



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Alexandre Pires Felgueiras

**CATALISADORES PARA DESENVOLVIMENTO
DE PROCESSOS SEQUENCIAIS
SUSTENTÁVEIS**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química na vertente de Química Avançada e Industrial orientada pela Professora Doutora Maria Miguéns Pereira e coorientada pelo Doutor Rui Miguel Barroso Carrilho apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2021

Faculdade de Ciências e Tecnologia
da Universidade de Coimbra

Catalisadores para desenvolvimento de processos sequenciais sustentáveis

Alexandre Pires Felgueiras

Dissertação de Mestrado na área científica de Química Avançada e Industrial orientada pela Senhora Professora Doutora Maria Miguéns Pereira e coorientada pelo Doutor Rui Miguel Barroso Carrilho apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Agradecimentos

Estes dois anos de mestrado que passaram tão rápido, ofereceram-me um enorme crescimento académico e pessoal e não teria sido possível sem o apoio de algumas pessoas, às quais eu ofereço um agradecimento.

Gostaria de, em primeiro lugar, agradecer em especial à professora Mariette Pereira, a minha orientadora, por me oferecer todas as oportunidades para o desenvolvimento deste trabalho, pela grande oferta de conhecimento e por todo o apoio e dedicação pessoal oferecida, e sinto-me grato e orgulhoso ao poder ter trabalhado no seu grupo de investigação.

Ao Doutor Rui Carrilho, por toda a orientação que me ofereceu na área da catálise, seja em ajuda prática no laboratório, como a paciência para responder a todas as minhas perguntas e pela amizade.

Ao Pedro Cruz do serviço de Ressonância Magnética Nuclear do Centro de Química de Coimbra (CCC-NMR), agradeço a colaboração na obtenção dos espectros de RMN.

Ao professor Vítor Hugo Rodrigues do Departamento de Física da Universidade de Coimbra pela colaboração na obtenção dos dados de cristalografia por difração de raio X.

A todos os meus colegas do grupo Catálise e Química Fina, por o convívio diário, por todo o apoio na utilização do equipamento e metodologias, pelos ensinamentos que me foram oferecidos e pelo grande ambiente de amizade que proporcionaram. Um agradecimento especial ao Doutor Fábio Rodrigues por todo o apoio dado nos procedimentos de catálise como em cromatografia *Flash*.

Ao Centro de Química de Coimbra pela “Bolsa Lic. CQC SER C3_4” financiado por FCT/MCTES.

A todos os meus amigos, pelo imenso apoio e amizade que me ofereceram durante estes dois anos de pandemia. Por me oferecerem a motivação para continuar em frente no trabalho. E por todos os momentos de descanso. Sem eles, este ano não seria o mesmo.

E finalmente, este trabalho não seria possível sem o apoio e amor incondicional e constante da minha família ao longo do meu percurso, sempre demonstrando o valor da persistência. Agradeço-vos imenso e dedico-vos este trabalho.

Índice

Resumo	i
Abstract	v
Abreviaturas	ix
Nomenclatura	xi
Capítulo 1- Introdução	1
1.1 Hidroformilação Catalítica	1
1.2 Síntese de monofosfitos e a sua aplicação em reações de hidroformilação	6
1.3 Reações Sequenciais centradas na hidroformilação	12
1.3.1 Acetalização para a produção de produtos de valor acrescentado	12
1.3.2 Reações sequenciais de hidroformilação/acetalização	14
1.4 Desenvolvimento de processos de fluxo contínuo para reações de hidroformilação e acetalização	15
1.4.1 Reações catalíticas de hidroformilação em fluxo contínuo	15
1.4.2 Reações catalíticas de acetalização em fluxo contínuo	26
1.5 Objetivos da tese	28
1.6 Referências	29
Capítulo 2- Síntese de Catalisadores	35
2.1 Síntese de ligandos monofosfito derivados de BINOL	35
2.1.1 Preparação de derivados monoéter BINOL-mentol	36
2.1.2 Síntese de monofosfitos	48
2.2 Síntese de uma metaloftalocianina de alumínio	55
2.3 Conclusões	57
2.4 Referências	59

Capítulo 3- Reações Sequenciais de Hidroformilação/Acetalização	61
3.1 Hidroformilação/acetalização do 1-octeno	62
3.2 Hidroformilação/acetalização de olefinas arílicas	67
3.2.1 Hidroformilação/acetalização do estireno	68
3.2.2 Hidroformilação/acetalização de olefinas heteroaromáticas	76
3.3 Reações de acetalização em sistemas de fluxo contínuo	82
3.4 Conclusões	89
3.5 Referências	91
Capítulo 4- Experimental	93
4.1 Solventes e Reagentes	93
4.2 Instrumentação e técnicas	94
4.3 Síntese de tris-monofosfitos derivados do BINOL	97
4.3.1 Reação de monoproteção do BINOL	97
4.3.2 Síntese de monofosfitos derivados de BINOL-mentol	101
4.4 Síntese do catalisador metaloftalocianina (CAT2)	103
4.5 Hidroformilação catalítica de olefinas	105
4.5.1 Hidroformilação de 1-octeno: síntese do nonanal	105
4.5.2 Hidroformilação de estireno: síntese de 2-fenilpropanal e 3-fenilpropanal	105
4.5.3 Hidroformilação de 4-metil-5-vinil-tiazol: síntese de 2-(4-metiltiazol-5-il)propanal	107
4.6 Acetalização de aldeídos	107
4.6.1 Acetalização em modo <i>batch</i>	107
4.6.1 Acetalização em fluxo contínuo	108
4.7 Reações sequenciais de hidroformilação/acetalização	111
4.8 Referências	112

Resumo

O desenvolvimento de processos sustentáveis tem recebido, recentemente, uma atenção acrescida, devido à consciencialização de que é urgente reduzir o impacto ambiental negativo causado pelos processos químicos, à escala laboratorial ou industrial. Neste contexto, o *design* de catalisadores ativos e seletivos para reações sequenciais surgiu como uma resposta da comunidade científica atual, com vista à obtenção de processos químicos inovadores, com um menor gasto energético e menor produção de resíduos. De entre as múltiplas estratégias descritas na literatura de processos sequenciais, salientamos aqueles que têm a hidroformilação de olefinas como reação central, usando catalisadores de ródio ou cobalto coordenados com ligandos de fósforo. Esta reação permite obter aldeídos que são relevantes intermediários usados em síntese química. Em particular, as reações de hidroformilação/acetalização são importantes por permitirem sintetizar acetais diretamente a partir de olefinas, sendo estes produtos de elevado interesse industrial nomeadamente para as indústrias farmacêutica, de cosméticos, fragrâncias, alimentar, etc.

Assim, o trabalho apresentado nesta dissertação teve como objetivo fulcral desenvolver métodos de síntese de monofosfitos derivados de BINOL-mentol, bem como a sua caracterização e avaliação como ligandos em reações catalíticas de hidroformilação. Posteriormente, desenvolveram-se estudos de otimização de reações catalíticas sequenciais de hidroformilação/acetalização, tanto em sistemas *batch* como em processos de fluxo contínuo.

No capítulo 1 apresenta-se uma revisão da literatura focada nos principais temas do trabalho, nomeadamente, uma perspetiva histórica da reação de hidroformilação catalítica e dos principais catalisadores para esta reação, com particular ênfase no desenvolvimento de ligandos de fósforo. Por ser um dos objetivos centrais da tese, é apresentada uma revisão da literatura recente sobre o desenvolvimento e aplicação de monofosfitos como ligandos na reação de hidroformilação catalítica. É apresentado também um resumo bibliográfico sobre reações catalíticas sequenciais de hidroformilação/acetalização e a sua utilização na indústria química de síntese de acetais. São descritos ainda os avanços científicos mais recentes na área do desenvolvimento de processos catalíticos de hidroformilação e de acetalização em fluxo contínuo. Este capítulo termina com os objetivos gerais do trabalho descrito nesta tese.

No capítulo 2 encontra-se descrita a síntese dos catalisadores utilizados no trabalho desenvolvido. Começando com a síntese dos monofosfitos, é primeiramente descrita a

síntese de derivados de BINOL monoprotetido com mentol, através da reação de Mitsunobu que permitiu obter os precursores BINOL-monoéter com rendimentos até 25%. É apresentada a completa caracterização destes derivados, utilizando várias técnicas incluindo RMN, espectrometria de massa, polarimetria e cristalografia por difração de raios- X. Em seguida, através da reação dos derivados de BINOL monoprotetido com tricloreto de fósforo, em meio básico, é descrita a síntese de dois novos monofosfitos **L1** e **L2** com rendimentos de produto isolado na ordem de 30%. Apresenta-se ainda a sua completa caracterização com recurso a técnicas de espectroscopia de RMN ^1H , ^{13}C e ^{31}P . Por fim, é descrita a síntese de uma metaloftalocianina de alumínio derivada de imidazol para aplicação como catalisador em reações de acetalização. Esta síntese foi efetuada em três passos: a síntese do ftalonitrilo via reação de substituição nucleofílica aromática (62%) seguida de ciclotetramerização usando, como *template*, o cloreto de alumínio (III) e, por fim, a cationização com iodoetano, resultando num rendimento global de 37%.

No capítulo 3 são apresentados os estudos da avaliação dos catalisadores desenvolvidos (cuja síntese foi descrita no capítulo 2) em reações catalíticas de hidroformilação, acetalização (em *batch* e em fluxo contínuo) e reações sequenciais hidroformilação/acetalização. Para os estudos de hidroformilação, começou-se com a utilização do sistema catalítico (Rh/xantphos) para a hidroformilação do 1-octeno, obtendo-se, maioritariamente, o produto linear nonanal (80%) para conseqüente uso como substrato em reações de acetalização. Em seguida, apresentam-se os estudos da hidroformilação de olefinas arílicas, nomeadamente o estireno e o 4-metil-5-viniltiazol, utilizando como ligandos os monofosfitos BINOL-mentol previamente sintetizados. Após estudos de otimização, obtiveram-se sistemas catalíticos ativos e seletivos (99% de conversão em 24 horas, com 100% de quimiosseletividade para aldeídos e regioseletividade 99% para a formação do produto ramificado. O excesso enantiomérico obtido na reação de hidroformilação do estireno foi de 11%. Os estudos prosseguiram com a otimização da reação de acetalização dos aldeídos gerados pela hidroformilação, recorrendo à avaliação de vários catalisadores do tipo ácido de Lewis, tais como metaloftalocianinas de alumínio e de índio, sais inorgânicos de ferro e alumínio e a resina Amberlite-120. Os melhores resultados foram obtidos com o catalisador de cloreto de alumínio(III) (99% de conversão em 1h, 100% de seletividade para acetais) e com o catalisador heterogéneo Amberlite-120 (99% de conversão em 24h, 100% de seletividade para acetais). Após os resultados promissores obtidos com a resina Amberlite-120, esta foi testada como catalisador desenvolver a reação sequencial de hidroformilação/acetalização de olefinas arílicas em modo *batch*, obtendo-se 99 % conversão em 24h, com 100% de seletividade para acetais, e 75% de regioseletividade para os produtos ramificados. Nestes estudos, a resina Amberlite-120 foi ainda testada

como catalisador para promover a acetalização de aldeídos em fluxo contínuo, tendo-se obtido conversões entre 97 e 100% com um tempo de residência de apenas 5 minutos, e 100% de seletividade para formação de acetais. Este sistema permitiria preparar até cerca de 0,4 g de composto por hora.

No capítulo 4 apresenta-se a descrição detalhada de todas as técnicas e dos procedimentos experimentais usados, assim como a completa caracterização dos produtos sintetizados no decorrer do trabalho desenvolvido.

Palavras-chave: reações catalíticas sequenciais; monofosfito; BINOL-mentol; hidroformilação; acetalização; ftalocianinas, Amberlite-120; química de fluxo

Abstract

The development of sustainable processes in chemistry is a topic that has received an ever-increasing deal of interest in recent years, due to the recognition of the urgency to reduce the negative environmental impact associated with chemical processes, in laboratory or industrial scale. With this, the design of active and selective catalysts for sequential reactions appeared as a valuable answer of great importance to the scientific community, due to offering innovative chemical processes with lower energy and resource expenditures, and lower production of waste, removing the necessity of elimination of this waste products. Of the multiple sequential reaction strategies described in the literature, we focus our attention on the ones containing the hydroformylation of olefins as a central reaction, using rhodium or cobalt catalysts modified with phosphorus ligands. This reaction permits us to obtain aldehydes, which are highly valued chemical intermediaries used in synthetic chemistry, due to its high versatility as reagents. In particular, sequential hydroformylation/acetalization reactions are important as they allow the direct synthesis of acetals from olefins, as these products can be of high industrial interest, namely, in the pharmaceutical, cosmetic, fragrance, food, etc. industries.

Therefore, the work presented in this thesis has as its main objective, the development of synthetic methods for bulky monophosphites based on BINOL-menthol, as well as their characterization and application as ligands in catalytic hydroformylation reactions. Afterwards, optimization studies of sequential hydroformylation/acetalization reaction, both in batch chemistry as in continuous flow chemistry were developed.

In chapter 1 we give a literature review of the main topics of this work, specifically, a historical overview of relevance of the hydroformylation reaction in chemistry and the main catalysts used for it, with a focus on the importance of the development of phosphorus ligands. Due to being an important topic of this thesis, we offer a recent literature review (5 years) of the synthesis and use of monophosphites as ligands in catalytic hydroformylation. It is also presented an overview of the sequential hydroformylation/acetalization reactions and its use in the chemical industry of acetal production. We also describe the latest (5 years) developments in hydroformylation in continuous flow and acetalization in continuous flow. This chapter finishes with the description of the general objectives of the work done in this thesis.

In chapter 2 we describe the synthesis of some of the catalysts used in this work. Starting with the synthesis of the monophosphites, we first present the synthetic methods used to obtain the BINOL derivative monoprotected with menthol, *via* the Mitsunobu reaction obtaining the monoether precursors with yields of up to 25%. We also present the

complete characterization of these derivatives, using various techniques, including NMR spectroscopy, mass spectrometry, polarimetry, and X-ray diffraction crystallography. Next, we present the synthesis of the monophosphites by reaction of phosphorus trichloride and the prepared BINOL derivatives, resulting in the monophosphites **L1** and **L2** with yields in the range of 30%. We also present their characterization by ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectroscopy. Lastly, we describe the synthesis of an imidazole-based metallophthalocyanine for use as a catalyst in acetalization reaction. Its synthesis proceeded in three steps: the phthalonitrile synthesis, followed by cyclotetramerization by aluminum(III) template and finally the cationization, resulting in a global yield of 30%.

In chapter 3, we present the studies of the application of the prepared catalysts (synthesis described in chapter 2) in catalytic hydroformylation reactions, acetalization reactions (batch and continuous flow) and sequential hydroformylation/acetalization reactions. For the hydroformylation studies, we started with the use of a known catalytic system (Rh/xantphos) for the hydroformylation of 1-octene, obtaining, as expected, a majority of linear product 1-nonanal (80%) for consequent use in acetalization studies. Afterwards, we optimized the hydroformylation of aryl olefins, specifically, styrene and 4-methyl-5-vinylthiazole, using the synthesized bulky monophosphites as the ligands. With these, we obtained active and selective catalytic systems for the branched products (99% conversion in 24 hours, with a chemoselectivity of 100% and a regioselectivity of 75% to the branched products, with 11% ee). We proceeded with the acetalization studies of the produced aldehydes, testing various Lewis acid type catalysts, obtaining the best results by using aluminum(III) chloride (99% conversion in 1h, with 100% selectivity for acetals) and a heterogeneous acidic resin Amberlite-120 (99% conversion in 24h, with 100% selectivity for acetals). The promising results obtained by the Amberlite-120 resin led to its use as a catalyst in the sequential hydroformylation/acetalization reaction, giving 99% conversion in 24h, with 100% selectivity for the acetal products with a regioselectivity of 75% to the branched products. It was also possible to use this resin as the catalyst to promote the acetalization of aldehydes in continuous flow processes, giving conversions between 97 and 100% with 100% selectivity to acetals with a residence time of 5 min. This system would permit the preparation of up to 0,4 g of product per hour.

In chapter 4, we present the complete description relating to every technique and experimental procedure used, as well as the characterization of the synthesized products described in this thesis.

Keywords: sequential catalytic reactions; monophosphite; BINOL; hydroformylation; acetalization; phthalocyanine, Amberlite-120; flow-chemistry

Abreviaturas

Ac	acetilo
Acac	acetilacetato
AcO	acetóxi-
AIBN	azobisisobutironitrilo
Ar	arilo
[α]	rotação específica
BINOL	1,1'-binaftil-2,2'-diol
Bn	benzilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
COSY	espectroscopia de correlação em ressonância magnética nuclear
δ	desvio químico
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de di-isopropilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
ee	excesso enantiomérico
EI	ionização por eletrão (impacto eletrônico)
ESI	ionização por <i>electrospray</i>
FID	detetor por ionização em chama
fid	decaimento livre de indução do inglês “ <i>free induction decay</i> ”
GC	cromatografia gasosa
GC-MS	cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massa
HMBC	do inglês <i>heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>
HSQC	do inglês <i>heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy</i>
<i>i</i> -Pr	isopropilo
<i>J</i>	valor de acoplamento em ressonância magnética nuclear
M ⁺	catião molecular
m/z	relação massa/carga em espectrometria de massa
Me	metilo
MS	espectrometria de massa
NSAIDs	do inglês <i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>
¹³ C RMN	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
¹ H RMN	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton 1-H
³¹ P RMN	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de fósforo-31
Pc	ftalocianina

Ph	fenilo
Piv	pivaloílo
PPh ₃	trifenilfosfina
POP	do inglês <i>porous organic polymer</i>
scCO ₂	do inglês <i>supercritical CO₂</i>
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia de camada-fina

Nomenclatura

Nesta tese, na maioria dos casos, as regras descritas pela União Internacional da Química Pura e Aplicada (IUPAC do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*) foram seguidas para nomear todos os compostos. Como exemplo, a nomenclatura de cada família de compostos é apresentada nesta secção.

De acordo com as regulações da IUPAC, a configuração absoluta R ou S de moléculas de 1,1'-binaftil axialmente quirais foi atribuída de acordo com o sistema de notação de Cahn-Ingold-Prelog (Figura I).

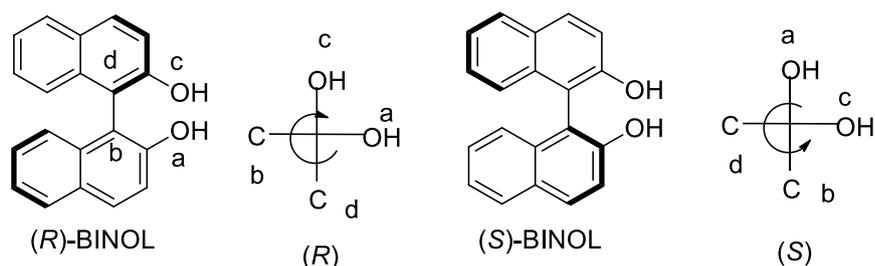
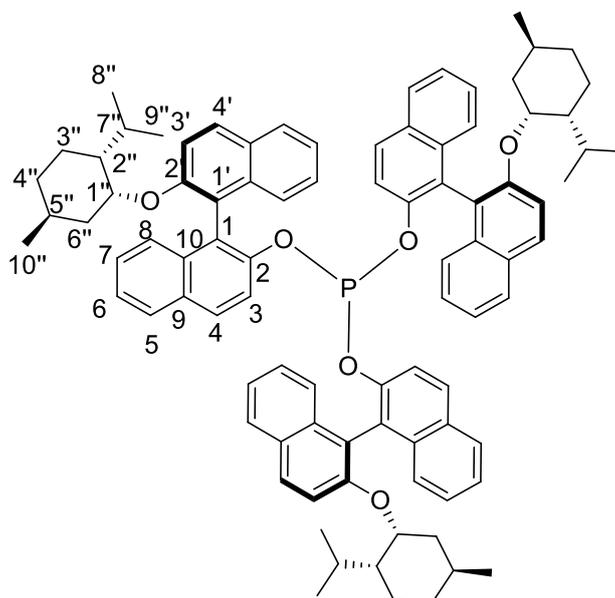


Figura I- Determinação da configuração absoluta do BINOL, de acordo com o sistema de notação Cahn-Ingold-Prelog.

A nomenclatura implementada para os tris-binaftil monofosfitos foi baseada nas regulações acima referidas (Figura II).



Tris[(S)-2'-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-[1,1'-binaftalen]-2-il]fosfito

Figura II- Nomenclatura do tris-binaftil monofosfito.

A numeração utilizada para as ftalocianinas é efetuada de acordo com as regras da IUPAC (**Figura III**)

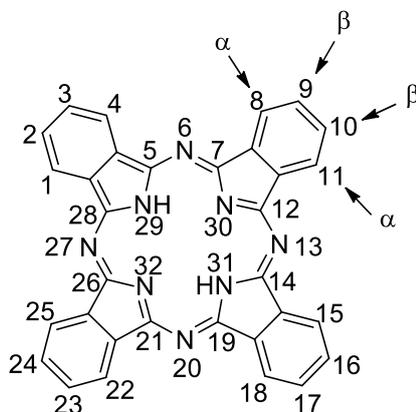


Figura III– Sistema de numeração IUPAC utilizado para ftalocianinas.

Todos os átomos são numerados com a exceção dos carbonos de fusão entre o anel pirrólico e o anel benzênico. A numeração inicia num carbono do anel benzênico vicinal a um carbono de fusão. Após a numeração dos átomos que constituem o exterior do macrociclo (1-28), é efetuada a numeração dos quatro átomos de azoto pirrólicos interiores (29-32). Por simplicidade, as posições internas e externas do anel benzênico são muitas vezes denominadas de posições α e β , respetivamente.

Para as ftalocianinas tetra substituídas, existem quatro isómeros constitucionais possíveis (**Figura IV**).

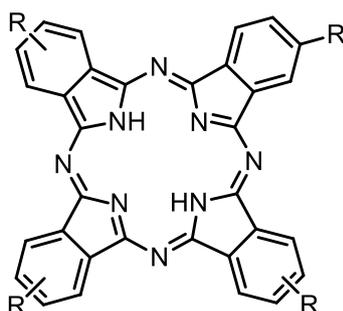


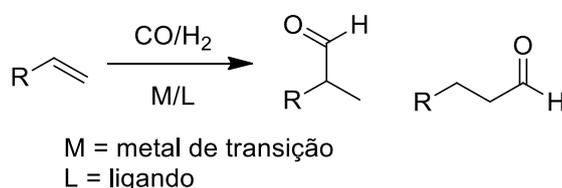
Figura IV- Representação do isomerismo constitucional de uma ftalocianina tetra substituída nas posições β .

CAPÍTULO 1

Introdução

1.1 Hidroformilação Catalítica

A hidroformilação é uma reação que envolve a adição de CO e H₂ a uma dupla ligação C=C, para dar origem a um aldeído com mais um átomo de carbono do que a olefina de partida, sendo, em geral, catalisada por metais de transição (Esquema 1.1). Esta reação foi descoberta, acidentalmente, em 1938, por Otto-Roelen, quando trabalhava no desenvolvimento da reação de Fischer-Tropsch na indústria Ruhrchemie¹. Inicialmente foi interpretada como um processo heterogêneo catalisado por óxidos de cobalto, tendo-se concluído, 30 anos mais tarde, que a espécie ativa era constituída pelo complexo [CoH(CO)₄] e que o processo decorria em fase homogênea².



Esquema 1.1- Esquema geral para uma reação de hidroformilação.

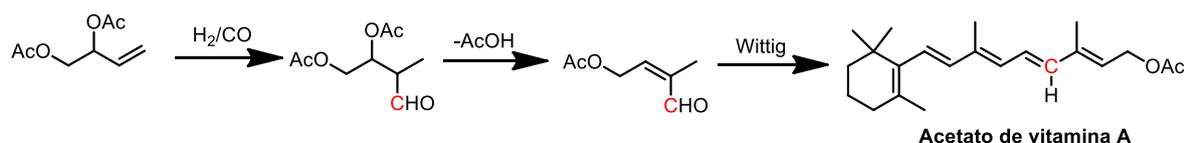
Salienta-se que a hidroformilação origina uma nova ligação carbono-carbono e uma nova ligação carbono-hidrogênio com incorporação de todos os átomos dos reagentes (H₂ e CO) no produto final, sendo, por isso, um exemplo paradigmático de uma transformação com completa economia atômica³. A reação é atualmente um dos processos de catálise homogênea com metais de transição mais amplamente utilizados na indústria química (cerca de 12 milhões de toneladas de aldeídos e álcoois são produzidos a partir desse processo)^{1,4}.

