sup>, observando-se a adição do oxigênio singuleto, componente electrofílico, e a remoção do hidrogênio da mesma face do sistema  $\pi$  do alceno, que aqui constitui o componente nucleofílico da reacção.

### 1.4.2.1 Regioselectividade na reacção “ene”

Um problema central da reacção “ene” é a regioselectividade. Quando um dado substrato tem vários hidrogénios alílicos, a abstracção desses hidrogénios pode ocorrer nos vários locais possíveis levando a misturas complexas de produtos isoméricos. O problema tem sido estudado ao longo dos anos e várias regras empíricas foram propostas para permitir a determinação *à priori* da regioselectividade das reacções com uma grande variedade de substratos. As principais regras propostas são conhecidas pelas expressões simplificadas do que experimentalmente se verifica, destas destacamos o *efeito cis*<sup>83</sup>, *efeito gem*<sup>84</sup> e o *efeito não ligante de um grupo volumoso*<sup>85</sup>, as quais vão ser descritas de forma mais detalhada (Figura 1.2).

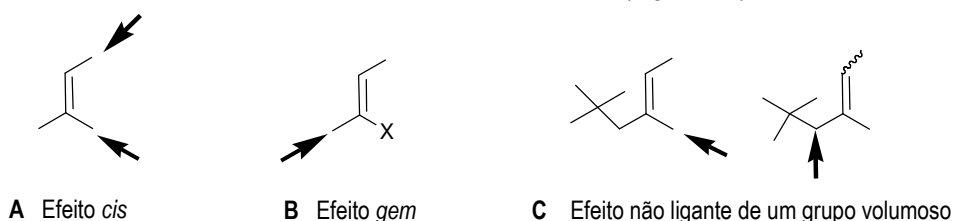
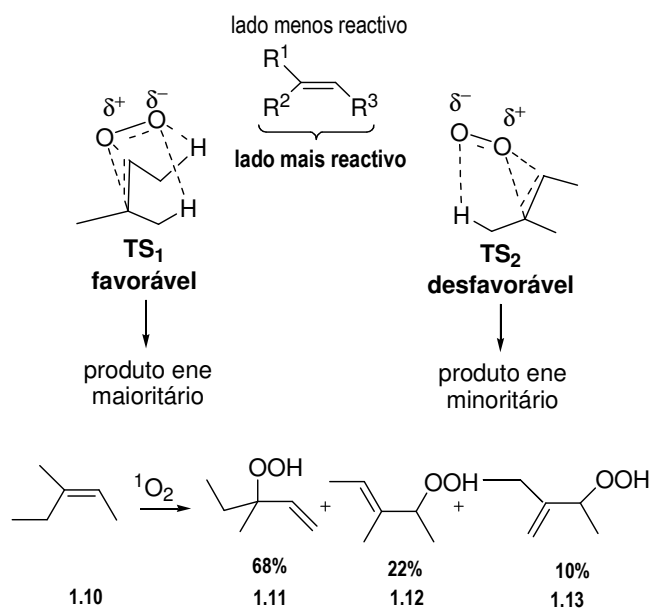


FIGURA 1.2- Regioselectividade na reacção ene (ou reacção de Schenck). ➔ Indica o local de remoção do hidrogénio alílico

O efeito *cis* descreve que a abstracção de H ocorre preferencialmente no lado mais congestionado e substituído da dupla ligação da olefina (A, Figura 1.2). Vários argumentos, quer por parte de estudos experimentais, quer de estudos teóricos têm sugerido explicações para este efeito<sup>86</sup>. A maioria das explicações propostas aponta para a existência de uma interacção entre o oxigénio que se aproxima dos dois hidrogénios alílicos, que estabiliza altamente os estados de transição TS<sub>1</sub> e TS<sub>2</sub> da formação do perepóxido<sup>87</sup> (Esquema 1.16).



ESQUEMA 1.16

Este fenómeno foi primeiro reconhecido em éteres enólicos por Conia<sup>87a</sup> e Foote<sup>87b</sup>, sendo também observado em olefinas acíclicas<sup>87c</sup> e cíclicas<sup>87d</sup> alifáticas. Como exemplo, é mostrado o efeito *cis* com a olefina alifática 3-metil-2-penteno (**1.10**) no Esquema 1.16, resultando os vários hidroperóxidos descritos<sup>64</sup>.

Em oposição ao *efeito cis* descrito, existem casos raros de fotooxidação de certos alcenos trissubstituídos acíclicos<sup>83e</sup> e cíclicos<sup>88</sup> que, de forma impressionante, mostram forte preferência por abstracção do hidrogénio do lado menos substituído da dupla ligação. Esta selectividade é definida como *anti efeito cis*. Na Figura 1.3 são apresentados alguns exemplos destes alcenos (compostos **1.3** a **1.6**), realçando-se a estrutura que proporciona este tipo de selectividade.

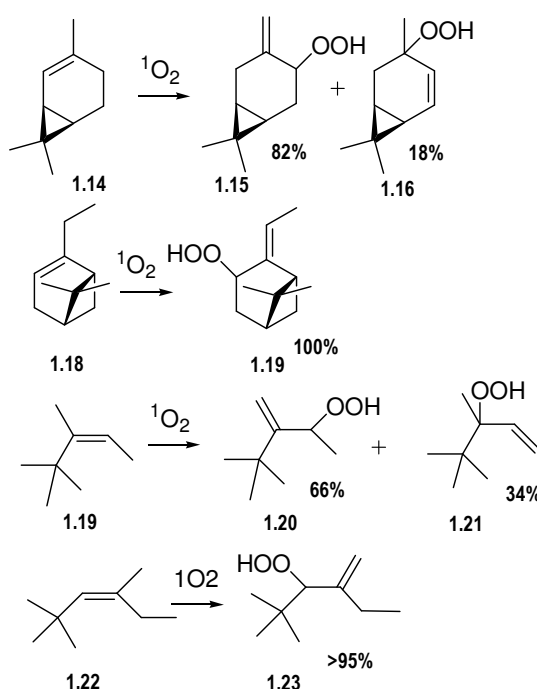
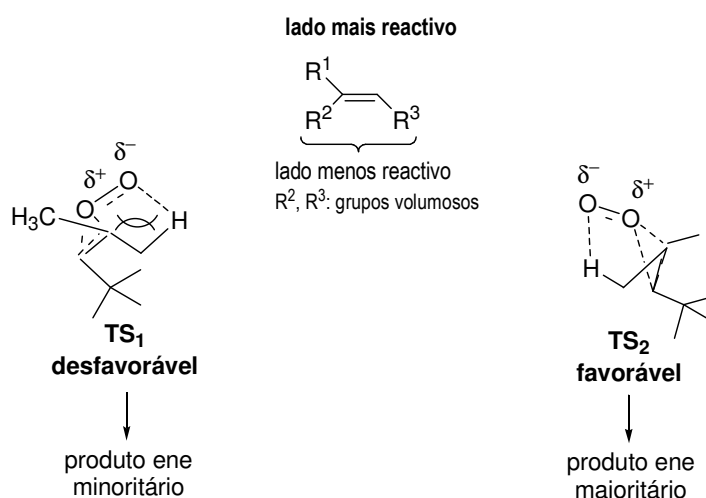


FIGURA 1.3- Alcenos trissubstituídos que originam selectividade *anti efeito cis* na reacção de “ene”

A análise dos possíveis estados de transição, conduzindo ao intermediário peróxido intermediário (*anti*) e minoritário (*sin*), proporciona uma explicação mecanística razoável para o *anti efeito cis*. Num exemplo representativo (Esquema 1.17) é mostrado que as interacções não ligantes em TS<sub>1</sub> entre o oxigénio que se aproxima e o grupo volumoso *ter*-butil, são mais fortes que aquelas em TS<sub>2</sub>, onde a interacção estérica é menos pronunciada<sup>87</sup>.

Em geral, o *anti efeito cis* na selectividade da reacção “ene” de alcenos trissubstituídos com o <sup>1</sup>O<sub>2</sub> está relacionado com o grau de volume do lado mais substituído do alceno, com as interacções não ligantes da nova dupla ligação formada e com a falta de interacção do oxigénio que se aproxima com os dois hidrogénios alílicos<sup>87</sup>.

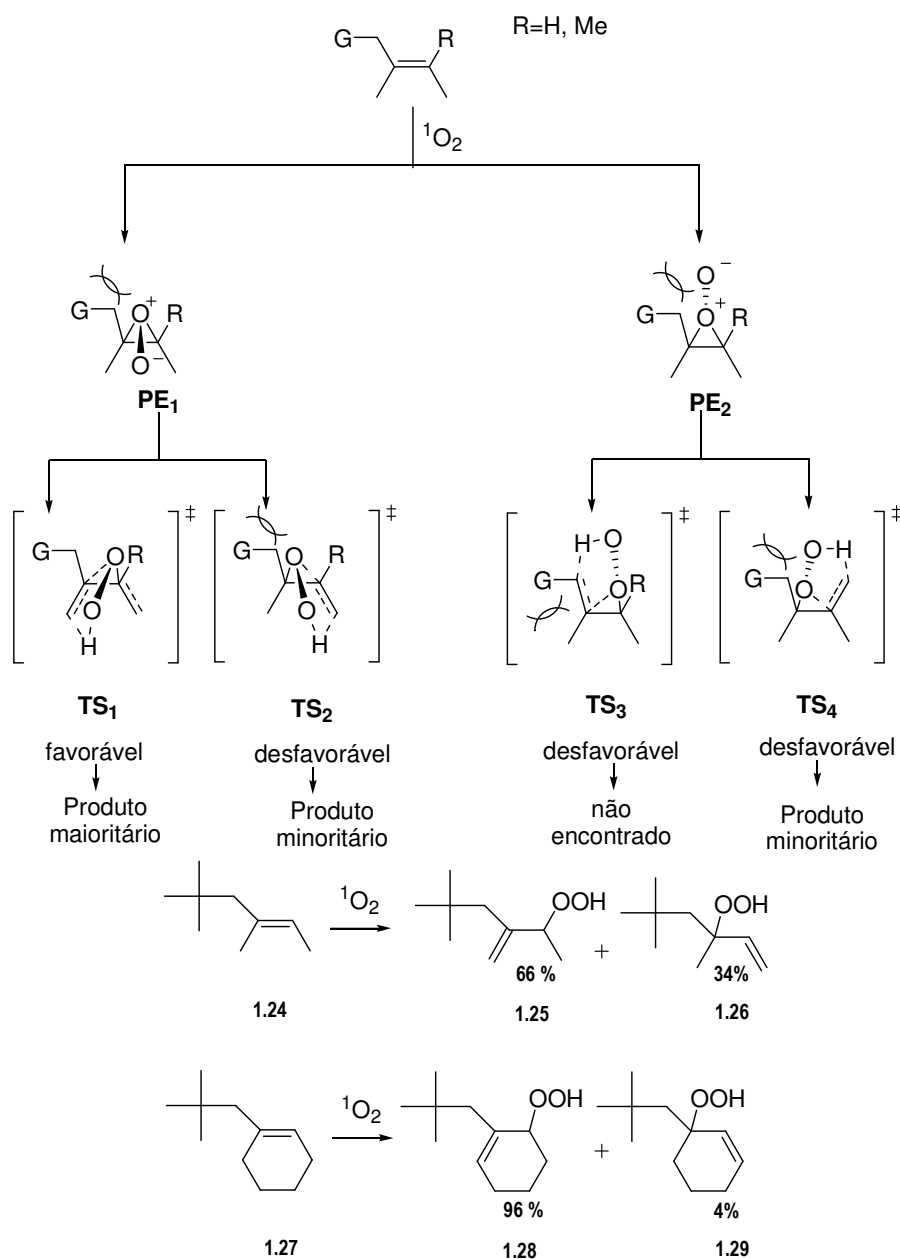


ESQUEMA 1.17

O *efeito gem* (B, Figura 1.2) aplica-se a olefinas geminalmente substituídas (com X= C(O)R, SO<sub>x</sub>R, CN, SiR<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, Ph), onde a abstracção do hidrogénio na posição geminal predomina<sup>84</sup>. Para compreender melhor a regioselectividade observada é necessário distinguir os diferentes grupos funcionais que substituem geminalmente estas olefinas, os quais são divididos em três grupos: olefinas em que o grupo funcional X é sulfureto, sulfóxido, sulfona ou haleto<sup>89</sup>; olefinas substituídas com grupos alílicos volumosos ou vínilicos<sup>90</sup> e olefinas com X constituído de grupos electroactores na posição α e β<sup>91-93</sup>.

Quando as olefinas geminais são substituídas com grupo funcionais X, que podem ser sulfureto, sulfóxido, sulfona ou haleto, três possíveis explicações foram propostas para interpretar a selectividade observada: assistência anquimérica pelo substituinte alílico levando à abertura do possível perepóxido conduzindo a regioselectividade por um mecanismo S<sub>N</sub>2; repulsões electrónicas entre os pares de electrões isolados dos heteroátomos e o oxigénio negativamente carregado do perepóxido; diferentes barreiras de rotação dos grupos metílicos do substrato<sup>87,94</sup>.

No caso de termos olefinas substituídas com grupos alílicos volumosos ou vínilicos a variação da regioselectividade geminal é provavelmente resultante da combinação de dois efeitos: as interacções 1,3-não ligantes entre o grupo volumoso e átomo de oxigénio; e os diferentes arranjos conformacionais dos hidrogénios alílicos nos sistemas de anel<sup>87,95</sup>. Como ilustração da selectividade *geminal* vai ser discutido o caso da reacção de alcenos alquil substituídos, examinando-se no Esquema 1.18 os possíveis estados de transição conduzindo aos produtos maioritário e minoritário e um possível mecanismo de reacção.



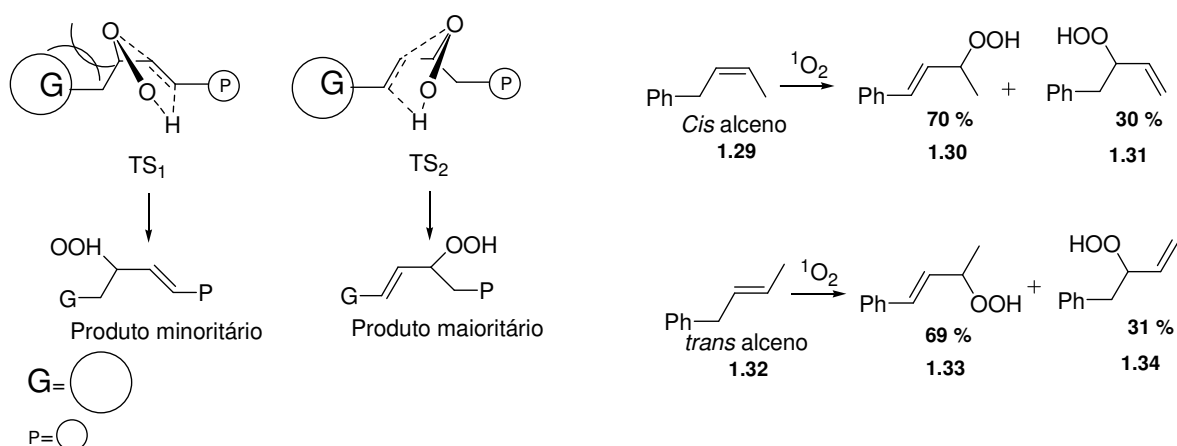
ESQUEMA 1.18

No Esquema 1.18, cada um dos dois peróxidos PE<sub>1</sub> e PE<sub>2</sub>, pode conduzir através dos estados de transição TS<sub>1</sub>-TS<sub>4</sub> aos produtos. TS<sub>1</sub> é esperado ter energia mais baixa que TS<sub>2</sub> e TS<sub>4</sub>, devido à minimização das repulsões-1,3. Consequentemente este estado de transição conduz ao produto maioritário. Por outro lado, TS<sub>2</sub> e TS<sub>4</sub>, eram desfavoráveis por causa das interações repulsivas-1,3 não ligantes, conduzindo ambos a produtos minoritários. Por último, em TS<sub>3</sub> embora exista diminuição das interações-1,3 não ligantes entre o átomo de oxigénio e o grupo G, dois substituintes geminais (G e Me) iriam adoptar uma conformação *cis* na nova ligação dupla recém formada, o que seria altamente desfavorável e, de facto, nenhum produto é detectado derivado

deste caminho. No final, são mostrados alguns exemplos de olefinas com substituintes alquílicos volumosos na posição alílica (**1.24** e **1.27**) que ilustram este tipo de selectividade.

Para as olefinas com grupos electroactores X na posição  $\alpha$  e  $\beta$ , conclui-se que a regioselectividade é afectada por três factores em competição: a força directora para formar uma nova ligação em conjugação com a funcionalidade no produto hidroperóxido alílico; a interacção 1,3-não ligante entre o oxigénio positivamente carregado do peróxido e a funcionalidade alílica, que favorece o produto conjugado; e as repulsões electrónicas entre o peróxido e a funcionalidade alílica favorecendo o produto não conjugado<sup>87</sup>.

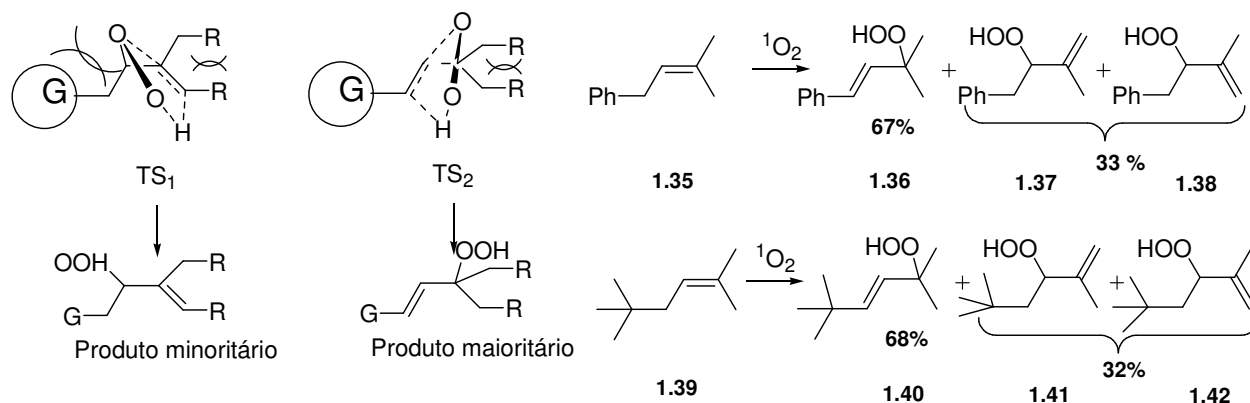
O efeito do grupo volumoso não ligante (**C**, Figura 1.2) é o menos geral de entre as regras empíricas de selectividade, e descreve o local preferido de abstracção do hidrogénio para olefinas altamente substituídas. Neste efeito em particular, verifica-se que os hidrogénios alílicos próximo do substituinte alquílico volumoso são mais reactivos que aqueles próximo dos substituintes alquílicos mais pequenos. Esta regioselectividade pode ser compreendida observando os estados de transição conduzindo aos hidroperóxidos alílicos. Para o caso dos *cis*-alcenos dissustituídos, é proposto no Esquema 1.19 um mecanismo para a reacção. Neste, o estado de transição no passo de abstracção de hidrogénio ajuda a explicar a selectividade observada. TS<sub>2</sub>, que conduz ao produto maioritário, apresenta interações repulsivas 1,3-não ligantes entre o átomo de oxigénio e o grupo volumoso G (G=substituinte grande, P= substituinte pequeno) menores que em TS<sub>1</sub>. Considerando a existência do intermediário peróxido, o estado de transição que leva aos produtos apresenta um fortalecimento da ligação C-O no carbono terciário, ocorrendo um enfraquecimento das interacções 1,3-não ligantes entre o oxigénio e o grupo G. Consequentemente, o intermediário TS<sub>2</sub> é esperado ter energia mais baixa que o TS<sub>1</sub><sup>87</sup>. No caso dos *trans*-alcenos dissustituídos a formação do intermediário peróxido na reacção de fotooxidação é reversível, e as interacções 1,3-não-ligantes entre o oxigénio e o grupo volumoso G na formação de estados de transição que conduzem aos produtos, parece controlar a selectividade de forma similar ao que ocorria para os *cis*-alcenos dissustituídos. No esquema 1.19 são mostrados exemplos ilustrativos para alcenos *cis* (**1.29**) e *trans* (**1.32**) dissustituídos<sup>85a</sup>.



ESQUEMA 1.19

Para o caso de alcenos trissustituídos, o estudo da estabilidade do estado de transição também auxilia a compreensão da selectividade dos produtos obtidos, de forma semelhante aos casos anteriores. No esquema

1.20 de forma similar, o estado de transição no passo de abstracção de hidrogénio TS<sub>2</sub> é esperado apresentar energia inferior a TS<sub>1</sub>, onde existem interações repulsivas 1,3-não ligantes. No esquema 1.20 são mostrados exemplos ilustrativos para alcenos trissubstituídos (1.35) e (1.39)<sup>85a</sup>.

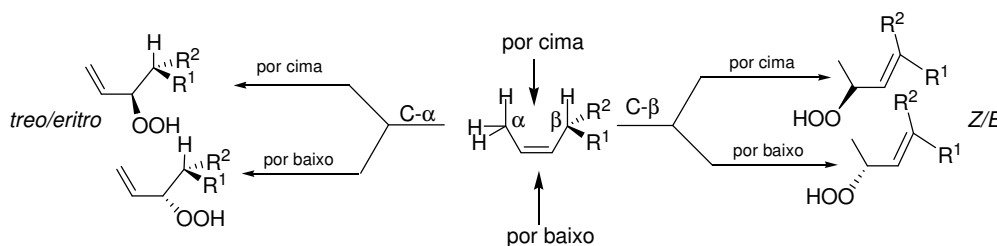


ESQUEMA 1.20

Apesar de todo o progresso efectuado recentemente no controle da regioselectividade da reacção “ene”, é importante sublinhar que a complexidade da regioselectividade também influencia a estereoselectividade desta reacção. A estereoselectividade da reacção “ene” constitui um aspecto de elevada importância a ter em consideração. Os diversos estudos realizados nesta área tiveram como pretensão esclarecer os diversos factores que influenciam a direcção da aproximação do oxigénio singuleto às faces estereogénicas das moléculas de substrato nesta reacção. A próxima secção a ser abordada pretende descrever de forma breve os principais factores que podem influenciar a estereoselectividade deste tipo de reacções.

### 1.4.2.2 Estereoselectividade na reacção “ene”

A estereoselectividade na reacção “ene” é dirigida pelo substrato. A presença de duas faces diastereotópicas num dado substrato quiral permite a formação de dois estados de transição de diferentes energias, resultantes do ataque de oxigénio singuleto. No passo de formação do produto, a abstracção do hidrogénio pode acontecer quer no grupo alquílico, quer directamente no centro estereogénico. Neste último caso, a estereoquímica da dupla ligação resultante reflecte a selectividade  $\pi$  facial do ataque inicial, predominando o ataque suprafacial (Esquema 1.21)<sup>74</sup>.



ESQUEMA 1.21

Partindo das várias hipóteses de reacção, previstas no Esquema 1.21, a partir daqui iremos concentrarmo-nos apenas nas reacções “ene” em que o centro original estereogénico é mantido ao longo da reacção. Por outras palavras, a abstracção do hidrogénio ocorre num grupo alquílico vizinho (ataque em carbono  $\alpha$ ) com a formação de centro estereogénico adicional e com deslocação da dupla ligação para outra posição. Este foi seleccionado por ser o que predomina na maioria das reacções “ene”. Os produtos altamente funcionalizados obtidos desta transformação são muito úteis em síntese orgânica, sendo altamente desejável desenvolver novos métodos com elevada diastereosselectividade<sup>74</sup>.

Os factores que governam a selectividade  $\pi$  facial podem ser divididos em quatro tipos diferentes, os quais são apresentados na Figura 1.4, estereoquímicos, estereoelectrónicos, electrónicos e conformacionais.

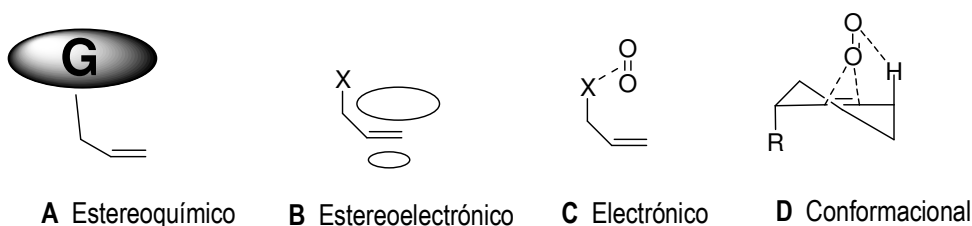


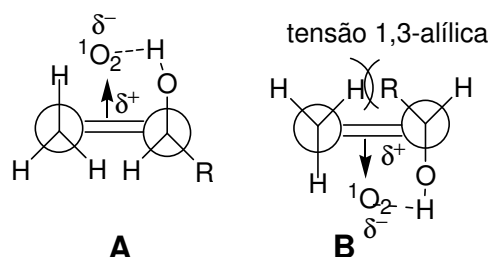
FIGURA 1.4- Factores que determinam a diastereoselectividade na reacção “ene” (reacção de Schenck)

No caso do controle estereoquímico (**A**, Figura 1.4), a repulsão não ligante entre o substrato e o reagente torna uma face da dupla ligação mais acessível ao ataque do oxigénio singuleto que a outra. Este tipo de interacção está presente em todo o tipo de substratos e deve mostrar fraca ou nenhuma dependência de solvente. Este controle é esperado ser mais importante em sistemas rígidos (substratos cíclicos e policíclicos), que podem ajustar a sua conformação de forma a minimizar as interacções, observando-se a escudagem de uma das faces da dupla ligação e que o ataque seja predominantemente na outra face do sistema  $\pi$ <sup>96-97</sup>.

O termo estereoelectrónico (**B**, Figura 1.4), utiliza-se quando as interacções repulsivas entre os parceiros da reacção são constituídas por componentes estereoquímicos e electrónicos, não existindo neste contexto uma distinção clara entre eles. Aplicando-se à descrição dos casos em que uma das faces do substrato apresenta a nuvem electrónica com densidade electrónica  $\pi$  mais elevada devido a características da geometria da molécula do substrato, como por exemplo distorção da nuvem electrónica<sup>74</sup>.

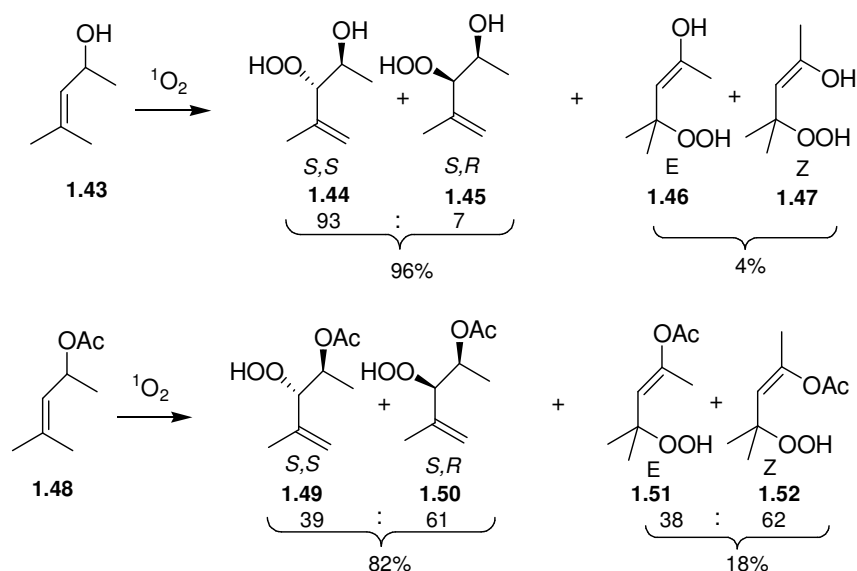


O factor electrónico (**C**, Figura 1.48), descreve interacções específicas entre o substituinte do substrato e o oxigénio singuleto electrófilo que se aproxima. Este inclui interacções por ligações hidrogénio atractivas e atracções e repulsões electrostáticas. Daqui advém que reacções “ene” controladas primariamente por factores electrónicos, sejam altamente sensíveis à polaridade do solvente<sup>98</sup>. Como exemplo ilustrativo refere-se o trabalho de Adam e Brucker<sup>99</sup>, que usaram as interacções por ligações hidrogénio entre o substrato e o oxigénio singuleto para controlar a diastereosselectividade da fotooxigenação de álcoois alílicos<sup>99a</sup> e aminas<sup>99b</sup>. A coordenação do oxigénio singuleto com o grupo hidroxilo proporciona um confórmero **A** mais estável (não destabilizado pela tensão 1,3-alílica, confórmero **B**) dirigindo a aproximação do  $^1\text{O}_2$  electrofílico para uma das faces da ligação (Esquema 1.22)<sup>100</sup>.



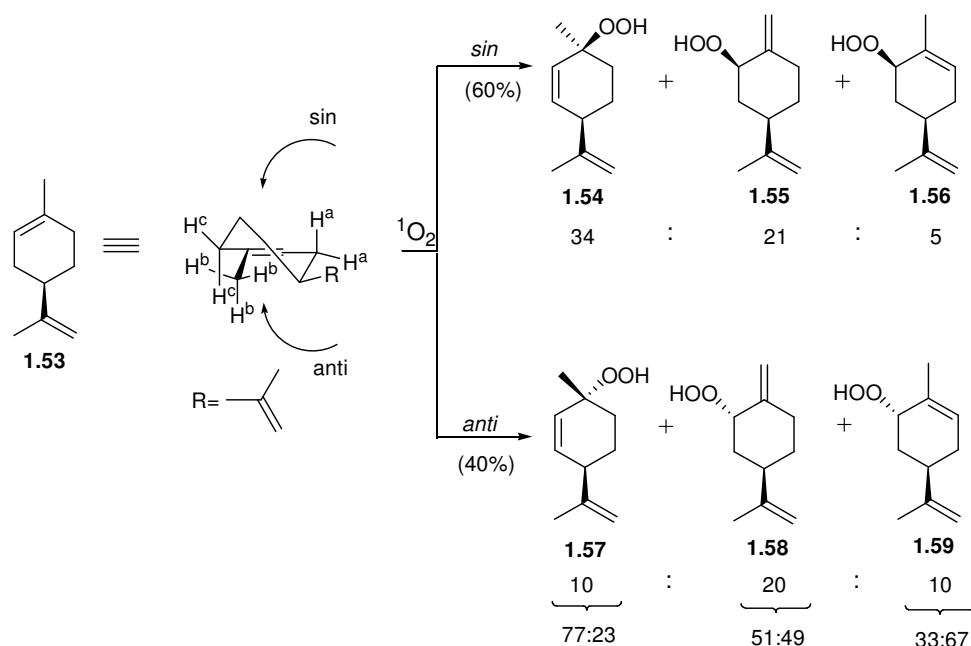
ESQUEMA 1.22

O efeito da ligação por pontes de hidrogénio pode ser dramaticamente ilustrado pela comparação da reacção “ene” de álcool alílico (**1.43**) e do seu derivado acilado (**1.48**) mostrado no Esquema 1.23. O álcool alílico exibe uma forte diastereosselectividade para o *treo* (*S,S*) hidroperóxido  $\beta$ -hidroxialílico (**1.44**), enquanto que o derivado acilado mostra uma modesta diastereosselectividade *eritro* (*S,R*)<sup>64</sup> (**1.50**).



ESQUEMA 1.23

Para finalizar, resta falar do factor conformacional (**D**, Figura 1.8). De todos os aspectos até aqui discutidos, apenas este se relaciona especificamente com um critério mecanístico. Uma vez que o passo de formação do produto envolve abstracção de um átomo de hidrogénio alílico, este para além de estar presente, precisa de estar correctamente alinhado, resultando que o controle conformacional aqui desempenha um papel dominante<sup>74,100</sup>. Este é especialmente importante em sistemas cíclicos nos quais o hidrogénio alílico só está acessível em apenas uma das faces do  $\pi$  substrato e, conseqüentemente, expressa uma profunda influência na estereosseletividade. Uma vez que a geometria mais adequada para a abstracção do átomo de hidrogénio requer um arranjo perpendicular à ligação C-H, em respeito ao plano que passa pelos quatro átomos ligados à dupla ligação (plano da dupla ligação), torna estes subtis aspectos conformacionais decisivos<sup>74</sup>. Como exemplo ilustrativo, vai ser referido o caso do (+)-limoneno (**1.53**) que produz da reacção com oxigénio singuleto uma mistura de hidroperóxidos régio e diastereoisoméricos<sup>74,100a</sup>. A sua diastereoselectividade é influenciada por efeitos estereoquímicos e conformacionais. Observando o Esquema 1.24, constata-se que no total a selectividade *sin/anti* é pequena (60:40), no entanto uma observação cuidadosa dos hidroperóxidos regioisoméricos mostra marcadas diferenças na sua diastereoselectividade. Esta diastereoselectividade pode ser explicada pela abstracção preferencial dos átomos de hidrogénio perpendiculares ao plano da dupla ligação. Conseqüentemente, tendo como base o preferido estado conformacional de mais baixa energia mostrado no Esquema 1.24, a abstracção do átomo H<sup>a</sup> deve ocorrer preferencialmente pela face *sin*. De facto, os hidroperóxidos (**1.54** e **1.57**) mostram uma notável preferência *sin/anti* (77/23). Para abstracção de H<sup>c</sup>, o oposto aplica-se *sin/anti* (33/67) com preferência para **1.56**. Enquanto que para abstracção no grupo metilo, que não está conformacionalmente fixado, a abstracção por qualquer das faces ocorre de forma igual obtendo-se os (**1.55** e **1.58**).



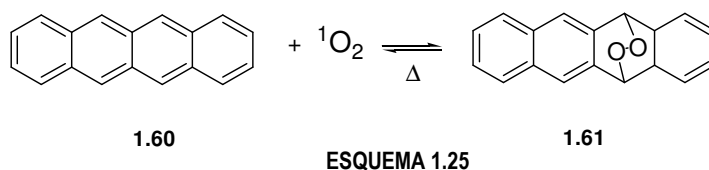
ESQUEMA 1.24

Para além destes, existem outros exemplos para a fotooxigenação de monoterpenos monociclos de 6 membros sem heteroátomos<sup>100b-d</sup>, onde a tendência geral é baixas selectividades *sin/anti* e em que os hidrogénios alílicos disponíveis para abstracção no estado conformacional mais estável têm um efeito marcado na diastereoselectividade.

Apesar de terem sido aqui explorados os efeitos estereoelectrónicos, electrónicos e conformacionais dos substituintes é importante referir que a origem destes efeitos é muitas vezes extremamente complexa. Vários factores acabam por operar simultaneamente na determinação das diferenças de energia dos estados de transição em competição, que efectivamente influenciam a regioselectividade e a estereoquímica destas reacções com oxigénio singuleto.

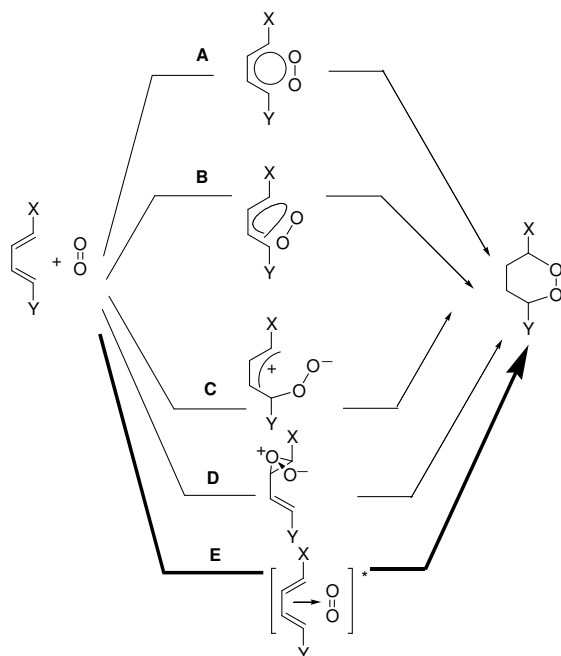
### 1.4.3 Reacção de cicloadição Diels-Alder [4+2]

O primeiro trabalho publicado sobre fotooxidação foi o resultado de uma adição 1,4 a um sistema conjugado<sup>110</sup> (Esquema 1.25), o naftaceno (**1.60**), apesar da estrutura do endoperóxido (**1.61**) só ter sido estabelecida muito mais tarde<sup>111</sup>.



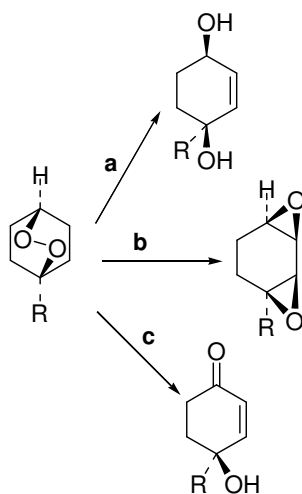
Presentemente, encontra-se perfeitamente estabelecido e bem documentado que estas reacções de cicloadição 1,4 ocorrem entre oxigénio singuleto e sistemas de 1,3-dieno (cíclicos, acíclicos, aromático, heteroaromático, etc) produzindo peróxidos cíclicos ou endoperóxidos com esqueleto de 1,2-dioxenos. No entanto, relativamente ao mecanismo esta reacção existe ainda grande controvérsia<sup>63,112,113</sup>. Do ponto de vista da analogia formal com a reacção Diels-Alder clássica, um mecanismo sincronizado (caminho **A**, Esquema 1.26) ou assincronizado (caminho **B**, Esquema 1.26) foi assumido por muitos anos<sup>113bd,114</sup>. Porém, resultados obtidos para os efeitos electrónicos mostram que estes dois caminhos são improváveis. No entanto, estudos cinéticos, evidenciaram que esta reacção pode ocorrer por etapas<sup>115</sup>, tendo sido postulados dipolos como intermediários de cadeia aberta<sup>116</sup> (caminho **C**, Esquema 1.26) ou do tipo perepóxido<sup>117</sup> (caminho **D**, Esquema 1.26). Contudo, esperar-se-ia que devido à tensão na estrutura do perepóxido ser previsivelmente inferior à do dipolo-1,4 deslocalizado na cicloadição 1,4, no momento da formação do produto, este apresentaria complexa reorganização conformacional, levando à perda de selectividade *sin*, o que na realidade não é observado<sup>24,112ab,118</sup>. Por outro lado, conforme esperado para os estados excitado<sup>119</sup>, o encontro inicial entre o oxigénio singuleto electronicamente excitado e o substrato conduz à formação de exciplex (caminho **E**, Esquema 1.26), a existência deste complexo de carga electronicamente excitado já tinha sido estabelecido e esclareceu muitos aspectos mecanísticos<sup>34,63,115,120</sup>. Consequentemente, em função da estrutura do substrato, este exciplex pode ter estrutura zwitteriónica ou carácter radicalar. Adicionalmente, esta espécie não contradiz resultados

experimentais de diversas 1,4-cicloadições, mesmo tratando-se de processos por passos que ocorrem estereoespecificamente<sup>112,121</sup>. Presentemente conclui-se que talvez seja apropriado e conveniente o uso do conceito de exciplex<sup>41,120</sup> para a descrição do mecanismo de 1,4-cicloadição. Este processo é então considerado um processo concertado, sendo esta hipótese mecanística suportada pela sua estereoquímica suprafacial<sup>111,122,123</sup> e efeitos de substituintes<sup>115</sup>.



ESQUEMA 1.26

Os endoperóxidos inicialmente formados, podem sofrer fragmentação, quer espontaneamente, quer a temperaturas elevadas<sup>111,124</sup>, de volta aos reagentes (Esquema 1.25) ou rearranjar a produtos formados por cisão homolítica da ligação O-O. Estes produtos são muitas vezes epóxidos<sup>125</sup> ou resultantes de posterior rearranjo<sup>126-128</sup>. A formação destes intermediários 1,4-endoperóxidos proporciona uma rota para produtos 1,4-oxigenados, conforme é mostrado no Esquema 1.27.



ESQUEMA 1.27

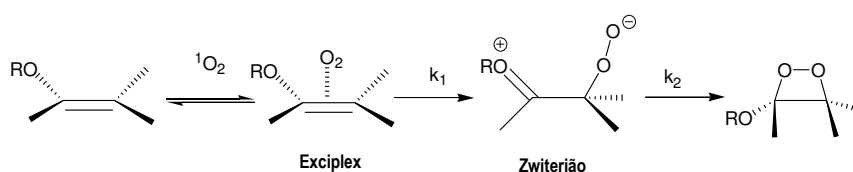
Por exemplo, a redução da ligação O-O providencia *cis*-1,4-enediós, que podem ser posteriormente reduzidos a derivados saturados *cis*-1,4-dióis<sup>129</sup> (caminho a). Alternativamente, certos 1,4-endoperóxidos podem ser termicamente rearrajados a *cis*-diepóxidos (caminho b). Certos endoperóxidos podem ser transformados de maneira régio ou estereoespecífica a sistemas 4-hidroxienona<sup>130</sup> (caminho c) que, em caso de dienos acíclicos, podem ser desidratados a furanos<sup>131</sup>.

#### 1.4.4 Reacção de cicloadição Diels-Alder [2+2] ou formação de dioxetanos

A reacção de cicloadição [2+2] de oxigénio singuleto apesar de não ter sido abordada experimentalmente nesta dissertação, vai ser aqui sucintamente referida com o objectivo de contextualização das diferentes formas de reacção de oxigénio singuleto e também pelo facto de se ter demonstrado ser uma reacção muitas vezes em competição com as já descritas reacção “ene” e cicloadição [4+2]<sup>137</sup>.

O isolamento do primeiro cicloaducto [2+2] de oxigénio singuleto (dioxetano) foi descrito por Kopecky and Mumford<sup>138</sup>. Depois desta primeira síntese bem sucedida de dioxetano, rapidamente se tornou claro que olefinas ricas em electrões<sup>139</sup> (por exemplo em que a dupla ligação possui um heteroátomo electrodoador, geralmente N, O ou S, ou grupos substituintes ricos em electrões, como grupos alcóxido<sup>139a-e</sup>), e olefinas com hidrogénios alílicos inacessíveis<sup>140</sup> têm propensão para dar cicloaducto [2+2], reacção descrita no caminho C do Esquema 1.12. Como exemplos destas olefinas temos os sulfuretos vinílicos, éteres enólicos, enaminas ou alcenos substituídos com grupos alquílicos<sup>62</sup>.

Avanços experimentais recentes<sup>15a,137c,139a,141</sup> na compreensão mecanística desta reacção, sugeriram que a cicloadição [2+2] de oxigénio singuleto ocorre pelo mecanismo<sup>15a,141a</sup>, apresentado no Esquema 1.28, exemplificado para 1,3-dienos substituídos por grupos alcóxido.



ESQUEMA 1.28.

Em geral, os dioxetanos resultantes desta reacção não são estáveis, apesar de já se terem conseguido isolar com sucesso<sup>139b,142</sup> a baixas temperaturas. De entre algumas reacções conhecidas para estes compostos, como rearranjos por deslocamento nucleofílico<sup>143</sup>, reduções a diós<sup>144</sup>, destacamos a clivagem deste tipo de moléculas. Os dioxetanos clivam (Esquema 1.29) termicamente<sup>144b,145</sup> ou fotoquimicamente<sup>146</sup> produzindo fragmentos com grupo carbonilo<sup>146b</sup>.



ESQUEMA 1.29

### 1.4.5 Fotooxigenações de compostos heterocíclicos

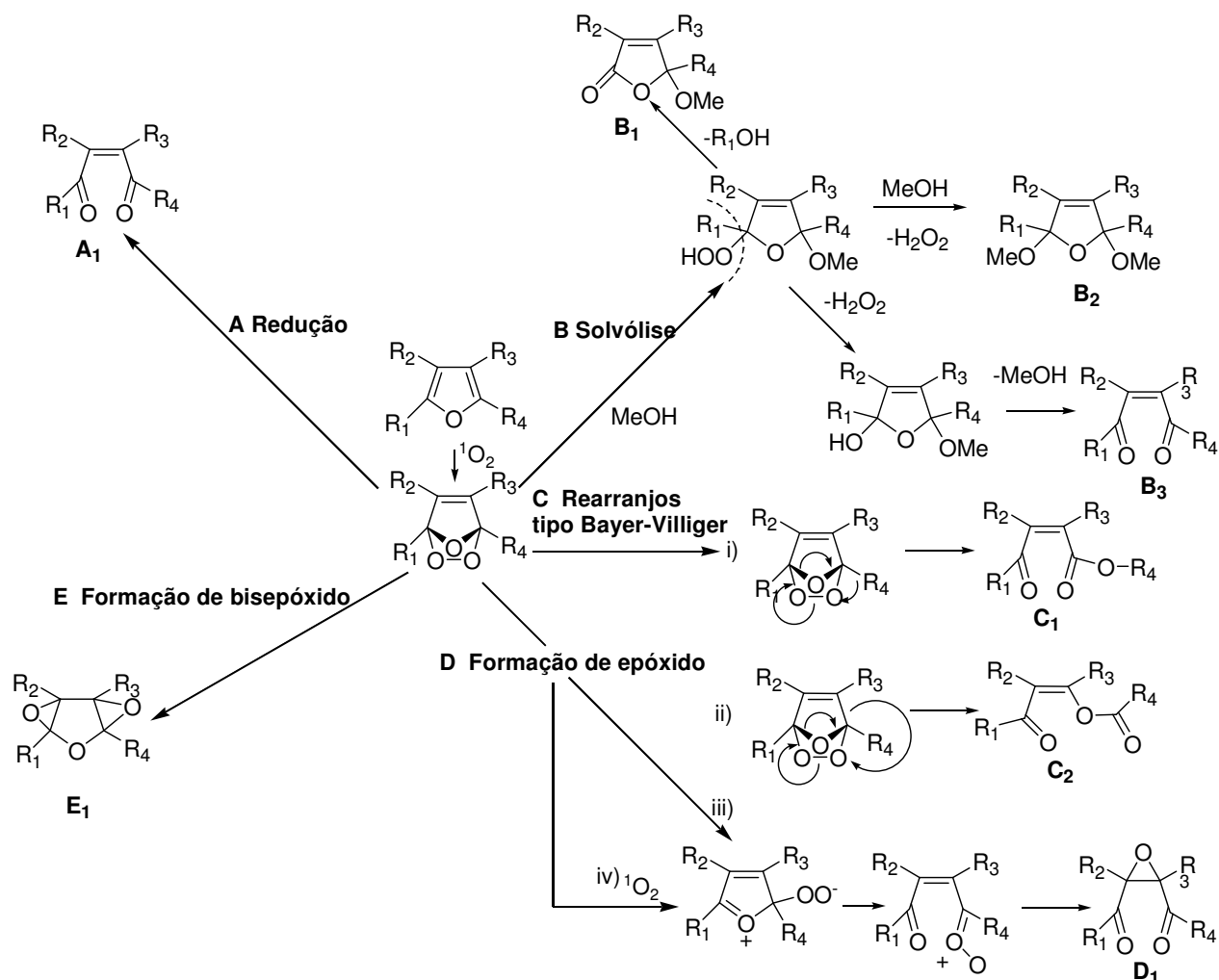
A fotooxigenação de compostos heterocíclicos conduz a uma grande variedade de produtos e serve como ferramenta importante na síntese de muitos produtos naturais de interesse especial<sup>147</sup>. Existe um grande número de butenolidos ou enedionas obtidos de furanos que têm sido incorporados na estrutura de moléculas complexas<sup>147</sup>. Oxazóis têm sido usados como grupos activantes de protecção para ácidos carboxílicos<sup>148</sup> e índóis têm sido empregues como intermediários na síntese de alcaloídes<sup>147a,b</sup>. Recentemente tem sido prestada atenção à fotooxigenação de biomoléculas como histidina, purina e compostos de enxofre, devido ao seu envolvimento nos processos biológicos<sup>149,150</sup>, assim como ao papel na fotoestabilidade de fármacos<sup>151</sup>, pesticidas<sup>152</sup> e polímeros<sup>153,154</sup> induzida por luz.

A fotooxigenação de compostos heterocíclicos pode normalmente envolver qualquer dos três modos de reacções já descritos para o oxigénio singuleto (secção 1.4.1., 1.4.2. e 1.4.3), obtendo-se aductos primários que, dependendo do heteroátomo, padrão de substituição e condições experimentais, originam posteriormente rotas de reacção distintas conduzindo a diversos produtos.

A fotooxidação de heterocíclicos aromáticos de cinco átomos, por oxigénio singuleto conduz a endoperóxidos instáveis, os quais em adição às transformações clássicas de peróxidos (redução a baixa temperatura, hidrolise e desoxigenação) dão origem a produtos resultantes de rearranjo característicos. Dentro desta classe de heterocíclis destaca-se os furanos. O indiscutível interesse das reacções de oxigénio singuleto com furanos reflecte vários aspectos<sup>157</sup>: a grande ocorrência desta funcionalidade quer em substratos biologicamente importantes, quer em fármacos<sup>155</sup>; o seu uso como detectores da presença de oxigénio singuleto no meio aquoso e micro heterogéneo<sup>156</sup>. Os furanos reagem por cicloadição [4+2] de oxigénio singuleto ao longo das posições-2,5 do furano<sup>115a,b,158</sup>. Posteriormente, estes endoperóxidos sofrem reacções e rearranjos já previamente reconhecidos e que estão resumidos no Esquema 1.30<sup>15a</sup>.

A redução (caminho **A**) ocorre por clivagem da ligação O-O e perda de um átomo de oxigénio. A solvólise (caminho **B**), exemplificada com metanol, pode conduzir a uma variedade de produtos (**B**<sub>1</sub>, **B**<sub>2</sub>, **B**<sub>3</sub>). Ataque a C-1 ou C-4 conduz à formação do produto de adição de metanol e posterior substituição do bis-aducto metilado (**B**<sub>2</sub>). A perda do produto de adição da molécula do álcool conduz à lactona cíclica (**B**<sub>1</sub>). A eliminação de peróxido de hidrogénio leva ao alcoxi-álcool que pode clivar com perda de metanol para dar o composto carbonilo α,β-insaturado (**B**<sub>3</sub>). O rearranjo tipo Baeyer-Villiger (caminho **C**) é iniciado por clivagem da ligação O-O e migração de uma das ligações para os carbonos da ponte para dar os estéres (**C**<sub>1</sub>, **C**<sub>2</sub>). A formação de epóxido, composto **D**<sub>1</sub> (caminho **D**), pode ser iniciada pela decomposição do endoperóxido ou presumivelmente pela formação directa de zwitterião do furano, e ocorre por doação de oxigénio do intermediário óxido de carbonilo.

Por outro lado a formação de bisepóxido, produto  $E_1$ , (caminho E) pode ocorrer por clivagem heterolítica do endoperóxido ou, menos vulgarmente, por epoxidação intermolecular do furano.



ESQUEMA 1.30

A reacção de oxigénio singuleto com heterociclos de seis membros contendo azoto recebeu pouca atenção devido à sua fraca reactividade. Por exemplo, a reacção de adição de oxigénio singuleto a heteroaromáticos polinucleares não ocorre no anel heterocíclico<sup>159</sup>. No entanto, reacções de transferência electrónica podem ocorrer com esta classe de compostos envolvendo o anião superóxido, como no caso de fotooxigenação de indolizinas<sup>160</sup>. Porém, este tipo de reacções, não envolvendo oxigénio singuleto, foge ao âmbito do trabalho desta dissertação e não será discutida.

## 1.5 Fotossensibilizadores

### 1.5.1 Fotossensibilizadores homogéneos

O oxigénio singuleto para as aplicações sintéticas descritas é, por motivos práticos, gerado quase exclusivamente em solução por fotossensibilização de uma substância apropriada. Para aplicações de fotossensibilização em fase homogénea é conhecida uma grande variedade de fotossensibilizadores, sendo bem caracterizada sob o ponto de vista das suas estabilidades químicas e rendimentos quânticos de oxigénio singuleto<sup>42</sup>. Os fotossensibilizadores vulgarmente utilizados podem ser agrupados em vários grupos: corantes orgânicos e hidrocarbonetos aromáticos; porfirinas, ftalocianinas e compostos tetrapirrólicos relacionados; e complexos de metais de transição. Alguns aspectos de cada um destes grupos de fotossensibilizadores vão ser descritos dando especial destaque ao grupo de corantes orgânicos por constituírem exemplos clássicos de fotossensibilizadores e à classe das porfirinas, por terem sido os fotossensibilizadores utilizados no trabalho apresentado nesta dissertação.

O grupo correspondente aos corantes orgânicos e hidrocarbonetos aromáticos constitui uma das classes mais antigas e descritas de todos os fotossensibilizadores. Os corantes (Figura 1.5) como o rosa de bengala, azul de eosina e azul de metileno são fotossensibilizadores muito eficientes, uma vez que possuem estado de tripleto com energia apropriada para a sensibilização de oxigénio singuleto, conforme é possível observar na tabela 1.2<sup>179</sup>.

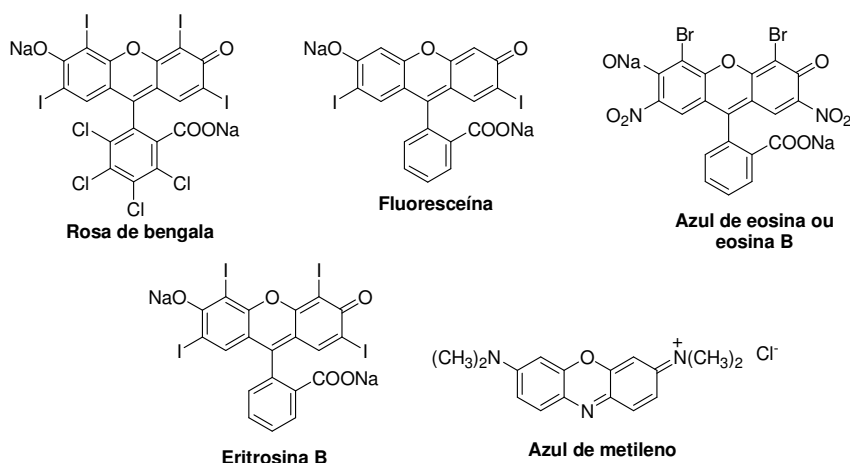


FIGURA 1.5- Alguns fotossensibilizadores orgânicos comuns.

O azul de metileno é um corante fenotiazíneo com uma forte absorção no intervalo de 550-700 nm, e com um rendimento quântico significativo ( $\Phi_{\Delta} = 0.52$ )<sup>179</sup>. Os corantes xantenos, como a rosa de bengala e azul de eosina, exibem bandas de absorção intensas na zona verde do espectro de visível (480-550 nm) com

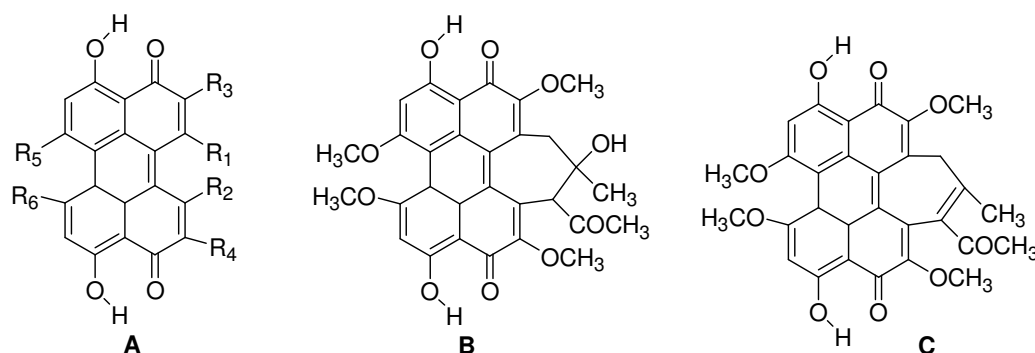


rendimentos quânticos altos ( $\Phi_{\Delta} = 0.75$  para o rosa de bengala e  $\Phi_{\Delta} = 0.52$  para azul de eosina). Aumentando o número e a massa atômica dos substituintes halógenos do esqueleto xanteno, regista-se um desvio do seu pico máximo para o vermelho, causando um aumento da eficiência do cruzamento inter-sistemas para o estado tripleto do sensibilizador, o que é um critério importante para um fotossensibilizador. Por esta razão derivados tetraiodados de xanteno, como a rosa de bengala e a eritrosina B, são geralmente fotossensibilizadores mais eficientes que outros derivados.

**Tabela 1.2-** Alguns exemplos de corantes orgânicos comuns e suas propriedades fotofísicas<sup>179,179a,179b</sup>

Corante	Energia de Tripleto(Kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Phi_{\Delta}$	
		(aquoso)	(EtOH)
		H <sub>2</sub> O	
Rosa de bengala	42	0.75	0.68
Fluoresceína	47.2	0.03	0.03
Azul de eosina	45.5	0.52	0.37
Azul de metileno	32	0.52	0.52
Eritrosina B	43.9	0.63	0.69

Os hidrocarbonetos aromáticos, como os naftalenos, antracenos e bifenilos, também foram muito estudados como fotossensibilizadores<sup>180</sup>. As quinonas desempenham um papel importante em processos biológicos, manifestando capacidade de fotossensibilização. Guiterrez<sup>181</sup> obteve rendimentos quânticos para a produção de oxigénio singuleto para uma variedade de quinonas, seus derivados e antraquinonas. Estes compostos mostraram-se excelentes fotossensibilizadores em solventes apróticos ( $\Phi_{\Delta} = 0.69$  para o ácido sulfónico da 2-antraquinona e 1,8-dihidroxi-antraquinona), assim como *quenchers* moderados de <sup>1</sup>O<sub>2</sub> por desactivação física<sup>181</sup>. Para além destes, tem sido prestada particular atenção a um pequeno grupo de pigmentos naturais conhecidos por 3,10-dihidroxi-4,9-perilenoquinonas (PQD, na Figura 1.10), da qual fazem parte as hipocrelinas (como exemplo é mostrada na Figura 1.6 a hipocrelina A(B) e B(C), com  $\Phi_{\Delta} = 0.84$  e  $\Phi_{\Delta} = 0.74$  respectivamente<sup>181a</sup>), que assumiram alguma importância ao serem aplicados como fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica (PDT)<sup>182</sup>.



**FIGURA 1.6-** A-Estrutura geral para derivados perilenoquinoides (PQD); B- hipocrelina A; C- hipocrelina B.

As porfirinas e os seus análogos, cuja estrutura geral é mostrada na Figura 1.7, são outra classe de compostos de elevada importância. Presentes em sistemas naturais, com baixa citotoxicidade na ausência de luz, e excelentes propriedades fotoquímicas são candidatos ideais para a geração de oxigénio singuleto em sistemas biológicos. As porfirinas são derivados tetrapirrólicos com extensiva conjugação, apresentando forte absorção característica na região do visível, em que as bandas principais são: na zona do azul (banda Soret) e no vermelho (a banda Q), que representam zonas importantes do espectro da luz solar<sup>15b</sup>.

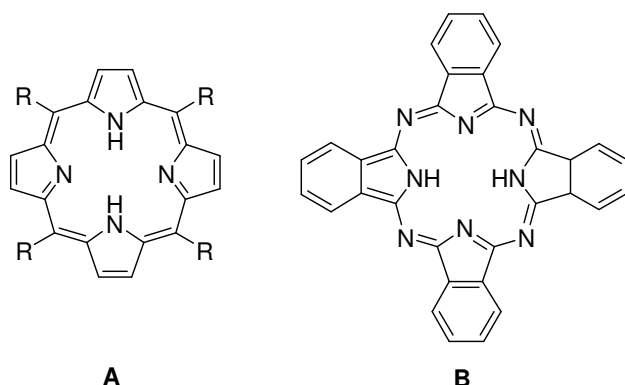


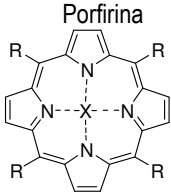


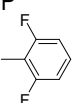
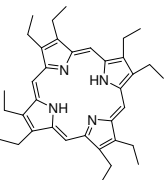



FIGURA 1.7- Núcleo estrutural característico das porfirinas (A) e das ftalocianinas (B).

Os seus estados tripleto com longos tempos de vida permitem altos rendimentos quânticos<sup>179,183</sup> (Tabela 1.3), que podem ser alterados através de variações estruturais<sup>15b</sup>, como diferentes substituintes no macrociclo, iões metálicos coordenados no seu centro e ligandos nas posições axiais do seu ião metálico. As porfirinas mais vulgarmente estudadas são derivados da porfirina mostrada na Figura 1.7 (A), são análogos simetricamente substituídos, como a octaetilporfirina (OEP), tetrafenilporfirina (TPP), tetra(2,6-diclorofenil)porfirina (TDCPP).

Porém, algumas porfirinas sofrem rápida decomposição na presença de  $^1O_2$ , isto é designado de fotodegradação<sup>15b</sup>. A fotodegradação resulta, em muitas situações, da reacção rápida do  $^1O_2$  com ligações duplas, gerando dioxetano, ou com 1,3-dienos, destruindo a conjugação de fotossensibilizador altamente conjugado<sup>15b</sup>, como é o caso das porfirinas e consequentemente diminuindo a sua capacidade de gerar  $^1O_2$ . Esta fotodegradação é particularmente notória com tetrafenilporfirina (TPP), apresentando esta uma moderada persistência sob condições de fotooxidação. Um estudo comparativo<sup>184</sup> sob condições de reacção “ene”, envolvendo tetrafenilporfirina (TPP), tetra(pentafluorofenil)porfirina (TPFPP), tetra(2,6-diclorofenil)porfirina (TDCPP) mostrou que esta última porfirina se destacava em termos da sua elevada estabilidade. Aparentemente, o efeito estereoquímico dos substituintes *orto*, que se colocam num arranjo quase perpendicular ao anel da porfirina, parece ser mais importante para a estabilidade da tetraarilporfirina.

Porfirinas solúveis em água podem ser sintetizadas por sulfonação, carboxilação ou por alquilação de compostos *N*-piridil substituídos. Geralmente estes compostos, quer na forma livre ou complexada com metais, tendem a permanecer na forma monomérica e podem absorver uma grande porção do espectro solar<sup>183</sup>.

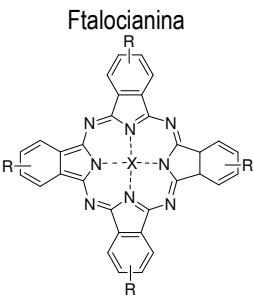
**Tabela 1.3-** Propriedades fotofísicas de algumas porfirinas e metaloporfirinas<sup>179,183,136,183A-C</sup>

 Porfirina	$\Phi_T$	$\tau$ ( $\mu\text{s}$ )	$\Phi_\Delta$
TDCPP X=2H, R= 	0.99 <sup>136</sup>	641	0.98(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) <sup>136</sup>
TPP X=2H, R= 	0.82	1380	0.63(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )
TDFPP X=2H, R= 	-	492.5	0.84(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> )
 OEP	-	910	0.75(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> )
ZnTPP X=Zn, R= 	0.88	1200	0.83(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )
PdTPP X=Zn, R= 	1	380	0.88(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )
Zn OEP X=Zn, R= 	1	300	0.85(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> )

As ftalocianinas, derivados do esqueleto de porfirinas (**B**, Figura 1.7) são uma classe de macrocíclos intensamente coloridos<sup>185</sup>, diferindo das porfirinas por terem ligações de átomos de nitrogénio ligados às unidades tetrapirrólicas. A conjugação expandida, devido aos seus anéis benzénicos periféricos, fortalece a sua absorção a comprimentos de onda mais elevados. A absorção forte na zona do vermelho (banda Q) destes compostos sobrepõe a zona de interesse correspondente à máxima penetração de luz nos tecidos biológicos, tornando-os candidatos ideais para a terapia fotodinâmica (PDT)<sup>15b</sup>.

As ftalocianinas e as correspondentes metaloftalocianinas apresentam também um tempo de vida de estado tripleto longo e rendimentos quânticos relativamente elevados (tabela 1.4), características essenciais para um fotossensibilizador<sup>179,183</sup>. As naftolocianinas são macrocíclos com um segundo anel benzeno adicionado na periferia do anel de ftalocianina. Esta conjugação adicional conduz a uma absorção a comprimentos de onda mais elevados que as ftalocianinas (770 comparados com 680 nm), o que pode ser útil no tratamento de tumores altamente pigmentados em PDT<sup>15b,186</sup>.

**Tabela 1.4-** Propriedades fotofísicas de algumas ftalocianinas e metaloftalocianinas<sup>179,183</sup>

 <p>Ftalocianina</p>	$\Phi_T$	$\tau$ ( $\mu$ s)	$\Phi_\Delta$
Pc X=2H, R=4H	0.14	140	0.16(CH <sub>3</sub> OD)
PcTS <sup>4-</sup> X=2H, R=4-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.22	170	0.17(CH <sub>3</sub> OD)
CuPc X=Cu, R=4H	0.7	0.035	0
ZnPcTS X=Zn, R=4-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.56	245	0.45
CuPcTS X=Zn, R=4-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.92	0.06	0

As clorinas e as bacterioclorinas são outros membros da família das porfirinas, tendo núcleos estruturais baseados no esqueleto porfirínico, com saturação em uma ou duas duplas ligações, respectivamente. Estes compostos absorvem ainda mais intensamente na zona do vermelho, o que torna vantajoso o seu uso como fotossensibilizadores em aplicações biológicas<sup>7</sup>.

Apesar da maioria dos estudos da fotossensibilização de oxigénio singuleto envolver moléculas orgânicas, alguns complexos inorgânicos também mostraram ser fotossensibilizadores eficientes. Trabalhos de Demas<sup>187</sup> mostraram que complexos metálicos de Ru(II), Os(II), Ir(III) de diiminas (2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina e fenantrolinas substituídas) apresentavam valores bastante elevados de rendimentos quânticos para a produção de oxigénio singuleto (de 0.68 a 0.86). Recentemente, Garcia-Fresnadillo<sup>188</sup> estudou a capacidade de fotossensibilização de vários complexos de  $[RuL_3]^{2+}$ , onde L é 2,2'-bipiridina, obtendo-se valores, em alguns exemplos, de eficiência de produção de  $^1O_2$  de 32,6% relativamente à haematoporfirina.

Não obstante a reactividade favorável de oxigénio singuleto em fase homogénea, as reacções de fotooxigenação neste tipo de condições apresentam algumas desvantagens<sup>189</sup>. Das desvantagens abundantemente referidas na literatura, salientamos apenas as principais: o sensibilizador deve ser solúvel no solvente, o que limita as combinações fotossensibilizador-solvente que podem ser usadas; a remoção do sensibilizador no final da reacção, quer por cromatografia, quer por destilação é um processo elaborado; o oxigénio singuleto tem o seu tempo de vida mais longo em solventes halogenados o que por vezes não é compatível com a solubilidade do sensibilizador; por fim, temos a fotodegradação do sensibilizador (caso de corantes orgânicos como a rosa de bengala e das porfirinas, como a tetrafenilporfirina) que é muitas vezes observada em solventes clorados, devido à formação de HCl ou mesmo induzida pelo próprio  $^1O_2$  ou outras espécies oxigenadas reactivas, especialmente quando são necessários longos tempos de reacção, destruindo obviamente a capacidade do fotossensibilizador para absorver luz visível e sensibilizar a produção de oxigénio singuleto.

Para resolver estes e outros problemas, relativamente ao uso de fotossensibilizadores em fase homogénea, várias soluções têm sido propostas envolvendo a realização destas reacções em fase heterogénea, incluindo a imobilização daqueles fotossensibilizadores em polímeros orgânicos e inorgânicos<sup>190</sup>. A secção seguinte vai ser dedicada à descrição de alguns aspectos fundamentais relativos à imobilização de fotossensibilizadores.

### 1.5.2 Fotossensibilizadores heterogéneos

#### 1.5.2.1 Vantagens de imobilização de fotossensibilizadores

A imobilização de fotossensibilizadores em matrizes sólidas resulta em soluções convenientes para aplicações práticas das reacções de fotooxidação por oxigénio singuleto. A comparação tradicional entre estas reacções em fase homogénea e heterogénea, quando se procede à imobilização do corante, aponta para as seguintes vantagens: (a) a oligomerização do fotossensibilizador é evitada, resultando num menor *auto-quenching* e aumentando o rendimento quântico da formação de oxigénio singuleto<sup>191</sup>; (b) a fotoestabilidade do corante é aumentada, devido à supressão dos mecanismos de degradação bimoleculares<sup>191</sup>; (c) maior flexibilidade na escolha do solvente para o meio da reacção<sup>191</sup>; (d) separação física dos locais activos por

dispersão no suporte<sup>192</sup>; (e) a grande variedade dos suportes disponíveis, possibilita a quimiosselectividade, regioselectividade e estereoselectividade das reacções de oxigenação<sup>192</sup>; (f) capacidade de alterar as propriedades do sensibilizador por modificação apropriada do ambiente da matriz<sup>193</sup>; (g) finalmente, o fotossensibilizador é facilmente removido do meio reaccional, resultando num produto mais puro e com possibilidade de mais fácil reutilização<sup>191</sup>.

### 1.5.2.2 Matrizes poliméricas usadas para imobilização de fotossensibilizadores

Os primeiros trabalhos realizados na área de imobilização de fotossensibilizadores dedicaram a sua atenção à fixação do corante rosa de bengala (RB) em várias matrizes. Shaap e os seus colaboradores forneceram uma contribuição inicial significativa neste assunto<sup>194</sup>, explorando a imobilização da rosa de bengala em vários tipos de materiais, como poliamidas, poli(metacrilato de metilo), vidro bromometilado e até mesmo em algodão, mas os melhores resultados foram obtidos com poliestireno clorometilado reticulado mais conhecido por resina de Merrifield<sup>194a</sup>. A partir daí, a aplicação de polímeros insolúveis para a imobilização de catalisadores estendeu-se a uma larga gama de aplicações sintéticas.

Presentemente, é possível dividir estes fotossensibilizadores heterogéneos em dois tipos: imobilização do fotossensibilizador homogéneo em matriz insolúvel e separável no final por filtração do meio reaccional; alternativamente a fixação do fotossensibilizador homogéneo numa matriz que se torna insolúvel, podendo ser separado do meio da reacção por extracção, filtração, precipitação ou variação de temperatura.

Tradicionalmente, começou-se por utilizar polímeros orgânicos baseados em poliestireno (**A**, Figura 1.8), como exemplos destes fotossensibilizadores é de referir RB imobilizada em poliestireno, que tal como outros corantes convencionais apresentava sérios problemas de estabilidade e lixiviação do corante<sup>194c</sup> e ftalocianinas ligadas covalentemente a poliestireno<sup>195</sup>. No entanto, estes polímeros de poliestireno tinham a sua utilidade bastante restringida devido às suas fracas propriedades de inchaço na maioria dos solventes polares, como água e metanol. Num esforço para melhorar estas propriedades de inchaço, uma variedade de reticulantes, como o divinilbenzeno<sup>196a,b</sup>, cujo exemplo típico é a conhecida resina de Merrifield<sup>196c</sup> (**B**, Figura 1.8), o poli(tetrahidrofurano)<sup>197,198</sup>, que acabou por ser comercializado sob o nome de JandaJel (**C**, Figura 1.8) e também a anexação de outras funcionalidades, como o poli(etilenoglicol) (PEG)<sup>196b</sup>, têm sido empregues. Por exemplo, o copolímero composto de cadeias de PEG (com 50-60 unidades de óxido de etileno) fixado no suporte de poliestireno, designado por TentaGel<sup>199</sup> (**D**, Figura 1.8) possui alguma capacidade de inchaço em solventes polares<sup>200</sup>, incluindo a água.

Nesta classe de matrizes com base em poliestireno, inclui-se ainda a possibilidade de ligar o fotossensibilizador a cadeias de polímero sulfonadas solúveis em água, como acontece com o poliestireno sulfonado (**E**, Figura 1.8), conforme foi efectuado por Nowakowska ao imobilizar rosa de bengala<sup>201</sup>.

Outro material, contendo grupos sulfónicos, que foi investigado em reacções de fotooxidação heterogénea, foi o Nafion (**F**, Figura 1.8). Nafion é um copolímero de tetrafluoroetileno e perfluoro-3,6-dioxa-4-metil-7-octeno contendo grupos sulfónicos. Quando mergulhado em água, os grupos sulfónicos solvatados

unem-se em cavidades contendo solvente de 5 nm de diâmetro e que estão interconectadas através de pequenos canais, dentro da matriz fluorocarbonada<sup>196b</sup>. Um exemplo da aplicação deste material é a imobilização de porfirinas em membranas de Nafion<sup>202</sup>. Outro trabalho realizado com sucesso envolve uma estratégia distinta das anteriores, em que o substrato é adsorvido na estrutura do Nafion e o sensibilizador permanece em solução no exterior<sup>203</sup>.

Na mesma linha destes materiais contendo grupos sulfónicos, temos as resinas de troca iónica, como a IRA-200, cuja estrutura se baseia num copolímero de estireno divinilbenzeno sulfonado, apresentando a mesma funcionalidade de grupo sulfónico e com a vantagem de ser muito mais económica. Deste tipo de catalisadores destacamos dois trabalhos, o primeiro envolve a imobilização de porfirinas e ftalocianinas sobre Amberlite<sup>®</sup> e a sua aplicação em reacções de fotooxidação<sup>204</sup>, o segundo envolve fotooxidações de olefinas catalisadas por um complexo de platina (II) suportados em resina IRA-200<sup>205</sup>.

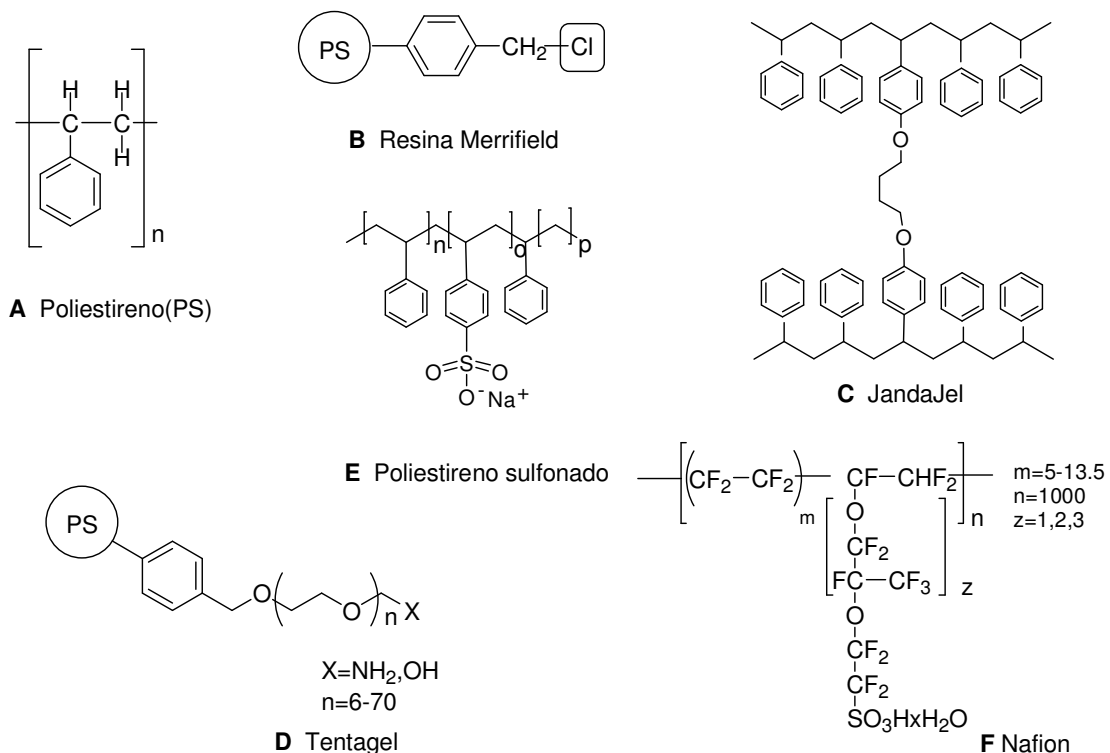


FIGURA 1.8- Representação esquemática da estrutura de alguns materiais para imobilização de fotossensibilizadores.

Uma outra matriz orgânica para imobilização de fotossensibilizadores, com potencialidades, tanto a nível de aplicações ambientais e biológicas, como a nível de selectividade da reacção de fotooxidação é o quitosano. O quitosano (A, Figura 1.9) é um aminosacarídeo de ligação  $\beta$ -1,4 da 2-amino-2-deoxi-D-glucopiranosose derivado da quitina por *N*-desacetilação em meio alcalino<sup>196b</sup>. Este polímero é conhecido por ser não tóxico, sem odor, biocompatível em tecidos animais e enzimaticamente biodegradável<sup>206</sup>, o que o torna bastante atractivo como suporte para catalisadores, até mesmo em meio aquoso. Recentemente, porfirinas imobilizadas em quitosanos foram aplicadas para a desinfecção de águas residuais via produção de oxigénio singuleto<sup>207</sup>.

Fotossensibilizadores suportados em materiais inorgânicos, mostram normalmente maior estabilidade térmica e atraem um grande interesse como catalisadores sólidos a serem usados em reacções de fase líquida. Destes suportes inorgânicos, destacamos a gel de sílica, tanto macroporosa como mesoporosa, por ser um material económico, disponível e resistente para a imobilização<sup>208</sup>. Os seus grupos silanóis da superfície podem ser facilmente funcionalizados através do uso de trialquiloxisilanos, permitindo ligação subsequente aos catalisadores. Vários exemplos de imobilização de fotossensibilizadores em gel de sílica têm sido descritos<sup>210</sup>. Porém esta matriz apresenta a desvantagem de efeitos de *quenching* de oxigénio singuleto pela superfície da sílica<sup>211</sup>.

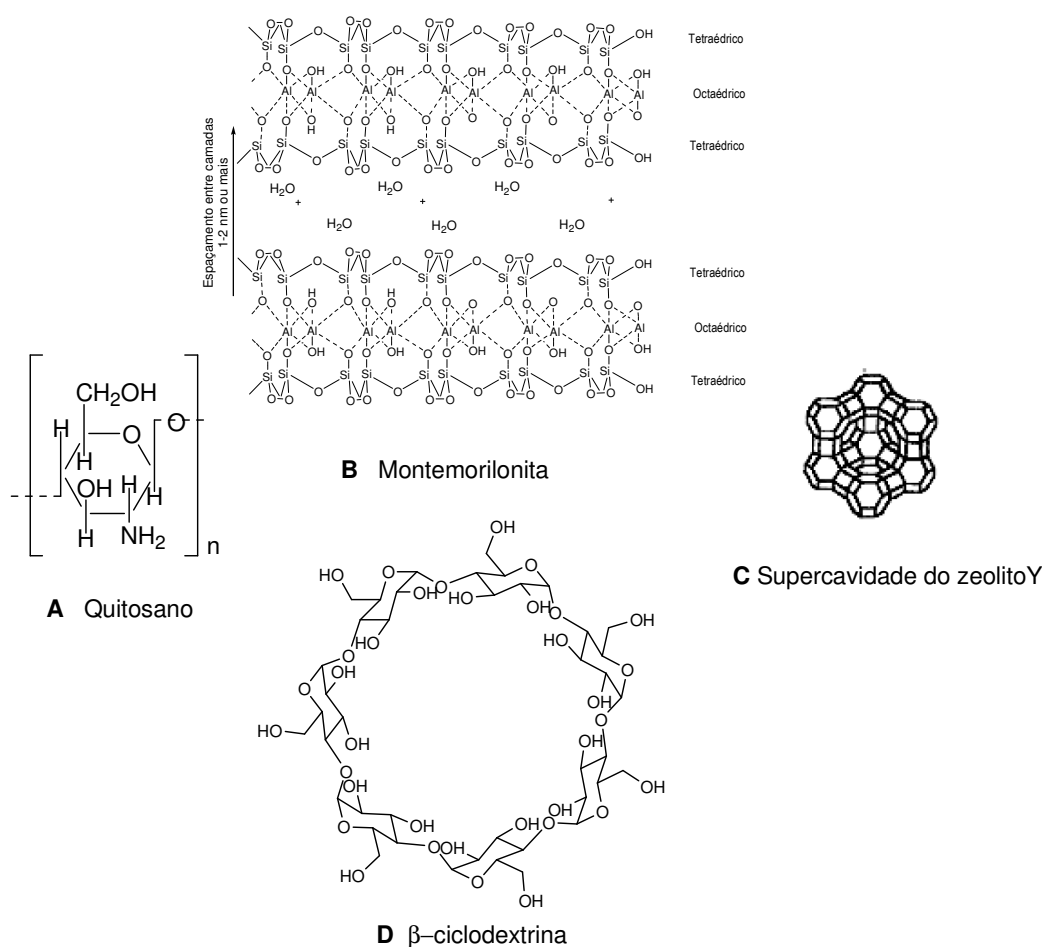


FIGURA 1.9- Representação esquemática da estrutura de alguns materiais para imobilização de fotossensibilizadores.

Bentonites são outros suportes inorgânicos da classe das argilas utilizados para a imobilização de fotossensibilizadores<sup>212,213</sup>. Estes materiais têm as vantagens de serem estáveis e também ecológicos, de suprimir a formação de agregados do sensibilizador e no final apresentarem grande facilidade em reutilização. De entre este tipo de argilas destacamos a montmorilonita (**B**, Figura 1.9), um aluminosilicato cristalino com a fórmula química geral  $(\text{Na,Ca})_{0.33}(\text{Al,Mg})_2(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ <sup>212,213</sup>.



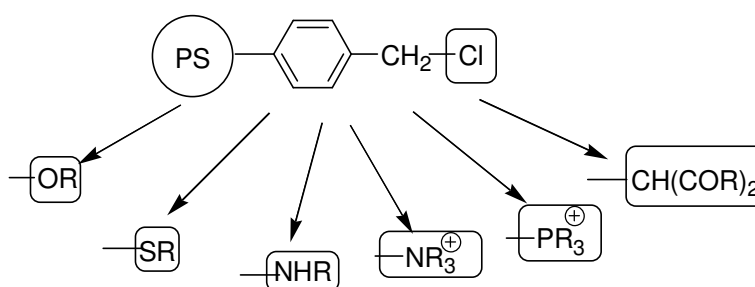
Nos últimos anos, investigadores desta área têm dedicado particular atenção à realização de fotooxidações em meios confinados<sup>64,214</sup>, como por exemplo no interior duma estrutura de zeolito ou cavidade hidrofóbica. A imobilização de fotossensibilizadores em zeolitos do tipo-Y<sup>215</sup> (**C**, Figura 1.9) tem sido amplamente utilizada, como meio confinado<sup>216</sup> para a realização de reacções “ene” de  $^1\text{O}_2$ . Notavelmente, a regioselectividade<sup>217</sup> e a diastereoselectividade<sup>218</sup> da reacção é positivamente afectada pelas cavidades do zeolito. Por último, é de referir o estudo destas reacções noutros micro-reactores, como as ciclodextrinas (**D**, Figura 1.9). As ciclodextrinas (CD) são oligossacarídeos cíclicos formados por moléculas de D-glicose unidas através de ligações  $\beta$  (1-4). Num ambiente aquoso, as cavidades das CD proporcionam uma matriz hidrofóbica num ambiente hidrofílico. Assim, as CD em solução aquosa podem formar complexos de inclusão de uma ampla variedade de moléculas, limitados apenas por restrições estereoquímicas na sua cavidade interna rígida<sup>219</sup>. Devido a essa possibilidade de acomodação de moléculas e complexos apolares em sua cavidade, as CD são muito utilizadas industrialmente em produtos farmacêuticos, alimentícios e agrícolas. Para além das numerosas aplicações industriais, destacamos aqui a imobilização de porfirinas<sup>220,221</sup> nesta matriz com aplicação sintética em reacções de fotooxidação.

Para finalizar esta secção só resta falar um pouco sobre a segunda e alternativa aproximação na preparação de fotossensibilizadores heterogéneos. Neste método um fotossensibilizador é imobilizado num suporte solúvel que pode ser facilmente separado da reacção e recuperado devido ao seu comportamento peculiar em solução, por extracção, filtração, precipitação ou variação de temperatura. Existem vários trabalhos publicados para ilustrar esta metodologia, das quais destacaremos apenas alguns exemplos. A tetra-hidroxifenilporfirina suportada em polietilenoglicol constitui um sistema muito activo<sup>222</sup> para gerar oxigénio singuleto, em que o fotossensibilizador solúvel no meio da reacção precipita no final pela adição de éter etílico. Um outro trabalho refere a incorporação de porfirinas em estruturas de dendrimeros, com o objectivo de aplicação como sistema fotocatalítico reciclável<sup>223</sup>. Recentemente, foi descrito um outro sistema constituído por um hidrogel de poli(acrilamida) reticulado e uma porfirina nele suportado, que dispõe de boas propriedades de inchaço quer em solventes orgânicos quer em água. Sob exposição de luz este fotossensibilizador imobilizado é capaz de realizar reacções de fotooxidação.

### 1.5.2.3 Formas de imobilização de fotossensibilizadores

As estratégias típicas para imobilização de catalisadores podem ser divididas em três grupos: adsorção física e electrostática, ligação covalente ao suporte e encapsulamento dos catalisadores nos poros ou matrizes dos suportes. A adsorção física e electrostática, incluindo a troca iónica em vários tipos de matrizes foi a primeira metodologia a ser aplicada para a heterogeneização, uma vez que era a mais simples de implementar. No entanto, estes catalisadores assim preparados tornam-se bastante susceptíveis de sofrer lixiviação<sup>224</sup>. Posteriormente, foram desenvolvidos vários procedimentos de fixação de catalisadores para ligar covalentemente os fotossensibilizadores a polímeros orgânicos<sup>225</sup>, sílica, zeolitos e outros materiais inorgânicos micro e mesoporosos<sup>226</sup>. Para qualquer um dos materiais envolvidos, existe um passo de funcionalização da

matriz, seguido de ligação às espécies catalíticas. A estratégia sintética seguida acaba, porém, por ser mais ou menos específica do material de suporte em questão. Como exemplos típicos, vão ser descritos alguns métodos de funcionalização para um polímero orgânico, a resina Merrifield (poliestireno clorometilado reticulado com divinilbenzeno) e para um suporte inorgânico, a sílica. No caso da resina Merrifield vários grupos funcionais podem ser introduzidos através de reacções nucleofílicas na posição benzílica<sup>196b,227</sup> (Esquema 1.28).



ESQUEMA 1.31

Os métodos geralmente utilizados para fixar grupos orgânicos na superfície da sílica através de ligações covalentes podem ser por imobilização pós-síntese ou por co-condensação. A imobilização pós-síntese trata da incorporação de grupos funcionais orgânicos depois da estrutura da sílica estar definida. Esta etapa envolve, tipicamente, reacções entre grupos hidroxilo (dos silanóis) da superfície e um composto silano, usualmente trialquiloxilano, contendo um grupo amina, tiol, ácido carboxílico, fenil ciano, ácido sulfónico, etc que permitirá depois a ligação química ao catalisador<sup>209</sup>. Esta técnica é muito utilizada e tem várias vantagens: a estrutura da sílica mesoporosa é mantida, pode ser escolhida uma grande variedade de grupos funcionais para fixar ao catalisador e elevada estabilidade hidrotérmica. Porém, tem sido notado que nem sempre é possível uma dispersão uniforme dos grupos funcionais e, por vezes, a imobilização conduz à condensação de grupos funcionais orgânicos próximo dos poros, conduzindo ao seu bloqueamento<sup>228</sup>. Por outro lado, a introdução de grupos funcionais durante a preparação das partículas da sílica, no método de co-condensação, diminui o grau de mesoporosidade do material<sup>229</sup>.

Relativamente à estratégia de encapsulamento dos catalisadores nas matrizes, é também de certa forma um procedimento simples de implementar, podendo ser aplicada a materiais como ciclodextrinas<sup>64, 229b</sup> e zeólitos<sup>229a,64</sup>. Também, neste caso, dependendo do tipo de ligação que se estabelece entre o suporte e o catalisador (de adsorção ou ligação covalente), este ser mais susceptível de sofrer lixiviação durante a reacção. Este tipo de metodologia aplica-se fundamentalmente com o objectivo de melhorar a selectividade da reacção de fotooxidação. Os resultados mostram claramente aspectos únicos na fotocatalise, com origem na relação matriz-molécula hóspede. As várias matrizes referidas exercem controlo sobre o comportamento fotoquímico e fotofísico da molécula hospedada. Este efeito pode ser primariamente atribuído a restrições de mobilidade difusional dos substratos ou intermediários da reacção, verificando-se que fotossensibilizadores orgânicos

comuns oferecem controle régio e estereoquímico no processo de oxidação, quando encapsulados numa matriz<sup>15c,64</sup>.

Para além do esclarecimento de todas as metodologias à disposição para a imobilização de um catalisador num dado material, antes da tomada de decisão da rota sintética e de modo a otimizar o comportamento catalítico, há que ter em conta a natureza do suporte, a existência e o modo de ligação do covalente e a necessidade de introdução de espaçadores<sup>230</sup>.

### 1.5.2.4 Limitações de fotossensibilizadores heterogéneos

Quando se compara o fotossensibilizador homogéneo com a sua versão imobilizada, encontram-se algumas desvantagens que limitam o sucesso da heterogeneização.

Os catalisadores heterogéneos sofrem de falta de boa caracterização ao nível molecular, maior complexidade em relação aos procedimentos experimentais de preparação e, conseqüentemente, nem sempre são fáceis de reproduzir, em oposição aos catalisadores homogéneos. O material de suporte pode interferir no processo catalítico de diversas formas: por supressão de oxigénio singuleto<sup>196b</sup> ou por difusão de oxigénio molecular e dos substratos. A supressão do oxigénio singuleto gerado pelo sensibilizador pode acontecer através da interacção com o suporte<sup>196b</sup>. De facto, os tempos de vida de  $^1\text{O}_2$  nos polímeros são menores que em solução líquida. Isto pode ser devido em parte a processos de *quenching* (bem documentados no caso da sílica e materiais relacionados<sup>230</sup>) ou processos unicamente devidos à matriz do polímero (reencontro com outra molécula de sensibilizador e *quenching* por impurezas da amostra, como monómero por reagir ou até radicais presentes na estrutura)<sup>231</sup>.

Algumas limitações referidas na literatura foram aqui descritas, com o objectivo de esclarecer resultados menos positivos na imobilização e para servir como incentivo para ultrapassar estas dificuldades no desenvolvimento de novos catalisadores heterogéneos, tão importante para a construção de uma química amiga do ambiente e sustentável no futuro.

## I.6 Referências

- (1) M. Hudlicky, *Oxidation Organic Chemistry*, American Chemical Society, **1990**, 1, Washington, DC.
- (2) Adam W., M. Braun, A. G. Grisbeck, V. Lucchini, E. Staab, B. Will, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 203.
- (3) (a) Mohrle H. and H. Foltmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1988**, *321*, 167. (b) L. F. Fieser and M. I. Ardao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 774. (c) S. Ito, K. Aihara and M. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5249. (d) M. Shimizu, H. Orita, T. Hayakawa and K. Takehira, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 471. (e) L. M. Stephenson, *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 419.
- (4) Mulliken, R. S., *Nature* **1928**, *122*, 505.
- (5) Kaustsky, H., H. Bruijn, *Naturwissenschaften* **1931**, *19*, 1043.
- (6) (a) Foote, C. S.; Wexler, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879; (b) Foote, C. S.; Wexler, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3880.
- (7) Bonnett R., *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *19*.
- (8) Sharman W. M., G.M. Allen, J.E. VanLier, *Drug Discovery Today* **1999**, *4*, 507.
- (9) Nowakowska M., M. Kepczynski, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1998**, *116*, 251.
- (10) Gerdes R., O. Bartels, G. Schneider, D. Wöhrle, G. Schulz-Ekloff, *Polym.. Adv. Technol.* **2001**, *12*, 152.
- (11) Iliev V., L. Prahov, L. Bilyarska, H. Fisher, G. Schulz-Ekloff, D. Wöhrle, L. Petrov, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *151*, 161
- (12) Spiller W., D. Wöhrle, G. Schulz-Ekloff, W. T. Ford, G. Schneider, J. Stark, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1996**, 161.
- (13) Rebeiz C.A., K.N. Reddy, O.B. Nadihalli, J. Velu, *J. Photochem. Photobiol.* **1990**, *52*, 1099.
- (14) Ben Amor, L. Bartolotti, G. Jori, *J. Photochem. Photobiol.* **2000**, *71*, 123.
- (15) (a) E.L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6665; (b) M.C. DeRosa, R.J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *351*; 233–234 (c) A. Maldotti, A. Molinari, R. Amadelli, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3811; d) P.B. Merkel, D.R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1029.
- (16) Schenk G. O., K. Ziegler, *Naturwissenschaften*, **1954**, *32*, 157.
- (17) Schenk G. O., *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 12.
- (18) (a) Griesbeck A. G., J. Neudorfl, A. Horauf, S. Specht, A. Raabe, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3420; (b) A.G. Griesbeck, D. Blunk, T.T. El-Idreesy, A. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8883.
- (19) Montagnon T., M. Tofi, G. Vassilikogiannakis, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001.
- (20) Clark J.H., *Green Chem.* **1999**, *1*, 1–8.
- (21) Baker R.T., S. Kobayashi, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1337–1340.
- (22) Cozzi F., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367–1390.
- (23) Clark J.H., *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 791–797.
- (24) Ohloff G., *Pure and Applied Chem.* **1975**, *43*, 481-502.
- (25) Long C.A., D.R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2018.

- (26) (a) Foote, C. S.; *Acc. Chem. Res.* **1968**, *15*, 104; (b) R. W. Murray, *Singlet oxygen*, Wassemann, H. H.; Murray Academic Press, New York, **1979**, *chapter 3*.
- (27) (a) Khan A. U., *Science*, **1970**, *168*, 476; (b) Carlsson, A. A. , Suprunchuk, T., Wiles, D.M. *Can J. Chem.* **1974**, *52*, 3728-3737; (b) R. W. Murray, M. L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* , 537.
- (28) (a) Wasserman H. M., J. R Scheffer, J. L. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4991; (b) H. M. Wasserman, J. R Scheffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3073.
- (29) Nilsson R., D. R. Kearns, *J. Phys. Chem.* **1974**, *78*, 1681.
- (30) McKeown E., W.A. Waters, *Nature* **1964**, *49*, 1063.
- (31) Eduardo A. Almeida, Sayuri Miyamoto, Glauca R. Martinez, Marisa H.G. Medeiros, Paolo Di Mascio, *Analytica Chimica Acta* **2003**, *482*, 99–104.
- (32) Choiwan Lau, Jianzhong Lu, Masaaki Kai, *Analytica Chimica Acta* **2004**, *503*, 235–239.
- (33) Hans-Dieter Brauer, Beate Eilers and Andreas Lange, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2002**, 1288-1295.
- (34) Gorman A. A., Rodgers M. A., *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 205-231.
- (35) Wasserman H. H., R. W. Murray, E. A. Ogryzlo, *Singlet oxygen*, Academic Press, New York, **1979**, *chapter 2*.
- (36) António M. de A. Rocha Gonçalves, Maria Elisa da Silva Serra, Marta Piñeiro, *Espectroscopias Vibracional e Electrónica* **2005**, capítulo 5, Imprensa da Universidade de Coimbra, 111-113.
- (37) (a) Gollnick, K. *Adv. Photochem* **1968**, *6*, 1-122; (b) Schenk, G. O., *Ind. Eng. Chem.*, **1963**, *55*, 40-43; (c) Schenk, G. O., E. Koch, *Z. Electrochem.* **1960**, *64*, 170-177.
- (38) (a) Foote Christopher S., *Photochemistry and Photobiology* **1991**, *54*, 659; (b) P. C. C. Lee, M. A. J. Rogers, *Photochem. Photobiol.*, 1987, **45**, 79-86.
- (39) (a) Tanielian, C., R. Mechin, R. Seghrouchni and C. Schweitzer, *Photochem. Photobiol.* **2000**, *71*, 12-19.; (b) Axel G. Griesbeck, Miyeon Cho, *Org. Lett.*, **2007**(4), 613; (c) Susana C. Nunez Montoya, Laura R. Comini, Martin Sarmiento, Cecilia Becerra, Inés Albesa, Gustavo A. Arguello, Jose. Cabrera, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **78**, **2005**, 77–83; (d) R. Stephen Davidson, Julie E. Pratt, *Tetrahedron*, **1984**, *40*(6), 999.
- (40) (a) Foote, C. S., *Science*, **1968**, *162*, 963-970; (b) Foote, C. S., *Free Radicals in Biology*, **1976**, *Vol. II*, Pryor, W. A., Ed., Academic Press, New York, 85-133; (c) Christopher S. Foote, *Biochemical and Clinical Aspects of Oxygen*, **1979**, Winslow S. Caughey, Academic Press, New York, 603-626; (d) Foote, C. S., *Institutes for Advanced Optical Technologies (SPIE)* **1990**, *6*, 115-126; (e) Tanielian, C., *Biochimie* **1986**, *68*(6), 797-806.
- (41) Gorman, A. A.; Hamblett, I.; Lambert, C.; Spencer, B.; Standen M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8053-8059.
- (42) Wilkinson, F.; Helman, W. P.; Ross, A. B., *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1995**, *24*, 663-679.
- (43) Farmilo, A.; Wilkinson, F. *Photochemistry and Photobiology* **1973**, *18*, 447-450.
- (44) (a) Hurst, J. R.; Schuster G. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5756-5760; (b) Rodgers, M. A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6201-6205; (c) Schmidt, R.; Brauer, H.-D., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6976-

- 6981; (d) Schmidt, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6983-6987; (e) Schmidt, R., Afshari, E., *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 788-94; (f) Schmidt, R., *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 794-799.
- (45) Young, R. H.; Martin, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5183-5185.
- (46) Monroe, B. M. *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 1861-1864.
- (47) (a) Ogryzlo, E.A.; Tang, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5034-5036; (b) A. A. Gorman, *Advances in Photochemistry*, *17*, Wiley-Interscience, edited by D. H. Volman, G. S. Hammond, D.C. Neckers, **1992**, John Wiley and Sons.
- (48) (a) Manring, L. E.; Foote, C. S. *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 1257-1259; (b) Michael H., Fisch, J. C. Gramaina, N. D. J. A. Olesen, *Chemical Communications*, **1971**, 663; (c) M. J. Thomas, C. S. Foote, *Photochem. Photobiol.* **1978**, *27*, 683; (d) C. I. Gu C.S Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1982** *104*, 6060.
- (49) (a) Martínez Claudia G., Annette Neuner, Cristina Martí, Santi Nonell, André M. Braun, Esther Oliveros, *Helvetica Chimica Acta* **2003**, *86*, 384-397; (b) Scurlock, R. D.; Nonell, S.; Braslavsky, S. E.; Ogilby, P. R., *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 3521; (c) Gorman, A. A.; Rodgers, M. A. J. *Singlet Oxygen*; Scaiano, J. C., Ed.; CRC Press: Boca Raton, Florida, **1989**; Vol. II, 229; (d) Wilkinson, F.; Helman, W. P.; Ross, A. B., *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1995**, *24*, 663; (e) Schmidt, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6983; (f) Salokhiddinov, K. I.; Byteva, I. M.; Gurinovich, G. P. *Zh. Prikl. Spektrosk.* **1981**, *34*, 892; (g) Merkel, P. B.; Kearns, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7244; (h) John R. Hurst, Gary B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105* (18), 5756-5760; (i) M.A.J. Rodgers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983** *105*, 6201; (j) R. Schmidt and H. D. Brauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1987** *109*, 6976; (l) R. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6983; (m) M. Okamoto, F. Tanaka, H. Teranishi, Pressure Effect on the Lifetime of Singlet Oxygen in Solution, *J. Phys. Chem.*, **1990**, *94*, 669-672; (n) Nonell, S. *Reactive Oxygen Species*; Jori, G., et al., Ed.; Plenum Press: New York, **1994**, 29.
- (50) (a) Baier J., M. Maier, R. Engl, M. Landthaler, W. Baumler, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 3041; (b) E. Vittorino, G. Giancane, S. Bettini, L. Valli, S. Sortino, *J. Mater. Chem.*, **2009**, *19*, 8253; (c) G. Giancane, L. Valli, S. Sortino, *Chem. Phys. Chem.*, **2009** *10*, 3077; (d) R.C. Olivares, G. Gunther, A.L. Zanocco, E. Lemp, *J. Photochem. Photobiol. A*, **2009**, *207*, 160; (e) C.T. Poon, S.S. Zhao, W.K. Wong, D.W.J. Kwong, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 664; (f) A.P. Trushina, V.G. Goldort, S.A. Kochubei, A.V. Baklanov, *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *485*, 11.
- (51) Furui E., N. Akai, A. Ida, A. Kawai, K. Shibuya, *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, *471*, 45.
- (52) Adam W., D.V. Kazakov, V.P. Kazakov, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3371.
- (53) Wolfgang Spiller, Holger Kliesch, Dieter Wöhrle, Steffen Hackbarth, Beate Röder, Günter Schnurpfeil, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **1998**, *2*, 145.
- (54) Matheson I.B.C., *Photochem. Photobiol.* **1979**, *29*, 87.
- (55) Gross E, B Ehrenberg, F M Johnson, *Photochemistry and Photobiology* **1993**, *57*, 808-813.
- (56) (a) Fuke, K., Ueda, M., and Itoh, M., *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *76*, 372-374; (b) G. Rossbroich, N.A. Garcia and S.E. Braslavsky. *Journal of Photochemistry*, **1985**, *31*, 37-47.

- (57) Arnaut L. G., R. A. Caldwell, J. E. Elbert, L. A. Melton, *Rev. Sci. Instruments*, **1992**, 63, 5381-5389; (b) S.E. Braslavsky and G.E. Heibel, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1381-1410; (c) Lewis J. Rothberg, John D. Simon, Mark Bernstein and K. S. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3464.
- (58) (a) Sang M., F. Ma, J. Xie, X.B. Chen, K.B. Wang, X.C. Qin, W.D. Wang, J.Q. Zhao, L.B. Li, J.P. Zhang, T.Y. Kuang, *Biophys. Chem.* **2010**, 146, 7; (b) S.T. Oikawa, S.J. Oikawa, J.Y. Hirayama, K. Hirakawa, S. Kawanishi, *Photochem. Photobiol.* **2009**, 85, 1391.
- (59) Keisuke Hasegawa, Kenji Yamada, Ryouji Sasase, Ryota Miyazaki, Azusa Kikuchi, Mikio Yagi *Chemical Physics Letters* **2008**, 457, 312–314.
- (60) Haiyan Wu, Qijun Song, Guoxia Ran, Xiaomu Lu, Baoguo Xu, *Trends in Analytical Chemistry*, **2011**, 30, 133-141.
- (61) *Frimer, A.A. Chem. Rev.* **1979**, 79, 359-387.
- (62) *Wasserman, HH, and Ives, JL, Tetrahedron* **1981**, 37, 1825-1852.
- (63) *Clennan E. L. Tetrahedron* **1991**, 47, 1343-82.
- (64) *Clennan E.L., A. Pace, Tetrahedron*, **2000**, 56, 9151-9179.
- (65) *Clennan E.L., A. Pace, Adv. Oxygenated Processes*, **1988**, 1, 85-122.
- (66) *Clennan E. L., Nagraba K. J. Am. Chem.* **1988**; 110, 4312-4318.
- (67) *Matsumoto, M.; Dobashi, S.; Kuroda, K.; Kondo, K. Tetrahedron* **1985**, 41, 2147-2154.
- (68) *Schenck, G. O., German Patent 933925, Dec 24, 1943.*
- (69) *A. Schonberg, Preparative Organic Photochemistry* **1958**, Springer, Berlin.
- (70) *Porter, NA In Organic Peroxides* **1992**; Ando, W., Ed.; Wiley: Chichester, 157.
- (71) *Adam W., M. Richter, Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 57-62.
- (72) *Adam and M. J. Richter, Synthesis* **1994**, 176-180.
- (73) *Adam W. and P. Klug, Synthesis*, **1994**, 557-559.
- (74) *Prein, M.; Adam, W. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 477-494.
- (75) (a) *Yamaguchi K., S. Yabushita, T. Fueno and K. N. Houk, J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103,5043-5046; (b) *A. G. Davies and C. H. Schiesser, Tetrahedron* **1991**, 47, 1707-1726.
- (76) *L. B. Harding and W. A. Goddard, J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 439-449.
- (77) *Hotokna M., B. Roos. P. Siegbahn, J. Am. Chem. Soc* **1983**, 105, 5263-5269.
- (78) (a) *Hurst, J. R.; Wilson, S. L.; Schuster, G. B. Tetrahedron* **1985**, 41, 2191-97; (b) *M. Orfanopoulos , I. Smonou and C. S. Foote, J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3607-3614.
- (79) *Orfanopoulos, M. and L. M. Stephenson, J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1417-1418.
- (80) *L. M. Stephenson and D. E. McClure, J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 3074. (1973).
- (81) *Gorman A. A., I. R. Gould and I. Hamblett, J. Amer. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 7098-7104.
- (82) (a) *Stratakis M., M. Orfanopoulos, Tetrahedron* **2000**, 64, 1595;(b) *Oliver Krebs, Waldemar Adam, Tamer T. El-Idreesy, Axel G. Griesbeck, Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, **2004**, CRC, Volumes 1 & 2, Second Edition Edited by Francesco Lenci and William Horspool, Chapter 8.