A enorme relevância da reação de hidroformilação está patente no elevado número de publicações de livros, capítulos de livros e artigos revisão sobre este tópico

que foram publicados nos últimos 5 anos, nomeadamente fazendo uso de catalisadores reutilizáveis⁵⁻⁹ e sistemas bi-fásico.^{10,11} Salientam-se ainda os avanços obtidos na área da hidroformilação assimétrica,¹²⁻¹⁴ bem como os progressos no que diz respeito à utilização de fontes alternativas ao gás de síntese¹⁵, e ao *design* e aplicação de catalisadores supermoleculares.^{16,17}

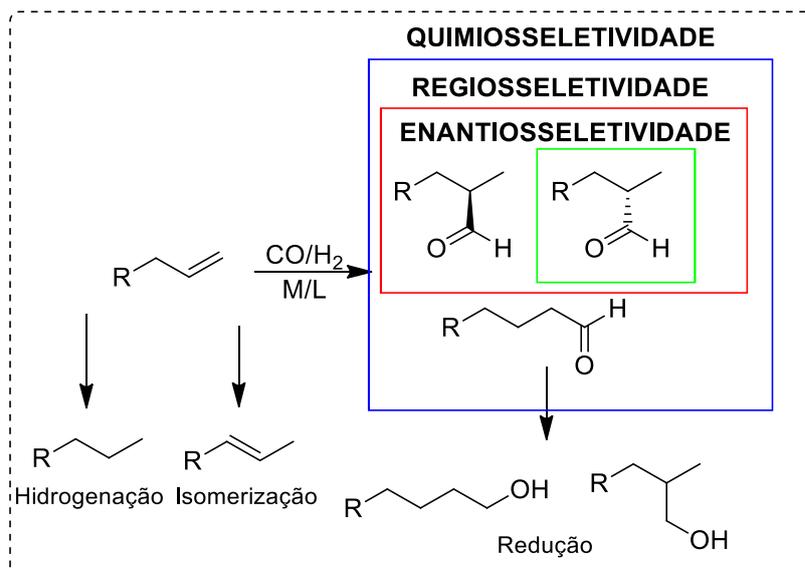
Está bem estabelecido que os aldeídos obtidos através da reação de hidroformilação são importantes intermediários para o setor de química fina pois, a partir destes, é possível obter álcoois (por redução) e ácidos carboxílicos (por oxidação), bem como acetais e aminas, entre outros.⁹ Esta variedade de compostos transformou a hidroformilação numa das mais relevantes e versáteis ferramentas de síntese com aplicação na indústria farmacêutica, fragâncias, alimentar entre outras.¹⁸

Na indústria farmacêutica, destaca-se o uso da hidroformilação na síntese de intermediários da vitamina A, a partir do diacetato do 1-viniletileno¹⁹ (Esquema 1.2) e a produção de glutamato monossódico, desenvolvido pela Ajinomoto, em 1963, a partir de acrilonitrilo.^{20,21} Para se ter uma ideia da importância comercial da hidroformilação, sintetiza-se, mundialmente, somente de vitamina A, cerca de 3.000 toneladas por ano, e de produtos provenientes da hidroformilação, em geral, cerca de 6 milhões de toneladas anualmente²². Ao contrário da maioria dos processos industriais, a hidroformilação pode ser classificada como uma tecnologia limpa que se centra nos princípios da química verde.



Esquema 1.2- Síntese da Vitamina A via um intermediário obtido a partir da hidroformilação.

Tendo em vista a necessidade da reação de hidroformilação para a produção de compostos mais específicos, existe uma grande importância para o desenvolvimento de sistemas catalíticos que ofereçam elevada seletividade para os produtos desejados (Esquema 1.3).



Esquema 1.3- Produtos possíveis resultantes da reação de hidroformilação

O problema da quimiosseletividade foi resolvido aquando da substituição dos catalisadores de cobalto por catalisadores de ródio, visto que os complexos de cobalto catalisam também a hidrogenação de olefinas, dando origem aos alcanos correspondentes, algo que não acontece em sistemas catalíticos com base em ródio. O uso de catalisadores de ródio trouxe ainda a vantagem da utilização de condições reação mais suaves de pressão e temperatura^{2,23}. No entanto, considerando o elevado preço do ródio (420069,31 €/kg)²⁴, esta troca de cobalto por ródio só se tornaria importante para sistemas de produção química onde a quimiosseletividade é absolutamente essencial. Na química de grande tonelagem (*bulk chemistry*), onde a necessidade de produção em grande escala é o fator fulcral, os catalisadores de cobalto não modificados são ainda hoje utilizados.¹ Enquanto catalisadores de hidroformilação, os complexos metálicos não modificados, não permitem obter processos regioseletivos, sendo que, nestes casos, a regioseletividade depende essencialmente do substrato utilizado. No entanto, a necessidade de obter sistemas catalíticos regioseletivos, nomeadamente para a síntese de produtos de química fina, levou à necessidade de modificar estes sistemas catalíticos com o recurso a ligandos de fósforo.

Historicamente, a aplicação da trifenilfosfina (Figura 1.1) na hidroformilação catalítica com ródio levou a um enorme avanço nesta área ao trazer uma regioseletividade para produtos lineares acima de 90% na hidroformilação de olefinas alquílicas terminais.²⁵ Nos anos 1980, van Leeuwen²⁶ desenvolveu monofosfitos arílicos volumosos, que quando utilizados como ligandos nesta reação, demonstraram

atividades elevadas com boas quimio- e regioseletividades para produtos ramificados, inclusive para a hidroformilação de olefinas dissubstituídas mais impedidas (Figura 1.1).

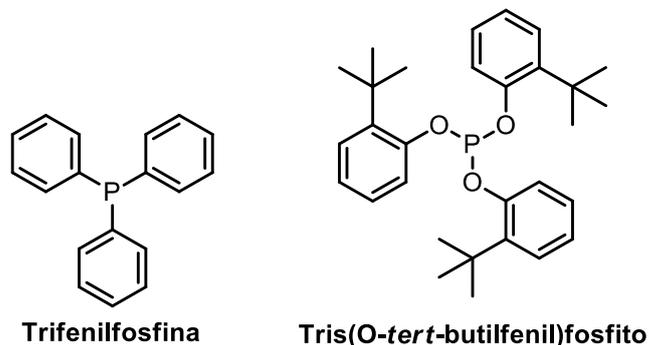
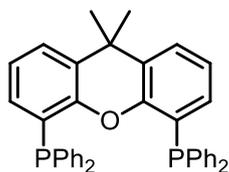


Figura 1.1- Estruturas modelo de ligandos de fósforo

A aplicação de ligandos de fosforo bidentados levou a catalisadores altamente ativos e seletivos para aldeídos lineares em condições mais suaves, utilizando um menor excesso de ligando/metálico. Ligandos como a XANTPHOS (Figura 1.2), com o seu elevado *bite angle*, possuem capacidade de promover a hidroformilação de olefinas alquílicas internas a aldeídos lineares com uma elevada regioseletividade para os produtos lineares.²⁷



Xantphos

Figura 1.2- Estrutura da fosfina bidentada XANTPHOS

Para a realização de hidroformilação assimétrica, os sistemas com maior sucesso são, em geral, os de ligandos bidentados. Dois grandes exemplos são a Chiraphite²⁸, um difosfito, e a BINAPHOS^{29,30}, um fosfito-fosfina.

A *chiraphite* é um difosfito com base num diol quiral e um bifenol (Figura 1.3), desenvolvido pela Union Carbide, em que o seu complexo com ródio foi utilizado como

um catalisador na hidroformilação do estireno, dando 99% de regioseletividade para o produto ramificado e até 90% ee.²⁸

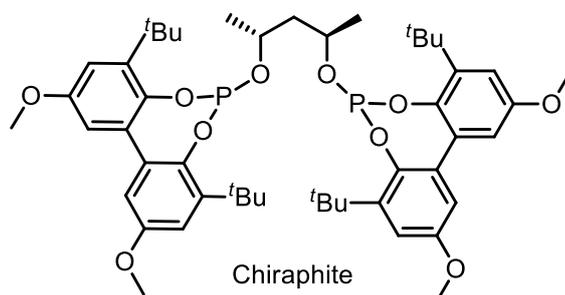


Figura 1.3 – Estrutura do bifosfito quiral *chiraphite*

A BINAPHOS (Figura 1.4) representa um grande avanço na área da hidroformilação assimétrica, levando a elevadas enantiosseletividades para uma variedade de olefinas. Até 95% ee em conjunto com 91% de regioseletividade para o produto linear foi obtido para a hidroformilação do estireno, e até 90% ee para uma gama de outros substratos como olefinas internas e funcionalizadas.^{29,30}

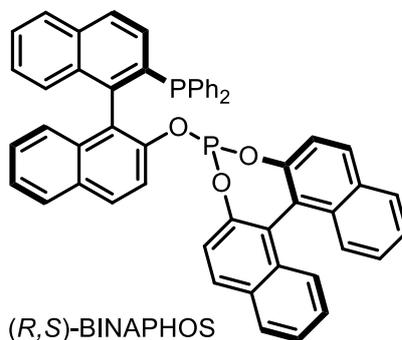


Figura 1.4- Estrutura do ligando fosfina-fosfito bidentado BINAPHOS

Apesar de os melhores excessos enantioméricos serem obtidos com ligandos bidentados, tais como difosfinas, difosfitos, fosfinas-fosfitos, etc, os monofosfitos arílicos volumosos continuam a ser ligandos de referência para a obtenção de catalisadores ativos, quimio e regioseletivos.

Mais recentemente, Pereira e Carrilho^{31 - 36} desenvolveram uma família de monofosfitos volumosos derivados de BINOL (Figura 1.5) que deram origem a complexos de ródio altamente ativos e regioseletivos para a hidroformilação de olefinas

arílicas e alquílicas di- e tri-substituídas, incluindo derivados do estireno, ácidos gordos, terpenos e esteroides.^{32,36}

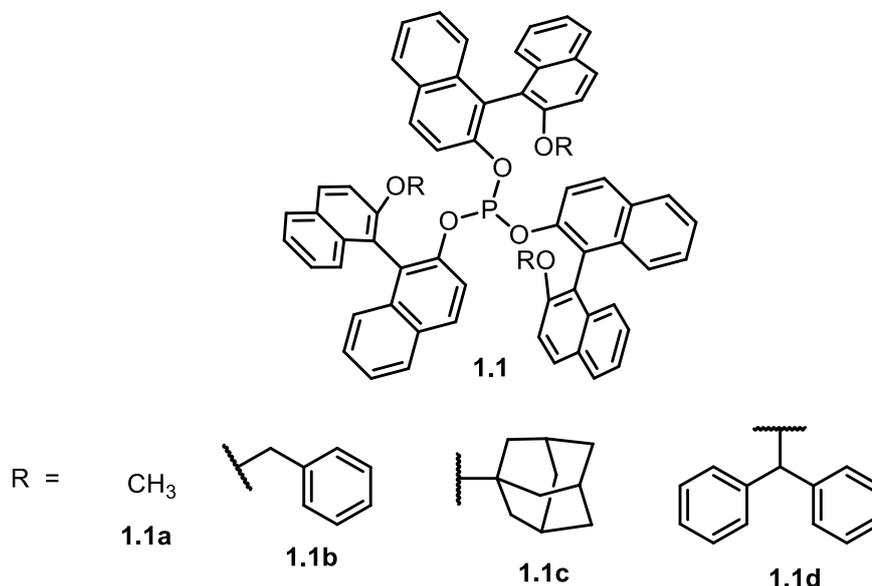


Figura 1.5- Monofosfitos volumosos com simetria C_3

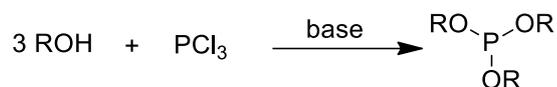
Considerando a relevância para o objetivo deste trabalho, na secção seguinte, apresenta-se uma revisão da literatura da síntese e aplicação de monofosfitos em reações de hidroformilação, nos últimos cinco anos, no período compreendido entre 2016 e 2021.

1.2 Síntese de monofosfitos e a sua aplicação em reações de hidroformilação

Os fosfitos são ligandos de referência no desenvolvimento de catalisadores de hidroformilação ativos e seletivos.^{37,38} Em particular, os fosfitos arílicos são geralmente estáveis, de fácil síntese e possuem uma capacidade de coordenação com uma variedade de metais, sendo fortes aceitadores π e formando complexos estáveis com metais de transição ricos em eletrões pela interação forte entre a orbital anti-ligante σ^* da ligação fósforo-oxigénio e as orbitais d do metal.³⁹

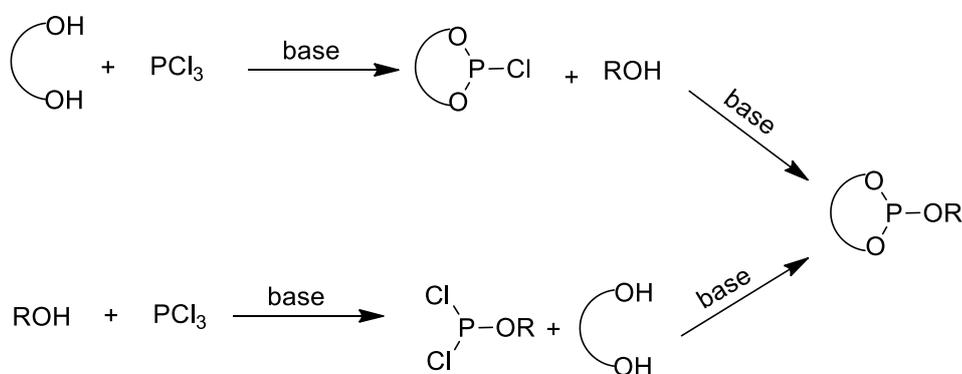
Genericamente, os fosfitos podem ser preparados com uma reação simples de um álcool com tricloreto de fósforo (PCl_3) na presença de uma base. A base é utilizada para

captar o HCl gerado na reação, que reage com o fosfito para produzir o fosfonato indesejado (Esquema 1.4).⁴⁰



Esquema 1.4- Síntese genérica de um monofosfito simétrico

Para a preparação de fosfitos assimétricos, a reação pode decorrer por duas vias: a preparação do clorofosfito a partir da reação de PCl_3 com um diol seguida da reação com um álcool (ROH), ou a através da preparação do diclorofosfito a partir da reação de PCl_3 com um álcool, seguido da reação com um diol (Esquema 1.5).



Esquema 1.5- Síntese genérica de um monofosfito assimétrico

A aplicação de fosfitos como ligandos na reação de hidroformilação continua a ser um tópico de grande interesse, comprovado pelo elevado número de publicações nos últimos 5 anos.⁴¹⁻⁴⁹

Recentemente, Börner⁵⁰ reportou a síntese de uma série de monofosfitos derivados do benzopinacol e diferentes substituintes (Figura 1.6). A sua síntese foi realizada pela reação de clorofosfitos de benzopinacol com fenóis modificados. Estes fosfitos foram testados na hidroformilação de *n*-octenos, onde a influencia dos diferentes fenóis modificados foi estudada. Os autores concluíram que os fosfitos com um ou dois substituintes na posição *orto* originavam catalisadores de ródio muito ativos. O ligando que possuía três substituintes *tert*-butilo levou a catalisadores sem atividade, possivelmente devido ao elevado impedimento estéreo, impedindo a coordenação do fósforo ao ródio.

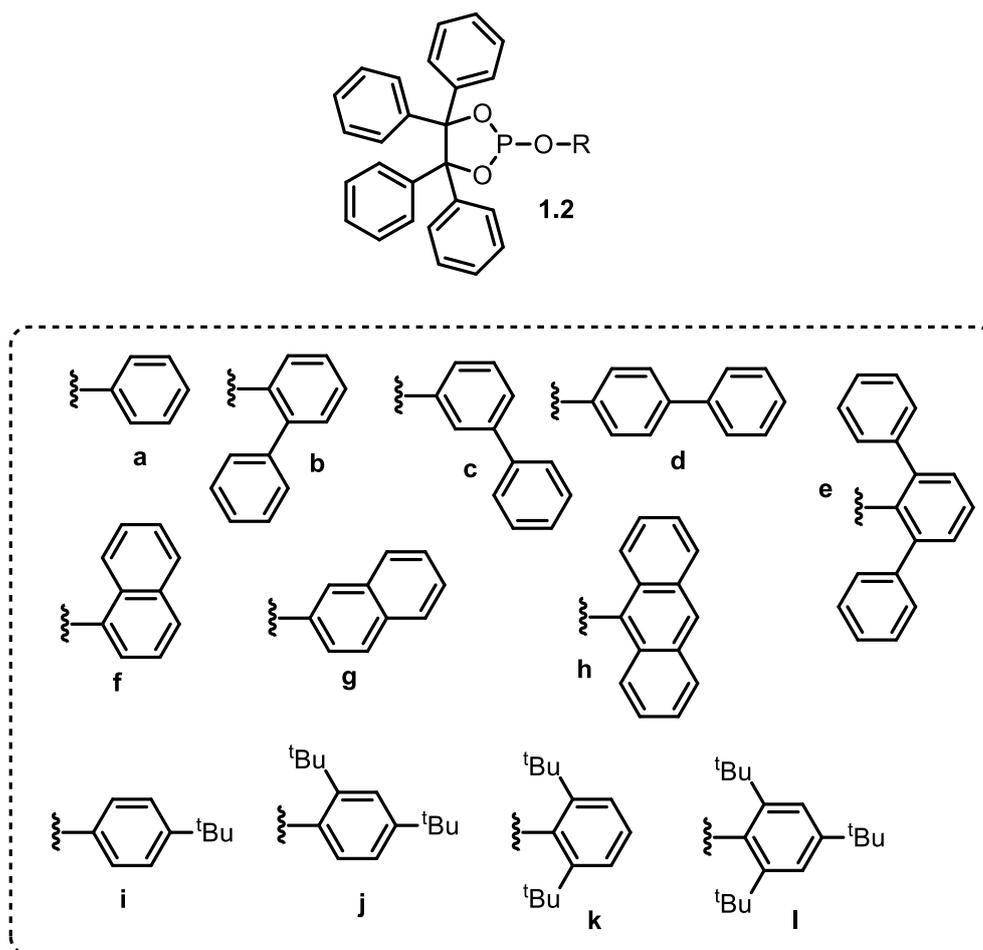


Figura 1.6- Fosfitos baseados em benzopinacol

Xiao e Sun ⁵¹ descreveram a preparação de uma estrutura porosa “superhidrofóbica” (um POP) contendo um monofosfito, preservando as suas propriedades químicas. O POP foi preparado através da reação entre **1.3** (Figura 1.7) e azobisisobutironitrilo (AIBN), esta mistura foi mantida a 100°C num *autoclave* durante 24h, obtendo um sólido monolítico. Após metalação com $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$, obteve-se um sólido contendo 2 wt% em Rh. O catalisador heterogêneo foi utilizado na hidroformilação de olefinas internas, demonstrando bons resultados em termos de atividade e seletividade. Devido às propriedades hidrofóbicas, o catalisador demonstrou uma estabilidade muito elevada à hidrólise, permitindo o uso de água como solvente, facilitando a separação dos produtos. O uso de água como solvente levou a regioseletividades para o produto linear superiores ao obtido com o tolueno como solvente em condições padrão.⁴⁴

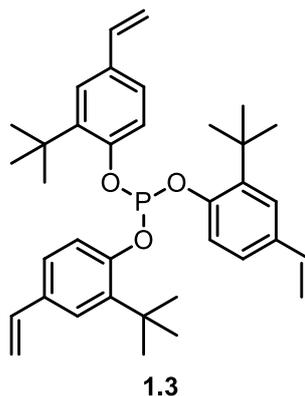
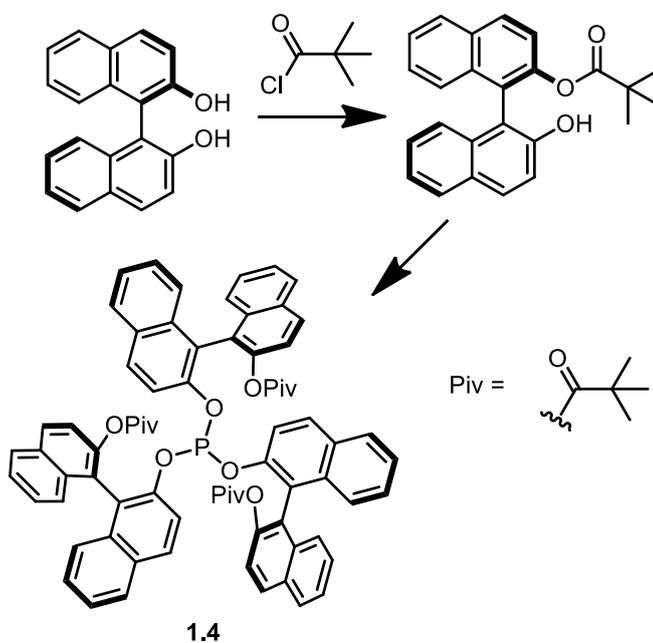


Figura 1.7- Tris(2-*tris*-butil-4-vinilfenil)fosfito

Pereira e Beller⁵² expandiram a família de tris-binaftilmonofosfitos previamente reportados³¹⁻³⁵. A sua síntese consistiu na mono-esterificação de (*R*)-BINOL através da reação com cloreto de pivaloilo na presença de base, seguido da reação com tricloreto de fósforo, utilizando trietilamina como base e solvente (Esquema 1.6). Este (1.4) e outros monofosfitos volumosos foram utilizados como ligandos na hidroformilação/redução sequencial de olefinas internas com um duplo catalisador de Rh/Ru.



Esquema 1.6- Síntese do tris-binaftil monofosfito 1.4

Wang⁵³ reportou a síntese de monofosfitos volumosos similares baseados em H₈-BINOL, contendo grupos éster diferentes (**1.5**). Os ligandos foram aplicados na hidroformilação de dicitlopentadieno catalisada por Rh, onde o ligando com R = PhCl (Figura 1.8) levou ao catalisador mais ativo (TON = 3286 com uma conversão de 99,9%) e 98,7% de seletividade para dialdeídos.

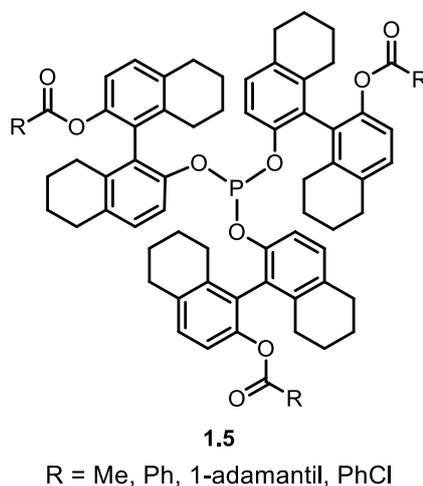


Figura 1.8- Monofosfito derivado do H₈-BINOL reportado por Wang⁵³

Gray⁵⁴ descreveu a síntese de um monofosfito contendo piridina (**1.6**) (Figura 1.9), através da reação de 2-piridilmetanol. Devido a sua instabilidade a exposição ao calor e luz, o ligando foi imediatamente complexado ou utilizado em reações catalíticas. Este fosfito foi estudado como ligando na hidroformilação do estireno catalisada por Rh.

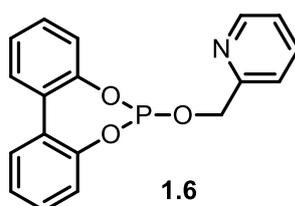
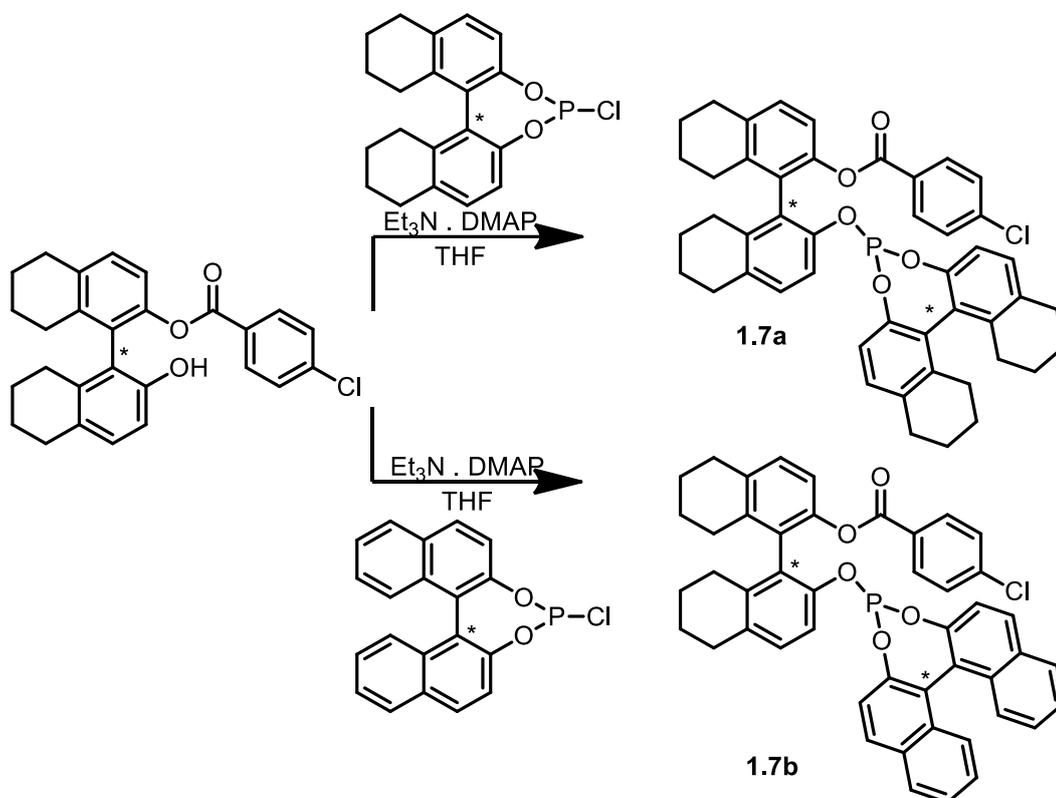


Figura 1.9- Estrutura de um monofosfito derivado de piridilo.

Wang⁵⁵ descreve a síntese de uma série de fosfitos monodentados tipo MOP, com base no H₈-BINOL (Esquema 1.7). Estes monofosfitos foram utilizados na hidroformilação assimétrica do estireno, obtendo excelentes seletividades (quimiosseletividade de 99% e regioseletividade de 96:4 para o produto ramificado).

Gray⁵⁶ reportou a síntese de uma série de novos fosfitos-éteres, derivados de éteres de coroa (**1.8** e **1.9**) (Figura 1.10). Os seus complexos de Rh(I) foram aplicados como catalisadores na hidroformilação do estireno na presença de catiões de metais

alcalinos, onde a atividade catalítica foi melhorada pela interação dos ligandos fosfito-éteres de coroa e os íons metálicos.



Esquema 1.7- Síntese de uma série de monofosfitos do tipo MOP descrita por Wang⁵⁵

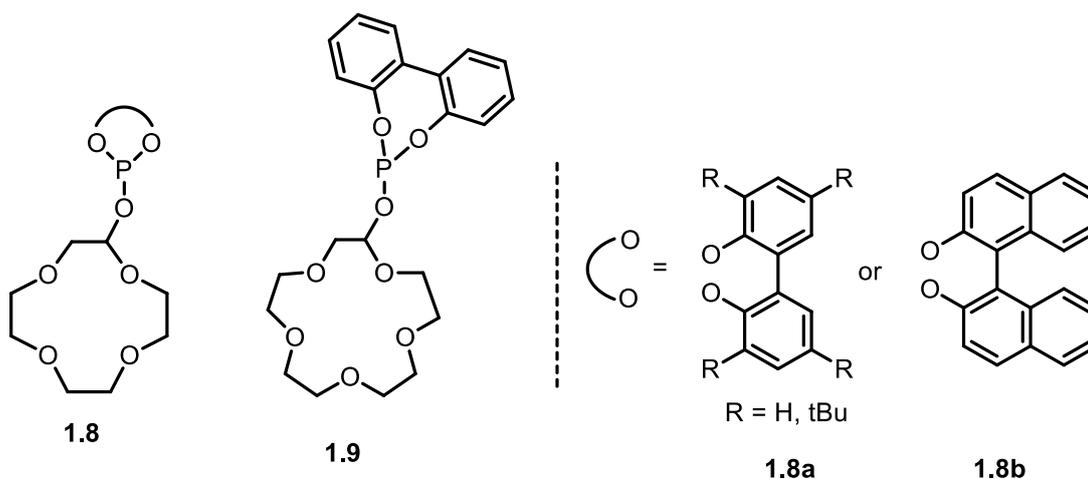


Figura 1.10- Ligandos do tipo monofosfito-éteres coroa

1.3 Reações sequenciais centradas na hidroformilação

O desenvolvimento de processos catalíticos sustentáveis envolvendo reações sequenciais é, cada vez mais, um tema de grande interesse para a comunidade científica atual devido à diminuição do impacto ambiental negativo resultante dos processos químicos. De entre as múltiplas estratégias descritas na literatura de processos químicos sequenciais, aqueles que têm a hidroformilação de olefinas como reação central, possuem grande interesse sintético, pois esta reação permite obter aldeídos que são dos mais relevantes intermediários usados em síntese química, devido à sua elevada versatilidade enquanto reagentes, permitindo a obtenção de uma variedade de produtos de valor acrescentado a partir de olefinas (Figura 1.11).^{57,58}

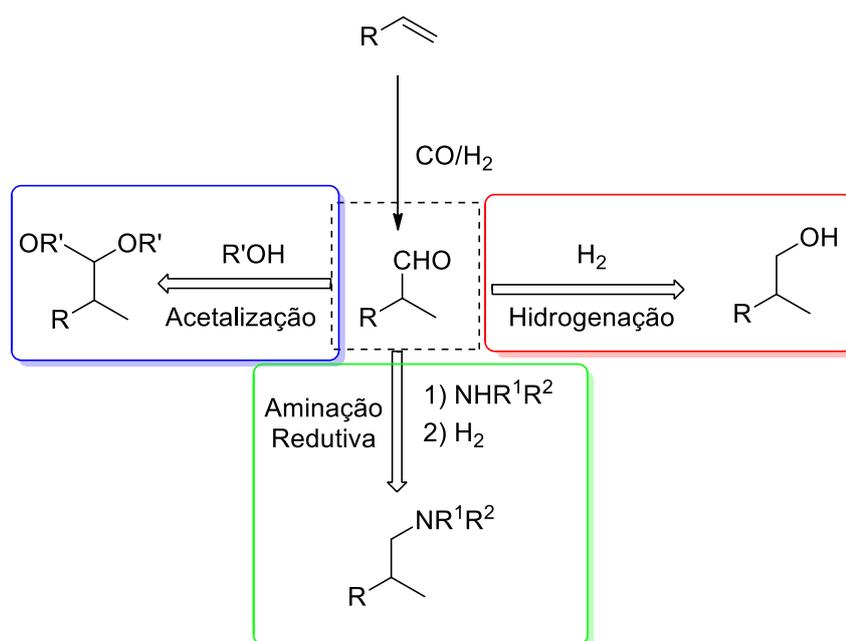
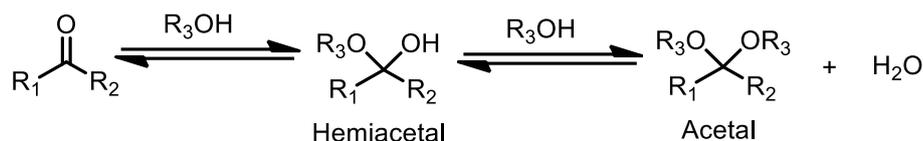


Figura 1.11 Representação esquemática de reação sequenciais centradas na hidroformilação

1.3.1. Acetalização para a produção de produtos de valor acrescentado

A acetalização é uma reação entre grupos carbonilo (de cetonas ou aldeídos) e álcoois para formar acetais (Esquema 1.8). A reação é classicamente utilizada como forma de proteger grupos carbonilo perante ataques nucleofílicos, oxidativos e redutivos, visto que o grupo acetal é resistente a este tipo de reatividade. A reação de acetalização

é um equilíbrio, pelo que, para atingir a conversão total para acetal é preciso utilizar um elevado excesso de álcool para reagente (álcool como solvente) ou remover a água gerada pela reação, através de uma “armadilha” Dean-Stark, por exemplo. O uso de ortoésteres como fonte de OR elimina a necessidade do uso do aparato Dean-Stark, visto que o ortoéster residual reage com a água que vai sendo produzida. Ambas as direções da reação são catalisadas pela presença de ácido (Bronsted ou Lewis), sendo que a reação, em geral, não ocorre em ambientes básicos.⁵⁹



Esquema 1.8- Esquema geral de uma reação de acetalização

Além do seu uso como grupo protetor, os acetais encontram algum uso nas indústrias de aromas e fragâncias^{60,61}, como por exemplo, flor de laranja (acetal propileno glicol de metil-2-naftil-cetona, **a**), maçã⁶² (acetal etileno glicol de etil acetoacetato também conhecido por “fructona”, **b**), jacinto (acetais glicerídicos do fenilacetaldéido, **c**) e baunilha⁶³ (acetato propileno glicol de vanilina), **d**) (Figura 1.12).

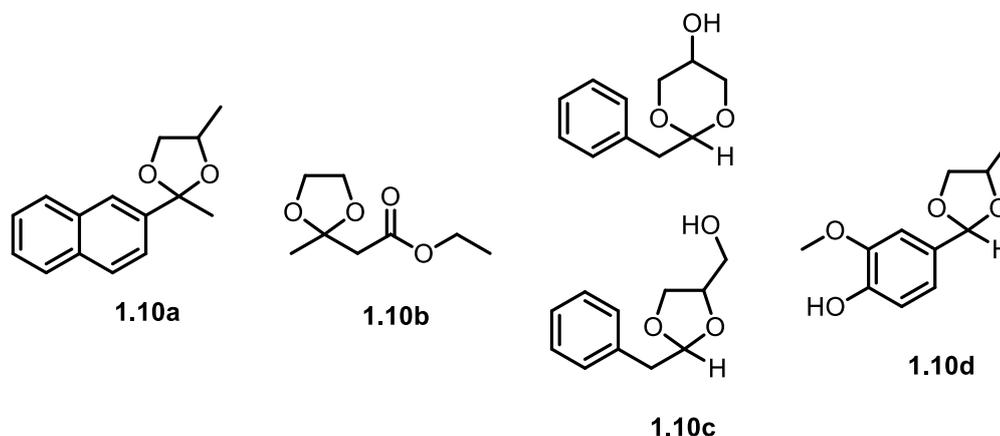
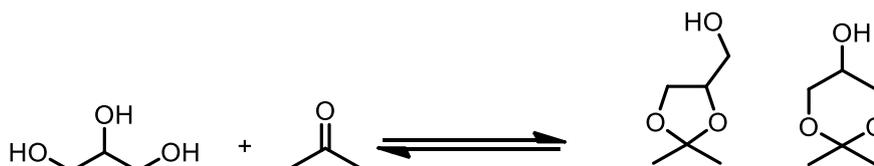


Figura 1.12- Estrutura de acetais utilizados como fragâncias

Recentemente, a reação de acetalização também tem sido utilizada como um método de transformação do glicerol gerado na indústria de produção de biodiesel em “*solketal*” (Esquema 1.9), um aditivo ao biocombustível, através da acetalização com acetona. Este tópico tem sido amplamente revisto nos últimos anos⁶⁴⁻⁶⁷.

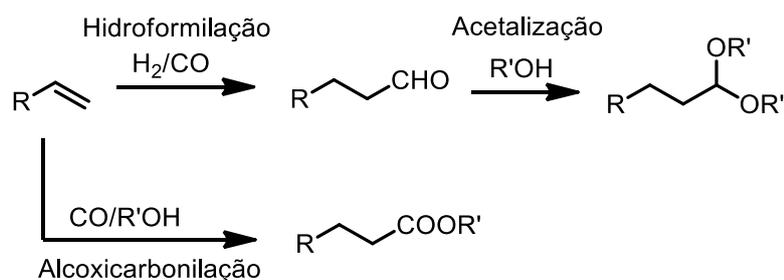


Esquema 1.9- Acetalização da acetona com glicerol para a preparação de “solketal”

1.3.2. Reações sequenciais de hidroformilação/acetalização

A formação de acetais em condições de hidroformilação pode ocorrer quando a reação é realizada na presença de álcoois ou com álcoois como solvente. Contudo os produtos da acetalização podem não ser os produtos maioritários, porque os álcoois utilizados podem agir como fontes de hidrogénio, levando a produtos da redução dos aldeídos. A formação de acetais cíclicos intermoleculares é esperada, caso a olefina original contenha um grupo nucleofílico de oxigénio, especialmente se for possível formar um ciclo de cinco ou seis membros⁶⁸.

Para ocorrer este processo *tandem*, é necessário a presença de dois tipos de sistemas catalíticos, o sistema de hidroformilação com base em ligandos de fósforo e um sistema ácido de Lewis ou Bronsted. Uma reação que pode ocorrer em simultâneo é a alcoxicarbonilação, gerando esteres indesejados (Esquema 1.10), pela adição simultânea de CO e o álcool a olefina original.⁶⁹



Esquema 1.10- Hidroformilação/acetalização e reação indesejada da alcoxicarbonilação

Metais em estados de oxidação mais altos, como o Co(II), Rh(III) ou Ir(III), como ácidos de Lewis fortes, têm a capacidade de promover a reação tandem de hidroformilação-acetalização. Recentemente, alguns metais em estados de oxidação mais baixos têm demonstrado ser ativos para a acetalização na presença de ligandos aniônicos, devido a geração de ácidos de Bronsted *in-situ* pela hidrogenólise do precursor de ródio.^{70, 71}

Mais recentemente, a utilização de ligandos mistos fosfina-fosfônio tem sido estudada^{72,73}. O grupo fosfônio age como ácido de Lewis, e a natureza iônica deste tipo de ligandos permite a sua utilização e recuperação em sistemas de hidroformilação bifásicos em líquidos iônicos^{73,74} (Figura 1.13).

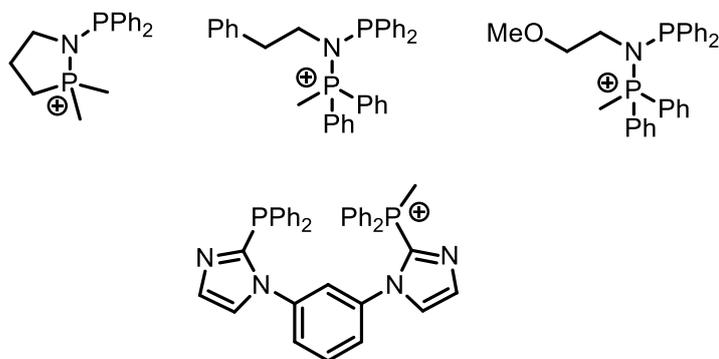


Figura 1.13- Estruturas dos ligandos fosfina-fosfônio utilizados para reações de hidroformilação/acetalização

1.4 Desenvolvimento de processos de fluxo contínuo para reações de hidroformilação e acetalização

A grande relevância sintética dos processos sequenciais centrados na reação de hidroformilação contribui certamente para aumentar o interesse do desenvolvimento de processos de química de fluxo⁷⁵ que envolvam esta reação e/ou processos sequenciais centrados nesta.

Sendo este um dos objetivos globais desta tese, nas secções seguintes apresentamos uma revisão mais detalhada da literatura recente que utiliza processos de química de fluxo para preparar aldeídos por hidroformilação e processos de acetalização.

1.4.1. Reações catalíticas de hidroformilação em fluxo contínuo

Tal como outras reações de química de fluxo que envolvem reagentes gasosos, a hidroformilação utilizando processos em fluxo em substituição dos processos de química de *batch* apresenta várias vantagens: segurança, transposição de escala, controle da estequiometria, controle da imobilização/reutilização dos catalisadores e seletividade.⁷⁶

Na tabela 1.1 apresenta-se uma revisão da literatura de reações de hidroformilação de olefinas em química de fluxo contínuo.

Tabela 1.1: Reações de hidroformilação por química de fluxo

Ent.	Substrato	Sistema Catalítico	Condições reacionais/Comentários
1 ⁷⁷	Estireno	Rh/fosfitos imobilizados	Fluxo substrato: 0,04 ml/min P _{syngas} = 50 bar T = 100 °C Tempo de residência = 3,3 h Reação continua durante 268 h com conversão constante de 30%
2 ⁷⁸	1-octeno	Rh/TPPMS	Fluxo substrato: 0,1 ml/min Fluxo de syngas: 0,4 l/min P _{syngas} = NR Relação de gás CO/H ₂ : 1/1 Fluxo de CO ₂ : 2 ml/min Tempo Residência = NR Reação em fluxo contínuo durante 15h Obteve-se um TOF de 164 h ⁻¹ com um fator de l/b de 2,3
3 ⁷⁹	1-octeno	Rh/Xantphos	Fluxo substrato = 0,1-1 ml/min Fluxo gás = 200 ml/min P gás = 18 atm Tempo de reação = 6,3-63min Rendimento de 19% para nonanal, seletividades não reportadas
4 ⁸⁰	1-octeno	Rh/"fosfinas"	Fluxo substrato = 0,1 ml/min Fluxo gás = 0,3 ml/min P gás = 20 bar Temperatura 100 °C Tempo de reação = 20 min Até 96% de conversão com 95% de quimiosseletividade para aldeídos. (l/b de 59/41)
5 ⁸¹	1-octeno	Rh/BISBI	Fluxo de gás: 0,3 ml/min P = 20-2 bar CO/H T = 95 °C Tempo de residência: 20min Conversões de 93% com quimiosseletividade para aldeídos de 90. l/b de 5/1
6 ⁸²	1-dodeceno	BiPhePhos/Rh	Fluxo substrato = 120 g/h P gás = 20 bar T = 115 °C Tempo de residência = 210 min Conversões de até 100% com seletividade para o tridecanal de até 60%
12 ⁸³	1-deceno	Rh/SulfoXantphos	T = 125 °C P = 36 bar CO/H ₂ (1:2) Conversões e seletividades para a hidroformilação não são reportados
14 ⁸⁴	1-hexeno	Rh/BiPhePhos	T = 100 °C P = 1-5 bar Conversão de 95% com 100% de quimiosseletividade para aldeídos. l/b de 25/1
9 ⁸⁵	1-buteno	Rh/BPP imobilizado	Fluxo substrato = 0,067 ml/min

			Fluxo gás = 66 ml/min P = 11 bar Tempo de residência = 7 s 70% de quimiosseletividade para aldeídos com 100% de produto linear (n-pentanal)
2 ⁸⁶	Vinil-arenos	Rh/PPh ₃	Fluxo substrato em tolueno/MeOH: 0,6 ml/min P syngas: 25 bar T = 65 °C TR = 58 min Conversões de 81-97% com quimiosseletividades de 69-94% e relações b/l até 31/1
4 ⁸⁷	Vinil-arenos	Rh/BDPs imobilizados	Fluxo = 1-9 ml/min P gás = 10 bar Relação de gás CO/H ₂ = 1/1 T = 50 °C e 60 °C Conversões de entre 19-24% e b/l até 13/1
5 ^{88, 89}	2-vinil-6-metoxinaftaleno	Rh/BDP	P gás = 30 bar T = 70 °C TR = 8,3 h Existe comparação com batch (Até 99% de conversão em T= 70 °C, P = 30bar, um b/l de 18/1 e um ee de 90% em 3h de reação) Conversões até 98% com um b/l de 27/1 com um ee de 92%
10 ⁹⁰	norborneno	Rh/difosfito	Fluxo substrato: 0,33 ml/min Fluxo syngas: 44,4 ml/min T= 20 °C Relação S/CO/H ₂ = 1/4/4 "tempo de contacto = 145 s Conversão de até 30% com enantiosseletividade de 70%

NR: Não reportado

O primeiro exemplo de reação envolvendo hidroformilação por química de fluxo contínuo foi reportado por van Leeuwen em 1994.⁷⁷ Os autores desenvolveram complexos de Rh/fosfito ligados a polímeros de estireno (Figura 1.14), os quais foram utilizados na hidroformilação em fluxo do estireno, a 100 °C de temperatura e 50 bar pressão de syngas, com um fluxo de 2,4 ml/h e um tempo de residência de 3,3 h. A reação decorreu durante 268 h, tendo uma conversão constante de 30 % (em aldeídos), sendo que as seletividades obtidas não foram reportadas (Tabela 1.1, entrada 1).

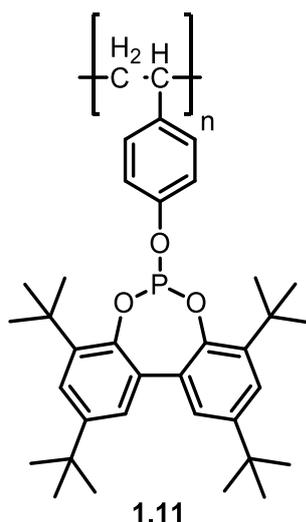


Figura 1.14 Estrutura de um monofosfito imobilizado em poliestireno.⁷⁷

Mais tarde, Frisch *et al.*⁷⁸ desenvolveram um método de hidroformilação em fluxo contínuo, usando 1-octeno como substrato e Rh/TPPMS como catalisador. Na Figura 1.15 está representado o esquema do processo desenvolvido. O substrato e o *syngas* (CO/H₂ = 1:1) são dissolvidos em CO₂ supercrítico (scCO₂) e em seguida são introduzidos no reator onde já se encontra o catalisador dissolvido num líquido iónico (Tabela 1.1, entrada 2). A reação processa-se na solução de líquido iónico, sendo que os reagentes são transportados pelo scCO₂, quando este passa pelo líquido arrastando parte dos produtos da reação, deixando o catalisador intacto dentro do líquido iónico. De seguida o CO₂ é evacuado e os produtos são recuperados (Figura 1.15). Este processo conduz a valores de lixiviação de ródio baixos, levando a que no líquido iónico exista uma concentração constante de produtos e reagentes ao longo da reação, permitindo realizar as reações em fluxo contínuo durante um grande período de tempo, sem perdas da atividade do sistema catalítico. Este sistema foi utilizado na hidroformilação catalítica do 1-octeno obtendo-se um TOF = 248 h⁻¹ e uma relação de produto aldeídos linear/ramificado de 3:1.

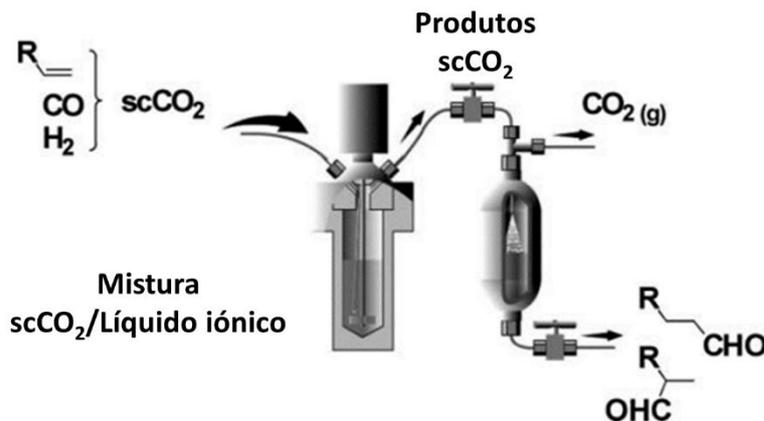


Figura 1.15- Representação do reator de líquido iônico/scCO₂ descrita por Frisch⁷⁸

Masui *et al.*⁷⁹ descreveram também um método de hidroformilação em fluxo contínuo do 1-octeno, recorrendo a um complexo de Rh/Xantphos como catalisador, colocados a uma pressão de *syngas* constante de 18 bar e um fluxo de gás de 200 mL/min (Figura 1.16). Os autores avaliaram o efeito do fluxo de entrada do substrato e concluíram que, com 0,4 mL/min, se obteve o melhor resultado (conversão de 19% em aldeídos, apesar das seletividades não terem sido reportadas), utilizando clorobenzeno como melhor solvente (Tabela 1.1, entrada 3). Nestas condições, os autores obtiveram rendimentos baixos para nonanal, mas enfatizam as vantagens do processo em fluxo *versus* em *batch* no que diz respeito à segurança e à facilidade de *scaling-up*, dois fatores cruciais para a aplicação na indústria.