- (83) (a) Orfanopoulos M., Sr. M. B. Grdina and L. M. Stephenson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 275; (b) L. M. Stephenson, Mary Jo Grdina and M. Orfanopoulos *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419; (c) Rautenstrauch, V.; Thommen, W.; Schulte-Elte, K.H. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1638 -1643; (d) M. Orfanopoulos, Y. Elemes, M. Stratakis and F. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3180; (e) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4291.
- (84) (a) Kwon, B. M.; Kanner, R. C.; Foote, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 903-906; (b) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7321-7324; (c) Akasaka, T.; Misawa, Y.; Goto, M.; Ando, W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6657-6666; (d) Adam, W. Klug, P. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 3416-3420.
- (85) (a) M. Orfanopoulos, M. Stratakis and Y. Elemes *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4875; (b) M. Orfanopoulos, M. Stratakis and Y. Elemes, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6417; (c) M. Stratakis, M. Orfanopoulos, *Synthet. Comm.* **1993**, *23*, 425.
- (86) (a) Hurst, J. R.; McDonald, J. D.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2065; (b) Houk, K. N.; Williams, P. A.; Mitchell, P. A.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 949.
- (87) (a) Alberti Mariza N. and Michael Orfanopoulos, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10660–10675; (b) Mariza N. Alberti, Michael Orfanopoulos, *Synlett* **2010**, *7*, 999–1026; (c) Rousseau, G.; LePerchec, P.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2517; (d) Lerdal, D.; Foote, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3227; (e) Orfanopoulos, M.; Grdina, S. M. B.; Stephenson, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 275; (f) Schulte-Elte, K. H.; Rautenstrauch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1738.
- (88) (a) Gollnick, K.; Schade, G. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2335; (b) Wassemann, H. H.; Murray, R. W. In *Singlet Oxygen* **1979**, Wasserman, H. H., Ed.; Academic Press: New York, 393.
- (89) Clennan, E. L.; Chen, X. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3124.
- (90) Orfanopoulos, M.; Stratakis, M.; Elemes, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6417.
- (91) Adam, W.; Catalani, L.; Griesbeck, A., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5494.
- (92) (a) Adam, W.; Griesbeck, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1070; (b) Orfanopoulos, M.; Foote, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5991; (c) Ensley, H. E.; Carr, R. V. C.; Martin, R. S.; Pierce, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2836.
- (93) (a) Akasaka, T.; Kakeushi, T.; Ando, W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6633; (b) Akasaka, T.; Misawa, Y.; Goto, M.; Ando, W. *Heterocycles* **1989**, *28*, 445; (c) Adam, W.; Griesbeck, A. *Synthesis* **1986**, 1050.
- (94) Houk, K. N.; Williams, P. A.; Mitchell, P. A.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 949.
- (95) Schulte-Elte, K. H.; Rautenstrauch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1738.
- (96) Jefford, C. W.; Laffer, M. H.; Boschung, A. F.. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8904-8905.
- (97) Jefford, C.W. , A.F. Boschung, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2259.
- (98) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1307-1370.
- (99) (a) Brunker H.-G. and W. Adam, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3976; (b) Adam, W.; Nestler, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6549-6550.; (c) Adam, W.; Nestler, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5041.; (d) Adam, W.; Gevert, O.; Klug, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1681; (e) Adam, W.; Brunker, H.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3008; (f) Bruenker, H.-G.; Adam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3976.



- (100) (a) Griesbeck, A. G.; El-Idreesy, T. T.; Lex, J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10615–10622; (b) G. O. Schenck, *Angew. Chem.* **1952**, 64, 12-28; (c) G. O. Schenck, K. Gollnick, G. Buchwald, S. Schroeter, G. Ohloff, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1964**, 674, 93-117; (d) R. W. Murray Singler O-rixen, **1985**, Eds. H. H. Wasserman, Academic Press, CRC, Boca Raton, FL; (e) K Gollnick, *Adv. Photochem.* **1968**, 6, 1-123; (f) R. W. Denny, A. Nickon, *Org. React. i N Y* ) **1973**, 20, 133-336; (e) K. Gollnick, F. Frenken. G. Schade, G. Dorhofer, *Ann. NY Acad. Sci.* **1970**, 171, 89; (f) K. H. Schulte-Elte, M. Gadola, B. L. Miiller. *Hele. Chim. Acta* **1971**, 54, 1870-1880.
- (101) Erman, W. F. *Chemistry of the Monoterpenes: An Encyclopedic Handbook* **1985**, M. Dekker: New York; (b) Kurt Bauer, Dorothea Garbe, Horst Surburg, *Common fragrance and flavor materials*, 3rd edn, by. Wiley-VCH, Weinheim.
- (102) Kraft P., J.A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Fráter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2980.
- (103) Pickenhagen W., D. Schatkowski, *US Patent 5 892 059* **1999**, to Dragoco Gerberding & Co., Aktiengesellschaft..
- (104) Oelgemöller M., C. Jung, J. Ortner, J. Mattay, E. Zimmermann, *Green. Chem.* **2005**, 7, 35.
- (105) Griesbeck A.G., T.T. El-Idreesy, A. Bartoscheck, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 245.
- (106) (a) Griesbeck A.G., A. Bartoschek, *Chem. Commun.* **2002**, 1594; (b) S.A. Chavan, W. Maes, L.E.M. Gevers, J. Wahlen, I.F.J. Vankelecom, P.A. Jacobs, W. Dehaen, D.E. De Vos, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6754; (c) M.J. Fuchter, B.M. Hoffman, A.G.M. Barrett, *J. Org. Chem.* **71** **2006**, 724; (d) A.G. Griesbeck, A. Bartoschek, J. Neudorfl, C. Miara, *Photochem. Photobiol.* **2006**, 82, 1233; (e) S. Meyer, D. Tietze, S. Rau, B. Schafer, G. Kreisel, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2007**, 186, 248.
- (107) Sigma-Aldrich, *Fine Chemicals, Flavors and Fragrances*, International Edition, **2001-2002**.
- (108) Chabarde P. s, C. Grard, C. Schneider, *US Patent 3925485* **1975**.
- (109) Adam W., B. Nestler, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1051.
- (110) Fritzsche J.C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1867**, 64, 1035.
- (111) Gollnick, K., Schenck, G. O., *1,4-Cycloadditions Reactions* **1967**, (Hammer, J., ed.), Academic Press, New York.
- (112) (a) Bloodworth, A. J.; Eggelte, H. J. *Singlet Oxygen* **1985**; Frimer, A. A., Ed.; CRC, Press: Boca Raton, FL,; Vol. 2, 93.; (b) Gollnick, K.; Kuhn, H. J. *Singlet Oxygen* **1979**; Wasserman, H. H., Murray, R. W., Eds.; Academic Press: New York, 287.
- (113) (a) Adam Waldemar, Michael Prein, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 275-283; (b) Maciej Bobrowski, Adam Liwo, Stanisław Ołdziej, Danuta Jeziorek, Tadeusz Ossowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8112-8119.
- (114) Van den Heuvel, C. J. M.; Verhoeven, J. W.; de Boer, T. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1980**, 99, 280-284.
- (115) (a) Clennan, E. L.; Mersheikh-Mohammadi, M. E. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1321-1322. (b) Clennan, E. K.; Mersheikh-Mohammadi, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7112-7118.
- (116) (a) Adam, W.; Rebollo, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3049-3052; (b) O. Shea, K. E.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7167-7170.

- (117) (a) Hasty, N. M.; Kearns, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3380-3381; (b) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2338-2339; (c) Gorman, A. A.; Lovering, G.; Rodgers, M. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3050-3055.
- (118) (a) Denny, R. W.; Nickon, A. *Org. React. (N.Y.)* **1973**, *20*, 133-336; (b) Adam, W.; Griesbeck, A. *Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* **1995**; CRC, Horspool, W. M., Song, P.-S., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 311.
- (119) (a) Barltrop, J. A.; Coyle, J. D. *Excited States in Organic Chemistry* 1975; John Wiley & Sons: London, 101; (b) Suppan, B. *Chemistry and Light* **1994**; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 87.
- (120) (a) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3303-3306.
- (121) (a) Rio, G.; Berthelot, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 1664-1667; (b) Rigaudy, J. Capdevielle, J.; Combrisson, S.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2757-2760.
- (122) Rigaudy J., P. Capdevielle, S. Combrisson, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2757, 430.
- (123) Rio, G.; Berthelot, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 1664-1667.
- (124) Adam W, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 619.
- (125) K. H. Schulte-Elte, B. Willhalm and G. Ohloff. *Angew Chem.* *8*, 985 (1969)
- (126) Rigaudy, S. *Pure Applied Chem.* **1968**, *16*, 169.
- (127) Lightner, D.A.; Pak, C.-S., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2724.
- (128) Vernin, G. S. Treppendahl, and J. Metzger, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 284.
- (129) (a) Ayer, W. A. L.M. Browne and S. Fung. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3276; (b) Y. Honwa and Y. Ban, *Heterocycles* **1977**, *6*, 129.
- (130) Barrett H. C. and G. Buchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5665.
- (131) Matsumoto M. and K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2259.
- (132) (a) Duchstein H.-J. and G. Wurm, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1984**, *317*, 809; (b) G. Wurm and U. Geres, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1985**, *318*, 913; (c) R. Song, A. Sorokin, J. Bernadou and B. Meunier, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 673.
- (133) Thomson R. H., *Naturally Occurring Quinones* **1971**, Academic Press, London and New York.
- (134) Stevens R. V. and A. P. Vinogradoff, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4056.
- (135) (a) Lissi E. A., M. V. Encinas, E. Lemp and M. A. Rubio, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 699; (b) H. Quast, T. Dietz and A. Witzel, *Liebigs Ann.* **1995**, 1495; (c) S. Croux, M.-T. Maurette, M. Hocquax, A. Anaides, A. M. Braun, E. Oliveros, *New J. Chem.*, **1990**, *14*, 161.
- (136) Murtinho Dina, Marta Pineiro, Mariette M. Pereira, António M. d'A. Rocha Gonsalves, Luís G. Arnaut, Maria da Graça Miguel and Hugh D. Burrows, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 2441-2447.
- (137) (a) Ficini, J.; Barbara, C.; Ouerfelli, O.; *Heterocycles* **1989**, *28*, 547-555; (b) Ogilby, P. R. & Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3423-3430; (c) Clennan, E. L.; Nagraba, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 294-296.
- (138) Kopecky, K. R.; Mumford, C.; *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 709.

- (139) (a) Bartlett P.D. and A.P. Schaap *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3223-3225; (b) S. Mazur and C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3225-3226; (c) Clennan, E. L.; L'Esperance, R. P. *Tetrahedron Lett.* 1983, 4291; (d) Clennan, E. L.; L'Esperance, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5178-5182; (e) Clennan, E. L.; Lewis, K. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2475-2478; (f) Clennan, E. L.; Nagraba, K. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 294-296; (g) Clennan, E. L.; Nagraba, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4312-4318.
- (140) Wieringa J.H., J. Strating, H. Wynberg, and W. Adam, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 169.
- (141) (a) Einaga, Hiroyuki; Nojima, Masatomo; Abe, Manabu; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 17, 2507-2512; (b) Asveld, E. W. S.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3644-3646.
- (142) (a) Schaap A. P, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1757; (b) T. Wilson, E.D. Golan, M.S. Harris, A.L. Baumstark *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98 (6), 1086.; (c) K. A. Zaklika, P. A. Burns, and A. P. Schaap, *J. Amer. Chem. Soc.* **1978**, 100, 318; (d) K. A. Zaklika, A. L. Thayer, A. P. Schaap, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4916.
- (143) Mumford, C. *Chem. Brit.* **1975**, 11, 402. 41.
- (144) (a) Bachi, G., Wuest, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 294; (b) KR Kopecky, JE Filby, C. Mumford, PA Lockwood, J.-Y. Ding, *Can. J. Chem.*, **1975**, 53, 1103; (c) P. R. Story, E. A. Whited, J.A Alford, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2143.
- (145) Richardson W. H., F. C. Montgomery, M. B. Yelvington and HE O'Neal, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7525.
- (146) (a) Burns P. A., C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4339; (b) Turro, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2261.
- (147) (a) Ihara, M.; Noguchi, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2114; (b) George, M. V.; Bhat, V. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 447; (c) Esser, P.; Pohlmann, B.; Scharf, H-D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2009.
- (148) Wasserman, H. H.; McCarthy, K. E.; Prowse, K. S. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 845.
- (149) Straight, R. C.; Spikes, J. D. In *Singlet Oxygen* **1985**, Frimer, A. A., Ed.; CRC Press: Boca Raton (FL), Vol. IV, 91-143.
- (151) Albini, A.; Fasani, E. *Drugs: Photochemistry and Photostability* **1998**, The Royal Society of Chemistry: Cambridge (UK).
- (152) Burrows, H. D.; Canle, M. L.; Santaballa, J. A.; Steenken, S. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **2002**, 67, 71.
- (153) Akasaka, T.; Ando, W. In *Organic Peroxide* **1992**, Ando, W., Ed.; John Wiley: New York, 599-659.
- (154) Rabek, J. F. *Singlet Oxygen* **1985**; Frimer, A. A., Ed.; CRC Press, Boca Raton (FL), Vol. IV, 1.
- (155) (a) Latch, D. E.; Stender, B. L.; Packer, J. L.; Arnold, W. A.; McNeill, K.; *Environ. Sci. Technol.* **2003**, 37, 3342; (b) H. Hjorth Tonnesen, *The Photostability of Drugs and Drug Formulations* **1996**, (Ed. H. H. Tonnesen), Taylor & Francis, London.
- (156) Castañeda F., A.L. Zanocco, M. Meléndrez, G. Günther, E. Lemp, *Journal of Photochemistry and Photobiology A* **2004**168, 175-183.

- (157) Feringa, B.L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, 106, 469.
- (158) Clennan E.L. and M.E. Mehrsheikh-Mohammadi *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983), p. 5932.
- (159) Matsuura, T.; Saito, I. In *Photochemistry of Heterocyclic Compounds* **1976**; Buchardt, O., Ed.; John Wiley: New York, 456-523.
- (160) Tian, J.-Z.; Zhang, Z.-G.; Yang, X.-L.; Fun, H.-K.; Xu, J.-H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8230.
- (161) Furia' Bellanca. Fenaroli's *Handbook of Flavor Ingredients* **1975**, 2nd Edition, CRC Press, Inc., 18901 Cranwood Pkwy., Cleveland, OH, vol.2, 55.
- (162) Maga, J. A. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **1976**, 8, 1.
- (163) Maga, J. A. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **1979**, 11, 355.
- (164) Schenck, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 584, 156.
- (165) Schenk, G.O. *Ger. Offen. No.* 881193 **1953**.
- (166) Schenck G. O, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 584, 156.
- (167) Stevens M.A., *U.S.Pat.* 2.859.218 (4.11.1958).
- (168) F.W., Machado-Araujo and J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1969-1972.
- (169) DeGraw J.I., *Tetrahedron* **1972**, 28, 967.
- (170) Schroeter, S.; Appel, R; Brammer, R. and Schenck, G., *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **1966**, 42.
- (171) Doerr, I. L.; Willette, R. E. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3878.
- (172) Bolz G, Wiersdorff, *BASF DE* 2111119, **1972**.
- (173) *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 151883.
- (174) Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2057-2068.
- (175) Jensen F. *J. Org. Chem.* **57** (1992) 6478-6487.
- (176) Tsuji S, Kondo M, Ishiguro K, Sawaki Y. *J. Org. Chem.* **1993**; **58**, 5055.
- (177) Bernstein R., CS Foote, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 7244;(b) Shi, Y. R.; Gan, L. B.; Wei, X. L.; Jin, S.; Zhang, S.; Meng, F. Y.; Wang, Z. M.; Yan, C. H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 667.
- (178) M. Selke, L. Rosenberg, J.M. Salvo, C.S. Foote, *Inorg. Chem* **1996**, 35, 4519.
- (179) (a)RW Redmond, JN Gamlin *Photochem. Photobiol* **1999**, 70, 391; (b) Al-Saigh HY, Kemp T. *J Chem Soc Perkin Trans* **1983** 2, 615; (c) Flamigni L. *J Chem Soc Faraday Trans* **1994** 90, 2331(d) Carmichael I, Helman WP, Hug GL *J Phys Chem Ref Data* **1987** 16, 239. R. W. Redmond and J. N. Gamlin, *Photochemistry and Photobiology*, **1999** 70( 4), 391-475.
- (180) (a) Wilkinson F. and A.A. Abdel-Shafi. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 5425; (b) McGarvey, D. J.; Szekeres, P. G.; Wilkinson, F. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 199, 314; (c) Grewer, C. and Brauer, H.-D.. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 4230-4235; (d) Olea, A. F.; Wilkinson, F. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 4518-4524.
- (181) (a)Gutiérrez, S.G. Bertolotti, M.A. Biasutti, A.T. Soltermann and N.A. García. *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 423; (b) Eric P. Estey á Kevin Brown á Zhenjun Diwu Jixiang Liu á J. William Lown á Gerald G. Miller Ronald B. Moore á John Tulip á Malcolm S. McPhee *Cancer Chemother Pharmacol* (1996) 37: 343-350
- (182) Diwu, Z. j. *Photochem. Photobiol.* **1995**, 61, 529-539.
- (183) (a) Darwent R, P. Douglas, A. Harriman, G. Porter, and MC Richoux, *Coord. Chem. Rev.*, **1982**, 44, 83;

- (b) Joselito N.; André R. da Silva; Alessandra C. Pelegrino; Antonio C. Tedesco; Renato A. Jorge *Applied Cancer Research* **2005**; 25(3),142-150; (c)Francis Wilkinson, W. P.Helman, Alberta B. Ross *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1993**,22( 1);(d) Marta Pineiro, Mariette M. Pereira, A.M.d'A. Rocha Gonsalves, Luis G. Arnaut, , Sebastião J. Formosinho *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2001**138 147–157.
- (184) Quast, H., Dietz T., Witzel, A. *Liebigs Ann.* 1995, 1495.
- (185) *Phthalocyanines - Properties and Applications*, **1996**, Leznoff, C. C. and Lever, A. P. B., Eds.; VCH, New York.
- (186) Soncin M., *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1998**, 42, 202.
- (187) Demas J.N., E.W. Harris, R.P. McBride, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3547.
- (188) Garcia-Fresnadillo D., Y. Georgiadou, G. Orellana, A.M. Braun, E. Oliveros, *Helv. Chem. Acta* **1996**, 79, 1222.
- (189) Griesbeck A. G., TT El-Idreesy, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2005**, 4, 205.
- (190) (a) Van Laar F. M. P. R., F. Holsteyns, I. F. J. Vankelecom, S. Smeets, W. Dehaen, P. A. Jacobs, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2001**, 144, 141 –151; (b) A.W. Jensen, C. Daniels, *J. Org. Chem.* **2003**,68, 207–210; (c) A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, A. Bartoschek, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 245–251; (d) V. Latour, T. Pigot, P. Mocho, S. Blanc, S. Lacombe, *Catal. Today* **2005**, 101, 359–367; (e) J. Wahlen, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, P. L. Alsters, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 152 –164.
- (191) Joos Wahlen, Dirk E. De Vos, and Pierre A. Jacobs,p. l. alsters, *Adv Synth Catal.* **2004**, 346,152
- (192) Campestrini, S.; Meunier, B. *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 1999.
- (193) Le Guern F., C. Bied-Charreton, and J. Faure, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, 130, 753-756.
- (194) (a) E. C. Blossey, D. C. Neckers, A. L. Thayer, A. P. Schaap, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5820; (b) D. C. Neckers, E. C. Blossey, A. P. Schaap, *US Patent 4,315,998*, **1982**; (c) A. P. Schaap, A. L. Thayer, E. C. Blossey, D. C. Neckers, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3741.
- (195) Bourdelande J. L., M. Karzazi, L. E. Dicoio, M. I. Litter, G. M. Tura, E. San Roman, V. Vinent, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1997**, 108, 273.
- (196) (a) Y. deMiguel, T. Rohr, D. C. Sherrington, *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis* **2003**, (Ed. M. R. Buchmeiser), Wiley-VCH, Weinheim, (b) Bart M. L. Dooos,a Ivo F. J. Vankelecom,a and Pierre A. Jacobs, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1413 – 1446; (c)R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2149.
- (197) Toy, P. H.; Reger, T. S.; Garibay, P.; Garno, J. C.; Malikayil, J. A.; Liu, G.-Y.; Janda, K. D. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 117–124.
- (198) Choi, M. K. W.; Toy, P. H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2903.
- (199) (a) Bayer E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 113; (b) B. D. Park, H. I. Lee, S. J. Ryoo, Y. S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 591.
- (200) Li, W.; Yan, B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4092–4097.

- (201) Nowakowska M., M. Kepczynski, K. Szczubialka, *Macromol.Chem. Phys.* **1995**, 196, 2073; (b) M. Nowakowska, M. Kepczynski, *J. Photochem. Photobiol.A: Chem.* **1998**, 116, 251.
- (202) Maldotti A., L. Andreotti, A. Molinari, S. Borisov, V. Vasiliev, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3564.
- (203) (a) Tung C.-H., H. Wang, Y.-M. Ying, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5179; (b) Arumugam, Selvanathan. *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry* **2008**, 199, 242-249.
- (204) Schneider G. v. d. Fecht, D. W'hrle, R. Gerdes, *German Patent 19929053*, **2000**.
- (205) Feng, K.; Wu, L.-Z.; Zhang, L. P.; Tung, C. H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4907-4911.
- (206) Zong, Z.; Kimura, Y.; Takahashi, M.; Yamane, H.; *Polymer* **2000**, 41, 899.
- (207) Bonnett, R. M. A. Krysteva, I. G. Lalov and S. V. Artarsky, *Water Research*, **2006**, 40,1269.
- (208) Corma A., H. Garcia, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1391.
- (209) (a) Peter M. Price, James H. Clark and Duncan J. Macquarrie. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 101-110; (b) K Wilson, A F Lee, D J Macquarrie and J H Clark, *Appl Catal A: General*, **2002**, 228, 127.
- (210) (a) Schmaderer H., P. Hilgers, R. Lechner, B. Konig, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 163; (b) T. Carofiglio, P. Donnola, M. Maggini, M. Rosseto, E. Rossi, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2815; (c) K. Ishii, Y. Kikukawa, M. Shiine, N. Kobayashi, T. Tsuru, Y. Sakai, A. Sakoda, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2975; (d) H. Shimakoshi, T. Baba, Y. Iseki, A. Endo, C. Adachi, M. Watanabe, Y. Hisaeda, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6198; (e) C. Cantau, S. Larribau, T. Pigot, M. Simon, M.T. Maurette, S. Lacombe, *Catal.Today* **2007**,122, 27; (f) K. Feng, R.-Y. Zhang, L.-Z. Wu, B. Tu, M.-L. Peng, L.-P. Zhang, D. Zhao, C.-H. Tung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**,128,14685; (g) N. Kitamura, K. Yamada, K. Ueno, S. Iwata, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2006**,184, 170; (h) T. Hino, T. Anzai, N. Kuramoto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1429.
- (211) (a) Cantau C., T. Pigot, N. Manoj, E. Oliveros, S. Lacombe, *Chem Phys Chem* **2007**, 8, 2344; (b) S. Jockush, J. Sivaguru, N.J. Turro, V. Ramamurthy, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, 4, 403; (c) K.-K. lu, J.K. Thomas, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**71, 55.
- (212) Madhavan D. and K. Pitchumani. *Tetrahedron*, 57 (2001), p. 8391.
- (213) Madhavan, D.; *Pitchumani*, K. *J. Photochem. Photobiol.*, A 2002, 153, 205.
- (214) (a) Maldotti, A.; Molinari, A.; Amadelli, R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3811; (b) Tung, C.-H.;Wu, L.-Z.; Zhang, L.-P.; Chen, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 39.
- (215) Dyer, A. In *An Introduction to Zeolite Molecular Sieves***1988**; J.Wiley & Sons: Bath.
- (216) Stratakis, M. *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 547.
- (217) (a) Li, X.; Ramamurthy, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10666; (b) Stratakis, M.; Froudakis, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1369;(c) Clennan, E. L.; Sram, J. P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6945;(d) Stratakis, M.; Rabalakos, C.; Mpourmpakis, G.; Froudakis, G. E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2839.
- (218) (a) Stratakis, M.; Kalaitzakis, D.; Stavroulakis, D.; Kosmas, G.; Tsangarakis, C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3471;(b) Stratakis, M.; Sofikiti, N.; Baskakis, C.; Raptis, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5433.
- (219) Hedges, A.R.; *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2035-2044.
- (220) Kuroda, Y.; Sera, T.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**,113, 2793.

- (221) Marcella Bonchio; Tommaso Carofiglio; Mauro Carraro; Roberto Fornasier; Umberto Tonellato *Organic letters* **2006**, *8(17)*, 3671- 4.
- (222) Benaglia M., T. Danelli, F. Fabris, D. Sperandio, G. Pozzi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4229–4232.
- (223) Suhas A. Chavan,[Wouter Maes, Lieven E. M. Gevers, Joos Wahlen,[ Ivo F. J. Vankelecom, Pierre A. Jacobs, Wim Dehaen, and Dirk E. De Vos, KGaA, Weinheim. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6754 – 6762.
- (224) Rogers CJ, Dickerson TJ, Wentworth P. Jr, Janda KD. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12140–12144.
- (225) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3217–3273.
- (226) (a) Xia Q.-H., H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603–1662; (b) C. Li, *Catal. Rev.* **2004**, *46*, 419–492; (c) Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385–3466; (d) D. Brunel, N. Belloq, P. Sutra, A. Cauvel, M. Laspéras, P. Moreau, F. Di Renzo, A. Galarneau, F. Fajula, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178–180*, 1085.
- (227) Fabris F., L. Leoni, O. De Lucchi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1223 –1226.
- (228) Hideaki Yoshitake, *New J. Chem.*, **2005**, *29*, 1107.
- (229) (a) Tomiko M Suzuki, Tadashi Nakamura, , Yusuke Akimoto, and K. Yano, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2008**, *280*, 224-232; (b) Li, X.; Ramamurthy, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10666; (c) Kuroda, Y.; Hiroshige, T.; Sera, T.; Shirowa, Y.; Tanaka, H.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1912; (d) Weber, L.; Imiolczyk, I.; Haufe, G.; Rehorek, D.; Henning, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 301; (e) Dussault, P. H.; Eary, C. T.; Lee, R. J.; Zope, U. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2189; (f) Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595.
- (230) (a) Clennan E. L., M. F. Chen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6004; (b) R. Dabestani, J. Higgin, D. Stephenson, I. N. Ivanov, M. E. Sigman, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 10235.; (b) K.-K. Lu, J. K. Thomas, *J. Photochem. Photobiol. A:Chem.* **1993**, *71*, 55.
- (231) Roger L. Clough *Macromolecules* **1989**, *22*, 3624.





## Capítulo 2

### Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

#### 2.1 Introdução

O trabalho que deu origem a este capítulo, parte da dissertação teve por objectivo sintetizar catalisadores heterogéneos que pudessem ser úteis em reacções de fotooxidação por meio de oxigénio singuleto. Para este efeito foi necessário primeiramente seleccionar fotossensibilizadores com boas características fotoquímicas e resistência à degradação. As porfirinas são bons sensibilizadores para a geração de oxigénio singuleto e são correntemente usadas na forma não metalada, em condições homogéneas<sup>1</sup>. No entanto, a sua ligação a matrizes poliméricas não tem sido completamente e adequadamente explorada. Um factor de elevada importância é a estrutura da porfirina, que pode ser decisiva na sua actividade como fotossensibilizador. Daí que desta classe de compostos tenham sido seleccionados alguns derivados que devido às suas características, apresentavam uma boa eficiência de produção de oxigénio singuleto. Sobre estes foram introduzidas diversas modificações estruturais de forma a permitir a sua fixação às matrizes poliméricas, usando um método de pós-modificação das matrizes. O nosso objectivo era obter fotossensibilizadores heterogéneos, protegidos da degradação, que pudessem ser facilmente separados dos produtos em reacções de catálise com oxigénio singuleto e posteriormente reutilizados.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Neste capítulo descreve-se a preparação de fotossensibilizadores heterogéneos por imobilização de porfirinas em diversas matrizes poliméricas e a sua avaliação em reacções de fotooxidação com oxigénio singuleto. Estes catalisadores foram agrupados em dois grandes grupos, em função da natureza orgânica ou inorgânica da matriz polimérica onde foram fixados.

### 2.2 Preparação de fotossensibilizadores heterogéneos baseados em matrizes orgânicas

#### 2.2.1 Síntese de derivados de porfirinas

A estratégia seguida para a preparação dos fotossensibilizadores heterogéneos baseou-se na preparação inicial de porfirinas (simétricas e não simétricas) e posterior transformação destas num derivado clorossulfonado de forma a permitir a ligação, por este grupo, ao suporte previamente aminofuncionalizado.

A síntese de meso-tetraquisarilporfirinas simétricas e não simétricas pode ser efectuada convenientemente a partir de pirróis e aldeídos aromáticos, através de dois tipos de métodos: de um só passo ou de dois passos<sup>2</sup>. O método de um só passo consiste na reacção de um aldeído com pirrol, e sob condições ácidas e oxidantes. No final, a porfirina requerida separa-se muitas vezes por precipitação do meio reaccional, tornando fácil o seu isolamento. O método de dois passos envolve a condensação inicial do aldeído e do pirrol, e sob condições de baixa temperatura, até ser atingido um rendimento máximo de porfirinogénio, e só depois é que a mistura é oxidada ao estado de porfirina através de um agente de oxidação forte. Neste método os rendimentos isolados são, em geral, superiores aos obtidos no método de um só passo.

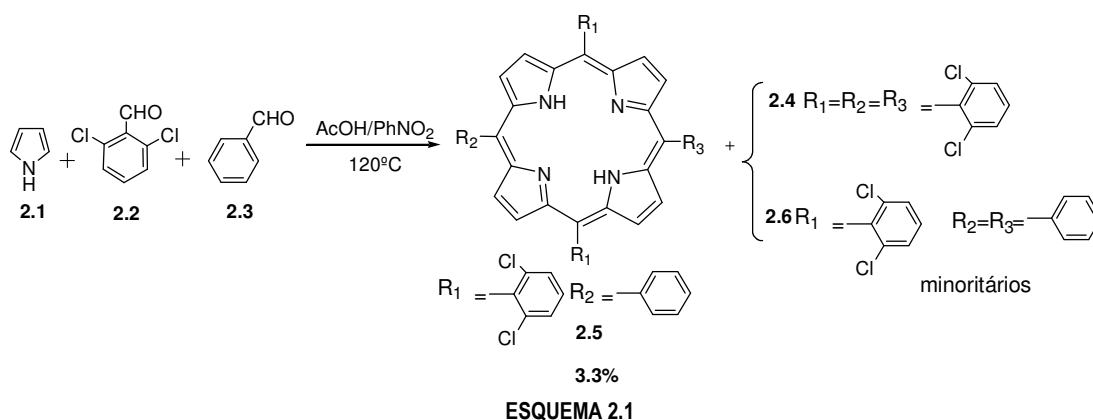
De entre os dois processos descritos foi seleccionado o método de um só passo<sup>2</sup>, devido à vantagem do produto cristalizar directamente da mistura reaccional, sendo possível obter porfirina num estado de elevada pureza (Esquema 2.1). Apesar do rendimento geralmente baixo, o método torna-se mais conveniente, devido à simplicidade e rapidez do procedimento de isolamento.

Na selecção das porfirinas para a imobilização foi tido em consideração o “efeito do átomo pesado”<sup>3</sup> assim como a sua estabilidade no meio reaccional<sup>4</sup>. A presença de átomos de halogéneos nas posições *orto* dos grupos fenilo *meso* promove uma maior activação na geração de oxigénio singuleto<sup>2</sup> e maior estabilidade do macrociclo<sup>3</sup> porfirínico. Adicionalmente, o macrociclo a ligar à matriz polimérica deverá conter um grupo que permita a sua fácil ligação. Para este efeito a reacção escolhida foi a clorossulfonação pois para além de ser uma reacção fácil de executar origina um derivado altamente reactivo. Os produtos clorossulfonados obtidos da reacção de clorossulfonação, são imediatamente colocados a reagir com os polímeros aminofuncionalizados já previamente preparados, cuja síntese será descrita nas secções 2.2.2 e 2.2.3.

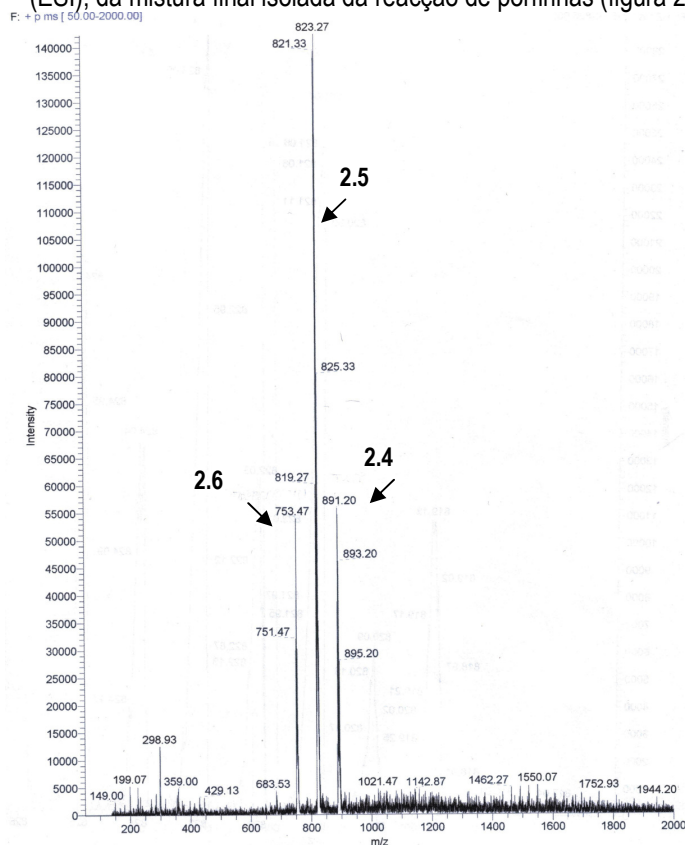
Com o objectivo de efectuar posteriormente a clorossulfonação foram sintetizadas porfirinas simétricas e não simétricas. A porfirina não simétrica preparada (**2.5**) continha substituintes cloro nas posições *orto* nos três

grupos fenilo *meso* e um quarto grupo fenilo sem qualquer substituinte. Esta porfirina foi seleccionada por corresponder ao derivado equivalente para imobilização da porfirina livre tetra(2,6-diclorofenil)porfirina, TDCPP(2.4), que é um dos sensibilizadores mais activos usados em fotooxidações<sup>3,5</sup>.

Na preparação de porfirina não simétrica (2.5) utilizando o método de um só passo, usou-se um equivalente de benzaldeído para quatro equivalentes de 2,6-diclorobenzaldeído, Esquema 2.1, para obter 262 mg de porfirina total ( $\eta=3,3\%$ ), onde se encontra sempre incluída alguma quantidade da porfirina simétrica (2.4) e da porfirina 2.6.



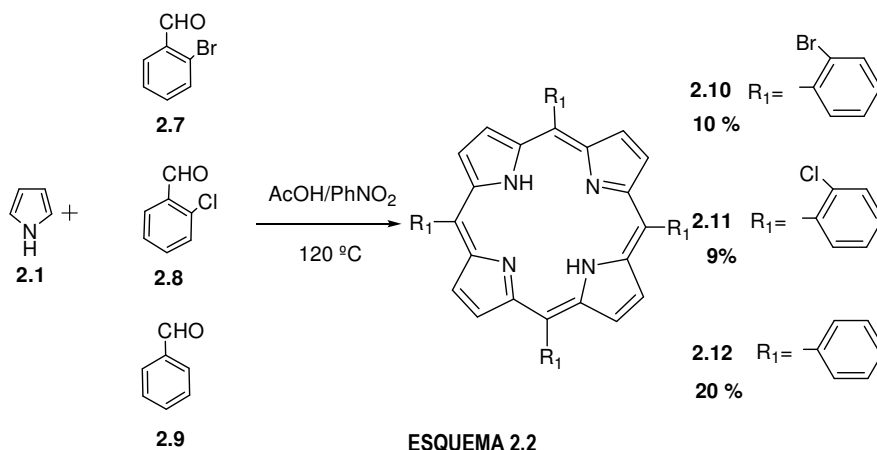
A presença de 2.4 e 2.6 foi comprovado através da análise por espectrometria de massa, por electrospray (ESI), da mistura final isolada da reacção de porfirinas (figura 2.1).



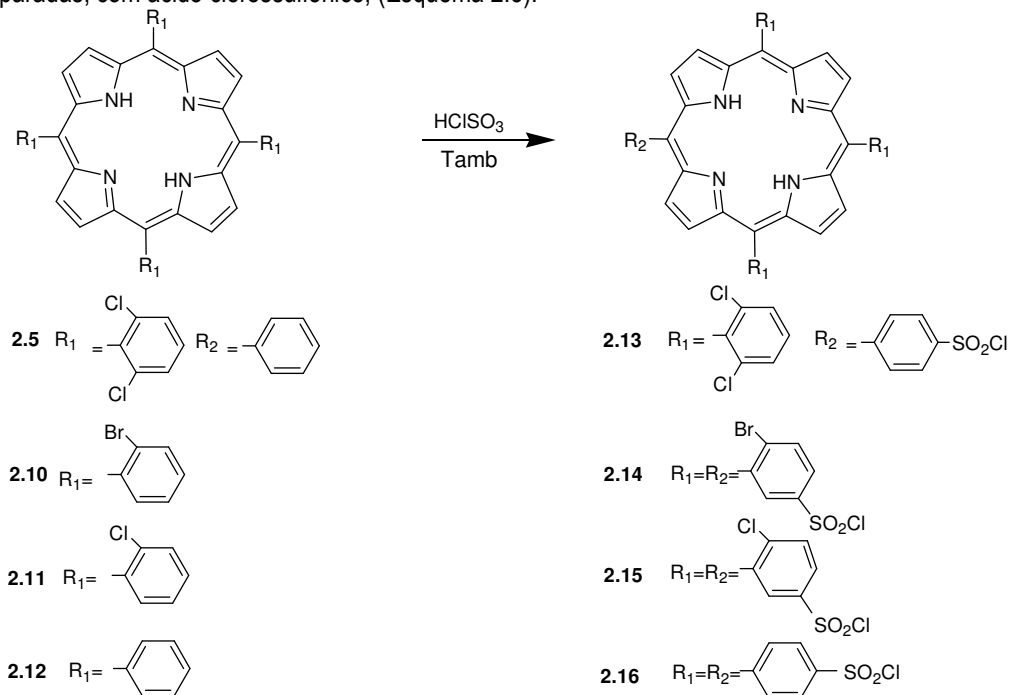
**FIGURA 2.1-** Espectro de massa por electrospray (ESI) da mistura final isolada da reacção de porfirinas relativa ao esquema 2.1

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Para além destas porfirinas, prepararam-se porfirinas simétricas (Esquema 2.2) uma não substituída e outras com átomos de halogéneo bromo e cloro nas posições *orto* dos grupos fenilo *meso*, a partir dos aldeídos correspondentes (2.7 a 2.9). Desta forma, foram preparadas as correspondentes porfirinas monobromada (2.10), monoclorada (2.11) e tetraarilporfirina (2.12), TPP, respectivamente, de modo a observar os seus resultados em fotooxidação. As porfirinas (2.10 a 2.12), são obtidas com rendimentos mais elevados que a (2.5).



A preparação dos derivado clorossulfonados foi efectuada por reacção à temperatura ambiente das porfirinas preparadas, com ácido clorossulfónico, (Esquema 2.3).

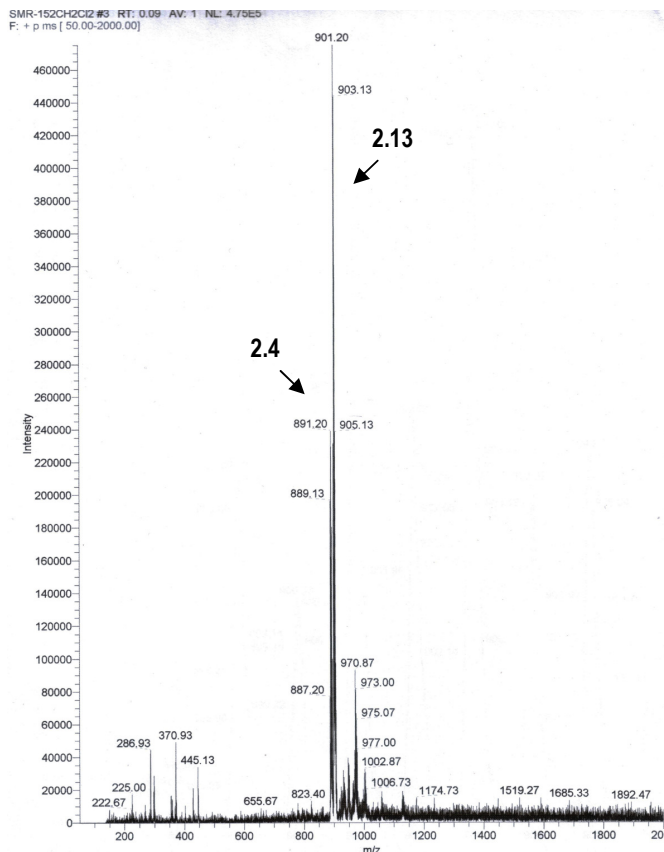


ESQUEMA 2.3

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Deste modo obtêm-se derivados clorossulfonados com diferentes graus de substituição do anel porfirínico.

As diferenças de reactividade entre o anel fenilo e os anéis substituídos com halogéneos permitem efectuar a reacção de clorossulfonação sobre a mistura das porfirinas obtidas na reacção de síntese num só passo. Nomeadamente para a porfirina não simétrica **2.5** esta estratégia, de clorossulfonação, simplifica muito o processo de ligação das porfirinas à matriz polimérica aminada. Pelo facto de apenas o anel não activado ser sujeito à clorossulfonação, isso permite que alguma porfirina **2.4** presente na reacção não se ligue ao polímero e seja eliminada no isolamento. A presença do derivado clorossulfonado **2.13** foi indirectamente detectada através da análise por espectrometria de massa (ESI) da solução de diclorometano utilizada na lavagem do produto final. Na figura 2.2 observa-se principalmente um sinal intenso a 901.20 que corresponde ao  $(M+1)^+$  do derivado clorossulfónico da porfirina não simétrica, resultante de hidrólise de **2.13**, e a porfirina TDCPP (**2.4**) intacta ( $(M+1)^+=891.2$ ).

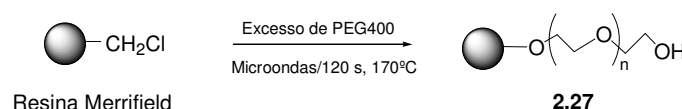


**FIGURA 2.2-** Espectro de massa por electrospray (ESI) da solução de diclorometano utilizada na lavagem do produto final da ligação do macrociclo porfirínico (**2.13**) à matriz polimérica aminada.



## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

No entanto, este tipo de polímeros modificados pode apresentar pior desempenho quando utilizados em solventes polares devido à difícil acessibilidade aos seus locais activos. Nesse sentido, seguiu-se um procedimento descrito para a preparação do polímero híbrido por modificação da superfície Merrifield com poli (etileno glicol) (PEG), um polímero polar e solúvel<sup>11a</sup> (2.27). Este polímero combina a estabilidade física da resina Merrifield com o carácter de solvente do PEG-400 (Esquema 2.5).



ESQUEMA 2.5

Nos polímeros aminofuncionalizados constatou-se que as diferentes aminas originaram valores distintos de incorporação conforme se pode observar na Tabela 2.1. Por exemplo: a 1,6-diamino-hexano apresenta o valor mais baixo enquanto que 1,12-diaminododecano o valor mais alto. Dos valores observados, é ainda possível concluir que, considerando a resina Merrifield com valor típico de cloro de 1.0-1.5 mmol/g (valor referido na embalagem), pode concluir-se que cerca de 1/3 a 1/4 destes grupos foram substituídos.

**Tabela 2.1-** Valores de incorporação de amina(mmol/g) em polímeros Merrifield aminofuncionalizados.

Polímero aminoalquilado	Amina(NH <sub>2</sub> RNH <sub>2</sub> )	Condições de reacção	Valores de incorporação de amina(mmol/g)
2.22	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	DMF/70°C/24 h	0.35
2.23	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	DMF/70°C/24 h	0.52
2.24	R=	DMF/ambiente/24 h	0.40
2.25	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	DMF/50°C/24 h	0.41
2.26	R= -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	DMF/ambiente/24 h	0.42

Para além da análise elemental foi ainda utilizada a técnica de espectroscopia de infravermelho para confirmar a fixação dos grupos amina. Como exemplo, é mostrado na Figura 2.3 o polímero aminofuncionalizado com 1,6-diaminohexano (2.22).

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

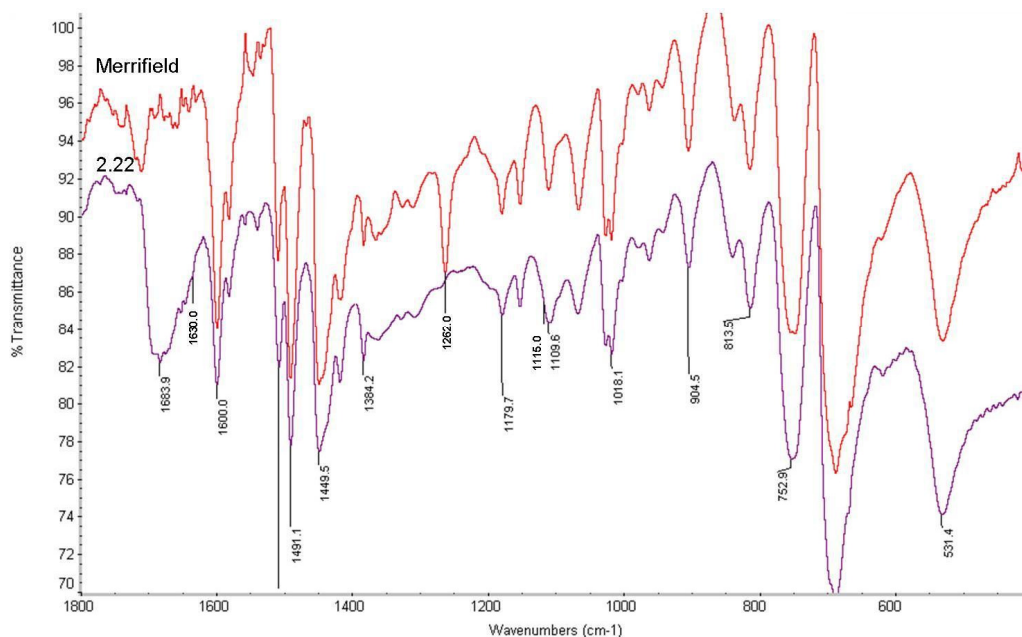


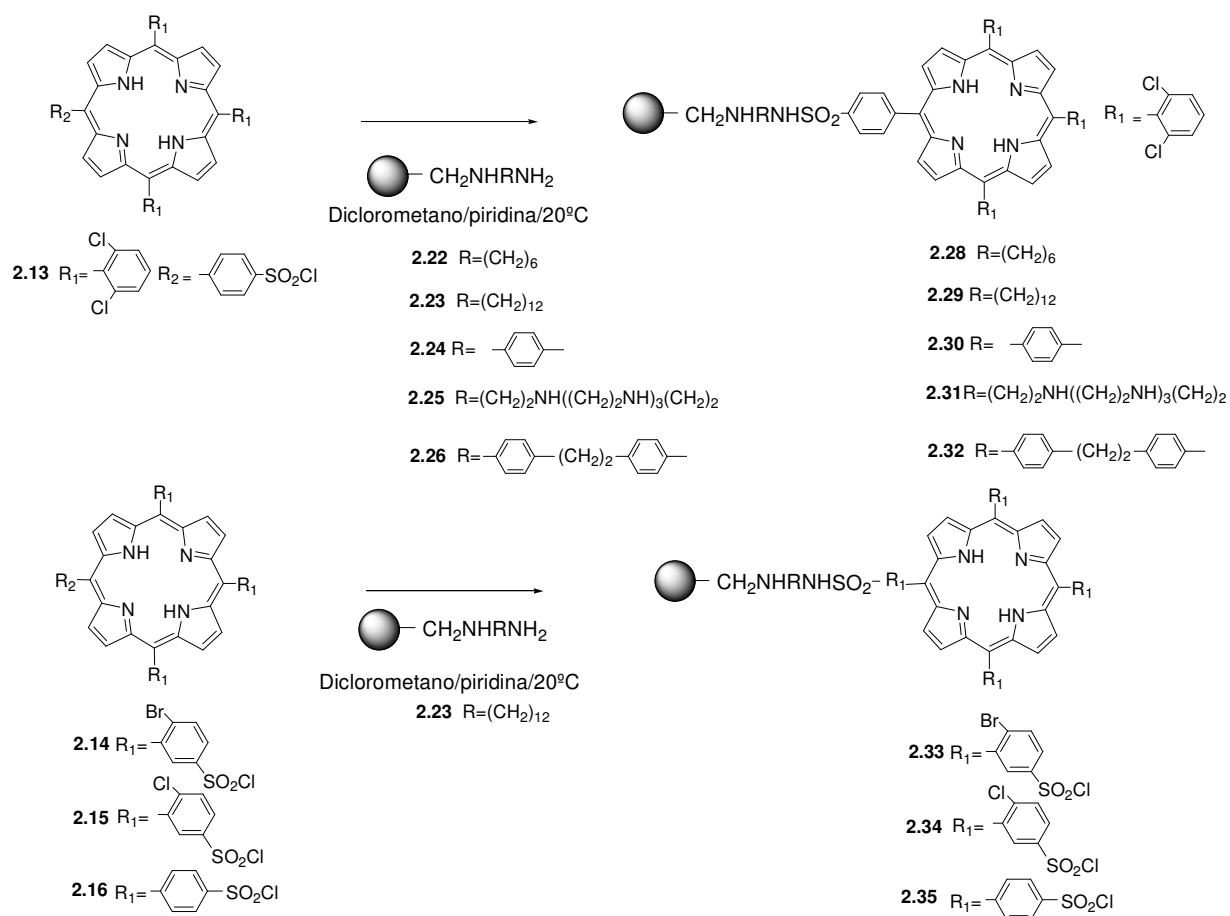
FIGURA 2.3- Comparação dos espectros de infravermelho da resina Merrifield e deste polímero aminofuncionalizado com 1,6-diaminohexano (2.22).

O espectro de infravermelho da resina Merrifield modificada (C6-2.22) mostrou diferenças significativas relativamente ao polímero original Merrifield, como a redução da banda CH<sub>2</sub>-Cl a 1262 cm<sup>-1</sup> e o aparecimento de novas bandas a 1683, 1630 e 1115 cm<sup>-1</sup> devido à presença de grupos NH<sub>2</sub>.

Depois de obtida uma gama diversificada de aminopolímeros, a reacção de cada um destes com os derivados clorossulfonados das porfirinas (secção em 2.2.1), mostrada no Esquema 2.6, permitiu obter um conjunto diversificado de fotossensibilizadores heterogéneos com porfirinas ligadas a polímero Merrifield com diferentes espaçadores (2.28 a 2.35)<sup>11b,c</sup>.

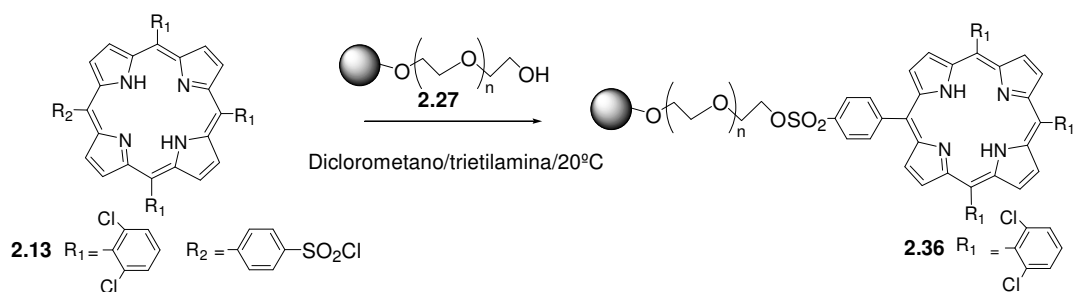


## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação



ESQUEMA 2.6

No caso da resina Merrifield funcionalizada com poli(etileno glicol), **2.36**, a imobilização da porfirina foi efectuada de forma semelhante, por reacção com o derivado clorossulfonado da porfirina **2.13** (secção 2.2.1, Esquema 2.7)



ESQUEMA 2.7

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

De modo a avaliar o papel desempenhado pelo espaçador foi feita uma reacção entre a porfirina clorossulfonada **2.13** e o polímero. Para além deste, foi ainda preparado um fotossensibilizador com a porfirina directamente ligada ao polímero, Figura 2.4, fazendo reagir o produto obtido (**2.13**) da clorossulfonação da mistura de **2.5** e **2.4** com o copolímero aminometilado de poliestireno-divinilbenzeno (PSDV-NH<sub>2</sub>, obtido comercialmente) **2.37**. Devido à ausência de espaçador, este polímero apresenta uma grande proximidade da porfirina ao bloco polimérico.

Para avaliação das possibilidades de interacção entre o derivado clorossulfonado **2.13** e a resina Merrifield efectuámos a reacção entre **2.13** e o polímero Merrifield sem activação. Obtivemos um material que identificámos como **2.38**.

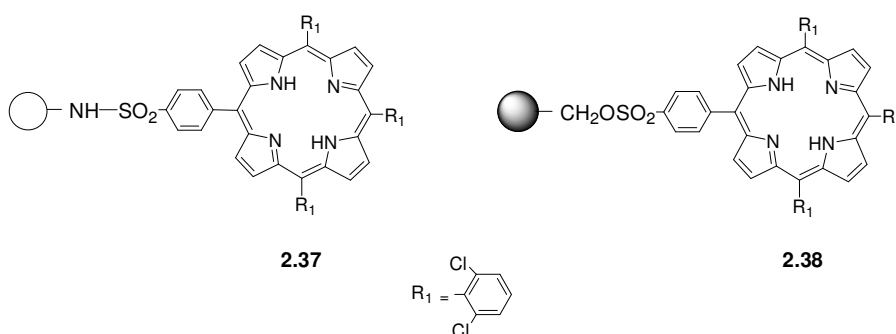


FIGURA 2.4- Representação esquemática da estrutura dos fotossensibilizador **2.37** e **2.38**.

A lavagem deste polímero **2.38** com diclorometano efectuada na preparação do fotossensibilizador foi analisada por espectrometria de massa (ESI<sup>+</sup>), Figura 2.5. Para além de apresentar grande quantidade de TDCPP (**2.4**) por reagir ((M+1)<sup>+</sup>=891.20), revelou a presença da porfirina **2.13** em que o grupo clorossulfonilo de terá sido hidrolisado dando origem a um grupo sulfónico ((M+1)<sup>+</sup>=901.27), sendo este provavelmente o grupo responsável pela ligação com cloro do grupo CH<sub>2</sub>Cl do anel benzílico da resina Merrifield. Mais ainda, a análise do espectro do material polimérico mostrou que a banda CH<sub>2</sub>Cl do grupo benzílico (1264 cm<sup>-1</sup>) estava significativamente diminuída relativamente ao polímero Merrifield original. Para além desta banda, o espectro de infravermelho mostrava ainda a presença de bandas compatíveis com a presença grupos sulfónicos a 1370-1330 cm<sup>-1</sup> e 1200-1145 cm<sup>-1</sup>.

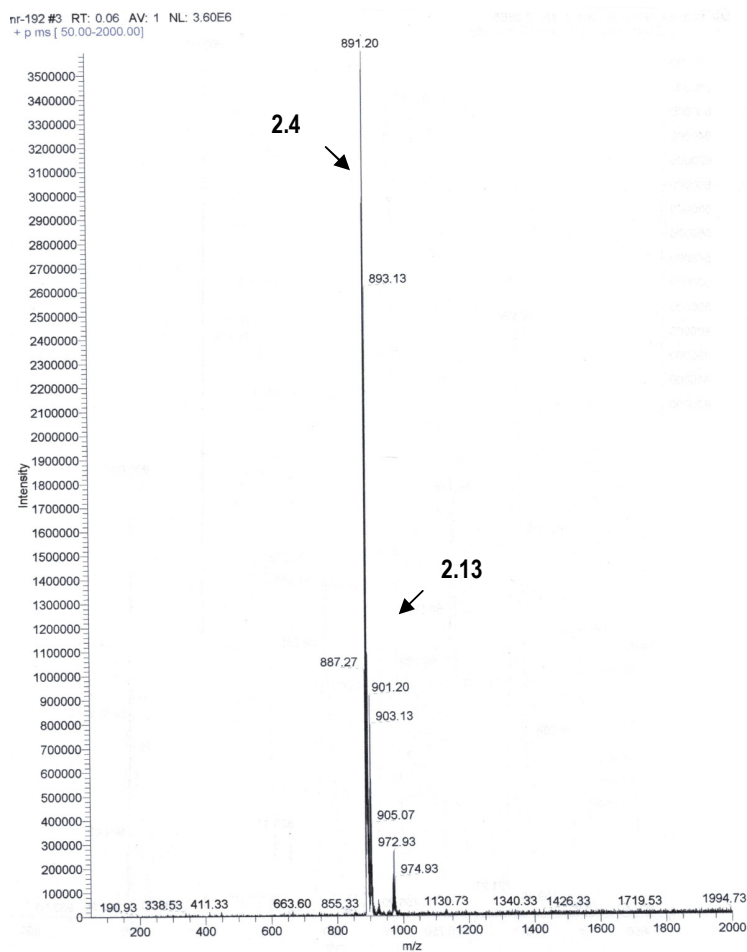


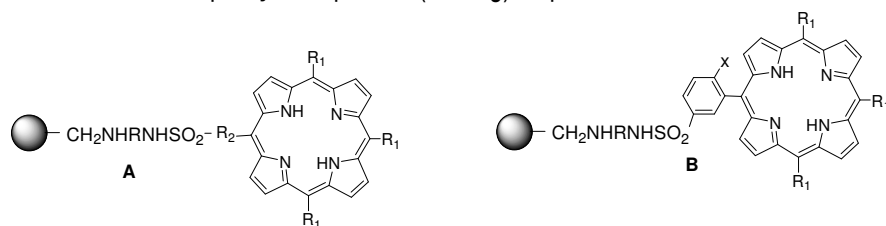
FIGURA 2.5- Espectro de massa por electrospray (ESI) da lavagem com diclorometano do fotossensibilizador heterogéneo (2.38).

Os valores da quantidade de porfirina ligada aos polímeros aminometilados foram calculados a partir do valor do conteúdo total de nitrogénio do polímero, descontando o valor correspondente ao polímero inicial aminoalquilados (Tabela 2.2). No caso polímero aminometilado **2.38** este valor foi calculado directamente dos seus valores de azoto da análise elemental.

Nesta tabela é possível observar que o catalisador com o espaçador mais longo, apresenta o valor mais baixo para a incorporação da porfirina (**2.29**), o que pode ser devido ao grande tamanho da cadeia alquílica do espaçador, em que os dois grupos amina terminais podem reagir com os grupos clorometilo do polímero, deixando poucos grupos amina livres para a reacção com as porfirinas clorossulfonadas, tal como já havia sido sugerido por Evans<sup>12</sup>.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

**Tabela 2.2-** Valores de incorporação de porfirina(mmol/g) no polímero Merrifield.



Polímero-espaçador- porfirina	Espaçador	Porfirina imobilizada R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	Valores de incorporação de porfirina (mmol/g)
2.28 A	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>		0.35
2.29 A	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>		0.036
2.30 A			0.032
2.31 A	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		0.055
2.32 A			0.071
2.33 <sup>a</sup> B	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>		0.021
2.34 <sup>a</sup> B	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>		0.0530
2.35 A	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>		0.040
2.36 A			0.350
2.37 <sup>b</sup> A	-		0.057
2.38 A	-		0.2

<sup>a</sup> R=Cl ou H.; <sup>b</sup> O polímero aqui utilizado foi o copolímero aminometilado de poliestireno divinilbenzeno aminometilado (PSDV-NH<sub>2</sub>).

Esta hipótese é exemplificada para o caso do polímero aminofuncionalizado com cadeia C12 na Figura 2.6.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

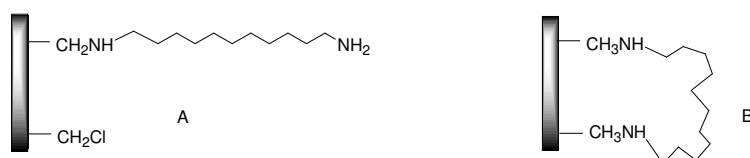
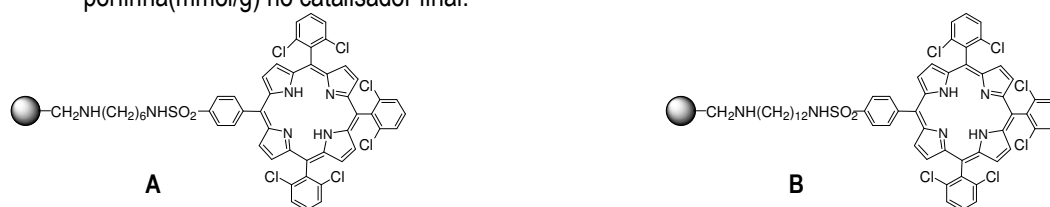


FIGURA 2.6- Dois modos possíveis de ligação da diamina à superfície da resina Merrifield: (A) forma linear e (B) Forma em ponte.

No caso dos fotossensibilizadores **2.33** a **2.35**, que usaram na sua preparação derivados tetraclorosulfonados (**2.14** a **2.16**), observou-se um aumento na concentração da porfirina incorporada no polímero em comparação com o derivado monoclorosulfonado (**2.29**), conforme seria esperado da presença de mais grupos clorossulfonilos. A excepção a esta tendência foi o fotossensibilizador com o derivado de bromo (**2.33**), em que o valor de incorporação acaba por ser o mais baixo. O fotossensibilizador **2.38**, sem o espaçador, apresenta um valor de porfirina incorporada elevado.

Uma vez que para os processos de fotooxidação que pretendíamos implementar seria importante ter catalisadores com elevado grau de incorporação de porfirinas, fomos preparar vários fotossensibilizadores heterogêneos com diferentes valores de concentração de porfirina (Tabela 2.3).

Tabela 2.3- Valores de incorporação de amina(mmol/g) em polímeros Merrifield aminofuncionalizados e de porfirina(mmol/g) no catalisador final.



Polímero-espaçador-porfirina	Espaçador	Valores de incorporação de amina(mmol/g) Polímero aminoalquilado	Valores de incorporação de porfirina (mmol/g)
<b>2.28(A, Merrifield 1.0-1.5mmol/g Cl<sup>-</sup>)</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	0.50	0.29
<b>2.39(A, Merrifield 1.0-1.5mmol/g Cl<sup>-</sup>)</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	0.40	0.084
<b>2.40(B, Merrifield 3.0-3.5mmol/g Cl<sup>-</sup>)</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	0.943	0.11
<b>2.29(B, Merrifield 1.0-1.5mmol/g Cl<sup>-</sup>)</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	0.52	0.036
<b>2.41(B, Merrifield 0.74 mmol/g Cl<sup>-</sup>)</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	0.40	0.130

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

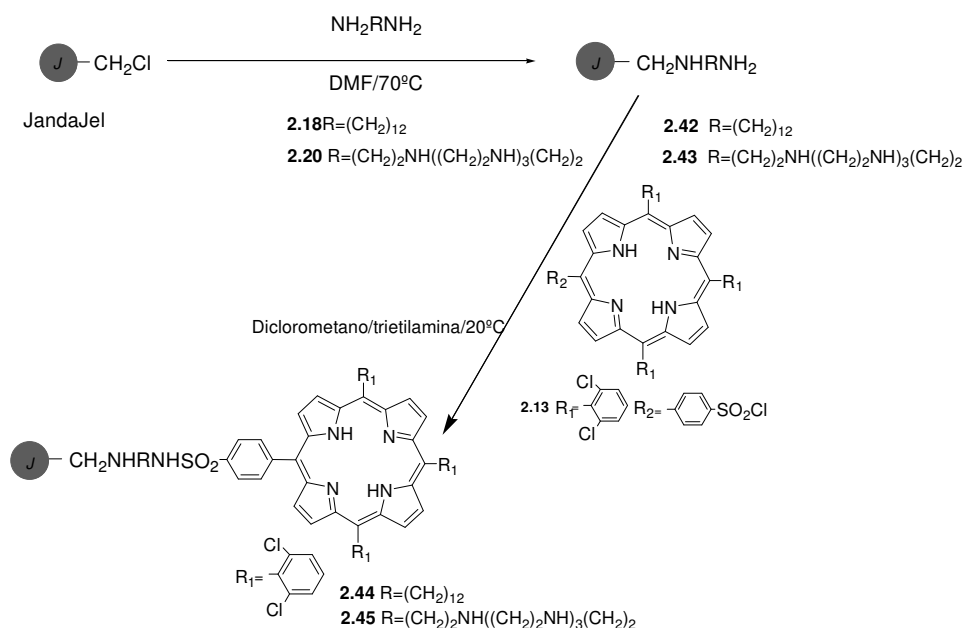
Para isto, foram utilizados dois tipos de procedimentos experimentais. Em primeiro lugar, foram alteradas as condições da reacção para polímero Merrifield aminofuncionalizado (diminuição da quantidade de amina e da temperatura reaccional, de 70 °C para 45 °C) tendo sido obtido um polímero aminofuncionalizado com menor quantidade de 1,6-diaminohexano, ligado e posteriormente um catalisador heterogéneo com valores de incorporação de porfirina menor (**2.39**) relativamente a **2.28**. O outro método baseou-se na utilização de resinas Merrifield com menores concentrações de grupos clorometilo (0.74 mmol de Cl<sup>-</sup>) e maiores (3.0-3.5 mmol de Cl<sup>-</sup>), relativamente a **2.29** (1.0-1.5 mmol/g). No final destas duas aproximações obteve-se o fotossensibilizador heterogéneo de maior concentração em amina no polímero aminoalquilado, partindo de resina de Merrifield com concentrações de grupos clorometilo maiores (3.0-3.5 mmol de Cl<sup>-</sup>), que produziu maior concentração em porfirina (**2.40**) e outro que apesar de menor concentração em amina do polímero base, conforme seria esperado ao utilizar a resina de Merrifield com menores concentrações de grupos clorometilo (0.74 mmol de Cl<sup>-</sup>), produziu um catalisador com concentração de porfirina (**2.41**) superior a **2.29**. A explicação sugerida para este facto, baseou-se na hipótese defendida por Evans, em que os dois grupos amina podem reagir com os grupos clorometilo da resina, no caso de concentrações elevadas de grupos Cl<sup>-</sup>, conduzindo a catalisadores com valores de concentração de porfirina excepcionalmente baixos. Os valores de concentração de porfirina correspondentes a estes catalisadores heterogéneos preparados encontram-se descritos na Tabela 2.3.

### 2.2.3 Síntese de catalisadores heterogéneos baseados em outras matrizes orgânicas

Há alguns anos atrás, foi demonstrado que em resinas de poliestireno mudando o agente reticulante de divinilbenzeno, para compostos maiores e mais flexíveis proporcionava aos materiais um aumento de estabilidade mecânica e permitia a absorção de mais solvente<sup>13</sup>. Nesta linha de trabalho, a resina com o nome de JandaJel, cuja estrutura é baseada em politetrahydrofurano, descrita na Figura 1.8 (C) do Capítulo 1, apresentava-se como opção de outra matriz polimérica orgânica à resina Merrifield. Não sendo conhecidos trabalhos realizados de aplicação de fotossensibilizadores heterogéneos com imobilização de porfirinas com este polímero, decidimos preparar novos catalisadores heterogéneos baseados em resina de JandaJel e avaliar a sua eficiência catalítica em fotooxidações.

O procedimento usado para imobilizar porfirinas na resina de JandaJel, Esquema 2.8, foi em tudo semelhante à utilizada com a matriz Merrifield.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

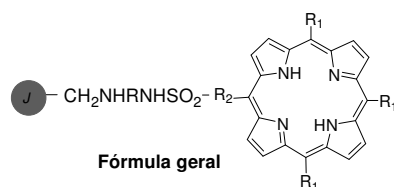


ESQUEMA 2.8

Inicialmente a resina JandaJel foi transformada em polímeros aminoalquilados (**2.42** e **2.43**) através da reacção com excesso de diaminas. Posteriormente, a reacção de cada um destes com os derivados clorossulfonado de porfirinas **2.13** (secção m 2.2.1), deu origem aos fotossensibilizadores heterogéneos **2.44** e **2.45**.

Os valores da quantidade de porfirina ligada aos polímeros aminometilados foram estimados de forma idêntica aos fotossensibilizadores heterogéneos baseados na resina Merrifield (secção 2.2.2), (Tabela 2.3).

**Tabela 2.4-** Valores de incorporação de porfirina (mmol/g) nos polímeros aminoalquilados.



Polímero-espacedor-porfirina	Matriz polimérica	Espacedor ( $\text{NH}_2\text{RNH}_2$ )	Porfirina imobilizada $\text{R}_1, \text{R}_2$	Valores de incorporação de porfirina (mmol/g)
<b>2.44</b>	Jandajel	$\text{R}=(\text{CH}_2)_{12}$	$\text{R}_1 = \text{Cl}$ , $\text{R}_2 = \text{SO}_2\text{Cl}$	0.111
<b>2.45</b>	Jandajel	$\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{NH})_3(\text{CH}_2)_2$	$\text{R}_1 = \text{Cl}$ , $\text{R}_2 = \text{SO}_2\text{Cl}$	0.116

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Para além destes materiais poliméricos de suporte, foram usados outros polímeros orgânicos como matrizes, como forma de tornar compatível a utilização do catalisador preparado com solventes polares e apolares.

Uma das matrizes seleccionadas foi o biopolímero quitosano. O quitosano é um copolímero não tóxico natural e abundante obtido dos crustáceos consistindo em unidades de  $\beta$ -(1,4)-2-acetamida-2-deoxi-D-glucose e  $\beta$ -(1,4)-2-amino-2-deoxi-D-glucose<sup>15</sup> cuja estrutura é mostrada na Figura 1.9 (A). Como produto natural, o quitosano apresenta um número de propriedades únicas como a biocompatibilidade, biodegradabilidade e também hidrofiliçidade que o torna num material muito atractivo como suporte de catalisadores, mesmo até para meio aquoso<sup>16,17</sup>. A sua aplicação na imobilização de porfirinas foi descrita com sucesso no tratamento de águas<sup>18</sup>, servindo-nos como incentivo para aplicação em reacções de fotooxidação de substratos orgânicos. No nosso trabalho as membranas foram preparadas através do método seguido por Krajewska<sup>21</sup>. A preparação posterior do fotossensibilizador heterogéneo a partir da membrana de quitosano foi idêntica à efectuada por Huang<sup>22</sup>, por imersão da membrana do quitosano previamente preparada numa solução diluída de porfirina em THF (TDCPP e TPP, respectivamente). Após lavagens da membrana, agora com porfirina adsorvida, e secagem à temperatura ambiente, obtivemos os fotossensibilizadores com as porfirinas TDCPP e TPP imobilizadas em quitosano com as referências **2.46** e **2.47**, respectivamente.

A concentração da porfirina no polímero foi estimada considerando a quantidade de porfirina usada na sua preparação subtraindo a quantidade perdida nas lavagens, tendo sido obtido 0.11 mmol/g para **2.46** e 0.074 mmol/g para **2.47**.

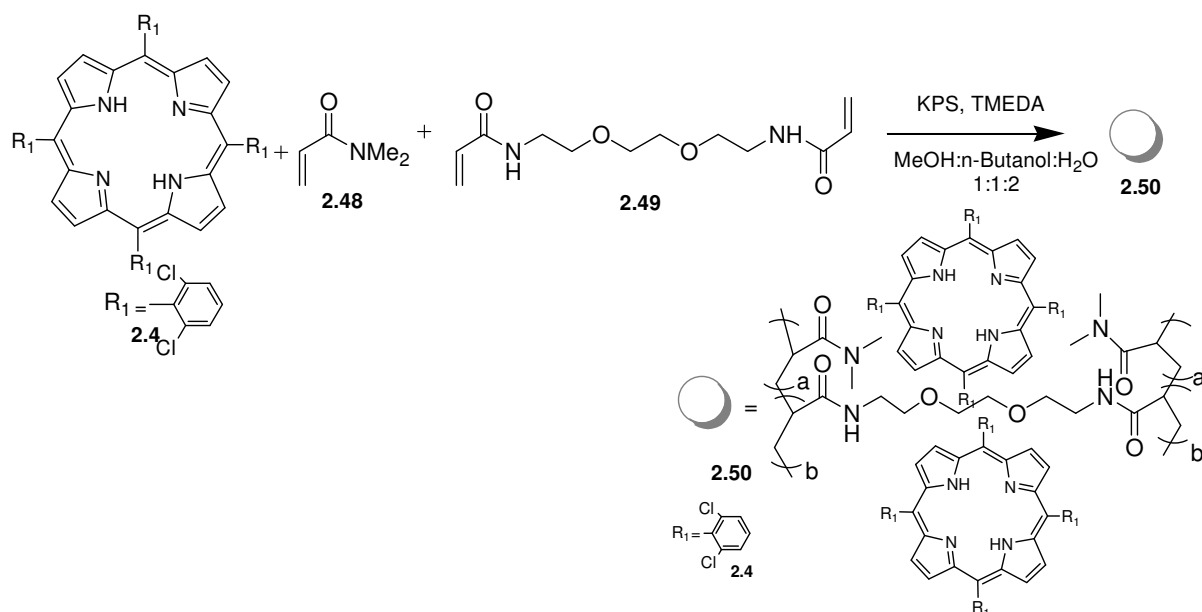
Para além do biopolímero quitosano, foram ainda preparados fotossensibilizadores baseados em hidrogéis de poli(acrilamida) insolúveis. Estes hidrogéis insolúveis de poli(acrilamida) apresentam excelentes propriedades de inchaço quer em solventes apolares (como o diclorometano) e polares (como a água)<sup>23</sup>, podendo ser facilmente preparados a partir de materiais de partida económicos e sob condições reaccionais suaves<sup>24</sup>. O facto de já terem sido utilizados para encapsular e libertar de forma controlada proteínas levou a especular que poderiam ser utilizados como suporte de catalisadores. Mais recentemente foi ainda descrito a funcionalização de hidrogéis com porfirinas e sua aplicação na fotooxidação com oxigénio singuleto<sup>25</sup>. Neste trabalho<sup>25</sup> foram descritas uma aplicação qualitativa e uma reacção de fotooxidação com baixo rendimento de produto, apesar de envolver uma pequena razão substrato/catalisador.

Os nossos fotossensibilizadores heterogéneos foram preparados segundo duas aproximações distintas: encapsulação da porfirina na formação do hidrogel (Esquema 2.9) e incorporação da porfirina como um dos monómeros participantes na formação do hidrogel (Esquema 2.11).

O primeiro fotossensibilizador com porfirina encapsulada **2.50** foi preparado segundo um procedimento idêntico ao descrito por Rogers et al.<sup>25</sup>, excepto que no meio reaccional colocámos a porfirina TDCPP. A reacção foi conduzida num tubo de vidro, a 40°C, onde se colocou *N,N*-dimetilacrilamida (**2.48**), (etilenodioxo)bis[2,2'-(*N*-acriloilamino)etano] (preparado previamente<sup>23</sup>) (**2.49**), persulfato de potássio e porfirina TDCPP(**2.4**) numa mistura de



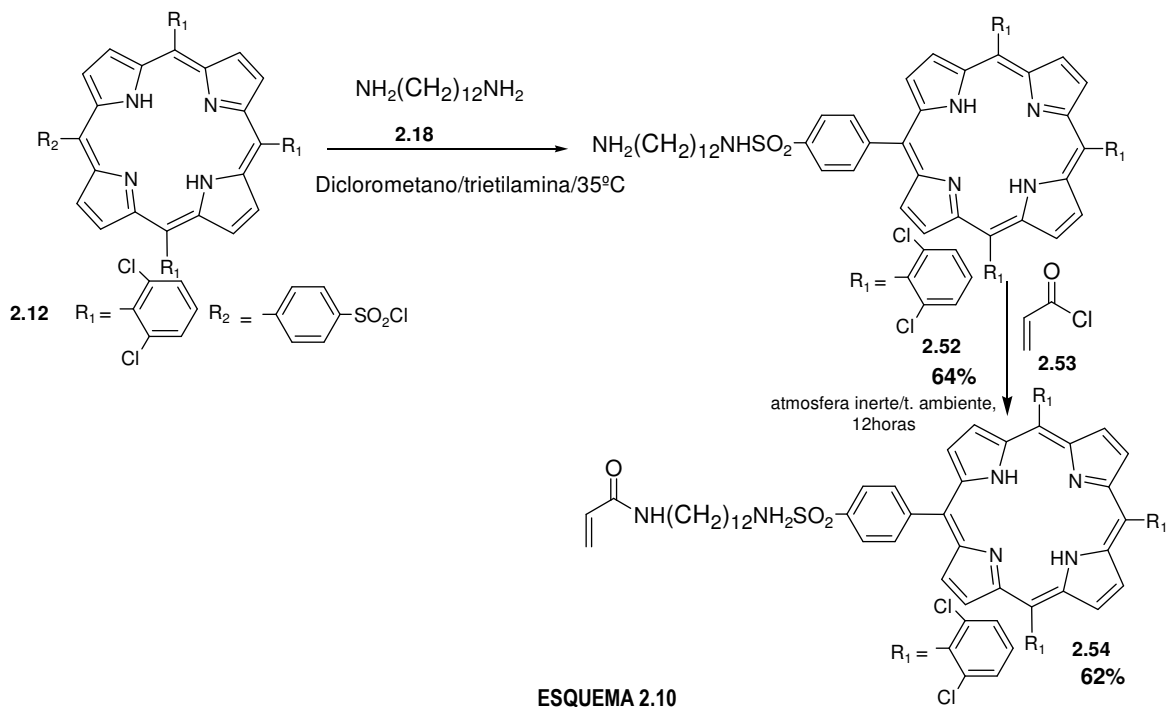
metanol, n-butanol e água. A solução foi desgaseificada e a polimerização iniciada pela adição de *N,N,N',N'*-tetrametiletenodiamina (TMEDA). Aproximadamente uma hora depois a reacção estava completa e o tubo foi partido para recuperação do hidrogel, sendo em seguida lavado e seco. No final por evaporação do diclorometano de lavagem observou-se uma perda de 45% de porfirina inicial, constatando-se que o hidrogel **2.50**, com massa de 2,294 g, ainda apresentava uma cor escura devida à porfirina. A concentração final de porfirina encapsulada no hidrogel foi de 0,021mmol/g, estimada através da diferença entre a quantidade inicial e a perdida pela lavagem do polímero.



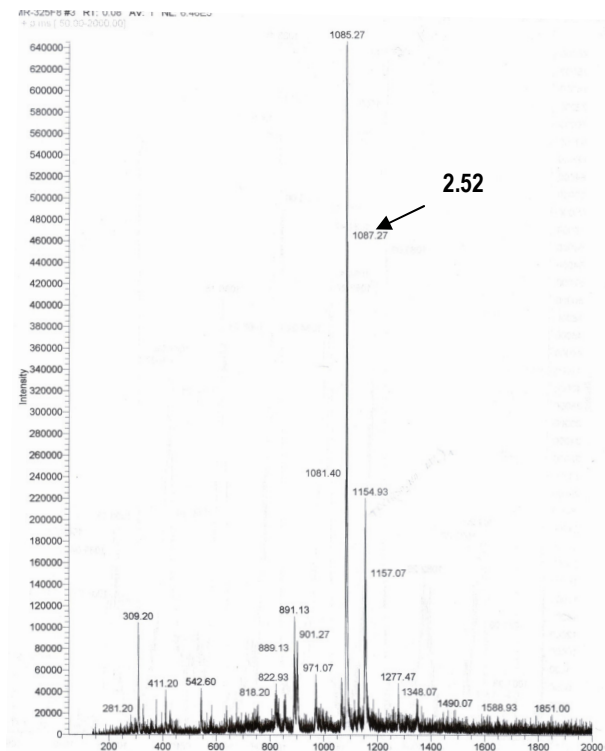
A preparação do hidrogel funcionalizado com a porfirina TDCPP, foi obtida seguindo uma estratégia, descrita no Esquema 2.10, na qual para além de *N,N*-dimetilacrilamida (**2.4**) e de (etilenodioxo)bis[2,2'-(*N*-acrilóilamino)etano] (preparado previamente<sup>23</sup>) (**2.49**) foi adicionado ao meio reaccional TDCPP funcionalizada com um grupo acrílico **2.54**.

A síntese deste monómero é descrita no Esquema 2.10, tendo sido preparado através da reacção inicial da porfirina assimétrica **2.5** com 1,12-diaminododecano **2.18** de forma a obter a clorossulfonamida **2.52**, que depois de purificada por cromatografia resultou em 64% de rendimento.

Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação



A obtenção da clorossulfonamida **2.52** ( $(M+1)^+=1085.27$ ), foi confirmada por espectrometria de massa (ESI<sup>+</sup>), Figura 2.7.



**FIGURA 2.7-** Espectro de massa por electrospray (ESI) da clorossulfonamida da porfirina **2.12** (**2.52**).

A preparação do monómero N-(6-aminododecanoporfirina) acrilamida **2.54** foi finalizada através da reacção da clorosulfonamida da porfirina com cloreto de acrilóilo **2.52**, em atmosfera inerte, durante 12 horas à temperatura ambiente, obtendo-se o produto isolado **2.54** com 62% de rendimento. A sua estrutura foi confirmada por análise de espectroscopia de ressonância magnética ( $^1\text{H}$  figura 2.8).

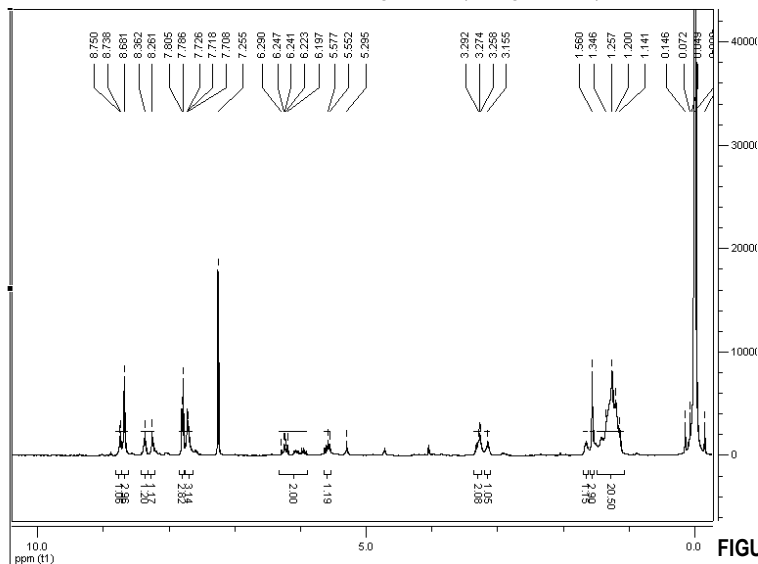


FIGURA 2.8- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2.54**.

e por espectrometria de massa (ESI,  $(\text{M}+1)^+=1137.2$ ), Figura 2.9.

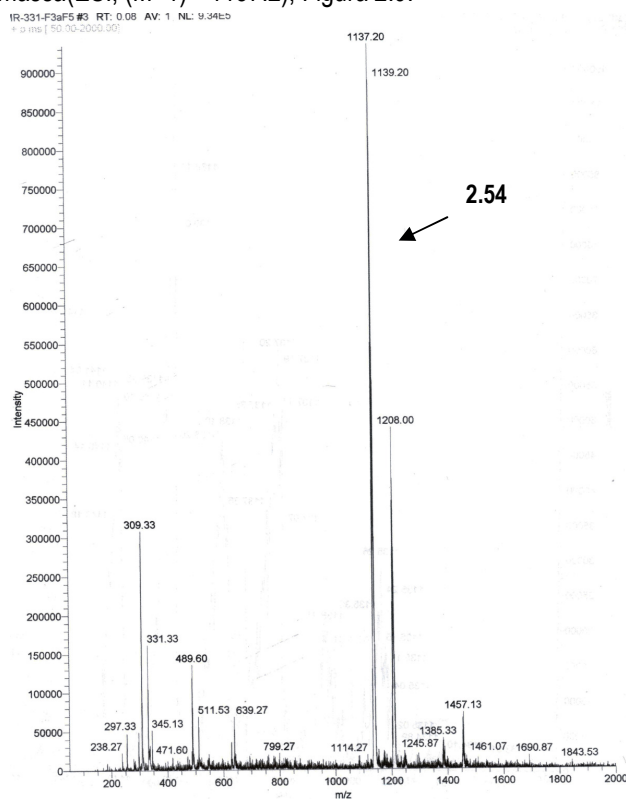
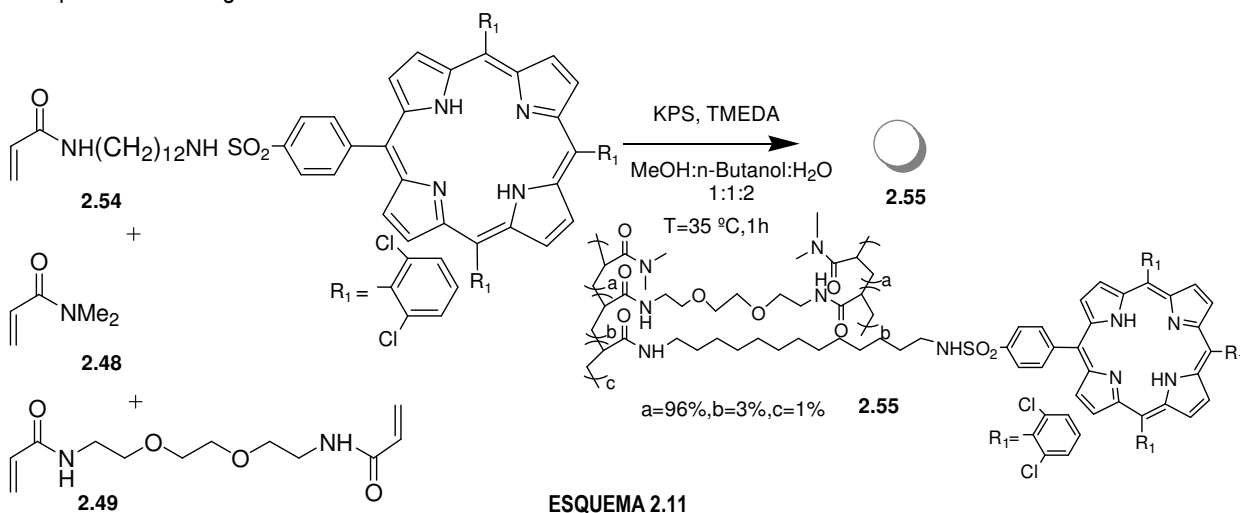


FIGURA 2.9- Espectro de massa por electrospray (ESI) do produto **2.54**.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

No final, seguindo condições reaccionais idênticas à da preparação do hidrogel **2.50**, obteve-se, por polimerização, um novo hidrogel com porfirina incorporada na sua estrutura **2.55** (Esquema 2.11). A concentração em porfirina do hidrogel **2.55** funcionalizado foi de 0,144 mmol/g estimada através da quantidade de porfirina incorporada no hidrogel.



### 2.3 Síntese de catalisadores heterogêneos baseados em matrizes inorgânicos

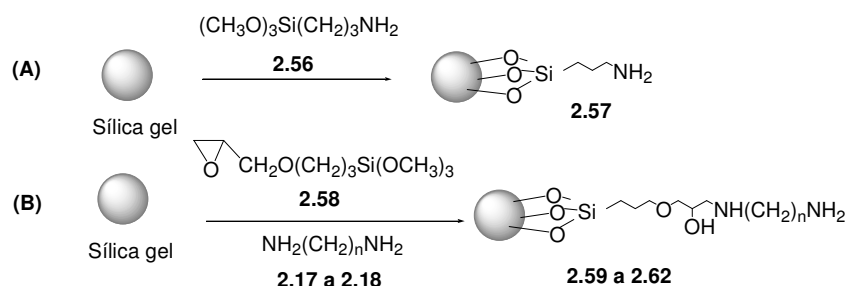
A estrutura da matriz sólida onde a molécula do fotossensibilizador é imobilizada pode influenciar o desempenho do fotossensibilizador. Factores como a acessibilidades da luz, oxigénio e substratos, são fortemente influenciados pelo material da matriz sólida do catalisador<sup>26</sup>, podendo também afectar a eficiência da reacção de fotooxidação. Neste contexto, para além dos fotossensibilizadores heterogêneos baseados nas diversas matrizes orgânicas já descritas nas secções anteriores, foram ainda preparados outros baseados em matrizes inorgânicas. De entre deste tipo de materiais foram seleccionados gel de sílica e a montmorilonita.

O gel de sílica é um produto de baixo custo, disponível e resistente para processos de imobilização<sup>27</sup>. Por outro lado, oferece alguma variedade de tamanhos de poro, sendo bastante adequado para reacções em fase líquida, uma vez que permite uma fácil difusão dos reagentes aos locais activos<sup>28,29</sup>. Alguns exemplos recentes têm sido descritos de imobilização de fotossensibilizadores em gel de sílica<sup>30</sup>. Como inconveniente para este tipo de aplicações, foi referida a possibilidade da supressão de oxigénio singuleto pela superfície da sílica quando esta é usada como suporte de fotossensibilizadores<sup>31</sup>.

O primeiro passo da imobilização consistiu na modificação da superfície da sílica através de dois tipos de reacção, de forma a permitir a introdução de diferentes espaçadores, Esquema 2.12. Os silanóis presentes à superfície são facilmente funcionalizados usando trialkiloxisilanos, permitindo a subsequente ligação química à porfirina. O primeiro procedimento (A) baseou-se na reacção já descrita com 3-(aminopropil) trimetoxisilano<sup>32</sup>, **2.56**.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

De forma a obter espaçadores de comprimento superior ao anterior, adaptámos o procedimento descrito por Louloudi et al. usando 3-(glicidiloxipropil)-trimetoxisilano (**2.58**) e 1,6-hexanodiamina (**2.17**) ou 1,12-dodecodiamina (**2.18**) (**B**)<sup>32a</sup>.



ESQUEMA 2.12

Seleccionaram-se ainda sílicas de dois tamanhos de partícula e volumes de poro diferentes, de forma examinar se estes parâmetros estruturais influenciam a concentração da porfirina incorporada e o posterior processo de oxidação de substratos. No final, obteve-se um conjunto diversificado de materiais de sílica aminofuncionalizados, **2.59 a 2.62**, cujas características referentes ao gel de sílica comercial se encontram resumidas na tabela 2.5.

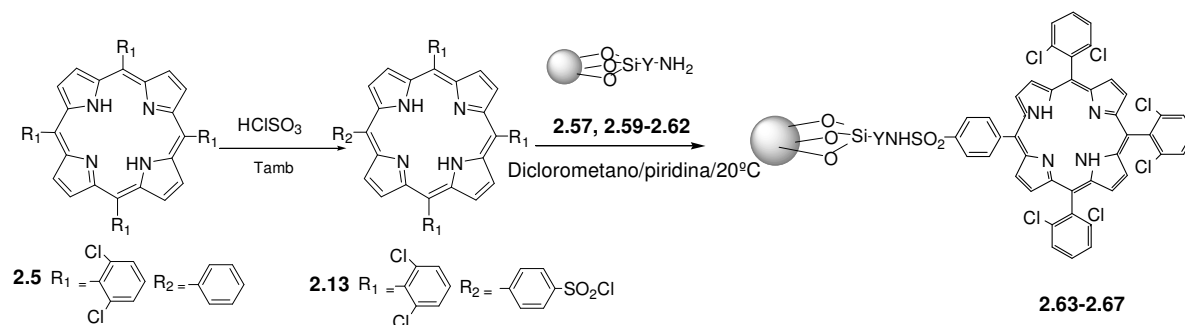
**Tabela 2.5**-Sílica amino funcionalizado com diferentes espaçadores e características estruturais.

Sílica aminoalquilada	n	Tamanho de partícula <sup>a</sup>	Tamanho de poro <sup>a</sup>
<b>2.57(A)</b>	-	0.2-0.5 mm	60
<b>2.59(B)</b>	6	0.2-0.5 mm	60
<b>2.60(B)</b>	12	0.2-0.5 mm	60
<b>2.61(B)</b>	12	0.035-0.07 mm	150
<b>2.62(B)</b>	12	0.04-0.063mm	60

<sup>a</sup> Características referentes a gel de sílica comercial usada como material de partida.

A fixação das porfirinas foi levada a cabo seguindo um procedimento idêntico ao utilizados para os polímeros orgânicos (secção 2.2.1), através da clorossulfonação selectiva da porfirina não simétrica **2.5** e a reacção do derivado clorossulfonado **2.13** com o grupo amina terminal do suporte de sílica modificado, (Esquema 2.13).

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação



ESQUEMA 2.13

A incorporação da cadeia orgânica na estrutura da sílica foi monitorizada por análise do espectro de infravermelho (FTIR) dos diferentes materiais envolvidos. A título de exemplo, são mostradas na Figura 2.10 as alterações observadas por espectroscopia de infravermelho que ocorrem na imobilização do fotossensibilizador, neste caso para o catalisador heterogéneo **2.64** (gel de sílica, sílica aminofuncionalizada **2.59** e sílica com fotossensibilizador). Relativamente às outras sílicas aminofuncionalizadas (**2.57**, **2.60** a **2.62**) observaram-se alterações similares, que são observadas nos seus espectros de infravermelho.

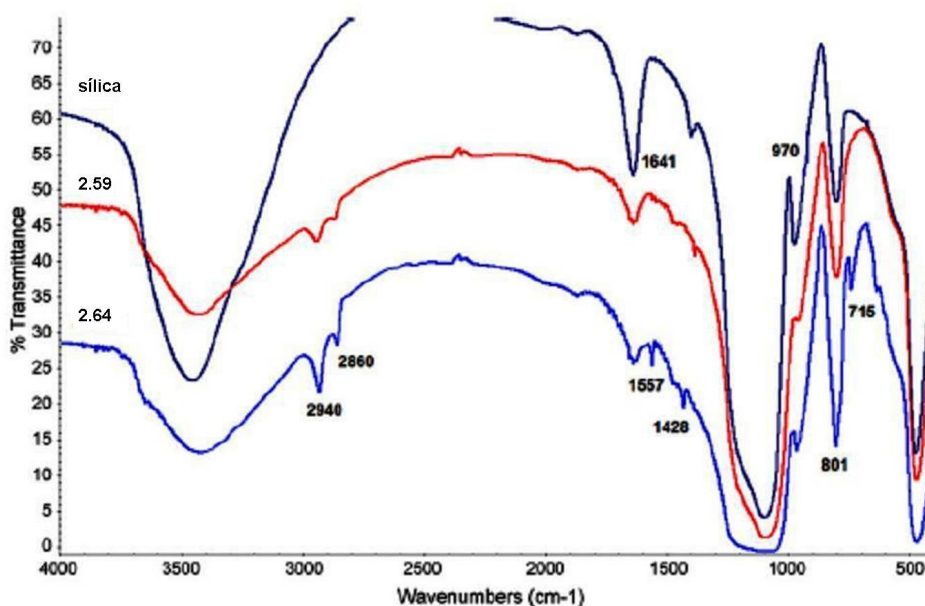


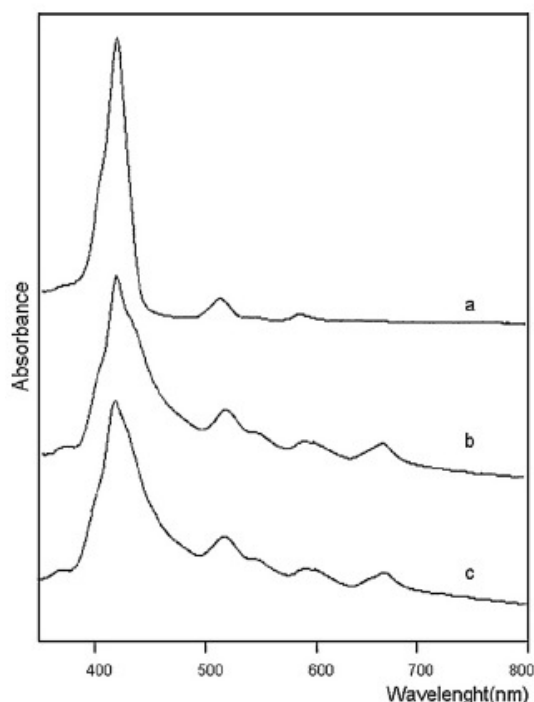
FIGURA 2.10- Comparação dos espectros de infravermelho da sílica, sílica aminoalquilada (**2.59**) e fotossensibilizador suportado (**2.64**).

O espectro de infravermelho do gel de sílica mostra vibrações típicas da sílica: uma banda forte e larga a  $1094\text{ cm}^{-1}$  com um ombro a  $1200\text{ cm}^{-1}$ ; uma banda forte a  $470\text{ cm}^{-1}$  e uma de intensidade média a  $801\text{ cm}^{-1}$ . Para além destas, ainda se observa uma banda muito larga centrada a  $3450\text{ cm}^{-1}$  com intensidade média devido às vibrações

de “stretching” atribuídas a grupos SiO-H isolados da superfície. A banda  $1641\text{ cm}^{-1}$  é atribuída a vibrações H-O-H de “bending” de água adsorvida<sup>32-34</sup>.

Depois da funcionalização com amina, obtendo-se **2.59**, observa-se uma diminuição da intensidade da banda muito larga a  $3450\text{ cm}^{-1}$ , indicando que ocorreu reacção entre os grupos silanóis isolados e o aminosilano. Adicionalmente, a presença das bandas de “stretching” características de  $\text{CH}_2$  a  $2940\text{ cm}^{-1}$  e  $2860\text{ cm}^{-1}$  confirmam a reacção. Uma banda fraca a  $1428\text{ cm}^{-1}$  pode também ser correlacionada com a presença de grupos  $\text{CH}_2$ <sup>35</sup>. Quando se prepara o fotossensibilizador suportado **2.64** foi observado no espectro de infravermelho o aparecimento de novas bandas a  $1557\text{ cm}^{-1}$  e  $715\text{ cm}^{-1}$  e alterações na banda a  $801\text{ cm}^{-1}$ . Bandas estas que já apareciam no espectro da porfirina livre.

Como informação complementar, foi efectuado um estudo comparativo por espectroscopia de ultravioleta-visível de uma solução contendo a *meso*-tetra-((2,6-diclorofenil)porfirina) livre (TDCPP) e suspensões em diclorometano dos fotossensibilizadores suportados **2.64** e **2.65**. O resultado deste estudo é apresentado na Figura 2.11. Os espectros de ultravioleta-visível dos fotossensibilizadores suportados **2.64** e **2.65** mostram a banda Soret a  $418\text{ nm}$  praticamente na mesma posição da porfirina livre, mas com bandas muito mais largas e de mais baixa intensidade relativa. As bandas características e menos intensas, bandas Q, da porfirina livre a  $514\text{ nm}$  e  $589\text{ nm}$  apresentam um desvio para o vermelho a  $520\text{ nm}$  e  $595\text{ nm}$  respectivamente.



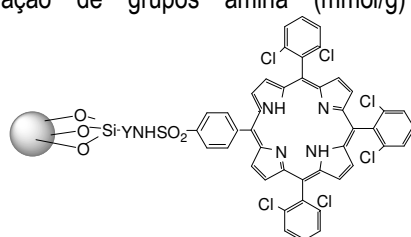
**FIGURA 2.11-** Comparação de espectros de ultravioleta-visível : uma solução contendo a *meso*-tetra-(2,6-diclorofenil)porfirina) livre (TDCPP)(a) e suspensões em diclorometano dos fotossensibilizadores suportados **2.64** (b) e **2.65**(c). As escalas foram ajustadas para dar absorções aproximadamente equivalentes no pico da Soret a  $418\text{ nm}$ .

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Curiosamente uma banda Q que aparece muito pequena a 645 nm na porfirina livre, ocorre no catalisador suportado, muito mais intensa a 667 nm.

A análise elemental permitiu-nos, através do conteúdo em azoto, obter os valores da concentração em grupos amina para as diferentes sílicas aminofuncionalizadas (Tabela 2.6). Nesta tabela observa-se que os valores de incorporação de aminas dependem do derivado de aminosilano, verificando-se que o 3-(aminopropil)trimetoxisilano é incorporado mais eficientemente que o 3-(glicidiloxipropil)-trimetoxisilano, o que era esperado devido ao facto da reacção envolvida no processo (A) ser mais fácil que a do (B), Esquema 2.12.

**Tabela 2.6**-Valores de incorporação de grupos amina (mmol/g) e porfirina (mmol/g) para os fotossensibilizadores.



Sílica aminoalquilada	Valores de incorporação de amina(mmol/g)	Fotossensibilizador suportado	Y	Valores de incorporação de porfirina(mmol/g)
<b>2.57</b>	0.68	<b>2.63</b>		0.040
<b>2.59</b>	0.38	<b>2.64</b>		0.142
<b>2.60</b>	0.31	<b>2.65</b>		0.115
<b>2.61</b>	0.29	<b>2.66</b>		0.158
<b>2.62</b>	0.33	<b>2.67</b>		0.151

Os valores de incorporação de porfirina no suporte sólido também foram estimados através da análise elemental (Tabela 2.6). A análise destes valores mostrou que são todos da mesma magnitude, não se observando diferenças significativas, mesmo no caso de tamanho diferente de partícula da estrutura de sílica. Comparativamente, constata-se que estes valores são maiores que no caso da mesma porfirina suportada na resina Merrifield (Tabela 2.2). No entanto, observando-se os valores correspondentes à incorporação de grupos amina e de incorporação de porfirina, conclui-se que apenas 50% ou menos dos grupos amina terminais reagiram com a porfirina. No caso de **2.63**, nota-se uma grande diminuição no valor de incorporação de porfirina, apesar do valor correspondente à entrada de grupos amina ser o mais elevado de todos. A nossa explicação é que a proximidade da estrutura da sílica do grupo amina terminal, bloqueie de alguma forma o acesso do derivado clorossulfonado da porfirina. Como forma de complementar a informação adquirida pela análise elemental, foi efectuado um teste muito simples para determinar os grupos amina primários acessíveis da superfície, cujos resultados foram apresentados na Tabela 2.7. Esta medida foi efectuada através de um teste colorimétrico baseado na reacção com ninhidrina<sup>36,37</sup> colorida. A

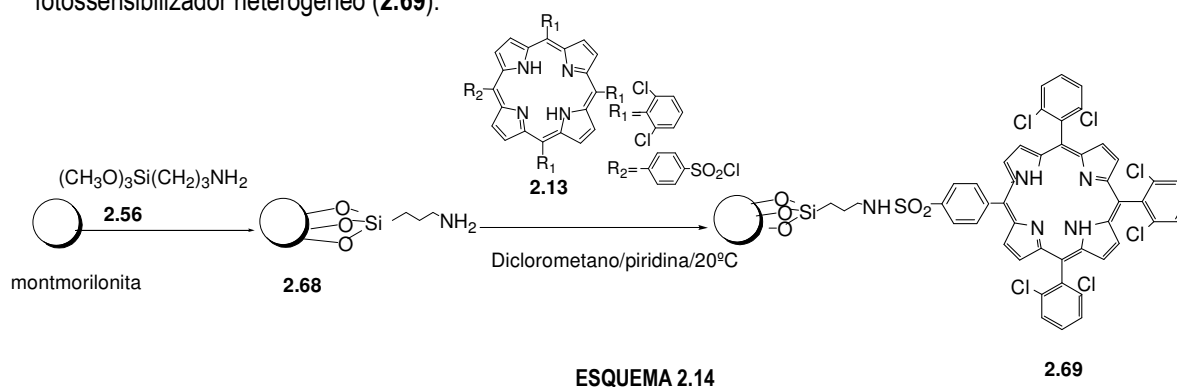


absorvância da solução de sobrenadante foi monitorizada para calcular a quantidade dos grupos amina tendo como referência o 3-aminopropiltrimetoxissilano. Os resultados presentes na tabela 2.7<sup>37a</sup> mostraram que o valor de incorporação de grupos amina dado pela análise elemental é superior aos grupos amina realmente acessíveis (dado pelo teste de ninhidrina), sendo a diferença mais acentuada para os polímeros aminofuncionalizados **2.59** e **2.60**, que apresentam valores realmente baixos de grupos amina activos, conforme seria esperado considerando a justificação da reacção dos grupos amina terminais com a superfície da sílica<sup>36,37</sup>.

**Tabela 2.7-** Comparação dos valores totais de azoto (análise elemental com os grupos amina activos (teste de ninhidrina) das sílicas aminofuncionalizadas.

Sílica aminoalquilada	%N(Análise Elemental)	%N(Teste de Ninhidrina)
<b>2.57</b>	1.290	0.540
<b>2.59</b>	1.070	0.068
<b>2.60</b>	0.880	0.048

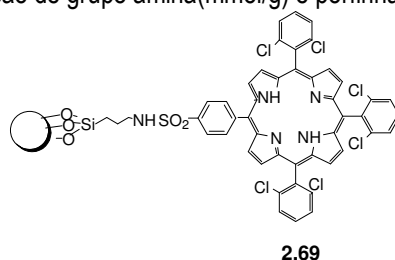
Alternativamente, foi também usada a montmorilonita como matriz inorgânica para imobilização de fotossensibilizadores. Os minerais argilosos como a montmorilonita, para além de adsorventes, apresentam a vantagem de serem abundantes na natureza e de baixo custo. Eles possuem a estrutura em camadas de 2:1 ou 1:1 alternadas de sílica tetraédrica (SiO<sub>4</sub>) e de hidróxido de alumínio octaédrico (Al(OH)<sub>3</sub>)<sup>38</sup>. Todas estas características tornam-nos materiais atractivos para a imobilização de fotossensibilizadores. Na literatura foram já referidos alguns trabalhos em que os fotossensibilizadores são adsorvidos nesta matriz<sup>39,40</sup>, o que os pode tornar vulneráveis à lixiviação do sensibilizador, daí que tenhamos procurado proceder à sua fixação através de ligação covalente com este material. Para isso, procedemos a um tratamento semelhante ao efectuado com a sílica (Esquema 2.12, **A**), fazendo reagir montmorilonita com 3-(aminopropil)trimetoxissilano<sup>41</sup>. Posteriormente o material amino funcionalizado (**2.68**) foi colocado a reagir com o derivado clorossulfonado da porfirina (Esquema 2.14) para dar o fotossensibilizador heterogéneo (**2.69**).




## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

A análise elemental permitiu-nos, através do conteúdo em azoto, obter os valores da concentração em grupos amina para a montemorilonita aminofuncionalizada (**2.68**), assim como os valores de incorporação de porfirina no suporte sólido (**2.69**) (Tabela 2.8).

**Tabela 2.8-** Valores de incorporação de grupo amina(mmol/g) e porfirina(mmol/g) para os fotossensibilizador.



montmorilonita aminoalquilada	Valores de incorporação de amina(mmol/g)	Fotossensibilizador suportado	Espaçador	Valores de incorporação de porfirina(mmol/g)
<b>2.68</b>	0.65	<b>2.69</b>		0.081

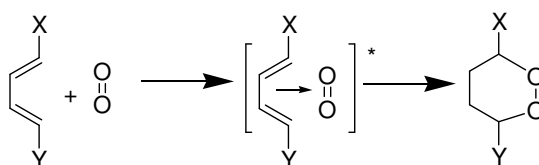
Nesta tabela 2.8 observa-se que o valor de incorporação de amina é muito próximo do derivado aminosilano correspondente de sílica. Contudo, quando analisamos os valores de concentração de porfirina no suporte, constatamos que foi alcançada uma maior incorporação de porfirina para o mesmo número de grupos amina.

## 2.4 Fotooxidações catalisadas por fotossensibilizadores heterogéneos de matriz Merrifield

### 2.4.1 Substratos para o estudo da reacção de cicloadição Diels-Alder [4+2]

As reacções de cicloadição Diels-Alder [4+2] que ocorrem entre oxigénio singuleto e sistemas de 1,3-dieno (cíclicos, acíclicos, aromático, heteroaromático, etc) produzem peróxidos cíclicos ou endoperóxidos. Os endoperóxidos inicialmente formados, podem sofrer fragmentação, quer espontaneamente, quer a temperaturas elevadas<sup>42,43</sup>, de volta aos reagentes ou rearranjar a produtos formados por cisão da ligação O-O. Estes produtos são muitas vezes epóxidos<sup>44</sup> ou resultantes de posterior rearranjo<sup>45-47</sup>. No entanto, relativamente ao mecanismo desta reacção existe ainda grande controvérsia<sup>48-50</sup>. Presentemente este processo é considerado um processo concertado, sendo apropriado aceitar o uso do conceito de exciplex<sup>51,52</sup> para a descrição do mecanismo de cicloadição-1,4 (Esquema 2.15).

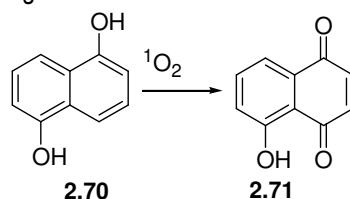
## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação



ESQUEMA 2.15

Para explorar as capacidades dos fotossensibilizadores preparados estudaram-se dois tipos diferentes de substratos. Os substratos seleccionados (Esquema 2.16 e Esquema 2.17) para iniciar o estudo da reacção com o oxigénio singuleto foram: 1,5-dihidroxi-naftaleno (**2.70**), composto que dá origem ao produto (**2.71**) resultante do rearranjo do endoperóxido inicialmente formado, e o  $\alpha$ -terpineno (**2.72**), produzindo um endoperóxido estável (**2.73**).

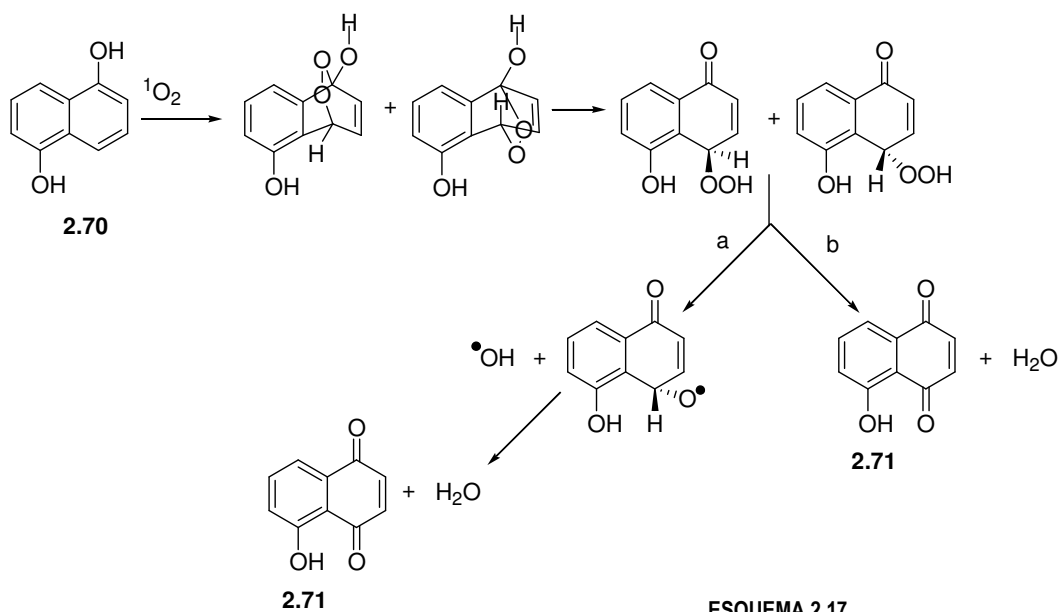
A fotooxigenação de 1,5-dihidroxi-naftaleno é um caminho atractivo para síntese de naftoquinonas. Os derivados de quinonas são compostos de ocorrência natural que desempenham um papel importante na indústria farmacêutica<sup>53</sup> e de corantes<sup>54</sup>. As naftoquinonas são importantes blocos estruturais presentes em vários produtos naturais, nomeadamente na juglona, que constitui o produto de partida para várias rotas sintéticas de produtos de elevado valor acrescentado, como agentes antitumorais e antivirais<sup>55</sup>.



ESQUEMA 2.16

O mecanismo da reacção de fotooxigenação de 1,5-dihidroxi-naftaleno (**2.70**) a 5-hidroxi-1,4-naftoquinona (juglona), (**2.71**, Esquema 2.17) envolve cicloadição 1,4 de oxigénio singuleto para formar o 1,4-endoperóxido estável (**2.73**)<sup>58,59</sup>.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação



A hidrólise subsequente deste intermediário forma o hidroperóxido alílico, provavelmente por meio de catálise ácida intramolecular. O hidroperóxido é depois oxidado a quinona (**2.71**) via clivagem homolítica (**a**) ou heterolítica (**b**)<sup>60</sup>.

Iniciámos os nossos estudos de avaliação dos fotossensibilizadores suportados, testando o comportamento catalítico de **2.28** a **2.30** e **2.37** na reacção de fotooxidação da juglona (**2.71**). Estas fotooxidações foram conduzidas, com razão substrato: catalisador (100:1) e com fluxo de ar e três lâmpadas de halógeno de 50 W. As reacções foram seguidas através de espectroscopia de ultravioleta visível, acompanhando o aumento da banda de absorção a 450 nm. Quando se constatava que o aumento da absorção cessava, a reacção era parada e a juglona era isolada por cromatografia. O produto isolado era posteriormente analisado por espectroscopia de ressonância magnética protónica (RMN), e GC-MS como forma de confirmar a sua identificação e os dados espectrais comparados com os descritos na literatura<sup>60</sup>. Na figura 2.12 é mostrado um espectro RMN <sup>1</sup>H típico e na figura 2.13 a análise por GC-MS da juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona, Mr.174.15).

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

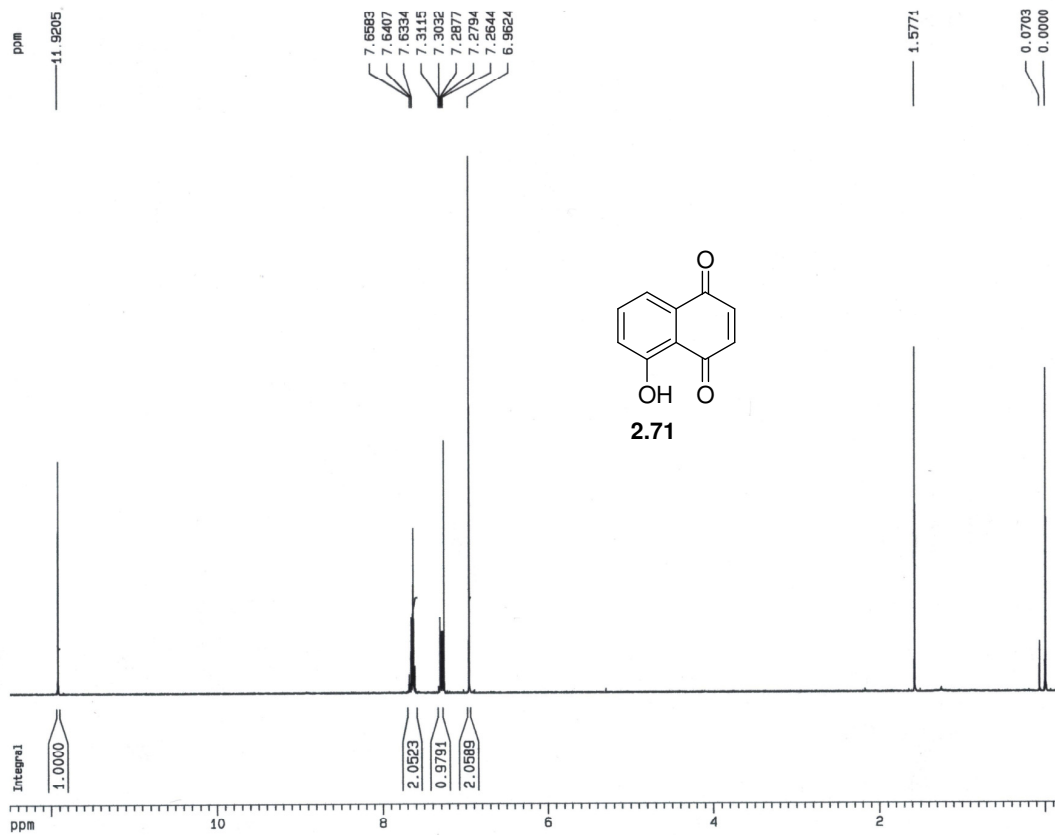


FIGURA 2.12- Espectro RMN <sup>1</sup>H típico da juglona (2.71)

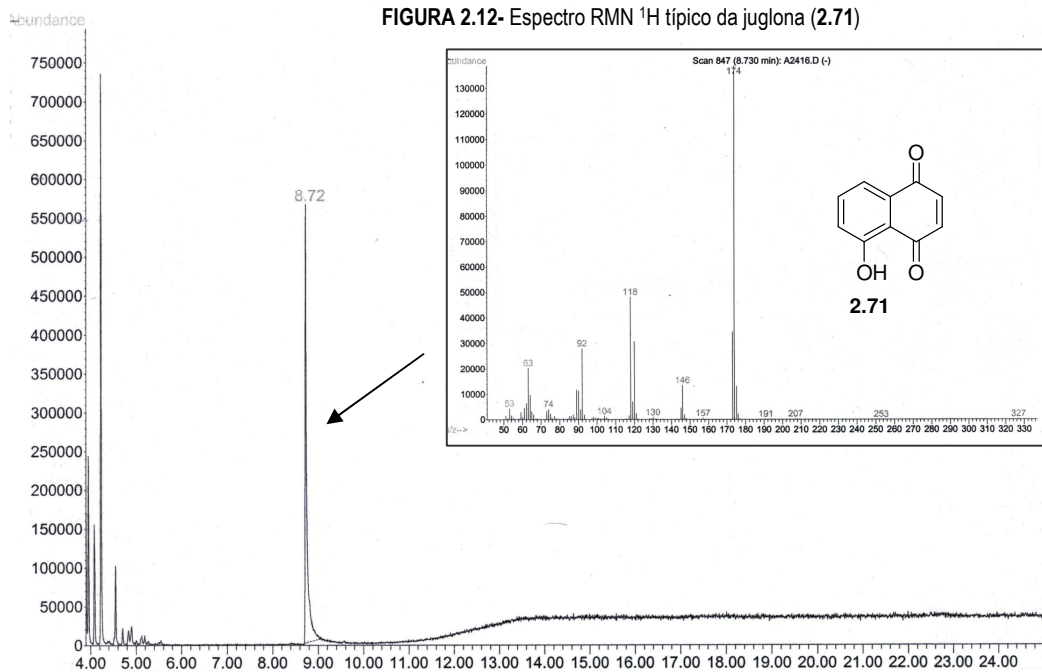


FIGURA 2.13- Análise por GC-MS e respectivo espectro de massa da juglona (2.71)

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

A natureza do solvente pode influenciar as reacções de fotooxigenação, quer devido às diferenças de solubilidade do oxigénio ou dos diferentes tempos de vida de oxigénio singuleto<sup>65</sup>. Também a capacidade de molhar o polímero poderá ser importante quando se trata de reacções com catalisadores suportados. O trabalho foi iniciado com fotooxidações em acetonitrilo devido à maior solubilidade do 1,5-dihidroxi-naftaleno (**2.70**). Paralelamente, introduzimos o clorofórmio como co-solvente pois apesar de uma menor solubilidade do substrato o oxigénio singuleto apresenta um tempo de vida maior neste solvente (250  $\mu\text{s}$ <sup>65a</sup>). A figura 2.14 mostra os resultados dos ensaios obtidos com estes dois solventes.

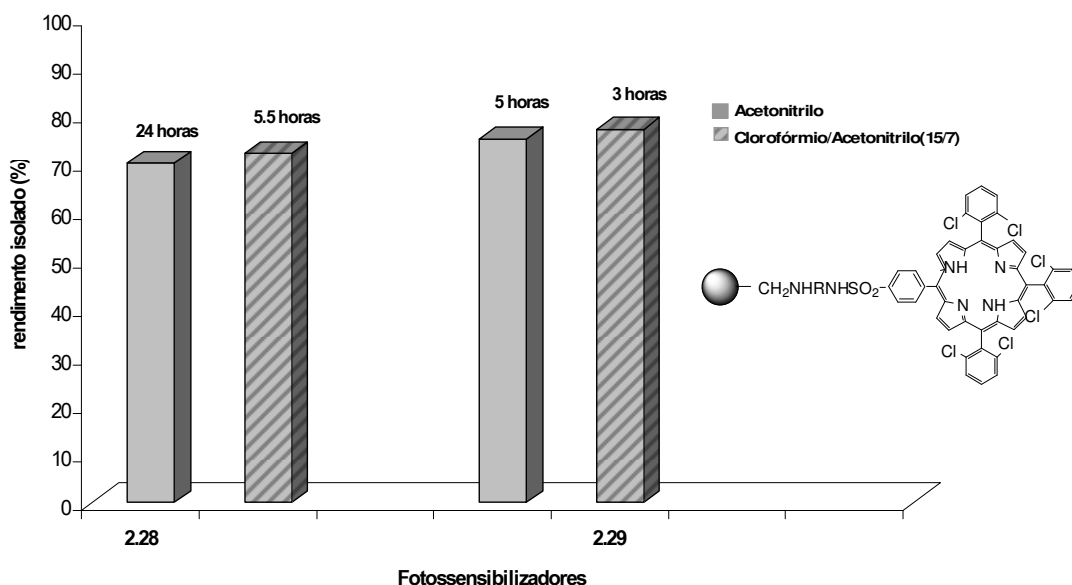
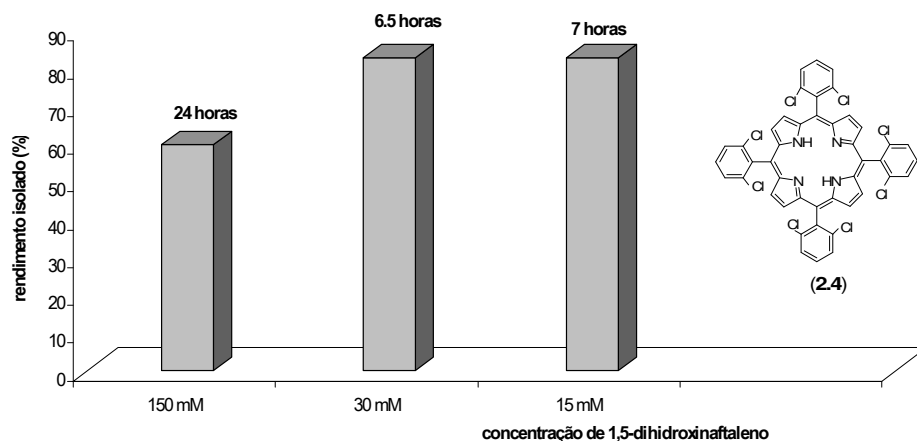


FIGURA 2.14- Comparação dos valores do rendimento(%) de juglona(**2.71**) em clorofórmio e acetonitrilo para os catalisadores **2.28** ( $R=(\text{CH}_2)_6$ ) e **2.29** ( $R=(\text{CH}_2)_{12}$ ), com razão substrato fotossensibilizador 100:1.

Conforme é possível observar, a introdução de clorofórmio no meio reaccional apresentou a vantagem de reacções mais rápidas com o mesmo rendimento de juglona, tanto para o caso do fotossensibilizador **2.28** como para **2.29**. Observa-se também claramente uma maior eficiência de **2.29** relativamente ao **2.28**. Por exemplo, no caso de **2.29**, em apenas 3 horas obteve-se 77% de juglona isolada, mostrando também que este nosso fotossensibilizador suportado é superior ao tradicional rosa de bengala suportado<sup>66</sup>.

A possibilidade de efectuar fotooxidações com razões mais elevadas de substrato:catalisador, utilizando o fotossensibilizador heterogéneo **2.29** foi averiguada. Ao usar uma razão de 600:1 em vez do habitual 100:1, ao fim de 15 h de reacção obteve-se cerca de 77% de rendimento em juglona, praticamente igual ao valor obtido para a razão mais baixa em 3 horas. Conclui-se assim, ser esta a razão mais apropriada para os estudos subsequentes.

Foi ainda estudada a influência da concentração inicial do substrato na reacção. Como os fotossensibilizadores suportados são insolúveis no meio reaccional, pensou-se que a sua acção seria favorecida por soluções concentradas de substrato. O estudo do efeito da concentração inicial do substrato (**2.70**) no produto foi efectuado usando a porfirina livre TDCPP (**2.4**), com a razão substrato fotossensibilizador 100:1 (figura 2.15).

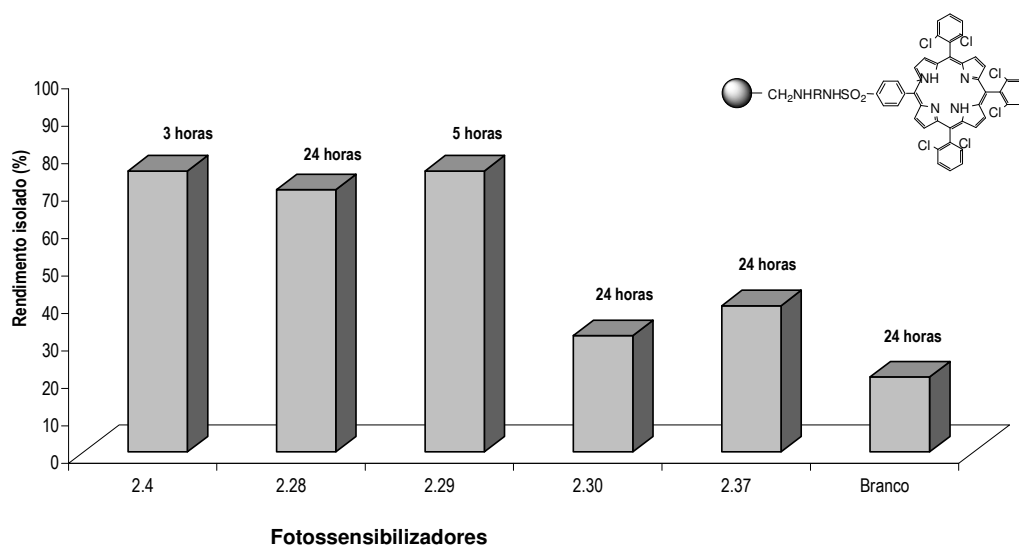



**FIGURA 2.15-** Comparação de rendimentos de juglona (**2.71**) e respectivos tempos de reacção para diferentes concentrações iniciais de substrato(**2.70**), usando como catalisador TDCPP(**2.4**), com razão substrato fotossensibilizador 100:1, em clorofórmio/acetoneitrilo(15/7).

Concluiu-se que para concentrações mais baixas (15 mM e 30 mM) as reacções são muito mais rápidas que para concentrações mais elevadas (150 mM). A concentração 30 mM a avaliar pelos resultados obtidos, é a mais favorável, tendo sido esta a seleccionada para os nossos estudos.

A influência da estrutura do espaçador na eficiência catalítica dos fotossensibilizadores heterogéneos preparados foi estudada a partir da fotooxidação de 1,5-dihidroxinaftaleno (**2.70**), figura 2.16. Os resultados obtidos, ilustrados na figura 2.16, mostraram que a eficiência catalítica dos fotossensibilizadores heterogéneos testados é dependente da estrutura do espaçador utilizado<sup>61</sup>. De todos os sensibilizadores preparados, o **2.29**, com espaçador com cadeia C<sub>12</sub>, é o que apresenta maior actividade, comparável ao da porfirina livre (TDCPP, **2.4**). O fotossensibilizador **2.28**, com espaçador de cadeia C<sub>6</sub> mais pequena, produz rendimentos similares de juglona, embora requerendo tempos de reacção mais longos. Os catalisadores **2.30**, de espaçador de cadeia muito mais curta, e **2.37**, sem espaçador, são os que apresentam actividades menores. O efeito do comprimento do espaçador na actividade do catalisador suportado está documentado para as oxidações térmicas<sup>62,63</sup> e pode estar relacionado com as características do ambiente próximo do local de catálise.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação



**FIGURA 2.16-**Tempo de reacção e rendimento de produção de juglona(**2.71**) para fotossensibilizadores com diferentes espaçadores:**2.4**(TDCPP);**2.28**(R=(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>);**2.29**(R=(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>); **2.30**(R=);**2.37**(sem espaçador) com razão substrato fotossensibilizador 100:1, em clorofórmio/ acetonitrilo(15/7).

Os espaçadores mais longos permitem um ambiente mais próximo do catalisador livre em solução<sup>62,64</sup>. Os nossos resultados apontam para um efeito do mesmo tipo. Para averiguar a importância do uso do catalisador nestas reacções foi realizada uma experiência sem o fotossensibilizador, que designamos de branco, e cujo resultado (figura 2.16) mostra que sem catalisador a reacção produz apenas 20% de juglona (**2.71**), em 24 horas.

Quando se procedeu ao estudo da reutilização dos fotossensibilizadores preparados deparamo-nos com o problema da inactivação destes. A explicação encontrada tem por base um trabalho de Oelgemoller<sup>66</sup>, em que o autor constatou que ocorria produção de ácido nas reacções de fotooxidação em clorofórmio. No nosso caso, mesmo considerando que não é promovida a destruição do catalisador, a presença de ácido pode originar a protonação da porfirina, o que se traduz num menor rendimento quântico para a produção de oxigénio singuleto<sup>67</sup>. Para ultrapassar esta dificuldade repetimos a reacção de fotooxidação do 1,5-dihidroxi-naftaleno (**2.70**), usando o catalisador **2.29**, em clorofórmio, mas na presença de hidrogenocarbonato de sódio sólido<sup>68</sup>, com o objectivo de capturar qualquer ácido produzido na reacção, Figura 2.17.



## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

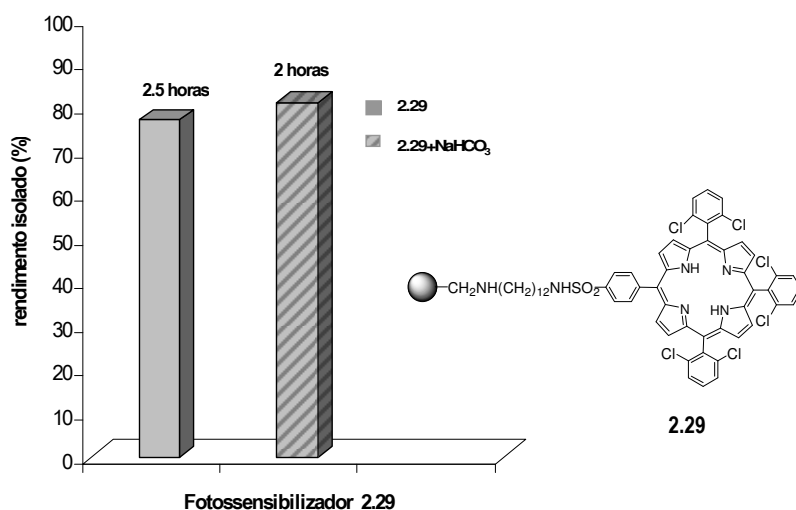


FIGURA 2.17- Comparação de rendimentos(%) de juglona(2.71) para o fotossensibilizador 2.29 na ausência e na presença e de NaHCO<sub>3</sub>, com razão substrato fotossensibilizador 100:1, em clorofórmio/ acetonitrilo(15/7).

Os resultados da figura 2.17 permitiram concluir que a presença de hidrogenocarbonato de sódio diminui o tempo de reacção, sendo benéfica a sua adição.

Usando como solvente o clorofórmio foi ainda usado o catalisador 2.29 em três ciclos de fotooxigenações (Figura 2.18) até à conversão completa do reagente. O catalisador foi simplesmente lavado, filtrado, seco e usado em nova reacção, com substrato fresco. Os resultados mostraram um aumento gradual no tempo requerido para finalizar a reacção e diminuição no rendimento final de juglona isolada.

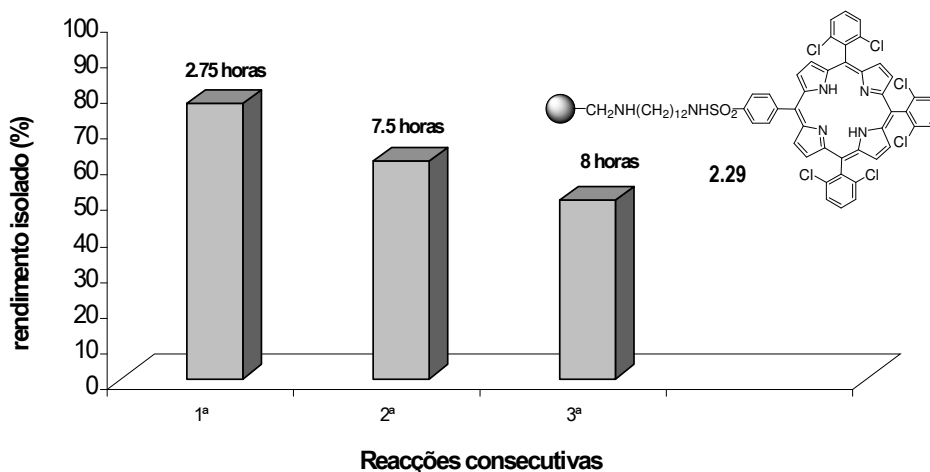
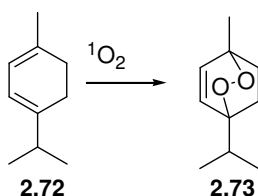


FIGURA 2.18- Rendimento e tempo total de reacção para obtenção de juglona (2.71) para três reacções consecutivas usando o catalisador 2.29, com razão substrato fotossensibilizador 100:1, em clorofórmio/ acetonitrilo(15/7).

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Como nunca foi observado a perda de catalisador para a solução, a inactivação não significou que a ligação ao polímero teria sido afectada. No final o catalisador apresenta-se com uma coloração amarela admitindo-se alguma adsorção da juglona ao catalisador.

O  $\alpha$ -terpineno foi outro dos substratos usados nas nossas reacções. Foi escolhido por ser um dos primeiros exemplos do uso do oxigénio singuleto em síntese orgânica, proposto por Schenk e Ziegler<sup>56,57</sup>, e é também um substrato clássico da reacção de cicloadição 1,4 de oxigénio singuleto. A fotooxigenação de  $\alpha$ -terpineno produz o endoperóxido ( $\pm$ )-ascaridole (**2.73**), produto natural existente no óleo de chenopodium<sup>57</sup>, com rendimento praticamente quantitativo (Esquema 2.18).



ESQUEMA 2.18

A fotooxigenação do  $\alpha$ -terpineno (**2.72**) para originar ascaridole (**2.73**) foi então estudada, usando o mesmo sistema fotooxidativo, com clorofórmio como solvente, mas iniciando o processo com uma razão de substrato:catalisador de 600:1. O decurso da reacção foi acompanhado por cromatografia gasosa com detecção de ionização de chama (GC-FID), analisando o desaparecimento do  $\alpha$ -terpineno (**2.72**). Nestas reacções o polímero foi filtrado, o solvente evaporado e o resíduo analisado por RMN (Figura 2.19a). O espectro mostra que o produto principal é o endoperóxido (**2.73**), conhecido por ascaridole (Mr.168.23), confirmado também por análise de GC-MS (Figura 2.19b).

Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

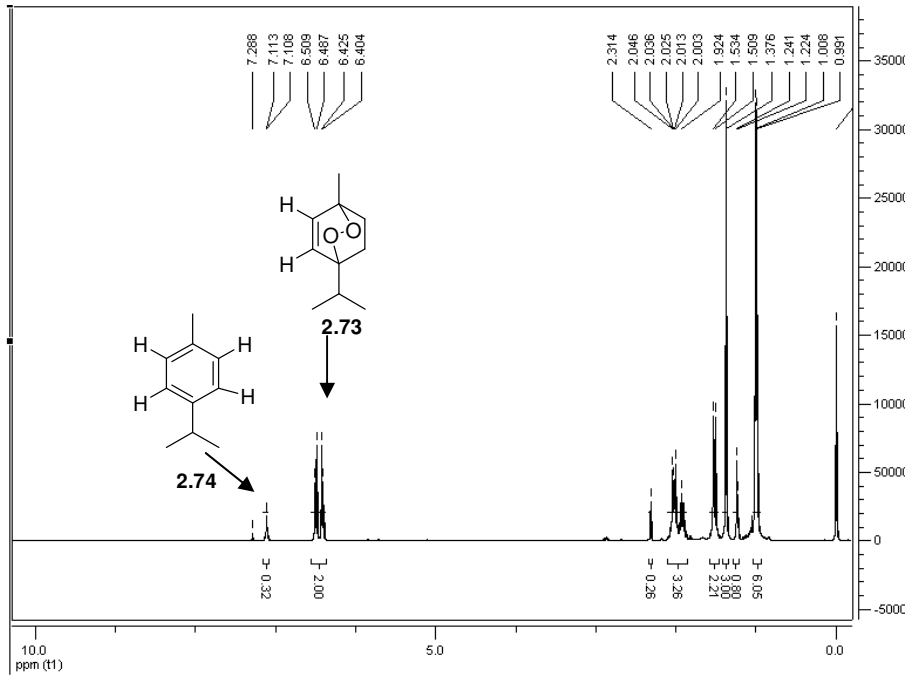


FIGURA 2.19a- Espectro RMN <sup>1</sup>H de ascaridole (2.73).

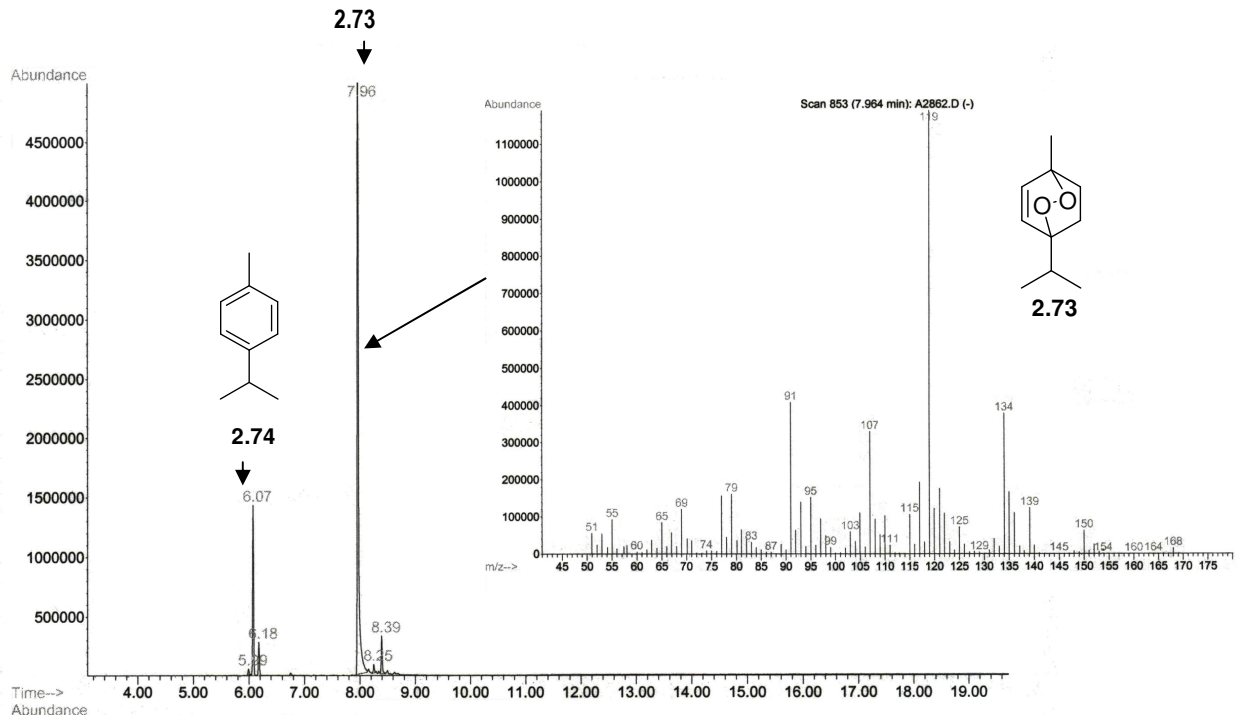
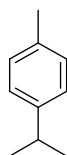


FIGURA 2.19b- Análise por GC-MS e respectivo espectro de massa(EI) de ascaridole (2.73)

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Para além do ascaridole, foi também detectada a presença de alguma quantidade de *p*-cimeno (Mr.134.22), **2.74** (Figura 2.20) por GC-MS, e quantificado por <sup>1</sup>H RMN (Figura 2.19a). Quando averiguámos a origem do aparecimento de *p*-cimeno (**2.74**), constatámos que ele já estava presente em 5% no  $\alpha$ -terpineno comercial, podendo aumentar ao longo da reacção de fotooxidação. Este facto pode ser explicado por uma oxidação competitiva do  $\alpha$ -terpineno pelo oxigénio.



**2.74**

FIGURA 2.20- Representação estrutural do *p*-cimeno(**2.74**)

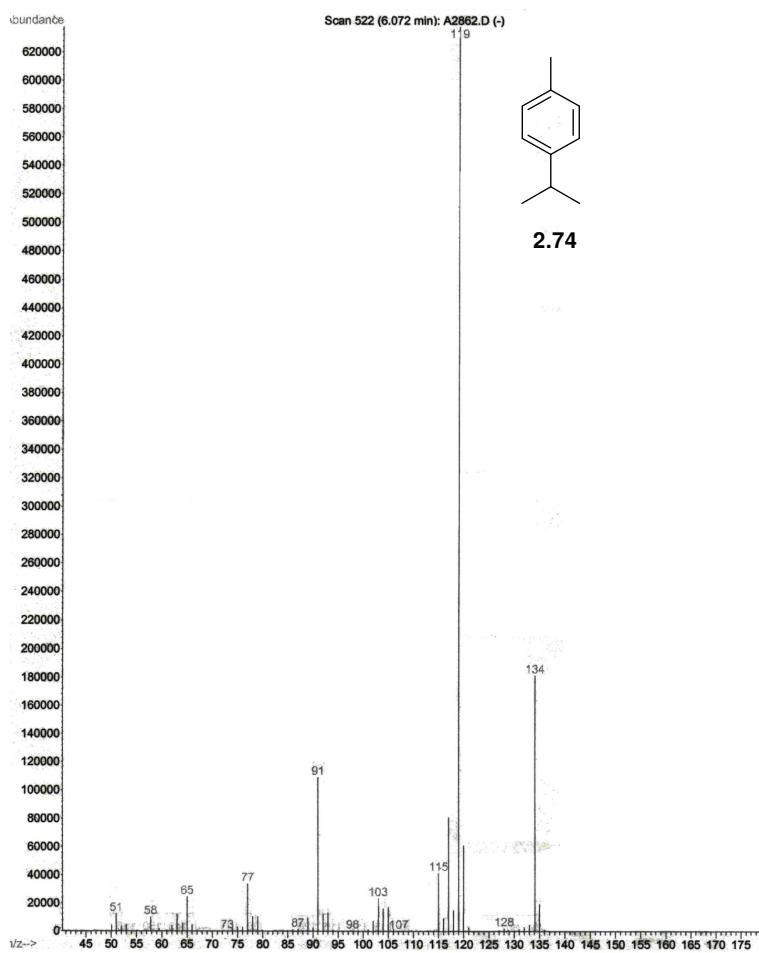
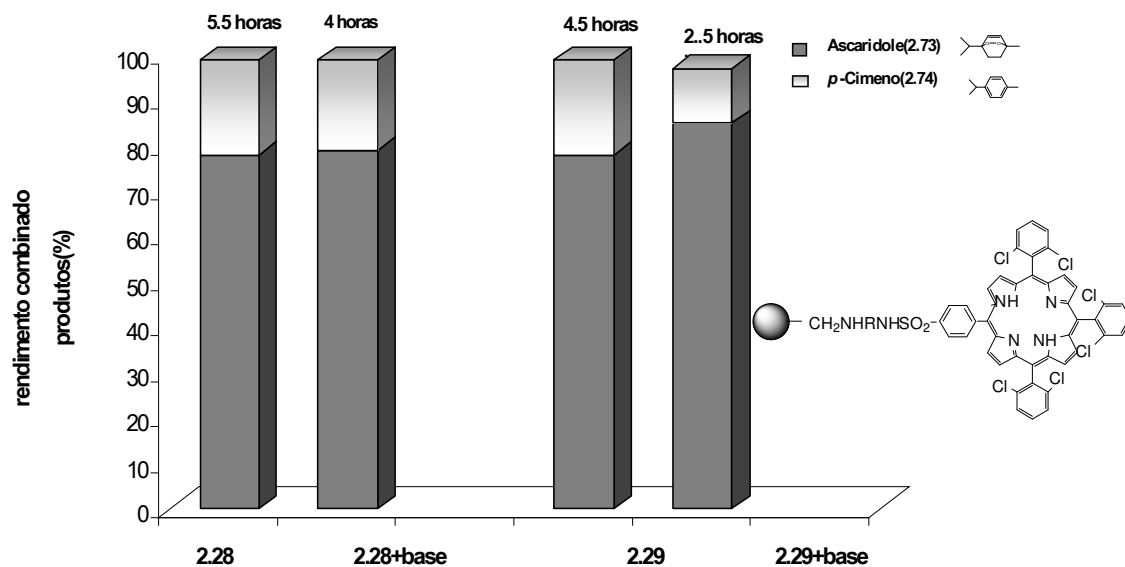


FIGURA 2.21- Espectro de massa(EI) de *p*-cimeno (**2.74**)

Os ensaios com  $\alpha$ -terpineno (**2.72**) foram iniciados com uma razão de substrato:catalisador (600:1) estudando o efeito da base (hidrogenocarbonato de sódio) na fotooxidação (Figura 2.22), uma vez que já se tinha verificado com o substrato 1,5-dihidroxi-naftaleno (**2.70**), que a sua adição era vantajosa.



**FIGURA 2.22-** Comparação de tempos de reacção e rendimentos combinados de produtos isolados de reacções com fotossensibilizadores **2.28**( $\text{R}=(\text{CH}_2)_6$ ) e **2.29**( $\text{R}=(\text{CH}_2)_{12}$ ), na presença e ausência de  $\text{NaHCO}_3$ , em clorofórmio, com uma razão de substrato : catalisador (600:1).

Da Figura 2.22, conclui-se que a presença de hidrogenocarbonato de sódio diminui o tempo de reacção das fotooxidações. O efeito da base é mais pronunciado no caso do catalisador **2.29** que em **2.28**.

Depois dos primeiros ensaios com uma razão de substrato em relação ao catalisador de 600:1 fomos verificar a capacidade catalítica de diferentes fotossensibilizadores testando também uma razão substrato: catalisador de 5000:1. Os resultados são apresentados na figura 2.23.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

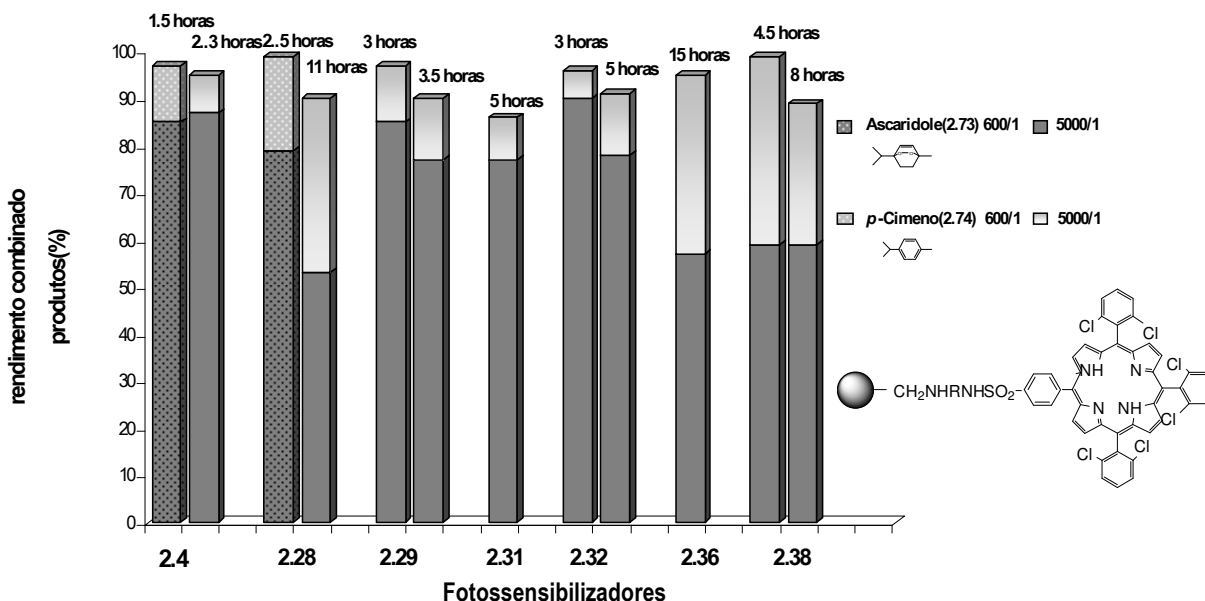


FIGURA 2.23- Tempo de reacção e rendimento combinado de produtos isolados de reacções usando fotocatalisadores com diferentes espaçadores.: **2.28**( $\text{R}=(\text{CH}_2)_6$ ); **2.29**( $\text{R}=(\text{CH}_2)_{12}$ ); **2.31** ( $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{NH})_3(\text{CH}_2)_2$ ); **2.32** ( $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4$ ); **2.36** ( $\text{R}=\text{C}_n\text{H}_{2n+2}-\text{SO}_2-$ ); **2.38**(sem espaçador); para razão substrato: catalisador de 600/1 e 5000:1, em clorofórmio.

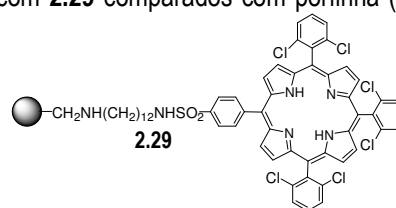
Como seria de esperar, os ensaios com razão substrato: catalisador (600:1) foram de um modo geral bastante mais rápidos, resultando uma menor quantidade de *p*-cimeno. Quando se analisam os ensaios com a razão 5000/1, constatou-se existirem casos em que o tempo para a conversão completa é apenas ligeiramente superior ao de 600/1, enquanto a quantidade relativa de substrato aumenta cerca de 8 vezes. De novo se concluiu que os catalisadores **2.29**, **2.31** e **2.32** são os mais activos de todos os fotocatalisadores heterogéneos experimentados, continuando mesmo assim a ser menos activos que a porfirina livre TDCPP (**2.4**). Esta diferença, como esperado, é mais notória para elevadas razões de substrato. Quando analisámos as experiências com razão substrato: catalisador 5000:1, para o produto obtido com **2.29**, por GC-MS detectou-se a presença de *p*-cimeno (**2.74**), numa percentagem semelhante à obtida a partir dos sinais observados no espectro de RMN protónico do produto. No caso do catalisador **2.28** a quantidade de *p*-cimeno (**2.74**), detectada é bastante maior 41% (RMN). A ausência total de espaçador no catalisador **2.38** traduziu-se num resultado semelhante ao **2.28**, em que o produto (**2.73**) veio acompanhado de cerca de 34 % (RMN) de *p*-cimeno (**2.74**), demonstrando-se mais uma vez que a proximidade à matriz polimérica do fotocatalisador provoca uma diminuição significativa na eficiência e na selectividade. A utilização de espaçador com cadeia bifenilo, em **2.32**, traduziu-se numa melhoria significativa na eficiência catalítica em comparação com o uso de cadeia C6, em **2.28**. O catalisador **2.36**, com cadeia superior a C12, contrariou a tendência de que o aumento da cadeia do espaçador corresponde a um aumento de actividade catalítica e

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

apresentou o pior resultado. Uma vez que no final da reacção a solução apresentava a cor correspondente à porfirina livre e o catalisador recuperado por filtração no final estava descolorido, relativamente ao aspecto inicial, pode ter havido alguma degradação no PEG, provocando a clivagem da estrutura do poli(etilenoglicol) que ligava a porfirina à resina durante a reacção de fotooxidação.

De todos os fotossensibilizadores experimentados, o **2.29** mostrou a melhor actividade pelo que foi seleccionado para várias fotooxidações de  $\alpha$ -terpineno, aumentando a razão substrato:catalisador de 600:1 até 60 000:1 (Tabela 2.9).

**Tabela 2.9-** Resultados obtidos de fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno com **2.29** comparados com porfirina (**2.4**), usando diferentes razões substrato:fotossensibilizador.



Entrada	Fotossensibilizador	R= $n_{\text{terp}}/n_{\text{foto}}^a$	Tempo(h)	Rendimento(%) <sup>b</sup>	Selectividade(%) <sup>c</sup>
1	<b>2.29</b>	600/1	2.5	98	87(13)
2	<b>2.29</b>	2000/1	3.3	89	95(5)
3	<b>2.29</b>	5000/1	3.3	90	86(14)
4	<b>2.29</b>	15 000/1	4.0	86	82(18)
5	<b>2.29</b>	30 000/1	10.0	96	65(35)
6	<b>2.29</b>	60 000/1	19.3	81	51(49)

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador

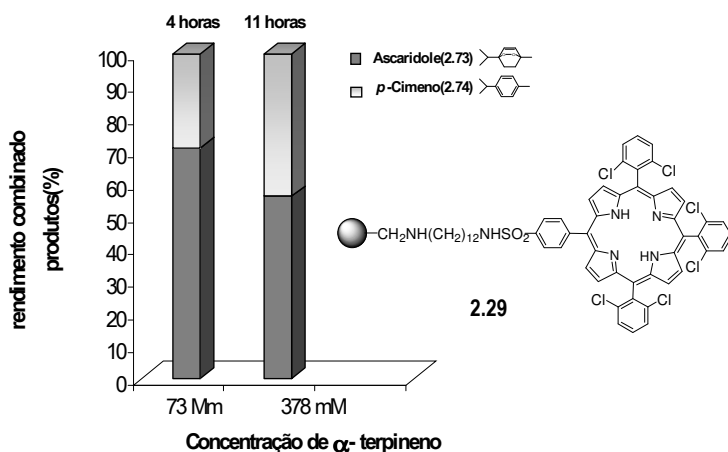
<sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

Os resultados demonstraram que para razões de substrato:sensibilizador até 15 000:1 **2.29** mostrou boa actividade, originando principalmente o ascaridole. Com a razão 30 000:1 a reacção tornou-se significativamente mais lenta e consequentemente a quantidade de *p*-cimeno aumentou. Para a razão 60 000 os rendimentos de produto oxigenado e *p*-cimeno tornaram-se equivalentes. De salientar que razões de 60000 para 1, corresponde a utilizarmos 18 mg de polímero **2.29** para 14.5 g de  $\alpha$ -terpineno (**2.72**).

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Fomos de seguida avaliar a possibilidade de podermos utilizar maiores concentrações iniciais de substrato. Com o catalisador **2.29**, analisou-se o efeito da concentração inicial do substrato na reacção escolhendo a razão substrato:catalisador 15 000/1 (figura 2.24).



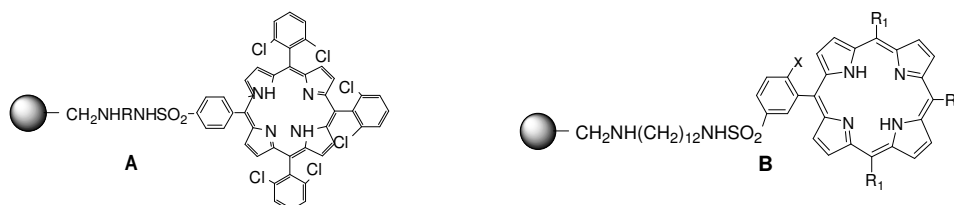
**FIGURA 2.24-** Comparação de rendimentos combinados de produtos isolados e respectivos tempos de reacção para diferentes concentrações iniciais de substrato (**2.72**), usando como catalisador (**2.29**), com razão substrato: catalisador 15 000/1, em clorofórmio.

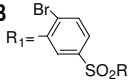
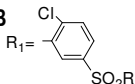
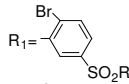
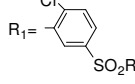
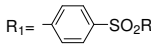
Concluiu-se que para a concentração utilizada (73 mM) a reacção é muito mais rápida que para a concentração mais elevada (378 mM).

Nesta etapa do trabalho foram estudados os fotossensibilizadores heterogéneos preparados com o espaçador correspondente à cadeia dodecilo entre resina Merrifield e diferentes porfirinas covalentemente imobilizadas (**2.29**, **2.33-2.35**).

A avaliação destes fotossensibilizadores suportados foi efectuada através da fotooxidação do  $\alpha$ -terpineno, usando clorofórmio como solvente, e razões de substrato sensibilizador de 600:1 e 5000:1. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela 2.10.



**Tabela 2.10-** Resultados obtidos para a fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno com catalisadores **2.29**, **2.33-2.35**, **2.38** e porfirina livre **2.4**, em clorofórmio.


Entrada	Fotossensibilizador	R=n <sub>terp</sub> /n <sub>foto</sub> <sup>a</sup>	Tempo(h)	Rendimento(%) <sup>b</sup>	Selectividade(%) <sup>c</sup>
1	<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ) <b>A</b>	600/1	2.5	98	87(13)
2	<b>2.33 B</b> 	600/1	3	97	92(8)
3	<b>2.34 B</b> 	600/1	3	95	91(9)
4	<b>2.4</b>	600/1	1.5	96	88(12)
5	<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ) <b>A</b>	5000/1	3.3	90	86(14)
6	<b>2.33 B</b> 	5000/1	4.5	93	83(17)
7	<b>2.34 B</b> 	5000/1	7.0	78	83(17)
8	<b>2.35B</b> 	5000/1	11.0	80	84(16)

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador

<sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

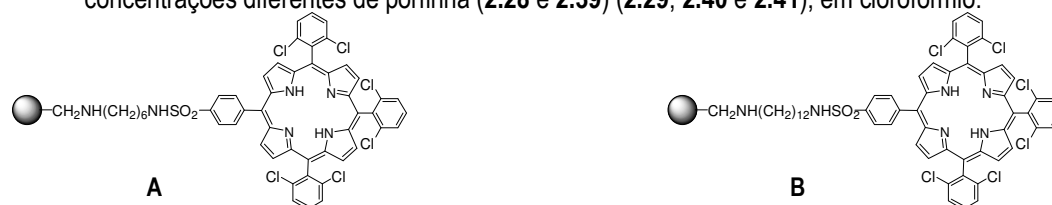
Os resultados mostram que em comparação com a porfirina **2.29**, os fotossensibilizadores testados exibiram moderada a boa actividade como geradores de oxigénio singuleto. Foi efectuada uma experiência, designada de branco, que consistiu na utilização apenas da resina Merrifield em vez do catalisador, que demonstrou que mesmo depois de 13 horas de reacção não ocorre formação de produto. Os diferentes fotossensibilizadores exibiram aproximadamente a mesma ordem de reactividade, para a razão 600:1 (**2.4** > **2.29** > **2.33**, **2.34**) e 5000:1 (**2.4** > **2.29** > **2.33** > **2.34** > **2.35**). O fotossensibilizador **2.35** mostrou-se até menos activo que **2.38** (que não possui espaçador). Neste caso, conjecturou-se que o efeito positivo do espaçador em **2.35** foi prejudicado pela ausência de halogéneo *orto* na estrutura da porfirina. Estes halogéneos são importantes para promover a estabilidade do macrociclo<sup>69</sup> e

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

activar a geração de oxigénio singuleto, pelo efeito do átomo pesado<sup>70</sup>. A análise de RMN protónico destas reacções revela como produto principal o ascaridole (**2.73**), acompanhado de quantidades variáveis de *p*-cimeno. Os resultados da tabela 2.9 mostraram ainda que a selectividade é maior na razão mais baixa 600:1 que na de 5000:1. No entanto, lembrando que o próprio reagente de partida já contém *p*-cimeno (**2.74**), todos estes fotossensibilizadores exibem uma selectividade muito boa para a formação de ascaridole (**2.73**).

Para além da influência da estrutura do espaçador e da porfirina imobilizada, importa também entender qual a concentração de porfirina adequada a fixar na matriz polimérica. Para isso comparou-se a eficiência de catalisadores de cadeia alquílica idêntica mas que contém diferentes quantidades de porfirinas fixadas. Os valores encontram-se resumidos na tabela 2.11.

**Tabela 2.11-** Resultados obtidos para a fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno com catalisadores em que foram incorporadas concentrações diferentes de porfirina (**2.28** e **2.39**) (**2.29**, **2.40** e **2.41**), em clorofórmio.



Entrada	Fotossensibilizador (Valores de incorporação de porfirina (mmol/g))	R= $n_{\text{terp}}/n_{\text{foto}}^{\text{a}}$	Tempo(h)	Rendimento(%) <sup>b</sup>	Selectividade(%) <sup>c</sup>
1	<b>2.28(A)</b> , 0.29)	5000/1	11	90	59 (41)
2	<b>2.39(A)</b> , 0.084)	5000/1	11	92	74 (26)
3	<b>2.40(B)</b> , 0.11)	5000/1	35	93	29 (71)
4	<b>2.29(B)</b> , 0.036)	5000/1	3.3	90	86 (14)
5	<b>2.41(B)</b> , 0.130)	5000/1	6	85	74 (26)

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador.

<sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados.

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

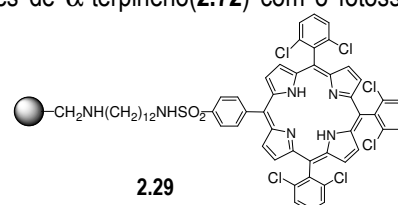
Tanto no caso de catalisadores de cadeia alquílica C6 (**2.28** para **2.39**) como C12 (**2.40** para **2.29**) a diminuição na concentração da porfirina no catalisador final (**2.40** e **2.29**, respectivamente) traduz-se num aumento de actividade deste. Quando aumentamos a concentração de porfirina incorporada nos catalisadores, quer

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

propositadamente (**2.40**) quer devido às características inerentes ao método de pós-modificação (**2.41**) observa-se uma diminuição na eficiência. Esta diminuição é menos pronunciada no caso em que utilizamos uma resina Merrifield com menor concentração de Cl(**2.41**). A partir destes resultados conclui-se que a quantidade de fotossensibilizador a incorporar no suporte é crítica. A diminuição da actividade dos catalisadores com valores de incorporação de porfirina na ordem de grandeza das décimas mmol/g aqui verificada, pode ser explicada através de dificuldades na geração de oxigénio singuleto que podem estar relacionadas com distorções moleculares<sup>71,72</sup> e desactivação de oxigénio singuleto<sup>74</sup>.

A eficiência dos catalisadores suportados foi ainda estudada em reacções consecutivas após recuperação. Avaliámos o catalisador **2.29** na fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno em três razões diferentes de substrato: catalisador 600:1 a 15000:1. Os resultados são apresentados na tabela 2.12.

**Tabela 2.12-** Resultados obtidos para consecutivas fotooxidações de  $\alpha$ -terpineno(**2.72**) com o fotossensibilizador **2.29**, em clorofórmio.



Reacção	Fotossensibilizador	$R=n_{\text{terp}}/n_{\text{foto}}^a$	Tempo(h)	Rendimento(%) <sup>b</sup>	Selectividade(%) <sup>c</sup>	TOF <sup>d</sup>
1 <sup>a</sup>	<b>2.29</b>	600/1	2.5	98	87 (13)	209
2 <sup>a</sup>	<b>2.29</b>	600/1	2	91	86 (14)	258
3 <sup>a</sup>	<b>2.29</b>	600/1	2.5	81	85 (15)	204
1 <sup>a</sup>	<b>2.29</b>	5000/1	3.3	91	86 (14)	1303
2 <sup>a</sup>	<b>2.29</b>	5000/1	3.3	95	86 (14)	1303
3 <sup>a</sup>	<b>2.29</b>	5000/1	2.5	90	87 (13)	1740
1 <sup>a</sup>	<b>2.29</b>	15 000/1	4	86	82 (18)	3075
2 <sup>a</sup>	<b>2.29</b>	15 000/1	8	99	78 (22)	1463
3 <sup>a</sup>	<b>2.29</b>	15 000/1	8.5	87	81 (19)	1429

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador.

<sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados.

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção;entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

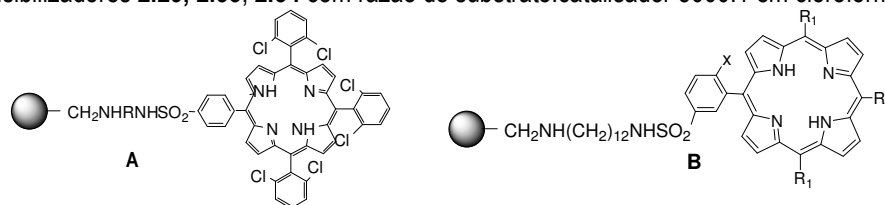
<sup>d</sup> Moles de ascaridole (**2.73**)/(moles de **2.29** x horas)

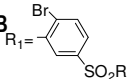
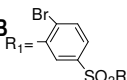
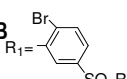
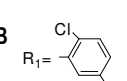
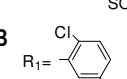
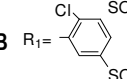
## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

O catalisador **2.29** consegue realizar três reacções consecutivas sem perda significativa de actividade e boa selectividade para o ascaridole (**2.73**). As frequências de “turnovers”(TOF) permanecem as mesmas em ciclos sequenciais, indicando uma boa estabilidade catalítica. Os valores de TOF foram altos mesmo para razões altas de substrato: catalisador, alcançando o máximo de 3075, à razão de 15000:1. A esta razão de substrato: catalisador, observou-se uma diminuição clara da actividade do fotossensibilizador depois da primeira reacção, duplicando o tempo da reacção, mas a actividade para a terceira reacção consecutiva manteve-se. Isto correspondeu a 45,000 ciclos totais de reacção, valor similar ao obtido pelo sistema de fotooxidação de Griesbeck<sup>75</sup>. Com a simples filtração de fotossensibilizador é possível obter cerca de 4,6 g de ascaridole (**2.73**), depois de três reacções consecutivas, usando apenas 35 mg de catalisador **2.29**.

Do ponto e vista prático **2.33**, **2.34** podem ser preparados mais facilmente que **2.29**, e se suficientemente activos, podem ser considerados soluções melhores para processos de larga escala. A Tabela 2.13 compara actividade de **2.29**, **2.33** e **2.34** em oxidações de  $\alpha$ -terpineno e em reacções consecutivas na razão de substrato: catalisador 5000:1.

Os catalisadores suportados com cadeia de carbono C12 como espaçador (**2.29**, **2.33**, **2.34**) exibem praticamente a mesma actividade durante três ciclos consecutivos de reacção. Como indicado pelos valores do TOF, o **2.29** é o fotossensibilizador mais activo, com actividade superior a **2.33** e **2.34**. O fotossensibilizador com átomos de bromo, **2.33**, pareceu muito mais activo que com átomos de cloro (**2.34**).

**Tabela 2.13-** Comparação de resultados de fotooxidações consecutivas de  $\alpha$ -terpineno (**2.72**) com os fotossensibilizadores **2.29**, **2.33**, **2.34** com razão de substrato:catalisador 5000:1 em clorofórmio.


Fotossensibilizador	Reacção	R=n <sub>terp</sub> /n <sub>foto</sub> <sup>a</sup>	Tempo(h)	Rendimento(%) <sup>b</sup>	Selectividade(%) <sup>c</sup>	TOF <sup>d</sup>
<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ) <b>A</b>	1 <sup>a</sup>	5000/1	3.3	91	86(14)	1303
<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ) <b>A</b>	2 <sup>a</sup>	5000/1	3.3	95	86(14)	1303
<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ) <b>A</b>	3 <sup>a</sup>	5000/1	2.5	90	87(13)	1740
<b>2.33 B</b> 	1 <sup>a</sup>	5000/1	4.5	78	83(17)	922
<b>2.33 B</b> 	2 <sup>a</sup>	5000/1	5.1	81	86(14)	843
<b>2.33 B</b> 	3 <sup>a</sup>	5000/1	5.1	88	84(16)	823
<b>2.34 B</b> 	1 <sup>a</sup>	5000/1	7	93	82(18)	586
<b>2.34 B</b> 	2 <sup>a</sup>	5000/1	8.5	89	84(16)	494
<b>2.34 B</b> 	3 <sup>a</sup>	5000/1	9	83	79(21)	439

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador.

<sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados.

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

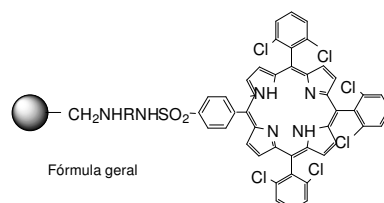
<sup>d</sup> Moles de ascaridole (**2.73**)/(moles de **2.29** x horas)

Para terminar os ensaios com o substrato  $\alpha$ -terpineno decidiu-se substituir o solvente clorofórmio, por etanol, apesar de este providenciar tempo de vida mais curto para o oxigénio singuleto que o clorofórmio<sup>77</sup>, na tentativa de tornar as condições da reacção de fotooxidação mais ecológicas.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

A tabela 2.14 mostra a comparação das reacções de fotooxigenação de  $\alpha$ -terpineno para os nossos melhores catalisadores **2.29** e **2.31** em clorofórmio e etanol com a razão de substrato: catalisador 5000:1.

**Tabela 2.14-** Resultados obtidos para fotooxidações de  $\alpha$ -terpineno(**2.72**) com o fotossensibilizadores **2.29** e **2.31**.



Fotossensibilizador(Espaçador)	Solvente	R= $n_{\text{terp}}/n_{\text{foto}}$ <sup>a</sup>	Tempo(h)	Rendimento(%) <sup>b</sup>	Selectividade(%) <sup>c</sup>
<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> )	CHCl <sub>3</sub>	5000/1	3.3	91	86(14)
<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> )	EtOH	5000/1	2.7	94	99(1)
<b>2.31</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	CHCl <sub>3</sub>	5000/1	6.5	86	89(11)
<b>2.31</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	EtOH	5000/1	4.5	98	99(1)

<sup>a</sup> Razão de quantidade de terpineno/fotossensibilizador.

<sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados.

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

Inesperadamente, com etanol como solvente, a reacção deu-se mais rapidamente. A fotooxigenação de  $\alpha$ -terpineno com o catalisador **2.29** ficou completa ao fim 2 horas 40 minutos com 99% de selectividade para o produto ascaridole (**2.73**). O aumento da eficiência catalítica foi também claro para o catalisador **2.31**, também com óptima selectividade para o ascaridole (**2.73**). Para compreender os resultados obtidos foram analisados diversos aspectos.

O tempo de vida do oxigénio singuleto em etanol é consideravelmente inferior ao do clorofórmio (12 $\mu$ s comparado com 60 $\mu$ s, respectivamente)<sup>77a</sup>, consequentemente outro factor deve estar a operar favoravelmente. Os valores de solubilidade do oxigénio são similares em ambos os solventes<sup>78</sup> o que exclui um efeito de concentração. Outra explicação possível, pode ser a fotodecomposição do clorofórmio catalisada pela porfirina<sup>79</sup> que pode ter duas possíveis consequências: por um lado suprime a excitação da porfirina, diminuindo a quantidade que está envolvida na formação de oxigénio singuleto, por outro a o processo produz ácido clorídrico que causa a formação do dicatão da porfirina, que por sua vez, não é reactivo na fotooxidação. Em suporte desta teoria, foi detectada a presença do dicatão da porfirina durante a reacção em clorofórmio.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Por outro lado, constatou-se que a matriz polimérica influencia o processo de fotooxigenação por redução do rendimento quântico do oxigénio singuleto<sup>80</sup>. Este facto aponta para outra possível explicação deste efeito de solvente, que está relacionado com o processo de solvatação e a quantidade maior ou menor de moléculas de solvente presentes na superfície do polímero onde o processo oxidativo ocorre. Podendo ainda, à semelhança do verificado por Cazin<sup>81</sup>, a solvatação com água fazer aumentar a electrofilicidade de  $^1\text{O}_2$  ou estabilizar as espécies transientes, tornando a evolução para o endoperóxido mais fácil.

Não obstante a justificação encontrada, a diferença mais importante entre o sistema com clorofórmio e com etanol, é que com este último praticamente nenhum *p*-cimeno é formado. Considerando que a fonte de *p*-cimeno é a oxidação pelo oxigénio de  $\alpha$ -terpineno, com a sua correspondente redução em água, a presença de ácido é crucial para esta reacção ocorrer. De novo, os resultados apontam para a intervenção de ácido clorídrico proveniente da fotodecomposição de clorofórmio como responsável para a diferença observada nas velocidades da reacção.

Para além da resina Merrifield, foram preparados fotossensibilizadores suportados baseados em outras matrizes poliméricas orgânicas, com o objectivo de diversificar o tipo de catalisadores preparados que pudessem ser compatíveis com variados solventes e estudar o efeito dessas matrizes na eficiência das fotooxidações com oxigénio singuleto.

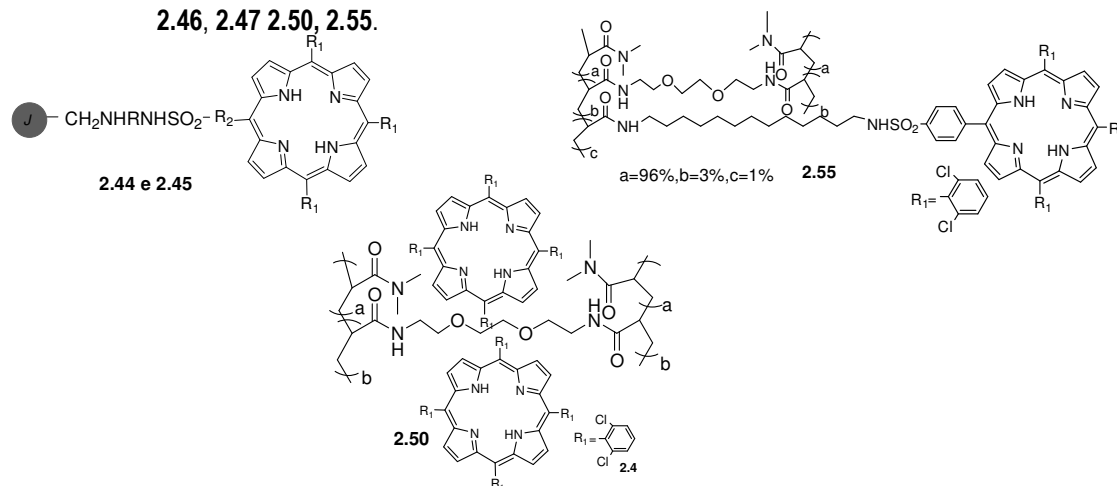
A resina de JandaJel, de estrutura baseada em politetrahydrofurano, foi uma alternativa encontrada à resina de Merrifield. Os novos catalisadores heterogéneos foram preparados usando dois dos melhores espaçadores já identificados para a resina Merrifield (**2.44** com  $\text{R}=(\text{CH}_2)_{12}$ , e **2.45**  $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{NH})_3(\text{CH}_2)_2$ ). A sua actividade em fotooxidações com  $\alpha$ -terpineno (**2.72**) foi avaliada em reacções com razão de substrato: catalisador 5000:1, em clorofórmio (Tabela 2.15).

Os resultados obtidos, mostraram-se, de um modo geral um pouco mais fracos que com a resina Merrifield. O fotossensibilizador **2.44**, com espaçador de cadeia C12, para alcançar o mesmo rendimento e idêntica selectividade para o ascaridole, necessitou de aproximadamente o dobro do tempo de reacção. No caso do catalisador **2.45**, verificou-se uma situação semelhante. Foi necessário mais tempo de reacção para obter um produto com um pouco mais de *p*-cimeno que com o fotossensibilizador equivalente de Merrifield (**2.31**).

Para além de JandaJel, foram ainda preparados fotossensibilizadores imobilizados em outros polímeros orgânicos. Uma das matrizes seleccionadas foi o biopolímero quitosano, tendo sido preparados por imersão em soluções de porfirina, os fotossensibilizadores **2.46** e **2.47** com TPP (**2.12**) e TDCPP(**2.4**) imobilizadas em quitosano, respectivamente. Estes fotossensibilizadores foram testados através da fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno em clorofórmio e também etanol, usando uma razão de substrato/fotossensibilizador 600:1 (entrada 3-5, tabela 2.15).

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

**Tabela 2.15-** Resultados obtidos para a fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno, em clorofórmio, com catalisadores **2.44**, **2.45**, **2.46**, **2.47**, **2.50**, **2.55**.



Entrada	Fotossensibilizador	$R=n_{\text{terp}}/n_{\text{foto}}^a$	Tempo(h)	Rendimento( $\%^b$ )	Selectividade ( $\%^c$ )
1	<b>2.44</b> ( $R=(\text{CH}_2)_{12}$ )	5000/1	6	99	80(20)
2	<b>2.45</b> ( $R=(\text{CH}_2)_2\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{NH})_3(\text{CH}_2)_2$ )	5000/1	6.5	87	83(17)
3	<b>2.46</b> (quitosano(TPP <b>2.12</b> ))	600/1	2.5	81	97(3)
4	<b>2.46</b> (quitosano(TPP <b>2.12</b> ) <sup>d</sup> )	600/1 <sup>d</sup>	5	75	100(0)
5	<b>2.47</b> (quitosano(TDCPP <b>2.4</b> ) <sup>d</sup> )	600/1 <sup>d</sup>	6.5	70	100(0)
6	<b>2.50</b> (hidrogel(TDCPP <b>2.4</b> ))	5000/1	2.5	92	91(9)
7	<b>2.55</b> (hidrogel(TDCPP ))	5000/1	12.5	93	68(32)

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador.

<sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados.

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

<sup>d</sup> O solvente aqui usado foi etanol

Os ensaios realizados permitiram-nos concluir que usando o catalisador **2.46** em clorofórmio se obtém uma fotooxidação rápida (2.5 horas) e com elevada selectividade para o ascaridole, contudo no final desta, observou-se a lixiviação praticamente total da porfirina TPP (**2.12**) para a solução. O facto de não ter havido perda visível de



porfirina para a solução levou-nos a pensar que a reacção tenha sido retardada por difícil acesso dos substratos ou até do oxigénio ao fotossensibilizador fixado na estrutura interna do hidrogel. A sua fraca actividade e selectividade inviabilizaram a possibilidade da sua reutilização em futuros ciclos catalíticos.

Quando se procede à reutilização deste catalisador constatou-se que o tempo de reacção aumentou para 11.5 horas. Com o fotossensibilizador **2.47** com a porfirina TDCPP suportada, a reacção em etanol conduziu a resultados idênticos aos obtidos com **2.46**.

Os fotossensibilizadores suportados baseados em hidrogéis de poli(acrilamida) com TDCPP encapsulada **2.50** (entrada 6, tabela 2.15), mostraram uma produção muito rápida de ascaridole, com boa selectividade (9% de *p*-cimeno), porém, à semelhança do que aconteceu com os fotossensibilizadores anteriores (**2.46** e **2.47**) este descorou totalmente, correspondendo à perda da porfirina para a solução. Quando utilizámos o fotossensibilizador preparado por incorporação da porfirina como um dos monómeros na formação do hidrogel **2.47** (entrada 7, tabela 2.15), a fotooxidação foi extremamente lenta (12.5 horas), obtendo-se elevada quantidade de *p*-cimeno. Provavelmente, a presença da porfirina incorporada na malha reticulada do polímero dificulta os processos de formação de oxigénio singuleto ou de acesso do substrato.

### 2.4.2 Exemplos de substratos para o estudo da reacção “ene” do oxigénio singuleto

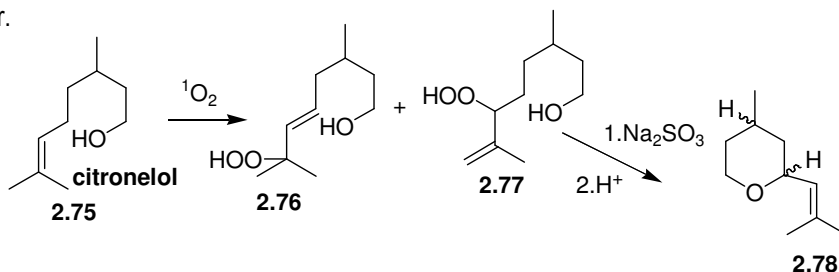
A reacção “ene” do oxigénio singuleto envolve a formação de um hidroperóxido alílico, a partir de uma olefina, por um processo de abstracção (pelo oxigénio) de um protão alílico, ocorrendo simultaneamente a migração da dupla ligação carbono-carbono. Desde os primeiros trabalhos sobre esta reacção que têm sido propostos vários mecanismos concertados, ou por passos<sup>82</sup>. O mecanismo mais aceite presentemente<sup>83-85</sup> é um mecanismo por passos envolvendo a formação reversível de um exciplex, seguido da formação do intermediário tipo perepóxido, já descrito no Esquema 1.15 do Capítulo 1), e aqui ilustrado para o citrionelol, Esquema 2.19.

Utilizando os catalisadores suportados os substratos escolhidos (Esquema 1.15) para avaliar a reacção “ene,” sob o ponto de vista de regioselectividade, foram: citrionelol (**2.75**), linalol (**2.79**), nerol (**2.82**),  $\alpha$ -pineno(**2.88**) e  $\beta$ -pineno (**2.90**). Averiguou-se a diastereoselectividade da reacção catalisada usando o 4-metilpente-3-en-2-ol (**2.92**).

A fotooxidação do citrionelol origina dois hidroperóxidos regioisoméricos (**2.76** e **2.77**), (Esquema 1.19a). O composto (**2.76**), pode ser reduzido no correspondente álcool e, por ciclização mediada por ácido, originar a mistura diastereoisomérica (cis e trans) de óxidos de rosa (**2.78**), que são compostos muito valioso na indústria da perfumaria<sup>86</sup>. É também possível utilizar o tratamento ácido para converter o hidroperóxido (**2.76**) no óxido de rosa (**2.78**)<sup>87</sup>. Tendo em conta o valor industrial do óleo de rosa o regioisómero (**2.76**) é o composto preferível para se

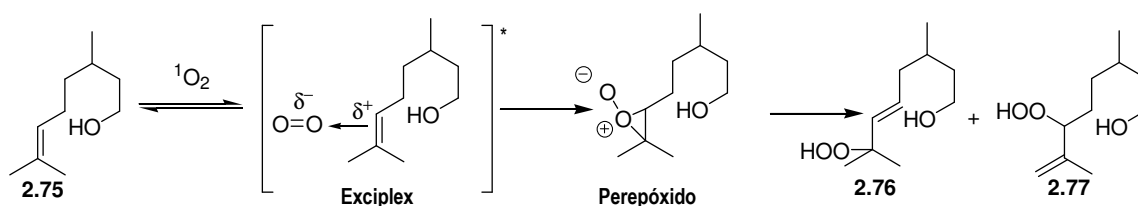
## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

obter da fotooxidação do citranelol.<sup>88</sup> Consequentemente, seria muito útil um processo que pudesse originar alguma preferência para este isómero. No caso do citranelol, exemplos na literatura mostram que, com diferentes condições de reacção, os produtos **2.76** e **2.77** podem ser produzidos em quantidades aproximadamente iguais<sup>90,91</sup> ou um deles predominar.



ESQUEMA 2.19a

O mecanismo de fotooxidação, por oxigénio singuleto, do citranelol presentemente aceite passa pela formação reversível de exciplex, seguida da formação do intermediário tipo perezóxido, obtendo-se no final o hidroperóxidos regioisoméricos (**2.76**) e (**2.77**), Esquema 2.19b.



ESQUEMA 2.19b

A fotooxidação do citranelol (**2.75**) foi efectuada usando os fotossensibilizadores preparados, clorofórmio como solvente, e uma razão de substrato:catalisador de 600:1 que se aumentou até 5000:1. A reacção foi acompanhada por cromatografia gasosa, com detecção de ionização de chama (GC-FID), analisando o desaparecimento do citranelol (**2.75**). No final o polímero foi filtrado e o solvente foi evaporado. O produto final consistiu numa mistura de dois hidroperóxidos isoméricos cuja razão entre eles foi determinada por análise de  $^1H$  RMN (Figura 2.25).

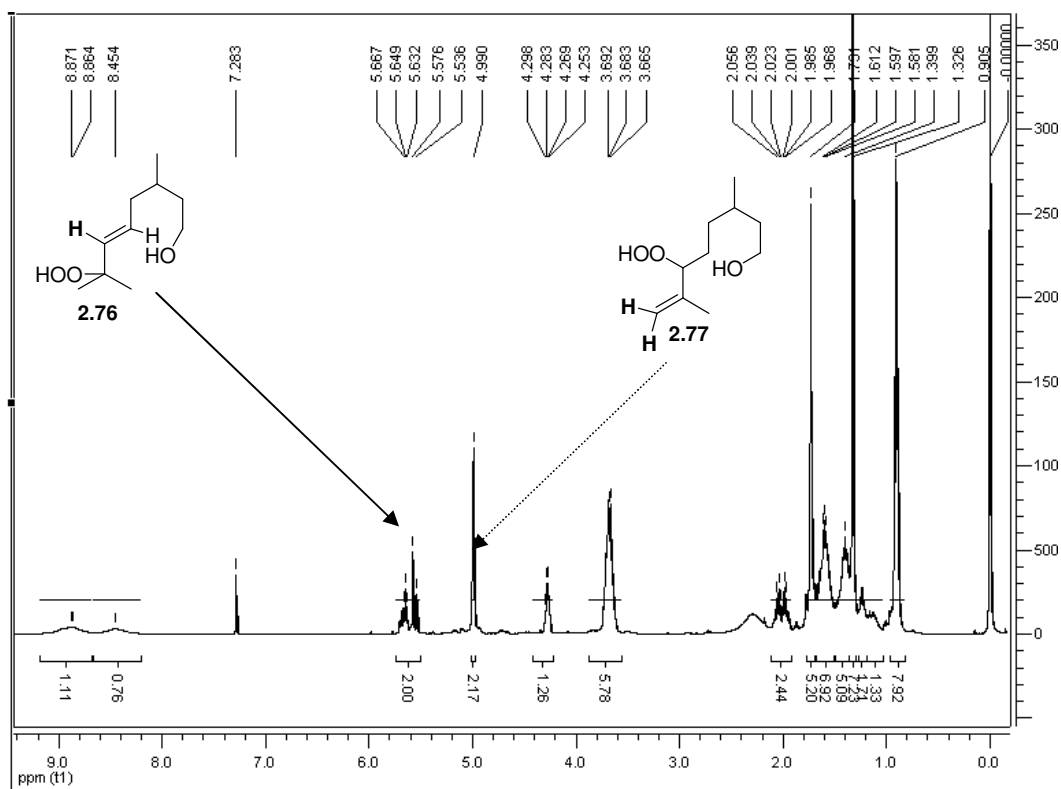
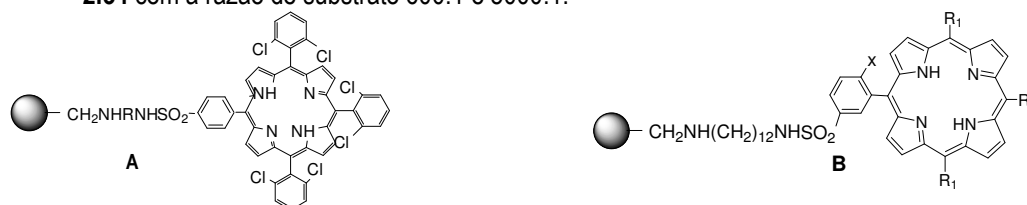


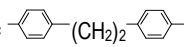
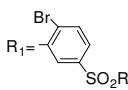
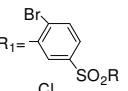
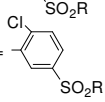
FIGURA 2.25- Espectro RMN  $^1\text{H}$  da mistura de dois hidroperóxidos isoméricos(2.76 e 2.77) resultante da fotooxidação de citronelol; no espectro foram assinalados alguns sinais característicos de cada um dos hidroperóxidos((2.76 e 2.77).

Com o objectivo de estudar o efeito da estrutura do espaçador dos diferentes fotossensibilizadores na fotooxidação de citronelol (2.75) seleccionaram-se os fotossensibilizadores 2.29, 2.31 e 2.32, utilizando uma razão de substrato 600:1 e 5000:1. Os resultados são mostrados na Tabela 2.16 (entradas de 1 a 6).

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

**Tabela 2.16-** Resultados para a fotooxidação do citronelol(**2.75**) usando fotossensibilizadores **2.29**, **2.31**, **2.32** e **2.33**, **2.34** com a razão de substrato 600:1 e 5000:1.



Entrada	Fotossensibilizador	R=n <sub>sub</sub> /nfoto <sup>a</sup>	Tempo(h)	Rendimento(%)	Distribuição <sup>b</sup> (%)de produtos
1	<b>2.4</b>	600/1	1.5	99	49/51( <b>2.76/2.77</b> )
2	<b>2.4</b>	5000/1	4	99	50/50( <b>2.76/2.77</b> )
3	<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ) <b>A</b>	600/1	6.5	98	47/53( <b>2.76/2.77</b> )
4	<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ) <b>A</b>	5000/1	10	99	47/53( <b>2.76/2.77</b> )
5	<b>2.31</b> R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <b>A</b>	5000/1	18.5	90	41/59( <b>2.76/2.77</b> )
6	<b>2.32</b> (R=  ) <b>A</b>	5000/1	19	98	44/56( <b>2.76/2.77</b> )
7	<b>2.33 B</b> 	600/1	8	99	48/56( <b>2.76/2.77</b> )
8	<b>2.33 B</b> 	5000/1	25	99	45/55( <b>2.76/2.77</b> )
9	<b>2.34 B</b> 	5000/1	46	87	40/60( <b>2.76/2.77</b> )

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador.

<sup>b</sup> Determinado por espectro de <sup>1</sup>H RMN da mistura obtida de reacção.

Em relação à cinética das reacções, a Tabela 2.14 mostra que os fotossensibilizadores suportados apresentam reacções mais lentas que a porfirina livre (**2.4**), mas com idênticos valores de rendimentos isolados. o catalisador **2.29** é o mais activo de todos os fotossensibilizadores heterogéneos experimentados. A utilização de espaçador com cadeia bifenilo (**2.32**) conduz a uma quebra significativa na eficiência da reacção, em comparação com o uso de cadeia C12. O catalisador **2.31** (C16) com cadeia superior a **2.29**, apresentou nestas fotooxidações um resultado um pouco melhor que o **2.32**.

Quando estudámos a regioselectividade, constatámos que para a mistura de hidroperóxidos obtida da fotooxidação do citronelol observa-se sempre a prevalência do hidroperóxido **2.77** sobre o **2.76**, apresentando o

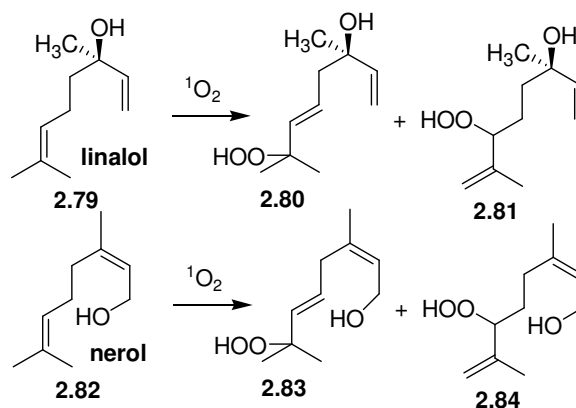
valor mais alto de **2.77** no caso do fotossensibilizador **2.31**, mas sempre com valores muito próximos para os 2 regioisómeros o que significa que os fotossensibilizadores suportados não conduzem a preferência por um regioisómero.

Para averiguar o efeito da porfirina presente nos fotossensibilizadores preparados compararam-se os fotossensibilizadores heterogéneos mais activos **2.29** e **2.33**).

De entre dos fotossensibilizadores testados, **2.29** mostrou-se, novamente, mais activo que **2.33**, particularmente no caso de razões elevadas substrato: fotossensibilizador (5000:1). Os resultados da tabela indicam ainda um ligeiro excesso do hidroperóxido alílico **2.77** resultante da fotooxidação do citronelol com os catalisadores **2.29**, **2.33** e um valor um pouco mais elevado com **2.34**, em contraste com outros sistemas já descritos em que o hidroperóxido alílico **2.76** é favorecido<sup>97,98</sup>. De forma idêntica à influência do espaçador nestas fotooxidações, a alteração da porfirina imobilizada no nosso fotossensibilizador apenas influencia o tempo da reacção, não se traduzindo numa mudança significativa no rendimento e regioselectividade dos produtos obtidos. A predominância de um dos produtos hidroperóxidos pode aqui ser explicada pelo efeito da coordenação do oxigénio singuleto com o grupo hidroxilo do substrato, tal como que referem alguns autores<sup>89</sup>.

Para além do citronelol, foi também estudado, para os diferentes fotossensibilizadores com estrutura do espaçador diferente, o efeito do grupo hidroxilo na regioselectividade para álcoois alílicos, nomeadamente o linalol (**2.79** e o nerol (**2.82**) (Esquema 2.20) (tabela 2.17, entradas 1 a 6). Estes álcoois foram seleccionados por serem compostos presentes em fragrâncias e por isso valiosos, para além de poderem ser usados para a síntese das vitaminas A e E<sup>93</sup>.

A fotooxidação para estes álcoois alílicos foi efectuada seguindo condições experimentais idênticas às do citronelol, produzindo uma mistura de dois hidroperóxidos isoméricos, de razões variáveis que foram determinadas por <sup>1</sup>H RMN. Na figura 2.26a e figura 2.26b são mostrados a título de exemplo espectros típicos de produtos de fotooxidação de linalol e nerol.



ESQUEMA 2.20

Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reações de fotooxidação

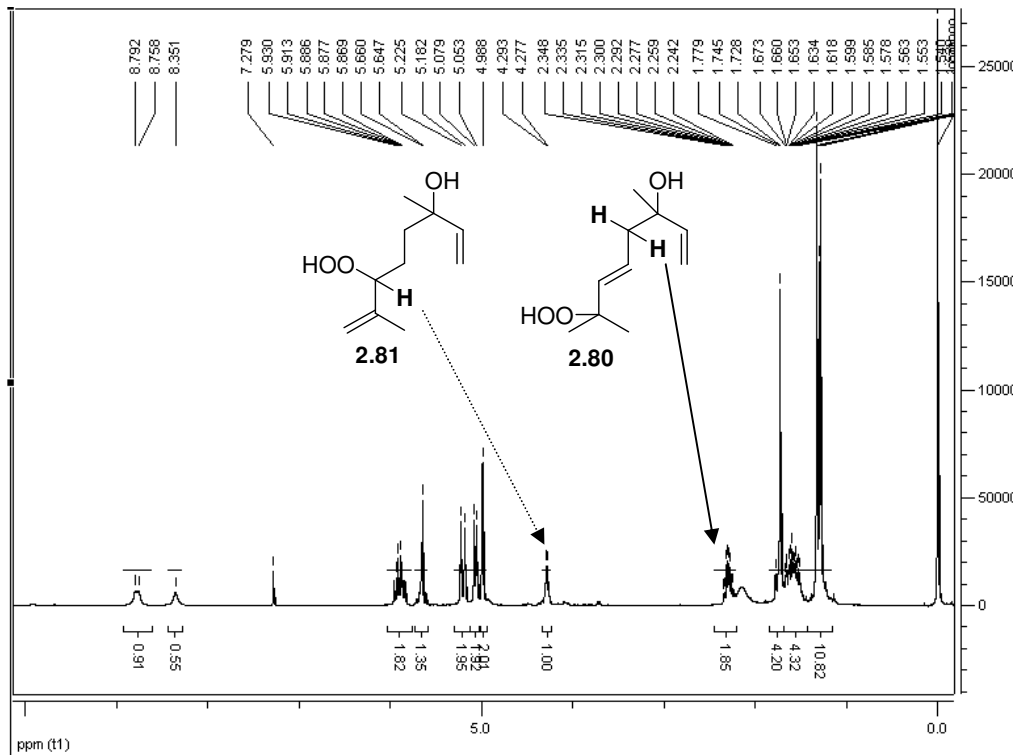


FIGURA 2.26a- Espectro RMN <sup>1</sup>H da mistura de dois hidroperóxidos isoméricos(2.80 e 2.81) resultante da fotooxidação de linalol no espectro foram assinalados alguns sinais característicos de cada um dos hidroperóxidos((2.80 e 2.81).

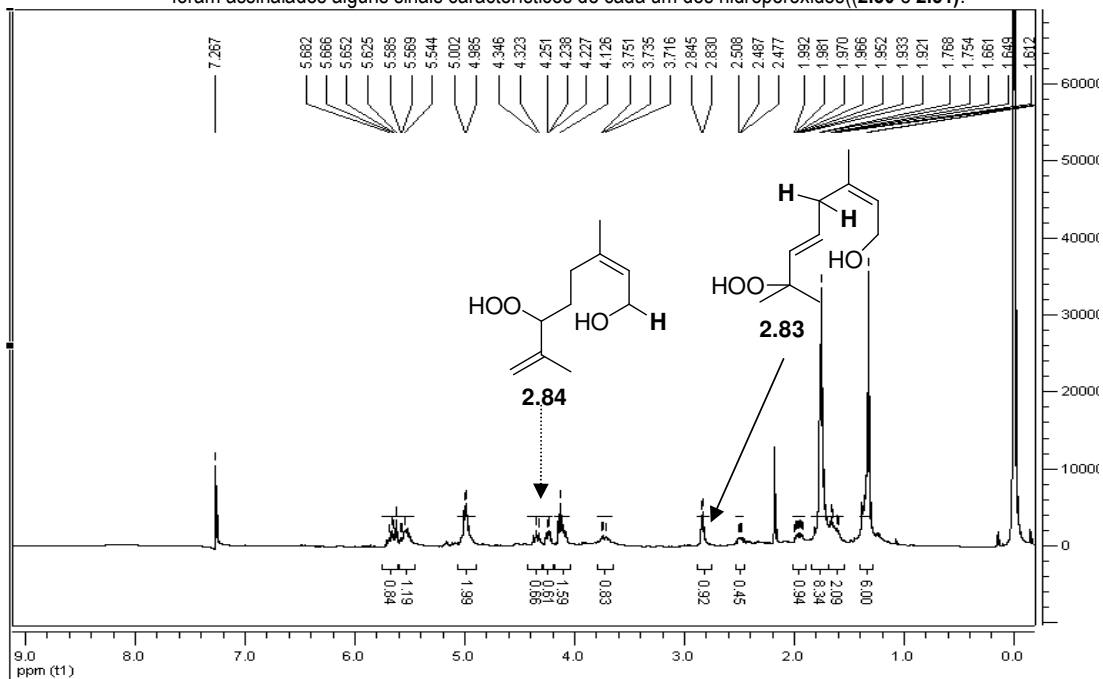


FIGURA 2.26b- Espectro RMN <sup>1</sup>H da mistura de dois hidroperóxidos isoméricos(2.83 e 2.84) resultante da fotooxidação de nerol; no espectro foram assinalados alguns sinais característicos de cada um dos hidroperóxidos((2.83 e 2.84).

**Tabela 2.17-** Resultados para a fotooxidação do linalol (**2.79**) e nerol (**2.82**) usando fotossensibilizadores **2.29**, **2.31**, **2.32** e **2.33**, **2.34** com a razão de substrato 5000:1.



Entrada	Fotossensibilizador	substrato	Tempo(h)	Rendimento(%)	Distribuição <sup>a</sup> (%) de produtos
1	<b>2.4</b>	linalol( <b>2.79</b> )	9	99	44/56( <b>2.80/2.81</b> )
2	<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> )	linalol( <b>2.79</b> )	10	97	39/61( <b>2.80/2.81</b> )
3	<b>2.31</b> R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	linalol( <b>2.79</b> )	16.5	98	47/53( <b>2.80/2.81</b> )
4	<b>2.32</b> (R= );	linalol( <b>2.79</b> )	21	99	38/62( <b>2.80/2.81</b> )
5	<b>2.4</b>	Nerol ( <b>2.82</b> )	9	99	43/57( <b>2.83/2.84</b> )
6	<b>2.31</b> R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	nerol( <b>2.82</b> )	18	99	40/60( <b>2.83/2.84</b> )
7	<b>2.33 B</b>	linalol( <b>2.79</b> )	44.5	99	36/64( <b>2.80/2.81</b> )
8	<b>2.34 B</b>	linalol( <b>2.79</b> )	83.5	99	32/68( <b>2.80/2.81</b> )

<sup>a</sup> Determinado por espectro de <sup>1</sup>H RMN da mistura obtida de reacção.

Para a reacção de fotooxidação de linalol foi obtido maioritariamente em todos os ensaios, o hidroperóxido **2.81**, tendo-se obtido valores mais altos deste hidroperóxido com os catalisadores **2.29** (cadeia C12) e **2.32** (bifenilo). No caso do nerol (**2.82**) o resultado foi semelhante ao do linalol, com o hidroperóxido **2.84** a ser produzido em maior quantidade. Contudo, para os dois fotossensibilizadores experimentados, também não se observou diferença significativa nas percentagens obtidas para a mistura dos dois hidroperóxidos(**2.83** e **2.84**).

Quando alterámos o fotossensibilizador suportado (entradas 2, 7 e 8) o hidroperóxido (**2.81**) resultante de linalol continuou a ser favorecido, sendo **2.34** o fotossensibilizador que também apresenta o valor mais elevado para este hidroperóxido.

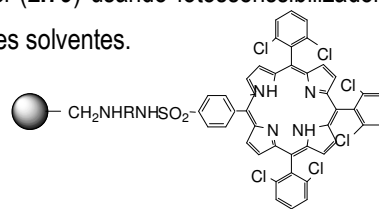
No final deste estudo, conclui-se que a alteração do espaçador e da porfirina no fotossensibilizador produz alterações significativas os tempos de reacção, embora não altere significativamente a regioselectividade da

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

fotooxidação e os rendimentos isolados para os álcoois ensaiados. Os catalisadores **2.33** e **2.34** são substancialmente menos activos que **2.29**.

Uma vez já ser conhecida a influência da polaridade dos solventes na diastereoselectividade da fotooxigenação de álcoois alílicos quirais<sup>99</sup> e aminas<sup>100</sup> e, na tentativa de melhorar a regioselectividade das nossas fotooxidações, fomos averiguar este efeito utilizando **2.29** e **2.31** como fotossensibilizadores e uma razão de substrato 5000:1, em diferentes solventes (tabela 2.18),

**Tabela 2.18-** Resultados para a fotooxidação do citronelol (**2.75**) e linalol (**2.79**) usando fotossensibilizadores **2.4**, **2.29** e **2.31**, com a razão de substrato 5000:1, com diferentes solventes.



Fotossensibilizador	substrato	solvente	Tempo(h)	Rendimento(%)	Distribuição <sup>a</sup> (%)de produtos
<b>2.4</b>	Citronelol( <b>2.75</b> )	CCl <sub>4</sub>	5	99	53/47( <b>2.76/2.77</b> )
<b>2.4</b>	Citronelol( <b>2.75</b> )	CHCl <sub>3</sub>	7	99	48/52( <b>2.76/2.77</b> )
<b>2.4</b>	Citronelol( <b>2.75</b> )	ACN	4	99	43/57( <b>2.76/2.77</b> )
<b>2.4</b>	linalol( <b>2.79</b> )	CCl <sub>4</sub>	6.5	99	48/52( <b>2.80/2.81</b> )
<b>2.4</b>	linalol( <b>2.79</b> )	CHCl <sub>3</sub>	10	99	44/56( <b>2.80/2.81</b> )
<b>2.4</b>	linalol( <b>2.79</b> )	ACN	7.5	99	43/57( <b>2.80/2.81</b> )
<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> )	Citronelol( <b>2.75</b> )	CCl <sub>4</sub>	10.5	99	52/48( <b>2.76/2.77</b> )
<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> )	Citronelol( <b>2.75</b> )	CHCl <sub>3</sub>	9.5	99	47/53( <b>2.76/2.77</b> )
<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> )	Citronelol( <b>2.75</b> )	MeOH	10.5	99	46/54( <b>2.76/2.77</b> )
<b>2.31</b> R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Citronelol( <b>2.75</b> )	CCl <sub>4</sub>	27.5	99	45/55( <b>2.76/2.77</b> )
<b>2.31</b> R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Citronelol( <b>2.75</b> )	CHCl <sub>3</sub>	18.5	90	41/59( <b>2.76/2.77</b> )
<b>2.31</b> R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Citronelol( <b>2.75</b> )	MeOH	34.5	99	23/77( <b>2.76/2.77</b> )

<sup>a</sup> Determinado por espectro de <sup>1</sup>H RMN da mistura obtida de reacção.

Os resultados obtidos mostram claramente que para o citronelol(**2.75**) e linalol(**2.79**), independentemente do fotossensibilizador usado, a reacção efectuada em tetracloreto de carbono conduz a inversão na regioselectividade,



relativamente ao solvente clorofórmio habitualmente por nós usado nas fotooxidações, observando-se um excesso do hidroperóxido (**2.76** para o citranelol, e **2.80** para o linalol). Quando alteramos para um solvente bastante mais polar, acetonitrilo para a porfirina livre, e metanol para os fotossensibilizadores suportados, a regioselectividade é invertida, obtendo-se maioritariamente **2.77** para o citranelol, e **2.81** para o linalol. A escolha do acetonitrilo como solvente para a reacção com a porfirina livre baseou-se na restrição da solubilidade desta, enquanto que para o caso dos fotossensibilizadores heterogéneos essa limitação já não existe, daí ter sido possível seleccionar o metanol que é um solvente mais polar e prótico. A explicação para este efeito na regioselectividade baseou-se no facto de solventes polares interagirem com o grupo hidroxilo do substrato através de ligação de hidrogénio, reduzindo a sua capacidade de interagir com o oxigénio singuleto, o que não sucedeu em tetracloreto de carbono, conduzindo a uma inversão na regioselectividade, que aqui passa a ser controlada por factores esterequímicos.

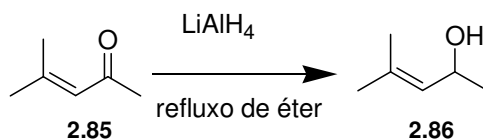
Quando comparamos os resultados obtidos com o citranelol em solventes diferentes, usando fotossensibilizadores suportados com espaçadores de estruturas distintas, constatamos que apesar das reacções serem mais lentas com o catalisador **2.31** (contendo grupos polares amina na sua cadeia de espaçador), a alteração que o uso de um solvente progressivamente mais polar provoca na regioselectividade é mais marcado, atingindo o melhor resultado em metanol com a formação de 77% de hidroperóxido **2.77**.

Devido à fotooxigenação dos álcoois alílicos ser dependente do ambiente do substrato, resolveu-se experimentar a fotooxidação de citranelol (**2.75**) com fotossensibilizadores suportados por nós preparados, baseados noutras matrizes orgânicas, para além da resina Merrifield. Os fotossensibilizadores experimentados foram os já preparados com matriz Jandajel e espaçador C12 **2.44** e com quitosano **2.47**.

Os resultados obtidos mostram que com ambos os fotossensibilizadores **2.44**, e **2.47** as reacções são extremamente lentas. A matriz Jandajel induz uma regioselectividade semelhante à matriz Merrifield, com uma ligeira predominância do hidroperóxido **2.77**. Com o fotossensibilizador baseado em quitosano **2.47**, obteve-se uma ligeira inversão na regioselectividade, com predominância para o hidroperóxido **2.76**.

Como forma de complementar o estudo da reacção "ene" de oxigénio singuleto com álcoois alílicos (linalol e nerol) resolveu-se averiguar o comportamento perante o 4-metilpente-3-en-2-ol (**2.86**) de modo a avaliar os nossos sistemas em termos da sua diastereoselectividade.

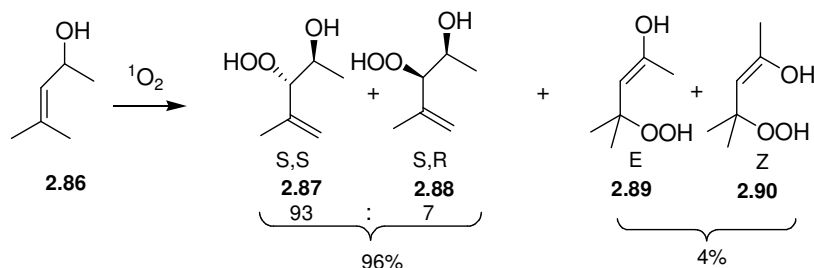
Este substrato foi por nós preparado, através da redução de óxido de mesitilo(**2.85**), Esquema 2.21<sup>100a</sup>.



ESQUEMA 2.21

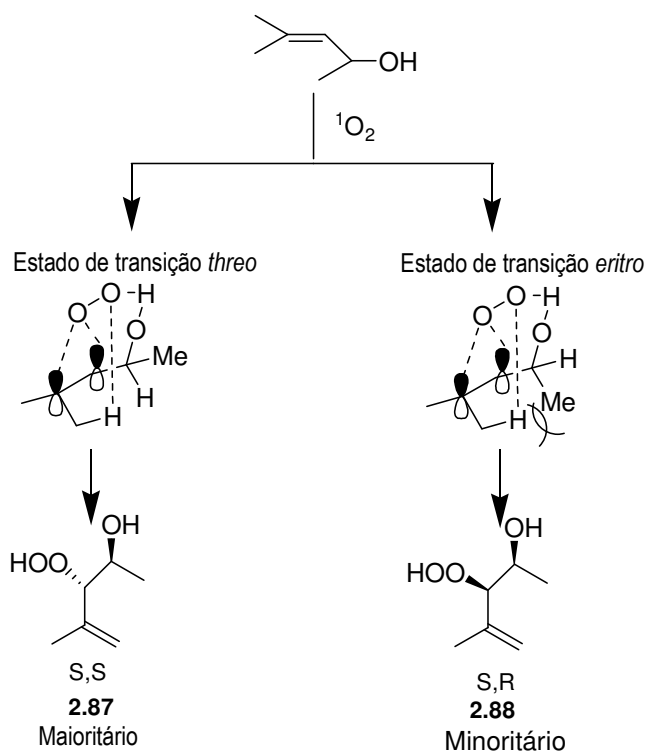
## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

A fotooxidação deste álcool alílico já foi estudada por Adam e Nestler<sup>96</sup>, tendo mostrado uma elevada diastereoselectividade para o ataque que origina o derivado *threo* (S,S) hidroperóxido β-hidroxiálílico (**2.87**), quando catalisada por tetrafenilporfirina em CCl<sub>4</sub> (esquema 2.22).



ESQUEMA 2.22

Adam<sup>96,99b,100</sup> sugeriu que as interacções por ligações de hidrogénio entre o oxigénio singuleto e grupo hidroxilos presentes na molécula poderiam determinar a diastereosselectividade do produto final. A presença de duas faces diastereotópicas permite a formação de dois estados de transição de diferentes energias, resultantes da coordenação do oxigénio singuleto<sup>110</sup> com o local alílico (Esquema 2.23<sup>112</sup>).