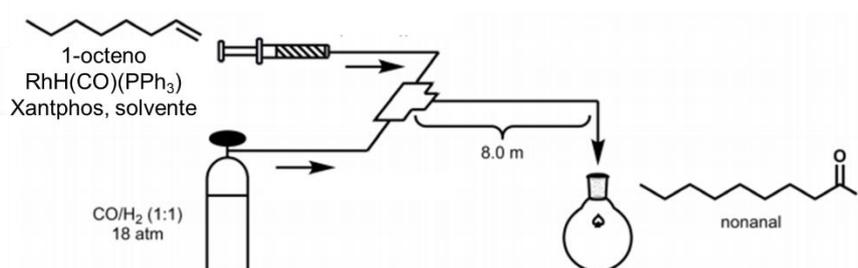


Figura 1.16- Representação esquemática da reação de hidroformilação em fluxo descrita por Masui⁷⁹.

Zhu *et al.*⁸⁰ descrevem o desenvolvimento de um novo tipo de microreator designado em inglês por “*single droplet reactor*” para o estudo de reações de hidroformilação catalítica acoplada a uma unidade de caracterização *em-linha* (Figura 1.17). O reator utiliza um sistema *tubo-em-tubo*, que consiste num tubo interno de Teflon

AF 2400 permeável ao gás e um tubo externo em FEP do inglês “*fluorinated ethylene propylene*” impermeável ao gás (Figura 1.17).

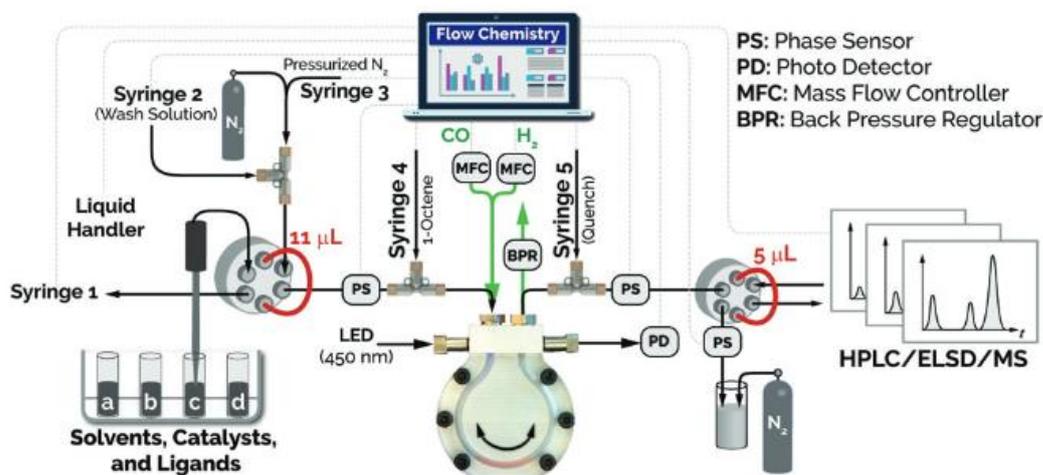


Figura 1.17- Esquema do reator “*single droplet reactor*” descrita por Zhu⁸⁰.

No tubo interno é introduzido o substrato por ação de N₂ pressurizado e o catalisador dissolvidos num solvente apropriado, sob a forma de “gota”. Esta mistura reacional oscila dentro do tubo interior que estabelece contacto com o *syngas*, presente no tubo externo, por difusão, devido a diferenças de pressão. Este reator permite tornar o fluxo e o tempo de reação independentes, e assim utilizar um volume de reator pequeno com tempos de reação maiores, sem sacrificar uma agitação e transferência de massa eficaz, algo que até esta data não tinha ainda sido reportado. Com este equipamento especificamente designado para esta reação, os autores obtiveram conversões de 96% com uma regioseletividade de 41% para o produto linear e uma quimiosseletividade de 98% para aldeídos utilizando o complexo Rh/P(4-MePh)(Ph)₂ como melhor catalisador, (Tabela 1.1 entrada 4).⁸⁰

Outro exemplo de utilização de sistemas tubo-em-tubo com membrana (Figura 1.18) para a hidroformilação catalítica em fluxo contínuo de 1-octeno foi descrita por Raghuvanshi *et al.*⁸¹. Este tipo de reator permitiu obter elevados valores de transferência de massa do gás de síntese do tubo externo para o interno, o que permitiu o uso de condições de reação mais moderadas (3,5 bar de pressão em vez dos 10-30 bar utilizados habitualmente) mantendo a quimio- e regioseletividade elevadas (conversão de 87% com 74% de quimiosseletividade para aldeídos e uma relação linear/ramificado de 17:1), sendo que o tempo de residência foi de 20 minutos (Tabela 1.1, entrada 5).

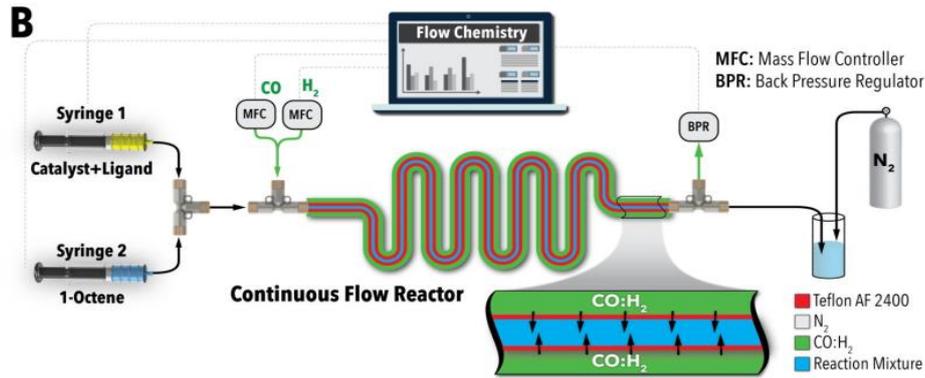


Figura 1.18- Esquema da reação de hidroformilação em fluxo contínuo com um reator de membrana, descrito por Raghuvanshi⁸¹.

Jokiel *et al.*⁸² descreveram uma outra aproximação de reatores para promover a hidroformilação catalítica multifásica de dodec-1-eno. Na Figura 1.19 encontra-se esquematizado o reator utilizado. Neste caso os autores utilizam em primeiro lugar um reator tubular helicoidal (A) seguido de um outro reator tanque (B) de agitação contínua (Figura 1.19) a uma pressão de 20 bar, temperatura de 115 °C e com tempo de residência de 210 min. Nestas condições, os autores obtiveram conversão completa e seletividade para o aldeído linear até 70%, utilizando como catalisador o complexo Rh/BiPhePhos e um sistema bifásico constituído pelos solventes DMF/*n*-decano. No fim da reação, a mistura reacional é colocada num decantador, onde ocorre a separação de fases, sendo que a fase mais densa contém o catalisador e é de novo injetada no sistema reacional, e a fase menos densa, que contém os produtos, é decantada e recolhida (Tabela 1, entrada 6).

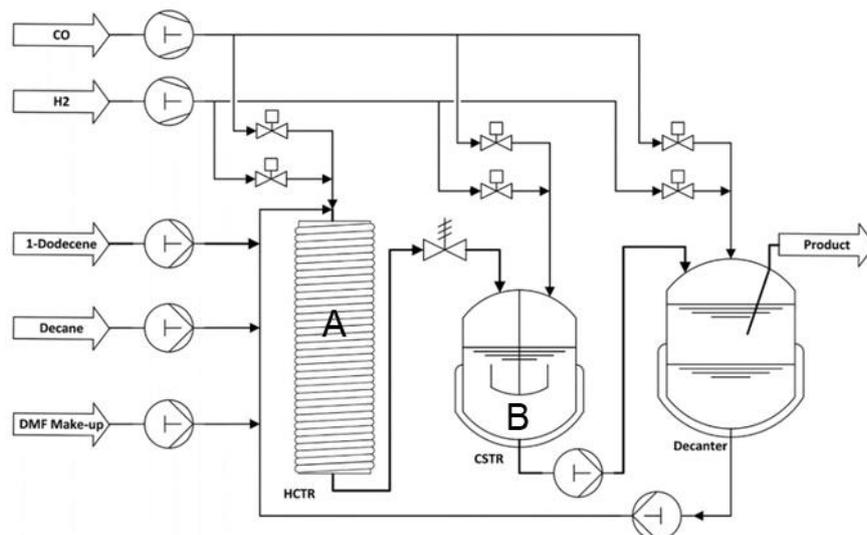


Figura 1.19: Esquema da sequência de reatores utilizados, descrito por Jokiel⁸²

Bianga *et al.*⁸³ desenvolveram um método de hidroformilação em fluxo contínuo que consistiu na utilização de um sistema multifásico metanol/*n*-dodecano com um complexo Rh/SulphoXantphos como catalisador. Tal como anteriormente referido, este sistema multifásico permitiu a fácil reutilização do catalisador, demonstrando elevada atividade catalítica durante vários ciclos. Adicionalmente, os autores prosseguiram os estudos sobre este sistema reacional, transpondo-o para a reação de hidroaminometilação (Tabela 1, entrada 7).

Wang *et al.*⁸⁴ descreveram um inovador microreator em forma de colmeia (Figura 1.20), para a hidroformilação de hex-1-eno, catalisada pelo complexo Rh/BiPhePhos. O formato do micro reator melhorou bastante a transferência de massa gás-líquido, levando a resultados superiores aos obtidos em *batch* (95% de rendimento de aldeído com uma relação de 25:1 de aldeídos linear/ramificados em 30 min, comparado com 87% de rendimento de aldeído com uma relação de 17:1 de aldeídos linear/ramificados em 3h) (Tabela 1, entrada 8).

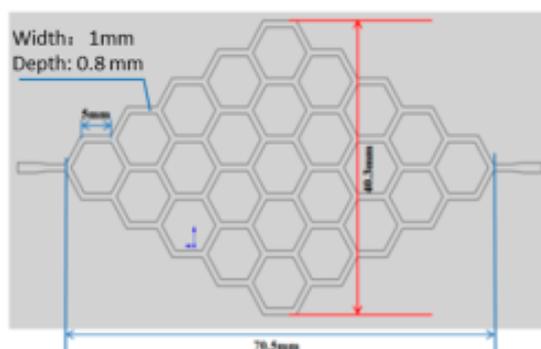


Figura 1.20. Estrutura interna do microreator em forma de colmeia descrito por Wang⁸⁴

Wolf *et al.*⁸⁵ desenvolveram materiais compósitos como catalisadores para as reações de hidroformilação e de “*water gas shift*”, sendo estes materiais constituídos por um líquido iónico contendo o catalisador homogéneo dissolvido, imobilizado em nanotubos de carbono por adsorção (Tabela 1.1, entrada 9). Por sua vez esse catalisador encontra-se covalentemente ligado a nanopartículas de sílica. A presença de sílica no compósito, apesar de provocar uma diminuição da atividade catalítica, permitiu uma utilização mais abrangente do catalisador em um maior tipo de reatores, bem como uma mais eficiente reutilização do mesmo, permitindo finalmente transpor o sistema de

líquido iônico a esse tipo de reatores aumentando a escala. Os autores obtiveram 70% de quimiosseletividade para aldeídos com 100% de produto linear (n-pentanal)

Kasinathan *et al.*⁸⁶ descrevem o uso de um reator *tube-in-tube* para a hidroformilação em fluxo contínuo de vários substratos vinil-aromáticos (Tabela 1.1, entrada 10). Este reator tem base num polímero semipermeável em “Teflon AF-2400”, e como já referido anteriormente⁸⁰, permite uma melhor difusão de gases na fase líquida, permitindo reações mais eficientes, obtendo conversões de 81-97% com quimiosseletividades de 69-94% e relações b/l até 31/1. Os autores deste trabalho também desenvolveram uma reação de Heck em fluxo contínuo que foi ligada ao método de hidroformilação desenvolvida de modo a obter um processo de geração de duas ligações C-C em dois passos.

Adint e Landis⁸⁷ prepararam bis-3,4-diazafosfolanos (BDPs) imobilizados covalentemente em suportes sólidos de carbono ou sílica (Tabela 1.1, entrada 11). Estes ligandos imobilizados foram complexados com ródio e utilizados como catalisadores para a hidroformilação assimétrica de várias olefinas proquirais. Quando comparados com os respetivos catalisadores homogêneos, os catalisadores imobilizados exibiram regiosseletividade e enantiosseletividade semelhantes. Contudo, os catalisadores imobilizados demonstram a vantagem de serem de fácil recuperação e reutilização, com lixiviação mínima tanto em condições de *batch* como de fluxo. Com este procedimento, os autores obtiveram conversões de entre 19-24% e relações de b/l até 13

Abrams e co-autores⁸⁹ descrevem o uso de um reator de fluxo contínuo “*pipe-in-series*” para a hidroformilação assimétrica do 2-vinil-6-metóxinaftaleno, um precursor do (S)-naproxeno, utilizando o bisdiazafosfolano (BDP) como ligando (Figura 1.21) (Tabela 1.1, entrada 11). Este reator permite obter dois tipos de fluxo distintos durante a reação, em que o fluxo de gás pode ser superior ao fluxo do substrato (*Bubble flow*) ou equivalente ao fluxo do substrato (fluxo segmentado) (Figura 1.21).

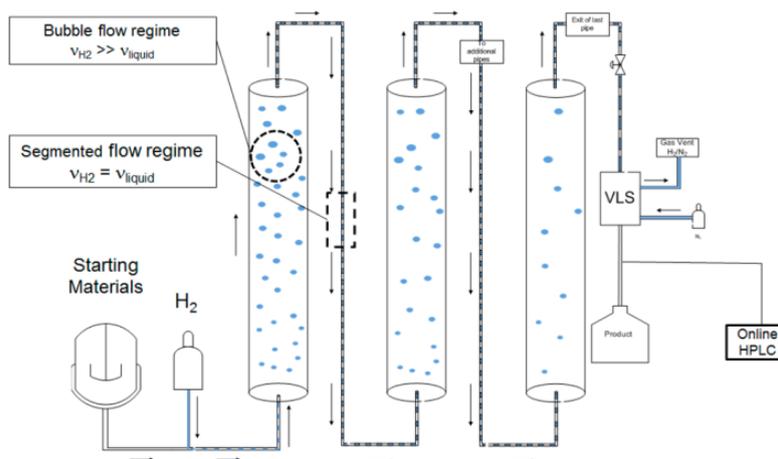


Figura 1.21. Representação esquemática do reator “*pipe-in-series*” utilizado por Abrams et al.⁸⁹.

O desenvolvimento deste reator foi reportado no artigo complementar desenvolvido pelo mesmo grupo,⁸⁸ demonstrando ser escalável até 360 L. O reator permitiu obter altas conversões com boa regioseletividade e enantioseletividade com 8h de tempo de residência, sendo mantido em reação contínua durante 100h, obtendo seletividades comparáveis com a reação em *batch* (Tabela 1.1, entrada 11).

Cunillera *et al.*⁹⁰ descrevem a aplicação de ligandos difosfito C1-simétricos baseados em anéis de furanose (Figura 1.22) na hidroformilação assimétrica de norborneno em condições de fluxo contínuo. Os complexos de ródio destes ligandos produziram catalisadores muito ativos originando, exclusivamente, *exo*-norbornanocarboxaldeído com enantioseletividades até 71% (Tabela 1.1, entrada 12).

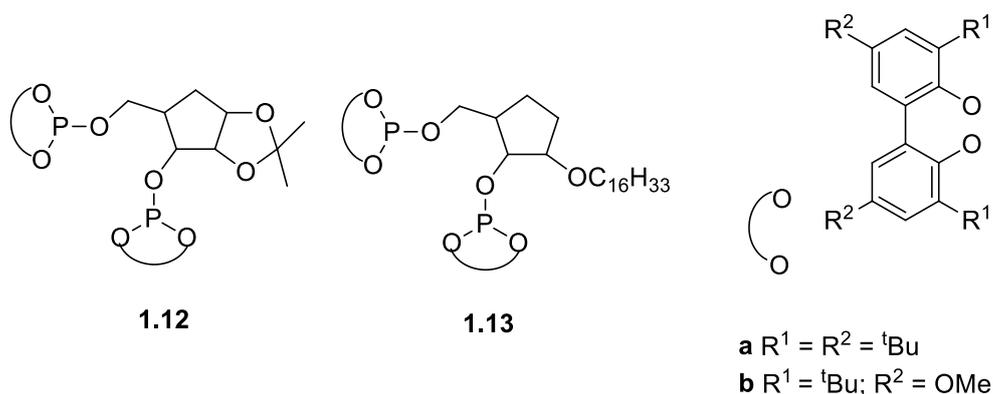
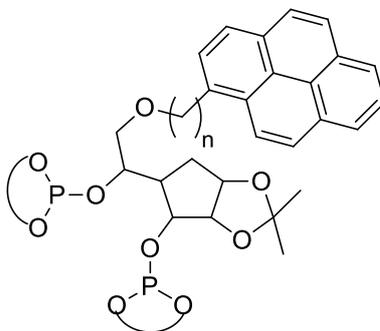


Figura 1.22. Estrutura dos fosfitos derivados de furanose descritos por Cunillera⁹⁰

Com base nestes resultados, os autores procederam a modificação dos ligandos com grupos pireno (Figura 1.23) capazes de serem imobilizados por adsorção $\pi-\pi$, em nanotubos de carbono, óxido de grafeno e “*carbon beads*”.



1.14a $n = 1$

1.15a $n = 4$

Figura 1.23. Estrutura dos fosfitos derivados de furanose modificados com grupos pireno descritos por Cunillera⁹⁰

Estes catalisadores **1.14a** e **1.15a** imobilizados foram testados na hidroformilação assimétrica do norborneno em modo *batch*, obtendo resultados equivalentes, quando comparando com os sistemas não-imobilizados anteriores, mas com o aparecimento de elevada lixiviação de catalisador, impossibilitando a reciclagem dos catalisadores. Por outro lado, estes problemas de lixiviação não foram observados em modo de fluxo contínuo, permitindo a obtenção de valores de enantiosseletividade superiores ao *batch* (Tabela 1.1, entrada 12).

1.4.2. Reações catalíticas de acetalização em fluxo contínuo

Nesta secção apresenta-se uma revisão na literatura focada no desenvolvimento processos de fluxo contínuo de reações de acetalização (Tabela 1.2).

Tabela 1.2- Reações de Acetalização em fluxo contínuo

Ent.	Substratos	Catalisador	Condições reacionais
1 ⁹¹	Ésteres de isopropenilo e dióis	Amberlite-15	T = 30°C Fluxo: 0,1 ml min ⁻¹ Tempo de residência: 11,4 min "81-92% rendimento isolado com 50/50 de seletividade para o ester e acetal
2 ⁹²	Tartarato de metilo, buta-2,3-diona e ortoformato de metilo	Camphorsulfonic acid	T = 90 °C Fluxo: 0,15 ml min ⁻¹ Tempo de residência: 2 h 78% rendimento
3 ⁹³	Aldeídos aromáticos e metanol	Sais de tropilio	T = 90°C Com 66% a 99% de rendimento
4 ⁹⁴	Benzaldeído e metanol	Fibras Poliacrilonitrilo fosforiladas (H ₂ PO ₃)	65°C Até 95% de rendimento
5 ⁹⁵	Glicerol e acetona	Amberlite 36 e AlF ₃ 3H ₂ O	100° C e 76%(AlF ₃) 25°C e 97% (Amb-36, degradou-se)

Rigo et al.⁹¹ reportaram a preparação de acetais a partir de esteres de isopropenilo e dióis em fluxo contínuo (Tabela 1.2, entrada 1). Os autores implementaram uma nova sequência *tandem* recorrendo a catálise ácida para a funcionalização de 1,2-dióis renováveis (propileno glicol e o etileno glicol), com ésteres de isopropenilo, de forma a obter produtos de valor acrescentado. Na presença de Amberlite-15 como catalisador heterogéneo, a reação de propileno glicol com acetato de isopropenilo decorreu a uma temperatura de 50 °C, permitindo a monotrasterificação irreversível do glicol, produzindo acetona. Por sua vez, a acetona reagiu com outra molécula de glicol, promovendo a sua acetalização. O procedimento geral teve uma economia "de carbono" de 100%, gerando água como único subproduto. O procedimento foi estendido a homólogos mais elevados de ésteres enólicos, incluindo o octanoato de isopropenilo e o fenilbutirato de isopropenilo. É de realçar que a transposição das reações para fluxo contínuo permitiu aumentar a escala de reação em 10 vezes, com rendimentos isolados entre 81 e 92% mantendo a atividade do catalisador em produção contínua em 160h.

Carter *et al.*⁹² descreveram a preparação de uma serie de tartaratos de buta-2,3-diacetal, utilizados como "*building blocks*", com recurso a química de fluxo contínuo (Tabela 1.2, entrada 2). A reação de vários tartaratos com buta-2,3-diona na presença de ortoformato de metilo catalisada por ácido canforosulfónico ou resinas sulfónicas

permitiu a obtenção dos tartaratos buta-2,3-diacetal até 78% de rendimento, utilizando um fluxo de 0,15 ml/min, 2 h de tempo de residência, 90 °C e em metanol como solvente (Figura 1.24).

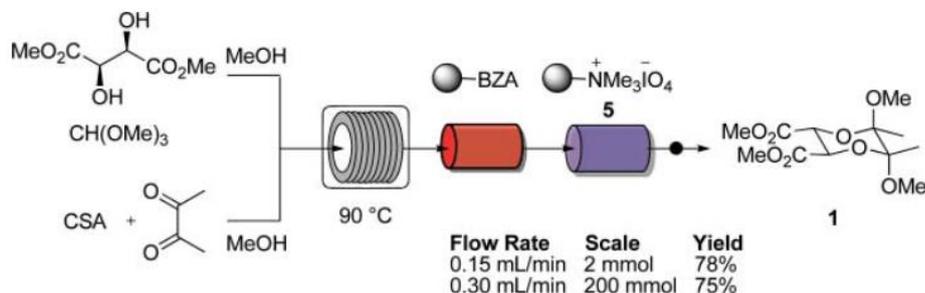


Figura 1.24. Esquema da reação de fluxo contínuo da acetalização de derivados de tartarato.

A utilização de sais de tropylio como catalisadores do tipo ácido de Lewis para a preparação de acetais em processos de química de fluxo contínuo foi descrito por Lyon *et al.*⁹³ Esta combinação permitiu a transformação de uma série de aldeídos nos correspondentes acetais com rendimentos até 99%, utilizando acetonitrilo como solvente, com um fluxo de 0,1 ml min⁻¹, temperatura de 90 °C e um tempo de residência de 45 minutos, utilizando 1 mol% de catalisador. A utilização de sais de tropylio como catalisadores permitiu promover a reação de acetalização sem recorrer a catálise com metais, sendo possível isolar e recuperar o catalisador inalterado no fim de cada reação. Para além disso, este catalisador também permitiu promover a acetalização de aldeídos com epóxido de etileno, com rendimentos até 83%.