ESQUEMA 2.23

O estado de transição tipo perepóxido *threo*<sup>82,113, 110a</sup> é mais estável. Neste, o grupo hidroxilo direcciona a aproximação para uma das faces da dupla ligação, onde a tensão 1,3-alílica sendo minimizada se torna no factor decisivo na diastereosselectividade e este precursor dá origem a (S,S) hidroperóxido β-hidroxiálilico(**2.87**)<sup>110a</sup> como produto maioritário. Para além deste, podemos obter ainda o estado de transição resultante do ataque *eritro*, onde apesar de existir interação do oxigénio com o hidrogénio alílico, existe forte tensão 1,3-alílica, que será o precursor do diastereoisomero (S,R) (**2.88**), o produto minoritário<sup>110a</sup>.

A fotooxidação de 4-metil-pent-3-ene-2-ol(**2.86**) foi efectuada em clorofórmio, utilizando uma razão de substrato:catalisador de 600:1, usando os fotossensibilizadores suportados **2.29** e **2.31** e os resultados comparados com os obtidos com a porfirina livre TDCPP **2.4**. A reacção foi controlada por cromatografia gasosa, com detecção de ionização de chama (GC-FID) e cromatografia em camada fina (TLC), analisando o desaparecimento do 4-metil-pent-3-ene-2-ol (**2.86**). Para os catalisadores suportados o polímero foi filtrado no final da reacção e o solvente evaporado. O produto final foi analisado por <sup>1</sup>H RMN (Figura 2.27). Os resultados obtidos encontram-se sumariados na tabela 2.19.

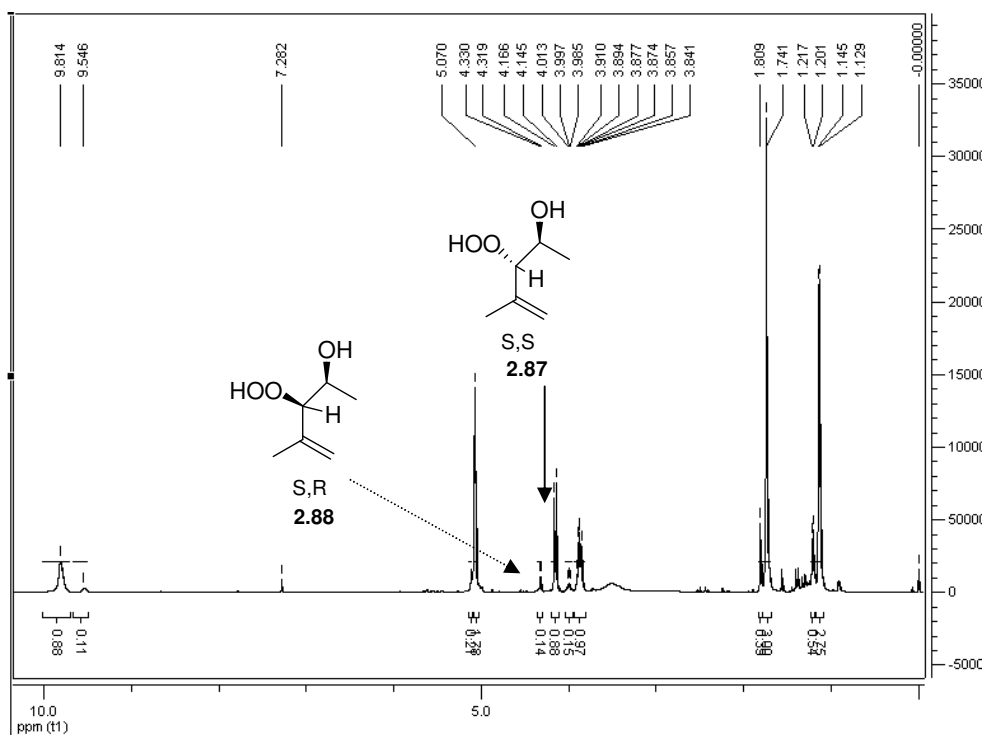
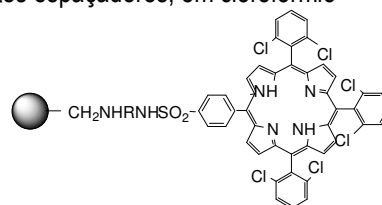


FIGURA 2.27- Espectro <sup>1</sup>H RMN do produto resultante da fotooxidação de de 4-metil-pent-3-ene-2-ol(**2.86**) com o fotossensibilizador TDCPP (**2.4**); no espectro foram assinalados alguns sinais característicos de cada um dos hidroperóxidos(S,S) **2.87** e (R,S) **2.88**.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

**Tabela 2.19-** Resultados para a fotooxidação de 4-metil-pent-3-ene-2-ol (**2.86**) usando fotossensibilizadores **2.4**, **2.29** e **2.31**, com a razão de substrato 600:1, com diferentes espaçadores, em clorofórmio

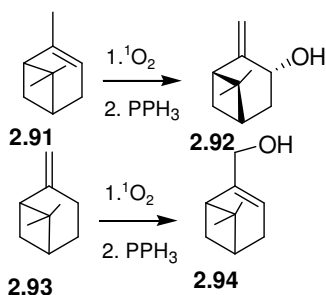


Entrada	Fotossensibilizador	substrato	Tempo(h)	Rendimento(%)	Distribuição <sup>a</sup> (%)de produtos (S,S)/(R,S)
1	<b>2.4</b>	4-metil-pent-3-ene-2-ol( <b>2.86</b> )	11	86	88/12( <b>2.87</b> / <b>2.88</b> )
2	<b>2.29</b> (R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> )	4-metil-pent-3-ene-2-ol( <b>2.86</b> )	61.5	60	87/13( <b>2.87</b> / <b>2.88</b> )
3	<b>2.31</b> R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-metil-pent-3-ene-2-ol( <b>2.86</b> )	40	82	85/15( <b>2.87</b> / <b>2.88</b> )

<sup>a</sup> A diastereoselectividade foi estimado por integração de sinais característicos do espectro de <sup>1</sup>H RMN do produto isolado de reacção.

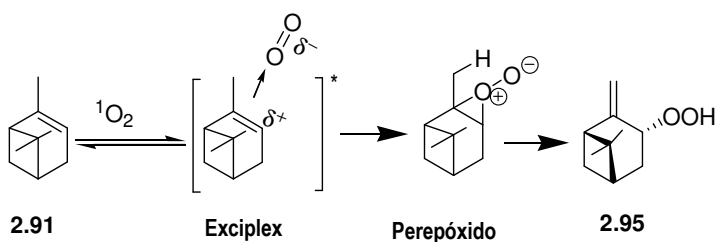
Usando os catalisadores **2.29** e **2.31** obteve-se uma mistura de hidroperóxidos isoméricos, com elevada regioselectividade (com vestígios de **2.95** e **2.96**) e boa diastereoselectividade (prevalência do diastereoisómero **2.87** (S,S) sobre o **2.88** (R,S)) e com bons rendimentos. No entanto, a diastereoselectividade com os nossos fotossensibilizadores suportados mostrou valores similares aos obtidos com a porfirina livre TDCPP(**2.4**). Este facto demonstrou que o ambiente do catalisador (matriz Merrifield e espaçadores de cadeia alquílica C12 e cadeia incluindo grupos amina polares)<sup>111</sup> não interferiu na diastereoselectividade desta reacção.

A fotooxidação de  $\alpha$ -pineno(**2.91**) e  $\beta$ -pineno(**2.93**) produz os correspondentes hidroperóxidos, obtidos da reacção “ene” (Esquema 2.24), que depois de reduzidos com trifenilfosfina<sup>94</sup> originam trans-pinocarveol(**2.92**) e mirtenol (**2.94**), respectivamente<sup>89</sup>. O  $\alpha$ -pineno é o produto principal da turpentina, de baixo custo, facilmente disponível, constitui uma matéria-prima renovável, podendo ser usado para produzir uma grande variedade de produtos com interesse em indústrias de aromas, na medicina e até agroquímica<sup>95</sup>.



ESQUEMA 2.24

A reacção “ene” do oxigénio singuleto do  $\alpha$ -pineno envolve a formação de um hidroperóxido alílico através de um mecanismo<sup>83-85</sup> por passos, com a formação reversível de um exciplex, seguida da formação do intermediário tipo perezóxido, obtendo-se no final o hidroperóxido (2.95) que por redução resulta em *trans*-pinocarveol (2.92) (Esquema 2.25).

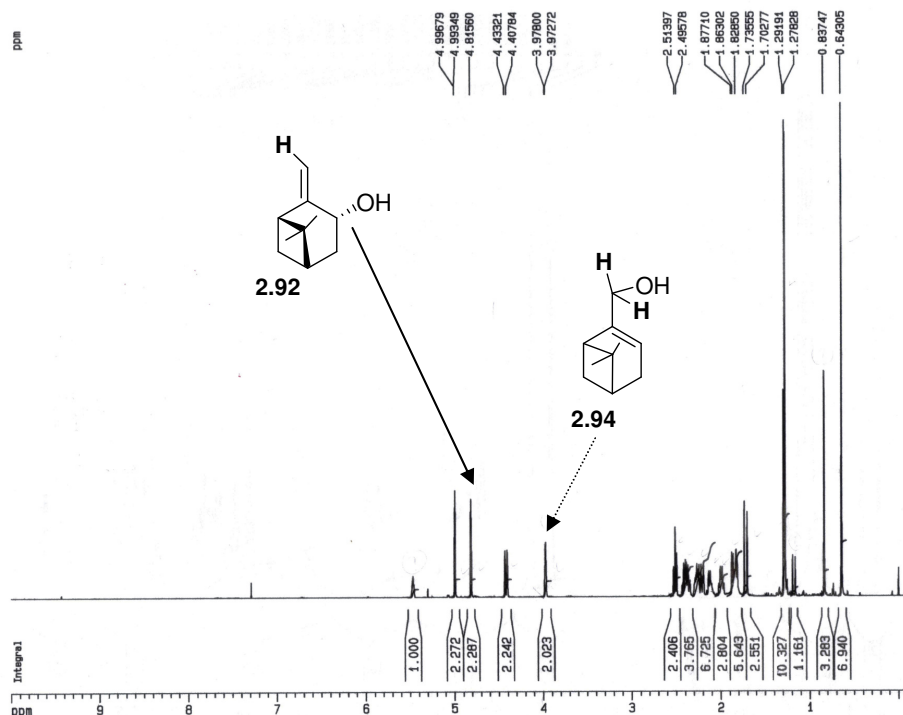


ESQUEMA 2.25

A fotooxidação de  $\alpha$ -pineno (2.91) e  $\beta$ -pineno(2.93) (Esquema 2.24) com os fotossensibilizadores homogéneos TDCPP (2.4) e TPP(2.12) e os fotossensibilizadores suportados 2.29, e 2.33 foi efectuada e seguida de redução dos hidroperóxidos correspondentes com trifetilfosfina<sup>99</sup>. Por isolamento cromatográfico, obteve-se o *trans*-pinocarveol (2.92) e outro produto, que por comparação de espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , foi identificado com mirtenol(2.94)<sup>100-103</sup>.

Como exemplo é apresentado o espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura 2.28) correspondente aos produtos *trans*-pinocarveol (2.92) e mirtenol(2.94), depois de reduzidos com trifetilfosfina, resultantes de fotooxidação de  $\alpha$ -pineno.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

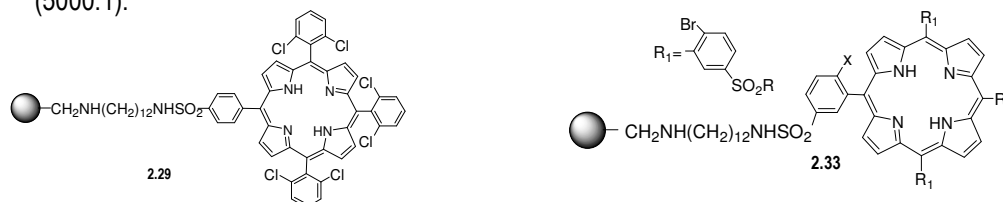


**FIGURA 2.28-** Espectro RMN <sup>1</sup>H da mistura dos produtos (*trans*-pinocarveol (2.92) e mirtenol(2.94)) resultante da fotooxidação de  $\alpha$ -pineno; no espectro foram assinalados alguns sinais característicos de cada um dos álcoois.

Os resultados correspondentes às fotooxidações de  $\alpha$ -pineno (2.91) e  $\beta$ -pineno (2.93) (tabela 2.20) demonstraram que as reacções com estes dois monoterpenos são mais lentas e com rendimentos menores de produtos.

Conforme esperado, o  $\beta$ -pineno mostrou-se menos reactivo que o  $\alpha$ -pineno<sup>104</sup>. Em ambos os casos, relativamente aos outros substratos, observaram-se diferenças, uma vez que ocorreu a formação de produtos de oxidação diferentes. O produto esperado para adição de oxigénio singuleto a 2.91 era *trans*-pinocarveol (2.92) e da adição a 2.93 era o mirtenol (2.94), conforme mostrado no Esquema 2.19, ambos originados através de uma reacção ene com o oxigénio singuleto<sup>105</sup>. Curiosamente observámos a presença de produtos provenientes de uma origem "não ene" típica, o mirtenol (2.94), para o caso do  $\alpha$ -pineno (2.91) e *trans*-pinocarveol (2.92) para o  $\beta$ -pineno (2.93). Em alguns ensaios estes eram mesmo os produtos principais.

**Tabela 2.20-** Resultados para a fotooxidações de  $\alpha$ -pineno (**2.91**) e  $\beta$ -pineno (**2.93**) usando fotossensibilizadores suportados **2.29** e **2.33** e porfirinas livres TPP (**2.12**) e TDCPP (**2.4**), com razão substrato:catalisador (5000:1).



entrada	substrato	Fotossensibilizador	Tempo(h)	Rendimento(%) <sup>a</sup>	<b>2.92</b> (%) <sup>b</sup>	<b>2.94</b> (%) <sup>b</sup>
1		<b>2.4</b>	20	54	42	58
2		<b>2.12</b>	18	65	88	12
3		<b>2.29</b>	24	85	69	31
4		<b>2.33</b>	88	55	46	54
5		<b>2.29</b> <sup>c</sup>	29	64	81	19
6		<b>2.29</b> <sup>d</sup>	64	52	100	-
7		<b>2.4</b>	24	59	34	66
8		<b>2.29</b>	37	53	32	68
9		<b>2.33</b>	138	53	26	74

<sup>a</sup> Rendimento isolado depois de redução.

<sup>d</sup> Estimado por espectro de <sup>1</sup>H RMN do produto isolado de reacção.

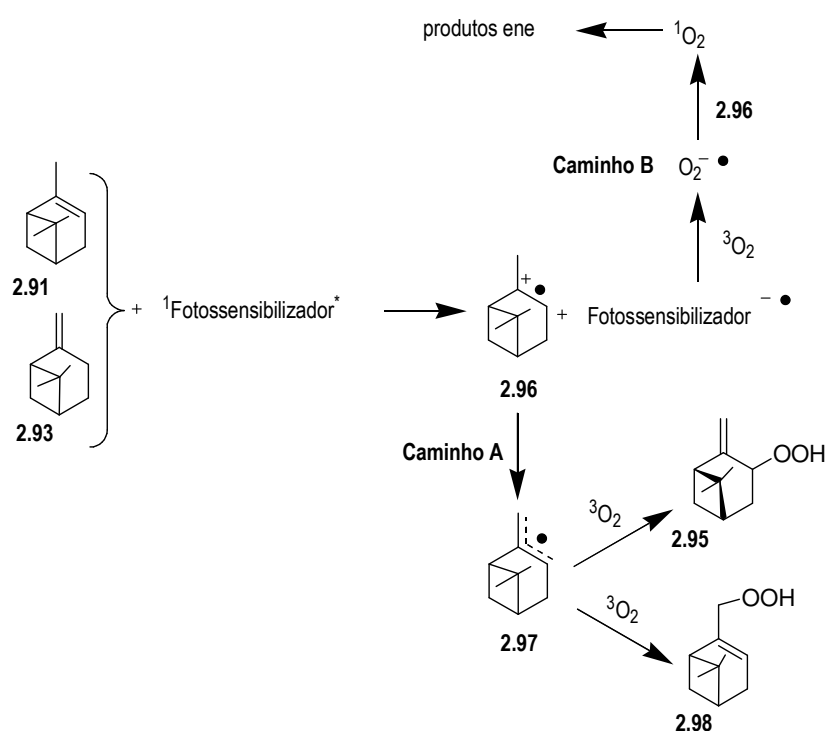
<sup>c</sup> Razão substrato:catalisador (600:1).

<sup>d</sup> Com BHT.

Uma possível explicação para o aparecimento destes produtos inesperados utilizando substratos como  $\alpha$ -pineno (**2.91**) e  $\beta$ -pineno (**2.93**) é um mecanismo de transferência electrónica entre o fotossensibilizador excitado e os substratos, como foi proposto por Zhang<sup>104</sup> (Esquema 2.26).

A transferência electrónica entre **2.91** e **2.93** e o fotossensibilizador excitado origina o mesmo radical catião **2.96** e o radical anião do fotossensibilizador, que pode mediar a reacção ene através do radical superóxido via fotooxigenação do tipo I (caminho B)<sup>106</sup>. Alternativamente a espécie **2.96** pode perder um protão para o hidrogeno carbonato, resultando o radical alílico **2.97**, que por uma reacção em cadeia radicalar com oxigénio tripleto, conduz aos hidroperóxidos **2.95** e **2.98**.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação



ESQUEMA 2.26

A existência deste caminho de reacção A é suportada por alguns dados experimentais. A reacção do  $\alpha$ -pineno (**2.85**) usando fotossensibilizador **2.29** com baixa razão substrato: catalisador (600:1) dá mais produto da adição ene que a reacção com maior razão substrato:catalisador (5000:1). Dado que o processo de transferência electrónica requerer proximidade entre a espécie dadora e aceitadora, diminuindo a quantidade relativa de moléculas de substrato (600:1), diminui a probabilidade de ocorrência do processo de transferência electrónica e consequentemente a quantidade de produto não ene.

A reacção da porfirina TDCPP **2.4**, que apresenta um potencial de redução mais negativo que a porfirina TPP(**2.12**), desfavorece o caminho A e, consequentemente, esperar-se ia que a quantidade de produtos "não ene" fosse menor, o que realmente é observado (entrada 2). Outra evidência de que o caminho A está operante nestas reacções, vem da fotooxidação de  $\alpha$ -pineno (**2.85**) com fotossensibilizador **2.29** na presença de BHT, um conhecido inibidor de radicais. A reacção tornou-se muito mais lenta porque o caminho A se tornou inoperante. Depois da redução e cromatografia do produto, não se detectou a presença de mirtenol(**2.88**), apenas o *trans*-pinocarveol (**2.86**) foi isolado (entrada 6).



## 2.5 Fotooxidações catalisadas com fotossensibilizadores heterogêneos em matrizes inorgânicas

Nesta etapa do trabalho, foi estudada a actividade catalítica dos fotossensibilizadores preparados usando o gel de sílica como matriz (**2.63** a **2.67**, Secção **2.3**). Foram ainda averiguados os efeitos na eficiência dos fotocatalisadores de diferentes tipos de gel de sílica e da estrutura dos diferentes espaçadores utilizados.

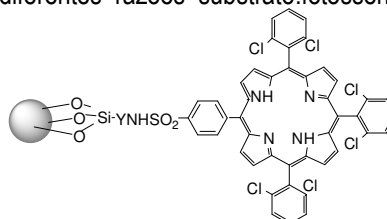
A avaliação da fotoactividade dos diferentes fotossensibilizadores foi iniciada usando o terpineno como substrato, com razões de substrato:catalisador (600:1) e (5000:1), Tabela 2.21.

Os resultados apresentados na tabela 2.21 mostram que os fotossensibilizadores (**2.63** a **2.67**) são catalisadores activos para a geração de oxigénio singuleto, mas com actividade inferior à porfirina livre **2.4**, o que pode ser parcialmente atribuído à estrutura do gel de sílica. O resultado da entrada 3 mostra que a presença do gel de sílica abranda significativamente o processo catalítico homogéneo; indicando que efeitos de supressão de oxigénio singuleto pelos grupos hidroxilo da superfície do gel de sílica parecem estar a actuar nesta situação<sup>108,109</sup>.

Para os fotossensibilizadores suportados, especialmente para altas razões de substrato/fotossensibilizador, constatou-se que a quantidade de produto obtidos da oxidação "não-ene" aumenta. No conjunto dos fotossensibilizadores não foi observada uma relação clara entre o comprimento do espaçador (**2.63** a **2.65**, entradas 5, 6 e 8) e a actividade do catalisador, como detectado para os fotossensibilizadores baseados em matrizes de Merrifield<sup>6</sup>.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

**Tabela 2.21-** Resultados obtidos de fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno com fotossensibilizadores (**2.63** a **2.67**) comparados com porfirina (**2.4**), usando diferentes razões substrato:fotossensibilizador (600:1) e (5000:1) e como solvente clorofórmio.



Entrada	Fotossensibilizador	Y	R=n <sub>terp</sub> /n <sub>foto</sub> <sup>a</sup>	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	Selectividade (%) <sup>c</sup>
1	<b>2.4</b>	-	600/1	1.5	96	88 (12)
2	<b>2.4</b>	-	5000/1	2.3	96	91 (9)
3	<b>2.4+sílica</b>	-	5000/1	5	88	92 (8)
4	<b>2.63<sup>d</sup></b>		600/1	5	70	89 (11)
5	<b>2.63<sup>d</sup></b>		5000/1	8.5	80	85 (15)
6	<b>2.64<sup>d</sup></b>		5000/1	9.5	88	71 (29)
7	<b>2.65<sup>d</sup></b>		600/1	5.5	76	92 (8)
8	<b>2.65<sup>d</sup></b>		5000/1	7.5	84	81 (19)
9	<b>2.66<sup>e</sup></b>		5000/1	10.5	93	72 (28)
10	<b>2.67<sup>f</sup></b>		5000/1	13.0	84	71 (29)

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador.

<sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados.

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

<sup>d</sup> Tamanho de partícula de 0.2-0.5 mm referente a gel de sílica comercial de partida.

<sup>e</sup> Tamanho de partícula de 0.035-0.07 mm referente a gel de sílica comercial de partida.

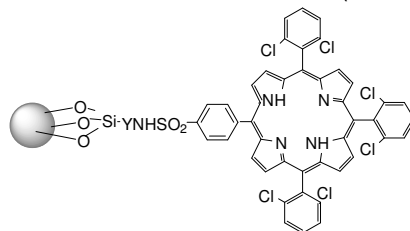
<sup>f</sup> Tamanho de partícula de 0.04-0.063mm referente a gel de sílica comercial de partida.

Mesmo com os espaçadores mais longos, os efeitos de desactivação do gel de sílica continuaram a operar. O fotossensibilizador com espaçador de cadeia C3 apresentou actividade similar aos com espaçadores de cadeia C6 e C12. Observou-se ainda foi que alterando o tamanho da partícula do gel de sílica, para um mais pequeno (**2.66** a **2.67**, entradas 9 e 10), obtiveram-se fotossensibilizadores com menor actividade, possivelmente devido a efeitos de supressão de oxigénio singuleto mais eficientes, devido ao aumento da área relativa da superfície do gel de sílica<sup>109</sup>.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

A eficiência dos diferentes fotossensibilizadores suportados em experiências de reutilização foi testada para a fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno, em que após cada utilização o fotossensibilizador era separado por filtração e usado numa nova reacção (Tabela 2.22).

**Tabela 2.22-** Experiências de reutilização para os fotossensibilizadores (**2.63** a **2.65**) na fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno, usando razão substrato:fotossensibilizador (5000:1) e como solvente clorofórmio.



Entrada	Fotossensibilizador	Y	Reutilização	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	Selectividade (%) <sup>c</sup>
1	<b>2.63</b> <sup>d</sup>		-	8.5	80	85 (15)
2	<b>2.63</b> <sup>d</sup>		1 <sup>a</sup>	8.5	99	73 (27)
3	<b>2.63</b> <sup>d</sup>		2 <sup>a</sup>	12.3	97	51 (49)
4	<b>2.64</b> <sup>d</sup>		-	9.5	88	71 (29)
5	<b>2.64</b> <sup>d</sup>		1 <sup>a</sup>	9.5	99	60 (40)
6	<b>2.64</b> <sup>d</sup>		2 <sup>a</sup>	16	98	41 (59)
7	<b>2.65</b> <sup>d</sup>		-	7.5	84	81 (19)
8	<b>2.65</b> <sup>d</sup>		1 <sup>a</sup>	11.0	76	78 (22)
9	<b>2.65</b> <sup>d</sup>		2 <sup>a</sup>	11.5	83	80 (20)

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador; <sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados; <sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

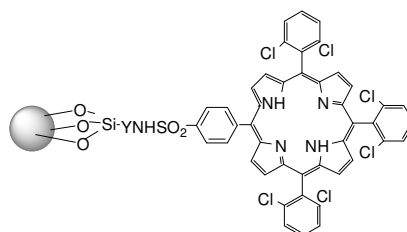
Para os três fotossensibilizadores experimentados, o tempo para completar a reacção aumenta da primeira para a segunda reutilização, o que indicou uma progressiva desactivação do catalisador. Também é visível um aumento gradual da quantidade do *p*-cimeno (**2.74**), produto não derivado da reacção de oxidação por oxigénio singuleto). No caso do fotossensibilizador mais activo **2.65**, este mostrou ser o mais resistente à reutilização,

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

conforme se verificou pelo aumento no tempo de reacção e, sobretudo, pela manutenção da selectividade para ao ascaridole (2.73).

Para além do  $\alpha$ -terpineno (2.72), foi também estudada a fotooxidação de citronelol (2.75), que origina os dois hidroperóxidos regioisoméricos ((2.76 e 2.77)) usando os fotossensibilizadores baseados em matriz gel de sílica((2.63 a 2.67)), tabela 2.23. A nossa expectativa era que os grupos hidroxilo da superfície do gel de sílica pudessem estabelecer ligações de hidrogénio com o citronelol(2.75) de forma a influenciar a regioselectividade dos produtos.

**Tabela 2.23-** Resultados obtidos de fotooxidação de citronelol com fotossensibilizadores (2.63 a 2.67) comparados com porfirina (2.4), usando diferentes razões substrato:fotossensibilizador (600:1) e (5000:1) e como solvente clorofórmio.



Entrada	Fotossensibilizador	Y	R=n <sub>terp</sub> /n <sub>foto</sub> <sup>a</sup>	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	Distribuição <sup>c</sup> (%) produtos (2.76/2.77)
1	2.4	-	600/1	1.5	99	49/51
2	2.4	-	5000/1	4	97	48/52
3	2.4 <sup>d</sup>	-	5000/1	5	99	53/47
4	2.63 <sup>e</sup>		600/1	9	95	47/53
5	2.63 <sup>e</sup>		5000/1	45	99	34/66
6	2.64 <sup>e</sup>		5000/1	59	99	36/64
7	2.65 <sup>e</sup>		600/1	28	99	44/56
8	2.65 <sup>e</sup>		5000/1	44	99	35/65
9	2.65 <sup>e</sup>		5000/1 <sup>d</sup>	47	99	45/55
10	2.66 <sup>f</sup>		5000/1	47	98	40/60
11	2.67 <sup>g</sup>		5000/1	71	99	39/61

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador; <sup>b</sup> rendimento de produtos isolados; <sup>c</sup> quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; <sup>d</sup> CCl<sub>4</sub> foi usado como solvente da reacção; <sup>e</sup> Tamanho de

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

partícula de 0.2-0.5 mm referente a gel de sílica comercial de partida;<sup>f</sup>Tamanho de partícula de 0.035-0.07 mm referente a gel de sílica comercial de partida; <sup>g</sup>Tamanho de partícula de 0.04-0.063mm referente a gel de sílica comercial de partida.

Dos resultados da tabela 2.23 podemos observar que os fotossensibilizadores suportados originaram um elevado nível de conversão do citronelol nos hidroperóxidos **2.76** e **2.77**. Dos produtos isolados, **2.77** mostrou ser predominante sobre o regioisómero **2.76**, dependendo das condições de reacção. Em solução com a porfirina **2.4** (entradas 1 e 2) é observado um ligeiro excesso de **2.77** sobre **2.76**, o que está de acordo com a regiosselektividade esperada para compostos deste tipo com uma dupla ligação trissubstituída<sup>110</sup>, mas diferente de outros sistemas descritos, em que o isómero **2.76** é o predominante<sup>111</sup>. A mudança do solvente da reacção para tetracloreto de carbono (entrada 3), conduziu a um aumento do regioisómero **2.76** como produto maioritário, conforme o descrito por outros autores<sup>111b</sup>. Porém, os fotossensibilizadores suportados mostram uma preferência pelo regioisómero **2.77**, o que é evidente nas razões 5000:1 (entradas 5, 6, 8-11). A preferência por **2.77** já tinha sido observada para sistemas de fotooxidação com fotossensibilizadores suportados em matrizes de poliestireno<sup>112</sup>, mas no caso dos nossos fotossensibilizadores suportados em sílica esta preferência é mais óbvia. A razão para este aumento pode estar, possivelmente, relacionada com o grupo hidroxilo primário do citronelol que pode ajudar a fixar o substrato na superfície do gel de sílica e, de alguma forma, favorecer a regiosselektividade para o isómero **2.77**. De novo a mudança do solvente para tetracloreto de carbono origina uma inversão desta preferência, aumentando a quantidade do regioisómero **2.76** relativamente à reacção levada a cabo em clorofórmio (comparando as entradas 8 e 9).

Este efeito do grupo hidroxilo do substrato na regiosselektividade com este tipo de fotossensibilizadores foi também observado no caso do substrato linalol (**2.79**). A fotooxidação de **2.79** com o fotossensibilizador suportado em gel de sílica **2.65** favoreceu a formação do hidroperóxido **2.81** relativamente a **2.80** (34/66) em comparação à fotooxidação com o fotossensibilizador livre **2.4** (44/56) (**2.80/2.81**).

Alternativamente, foi também usada a montmorilonita como matriz inorgânica para imobilização de fotossensibilizadores. O fotossensibilizador heterogéneo suportado em montmorilonita **2.69** foi estudado em termos da sua eficiência catalítica em reacções de oxigénio singuleto.

A fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno (**2.72**) em clorofórmio com este catalisador, usando razão de substrato:fotossensibilizador 5000:1, deu um rendimento elevado (98%) de produtos ascaridole(**2.73**), acompanhado de uma grande quantidade (31%) de *p*-cimeno (**2.74**) em 10.5 horas. Este resultado, em comparação com o de um fotossensibilizador idêntico mas baseado da matriz inorgânica gel de sílica (**2.63**) (Tabela 2.21, entrada 5), demonstrou ser bastante pior.

Na expectativa de obter alguma regiosselektividade na reacção devido às características estruturais deste fotossensibilizador suportado, **2.69**, foi experimentada a fotooxidação de citronelol (**2.75**) em clorofórmio, usando

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

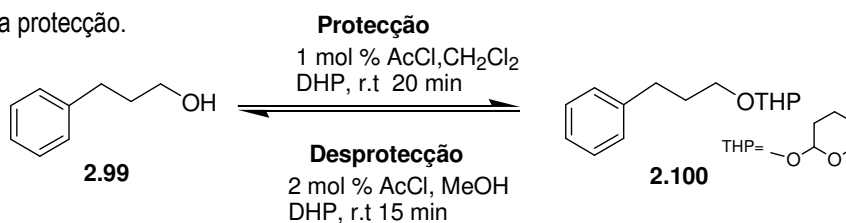
razão de substrato fotossensibilizador 5000:1. Os resultados obtidos mostraram uma reacção mais rápida (36 horas) do que com o fotossensibilizador idêntico de base sílica (45 horas, 34/66 (2.76/2.77), Tabela 2.23, entrada 5), mas, embora com bom rendimento (99%), apresentou pior regioselectividade (44/56(2.76/2.77)).

O uso de grupos de protecção é um procedimento importante em síntese orgânica principalmente quando estão envolvidos múltiplos passos, e se trabalha com vários grupos funcionais na mesma molécula<sup>130</sup>.

No trabalho por nós desenvolvido foi possível obter através de reacções de fotooxidações vários hidroperóxidos alílicos, e pensou-se ser interessante desenvolver um método que possibilitasse a protecção e subsequente desprotecção deste grupo funcional. Não havendo sido descrito qualquer método de protecção específico para o grupo hidroperóxido começámos por averiguar dentro dos métodos usados com grupo OH qual seria aplicável à função hidroperóxido.

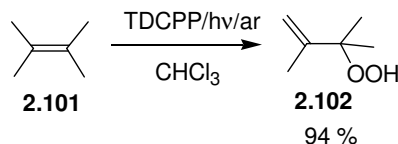
Dentro dos vários procedimentos disponíveis para a protecção dos grupos hidroxilo, o grupo tetrahidropirano (THP) é um dos mais frequentemente usados devido à sua estabilidade sob uma grande variedade de condições alcalinas, condições oxidativas, reduções com hidretos, e reacções envolvendo reagentes de Grignard, alquil lítio e reagentes de alquilação e acilação<sup>132</sup>. Por outro lado, os éteres do THP são fáceis de preparar, e o grupo é de fácil remoção sob condições acídicas suaves<sup>131,133</sup>. Para além disto o seu precursor, 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) é relativamente económico, tornando o seu uso apropriado a processos de larga escala industrial<sup>134</sup>.

Uma grande variedade de protocolos têm sido desenvolvidos<sup>135-139</sup> para introdução e clivagem do grupo tetrahidropirano em álcoois e os reagentes mais comuns incluem o ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH)<sup>135</sup> e o *p*-toluenosulfonato de piridínio (PPTS)<sup>136</sup>. Recentemente vários outros compostos têm sido investigados como LiBr,<sup>137</sup> CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O<sup>138</sup>, entre muitos outros. Apesar de muitos dos procedimentos exibirem resultados impressionantes empregando procedimentos simplificados, a maioria ainda está associada a diversas limitações, como concentrações elevadas de reagentes e catalisadores, tempos de reacção longos e incompatibilidade com outros grupos funcionais sensíveis a ácidos. Daí termos seleccionado o procedimento de Yeom et al.<sup>131</sup> devido à sua simplicidade e bons resultados obtidos na aplicação a diversos álcoois. Com uma quantidade catalítica de cloreto de acetilo em diclorometano, gerando HCl que actua como catalisador activo, vários éteres THP foram preparados a partir dos correspondentes álcoois com excelentes rendimentos (exemplificado para o 3-fenil-1-propanol(2.99) no Esquema 2.27). Quando depois se usa um solvente prótico como metanol, verifica-se o processo inverso, isto é rápida clivagem da protecção.



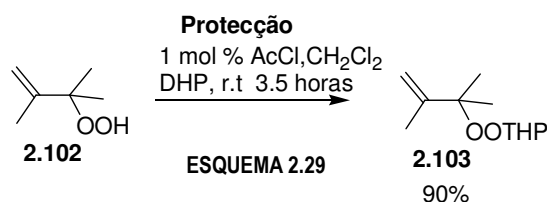
ESQUEMA 2.27

Para averiguar a possibilidade de aplicação deste método à função hidroperóxido foi realizada a fotooxidação de 2,3-dimetil-2-buteno(**2.101**) com porfirina livre **2.4**, razão substrato:catalisador(1000:1), em clorofórmio, obtendo-se um produto hidroperóxido (**2.102**) com 94 % de rendimento (Esquema 2.28).



ESQUEMA 2.28

O produto **2.102**, foi colocado a reagir com uma pequena quantidade de cloreto de acetilo (0.363 eq) em diclorometano e à temperatura ambiente (Esquema 2.29). A reacção foi controlada por Gc-Fid e ao fim de 3 horas e 30 minutos foi parada por adição de trietilamina. O produto (**2.103**) foi isolado por cromatografia e analisado posteriormente por RMN (figura 2.30) confirmando o sucesso da protecção do grupo hidroperóxido por THP com 90% de rendimento.



ESQUEMA 2.29

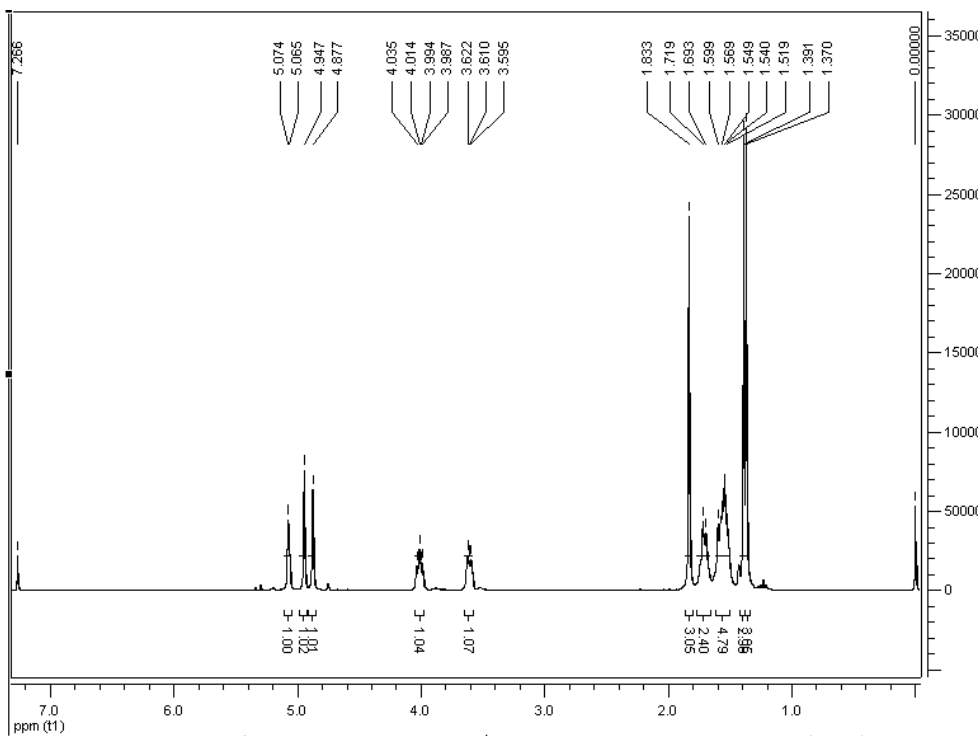


FIGURA 2.30 - Espectro RMN <sup>1</sup>H do derivado THP do hidroperóxido (**2.103**).

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Quando se experimentou o procedimento de Yeom<sup>131</sup> para a desprotecção do hidroperóxido, metanol com cloreto de acetilo à temperatura ambiente, não se conseguiu quebrar a ligação do eter THP, mesmo após aquecimento prolongado a 40 °C o que demonstra a estabilidade do composto.

Outros procedimentos descritos foram experimentados para efectuar a desprotecção do hidroperóxido de THP, nomeadamente com ácido *p*-tolueno sulfónico<sup>135</sup> a 30 °C e também a temperatura superior (a 70 °C) constatando-se que em ambas as condições o derivado de THP do hidroperóxido permaneceu inalterado. Alternativamente experimentou-se a reacção do hidroperóxido protegido com piridina-tolueno-4-sulfonato<sup>136</sup> a 60 °C, durante 24 h sem se observar alteração do seu estado inicial. Experimentou-se alterar a temperatura para 90°C e ao fim de 24 horas constatou-se por análise de cromatografia de camada fina (TLC) e GC-FID uma alteração na reacção, que posteriormente se concluiu ter ocorrido degradação do derivado protegido do hidroperóxido e não desprotecção como seria de desejar.

Como perspectiva futura seria interessante aplicar outros métodos descritos para desprotecção de álcoois ao derivado THP de hidroperóxido de forma alcançar a desprotecção e a possibilitar aplicação deste derivado a objectivos sintéticos mais diversificados.

### 2.6 A fonte de luz nas fotooxidações

Em reacções fotoquímicas, em que a excitação electrónica de um catalisador dá origem a reacção química, a fonte de luz deve ser vista como se de um reagente se tratasse. A fonte de luz não deve apenas preencher o requisito da qualidade, nomeadamente possuir comprimento de onda adequado para ser absorvido pelo catalisador, mas, para um processo quântico único, deve também estar disponível em quantidades suficientes<sup>113</sup>.

O processo vulgar utiliza luz artificial para este tipo de reacções fotoquímicas, que é produzida a partir do carvão ou combustíveis fósseis, transformada em electricidade e posteriormente em energia eléctrica, com eficiência total de 9%. Existem numerosos exemplos de síntese de produtos químicos por fotooxidação empregando fotossensibilizadores orgânicos em condições laboratoriais fazendo uso de luz artificial<sup>114</sup>.

Alternativamente, o uso da luz solar, que constitui uma fonte de energia primária renovável, torna possível vários processos fotoquímicos<sup>115</sup>. Exemplos recentes de processos sintéticos fotoquímicos promovidos por luz do sol incluem a isomerização *trans*-*cis* da dupla ligação de dienos e tienos de vitamina A<sup>116</sup> ou a fotoacilação Friedel-Crafts de 1,4-naftoquinonas<sup>117</sup>. A oxidação fotoquímica por oxigénio singuleto promovida pela luz solar é um processo atractivo não só por proporcionar derivados sinteticamente úteis (como endoperóxidos), mas também por poder utilizar oxigénio molecular e radiação solar, tornando-a num bom exemplo de processo amigo do ambiente. Este tipo de reacções, quando realizado na fase homogénea<sup>117a</sup>, apresenta algumas limitações, nomeadamente a degradação rápida dos fotossensibilizadores por luz solar directa<sup>114a</sup>, daí que a utilização de fotossensibilizadores suportados<sup>118</sup> aumentem a estabilidade destes e ao mesmo tempo facilitam os processos de isolamento, tornando o

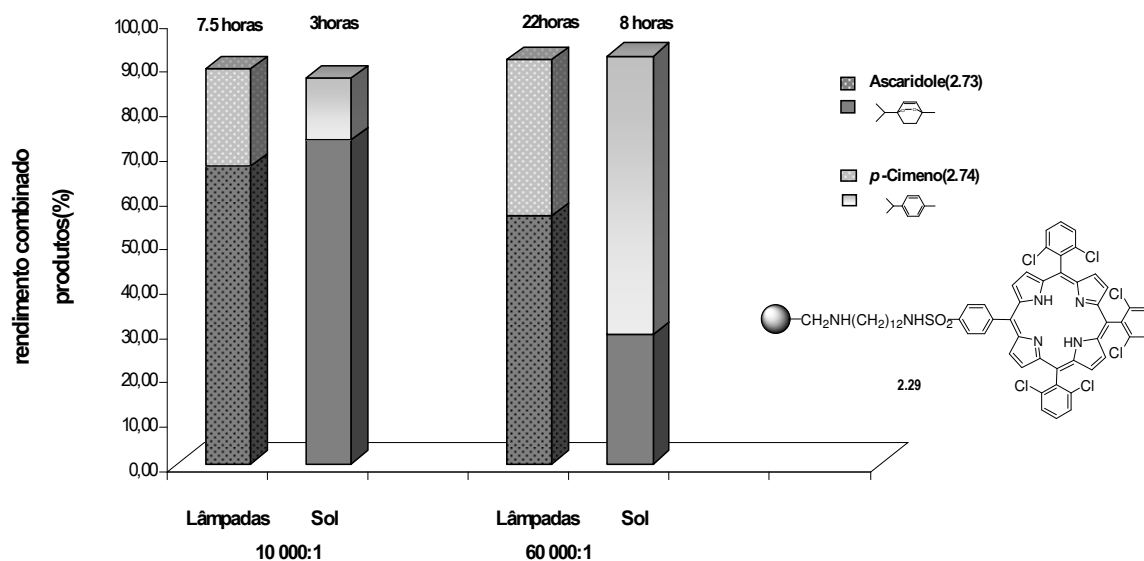


## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

processo mais próximo dos princípios de uma química sustentável. Neste contexto, propusemo-nos a experimentar os nossos melhores fotossensibilizadores usando como fonte de luz o sol e comparar estes resultados com os obtidos com luz artificial.

Para as experiências solares, usou-se um sistema muito simples, que consistiu num balão de duas tubuladuras, com um condensador de gelo e um balão cheio de oxigénio em lugar da utilização de ar. A mistura foi exposta à radiação solar na varanda do Departamento de Química da Universidade de Coimbra (40° 15' N08° 27' W) com uma fluência solar de 45-55 W cm<sup>-2</sup>.

Na primeira experiência realizada, a fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno **2.72** (75 mM) com o fotossensibilizador **2.29** foi realizada com razão substrato:fotossensibilizador 1000:1 e usando clorofórmio como solvente. Depois de 1.5 horas alcançou-se conversão completa de  $\alpha$ -terpineno e a análise por RMN do produto de reacção mostrou, para além do ascaridole (**2.73**), a presença de aproximadamente 13 % do *p*-cimeno(**2.74**). Considerando o sucesso desta primeira experiência resolveu-se proceder a outras com razão superior (10 000:1 e 60 000:1) e comparar com condições idênticas dentro do laboratório usando luz artificial (três lâmpadas de halogéneo de 50 W). Os resultados obtidos são mostrados na Figura 2.29.



**FIGURA 2.29-** Comparação de rendimentos combinados de produtos isolados e respectivos tempos de reacção para fonte de luz solar e artificial com concentrações iniciais de  $\alpha$ -terpineno **2.73** (75 mM), usando como catalisador (**2.29**), com razão substrato:catalisador 10 000/1 e 60 000/1 em clorofórmio.

Os resultados obtidos da comparação da fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno **2.72** (75 mM) com o fotossensibilizador **2.29**, realizada laboratório usando luz artificial e no exterior usando fonte de luz natural solar,

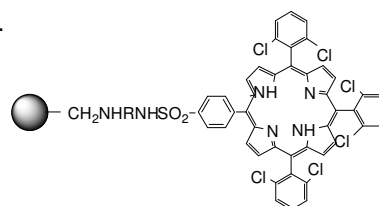
## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

permitiram-nos concluir que tanto na razão substrato:fotossensibilizador mais baixa (10 000:1) como na mais alta (60 000:1), o aumento de velocidade da reacção com o sol é bastante notório. No entanto, apesar de com uma razão de 10 000:1 a quantidade de *p*-cimeno produzida com luz natural ser menor, quando se aumentou para 60 000:1 a reacção solar produziu bastante mais *p*-cimeno, apesar do diminuto tempo de reacção.

Este sistema de fotooxidação foi estendido a outros substratos como o citrionelol (**2.75**) e linalol (**2.79**) e também aos nossos melhores fotossensibilizadores. Depois das reacções terem terminado, as misturas foram filtradas para isolar os catalisadores, evaporadas e os resíduos analisados por RMN.

Com o  $\alpha$ -terpineno (tabela 2.24), os fotossensibilizadores suportados **2.29**, **2.31** e **2.32** mostraram uma eficiência muito boa, com conversão completa mesmo até para razões muito elevadas (60 000:1, tabela 2.24, entrada 5). Com este substrato constatou-se, novamente que a quantidade de *p*-cimeno aumenta com o tempo de reacção, o que mostrou que a reacção de oxidação mediada pelo oxigénio prossegue paralelamente à oxidação, como confirmado pela experiência do ensaio branco (sem catalisador, 10 000:1, tabela 2.24, entrada 9).

**Tabela 2.24-** Resultados obtidos de fotooxidações solares de  $\alpha$ -terpineno (**2.72**) com fotossensibilizadores (**2.29**, **2.31** e **2.32**), usando diferentes razões substrato:fotossensibilizador (10 000:1) a (60 000:1) e com o solvente clorofórmio e um balão cheio de oxigénio.



Entrada	Fotossensibilizador	R	R=n <sub>terp</sub> /n <sub>foto</sub> <sup>a</sup>	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	Selectividade (%) <sup>c</sup>
1	<b>2.29</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	10 000/1	3	87	84 (16)
2	<b>2.29</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	30 000/1	4	80	61 (39)
3 <sup>e</sup>	<b>2.29</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	30 000/1	5	89	71 (29)
5	<b>2.29</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	60 000/1	8	92	31 (69)
6	<b>2.31</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	10 000/1	3	95	87 (13)
7	<b>2.31</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	30 000/1	4	89	87 (13)
8	<b>2.32</b>		10 000/1	5	98	70 (30)
9 <sup>f</sup>	-	-	10 000/1	6	9 <sup>g</sup>	9 (91)

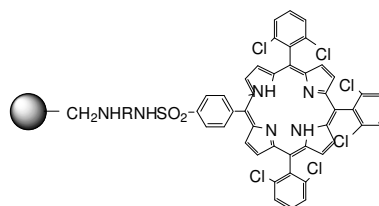
<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador; <sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados; <sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno; <sup>e</sup> Sob fluxo de ar; <sup>f</sup> A mesma quantidade de **2.72** como usado na entrada 1.; <sup>g</sup> O produto restante foi reagente **2.72**.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

Fazendo borbulhar ar, a reacção é mais lenta, mas, conforme esperado, mais selectiva para o ascaridole (**2.73**) (30 000:1, tabela 2.24, entrada 3).

A possibilidade de reutilização dos fotossensibilizadores sob condições solares foi averiguada usando **2.29** e **2.31**, com uma razão 30 000:1 (Tabela 2.25).

**Tabela 2.25-** Experiências de reutilização de catalisadores em fotooxidações solares de  $\alpha$ -terpineno com fotossensibilizadores (**2.29**, **2.31**), usando razão de substrato:fotossensibilizador (30 000:1) e com o solvente clorofórmio.



Entrada	Fotossensibilizador	R	Nº de ciclos	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	Selectividade (%) <sup>c</sup>
1	<b>2.29</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	1	4	80	61 (39)
2	<b>2.29</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	2	5	86	53 (47)
3	<b>2.29</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	3	8	83	50 (50)
4	<b>2.31<sup>d</sup></b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1	4	89	67 (33)
5	<b>2.31<sup>d</sup></b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2	4.5	91	66 (34)
6	<b>2.31<sup>d</sup></b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3	4	91	73 (17)

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador; <sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados; <sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; entre parênteses é dada a quantidade de *p*-cimeno.

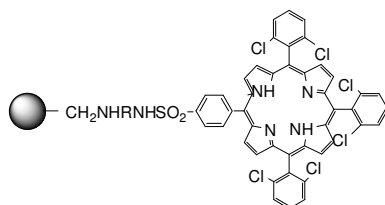
Os resultados das experiências de reciclagem mostraram que o catalisador **2.31** é mais activo que o catalisador **2.29** nestas condições e, mais importante, não foi observado desactivação aparente depois de três reacções consecutivas. Par além disso, a selectividade para o ascaridole (**2.73**) é mais elevada para este fotossensibilizador.

Com um substrato mais difícil de oxidar, como o citrionelol (**2.75**) (tabela 2.26), a reacção é mais lenta; porém, a conversão completa é alcançada em 5 horas para o fotossensibilizador **2.32** com uma razão molar de substrato:fotossensibilizador 10 000:1. Esta alta actividade é similar ao sistema com dendrimero/porfirina descrito por De Vos<sup>118a</sup> mas muito mais simples. Com o nosso sistema a fotooxidação deste substrato produz os

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

hidroperóxidos (**2.76** e **2.77**) em quantidades aproximadamente iguais. No final do terceiro ciclo, foi possível obter 6g de produto partindo de 13 mg de catalisador o que demonstra a elevada actividade catalítica do nosso sistema.

**Tabela 2.26-** Resultados obtidos de fotooxidação solar de citronelol(**2.75**) com fotossensibilizadores (**2.29**, **2.31** e **2.32**), usando razão substrato:fotossensibilizador (10 000:1) e como solvente clorofórmio.



Entrada	Fotossensibilizador	Y	R=n <sub>terp</sub> /n <sub>foto</sub> <sup>a</sup>	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	Distribuição <sup>c</sup> (%)produtos <b>(2.76/2.77)</b>
1	<b>2.29</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	10 000/1	7	99	47/53
2	<b>2.31</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	10 000/1	8	99	48/52
3	<b>2.32</b>		10 000/1	5	99	42/58

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador.

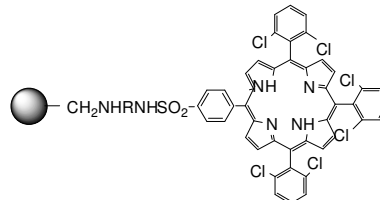
<sup>b</sup> Rendimento de produtos isolados.

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção.

A fotooxidação do linalol (**2.79**) em condições idênticas (tabela 2.27), com razão de 10 000:1 ocorre eficientemente e apenas na dupla ligação mais rica em electrões, produzindo os dois hidroperóxidos isoméricos (**2.80** e **2.81**) em quantidades aproximadamente iguais. Um único ensaio deu 1.0 g de produtos com apenas 25 mg de fotossensibilizador suportado.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

**Tabela 2.27-** Resultados obtidos de fotooxidação solar de linalol (**2.79**) com fotossensibilizadores (**2.29**, **2.31** e **2.32**), usando razão substrato:fotossensibilizador (10 000:1) e como solvente clorofórmio.



Entrada	Fotossensibilizador	Y	$R=n_{\text{terp}}/n_{\text{foto}}^a$	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	Distribuição <sup>c</sup> (%) produtos ( <b>2.80/2.81</b> )
1	<b>2.29</b>	$(\text{CH}_2)_{12}$	10 000/1	8	99	47/53
2	<b>2.31</b>	$(\text{CH}_2)_2\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{NH})_3(\text{CH}_2)_2$	10 000/1	6	97	52/48
3	<b>2.32</b>		10 000/1	6	99	42/58

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador.

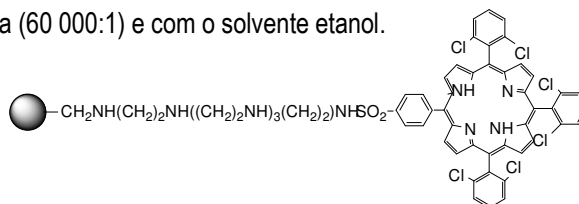
<sup>b</sup> Rendimento de produtos isolados.

<sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção.

De forma a melhorar as condições experimentais para um meio reaccional mais amigável ao ambiente, substituímos o clorofórmio por etanol, apesar da limitação já descrita deste solvente relativamente ao tempo de vida do oxigénio singuleto<sup>119</sup>. Os resultados obtidos da fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno e citrionelol, 75mM, com **2.29** e **2.31** em etanol, são mostrados na tabela 2.28.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

**Tabela 2.28-** Resultados obtidos de fotooxidações solares com fotossensibilizadores **2.31**, usando diferentes razões substrato:fotossensibilizador (10 000:1) a (60 000:1) e com o solvente etanol.



Entrada	Substrato	R=n <sub>terp</sub> /n <sub>foto</sub> <sup>a</sup>	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	Selectividade (%) <sup>c</sup>
1	$\alpha$ -terpineno( <b>2.72</b> )	10 000/1	1.5	94	99 (1)
2	$\alpha$ -terpineno( <b>2.72</b> )	30 000/1	2.5	92	99 (1)
3 <sup>e</sup>	$\alpha$ -terpineno( <b>2.72</b> )	30 000/1	3	86	99 (1)
4 <sup>f</sup>	$\alpha$ -terpineno( <b>2.72</b> )	30 000/1	3.5	89	99 (1)
5	$\alpha$ -terpineno( <b>2.72</b> )	60 000/1	6	90	99 (1)
6	citronelol( <b>2.75</b> )	10 000/1	7	99	49 (51)

<sup>a</sup> Razão molar de substrato/fotossensibilizador; <sup>b</sup> Rendimento combinado de produtos isolados; <sup>c</sup> Quantidade relativa de produtos, conforme determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN da mistura de reacção; <sup>e</sup> 1<sup>a</sup> experiência de reciclagem, segundo ciclo; <sup>f</sup> 2<sup>a</sup> experiência de reciclagem, terceiro ciclo.

Tal como já havia sido constatado nas condições de fotooxidação convencionais no laboratório (secção 2.4.1), as reacções em etanol são bem mais rápidas que em clorofórmio. O aumento da velocidade da reacção é substancial e comparável ao da porfirina livre em clorofórmio. A fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno(**2.72**) com **2.29** e razão de 10 000:1 completou-se ao fim de 1.5 horas e com 99% de selectividade para o ascaridole(**2.73**). O aumento da eficiência catalítica usando etanol como solvente também se verificou com o fotossensibilizador **2.31**/ $\alpha$ -terpineno com a razão 30 000:1 e ainda mais claramente nas experiências de reciclagem (tabela 2.28, entradas 3 e 4). Neste caso particular, 22 mg de catalisador produzem um total de 6g de ascaridole (**2.73**), depois de três experiências consecutivas (tabela 2.28, entradas 2-4). Com a razão 60 000:1, apenas 6 horas foram necessárias para completar a reacção e, como qualquer dos outros ensaios, com quantidade negligenciável de *p*-cimenol(**2.74**); este resultado corresponde à formação de 3.2 g de produto com apenas 18 mg de catalisador num único ensaio.

Com o citronelol (**2.75**) a reacção é apenas um pouco mais rápida (7 horas versus 8 horas), embora com mesma preferência diastereoisómerica que a observada em clorofórmio (tabela 2.27, entradas 2).

## 2.7 Estudos da influência do suporte do fotossensibilizador na fotocatalise

Os fotossensibilizadores suportados apesar de todas as vantagens já referidas que apresentam na sua aplicação, também possuem algumas limitações que podem afectar a sua eficiência nas reacções de oxidação como: lixiviação para a solução quando existem ligações sensíveis entre o fotossensibilizador e o suporte; diminuição da actividade quando ligado a um suporte; a acessibilidade do oxigénio ou substratos que podem ser afectados pela estrutura do suporte. Para além destes, outro factor importante que pode limitar a acção dos fotossensibilizadores suportados é a possibilidade de supressão rápida do oxigénio singuleto gerado pela estrutura do suporte, devido à presença e proximidade de grupos supressores.

Por outro lado, os resultados obtidos ao longo deste projecto apontaram diversas vezes para a influência do suporte na fotooxidação. Nomeadamente todos os fotossensibilizadores suportados são menos activos que a porfirina livre (**2.4**). A ausência de espaçador e conseqüente proximidade ao suporte não é uma situação favorável, tal como indicaram os resultados com o catalisador **2.37** (secção 2.4.1, figura 2.16). No entanto, a presença de um espaçador longo não foi suficiente para formar um catalisador tão activo como a porfirina livre. A porfirina suportada em sílica, **2.65**, com espaçador C12, não produziu resultados tão bons (secção 2.5, tabela 2.21, entrada 8) como quando suportada na resina Merrifield **2.29** (secção 2.4.1, figura 2.23, com o mesmo espaçador). Outro reflexo do efeito de desactivação do suporte são os resultados obtidos com um fotossensibilizador com maior concentração em porfirina que se mostrou menos activo que outro idêntico mas possuindo concentração em porfirina bastante inferior (por exemplo **2.40** versus **2.28**, secção 2.4.1, tabela 2.11, entrada 1 e 2).

Daí se ter decidido estudar qual a influência do suporte na geração do oxigénio singuleto através da determinação dos rendimentos quânticos para os principais fotossensibilizadores por nós preparados.

Os rendimentos quânticos para os fotossensibilizadores suportados foram medidos por fotólise em estado estacionário, usando dimetilantraceno (DMA) como molécula alvo e a porfirina TDCPP **2.4** como referência. A avaliação foi baseada na expressão (1), em que o termo  $F(t)$  é avaliado graficamente para uma sequência de tempos de irradiação. Aqui o declive do gráfico  $\log(A/A_0)$  versus  $F(t)$  é proporcional a  $\Phi_{\Delta}$  ( $\epsilon$  coeficiente de absorção molar a um dado comprimento de irradiação,  $l$  o comprimento optico,  $I_0$  a luz incidente).

$$\log(A/A_0) = \frac{\Phi_{\Delta} \epsilon l I_0}{2.3} \times F(t) \quad (1)$$

Foram comparados os declives dos gráficos semi-logaritmicos do decaimento da absorção do DMA a 380nm com o tempo ( $\ln(A_0/A)$  vs tempo), figura 2.31, com o correspondente declive obtido para a referência. As

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

soluções foram preparadas com a mesma concentração de DMA e com fotossensibilizador correspondente á mesma quantidade de porfirina imobilizada.

Para validar a nossa metodologia, um conjunto de duas experiências usando a porfirina livre **2.4** como referência era executado diariamente. A análise de todos os dados em dias diferentes deu uma boa concordância (declive  $0.057 \pm 0.001$ ,  $r^2=0.992$ ).

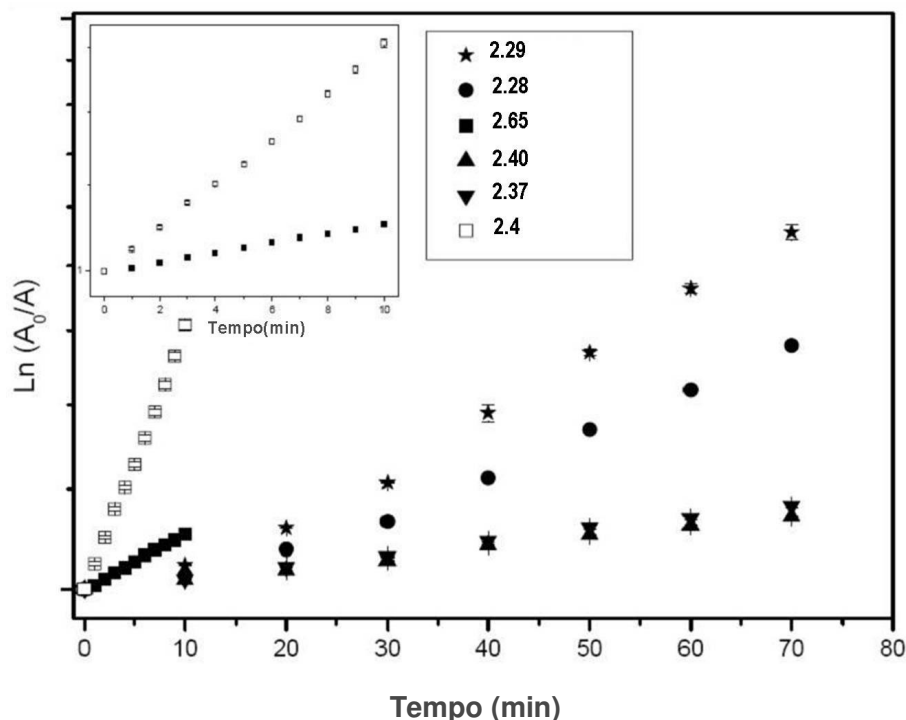


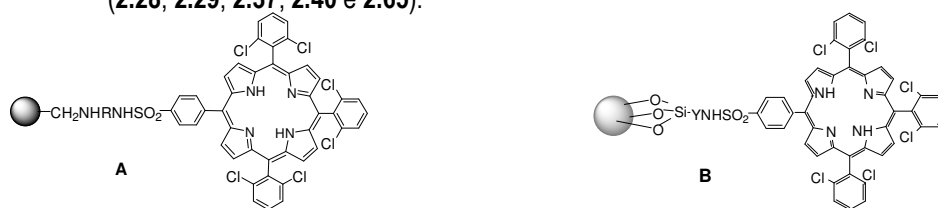
FIGURA 2.31- Gráficos semi-logaritmicos da supressão do DMA usando os fotocatalisadores(2.28, 2.29, 2.37, 2.40, 2.65 e 2.4). A zona ampliada corresponde ao gráfico de 2.65 e 2.4.

Considerando os primeiros 10 minutos, a velocidade de supressão de DMA é mais alta para a porfirina livre **2.4** e **2.65** que para os outros fotossensibilizadores analisados. Apenas nestes dois casos a diferença entre as medidas de DMA é suficiente para permitir o cálculo de constantes de velocidade. Estendendo os tempos e reacção, diferenças significativas foram observadas no caso dos outros catalisadores. A velocidade da supressão de DMA usando **2.37** e **2.40** pode ser obtida por regressão linear dos dados experimentais entre 0 e 70 minutos. No caso dos fotossensibilizadores **2.28** e **2.29** a regressão linear não é aplicável ao tempo de reacção total, mas existem claramente duas velocidades diferentes: nos primeiros 30 minutos a velocidade da reacção é pequena (declives de 0.004 e 0.006 usando regressão linear, respectivamente) e depois verificou-se um aumento significativo da velocidade da reacção (com declives de 0.010 e 0.016, respectivamente). Isto indicou que estes fotossensibilizadores suportados em Merrifield têm um tempo de indução de aproximadamente 30 minutos, que pode



estar relacionado com o processo de molhamento (difusão do solvente com o oxigénio dissolvido e o DMA através de um polímero). Depois deste período de tempo a eficiência de produção de oxigénio singuleto aumenta. Os rendimentos quânticos de formação de oxigénio singuleto foram calculados usando os declives depois dos 30 minutos iniciais para **2.28** e **2.29** e os declives do tempo total da reacção para os outros catalisadores suportados (tabela 2.29).

**Tabela 2.29-** Rendimentos quânticos de formação de oxigénio singuleto para os fotossensibilisadores suportados (**2.28**, **2.29**, **2.37**, **2.40** e **2.65**).



Fotossensibilizador suportado	$\Phi_{\Delta}$
<b>2.28</b> (A, R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> )	0.16±0.01
<b>2.29</b> (A, R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> )	0.27±0.02
<b>2.37</b> (A, R=-)	0.04±0.01
<b>2.40</b> (A, Merrifield 3.0-3.5mmol/g Cl <sup>-</sup> , R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> )	0.03±0.01
<b>2.65</b> (B, Y=CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)	0.17±0.01

Todos os fotossensibilisadores suportados apresentaram rendimentos baixos de formação de oxigénio singuleto e estas valores foram significativamente menores que o valor da porfirina livre ( $\Phi_{\Delta}=1$ ), encontrando-se entre 4 vezes menor para **2.29** e 30 vezes menor para **2.40**. Num caso similar, para o rosa de bengala em poli (etilenoglicol) foi descrito apenas uma pequena diminuição da forma homogénea para a heterogénea (0.75 para 0.43)<sup>120</sup>. Consequentemente, é razoável assumir que nos casos aqui presentes o polímero tem uma grande influência na geração de oxigénio singuleto. Uma análise dos resultados da fotooxidação e dos rendimentos quânticos (tabela 2.29) mostra que os valores de  $\Phi_{\Delta}$  para os fotossensibilisadores suportados correlacionam-se bem com os resultados da fotooxidação com  $\alpha$ -terpineno, os fotossensibilisadores suportados mais eficientes são os que apresentam valores mais altos de  $\Phi_{\Delta}$ . No caso dos fotossensibilisadores suportados em resina Merrifield, **2.29** que apresenta o espaçador maior, tem o valor mais alto de  $\Phi_{\Delta}$  e **2.37**, sem espaçador entre o polímero e a porfirina, é o que tem o valor mais baixo de  $\Phi_{\Delta}$ . O resultado obtido com o **2.40** confirma a baixa actividade deste na fotooxidação de  $\alpha$ -terpineno. Apesar de **2.40** possuir um espaçador C12 ele não é capaz de gerar oxigénio singuleto para depois reagir com o DMA. Este polímero têm o mesmo espaçador que o **2.29** e um aumento significativo no

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

valor da concentração em porfirina. Uma vez que em ambos os catalisadores a porfirina suportada é a mesma, a razão para esta fraca actividade com **2.40** pode estar relacionada com os efeitos de supressão do oxigénio singuleto formado ou de supressão do estado tripleto da porfirina promovida pela proximidade de outros grupos de porfirina na superfície do polímero<sup>121</sup>.

A estrutura do polímero influencia o tempo de vida do oxigénio singuleto se este é gerado dentro da sua estrutura. O tempo de vida é consideravelmente diminuído devido à desactivação da estrutura do polímero, particularmente quando existem um grande número de ligações C-H<sup>122,123</sup>. Nesta situação, como o oxigénio singuleto é gerado próximo da superfície dos polímeros, é possível que a estrutura dos polímeros influencie os processos de desactivação.

Para avaliar se existe efeito da estrutura da matriz polimérica na geração de oxigénio singuleto foram levadas a cabo experiências para analisar a variação de  $\Phi_{\Delta}$  de TDCPP **2.4** apenas na presença dos vários suportes usados. Também foram testados outros materiais que podem ser usados como suportes para fotossensibilizadores, tais como poli(etilenoglicol)<sup>124</sup>, resina de troca iónica<sup>125</sup>, poliestireno sulfonado<sup>126</sup>, quitosano<sup>127</sup> e poli(etilenoimina).

Soluções de DMA e de TDCPP **2.4** foram preparadas com a mesma concentração que a solução usada como referência e foi adicionado 1 mg de polímero ou polímero modificado. Os valores de  $\Phi_{\Delta}$  foram calculados a partir de um gráfico idêntico ao apresentado na figura 2.30.

**Tabela 2.30-** Rendimentos quânticos de formação de oxigénio singuleto para a TDCPP **2.4** na presença de 1 mg de diferentes suportes.

Suporte adicionado	$\Phi_{\Delta}$
Merrifield	0.96±0.07
Merrifield-C12 <sup>a</sup>	0.95±0.07
Merrifield diaminobenzil <sup>b</sup>	0.66±0.05
Merrifield HL <sup>c</sup>	0.95±0.07
PSDV-NH <sub>2</sub> <sup>d</sup>	0.94±0.07
Gel de sílica	0.80±0.06
Gel de sílica-NH <sub>2</sub> <sup>e</sup>	0.84±0.06
Poli(etilenoimina) <sup>f</sup>	0.21±0.02
Poli(etilenoglicol) <sup>g</sup>	0.91±0.07
Amberlite® IRA 400 <sup>h</sup>	0.95±0.07
Poliestireno sulfonado <sup>i</sup>	0.94±0.07
Quitosano <sup>j</sup>	0.86±0.07

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

<sup>a</sup>Polímero Merrifield aminoalquilado com espaçador C12; <sup>b</sup>Polímero Merrifield aminoalquilado com espaçador 4,4'-diaminobifenil; <sup>c</sup>Polímero Merrifield aminoalquilado com espaçador C12 com concentração mais elevada de grupos aminoalquílicos; <sup>d</sup>Poli(estireno co-divinilbenzeno) aminometilado; <sup>e</sup>Gel de sílica aminoalquilada; <sup>f</sup>Poli(etilenoimina) M<sub>n</sub>-600; <sup>g</sup>Poli(etilenoglicol)metil eter 2000; <sup>h</sup>Resina de troca iónica Amberlite® IRA 400(200 mesh); <sup>i</sup> Sulfonato de sodio de poli(4-estireno) tipo Mw-70 000; <sup>j</sup> Baixo peso molecular, 75-85 % desacetilado.

Os valores de rendimento quântico de formação de oxigénio singuleto da TDCPP na presença de Merrifield, Merrifield C12. ou PSDV-NH<sub>2</sub> são iguais, dentro do erro experimental, tal como para TDCPP na ausência de suporte. No caso da sílica e da sílica ligada ao espaçador C12 verificou-se uma pequena diminuição no rendimento quântico do oxigénio singuleto, que pode ser atribuído à supressão devido aos grupos hidroxilo da sílica<sup>128</sup>. O quitosano também actuou como supressor de oxigénio singuleto. A poli(etilenoimina), apesar de ter um grande número de grupos amina, não é adequado como suporte para estes fotossensibilisadores uma vez que actua como forte supressor de oxigénio singuleto. A razão parece estar relacionada com o facto de formar uma solução homogénea e à grande capacidade de supressão dos grupos amina<sup>129</sup>. A influência da quantidade do suporte pode ser significativa quando consideramos grandes quantidades de polímero a serem usadas em cada ensaio. Por exemplo, no caso dos polímeros Merrifield que não afectam a formação de oxigénio singuleto (Tabela 2.30), verificou-se uma diminuição do rendimento quântico de oxigénio singuleto de 0.96 para 0.83 quando a quantidade do polímero foi aumentada de 1 mg para 5 mg.

## 2.8 Referências

- 1 Gollnick, K. *Adv. Photochem.* **1968**, 8, 1.
- 2 Johnstone, R. A.; Nunes, M. L. P. G.; Pereira, M. M.; RochaGonsalves, A. M. d'A.; Serra, A. C. *Heterocycles* **1996**, 43,1423.
- 3 Azenha, E. G.; Serra, A. C.; Pineiro, M.; Pereira, M. M.; Seixas de Melo, J. S.; Arnaut, L. G.; Formosinho, S. J.; Rocha Gonsalves, A. M. d. A. *Chem. Phys.* **2002**, 280, 177.
- 4 Murtinho, D.; Pineiro, M.; Pereira, M. M.; Gonsalves, A. M. d. A. R.; Arnaut, L. G.; Graça Miguel, M.; Burrows, H. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**.
- 5 (a)Quast, H.; Dietz, T.; Witzel, A. *Liebigs Ann.* **1995**, 1495; (b)Bruno F.O. Nascimento a, António M.d'A. Rocha Gonsalves b, Marta Pineiro a,\* *Inorganic Chemistry Communications* **2010**, 13,395–398.
- 6 Sonia M. Ribeiro, Arménio C. Serra and A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7885–7891.
- 7 Inbaraj, J. J.; Vinodu, M. V.; Gandhidasan, R.; Murugesan, R.;Padmanabhan, M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2003**, 89, 3925.
- 8 Weinshenker, N. M.; Shen, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1972**,13, 3281–3284.
- 9 Crowley, J. I.; Rapoport, H. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9,135–139.
- 10 Schaap, A. P.; Thayer, A. L.; Blossey, E. C.; Neckers, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3741.
- 11 (a)Varoujan A. Yaylayan, May Siu, Jacqueline M. R. Be Langer, J. R. Jocelyn Pare, *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 9023–9025; (b)Sonia M. Ribeiro, Arménio C. Serra, A.M.d'A. Rocha Gonsalves, *Journal of Catalysis* **2008**, 256, 331–337; (c)Sónia Ribeiro, Arménio C. Serra, António M. d' A. Rocha Gonsalves, *Chem.Cat. Chem.* **2013**, 5, 134 – 137.
- 12 Evans, S.; Lindsay Smith, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 174.
- 13 Toy, P. H.; Reger, T. S.; Janda, K. D. *Aldrichimica Acta* **2000**, 33, 87.
- 14 Wang, Y.; Zhang, G.; Yan, H.; Fan, Y.; Shi, Z.; Lu, Y.; Sun, Q.; Jiang, W.; Zheng, Y.; Li, S.; Liu, Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62,4948.
- 15 Kim, S. K.; Rajapakse, N. *Carbohydr. Polym.* **2005**, 62, 357.
16. Guibal E., *Progr. Polym. Sci.* **2005**, 30, 71.
- 17 (a)D. J. MacQuarrie, J. E. J. Hardy, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 8499; (b)E. Guibal, *Separ. Purif. Tech.* **2004**, 38,43.
- 18 Raymond Bonnetta, Milka A. Krysteva, Ivo G. Lalov, Spas V. Artarsky, *Water Research* **2006**, 40,1269 – 1275.
- 19 Zhimei Zhong, Xia Ji, Rongge Xing,a Song Liu, Zhanyong Guo, Xiaolin Chena, Pengcheng Lia *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**,15, 3775–3782.
- 20 Bart M. L. Diosa, Ivo F. J. Vankelecom,a and Pierre A. Jacobs, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1413 – 1446.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

- 21 (a) Krajewska, B., *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1990** 48, 337–350; (b) Krajewska, B., *Acta Biotechnol.* **1991**, 11, 269–277.
- 22 Guan Huang, Yong-An Guo, Hong Zhou, Shu-Kai Zhao, Shang-Yue Liu, Ai-Ping Wang, Jian-Feng Wei, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**, 273, 144–148.
- 23 Delgado, M.; Spanka, C.; Kerwin, L. D.; Wentworth, P., Jr., Janda, K. D. *Biomacromolecules* **2002**, 3, 262–271.
- 24 Delgado, M.; Lee, K. J.; Altobell, L., III; Spanka, C.; Wentworth, P., Jr.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4946–4947.
- 25 Claude J. Rogers, Tobin J. Dickerson, Paul Wentworth, Jr., Kim D. Janda, *Tetrahedron* **2005** 61 12140–12144.
- 26 Wahlen J., D.E. De Vos, P.A. Jacobs, P.L. Alsters, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 152.
- 27 Corma A., H. Garcia, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1391.
- 28 Price P. M., J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 101–110.
- 29 Wilson K., A. F. Lee, D. J. Macquarrie, J. H. Clark, *Appl. Catal. A* **2002**, 228, 127–133.
- 30 (a) Schmaderer H., P. Hilgers, R. Lechner, B. Konig, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 163; (b) T. Carofiglio, P. Donnola, M. Maggini, M. Rosseto, E. Rossi, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2815; (c) K. Ishii, Y. Kikukawa, M. Shiine, N. Kobayashi, T. Tsuru, Y. Sakai, A. Sakoda, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2975; (d) H. Shimakoshi, T. Baba, Y. Iseki, A. Endo, C. Adachi, M. Watanabe, Y. Hisaeda, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6198; (e) C. Cantau, S. Larribau, T. Pigot, M. Simon, M.T. Maurette, S. Lacombe, *Catal.Today* **2007**, 122, 27; (f) K. Feng, R.-Y. Zhang, L.-Z. Wu, B. Tu, M.-L. Peng, L.-P. Zhang, D. Zhao, C.-H. Tung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14685; (g) N. Kitamura, K. Yamada, K. Ueno, S. Iwata, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2006**, 184, 170; (h) T. Hino, T. Anzai, N. Kuramoto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1429.
- 31 (a) Cantau C, T. Pigot, N. Manoj, E. Oliveros, S. Lacombe, *Chem Phys Chem* **2007**, 8, 2344; (b) S. Jockush, J. Sivaguru, N.J. Turro, V. Ramamurthy, *Photochem. Photobiol. Sci* **2005**, 4, 403; (c) K.-K. Iu, J.K. Thomas, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, 71, 55.
- 32 (a) Luts T., W. Suprum, D. Hofmann, O. Klepel, H. Papp, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 261, 16; (b) Sónia M. Ribeiro, Arménio C. Serra, A.M.d'A. Rocha Gonsalves, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2010**, 326, 121–127.
- 33 Qu R., M. Wang, C. Sun, Y. Zhang, C. Ji, H. Chen, *Appl. Surf. Sci.* **2008**, 255, 3361.
- 34 Wang X., K.S.K. Lin, J.C.C. Chan, S. Cheng, *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 1763.
- 35 (a) Shamim T., M. Gupta, S. Paul, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, 302, 15; (b) A.R. Silva, K. Wilson, A.C. Whitwood, J.H. Clark, C. Freire, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1275.
- 36 Taylor I., A.G. Howard, *Anal. Chim. Acta* **1993**, 271, 77–82.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

- 37 (a) Sharm K.K. a, R.P. Buckley, T. Asefa, *Langmuir* **2008**, 24,14306–14320; (b) Sonia M. Ribeiro, Arménio. C. Serra, A.M. d'A. Rocha Gonsalves *Applied Catalysis A: General*, **2011**,399 126–133.
- 38 Cox M., J.R. Rus-Romero, T.S. Sheriff, *Chemical Engineering Journal* **2001** 84, 107–113.
- 39 Madhavan D. and K. Pitchumani. *Tetrahedron*, **2001**, 57 , 8391.
- 40 Madhavan, D.; Pitchumani, K. J. Photochem. *Photobiol.*, A **2002**, 153, 205.
- 41 Spender W.F. and J.E. Giesecking, *J. Phys. Chem.* **1952**, 56, 751; K. Mukkanti, Y.V. Subba Rao, B.M. Choudary, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 251.
- 42 Gollnick, K., Schenck, G. O., *1,4-Cycloadditions Reactions* **1967**, Hammer, J., ed., Academic Press, New York.
- 43 Adam W, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 619.
- 44 Schulte-Elte K. H., B. Willhalm and G. Ohloff. *Angew Chem.* 8, 985 (1969).
- 45 Rigaudy S., *Pure Applied Chem.* **1968**, 16, 169.
- 46 Lightner, D.A.; Pak, C.-S., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2724.
- 47 Vernin G., S. Treppendahl, and J. Metzger, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 284.
- 48 Clennan E. L., *Tetrahedron* **1991**, 47, 1343-82.
- 49 (a) Bloodworth, A. J.; Eggelte, H. J. *Singlet Oxygen* **1985**; Frimer, A. A., Ed.; CRC, Press: Boca Raton, FL; Vol. 2, 93.; (b) Gollnick, K.; Kuhn, H. J. *Singlet Oxygen* **1979**; Wasserman, H. H., Murray, R. W., Eds.; Academic Press: New York, 287.
- 50 (a) Adam Waldemar, Michael Prein, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 275-283; (b) Maciej Bobrowski, Adam Liwo, Stanisław Oldziej, Danuta Jeziorek, Tadeusz Ossowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8112-8119.
- 51 Gorman, A. A.; Hamblett, I.; Lambert, C.; Spencer, B.; Standen M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8053-8059.
- 52 Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3303-3306.
- 53 (a) H.-J. Duchstein and G. Wurm, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1984**, 317, 809; (b) G. Wurm and U. Geres, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1985**, 318, 913; (c) R. Song, A. Sorokin, J. Bernadou and B. Meunier, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 673.
- 54 Thomson R. H., *Naturally Occurring Quinones* **1971**, Academic Press, London and New York.
- 55 Stevens R. V. and A. P. Vinogradoff, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4056.
- 56 Schenk G. O., K. Ziegler, *Naturwissenschaften*, **1954**, 32, 157.
- 57 G. O. Schenk, *Angew. Chem.* **1952**, 64, 12.
- 58 Frimer, A.A. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 359-387.
- 59 (a) Lissi E. A., M. V. Encinas, E. Lemp and M. A. Rubio, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 699; (b) H. Quast, T. Dietz and A. Witzel, *Liebigs Ann.* **1995**, 1495; (c) S. Croux, M.-T. Maurette, M. Hocquax, A. Anaides, A. M. Braun, E. Oliveros, *New J. Chem.*, **1990**, 14, 161.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

- 60 Murtinho Dina, Marta Pineiro, Mariette M. Pereira, António M. d'A. Rocha Gonsalves, Luís G. Arnaut, Maria da Graça Miguel and Hugh D. Burrows, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 2441–2447.
- 61 Ribeiro Sónia M, Arménio C. Serra, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *Tetrahedron* **2007** 63, 7885–7891.
- 62 Evans, S.; Lindsay Smith, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 174.
- 63 Brul, E.; Miguel, Y. R.; Hii, K. K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5913.
- 64 Molinari, H.; Montanari, F.; Tundo, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 639.
- 65 Hurst, J. R.; McDonald, J. D.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2065.
- 66 Suchard, O.; Kane, R.; Roe, B. J.; Zimmermann, E.; Jung, C.; Waske, P. A.; Mattay, J.; Oelgemoller, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1467.
- 67 Dougherty, T. J. *Advances in Photochemistry*; **1992**, 17, 275–311, Volman, D. H., Hammond, G. S., Neckers, D. C., Eds.; Wiley-Interscience: New York, NY.
- 68 Maurizio Benaglia, Tamara Danelli, Fabrizio Fabris, Davide Sperandio, Gianluca Pozzi, *Org. Lett.*, **2002**, 4(24), 4229.
- 69 Azenha, E. G.; Serra, A. C.; Pineiro, M.; Pereira, M. M.; de Melo, J. S.; Arnaut, L. G.; Formosinho, S. J.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Chem. Phys.* **2002**, 280, 177.
- 70 Johnstone, R. A.; Nunes, M. L. P. G.; Pereira, M. M.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Serra, A. C. *Heterocycles* **1996**, 43, 1423.
- 71 Inbaraj, J. J.; Vinodu, M. V.; Gandhidasan, R.; Murugesan, R.; Padmanabhan, M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2003**, 89, 3925.
- 72 Vinodu, M. V.; Padmanabhan, M. *J. Polym. Sci. A* **2001**, 39, 326.
- 73 Bourdelande, J. L.; Karzazi, M.; Dixelio, L. E.; Litter, M. I.; Tura, G. M.; Román, E. S.; Vinent, V. J. *Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1997**, 108, 273.
- 74 Lu, K. K.; Thomas, J. K. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, 71, 55.
- 75 Griesbeck A.G., T.T. El-Idreesy, A. Bartoschek, *Adv. Synth. Catal.* **2004** 346, 245.
- 76 (a) Alfonsi K., J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry, M. Stefaniak, *Green Chem.* **2008**, 10, 31–36; (b) R. K. Henderson, C. Jimenez-Gonzalez, D. J. C. Constable, S. R. Alston, G. G. A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S. P. Binks, A. D. Curzons, *Green Chem.* **2011**, 13, 854–862.
- 77 (a) Merkel P. B., D. R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7244–7253; (b) V. Y. Shlyapintokh, V. B. Ivanov, *Russ. Chem. Rev.* **1976**, 45, 99–110.
- 78 (a) Lhring P., A. Schumpe, *J. Chem. Eng. Data* **1989**, 34, 250–252; (b) B. M. Monroe, *Photochem. Photobiol.* **1982**, 35, 863–865.
- 79 Munoz Z., A. S. Cohen, L. M. Nguyen, T. A. McIntosh, P. E. Hoggard, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, 7, 337–343.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

- 80 Pineiro M., S. M. Ribeiro, A. C. Serra, *Arkivoc* 2010, 51 –63.
- 81 Bernadette Cazin, Jean-Marie Aubry, Jean Rigaudy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 952-953.
- 82 Prein, M.; Adam, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 477-494.
- 83 Clennan E.L., A. Pace, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6665.
- 84 Clennan E.L., A. Pace, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9151-9179.
- 85 (a)Stratakis M., M. Orfanopoulos, *Tetrahedron* **2000**, *64*, 1595;(b) Oliver Krebs, Waldemar Adam, Tamer T. El-Idreesy, Axel G. Griesbeck, *Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, **2004**, Chapter 8, CRC, 1 & 2, Second Edition Edited by Francesco Lenci and William Horspool,.
- 86 Kraft P., J.A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Fráter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2980.
- 87 Pickenhagen W., D. Schatkowski, *US Patent 5 892 059* **1999**, to Dragoco Gerberding & Co., Aktiengesellschaft.
- 88 Oelgemöller M., C. Jung, J. Ortner, J. Mattay, E. Zimmermann, *Green. Chem.* **2005**, *7*, 35.
- 89 Prein, M.; Adam, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 477-494.
- 90 Griesbeck A.G., T.T. El-Idreesy, A. Bartoscheck, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 245.
- 91 (a) Griesbeck A.G., A. Bartoschek, *Chem. Commun.* **2002**, 1594; (b) S.A. Chavan, W. Maes, L.E.M. Gevers, J. Wahlen, I.F.J. Vankelecom, P.A. Jacobs, W. Dehaen, D.E. De Vos, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6754; (c) M.J. Fuchter, B.M. Hoffman, A.G.M. Barrett, *J. Org. Chem.* **71** **2006**, 724; (d) A.G. Griesbeck, A. Bartoschek, J. Neudorfl, C. Miara, *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1233; (e) S. Meyer, D. Tietze, S. Rau, B. Schafer, G. Kreisel, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2007**, *186*, 248.
- 92 Sigma-Aldrich, *Fine Chemicals, Flavors and Fragrances*, International Edition, **2001-2002**.
- 93 Chabardes P., C. Gard, C. Schneider, *US Patent 3925485* **1975**.
- 94 Adam W., B. Nestler, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1051.
- 95 Schulte-Elte, K. H.; Rautenstrauch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1738.
- 96 Adam, W.; Nestler, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6549.
- 97 Griesbeck A.G., T.T. El-Idreesy, A. Bartoschek, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 245.
- 98 Fuchter M.J., B.M. Hoffman, A.G.M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 724.
- 99 Adam W., B. Nestler, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1051.
- 100 Okuyama E., K. Umeyama, Y. Saito, M. Yamazaki, M. Satake, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41* 1309.
- 100 Cain M. E., *J. Amer. Chem. Soc.* **1964**, 3532.
- 101 Baddjah-Hadj-Ahmed A.Y., B.Y. Meklati, *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 807.
- 102 Lee S.-G., *Magn. Reson. Chem.* **2002** *40*, 311.
- 103 Filliatre C., J.J. Villenave, J. Prévot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, 9–10, 473.
- 104 Zhang B.-W., Y.-F. Ming, Y. Cao, *Photochem. Photobiol.* **1984** *40*, 581.
- 105 Prein M., W. Adam, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 477.



## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

- 106 Foote C.S., *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 659.
- 107 Girandeau A., H.J. Callot, J. Jordan, I. Ezhar, M. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3857.
- 108 (a) Cantau C., T. Pigot, N. Manoj, E. Oliveros, S. Lacombe, *Chem Phys Chem*, **2007**, *8*, 2344; (b) S. Jockush, J. Sivaguru, N.J. Turro, V. Ramamurthy, *Photochem. Photobiol.Sci.* **2005**, *4*, 403.
- 109 Lu K.-K., J.K. Thomas, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, *71*, 55.
- 110 (a) Orfanopoulos M., M.B. Grdina, L.M. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 275; (b) A.G. Griesbeck, W. Adam, A. Bartoschek, T.T. El-Idreesy, *Photochem. Photobiol.Sci.* **2003**, *2*, 877.
- 111 (a) M. Oelgemöller, C. Jung, J. Ortner, J. Mattay, E. Zimmermann, *Green. Chem.* **2005**, *7*, 35; (b) A.G. Griesbeck, A. Bartoschek, *Chem. Commun.* **2002**, 1594; (c) M.J. Fuchter, B.M. Hoffman, A.G.M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 724.
- 112 (a) Griesbeck A.G., A. Bartoschek, J. Neudorfl, C. Miara, *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1233; (b) M.S. Ribeiro, A.C. Serra, A.M.d'A. Rocha Gonsalves, *J. Catal.* **2008**, *256*, 331.
- 113 Esser P., B. Pohlmann, H.-D. Scharf, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2093–2108.
- 114 (a) Haluk Dincalp, Siddik İçli *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2001**, *141*, 147–151; (b) M.G. Casarotto, G.J. Smith, *J. Photochem. Photobiol.: A Chem.* **1987**, *40*, 87; (c) R.S. Davidson, J.E. Pratt, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (36), 3729; (d) R.S. Davidson, J.E. Pratt, *Tetrahedron* **1984**, *46*, 999; (e) M. El Bouamri, J.P. Gorrichon, A.M. Braun, E. Oliveros, *J. Photochem. Photobiol.: A Chem.* **1991**, *54*, 619.
- 115 (a) Protti S., M. Fagnoni, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 1499–1516; (b) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Chem.Sus. Chem.* **2008**, *1*, 26–58; (c) M. Oelgemöller, C. Jung, J. Mattay, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1939–1947; (d) B. Pohlmann, H.-D. Scharf, U. Jarolimek, P. Mauermann, *Sol. Energy* **1997**, *61*, 159–168; (e) P. Esser, B. Pohlmann, H.-D. Scharf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2009–2023.
- 116 Zhao Y.-P., R. O. Campbell, R. S. H. Liu, *Green Chem.* **2008**, *10*, 1038–1042.
- 117 M. Oelgemöller, C. Schiel, R. Frhlich, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2465–2474.
- 117 (a) Haggiage E., E. E. Coyle, K. Joyce, M. Oelgemöller, *Green Chem.* **2009**, *11*, 318–321; (b) M. M. Oelgemöller, C. Jung, J. Ortner, J. Mattay, E. Zimmermann, *Green Chem.* **2005**, *7*, 35–38.
- 118 (a) Oelgemöller M., N. Healy, L. de Oliveira, C. Jung, J. Mattay, *Green Chem.* **2006**, *8*, 831–834; (b) O. Suchard, R. Kane, B. J. Roe, E. Zimmermann, C. Jung, P. A. Waske, J. Mattay, M. Oelgemöller, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1467–1473.
- 119 (a) Merkel P. B., D. R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7244–7253; (b) V. Y. Shlyapintokh, V. B. Ivanov, *Russ. Chem. Rev.* **1976**, *45*, 99–110; (c) Cavaleiro, José A.S.; Görner, Helmut; Lacerda, Paula S.S.; MacDonald, J. Gavin; Mark, Gertraud; Neves, Maria G.P.M.S.; Nohr, Ronald S.; Schuchmann, Heinz-Peter; von Sonntag, Clemens; Tomé Augusto C. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **2001**, *144* (2), 144.

## Capítulo 2: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de fotooxidação

- 120 Schaap, A. P.; Thayer, A. L.; Blossey, E. C.; Neckers, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3741.
- 121 Julliard, M., *Immobilized Photosensitizers and Photocatalysis*. In *Homogeneous Photocatalysis*, Chanon, **1997**, 221, M., Ed. Wiley: New York.
- 122 Clough, R. L.; Dillon, M. P.; Lu, K.-K.; Ogilby, P. R. *Macromolecules* **1989**, *22*, 3620.
- 123 Schiller, K.; Müller, F. W. *Polym. Int.* **1991**, *25*, 19.
- 124 Benaglia, M.; Danelli, T.; Fabris, F.; Sperandio, D.; Pozzi, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4229.
- 125 Gerdes, R.; Bartels, O.; Schneider, G.; Wohrle, D.; Schulz-Ekloff, G. *Polym. Adv.*
- 126 Nowakowska, M.; Kepczynski, M. *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.* **1998**, *116*, 251.
- 127 Bonnett, R.; Krysteva, M. A.; Lalov, I. G.; Artarsky, S. V. *Water Res* **2006**, *40*, 1269.
- 128 Clennan, E. L.; Chen, M. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6004.
- 129 Schweitzer, C.; Schmidt, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685.
- 130 (a) Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; **1999** John Wiley & Sons: New York; (b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, **1994** (c) Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056.
- 131 Chang-Eun Yeom, Yong Je Shin, and B. Moon Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 103.
- 132 Vasudevan V. Namboodiri and Rajender S. Varma, *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 1143–1146.
- 133 (a) Greene, T. H.; Wuts, P. G. M. in *Protective Groups in Organic Synthesis*, **1999**, John Wiley and Sons: New York, 49-54; (b) Kierkus, P. C. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*, Pearson, **1999** A. J. Roush, W. R. John Wiley and Sons: New York, 147-150.
- 134 Kim, B. M.; Bae, S. J.; So, S. M.; Yoo, H. T.; Chang, S. K.; Lee, J. H.; Kang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2349.
- 135 Corey, E. J.; Niwa, H.; Knolle, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*.
- 136 Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.
- 137 Reddy, M. A.; Reddy, L. R.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 432.
- 138 (a) Khan, A. T.; Choudhury, L. H.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7891. (b) Bhalerao, U. T.; Davis, K. J.; Rao, B. V. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3081.
- 139 (a) Sobhana Babu, B.; Balasubramanian, K. K. *Synlett* **1999**, *8*, 1261. (b) Sobhana Babu, B.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9287. (b) Minemo, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7975.
- 140 (a) Bhalerao, U. T.; Davis, K. J.; Rao, B. V. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3081. (b) Rezai, N.; Meybodi, F. A.; Salehi, P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1799. (c) Bhuma, V.; Kantam, M. L. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2941. (d) Pachamuthu, K.; Vankar, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7511. (e) Namboodiri, V. V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1143. (f) Namboodiri, V. V.; Varma, R. S. *Chem. Commun.* **2002**, 342. (g) Chandrasekhar, S.; Takhi, M.; Reddy, Y. R.; Mohapatra, S.; Rao, C. R.; Reddy, K. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14997. (h) Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2543.

- (i) Khan, A. T.; Islam, S.; Choudhury, L. H.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9617. (j) Stephens, J. R.; Butler, P. L.; (l) Clow, C. H.; Oswald, M. C.; Smith, R. C.; Mohan, R. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3827. (m) Habibi, M. H.; Tangestaninijad, S.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Mirkhani, V.; Yadollahi, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2851.
- 141 (a) Srikrishna, A.; Sattigeri, J. A.; Viswajanani, R.; Yelmaggad, C. V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2260. (b) Raina, S.; Singh, V. K. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2395. (c) Deka, N.; Sarma, J. C. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4435. (d) Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6189. (e) Naik, S.; Gopinath, R.; Patel, B.K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7679. (f) Narender, M.; Somi Reddy, M.; Pavan Kumar, V.; Nageswar, Y. V. D.; Rama Rao, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1971. (g) Molnár, Á.; Beregszsi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8597. (h) Hon, Y.-S.; Lee, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2389. (i) Han, Y.-S.; Lee, C.-F.; Chen, R.-J.; Szu, P.-H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5991. (j) Khan, A. T.; Mondal, E.; Borah, B. M.; Ghosh, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4113. (k) Yadav, J. S.; Srinivas, D.; Reddy, G. S. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1399. (l) Deka, N.; Sarma, J. C. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4435. (m) Wagner, A.; Heitz, M.-P.; Mioskovski, C. *Chem. Commun.* **1989**, 1619. (n) (1) Olah, G. A.; Husain, A.; Singh, B. P. *Synthesis* **1983**, 892. (2) Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. *Synthesis* **1979**, 618. (3) Beier, R.; Mundy, B. P. *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 271. (o) Branco, L. C.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4405. (p) (1) Hoyer, S.; Laszlo, P.; Orlovic, M.; Polla, E. *Synthesis* **1986**, 655. (2) Kumar, P.; Dinesh, C. U.; Reddy, R. S.; Pandey, B. *Synthesis* **1993**, 1069.



## Capítulo 3

### Reacções de Condensação Catalisadas por Bases Fixadas em Suportes Poliméricos

#### 3.1 Introdução

As reacções de condensação catalisadas por base são de grande importância para a síntese de diversos compostos<sup>1-3</sup>, nomeadamente de moléculas com aplicação farmacêutica<sup>4</sup>, uma vez que oferecem um caminho privilegiado para a formação de ligações carbono-carbono (C-C). No âmbito geral destas, salientamos as reacções designadas por condensação nitroaldólica<sup>5,6</sup>, de Knoevenagel<sup>7</sup> e de adição de Michael<sup>5,6,7</sup> por serem as mais comumente utilizadas e cujos aspectos fundamentais serão descritos de forma detalhada nas secções seguintes.

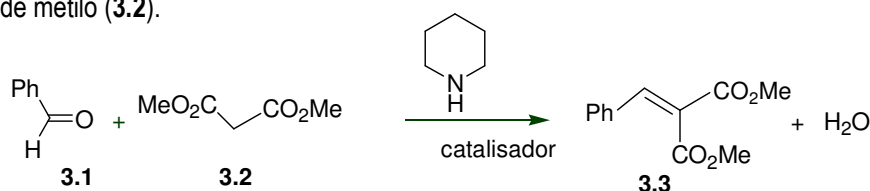
As condensações catalisadas por base para a síntese de olefinas substituídas encontram-se relacionadas em termos mecanísticos<sup>8</sup> e, devido à sua elevada importância sintética, impulsionaram o desenvolvimento de novos catalisadores para este tipo de reacções. Tradicionalmente, estas reacções de condensações eram rotineiramente executadas com recurso a catalisadores homogêneos básicos como por exemplo aminas orgânicas<sup>8-11</sup>. A substituição de catalisadores homogêneos por catalisadores heterogêneos, em que é possível a coexistência da funcionalidade básica com outros grupos funcionais, traz grandes benefícios,

nomeadamente, reacções mais rápidas em condições mais suaves, maior facilidade no isolamento de produtos, e por vezes maior selectividade<sup>12-17</sup>. Consequentemente, o desenvolvimento de novos catalisadores que preencham estes requisitos com alta actividade e selectividade constitui um enorme desafio. Neste contexto, surgiu a intenção de neste trabalho preparar e estudar a acção de novos catalisadores heterogéneos para estas reacções de condensação, beneficiando da nossa experiência prévia em funcionalizar vários tipos de matrizes poliméricas com grupos amina, funcionando estes como elos de ligação para a imobilização de fotossensibilizadores em reacções de fotooxidação por oxigénio singuleto. Este conjunto de matrizes poliméricas amino funcionalizadas preparados para aplicação em reacções de fotooxidação, decorrentes do capítulo 1 desta dissertação poderiam ser estudados e avaliados em reacções que necessitassem de catálise alcalina.

## 3.2 Condensação Knoevenagel e Nitroaldólica

As reacções de condensação de Knoevenagel e nitroaldólica são duas reacções de elevada importância na formação de ligação carbono-carbono em síntese orgânica<sup>18-35</sup>. Estas reacções de condensação apresentam um tronco comum em termos mecanísticos<sup>36</sup>. Ambas partilham uma condensação, em meio alcalino, devido a um ataque inicial de um carbanião, proveniente do composto contendo um grupo metileno activado sobre um substrato contendo um grupo carbonilo<sup>37</sup>.

O primeiro procedimento para a reacção Knoevenagel foi descrito por Emil Knoevenagel há mais de um século atrás, em 1896<sup>18</sup>. Knoevenagel observou que aminas primárias e secundárias como a piperidina, assim como os seus sais, catalisavam a condensação aldólica de  $\beta$ -cetoésteres ou malonatos com aldeídos ou cetonas, com elevado rendimento. Esta reacção está exemplificada no Esquema 3.1, para o benzaldeído (3.1) com malonato de metilo (3.2).

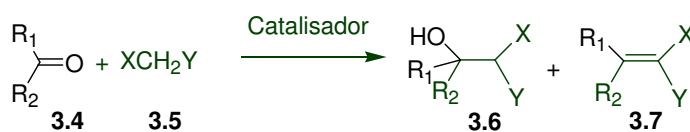


ESQUEMA 3.1

A descoberta e interpretação mecanística desta reacção, lançou os alicerces históricos para o desenvolvimento da moderna aminocatálise, tendo sido a partir desse momento aplicada abundantemente em diversos processos sintéticos, assumindo um papel muito importante em síntese orgânica. Como exemplo, conhece-se o seu uso na preparação de cumarinas e seus derivados<sup>38,39</sup>, que são intermediários importantes na síntese de cosméticos, perfumes e produtos farmacêuticos<sup>38,39</sup>. Recentemente, tem havido um interesse crescente em produtos derivados da condensação de Knoevenagel, porque alguns deles apresentam actividade biológica significativa<sup>40,41</sup>. Os  $\alpha$ -cianocinamatos de etilo constituem outra classe de produtos da reacção de

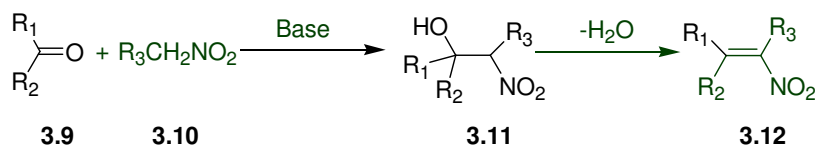
Knoevenagel com várias aplicações, nomeadamente como componente dos filtros anti-U.V. para alimentos, derivados da madeira, corantes, fibras e plásticos<sup>42,43</sup>.

A reacção de Knoevenagel<sup>44-51</sup>, cuja equação geral é mostrada no Esquema 3.2., consiste numa adição nucleofílica a um composto contendo um grupo carbonilo (**3.4**, com  $R_1$  grupo alquilo ou aromático e  $R_2$  podendo ser grupo alquilo ou hidrogénio)<sup>52</sup>, de reagentes contendo um grupo metileno activado por um ou dois substituintes electroactores, X,Y (**3.5**) como nitrilo, acilo e nitro, geralmente na presença de uma base<sup>42,43,53,54</sup> ou ácido de Lewis<sup>55-58</sup>, obtendo-se produto de adição (**3.6**), que pode ou não eliminar uma molécula de água, e também o alceno substituído (**3.7**). No caso de Y ser um grupo nitro e X = H a reacção é comumente conhecida por condensação nitroaldólica. Esta pode ser favorecida para a obtenção de nitroalcóol (**3.6** Y=NO<sub>2</sub>) ou para o nitroalceno (**3.7**), ou até ambos, dependendo do catalisador e condições reaccionais.



ESQUEMA 3.2

A reacção nitroaldólica entre nitroalcanos e compostos de carbonilo para produzir β-nitroálcoois foi descoberta em 1895 por Henry<sup>59</sup>, e, desde aí, tem sido extensivamente explorada em síntese orgânica, podendo ainda, a partir dela, obter-se nitroalcenos. Estes compostos são utilizados para a preparação de uma grande variedade de compostos orgânicos<sup>60-62</sup> e alguns deles possuem actividade biológica significativa como insecticidas<sup>63,64</sup>, fungicidas<sup>63,64</sup>, bactericidas<sup>65,66</sup>, substâncias farmacologicamente activas<sup>67-74</sup>, nomeadamente agentes anti-tumorais<sup>75</sup>. Por outro lado, os nitroalcenos apresentam uma grande versatilidade em síntese orgânica, principalmente devido à natureza electrofílica do grupo nitro que lhe permite a sua conversão numa variedade de grupos funcionais, como por exemplo aminas e carbonilos<sup>76-94</sup>. Os nitroalcenos são obtidos de forma clássica em duas etapas: através de condensação de Henry, em condições básicas, de um composto carbonilo (**3.9**) com um nitroalcano (**3.10**) para dar o β-nitroálcool (**3.11**), que posteriormente perde uma molécula de água para dar o nitroalceno, preferencialmente com geometria (*E*)<sup>95-98</sup> (**3.12**)<sup>99-102</sup>, conforme é mostrado no Esquema 3.3.



ESQUEMA 3.3

As reacções de condensação nitroaldólica e de Knoevenagel são rotineiramente executadas com recurso ao uso de catalisadores homogéneos básicos. A substituição por catalisadores heterogéneos básicos traduz-se numa grande evolução em termos de rendimento e selectividade para os produtos destas reacções,

principalmente devido à simplificação dos procedimentos laboratoriais no isolamento destes. Na próxima secção serão descritos os catalisadores básicos usados para estas condensações, discutindo-se os motivos que levaram ao desenvolvimento de catalisadores de natureza heterogénea básicos, tendo em vista esclarecer quais os factores determinantes da actividade catalítica e que posteriormente se reflectem no mecanismo destas reacção.

### 3.3 Catalisadores para as reacções de Condensação

#### 3.3.1 Catalisadores Homogéneos

Para a reacção de Knoevenagel, a activação do grupo metileno é feita com bases orgânicas (como as aminas primárias, secundárias, terciárias e seus sais)<sup>46,103,22,104,105,45,49,106-109</sup> e com bases inorgânicas (como hidróxidos de metais alcalinos<sup>110,111</sup>, óxidos metálicos, carbonatos, bicarbonatos, alcóxidos de alumínio e magnésio), e também com ácidos de Lewis como o  $ZnCl_2$ <sup>55</sup>. Na condensação nitroaldólica, os catalisadores usados no procedimento tradicional para obter os nitroálcoois, são bases fortes idênticas às utilizadas para a condensação Knoevenagel e aminas orgânicas<sup>45,46,103,22,112,104,105</sup> solúveis. Os nitroalcenos eram usualmente sintetizados por condensação nitroaldólica via nitroálcoois seguida de posterior desidratação destes, sendo necessário neste caso reagentes adicionais, para continuar até ao passo de desidratação, como alumina básica<sup>102</sup>, anidrido ftálico<sup>90</sup>, diclohexilcarbodiimida<sup>113,114</sup>, bases orgânicas<sup>114</sup>, etc., requerendo também altas temperaturas e tempos de reacção longos.

Apesar de todo o sucesso alcançado, no momento do seu desenvolvimento, o uso destes métodos clássicos e homogéneos para as reacções de condensação, apresentam reconhecidas limitações. Estes métodos utilizam procedimentos complexos de isolamento de produtos<sup>12,13,15</sup>, como extracções líquido-líquido e cromatografia, uma vez que os produtos e os catalisadores se encontram na mesma fase, sendo ainda necessário a utilização de ácidos para neutralização, resultando daí sais solúveis<sup>115-119</sup>. Uma outra limitação é a utilização de grandes quantidades de catalisador<sup>120</sup>, com dificuldades na recuperabilidade<sup>121-123</sup>, assim como a necessidade de altas temperaturas de reacção<sup>121-123</sup> e tempos de reacção longos<sup>124</sup>.

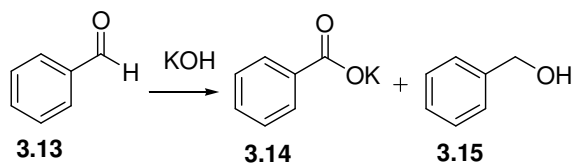
O desenvolvimento de catalisadores heterogéneos neste contexto oferece uma solução ambientalmente benigna para os problemas que advém do uso dos meios catalíticos homogéneos.

#### 3.3.2 Catalisadores Heterogéneos

A substituição das bases orgânicas solúveis por catalisadores sólidos para reacções de condensação, conduz a uma vantagem óbvia em termos da mais fácil separação dos produtos da mistura reaccional, permitindo ao mesmo tempo a recuperação do catalisador e eventualmente a sua reutilização<sup>111</sup>. Evita também



operações de neutralização, simplificando o isolamento do produto final da mistura reaccional o que diminui a quantidade dos resíduos orgânicos. Em certos casos as reacções secundárias são suprimidas (para a reacção Knoevenagel, como autocondensação e oligomerização<sup>111</sup> e para a nitroaldólica a reacção de Cannizzaro e de Tishchenko<sup>22,125,126,22,127,128</sup>), resultando num aumento de rendimento e selectividade<sup>12,13,15,16</sup>. De forma a ilustrar o tipo de reacções secundárias que acompanham a condensação nitroaldólica, descreve-se a reacção de Cannizzaro, que consiste na desproporcionação induzida por base do aldeído (**3.13**, Esquema 3.4), em que o produto de oxidação é um sal do ácido carboxílico (**3.14**, Esquema 3.4), e o de redução é um álcool<sup>125</sup>(**3.15**, Esquema 3.4).



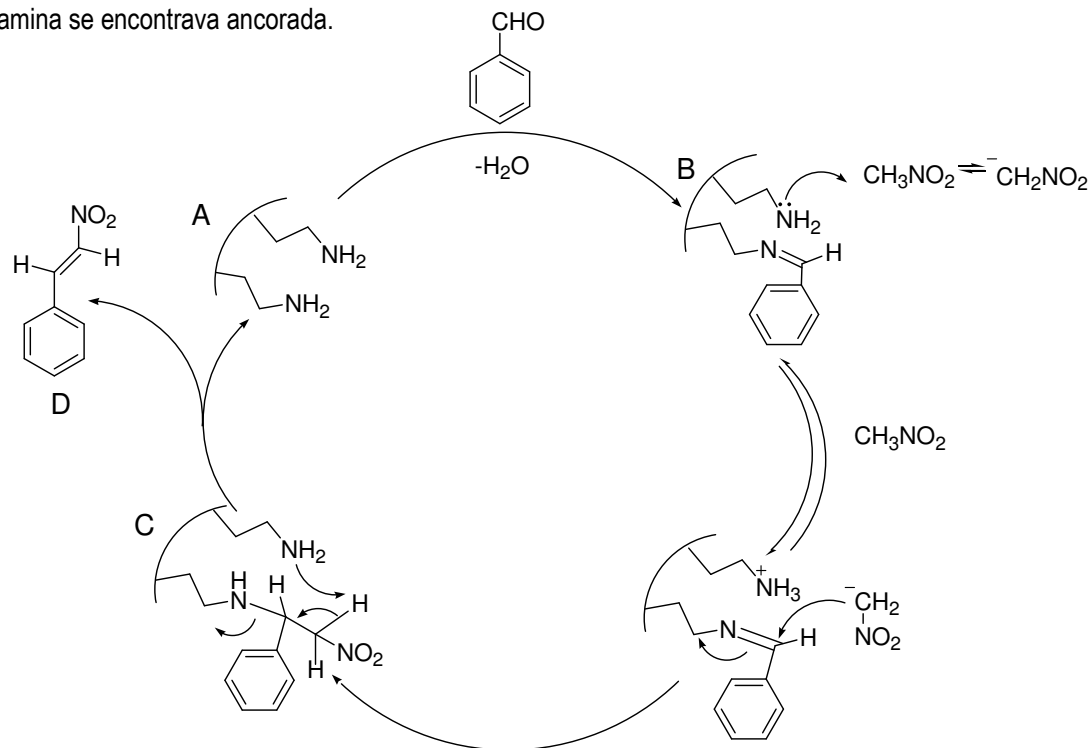
ESQUEMA 3.4

Uma das aproximações iniciais e mais frequentes, pela sua simplicidade, envolvia a substituição de catalisadores homogéneos básicos por catalisadores heterogéneos básicos como é o caso de MgO, CaO, Ba(OH)<sub>2</sub>, KOH/Alumina, KF/alumina, Sr(OH)<sub>2</sub>, MgCO<sub>3</sub>, etc., exibindo estes elevada actividade na condensação nitroaldólica de nitrometano e propionaldeído<sup>129</sup> e também na reacção de Knoevenagel de aldeídos aromáticos com cianoacetato de etilo<sup>58</sup> em condições experimentais convencionais. Outros autores aplicaram, com sucesso, irradiação por ultra-sons e KF/alumina à reacção de Knoevenagel<sup>42,43</sup>. Para além disso a reacção de Knoevenagel foi também efectuada sem solvente utilizando AlPO<sub>4</sub>/alumina<sup>130</sup> e uma mistura moída com CaO, à temperatura ambiente<sup>131</sup> ou NaHSO<sub>4</sub>/sílica, sob condições de microondas<sup>132</sup>. Ácidos de Lewis inorgânicos foram também utilizados como catalisadores para estas reacções de condensação como é o caso de ZnCl<sub>2</sub><sup>55-57</sup>, CdI<sub>2</sub><sup>55-57</sup>, TiCl<sub>4</sub><sup>55-57</sup>. Suportes inorgânicos como a alumina<sup>133</sup>, peneiros moleculares<sup>134</sup> e resina de troca iónica<sup>135</sup> também foram usados catalisadores heterogéneos e aplicados à reacção de Knoevenagel.

### 3.3.3 Catalisadores Heterogéneos Cooperativos Bifuncionais

Uma outra aproximação consiste em preparar catalisadores heterogéneos que para além da componente inorgânica da matriz possuam também componente orgânica imobilizada. A preparação dos catalisadores heterogéneos para estas reacções de condensação começou por se basear na imobilização de base orgânicas, usadas anteriormente na fase homogénea, em vários tipos de materiais<sup>136,137,114,138-141,116,142,120,143</sup>. Entre os vários exemplos encontrados na literatura, as matrizes de sílica são as mais citadas, sobressaindo nesta classe os materiais mesoporosos amino-funcionalizados, utilizados frequentemente em reacções de condensação carbono-carbono<sup>3,114,142,144-149</sup>.

Inicialmente, o catalisador heterogéneo básico era preparado por ancoragem de grupos funcionais amina, sendo que o mecanismo catalítico proposto, exemplificado no Esquema 2.5<sup>136</sup>, considerava apenas o papel desempenhado pela base orgânica<sup>136,150,151</sup>, não havendo qualquer referência à participação da matriz onde a amina se encontrava ancorada.



ESQUEMA 3.5

O primeiro passo do mecanismo da reacção de benzaldeído com nitrometano é a condensação da propilamina suportada (A) com benzaldeído, que origina a imina suportada (B). A adição do nitrometano (activado como anião nitrometato) à dupla ligação carbono-nitrogénio da imina, resulta na β-nitroamina (C)<sup>152</sup>, relativamente instável. O passo final é a cisão β de (C) que produz o nitroestireno (D) e regenera o catalisador (A), fechando o ciclo catalítico.

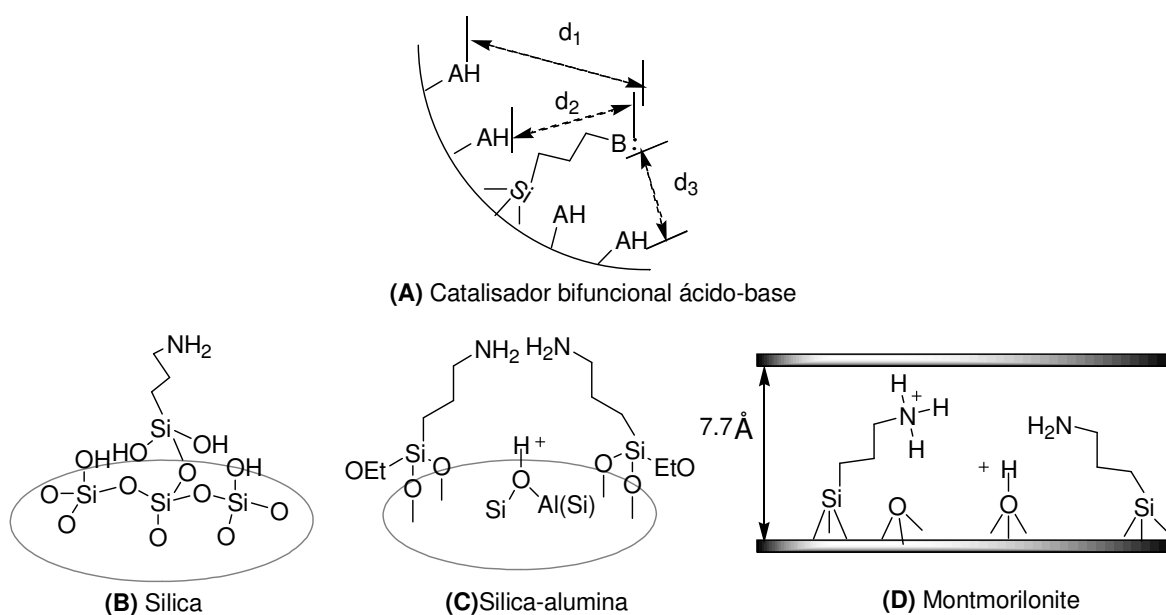
Recentemente, outros trabalhos revelaram que para materiais de sílica com grupos amina, o material onde estes são fixados tem um papel activo no ciclo catalítico, nomeadamente quando as matrizes são ácidas. No caso da sílica, constatou-se que a presença de grupos silanol pode ser benéfica para o desempenho catalítico<sup>137,153-156</sup>, evidenciando a existência de cooperação ácido-base entre os grupos ácidos silanol da superfície e os grupos amina fixados na sílica<sup>37,114,153</sup>.

Neste contexto de catálise, o termo cooperatividade designa um sistema onde pelo menos duas entidades catalíticas diferentes actuam em conjunto para aumentar a velocidade da reacção para além da soma das velocidades das reacções catalisadas pelas entidades individualmente consideradas<sup>157</sup>.

Especial atenção tem sido dedicada ao aprofundamento da compreensão desta relação de cooperatividade num catalisador, nomeadamente à dupla activação catalítica de electrófilos e nucleófilos por

funções ácidas e básicas, respectivamente<sup>158-160</sup>. Na fase homogénea a coexistência das duas funcionalidades, ácida e básica, torna-se incompatível conduzindo a reacções de neutralização que impossibilitam o seu uso como sistema catalítico. Sendo apenas concretizável na fase heterogénea, a imobilização destas duas funções incompatíveis, no mesmo material sólido, de forma a produzir um catalisador bifuncional ácido-base eficiente constitui ainda um difícil desafio<sup>161,162</sup>.

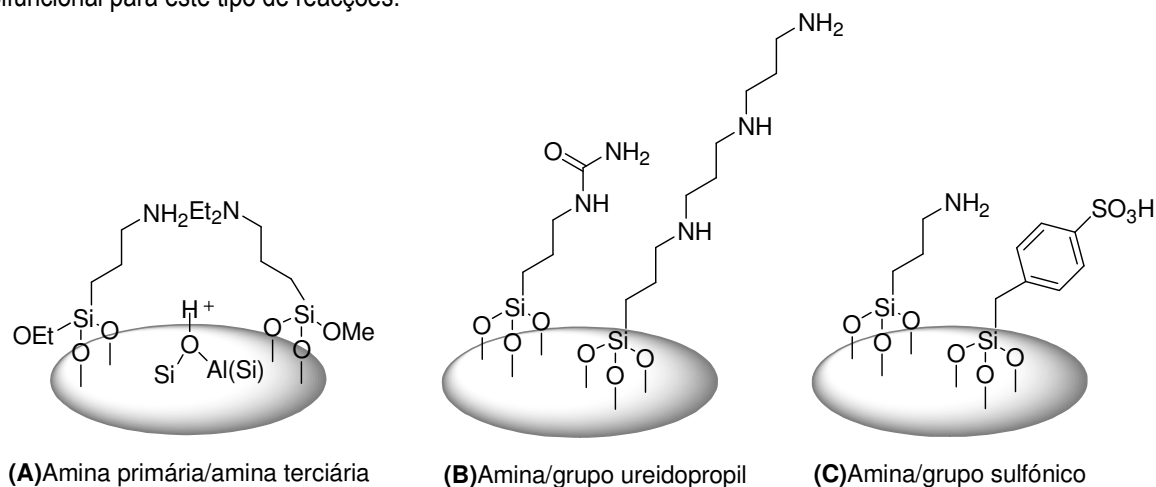
A aproximação mais simples consiste na utilização de uma matriz que já contém a função ácida inerente (AH de **(A)** no Esquema 3.6) à estrutura do próprio material sólido e imobilização da função básica ((B: de **(A)** no Esquema 3.6), de que são exemplos alguns trabalhos com sílica<sup>37</sup>((**B**) no Esquema 3.5), sílica-alumina<sup>163</sup>((**C**) no Esquema 3.6), montemorilonita<sup>164</sup>((**D**) no Esquema 3.6) com grupos amina imobilizados, ilustrados no Esquema 3.6, beneficiando da presença dos grupos hidroxilo fracamente ácidos da superfície para a catálise cooperativa<sup>151,155</sup>. Neste caso a concentração relativa dos dois grupos funcionais ácido (AH no Esquema 3.6) e base (B: no Esquema 3.6), assim como a sua separação espacial (distancias  $d_1$ ,  $d_2$ ,  $d_3$  no Esquema 3.6), são factores que determinam a actividade catalítica bifuncional e são muito mais difíceis de controlar de forma rigorosa quando se imobiliza a base posteriormente numa matriz<sup>155</sup>.



ESQUEMA 3.6

Abordagens mais complexas para a preparação de materiais mesoporosos e de gel de sílica ácido – base bifuncionais, incluíram por exemplo a imobilização de vários grupos funcionais amina primária/amina terciária ((**A**) no Esquema 3.7), grupo amina e grupo ácido adicional amina/ureidopropil<sup>165</sup> ((**B**) no Esquema 3.7), e grupo amina/grupo sulfónico((**C**) no Esquema 3.7). Estes catalisadores provaram ser capazes de catalisar as

condensações nitroaldólica e Knoevenagel, confirmando-se a importância deste tipo de catálise cooperativa bifuncional para este tipo de reacções.



ESQUEMA 3.7

A interpretação posteriormente dada aos resultados obtidos com catalisadores onde estavam presentes duas funcionalidades básica e ácida, acabou por ser relacionada com a matriz de imobilização dos grupos funcionais, e constatou-se claramente que para a mesma matriz a eficiência variava com as características dos grupos funcionais nela fixados. De modo genérico, conclui-se que as formas de actuar cooperativamente das duas funcionalidades da superfície do catalisador poderiam ser sistematizadas em quatro modos (figura 3.1).<sup>157</sup>

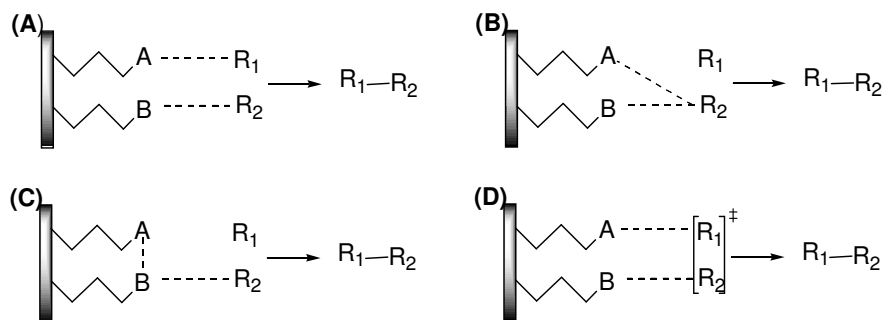
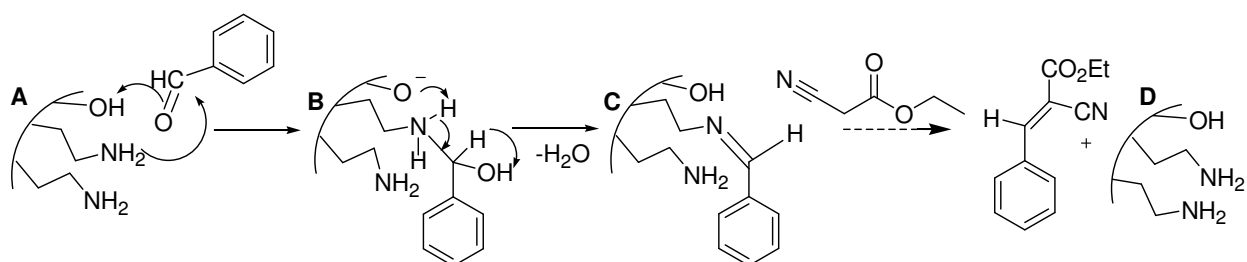


FIGURA 3.1- Modos de cooperatividade entre os grupos de superfície A e B para catalisarem a reacção entre os reagentes  $R_1$  e  $R_2$ . (A) Activação dual; (B) Activação sequencial; (C) Autoactivação; (D) Estabilização por estado de transição de pontos múltiplos.

Os dois grupos (A e B), podem cada um activar um reagente diferente; A activar um nucleófilo e B activar um electrófilo, aumentando a reactividade de ambos, designando-se de activação dual((A) da Figura 2.1); ou dois grupos activarem sequencialmente um reagente seguido do outro, denominando-se de activação sequencial((B) da Figura 3.1). Por outro lado os grupos da superfície podem actuar um sobre o outro: A pode activar B e aumentar a sua capacidade de catalisar a reacção, designando-se autoactivação ((C) da Figura 3.1).

Finalmente os grupos funcionais da superfície podem agir de forma concertada para estabilizar um estado de transição através de interacções múltiplas e fracas, representado por **(D)** da Figura 3.1<sup>157</sup>. Por vezes, também acontece na mesma reacção um catalisador bifuncional actuar segundo várias destas formas na mesma reacção.

Para as reacções de condensação, vários trabalhos têm sido desenvolvidos no sentido de compreender e aplicar este tipo de catálise cooperativa. Bass<sup>137,153-155</sup> e Katz e Davis<sup>156</sup> sintetizaram catalisadores básicos heterogéneos via imobilização de aminas, criando locais catalíticos bem definidos na sílica. Avaliando a sua actividade através da condensação de Knoevenagel, evidenciaram a existência de cooperação ácido-base entre os grupos ácidos silanol da superfície e os grupos aminopropilo fixados na sílica. Hruby e Shanks<sup>166</sup> estenderam o estudo a catalisadores com elevada área de superfície como os materiais mesoporosos, mostrando que este tipo de cooperação ácido-base também pode ser observado em superfícies onde os locais activos não estão rigorosamente isolados<sup>166</sup>. Adicionalmente, através da silição dos silanóis da superfície foi possível distinguir o papel destes como ácidos fracos do efeito de hidrofílicidade e hidrofobicidade da superfície do catalisador. Estes autores mostraram ainda que quando é usada uma base, como o di-hidroimidazole, que opera via um mecanismo distinto, é possível alcançar os mesmos efeitos cooperativos. A proposta mecanística de Hruby<sup>166</sup> para a reacção de Knoevenagel<sup>166</sup> envolvendo uma amina primária, é mostrada no Esquema 3.8.



ESQUEMA 3.8

No Esquema 3.8, na etapa **(A)**, o grupo silanol apresenta acidez suficiente para protonar o grupo carbonilo enquanto a amina ataca nucleofílicamente o carbono do grupo carbonilo; em **(B)** o silanóxido favorece a eliminação do hidrogénio resultando a formação da imina **(C)**, seguida da reacção com de etil cianoacetato de etilo para originar etil cianocinamato e regenera-se o catalisador **(D)**<sup>166</sup>.

Considerando a importância da bifuncionalidade dos catalisadores heterogéneos para estas reacções, vários trabalhos têm sido desenvolvidos para a preparação de catalisadores envolvendo as duas funcionalidades ácido e base, produzindo catalisadores heterogéneos em materiais sólidos diferenciados. Na próxima secção, vão ser descritos de forma breve exemplos representativos de matrizes usadas para a preparação destes catalisadores heterogéneos.

### 3.3.4 Matrizes para catalisadores bifuncionais

Presentemente, no desenvolvimento de vários novos catalisadores sólidos, é possível encontrar dois tipos de abordagens distintas. Numa primeira aproximação são utilizados como catalisadores heterogêneos materiais que devido à sua estrutura contêm uma ou as duas funcionalidades ácido e base, como por exemplo Amberlyst A-21<sup>136</sup>, hidrotalcite (Mg:Al(2:1))<sup>167,168</sup> (**A**, Figura 3.2), alumina<sup>130,169</sup>, zeólitos de troca iónica<sup>170-173</sup>, fluoroapatites (Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(F)<sub>2</sub>) e hidroxiapatites (Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>)<sup>174</sup>. Alternativamente, os catalisadores heterogêneos podem ser preparados por imobilização dos grupos funcionais básicos (usualmente organoaminas) e por vezes também grupos ácidos (**B,C,D,E** Figura 3.2), sendo possível através desta abordagem alcançar algum controle e informação sobre locais activos ácido-base.

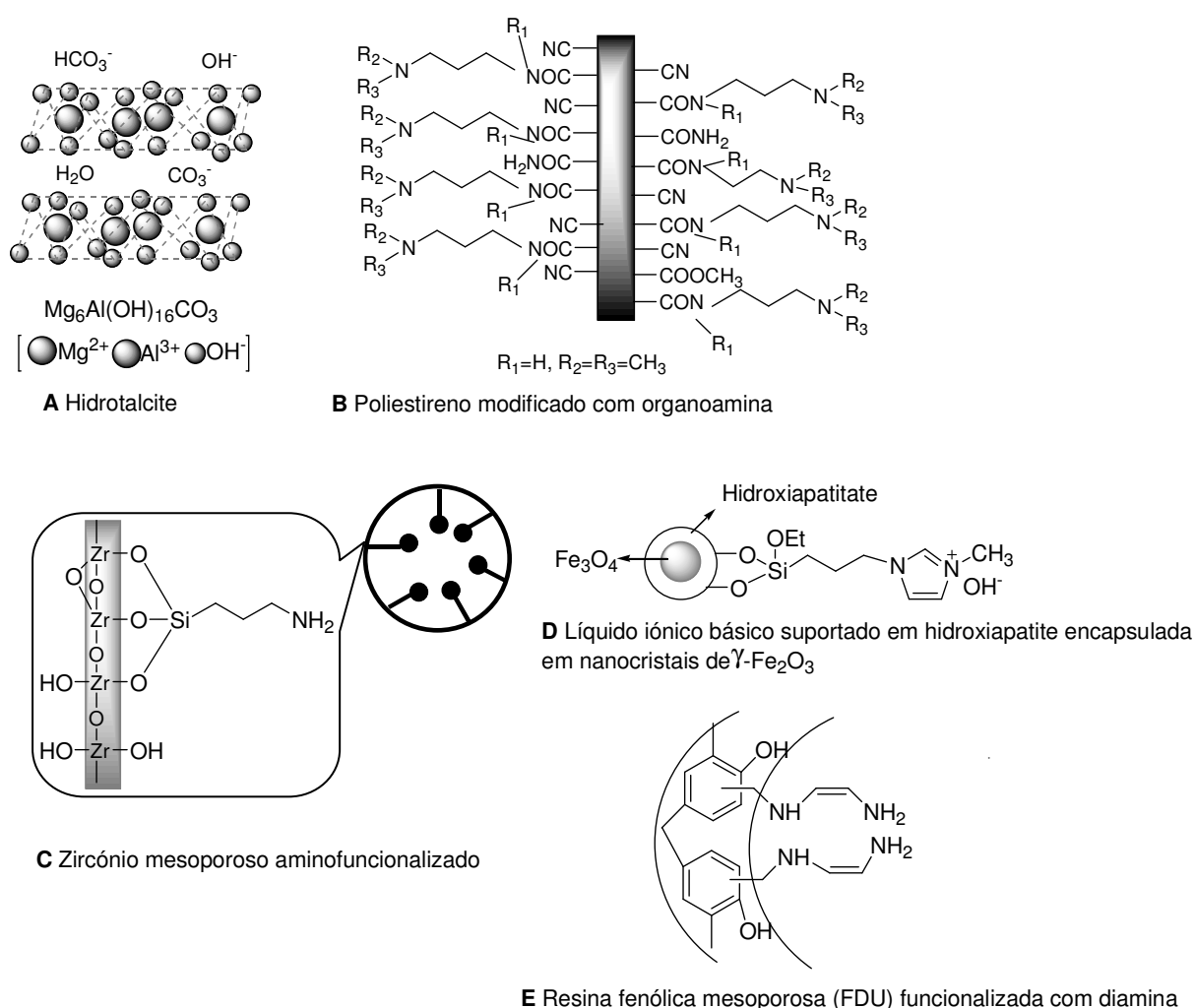


FIGURA 3.2- Representação esquemática da estrutura de alguns materiais para catalisadores bifuncionais.

Como exemplo desta estratégia, diferentes tipos de catalisadores usando poliestireno modificado como suporte foram desenvolvidos para catalisar a reacção de Knoevenagel. No entanto apesar do sucesso em

termos de rendimento e tempos de reacção curtos, os solventes que é possível usar estão limitados ao etanol e metanol<sup>175,176</sup>. Um outro catalisador heterogéneo, baseado em poliacrilonitrilo funcionalizado (Figura 3.2) com amina terciária (*N,N*-dimetil-1,3-propanediamina), apresentou também bons resultados para a reacção de Knoevenagel<sup>177</sup>.

Os zeólitos depois de sofrerem nitração com amónia<sup>178</sup> (obtida por substituição dos seus grupos de hidroxilo por grupos amina) e aqueles onde foram fixados grupos aminopropilo<sup>179</sup>, mostraram também ser capazes de catalisar aquela reacção de condensação de Knoevenagel. O zircónio mesoporoso amina funcionalizado (Figura 3.2) mostrou-se igualmente um catalisador robusto e de alta actividade catalítica<sup>180</sup>. Líquidos iónicos básicos, suportados em hidroxiapatite com nanocristais de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> encapsulados (Figura 3.2), apresentaram-se bastante eficientes para estas reacções de condensação<sup>111</sup>. Materiais heterogéneos fortemente ácidos baseados em suportes inorgânicos, como sílica-alumina com o grupo 3-(dietilamino) propilo suportado foram aplicados com sucesso em condensações nitroaldólicas e de Knoevenagel<sup>161</sup>. A resina fenólica mesoporosa (FDU) funcionalizada com uma diamina (Figura 3.2) revelou-se eficiente na síntese de nitroalcenos sob condições suaves<sup>181</sup>. A montmorilonita contendo aminas primárias orgânicas foi utilizada também com sucesso para estas reacções de condensação<sup>164</sup>.

Para finalizar esta secção, resta referir, os catalisadores baseados em materiais siliciosos com aminas suportadas que tem ocupado a maior parte de autores que se dedicam à catálise bifuncional<sup>37,116,142,149,157</sup>, sendo várias as razões de escolha deste tipo de matriz inorgânica. Para começar, este tipo de materiais têm propriedades ácidas<sup>182</sup> e de um modo geral são fáceis de funcionalizar. A sílica amorfa é muitas vezes usada devido à sua grande área de superfície e baixo custo, embora a irregularidade da sua superfície e estrutura de poro pode ser prejudicial em algumas aplicações<sup>157</sup>. Por outro lado, sílica mesoporosa, como SBA-15<sup>149,183</sup> e MCM-41<sup>182,184</sup>, com elevada área de superfície e estreita distribuição de dimensões dos poros na zona mesoporosa<sup>157,183-185</sup> apresentam a vantagem de permitir o fácil acesso dos reagentes à superfície catalítica dos catalisadores<sup>185a,186</sup>. Estes materiais mesoporosos organofuncionalizados, possuem dois grandes inconvenientes: a sua preparação é complicada e dispendiosa e só podem ser aplicados a temperaturas mais baixas que 170°C porque a temperaturas superiores ocorre degradação das moléculas orgânicas, o que elimina a possibilidade de reactivação do catalisador a altas temperaturas<sup>3</sup>.

#### 3.3.5 Formas de preparação de catalisadores

De todas as matrizes referidas para a preparação de catalisadores heterogéneos bifuncionais, os materiais siliciosos são os mais utilizados, devido às vantagens que acabamos de descrever. Os materiais de sílica podem ser modificados com funcionalidades orgânicas, nomeadamente bases orgânicas, que desempenham um papel primordial no catalisador. A escolha da (s) estrutura da base (s), nomeadamente no caso de ser um grupo amina é bastante importante, uma vez que ser primária, secundária ou terciária influencia a reactividade dos locais activos perante diferentes substratos<sup>185a,186,166</sup>, a selectividade dos produtos e consequentemente a eficiência do catalisador bifuncional, aspectos que vão ser aprofundados na secção 3.5.

Por outro lado, a sua localização e o tamanho da cadeia carbonada<sup>188</sup> são preponderantes. Aminas de cadeia longa produzem catalisadores pouco eficientes, uma vez que a maioria dos pontos activos básicos, devem ser bastante próximos dos locais ácidos (por exemplo os grupos silanois), conforme é mostrado no Esquema 3.5 e também na Figura 3.3, de outra forma a cooperatividade não pode existir<sup>155,149,187</sup>.

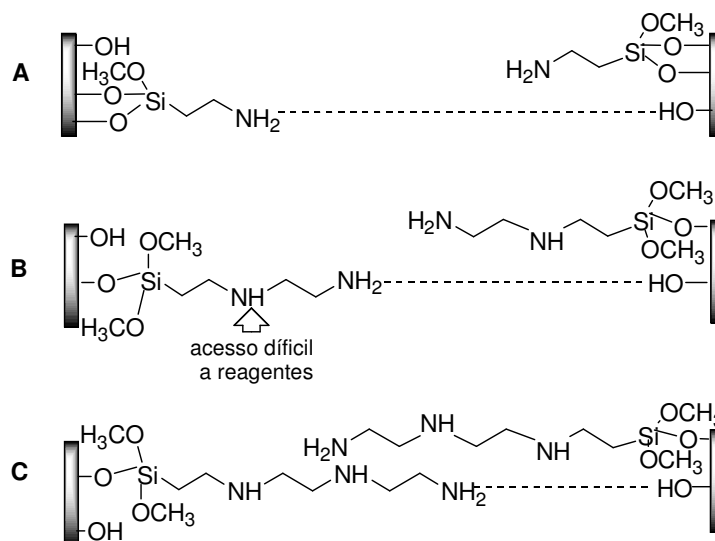


FIGURA 3.3- Representação de aminoalcoxissilanos com diferentes cadeias carbonadas fixados na sílica.

Na figura 3.3 são apresentadas três situações da localização relativa dos grupos básicos e ácidos entre duas paredes da superfície de um catalisador, onde é facilmente observável que em **A** a grande distância entre o grupo amina primário e o grupo hidroxilo ácido dificulta a cooperatividade. Em **B** continua a existir grande distância entre estes dois grupos e embora possuindo um grupo amina secundário mais próximo dos grupos OH da superfície, este apresenta difícil acesso aos reagentes. O último caso, **C**, devido à grande proximidade dos grupos amina primários e dos grupos hidroxilo representa a situação mais favorável para haver cooperatividade e boa actividade catalítica deste material.

No caso específico da sílica a imobilização dos grupos funcionais pode ser efectuada segundo uma variedade de procedimentos que se resumem a duas metodologias: pós-modificação<sup>189-194</sup> (**A**, Figura 3.4) e co-condensação<sup>195-200,146</sup> (**B**, Figura 3.4) O procedimento de pós-modificação (**A**, Figura 3.4) é efectuada através da reacção entre organosilanos e os grupos silanois residuais da superfície, em solventes apolares como tolueno<sup>201-204,189</sup>, que está exemplificado na figura 3.4 com a reacção de aminopropiletoxisilano (**3.16**, na Figura 3.4) com gel de sílica, obtendo-se poros de elevada área de superfície e nanoporos com locais básicos<sup>190,116</sup> apropriados para catálise das reacções<sup>190,116</sup> nitroaldólica e Knoevenagel. Os materiais resultantes, geralmente mantêm estruturas altamente ordenadas e mostram estabilidade hidrotérmica relativamente alta depois de sofrerem funcionalização. Alternativamente, a co-condensação (**B**, Figura 3.4) incorpora os grupos funcionais na matriz sólida durante a preparação da estrutura do gel de sílica. O método, designado de sol-gel (**B.1**, Figura 3.4), envolve a mistura de precursores organoalcoxissilanos, como por exemplo o aminopropiletoxisilano (**3.16**), e um precursor de sílica, tipicamente tetraetoxissilano<sup>208</sup>(**3.17**, na Figura 3.4). No entanto, é por vezes difícil de controlar



a área de superfície e a porosidade do material final. Consequentemente, apesar dos materiais possuírem muitas vezes concentrações muito elevadas de grupos orgânicos, o acesso a eles pelo substrato pode ser dificultado<sup>209</sup>, prejudicando obviamente a actividade do catalisador. Outro método semelhante (B.2, Figura 3.4), que utiliza também a técnica sol-gel em torno de um surfactante iónico que funciona como template. A remoção do template resulta em materiais de elevada superfície, com poros de dimensões regulares e permite um bom acesso dos reagentes aos locais catalíticos<sup>210-216</sup>.

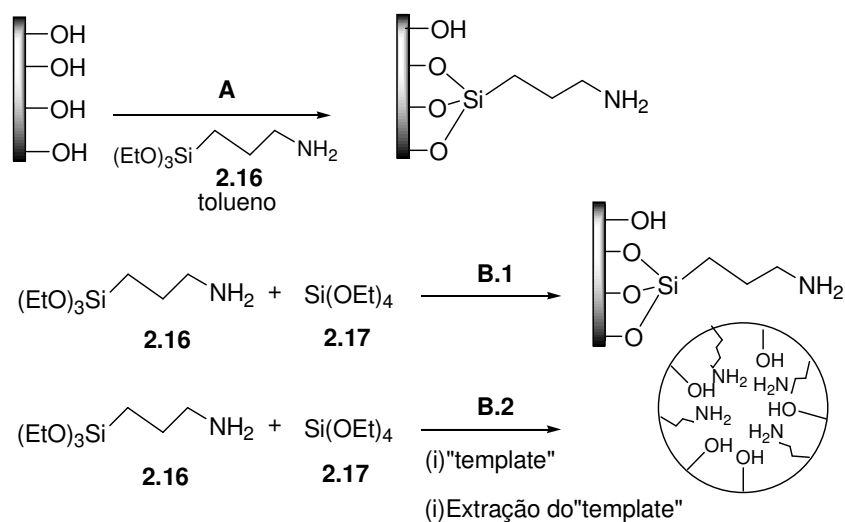
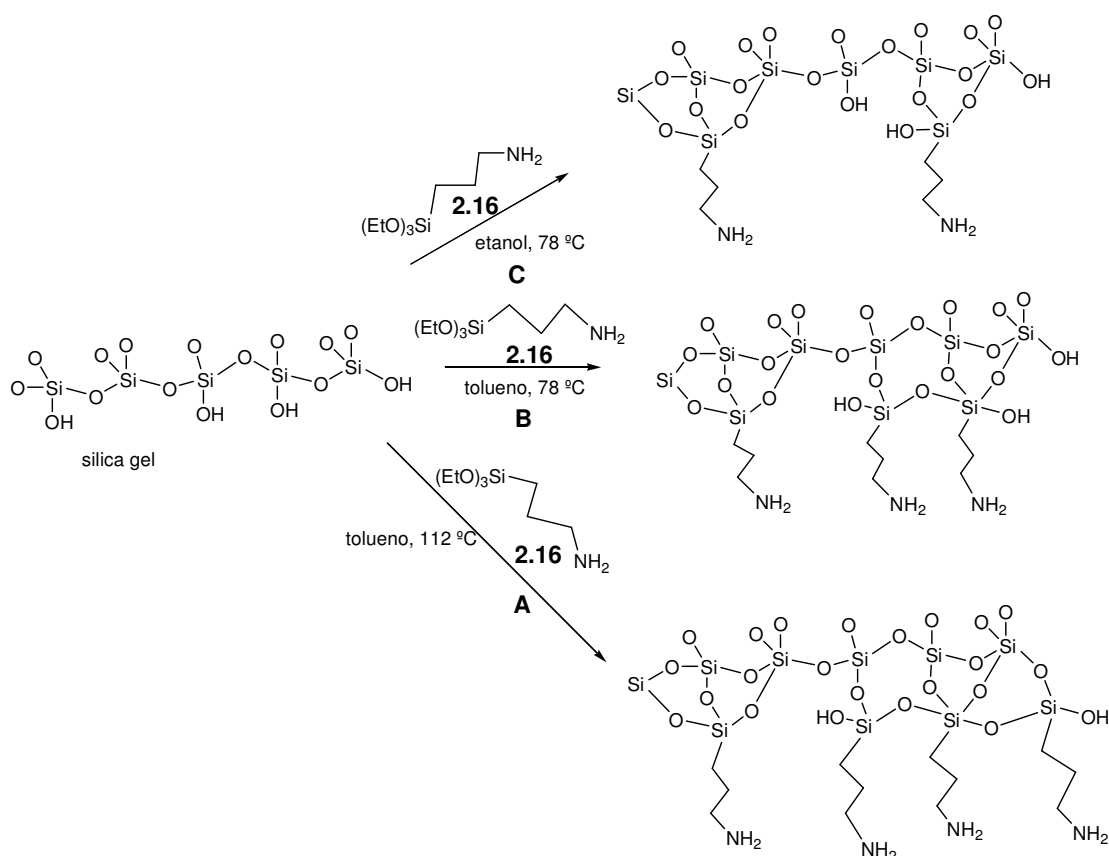


FIGURA 3.4. Métodos de imobilização dos grupos funcionais na sílica:<sup>189-194</sup> (A) e co-condensação<sup>195-200,146</sup> (B.1 e B.2)

Relativamente ao procedimento pós-síntese, este é tipicamente levado a cabo por reacção da sílica com uma quantidade em excesso de organosilano em solventes apolares, como refluxo de tolueno<sup>201-204,136</sup> (A, Figura 3.5) conduzindo a uma efectiva inclusão de concentrações mais elevadas de grupos funcionais covalentemente ligados, incluindo amins orgânicas. Contudo, este procedimento tem desvantagens: é mais vulnerável à lixiviação quando usado em solução aquosa<sup>205</sup>, tende a concentrar os grupos funcionais no exterior da partícula, enquanto consome os múltiplos hidroxilos da superfície<sup>197,206b</sup>, podendo inclusive bloquear muitos dos grupos silanóis<sup>93</sup> e no final a distribuição de grupos funcionais não é uniforme<sup>207</sup>. Consequentemente, a presença de uma população elevada de grupos funcionais reduz os silanóis livres, a área da superfície e o volume do poro do material. Um maneira de melhorar esta metodologia é preparar o catalisador a uma temperatura mais baixa (78 °C (C, Figura 3.5)), com solventes polares, como o etanol, ou manter o uso do tolueno durante um tempo de reacção mais curto mas a temperatura mais baixa (78°C, (B, Figura 3.5)), conforme é mostrado na Figura 3.5. Resultando no final que, apesar do menor número de locais activos, as propriedades de cooperatividade e áreas de superfície mais altas conduziram a uma melhoria nas propriedades catalíticas<sup>137</sup>.



**FIGURA 3.5-** Influência do solvente e temperatura de reacção para método pós-síntese na concentração final de grupos amina do catalisador: **(A)** tolueno, 112 °C; **(B)** tolueno, 78 °C; **(C)** etanol, 78 °C.

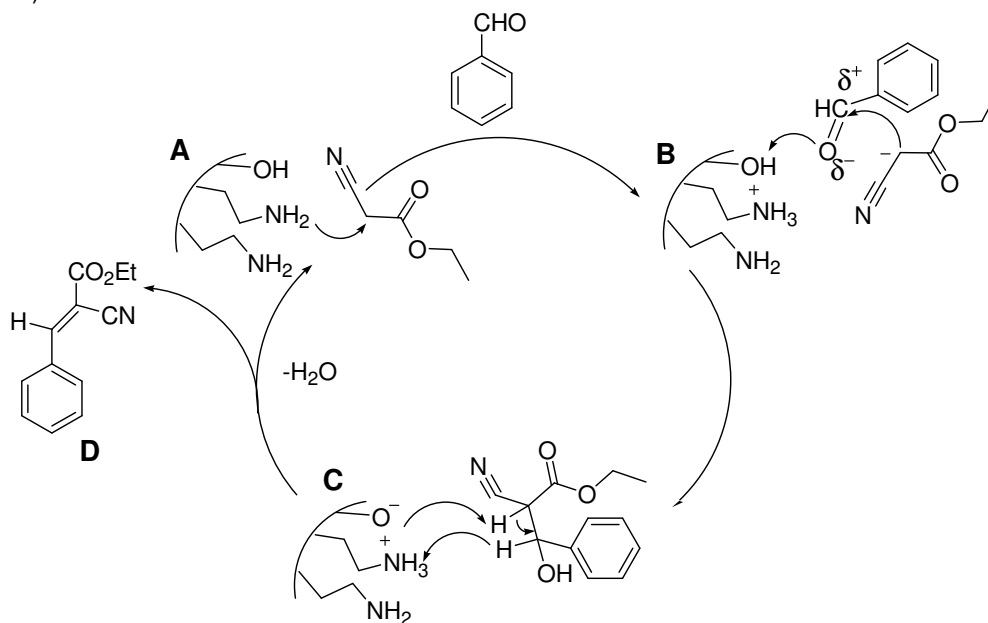
### 3.4 Aspectos da Reacção Knoevenagel

A reacção de Knoevenagel envolve a condensação de compostos de carbonilo com reagentes contendo um grupo metileno activado e tem sido muito estudada sob uma grande variedade de condições, fazendo uso de diferentes substratos, nucleófilos e solventes. Para além de ser importante sob o ponto de vista sintético na preparação de novos produtos, como compostos da indústria farmacêutica, é muitas vezes usada como reacção teste para avaliação de actividade de vários catalisadores heterogéneos alcalinos<sup>143,174,217</sup>. Destes estudos, conclui-se que a natureza dos materiais e dos grupos funcionais usados como locais catalíticos na matriz sólida influenciam o mecanismo seguido pela reacção e, conseqüentemente, a eficiência da actividade catalítica deste catalisador. Estes e outros aspectos serão abordados nesta secção para melhor compreensão das características estruturais exigidas a um catalisador bifuncional e suas potencialidades para poder ser aplicado à reacção de Knoevenagel.

### 3.4.1 Mecanismo da reacção Knoevenagel

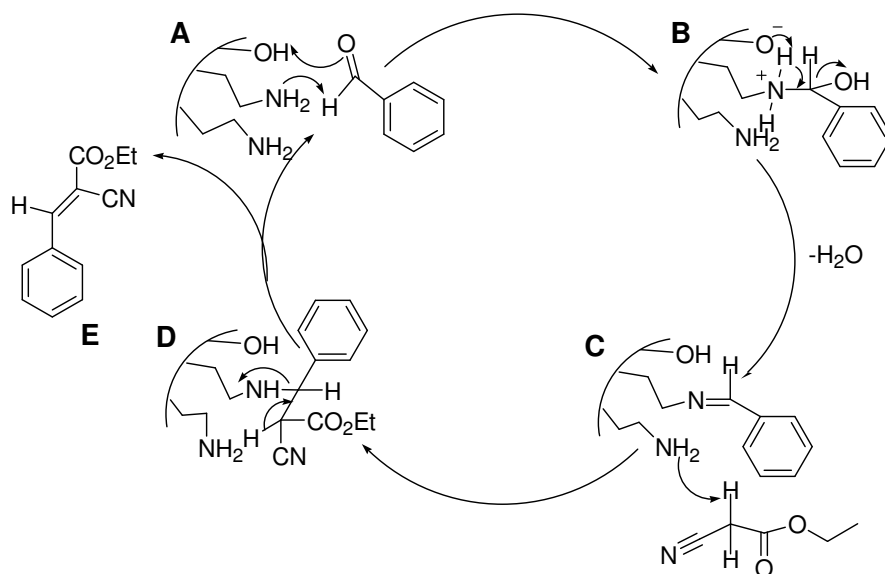
Na literatura são propostos dois mecanismos para a condensação de Knoevenagel catalisada por base: um mecanismo de par iónico<sup>149,155</sup> e um mecanismo envolvendo um intermediário imino covalente<sup>149,218</sup>.

O mecanismo de par iónico descrito no Esquema 3.9, envolve a abstracção pela base do protão da posição alfa em relação ao grupo ciano (**A**, Esquema 3.9), formando-se um carbanião, que ataca o grupo carbonilo do aldeído formando um enol (**B**, Esquema 3.9). A reacção prossegue com a formação do par iónico à superfície do catalisador (**C**, Esquema 3.9), é seguida da eliminação de água com formação do nitroalceno (**E**, Esquema 3.9)<sup>187</sup>.



ESQUEMA 3.9

Quando a reacção prossegue via formação de imina, conforme se observa no Esquema 3.10<sup>149,166,191,217-219</sup>, o primeiro passo (de **A** para **B**, Esquema 3.10) envolve o ataque nucleofílico do grupo  $\text{NH}_2$  à molécula do aldeído, activada pelos silanóis da superfície do catalisador, formando uma imina intermediária com libertação de uma molécula de água (**C**, Esquema 3.10). Seguidamente o composto contendo o grupo metileno ácido, activado pelos grupos amina da superfície<sup>155</sup>, ataca a dupla ligação  $\text{C}=\text{N}$  da imina (**D**, Esquema 3.10) e forma o produto de condensação (**E**, Esquema 3.10), regenerando-se o catalisador.



ESQUEMA 3.10

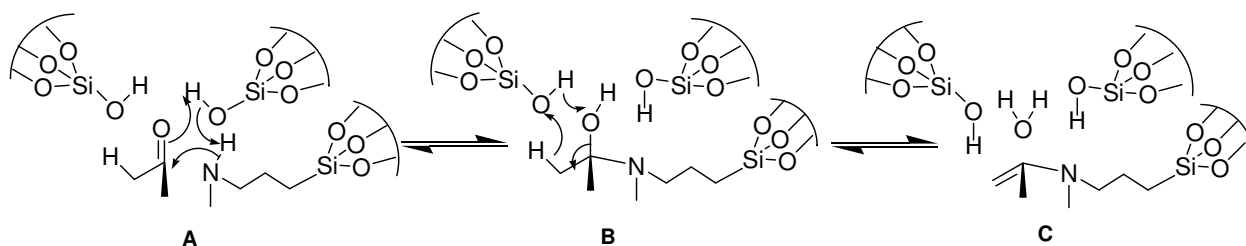
A imobilização de aminas primárias em materiais siliciosos, apesar de serem bases mais fracas, promove reacções mais rápidas, favorecendo a via pelo intermediário imina<sup>149,219,187</sup>, tendo sido a presença deste confirmada por espectroscopia de infravermelho<sup>219</sup>. Porém, para a mesma reacção na presença de aminas secundárias e terciárias o mecanismo de par iónico prevalece<sup>188</sup>. Também para os catalisadores inorgânicos como os zeólitos básicos o mecanismo par iónico é favorecido<sup>187</sup>. Em oposição, a imobilização de aminas primárias em zeólitos produz catalisadores com excelentes actividades catalíticas para a reacção de Knoevenagel em que o mecanismo proposto já é via imina<sup>111</sup>.

Para além da influência das aminas no mecanismo da reacção, o papel da base orgânica pode ser distinto. No caso de catalisadores com mais do que uma funcionalidade, pode dar origem a um aumento de actividade por efeitos de cooperatividade com a primeira<sup>218-220</sup>. Por exemplo, Motokura<sup>163</sup> preparou um catalisador com amina primária e terciária fixadas numa superfície ácida de sílica-alumina. Segundo estes a reacção prossegue via imina, em que o aldeído depois de activado pela superfície ácida, reage com o grupo amina primário formando o intermediário imina; este é atacado nucleofílicamente pelo composto contendo o grupo metileno, que foi activado por abstracção do protão pelo grupo amina terciário, prossequindo o mecanismo via imina até ao produto final insaturado<sup>163</sup>. Os grupos silanóis da superfície representando a função ácida<sup>136,147,162</sup>, para além da simples ligação de hidrogénio, possivelmente transferem um protão e favorecem potencialmente a formação do intermediário imina<sup>166</sup>, conforme é ilustrado na etapa B, do mecanismo descrito no Esquema 3.10.

Bass e Katz<sup>155</sup> realizaram um estudo bastante aprofundado sobre efeitos de grupos ácido-base bifuncionais e dieléctricos em aminocatálise heterogénea, funcionalizando sílica. Os seus resultados demonstraram que o mecanismo da reacção depende do ambiente da esfera exterior envolvente da amina

primária immobilizada na sílica. A acidez da esfera exterior cria um caminho activo para desidratar os produtos via formação de imina, enquanto que materiais com esfera exterior não acídica e polar tornam a amina primária activa e selectiva para a formação de produto via mecanismo por par iónico.

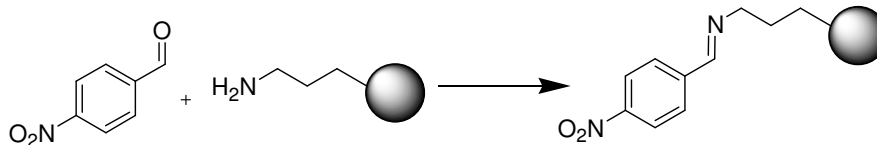
Recentemente, Kandel et al.<sup>218</sup> mostraram que a superfície do suporte de sílica beneficia a reacção de condensação, onde os grupos silanois desempenham um papel activo no processo catalítico, e onde a proximidade das aminas é importante, confirmando-se a cooperatividade entre os dois grupos. No Esquema 3.11 é mostrado um detalhe o mecanismo da reacção proposto por estes autores, quando é fixada amina secundária no catalisador de nanopartículas de sílica mesoporosa, ilustrando o papel dos grupos silanois na reacção.



ESQUEMA 3.11

No Esquema 3.11 a formação de ligações de hidrogénio entre os grupos silanois e o carbonilo podem contribuir para activação deste último e para o ataque nucleofílico pela amina (A), podendo ainda favorecer a formação do intermediário da reacção (B), facilitando a saída do oxigénio do carbonilo como molécula de água (C). A formação do intermediário enamina envolve uma série de transferências de protões que pode ser difícil de acontecer num meio não polar. Os grupos fracamente acídicos silanois podem favorecer a formação deste intermediário.

Estes autores<sup>218</sup> constataram ainda que usando uma amina primária immobilizada no catalisador, se observa a formação do intermediário imina estável (Esquema 3.12) entre o catalisador e o aldeído, confirmado por espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear. Este intermediário pode contribuir para a desactivação do catalisador, através do bloqueamento da difusão e acesso aos locais activos do catalisador e diminuição do tamanho dos poros.



ESQUEMA 3.12

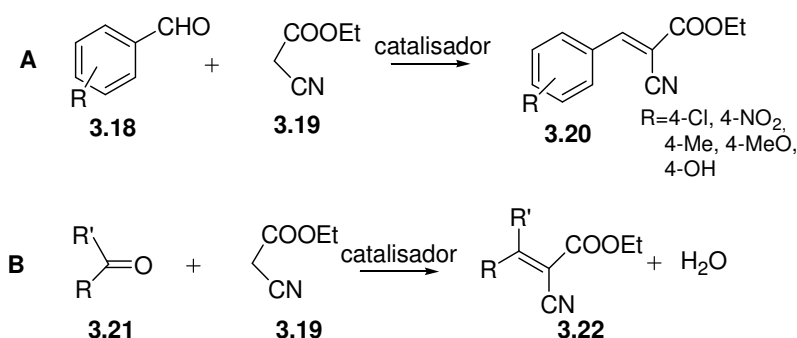
Para solucionar este problema para além da lavagem com HCl diluído, é sugerido a modificação do grupo catalítico para amina secundária, que mostrou bons resultados. A substituição do grupo catalítico por amina terciária, que não possibilita a formação de enaminas, falhou como catalisador, provando que a reacção

prossegue via formação de enamina. No final, é constatado que a imobilização de amina primária em sílica conduz a uma maior actividade catalítica relativamente ao uso de amina secundária<sup>218</sup>.

Conclui-se assim que as características do suporte e a natureza das bases imobilizadas influenciam o caminho seguido pela reacção de Knoevenagel, resultando que pequenas mudanças no meio reaccional ou em torno dos centros básicos facilmente causam mudança no mecanismo seguido.

### 3.4.2 Substratos

Os substratos usados para a reacção Knoevenagel catalisada por materiais de sílica aminofuncionalizados são geralmente vários: aldeídos aromáticos, alifáticos, heteroaromáticos e cetonas. De um modo geral, é possível obter velocidades de reacção mais elevadas com os aldeídos aromáticos, com substituintes diversificados (**3.18**, reacção **A** no Esquema 3.13) obtendo-se produtos arilideno com geometria (*E*) **3.20** (no Esquema 3.13) da reacção com cianoacetato de etilo (**3.19**, no Esquema 3.13). Geralmente as cetonas conduzem a reacções mais lentas e a menores rendimentos de produto, como se verifica no caso de cetonas cíclicas e alifáticas devido a impedimento estérico e efeitos electrónicos<sup>135,215,199</sup> (ver **3.21**, reacção **B** no Esquema 3.13).

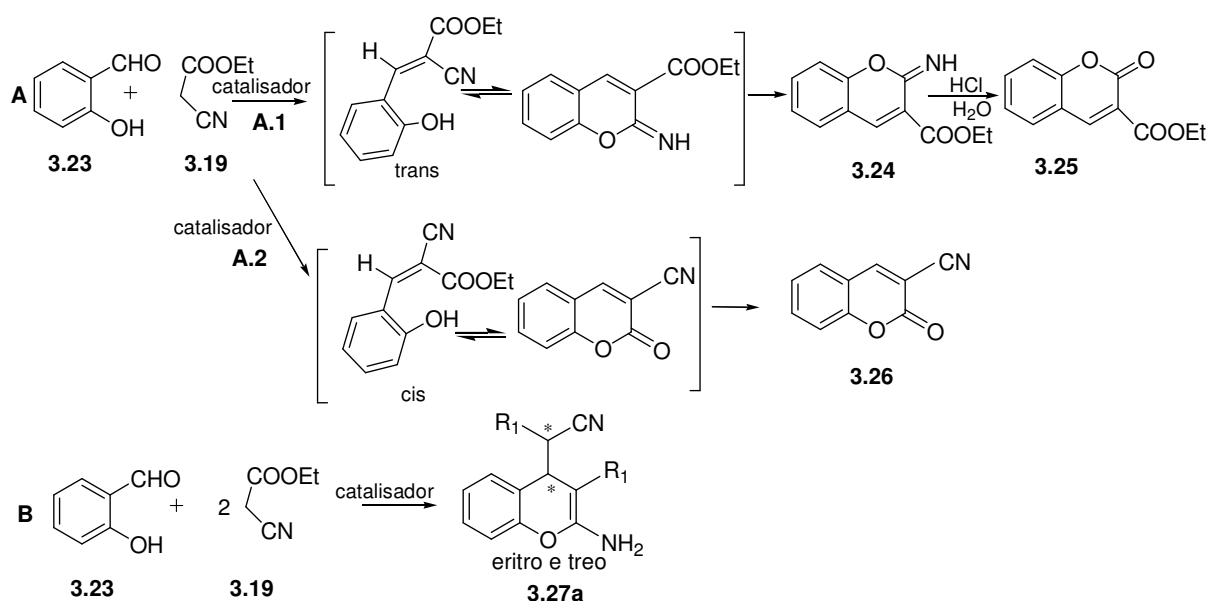


ESQUEMA 3.13

Para catalisadores heterogéneos preparados a partir de outros materiais como por exemplo a alumina (AlPO<sub>4</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sup>130</sup>, líquidos iónicos básicos suportados em hidroxiapatite-encapsulada em Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>73</sup> e NaHSO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub><sup>221</sup> os substratos seleccionados continuam a ser os aldeídos e cetonas, sendo os primeiros consideravelmente mais reactivos que estas últimas. No caso dos aldeídos, salientam-se os aromáticos pelas excelentes conversões e reacções mais rápidas, comparativamente aos alifáticos<sup>130,111,221</sup>. Por vezes, para alguns catalisadores heterogéneos<sup>222-227</sup> é possível observar diferenças de reactividade na reacção de Knoevenagel para os diferentes aldeídos aromáticos consoante o grupo substituinte, constatando-se que aldeídos com substituintes electroattractores são mais reactivos que os com substituintes electrodadores (grupo nitro e hidroxilo, respectivamente). No caso de aldeídos alifáticos, os de cadeias mais curtas são mais reactivos

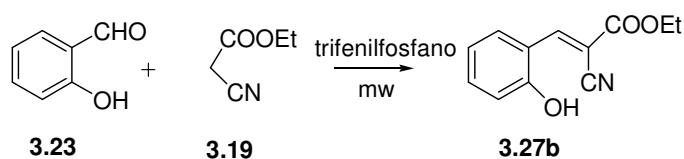
que os de cadeia mais longa. O fenilpropil aldeído e o cinamaldeído mostraram-se menos reactivos que os restantes, com conversões bastante mais baixas.

Outros substratos podem produzir compostos que não resultam de simples condensação Knoevenagel, como é o caso da reacção de *o*-hidroxibenzaldeídos<sup>130</sup>. Os produtos obtidos resultam de posteriores transformações, gerados por ataque nucleofílico do átomo de oxigénio do fenol no carbono do grupo ciano, que é mantido em posição estereoquimicamente favorável pela ligação olefínica ou até pelo ataque ao grupo carbonilo do éster etílico. O ataque ao grupo ciano, que pode ser ilustrado, para o caso da reacção do salicilaldeído (**3.23**) com cianoacetato de etilo (**3.19**), no Esquema 2.13, na presença do catalisador  $\text{AlPO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3$  e brometo de lítio<sup>227b,c,d</sup>, conduz ao 2-imino-2*H*-1-lactona-benzopirano-3-carboxilato de etilo (**3.24**), que pode ser depois hidrolisado a 2-oxo-2*H*-1-benzopirano-3-carboxilato de etilo (**3.25**), conforme é mostrado no Esquema 3.14, (via **A.1**). Contudo alguns autores referem a possibilidade de ataque ao grupo carbonilo (via **A.2**) obtendo-se a cumarina **3.26**<sup>227e,f</sup>. Outros autores referem que na presença de outros catalisadores, como peneiros moleculares ou hidrotalcites, o salicilaldeído (**3.23**) reage com cianoacetato de etilo (**3.19**), quer este se encontre em excesso ou até mesmo na proporção de (1:1), para dar um derivado de 2-amino-4*H*-cromeno **3.27a**, como mistura de dois diastereoisómeros, resultado de um processo da dupla adição<sup>222-227</sup> (via **B**).



ESQUEMA 3.14

Em oposição, a reacção de *o*-hidroxibenzaldeído (**3.23**) com compostos de metileno, quando catalisada por trifetilfosfano sob condições de microondas<sup>228</sup>, conduz a  $\alpha$ -cianoacrilatos **3.27b**, resultante da simples condensação de Knoevenagel (Esquema 3.15).



ESQUEMA 3.15

### 3.4.3 Efeito do nucleófilo

Na reacção de Knoevenagel o ataque nucleofílico ao grupo carbonilo pode ser efectuado por diversos compostos com grupos metilénos activos, como malonitrilo, cianoacetato de etilo, cianoacetato de metilo, fenilacetoneitrilo, 2-cianoacetamida, acetoacetato de etilo, acetoacetato de benzoilo, acetilacetona, ácido malónico, malonato de dietilo<sup>234,235,240,37</sup>. O estudo da sua ordem de reactividade utilizando um catalisador de sílica gel aminofuncionalizado revelou a seguinte ordem (pKa<sup>37,168</sup>): malonitrilo (11,2)>cianoacetato de etilo(9)> acetoacetato de etilo(10.7)>acetoacetato de benzoilo(10.3)> acetilacetona (9)> malonato de dietilo(13), mostrando que esta não segue exactamente a mesma relação dos seus respectivos pKa, sugerindo-se que a superfície da matriz não é inerte às espécies reactivas em questão<sup>37</sup>. Posteriormente, Ebitani<sup>112</sup> et al., utilizaram catalisadores de hidrotalcites reconstruídas em presença de água, estudando a reacção de Knoevenagel de vários aldeídos com diferentes nitrilos, nomeadamente benzaldeído com fenilacetoneitrilo (pKa 21.9), malonitrilo e cianoacetato de etilo e verificaram que a ordem de reactividade não estava associada com os valores de pKa e que não pode ser explicada unicamente pela basicidade da superfície. Os autores, depois de estudarem por espectroscopia de infravermelho a reacção de Knoevenagel para o fenilacetoneitrilo verificaram que existia a coordenação com os centros ácidos da matriz, concluindo que a reactividade poderia ser compreendida em termos de coordenação dos compostos nitrilos com o metal (Al), que se comporta como um ácido de Lewis na superfície da hidrotalcite reconstruída. Estes locais ácidos interagem com os grupos nitrilos de modo a aumentar a acidez do seu hidrogénio  $\alpha$ <sup>112</sup>.

### 3.4.4 Efeito do solvente

O papel do solvente no meio reaccional é de grande importância para o sucesso de um catalisador heterogéneo. No entanto, a escolha do solvente pode variar dependendo das várias matrizes do catalisador. Para além disto, não está completamente esclarecido o seu papel na reacção de Knoevenagel uma vez que diferentes autores apresentam opiniões distintas.

Os catalisadores amino funcionalizados foram já estudados por diversos autores, levando os resultados a propostas controversas sobre efeito de solvente. Macquarrie et al.<sup>150</sup> seleccionaram o ciclo-hexano como solvente para a reacção de Knoevenagel, usando cianoacetato de etilo como nucleófilo, catalisada por aminopropil sílica, observando uma notória dependência do solvente, que se correlaciona com a polarizabilidade



e polaridade deste, sendo particularmente relevante a remoção da água ao longo da reacção. Concluíram que solventes de baixa polaridade favoreciam a reacção em relação aos mais polares/polarizáveis, no entanto não conseguiram esclarecer as razões exactas para o sucedido, propondo apenas que naqueles solventes apolares ocorreria a partição dos reagentes na superfície mais polar do catalisador<sup>150</sup>. Outros estudos sugerem que a actividade de catalisadores que privilegiam o mecanismo de par iónico aumenta em solventes de maior polaridade<sup>150,229-231a</sup>. Os solventes polares ajudam a estabilizar o intermediário conforme foi mostrado por determinação das energias de activação em vários solventes por Rodriguez e Corma<sup>231b</sup>. Observou-se mesmo, um exemplo de reacção de Knoevenagel a funcionar em água, presumivelmente por estabilização do intermediário par-iónico<sup>232</sup>. Hruby<sup>166</sup> estudou a também cooperatividade ácido-base em reacções de condensação com catalisadores funcionalizados de sílica, observando maior actividade em metanol que em tolueno, o que é consistente com o observado para outros catalisadores com grupos orgânicos catalíticos suportados em sílica operando via mecanismo par iónico. Hruby propôs que o metanol, um solvente prótico estabiliza o carbanião intermediário, reduzindo consequentemente o efeito dos silanois, apesar destes continuarem a actuar cooperativamente como ácidos na reacção de Knoevenagel<sup>166</sup>. Em oposição, refere-se que solventes não polares favorecem o mecanismo via imina em catalisadores funcionalizados com aminas primárias, observando-se que a velocidade da reacção varia de acordo com a seguinte ordem de solventes de reacção: ciclohexano > tolueno > 1,2-dicloroetano > clorobenzeno<sup>229</sup>. Estes resultados foram explicados por concentração dos reagentes polares na superfície do catalisador mais polar ao serem preferencialmente adsorvidos por esta<sup>229</sup>. Bass et al.<sup>155</sup> efectuaram a reacção em benzeno, estudando os efeitos da presença de água na reacção e chegaram a conclusões distintas: a presença de pequenas quantidades de água na mistura reaccional tem um efeito dramático na eficiência catalítica quando esta prossegue pelo mecanismo via par iónico, mas efeito negligenciável quando a reacção ocorre mecanismo via imina<sup>15</sup>.

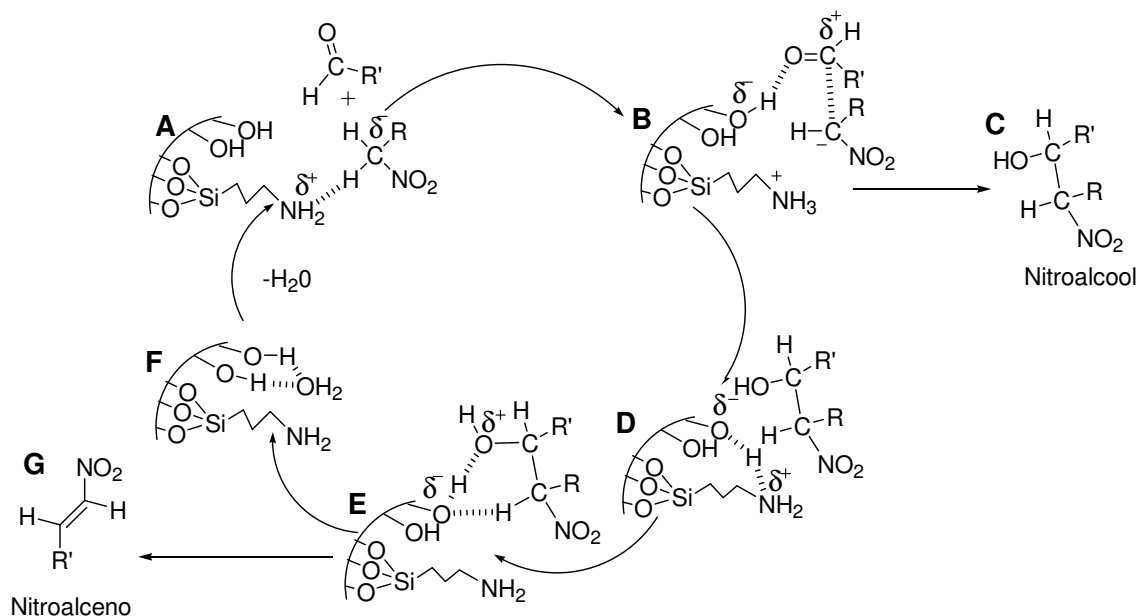
#### 3.5 Aspectos da Reacção Nitroaldólica

A selecção criteriosa do grupo organoamina e de grupos funcionais secundários para a funcionalização dos catalisadores heterogéneos bifuncionais para aplicar em reacções de condensação nitroaldólica pode conduzir a catálises altamente eficientes e exibindo ao mesmo tempo elevada selectividade<sup>116137,153-156</sup>. A necessidade de compreensão desta problemática levou ao estudo da relação entre o tipo dos locais activos do catalisador bifuncional, nomeadamente do tipo de base ancorada, e o mecanismo envolvido que conduz a determinados produtos<sup>155,233-236</sup>. Daí que seja importante analisar os principais mecanismos sugeridos, quais as suas implicações na reacção de condensação nitroaldólica e qual a sua relação com as características do catalisador.

### 3.5.1 Mecanismo da reacção nitroaldólica

Na literatura são propostos dois mecanismos para a reacção de condensação nitroaldólica: o mecanismo de par iónico<sup>155,37,114</sup>, também designado por mecanismo clássico, e um mecanismo via imina<sup>155</sup>.

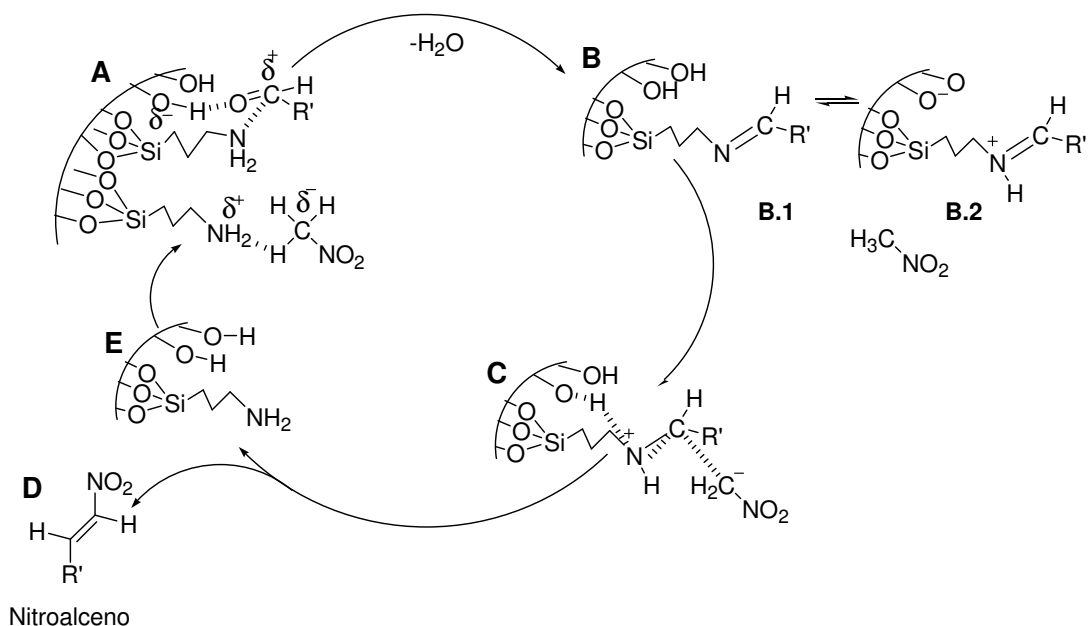
O mecanismo clássico de par iónico, descrito no Esquema 2.16<sup>155,37,114</sup> é um processo concertado similar ao proposto por Angelletti<sup>37</sup> para as reacções de condensação de Knoevenagel.



ESQUEMA 3.16

O mecanismo de par iónico<sup>155,37,114,155</sup> envolve a produção de um carbanião a partir do nitroalcano por activação pelo grupo amina imobilizado (A). Paralelamente, o grupo silanol do suporte auxilia a adição nucleofílica deste carbanião ao grupo carbonilo (B), obtendo-se o nitroalcool (C) e regenerando-se o catalisador (D). Alternativamente a reacção pode prosseguir, através da desidratação do nitroalcool (E e F), resultando o nitroalceno (G), e água. Esta água é removida através de adsorção na superfície hidrofílica da matriz. A participação dos grupos silanóis na reacção por activação do carbonilo por ligação hidrogénio foi também sugerida por Corma<sup>231</sup>. Porém, é possível que o papel do silanol na reacção de condensação não seja meramente por ligação de hidrogénio, mas possivelmente por transferência de um protão como foi proposto por Bass e Katz<sup>155</sup> para este tipo de condensações nitroaldólicas. Mais recentemente, Kandel et al.<sup>218</sup> aprofundaram este assunto, conforme já foi referido anteriormente na secção 2.4.1. Estes autores afirmaram que o silanol para além de favorecer a transferência protónica na formação do intermediário da reacção de condensação, também poderia facilitar a hidrólise da imina formada usando um catalisador com grupos aminas primários fixados<sup>218</sup>.

A segunda hipótese mecanística formulada para esta reacção<sup>155,218</sup> consiste num caminho cooperativo ácido-base via intermediário imina. No Esquema 2.17 é mostrado este mecanismo baseado em aldeídos aromáticos e não engloba uma etapa de passagem pelo nitroalcool para obtenção do nitroalceno final<sup>155</sup>.



ESQUEMA 3.17

O primeiro passo é a condensação da amina suportada com o aldeído aromático (A e B), proporcionando a formação de dois produtos tautoméricos: a imina<sup>237-239</sup> (B.1) que pode sofrer protonação obtendo-se o íon iminium (B.2). Estes autores observaram estas duas formas tautoméricas, com prevalência para a forma correspondente ao íon iminium, por espectroscopia de ultravioleta – visível. Este novo centro de carbono suficientemente electrofílico em B.2, facilita o ataque do nitrometano (activado previamente como anião nitroato) à dupla ligação carbono-nitrogénio<sup>240</sup> e resulta na formação do intermediário C. O passo final consiste na β-cisão daquela espécie para produzir o nitroalceno (D), regenerando o catalisador (E)<sup>155,166,240</sup>.

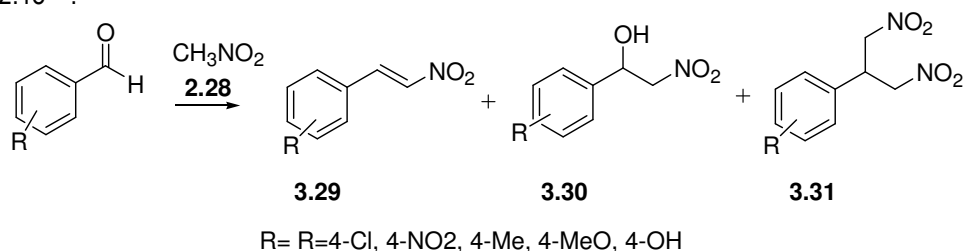
A decisão, para um dado catalisador, de qual dos dois mecanismos se encontram a operar é controversa. Neste caso particular da adição de nitroalcanos nunca foi detectada a presença da imina. No entanto, como foi referido anteriormente, existe evidência experimental da presença, in situ, do intermediário imina<sup>184</sup>, para o caso geral da reacção de Knoevenagel. Segundo alguns autores o mecanismo desta reacção está também relacionado com o tipo de organoamina imobilizada na superfície do catalisador, conforme já foi referido para a reacção Knoevenagel (ver secção 2.4.1). O mecanismo par iónico parece ser favorecido por aminas secundárias e terciárias<sup>236,240b</sup>, enquanto que aminas primárias, para além de serem bases mais fracas orientam para o mecanismo via imina<sup>155,234,235,240</sup>. Simultaneamente e independentemente do mecanismo as aminas terciárias podem também actuar como bases de Lewis e de Bronsted para a activação de nucleófilos, neste caso, nitroalcanos<sup>163</sup>. Na presença de um catalisador com vários tipos de organoaminas imobilizadas é natural que se observe competição entre os dois mecanismos.

Paralelamente, é também do conhecimento geral que a condensação nitroaldólica está associada a várias reacções em competição<sup>139</sup> e que o produto principal o nitroalceno, é geralmente acompanhado de quantidades variáveis de produtos secundários<sup>163,236,147</sup>, quantidades essas relacionadas com o controle mais ou

menos rigoroso da basicidade do catalisador<sup>139</sup>. Estes aspectos remetem-nos para a problemática da selectividade na reacção de condensação nitroaldólica que será abordada na próxima secção.

### 3.5.2 Selectividade da reacção

A reacção de condensação nitroaldólica com nitroalcano, mostrada no Esquema 3.18 para além do nitroalceno (**3.29**) pode produzir em quantidades variáveis nitroalcól (**3.30**) e produtos de adição de Michael (**3.31**), conforme é exemplificado para um aldeído aromático a reagir com nitrometano (**2.28**) apresentado no Esquema 2.18<sup>236</sup>.

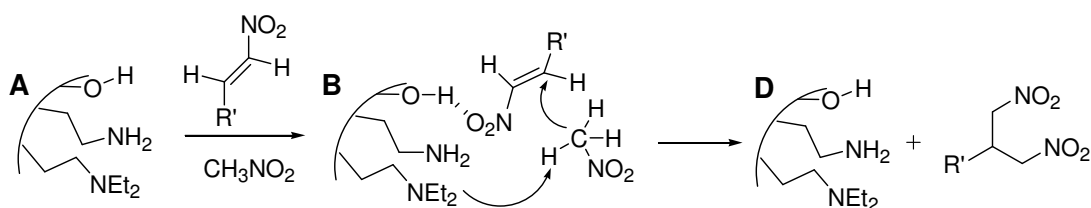


ESQUEMA 3.18

A selectividade para os múltiplos produtos que são obtidos quando se utilizam catalisadores heterogéneos tem sido estudada através de várias abordagens, como por exemplo através do estudo da relação entre o tipo de grupos funcionais na superfície do catalisador, a concentração dos silanóis, número dos locais activos do catalisador de gel de sílica e o tipo de produtos formados<sup>155,233-235,240a</sup>.

Uma aproximação efectuada a nível mecanístico, por Asefa<sup>236</sup> defende que a selectividade se pode tornar uma propriedade intrínseca do catalisador, em vez de estar dependente das condições de reacção<sup>236</sup>. A distribuição dos produtos reflecte claramente o mecanismo da reacção<sup>155</sup>, porque a olefina e o álcool não se interconvertem nas condições reacionais<sup>155</sup>. No caso dos derivados de benzaldeídos, catalisadores com aminas primárias originam preferencialmente  $\beta$ -nitroestirenos<sup>236,234-235,240b</sup> com bons rendimentos porque com estas aminas é facilitada a formação de imina<sup>233,236</sup>. Enquanto que no caso de catalisadores que só contêm aminas terciárias imobilizadas, se obtém baixas conversões e apenas 5% de  $\beta$ -nitroestireno<sup>236</sup>, para catalisadores com aminas secundárias imobilizadas o rendimento de  $\beta$ -nitroestireno é um pouco mais elevado 34% e vem acompanhado de 1,3-dinitroalcano como produto secundário<sup>236</sup>. Para além do nitroalcól, juntamente com o produto principal, o nitroalceno, pode formar-se 1,3-dinitroalcano em quantidades variáveis. O 1,3-dinitroalcano é obtido através da adição-1,4 do nitroalcano reagente ao produto nitroalceno. Devido à utilidade sintética de 1,3-dinitroalcanos como blocos para síntese de compostos orgânicos com diversas funcionalidades<sup>240c,241-243</sup>, tem sido investigado sistemas catalíticos para favorecer a síntese exclusiva de 1,3-dinitroalcanos, num só passo. Motokura et al, utilizando um catalisador de sílica-alumina funcionalizada com aminas primárias e terciárias, sintetizaram diferentes 1,3-dinitroalcanos com rendimentos de 91-93% a partir de aldeídos aromáticos<sup>163</sup>. Clacens et al. prepararam 1,3-dinitropropanos derivados de aldeídos aromáticos usando hidrotalcite comercial

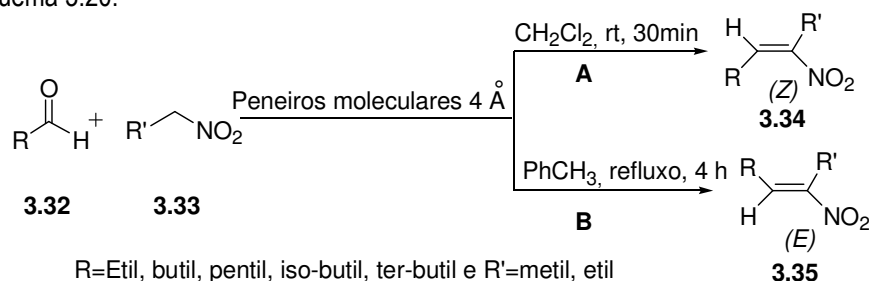
Mg:Al(2:1) como catalisador<sup>167</sup>. A obtenção de 1,3-dinitroalcanos pode ser interpretada em função do mecanismo de adição da segunda molécula de nitroalcano ao nitroalcano e é mostrado em detalhe no Esquema 3.19.



ESQUEMA 3.19

No Esquema 3.19<sup>163</sup> o nitroaleno é activado pelos locais ácidos da superfície do catalisador (A e B, Esquema 3.19) e reage por adição de tipo Michael com uma molécula do nitroalcano, activada pelos grupos amina terciários (B), para dar o produto desejado, 1,3-dinitroalcano (D), regenerando o catalisador.

A quantidade relativa de produtos obtida na reacção nitroaldólica (3.29; 3.30; 3.31, Esquema 3.18) está relacionada com a natureza do composto de carbonilo bem como do nitroalcano utilizado. Os substratos usados para avaliação do desempenho dos catalisadores heterogéneos bifuncionais na reacção de condensação nitroaldólica são geralmente aldeídos aromáticos. No caso do nitroaleno é possível obter os dois isómeros *E* e *Z*. No caso dos aldeídos aromáticos o isómero predominante é o alceno com a configuração *E*<sup>136,139,115b</sup>. No entanto existem trabalhos publicados com aldeídos alifáticos<sup>114,244</sup> em que alterando as condições experimentais é possível obter selectividade para o isómero (*Z*) (3.34, Esquema 3.20) ou (*E*) (3.35, Esquema 3.20),<sup>244</sup> conforme é mostrado no Esquema 3.20.

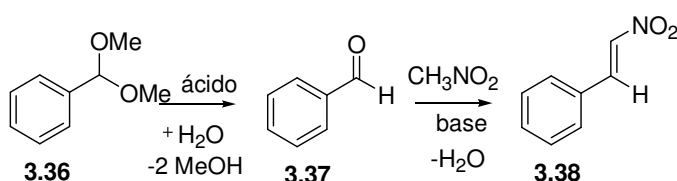


ESQUEMA 3.20

Para aldeídos aromáticos a reactividade e a selectividade dos produtos são fortemente influenciadas pelos substituintes presentes no anel aromático. Por exemplo, Sartori e al. usando como catalisador xerogéis contendo grupos aminopropilo verificou que os aldeídos com substituintes electroattractores (-Cl, -NO<sub>2</sub>) são menos reactivos na obtenção de nitroalenos que os que possuem substituintes electrodadores<sup>139</sup>. Por outro lado, Motokura et al observou que a obtenção de 1,3-dinitroalcanos é favorecida para aldeídos com grupos electrodadores na posição *para* do benzaldeído, quando catalisada por aminas fixadas em sílica-alumina, enquanto que para aldeídos com grupos electroattractores se obtém mistura de produtos<sup>163</sup>. Thiel<sup>162</sup>, usando um catalisador bifuncional com grupo amina e ácido sulfónico fixados em sílica mesoporosa, avaliou também o efeito

dos substratos. Os substratos analisados incluíram benzaldeídos substituídos em *para* obtendo-se para todos maioritariamente o nitroestireno, excepto para o *p*-nitrobenzaldeído e o *p*-clorobenzaldeído, que conduziam a uma mistura dos correspondentes nitroestirenos e nitroalcóois. A formação de nitroalcóol foi explicada pela dificuldade na reacção de desidratação, devida à presença dos grupos electroattractores. Efeitos estereoquímicos foram observados quando o substituinte se encontra em posição orto no anel aromático<sup>162</sup>.

Um outro substrato também estudado por Thiel<sup>162</sup> e Huang<sup>245</sup>, foi o dimetilacetal do benzaldeído (**3.36**, Esquema 3.21), com o objectivo de obter num só passo os produtos nitroaldólicos. O caminho da reacção inclui dois passos consecutivos, conforme é mostrado no Esquema 3.19: a desprotecção do dimetil acetal do benzaldeído, catalisada por ácido do para dar benzaldeído (**3.37**, Esquema 3.21), seguida de condensação nitroaldólica resultando na formação de 95 % de nitroalceno (**3.38**, Esquema 3.21).



ESQUEMA 3.21

As reacções de condensação nitroaldólica são conduzidas, de um modo geral, usando o nitroalcano como nucleófilo e solvente, usualmente o nitrometano, obtendo-se elevados rendimentos e altas estereoselectividades<sup>136,139,162,163,167,115b</sup>. Outros solventes têm sido usados, embora um menor número de trabalhos publicados, como tolueno<sup>114</sup>, tetrahidrofurano<sup>115b</sup> e até água<sup>115b</sup>.

Para além do nitrometano, é possível usar nitroetano<sup>136,139,115b</sup>, 1-nitropropano<sup>136</sup> e 2-nitropropano, porém estes reagentes são menos reactivos, sendo necessárias diferentes condições de reacção para alcançar bons rendimentos, nomeadamente o dobro da quantidade de catalisador<sup>139</sup>, aumento da temperatura da reacção e aumento dos tempos reaccionais<sup>136</sup>. Algumas justificações têm sido avançadas para explicar a menor reactividade destes nucleófilos nomeadamente a ordem de estabilidade do carbanião que se forma a partir do nitroalcano: primário > secundário > terciário parece explicar os resultados. Porém, carbaníões mais instáveis tendem a ser mais reactivos electronicamente mas menos reactivos devidos a factores estereoquímicos<sup>5,10,127</sup>. No entanto esta menor reactividade dos nitroalcanos de cadeia mais longa apresenta a vantagem de em certos casos apenas produzir o nitroalceno<sup>115b</sup>.

Considerando a intenção de neste trabalho preparar e estudar a acção de novos catalisadores heterogéneos para as reacções de condensação, pretendeu-se ao longo deste capítulo referir as principais características de reacções de condensação de Knoevenagel e nitroaldólica utilizando catalisadores heterogéneos. Foram ainda referidos aspectos relevantes dos principais catalisadores heterogéneos básicos descritos na literatura para este tipo de reacções. Foram também discutidos os motivos que levaram ao desenvolvimento dos catalisadores de natureza heterogénea cooperativa, e elucidados os principais factores na

natureza do catalisador que são determinantes da sua actividade catalítica e que posteriormente se reflectem no mecanismo destas reacções.

### 3.6 Referências

1. Hattori, H. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 537.
2. Barthomeuf, D. *Catal. Rev.* **1996**, *38*, 38.
3. Weitkamp, J.; Hunger, M.; Ryma, U. *Microporous Mesoporous Mater.* **2001**, *48*, 255.
4. Yu, N.; Aramini, M., G.; M. W., H., Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993.
5. Akutu K., K. H., Seki T, Hattori H. *Appl Catal A* **2003**, *247*, 65.
6. Choudary, B. M.; Kavita, B.; Chowdari, N. S.; B.Sreedhar; L.Kantam, M. *Catal Lett* **2002**, *78*, 373.
7. Jackson, T.; Clark, J. H.; J.Macquarrie, D.; Brophy, J. H. *Green Chem.* **2004**, *6*, 193.
8. Jones, G. *Organic Reactions* **1967**, *15*, 204.
9. Rosini G.; Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 321.
10. Ballini R. ; G. Bosica. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 425.
11. Ballini, R.; Bosica, G.; Forconi, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *52*, 1677.
12. Hodge, P.; Sherrington, D. C. *Polymer Supported Reactions in Organic Synthesis* **1980**.
13. Akelah, A.; Sherrington, D. C. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 557.
14. Hodge, P.; Sherrington, D. C. *Polymer Supported Reactions in Organic Synthesis* **1980**, *24*, 1369.
15. Posner, G. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 487.
16. McKillop, A.; Young, D. W. *Synthesis* **1979**, 481.
17. Trost, R. M. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, *2*, 369-388.
18. Knoevenagel, E. *Berichte* **1898**, *31*, 2585-2596.
19. Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204-599.
20. Pandya, S. U.; Dickins, R. S.; Parker, D. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3842.
21. Sohtome, Y.; Takemura, N.; Takada, K.; Takagi, R.; T.Iguchi; Nagasawa, K. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1150.
22. Ballini, R.; Bosica, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 425.
23. Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 855.
24. Bolm, C.; Rantanen, T.; Schiffers, I.; Zani, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *117*, 1788.
25. Bolm Carsten, T. R., Ingo Schiffers, Lorenzo Zani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758.
26. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 5558.
27. Claudio Palomo, Mikel Oiarbide, Antonia Mielgo *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442.
28. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.
29. Boruwa; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315.
30. Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692.
31. Tommaso Marcelli, Richard N. S. van der Haas, Jan H. van Maarseveen, Henk Hiemstra *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929.
32. Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 869.



33. Barry M. Trost, Olivier Dirat and Janet L. Gunzner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 841.
34. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3949.
35. Bolm Carsten , T. R., Ingo Schiffrers, Lorenzo Zani. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758.
36. Laszlo, P. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 121-127.
37. Enrico Angeletti, C. C., Giovanni Martinetti, and Paolo Venturello. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1989**, 105-107.
38. Bigi F. , L. C., R. Maggi, G. Sartori. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1033-1035.
39. Yu N. , J. M. A., M.W. Germann, Z. Huang,. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993.
40. Lyall R., A. Z., A. Gazit, C. Gilon, A. Levitzki,; Schlessinger, J. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 14503-14509.
41. Shiraiishi T., M. K. O., M. Tatsuki, Y. Yamashita, T. Kaunaga,. *Cancer Res.* **1989**, *49*, 2374-2378.
42. Farbenfabriken, B. A. *Ger.*, *1087908* **1960**.
43. Shu-Xiang Wang, J.-T. L., Wen-Zhi Yang, Tong-Shuang Li. *Ultrasonics Sonochemistry* **2002**, *9*, 159-161.
44. Abdallah-El Ayoubi S., F. T.-B., J. Hamelin,. *Synthesis* **1997**, 258.
45. Bulbule, V. J. J., G. K.; Deshmukh, R. R.; Borate, H. B.; Deshpande, V. H. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3623-3626.
46. Sasai, H. S., T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418-4420.
47. Ballini R., B. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 425.
48. Nunan, J. G. H., P. B.; Herman, R. G., Klier, K.; Bogdan, C. E.; Simmons, G. W. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 3868-3874.
49. Kisanga, P. B. V., J. G. . *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4298-4303.
50. Kiyooka, S., Tsutsui, T.; Maeda, H.; Kaneko, Y.; Isobe, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6531-6534.
51. Varma, R. S. D., R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5131-5134.
52. Tietze L. F. , U. B. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, *2*, 341-392.
53. Marciniak G., A. D., G. Leclerc, J. Velly, N. Decker, J. Schwartz. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1402-1407.
54. Enders D., E. M., A. S. Demir,. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6437-6440.
55. Rao P.S. , R. V. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5821.
56. Prajapati, D. J. S. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1993**, 739.
57. Lehnert, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *54*, 4723.
58. Moison H. , F. T.-B., A. Foucaud. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 537.
59. Henry, L. C. R. *Hebd. Seances, Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265.
60. Barret, A. G. M. G. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751.
61. Kabalka G. W., G., L. H. M., Varma R. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7443.
62. Barret, A. G. M. *Chem.Soc.Rev.* **1991**, *20*, 95.
63. Brown, A. W. A., Robinson, D. B. W., Hurtig, H., Wenner, B. *J. Can J. Res.* **1948**, *26D*, 177.
64. Boelle, J. S., R.; Gerardin, P.; Loubinoux, B.; Maienfisch, P.; Rindlisbacher, A. . *Pestic. Sci.* **1998**, *54*, 304-307.

65. Brian, P. W. G., J. F.; McGowan, J. C. *Nature* **1946**, *158*, 876-877.
66. McGowan, J. C. B., P. W.; Hemming, H. G. . *Ann. Appl. Biol.* **1948**, *35*, 25-36.
67. Bhaduri, A. P. *Synlett* **1990**, 557-564.
68. Talalay, P. D. L., M. J.; Prochaska, H. ., *J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 8261-8265.
69. Averbeck, D. A., S.; Rene, L.; Buisson, J. P.; Royer, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 539-544.
70. Alston, T. A. P., D. J. T. Bright, H. *J. Bioorg. Chem.* . **1985**, *13*, 375-403.
71. Schales, O. G., H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4486-4490.
72. Plenevaux, A. D., S. L.; Fowler, J. S.; Guillaume, M., Wolf, A. P. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2015-2019.
73. Rosowsky, A. M., C. E, Wright, J. E.; Freisheim, J. H.; Heusner, J. J.; McCormack, J. J.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3103-3112.
74. Vallejos, G. F., A.; Rezende, M. C.; Sepúlveda Boza, S.; Reyes-Parada, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4450-4457.
75. Zee-Cheng, K.-Y. C., C. C. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 157-161.
76. F.-M. Kiess, P. P., S. Picasso, V. Jager,. *Chem. Commun.* **1998**, 119.
77. Wehner V., V. J. A. C. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1180.
78. Kiess F.-M. , P. P., S. Picasso, V. Jager. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1169.
79. Lee, J. Y. H., Y.-T.; Kim, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 6182-6186.
80. Ballini, R. F., D.; Maggi, R.; Oro, C.; Palmieri, A.; Sartori, G. *Synlett* **2006**, 1849-1850.
81. Barrett A. G. M. , C. D. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5733.
82. Ballini, R. B., L.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. -152. *Arquivok* **2006**, 127.
83. Mendler, B., Kazmaier, U. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1715-1718.
84. C. S. Pak, M. N. *Synlett* **2007**, 2355.
85. Ballini R. , A. P., P. Righi. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12099.
86. Barrett A. G. M., G. G. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751.
87. Kabalka G. W. , R. S. V. *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, *19*, 283.
88. Ballini R., C. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5731.
89. Barratt, A. G. M. G., G. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751-762.
90. Barratt, A.; M., G. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 95-127.
91. Kabalka, G. W. V., R. S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, *19*, 283-328.
92. Gorczynski, M. J. H., J.; Lee, H.; King, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , **2007**, *17*, 2013-2017.
93. Bak, R. R. M., A. F.;; Smallridge, A. J. T., M. A. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 1257-1260.
94. Takeshita, M. Y., S.; Kohno, Y. *Heterocycles* **1994**, *37*, 553-562.
95. Hubner, J. L., J.; Patzel, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10485-10500.
96. Kawai, Y. I., Y.; Tokitoh, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 309-318.
97. Lee, K. O., D. Y. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3055-3060.
98. Knochel, P. S., D. *Synthesis* **1982**, 1017-1018.
99. Seebach, D., Colvin, E. W., Lehar, F., Weller, T. *Chimia* **1979**, *31*, 1.

100. Rajappa, S. *Tetrahedron* **1981**, 37, 1453.
101. Perekalin, V. V. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1985**, 21, 1011.
102. Ballini, R., Castagnani, R., Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2160.
103. Kumar, H. M. S., Reedy, B. V. S., Yadav, J. S. *Chem, Lett.* **1998**, 637-638.
104. Kiyooka, S., Tsutsui, T.; Maeda, H.; Kaneko, Y.; Isobe, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6531-6534.
105. Varma, R. S., Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5131-5134.
106. Allen C. F. H. , F. W. S. *Org. Synth. Coll.* **1955**, Vol. III, 377-379.
107. Rand L., J. V. S., C. J. Cronin,. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3505-3507.
108. Bastus J. B. . *Tetrahedron Lett.* , **1963**, 955-958.
109. Cardillo G. , S. F., L. Gentilucci, M. Gianotti, A. Tolomelli,. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1587-1594.
110. Gradeff, P. S. *U S Patent* **1974**, 3, 840.
111. Xiongf Zhang, E. S. M. L., Rosa Martin-Aranda, King Lun Yeung. *Applied Catalysis A: General* **2004**, 261, 109-118.
112. Nunan, J. G. H., P. B.; Herman, R. G., Klier, K.; Bogdan, C. E.; Simmons, G. W. *Inorg. Chem.* **1989**, 28,, 3868-3874.
113. Knochel, P.; Seebach, D. *Synthesis* **1982**, 1017-1018.
114. Kantam M. Lakshm, P. S. *Catalysis Letters* **1999**, 57, 227-231.
115. (a)Kloetstra K.R., H. v. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1005;(b) Shaoyu Yan, Yuan Gao, Rong Xing, Yali Shen, Yueming Liu, Peng Wu, Haihong Wu, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6294–6299.
116. Rao Y.V. Subba , D. E. D. V., P.A. Jacobs. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2661.
117. Koteswara K. Rao, M. G., J. Sanchez and F. Figueras. *J. Catal.* **1998**, 115, 115.
118. Cavani F., F. T., A. Vaccari,. *Catal. Today* **1991**, 11, 173.
119. Lakshmi Kantam M. , B. M. C., Ch. Venkat Reddy, K.; Koteswara Rao, F. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 1033.
120. Angeletti E. , C. C., G. Martinetti, P. Venturello,. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 105.
121. Rosini, G. B., R.; Petrini, M.; Sorrenti, P. *Synthesis* , **1985**, 515-517.
122. Saikia, A. K. B., N. C.; Sharma, R. P.; Ghosh, A. C. *Synthesis* **1994**, 685-686.
123. Agafonov, N. E. S., I. P.; Dudin, A. V.; Kutin, A. A.; Stashina, G. A.; Zhulin, V. M. . *Bull. Acad. Sci. Russ. Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1991**, 40, 366-372.
124. Syun-ichi, T. T., H. Maeda, Y. Kaneko and K. Isobe,. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6531.
125. Lakshmi Kantam M., P. S. *Catalysis Letters* **1999**, 57, 227-231.
126. Kazumasa Akutu, H. K., Tsunetake Seki, Hideshi Hattori. *Applied Catalysis A: General* **2003**, 247, 65-74.
127. J.M. Melot, F. T.-B., A. Foucaud. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 493.
128. Costantino V., M. C., F. Marmottini, O. Rosati, E. Pisani. *Chem. Lett.* **1994**, 2215.
129. Akutu K. , H. K., T. Seki, H. Hattori. *Applied Catalysis A: General* **2003**, 247, 65.
130. Cabello J. A. , J. M. C., A. Garcia, D. Luna, and J. M. Marinas. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5195.
131. Lu Y., Z. R., W.Cao, W. Tong, Mengfei Gao. *Synthetic Communications* **2004**, 34, 2047.

132. Gopalakrishan M. , P. S., V. Kaagarajan, J. Thanusu, and Thirunavukkarasu. *Journal of the Korean Chemical Society* **2007**, 51, 346.
133. Texier-Boullet F. , A. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4927.
134. Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 3132.
135. Hein R. W. , M. J. A., J. R. Shelton,. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4874.
136. Demicheli, G. M., R.; Mazzacani, A.; Righi, P.; Sartori, G.; Bigi, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2401-2403.
137. Sharma, K. K. A., T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2879-2882.
138. Macquarie, D. J. M., R.; Mazzacani, A.; Sartori, G.; Sartorio, R. *Appl. Catal. A: Gen.* **2003**, 246, 183-188.
139. Sartori, G. B., F.; Maggi, R., *J. Catal.* **2004**, 222, 410-418.
140. Sharma, K. K. B. R. P., Asefa, T. *Langmuir* **2008**, 24, 14306-14320.
141. Ann, A., Sharma, K. K., Asefa, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 288, 1-13.
142. Brunel, A. C., F. Fajula, F. De Renzo, A. Cauvel, G. Renard and D. Brunel,. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 749.
143. Angeletti E., C. C., G. Martinetti and P. Venturello,. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 226.
144. Brunel D., A. C. Blanc, A. Galarneau, F. Fajula, *Catal. Today* **2002**, 73, 139.
145. Wang X., Y. Tseng, J. C. C. Chan, S. F. Cheng, *J. Catal.* **2005**, 233, 266.
146. Macquarrie D. J., R. Maggi, A. Mazzacani, G. Sartori, R. Sartorio, *Appl. Catal. A* **2003**, 246, 183.
147. Choudary B. M., M. L. Kantam, P. Sreekanth, T. Bandopadhyay, F. Figueras, A. Tuel, *J. Mol. Catal. A* **1999**, 142, 361.
148. Wang X., K. S. K. Lin, J. C. C. Chen, S. Cheng, *Chem. Commun.* **2004**, 2762.
149. Lasperas M., T. Llovert, L. Chaves, I. Rodriguez, A. Cauvel, D. Brunel, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, 108, 75.
150. Macquarrie Duncan J., James H. Clark, Arnold Lambert, James E.G. Mdoe, Andrew Priest *Reactive & Functional Polymers* **1997** 35,153-158.
151. Parida K. M., Dhartri Rath, *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2009**, 310, 93-100.
152. Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9932.
153. Bass J. D., A. Katz, *Chem. Mater.* **2006**, 18, 1611.
154. Sharma K. K., A. Anan, R. P. Buckley, W. Quелlette, T. Asefa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 218.
155. Bass J. D., A. Solovyov, A. J. Pascall, A. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3737 – 3747.
156. Zeidan R. K. n, S.-J. Hwang, M. E. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6332– 6335.
157. Margelefsky Eric L., Ryan K. Zeidan, Mark E. Davis *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1118–1126.
158. Yosikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168.
159. Kanemasa, S.; Ito, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4741.
160. Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4566.
161. Motokura Ken, Mizuki Tada, and Yasuhiro Iwasawa *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9540-9541.

- 162 Shylesh S., Alex Wagner, Andreas Seifert, Stefan Ernst, and Werner R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7052 – 7062.
- 163 Motokura Ken, Mizuki Tada, Yasuhiro Iwasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9230.
- 164 Motokura Ken, Mizuki Tada, Yasuhiro Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7944.
- 165 Seong Huh, Hung-Ting Chen, Jerzy W. Wiench, Marek Pruski, and Victor S.-Y. Lin *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1826 –1830.
- 166 Hruby Sarah L., Brent H. Shanks *Journal of Catalysis* **2009** *263*, 181–188.
- 167 Cwik Agnieszka Cwik, Aliz Fuchs, Zoltan Hella, Jean-Marc Clacenc *Tetrahedron* **2005** *61* 4015–4021.
- 168 Ebitani, K. Motokura, K. Mori, T. Mizugaki, K. Kaneda, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5440-5447.
- 169 Texier-Boulett F. and A. Foucod, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4927.
- 170 Corma A., R.M. Martin-Aranda, F. Sanchez, *J. Catal.* **1990**, *126*, 192.
- 171 Corma A., R.M. Martin-Aranda, *Appl. Catal. A: Gen.* **1993**, *105* 271.
- 172 Kloetstra K.R. Kloetstra, H. van Bekkum, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *105*, 431.
- 173 Kloetstra K.R., J. van den Broek, H. van Bekkum, *Catal. Lett.* **1997**, *47*, 235.
- 174 Elazarifi N., A. Ezzamarty, J. Leglisw, L.-C. de Ménorval, C. Moreau, *Applied Catalysis A: General* **2004**, *267*, 235-240.
- 175 Krishnan G. R., K. Sreekumar. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 4763.
- 176 Fringuelli F., F. Pizzo, C. Vittoriani and L. Vaccaro, *Chem. Commun.* **2004**, *23*, 2756.L
- 177 Li G., J. Xiau, W. Zhang, *Green chemistry*,
- 178 Kerr G.T., G.F. Shipman, *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 3071.
- 179 Parida K.M. ,Sujata Mallick,,P.C. Sahoo, *Applied Catalysis A: General* **2010**, *381(1–2)*, 226–232.
- 180 Surjyakanta Rana, Sujata Mallick, and K. M. Parida, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 2055–2064.
- 181 Shaoyu Yan, Yuan Gao, Rong Xing, Yali Shen, Yueming Liu, Peng Wu , Haihong Wu *Tetrahedron* **2008** *64*, 6294–6299.
- 182 Corma A., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2373.
- 183 Zhao D. Y., Q. Huo, J. Feng, B. Chmelka, N. Melosh, G.Fredrickson and G. Stucky, *Science*, **1998**, *279*, 548–552.
- 184 Das D., A. Sayari, *Stud. Surf. Sci. Catal.* *170* (2007) 1197.
- 182 Kresge C. T., J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, K. D. Schmitt, C. T.-W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins and J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10834.
- 183 Biz, S.; Occelli, M. L. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1998**, *40*,329.
- 184 Lindner, E.; Schneller, T.; Auer, F.; Mayer, H.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2154.
- 185 Subba Rao, Y. V.; De Vos, D. E.; Bein, T.; Jacobs, P. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 355.
- 185 Armengol, E.; Cano, M. L.; Corma, A.; Garcí'a, H.; Navarro, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**,519.
- 186 Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Miquel, S.; Primo, J.; Rey, F. *J. Catal.* **1999**, *183*, 76.