Xu *et al.*⁹⁴ descreveram a preparação de um catalisador ácido imobilizado para uso em reações de acetalização, este catalisador consiste na imobilização covalente de ácido fosfórico em fibras de poliacrilonitrilo. A reação decorreu à temperatura ambiente com um fluxo de reagente de 0.025 ml/min (solução de benzaldeído em metanol), obtendo um rendimento de 98% durante 72 h (o tempo de residência não foi reportado), os autores também demonstraram a capacidade de reutilização do catalisador ao realizar ciclos de reação/lavagem com metanol, o sistema demonstrou o mesmo nível de atividade catalítica mesmo após 20 ciclos.

Apesar dos enormes avanços recentemente alcançados para as reações de hidroformilação e acetalização em fluxo, é de realçar que até à data, ainda não existem descritos na literatura quaisquer exemplos de reações sequenciais de hidroformilação/acetalização em fluxo contínuo.

1.5. Objetivos da tese

Considerando o estado da arte descrito nas seções anteriores, o objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de catalisadores e sistemas catalíticos sustentáveis para otimização de reações sequenciais de hidroformilação/acetalização. Para este fim, desenvolveu-se a síntese de novos ligandos do tipo monofosfito volumoso, derivados de BINOL monoprottegido com mentol, para obter catalisadores de ródio (Cat1) ativos e seletivos para reações de hidroformilação de olefinas (reação central) e otimizou-se as respectivas reações de hidroformilação no sentido de obter os intermediários aldeído com elevada quimio- e regioseletividade. Por outro lado, pretendeu-se otimizar reações de acetalização dos aldeídos resultantes da hidroformilação, tanto em modo *batch*, como em sistemas de fluxo contínuo, recorrendo a catalisadores do tipo ácido de Lewis ou de Arrhenius, nomeadamente resinas ácidas heterogêneas reutilizáveis.

O objetivo final é o desenvolvimento de estratégias sustentáveis eficientes para a síntese de acetais com potencial atividade biológica, partindo de olefinas simples, através de reações sequenciais de hidroformilação/acetalização.

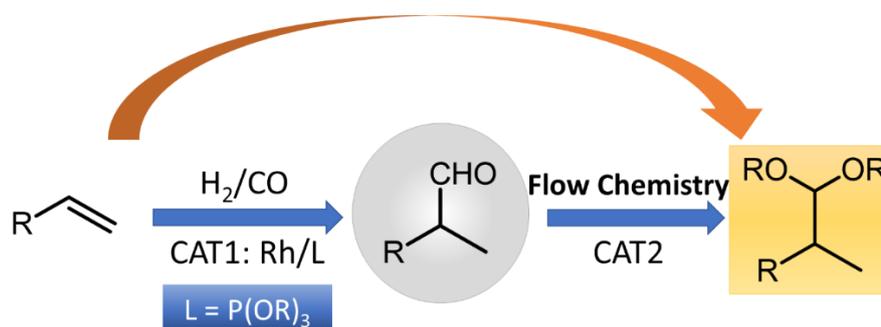


Figura 1.25. Representação gráfica dos objetivos globais do trabalho desenvolvido nesta dissertação.

1.6 Referências

- 1 R. Franke, D. Selent and A. Börner, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 5675–5732.
- 2 Wiese, Klaus-Diether and D. Obst., *Catalytic Carbonylation Reactions*, 2006.
- 3 Agbossou, J. F. Carpentier and A. Mortreux, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 2485–2506.
- 4 C. Bauder and D. Sémeril, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2019, **2019**, 4951–4965.
- 5 L. Zong, J. Chen, X. Ren, G. Zhang and X. Jia, *Chinese J. Org. Chem.*, 2020, **40**, 2308..
- 6 C. Li, W. Wang, L. Yan and Y. Ding, *Front. Chem. Sci. Eng.*, 2018, **12**, 113–123.
- 7 S. Hanf, L. Alvarado Rupflin, R. Gläser and S. Schunk, *Catalysts*, 2020, **10**, 510.
- 8 D. P. Zhuchkov, M. V. Nenasheva, M. V. Terenina, Y. S. Kardasheva, D. N. Gorbunov and E. A. Karakhanov, *Pet. Chem.*, 2021, **61**, 1–14.
- 9 F. M. S. Rodrigues, R. M. B. Carrilho and M. M. Pereira, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2021, **2021**, 2294–2324.
- 10 L. C. Matsinha, S. Siangwata, G. S. Smith and B. C. E. Makhubela, *Catal. Rev.*, 2019, **61**, 111–133.
- 11 J. M. Marinkovic, A. Riisager, R. Franke, P. Wasserscheid and M. Haumann, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2018, **58**, 2409–2420.
- 12 S. Chakraborty, A. A. Almasalma and J. G. de Vries, *Catal. Sci. Technol.*, 2021, **11**, 5388–5411.
- 13 L. Shuailong, L. Zhuangxing, Y. Cai, L. Hui and Z. Xumu, *Chinese J. Org. Chem.*, 2019, **39**, 1568.
- 14 A. C. Brezny and C. R. Landis, *Acc. Chem. Res.*, 2018, **51**, 2344–2354.
- 15 D. N. Gorbunov, M. V. Nenasheva, Y. S. Kardasheva and E. A. Karakhanov, *Russ. Chem. Bull.*, 2020, **69**, 625–634.
- 16 S. S. Nurttilla, P. R. Linnebank, T. Krachko and J. N. H. Reek, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 3469–3488.
- 17 C. Bauder and D. Sémeril, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2019, **2019**, 4951–4965.
- 18 G. T. Whiteker and C. J. Cobley, in *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*, 2012, pp. 35–46.
- 19 H. Siegel and W. Himmele, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, 1980, **19**, 178–183.
- 20 C. Sano, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009, **90**, 728S–732S.
- 21 T. Yoshida, *Chem Ing Tech*, 1970, **42**, 641–644.
- 22 M. M. Pereira, in *Sustainable Synthesis of Pharmaceuticals: Using Transition Metal Complexes as Catalysts*, 2018, pp. 66–104.
- 23 M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning and C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 1995, **104**, 17–85.

-
- 24 Rhodium Prices: Check Live & Historical Rhodium Spot Prices, <https://www.moneymetals.com/rhodium-price>, (accessed 1 October 2021).
- 25 D. Evans, J. A. Osborn and G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A Inorganic, Phys. Theor.*, 1968, **62**, 3133–3142.
- 26 P. W. N. M. van Leeuwen and C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.*, 1983, **258**, 343–350.
- 27 D. Gleich, R. Schmid and W. A. Herrmann, *Organometallics*, 1998, **17**, 2141–2143.
- 28 J. E. Babin, G. T. Whiteker (Union Carbide Corp.), *WO Patent* 93/03839, **1993**
- 29 N. Sakai, K. Nozaki and H. Takaya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, **1994**, 395–396.
- 30 N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki and H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 7033–7034.
- 31 R. M. B. Carrilho, A. R. Abreu, G. Petöcz, J. C. Bayón, M. J. S. M. Moreno, L. Kollár and M. M. Pereira, *Chem. Lett.*, 2009, **38**, 844–845.
- 32 R. M. B. Carrilho, A. C. B. Neves, M. A. O. Loureno, A. R. Abreu, M. T. S. Rosado, P. E. Abreu, M. E. S. Eusébio, L. Kollár, J. C. Bayón and M. M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, 2012, **698**, 28–34.
- 33 R. M. B. Carrilho, M. M. Pereira, A. Takács and L. Kollár, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 204–207.
- 34 M. C. Blanco Jaimes, F. Rominger, M. M. Pereira, R. M. B. Carrilho, S. A. C. Carabineiro and A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 4937–4940.
- 35 R. M. B. Carrilho, G. N. Costa, Â. C. B. Neves, M. M. Pereira, A. Grabulosa, J. C. Bayón, M. Rocamora and G. Muller, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2014, **2014**, 1034–1041.
- 36 G. N. Costa, R. M. B. Carrilho, L. D. Dias, J. C. Viana, G. L. B. Aquino, M. Pineiro and M. M. Pereira, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2016, **416**, 73–80.
- 37 P. W. N. M. van Leeuwen and C. Claver, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Springer Netherlands, Dordrecht, 2002.
- 38 P. W. N. M. Van Leeuwen, P. C. J. Kamer, C. Claver, O. Pàmies and M. Diéguez, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 2077–2118.
- 39 A. Gual, C. Godard, V. de la Fuente and S. Castillón, in *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, 2012, pp. 81–131.
- 40 M. M. Pereira, M. J. F. Calvete, R. M. B. Carrilho and A. R. Abreu, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 6990.
- 41 A. R. Almeida, R. M. B. Carrilho, A. F. Peixoto, A. R. Abreu, A. Silva and M. M. Pereira, *Tetrahedron*, 2017, **73**, 2389–2395.

-
- 42 L. Le Goanvic, J.-L. Couturier, J.-L. Dubois and J.-F. Carpentier, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2016, **417**, 116–121.
- 43 K. C. B. Oliveira, A. D. Faria, A. C. Monteiro, E. N. dos Santos and E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A - Gen.*, 2016, 523, 139
- 44 A. Jorke, A. Seidel-Morgenstern and C. Hamel, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2017, 426, 10-14.
- 45 S. Walter, H. Spohr, R. Franke, W. Hieringer, P. Wasserscheid and M. Haumann, *ACS Catal.*, 2017, 7, 1035-1044.
- 46 M. Gerlach, D. A. Wajid, L. Hilfert, F. T. Edelman, A. Seidel-Morgenstern and C. Hamel, *Catal. Sci. Technol.*, 2017, 7, 1465-1469.
- 47 A. Cunillera, C. Godard and A. Ruiz, *Top Organometal Chem*, 2018, **61**, 99-143.
- 48 F. G. Delolo, K. C.B. Oliveira, E. N. dos Santos and E. V. Gusevskaya, *Mol. Catal.*, 2019, **462**, 1.
- 49 N. C. C. Breckwoldt, N. J. Goosen, H. C. M. Vosloo and P. Van der Grypc, *React. Chem. Eng.*, 2019, **4**, 695.
- 50 S. Kloß, D. Selent, A. Spannenberg, R. Franke, A. Börner and M. Sharif, *Catalysts*, 2019, **9**, 1036.
- 51 Y. Tang, K. Dong, S. Wang, Qi Sun, X. Meng and F.-S. Xiao, *Mol. Catal.*, 2019, **474**, 110408.
- 52 F. M. S. Rodrigues, P. K. Kucmierczyk, M. Pineiro, R. Jackstell, R. Franke, M. M. Pereira and M. Beller, *Chemsuschem*, 2018, **11**, 2310-2314.
- 53 M. Tian, H. Li and L. Wang, *Chinese J. Catal.*, 2018, **39**, 1646–1652.
- 54 S. D. Hastings, E. C. Cagle, T. R. Totsch, S. D. Tyus and G. M. Gray, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2018, **2018**, 4158–4174.
- 55 M. Tian, Z. bo Pang, H. feng Li and L. lai Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, **28**, 330–337.
- 56 J. R. Martin, E. C. Cagle, A. L. Lucius and G. M. Gray, *Organometallics*, 2016, **35**, 2609–2620.
- 57 L. M. Ambrosini and T. H. Lambert, *ChemCatChem*, 2010, **2**, 1373–1380.
- 58 J. Clayden, N. Greeves and S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012.
- 59 S. Krompiec, M. Penkala, K. Szczubiałka and E. Kowalska, *Coord. Chem. Rev.*, 2012, **256**, 2057–2095.
- 60 Hartati, P. B. D. Firda, H. Bahruji and M. B. Bakar, *Flavour Fragr. J.*, 2021, **36**, 509–525.

-
- 61 H. Hartati, M. Santoso, S. Triwahyono and D. Prasetyoko, *Bull. Chem. React. Eng. Catal.*, 2013, **8**, 14–33.
- 62 J. Justus, A. Vinu, B. M. Devassy, V. V. Balasubramanian, W. Bohringer, J. Fletcher and S. B. Halligudi, *Catal. Commun.*, 2008, **9**, 1671–1675.
- 63 M. J. Climent, A. Corma and A. Velty, *Appl. Catal. A Gen.*, 2004, **263**, 155–161.
- 64 I. Zahid, M. Ayoub, B. B. Abdullah, M. H. Nazir, M. Ameen, Zulqarnain, M. H. M. Yusoff, A. Inayat and M. Danish, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2020, **59**, 20961–20978.
- 65 A. A. Smirnov, S. A. Selishcheva and V. A. Yakovlev, *Catal. 2018, Vol. 8, Page 595*, 2018, **8**, 595.
- 66 A. Talebian-Kiakalaieh, N. A. S. Amin, N. Najaafi and S. Tarighi, *Front. Chem.*, 2018, **6**, 573.
- 67 A. R. Trifoi, P. Ş. Agachi and T. Pap, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 2016, **62**, 804–814.
- 68 A. Börner and R. Franke, Eds., in *Hydroformylation*, John Wiley & Sons, 2016, pp. 379–524.
- 69 A. J. Pardey, G. C. Uzcátegui, F. Hung-Low, A. B. Rivas, J. E. Yáñez, M. C. Ortega, C. Longo, P. Aguirre and S. A. Moya, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2005, **239**, 205–214.
- 70 O. Diebolt, C. Cruzeuil, C. Müller and D. Vogt, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 670–677.
- 71 X. Jin, K. Zhao, F. Kong, F. Cui, Q. Liu and Y. Zhang, *Catal. Letters*, 2014, **144**, 192–196.
- 72 P. Wang, H. Liu, Y.-Q. Li, X.-L. Zhao, Y. Lu and Y. Liu, *Catal. Sci. Technol.*, 2016, **6**, 3854–3861.
- 73 Y.-Q. Li, P. Wang, H. Liu, Y. Lu, X.-L. Zhao and Y. Liu, *Green Chem.*, 2016, **18**, 1798–1806.
- 74 P. Wang, X. Chen, D. L. Wang, Y. Q. Li and Y. Liu, *Green Energy Environ.*, 2017, **2**, 419–427.
- 75 M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore and P. H. Seeberger, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 11796–11893.
- 76 M. Ramezani, M. A. Kashfipour and M. Abolhasani, *J. Flow Chem.*, 2020, **10**, 93–101.
- 77 P. W. N. M. van Leeuwen, T. Jongsma and G. Challa, *Macromol. Symp.*, 1994, **80**, 241–256.
- 78 A. C. Frisch, P. B. Webb, G. Zhao, M. J. Muldoon, P. J. Pogorzelec and D. J. Cole-Hamilton, *Dalt. Trans.*, 2007, 5531.
- 79 H. Masui, E. Honda, S. Niitsu, M. Shoji and T. Takahashi, *Int. J. Org. Chem.*, 2018, **08**, 135–141.

-
- 80 C. Zhu, K. Raghuvanshi, C. W. Coley, D. Mason, J. Rodgers, M. E. Janka and M. Abolhasani, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 8567–8570.
- 81 K. Raghuvanshi, C. Zhu, M. Ramezani, S. Menegatti, E. E. Santiso, D. Mason, J. Rodgers, M. E. Janka and M. Abolhasani, *ACS Catal.*, 2020, **10**, 7535–7542.
- 82 M. Jokiel, N. M. Kaiser, P. Kováts, M. Mansour, K. Zähringer, K. D. P. Nigam and K. Sundmacher, *Chem. Eng. J.*, 2019, **377**, 120060.
- 83 J. Bianga, K. U. Künnemann, L. Goclik, L. Schurm, D. Vogt and T. Seidensticker, *ACS Catal.*, 2020, **10**, 6463–6472.
- 84 S. Wang, J. Zhang, F. Peng, Z. Tang and Y. Sun, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2020, **59**, 88–98.
- 85 P. Wolf, M. Logemann, M. Schörner, L. Keller, M. Haumann and M. Wessling, *RSC Adv.*, 2019, **9**, 27732–27742.
- 86 S. Kasinathan, S. Bourne, P. Tolstoy, P. Koos, M. O'Brien, R. Bates, I. Baxendale and S. Ley, *Synlett*, 2011, **2011**, 2648–2651.
- 87 T. T. Adint and C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 7943–7953.
- 88 M. D. Johnson, S. A. May, J. R. Calvin, G. R. Lambertus, P. B. Kokitkar, C. R. Landis, B. R. Jones, M. L. Abrams and J. R. Stout, *Org. Process Res. Dev.*, 2016, **20**, 888–900.
- 89 M. L. Abrams, J. Y. Buser, J. R. Calvin, M. D. Johnson, B. R. Jones, G. Lambertus, C. R. Landis, J. R. Martinelli, S. A. May, A. D. McFarland and J. R. Stout, *Org. Process Res. Dev.*, 2016, **20**, 901–910.
- 90 A. Cunillera, C. Blanco, A. Gual, J. M. Marinkovic, E. J. Garcia-Suarez, A. Riisager, C. Claver, A. Ruiz and C. Godard, *ChemCatChem*, 2019, **11**, 2195–2205.
- 91 D. Rigo, G. Fiorani, A. Perosa and M. Selva, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2019, **7**, 18810–18818.
- 92 C. F. Carter, I. R. Baxendale, M. O'Brien, J. B. J. Pavey and S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 4594.
- 93 D. J. M. Lyons, R. D. Crocker, D. Enders and T. V. Nguyen, *Green Chem.*, 2017, **19**, 3993–3996.
- 94 G. Xu, J. Cao, Y. Zhao, L. Zheng, M. Tao and W. Zhang, *Chem. - An Asian J.*, 2017, **12**, 2565–2575.
- 95 S. Guidi, M. Noè, P. Riello, A. Perosa and M. Selva, *Mol. 2016, Vol. 21, Page 657*, 2016, **21**, 657.

CAPÍTULO 2

Síntese de Catalisadores

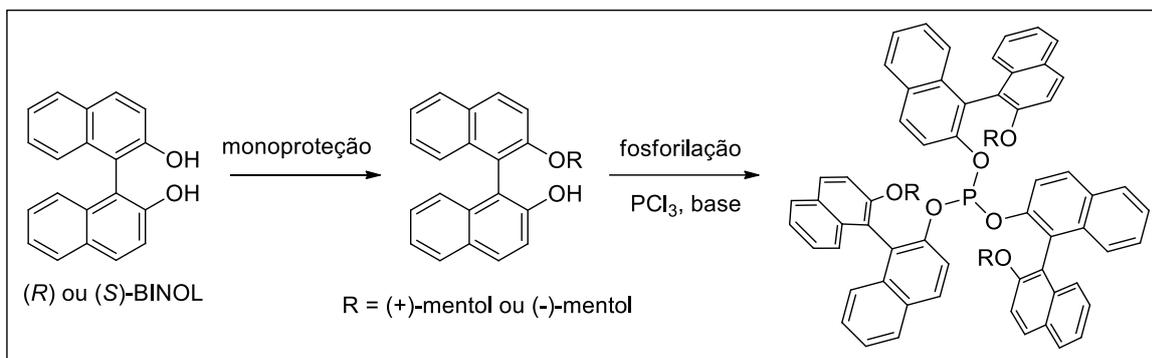
2.1 Síntese de ligandos monofosfito derivados de BINOL

O desenvolvimento de processos de síntese de ligandos de fósforo, em particular de fosfitos, representa uma grande inovação na área da catálise, particularmente no desenvolvimento de reações de catálise assimétrica.¹ Tal como referido no Cap. 1 os fosfitos são, em geral, de fácil preparação pela reação de PCl_3 com álcoois quirais ou não quirais disponíveis, o que permite o desenho de bibliotecas de ligandos quirais para a otimização de uma determinada reação catalítica. Outras vantagens de ligandos fosfito incluem a sua menor sensibilidade ao ar e outros agentes oxidantes, quando comparado com as correspondentes fosfinas. Salienta-se ainda que os fosfitos com elevado impedimento estérico em torno do átomo de fósforo são menos sensíveis a reações de decomposição resultantes de hidrólise ou da alcoólise.¹

Neste capítulo é descrita a síntese de novos monofosfitos diastereoméricos derivados de BINOL previamente monoprottegido com um grupo éter derivado do mentol. A incorporação do mentol teve como objetivo sintetizar monofosfitos com elevado impedimento estereoquímico que incorporassem na sua estrutura elementos com quiralidade axial (BINOL), e com quiralidade proveniente dos três átomos de carbono assimétricos do “esqueleto” do mentol.

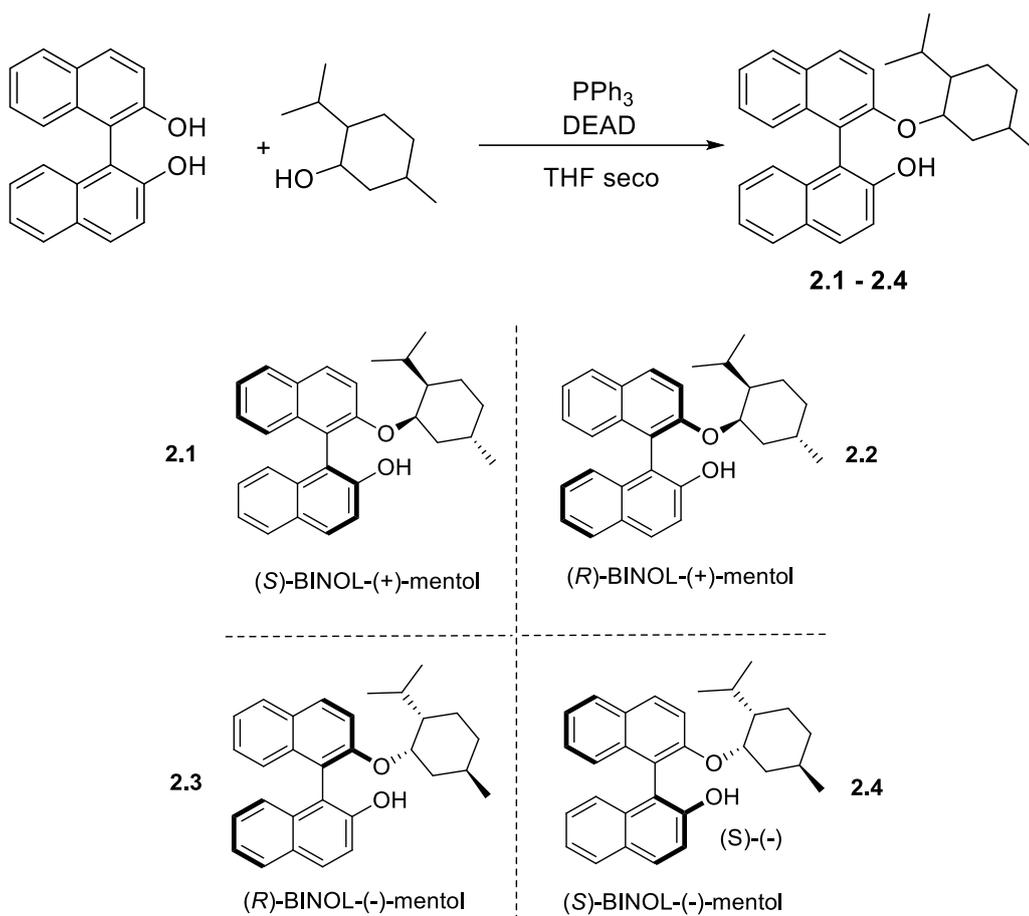
2.1.1 Preparação de derivados monoéter BINOL-mentol

A estratégia de síntese implementada consiste em dois passos: primeiro, a monoproteção do BINOL pretendido com o (+)-mentol ou (-)-mentol seguida da fosforilação com PCl_3 para obter o monofosfito final (Esquema 2.1).



Esquema 2.1- Esquema geral da síntese dos monofosfitos derivados de BINOL protegido com mentol.

Com o objetivo de preparar monofosfitos derivados do BINOL para uso como ligandos na reação de hidroformilação catalítica foi, em primeiro lugar, sintetizado o álcool precursor do monofosfito através da mono alquilação do BINOL com mentol. Os mono-éteres derivados do BINOL foram sintetizados *via* reação de Mitsunobu, de acordo com otimizações do procedimento previamente descrito na literatura². Numa experiência geral, (S) ou (R)- BINOL, a trifenilfosfina e o (+) ou (-)-mentol foram dissolvidos em THF previamente seco e de seguida, foi adicionado gota-a-gota, a 0 °C, uma solução de dietil azodicarboxilato (DEAD) em tolueno. A mistura permanece em agitação magnética e em atmosfera inerte, durante 5 dias (Esquema 2.2). A reação foi sendo controlada por TLC e foi terminada por adição de uma pequena quantidade de água quando no TLC já não se observou a presença de trifenilfosfina. Salienta-se que a adição de trifenilfosfina adicional e/ou de DEAD não conduziu a melhorias significativas no rendimento final. A cinética lenta poderá atribuir-se a questões de impedimento estereoquímico. O crude reacional foi lavado com água e *brine* (solução saturada de NaCl) e a fase orgânica, após secagem com sulfato de sódio, é evaporada. Este crude foi purificado por coluna cromatográfica usando sílica como fase estacionária e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano como mistura eluente.