### Capítulo 3: Reações de Condensação Catalisadas por Bases Fixadas em Suportes Poliméricos

- 187 Corma A., V. Fornes, R.M. Martín-Aranda, H. Garcia, J. Primo, *Appl. Catal.* **1990** 59, 237–248.
- 188 Davinia Blasco-Jiménez, Izabela Sobczak<sup>b</sup>, Maria Ziolek<sup>b</sup>, Antonio J. López-Peinado, Rosa M. Martín-Aranda<sup>a</sup>, *Catalysis Today* **2010**, 152, 119–125.
- 189 Moller, K.; Bein, T. *Chem. Mater.* **1998**, 10, 2950-2963.
- 153 Fryxell, G. E.; Liu, J.; Hauser, T. A.; Nie, Z.; Ferris, K. F.; Mattigod, S.; Meiling, G.; Hallen, R. T. *Chem. Mater.* **1999**, 11, 2148-2154.
- 190 Cauvel, A.; Renard, G.; Brunel, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 749. M. Lasperas, T. Llorett, L. Chaves, I. Rodriguez, A. Cauvel, D. Brunel, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, 108, 75.
- 191 Das D.D. Das, A. Sayari, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **2007**, 170 1197.
- 192 Sayari A., S. Hamoudi, *Chem. Mater.* **2001**, 13, 3151.
- 193 Harlick P.J.E., A. Sayari, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2006**, 45, 3248.
- 194 Harlick P.J.E., A. Sayari, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 446.
- 195 Lim, M. H.; Blanford, C. F.; Stein, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4090-4091.
- 196 Stein, A.; Melde, B. J.; Schroden, R. C. *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1403-1419.
- 197 Lim, M. H.; Stein, A. *Chem. Mater.* **1999**, 11, 3285-3295.
- 198 Margolese, D.; Melero, J. A.; Christiansen, S. C.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *Chem. Mater.* **2000**, 12, 2448-2459.
- 199 Wang, X.; Lin, K. S. K.; Chan, J. C. C.; Cheng, S. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 1763-1769.
- 200 Fowler, C. E.; Mann, S.; Lebeau, B. *Chem. Commun.* **1998**, 1825-1526.
- 201 Liu, J.; Feng, X. D.; Fryxell, G. E.; Wang, L.-Q.; Kim, A.-Y.; Gong, M. L. *Adv. Mater.* **1998**, 10, 161-165.
- 202 Shylesh, S.; Singh, A. P. *J. Catal.* **2006**, 244, 52-64.
- 203 Hicks, J. C.; Dabestani, R.; Buchanan, A. C.; Jones, C. W. *Chem. Mater.* **2006**, 18, 5022-5032.
- 204 Fajula, F.; Brunel, D. *Microporous Mesoporous Mater.* **2001**, 48, 119-125.
- 205 Etienne M., A. Walcarius, *Talanta* **2003**, 59, 1173–1188.
- 206 Fiorilli S., B. Onida, B. Bonelli, E. Garrone, *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 16725–16729.
- 207 Salmio, H. D. Bruhwiler, *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 923–929.
- 208 M. Price Peter, James H. Clark, Duncan J. Macquarrie *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 101–110.
- 209 Vansant E. F., P. Van Der Voort and K. C. Vrancken, *Characterisation and Chemical Modification of the Silica Surface*, **1995**, Elsevier, Amsterdam.
- 210 Beck J. S., J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T.-W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins and J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10834.
- 211 Kresge C. T., M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli and J. S. Beck, *Nature (London)*, **1992**, 359, 710.
- 212 Burkett S. L., S. D. Simms and S. Mann, *Chem. Commun.*, **1996**, 1367.
- 213 Fowler C. E., S. L. Burkett and S. Mann, *Chem. Commun.*, **1997**, 1769.
- 214 Macquarrie D. J., *Chem. Commun.*, **1996**, 1961.

- 215 Macquarrie D. J., D. B. Jackson, *Chem. Commun.*, **1997**, 1781.
- 216 Macquarrie D. J., e, D. B. Jackson, J. E. G. Mdoe and J. H. Clark, *New J. Chem.*, **1999**, 23, 539.
- 217 Moison, H.; Texier-Boullet, F.; Foucaud, A. *Tetrahedron* **1987**, 43, 537.
- 218 Brune D. I, *Microporous Mesoporous Mater.* **1999**, 27, 329–344.
- 217 Charles, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 109, 1576.
- 218 Utting, K.; Macquarrie, D. J. *New J. Chem.* **2000**, 24, 591.
- 219 Wirz R., D. Ferri, A. Baiker, *Langmuir* **2006** 22, 3698–3706.
- 218 Huh S., H. T. Chen, J. W. Wiench, M. Pruski, V.S-Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1010.
- 219 Anan A., K. K. Sharma, T. Asefa, *J. Mol. Catal. A* **2008**, 288, 1.
- 220 Kapil Kandel, Stacey M. Althaus, Chorthip Peeraphatdit, Takeshi Kobayashi, Brian G. Trewyn b, Marek Pruski, Igor I. Slowing, *Journal of Catalysis* **2012**, 291, 63–68.
- 221 Gopalakrishnan M., P. Sureshkumar, V. Kanagarajan, J. Thanusu, and S. Thirunavukkarasu *Journal of the Korean Chemical Society* **2007**, 51(4), 346.
- 222 Roudier J. F., A. Foucaud, *Synthesis* **1984**, 159-160.
- 223 Curini M., F. Epifano, S. Chimichi, F. Montanari, M. Nocchetti, O. Rosati, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3497-3499.
- 224 J. M. Doshi, D. Tian, C. Xing, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7731-7739;
- 225 Yadav S., B. V. Subba Reddy, M. K. Gupta, I. Prathap, S. K. Pandey, *Catal. Commun.* **2007**, 8, 2208-2211.
- 226 Costantino U., M. Curini, F. Montanari, M. Nocchetti, O. Rosati, *Microp. Mesop. Mat.* **2008**, 107, 16-22.
- 227 (a) Ghorbani-Vaghei R., Z. Toghraei-Semiromi, R. Karimi-Nami, *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 905-909; (b) W. Baker, C.S. Howes, *J. Chem. Soc* **1953**, 119; (c) J.A. Cabello, J.M. Campelo, A. Garcia, D. Luna, J.M. Marinas, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5195; (d) F. Proença, M. Costa, *Green Chem.* **2008**, 995; (e) J. Volmajer, R. Toplak, I. Leban, A.M. Le Marechal, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7012; (f) U.S. Rai, A.M. Isloor, P. Shetty, A.M. Vijesh, N. Prabhu, S. Isloor, M. Thiageeswaran, K.-K. Fun, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2695.
- 228 Jhillu S. Yadav, Basi V. Subba Reddy, Ashok K. Basak, Boddapati Visali, Akkerala Venkat Narsaiah, Kommu Nagaiah, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 546-551.
- 229 Clark J.H., D.J. Macquarrie, *Chem. Commun.* **1998**, 8, 853–860.
- 230 Xu C., J. Bartley, D. Enache, D. Knight, G. Hutchings, *Synthesis* **2005**, 3468–3476.
- 231 (a) Corma A., S. Iborra, I. Rodriguez, F. Sanchez, *J. Catal.* **2002**, 211, 208–215; (b) I. Rodriguez, G. Sastre, A. Corma, S. Iborra, *J. Catal.* **1999**, 183, 14–23.
- 232 Isobe K.H., T. Suzuki, H. Hagiwara, *Mol. Diversity* **2005**, 9, 317–320.
- 232 Yeying Lu, Zhongjiao Ren, Weiguo Cao, Weiqi Tong, Mengfei Gao, *Synthetic Communications* **2004**, 34(11), 2047–2051.

### Capítulo 3: Reações de Condensação Catalisadas por Bases Fixadas em Suportes Poliméricos

- 233 Bass JD, Anderson SL, Katz A, *Angew Chem Int Ed* **2003** 42, 5219.
- 234 Choudary B.M., Kantam M.L., Reddy C.V., Rao KK, Figueras F. *Green Chem* **1999**, 1, 187.
- 235 Choudary B.M., Kantam M.L., Kavita B. *J Mol Catal A* **2001**, 169, 193.
- 236 Abhishek Anan, Rajyalakshmi Vathyam, Krishna K. Sharma, Tewodros Asefa, *Catal Lett* **2008** 126, 142–148.
- 237 Hine, J.; Cholod, M. S.; Chess, W. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4270-4276.
- 238 Hine, J.; Via, F. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1972-1978.
- 239 Hine, J. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 1-7.
- 240 (a) Baer, H. H.; Urbas, L. In *The Chemistry of Nitro and Nitroso Groups, Part 2*; Patai, S., Ed.; Interscience: New York, **1970**; 117; (b) Ballini R, Bosica G, Livi D, Palmieri A, Maggi R, Sartori G., *Tetrahedron Lett* **2003**, 44, 2271; (c) R. Ballini, L. Barboni, D. Fiorini, G. Giarlo, A. Palmieri, *Chem. Commun.* **2005**, 2633.
- 241 Ballini R., L. Barboni, D. Fiorini, G. Giarlo, A. Palmieri, *Green Chem.* **2005**, 7, 828.
- 242 Ballini R., L. Barboni, C. Femoni, G. Giarlo, A. Palmieri, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2295.
- 243 Park D. Y., K. Y. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1633.
- 244 Stefania Fioravanti, Lucio Pellacani, Paolo A. Tardella, Maria Cecilia Vergari *Org. Lett.*, **2008**, 10, 7.
- 245 Yulin Huang, Brian G. Trewyn, Hung-Ting Chen, Victor S.-Y. Lin, *New J. Chem.*, **2008**, 32, 1311-1313.
- 246 Turnbull, D.; Maron, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 212.



## Capítulo 4

### Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

#### 4.1 Introdução

Na primeira etapa desta dissertação, descrita no capítulo 1, foram funcionalizados vários tipos de matrizes poliméricas com grupos amina, nas quais foram imobilizadas fotossensibilizadores que posteriormente foram utilizados em reacções de fotooxidação por oxigénio singuleto (Capítulo 2). Neste contexto, surgiu a intenção de estudar e avaliar aquele conjunto de matrizes poliméricas amino funcionalizadas em reacções que necessitassem de catálise alcalina. As reacções de condensação catalisadas por base são de grande importância para a síntese de compostos<sup>1-3</sup>, uma vez que oferecem um caminho privilegiado para formação de ligações carbono-carbono (C-C). No conjunto destas, salientamos as reacções designadas de condensação nitroaldólica<sup>4,5</sup>, de Knoevenagel<sup>6</sup> e de adição de Michael<sup>4,6,5</sup> por terem sido seleccionadas para a avaliação dos nossos catalisadores heterogéneos básicos.

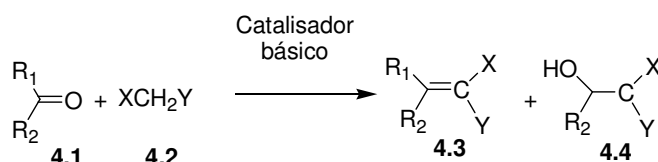
Inicialmente, foram estudados através daquelas reacções os materiais aminofuncionalizados já preparados de origem orgânica, como por exemplo os baseados em resina Merrifield, e também de matriz inorgânica, como a sílica e a montemorilonita aminofuncionalizada. Posteriormente, os resultados obtidos a partir destas experiências preliminares com os materiais disponíveis, serviram de ponto de partida para o desenvolvimento de novos

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

catalisadores de matriz orgânica e inorgânica com o objectivo de aumentar a eficiência destas reacções de condensação.

### 4.2 Estudos preliminares com matrizes poliméricas aminofuncionalizadas

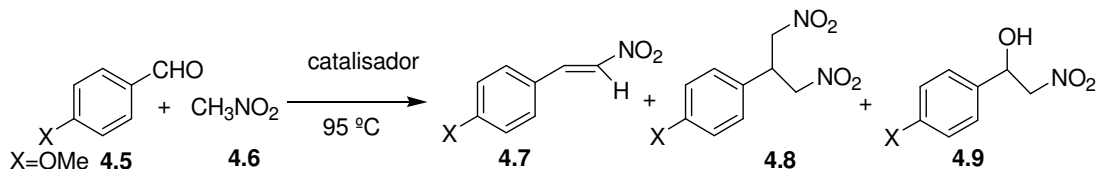
A reacção de condensação Knoevenagel<sup>7</sup>, (Esquema 3.1), consiste numa adição nucleofílica a um composto contendo um grupo carbonilo (**4.1**, com **R<sub>1</sub>** grupo alquilo ou aromático e **R<sub>2</sub>** podendo ser grupo alquilo ou hidrogénio)<sup>8</sup>, de reagentes contendo um grupo metileno activado por um ou dois substituintes electroactores, X,Y (**4.2**) como nitrilo, acilo e nitro, geralmente na presença de uma base,<sup>9</sup> para dar o alceno substituído (**4.3**) e ou nitroalcol (**4.3**) no caso do grupo nitro. Quando Y é um grupo nitro e X igual a H a reacção é comumente designada de condensação nitroaldólica.



ESQUEMA 4.1

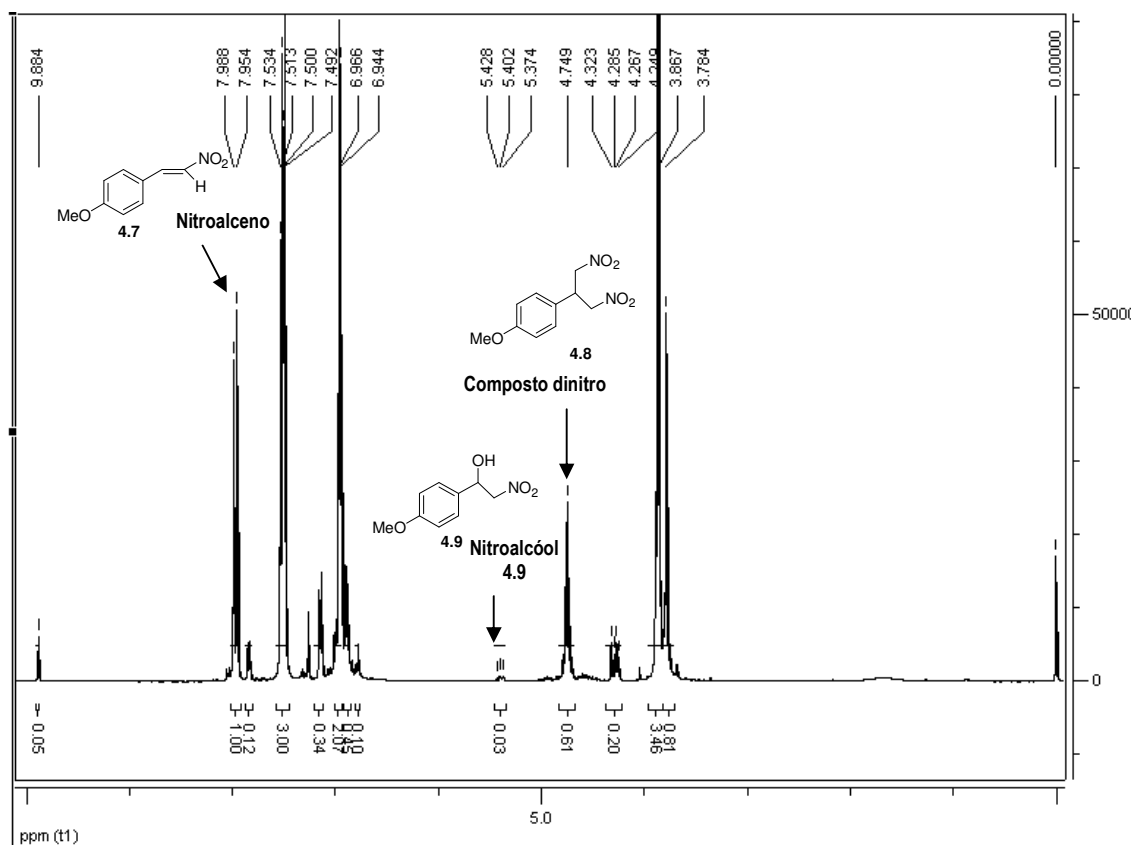
As reacções de condensação de Knoevenagel e nitroaldólica são rotineiramente executadas com o uso de catalisadores homogéneos básicos, como por exemplo aminas orgânica<sup>10-13</sup>. A substituição por catalisadores heterogéneos básicos, em que é possível a coexistência da funcionalidade básica com outros grupos funcionais, traduziu-se numa grande evolução em termos de rendimento e selectividade<sup>6,10,13,11,12,14-16</sup> principalmente devido à simplificação dos procedimentos laboratoriais no isolamento destes.

Assim, começamos por experimentar os nossos materiais aminofuncionalizados preparados com o objectivo de imobilizar fotossensibilizadores (matrizes orgânicas (tabela 4.1) e inorgânicas (tabela 4.2), (Capítulo 2), como catalisadores heterogéneos básicos nestas reacções. A reacção usada inicialmente para avaliar a eficiência destes materiais foi a condensação nitroaldólica, envolvendo o anisaldeído **4.5** e nitrometano (**4.6**), como reagente e solvente. O produto principal da reacção é nitroalceno **4.7** e em alguns casos o composto dinitro **4.8** e o nitroalcol **4.9** como produtos minoritários (tabela 4.1 e 4.2).



ESQUEMA 4.2

A reacção foi controlada por GC-FID e nos casos em que a conversão de reagente ultrapassou os 80% o produto foi isolado, por filtração para recuperação do catalisador, evaporado o excesso de nitrometano, e analisado por  $^1\text{H}$  RMN. A distribuição dos produtos foi determinada com base no espectro de RMN protónico. A título de exemplo é mostrado na figura 4.1 um espectro de RMN protónico do produto obtido da condensação nitroaldólica do anisaldeído (4.5) com o nitrometano (4.6).

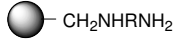
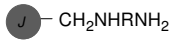


**FIGURA 4.1-** Espectro de RMN protónico do produto final obtido da condensação nitroaldólica do anisaldeído(4.5) com o nitrometano (4.6), no espectro foram assinalados alguns sinais característicos de cada um dos produtos (nitroalceno 4.7, produto dinitro 4.8 e nitroalcóol 4.9).

Os materiais orgânicos analisados (tabela 4.1) incluíram as diferentes resinas Merrifield aminofuncionalizadas (C6 2.22, C12 2.23, C16 2.25) e Jandagel também aminofuncionalizada (C12 2.44).

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

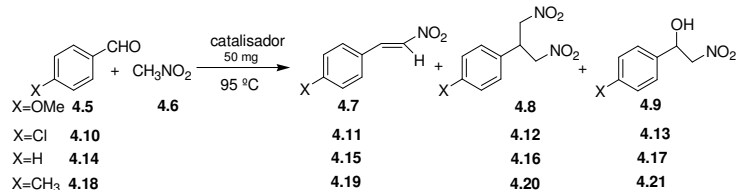
**Tabela 4.1-** Resultados obtidos da reacção de condensação nitroaldólica de anisaldeído **4.5** (5 mmol) com nitrometano **4.6** (2 mL) catalisada por polímeros orgânicos amino funcionalizados ((**A**) Merrifield e (**B**) Jandajel)

Entrada	Material aminofuncionalizado	Espaçador	 	
			A	B
			Tempo(h)	Conversão (GC-FID)
1	<b>Branco</b>	-	24	0
2	<b>2.22 A</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	24	18
3	<b>2.23 A</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	24	20
4	<b>2.25 A</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	24	59
5	<b>2.44 a B</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	24	42

As experiências efectuadas da condensação nitroaldólica do anisaldeído com nitrometano catalisada por diferentes aminas fixadas em resina Merrifield e Jandajel, mesmo apesar do elevado tempo de reacção, conduziram a conversões muito baixas do substrato em nitroalceno não justificando o isolamento do produto final. Quando comparámos os dois materiais contendo cadeias hidrocarbonadas de tamanhos distintos (**2.22** C6 e **2.23** C12, entrada 2 e 3) não se encontrou diferença significativa. O valor mais elevado de conversão encontrado correspondeu a **2.25** com uma cadeia com vários grupos amina. A partir destes resultados foi possível concluir que, apesar destes materiais terem efectuado alguma conversão do reagente (comparando com o resultado sem catalisador, entrada 1) a imobilização de bases orgânicas em matrizes não é suficiente para obter acção catalítica eficiente concluindo-se ser necessário a presença e envolvimento dos grupos funcionais ácidos (que até poderiam ser inerentes à matriz) no processo catalítico tal como apontado por alguns trabalhos<sup>17-21</sup>.

Para além destes materiais aminofuncionalizados baseados em matrizes orgânicas fomos ainda avaliar outros possíveis catalisadores para estas reacções, mas agora contendo aminas orgânicas imobilizadas em gel de sílica e montemorilonita, (capítulo 2, secção 2.3). O estudo foi iniciado usando a mesma condensação nitroaldólica do anisaldeído (**4.5**) com nitrometano(**4.6**) (esquema 4.2), aplicada ao catalisador sílica aminopropilo **2.57**. O resultado desta reacção, usando o catalisador **2.57** (activado a 100 °C), foi bastante bom, com 97 % de conversão e selectividade de 99% para o nitroalceno (**4.7**) no produto final isolado. Resolveu-se assim estender as experiências a outros aldeídos aromáticos e a outros materiais amino funcionalizados (tabela 4.2).

**Tabela 4.2-** Resultados obtidos da reacção de condensação nitroaldólica de aldeídos(**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18**)(5 mmol) com nitrometano **4.6** (2 mL) com catalisadores de matrizes inorgânicas amino funcionalizadas(com gel de sílica(**A**) e montemorilonita(**B**)).



Entrada	Material aminofuncionalizado	Espaçador Y	Aldeído	Tempo(h)	Conversão %	Distribuição produtos(%) <sup>b</sup>		
						alceno	dinitro	nitroalcool
1	<b>2.57 A</b> <sup>a</sup>		<b>4.5</b>	19	84	99( <b>4.7</b> )	1( <b>4.8</b> )	-( <b>4.9</b> )
2	<b>2.57 A</b>		<b>4.5</b>	8	97	99( <b>4.7</b> )	1( <b>4.8</b> )	-( <b>4.9</b> )
3	<b>2.57 A</b>		<b>4.10</b>	7	98	98( <b>4.11</b> )	1( <b>4.12</b> )	1( <b>4.13</b> )
4	<b>2.57 A</b>		<b>4.14</b>	7	99	98( <b>4.15</b> )	1( <b>4.16</b> )	1( <b>4.17</b> )
5	<b>2.57 A</b>		<b>4.18</b>	7	99	95( <b>4.19</b> )	4( <b>4.20</b> )	1( <b>4.21</b> )
6	<b>2.59 A</b>		<b>4.5</b>	24	16	98( <b>4.7</b> )	1( <b>4.8</b> )	1( <b>4.9</b> )
7	<b>2.59 A</b>		<b>4.10</b>	24	69	97( <b>4.7</b> )	3( <b>4.8</b> )	10( <b>4.9</b> )
8	<b>2.60 A</b>		<b>4.5</b>	24	12	99( <b>4.7</b> )	-( <b>4.8</b> )	1( <b>4.9</b> )
9	<b>2.60 A</b>		<b>4.10</b>	24	59	75( <b>4.7</b> )	7( <b>4.8</b> )	18( <b>4.9</b> )
10	<b>2.68 B</b>		<b>4.5</b>	24	79	99( <b>4.7</b> )	1( <b>4.8</b> )	-( <b>4.9</b> )

<sup>a</sup>Sem pré-activar o catalisador a 100°C.

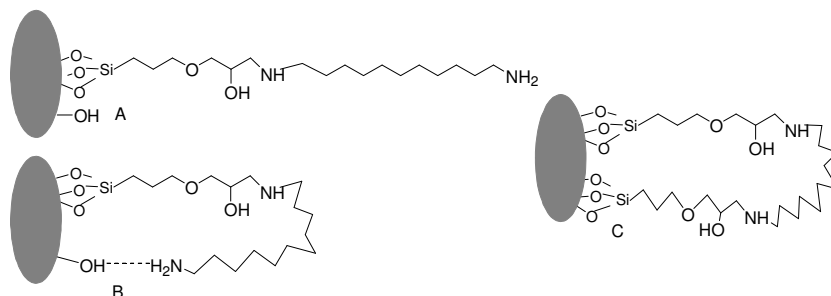
<sup>b</sup>Determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN.

Os resultados obtidos (tabela 4.2) mostraram que para o catalisador **2.57** (com cadeia C3) os quatro aldeídos aromáticos (**4.5**, **4.10**, **4.14** e **4.18**) testados produzem uma boa selectividade para o nitroalceno (**4.7**, **4.11**, **4.15** e **4.19**, respectivamente), com elevados rendimentos. A pré-activação do catalisador de gel de sílica a 100°C pareceu ser importante para promover reacções mais rápidas, uma vez que a reacção do anisaldeído (**4.5**) catalisada por **2.57** sem pré-activação precisou de 19 horas para obter uma conversão bastante mais baixa de reagente (entrada 1 em comparação com entrada 2 com activação a 100°C).

Quando analisámos o efeito da cadeia carbonada na eficiência catalítica destes materiais constatámos que **2.57** com cadeia C3 (a mais pequena), é o mais activo. Os catalisadores **2.59** (de cadeia equivalente a C6+C6) e

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

**2.60** (equivalente a C6+C12) mostraram conversões muito mais baixas mesmo depois de 24 horas de reacção. Estes resultados e a observação que a actividade do catalisador é melhorada depois de activação, confirmaram o envolvimento dos grupos silanóis, hipótese já sugerida por outros autores<sup>17,22-25</sup>. Os catalisadores **2.59** e **2.60** em que o grupo amina primário, envolvido no processo catalítico, se encontra mais distante (**A**, Figura 4.2) da superfície da sílica produziram uma catálise bem mais lenta, provavelmente devido à dificuldade de envolvimento dos grupos silanóis da superfície no processo catalítico. Outra explicação é a interacção dos grupos amina terminais da cadeia carbonada com os grupos siloxano da superfície formando pontes<sup>26</sup> e bloqueando desta forma a participação destes grupos no processo catalítico. Esta última hipótese é ilustrada em (**B**, Figura 4.2) para o caso do gel de sílica aminofuncionalizado **2.60**. Pode ainda acontecer conforme é descrito em (**C**, Figura 4.2), uma reacção com outros grupos siloxano da superfície formando uma ponte com grupos amina contendo uma ligação covalente



**FIGURA 4.2-** Três modos possíveis de ligação da diamina à superfície do gel de sílica em **2.60**: (**A**) forma linear, (**B**) forma em ponte com grupo silanol e (**C**) forma em ponte com outra ligação covalente ao grupo siloxano.

Estas hipóteses de desactivação (**B** e **C**) podem ainda ser confirmadas quando observámos os valores baixos de % N obtidos no teste de ninidrina, usado para determinar os grupos amina primários acessíveis da superfície (0.068 para **2.59** e 0.048 para **2.60** em relação a 0.540 para **2.57**) em comparação com os valores descritos para o % N total dado por análise elemental (1.070 para **2.59** e 0.880 para **2.60** em relação a 1.290 para **2.57**) no capítulo 2 (secção 2.3, tabela 2.7).

No final foi possível concluir que do conjunto dos materiais aminofuncionalizados estudados os catalisadores preparados com matriz Merrifield (ou jandajel) apenas com aminas orgânicas imobilizadas são pouco eficientes, melhorando um pouco no caso de cadeias orgânicas fixadas com vários grupos amina (caso de **2.25**). Quando se utilizou a matriz inorgânica gel de sílica com o mesmo tipo de aminas orgânicas obtivemos catalisadores muito activos, principalmente no caso do catalisador em que o grupo amina se encontrava bastante perto da superfície contendo os grupos silanóis (**2.57**).

Tendo em conta estes resultados preliminares, seria interessante investir na preparação de novos catalisadores baseados em sílica, mas com compostos básicos fixados que os tornassem ainda mais eficientes que o tradicional gel de sílica aminopropilo. Por outro lado, apesar dos maus resultados com as nossas matrizes orgânica fomos explorar a preparação de um novo catalisador orgânico que incluísse alguns grupos ligeiramente acídicos e também elevado número de grupos amina de forma a ter sucesso nestas reacções de condensação.

### 4.3 Catalisadores baseados em gel de sílica

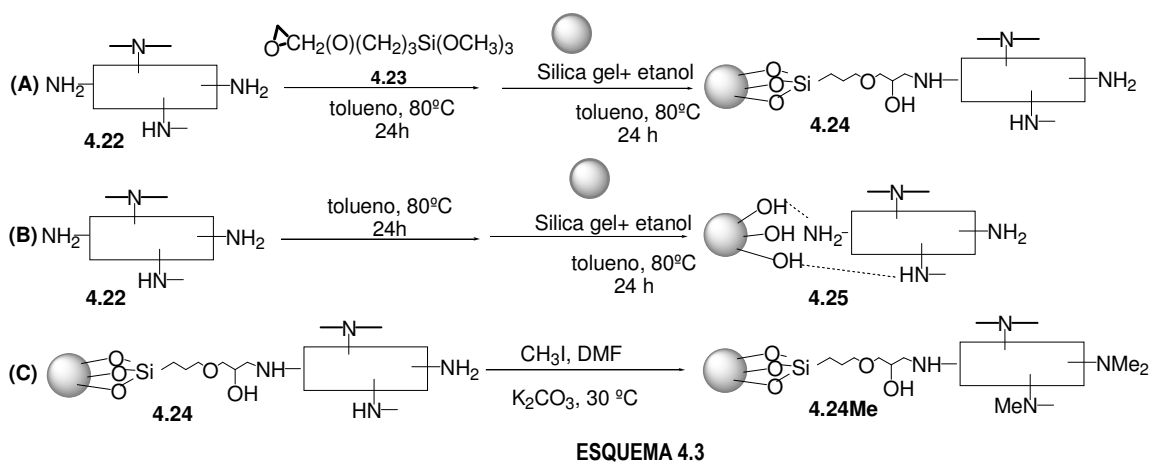
#### 4.3.1 Síntese de Catalisadores baseados em gel de sílica

Considerando a nossa experiência em fixar aminas orgânicas em sílica gel<sup>19</sup> e tendo em conta um possível efeito cooperativo entre os grupos amina e a superfície da sílica na actividade catalítica, decidiu-se construir um novo catalisador fixando na superfície da sílica uma amina orgânica que reunisse as vantagens das melhores matrizes descritas. De acordo com o que foi descrito noutros trabalhos com catalisadores de sílicas mesoporosas, o tipo do grupo amina (primário, secundário ou terciário) pode influenciar a actividade catalítica. A literatura descreve a imobilização simultânea de grupos amina primários e terciários em estrutura de sílica pode ser feito usando a activação através do grupo silano<sup>18</sup>.

Nós decidimos enveredar por outra estratégia, fixando na superfície da sílica uma poliamina, como a polietilenimina<sup>27</sup>, que apresenta três tipos diferentes de grupos amina, e que provou ser eficiente em reacções de hidrólise<sup>28-30</sup>. A presença destes grupos amina diferentes, com diferentes comportamentos ácido-base, poderia originar efeitos catalíticos interessantes.

O procedimento de preparação do catalisador **(4.24)** baseou-se no método já aplicado por nós na síntese dos fotossensibilizadores heterogéneos de sílica (capítulo 2, secção 2.3). Inicialmente foi efectuada activação do gel de sílica com 3-(glicidiloxipropil)-trimetoxisilano **(4.23)**<sup>31</sup>, seguida de reacção com polietileneimina **4.22** (**A**, Esquema 4.3). A possibilidade de simples adsorção da polietileneimina na superfície da sílica foi tomada em consideração preparando um catalisador por tratamento do gel de sílica simples activado com polietileneimina, nas mesmas condições usadas (**B**, Esquema 4.3) mas sem o 3-(glicidiloxipropil)-trimetoxisilano. Posteriormente, este catalisador **(4.25)** foi também avaliado relativamente à sua eficiência em reacções de condensação. Por último procedeu-se também à reacção de metilação dos grupos amina do catalisador **(4.24)**, com iodeto de metilo, de forma a obter um material **(4.24 Me)** com menos grupos amina primários e secundários e mais grupos terciários (**C**, Esquema 4.3).

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação



A análise por espectroscopia de infravermelho evidenciou a presença dos grupos amina no catalisador **4.24** (Figura 4.2). A redução na intensidade da banda larga a  $3500\text{ cm}^{-1}$  (O-H modo "stretch") pode ser devida à redução da hidrofiliidade do gel de sílica, por reacção dos silanóis com os grupos trimetoxisililo<sup>20</sup>. Também a redução da água adsorvida pode explicar este comportamento<sup>32</sup>. A existência de bandas em torno de  $2940\text{ cm}^{-1}$  e  $2850\text{ cm}^{-1}$  devido à vibração da ligação C-H (modo "stretch"), visível no catalisador com amina ligada sugere a presença da cadeia carbonada da amina ligada à sílica.

**Tabela 4.3-** Valores totais de azoto (análise elemental com os grupos amina activos (teste de ninidrina) dos catalisadores aminofuncionalizadas(**4.24** e **4.25**).

Sílica aminoalquilada	%N(Análise Elemental)	%N(Teste de Ninidrina)
<b>4.24</b>	4.80	0.702
<b>4.25</b>	3.45	1.360

A análise elemental destas sílicas aminofuncionalizadas mostraram que o catalisador **4.24** apresentou o valor mais elevado, conforme era esperado devido à incorporação da poliamina. O catalisador **4.25** também mostrou um valor elevado e evidência de ter ocorrido adsorção da polietilenimina à superfície do gel de sílica. O teste de ninidrina que detecta os grupos amina activos principalmente os primários<sup>26</sup>, revelou valores bastante mais baixos para estes catalisadores em comparação com a análise elemental que contabiliza todos os grupos amina. Este facto pode ser explicado pela possibilidade da reacção dos grupos amina terminais com siloxanos activados da superfície, criando pontes diaminas, conforme já foi sugerido com outras sílicas aminofuncionalizadas (capítulo 2, secção 2.3)<sup>26,21</sup>.



Para o catalisador de gel de sílica polietilenimina **4.24** foi determinada a curva isotérmica de adsorção-dessorção de nitrogénio e as suas características (figura 4.3).

Dos dados obtidos conclui-se que relativamente às características do gel de sílica comercial usado como reagente de partida<sup>33</sup>, o catalisador **4.24** mostra valores mais baixos de área de superfície e de diâmetro de poro, conforme seria de esperar pela introdução das estruturas aminadas<sup>34</sup>, sendo este efeito bastante pronunciado para este catalisador devido ao número elevado de ligação de grupos amina.

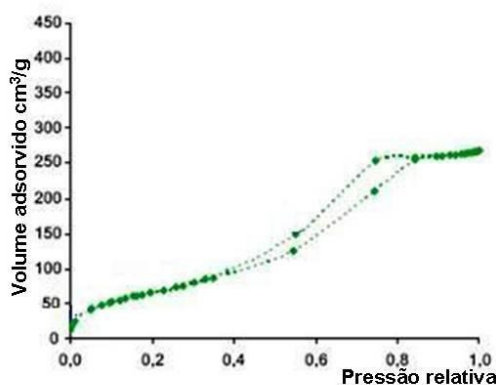


FIGURA 4.3- Curvas isotérmicas de adsorção/dessorção para o catalisador gel de sílica com polietilenimina(4.24).

### 4.3.2 Reacções de condensação catalisadas por polietilenimina imobilizada em sílica

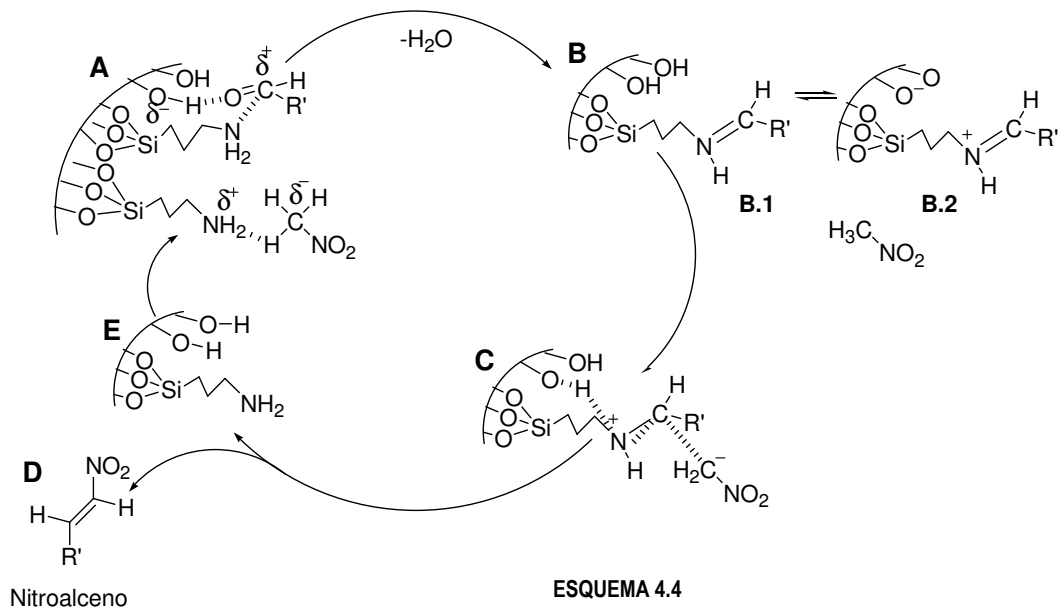
#### 4.3.2.1 Condensação nitroaldólica

Esta etapa do trabalho foi iniciada com uma prospecção inicial da eficiência catalítica dos materiais aminofuncionalizados de gel de sílica, usando uma reacção de condensação nitroaldólica de aldeídos aromáticos (**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18**) com nitrometano **4.6** (secção 4.2). Tendo sido com o catalisador sílica aminopropilo **2.57** que se obteve o melhor resultado, com tempos de reacção de 7 a 8 horas e elevada selectividade para o produto nitroalceno (tabela 4.2). Com o objectivo de melhorar as propriedades catalíticas dos materiais aminofuncionalizados foram preparados alguns catalisadores com polietilenimina e estudada a sua actividade nestas reacções de condensação de aldeído aromático, usando o nitrometano **4.6**, como reagente e como solvente.

No Esquema 4.4 é mostrado o mecanismo proposto para esta reacção<sup>17</sup>. O primeiro passo do caminho cooperativo ácido-base via intermediário imina<sup>17</sup> é a condensação da amina suportada com o aldeído aromático (**A** e **B**), proporcionando a formação de dois produtos tautoméricos: a imina<sup>35-37</sup> (**B.1**) que pode sofrer protonação obtendo-se o ião iminium (**B.2**), electrofílico, que facilita o ataque do nitrometano (activado previamente como anião nitroato)

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

à dupla ligação carbono-nitrogénio<sup>38</sup>, produzindo o intermediário **C**. A  $\beta$ -cisão daquela espécie resulta no nitroalceno (**D**), regenerando o catalisador (**E**)<sup>17,20,39</sup>.

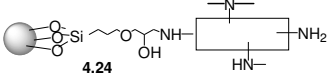


No caso dos catalisadores aqui preparados com imobilização de polietilenimina em gel de sílica, onde existem vários tipos de aminas (primárias, secundárias e terciárias), é natural que se observe competição entre os dois tipos de mecanismos (iónico e via imina), influenciando consequentemente a selectividade da reacção.

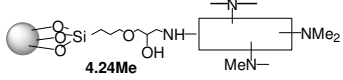
Para todas as experiências o controle da reacção foi efectuado por GC-FID e o isolamento dos produtos consistiu na separação do catalisador por filtração e evaporação do excesso do nitroalcano, sendo depois analisados por <sup>1</sup>H RMN para determinar a sua distribuição. Os resultados obtidos da reacção de condensação nitroaldólica de aldeídos aromáticos (**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18** e **4.26**) com nitrometano **4.6** usando os catalisadores de polietilenimina imobilizada em gel de sílica, encontram-se resumidos na tabela 4.6).

Nesta tabela constatou-se que o catalisador **4.24** com a polietilenimina fixada na superfície da sílica, foi muito activo com o aldeído **4.5**, apresentando melhor resultado que a sílica aminopropilo **2.57**, já experimentada nos ensaios preliminares (secção 4.2, tabela 4.2 e entrada 0 tabela 4.4), tendo -se também obtido bons resultados com os outros aldeídos aromáticos (**4.10**, **4.14**, **4.18** e **4.26**). Como produto principal obteve-se o nitroalceno, acompanhado de quantidades variáveis de derivado dinitro e de nitroalcoól como produtos minoritários. O valor elevado para o teste da ninidrina de **4.24** significou que existe um grande número de grupos amina activos e explica a elevada eficiência catalítica relativamente à sílica aminopropilo **2.57**.

**Tabela 4.4-** Resultados obtidos da reacção de condensação nitroaldólica de aldeídos (**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18** e **4.26**) (5 mmol) com nitrometano **4.6** (2 mL) com catalisadores de matrizes inorgânicos amino funcionalizadas.

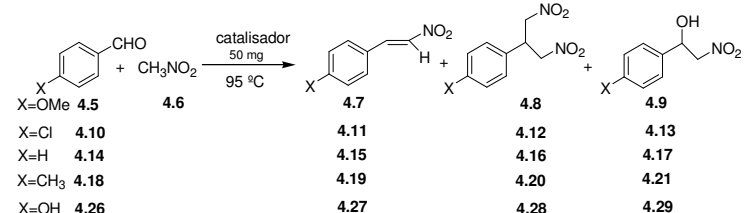


**4.24**



**4.24Me**

---



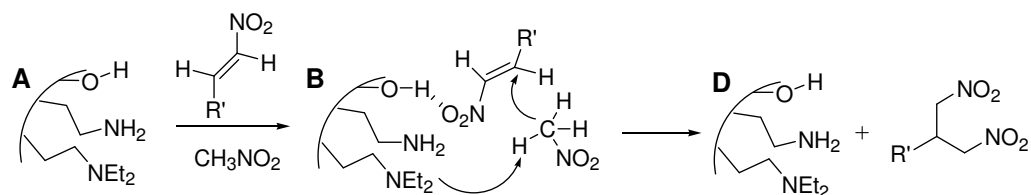
X=OMe **4.5**      **4.6**      catalisador 50 mg      95 °C      **4.7**      **4.8**      **4.9**  
 X=Cl **4.10**      **4.11**      **4.12**      **4.13**  
 X=H **4.14**      **4.15**      **4.16**      **4.17**  
 X=CH<sub>3</sub> **4.18**      **4.19**      **4.20**      **4.21**  
 X=OH **4.26**      **4.27**      **4.28**      **4.29**

Entrada	Material aminofuncionalizado	Aldeído	Tempo(h)	Conversão %	Distribuição produtos(%) <sup>a</sup>		
					alceno	dinitro	nitroalcool
0	<b>2.57</b>	<b>4.5</b>	19	84	99( <b>4.7</b> )	1( <b>4.8</b> )	-( <b>4.9</b> )
1	<b>4.24</b>	<b>4.5</b>	4	95	85( <b>4.7</b> )	12( <b>4.8</b> )	3( <b>4.9</b> )
2	<b>4.24</b>	<b>4.10</b>	6	95	87( <b>4.11</b> )	7( <b>4.12</b> )	6( <b>4.13</b> )
3	<b>4.24</b>	<b>4.14</b>	3	99	86( <b>4.15</b> )	11( <b>4.16</b> )	3( <b>4.17</b> )
4	<b>4.24</b>	<b>4.18</b>	5	95	84( <b>4.19</b> )	11( <b>4.20</b> )	5( <b>4.21</b> )
5	<b>4.24</b>	<b>4.26</b>	4	93	81( <b>4.27</b> )	16( <b>4.28</b> )	3( <b>4.29</b> )
6	<b>4.24Me</b>	<b>4.5</b>	48	56	100( <b>4.7</b> )	-( <b>4.8</b> )	-( <b>4.9</b> )

<sup>a</sup>Determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN.

A razão para o sucesso catalítico de **4.24** pode também estar relacionada com a funcionalidade da amina (**4.22**) que é provavelmente flexível o suficiente para permitir proximidade entre os grupos amina e os silanóis e ocorrer cooperatividade entre estes grupos<sup>21</sup>. Relativamente à selectividade para o nitroalceno, constatou-se que este catalisador **4.24** apresenta pior resultado que o nosso melhor anterior **2.57**, originando uma quantidade maior do derivado dinitro, para todos os aldeídos aromáticos estudados. Esta diferença pode ser explicada pela existência de grupos amina terciários na estrutura do novo catalisador, que auxiliam na abstracção do protão no nitrometano **4.6**, favorecendo a adição de Michael ao nitroalceno formado<sup>18</sup> (Esquema 4.7). Para terminar, resta comentar que o catalisador **4.24Me** apesar de apresentar óptima selectividade para o nitroalceno (100% para **4.5**) apresenta a reacção mais lenta (48 horas).

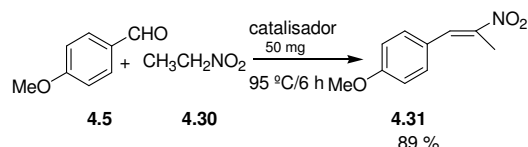
## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação



ESQUEMA 4.5

Neste caso o nitroalceno activado pelos locais ácidos da superfície do catalisador (**A** e **B**, Esquema 4.5), reage por adição de tipo Michael com uma molécula do nitroalcano, já activada por esses grupos amina terciários (**B**), para dar o produto desejado, 1,3-dinitroalcano (**D**), regenerando-se o catalisador<sup>18</sup>.

A actividade catalítica de **4.24** foi ainda explorada usando o anisaldeído (**4.5**) e o nucleófilo menos activo nitroetano<sup>40</sup> (**4.30**). Neste caso o catalisador **4.24** também mostrou actividade, obtendo-se exclusivamente um produto o nitroalceno com estereoquímica *E*<sup>41,42</sup> (**4.31**) isolado com 89 % de rendimento (Esquema 4.6).



ESQUEMA 4.6

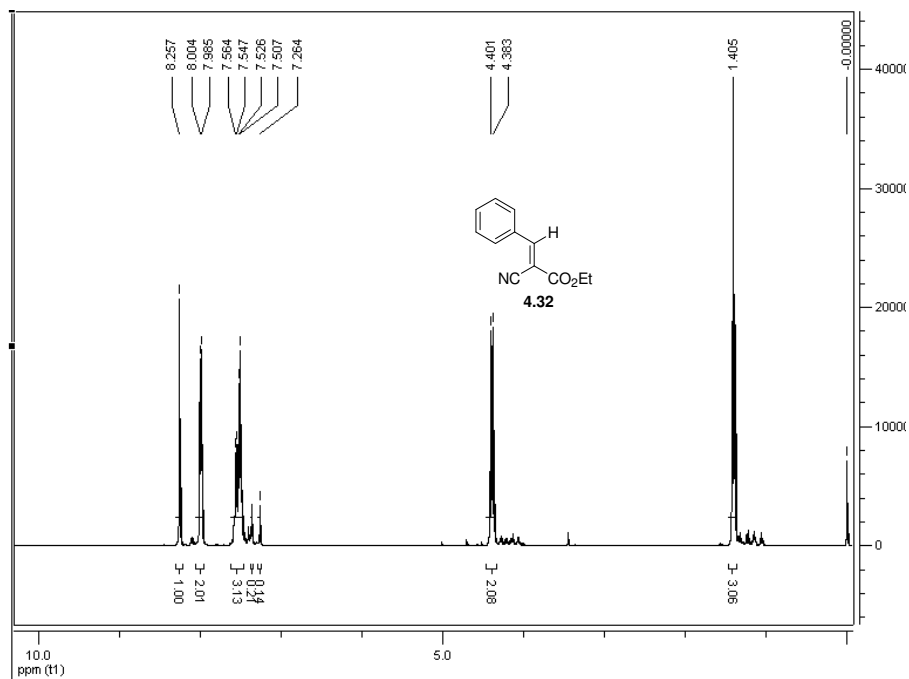
A reutilização foi tentada em ensaios consecutivos usando o *p*-anisaldeído como substrato e o nitrometano. Porém a primeira reutilização mostrou apenas 29% de conversão ao fim de 6 horas de reacção, indicando que ocorreu alguma desactivação do catalisador. Este catalisador utilizado foi analisado por espectroscopia de infravermelho, mostrando duas novas bandas finas a 1384 e 1558  $\text{cm}^{-1}$ , provavelmente devido a presença de grupos nitro na sua estrutura, retidos no material em resultado de uma primeira reacção.

### 4.3.2.2 Condensação de Knoevenagel

A condensação de Knoevenagel requiere o mesmo tipo de activação ácido-base que a condensação nitroaldólica, mas mecanisticamente envolve espécies um pouco diferentes e os produtos formados são menos reactivos que os nitroalcenos. Estes factos levaram-nos a experimentar o novo catalisador de gel de sílica com polietilenimina immobilizada **4.24** na condensação de cianoacetato de etilo (**3.19**) com vários aldeídos (**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18** e **4.37**, **4.39**, **4.41**, **4.43**, **4.45** e **4.47**) (tabela 4.5).

As condensações de Knoevenagel destes aldeídos aromáticos e cianoacetato de etilo (**4.32**), usaram inicialmente etanol como solvente, tendo sido realizadas a baixa temperatura (43°C), obtendo-se etilcianamatos como produtos. As reacções foram controladas por GC-FID e o produto foi isolado por filtração e lavagem com clorofórmio, para recuperação do catalisador. O filtrado depois de evaporado e lavado com hexano frio, foi analisado

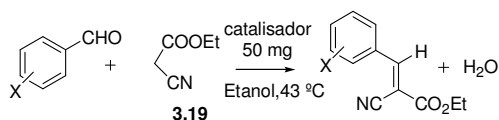
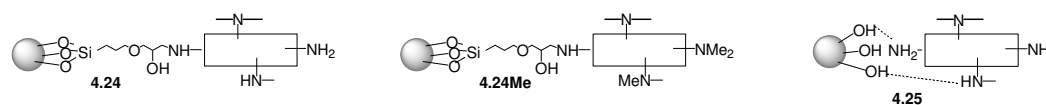
por  $^1\text{H}$  RMN. A título de exemplo é mostrado na figura 4.4 um espectro de RMN protónico do produto obtido da condensação Knoevenagel do benzaldeído (4.5) com o cianoacetato de etilo (3.19).



**FIGURA 4.4-** Espectro de RMN protónico do produto obtido da condensação Knoevenagel do benzaldeído (4.5) com o cianoacetato de etilo (3.19).

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

**Tabela 4.5-** Resultados obtidos da reacção de condensação Koevenagel de aldeídos (**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18** e **4.36**, **4.38**, **4.40**, **4.42**, **4.44** e **4.46**) com cianoacetato de etilo (**3.19**) com catalisadores de matrizes inorgânicas amino funcionalizadas <sup>a</sup>.



Entrada	Material aminofuncionalizado	Aldeído	Tempo(h)	Rendimento % <sup>b</sup>	Produto/ p.de fusão(lit.)°C
1	<b>4.24</b>	<b>4.14</b> 	1.5	97	<b>4.32</b> /46-47(49-50) <sup>c</sup>
2 <sup>d</sup>	<b>4.24</b>	<b>4.14</b> 	5	96	<b>4.32</b> /45-47
3 <sup>e</sup>	<b>4.24</b>	<b>4.14</b> 	4	96	<b>4.32</b> /46-48
4 <sup>f</sup>	<b>4.24</b>	<b>4.14</b> 	2	98	<b>4.32</b> /45-48
5 <sup>g</sup>	<b>4.24</b>	<b>4.14</b> 	2	98	<b>4.32</b> /45-48
6	<b>4.24</b>	<b>4.5</b> 	1.5	95	<b>4.33</b> /79-80 (79-81) <sup>c</sup>
7	<b>4.24</b>	<b>4.10</b> 	2.5	96	<b>4.34</b> /87-88(89-90) <sup>c</sup>
8	<b>4.24</b>	<b>4.18</b> 	3	99	<b>4.35</b> /89-91(90-92) <sup>c</sup>
9	<b>4.24</b>	<b>4.36</b> 	1	99	<b>4.37</b> /166-167(170-171) <sup>c</sup>
10	<b>4.24</b>	<b>4.38</b> 	3	98	<b>4.39</b> /73-76(73-74) <sup>c</sup>
11	<b>4.24</b>	<b>4.40</b> 	2	98	<b>4.41</b> /152-153(155-157) <sup>h</sup>
12	<b>4.24</b>	<b>4.42</b> 	1	97	<b>4.43</b> /91(89-91) <sup>c</sup>
13	<b>4.24</b>	<b>4.44</b> 	3	98	<b>4.45</b> /137-138(135-137) <sup>c</sup>
14	<b>4.24</b>	<b>4.46</b> 	4	84	<b>4.47</b> /-
15	<b>4.25</b>	<b>4.14</b> 	7.5	97	<b>4.33</b> /-
16	<b>4.25</b>	<b>4.14</b> 	13.5	97	<b>4.33</b> /-

<sup>a</sup> Condições de reacção: aldeído (5.2 mmol), cianoacetato de etilo (5.2 mmol), etanol(6 mL), catalisador 50 mg, 43 °C;<sup>b</sup> rendimento isolado;<sup>c</sup> ver referência <sup>43</sup>; <sup>d</sup> tolueno como solvente; <sup>e</sup> temperatura ambiente; <sup>f</sup> 1<sup>a</sup> reutilização do catalisador da entrada 2; <sup>g</sup> 2<sup>a</sup> reutilização do catalisador da entrada 2; <sup>h</sup> Ver referência <sup>31</sup>.

O catalisador **4.24** mostrou-se ser muito eficiente para a síntese de  $\alpha$ -cianocinamatos. A reacção prossegue rapidamente sob condições muito suaves e, em alguns casos, o produto começou logo no início a precipitar do meio reaccional. Para além disso, este sistema catalítico apresenta a grande vantagem dos produtos poderem ser obtidos

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

por simples evaporação do solvente, após filtração do catalisador, com elevada pureza, como foi observado através da avaliação do seu espectro de RMN e ponto de fusão. A experiência correspondente a um branco, sem catalisador, com benzaldeído e cianoacetato de etilo originou ao fim de 4 horas de reacção, apenas 21% de conversão.

Quando efectuámos a reacção à temperatura ambiente esta foi completa, embora um pouco mais lenta (entrada 3). A análise dos produtos mostrou ainda que a reacção se deu de forma estereoselectiva, originando exclusivamente o isómero *E*. A alteração para um solvente apolar, o tolueno, produziu uma reacção mais lenta, relativamente à utilização do etanol, o que pode ser indicativo de uma estabilização dos estados de transição por solventes mais polares<sup>22</sup>. Outra vantagem do uso deste catalisador é que a reutilização poder ser efectuada sem perda de actividade catalítica (entradas 4 e 5). Usando as melhores condições de reacção, verificou-se que a eficiência catalítica do **4.24** foi também elevada para outros aldeídos aromáticos substituídos (entradas 6 a 11). Os aldeídos heteroaromáticos originaram também os produtos correspondentes com bons resultados (entradas 12 e 13). Com cinamaldeído (entrada 14) a reacção cessa depois de 4 horas e é isolado produto com estereoquímica *E,E*<sup>44</sup>, acompanhado de pequena quantidade de reagente partida.

Quando se analisou o catalisador recuperado destas reacções por espectroscopia de infravermelho, constatou-se que apareceram novas bandas de intensidade média com 1743 e 702 cm<sup>-1</sup>, que não se relacionaram com o processo de desactivação descrito na literatura (por formação de ligação amida entre os grupos amina do catalisador e o cianoacetato de etilo a que corresponde a uma banda de mais baixa frequência, 1690 cm<sup>-1</sup>)<sup>45,46</sup>. No nosso caso, a desactivação pareceu ser causada pelo produto de reacção, uma vez que ao colocarmos em contacto uma nova amostra de catalisador com o produto **4.47**, a análise posterior de IV revelou o aparecimento de novas bandas a 1741 e 702 cm<sup>-1</sup>. O valor obtido da banda do espectro de IV do catalisador desactivado (1743 cm<sup>-1</sup>) é próximo da banda do grupo carbonilo do cianoacetato no espectro de IV (1755 cm<sup>-1</sup>)<sup>46</sup>, o que pode indicar que esta molécula também participa no processo de desactivação.

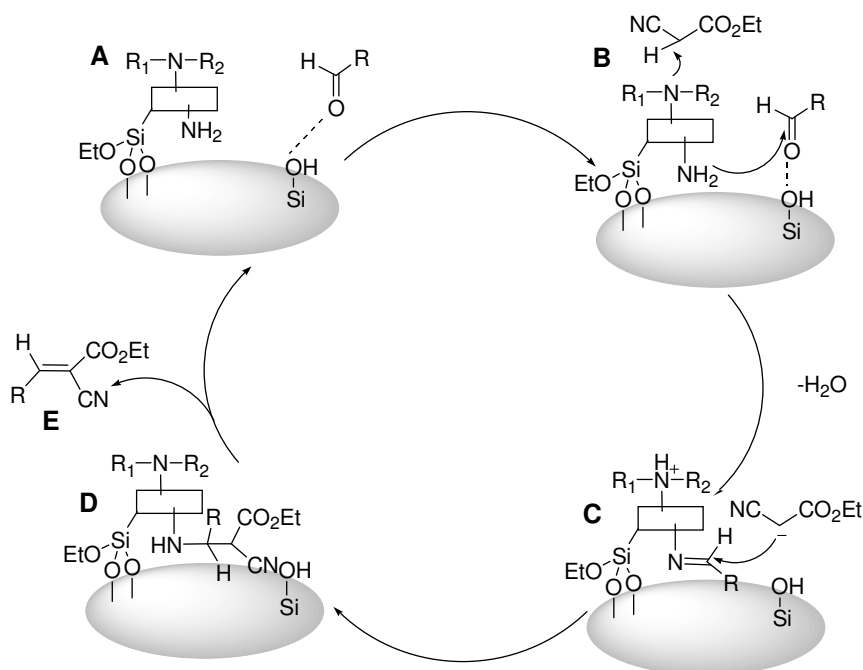
A possibilidade de existir alguma actividade catalítica pela polietilenimina adsorvida no gel de sílica foi averiguada realizando a reacção usando como catalisador **4.25**, obtendo-se ao fim de 7 horas de reacção 97% de produto **4.33** (entrada 15). Este valor corresponde a uma eficiência catalítica bem inferior à do catalisador **4.24**, com polietilenimina ligada covalentemente. A diferença tornou-se ainda mais evidente quando se efectuou uma experiência de reutilização em que para obter 97% de rendimento foi necessário 13.5 horas de reacção (entrada 16).

As simples comparações com outros sistemas baseados em materiais de sílica, nomeadamente materiais mesoporosos, podem levar a conclusões, uma vez que diferenças em condições de reacção, como o solvente e temperatura de reacção, pode conduzir a conclusões incorrectas. Porém, tomando em consideração o mesmo substrato e analisando a conversão do substrato versus tempo de reacção, o nosso catalisador **4.24** pode ser mais activo que 1,8-bis(dimetilaminonaftaleno) fixado em gel de sílica<sup>22</sup>, SBA-15 mesoporoso funcionalizada com grupo

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

aminopropilo<sup>20</sup> ou MCM-41 aminofuncionalizada<sup>47</sup>, mas parece um pouco menos activa que AIMCM-41 aminopropilfuncionalizada<sup>48</sup>.

Para melhor compreender as reacções catalisadas por polietilenimina imobilizada em gel de sílica vai ser analisado o mecanismo proposto para estas reacções (Esquema 4.7). Neste mecanismo pode ser visualizado os diferentes grupos amina e silanóis do catalisador a trabalhar cooperativamente<sup>48-51</sup>. Na superfície do catalisador o grupo aldeído é activado por grupos silanóis (**A**) favorecendo o ataque do grupo amina primário (NH<sub>2</sub>) (**B**), formando a imina correspondente (**C**). Sendo também possível que a presença de grupos amina secundários no catalisador proporciona a hipótese de activação de ião iminio. Por outro lado uma estrutura catalítica contendo aminas terciárias promove a abstracção de um protão no cianoacetato de etilo. O ataque deste anião à imina, seguido de eliminação de protão (**D**), origina o produto e regenera o catalisador (**E**).



ESQUEMA 4.7

### 4.3.2.3 Reacções de condensação com salicilaldéidos

Em secções anteriores (secção 4.4.1, 4.4.2), descrevemos a aplicação do nosso catalisador heterogéneo de gel de sílica com polietilenimina imobilizada (**4.24**) a reacções de condensação nitroaldólica e Knoevenagel com excelentes resultados. Na continuação do nosso projecto decidiu-se investigar o uso deste novo catalisador heterogéneo na reacção de derivados de salicilaldeído com compostos contendo um grupo metileno activado (como



o etilo cianoacetato e o malonitrilo)<sup>52-54</sup>. Seleccionando as condições de reacção apropriadas, o esperado produto de adição ao composto carbonilo cicliza a compostos da família dos cromenos<sup>55,56</sup>. Desta classe destacamos dois tipos bastante importantes: *4H*-cromenos (*4H*-1-benzopiranos) e *2H*-cromenos cujos esqueletos estruturais estão representados na figura 4.5.

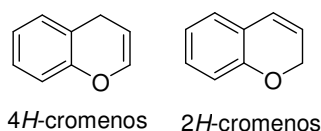


FIGURA 4.5- Esqueleto estrutural de *4H*-cromenos (*4H*-1-benzopiranos) e *2H*-cromenos

O nosso interesse nesta classe de compostos baseia-se na sua extensa aplicabilidade em áreas diversificadas, como por exemplo, em pigmentos<sup>57</sup>, cosméticos<sup>57</sup> e produtos agroquímicos<sup>58</sup>. Para além disso, os cromenos são uma família de compostos que ocorrem naturalmente nas plantas, vegetais e frutos<sup>59</sup>, tendo também uma grande utilidade como agentes biologicamente activos<sup>60-64</sup>, apresentando propriedades, anti-cancerígenas, diuréticas, espasmolíticas, anti-coagulantes e anti-anafiláticas<sup>60-64</sup>. Análogos sintéticos têm sido desenvolvidos ao longo dos anos e empregues como produtos farmacêuticos, incluindo anti-fúngicos<sup>65</sup>, anti-microbianos<sup>66</sup>, constituindo mesmo compostos de elevada importância na área da química medicinal. Recentemente, foi descoberto um dos compostos mais promissores desta classe de moléculas o 2-amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-*4H*-cromene-3-carboxilato de etilo (conhecido por HA 14-1)<sup>67,68</sup>, figura 4.6.

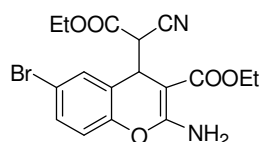
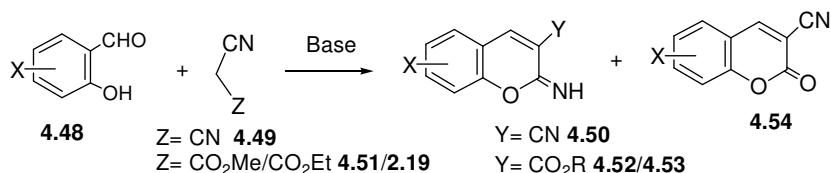


FIGURA 4.6- 2-Amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-*4H*-cromene-3-carboxilato de etilo(HA 14-1).

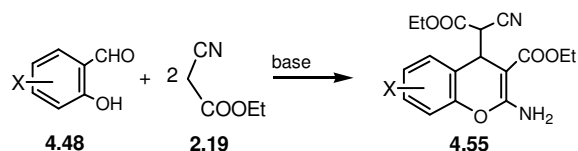
A reacção de malonitrilo (**4.49**) com salicilaldeídos (2-hidroxibenzaldeídos, **4.48**) produz derivados de iminocumarinas (**4.50**). Em contraste, quando se utilizam ésteres de cianoacetato (**4.51** e **2.19**) como nucleófilos não se obtém apenas o derivado de iminocumarina (**4.52** e **4.53**) mas também as cumarinas (**4.54**), dependendo da natureza do substituinte no salicilaldeído<sup>55,56</sup> (Esquema 4.8).



ESQUEMA 4.8

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

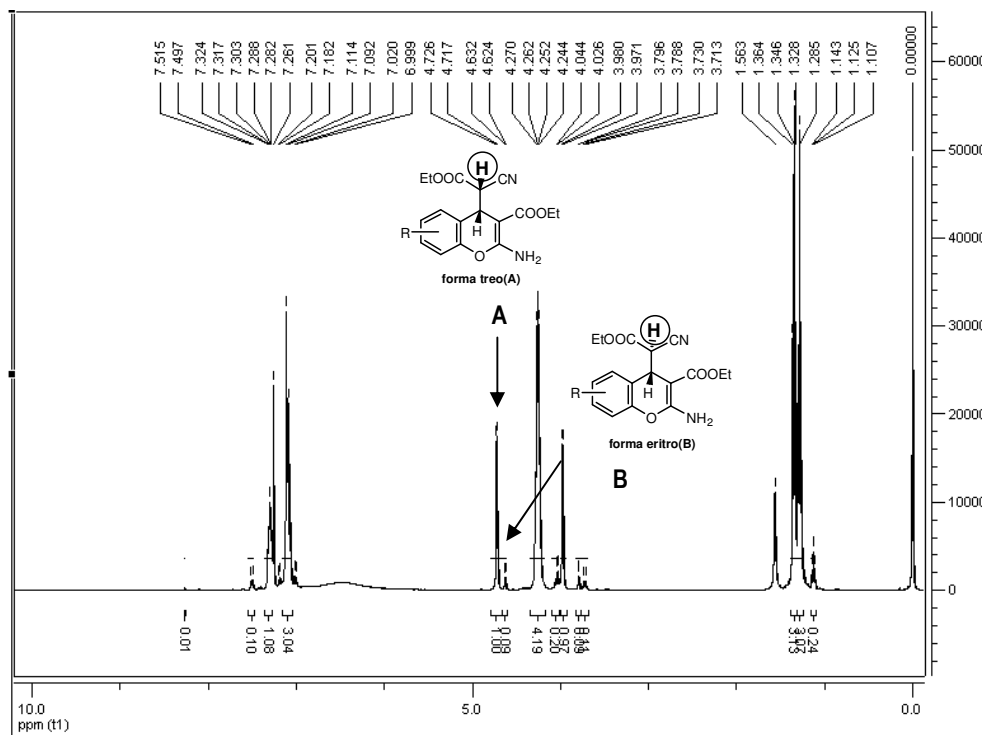
Quando se utiliza um excesso do éster do ácido cianoacético (no caso do cianoacetato de etilo **2.19**) na presença de catalisadores um processo de dupla adição ocorre e obtêm-se derivados de 2-amino-4*H*-cromenos **4.55** (Esquema 4.9)<sup>69-73</sup>.



ESQUEMA 4.9

Este tipo de compostos tem dois centros quirais, logo existem como uma mistura de diastereoisómeros *treo* e *eritro*. Devido à importância biológica já referida deste tipo de compostos, é útil dispor de um método simples e prático para preparar estas estruturas e, não menos importante, alcançar a selectividade para um par destes diastereoisómeros. Consequentemente, fomos experimentar o catalisador de gel de sílica-polietilenimina<sup>74</sup>, na condensação de salicilaldeídos com derivados de ácido cianoacético.

A condensação de diferentes 2-hidroxibenzaldeídos com cianoacetato de etilo, catalisada por gel de sílica polietilenimina **4.24**, originou derivados de 2-amino-4*H*-cromenos (como misturas de isómeros *treo*(A) e *eritro*(B) com bons rendimentos (tabela 4.6). O processo de isolamento consistiu apenas na filtração do catalisador e evaporação do solvente. O produto obtido foi analisado por RMN. Como exemplo, é mostrada na figura 4.7 um espectro de RMN do produto obtido da reacção de salicilaldeído(**4.55**) com cianoacetato de etilo(**2.19**).

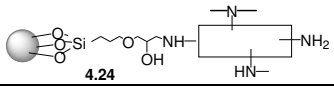


**FIGURA 4.7-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  EM  $\text{CDCl}_3$  do produto obtido da reacção a  $43^\circ\text{C}$ , em etanol, de salicaldeído(4.56) com cianoacetato de etilo(2.19), com catalisador 4.24, no espectro foram assinalados alguns sinais característicos de cada um dos produtos diastereoisoméricos A(*treo*) e B(*eritro*).

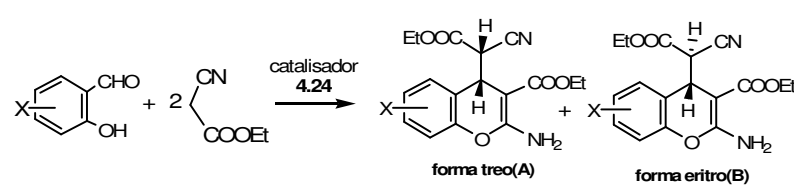
## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

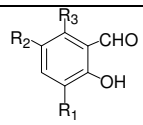
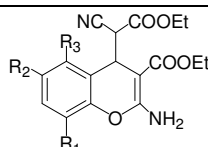
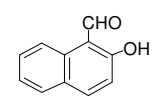
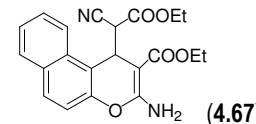
**Tabela 4.6-** Resultados para a actividade catalítica de catalisador sílica polietilenimina **4.24** na condensação 2-hidroxialdeídos (**4.82**, **4.84**, **4.86**, **4.88** e **4.90** e **4.92**) com cianoacetato de etilo (**2.19**) a 43 °C, em etanol

a.



4.24



Entrada	2-Hidroxialdeído	Solvente	Tempo (h)	Produto <sup>b</sup>	Rendim. isolado%	Razão A/ B <sup>c</sup>
						
1	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.56</b> )	etanol	3.5	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.57</b> )	99	92/8
2	R <sub>1</sub> =OMe, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.58</b> )	etanol	4.5	R <sub>1</sub> =OMe, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.59</b> )	98	94/6
3	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =H; R <sub>2</sub> =Br ( <b>4.60</b> )	etanol	4.5	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =H; R <sub>2</sub> =Br ( <b>4.61</b> )	97	94/6
4	R <sub>1</sub> =OMe; R <sub>2</sub> =H; R <sub>3</sub> =Br ( <b>4.62</b> )	etanol	4.5	R <sub>1</sub> =OMe; R <sub>2</sub> =H; R <sub>3</sub> =Br ( <b>4.63</b> )	99	50/50
5	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =H; R <sub>2</sub> =NO <sub>2</sub> ( <b>4.64</b> )	etanol	5	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =H; R <sub>2</sub> =NO <sub>2</sub> ( <b>4.65</b> )	99	95/5
6	 ( <b>4.66</b> )	etanol/ tolueno (6/1)	23	 ( <b>4.67</b> )	80	93/7
7 <sup>d</sup>	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.56</b> )	etanol	5	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.57</b> )	93	69/31

<sup>a</sup> Condições da reacção: Aldeído (5 mmol), cianoacetato de etilo (10 mmol), etanol (6 mL), catalisador **4.24** (50mg), 43°C.

<sup>b</sup> O produto foi caracterizado por análise <sup>1</sup>H NMR e por comparação com dados da literatura.

<sup>c</sup> Determinado por espectro de RMN protónico do produto isolado R=A(*threo*)/B(*eritro*).

<sup>d</sup> O catalisador foi peperidina

Os resultados mostraram que vários 2-amino-4H-cromenos podem ser facilmente preparados com excelentes rendimentos usando como catalisador gel de sílica polietilenimina **4.24** e etanol como solvente. A única excepção é o 2-hidroxi-1-naftaldeído (**4.66**) que produziu o correspondente 2-amino-4H-cromeno (**4.67**) com bom rendimento, embora necessitando de um tempo mais longo de reacção. Neste caso, o aumento do tempo reaccional, pode estar relacionado com a necessidade de usar o tolueno como co-solvente de forma a conseguir a solubilização do reagente.

Quando experimentámos a reacção catalisada de salicilaldeído (**4.56**) mas apenas com um equivalente do cianoacetato de etilo (**3.19**), continuámos a obter o 2-amino-4H-cromeno (**4.57**), o que significa que a segunda adição é mais favorável que a primeira<sup>75</sup>.

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

Uma experiência sem catalisador, que designámos de branco, em condições idênticas à entrada 1 da tabela 4.8, mostrou que ao fim de 5 horas de reacção só foi alcançado 18% de conversão, o que significou que embora muito mais lenta a reacção não catalisada também é possível. Também se obteve conversão completa na reacção não catalisada durante 48 horas. Outra vantagem significativa deste sistema catalítico é a obtenção de um produto final com predominância de um dos dois diastereoisómeros possíveis, o que apenas foi registado no caso em que usaram peneiros moleculares 3Å<sup>70</sup>. A única excepção encontrada foi no caso do 6-bromo-3-metoxi-2-hidroxibenzaldeído (**4.62**)<sup>76</sup> em que se obteve uma mistura equimolar dos diastereoisómeros, o que pode ter sido devido à presença volumosa do átomo de bromo próximo da posição 4 do cromeno. Ao analisarmos os espectros de RMN protónicos dos nossos produtos obtidos (**4.57**, **4.59**, **4.61**, **4.63**, **4.65** e **4.67**), constatou-se que o produto **4.57** mostrava os sinais para os prótons H<sub>a</sub> e H<sub>b</sub> a 3.98 e 4.72, respectivamente e uma constante de acoplamento de 3.6 Hz. A similaridade dos desvios químicos observados nos nossos produtos (**4.59**, **4.61**, **4.63**, **4.65** e **4.67**) com estes valores, fez -nos presumir que o mesmo diastereoisómero estaria presente em maior quantidade para os outros 2-amino-4*H*-cromenos (**4.59**, **4.61**, **4.63**, **4.65** e **4.67**)<sup>71</sup>. É de salientar que o composto **4.59 A** (forma *treo* predominante) é o composto conhecido por HA14-1.

De forma a identificar o diastereoisómero maioritário foi efectuada a caracterização por raio X do produto (**4.57**) (Figura 4.8) e mostrou que o composto predominante existe na forma *treo* com configuração (S,S)

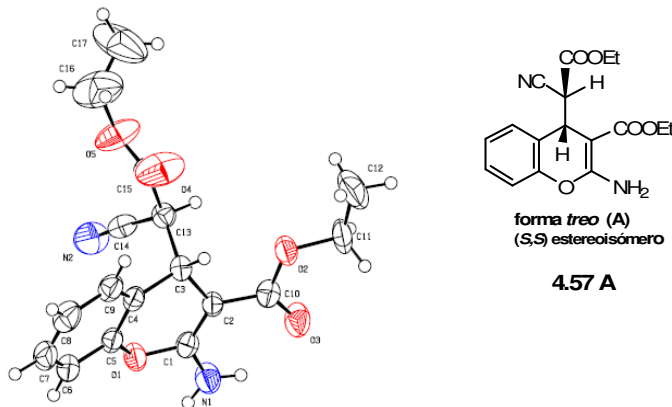


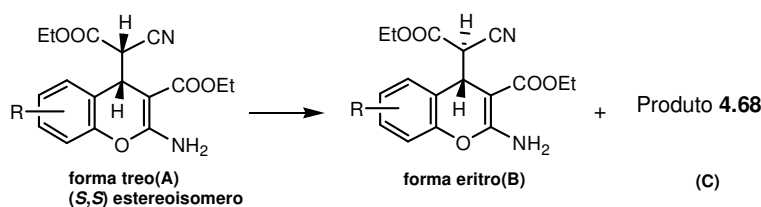
Figura 4.8- Caracterização por Raio-X do produto 2-amino-4*H*- cromeno(**4.83**).

Curiosamente com outros catalisadores sólidos descritos a forma que prevalece neste tipo de reacções é a forma *eritro*<sup>76,77</sup>.

A avaliação deste sistema catalítico foi ainda efectuada por comparação com um catalisador clássico desta reacção, a piperidina, na condensação de salicilaldeído com cianoacetato de etilo (entrada 7). Depois de 5 horas de reacção foi isolado o 2-amino-4*H*-cromeno (**4.57**) com 93 % de rendimento, mas com uma diastereosseletividade muito mais baixa (69 A/31 B).

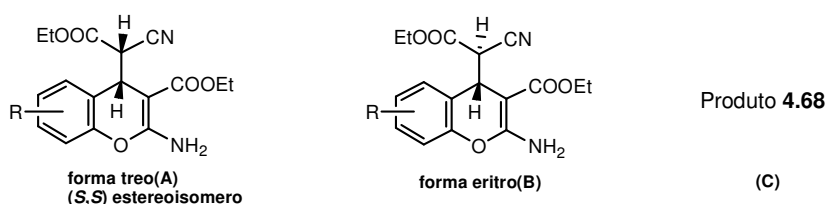
## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

Outro aspecto importante observado para estes 2-amino-4*H*-cromenos é que eles facilmente isomerizam<sup>76,77</sup>, até mesmo no tubo de RMN (Esquema 4.10).



Este processo de isomerização foi por nós estudado deixando a mistura inicial em clorofórmio deuterado e analisando por RMN ao longo do tempo (tabela 4.7).

**Tabela 4.7-** Resultados para a isomerização de 2-amino-4*H*-cromeno (**4.57**, **4.59** e **4.67**) no tubo de RMN<sup>a</sup>.



2-amino-4 <i>H</i> -cromeno	A/B/C	A/B/C (inicial)	A/B/C (24 horas)	A/B/C (48 horas)
<b>4.57</b>		92/8/0	77/15/8	62/26/12
<b>4.59</b>		94/6/0	55/21/24	55/19/26
<b>4.67</b>		93/7/0	84/6/10	74/15/11

<sup>a</sup> Na tabela como exemplo apenas um estereoisómero da forma threo é mostrado.

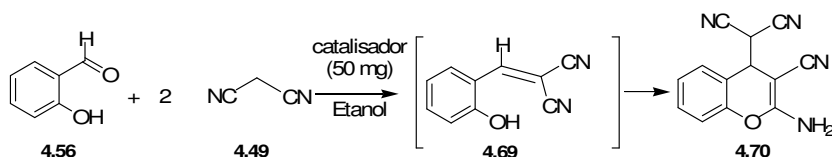
Para todos os três 2-amino-4*H*-cromenos observámos uma conversão lenta da forma treo na eritro. Este processo pareceu ser mais rápido para o cromeno **4.59** que para o cromeno **4.57** e **4.67**. Em adição observámos o aparecimento de um terceiro composto na mistura reaccional que não pode ser identificado.

Para além do cianoacetato de etilo foram experimentados outros compostos metilénicos activos, como malonitrilo, acetoacetatos, malonato de etilo e cianoacetamidas para a condensação com salicilaldeídos.

A reacção de condensação de salicilaldeído (**4.56**) com malonitrilo (**4.49**) (Esquema 4.11)<sup>70</sup>, usando o nosso catalisador **4.24**, foi extremamente rápida a 43°C em etanol, e ao fim de 1 hora já se havia obtido o produto com 99 % de rendimento. Porém, quando realizámos a experiência correspondente ao branco sem catalisador constatámos que, surpreendentemente, se obtinham resultados idênticos, concluindo que no caso do nucleófilo malonitrilo (**4.49**)

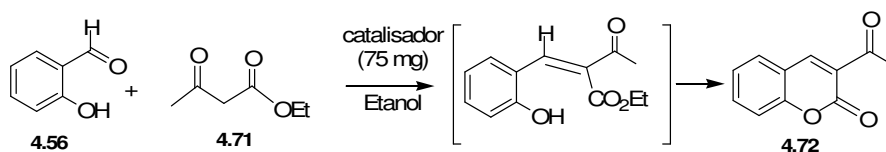
## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

não é necessário o uso de catalisador para a realização da reacção, alcançando-se resultados idênticos em termos de velocidade e rendimento.



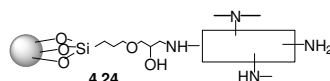
ESQUEMA 4.11

A reacção de condensação de salicilaldeído com acetoacetatos (Esquema 4.12, exemplificado para o acetoacetato de etilo (4.71) e salicilaldeído (4.56)<sup>78</sup> (nucleófilos menos activos) necessitou de uma temperatura mais elevada (80 °C), sendo possível obter os produtos respectivos (4.72 e 4.73) com rendimentos razoáveis, embora com tempos de reacção longos (Tabela 4.8).



ESQUEMA 4.12

**Tabela 4.8-** Resultados para a actividade catalítica de catalisador sílica polietilenimina **4.24** na condensação 2-hidroxialdeídos (**4.56**, **4.86**) com acetoacetato de etilo (**4.71**) a 80 °C, em etanol<sup>a</sup>.



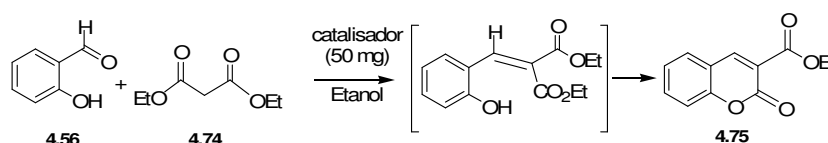
Entrada	2-Hidroxialdeído	Acetoacetato	Tempo (h)	Produto <sup>b</sup>	Rendimento isolado%
1		De etilo(4.71)	49		60
3		De etilo(4.71)	60.5		73

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

<sup>a</sup> Condições da reacção: Aldeído (5 mmol), cianoacetato de etilo (5 mmol), etanol (16 mL), catalisador **4.24** (75mg), 80°C.

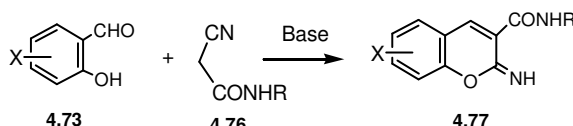
<sup>b</sup> O produto foi caracterizado por análise <sup>1</sup>H NMR e por comparação com dados da literatura.

Quando se tentou realizar a reacção de salicilaldeído (**4.56**) com o ainda menos activo malonato de etilo (**4.74**), verificou-se que nem o aumento de temperatura, nem o aumento do tempo de reacção para a 48 horas, permitiu a obtenção do produto esperado **4.75** (Esquema 4.13)<sup>79</sup>, recuperando-se apenas no final o catalisador e o reagente na totalidade.



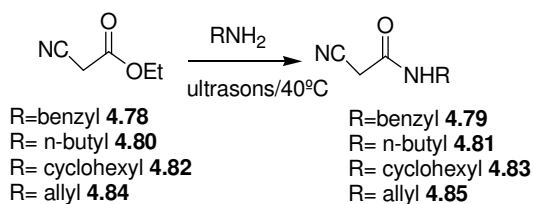
ESQUEMA 4.13

A condensação de hidroxialdeídos (**4.48**) com cianoacetamidas (**4.76**) origina 2-imino-2H-cromeno-3-carboxamidas (**4.77**) (Esquema 4.14) com propriedades interessantes como inibidores de quinase tirosina p60 ou p56<sup>80</sup>. Para estas reacções o catalisador mais descrito é a piperidina<sup>55,81-84</sup>, embora seja possível encontrar referências à utilização de hidrogenocarbonato<sup>85</sup> ou radiação de microondas<sup>86</sup>. Na continuação do nosso trabalho resolveu-se realizar esta reacção usando o catalisador de sílica polietilenimina **4.24**.



ESQUEMA 4.14

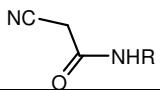
Para além da cianoacetamida não substituída adquirida comercialmente, sintetizámos um conjunto diversificado de compostos desta classe (Esquema 4.15)<sup>87</sup> para utilizar como nucleófilos nesta reacção, cujos resultados obtidos se encontram descritos na tabela 4.9.



ESQUEMA 4.15



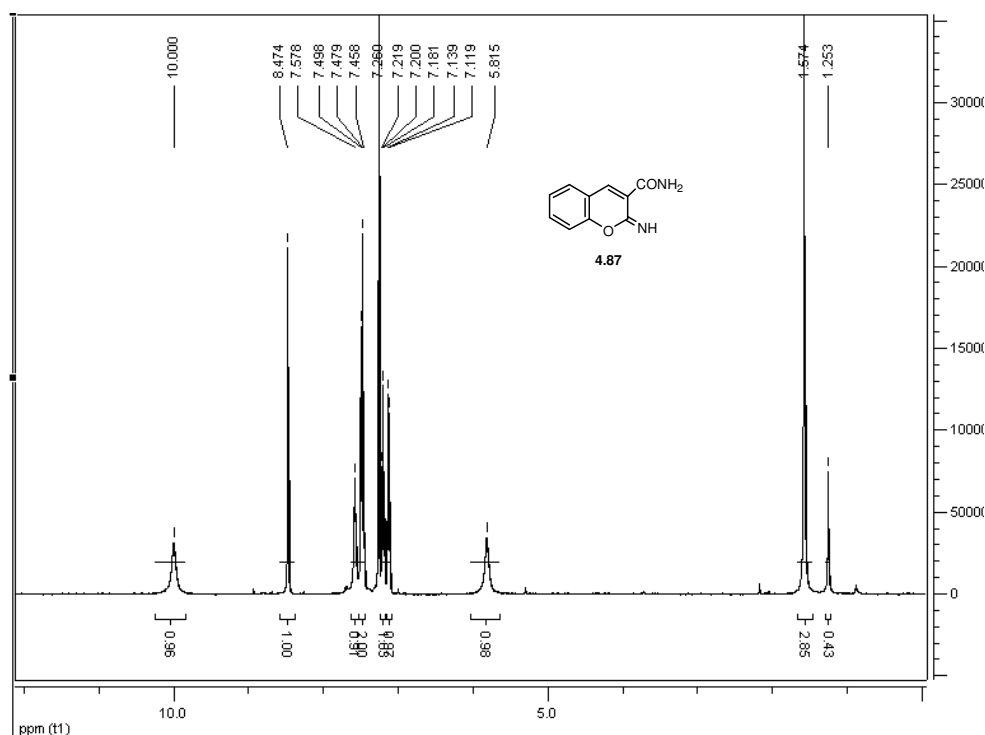
**Tabela 4.9-** Resultados para a preparação de *N*-substituídas-2-cianoacetamidas (**4.79,4.81,4.82,4.83**) a 40 °C por irradiação de ultrasons<sup>a</sup>.

Entrada	Amina NH <sub>2</sub> R	Tempo (h)	Cianoacetamida 	Rendimento isolado% <sup>b</sup>
1	R=benzyl <b>4.78</b>	64	R=benzyl <b>4.79</b>	85
2	R= n-butyl <b>4.80</b>	88	R= n-butyl <b>4.81</b>	78
3	R= cyclohexyl <b>4.82</b>	88	R= cyclohexyl <b>4.83</b>	66
4	R= allyl <b>4.84</b>	90	R= allyl <b>4.85</b>	68

<sup>a</sup> Condições da reacção: cianoacetato de etilo (20 mmol), amina (20 mmol), ultrasons 40°C; <sup>b</sup> O produto foi caracterizado por análise <sup>1</sup>H NMR e por comparação com dados da literatura.

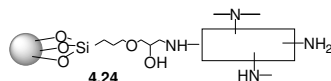
Quando aplicámos o nosso catalisador sílica polietilenimina **4.24** a esta reacção de condensação de salicilaldeído (**4.56**) com cianoacetamidas (**4.79, 4.81, 4.83, 4.85 e 4.86**) obteve-se principalmente um produto. A comparação dos sinais obtidos no espectro resultante da análise por RMN protónico do produto com espectros descritos na literatura<sup>55,86,88</sup> permitiu-nos identificar os produtos obtidos com iminocumarinas (**4.87-4.91**) (tabela 4.10).

Na figura 4.9 é mostrado um exemplo do espectro de iminocumarina (**4.87**) da reacção de salicilaldeído (**4.56**) com cianoacetamida (**4.86**).


**FIGURA 4.9-** Espectro de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do produto iminocumarina (**4.87**) da reacção de salicilaldeído(**4.56**) com cianoacetamida(**4.86**).

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

**Tabela 4.10-** Resultados para a actividade catalítica de catalisador sílica polietilenimina **4.24** na condensação do salicilaldeído (**4.82**) com várias cianoacetamidas (**4.79**, **4.81**, **4.83**, **4.85** e **4.86**) a 43 °C, em etanol<sup>a</sup>.



Entrada	Cianoacetamida	Tempo (h)	Produto <sup>b</sup>	Rendimento isolado%
1	R=H <b>4.86</b>	29	R=H <b>4.87</b>	99
2	R=benzyl <b>4.79</b>	64	R=benzyl <b>4.88</b>	92
3	R= n-butyl <b>4.81</b>	88	R= n-butyl <b>4.89</b>	99
4	R= cyclohexyl <b>4.83</b>	88	R= cyclohexyl <b>4.90</b>	92
5	R= allyl <b>4.85</b>	90	R= allyl <b>4.91</b>	99

<sup>a</sup> Condições da reacção: Aldeído (2.6 mmol), cianoacetamida (2.6 mmol), etanol (16 mL), catalisador **4.24** (25mg), 43°C.

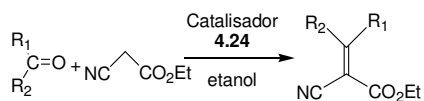
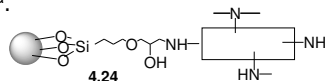
<sup>b</sup> O produto foi caracterizado por análise de <sup>1</sup>H NMR e por comparação com dados da literatura.


A reacção do salicilaldeído com cianoacetamidas (**4.79**, **4.81**, **4.83**, **4.85** e **4.86**) originaram excelentes rendimentos de iminocumarinas (**4.87-4.91**), no entanto a reacção é consideravelmente mais lenta que com o cianoacetato de etilo. De entre as várias cianoacetamidas destacamos a cianoacetamida (**4.86**) não substituída que produziu a reacção mais rápida e o derivado alílico de cianoacetamida (**4.85**) que deu origem à reacção mais lenta. Com o aumento de temperatura para 80 °C a reacção torna-se mais rápida (15 horas), obtendo-se conversão completa, mas aparece um novo produto (30%) que pareceu ser o produto aberto s-trans<sup>88</sup>.

### 4.3.2.4 Reacções de condensação aplicadas a cetonas

Estudos prévios por nós realizados mostraram o sucesso do uso do catalisador sílica -polietilenimina **4.24** em reacções de condensação nitroaldólica e Knoevenagel de compostos contendo o grupo metileno activado (secção 4.4.1-4.4.3). Encorajados pelo sucesso alcançado com estas reacções decidiu-se experimentar o mesmo sistema na reacção de cianoacetato com várias cetonas (tabela 4.11),

**Tabela 4.11-** Resultados para a actividade catalítica de catalisador sílica polietilenimina **4.24** nas reacções de condensação de Knoevenagel a cetonas<sup>a</sup>.



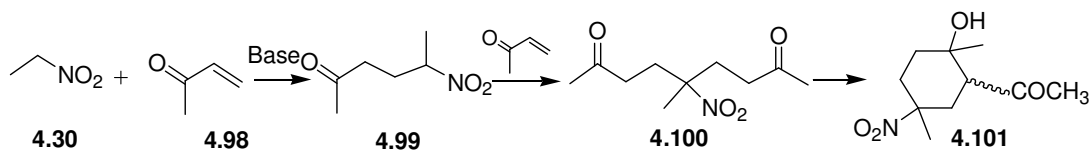
Entrada	Cetona	Temperatura de reacção (°C)	Tempo (h)	Conversão % <sup>a</sup>
1	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =isobutil ( <b>4.92</b> )	43	24	17 ( <b>4.93</b> )
2	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =isobutil ( <b>4.92</b> )	78	24	12 ( <b>4.93</b> )
3	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> =fenil ( <b>4.94</b> )	43	24	0 ( <b>4.95</b> )
4	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> =fenil ( <b>4.94</b> )	78	24	0 ( <b>4.95</b> )
5	 ( <b>4.96</b> )	78	24	75 ( <b>4.97</b> )

Conforme já era esperado por motivos estereoquímicos a condensação com cetonas é bastante mais lenta<sup>89,90</sup> tendo apenas sido possível obter uma conversão razoável para a ciclohexanona, ao fim de 24 horas. Para outras cetonas a conversão era muito fraca ou simplesmente não ocorria reacção.

Com o intuito de avaliar a capacidade dos catalisadores que desenvolvemos, estendemos o estudo à adição de Michael a cetonas  $\alpha,\beta$ - insaturadas usando outros compostos metilénicos activos, para além do cianoacetato de etilo. A adição de Michael é uma das mais úteis reacções de formação da ligação carbono-carbono e tem uma vasta aplicação em síntese orgânica<sup>91,92</sup>. Esta reacção é tradicionalmente realizada em meio homogéneo catalisada por bases fortes, o que apresenta por vezes dificuldades devidas à sua sensibilidade ao ar (humidade e dióxido de carbono) e toxicidade conduzindo a produtos secundários indesejáveis<sup>93-97</sup>. Nos últimos anos tem-se assistido ao desenvolvimento de métodos envolvendo catalisadores que são aplicados em condições experimentais mais suaves como Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>98,99</sup>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>100</sup>, complexo de ródio<sup>101</sup> e de ruténio<sup>102</sup>, brometo de níquel suportado em argila<sup>103</sup>, sais de amónio quaternário<sup>104</sup> e N-feniltris(dimetilamino)imino fosforano imobilizado em poliestireno<sup>105</sup> e, mais recentemente, a utilização de líquidos iónicos simultaneamente como catalisadores e meio reaccional<sup>106</sup>. Daí que o desenvolvimento de catalisadores recicláveis estáveis e pouco dispendiosos seja muito importante.

Um exemplo apresentado na literatura deste tipo de reacções é o caso da adição de Michael de nitroetano (**4.30**) a metil vinil cetona (**4.98**) (Esquema 4.16)<sup>107</sup>.

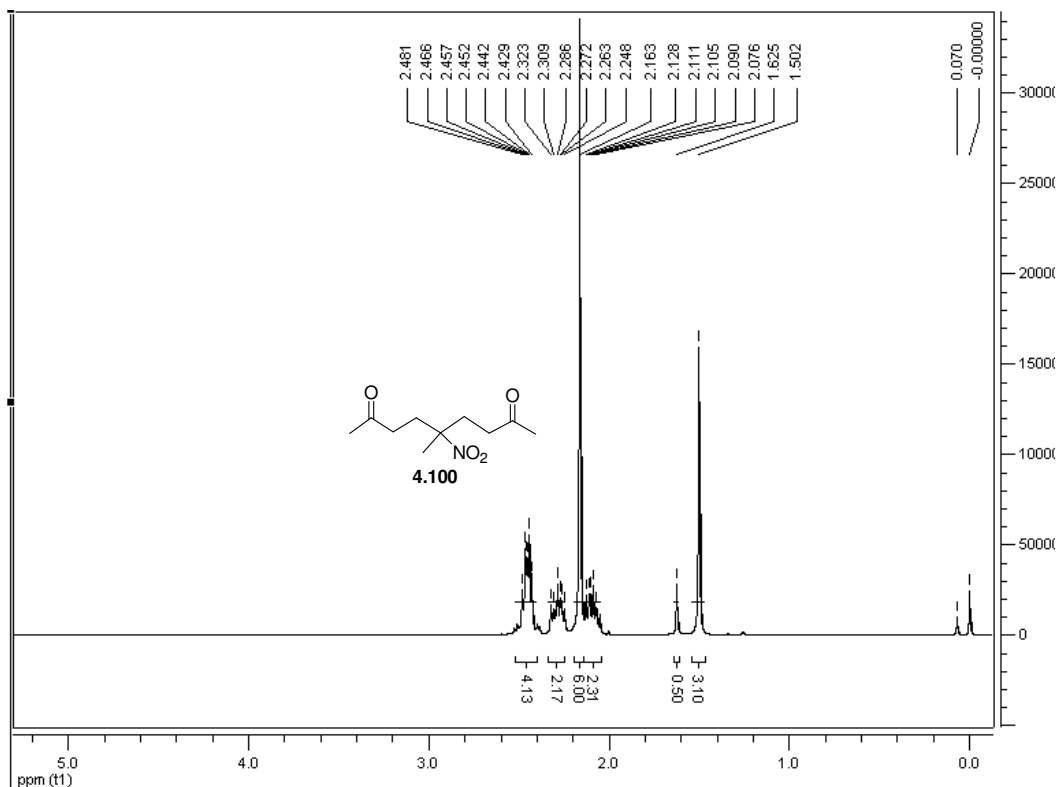
#### Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação



ESQUEMA 4.16

O uso da base forte etóxido de sódio como catalisador nesta reacção diminuiu fortemente a selectividade para o bis-aducto (1-7%) **4.100**, devido à conversão daquele composto no produto de ciclização indesejável<sup>108</sup> **4.101**. Para além deste trabalho, existem outros autores<sup>109,110</sup> que também não conseguiram selectividades muito elevadas (inferiores a 50 %) para este composto. Apesar dos reagentes convencionais<sup>107</sup> produzirem o mono-aducto (do tipo **4.99**) com estes alcenos conjugados, a formação do bis-aducto numa só reacção torna-se bastante importante, não sendo tão usual obter duas novas ligações carbono-carbono num só passo. Para além disso, estes aductos têm um grande potencial sintético uma vez que eles contêm vários grupos funcionais importantes. Considerando todos estes aspectos, no nosso caso, as reacções de adição de Michael foram planeadas para obter a formação do bis-aducto. Na literatura existe um número reduzido de exemplos do uso de catalisadores heterogéneos com bases imobilizadas<sup>111,112</sup> para esta reacção e poucos remetem para o uso de cooperatividade ácido-base neste tipo de reacção<sup>107</sup>. Daí que seja interessante a avaliação do nosso catalisador bifuncional **4.24** para esta reacção. Uma grande variedade de compostos metilénicos estruturalmente diversos foram seleccionados e sujeitos a adição de Michael com várias  $\alpha,\beta$ -cetonas insaturadas.

As experiências efectuadas sob condições laboratoriais convencionais (Tabela 4.12) foram realizadas em 2 mL de água/etanol (50:50) a 60 °C, usando a proporção cetona (3mmol): nucleófilo (1 mmol) e 50 mg de catalisador **4.24**. A reacção foi controlada por cromatografia em camada fina, e o isolamento foi efectuado por filtração para recuperação do catalisador e, quando necessário, o produto foi purificado por recristalização ou por cromatografia em coluna. O produto isolado foi analisado por espectroscopia de RMN e de massa e comparada a informação com dados obtidos na literatura. Como exemplo é mostrado o espectro de RMN protónico do bis-aducto resultante da adição de Michael de nitroetano a metil vinil cetona (figura 4.10).



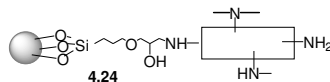
**FIGURA 4.10-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do produto obtido da do composto bis-aducto resultante da adição de Michael de nitroetano (1mmol) a metil vinil cetona(3mmol) em 2 mL de água/etanol (50:50) a 60 °C.

Para além destas experiências foram ainda realizados alguns ensaios sob irradiação de microondas, com o objectivo de tornar as nossas reacções de adição de Michael mais rápidas e examinar qual o efeito deste método no rendimento e selectividade. Os ensaios de microondas foram realizados a 80 °C, durante o tempo suficiente para obter conversão completa, com 2 mL de solvente de água/etanol (50:50), proporção cetona (3mmol):nucleófilo (1 mmol) e 50 mg de catalisador **4.24**. O isolamento foi idêntico ao realizado sob condições convencionais. Os resultados obtidos foram apresentados para fins comparativos na tabela 4.12.

Os resultados obtidos permitiram-nos concluir que o nosso catalisador é extremamente selectivo na adição de Michael, obtendo-se conversões completas e bons rendimentos de produto após lavagem para retirar o excesso de reagente. Estes produtos, em regra, apresentam pequenas contaminações de monoadducto visíveis no RMN e que quando são sujeitos a cromatografia com o intuito de uma maior purificação do biaducto, degradam-se parcialmente no processo, reduzindo bastante o rendimento final. Na reacção de um excesso de todas as  $\alpha,\beta$ -cetonas insaturadas ensaiadas, com praticamente todos os compostos metilénicos experimentados, forma-se o biaducto ou produto duplamente alquilado, excepto no caso do

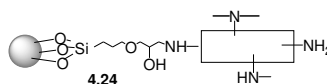
Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

**Tabela 4.12-** Resultados para a actividade catalítica de catalisador sílica polietilenimina **4.24** na reacções de adição de Michael, em etanol/H<sub>2</sub>O (50:50) <sup>a</sup>, sob condições de aquecimento convencional (a 60 °C)<sup>b</sup> e de microondas(80°C)<sup>c</sup>.



Entrada	Cetona (aceitador de Michael)	Composto metileno activo	Produto	Temp o (h)	Rendimento % <sup>e, g</sup>
1 <sup>b</sup>		<b>2.19</b> NC-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et		23	90 (5% produto ciclico <b>4.102m</b> +6% de monoactado <b>4.102c</b> <sup>f</sup> )
2 <sup>b,d</sup>				24	0
3 <sup>c</sup>			<b>4.102</b>	1.5	99 (6% <b>4.102m</b> +5% <b>4.102c</b> <sup>f</sup> )
4 <sup>b</sup>		<b>4.30</b> CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NO <sub>2</sub>		24	80(40% <b>4.103m</b> +20%nitroeta no)
5 <sup>c</sup>			<b>4.103</b>	3.5	94(64% <b>4.103m</b> +36% <b>4.103</b> )
6 <sup>b</sup>		<b>4.104</b> 		67	91
7 <sup>c</sup>			<b>4.105</b>	3.5	86
8 <sup>b</sup>		<b>2.19</b> NC-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et		27.5	99
9 <sup>c</sup>			<b>4.107</b>	1.1	99(2% <b>4.107m</b> +3% <b>4.107c</b> <sup>f</sup> )
10 <sup>b</sup>		<b>4.30</b> CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NO <sub>2</sub>		47	80(32% <b>4.108m</b> )
11 <sup>c</sup>			<b>4.108</b>	2.1	94(13% <b>4.108m</b> +1%nitroetan o)
12 <sup>b</sup>		<b>4.104</b> 		27	99
13 <sup>c</sup>			<b>4.109</b>	1.6	99
14 <sup>b</sup>		<b>4.86</b> NC-CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>		27.5	99(32% <b>4.110m</b> )
15 <sup>c</sup>			<b>4.110</b>	2.6	85(vestigios cetona)

**Tabela 4.12(cont.)**-Resultados para a actividade catalítica de catalisador sílica polietilenimina **4.24** na reacções de adição de Michael, em etanol/H<sub>2</sub>O (50:50) <sup>a</sup>, sob condições de aquecimento convencional (a 60 °C)<sup>b</sup> e de microondas(80°C)<sup>c</sup>.



Entrada	Cetona (aceitador de Michael)	Composto metileno activo	Produto	Tempo (h)	Rendimento % <sup>d</sup>
16 <sup>b</sup>		<chem>NC-CH2-CO2Et</chem>		51	76(5% <b>4.112</b> +12%cetona)
17 <sup>c</sup>		<b>4.111</b>		2	87(13% <b>4.112</b> +31%cetona)
18 <sup>b</sup>		<chem>CC[N+](=O)[O-]</chem>		67	99(36%nitroetano+18%cetona)
19 <sup>b</sup>		<chem>CC(C)[N+](=O)[O-]</chem>		112	99(10%nitroprta no+38%cetona)
20 <sup>b</sup>		<chem>NC-CH2-CONH2</chem>		112	98
21 <sup>b</sup>		<chem>NC-CH2-CO2Et</chem>		96	96
22 <sup>b</sup>		<b>4.116</b>		96	80(7% <b>4.118</b> m)
23 <sup>b</sup>		<chem>CC(C)[N+](=O)[O-]</chem>		96	98
24 <sup>b</sup>		<chem>NC-CH2-CONH2</chem>		67	98

<sup>a</sup> Condições de reacção: cetona (3mmol):nucleófilo (1 mmol), 50 mg de catalisador em 2 mL etanol/H<sub>2</sub>O (50:50).

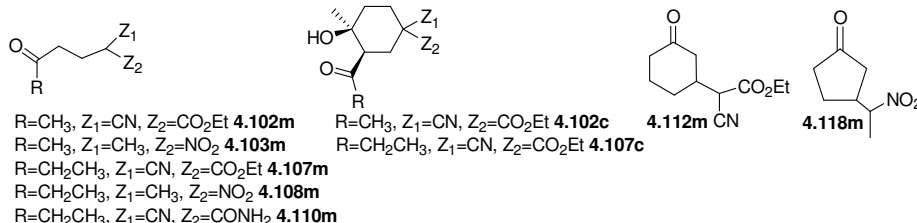
<sup>b</sup> Aquecimento convencional 60°C; <sup>c</sup> microondas a 80 °C; <sup>d</sup> reacção igual a <sup>b</sup> sem catalisador.