Esquema 2.2- Esquema geral da reação de monoproteção do BINOL com mentol e estrutura dos quatro diastereoisómeros resultantes.

Também foi utilizado um método alternativo que consistiu na substituição do DEAD por DIAD (di-isopropil azodicarboxilato) mas não se observou alteração significativa na velocidade da reação. A razão desta substituição deve-se a que o DIAD, comparado com o DEAD, é um reagente mais seguro, sendo que o DEAD deixou de ser comercializado.

Com este método foram sintetizados 4 estereoisómeros de BINOL monoprotegido com mentol, com rendimentos na ordem de 15–25% (Tabela 2.1). Apesar das múltiplas tentativas de otimização do processo de síntese, nunca se conseguiu melhorar o rendimento, o que foi atribuído ao facto do grupo hidroxilo do mentol ser um álcool secundário e que, por impedimento estereoquímico, o ataque do BINOL ao átomo de carbono do mentol torna-se uma reação extremamente lenta.

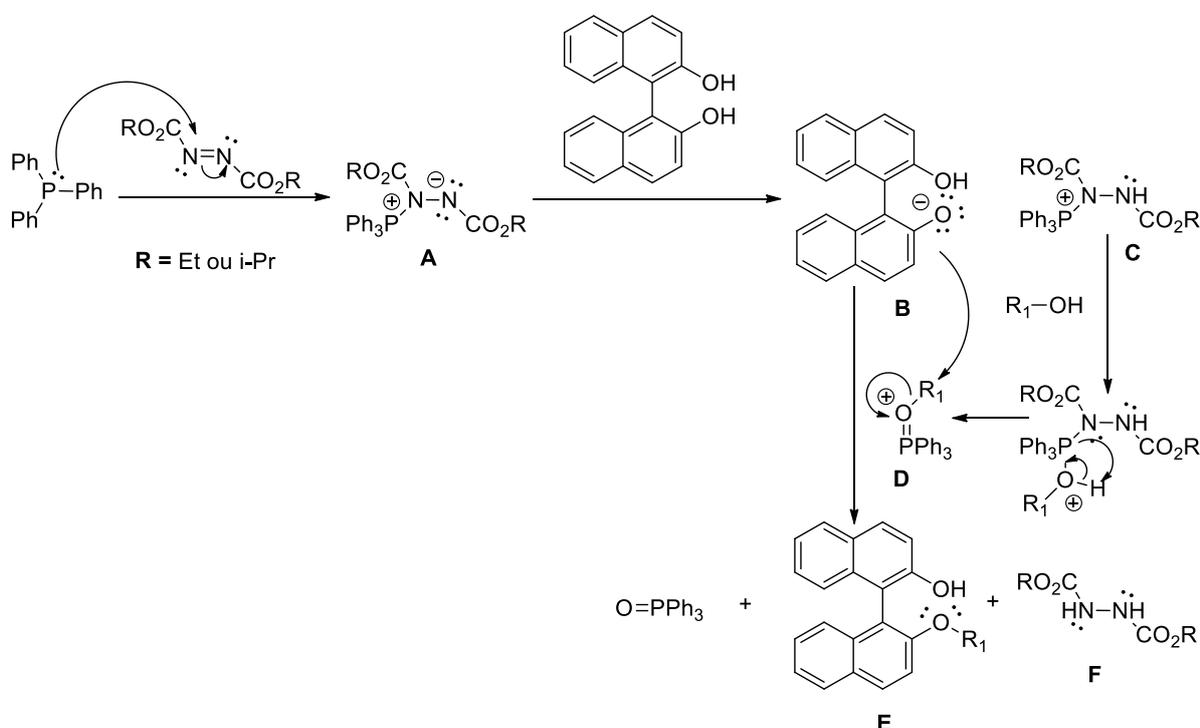
Os valores do rendimento de produto isolado e da rotação específica determinada por polarimetria de cada um dos quatro diastereoisómeros encontram-se apresentados na Tabela 2.1.

Tabela 2.1- Resultados obtidos para os 4 diastereoisómeros BINOL-mentol.

	Rendimento	$[\alpha]_D^{25}$
(S)-BINOL-(+)-mentol 2.1	15%	+105°
(R)-BINOL-(+)-mentol 2.2	25%	+45°
(R)-BINOL-(-)-mentol 2.3	17%	-105°
(S)-BINOL-(-)-mentol 2.4	25%	-45°

Observou-se que os rendimentos da reação são equivalentes dentro de cada par de enantiômeros e diferentes entre diastereoisómeros. Como seria de esperar o mesmo é observado para os valores de rotação específica. A polarimetria é uma técnica de caracterização que mede a rotação da luz polarizada ao atravessar um meio que contém moléculas quirais. A rotação causada por um composto é diretamente inversa ao do seu enantiômero se ambos estiverem puros, ou seja, os valores observados (Tabela 2.1) permitem concluir sobre a pureza dos compostos e comprovar que não ocorre racemização durante o processo de síntese. Observando os valores de rotação específica (alfa) obtidos, concluiu-se que o sinal da rotação específica observada é dependente da estereoquímica do mentol e não da configuração absoluta do BINOL.

No esquema 2.3, apresenta-se o mecanismo descrito na literatura³⁻⁵ para a reação de Mitsunobu envolvida na proteção do BINOL.


Esquema 2.3- Mecanismo possível para a mono-eterificação do BINOL via reação de Mitsunobu.

O azodicarboxilato de alquila (DEAD ou DIAD) sofre um ataque nucleofílico da trifenilfosfina de forma a gerar o íon de fósforo ativo **A**, que é capaz de remover um próton do BINOL, dando origem ao par iônico formado pelas espécies **B** e **C**. Na presença de um álcool, a espécie **C** reage para formar o íon oxifosfônio **D**. A espécie final é formada após o ataque da espécie **B** ao íon **D** (Esquema 2.3). Para a realização desta síntese foi necessário garantir a ausência de água durante a reação, e para esse fim, todo o material utilizado foi devidamente seco, o solvente foi seco com sódio, os dois reagentes foram secos azeotropicamente com tolueno e a reação foi realizada em atmosfera de argônio.

Todos os derivados de BINOL-mentol sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de RMN ^1H , ^{13}C e DEPT-135, e a completa atribuição dos sinais foi efetuada com recurso a técnicas bidimensionais (COSY, NOESY, HSQC, HMBC). A título de exemplo, nas Figuras 2.1 e 2.2, apresentam-se os espectros de ^1H , ^{13}C do composto monoprotetido (S)-BINOL(-)-mentol, apresentando-se na tabela 2.2 a atribuição completa dos sinais.

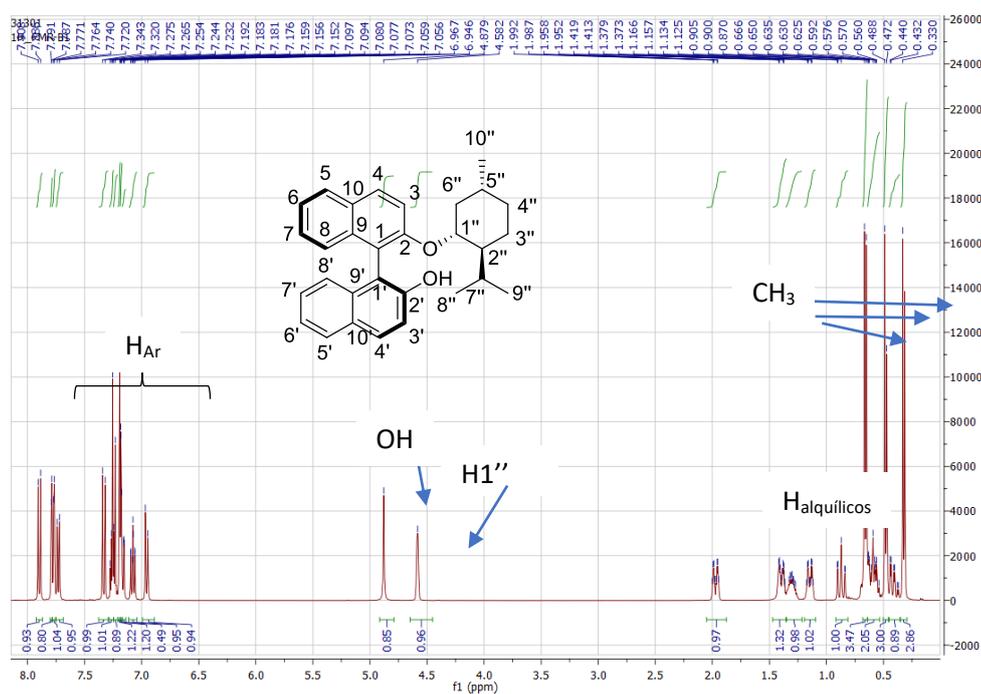


Figura 2.1- Espectro de RMN ^1H do (S)-BINOL(-)-mentol (**2.4**), obtido em CDCl_3 a 25°C .

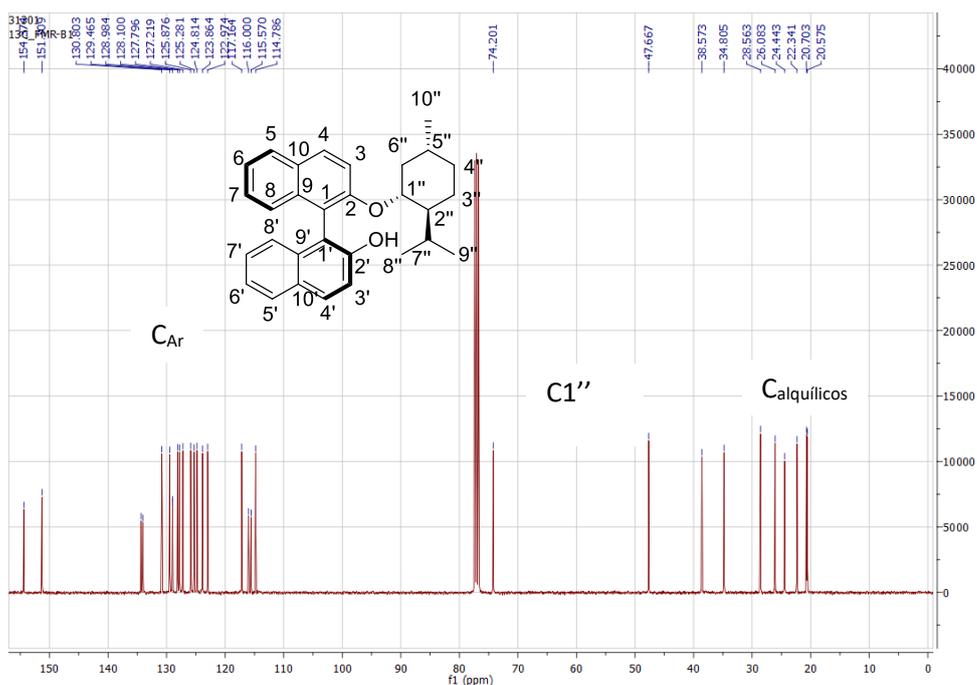


Figura 2.2- Espectro de RMN ^{13}C do (S)-BINOL-(-)-mentol (2.4), obtido em CDCl_3 a 25°C.

No espectro de ^1H RMN, observam-se claramente os picos com desvios químicos entre 7 e 8 ppm, atribuídos aos prótons aromáticos do BINOL, enquanto na região compreendida entre 0 e 2 ppm se observa o conjunto de sinais atribuídos às ressonâncias dos prótons alquílicos do mentol. Salienta-se que os dois sinais intermédios com desvios químicos de 4,9 ppm e 4,7 ppm foram atribuídos aos prótons do grupo -OH livre do BINOL e do próton do éter na posição 1''. Os três sinais mais intensos com desvios químicos de 0,66; 0,48 e 0,33 ppm, típicos de prótons CH_3 , são atribuídos aos prótons dos grupos metilo (10'') e dos CH_3 do grupo isopropilo (8'' e 9''), todos com integração de 3.

A atribuição dos sinais do grupo mentol foram determinados com recurso à técnica bidimensional de COSY que se apresenta na Figura 2.3. No espectro COSY observam-se 3 correlações do próton 1'', que foram atribuídas às interações com cada um dos prótons 6'' (2H) e com o próton 2'' (1H) (linhas azuis). Em seguida fomos analisar quais as correlações estabelecidas pelos dois prótons 6'' e observou-se que para além de si próprio (diagonal) e do H1'' existe ainda correlação com o H ($\delta=1,97$ ppm) que foi atribuído ao H5''. Da mesma forma foi possível continuar a cadeia de correlações de modo a identificar todos os sinais atribuídos ao fragmento mentol e os seus valores de desvio químico apresentam-se na tabela 2.2.

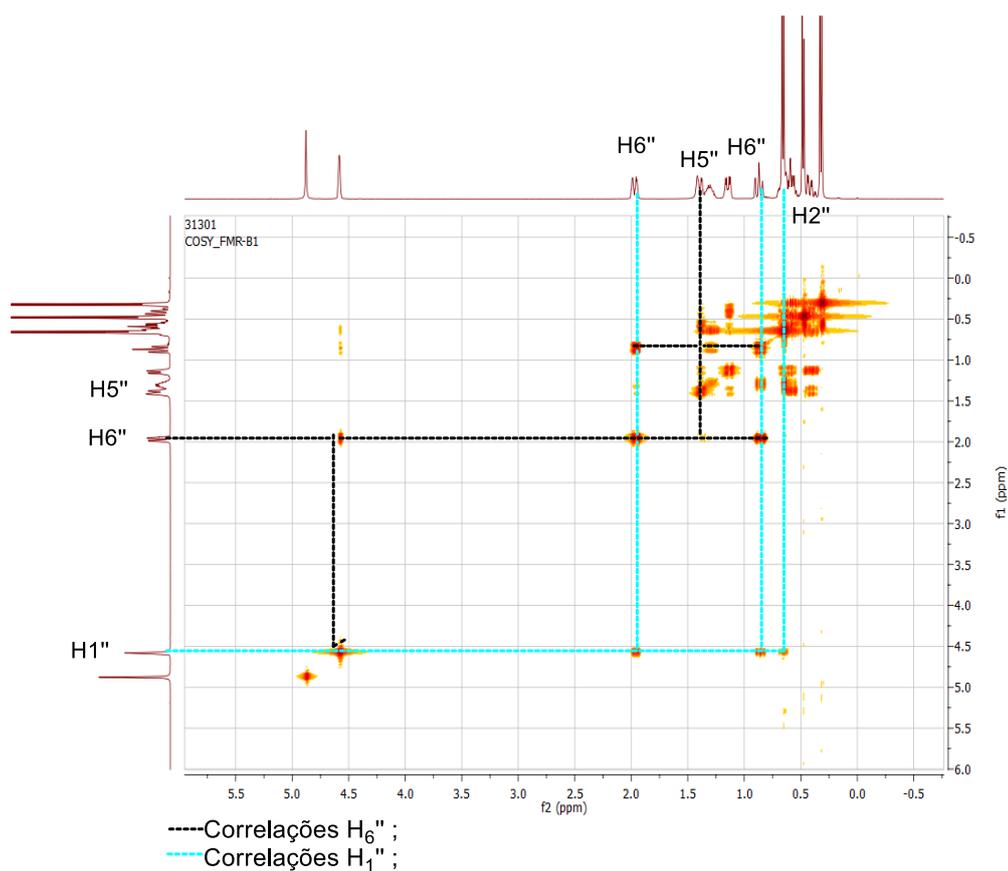


Figura 2.3- Espectro COSY de (S)-BINOL-(-)-mentol (**2.4**) (ampliação da região 0-6 ppm) de **2.4**, obtido em CDCl₃ a 25°C.

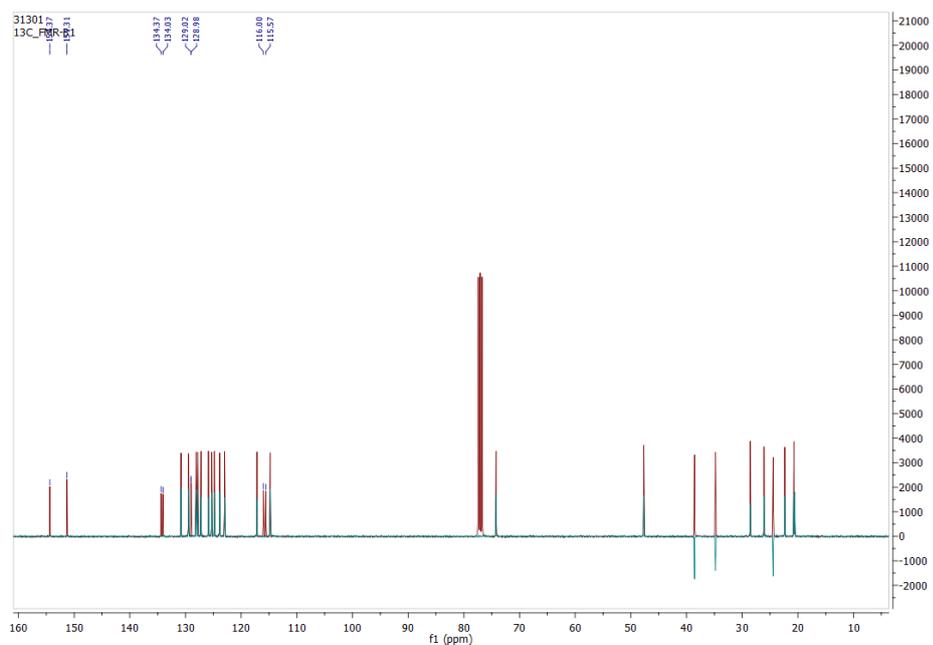


Figura 2.4- Sobreposição dos espectros de RMN ¹³C e DEPT-135 de **2.4**., obtido em CDCl₃ a 25°C.

A atribuição do desvio químico de ^{13}C foi efetuada com recurso às atribuições prévias dos desvios químicos de H do fragmento mentol (obtidas anteriormente pela técnica COSY) complementadas pelos espectros de DEPT-135 e bidimensionais de correlação C-H, HSQC. Pela técnica de DEPT identificaram-se como quaternários os carbonos 1, 2, 9, 10, 1', 2', 9' e 10' (Figura 2.4). Os sinais de DEPT-135 negativos são característicos de carbonos secundários (CH_2), logo, o espectro permite atribuir os sinais com desvios químicos de 24,3; 34,9 e 38,5 ppm aos átomos de carbono do mentol 3'', 4'' e 6'', respetivamente.

A atribuição específica de cada um deles foi efetuada com recurso a HSQC ao observar a correlação direta destes sinais de carbono com os sinais de protão já atribuídos previamente.

Como exemplo, é possível identificar os carbonos 2 e 2' através de HMBC. Como o método HMBC só observa correlações H-C de 2 e 3 ligações de distância, a única correlação dentro da gama dos carbonos aromáticos (110-160 ppm) que se observa para o protão 1'' só pode corresponder ao carbono 2, o sinal semelhante observado a 154 ppm deverá corresponder ao carbono 2', sendo que apresenta uma correlação em HMBC com o protão correspondente ao grupo OH (Figura 2.5, Figura 2.6).

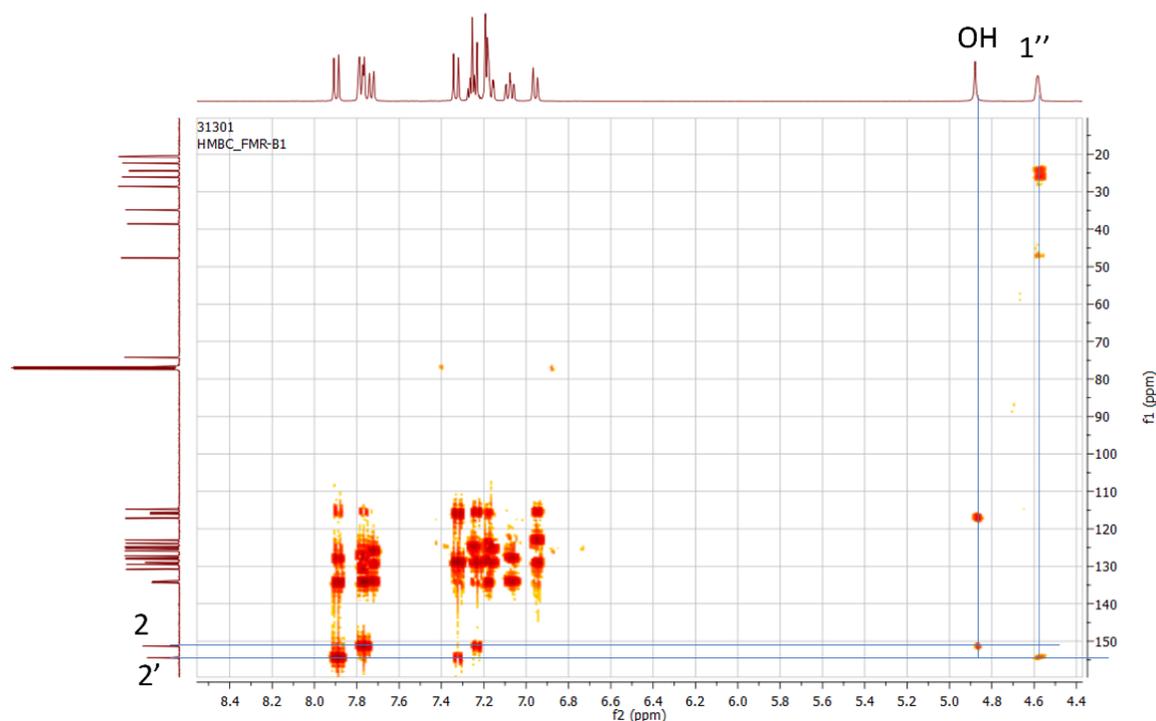


Figura 2.5- Espectro HMBC de 2.4, obtido em CDCl_3 a 25°C .

A partir destes dois sinais foi possível, com recurso a HMBC, atribuir os restantes sinais ao “saltar” de sinal a sinal dentro de cada anel do BINOL.

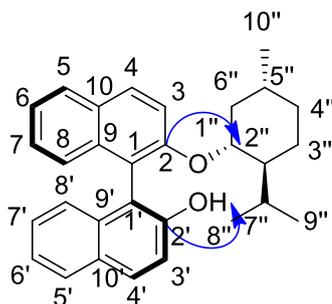


Figura 2.6- Correlações J^3 e J^2 observadas por HMBC no composto 2.4.

Tabela 2.2.- Atribuição dos sinais de RMN ^1H do composto 2.4

Posição	^1H RMN / ppm	^{13}C RMN / ppm
1''	4,58	74,2
2''	~0,65	47,5
3''	1,15; 0,4	24,3
4''	1,39; 0,59	34,9
5''	1,30	26,1
6''	1,97; 0,87	38,5
7''	0,59	28,5
8''	0,48 ou 0,33	20,6
9''	0,48 ou 0,33	20,6
10''	0,66	22,4
1	*	116,0
2	*	154,4
3	7,90	130,9
4	7,33	114,6
5	6,96	125,4
6	7,08	125,9
7	7,19	124,6
8	7,72	127,8
9	*	134,0
10	*	129,0
1'	*	115,6
2'	*	151,3
3'	7,77	129,5
4'	7,24	123,8
5'	7,16	122,8
6'	7,18	124,8
7'	7,23	117,1
8'	7,79	128,2
9'	*	134,3
10'	*	129,0

*- Carbonos quaternários.