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

e Caracterização do produto por  $^1\text{H}$  RMN

f Produto **4.102m**, Produto **4.102c**<sup>111,113</sup>

g



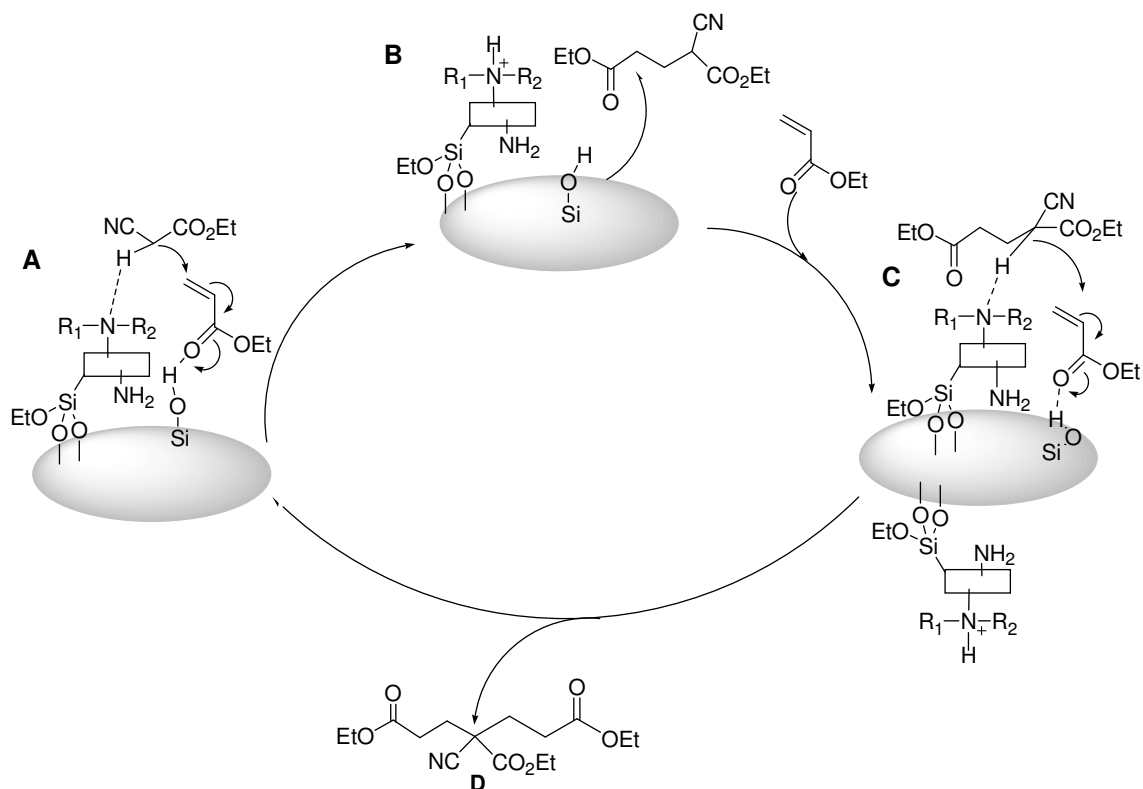
nucleófilo 2-nitropropano (**4.104**), em que ocorre apenas uma adição obtendo-se apenas o monoadducto(**4.105**), independentemente de usarmos condições de aquecimento convencionais ou sob microondas. De um modo geral, as reacções realizadas em laboratório sob condições suaves são bastante mais lentas, demorando entre 23 horas para a metilvinilcetona (**4.98**) com o cianoacetato de etilo (**2.19**) e 112 horas para a cetona menos activa ciclohexen-1-ona (**4.111**) com o nucleófilo mais fraco cianoacetamida (**4.86**).

A utilização do método de microondas permitiu-nos uma redução considerável do tempo reaccional mantendo e melhorando em alguns casos o rendimento e selectividade do produto obtido. Como exemplo referimos a reacção da etil vinil cetona (**4.106**) com nitroetano (**4.30**) em que se obteve ao fim de 47 horas 80% do produto duplamente alquilado (**4.108**), enquanto que sob microondas cerca de 2 horas bastaram para completar a reacção com 94 % de rendimento (entrada 10 em comparação com entrada 11). A ordem de reactividade obtida é a esperada, considerando os argumentos electrónicos: ciclohexanona (**4.116**) $\approx$  ciclohexanona (**4.111**)<etil vinil cetona(**4.98**) $\approx$  etil vinil cetona(**4.106**)<sup>111</sup>.

Em conclusão, o presente procedimento usando o nosso catalisador sílica polietilenimina **4.24** a 60°C proporciona um método conveniente e eficiente para adições de Michael de compostos metilénicos activos a alcenos conjugados como as  $\alpha,\beta$ -cetonas insaturadas.

O mecanismo proposto baseou-se na interpretação deste tipo de reacções em catalisadores heterogéneos ácido-base de Motokura<sup>107</sup>. Este vai ser ilustrado através da reacção de etil vinil cetona com cianoacetato de etilo (Esquema 4.17).





ESQUEMA 4.17

O composto metilénico, neste caso o cianoacetato de etila, é activado por abstracção de um protão pelos grupos amina básicos (terciários) da superfície do catalisador, simultaneamente os grupos silanóis ácidos activam os grupos carbonilo da cetona (A). No passo seguinte ocorre a activação cooperativa na adição de Michael para formar o monoadduto (A). A existência de um grande número de aminas terciárias imobilizadas no nosso catalisador dá origem a activação do monoadduto recém-formado e, em presença de excesso de cetona (activada pelos os grupos hidroxilo ácidos), dá origem a uma nova adição (B), obtendo-se no final o produto biadduto (C).

## 4.4 Catalisadores baseados em matriz orgânica

### 4.4.1 Síntese de Catalisadores baseados em matriz orgânica

Apesar dos bons resultados obtidos com os nossos novos catalisadores de sílica aminofuncionalizados, principalmente com 4.24, este tipo de materiais apresentavam como limitação a sua desactivação em solventes

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

como etanol, não podendo também ser usados com misturas contendo água. Por este motivo tentámos preparar outro tipo de catalisadores que nos possibilitassem o uso de uma gama mais diversificada de solventes.

Nos capítulos anteriores verificámos que este tipo de catalisadores requerem grupos  $\text{NH}_2$  ou  $\text{NH}$  e grupos hidroxilo (ver o caso da sílica), pelo que as resinas de epóxido se apresentaram como uma classe de compostos facilmente acessíveis e que possuíam este tipo de grupos. Estas resinas como são reticuladas constituem um material heterogéneo, insolúvel nos solventes orgânicos vulgares e também em misturas contendo água, pelo que pode ser usado como catalisador heterogéneo. Adicionalmente, apresentam ainda outras vantagens: baixo custo, facilidade de síntese, grande variedade de reagentes e boa acessibilidade de matéria-prima.

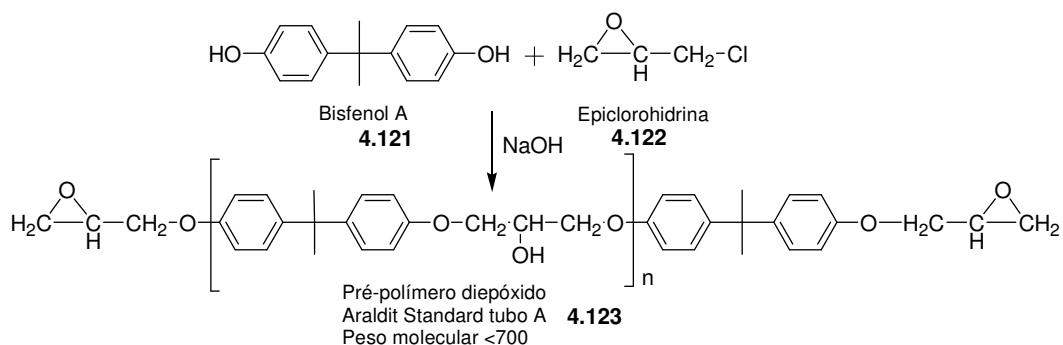
Considerando todos estes aspectos decidiu-se seleccionar como matriz orgânica para preparar os catalisadores orgânicos este tipo de resina. As resinas de epóxido são um tipo especial de poliéter reticulado e uma das mais importantes classes de polímeros<sup>114</sup> termoestáveis usados para aplicações estruturais ou como adesivos, pois mostram elevada força de tensão, fácil processamento, boa resistência química<sup>115</sup> e térmica<sup>116-121</sup>. Contudo este materiais apresentam uma desvantagem que é a grande facilidade em quebrar, por ser um sistema bastante rígido<sup>122</sup>. Estas resinas são principalmente baseadas em dois tipos de epóxidos distintos: éter diglicídico de bisfenol A (DEGBA) e diglicidilamina<sup>123</sup>. Neste trabalho usámos DEGBA preparação das resinas.

A preparação das resinas de epóxido envolve fundamentalmente duas etapas. Inicialmente é preparado o pré-polímero de diepóxido através de um processo de polimerização de reacção gradual, em que as cadeias em crescimento vão reagindo entre si para originar cadeias de tamanho superior. Posteriormente este pré-polímero pode sofrer polimerização adicional ("cura") de diversas formas, sendo a reacção com uma diamina uma das mais comuns, também designada de endurecedor, de forma a obter uma estrutura reticulada<sup>123</sup>. Daí que, estas resinas possam ser adquiridos como sistemas de bi-componentes, e os produtos comerciais apresentam-se geralmente em duas embalagens, uma contendo a resina de pré-polímero e a outra contendo o endurecedor.

O pré-polímero de diepóxido é preparado por uma reacção de polimerização de um difenol (bisfenol A, **4.121**) com um composto contendo um epóxido (epiclorohidrina, **4.122**), na presença de uma base, obtendo-se polímeros reticulados com alguma complexidade estrutural **4.123** (Esquema 4.18). O seu peso molecular é variável e depende da quantidade de epiclorohidrina em excesso, podendo variar de líquido viscoso a sólido ( $n=2-25$ ), dependendo do grau de polimerização<sup>124</sup>.

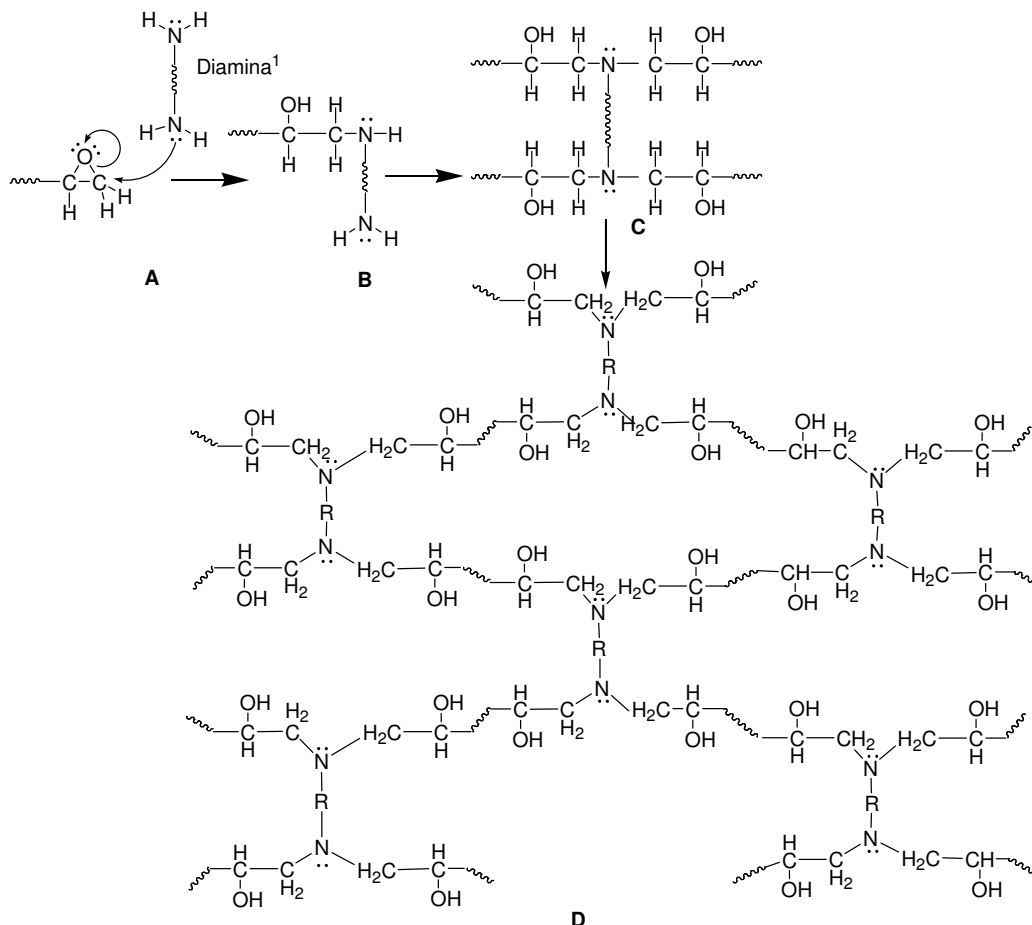
No nosso trabalho, partimos do pré-polímero já preparado (**4.123**), adquirido numa superfície comercial sob a marca Araldit Standard (tubo A), de peso molecular relativo  $<700$ , caracterizamos por RMN<sup>125</sup> por espectroscopia de Infravermelho<sup>126-128</sup>.

Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação



ESQUEMA 4.18

A "cura" do pré-polímero envolve a reacção com uma amina, por adição nucleofílica ao anel do epóxido. As diaminas e as poliaminas também podem ser usadas como agentes de "cura", obtendo-se no final um polímero com uma estrutura altamente reticulada (Esquema 4.19)<sup>124</sup>.



<sup>1</sup>Diaminas: polietilenimina; pentaetilenhexamina(NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH)<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 2,2-(etilenedioxi)bis(etilamina) (NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

ESQUEMA 4.19

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

No Esquema 4.19, os electrões não ligantes da diamina vão atacar o átomo de carbono do diepóxido no extremo da molécula do pré-polímero (**A**), simultaneamente o oxigénio abstrai um protão ligado ao azoto obtendo-se um grupo hidroxilo. Este processo é autocatalisado pelos grupos hidroxilo, facilitando a reacção de abertura do anel. Como o grupo amina ainda possui um hidrogénio ligado pode, de forma idêntica, reagir novamente com outro grupo epóxido (**B**). Quando se usa uma diamina existe ainda a hipótese do grupo amina do outro extremo interagir com mais dois grupos epóxido (**C**), e assim sucessivamente, resultando no fim um polímero com uma estrutura reticulada bastante complexa (**D**). No nosso trabalho para a "cura" do pré-polímero comercial (Araldit Standard, tubo A) foram utilizadas as diaminas pentaetil-hexamina (**4.124**), 2,2(etilenodioxo)bis-etilamina) (**4.125**), e polietilenimina(**4.126**), resultando os polímeros finais, que foram posteriormente avaliados como catalisadores básicos(Esquema 4.19).

As propriedades físicas da estrutura reticulada do polímero final dependem da resina de epóxido (pré-polímero) e da amina utilizada como endurecedor<sup>129,130</sup>, da extensão da cura<sup>130</sup>, do tempo da cura<sup>131</sup> e também da temperatura desta<sup>51</sup>. Considerando todos estes aspectos foram preparados um grande número de catalisadores orgânicos onde foi variado: o tipo de pré-polímero de diepóxido, o tipo de diamina (pentaetil-hexamina (**4.124**), 2,2(etilenodioxo)bis-etilamina) (**4.125**), e polietilenimina(**4.126**)); proporção de diamina:diepóxido e temperatura de "cura"(27 a 100°C), (tabela 4.13).

O procedimento de "cura" para obtenção dos catalisadores foi idêntico para todos (tabela 4.13). Inicialmente homogeneizou-se a mistura do pré-polímero (já preparado) e a diamina, na proporção escolhida, num recipiente de teflon e colocou-se numa estufa, à temperatura seleccionada, durante uma noite. O isolamento foi efectuado através da divisão do sólido obtido em pequenas partículas, seguida de lavagem em diclorometano e secagem em vazio. Posteriormente foram caracterizados por análise elemental (tabela 4.14) e espectroscopia de infravermelho (a titulo de exemplo é mostrado na figura 4.11 o espectro de IV do polímero).

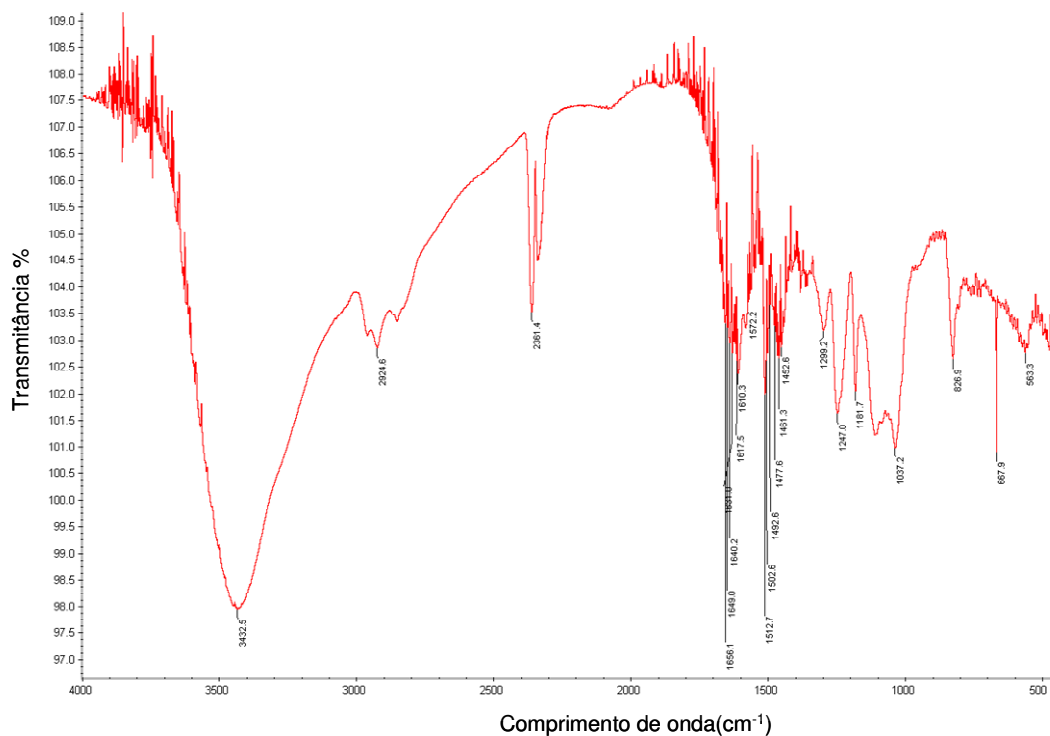


FIGURA 4.11- Espectro de infravermelho do catalisador (4.130), preparado com pré-polímero/polietilenimina(1:1) cura a 40°C.

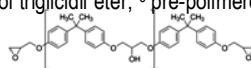
As experiências efectuadas (tabela 4.13) permitiram-nos concluir que quando usámos a polietileneimina com o pré-polímero Araldit Standard na proporção 1:1, as temperaturas mais baixas (inferior a 60°C) de cura produziram polímeros (4.127 e 4.128, 4.129 e 4.130) com melhor aspecto, de cor amarelo claro e maleáveis (entradas 1 e 2, 3 e 4). Enquanto que quando se aumentou a temperatura, para 60 °C e 100 °C (entradas 8 e 9), os polímeros obtidos apresentavam-se escurecidos (amarelo torrado e laranja) e muito quebradiços (4.134 e 4.135). Para avaliação de alguma reprodutibilidade na preparação dos polímeros, repetiu-se a cura no caso das temperaturas mais baixas 27°C (4.127 e 4.128) e a 40 °C (4.129 e 4.130), constatando-se e que apenas para a temperatura de 40°C foi possível isolar a mesma quantidade de polímero. Interessava-nos posteriormente avaliar o comportamento destes na catálise de reacções de condensação. A adição do gel de sílica no momento da cura pretendeu inserir uma porção inorgânica na estrutura reticulada, sendo possível obter desta forma o polímero (4.133). A alteração das proporções dos reagentes neste processo de cura não trouxe nenhum benefício quando se utiliza a polietilenimina combinada com aquele pré-polímero de diepóxido, mesmo até a 40°C.

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

**Tabela 4.13-** Condições experimentais dos novos catalisadores orgânicos (D, Esquema 4.19), variando a diamina, proporção de diamina:diepóxido e temperatura de "cura"(27 a 100°C).

Entrada	Catalisador	Amina	Proporção Pré- polímero:amina	T(°C)	Tempo(h)	Massa Polímero final (g)	Observações
1	4.127	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	27	Noite(16)	1.080	creme, maleável
2	4.128	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	27	Noite(18)	0.864	creme, maleável
3	4.129	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	40	Noite(18)	1.059	Amarelo, maleável
4	4.130	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	40	Noite(18)	1.074	Amarelo, maleável
5	4.131	polietilenimina <sup>2</sup>	1:2	40	4 dias	-	Líquido
6	4.132	polietilenimina <sup>2</sup>	2:1	40	Noite(18)	0.857	Amarel. claro, mole
7	4.133	polietilenimina <sup>1-3</sup>	1:1	40	1:1	1.095	Amarelo, maleável
8	4.134	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	60	Noite(18)	1.057	Am. torrado, quebradiço
9	4.135	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	100	Noite(18)	1.017	Laranja, quebradiço
10	4.136	polietilenimina <sup>2</sup>	1:2	100	Noite(18)	-	Líquido
11	4.137	polietilenimina <sup>4</sup>	36:1	27	Noite(18)	1.205	Amarelo, maleável
12	4.138	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>2</sup>	2:1	27	Noite(16)	1.380	Amarelo, maleável
13	4.139	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>2</sup>	3:1	27	Noite(16)	0.620	Amarelo, maleável
14	4.140	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>2</sup>	3:1	27	Noite(18)	0.374	Amarelo, maleável
15	4.141	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>2</sup>	1:1	40	Noite(18)	0.780	Amarelo, maleável
16	4.142	polietilenimina <sup>5</sup>	1:1	40	Noite(18)	0.491	Am., parte líquida
17	4.143	polietilenimina <sup>5</sup>	1:2.3	40	Noite(18)	-	Líquido
18	4.144	polietilenimina <sup>6</sup>	1:1	25	Noite(18)	1.626	Amarelo, maleável
19	4.145	polietilenimina <sup>6</sup>	1:1	40	Noite(18)	1.772	Am. torrado, quebradiço
20	4.146	polietilenimina <sup>6</sup>	1:1	50	Noite(18)	1.774	Laranja, quebradiço

<sup>1</sup>Condições de reacção: 0.550 g de pré-polímero marca Araldit Standard (tubo A) e 0.576 g de polietilenimina;<sup>2</sup>Pré-polímero marca Araldit Standard (tubo A), de peso molecular relativo <700; <sup>3</sup>polietilenimina+gel de sílica(230-400 mesh, 60 Å); <sup>4</sup>polietilenimina Lupasol FG®, de peso molecular relativo 800; <sup>5</sup> pré-polímero propoxilato de glicerol triglicidil éter; <sup>6</sup> pré-polímero poli(Bisfenol A - co-epiclorohidrina) glicidilo, de peso molecular relativo 1075:



O uso de excesso de epóxido (pré-polímero:amina =2:1) pode favorecer a homopolimerização alterando as qualidades estruturais do catalisador (4.132), isolando-se no final menor quantidade deste (entrada 6, 0.857 em vez

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

da 1g). Em oposição, quando se usa maior quantidade de diamina (pré-polímero:amina =1:2) a 40 °C (entrada 5) nem ao fim de 4 dias foi possível obter um sólido (**4.131**). A 100°C (entrada 10) sucedeu o mesmo, obtendo-se um gel correspondente a um polímero de baixo nível de reticulação que não foi isolado (**4.136**).

Posteriormente, foi ainda averiguado o uso de outras diaminas, a 27 °C, obtendo-se em todos os casos sólidos com aspecto semelhante aos melhores obtidos com polietilenimina (**4.138** e **4.139**). As aminas usadas incluíram: polietilenimina Lupasol FG® (pré-polímero:amina =36:1) que conduziu a 1.205 g de um polímero sólido (**4.137**); (pentaetil-hexamina(**4.124**) com razão pré-polímero:amina =2:1 que produziu 1.380 g de catalisador sólido(**4.138**) e 2,2(etilenodioxo)bis-etilamina) (**4.125**), em que a proporção pré-polímero:amina =3:1 não conduziu a um resultado reproduzível em termos de massa de produto final (entradas 13 e 14 e polímeros (**4.139** e **4.140**), respectivamente. Esta última amina foi ainda colocada a reagir a 40°C e com a proporção pré-polímero:amina =3:1 o que, para além de resultar em maior quantidade de catalisador, conduziu a um sólido com melhor aspecto (**4.141**).

A alteração do pré-polímero para propoxilato de glicerol triglicidil éter (entradas 16 e 17) não conduziu a polímeros sólidos. Quando se usou a proporção pré-polímero:amina =1:1, a 40°C, obtivemos uma polimerização não homogénea com um sólido (0.491 g) acompanhado de uma porção de líquido(**4.142**). A proporção pré-polímero:amina =1:2.3 ainda foi pior, porque apenas se obteve um gel que não foi isolado(**4.143**).

A substituição do pré-polímero Araldit Standard (tubo A) ( peso molecular relativo<700) pelo reagente de grau analítico poli(Bisfenol A - co-epiclorohidrina) glicidilo, (peso molecular relativo 1075) produziu polímeros (**4.144** a **4.146**) de aparentemente boas características físicas, quando usamos a proporção pré-polímero:amina =1:1. Porém este pré-polímero necessita de uma temperatura de cura mais baixa (25 °C, entrada 18, **4.144**), uma vez que a 40°C(entrada 19, **4.145**) e 50°C (entrada 20, **4.146**) já se verifica degradação, constatado pela cor amarelo torrada e aspecto quebradiço do sólido obtido.

A informação obtida com a análise elemental destes polímeros foi complementada com o teste da ninidrina, que detecta os grupos amina activos, principalmente os primários<sup>132</sup>.

**Tabela 4.14-** Comparação dos valores dos grupos amina activos (teste de ninidrina) das resinas epóxico.

Resinas epóxico	%N(Teste de Ninidrina)
<b>4.130</b>	0,157
<b>4.144</b>	0,182

Alguns dos polímeros que se revelaram mais promissores foram analisados por DSC-TGA (Diferencial Scanning Calorimetry-Thermal Gravimetric Analysis) para avaliar as mudanças a nível de entalpia

e de massa que ocorrem quando se efectua um aumento de temperatura de 20 a 900 °C, reflexo de alterações ocorridas a nível macroscópico. Na figura 4.12 é mostrada a curva obtida correspondente ao polímero **4.130**.

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

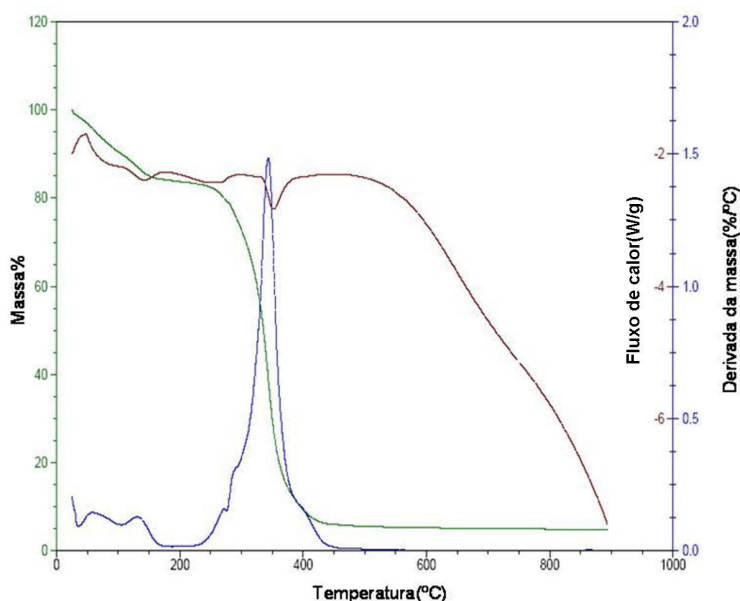


FIGURA 4.12- Curva obtida da análise de DSC-TGA (Diferencial Scanning Calorimetry-Thermal Gravimetric Analysis) correspondente ao polímero 4.130.

A análise termogravimétrica permitiu-nos avaliar a estabilidade térmica da resina por nós preparada para catálise de reacções de condensação. Esta informação torna-se importante dado que a resina vai ser utilizada a temperaturas moderadas (cerca de 40 e 95 °C) nas reacções catalíticas.

Na observação da curva apresentada, constata-se que após uma perda inicial de massa até aos 100°C (cerca de 10% provavelmente devido alguma água presente na amostra), o material não apresentou perda significativa de massa até aos 250°C. Este comportamento aqui registado traduz a estabilidade do material até essa temperatura.

No final obtivemos um conjunto diversificado de polímeros aminofuncionalizados baseados em resina de epóxido (4.127 a 4.147). Destes foram seleccionados os que pelas suas características físicas (sólidos de cor clara) se revelaram promissores para avaliar a sua eficiência catalítica em reacção de condensação básica.

### 4.4.2 Reacções de condensação catalisadas por resinas epóxido contendo polietilenimina

O estudo dos novos catalisadores orgânicos preparados foi iniciado com uma prospecção inicial da eficiência catalítica sobre o conjunto de polímeros baseados em resina epóxido (4.127 a 4.146, secção 4.3.2), usando uma reacção de condensação. Tendo sido seleccionados os que pelas suas características físicas (sólidos) se revelaram promissores para avaliar a sua eficiência catalítica.



## 4.4.2.1 Condensação nitroaldólica

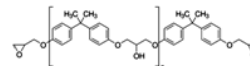
As experiências iniciais foram realizadas para a condensação nitroaldólica de anisaldeído com nitrometano, para todos os catalisadores orgânicos preparados (no estado sólido, secção 4.4.1). As condições reaccionais com que iniciámos este trabalho foram as vulgarmente usadas para os catalisadores básicos de gel de sílica e já ensaiados com os nossos catalisadores básicos de gel de sílica (secção 4.3.2.1) Daí termos usado nitrometano como reagente e solvente e uma temperatura de reacção de 95 °C (tabela 4.15).

**Tabela 4.15-** Resultados obtidos da reacção de condensação nitroaldólica de anisaldeído (**4.5**) (5 mmol) com nitrometano **4.6** (2 mL) com catalisadores de matrizes orgânicos amino funcionalizadas baseados em resina de epóxido (50 mg).

Entrada	Catal.	Amina	R <sup>a</sup>	T(°C)	t(h)	Convers. %	Distribuição produtos(%) <sup>a</sup>		
							alceno (4.7)	Dinitro (4.8)	nitroalco ol(4.9)
1	4.127	Polietilenimina <sup>b</sup>	1:1	27	6	98	81	14	3
2	4.130	Polietilenimina <sup>b</sup>	1:1	40	1.5	98	70.4	22	5.6
3	4.132	Polietilenimina <sup>b</sup>	2:1	40	14.5	58	82	11	3
4	4.133	Polietilenimina <sup>b,c</sup>	1:1	40	2.5	97	61	26	10
5	4.134	Polietilenimina <sup>b</sup>	1:1	60	2	96	86	20	4
6	4.135	Polietilenimina <sup>b</sup>	1:1	100	2	96	57	33	6
7	4.137	Polietilenimina <sup>d</sup>	36:1	27	9	93	72	23	5
8	4.138	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>b</sup>	2:1	27	26	20	-	-	-
9	4.139	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>b</sup>	3:1	27	24	5	-	-	-
10	4.141	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1:1	40	14	40	-	-	-
11	4.142	Polietilenimina <sup>e</sup>	1:1	40	22	32	-	-	-
12	4.144	Polietilenimina <sup>f</sup>	1:1	25	2.5	98	91.6	5.6	0.9
13	4.145	Polietilenimina <sup>f</sup>	1:1	40	3.5	93.6	89.4	2.8	0.4
14	4.146	Polietilenimina <sup>f</sup>	1:1	50	4	93.5	90	3.1	0.4

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

<sup>a</sup>Razão de diamina:diepóxido. <sup>b</sup>Pré-polímero marca Araldit Standard (tubo A), de peso molecular relativo <700; <sup>c</sup>polietilenimina+gel de sílica(230-400 mesh, 60 Å); <sup>d</sup>polietilenimina Lupasol FG®, de peso molecular relativo 800; <sup>e</sup> pré-polímero glicerol prepoxilato triglicidil éter; <sup>f</sup> pré-polímero poli(Bisfenol A - co-epiclorohidrina) glicidil, de peso molecular relativo 1075:



<sup>g</sup>Determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN.

O controlo foi efectuado por GC-FID e nos casos em que a conversão de reagente ultrapassou os 80% o produto foi isolado por filtração, para recuperação do catalisador, e evaporação do excesso do nitroalcano, sendo depois analisado por <sup>1</sup>H RMN para determinar a distribuição dos produtos. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na tabela 4.15. Os resultados obtidos nos ensaios preliminares efectuados com os nossos novos catalisadores possibilitaram a selecção da resina de epóxido, **4.130**, como melhor catalisador.

De forma a evitar o uso de uma temperatura tão elevada, como 95°C, tentou-se efectuar a reacção a 45°C, sendo descrito na tabela 4.16 os resultados obtidos.

**Tabela 4.16-** Resultados obtidos da reacção de condensação nitroaldólica de anisaldeído (**4.5**)(5 mmol) com nitrometano **4.6** (2 mL) com o catalisador **4.130**(50 mg), a diferentes temperaturas.

Entrada	T(°C)	t(h)	Conversão %	Distribuição produtos(%) <sup>a</sup>		
				alceno ( <b>4.7</b> )	Dinitro ( <b>4.8</b> )	Nitroalcool ( <b>4.9</b> )
1	45	9.5	98	79	16	5
2	95	1.5	98	70.4	22	5.6

<sup>a</sup>Determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN

Na tabela 4.16 observa-se que quando se baixou a temperatura para 45°C necessitámos de muito mais tempo de reacção para obter idêntica conversão. Contudo, a temperaturas mais elevadas, 95 °C, constatou-se a formação de maior quantidade de produto secundário e uma ligeira alteração no aspecto do catalisador (amarelo mais escuro) mas, devido à enorme diferença na velocidade da reacção, iremos continuar a usar a temperatura de 95 °C.

Outro factor a ter em consideração é a quantidade e o estado de divisão de catalisador a usar em cada ensaio (tabela 4.17).

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

**Tabela 4.17-** Resultados obtidos da reacção de condensação nitroaldólica de anisaldeído (**4.5**)(5 mmol) com nitrometano **4.6** (2 mL) com quantidade e estado de divisão diferentes do catalisador **4.130**(50 mg).

Entrada	Catalisador Quant./div. <sup>a</sup>	t(h)	Conversão %	Distribuição produtos(%) <sup>b</sup>		
				alceno ( <b>4.7</b> )	Dinitro ( <b>4.8</b> )	Nitroalcool ( <b>4.9</b> )
1	50mg /grão	1.5	98	70.4	22	5.6
2	50mg /pó	1.4	97	72	23	5
3	25mg /grão	2.5	95	85	12	3

<sup>a</sup>Catalisador **4.130**: quantidade(mg)/estado de divisão<sup>b</sup>Determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN

A pulverização num moinho de bolas do catalisador **4.130** não conduziu a uma melhoria significativa no tempo de reacção, conversão e alteração na selectividade dos produtos (entradas 1 e 2), concluindo-se que a utilização do método manual é suficiente para fragmentar o catalisador antes de o utilizar na reacção.

A diminuição da quantidade de catalisador para 25 mg, relativamente aos iniciais 50 mg, traduziu-se no caso do substrato anisaldeído numa reacção um pouco mais lenta, com menor conversão (entradas 1 e 3), tendo sido decidido manter os 50 mg por ensaio.

Uma vez estabelecidas as melhores condições reaccionais para o uso do catalisador **4.130** nestas reacções de condensação nitroaldólica, decidiu-se estender a sua aplicação a outros aldeídos aromáticos (**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18** e **4.26**) com nitrometano **4.6** (tabela 4.18).

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

**Tabela 4.18-** Resultados obtidos da reacção de condensação nitroaldólica de aldeídos (**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18** e **4.26**)(5 mmol) com nitrometano **4.6** (2 mL) com catalisador **4.130**(50 mg).

Entrada	Aldeído	Tempo(h)	Conversão %	Distribuição produtos(%) <sup>a</sup>		
				alceno	dinitro	nitroalcool
1	<b>4.5</b>	1.5	98	70.4( <b>4.7</b> )	22( <b>4.8</b> )	5.6( <b>4.9</b> )
2	<b>4.10</b>	2	93	74.4( <b>4.11</b> )	13( <b>4.12</b> )	5.6( <b>4.13</b> )
3	<b>4.14</b>	2	97	77.3( <b>4.15</b> )	15( <b>4.16</b> )	4.7( <b>4.17</b> )
4	<b>4.18</b>	3	99	75( <b>4.19</b> )	20( <b>4.20</b> )	5( <b>4.21</b> )
5	<b>4.26</b>	4	96	68( <b>4.27</b> )	28( <b>4.28</b> )	4( <b>4.29</b> )
6	<b>4.5<sup>b</sup></b>	1.5	97	31( <b>4.7</b> )	48( <b>4.8</b> )	17( <b>4.9</b> )

<sup>a</sup>Determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN.

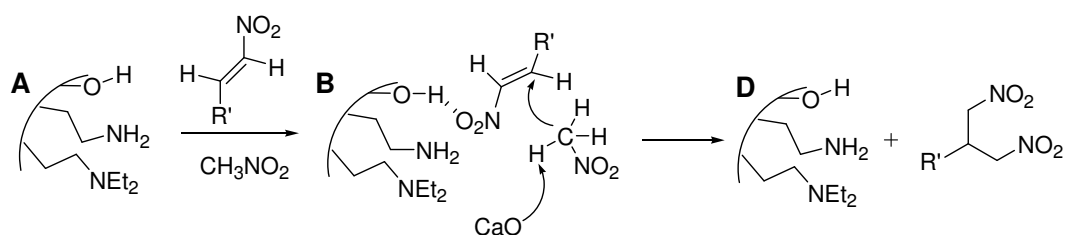
<sup>b</sup>Adição de 10 mg de CaO ao meio reaccional.

A observação da tabela 4.18 permitiu-nos concluir que experimentalmente não existiram diferenças significativas entre a reactividade dos aldeídos aromáticos estudados, destacando-se apenas o anisalaldeído que é o que apresenta reacção mais rápida, o que se compreende por possuir um grupo electrodador (metóxido) em posição *para* do anel aromático, tornando-o mais reactivo<sup>61</sup>. A reacção com o *p*-hidroxibenzaldeído revelou-se um pouco mais lenta e menos selectiva. Também é possível constatar que a utilização deste material, a resina de epóxido **4.130**, como catalisador, apesar de proporcionar reacções muito mais rápidas, apresentou menor selectividade relativamente ao produto nitroalceno, aumentando significativamente a quantidade de 1,3-dinitroalceno produzida para todos os aldeídos estudados, relativamente ao uso do catalisador **4.24** de sílica polietilenimina (secção 4.4.1, tabela 4.6). Esta diferença observada pode ser justificada pelo aumento do número de grupos amina terciários na estrutura do novo catalisador, **4.130**, altamente reticulado, que conforme já foi dito anteriormente, auxiliam na abstracção do protão no nitrometano **4.6**, favorecendo a adição de Michael ao nitroalceno formado<sup>52</sup> (Esquema 4.7 de secção 4.4.1).

Encontrava-se na literatura a descrição de que este tipo de reacções poderia ser feita na presença de uma base inorgânica, como o CaO<sup>18</sup>. Com esta base inorgânica a reacção conduzia principalmente ao nitroalcool<sup>18</sup>. Curiosamente, no nosso caso, a adição de CaO (entrada 6), alterou significativamente a distribuição dos produtos obtendo-se uma grande quantidade de produto 1,3-dinitroalceno (43%). Este facto despertou-nos a atenção devido à

utilidade sintética de 1,3-dinitroalcanos como blocos para síntese de compostos orgânicos com diversas funcionalidades<sup>53</sup> Apesar de já existirem na literatura alguns métodos de síntese para estes compostos<sup>54,55</sup>, decidiu-se investir no desenvolvimento de condições de reacção óptimas de forma a favorecer a síntese exclusiva de 1,3-dinitroalcanos, num só passo, com o nosso sistema catalítico.

A obtenção de 1,3-dinitroalcano em maior quantidade, quando se adicionou CaO, pode ser interpretada em função do mecanismo de adição da segunda molécula de nitroalcano ao nitroalceno, favorecido por uma maior activação do nitrometano (Esquema 4. 20).



ESQUEMA 4.20

No Esquema 4.20<sup>54</sup> o nitroalceno activado pelos locais ácidos da superfície do catalisador (A e B, Esquema 4.9), reage por adição do tipo Michael com excesso de nitroalcano, activado pela base sólida CaO (Base) e pelos grupos amins terciários (B), resultando 1,3-dinitroalcano (D) e regenerando o catalisador.

Na tentativa de favorecer a obtenção de produtos 1,3-dinitroalcanos efectuaram-se vários ensaios com os diferentes aldeídos aromáticos (tabela 4.19).

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

**Tabela 4.19-** Resultados obtidos da reacção de condensação nitroaldólica de aldeídos (**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18** e **4.26**) (1 mmol) com nitrometano **4.6** (2 mL), CaO (10 mg), com catalisador **4.130** (50 mg) para obtenção 1,3-dinitroalcano a 95 °C.

$\text{X=OMe } \mathbf{4.5} \quad \mathbf{4.6} \quad \xrightarrow[95\text{ }^\circ\text{C}]{\text{catalisador/CaO}} \quad \mathbf{4.8}$   
 $\text{X=Cl } \mathbf{4.10} \quad \mathbf{4.12}$   
 $\text{X=H } \mathbf{4.14} \quad \mathbf{4.16}$   
 $\text{X=CH}_3 \mathbf{4.18} \quad \mathbf{4.20}$   
 $\text{X=OH } \mathbf{4.26} \quad \mathbf{4.28}$

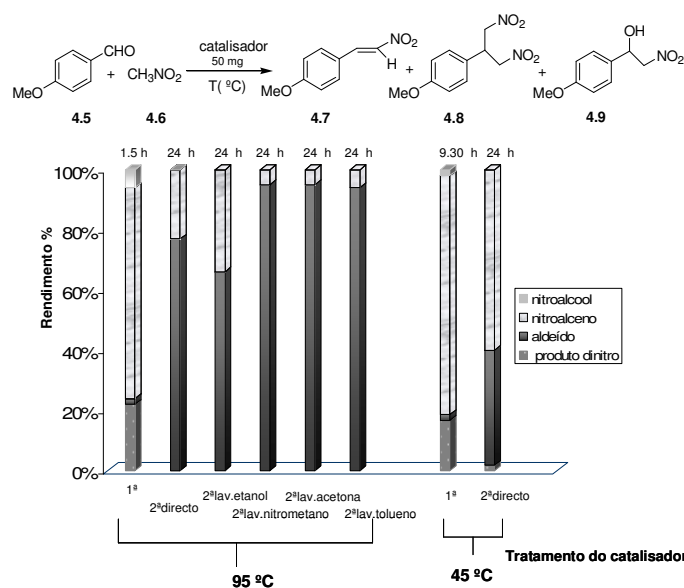
Entrada	Aldeído	Tempo(h)	Conversão %	Distribuição produtos(%) <sup>B</sup>		
				alceno	dinitro	nitroalcohol
1	<b>4.5</b>	8	98	1.8( <b>4.7</b> )	96.2( <b>4.8</b> )	2( <b>4.9</b> )
2	<b>4.10</b>	8	99	11( <b>4.11</b> )	84( <b>4.12</b> )	5( <b>4.13</b> )
3	<b>4.14</b>	14	97	6( <b>4.15</b> )	90( <b>4.16</b> )	4( <b>4.17</b> )
4	<b>4.18</b>	8	100	2( <b>4.19</b> )	94( <b>4.20</b> )	4( <b>4.21</b> )
5	<b>4.26</b>	8	99	29( <b>4.27</b> )	54( <b>4.28</b> )	17( <b>4.29</b> )

<sup>a</sup>Determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN.

A actividade catalítica de **4.130** foi estudada usando o anisalaldeído (**4.5**) e o nucleófilo menos activo, o nitroetano<sup>56</sup> (**4.53**). Neste caso o catalisador **4.130** também mostrou actividade, obtendo-se ao fim de 7 horas de reacção o nitroalceno com geometria *E*<sup>57,58</sup> (**4.130**) isolado com 95 % de rendimento, à semelhança do que sucedeu com o nosso catalisador de sílica polietilenimina (**4.24**, secção 4.4.1, figura 4.7). Estes resultados permitiram concluir que para além do nitrometano, foi também possível usar nitroetano<sup>59-61</sup> como nucleófilo, sendo este reagente muito menos reactivo que o anterior. Foi necessário, neste caso, um aumento do tempo reaccional de modo a obter conversão completa do substrato anisalaldeído e selectividade de praticamente 100 %. Outros autores, usando outros catalisadores para este tipo de substrato, precisaram de efectuar alterações mais profundas nas condições reaccionais nomeadamente a utilização do dobro da quantidade de catalisador<sup>60</sup>, aumento da temperatura da reacção e aumento dos tempos reaccionais<sup>59</sup>, para obter resultados idênticos. Uma das justificações avançadas para explicar a menor reactividade deste substrato baseia-se na ordem de estabilidade do carbanião que se forma a partir do nitroalcano: primário > secundário > terciário. Contudo, carbanhões mais instáveis tendem a ser mais reactivos electronicamente mas menos reactivos devidos a factores estereoquímicos<sup>62-64,18</sup>.

A reutilização foi tentada em ensaios consecutivos usando o *p*-anisaldeído como substrato e o nitrometano (figura 4.14).

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação



**FIGURA 4.14-** Comparação dos resultados obtidos para 1ª e 2ª utilizações do catalisador 4.130 após diferentes tratamentos para o reactivar, usando o *p*-anisalaldeído como substrato e o nitrometano, a 95 °C e 45 °C.

Quando se tentou a reutilização directa, do catalisador após reacção a 95 °C, obteve-se apenas 23 % de conversão na 1ª reutilização. Considerando este resultado, resolveu-se realizar outras experiências em que o catalisador após a 1ª utilização foi lavado com diferentes solventes, porém nenhuma destas tentativas apresentou grande sucesso. Destacamos apenas o etanol em que se alcançou uma conversão mais elevada, de 34 %. Na tentativa de compreender o processo de inactivação do nosso catalisador realizou-se a reacção a 45 °C e procedeu-se à sua reutilização, obtendo-se neste caso uma conversão de 42 % um pouco superior à observada em qualquer uma das tentativas anteriores a 95 °C. Conclui-se que existe realmente uma inactivação irreversível do nosso catalisador que apresenta uma componente relacionada com a temperatura da reacção. Esta alteração da eficiência do catalisador pode ainda ter outras causas, nomeadamente adsorção ou ligações covalentes com reagentes e produtos de reacção. Uma observação complementar sobre este assunto é a de que no final destas reacções o catalisador apresentava uma cor amarela escura. Análise por espectroscopia de infravermelho deste material permitiu constatar o aparecimento de duas bandas não identificadas a 2049 e 1889  $\text{cm}^{-1}$  relativamente ao catalisador inicial, compatíveis com bandas que se podem atribuir a compostos aromáticos *p*-substituídos, não sendo possível esclarecer se era resultado de retenção ou não de reagentes ou de produtos e que tipo de interacção possuíam estes com o catalisador.

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

Após estes resultados, podemos propor que o mecanismo destas reacções deve envolver um intermediário imina, dado que é favorecido o nitroalceno<sup>18,62</sup>. Podemos assumir que a estrutura da resina de epóxido evidencia a existência de cooperatividade entre os diferentes grupos amina (primários, secundários e terciários) e grupos hidroxilo existentes na estrutura deste material. Através do teste de ninidrina observou-se a existência de um número razoável de grupos amina primários e acessíveis (N= 0.157%), devendo também existir um número bastante razoável de grupos amina secundários e terciários, devido ao elevado grau de reticulação. Estes grupos terciários, para além de favorecerem a formação do produto secundário, 1,3-dinitroalceno (Esquema 4.20), através de uma adição de Michael de nova molécula de nitrometano ao nitroalceno formado, também desempenham um papel preponderante na formação do próprio alceno, conforme já foi referido na secção 4.3.2.1 (Esquema 4.4).

### 4.4.2.2 Condensação de Knoevenagel

A condensação de Knoevenagel beneficiando do mesmo tipo de catálise ácido-base que a condensação nitroaldólica, foi utilizada para complementar a avaliação da eficiência do nosso novo catalisador orgânico **4.130**.

O estudo foi iniciado através da optimização das condições experimentais da reacção do benzaldeído e do cianoacetato de etilo, a 35°C, com 50 mg de catalisador **4.130**, experimentando alguns dos principais solventes descritos na literatura para estas reacções, de forma a seleccionar o mais adequado para esta reacção catalisada (tabela 4.20). As reacções foram controladas por GC-FID e o produto foi isolado de forma simples, por filtração e lavagem com clorofórmio, para recuperação do catalisador. O filtrado depois de evaporado e lavado com hexano, foi analisado por <sup>1</sup>H RMN.



**Tabela 4.20-** Resultados obtidos da reacção de condensação de Knoevenagel a 35 °C do benzaldeído (**4.14**) com cianoacetato de etilo (**2.19**), com 50 mg de catalisador **4.130** e diferentes solventes <sup>a</sup>.

c1ccccc1C=O + CCOC(=O)C#N  $\xrightarrow[35\text{ }^\circ\text{C}]{\text{catalisador } 50\text{ mg}}$  c1ccccc1C=C(C#N)C(=O)OCC

**4.14**                      **2.19**                      **4.147**

Entrada	Solvente	Tempo(h)	Rendimento <sup>b</sup>
			% <sup>b</sup>
1	Ciclo-hexano	48	98
2	Tolueno	48	98
3	Etanol	26	98
4	Etanol/H <sub>2</sub> O(70:30)	5	97
5	Etanol/H <sub>2</sub> O(50:50)	2.1	98
6	H <sub>2</sub> O	4	91
7 <sup>c</sup>	H <sub>2</sub> O	23	14

<sup>a</sup> Condições de reacção: benzaldeído (5.2 mmol), cianoacetato de etilo (5.2 mmol), solvente(6 mL), catalisador 50 mg, 35 °C.

<sup>b</sup> Rendimento isolado

<sup>c</sup> Branco: benzaldeído (5.2 mmol), cianoacetato de etilo (5.2 mmol), solvente (6 mL), sem catalisador, 35 °C.

Independentemente da controvérsia existente na literatura sobre o efeito de solvente na reacção de Knoevenagel catalisada por materiais aminofuncionalizados, dos resultados obtidos com o nosso catalisador orgânico **4.130** (tabela 4.20), facilmente se conclui que a mistura dos dois solventes polares e próticos etanol/H<sub>2</sub>O (50:50) conduz a reacções mais rápidas e de elevado rendimento. Esta conclusão encontra-se de certa forma em concordância com os resultados obtidos por Bass et al.<sup>65</sup> que também notaram que a presença da água é benéfica para a reacção. De forma a aumentar a razão substrato:catalisador a usar nestas reacções realizou-se um ensaio em que mantendo a quantidade de substrato (benzaldeído (**4.14**)) se reduziu para metade a quantidade de catalisador, **4.130** (tabela 4.21).

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

**Tabela 4.21-** Resultados obtidos da reacção de condensação de Knoevenagel a 35 °C do benzaldeído (**4.14**) com cianoacetato de etilo (**2.19**), com quantidades diferentes de catalisador **4.130** em etanol/H<sub>2</sub>O(50:50)<sup>a</sup>.

Entrada	Quantidade de Catalisador(mg)	Tempo(h)	Rendimento <sup>b</sup> % <sup>b</sup>
1	50	2.1	98
2	25	3	98

<sup>a</sup> Condições de reacção: benzaldeído (5.2 mmol), cianoacetato de etilo (5.2 mmol), etanol/H<sub>2</sub>O(50:50) (6 mL), 35 °C.

<sup>b</sup> Rendimento isolado

A diminuição da quantidade do catalisador reflectiu-se numa reacção mais lenta, embora conduzindo ao mesmo rendimento de produto. Por este motivo decidiu-se manter as 50 mg de catalisador por ensaio, embora ficasse demonstrado que a reacção se mantém eficiente com menor quantidade de catalisador.

O sucesso alcançado com a reacção de Knoevenagel com benzaldeído (**4.14**) catalisada por este nosso catalisador orgânico baseado em resina epóxido com polietilenimina **4.130**, levou-nos a estender o nosso estudo a outros aldeídos aromáticos (**4.5**, **4.10**, **4.14**, **4.18**, **4.36**, **4.38**, **4.40**, **4.42**, **4.44** e **2.46**) na condensação de cianoacetato de etilo (**2.19**) (tabela 4.22).

**Tabela 4.22-** Resultados obtidos da reacção de condensação Koevenagel de aldeídos (4.5, 4.10, 4.14, 4.18, 4.36, 4.38, 4.40, 4.42, 4.44 e 2.46) com cianoacetato de etilo (2.19) com catalisador 4.130<sup>a</sup>.

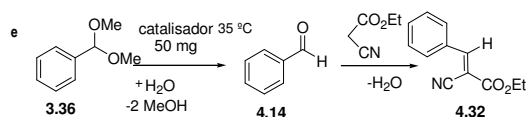
Entrada	Aldeído	Tempo(h)	Rendimento % <sup>b</sup> (Produto)
1 <sup>c</sup>		4	-(4.32)
2		2.1	99(4.32)
3 <sup>d</sup>		3	97(4.32)
4		2	99(4.33)
5		1.5	96(4.34)
6		2	99(4.35)
7		3	99(4.37)
8		4	89(4.47)
9		3	97(4.39)
10		3	93(4.41)
11		4.5	93(4.43)
12		4	99(4.45)
13		29	96(4.32)

<sup>a</sup> Condições de reacção: benzaldeído (5.2 mmol), cianoacetato de etilo (5.2 mmol), etanol/H<sub>2</sub>O(50:50) (6 mL), catalisador 50 mg, 35 °C.

<sup>b</sup> Rendimento isolado

<sup>c</sup> BRANCO-Condições de reacção: benzaldeído (5.2 mmol), cianoacetato de etilo (5.2 mmol), etanol/H<sub>2</sub>O(50:50) (6 mL), sem catalisador, 35 °C, conversão de substrato 21%.

<sup>d</sup> catalisador 4.144 preparado com poli(Bisfenol A - co-epiclorohidrina) glicidil:polietilenimina(1:1), 25 °C.



Os resultados da tabela 4.15 mostraram que o catalisador 4.130 é muito eficiente para a síntese de uma grande variedade de  $\alpha$ -cianocinamatos, de forma estereoselectiva, obtendo-se exclusivamente o isómero *E*. A reacção dá-se rapidamente, sob condições muito suaves, e a uma velocidade idêntica à do nosso catalisador inorgânico sílica polietilenimina 4.24. Para além deste sistema catalítico apresentar a grande vantagem da simplicidade do isolamento

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

dos produtos e da sua elevada pureza, o método sintético é bastante rápido e nada complexo, mesmo quando comparando com a preparação do catalisador contendo sílica **4.24**.

Como referência foram comparados os resultados com uma experiência já realizada (secção 4.4.2) correspondente a um branco, sem catalisador, com benzaldeído e cianoacetato de etilo que ao fim de 4 horas de reacção apresentava apenas 21% de conversão.

A reacção catalisada foi extremamente eficiente para os vários aldeídos aromáticos estudados, não se constando diferenças significativas de reactividade entre eles (entradas 2 e 4 a 7). A eficiência catalítica do **4.130** foi também observada para outros aldeídos heteroaromáticos, obtendo-se também os produtos correspondentes com bons resultados (entradas 11 e 12). Com cinamaldeído (entrada 8) a reacção pára depois de 4 horas e é isolado o produto com estereoquímica *E,E*<sup>66</sup>, acompanhado de pequena quantidade de reagente de partida, de forma idêntica ao que sucedeu com o catalisador **4.24** de gel de sílica. Outro substrato também usado foi o dimetilacetal do benzaldeído (**2.36**, entrada 13). Para este, o caminho da reacção tradicionalmente inclui dois passos consecutivos, conforme é mostrado em<sup>f</sup>, correspondente à entrada 13 (a desprotecção catalisada por ácido do dimetil acetal do benzaldeído para dar benzaldeído, seguida de condensação Knoevenagel). Com o catalisador **4.130** foi possível converter o substrato num só passo em  $\alpha$ -cianocinamato, com 96 % de rendimento.

O catalisador **4.144**, de estrutura bastante semelhante a **4.130** (preparado com poli(Bisfenol A - co-epiclorohidrina) glicidil:polietilenimina(1:1) a 25 °C), foi também avaliado usando a reacção de Knoevenagel com benzaldeído(entrada 3), contudo, observou-se que este é menos eficiente que o catalisador **4.130**, uma vez que para obter o mesmo rendimento de produto necessitou de mais uma hora de reacção.

De forma idêntica ao que se constatou para o catalisador inorgânico, também baseado em polietilenimina também aqui se acredita existir uma forte cooperatividade entre os diferentes grupos amina e grupos hidroxilo (acídicos) do catalisador<sup>67,68</sup> e o mecanismo da reacção deve prosseguir através do intermediário imina. Esta suposição baseia-se nos bons resultados obtidos para o nosso sistema de solvente, bastante polar e prótico etanol/H<sub>2</sub>O(50:50), e nas considerações avançadas por Bass et. al.<sup>65</sup>. Embora no caso deste catalisador **4.130**, altamente reticulado, se acreditar existir uma percentagem maior de grupos amina secundários e terciários e menor número de aminas primárias, constatado pelo valor menor obtido no teste de ninidrina (N% 0.157 para **4.130** e 0.702 para **4.24**). No entanto esta informação não entra em contradição com o mecanismo proposto, uma vez que as aminas secundárias podem também proporcionar a activação de ião imínio e as aminas terciárias promovem activação do cianoacetato de etilo através de abstracção de um protão, conforme é possível observar com mais detalhe no Esquema 4.8 (secção 4.4.1), contribuindo para reacções bastante mais rápidas.

Para terminar, foi averiguada a possibilidade de reutilização deste catalisador (**4.130**) em ensaios consecutivos. Esta foi estudada através da reacção de benzaldeído (**4.14**) e cianoacetato(**2.19**), a 35 °C e em etanol/H<sub>2</sub>O(50:50) (Figura 4.15).

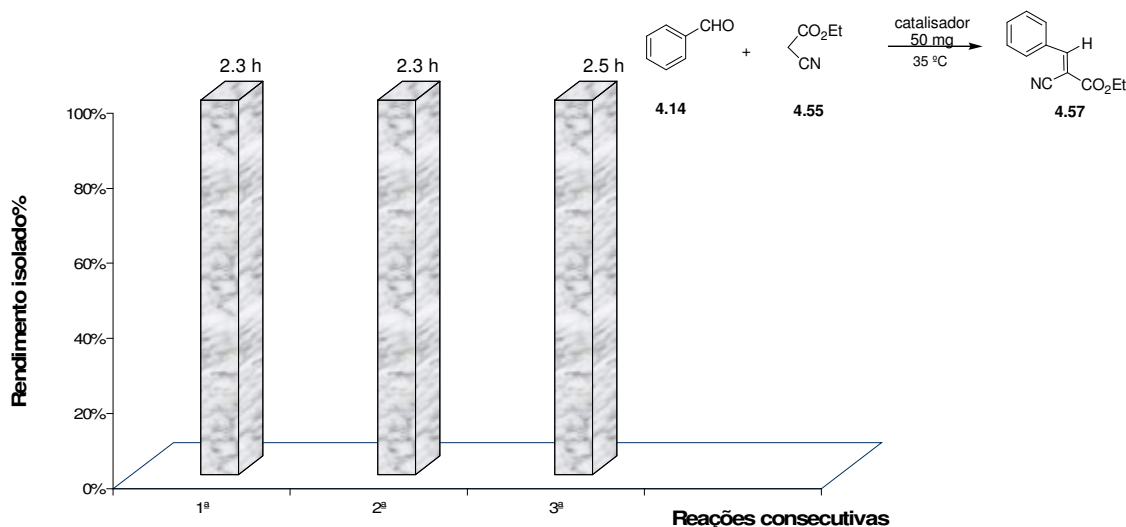


FIGURA 4.15- Comparação dos resultados obtidos para 1ª a 3ª utilizações do catalisador **4.130**, na reacção de benzaldeído(**4.14**) e cianoacetato(**2.19**), a 35 °C e em etanol/H<sub>2</sub>O(50:50).

Destas experiências conclui-se ser possível usar o mesmo catalisador **4.130** sem perda de actividade catalítica, contrariamente ao que sucedeu com o mesmo catalisador na condensação nitroaldólica.

#### 4.4.2.3 Reacções de condensação com salicilaldeídos

Em secções anteriores (secção 4.4.2.1, 4.4.2.2), descrevemos a aplicação do nosso catalisador heterogéneo orgânico, baseado numa resina de epóxido com polietilenimina **4.130**, em reacções de condensação nitroaldólica e de Knoevenagel, com excelentes resultados. Na continuação do nosso projecto decidiu-se investigar o uso deste novo catalisador na reacção de derivados do salicilaldeído com compostos contendo um grupo metileno activado (como o cianoacetato de etilo). Encorajados pelo sucesso alcançado pelo nosso catalisador de gel de sílica polietilenimina neste tipo de reacções (secção 4.3.2.3), seleccionaram-se as condições experimentais apropriadas para obter produto da família dos cromenos<sup>55,56</sup>, 4*H*-cromenos (4*H*-1-benzopiranos). Para isso, utilizou-se um excesso de cianoacetato de etilo **2.19** de forma a ocorrer um processo de dupla adição, tendo se obtido derivados de 2-amino-4*H*-cromenos **4.55**<sup>69,70,76,71,77,73</sup>, como misturas de isómeros *treo*(A) e *eritro*(B) com bons rendimentos (tabela

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

4.8). O processo de isolamento correspondeu apenas à filtração do catalisador e evaporação do solvente e o produto obtido foi analisado por RMN.

**Tabela 4.23-** Resultados para a actividade catalítica do catalisador de resina epóxico com polietilenimina **4.130** na condensação 2-hidroxialdeídos (**4.82**, **4.84** e **4.92**) com cianoacetato de etilo (**2.19**) a 43 °C, em etanol<sup>a</sup>.

Xc1ccc(O)c(C=O)c1 + 2 CCOC(=O)C#N  $\xrightarrow{\text{catalisador 4.34}}$  Xc1ccc(O)c(C(=O)N)c1C(=O)OCC + Xc1ccc(O)c(C(=O)N)c1C(=O)OCC  
 forma *treo*(A)                      forma *eritro*(B)

Entrada	2-Hidroxialdeído	Solvente	Tempo (h)	Produto <sup>b</sup>	Rendim. isolado%	Razão A/ B <sup>c</sup>
1	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.56</b> )	etanol	3	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.57</b> )	97	97/3
2	R <sub>1</sub> =OMe, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.58</b> )	etanol	2.5	R <sub>1</sub> =OMe, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H ( <b>4.59</b> )	92	98/2
3	 ( <b>4.66</b> )	etanol/ tolueno (6/1)	24	 ( <b>4.67</b> )	86	98/2

<sup>a</sup> Condições da reacção: Aldeído (5 mmol), cianoacetato de etilo (10 mmol), etanol (6 mL), catalisador **4.130** (50mg), 43°C.

<sup>b</sup> O produto foi caracterizado por análise<sup>1</sup>H NMR e por comparação com dados da literatura.

<sup>c</sup> Determinado por espectro de RMN protónico do produto isolado R=A(*treo*)/B(*eritro*).

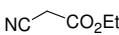
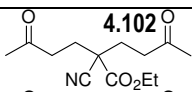


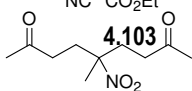
Os resultados mostraram que vários 2-amino-4H-cromenos podem ser facilmente preparados, com excelentes rendimentos, usando como catalisador a resina de epóxico com polietilenimina **4.130**, em etanol. A única excepção continua a ser o 2-hidroxi-1-naftaldeído (**4.66**) que apesar de produzir 2-amino-4H-cromeno (**4.67**) com bom rendimento, necessitou de um tempo mais longo de reacção. Outra vantagem significativa deste sistema catalítico é a obtenção de um produto final com predominância de um dos dois diastereoisómeros possíveis, o que apenas foi registado no caso em que usaram peneiros moleculares 3Å<sup>70</sup>. A análise dos espectros de RMN protónicos dos produtos obtidos (**4.57**, **4.59** e **4.67**), em comparação com os dados da literatura e os resultados já obtidos da análise por difracção de Raio X do produto **4.57**, fez -nos presumir que o diastereoisómero *treo* estaria presente em maior quantidade<sup>71</sup>.

Outra reacção por nós experimentada, com o catalisador baseado em resina epóxico polietilenimina **4.130** foi a de adição de Michael aplicadas a cetonas.

## Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

As experiências foram efectuadas sob aquecimento convencional (Tabela 4.24) em 2 mL de água/etanol (50:50), a 60 °C, usando a proporção cetona (3mmol): nucleófilo (1 mmol) e 50 mg de catalisador **4.130**.

**Tabela 4.24-** Resultados para a actividade catalítica de catalisador **4.130** nas reacções de adição de Michael, em etanol/H<sub>2</sub>O (50:50)<sup>a</sup>, sob condições de aquecimento convencional (a 60 °C).

Entrada	Cetona (aceitador de Michael)	Composto metileno activo	Produto	Tempo (h)	Rendimento isolado%
1 <sup>b</sup>		<b>2.19</b> 	 <b>4.102</b>	6h	99
2	 <b>4.98</b>	<b>4.30</b> 	 <b>4.103</b>	21h	99

<sup>a</sup> Condições de reacção: cetona (3mmol):nucleófilo (1 mmol)(3:1), 50 mg de catalisador em 2 mL etanol/H<sub>2</sub>O (50:50), aquecimento convencional 60°C.

Os resultados obtidos permitiram-nos concluir que o nosso catalisador orgânico é extremamente selectivo na adição de Michael, uma vez que na reacção de excesso de metil vinil cetona com os compostos metilénicos experimentados se forma de preferência o bis-aducto. No caso do cianoacetato de etilo o produto duplamente alquilado é formado rapidamente (6 horas), sob condições laboratoriais suaves (60 °C), com bom rendimento, enquanto que a reacção da mesma cetona com nitrometano é mais lenta (21 horas). Quando comparámos estes resultados com os obtidos com o catalisador de sílica polietilenimina **4.24** concluímos que com o material baseado na resina de epóxido, as reacções de adição de Michael estudadas são consideravelmente mais rápidas.

Considerando que os resultados obtidos na condensação nitroaldólica e de Knoevenagel com este catalisador estrutura estes, evidenciam a existência de cooperatividade entre os diferentes grupos amina (primários, secundários e terciários) e grupos hidroxilo existentes na estrutura deste material. No caso desta reacção de Michael é proposto um mecanismo idêntico ao apresentado para o catalisador sílica polietilenimina **4.24** (Esquema 4.17, secção 4.3.4), baseado na cooperatividade ácido-base de catalisadores bifuncionais<sup>107</sup>, onde, de forma semelhante, os grupos amina terciários desempenham um papel preponderante na activação do composto metilénico e os grupos hidroxilo activam o grupo carbonilo da cetona favorecendo a adição de Michael a esta.

## 4.5 Referências

1. Hattori, H. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 537.
2. Barthomeuf, D. *Catal. Rev.* **1996**, 38, 38.
3. Weitkamp, J. H., M.; Ryma, U. *Microporous Mesoporous Mater.* **2001**, 48, 255.
4. K, A. H., K.; Seki T, H. H. *Appl Catal A* , **2003**, 247, 65.
5. Choudary, B. M. K., B.; Chowdari, N. S.; Sreedhar B.; Kantam L., M. *Catal Lett.* **2002**, 78, 373.
6. Jackson, T. C., J. H.; J. Macquarrie, D.; Brophy, J. H. *Green Chem.* **2004**, 6, 193.
7. Posner, G. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* , **1978**, 17, 487.
8. McKillop, A. Y., D. W. *Synthesis* **1979**, 481.
9. Trost, R. M. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 2, 369-388.
10. Jones, G. *Organic Reactions* **1967**, 15, 204.
11. G. Rosini; Trost, B. M. F., I. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 321.
12. Ballini R., B. G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 425.
13. Ballini, R. B., G.; Forconi, P. *Tetrahedron Lett.* . **1996**, 52, 1677.
14. Hodge, P. S., D. C. *Polymer Supported Reactions in Organic Synthesis* **1980**.
15. Akelah, A. S., D. C. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 557.
16. Akelah, A. a. S., D. C. *Polymer Supported Reactions in Organic Synthesis* **1983**, 24, 1369.
17. Bass J.D. , S. A., Pascall A.J., Katz A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3737.
18. Motokura K. , M. T., Y. Iwasawa. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9230-9235.
19. S.M. Ribeiro, A. C. S., A.M.d'A. Rocha Gonsalves, . *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, 326, 121-127.
20. Hruby S.L. , S. B. H. *J. Catal.* **2009**, 263, 181-188.
21. Sharma K.K. , B. R. P., Asefa T. *Langmuir.* **2008**, 24, 14306-14320.
22. Corma A. , I. S., Rodríguez I. , Sánchez F. *J. Catal.* **2002**, 211, 208-215.
23. K.K. Sharma, T. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2879-2882.
24. K. Motokura, M. T., Y. Iwasawa. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1230-1236.
25. Kantam M.L. , P. S. *Catal. Lett.* **1999**, 57, 227-231.
26. I. Taylor, A. G. H. *Anal. Chim. Acta* **1993**, 271, 77-82.
27. B. Gao, X. Z., J. Wang, . *J. Mater. Sci: Mater. Med.* . **2008**, 19, 3021-3028.
28. Pavlisko J.A. , C. G. O. *J. Polym. Sci: Polym. Chem.* **1981**, 19 . 1757-1766.
29. Everaets A. , S. C., Smets G. *Makromol. Chem.* **1984**, 185, 1897-1904.
30. J. Suh, I. M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2373-2378.
31. Zois D. , C. V., Y. Deligiannakis, N. Hadjiliadis, L. Casella, E. Monzani, M.; Louloudi. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 306-317.



#### Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

32. Parida S.K. , S. D., S. Patel, B.K. Mishra. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2006**, 121, 77-110.
33. catalog.Sigma-Aldrich. *Silica-gel 60: surface area 500 m<sup>2</sup>/g; pore volume 0.8 cm<sup>3</sup>/g.*
34. Price P.M. , J. H. C., D.J. Macquarrie. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 101-110.
35. Hine, J. C., M. S.; Chess, W. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4270-4276.
36. Hine, J. V., F. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1972-1978.
37. Hine, J. *J. Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 1-7.
38. Baer, H. H. U. *The Chemistry of Nitro and Nitroso Groups*, **1970**, 2, 117.
39. Adams, H., Anderson, J. C., Peace, S., Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9932.
40. Sartori G. , F. B., R. Maggi, R. Sartorio, D.J. Macquarrie, M. Lenarda, L. Storaro,; S. Coluccia, G. M. *J. Catal.* **2004**, 222, 410-418.
41. Ono N. , A. K., T. Kawai, A. Kaji, . *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* . **1987**, 1550-1551.
42. Kawai Y. , Y. I., N. Tokitoh. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 309-318.
43. Rao P.S. , R. V. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5821-5822.
44. Yadav J.S., B. V. S. R., A.K. Basak, B. Visali, A.V. Narsaiah, K. Nagaiah, . *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 546-551.
45. Macquarrie D.J. , J. H. C., A. Lambert, J.E.G. Mdoe, A. Priest, . *React. Funct. Polim.* **1997**, 35, 153-158.
46. R. Wirz, D. F., A. Baiker. *Langmuir* **2006**, 22, 3698-3706.
47. Parida K.M. , D. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, 310, 93-100.
48. Jiménez D.B. , I. S., M. Ziolek, A.J.L. Peinado, R.M.M. Aranda. *Catal. Today* **2010**, 152, 119-125.
49. List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730-1734.
50. Brunel, A. C. B., A. Galarnau, F. Fajula. *Catal. Today* **2002**, 73, 139-152.
51. Zhang X. , E. S. M. L., R. Martin-Aranda, K.L. Yeung, ; . *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, 261, 109-118.
52. Yasuda H. , H. M. *Bull. Chem. Soc. Jp.* **1966**, 39, 1754.
53. Sakurai A. , H. M. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3612.
54. Fujimoto A. , A. S. *Synthesis* **1977**, 871.
55. Volmajer J. , R. T., I. Leban, A.M. Le Marechal, . *Tetrahedron Lett.* **2005**, 61, 7012.
56. Rai U.S. , A. M. I., P. Shetty, A.M.Vijesh, N. Prabhu, S. Isloor, M. Thiageeswaran, K.-K. Fun, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2695.
57. Ellis, G. P., Weissberger, A., Taylor, E. C.,. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Chromenes, Chromanes, and Chromones* **1977**, chapter II, 11-141.

#### Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

58. Hafez, E. A. E., M. H.; Elagamey, A. G. A.; El-Taweel, F. M. A. A.; *Heterocycles* **1987**, *26*, 903.
59. Curini, M. C., G.; Epifano, F.; Giannone, G. ; . *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 199.
60. Miao, H. Y., Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1765.
61. Kumar, P. B., M. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3821.
62. Foye, W. O. *Principi Di Chemico Farmaceutica* **1991**, 416.
63. Andreani L. L. , E.; Lapi. *Bull. Chim. Farm.* **1960**, *99*, 583.
64. Bonsignore L., G. L. D. S., A. Calignano, . *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 517 - 520.
65. Tangmouo, J. G. M., A. L.; Komguem, J.; Kuete, V.; Ngounou, F. N.; Lontsi, D.;Beng, V. P.; Choudhary, M. I.; Sondengam, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3067.
66. Kraus, G. A. K., I. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4517.
67. Wang J.-L. , D. L., Z.-J. Zhang, S. Shan, X. Han, S.M. Srinivasula, C.M.Croce, E.S. Alnemri, Z. Huang, . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 7124.
68. An J. , A. S. C., A. Nie, H.S. Ducoff, Z. Huang, . *Oncogene* **2007**, *26*, 652.
69. Roudier J.F., A. F. *Synthesis* **1984**, 159.
70. Yu N. , J. M. A., M.W. Germann, Z. Huang, . *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993.
71. Doshi J.M. , D. T., C. Xing, . *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7731.
72. Yadav J.S. , B. V. S. R., M.K. Gupta, I. Prathap, S.K. Pandey, . *Catal. Commun.* **2007**, 2208.
73. Ghorbani-Vaghei, R., Z. Toghræi-Semiromi, R. Karimi-Nami, . *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 905.
74. Ribeiro S.M., A. C. S., A.M.d'A. Rocha Gonsalves, . *Appl. Catal. A: Gen.* **2011**, 399, 126-133.
75. Grée D. , S. V., V.J. Manthathi, F. Caijo, G. Viault, F. Manero, P. Juin, R. Grée, . *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3276.
76. Curini M. , F. E., S. Chimichi, F. Montanari, M. Nocchetti, O. Rosati, . *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3497.
77. Costantino U. , M. C., F. Montanari, M. Nocchetti, O. Rosati, . *Microp. Mesop. Mat.* **2008**, *107*, 16.
78. Karade, N. N., Gampawar, Sumit V.a; Shinde, S. V. b. J., Wamanrao. N. *Chinese Journal of Chemistry* **2007**, *25*, 1686-1689.
79. Bigi F. , I. C., R. Maggi G. Sartori, . *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1033-1035.
80. Huang C.-K. , F.-Y. W., Y.-X. Ai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2423.
81. G. P. Schiemenz. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 483.
82. Bylov I. E. , M. V. V., Y. V. Bilokin, *Eur. J. . Med. Chem.* **1999**, 997.
83. Borisov A. V. , S. G. D., I. O. Zhuravel, S. M. Kovalenko, V. M. Nikitchenko, . *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 5.
84. Gyuris M. , R. M., L. G. Puskas, G. K. Tóth, J. Wölfling, I. Kanizsai. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 848.
85. Proença F. , M. C. *Green Chem.* **2008**, 995.
86. Ammar H. , M. F., Y. Le Bigot, R. El Gharbi, . *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1821.

#### Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

87. Khadijah M, A.-Z., K. M.; Borik, R. M.; Elnagdi, M. H. *Ultrasonics Sonochemistry* **2009**, *16*, 660-668.
88. O'Callaghan C, N., T. B. H. McMurry, J. E. O'Brien,. *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 2.* **1998**, 425-429.
89. Rand L. , J. V. S., C.J. Cronin,. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3505-3507.
90. Hein R.W. , M. J. A., J.R. Shelton,. *J. Org. Chem.* **1961**, *1961*, 4874-4878.
91. Motokura Ken, M. T., Mizuki Tada, ; Iwasawa, Y. *Top. Catal.* **2009**, *52*, 579-585.
92. M.E., *J. Comprehensive organic synthesis* **1991**, *4*, 1-67.
93. DJ, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4125.
94. Picquet M, B. C., Dixneuf P.H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 3937.
95. Christoffers. *J. Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259.
96. Srivastava; N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109.
97. Shimizu, K. I. M.; M.; Kan-No, T. K., T.; Kitayama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7421.
98. Ranu, B. C. B., S.; Sarkar, D. C. . Ranu, B. C.; Bhar, S. . *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2811.
99. Ranu, B. C. B., S.; Sarkar, D. C. . Ranu, B. C.; Bhar, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 1327.
100. Zhang, Z.; Dong, Y.-W. W., G.-W.; Komatsu, K. *Synlett* **2004**, 61.
101. Paganelli; S.; Schionato, A. B., C. *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 2807. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2807.
102. Alvarez; S. G.; Hasegawa, S. H., M.; Komiya, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5209.
103. Laszlo, P. M., M.-T.; Randriamahefa, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4867.
104. Kim, D. Y. H., S. C.; Kim, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6299.
105. Bensa, D. C., T.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2004**, 923.
106. Ranu Brindaban C., S. B. *Org. Lett. Vol. , No. 14, 2005* **2005**, *7*, 3049-3052.
107. Motokura Ken , S. T., Mizuki Tada, Yasuhiro Iwasawa. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 15.
108. Ballini R. , L. B., G. Bosica, P. Filippone; Peretti, a. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4095.
109. Wada M. , A. T. K. N., T. Erabi. *Nippon Kagaku Kaishi* **1987**, *7*, 1284.
110. Berrocal M. V. , M. V. G., E. Roman, J. A.; Serrano, M. B. H., M. E. Light,. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3673.
111. Yarlagadda V. Subba Rao, D. E. D. V., and; Jacobs, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2661.
112. Rodriguez Isabel , S. I., Avelino Corma, Fernando Rey and José L. Jordá. *Chem Comm* **1999**, 593.
113. Picquet M. Picquet, C. B., P.H. Dixneuf,. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3937-3948.
114. Harper, C. A. *Handbook of Plastics, Elastomers and Composites* **1992**, 10-55.
115. RAMOS, J. A. P., N.; RICCARDI, C. C.; BORRAJO, J.; GOYANES, S. N.; MONDRAGON, I. *Polymer* **2005**, *46*, 3323-3328.

#### Capítulo 4: Desenvolvimento de catalisadores para reacções de condensação

116. R.S., B. *Epoxy resin chemistry. Advances in chemistry series* **1979**, 114.
117. Bakker A. A., J. R., Callinan R. *J. Compos. Struct.* **1985**, 15, 154.
118. Pires G., D. S. P., N. L. Dias Filho, G. D. Vecchia,. *Revista Matéria* **2005**, 10, 317-330.
119. Swier Steven, G. V. A., Wendy Vuchelen, Bruno Van Mele. *Macromolecules* **2005**, 38, 2281-2288.
120. Hodgkin, J. H. S., G. P.; Varley, R. *J. Polym. Adv. Technol.* **1998**, 9, 3-10.
121. Williams, R. J. J. R., B. A.; Pascault, J. P. *Adv. Polym. Sci.* **1997**, 128, 95-156.
122. Rosu, D. C., C. N.; Mustata, F.; Ciobanu, C. *Thermochimica Acta* **2002**, 383, 119-127.
123. Mate, L. *Macromolecules* **2000**, 33, 3611-3619.
124. Stevens, M. P. *Polymer Chemistry: An Introduction* **1998**.
125. Terasaki, M. *Chemosphere* **2006**, 6, 1873.
126. Ming-Shiu Li, C.-C. M. M., Jyh-Luen Chen, Miaw-Ling Lin, Feng-Chih Chang. *Macromolecules* **1996**, 29, 499.
127. Jain P. , V. C., I.K. Varma,. *Eur. Polym. J.* **2003**, 39, 181.
128. Liaw D.J., W. C. S. *Polym. Eng. Sci.* **1994**, 34, 1297.
129. Sbirrazzuoli N. , S. V. *Thermochim. Acta* **2002**, 388, 289.
130. Monserrat S. , J. M. *Thermochim. Acta* **1993**, 228, 47.
131. Rosu D., F. M., C.N. Cascaval,. *Thermochim. Acta* **2001**, 370, 105.
132. Taylor I. , A. G. H. *Anal. Chim. Acta* **271**, 271, 77-82.

## Capítulo 5

### Experimental

Neste capítulo encontram-se descritos os vários procedimentos experimentais das sínteses efectuadas ao longo deste trabalho, assim como os procedimentos referentes às reacções de catálise. Os compostos sintetizados foram identificados e caracterizados por algumas das seguintes técnicas: ponto de fusão, espectroscopia de ressonância magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massa e análise elemental.

#### 5.1 Aparelhagem

##### Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados num microscópio Leitze Wetzlar modelo 799, de placa aquecida, e os seus valores não são corrigidos.

##### Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram efectuados nos espectrómetros Bruker AMX300, operando a 300 MHz ( $^1\text{H}$ ) e a 75,5 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), e Bruker400 operando a 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) e a 100,6 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).

## Capítulo 5: Experimental

O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado, excepto nos casos indicados. Os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm relativamente à referência interna tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento ( $J$ ) são expressos em Hz.

### Espectroscopia de infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrofotómetro Thermo Nicolet 6700 FTIR, usando pastilhas de KBR para os sólidos e os líquidos foram analisados utilizando células de NaCl como suporte.

### Espectrometria de massa

Os espectros de massa com ionização por impacto electrónico (EI) foram obtidos num espectrómetro de massa HP 5973 MSD operando a 70eV, acoplado a um cromatógrafo Agilente 6890 Series, utilizando as colunas HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m) e HP-1MS (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m).

Os espectros de massa com ionização por *electrospray* no modo positivo (ESI<sup>+</sup>) foram obtidos por injeção directa num espectrómetro de massa LCQ Advantage operando com fonte de *electrospray* (ESI).

### Análise elemental

A análise elemental dos compostos foi efectuada num aparelho EA 1108-CHNS-O da Fisons Instruments.

### Espectrofotometria de ultravioleta / visível

Os espectros de absorção de ultravioleta/visível foram medidos nos espectrofotómetros Hitachi U-2001 e Ocean Optics USB, no caso dos estudos fotocinéticos executados.

### Difracção de raio-X

A cristalografia de raio-X foi efectuada num difractómetro de raios-X, Enraf Nonius MACH3.

### Isotérmicas de adsorção e dessorção de N<sub>2</sub>

As Isotérmicas de adsorção e dessorção de N<sub>2</sub> foram obtidas num ASAP 2000 (Micrometrics Instrument Corporation) usando azoto liquido como gás de análise. As amostras foram pré-tratadas "*in situ*" sob vácuo a 295/296K até estabilização da pressão próximo de 10 micrómetros de mercúrio. A área de superfície foi calculada pelo método BET. O volume de poro usando a curva de adsorção. A distribuição do tamanho do poro (PSD) foi determinada pela isotérmica de dessorção usando o modelo BJH.

## Cromatografia

### Cromatografia gasosa

O evoluir de grande parte das reacções foi controlado por cromatografia gasosa utilizando um cromatógrafo Hewlett Packard acoplado a um integrador HP 3396 A, com detector por ionização de chama, usando azoto como gás arrastador. A coluna cromatográfica utilizada foi uma coluna capilar Supelcowax 10 (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m). A temperatura do injector foi de 220 °C, temperatura do detector de 250 °C, o programa de temperaturas utilizado variou consoante a mistura reaccional em análise.

### Cromatografia em coluna

Para as cromatografias em coluna foi utilizada gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela Merk ou Fluka.

### Cromatografia em camada fina

Nas reacções cuja evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina, utilizaram-se placas de sílica 60 F<sub>254</sub>, com suporte de alumínio.

## 5.2 Solventes e reagentes

### Acetato de etilo

Este solvente foi refluxado durante 3 h na presença de carbonato de potássio, sendo posteriormente destilado.

### Clorofórmio e diclorometano

Estes solventes foram aquecidos a refluxo durante 3h na presença de cloreto de cálcio, sendo posteriormente destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å. No caso do clorofórmio, este foi feito atravessar uma coluna de alumina para eliminar possíveis vestígios de ácido deste solvente.

### Dimetilformamida

Este solvente foi tratado durante 24h com óxido de cálcio previamente activado a 500°C. Após decantação adicionou-se NaOH e agitou-se durante 1h. O solvente foi depois decantado, destilado e guardado sobre peneiros moleculares.

### Etanol e metanol

Estes solventes foram aquecidos a refluxo durante 2h com magnésio na presença de palhetas de iodo (5g/l), seguindo-se a destilação a partir do alcóxido de sódio, após este tratamento foi guardado sobre peneiros moleculares 4 Å.

## Capítulo 5: Experimental

### Éter etílico, hexano, tolueno, tetrahidrofurano

Estes solventes foram secos por refluxo, na presença de fios de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

### Trietilamina e piridina

Os reagentes comerciais foram armazenados sobre palhetas de hidróxido de sódio. Todos os outros solventes e reagentes foram fornecidos pela Aldrich, Merck ou Fluka e utilizados directamente, sem qualquer purificação adicional.

### Matrizes utilizadas:

#### Polímeros Merrifield

Resina péptidica de Merrifield ( 1% de reticulação, 200-400 malha, resinas de concentração menor em Cl<sup>-</sup>: 0.74 mmol/g e 1.0-1.5 mmol/g e de maior concentração: 3.0-3.5 mmol/g de Cl<sup>-</sup>).

#### Materiais de sílica

Sílica gel tipo 60, 35–70 de malha, com tamanho de partícula 0.2–0.5mm, área superficial específica, SBET de 500 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>, volume de poro 0.8 cm<sup>3</sup>/g(Sigma–Aldrich); sílica gel Davisil®, grau 643, 200–425 de malha, com tamanho de partícula 0.035-0.07 mm , tamanho de poro 150 Å e sílica gel, tipo 9385, 230–400 malha, com tamanho de partícula 0.04-0.063mm, tamanho de poro 60 Å (Aldrich).

#### Outras matrizes poliméricas

Copolímero de poliestireno divinilbenzeno aminometilado (PSDV-NH<sub>2</sub>) 1% de reticulação "70-90 de malha; quitosano (baixo peso molecular, 75-85 % desacetilado; poli(4-estireno-sulfonato) de sódio (típico M<sub>w</sub> 70,000); resina de troca iónica Amberlite IRA 400; JandaJel (2% de reticulação, 100-200 malha; resinas de concentração menor em Cl<sup>-</sup>: 0..8-1.2 mmol/g, montmorilonita K-10 (Aldrich).

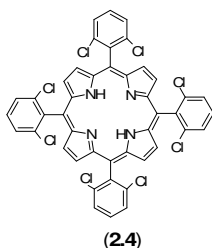
## 5.3 Experimental referente ao capítulo 2

Os procedimentos para a síntese dos fotossensibilizadores referidos no Capítulo 2 são descritos no presente subcapítulo e encontram-se agrupados em função do polímero base que esteve na sua origem.



### 5.3.1 Síntese de sensibilizadores heterogêneos suportados baseados em matrizes orgânicas (Secção 2.2)

#### 5.3.1.1 Síntese dos derivados de porfirinas



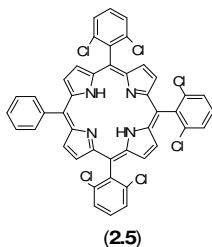
#### 2.4 Meso-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina<sup>1</sup>

A uma solução de 7,0 g (40 mmol) de 2,6-diclorobenzaldeído em 100 mL de ácido acético, 8 mL de anidrido acético e 40 mL de nitrobenzeno a 120 °C, é adicionado lentamente 3,5 mL de pirrol. A reacção foi mantida a esta temperatura durante 1h. Depois de arrefecer, adicionou-se metanol. A porfirina precipitada, foi filtrada e lavada com metanol. Após recristalização em diclorometano/metanol obteve-se 5 % da meso-tetraquis (2,6-diclorofenil)-porfirina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 8.67(8H,s,β-H); 7.67-7.81(12H,m,p-H); -2.54(2H, s, N-H).

M/z ESI<sup>+</sup>: 891.2 (M+1)<sup>+</sup>.

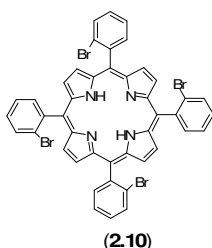
As porfirinas meso-tetraquis fenil-porfirina, meso-tetraquis(2-bromofenil)-porfirina, e meso-tetraquis(2-clorofenil)-porfirina foram preparadas, de forma idêntica a **2.4**, através da condensação do pirrol e os correspondentes aldeídos pelo método do nitrobenzeno<sup>1</sup>.



#### 2.5 Meso-tris(2,6-diclorofenil)-fenil-porfirina<sup>1</sup>

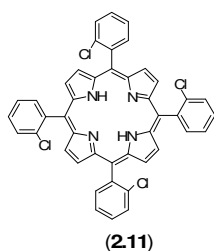
A uma solução de 7.0 g (40 mmol) de 2,6-diclorobenzaldeído, 0.85 g de benzaldeído em 100 mL de ácido acético, 8 mL de anidrido acético e 25 mL de nitrobenzeno a 120 °C, é adicionado lentamente 3.5 mL de pirrol. A reacção foi mantida a esta temperatura durante 2h. Depois de arrefecer, adicionou-se metanol. A porfirina precipitada, foi filtrada e lavada com metanol, obtendo-se no final porfirina com rendimento 3.3 %. Por análise de <sup>1</sup>H RMN o produto mostra 72% de **2.5**, 13 % de **2.4** e 15 % de **2.6**. A análise por espectrometria de massa mostra como produto principal meso-tris(2,6-diclorofenil)-fenil-porfirina e a presença das porfirina(**2.4**) e (**2.6**), como produtos minoritários.

M/z ESI<sup>+</sup>: 821.3 (M)<sup>+</sup>produto principal (**2.5**); 891.2 (M+1)<sup>+</sup> (**2.5**) e 753.5 (M+1)<sup>+</sup> (**2.6**) como produtos minoritários.



#### 2.10 Meso-tetraquis(2-bromofenil)-porfirina

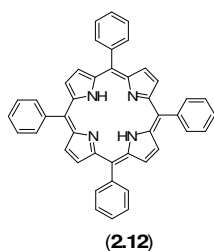
Rendimento: 10 %



### 2.11 Meso-tetraquis(2-clorofenil)-porfirina

Rendimento: 9%

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.78(8H,s,β-H); 8.53-8.37(4H,m); 7.94-7.86(12H,m,p-H); 2.20(2H, s, N-H).



### 2.12 Meso-tetraquis fenil-porfirina

Rendimento: 20 %


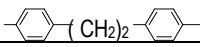
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.86(8H,s,β-H);8.23(4H,m); 7.76(12H,m,p-H); -2.75(2H, s, N-H).

## 5.3.1.2 Síntese de catalisadores heterogêneos baseados em matriz Merrifield

### CH<sub>2</sub>NHRNH<sub>2</sub> 2.22 a 2.26 Síntese Dos Polímeros Aminoalquilados

A uma mistura de 3,0 g de polímero Merrifield em 25 mL de dimetilformamida, 1,5 g de amina (1,6-diaminohexano (2.22), 1,12-diaminododecano (2.23), 1,4-diaminobenzeno (2.24), pentaetilen-hexamine (2.25), 4,4-diaminobifenil (2.26), respectivamente) foi adicionada. A mistura foi colocada a 70 °C durante 24h (temperatura ambiente no caso de 1,4-diaminobenzeno). Depois de arrefecer a mistura foi colocada em 150 mL de água, filtrada, e lavada com água, metanol, diclorometano e de novo com metanol. O resíduo foi seco numa estufa em vazio. A análise elemental deste produto revelou a incorporação da cadeia aminoalquilica na estrutura do polímero (tabela 5.1). A técnica de espectroscopia de infravermelho<sup>3</sup> foi usada para confirmar a fixação dos grupos amina.


**Tabela 5.1-** Valores de % N por análise elemental de polímeros Merrifield aminoalquilados.

Polímero aminoalquilado	Amina (NH <sub>2</sub> RNH <sub>2</sub> )	Valores de N% (análise elemental)
2.22	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	1.43
2.23	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	1.48
2.24	R= 	1.13
2.25	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3.43
2.26	R= 	1.18

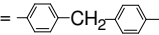
R=(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> 2.22 IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 1264 (banda devida a CH<sub>2</sub>Cl do grupo benzílico, diminuição

relativamente ao polímero Merrifield original); 1653 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aparecimento); 3425 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aumento significativo).

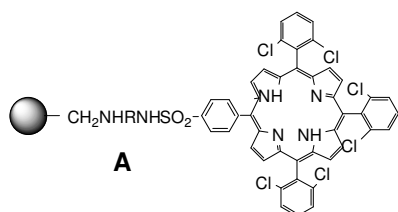
R=(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub> **2.23** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 1264 (banda devida a CH<sub>2</sub>Cl do grupo benzílico, diminuição relativamente ao polímero Merrifield original); 1600 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aparecimento); 3430 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aumento significativo).

R=  **2.24** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 1260 (banda devida a CH<sub>2</sub>Cl do grupo benzílico, diminuição relativamente ao polímero Merrifield original); 1653 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aparecimento); 3428 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aumento significativo).

R=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH)<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> **2.25** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 1600 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aparecimento); 3446 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aumento significativo).

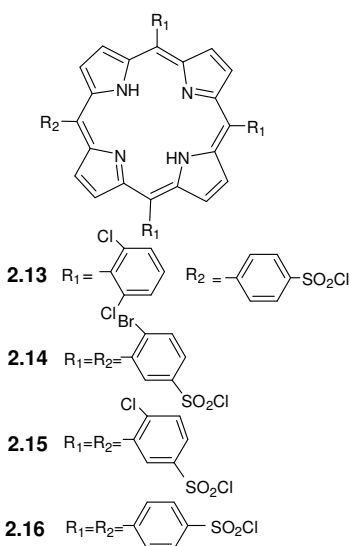
R=  **2.26** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 1264 (banda devida a CH<sub>2</sub>Cl do grupo benzílico, diminuição relativamente ao polímero Merrifield original); 1599 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aparecimento); 3430 (banda de NH<sub>2</sub>, modo vibracional de deformação, aumento significativo).

### Síntese de catalisadores heterogêneos de matriz Merrifield (2.28 a 2.38)



Os fotossensibilizadores poliméricos (**2.28 a 2.38**) foram preparados segundo um procedimento geral que vai ser descrito em seguida para **2.28**.

### Derivados clorossulfonados das porfirinas (2.5, 2.10 a 2.12)



O procedimento experimental de preparação do derivado clorossulfonado foi semelhante para as porfirinas (**2.5, 2.10 a 2.12**)<sup>2</sup> e vai ser exemplificado para o derivado **2.13**.

**2.13** A um balão contendo 213 mg de meso-tris(2,6-diclorofenil)-fenil-porfirina foi adicionado 15 mL de ácido clorosulfônico. A solução foi agitada durante 2h,

## Capítulo 5: Experimental

à temperatura ambiente e depois cuidadosamente despejada sobre gelo, de forma a obter a precipitação das porfirinas. O precipitado foi filtrado, seco, dissolvido em diclorometano e a solução foi seca com sulfato de sódio anidro. A solução foi depois concentrada a 30 ml.

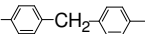
$R=(CH_2)_6$  **A 2.28** À solução concentrada contendo o derivado clorossulfonado da porfirina **2.13** em 30 mL de diclorometano adicionou-se 1 mL de piridina e 300 mg do polímero aminoalquilado **2.22**. A mistura foi agitada durante a noite a 30°C, sendo posteriormente filtrada e lavada com diclorometano, tetrahydrofurano, metanol e de novo diclorometano. A porfirina não ligada foi eliminada através destas lavagens. Depois de secar o sólido **2.28** em vazio, este foi analisado por análise elemental de forma a determinar a incorporação da porfirina (tabela 5.2) e também por espectroscopia de infravermelho<sup>4-8</sup>. A solução de diclorometano resultante da lavagem do produto final foi ainda análise da por espectrometria de massa (ESI), permitindo a detecção de forma indirecta da presença do derivado clorossulfonado **2.13**.

M/z ESI<sup>+</sup> (sol.lavagem de **A 2.28**): principal 901.20 (M+1)<sup>+</sup> de derivado clorossulfónico da porfirina resultante de hidrólise de **2.13**; minoritário 891.2 (M+1)<sup>+</sup> porfirina **2.4**.

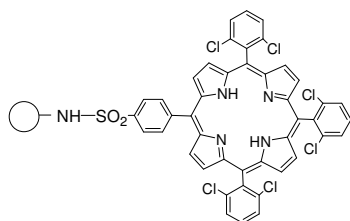
IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 695 (banda vibracional devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 1389 e 1153 (banda vibracional modo de alongação de S=O, modo vibracional de deformação, bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 3400 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação, aumento significativo).

$R=(CH_2)_{12}$  **A 2.29** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 697 (banda vibracional devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 1365 e 1153 (banda vibracional modo alongação de S=O, modo vibracional de deformação, bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 3404 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação, aumento significativo).

$R=(CH_2)_2NH((CH_2)_2NH)_3(CH_2)_2$  **A 2.31** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 697 (banda vibracional devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 1384 e 1153 (banda vibracional modo de alongação de S=O, modo vibracional de deformação, bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 3446 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação, aumento significativo).

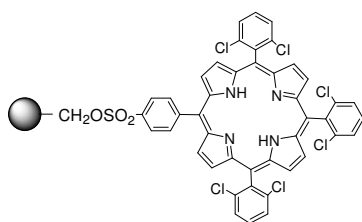
$R=$   **A 2.32** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 698 (banda vibracional devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 1365 e 1153 (banda vibracional modo de alongação de S=O, modo vibracional de deformação, bandas estas compatíveis com grupo

sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 3421 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação, aumento significativo).



2.37

**2.37** O procedimento utilizado foi idêntico aos anteriores, contudo em vez do polímero aminoalquilado usou-se igual quantidade de PSDVNH<sub>2</sub>.



2.38

**A 2.38** O procedimento utilizado foi idêntico aos anteriores, contudo em vez do polímero aminoalquilado usou-se igual quantidade de resina Merrifield (1.0-1.5mmol/g Cl).

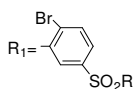
IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 688 (banda vibracional devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 1264 (banda de CH<sub>2</sub>Cl do grupo benzílico, diminuição relativamente ao polímero Merrifield original); 1365 e 1180 (banda vibracional modo de alongação de S=O, modo vibracional de deformação, bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 3425 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação, aumento significativo).

R=(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> **A 2.39** A uma mistura de 2,0 g de polímero Merrifield em 70 mL de dimetilformamida, foi adicionada 0.660 g de amina (1,6-diaminohexano (**2.22**)). A mistura foi colocada a 45°C durante 24h. Depois de arrefecer a mistura foi colocada em 150 mL de água, filtrada, e lavada com água, metanol, diclorometano e de novo com metanol. O resíduo foi seco numa estufa em vazio. O produto obtido polímero Merrifield aminoalquilado foi analisado por análise elemental (N% 1.13) e por espectroscopia de infravermelho. A imobilização da porfirina foi efectuada de forma semelhante por reacção com o derivados clorossulfonado da porfirina **2.13** derivado aminoalquilado da resina Merrifield **2.27**, obtendo-se no final **2.39** isolado de forma semelhante aos outros fotossensibilizadores imobilizados anteriormente descritos, tendo sido analisado por análise elemental e por espectroscopia de infravermelho.

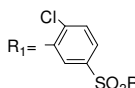
R=(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub> **A 2.40** O procedimento utilizado foi idêntico à preparação do polímero **2.29**, contudo na síntese do polímero aminoalquilado (por análise elemental N% 2.64) semelhante a **2.23** usou-se o polímero Merrifield de maior concentração em Cl (1% de reticulação, 200-400 de malha; 3.0-3.5 mmol/g of Cl).

R=(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub> **A 2.41** O procedimento utilizado foi idêntico à preparação do polímero **2.29**, contudo na síntese do

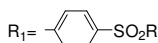
polímero aminoalquilado (por análise elemental N% 1.11) semelhante a **2.23** usou-se o polímero Merrifield de menor concentração em Cl<sup>-</sup> (1% de reticulação, 200-400 de malha; 3.0-0.74mmol/g Cl<sup>-</sup>).



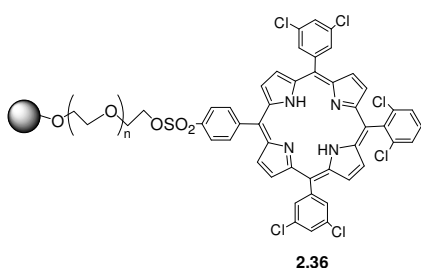
**B 2.33** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 696 (banda vibracional devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 1390 e 1118 (banda vibracional modo de alongação de S=O, modo vibracional de deformação, bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 3438 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação, aumento significativo).



**B 2.34** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 696 (banda vibracional devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 1390 e 1118 (banda vibracional modo de alongação de S=O, modo vibracional de deformação, bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 3438 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação, aumento significativo).



**B 2.35** IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 686 (banda vibracional devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 1380 e 1179 (banda vibracional modo de alongação de S=O, modo vibracional de deformação, bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 3438 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação, aumento significativo).



**2.36** Para a preparação do derivado com PEG da resina Merrifield **2.27** seguiu-se um procedimento descrito para a preparação do polímero híbrido por modificação da superfície Merrifield com derivado de poli(etileno glicol) (PEG 400)<sup>9</sup>. Num tubo de microondas colocou-se 1.22 g de resina Merrifield (1% de reticulação 200-400 malha; 1.0-1.5 mmol/g), 2 mL de PEG 400 e 0.140 g de NaOH, colocando-se a reagir

no microondas durante 120 segundos (temperatura de 170°C e potência máxima de 220 W). Depois de terminada a reacção filtrei para recolher o polímero modificado e efectuei lavagens sequenciais com os solventes: água destilada, solução de HCl a 10%, água destilada e metanol. Depois de recolhido o derivado com PEG da resina Merrifield foi seco num exsiccador em vazio à temperatura ambiente durante vários dias, no final obtivemos 1.172 g de **2.27**. A imobilização da porfirina foi efectuada de forma semelhante por reacção com o derivados clorossulfonado da porfirina **2.13** derivado com PEG da resina Merrifield **2.27**, obtendo-se no final **2.36** isolado de forma semelhante aos outros fotossensibilizadores imobilizados anteriormente descritos.

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 695 (banda vibracional devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 1451 e 1120 (banda vibracional modo alongação de S=O, modo vibracional de deformação, bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina e também com bandas de alongação da ligação C-Cl aromática);  $3463 \text{ cm}^{-1}$  (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação, aumento significativo).

**Tabela 5.2-** Valores de % N por análise elemental e de incorporação de porfirina (mmol/g) de catalisadores heterogéneos de matriz Merrifield (2.28 a 2.41)

Polímero-espaciador-porfirina	Valores de N% (análise elemental)	Valores de incorporação de porfirina (mmol/g)
2.28	2.19	0.350
2.29	1.65	0.036
2.30	1.31	0.032
2.31	3.53	0.055
2.32	1.58	0.071
2.33	1.21	0.021
2.34	1.73	0.053
2.35	1.68	0.040
2.36	2.02	0.350
2.37	2.0	0.057
2.38	1.14	0.200
2.39	1.60	0.084
2.40	3.24	0.110
2.41	1.88	0.130

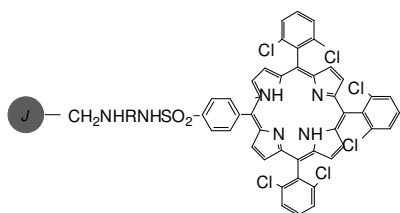
### 5.3.1.3 Síntese de catalisadores heterogéneos baseados em outras matrizes orgânicas

#### -CH<sub>2</sub>NHRNH<sub>2</sub> 2.42 e 2.43 Síntese dos polímeros aminoalquilados

A uma mistura de 1,0 g de polímero JandaJel em 35 mL de dimetilformamida, 0,5 g de amina (1,6-diaminohexano (2.42) e pentaetilen-hexamine(2.43), respectivamente) foi adicionada. A mistura foi colocada a 45 °C durante 24h. Depois de arrefecer a mistura foi colocada em 150 mL de água, filtrada, e lavada com água, metanol, diclorometano e de novo com metanol. O resíduo foi seco numa estufa em vazio. A análise elemental deste produto revelou a incorporação da cadeia aminoalquímica na estrutura do polímero (tabela 5.3).

**Tabela 5.3-** Valores de % N por análise elemental de polímeros JandaJel aminoalquilados

Polímero aminoalquilado	Amina (NH <sub>2</sub> RNH <sub>2</sub> )	Valores de N% (análise elemental)
<b>2.42</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	1.07
<b>2.43</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3.02



Os fotossensibilizadores poliméricos (**2.44 a 2.45**) foram preparados segundo um procedimento geral que vai ser descrito em seguida para **2.44**.

R=(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub> **2.44** À solução concentrada contendo o derivado clorossulfonado da porfirina **2.13** em 30 mL de diclorometano adicionou-se 1 mL de piridina e 300 mg do polímero aminoalquilado **2.42**. A mistura foi agitada durante a noite a 30°C, sendo posteriormente filtrada e lavada com diclorometano, tetrahidrofurano, metanol e de novo diclorometano. A porfirina não ligada foi eliminada através destas lavagens. Depois de secar o sólido **2.44** em vazio, este foi analisado por análise elemental de forma a determinar a incorporação da porfirina (tabela 5.4).

**Tabela 5.4-** Valores de % N por análise elemental de polímeros JandaJel com porfirina imobilizada

JandaJel com porfirina imobilizada	Amina (NH <sub>2</sub> RNH <sub>2</sub> )	Valores de N% (análise elemental)	Valores de incorporação de porfirina (mmol/g)
<b>2.44</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub>	1.69	0.111
<b>2.45</b>	R=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3.67	0.116

### 2.46 e 2.47 Síntese de quitosano com porfirina incorporada

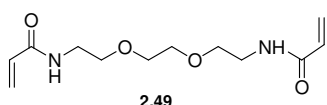
A membrana do quitosano foi preparada através do método seguido por Krajewska<sup>10,11</sup>, consistindo na preparação de uma solução a 1% de quitosano em ácido acético diluído e depositando depois esta solução num tabuleiro, mantendo durante 24 horas a 65°C. A neutralização foi feita com solução de hidróxido de sódio. A preparação posterior do fotossensibilizador heterogéneo a partir da membrana de quitosano foi idêntica a efectuada por Huang<sup>12</sup>, por imersão da membrana numa solução diluída de porfirina em THF (TPP (**2.46**) e TDCPP (**2.47**) e respectivamente) em hidróxido de sódio a 0,5 M, durante alguns minutos, sendo depois a membrana corada lavada cuidadosamente com água e etanol, seca ao ar durante alguns dias. No final obtivemos o fotossensibilizador com as porfirinas TPP e TDCPP imobilizadas em quitosano com as referências **2.46 e 2.47**, respectivamente.



A concentração da porfirina no polímero foi estimada considerando a quantidade de porfirina usada na sua preparação subtraindo a quantidade perdida nas lavagens, tendo sido obtido 0.11 para **2.46** e 0.074 mmol/g para **2.47**.

### 2.50 e 2.55 Síntese de hidrogeis com porfirina incorporada

O primeiro fotossensibilizador do tipo hidrogel com porfirina encapsulada **2.50** foi preparado segundo um procedimento idêntico ao descrito por Rogers et al.<sup>13</sup>, excepto que no meio reaccional colocámos a porfirina TDCPP. O agente reticulante interveniente, (etilenodioxo) bis[2,2'-(N-acrililamino) etano] (**2.49**), na sua síntese foi preparado previamente<sup>14</sup>.



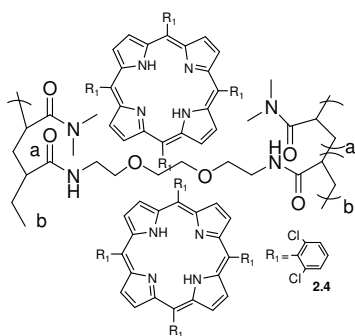
**2.49**<sup>14</sup> A 100 mL de uma solução 0.25 M em acetonitrilo (destilado e seco) de 2,2'-(etileno-dioxi)bis(etilimina) em gelo(4 °C), foi adicionada de forma lenta

outra solução de cloreto de acrililoilo 0.183 M em acetonitrilo (destilado e seco) com funil de adição, em atmosfera inerte. Quando terminou a adição, deixou-se subir até temperatura ambiente, ficando depois a reacção sob agitação durante 18 horas. Depois a reacção foi filtrada e o resíduo do funil foi lavado com acetonitrilo a quente. Ao filtrado foi adicionado 100 de solução de hidroquinona para cessar processos radiculares, e este foi evaporado à secura. O produto obtido (etilenodioxo) bis[2,2'-(N-acrililamino) etano] com 97 % de rendimento foi analisado por <sup>1</sup>H RMN e por espectrometria de massa (ESI<sup>+</sup>).

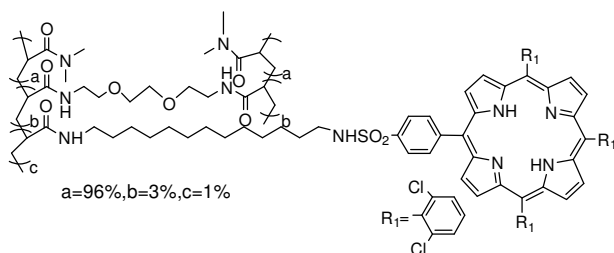
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 6.26 (m, 4H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.61 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 3.64 (s, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.59 (t, 4H, J = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>-O), 3.51 (t, 4H, J = 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>-O).

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 167.21, 130.99, 125.74, 70.33, 69.50, 39.39.

M/z ESI<sup>+</sup>: 257.13(M+1)<sup>+</sup>.



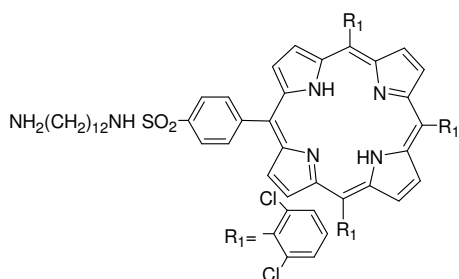
**2.50** A reacção foi conduzida num tubo de vidro descartável, a 40°C, onde se colocou 931 µl (8.5 mmol) de *N,N*-dimetilacrilamida (**2.48**), 96 mg (0.376 mmol) de (etilenodioxo) bis[2,2'-(N-acrililamino) etano] (preparado previamente) (**2.49**), 3 mg (0.013 mmol) de persulfato de potássio e 80 mg (0.09 mmol) de porfirina TDCPP (**2.4**) em 2 mL de uma mistura de metanol, *n*-butanol e água (2:1:1). A solução foi desgaseificada (10 minutos) e a polimerização iniciada pela adição de 10 µl de *N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina (TMEDA). Aproximadamente uma hora depois a reacção estava completa e o tubo foi partido para recuperação do hidrogel, sendo em seguida lavado (água, metanol e por fim diclorometano) e seco. No final por evaporação do diclorometano de lavagem observou-se uma perda de 45% de porfirina inicial, constatando-se que o hidrogel **2.50**, com massa de 2,294 g, ainda apresentava cor escura de porfirina. A concentração final de porfirina encapsulada no hidrogel foi de 0,021 mmol/g, estimada através da diferença entre a quantidade inicial e a perdida pela lavagem do polímero.



**2.55** A preparação do hidrogel funcionalizado com a porfirina TDCPP, foi obtida seguindo um procedimento semelhante ao usado para **2.50**, na qual para além de *N,N*-dimetilacrilamida (**2.4**) e de (etilenodioxo) bis[2,2'-(*N*-acrililamino) etano] (preparado previamente) (**2.49**) foi adicionado no

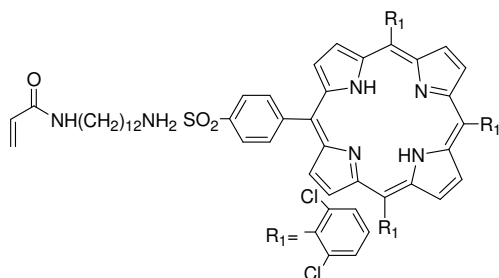
meio reaccional uma porfirina TDCPP funcionalizada com um grupo acrílico **2.54**. A síntese deste monómero **2.54**, foi iniciada com a preparação a clorossulfonamida **2.52** da porfirina assimétrica **2.5**.

A reacção foi conduzida num tubo de vidro descartável, a 40°C, onde se colocou 931  $\mu$ l (8.5 mmol) de *N,N*-dimetilacrilamida (**2.48**), 96 mg(0.376 mmol) de (etilenodioxo) bis[2,2'-(*N*-acrililamino) etano] (preparado previamente) (**2.49**), 3 mg (0.013 mmol) de persulfato de potássio e 97 mg (0.08 mmol) de porfirina TDCPP funcionalizada com um grupo acrílico **2.54**em 2 mL de uma mistura de metanol, *n*-butanol e água (2:1:1). A solução foi degaseificada (10 minutos) e a polimerização iniciada pela adição de 10  $\mu$ l de *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA). Aproximadamente uma hora depois a reacção estava completa e o tubo foi partido para recuperação do hidrogel, sendo em seguida lavado (água, metanol e por fim diclorometano) e seco. A concentração em porfirina do hidrogel **2.55** funcionalizado foi de 0,144 mmol/g estimada através da quantidade de porfirina incorporada no hidrogel.



**2.52** À solução concentrada contendo o derivado clorossulfonado da porfirina (**2.13**) em 30 mL de diclorometano, adicionou-se 15 mL de piridina e 1 g de 1,12-diaminododecano (**2.18**). A mistura foi agitada durante a noite a 30°C, sendo posteriormente evaporada á secura. A clorossulfonamida **2.52** foi depois de purificada por cromatografia obtendo-se com 64% de rendimento.

M/z ESI<sup>+</sup>: 1085.27(M+1)<sup>+</sup>



**2.54** A preparação do monómero *N*-(6-aminododecanoporfirina) acrilamida **2.54** foi finalizada através da reacção da clorossulfonamida da porfirina com cloreto de acríloilo. A solução da clorossulfonamida **2.52** (0.27 mmol em 12 mL de diclorometano com 0.2 ml de trietilamina) foi adicionada lentamente em atmosfera inerte a um balão contendo cloreto de

acríloilo (32  $\mu$ l em 1.8 mL de diclorometano) em gelo, deixou-se depois reagir durante 16 horas à temperatura ambiente. No final a reacção foi cessada com adição de 20 mL solução de hidrogenocarbonato de sódio e extrai com diclorometano, após purificação por cromatografia obteve-se o produto isolado **2.54** com 62% de

rendimento. A sua estrutura foi confirmada por análise de espectroscopia de ressonância magnética e por espectrometria de massa.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.75-8.68(8H,m, $\beta$ -H); 8.38-8.24(2H,m), 7.805-7.08 (11H,m, *p*-H+2H); 6.29-6.197 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 6.10-5.91 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$  e  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 3.29-3.258 (4H,m,2X- $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 3.19-3.12 (2H,m, - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 1.67-1.14 (20H,m, - $\text{CH}_2$ -alquílico e 2H, s, N-H); -2.54(2H, s, N-H porfirina) não aparece no espectro devido á escala.

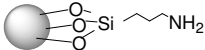
M/z ESI<sup>+</sup>: 1137.2(M+1)<sup>+</sup>

## 5.3.2 Síntese de catalisadores heterogêneos baseados em matrizes inorgânicos.

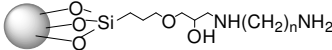
### (Secção 2.3)

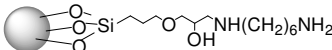
#### 5.3.2.1 Matriz gel de sílica

##### 2.57 a 2.62 Síntese dos materiais aminoalquilados

 **2.57**<sup>15</sup> A 70 mL de uma solução a 10% de 3-aminopropiltrimetoxissilano em tolueno (destilado e seco) a 120 °C, foi adicionado 45 g de gel de sílica activado<sup>15</sup> (tipo 60, 35-60 de malha). A mistura resultante foi refluxada durante 16 horas. O material de sílica aminofuncionalizado foi isolado por filtração e lavagem com tetrahidrofurano e metanol, depois seco em vazio por vários dias. A análise elemental deste produto revelou a incorporação da cadeia aminoalquílica na estrutura do polímero (tabela 5.5). A técnica de espectroscopia de infravermelho<sup>3,16,17-21</sup> foi usada para confirmar a fixação dos grupos amina. O estudo da curva isotérmica de adsorção-dessorção de nitrogénio permitiu a determinação de alteração nas suas características estruturais. As características determinadas da curva isotérmica de adsorção-dessorção de nitrogénio foram: área superficial específica BET de 500 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>; volume mesoporoso de poro 0.599 cm<sup>3</sup>/g (adsorção BJH); diâmetro médio de poro 3.9 nm.

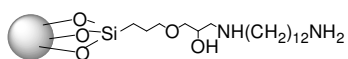
IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 1428 (banda devida a grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento, relativamente ao gel de sílica); 1653 (banda de  $\text{NH}_2$ , modo vibracional de deformação, aparecimento); 2932 e 2860 (bandas vibracionais alongação característicos de grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento); 3445 (banda larga, modo vibracional de alongação de O-H, diminuição).

 Os materiais aminoalquilados (**2.59 a 2.62**) foram preparados segundo um procedimento geral<sup>22</sup> que vai ser exemplificado para **2.59**. Os produtos no final foram analisados por análise elemental (tabela 5.5) e também por espectroscopia de infravermelho.

 **2.59** A uma solução de 3.0 mmol de 1,6-diaminohexano em tolueno (destilado e seco) foi adicionado 1.0 mmol de (3-glicidiloxipropil)-trimetoxissilano, permanecendo a reagir durante 24 horas a 80°C. Depois a esta solução foi adicionado 1.5 g de gel de sílica (tipo 60, 35-70 "mesh", com tamanho de partícula 0.2-0.5mm, Fluka) e 5 mL de etanol, mantendo a reacção em

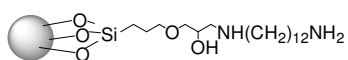
agitação a 80 °C por mais 24 horas. O material de sílica aminofuncionalizado foi isolado por filtração e lavagem com metanol e etanol. Seguidamente o material recolhido foi refluxado em etanol durante 1 hora, filtrado a quente e seco a 40 °C, durante vários dias.

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1428 (banda devida a grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento, relativamente ao gel de sílica); 1631 (banda de  $\text{NH}_2$ , modo vibracional de deformação, aparecimento); 2943 e 2860 (bandas vibracionais alongação característicos de grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento); 3443 (banda larga, modo vibracional de alongação de O-H, diminuição).



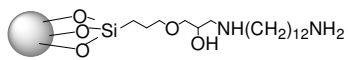
**2.60** O procedimento utilizado foi idêntico ao descrito para **2.57**, contudo em vez de 1,6-diaminohexano usou-se 1,12-diaminododecano.

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1420 (banda devida a grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento, relativamente ao gel de sílica); 1653 (banda de  $\text{NH}_2$ , modo vibracional de deformação, aparecimento); 2931 e 2860 (bandas vibracionais alongação característicos de grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento); 3420 (banda larga, modo vibracional de alongação de O-H, diminuição).



**2.61** O procedimento utilizado foi idêntico ao descrito para **2.57**, contudo em vez de 1,6-diaminohexano usou-se 1,12-diaminododecano e o gel de sílica utilizado foi Davisil®, grau 643, 200–425 de malha, com tamanho de partícula 0.035-0.07 mm, tamanho de poro 150 Å.

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1428 (banda devida a grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento, relativamente ao gel de sílica); 1653 (banda de  $\text{NH}_2$ , modo vibracional de deformação, aparecimento); 2931 e 2860 (bandas vibracionais de alongação característicos de grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento); 3418 (banda larga, modo vibracional de alongação de O-H, diminuição).



**2.62** O procedimento utilizado foi idêntico ao descrito para **2.57**, contudo em vez de 1,6-diaminohexano usou-se 1,12-diaminododecano e sílica gel, tipo 9385, 230–400 "mesh", com tamanho de partícula 0.04-0.063mm, tamanho de poro 60 Å, Aldrich.

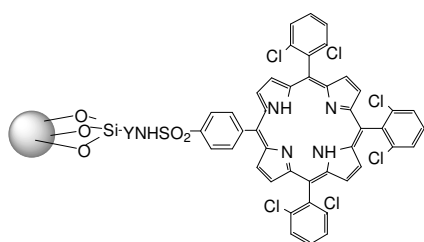
IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1428 (banda devida a grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento, relativamente ao gel de sílica); 1653 (banda de  $\text{NH}_2$ , modo vibracional de deformação, aparecimento); 2931 e 2860 (bandas vibracionais de alongação característicos de grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento); 3421 (banda larga, modo vibracional de alongação de O-H, diminuição).

**Tabela 5.5-** Valores de % N totais por análise elemental e os grupos amina activos por teste de ninidrina das sílicas aminoalquiladas (**2.57**, **2.59** a **2.62**).

Material aminoalquilado	Valores de N% (análise elemental)	Valores de N% (Teste de Ninidrina) <sup>a</sup>
<b>2.57</b>	0.955	0.540
<b>2.59</b>	1.070	0.068
<b>2.60</b>	0.880	0.048
<b>2.61</b>	0.810	-
<b>2.62</b>	0.910	-

<sup>a</sup> **Quantificação de aminas pelo teste de ninidrina:** o procedimento empregado seguiu um trabalho prévio para o material de sílica aminoalquilado<sup>4,16,17</sup>. Tipicamente, 50 mg de amostra de catalisador foi misturado com 5 mL de uma solução etanólica de ninidrina (0.175 M). A solução foi agitada a 90°C durante 25 minutos. Depois de arrefecer foi centrifugada durante 10 min, tendo sido posteriormente registada absorvância do sobrenadante. A quantidade de grupos amina foi estimada através de uma curva de calibração, construída com soluções de diferentes concentrações de 3-aminopropiltrimethoxisilano.

### Síntese de catalisadores heterogéneos de matriz sílica (**2.63** a **2.67**)



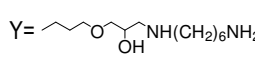
Os fotossensibilizadores poliméricos (**2.63** a **2.67**) foram preparados segundo um procedimento geral que vai ser descrito em seguida para **2.63**. Os produtos no final foram analisados por análise elemental (tabela 5.6) e também por espectroscopia de infravermelho.

$\gamma = \sim$  **2.63** A um balão contendo 213 mg de meso-tris(2,6-diclorofenil)-fenil-porfirina foi adicionado 15 mL de ácido clorossulfónico. A solução foi agitada durante 2h, à temperatura ambiente e depois cuidadosamente despejada sobre gelo, de forma a obter a precipitação das porfirinas. O precipitado foi filtrado, seco, dissolvido em diclorometano e a solução foi seca com sulfato de sódio anidro. A solução foi depois concentrada a 30 mL. À solução concentrada contendo o derivado clorossulfonado da porfirina **2.13** em 20 mL de diclorometano adicionou-se 10 mL de piridina e 380 mg do polímero aminoalquilado **2.57**. A mistura foi agitada durante a noite a 30°C, sendo posteriormente filtrada e lavada com diclorometano, tetrahydrofurano, metanol e de novo diclorometano. A porfirina não ligada foi eliminada através destas lavagens. Depois de secar o sólido **2.63** a 40 °C, este foi analisado por análise elemental de forma a determinar a incorporação da porfirina e também por espectroscopia de infravermelho<sup>4,6-8,15,18,19-24</sup>.

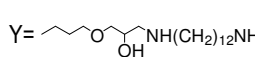
IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 640 (devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 801  $\text{cm}^{-1}$  (banda devida a grupos  $\text{CH}_2$ ); 1116.5 (alargamento

## Capítulo 5: Experimental

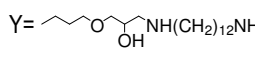
incluindo as novas bandas 1153 e 1365 banda vibracional de S=O, modo vibracional de deformação, modo alongação bandas estas compatíveis com grupo sulfônico ligado a porfirina, aparecimento); 1429 (banda devida a grupos CH<sub>2</sub>); 2940 e 2860 (bandas vibracionais de alongação característicos de grupos CH<sub>2</sub>); 3421 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação).

Y=  **2.64** A uma solução de 3.0 mmol de 1,6-diaminohexano em tolueno (destilado e seco) foi adicionado 1.0 mmol de (3-glicidiloxipropil)-trimetoxisilano, permanecendo a reagir durante 24 horas a 80°C. Depois a esta solução foi adicionado 1.5 g de gel de sílica (tipo 60, 35–70 "mesh", com tamanho de partícula 0.2–0.5mm, Fluka) e 5 mL de etanol, mantendo a reacção em agitação a 80 °C por mais 24 horas. O material de sílica aminofuncionalizado foi isolado por filtração e lavagem com metanol e etanol. Seguidamente o material recolhido foi refluxado em etanol durante 1 hora, filtrado a quente e seco a 40 °C, durante vários dias.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 715 (devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 801 (banda devida a grupos CH<sub>2</sub>); 1116.5 (alargamento incluindo as novas bandas 1153 e 1365 (banda vibracional de S=O, modo vibracional de deformação, modo de alongação bandas estas compatíveis com grupo sulfônico ligado a porfirina, aparecimento); 1429 (banda devida a grupos CH<sub>2</sub>); 2940 e 2860 (bandas vibracionais de alongação característicos de grupos CH<sub>2</sub>); 3421 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação).

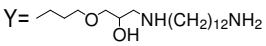
Y=  **2.65** O procedimento utilizado foi idêntico ao descrito para **2.57**, contudo em vez de 1,6-diaminohexano usou-se 1,12-diaminododecano.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 737 (devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 801 (banda devida a grupos CH<sub>2</sub>); 1116.5 (alargamento incluindo as novas bandas 1153 e 1365 banda vibracional de S=O, modo vibracional de deformação, modo de alongação bandas estas compatíveis com grupo sulfônico ligado a porfirina, aparecimento); 1429 (banda devida a grupos CH<sub>2</sub>); 2940 e 2860 (bandas vibracionais de alongação característicos de grupos CH<sub>2</sub>); 3421 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação).

Y=  **2.66** O procedimento utilizado foi idêntico ao descrito para **2.57**, contudo em vez de 1,6-diaminohexano usou-se 1,12-diaminododecano e o gel de sílica utilizado foi Davisil®, grau 643, 200–425 malha, com tamanho de partícula 0.035-0.07 mm, tamanho de poro 150 Å.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 715 (devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 801 (banda devida a grupos CH<sub>2</sub>, aparecimento); 1116.5 (alargamento incluindo as novas bandas 1153 e 1365 banda vibracional de S=O, modo vibracional de

deformação, modo elongação bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 1428 (banda devida a grupos CH<sub>2</sub>); 2933 e 2860 (bandas vibracionais de elongação característicos de grupos CH<sub>2</sub>); 3464 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de elongação).

Y=  **2.67** O procedimento utilizado foi idêntico ao descrito para **2.57**, contudo em vez de 1,6-diaminohexano usou-se 1,12-diaminododecano e sílica gel, tipo 9385, 230–400 de malha, com tamanho de partícula 0.04-0.063mm, tamanho de poro 60 Å, Aldrich.

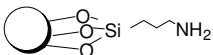
IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 715 (devida a deformação fora do plano do grupo C-H de fenilo substituído, aparecimento relativamente ao polímero aminoalquilado); 801 (banda devida a grupos CH<sub>2</sub>, aparecimento,); 1116.5 (alargamento incluindo as novas bandas 1153 e 1365 banda vibracional de S=O, modo vibracional de deformação, modo elongação bandas estas compatíveis com grupo sulfónico ligado a porfirina, aparecimento); 1428 (banda devida a grupos CH<sub>2</sub>); 2931 e 2860 (bandas vibracionais de elongação característicos de grupos CH<sub>2</sub>); 3463 (banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de elongação).

**Tabela 5.6-** Valores de % N por análise elemental e de incorporação de porfirina (mmol/g) dos catalisadores heterogêneos de matriz sílica (**2.63 a 2.67**)

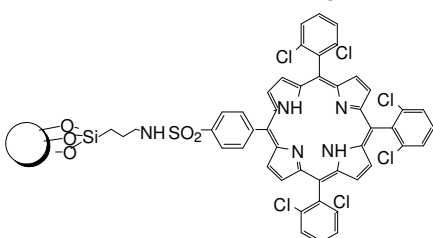
Material aminoalquilado	Valores de N% (análise elemental)	Valores de incorporação de porfirina (mmol/g)
<b>2.63</b>	1.18	0.040
<b>2.64</b>	1.86	0.142
<b>2.65</b>	1.52	0.115
<b>2.66</b>	1.695	0.158
<b>2.67</b>	1.760	0.151

### 5.3.2.2 Outra matriz inorgânica

#### Síntese do material aminoalquilado **2.68**

 **2.68**<sup>15</sup> A 70 mL de uma solução a 10% de 3-aminopropiltrimetoxissilano em tolueno (destilado e seco) a 120 °C, foi adicionado 45 g de montmorilonita activada<sup>10</sup>. A mistura resultante foi refluxada durante 16 horas. O material aminofuncionalizado foi isolado por filtração e lavagem com tetrahydrofurano e metanol, depois seco em vazio por vários dias.

#### Síntese de catalisador heterogêneo **2.69**



**2.69** A um balão contendo 213 mg de meso-tris(2,6-diclorofenil)-fenilporfirina foi adicionado 15 mL de ácido clorosulfónico. A solução foi agitada durante 2h, à temperatura ambiente e depois cuidadosamente

despejada sobre gelo, de forma a obter a precipitação das porfirinas. O precipitado foi filtrado, seco, dissolvido em diclorometano e a solução foi seca com sulfato de sódio anidro. A solução foi depois concentrada a 30 mL. À solução concentrada contendo o derivado clorossulfonado da porfirina **2.13** em 20 mL de diclorometano adicionou-se 10 mL de piridina e 380 mg do polímero aminoalquilado **2.68**. A mistura foi agitada durante a noite a 30°C, sendo posteriormente filtrada e lavada com diclorometano, tetrahidrofurano, metanol e de novo diclorometano. A porfirina não ligada foi eliminada através destas lavagens. Depois de secar o sólido **2.69** a 40°C, este foi analisado por análise elemental (obtendo-se o valor de N% = 0.91 para **2.68** e N% = 1.365 para **2.69**) de forma a determinar a incorporação da porfirina e também por espectroscopia de infravermelho<sup>18-21</sup>.

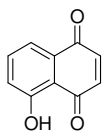
### 5.3.3 Reacções de fotooxidação catalisadas por fotossensibilizadores heterogéneos (Secção 2.4)

#### 5.3.3.1 Procedimento geral para a fotooxidação

As experiências de fotooxidação foram efectuadas à temperatura ambiente usando um foto-reactor construído no laboratório, com três lâmpadas de 50 W. As reacções foram efectuadas num balão de 100 mL equipado com um condensador de água (ou condensador de gelo para o substrato de  $\alpha$ -terpineno) e uma entrada para o ar. As soluções foram irradiadas com uma corrente contínua de ar para dentro do balão.

#### 5.3.3.2 Fotooxidação de 1.5-dihidroxinaftaleno

O substrato (96 mg) em acetonitrilo (20 mL) foi misturado com uma quantidade de fotossensibilizador (porfirina ou com porfirina suportada) de forma originar a razão apropriada de sensibilizador: substrato. A evolução da reacção foi monitorizada por espectroscopia de ultravioleta-visível a 416 nm. As misturas de reacção foram filtradas para recuperar o fotossensibilizador e o solvente evaporado. O resíduo foi cromatografado em coluna de gel de sílica usando diclorometano como eluente para obter a juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona), **2.71**, como produto. A reacção foi também conduzida na presença de clorofórmio (14 mL) /acetonitrilo (6 mL). Na experiência realizada na presença de base, foi adicionado 60 mg de hidrogenocarbonato de sódio no início da reacção.



**2.71** Aspecto: sólido amarelo-torrado.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , ppm: 7.28 (1H, d,  $J=2.50$ , H-naft.), 7.30 (1H, d,  $J= 2.50$ , H-naft.), 7.61–7.68 (3H, m, H-naft.), 11.9 ppm (1H, s, OH).

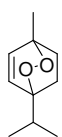
MS (EI, 70 eV):  $m/z$ : 174 (M<sup>+</sup>, 100%), 146 (19%), 118 (28%), 92 (24%), 63 (19%).

Os dados espectrais foram idênticos aos descritos na literatura<sup>13</sup>.



### 5.3.3.3 Fotooxidação de terpineno

O substrato em clorofórmio foi misturado com uma quantidade apropriada de fotossensibilizador de forma originar a razão apropriada de sensibilizador: substrato. A evolução da reacção foi monitorizada pelo desaparecimento do reagente na análise por cromatografia gasosa. A reacção também pode ser seguida por espectroscopia de ultravioleta-visível a 268 nm. Quando o reagente foi consumido totalmente a mistura reaccional foi filtrada para recuperar o catalisador. O solvente foi evaporado e o resíduo depois de seco sob fluxo de azoto foi analisado por espectroscopia de RMN. Nas experiências realizadas na presença de base, foi adicionado 60 mg de hidrogenocarbonato de sódio no início da reacção.

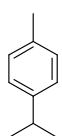


**2.73** Aspecto: óleo incolor.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 0.97 (3H, d,  $J=6.90$ ,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.51–1.56 (2H, m), 1.85 (H, sept,  $J=6.90$ , isopropilo), 1.97–1.92 (2H, m), 6.42 (H, d,  $J=8.58$ , olefínico CH), 6.53 ppm (H, d,  $J=8.58$ , olefínico CH).

MS (EI, 70 eV):  $m/z=168$  ( $\text{M}^+$ , 1%), 150 (7%), 134 (32%), 119 (100%), 107 (33%), 91 (37%).

Os dados espectrais foram idênticos aos descritos na literatura<sup>26</sup>.



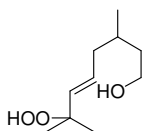
**2.74** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 1.22 (3H, d,  $J=1.68$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (3H, d,  $J=1.68$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.87 (H, sept, isopropilo), 7.11 (4H, s, Ar-H).

MS (EI, 70 eV):  $m/z=134$  ( $\text{M}^+$ , 29%), 119 (100%), 115 (6%), 103 (6%), 91 (17%), 77 (5%).

Os dados espectrais de RMN foram idênticos aos descritos na literatura<sup>27</sup>.

### 5.3.3.4 Fotooxidação de Citronelol

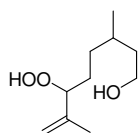
O substrato (11.5 mmol) em 154 mL clorofórmio foi misturado com uma quantidade apropriada de fotossensibilizador ( $2.3 \times 10^{-3}$  mmol) de forma originar a razão apropriada de sensibilizador: substrato 1:5000 adicionando-se ainda 203 mg de hidrogenocarbonato de sódio. A evolução da reacção foi monitorizada pelo desaparecimento do reagente na análise por cromatografia gasosa. Depois de completa a reacção, o fotossensibilizador foi filtrado e evaporado o solvente, sendo o produto obtido analisado por espectroscopia de RMN<sup>28,29,30</sup>. A proporção dos dois regioisómeros obtidos, (*E*)-7-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-5-en-1-ol (**2.76**) e 6-hidroperoxi-3,7-dimetiloct-7-en-1-ol (**2.77**) foi estimada por RMN  $^1\text{H}$ .



**2.76** Aspecto: óleo incolor.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 0.87 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ),  $1.25 \pm 1.71$  (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 3.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.29 [s, 6H,  $\text{COOH}(\text{CH}_3)_2$ ], 5.55 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H,  $\text{COOHCH}=\text{CH}$ ), 5.63 (m, 1H,  $\text{COOHCH}=\text{CH}$ ).

## Capítulo 5: Experimental



**2.77** Aspecto: óleo incolor.

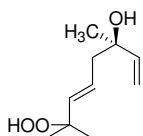
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 0.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.25  $\pm$  1.71 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 3.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.65 (s, 3H, Cq  $\text{CH}_3$ ), 1.95 (m, 2H,  $\text{COOH CH}_2$ ), 4.24 (m, 1H,  $\text{CHOOH}$ ), 4.95 (s, 2H, Cq=  $\text{CH}_2$ ).

A proporção dos dois regioisômeros obtidos (**2.76**) e (**2.77**) foi estimada por RMN  $^1\text{H}$ :

$$\%(\mathbf{2.76}) = \frac{[(\text{area}(\mathbf{2.76}) \delta\text{H}=5.55 + \text{area} \delta\text{H}=5.68)/2] \times 100}{[(\text{area}(\mathbf{2.76}) \delta\text{H}=5.55 + \text{area} \delta\text{H}=5.68)/2 + (\text{area}(\mathbf{2.77}) \delta\text{H}=4.95)/2]}$$

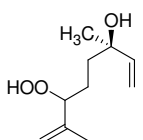
### 5.3.3.5 Fotooxidação de Linalol

O substrato (11.5 mmol) em 154 mL clorofórmio foi misturado com uma quantidade apropriada de fotossensibilizador ( $2.3 \times 10^{-3}$  mmol) de forma originar a razão apropriada de sensibilizador: substrato 1:5000 adicionando-se ainda 203 mg de hidrogenocarbonato de sódio. A cromatografia gasosa foi usada para monitorizar a reacção até o desaparecimento total do reagente. Depois o fotossensibilizador foi filtrado e evaporado o solvente, sendo o produto obtido analisado por espectroscopia de RMN $^{31}$ .



**2.80** Aspecto: óleo incolor.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 1.28 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 2.26 (dd, 1H,  $J = 13.6, 7.1$  Hz); 2.31 (dd, 1H,  $J = 13.6, 6.3$  Hz), 5.06 (dd, 1H,  $J = 10.6, 1.2$  Hz), 5.19 (dd, 1H,  $J = 17.2, 1.2$  Hz), 5.61 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz), 5.68 (ddd, 1H,  $J = 15.8, 7.2, 6.3$  Hz), 5.91 (dd, 1H,  $J = 17.2, 10.6$  Hz).



**2.81** Aspecto: óleo incolor.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 1.27 (bs, 3H), 1.66–1.49 (m, 4H), 1.70 (bs, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 5.05 (dd, 1H,  $J = 10.8, 1.1$  Hz), 5.19 (dd, 1H,  $J = 17.4, 1.1$  Hz), 5.20 (dd, 1H,  $J = 17.4, 1.1$  Hz), 5.86 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.6$  Hz), 5.85 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.8$  Hz).

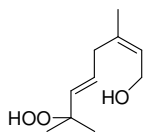
A proporção dos dois regioisômeros obtidos (**2.80**) e (**2.81**) foi estimada por RMN  $^1\text{H}$ :

$$\%(\mathbf{2.80}) = \frac{[(\text{area}(\mathbf{2.80}) \delta\text{H}2.31 + \text{area}(\mathbf{2.80}) \delta\text{H}2.26)/2]}{[(\text{area}(\mathbf{2.81}) \delta\text{H}4.28) + (\text{area}(\mathbf{2.80}) \delta\text{H}2.31 + \text{area}(\mathbf{2.80}) \delta\text{H}2.26)/2]} \times 100$$

### 5.3.3.6 Fotooxidação de Nerol

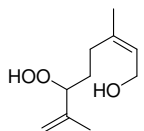
O substrato (1.5 mmol) em 20 mL clorofórmio foi misturado com uma quantidade apropriada de fotossensibilizador ( $3 \times 10^{-4}$  mmol) de forma originar a razão apropriada de sensibilizador: substrato 1:5000 adicionando-se ainda 100 mg de hidrogenocarbonato de sódio. A cromatografia gasosa foi usada para

monitorizar a reacção até o desaparecimento total do reagente. Depois o fotossensibilizador foi filtrado e evaporado o solvente, sendo o produto obtido analisado por espectroscopia de RMN.



**2.83** Aspecto: óleo incolor.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 1.32 (s, 6H, 2x- $\text{CH}_3$ ), 1.75(s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 2.83 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz- $\text{CH}_2$  -); 4.12(m, 2H, HO- $\text{CH}_2$ ), 5.50 (m, 1H, = $\text{CH}$ ), 5.62 (m, 1H, = $\text{CH}$ ).



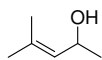
**2.84** Aspecto: óleo incolor.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 1.59–1.68 (m, 2H, - $\text{CH}_2$  -), 1.75(s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 1.77 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 1.90–2.05 (m, 1H, - $\text{CH}_2$  -), 2.40–2.48 (m, 1H, - $\text{CH}_2$  -), 3.64–3.81 (m, 1H, HOO- $\text{CH}$ ), 4.24(m, 1H, HO- $\text{CH}_2$ ), 4.34(m, 1H, HO- $\text{CH}_2$ ), 5.0 (m, 2H, = $\text{CH}_2$ ), 5.1 (m, 1H, = $\text{CH}$ ).

A proporção dos dois regioisómeros obtidos (**2.83**) e (**2.84**) foi estimada por RMN  $^1\text{H}$ :

$$\%(\mathbf{2.83}) = \frac{[(\text{area}(\mathbf{2.83}) \delta_{\text{H}2.83/2} \times 100)]}{[(\text{area}(\mathbf{2.84}) \delta_{\text{H}4.24}) + (\text{area}(\mathbf{2.83}) \delta_{\text{H}2.83/2}]}$$

### 5.3.3.7 Síntese de 4-Metilpente-3-en-2-ol (**2.86**)<sup>32</sup>



**2.86** A uma solução gelada de hidreto de alumínio e lítio (0.125 mol) em éter seco (62.5 mL) foi adicionada solução de óxido de mesitilo (0.25 mol) em éter seco (62.5 mL) lentamente com funil de adição. Depois de terminada adição, aqueci a refluxo suave em atmosfera inerte durante 3 horas. O excesso de hidreto que não reagiu foi destruído cuidadosamente em gelo inicialmente por adição lenta de acetato de etilo (50 mL), depois 5 mL água, 5 mL de solução de NaOH a 15% e novamente mais 3 porções de 5 mL de água. Adicionei um pouco mais de éter e deixei em agitação á temperatura ambiente durante meia hora. Filtrei através de celite e lavei bem com éter. O filtrado foi evaporado á securo e o produto obtido **2.86** depois de purificado por cromatografia, com rendimento isolado de 74 %, foi analisado por espectroscopia de RMN.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 1.21 (d, 3H,  $J = 12.8$  Hz, - $\text{CH}_3$ ), 1.68 (d, 6H,  $J = 10.4$  Hz, 2x- $\text{CH}_3$ ), 1.992 (s, -OH); 4.20 (m, 1H, OH- $\text{CH}$ ), 5.20 (m, 1H, = $\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.613,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.2, 23.17, 25.68, 65.10, 129.53, 133.83.

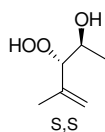
MS (EI, 70 eV):  $m/z$ : 100 ( $\text{M}^+$ , 16%), 85 (100%), 67 (33%), 55 (12%).

### 5.3.3.8 Fotooxidação de 4-metil-pent-3-ene-2-ol (**2.86**)

O substrato (3.5 mmol) em 40 mL clorofórmio foi misturado com uma quantidade apropriada de fotossensibilizador ( $5.1 \times 10^{-3}$  mmol) de forma originar a razão apropriada de sensibilizador: substrato 1:600 adicionando-se ainda 100 mg de hidrogenocarbonato de sódio. A cromatografia gasosa foi usada para

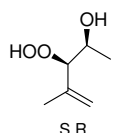
## Capítulo 5: Experimental

monitorizar a reacção até o desaparecimento total do reagente. Depois o fotossensibilizador foi filtrado e evaporado o solvente, sendo o produto obtido analisado por espectroscopia de RMN<sup>33</sup>.



**2.87** Aspecto: óleo incolor.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.70 (dd, *J* = 1.3, 1.0 Hz, 3H), 3.63 (br s, 1H), 3.84 (dq, *J* = 6.4, 8.6 Hz, 1 H), 4.12(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.08-5.10(m, 2H), 9.44(br s, 1 H).



**2.88** Aspecto: óleo incolor.

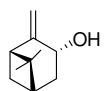
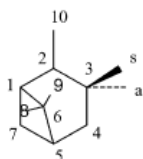
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.78 (dd, *J* = 1.2, 1.0 Hz, 3H), 2.54 (br s, 1 H), 3.95 (dq, *J* = 4.9, 6.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 5.04-5.06(m, 2H), 9.17(br s, 1H).

A proporção dos dois isómeros obtidos (**2.87**) e (**2.88**) foi estimada por RMN <sup>1</sup>H:

$$\%(\mathbf{2.87}) = \frac{[(\text{area}(\mathbf{2.87}) \delta_{\text{H}4.1}) \times 100]}{[(\text{area}(\mathbf{2.88}) \delta_{\text{H}4.28}) + (\text{area}(\mathbf{2.87}) \delta_{\text{H}4.1})]}$$

### 5.3.3.9 Fotoxidações de α-pineno (2.91) e β-pineno (2.93)

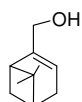
O substrato (9.8 mmol) em 130 mL clorofórmio foi misturado com uma quantidade apropriada de fotossensibilizador (1.7 x 10<sup>-3</sup> mmol) de forma originar a razão apropriada de sensibilizador: substrato1:5000 adicionando-se ainda 406 mg de hidrogenocarbonato de sódio. A evolução da reacção foi monitorizada por cromatografia gasosa. No final, o fotossensibilizador foi filtrado e a mistura reaccional foi submetida a redução com trifetilfosfina, e os produtos foram isolados, por cromatografia em coluna em gel de sílica, sob uma única fracção, usando o diclorometano como eluente. A análise do produto obtido por espectroscopia de RMN<sup>31</sup> permitiu estimar os rendimentos relativos de *trans*-pinocarveol (**2.92**) e de mirtenol (**2.94**). Os dados de estavam de acordo com os anteriormente publicados.



**2.92** Aspecto: óleo incolor.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, ppm: 0.64 (s, 3H, 9- CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, 8- CH<sub>3</sub>), 1.72 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, 7-H), 1.84 (dd, 1H, *J* = 14.6, 4.2 Hz, 4-Hb); 1.99 (m, 1H, 5-H), 2.23 (m, 1H, 4-Ha), 2.37 (m, 1H, 7-H), 2.51 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz, 1-H); 4.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 4.82 (s, 1H, 10-Ha), 5.00 (s, 1H, 10-Hb).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = 152 (M<sup>+</sup>, 1%), 134 (33%), 119 (40%), 109 (30%), 91 (72%), 92 (100%), 83 (54%), 70 (52%).



**2.94** Aspecto: óleo incolor.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 0.83 (s, 3H, 9-  $\text{CH}_3$ ), 1.29 (s, 3H, 8-  $\text{CH}_3$ ), 1.17 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, 7-H), 2.13 (m, 1H, 5-H); 2.13 (m, 1H, 1-H), 2.24 (m, 1H, 4-Ha), 2.27 (m, 1H, 4-Hb); 2.41 (m, 1H, 7-H), 3.98 (m, 2H, 10-H); 5.47 (m, 1H, 3-H).

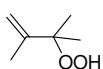
MS (EI, 70 eV):  $m/z = 152$  ( $\text{M}^+$ , 4%), 134 (1%), 119 (16%), 108 (31%), 91 (49%), 79 (100%).

A proporção de *trans*-pinocarveol (**2.92**) e de mirtenol (**2.94**) foi estimada por RMN  $^1\text{H}$ :

$\%(\mathbf{2.92}) = \frac{\text{area}(\mathbf{2.92}) \delta\text{H}=4.42 \times 100}{(\text{area}(\mathbf{2.94}) \delta\text{H}=5.47 + \text{area}(\mathbf{2.92}) \delta\text{H}=4.42)}$ .

### 5.3.4 Protecção de hidroperóxidos pelo grupo tetrahidropiranilo (THP)

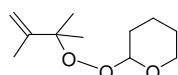
#### 5.3.4.1 Fotooxidação de 2,3-dimetil-2-buteno(2.101)



**2.102** O substrato 2,3-dimetil-2-buteno (0.013 mol) em 179 mL clorofórmio foi misturado com uma com porfirina livre **2.4** ( $1.35 \times 10^{-2}$  mmol), para obter razão substrato:catalisador (1000:1). A evolução da reacção foi monitorizada pelo desaparecimento do reagente na análise por cromatografia gasosa. No final, a mistura reaccional foi filtrada para recuperar o catalisador. O solvente foi evaporado e o produto (**2.102**) depois de seco sob fluxo de azoto foi obtido com 98% de rendimento e analisado por espectroscopia de RMN.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 1.37 (s, 6H, 2x-  $\text{CH}_3$ ), 1.82 (s, 3H -  $\text{CH}_3$ ), 4.96 (br s, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 5.01 (br s, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 7.48 (s, -OH).

#### 5.3.4.2 Reacção de protecção do grupo hidroperóxido por THP

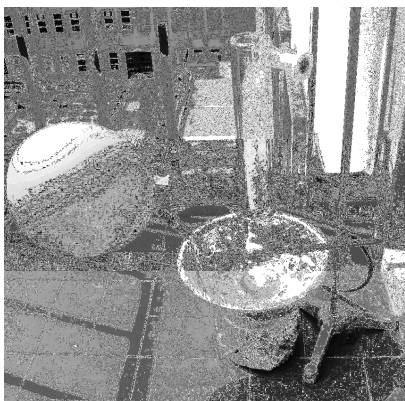


**2.103**<sup>34</sup> O produto **2.102** (2.6 mmol) em 2.6 ml de diclorometano foi colocado a reagir com uma pequena quantidade de cloreto de acetilo (0.363 eq) e 1,2 equivalentes de 3,4-dihidropirano, à temperatura ambiente, durante 3 horas e 30 minutos. A reacção foi controlada por Gc-Fid e ao fim de 3 horas e 30 minutos foi parada por adição de trietilamina. O produto (**2.103**) foi isolado por cromatografia 90% de rendimento foi analisado posteriormente por RMN e por espectrometria de massa.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , ppm: 1.37 (s, 3H, -  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H, -  $\text{CH}_3$ ), 1.55 (m, 4H, 2x-  $\text{CH}_2$ ), 1.70 (m, 2H, -  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (s, 3H -  $\text{CH}_3$ ), 3.61 (m, H, -  $\text{CH}_2$ ), 4.01 (m, H, -  $\text{CH}_2$ ), 4.87 (br s, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 4.95 (br s, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 4.87 (br s, 1H, = $\text{CH}_2$ ), 5.07 (m, H, O-  $\text{CH-O}$ ).

### 5.3.5 Experiências de fotooxidação solares (Secção 2.6)

#### 5.3.5.1 Procedimento geral para a fotooxidação



Para as experiências de fotooxidação solares usou-se um reactor muito simples, construído no laboratório, consistindo de um balão de fundo redondo de duas tubuladura, em que foi adaptado um condensador de gelo e um balão cheio de oxigénio. A mistura foi exposta à irradiação solar numa varanda do Departamento de Química ( $40^{\circ}15'N08^{\circ}27'W$ ) com uma fluência solar média de 45 to 55  $W/cm^2$  e sujeita a uma constante agitação magnética. As reacções foram conduzidas sob radiação directa do sol e à temperatura ambiente usando o reactor construído no laboratório. Um balão de 250 mL com duas tubuladuras foi carregado com substrato, fotossensibilizador para originar a razão molar adequada de sensibilizador:substrato, 413 mg de hidrogenocarbonato de sódio e solvente. A mistura foi purgada em oxigénio durante uns minutos. O condensador de gelo e um balão de oxigénio foram adaptados no balão reaccional e o aparato é posicionado no centro do prato de alumínio reflector. A mistura foi então sujeita à irradiação solar NA varanda do Departamento de Química ( $40^{\circ}15'N08^{\circ}27'W$ ), com fluência solar de 45 to 55  $W/cm^2$ , constante agitação magnética e atmosfera de oxigénio. A temperatura da reacção manteve-se entre 31 e 34  $^{\circ}C$ . Quando a reacção terminou, a mistura foi filtrada para recuperação do catalisador e o filtrado foi evaporado à secura e analisado por RMN.

Para os diferentes substratos vai ser descrito experiências típicas com razão molar de substrato: sensibilizador 30 000:1 para o terpineno, 10 000:1 para o citronelol e linalol.

#### 5.3.5.2 Fotooxidação de terpineno

O substrato (11.83 mmol) em 160 mL clorofórmio foi misturado com uma quantidade apropriada de fotossensibilizador de forma originar a razão 30 000:1 de substrato: sensibilizador e 400 mg de hidrogenocarbonato de sódio. A evolução da reacção foi monitorizada por espectroscopia ultravioleta-visível a 268 nm, e pelo desaparecimento do reagente na análise por cromatografia gasosa. A reacção também pode ser seguida por. No final, a mistura reaccional foi filtrada para recuperar o catalisador. O solvente foi evaporado e o residuo depois de seco sob fluxo de azoto foi analisado por espectroscopia de RMN. Os dados espectrais foram idênticos aos descritos na literatura<sup>26</sup>.

#### 5.3.5.3 Fotooxidação de Citronelol

O substrato (5 mmol) em 65 mL clorofórmio foi misturado com uma quantidade apropriada de fotossensibilizador de forma originar a razão de sensibilizador: substrato 1:10 000 adicionando-se ainda 203 mg

de hidrogenocarbonato de sódio. A evolução da reacção foi monitorizada pelo desaparecimento do reagente na análise por cromatografia gasosa. Depois de completa a reacção, o fotossensibilizador foi filtrado e evaporado o solvente, sendo o produto obtido analisado por espectroscopia de RMN<sup>28-30</sup>. A proporção dos dois regioisómeros obtidos, (*E*)-7-hidroperoxi-3,7-dimethiloct-5-en-1-ol (**2.76**) e 6-hidroperoxi-3,7-dimethiloct-7-en-1-ol (**2.77**) foi estimada por RMN <sup>1</sup>H.

#### 5.3.5.4 Fotooxidação de Linalol

O substrato (5 mmol) em 65 mL clorofórmio foi misturado com uma quantidade apropriada de fotossensibilizador de forma originar a razão apropriada de sensibilizador: substrato 1:10 000 adicionando-se ainda 203 mg de hidrogenocarbonato de sódio. A cromatografia gasosa foi usada para monitorizar a reacção até o desaparecimento total do reagente. Depois o fotossensibilizador foi filtrado e evaporado o solvente, sendo o produto obtido analisado por espectroscopia de RMN<sup>31</sup>. A proporção dos dois regioisómeros obtidos (**2.80**) e (**2.81**) foi estimada por RMN <sup>1</sup>H.

### 5.3.6 Análise da cinética de reacções de fotooxidação (Secção 2.7)

#### 5.3.6.1 Procedimento geral para experiências cinéticas de reacções de fotooxidação

As experiências foram efectuadas num foto-reactor construído no laboratório, consistindo em uma lâmpada de 50 W equipada com um filtro de água (radiação de intensidade 0.75 mW/cm<sup>2</sup>). As reacções foram efectuadas numa célula de quartzo, com agitação magnética e entrada de ar, possibilitando a irradiação das soluções com uma corrente de ar contínua atravessar a célula.

#### 5.3.6.2 Experiências de fotooxidação de 9,10-dimetilantraceno (DMA) com TDCPP

A uma solução (1.5 mL) de DMA ( $1 \times 10^{-4}$  M) foi adicionado 0.5 mL de uma solução de TDCPP ( $2 \times 10^{-5}$  M) e 1 mL de clorofórmio. O progresso da reacção foi monitorizado por espectroscopia de ultravioleta-visível a 380 nm através do desaparecimento da absorvância de DMA.

#### 5.3.6.3 Experiências de fotooxidação de 9,10-dimetilantraceno(DMA) com fotossensibilizadores suportados

A uma solução (1.5 mL) de DMA ( $1 \times 10^{-4}$  M) foi adicionado 1.5 mL de clorofórmio e a quantidade apropriada de fotossensibilizador suportado, tomando em conta a respectiva concentração de porfirina incorporada. A mistura foi mantida em agitação no escuro durante 15 min. Depois, a mistura foi irradiada e o progresso da reacção foi monitorizado por espectroscopia de ultravioleta-visível a 380 nm através do desaparecimento da absorvância de DMA.

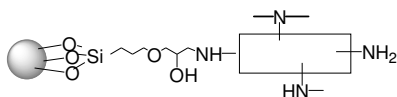
### 5.3.6.4 Experiências de fotooxidação de 9,10-dimetilantraceno(DMA) com TDCPP (como sensibilizador) na presença de materiais poliméricos

A uma solução (1.5 mL) de DMA ( $1 \times 10^{-4}$  M) foi adicionado 0.5 mL de uma solução de TDCPP ( $2 \times 10^{-5}$  M), 1 mL de clorofórmio e 1 mg dos diferentes polímeros. A mistura foi mantida em agitação no escuro durante 1 min. Depois, a mistura foi irradiada e o progresso da reação foi monitorizado por espectroscopia de ultravioleta-visível a 380 nm através do desaparecimento da absorvância de DMA.

## 5.4 Experimental referente ao capítulo 4

Os procedimentos para a síntese dos catalisadores referidos no Capítulo 4 são descritos no presente subcapítulo e encontram-se agrupados em função do polímero base que esteve na sua origem.

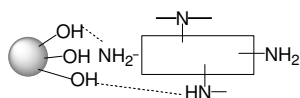
### 5.4.1 Síntese de catalisadores heterogêneos de matriz sílica (4.24, 4.24Me, 4.25)



**4.24** A uma solução de 3.0 mmol de polietilenimina (**4.22**) em 80 mL de tolueno (destilado e seco) foi adicionado 1.0 mmol de (3-glicidiloxipropil)-

trimetoxissilano, permanecendo a reagir durante 24 horas a 80°C. Depois a esta solução foi adicionado 1.5 g de gel de sílica (tipo 60, 35–70 de malha, com tamanho de partícula 0.2–0.5mm, Fluka) e 5 mL de etanol, mantendo a reação em agitação a 80 °C por mais 24 horas. O material de sílica aminofuncionalizado foi isolado por filtração e lavagem com metanol e etanol. Seguidamente o material recolhido foi refluxado em etanol durante 1 hora, filtrado a quente e seco a 40 °C, durante vários dias.

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1477 (banda devida a grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento, relativamente ao gel de sílica); 1641 (banda de  $\text{NH}_2$ , modo vibracional de deformação, aparecimento); 2931 e 2854 (bandas vibracionais de elongação característicos de grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento); 3432 (banda larga, modo vibracional de elongação de O-H, diminuição).

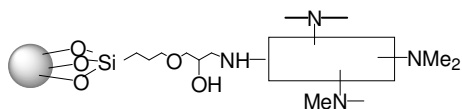


**4.25** A uma solução de 3.0 mmol de polietilenimina (**4.22**) em 80 mL de tolueno (destilado e seco) a 80°C, foi adicionado 1.5 g de gel de sílica (tipo 60, 35–70 de malha, com tamanho de partícula 0.2–0.5mm, Fluka) e 5 mL de etanol, mantendo a reação em agitação a 80 °C por 24 horas. O material de sílica aminofuncionalizado foi isolado por filtração e lavagem com metanol e etanol. Seguidamente o material recolhido foi refluxado em etanol durante 1 hora, filtrado a quente e seco a 40 °C, durante vários dias.

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1474 (banda devida a grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento, relativamente ao gel de sílica); 1640 (banda de  $\text{NH}_2$ , modo vibracional de deformação, aparecimento); 2931 e 2854 (bandas vibracionais de elongação característicos de grupos  $\text{CH}_2$ , embora pequenas aparecimento); 3449 (banda muito larga, modo vibracional de elongação de O-H e banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de elongação, pequena diminuição).

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1474 (banda devida a grupos  $\text{CH}_2$ , aparecimento, relativamente ao gel de sílica); 1640 (banda de  $\text{NH}_2$ , modo vibracional de deformação, aparecimento); 2931 e 2854 (bandas vibracionais de elongação característicos de grupos  $\text{CH}_2$ , embora pequenas aparecimento); 3449 (banda muito larga, modo vibracional de elongação de O-H e banda vibracional de larga de grupo amina NH secundário, modo vibracional de elongação, pequena diminuição).





**4.24Me** Num tubo de vidro selado, coloquei 516 mg de catalisador heterogêneo 4.24, 7 ml de dimetilformamida, 0.5 ml de iodeto de metilo e 50 mg de carbonato de potássio, deixei depois a reagir durante 48 horas a 30°C. No final, filtrei 4.24Me e lavei com dimetilformamida, metanol, etanol. Seguidamente o material recolhido foi refluxado em etanol durante 3 horas, filtrado a quente e seco a 40 °C, durante vários dias.

**Tabela 5.7-** Valores totais de azoto (análise elemental com os grupos amina activos (teste de ninidrina) dos catalisadores aminofuncionalizadas (**4.24** e **4.25**).

Sílica aminoalquilada	%N(Análise Elemental)	%N(Teste de Niniidrina)
<b>4.24</b>	4.80	0.702
<b>4.25</b>	3.45	1.360

Curvas isotérmicas de adsorção/dessorção para o catalisador gel de sílica com polietilenimina(**4.24**).

## 5.4.2 Síntese de sensibilizadores heterogêneos baseados em matrizes orgânicas (Secção 4.4)

**4.123** Pré-polímero já preparado, adquirido numa superfície comercial sob a marca Araldit Standard (tubo A), de peso molecular relativo <700, caracterizamos por RMN<sup>35</sup>por espectroscopia de Infravermelho<sup>36-39</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ, ppm: 1.62 (s, 6H, 2x- CH<sub>3</sub>), 2.72 (m, 2H, O- CH<sub>2</sub>-CH), 2.86 (m, 2H, O- CH<sub>2</sub>-CH), 3.32 (m, 2H, O- CH<sub>2</sub>-CH), 3.93 (q, J=5.6 Hz, 2H, CH - CH<sub>2</sub>-O), 4.16 (m, 2H, CH - CH<sub>2</sub>-O), 6.80 (d, 4H, J=8.8 Hz, 2x- CH-aromático), 7.12 (d, 4H, J=8.8 Hz, 2x- CH-aromático).

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): 830 (banda de modo de deformação fora do plano devida a C-H do grupo benzílico); 915 (banda de modo vibracional de elongação assimétrico, devido C-O-C (oxirano)); 1036 (banda de modo vibracional de elongação assimétrico, devido C-O-C (éter)); 1247 (banda de modo vibracional de elongação assimétrico, devido C-O-C(éter)); 1500 (banda de modo vibracional de elongação do anel aromático C=C); 1608 (banda de modo vibracional de elongação do anel aromático C=C); 2920 (banda de modo vibracional de elongação de -CH<sub>2</sub>-).

### 4.127 a 4.140 Síntese dos materiais baseados em resinas epóxido

As sínteses dos materiais **4.127 a 4.140**, basearam-se na "cura" do pré-polímero comercial (Araldit Standard, tubo A) com as diaminas pentaetil-hexamina(**4.124**), 2,2(etilenodioxo)bis-etilamina) (**4.125**), e polietilenimina(**4.126**). O procedimento de "cura" para obtenção dos catalisadores foi idêntico para todos (tabela 5.9). Inicialmente homogeneizou-se a mistura do pré-polímero (já preparado) e a diamina, na proporção escolhida, num recipiente de teflon e colocou-se numa estufa à temperatura seleccionada durante uma noite. O

isolamento foi efectuado através da divisão do sólido obtido em pequenas partículas, seguida de lavagem em diclorometano simples e lavagem durante 16 horas em diclorometano com agitação á temperatura ambiente, e no final secagem em vazio. Posteriormente, foram caracterizados por análise elemental (tabela 5.10) e espectroscopia de infravermelho os materiais que se revelaram mais promissores (4.130 e 4.144).

A informação obtida com a análise elemental destes polímeros foi complementada com o teste de ninidrina (tabela 5.10), que detecta os grupos amina activos principalmente os primários<sup>16</sup>.

Alguns dos polímeros (4.130 e 4.144) foram analisados por DSC-TGA (Diferencial Scanning Calorimetry-Thermal Gravimetric Analysis) (Figura 5.1).

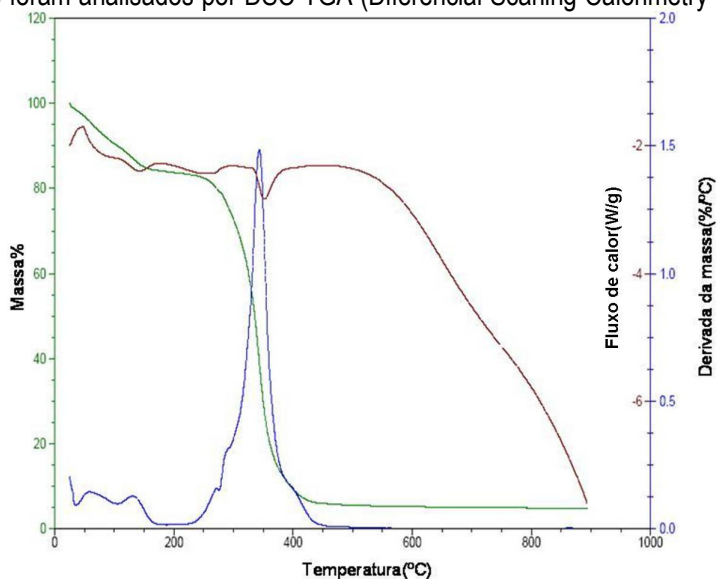
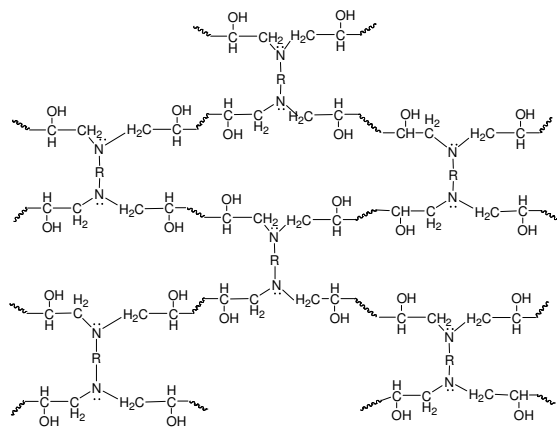


FIGURA 5.1



Fórmula geral

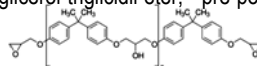
4.130 Resina do tipo epóxido preparado a partir do pré-polímero da marca Araldit Standard (tubo A).<sup>36-39</sup> foi analisado por análise elemental (tabela 5.10), espectroscopia de infravermelho e por DSC-TGA (Diferencial Scanning Calorimetry-Thermal Gravimetric Analysis) (Figura 5.1).

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ): 827 (banda de modo de deformação fora do plano devida a C-H do grupo benzílico); 1510 (banda de modo vibracional de alongação do anel aromático C=C); 1608 (banda de modo vibracional de alongação do anel aromático C=C e do grupo amina NH primário); 2924 (banda de modo vibracional de alongação de  $-\text{CH}_2-$ ), 3432 (banda muito larga, modo vibracional de alongação de O-H e grupo amina NH secundário, modo vibracional de alongação).

**Tabela 5.8-** Condições experimentais dos novos catalisadores orgânicos (4.127 a 4.140), variando a diamina, proporção de diamina:diepóxido e temperatura de "cura"(27 a 100°C).

Entrada	Catalisador	Amina	Proporção Pré- polímero:amina	T(°C)	Tempo(h)	Massa Polímero final (g)	Observações
1	4.127	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	27	Noite(16)	1.080	creme, maleável
2	4.128	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	27	Noite(18)	0.864	creme, maleável
3	4.129	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	40	Noite(18)	1.059	Amarelo, maleável
4	4.130	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	40	Noite(18)	1.074	Amarelo, maleável
5	4.131	Polietilenimina <sup>2</sup>	1:2	40	4 dias	-	Líquido
6	4.132	Polietilenimina <sup>2</sup>	2:1	40	Noite(18)	0.857	Amarel. claro, mole
7	4.133	polietilenimina <sup>1-3</sup>	1:1	40	1:1	1.095	Amarelo, maleável
8	4.134	Polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	60	Noite(18)	1.057	Am. torrado, quebradiço
9	4.135	polietilenimina <sup>1,2</sup>	1:1	100	Noite(18)	1.017	Laranja, quebradiço
10	4.136	Polietilenimina <sup>2</sup>	1:2	100	Noite(18)	-	Líquido
11	4.137	Polietilenimina <sup>4</sup>	36:1	27	Noite(18)	1.205	Amarelo, maleável
12	4.138	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>2</sup>	2:1	27	Noite(16)	1.380	Amarelo, maleável
13	4.139	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>2</sup>	3:1	27	Noite(16)	0.620	Amarelo, maleável
14	4.140	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>2</sup>	3:1	27	Noite(18)	0.374	Amarelo, maleável
15	4.141	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>2</sup>	1:1	40	Noite(18)	0.780	Amarelo, maleável
16	4.142	Polietilenimina <sup>5</sup>	1:1	40	Noite(18)	0.491	Am., parte líquida
17	4.143	Polietilenimina <sup>5</sup>	1:2.3	40	Noite(18)	-	Líquido
18	4.144	Polietilenimina <sup>6</sup>	1:1	25	Noite(18)	1.626	Amarelo, maleável
19	4.145	Polietilenimina <sup>6</sup>	1:1	40	Noite(18)	1.772	Am. torrado, quebradiço
20	4.146	Polietilenimina <sup>6</sup>	1:1	50	Noite(18)	1.774	Laranja, quebradiço

<sup>1</sup>Condições de reacção: 0.550 g de pré-polímero marca Araldit Standard (tubo A) e 0.576 g de polietilenimina; <sup>2</sup>Pré-polímero marca Araldit Standard (tubo A), de peso molecular relativo <700; <sup>3</sup>polietilenimina+gel de sílica(230-400 mesh, 60 Å); <sup>4</sup>polietilenimina Lupasol FG®, de peso molecular relativo 800; <sup>5</sup> pré-polímero propoxilato de glicerol triglicidil éter; <sup>6</sup> pré-polímero poli(Bisfenol A - co-epiclorohidrina) glicidil, de peso molecular relativo 1075:


**Tabela 5.9-** Valores de azoto correspondentes aos grupos amina activos (teste de ninidrina) das resinas epóxido(4.130 e 4.144).

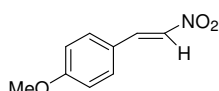
Resinas epóxido	%N(Teste de Ninidrina)
4.130	0,157
4.144	0,182

### 5.4.3 Reacções de condensação catalisadas por catalisadores heterogéneos amino funcionalizados (Secção 4.3.2 e 4.4.2)

#### 5.4.3.1 Condensação nitroaldólica

##### Procedimento geral para condensação de aldeído (4.5, 4.10, 4.14, 4.18 e 4.26) com nitroalcano

Numa experiência típica, uma mistura de aldeído (5 mmol) e catalisador 50 mg em nitroalcano (2ml), foi agitada a 95 °C. A reacção foi monitorizada por gc-fid. Depois da reacção se ter completado, o catalisador foi filtrado e lavado com clorofórmio. O filtrado foi evaporado e o residuo foi lavado com hexano. O produto foi analisado por espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa. A estrutura dos produtos conhecidos foi caracterizada por comparação com os dados mostrados na literatura. A conversão e selectividade foram determinadas via <sup>1</sup>H RMN (para o produto dinitro e nitroalcool os dados espectrais obtidos foram comparados com os da literatura<sup>40,41</sup>) e as ressonâncias seleccionadas para cálculo foram exemplificadas para o caso do 4-clorobenzaldeído (**4.10**): 7,97 ppm (nitroalceno (**4.11**)), 4.29–4.32 ppm (produto dinitro (**4.12**)), 4.46–4.59 ppm (produto β-nitroalcool (**4.13**)) e 9,98 ppm (4-clorobenzaldeído(**4.10**)).

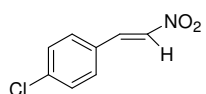


**4.7**<sup>42</sup>Aspecto: sólido amarelo. Rendimento 83%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 3.87 (s, 3H), 6.95 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.50 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.52 (d, 1H, J=14 Hz), 7.97 (d, 1H, J=14 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100.613, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 55.42, 114.79, 122.41, 131.06, 134.89, 138.94, 162.816.

IR (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3108 (Vibrações de alongação =C-H), 1624 (Vibrações de alongação C=C); 1497, 1558 (N-O Vibração de alongação assimétrica) e 1310 (N-O Vibração de alongação simétrica).

MS (EI): m/z (%) 179 (72, M+), 132 (100), 121 (18), 118 (17), 117 (17), 90 (19), 89 (27), 77 (19).

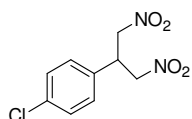


**4.11**<sup>43</sup>Aspecto: sólido amarelo. Rendimento 83%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7.45 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J=13.6 Hz), 7.96 (d, 1H, J=13.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 128.53, 129.79, 130.32, 137.42, 137.77, 138.36;

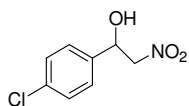
IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3104 (Vibrações de alongação =C-H), 1634 (Vibrações de alongação C=C); 1500, 1517 (N-O Vibração alongação assimétrica) e 1338 (N-O Vibração alongação simétrica);

MS (EI): m/z (%) = 183 (M<sup>+</sup>, 73), 148 (42), 138 (37), 136 (100), 127 (19), 125 (54), 102 (73), 101 (83), 89 (18), 75(49).

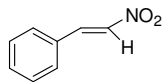


**4.12**<sup>40,41</sup>: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 4.29–4.32 (m, 1H), 4.71–4.80(m, 4H), 7.18 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.37 (dd, 2H, J=2.0, 6.4 Hz);

MS (EI): m/z(%)=244 (M+, 4), 199 (17), 197(51), 167(35), 153(17), 151(48), 139(54), 138(37), 137(47), 125(29), 116(78), 115(100), 103(31), 91(14), 77(16).



**4.13**<sup>41</sup>: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d= 3.28 ppm (s, 1H), 4.59–4.46 (m, 2 H), 7.38–7.32 (m, 4H), 5.44–5.41 (m, 1H).

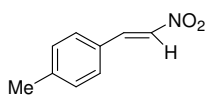


**4.15**<sup>44</sup> Aspecto: sólido amarelo. Rendimento 85%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.51 (5H, m); 7,58 (d, J=14, 1H), 7.97 (d, J=14, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.613, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 129.18, 129.43, 130.07, 132.19, 137.13, 139.14.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3109 (Vibrações alongação =C-H), 1633 (Vibrações de alongação C=C); 1496, 1515 (N–O Vibração de alongação assimétrica) e 1344 (N–O Vibração de alongação simétrica).

MS (EI): m/z (%) 149 (95, M+), 132 (26), 103 (37), 102 (88), 91 (70), 77 (100).

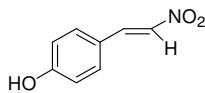


**4.19**<sup>45</sup> Aspecto: sólido amarelo. Rendimento 80%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 2.41 (s, 3H), 7.25 (d, 2H, J=8 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8 Hz), 7.56 (d, 1H, J=13,6 Hz), 7.98 (d, 1H, J=13,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100.613, CDCl<sub>3</sub>): d (ppm): 21.66, 127.27, 129.25, 129.25, 130.17, 136.28, 139.21, 143.17.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3107 (Vibrações de alongação =C-H), 1633 (Vibrações de alongação C=C); 1499, 1516 (N–O Vibração de alongação assimétrica) e 1335 cm<sup>-1</sup> (N–O Vibração de alongação simétrica).

MS (EI): m/z (%) 163 (60, M+), 148 (15), 146 (22), 116 (44), 115 (100), 91 (41), 79 (19), 65 (19).

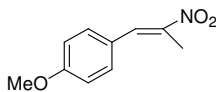


**4.27**<sup>45</sup> Aspecto: sólido amarelo. Rendimento 75%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 3.60 (1H, br, s), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.53 (d, 1H, J=13.6 Hz), 7.97 (d, 1H, J=13.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100.613, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 116.28, 121.25, 124.90, 128.40, 131.38, 139.73, 134.00, 161.12.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3113 (Vibrações de alongação =C-H), 1599 (Vibrações de alongação C=C); 1482, 1518 (N–O Vibração de alongação assimétrica) e 1334 (N–O Vibração de alongação simétrica).

MS (EI): m/z (%) 165 (66, M+), 119 (15), 118 (100), 107 (22), 91 (31), 89 (19), 77 (12), 65 (34).



**4.31**<sup>46</sup> Aspecto: sólido amarelo. Rendimento 89%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 2.46 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.42 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.613, CDCl<sub>3</sub>) d(ppm): 14.15, 55.45, 114.48, 124.72, 132.12, 133.66, 145.69, 161.10.

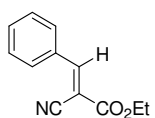
IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 2966 (Vibrações de alongação =C-H), 1605 (Vibrações de alongação C=C); 1497, 1517 (N–O Vibração de alongação assimétrica) e 1305 (N–O Vibração de alongação assimétrica).

MS (EI): m/z (%) 193 (76, M+), 147 (17), 146 (100), 135 (26), 131 (41), 115 (42), 103 (46), 91(31), 89 (19), 77 (28).

### 5.4.3.2 Condensação de Knoevenagel

#### Procedimento geral para a reacção de condensação de Knoevenagel

Numa experiência típica, uma mistura de aldeído (5.23 mmol), cianoacetato de etilo **2.19** (5.23 mmol) e catalisador 50 mg em etanol (6ml), foi agitada a 43 °C. A reacção foi monitorizada por gc-fid e TLC. Depois da reacção se ter completado, o catalisador foi filtrado e lavado com clorofórmio. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi lavado com hexano. O produto foi analisado por espectroscopia de RMN, IV e espectrometria de massa. A estrutura dos produtos conhecidos foi caracterizada por comparação com os dados mostrados na literatura. A conversão e selectividade foram determinadas via <sup>1</sup>H RMN.



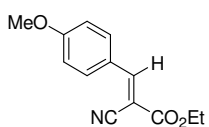
**4.32** <sup>47</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. Ponto de fusão: 46-47°C<sup>48</sup>. Rendim.97%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 4.39 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 7.49-7.56 (m, 3 H), 7.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 8.25 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm):

14.02, 62.61, 102.88, 115.35, 128.34, 129.14, 130.93, 131.34, 133.18, 133.18, 162.34, 154.92.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3030 (Vibrações de elongação =C-H), 2224 (Vibrações de elongação C≡N); 1726 (Vibrações de elongação C=O éster); 1607(Vibrações de elongação C=C); 1257(Vibrações de elongação C-N).

EI-MS: *m/z* (%) 201 (100, M<sup>+</sup>), 200 (67), 173 (52), 172 (74), 156 (88), 129 (29), 128 (62), 102 (34), 101 (17), 101(46), 77 (23).



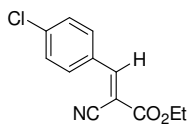
**4.33**<sup>47</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. Ponto de fusão: 79-80 °C<sup>48</sup>. Rendim.95%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 1.39 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.17 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 14.17, 55.61, 62.37, 99.28, 114.74, 116.18, 124.311, 133.6, 154.29, 163.03, 162.77.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 2992 (Vibrações de elongação =C-H), 2216 (Vibrações de elongação C≡N); 1716(Vibrações de elongação C=O éster); 1585 (Vibrações de elongação C=C); 1262(Vibrações de elongação C-N).

MS (EI): *m/z* (%) 231 (76, M<sup>+</sup>), 203 (36), 186 (57), 158 (22), 143 (8), 115 (9), 114 (6), 103 (3), 89(6), 77 (5).



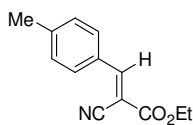
**4.34**<sup>47</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. Ponto de fusão: 87-88°C<sup>48</sup>. Rendim.96%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 8.20 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d

(ppm): 14.02, 62.87, 103.52, 115.26, 129.68, 129.893, 132.21, 139.59, 153.38, 162.23.

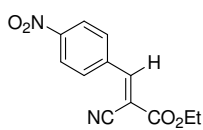
IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3036 (Vibrações de elongação =C-H), 2224 (Vibrações de elongação C≡N); 1724(Vibrações de elongação C=O éster); 1613(Vibrações de elongação C=C); 1264(Vibrações de elongação C-N).

EI-MS: *m/z* (%) 235 (100, M<sup>+</sup>), 207 (57), 190 (78), 162 (41), 127 (35), 75 (19).



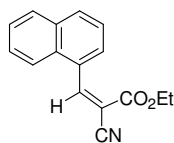
**4.35**<sup>47</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. Ponto de fusão: 89-91°C<sup>48</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 1.39 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 7.27-7.31(d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 7.88-7.90 (d, *J*= 8.0 Hz, 2 H), 8.21 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 14.18, 21.87, 62.58, 101.60, 115.78, 128.89, 130.04, 131.26, 144.65, 162.76.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 2987 (Vibrações de alongação =C-H), 2217 (Vibrações de alongação C≡N); 1724 (Vibrações de alongação C=O éster); 1599 (Vibrações de alongação C=C); 1274 (Vibrações de alongação C-N).  
EI-MS: *m/z* (%) 215 (100, M<sup>+</sup>), 200 (23), 187 (30), 170 (60), 142 (27), 115(42), 65 (6).



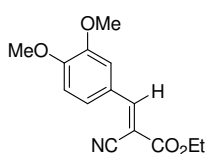
**4.37**<sup>47</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. Ponto de fusão: 166-167°C<sup>48</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 14.11, 63.34, 107.40, 114.53, 124.32, 131.52, 136.93, 136.93, 149.72, 151.73, 161.40.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3096 (Vibrações alongação =C-H), 2227 (Vibrações alongação C≡N); 1721 (Stretching Vibrations C=O ester); 1617 (Vibrações alongação C=C); 1267 (Vibrações alongação C-N).  
EI-MS: *m/z* (%) 246 (72, M<sup>+</sup>), 201(74), 199 (69), 173(20), 155 (39), 127 (29), 100 (16), 89 (14), 76 (13).



**4.39**<sup>47</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. Ponto de fusão: 73-76 °C<sup>48</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 1.45 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 4.40 (q, *J* =7.2 Hz, 2 H), 7.55-7.61 (m, 3 H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 3 H), 8.19 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 8.30 (d, *J* =7.2 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H) . <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 14.18, 21.87, 62.58, 101.6, 115.78, 128.97, 130.43, 131.26, 144.65, 154.98, 162.76.

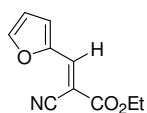
IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 2998 (Vibrações de alongação =C-H), 2217 (Vibrações de alongação C≡N); 1724 (Vibrações de alongação C=O éster); 1599 (Vibrações de alongação C=C); 1274 (Vibrações de alongação C-N).  
EI-MS: *m/z* (%) 251 (91, M<sup>+</sup>), 206, (23), 178 (100), 152 (34), 151 (41), 126 (5), 75 (4).



**4.41**<sup>49</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. Ponto de fusão: 152-153°C<sup>22</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 1.40 (t, *J* =7 Hz, 3 H), 3.96 (s, 6 H), 4.37 (q, *J* =7 Hz, 2 H), 6.94 (d, *J* =8.2 Hz, 1 H), 7.47(d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 14.21, 56.05, 56.15, 62.44, 99.43, 110.96, 111.67, 116.35, 124.63, 127.87, 149.29, 153.68, 154.65, 163.08.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3005 (Vibrações de alongação =C-H), 2224 (Vibrações de alongação C≡N); 1715 (Vibrações de alongação C=O éster); 1590 (Vibrações de alongação C=C); 1262 (Vibrações de alongação C-N).  
EI-MS: *m/z* (%) 261 (100, M), 233 (29), 216 (19), 172 (17), 144 (8), 116 (6).

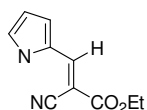
## Capítulo 5: Experimental



**4.43**<sup>47</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. Ponto de fusão: 91 °C<sup>28</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 1.38 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 4.36 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 6.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1H), 8.0 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 14.16, 62.56, 98.66, 113.86, 115.33, 121.71, 139.45, 148.26, 148.75, 162.56.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3039 (Vibrações de alongação =C-H), 2223 (Vibrações de alongação C≡N); 1716 (Vibrações de alongação C=O éster); 1621 (Vibrações de alongação C=C); 1261 (Vibrações de alongação C-N).

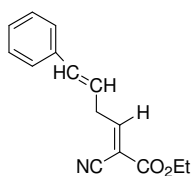
EI-MS: *m/z* (%) 191 (100, M<sup>+</sup>), 163 (100), 146 (81), 135 (14), 116 (26), 90(22), 63 (20).



**4.45**<sup>47</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. Ponto de fusão: 137-138 °C<sup>48</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.43 (dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 9.95 (br. s, 1 H, NH). <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 14.26, 62.06, 91.84, 112.45, 118.53, 124.41, 126.77, 128.44, 142.55, 163.46 ppm.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 2994 (Vibrações de alongação =C-H), 2210 (Vibrações de alongação C≡N); 1701 (Vibrações de alongação C=O éster); 1656 (Vibrações de alongação C=C); 1276 (Vibrações de alongação C-N).

EI-MS: *m/z* (%) 190 (100, M<sup>+</sup>), 162 (10), 144(56), 118 (47), 90 (13) 63 (7).



**4.47**<sup>47,50</sup> Aspecto: sólido cristalino branco pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): δ 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.25-7.32 (m, 2 H), 7.40-7.42 (m, 3 H), 7.56-7.58 (m, 2 H), 8.0 (dd, *J* = 7, 3.8 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100.613 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d (ppm): 14.17, 62.33, 104.53, 114.56, 123.044, 128.53, 129.15, 131.18, 134.696, 148.848, 152.78, 162.29.

IV (KBr pastilha, cm<sup>-1</sup>): ν 3037 (Vibrações de alongação =C-H), 2221 (Vibrações de alongação C≡N); 1717 (Vibrações de alongação C=O éster); 1612 (Vibrações de alongação C=C); 1287 (Vibrações de alongação C-N).

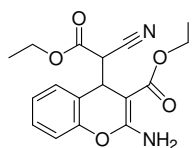
EI-MS: *m/z* (%) 227 (72, M<sup>+</sup>), 199 (28), 171(41), 154 (100), 127 (59), 115(36), 102 (9), 77 (14).

### 5.4.3.3 Condensação com salicilaldeídos e experiências relacionadas

#### Procedimento geral para a reacção de condensação com salicilaldeídos

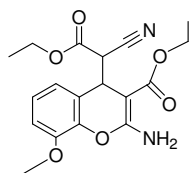
Numa experiência típica, uma mistura de salicilaldeído (5 mmol), cianoacetato de etilo **2.19** (10 mmol) e catalisador 50 mg em etanol (6ml), foi agitada a 43 °C. A reacção foi monitorizada por TLC, tendo estado sob agitação durante o tempo apropriado até conversão completa dos reagentes. Depois da reacção se ter completado, o catalisador foi filtrado e lavado com clorofórmio. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi lavado com hexano frio. O produto foi analisado por espectroscopia de RMN. A razão isomérica dos dois diastereoisómeros foi determinada através do espectro <sup>1</sup>H RMN do produto bruto total obtido da reacção. A estrutura dos produtos foi estabelecida por comparação com os dados mostrados na literatura, dados de Raio-X e quando as características do produto foram idênticas a algumas já descritas as referências relacionadas são anotadas.





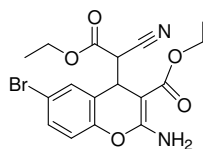
**4.57**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *Isómero A*:  $\delta=1.34$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.98 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 4.28 (m, 4H,  $2\times-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.68 (d,  $J=3.2$  Hz, H, CH), 6.60 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.67-7.26 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.

*Isómero B*:  $\delta=1.15$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.75 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 4.09 (m, 4H,  $2\times-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.58 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 6.60 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.67-7.26 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.



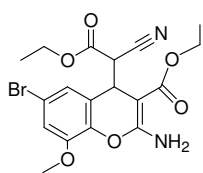
**4.59**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *Isómero A*:  $\delta=1.28$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.34 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.96 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 4.25 (m, 4H,  $2\times-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.71 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 6.60 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.67-7.26 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.

*Isómero B*:  $\delta=1.14$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.70 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.77 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 4.06 (m, 4H,  $2\times-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.62 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 6.60 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.67-7.26 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.



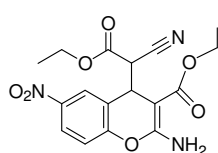
**4.61**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *Isómero A*:  $\delta=1.30$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.97 (d,  $J=3.2$  Hz, H, CH), 4.68 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 4.27 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 6.72-6.86 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.97 (d, H,  $j=8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.26 (s, H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.41 (d, H,  $J=2.4, 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.

*Isómero B*:  $\delta=1.14$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.19 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.75 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 4.58 (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH), 4.09 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 6.32-6.86 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.90 (d, H,  $J=8.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.26 (s, H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.90 (dd, H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.



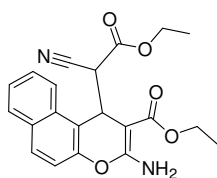
**4.63**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *Isómero A*:  $\delta=1.31$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.33 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.83 (d,  $J=2.8$  Hz, H, CH), 4.90 (d,  $J=2.8$  Hz, H, CH), 6.60 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.77-7.36 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.

*Isómero B*:  $\delta=1.20$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.80 (d,  $J=2.8$  Hz, H, CH), 4.87 (d,  $J=2.8$  Hz, H, CH), 6.60 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.77-7.36 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.



**4.65**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *Isómero A*:  $\delta=1.31$  (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04 (d,  $J=2.4$  Hz, H, CH), 4.81 (d,  $J=2.4$  Hz, H, CH), 4.29 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.32 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.72-6.86 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.24 (d, H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8.08 (s, H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8.22 (d, H,  $J=8.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.

*Isómero B*:  $\delta=1.20$  (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.83 (d,  $J=3$  Hz, H, CH), 4.69 (d,  $J=3.2$  Hz, H, CH), 4.10 (q,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.14 (q,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.32-6.86 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.17 (d, H,  $J=8.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.87 (d, H,  $J=8.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.90 (dd, H,  $J=2.8, 8.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.

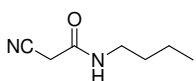


**4.67**<sup>52</sup> *Isómero A*:  $\delta=1.32$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.37$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $3.81$  (d,  $J=2.3$  Hz, H, CH),  $4.08-4.38$  (m, 4H,  $2 \times -\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $5.39$  (d,  $J=2$  Hz, H, CHCN),  $6.54$  (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ),  $7.23$  (d, H  $J=8.8$  Hz, H aromático.),  $7.51$  (t, H  $J=7.2$  Hz, H aromático.),  $7.66$  (t, H  $J=7.6$  Hz, H aromático.)  $7.80$  (d, H  $J=8.8$  Hz, H aromático.)  $7.80$  (d, H  $J=8$  Hz, H aromático)  $8.16$  (d, H  $J=8.4$  Hz, H aromático).

*Isómero B*:  $\delta=0.96$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $0.98$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $3.72$  (d,  $J=3.6$  Hz, H, CH),  $4.09$  (m, 4H,  $2 \times -\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $5.2$  (d,  $J=2$  Hz, H, CH),  $6.60$  (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ),  $6.67-7.26$  (m, 3H, H arom.) ppm.

### Procedimento para a preparação de *N*-substituídas-2-cianoacetamidas<sup>53</sup>

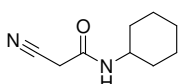
Quantidades equimolares de cianoacetato de etilo e composto amina foram misturados para homogeneização num balão de fundo redondo e a mistura reaccional foi sujeita a irradiação de ultra-sons a  $40^\circ\text{C}$  durante 30 minutos a 1 hora (consoante a amina primária usada (**4.78**, **4.80**, **4.82** e **4.84**), sendo deixado arrefecer à temperatura ambiente no final. O produto sólido formado foi filtrado e lavado com éter/hexano (50/50) e analisado por RMN. A estrutura dos produtos foi estabelecida por comparação com os dados da literatura.



**4.81**<sup>53</sup> Aspecto: sólido cristalino amarelo.

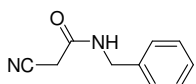
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0.94$  (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.38$  (sexteto, 2H,  $J=7.2$  Hz -  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  $1.54$  (quinteto,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ ),  $3.31$  (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}$ ),  $3.36$  (s, 2H,  $\text{CH}_2-\text{NH}$ ),  $6.09$  (s, H,  $-\text{NH}$ ).

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3300 (banda vibracional correspondente a grupo NH secundário), 2949 (banda vibracional correspondente a ligação CH alifática), 2260 (banda vibracional correspondente a ligação CN), (banda vibracional correspondente a grupo C=O).



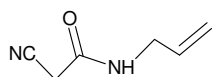
**4.83**<sup>53</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.18-1.65$  (m, 6H, ciclohexilo),  $1.73-1.95$  (m, 4H, ciclohexilo),  $3.34$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ),  $3.76-3.79$  (m, H, ciclohexilo),  $5.09$  (s, H, NH) ppm.

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3272 (banda vibracional correspondente a grupo NH secundário), 2933 (banda vibracional correspondente a ligação CH alifática), 2261 (banda vibracional correspondente a ligação CN), 1628 (banda vibracional correspondente a grupo C=O).



**4.79**<sup>53</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=3.39$  (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{NH}$ ),  $4.47$  (d, 2H,  $J=8$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{NH}$ ),  $7.26-7.36$  (m, 5H, Ph-H),  $6.418$  (s, H, NH).

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3308 (banda vibracional correspondente a grupo NH secundário), 3048 (banda vibracional correspondente a ligação CH aromático), 2923 (banda vibracional correspondente a ligação CH alifática), 2250 (banda vibracional correspondente a ligação CN), 1637 (banda vibracional correspondente a grupo C=O).

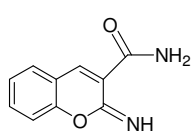


**4.85**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =3.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.94 (t,  $J$ =6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 5.20-5.27 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.81-5.85 (m, H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.211 (s, H, NH).

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3300 (banda vibracional correspondente a grupo NH secundário), 2926 (banda vibracional correspondente a ligação CH alifática), 2260 (banda vibracional correspondente a ligação CN), 1625 (banda vibracional correspondente a ligação CN).

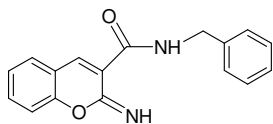
### Procedimento Típico Para a Síntese De 2-Imino-2H-cromeno-3-carboxamidas

Uma mistura de salicilaldeído (2,61 mmol), *N*-substituída-2-cianoacetamida (2,61 mmol) e 25 mg de catalisador em etanol (16 mL) foi agitado a 43 °C. A mistura reaccional foi monitorizada por TLC, tendo sido mantido sob o tempo apropriado até conversão completa dos reagentes. Depois da reacção se ter completado, o catalisador foi filtrado. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi lavado com etanol. O produto foi analisado por espectroscopia de RMN e de IV.



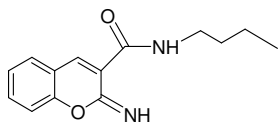
**4.87**<sup>54</sup>  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =5.81 (s, H, NH), 7.13 (d,  $J$ =8 Hz, H, H-8), 7.20 (t,  $J$ =7.6 Hz, H, H-6), 7.48 (m, 2H, H-5, H-7), 7.58 (s, H, =NH), 8.47 (s, H, H-4), 10.00 (s, H, NH) ppm.

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  max= 3308, 3215 (banda vibracional correspondente a grupo  $\text{NH}_2$ ), 1637 (banda vibracional correspondente a ligação C=N), 1572 (banda vibracional correspondente a ligação C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .



**4.88**<sup>55</sup>  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =4.65 (d,  $J$ =5.6 Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{NH}$ ), 7.11-7.55 (m, 9H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55 (s, H, =NH), 8.50 (s, H, =CH), 10.69 (s, H, NH) ppm.

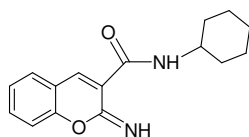
IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  max= 3308, 3215 (banda vibracional correspondente a grupo  $\text{NH}_2$ ), 1637 (banda vibracional correspondente a ligação C=N), 1572 (banda vibracional correspondente a ligação C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .



**4.89**<sup>55</sup>  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =0.957 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.42 (dt,  $J$ =7.2,  $J$ =7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.605 (dd  $J$ =7.2,  $J$ =7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.43 (q,  $J$ =6.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7.10-7.49 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55 (s, H, =NH), 8.46 (s, H, =CH),

10.24 (s, H, NH) ppm.

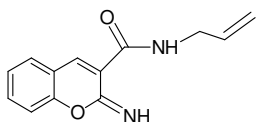
IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  max= 3316, 3184 (banda vibracional correspondente a grupo  $\text{NH}_2$ ), 1636 (banda vibracional correspondente a ligação C=N), 1572 (banda vibracional correspondente a ligação C=C).



**4.90**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1.69-1.65 (m, 6H, ciclohexilo, H-3, H-4, H-5), 1.71-1.96 (m, 4H, ciclohexilo, H-2, H-6), 3.97 (m, 2H,  $\text{CHNH}$ ), 7.10-7.49 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55

(s, H, =NH), 8.46 (s, H, =CH), 10.27 (s, H, NH) ppm.

IV (KBr pastilha,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  = 3314, 3186 (banda vibracional correspondente a grupo  $\text{NH}_2$ ), 1637 (banda vibracional correspondente a ligação  $\text{C}=\text{N}$ ), 1573 (banda vibracional correspondente a ligação  $\text{C}=\text{C}$ ).



**4.91**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.080 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 5.15-5.29 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.901-5.99 (m, H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.211 (s, H, NH) ppm.

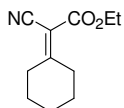
#### Evolução de produto cristalizado 4H-cromeno em solução de $\text{CDCl}_3$

O espectro de  $^1\text{H}$  NMR do produto cristalizado 4H-cromeno (**4.57**, **4.59** e **4.67** em solução de  $\text{CDCl}_3$  foi medido a tempos diferentes no final da sua preparação: 3 minutos, 24 horas e 48 horas.

#### 5.4.3.4 Reacções de adição de Michael aplicadas a cetonas

##### Procedimento geral para a reacção de condensação de cetona e cianoacetato de etilo Com estequiometria (1:1)

Numa experiência típica, uma mistura de cetona (5.2 mmol), cianoacetato de etilo **2.19** (5.2 mmol) e catalisador 50 mg em etanol (6ml), foi agitada a 43 °C (conforme a experiência, capítulo 4, tabela 4.11). A reacção foi monitorizada por gc-fid e TLC. Depois da reacção se ter completado, o catalisador foi filtrado e lavado com clorofórmio. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi lavado com hexano. O produto foi analisado por espectroscopia de RMN e espectrometria de massa. A estrutura dos produtos conhecidos foi caracterizada por comparação com os dados mostrados na literatura. A conversão e selectividade foram determinadas via  $^1\text{H}$  RMN.



**4.97**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm):  $\delta$  1.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H), 1.66-1.80 (m, 6 H), 2.66 (t,  $J$  = 6 Hz, 2 H), 2.98 (t,  $J$  = 6 Hz, 2 H), 4.27 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.613 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d (ppm): 13.95, 25.49, 28.16, 28.49, 31.45, 36.74, 61.15, 101.88, 161.83, 179.84.

EI-MS:  $m/z$  (%) 193 (58,  $\text{M}^+$ ), 165, (75), 148 (62), 137 (100), 121 (81), 109 (27), 93 (37), 80(17), 65(12).

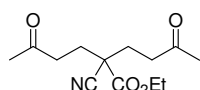
##### Procedimento geral para a reacção de adição de Michael aplicadas a cetonas (aquecimento convencional)

Numa experiência típica, sob condições laboratoriais convencionais preparou-se uma mistura de cetona (3 mmol), nucleófilo (1 mmol) e catalisador **4.24** 50 mg em água/etanol (50:50), foi agitada a 60 °C. A reacção foi controlada por cromatografia em camada fina, no final o isolamento foi efectuado por filtração para recuperação do catalisador e quando necessário o produto foi purificado por recristalização ou por cromatografia em coluna. O produto isolado foi analisado por espectroscopia de RMN e de Massa e comparada a informação com dados obtidos na literatura.

### Procedimento geral para a reacção de adição de Michael aplicadas a cetonas

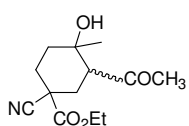
#### (sob microondas)

As experiências efectuadas sob microondas foram realizadas em 2 ml de água/etanol (50:50) a 80 °C, usando a proporção cetona (3mmol): nucleófilo (1 mmol) e 50 mg de catalisador **4.24**. A reacção foi controlada por cromatografia em camada fina, no final o isolamento foi efectuado por filtração para recuperação do catalisador e quando necessário o produto foi purificado por recristalização ou por cromatografia em coluna. O produto isolado foi analisado por espectroscopia de RMN e de Massa e comparada a informação com dados obtidos na literatura.

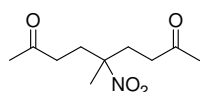


**4.102**<sup>57</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.34(t, 3H, J=7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.04-2.29 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 6H, 2xCOCH<sub>3</sub>), 2.52-2.75 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>CO), 4.26 (q, 2H, J=7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

M/z ESI<sup>+</sup>: 254.20(M+1)<sup>+</sup>.

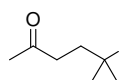


**4.121**<sup>57</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.22(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, 3H, J=7.0Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.85-1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.87-2.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.40-2.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26(s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.86(dd, H, J=13 e 3.5 Hz, CH), 3.81(d, H, J=2.5 Hz, OH), 4.25 (q, 2H, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



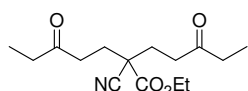
**4.103** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08-2.31 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 6H, 2xCOCH<sub>3</sub>), 2.39-2.52 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>CO).

M/z ESI<sup>+</sup>: 216.07(M+1)<sup>+</sup>.

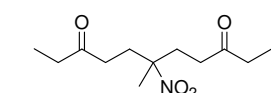


**4.103** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 1.58 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.19-2.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.43-2.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO).

M/z ESI<sup>+</sup>: 177.07(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.



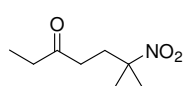
**4.107** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.07(t, 6H, J=7.6 Hz, 2xOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (t, 3H, J=7.2 Hz, 2xOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.09-2.25 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 2.43-2.48 (m, 4H, 2xCO CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.52-2.68 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>CO), 4.26 (q, 2H, J=6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



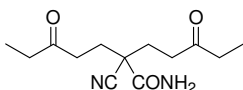
**4.108** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.05(t, 6H, J=7.6 Hz, 2xOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08-2.29 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 2.39-2.50 (m, 4H, 2xCO CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.39-2.52 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>CO).

M/z ESI<sup>+</sup>: 216.07(M+1)<sup>+</sup>.

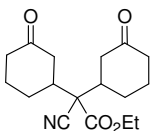
Capítulo 5: Experimental



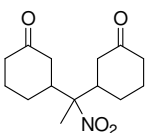
**4.109**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.06$ (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.58 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ), 2.18-2.23 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.40-2.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.40-2.45 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ).



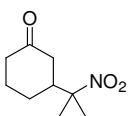
**4.110**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta=0.92$ (t, 6H,  $J=7.2$  Hz,  $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.990-2.08 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 2.44-2.58(m, 8H,  $4\times\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7.56 (s, H,  $\text{NH}_2$ ), 7.65 (s, H,  $\text{NH}_2$ ).



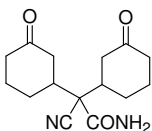
**4.112**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.34$ (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.62-2.48(m, 18H, CH), 4.35 (q, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ )ppm.  
M/z ESI-TOF $^+$ : 306.16970(M+1) $^+$ .



**4.113**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.55$  (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-2.44(m, 18H, CH), ppm.  
M/z ESI $^+$ : 289.13 (M+Na) $^+$ .

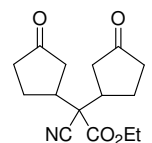


**4.114**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.57$  (d, 6H,  $J=6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.43-1.44 (m, H, CH), 1.61-1.68 (m, H, CH), 1.79-1.83(m, H, CH), 2.12-2.85(m, H, CH)ppm.  
M/z ESI $^+$ : 185.93 (M+H) $^+$ .

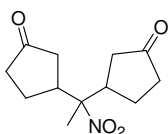


**4.115**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.13$ -2.43 (m, 18H, CH), 5.98 (s, H,  $\text{NH}_2$ ), 8.01 (s, H,  $\text{NH}_2$ ). ppm.

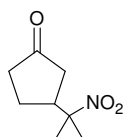
M/z ESI $^+$ : 294.13 ((M+NH $_4$ ) $^+$ ).



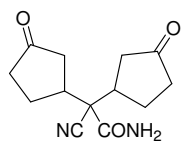
**4.117**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.37$ (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.92-2.78 (m, 14H, CH), 4.35-4.32 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.



**4.118**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.59 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-2.44 (m, 14H, CH), ppm.



**4.119**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1.62$  (d, 6H,  $J=4.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.62-2.9 (m, 7H, CH) ppm.



**4.120** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$ =1.86-2.86 (m, 14H, CH), 6.80 (s, H, NH<sub>2</sub>), 7.69 (s, H, NH<sub>2</sub>).

M/z ESI-TOF<sup>+</sup>: 249.12355 (M+1)<sup>+</sup>.

## 5.5 Referências

1. Johnstone, R. A. N., M. L. P. G.; Pereira, M. M.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Serra, A. C. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1423.
2. Ribeiro M. S. , S. A. C., Rocha Gonsalves , A. M. d'A. *Tetrahedron* **2007**, 7885.
3. Valodkar V. B. , T. G. L., Ravindranathan M. , Ram R.N. , Rama H.S. *Journal Molecular Catalysis A:Chemical* . **2004**, *208*, 21-32.
4. Mirkhani V., M. M., Tangestaninejad S. , KargarH. *Aplied Catalysis A:General* **2006**, *303*, 221-229.
5. Gowda B. Thimme , Y. K. J., D'SouzaJ. D. Z. *Naturforsch.* **2002**, *57a*, 967-973.
6. Pielesz A., W. A., Binias W. *Spectrochimica Acta Part A* **2000**, *56*, 1409-1420.
7. Thomas D., M. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5111.
8. Thomas D. , M. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1338.
9. Yaylayan Varoujan A. , M. S., Be'Langer Jacqueline M. R., Pare J. R. Jocelyn. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 9023-9025.
10. Krajewska, B. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1990**, *48*, 337-350.
11. Krajewska, B., 1991. *Acta Biotechnol.* , . **269-277**, *11*, 269-277.
12. Guan Huang, Y.-A. G., Hong Zhou, Shu-Kai Zhao, Shang-Yue Liu; Ai-Ping Wang, J.-F. W. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, *273*, 144-148.
13. Rogers Claude J. , D. T. J., Wentworth Paul , Jr., Janda Kim D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12140-12144.
14. Delgado, M. S., C.; Kerwin, L. D.; Wentworth, P., Jr.; Janda, K. D. *Biomacromolecules* **2002**, *3*, 262-271.
15. Luts T. , S. W., Hofmann D. , Klepel O. , Papp H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 16.
16. Taylor I. , H. A. G. *Anal. Chim. Acta* **1993**, *271*, 77-82.
17. Sharma K.K. , B. R. P., Asefa T. *Langmuir* **2008**, *24*, 14306-14320.
18. Qu R. , W. M., Sun C. , Zhang Y. , Ji C. , ChenH. *Appl. Surf. Sci.* **2008**, 3361.
19. Wang X. , L. K. S. K., Chan J.C.C. , Cheng S. ,. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *09*, 1763.
20. Shamim T. , G. M., Paul S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *15*, 302.
21. Silva A. R. , W. K., Whthood A.C. , Clark J. H. , Freire C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1275.
22. Zois D. , C. V., Deligiannakis Y. ,Hadjiliadis N. , Casella L. , Monzani E. , M.; Louloudi. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 306.
23. Hruby S.L. , S. B. H. *J. Catal.* **2009**, *263*, 181-188.
24. Parida S.K. , D. S., Patel S. , Mishra B.K. . *Adv. Colloid Interface Sci.* **2006**, *121*, 77-110.
25. Murtinho, D. P., M.; Pereira, M. M.; Rocha Gonsalves,; A. M. d'A.; Arnaut, L. G. M., M. G.; Burrows, H. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 2441.
26. Tokuyama, H. N. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 113.
27. Pouchert, C. J. *The Aldrich Library of NMR Spectra* **1983**, *1*, 742.
28. Griesbeck A.G., E.-I. T. T., Bartoscheck A. ,. *Adv. Synth. Catal.*



- ; **2004**, 346.
29. Ohloff. G. , L. B. *Helv. Chim. Acta* **1965**, 48, 182.
  30. Knapp H. , S. M., Fornari S. , Oka N. , Watanabe N. , Winterhalter P. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 1966-1970.
  31. Sköld M. , B. A., Harambasic E. , Karlberg A.T. , *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, 17, 1697.
  32. Cain, M. E. *J. Amer. Chem. Soc.* **1964**, 3532.
  33. Tokuyama H. , N. E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1135.
  34. Chang-Eun Yeom, Y. J. S., B. Moon Kim. *Bull. Korean Chem. Soc., Vol.* **2007**, 28, 103.
  35. Terasaki M. *Chemosphere* **2006**, 1873.
  36. Ming-Shiu Li, C.-C. M. M., Jyh-Luen Chen, Miaw-Ling Lin, and; Chang, F.-C. *Macromolecules* **1996**, 29, 499.
  37. Jain P. , C. V., Varma I.K. *Eur. Polym. J.* **2003**, 39, 181.
  38. Liaw D.J. , S. W. C. *Polym. Eng. Sci.* **1994**, 34, 1297.
  39. Karyannidou E. G., A. D. S., Siderou I.D. , *Eur. Polym. J.* **2006**, 42, 3311.
  40. Cwik, A. F., A.; Hell, Z.; Clecens, J.M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4015-4021.
  41. Suribabu Jammi, M. A. A., Sekarpandi Sakthivel, Laxmidhar Rout, Tharmalingam Punniyamurthy. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 314.
  42. Susan Lühr, M. V.-H., Angélica Fierro, Rona R. Ramsay, Dale E. Edmondson, Miguel Reyes-Parada, Bruce K. Cassels, Patricio Iturriaga-Vásquez. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 18, 1388.
  43. Yan S. , G., Xing R. , Shen Y., Liu Y. , Wu P., Wu H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6294-6299.
  44. Abdallah-El Ayoubi S., T.-B. F., Hamelin J. *Synthesis* **1994**, 258.
  45. Anan A. , S. K. K., Asefa T. *J. Mol. Catal. ()* . **2008**, 288, 1-13.
  46. Kawai, Y. I., Y.; Tokitoh, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 309-318.
  47. Yadav J.S. , R. B. V. S., Basak A.K. , Visali B. , Narsaiah A.V. , Narsaiah K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 546-551.
  48. Rao P.S. , V. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5821-5822.
  49. Lu Y., R. Z., Cao W. , Tong W. , Gao M. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2047-2051.
  50. Rand L. , R. J. V. S., Cronin C.J. *J. Org. Chem.* . **1962**, 27 (1962) 3505-3507, 3505-3507.
  51. Massimo Curini, F. E., Stefano Chimici, Francesco Montanari, Morena Nocchetti and Ornelio Rosati. *Tetrahedron Letters ()* **2005**, 46, 3497-3499.
  52. Yadav Y.S. , R. B. V. S., Gupta Manoj K. , Prathap L. , Pandey S. K. , *Catalysis Communications* **2007**, 8, 2208-2211.
  53. Al-Zaydi Khadijah M. , B. R. M., Elnagdi Mohamed H. *Ultrasonics Sonochemistry* **2009**, 16, 660-668.
  54. Conor N. O' Callaghan I. , M. T. B. H., O'Brien John E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1998**, 425, 425.
  55. Mhiri C. , E. G., Le Bigot R. Y. *Synthetic Communications* **3385-3399**, 29, 3385-3399.
  56. Rand L., S. J. V., Cronin C.J. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3505-3507.

## Capítulo 5: Experimental

57. Picquet M. , B. C., Dixneuf P.H.,. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3937-3948.