Por último, apresenta-se o espectro de massa exata (ESI) (Figura 2.7) obtido para o isómero (*R*)-BINOL-(-)-mentol, no qual se pode observar o ião $[M+1H]^+$ com um $m/z = 425,2482$ e $[M+2H]^+$ com um $m/z = 426,2541$.

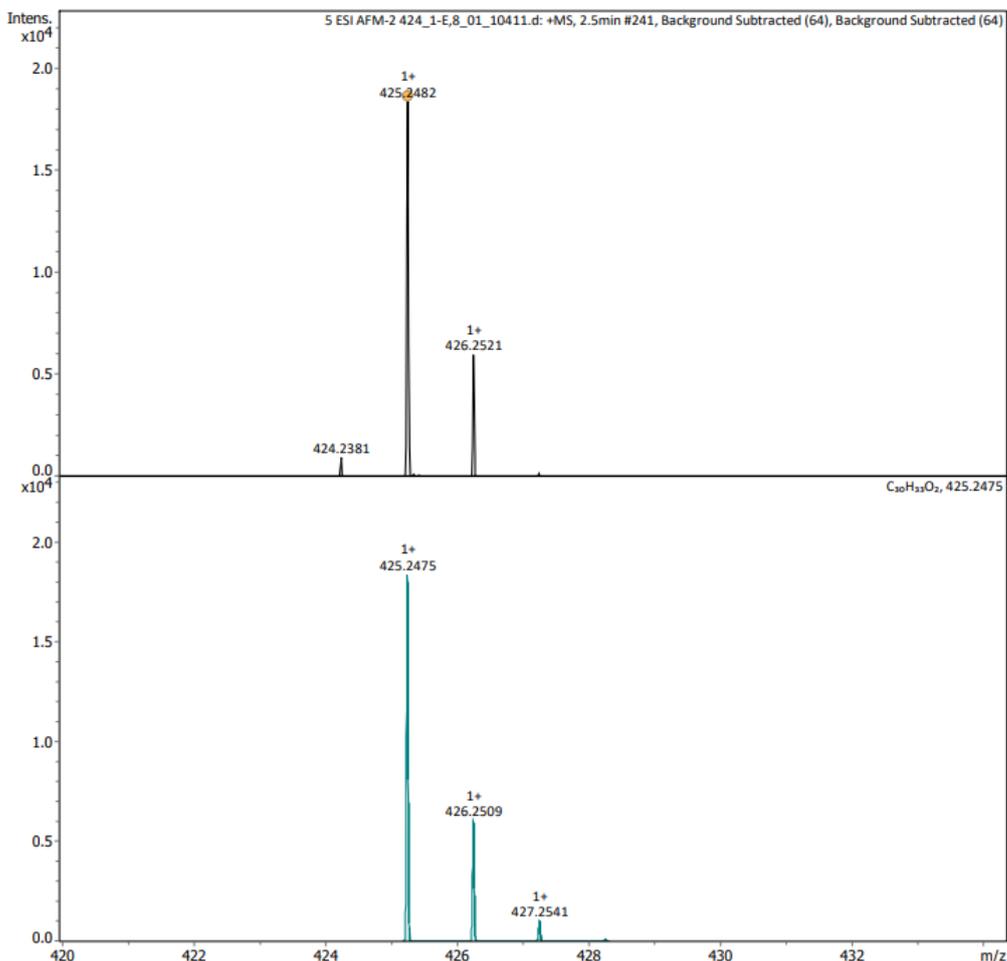


Figura 2.7- Espectro de massa ESI do BINOL monoprotetido

Foi determinada a massa exata de todos os diastereoisómeros e como seria de esperar obtêm-se os mesmos valores. Estes resultados apresentam-se no cap. 4.

Para completar a caracterização dos derivados de BINOL monoprotetidos com mentol preparados na secção anterior efetuámos estudos de cristalização em diferentes solventes. Quando se utilizou diclorometano:acetato de etilo (1:1) não se formaram monocristais com a qualidade exigida para obter o difratograma. Em seguida, utilizámos éter etílico: hexano (1:1) e foi possível obter monocristais de **2.1**, **2.3** e **2.4**. Por questões temporais não foi possível obter cristais do isómero **2.2**, adequados para efetuar os estudos de difração de raios X. Após seleção do monocristal procedeu-se à aquisição do difratograma e os parâmetros cristalográficos estão apresentados para cada uma das

amostras na Tabela 2.3 e as estruturas cristalográficas tridimensionais encontram-se na Figura 2.8 a-c

Tabela 2.3- Dados cristalográficos obtidos para os compostos **2.1**, **2.3** e **2.4**

	2.1	2.3	2.4
Fórmula empírica total	C ₆₀ H ₆₄ O ₄	C ₁₂₀ H ₁₂₈ O ₈	C ₆₀ H ₆₄ O ₄
Massa molecular total (u.m.a.)	849.11	1698.22	849.11
Temperatura (K)	296(2)	296(2)	296(2)
Comprimento de onda (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
Sistema cristalográfico	monoclínico	triclínico	monoclínico
Grupo espacial	P21	P1	P21
a (Å)	8.92(15)	8.554(19)	8.9225(4)
b (Å)	24.6(4)	10.37(2)	24.5910(11)
c (Å)	11.03(18)	27.70(6)	11.0687(5)
α (°)	90	85.20(4)	90
β (°)	94.0(3)	85.53(3)	93.8380(10)
γ (°)	90	86.37(3)	90
Volume da cel. unitária	2414(69)	2435(9)	2423.17(19)
Z	2	1	2
Densidade calc. (g/cm ³)	1.168	1.158	1.164
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0.071	0.071	0.071
F(000)	912	912	912
Metodologia de refinamento	Mín. Quad. em F ²	Mín. Quad. em F ²	Mín. Quad. em F ²
Dados/restrições/parâmetros	8528/1/580	17445/3/1158	6941/1/580
Qualidade do Ajuste (S ²)	1.027	1.094	1.081

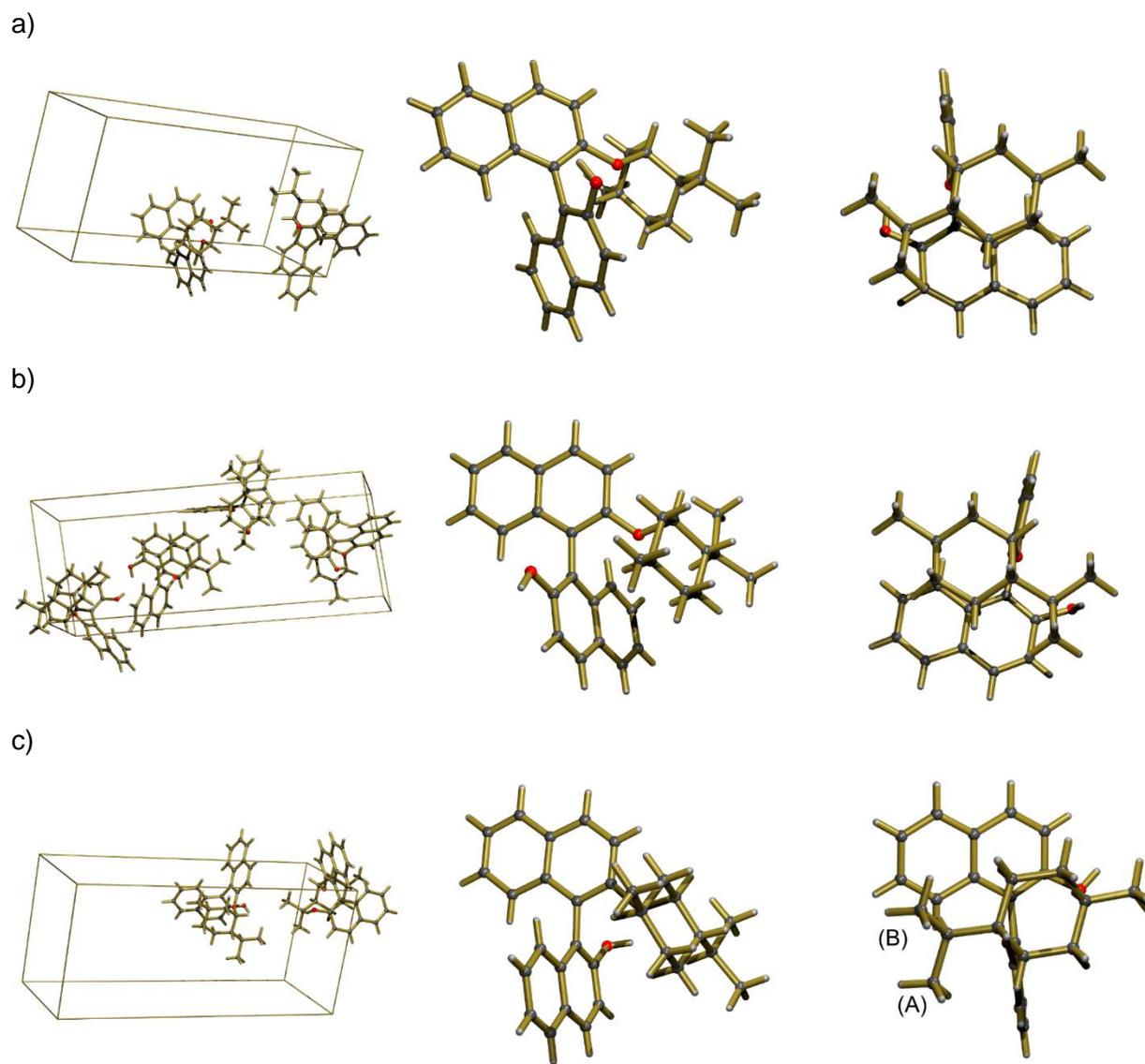


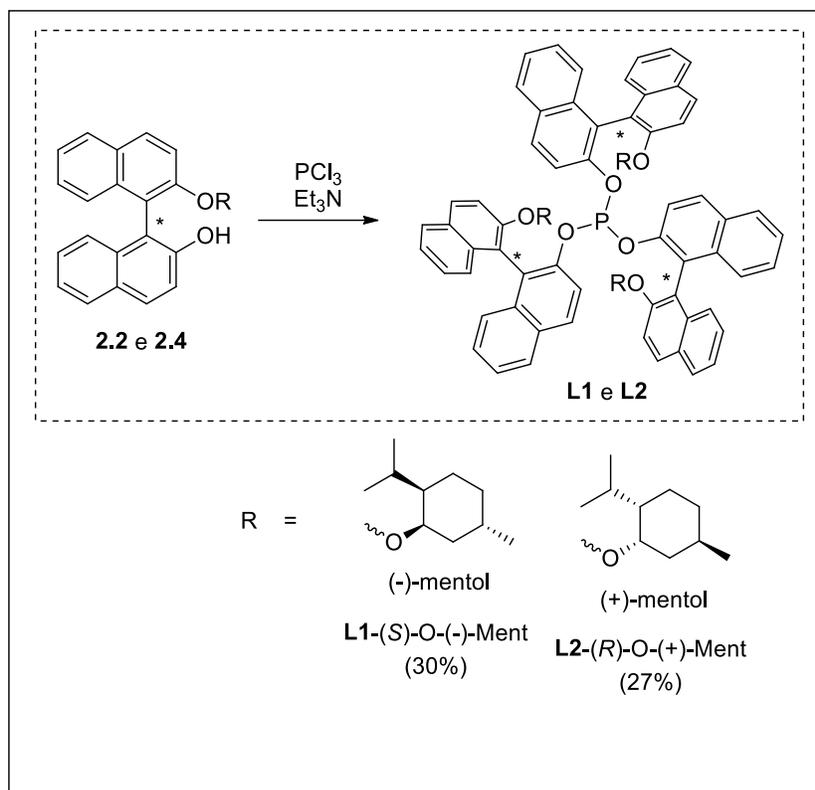
Figura 2.8- Estruturas cristalinas e unidade de célula cristalina obtidas para os compostos a) 2.1 (*S*)-BINOL-(+)-mentol, b) 2.3 (*R*)-BINOL-(-)-mentol, c) 2.4 (*S*)-BINOL-(-)-mentol

Da análise da estrutura cristalina obtida para cada par de diastereoisómeros (**2.1** e **2.4**) foi possível interpretar as diferenças observadas nos desvios químicos dos prótons de cada grupo metilo no isopropilo (0,33 e 0,48 ppm). Se analisarmos as posições dos grupos CH₃ do isopropilo no diastereoisómero **2.4** relativamente ao anel aromático do BINOL observa-se claramente que um dos grupos CH₃ (A) está claramente fora da corrente de anel gerada no aromático ($\delta= 0,33$) enquanto que o outro grupo metilo (B) fica sob a influência da corrente de anel do aromático e apresenta um desvio químico maior ($\delta= 0,48$).

Com as estruturas tridimensionais obtidas foi possível analisar a quiralidade de cada carbono quiral do fragmento do mentol e a quiralidade axial do BINOL. Observa-se que a quiralidade axial do BINOL não é alterada pela reação de monoproteção. Contudo, como seria expectável, no mentol a quiralidade dos carbonos 2 e 5 não sofreu alteração enquanto que a quiralidade do carbono 1 sofreu uma inversão. Este estudo cristalográfico corrobora que o mecanismo proposto para a reação de *Mitsunobu* (Esquema 2.3) ocorre *via* substituição nucleofílica bimolecular S_N2.

2.1.2 Síntese de monofosfitos

Sendo um dos principais objetivos desta tese desenvolver métodos de síntese de monofosfitos derivados do BINOL incorporando na sua estrutura a unidade de (+) e (-) mentol os estudos prosseguiram com a otimização de métodos da síntese de *tris*-BINOL-mentol monofosfitos. Por questões de tempo selecionaram-se apenas os dois ligandos que formam um par de enantiómeros. Esta experiência foi realizada através da reação entre cada um dos derivados de éter de BINOL monoprotetidos com PCl₃, usando trietilamina como base e como solvente da reação (Esquema 2.4).⁶⁻⁸



Esquema 2.4- Síntese dos monofosfitos L1 e L2

Num procedimento geral, o BINOL monoprottegido selecionado (**2.2** ou **2.4**) previamente seco azeotropicamente com tolueno, foi dissolvido em trietilamina seca e a reação foi colocada em atmosfera inerte. Antes da adição lenta de PCl_3 a solução foi arrefecida à temperatura de $0\text{ }^\circ\text{C}$, e em seguida, e a mistura foi deixada em agitação durante 5h. O progresso reacional foi acompanhado por análise de TLC e espectroscopia de RMN de ^{31}P através de alíquotas retiradas da mistura reacional. Quando foi observado o aparecimento de um sinal único de RMN ^{31}P entre 131-136 ppm (típico de monofosfitos arílicos) em simultâneo com o desaparecimento do sinal a 219 ppm típico da ressonância do ^{31}P do PCl_3 , a reação é imediatamente terminada e o solvente é evaporado. O crude resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica utilizando diclorometano:hexano (1:1) como eluentes. Após evaporação do solvente os fosfitos designados por **L1** (Figura 2.9a) e **L2** (Figura 2.9b) foram recristalizados utilizando éter dietílico/*n*-hexano como solventes. Salienta-se que todas estas operações foram efetuadas em rigorosa atmosfera de argon.

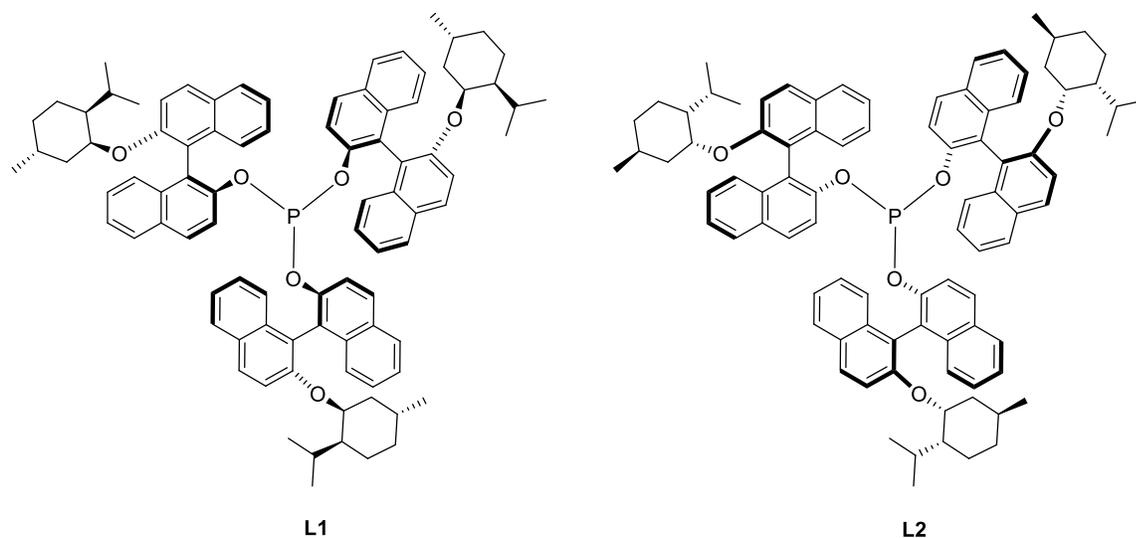


Figura 2.9- a) L1 = (S)-BINOL-(-)-Mentol b) L2 = (R)-BINOL-(+)-Mentol.

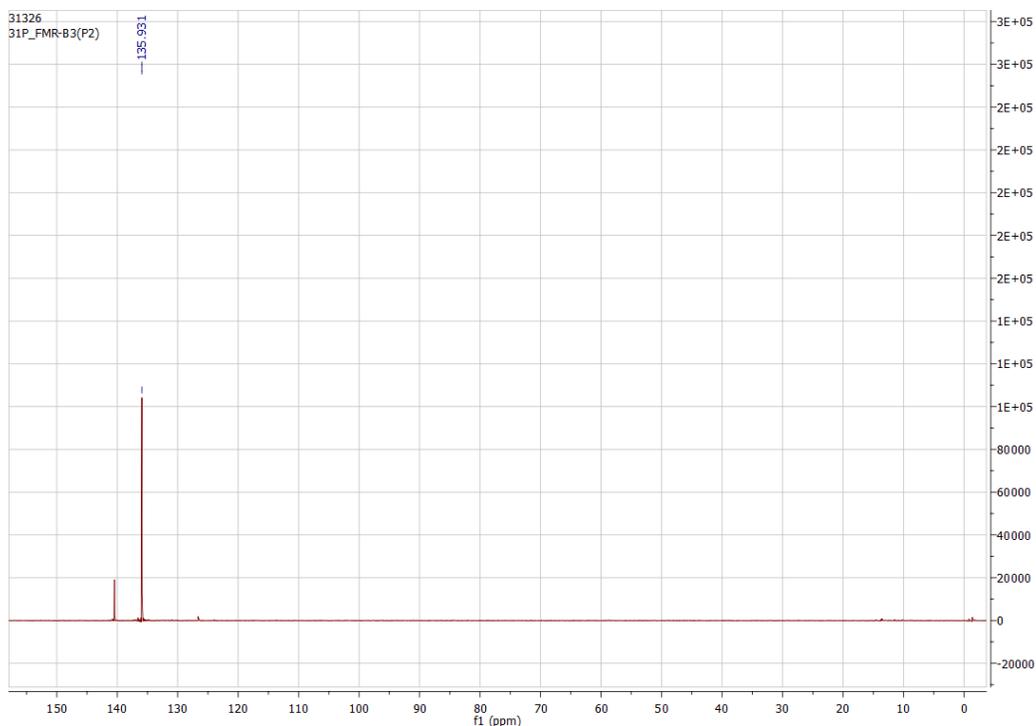


Figura 2.10- Espectro de RMN ³¹P do fosfito L1.

No espectro de RMN ³¹P obtido para o fosfito **L1** observa-se um singuleto a $\delta = 135$ ppm, típico da ressonância do fósforo em ligandos do tipo fosfito, que comprova a formação do composto desejado com elevado grau de pureza. Observa-se ainda um sinal minoritário a $\delta = 140$ ppm, atribuído a uma espécie mono-clorofosfito ($\text{ClP}(\text{OR})_2$), formada como subproduto

minoritário (Figura 2.10). Também foi realizado o espectro de RMN de ^1H do fosfito **L1** (Figura 2.11), no qual foi possível observar o desaparecimento do pico atribuído ao próton do grupo hidroxilo livre do BINOL monoprottegido a $\delta = 4,8$ ppm, o que confirma a formação da ligação O – P.

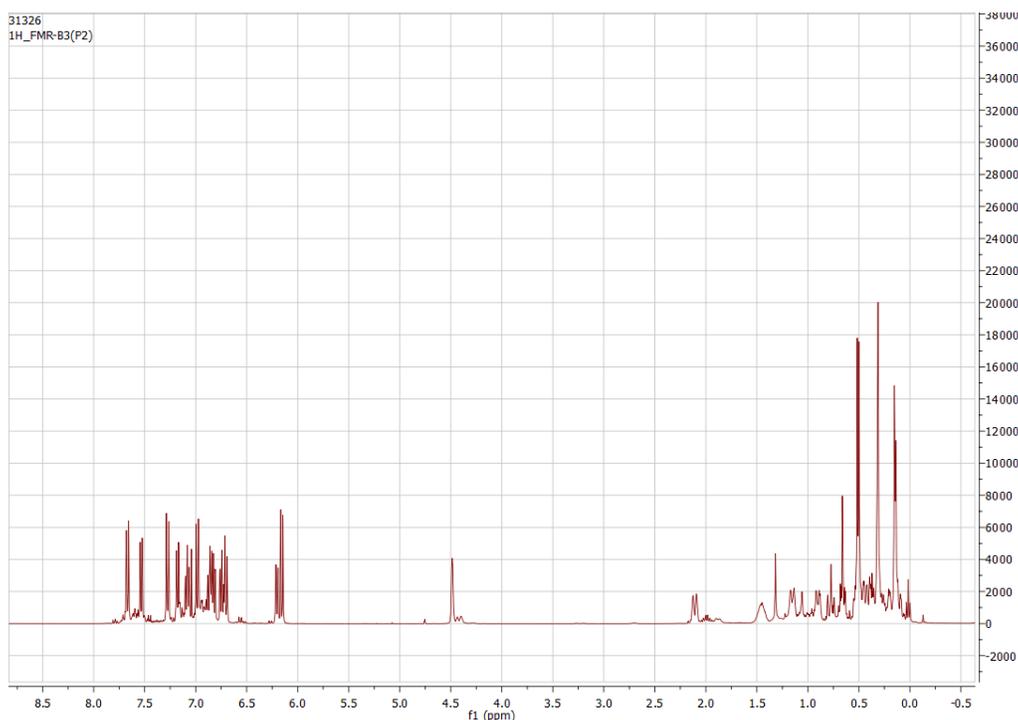


Figura 2.11- Espectro RMN ^1H do fosfito **L1**.

De modo a confirmar a complexação dos fosfitos sintetizados com $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ para preparar os catalisadores utilizados na reação de hidroformilação, descrito no cap. 3, foi realizada uma experiência de RMN ^{31}P . Em primeiro lugar foi repetido o espectro de RMN ^{31}P do fosfito isolado para confirmar que o desvio químico base do fosfito (135 ppm) se mantinha inalterado (Figura 2.12a).

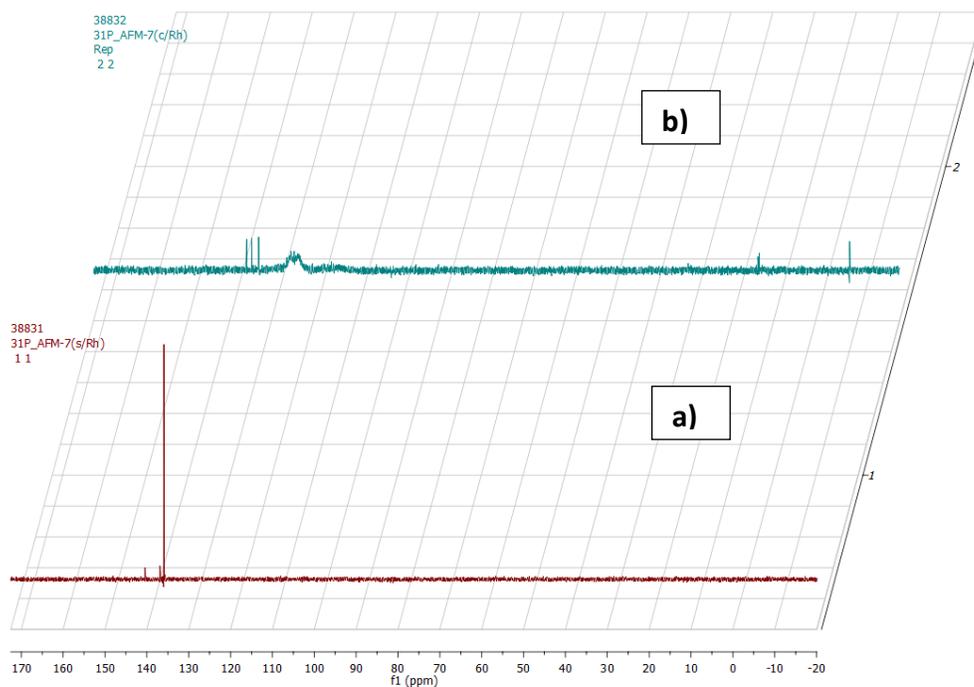


Figura 2.12-a) Espectro de RMN ^{31}P do fosfito **L2**; **b)** Espectro RMN de ^{31}P do complexo Rh/**L2**

De seguida, colocaram-se quantidades equimolares do fosfito (**L2**) e de $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ num tubo de Schlenk e realizou-se uma purga com vácuo/árgon (3x) deixando o tubo em árgon. Ao tubo foi adicionado clorofórmio deuterado e a mistura permaneceu sob agitação durante 1h. Após este tempo foi registado novo espectro de RMN ^{31}P e observou-se um forte alargamento do sinal do fósforo. (Figura 2.12b). Contudo, quando da mesma amostra se registou o espectro de ^1H os sinais de ^1H RMN surgiram com os desvios químicos esperados e sem alargamento (Figura 2.13).

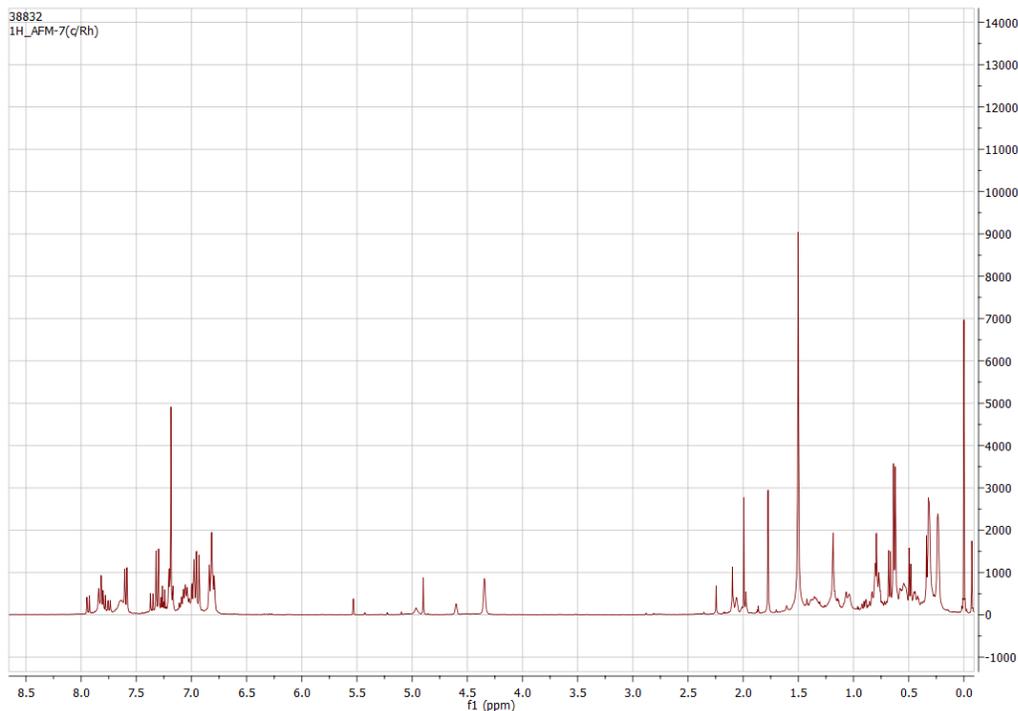


Figura 2.13- Espectro de RMN ^1H do fosfito **L2** após reagir 1h com $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$.

Destes resultados espectroscópicos concluiu-se que ocorreu a formação do complexo $\text{Rh}/\text{L2}$, devido ao desaparecimento do sinal típico do fosfito livre a $\delta = 135$ ppm e ao aparecimento do duplete largo a $\delta = 120$ ppm com uma constante de acoplamento Rh-P de aproximadamente 290 Hz, valor típico destes complexos.⁹ Observam-se ainda alguns pequenos sinais que podem ser atribuídos a resíduos de fosfito hidrolisado e/ou oxidado. Este alargamento de sinal pode ser atribuído ao tamanho elevado do fosfito em torno do átomo de fósforo que provoca uma diminuição do tempo de relaxação.^{10, 11} Esta interpretação foi corroborada pela análise do FID (decaimento livre de indução do inglês *free induction decay*) onde se observa um tempo de relaxação muito curto, de apenas 0,003 s (Figura 2.14).

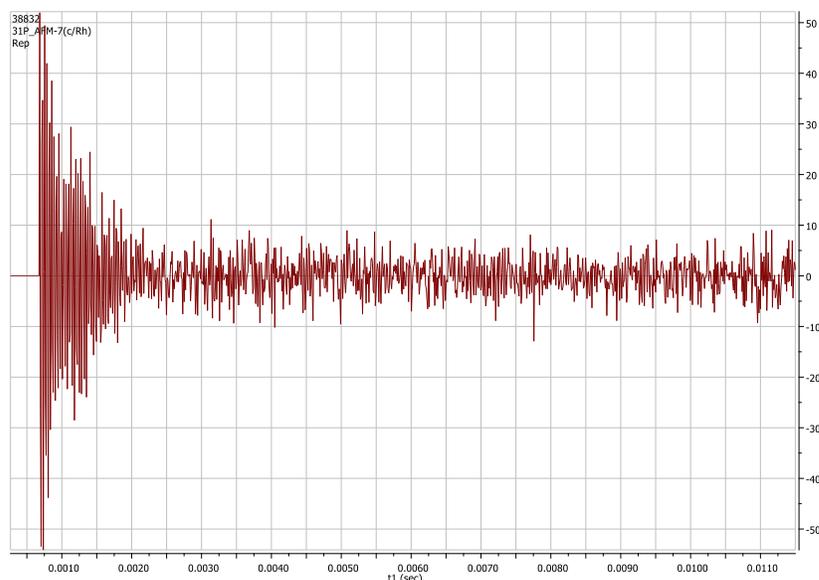


Figura 2.14 FID de RMN ^{31}P do complexo Rh/**L2** com um tempo de relaxação de 0,003 s.

Adicionalmente foi realizada uma experiência de complexação de $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ com um fosfito menos volumoso $\text{P}(\text{BINOL-benzilóxi})_3$ ($\text{P}(\text{BINOL-OBn})_3$) nas condições descritas anteriormente. Após registo do RMN de ^{31}P observou-se o aparecimento de um duplete, agora de sinais finos e com uma constante de acoplamento Rh-P inequívoca de 290 Hz, semelhante à obtida com o fosfito **L2**. Este resultado comprova a formação do complexo $\text{Rh}/\text{P}(\text{BINOL-Bz})_3$. (Figura 2.15a).

O FID obtido nesta experiência de RMN apresenta um tempo de relaxação de 0,3s (Figura 2.15b) que é cem vezes superior ao obtido com o complexo **Rh/L2** e que teve como consequência a observação de um duplete bem definido em oposição ao sinal obtido com o **Rh/L2**.

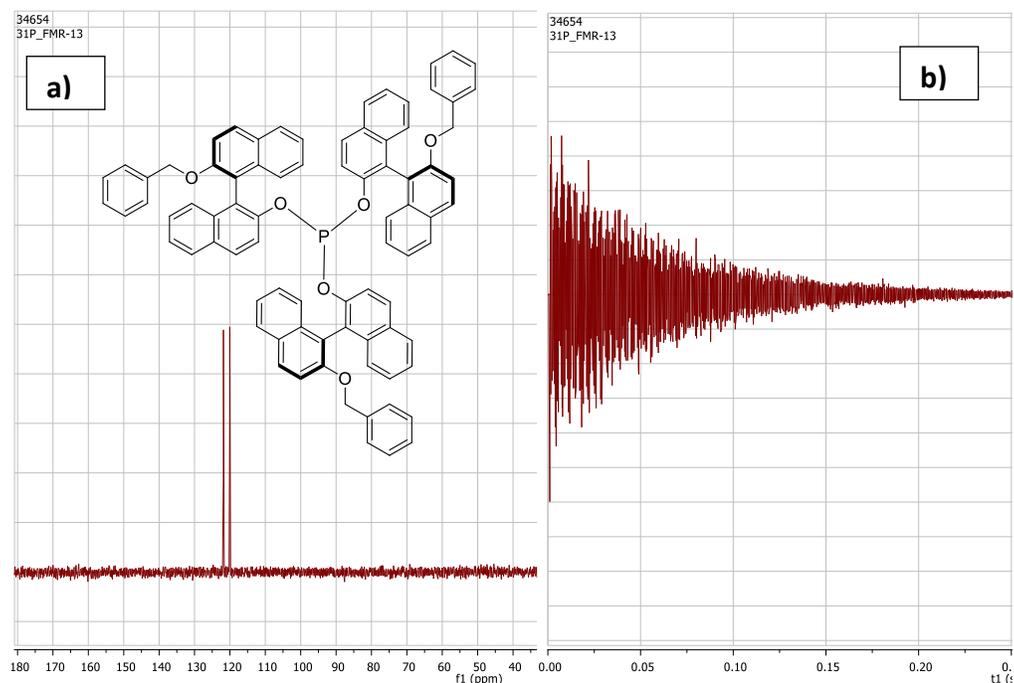


Figura 2.15- a) Espetro de RMN ^{31}P do complexo formado entre o BINOL-Bz com $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ 1:1; b) FID da mesma experiência de RMN ^{31}P onde se observa um tempo de relaxação de 0,3 s.

Os estudos de ^{31}P RMN em solução de reações de complexação evidenciou que o complexo de $\text{Rh}/\text{L2}$ possui um elevado impedimento estereoquímico em torno do átomo fósforo (que resulta num muito baixo tempo de relaxação), o que certamente irá influenciar a sua atividade catalítica tal como será discutido no Cap. 3.

2.2 Síntese de uma metaloftalocianina de alumínio

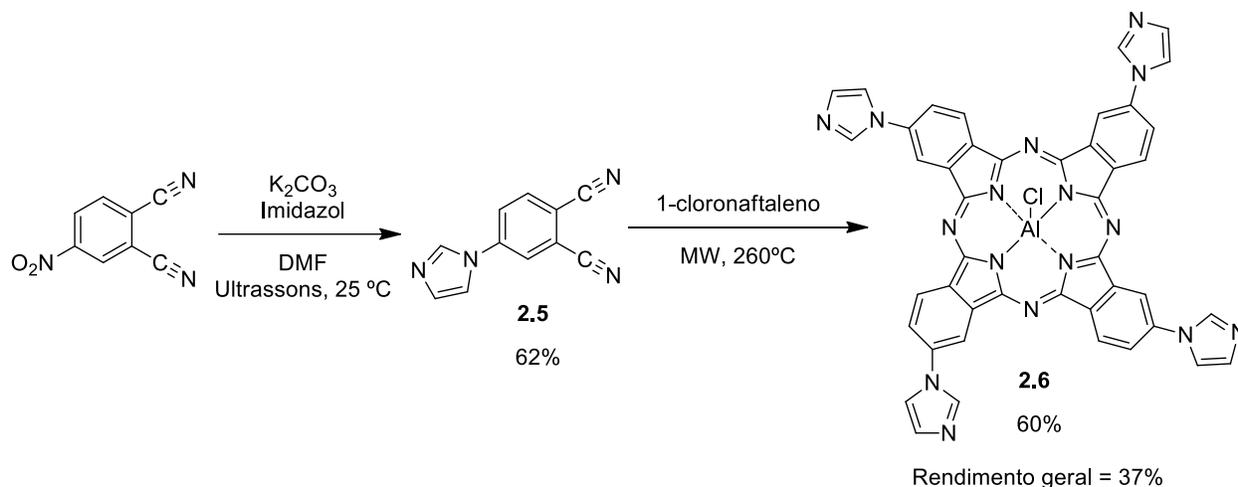
Com o objetivo de promover reações de hidroformilação/acetalização sequenciais, foi sintetizado um catalisador do tipo ftalocianina de alumínio para ser utilizado como catalisador do tipo ácido de Lewis no processo de acetalização (Cap 3).

Em primeiro lugar, foi sintetizado o precursor ftalonitrilo, seguindo modificações a um procedimento previamente otimizado no grupo.^{12,13}

Numa experiência modelo, dissolveu-se 4-nitroftalonitrilo com um excesso de K_2CO_3 em dimetilformamida (DMF) e seguidamente foi adicionado imidazol. A mistura reacional foi, de seguida, colocada em agitação num banho de ultrassons a $25\text{ }^\circ\text{C}$, durante 9 h. Após este tempo,

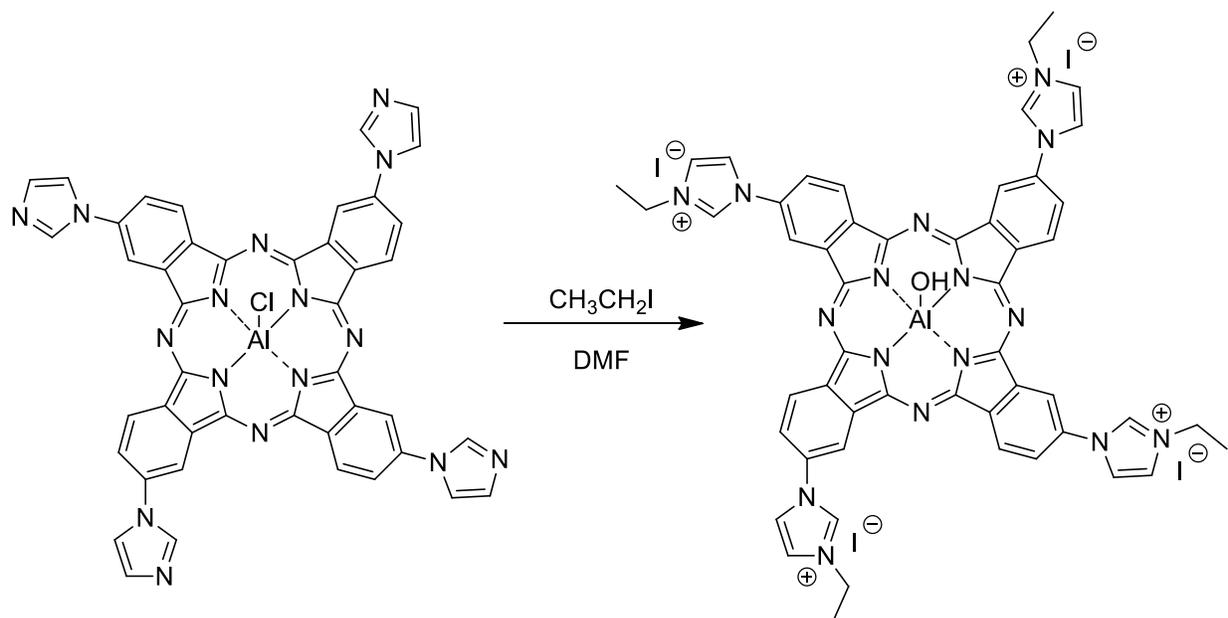
a mistura foi filtrada para retirar o K_2CO_3 . De seguida, a mistura reacional foi adicionada a uma mistura de água e gelo (~200 ml) até se observar a formação de um precipitado branco. O precipitado foi filtrado e lavado com água e seco a 80 °C numa estufa durante 12 h, sendo que o 4-imidazolil-ftalonitrilo (**2.5**) foi isolado com rendimento de 62%.

Os estudos prosseguiram com a síntese do complexo de alumínio da respetiva ftalocianina através da reação de ciclotetramerização do ftalonitrilo **2.5** na presença de cloreto de alumínio, utilizando 1-cloronaftaleno como solvente. A reação foi efetuada a 260 °C, sob irradiação de microondas (200 W) durante 1 h. Após este tempo a ftalocianina **2.6** foi isolada por precipitação através da adição de diclorometano. O precipitado foi purificado por lavagem com acetona, água e diclorometano, tendo-se obtido a tetra-imidazoil-ftalocianina de alumínio (**2.6**) com um rendimento de 60% (Esquema 2.5).



Esquema 2.5- Síntese da metaloftalocianina **2.6**.

De seguida, tendo em vista o aumento da acidez de Lewis do átomo de alumínio central, procedeu-se à cationização da ftalocianina **2.6**, através de uma reação de substituição nucleofílica com excesso de iodoetano em DMF a 80 °C, durante 48h. Após este período, o isolamento da ftalocianina tetra-imidazolil catiónica **2.7** foi efetuado por precipitação direta da mistura reacional através da adição de diclorometano. A ftalocianina tetra-imidazolil catiónica de alumínio **2.7** foi isolada com um rendimento de 82% (Esquema 2.6).



Esquema 2.6- Síntese da ftalocianina catiónica 2.7 (CAT2).

2.3 Conclusões

Em suma, neste capítulo, apresentam-se os estudos da síntese de dois monofosfitos quirais volumosos com simetria C₃, derivados de BINOL e mentol e de uma metaloftalocianina de alumínio, com o objetivo de obter catalisadores para promover reações de hidroformilação, acetalização e de hidroformilação/acetalização sequencial.

A síntese dos monofosfitos foi realizada em dois passos: i) a mono-eterificação de (R) ou (S)-BINOL *via* reação de Mitsunobu, utilizando (+) e (-)-mentol como álcoois. Como esperado, o elevado impedimento estérico em torno do grupo hidroxilo do álcool secundário influenciou a velocidade da reação, sendo estas bastantes lentas e os rendimentos isolados na ordem de 17-27%. A completa caracterização dos derivados BINOL-monoéter foi efetuada com recurso a técnicas de RMN bidimensional que permitiu efetuar a completa atribuição de todos os sinais dos espectros de RMN ¹H e ¹³C. A escolha criteriosa do solvente permitiu ainda obter monocristais e, conseqüentemente, a análise por difração de raio-X de **2.1**, **2.3** e **2.4** o que permitiu corroborar a estereoquímica destes ligandos.

De seguida efetuou-se a fosforilação dos derivados BINOL mono-éter **2.2** e **2.4** com tricloreto de fósforo, na presença de trietilamina como base e solvente de reação, que permitiu obter os monofosfitos **L1** e **L2** com rendimentos de 30% e 27% respetivamente.

Foi também sintetizada uma metaloftalocianina catiônica de alumínio, através de uma estratégia sintética que incluiu 3 passos: a síntese do ftalonitrilo, seguida de ciclotetramerização usando $AlCl_3$ como *template* e finalmente a cationização dos átomos de azoto do anel de imidazol, através de uma reação S_N2 com iodoetano. O complexo metálico com características de ácido de Lewis foi sintetizado com um rendimento isolado global de 37%, que está de acordo com o descrito na literatura¹².

Todos os compostos foram caracterizados por técnicas de RMN 1H , RMN ^{13}C , RMN ^{31}P (no caso dos ligandos de fósforo), espectroscopia de UV-vis e espectrometria de massa que permitiram comprovar o seu elevado grau de pureza.

2.4 Referências

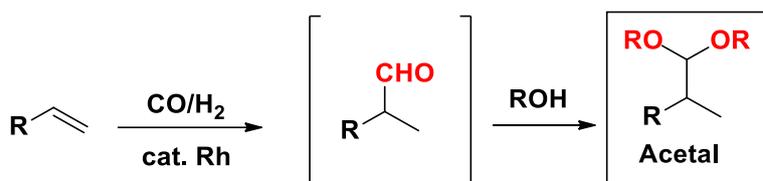
1. A. Gual, C. Godard, V. de la Fuente and S. Castillón, in *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, 2012, pp. 81–131.
2. M. Takahashi and K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 3125–3130.
- 3 D. Camp and I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3045–3049.
- 4 D. Camp and I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3049–3054.
- 5 D. Camp and I. Jenkins, *Aust. J. Chem.*, 1992, **45**, 47–55.
- 6 P. W. N. M. van Leeuwen and C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.*, 1983, **258**, 343–350.
- 7 R. M. B. Carrilho, A. R. Abreu, G. Petöcz, J. C. Bayón, M. J. S. M. Moreno, L. Kollár and M. M. Pereira, *Chem. Lett.*, 2009, **38**, 844–845.
- 8 R. M. B. Carrilho, A. C. B. Neves, M. A. O. Loureno, A. R. Abreu, M. T. S. Rosado, P. E. Abreu, M. E. S. Eusébio, L. Kollár, J. C. Bayón and M. M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, 2012, **698**, 28–34.
- 9 W. Simanko, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, A. M. Trzeciak and J. J. Ziolkowski, *J. Organomet. Chem.*, 2000, **602**, 59–64.
- 10 K. T. Dayie, *Int. J. Mol. Sci.*, 2008, **9**, 1214–1240.
- 11 J. Keeler, *Understanding NMR Spectroscopy*, 2006.
- 12 A. C. S. Gonzalez, A. P. Felgueiras, R. T. Aroso, R. M. B. Carrilho and M. M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, 2021, **950**, 121979.
- 13 A. C. S. Gonzalez, L. Damas, R. T. Aroso, V. A. Tomé, L. D. Dias, J. Pina, R. M. B. Carrilho and M. M. Pereira, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 2020, **24**, 947–958.

CAPÍTULO 3

Reações Sequenciais de Hidroformilação/Acetalização

Tal como referido no Capítulo 1, o desenvolvimento de processos catalíticos sustentáveis envolvendo reações sequenciais¹ é um tema de grande interesse na comunidade científica atual devido à crescente necessidade da diminuição do impacto ambiental negativo resultante dos processos químicos. De entre as múltiplas estratégias descritas na literatura de processos químicos sequenciais, salientam-se aqueles que têm a hidroformilação de olefinas como reação central, pois esta reação permite obter aldeídos que são relevantes intermediários usados em síntese química, devido à sua elevada versatilidade enquanto reagentes.

Em particular, as reações sequenciais de hidroformilação/acetalização (Esquema 3.1), são importantes por permitirem sintetizar acetais diretamente a partir de olefinas. Estes produtos podem ser de elevado interesse industrial nomeadamente, nas indústrias farmacêutica, de cosméticos, fragrâncias, alimentar, entre outras.^{2,3,4}



Esquema 3.1 - Reação sequencial de hidroformilação/acetalização

Para aumentar a gama dos produtos recorrendo a processos sequenciais centrados na hidroformilação, neste capítulo são apresentados os estudos de otimização da reação de hidroformilação/acetalização, tendo-se selecionado o 1-octeno como substrato modelo de uma olefina alquílica terminal, e o estireno como olefina arílica terminal. Tendo também como objetivo aumentar a sustentabilidade do processo, neste capítulo descreve-se ainda a otimização de processos de síntese de acetais a partir do crude de reação de hidroformilação, recorrendo a sistemas de fluxo contínuo, usando catalisadores heterogéneos reutilizáveis.

3.1 Hidroformilação/acetalização de 1-octeno

Os estudos iniciaram-se com a otimização das condições de reação de hidroformilação, usando o 1-octeno como substrato modelo. Considerando que num processo sequencial, a seletividade (químio- e regioseletividade) é um dos principais requisitos a ter em conta e sabendo que complexos de ródio/difosfina com bite angle elevado (superior a 100°) do tipo xantphos⁵ (Figura 3.1) conduzem a elevada regioselectividade para o produto linear, selecionou-se o sistema catalítico Rh/xantphos como modelo deste estudo.

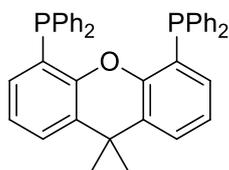
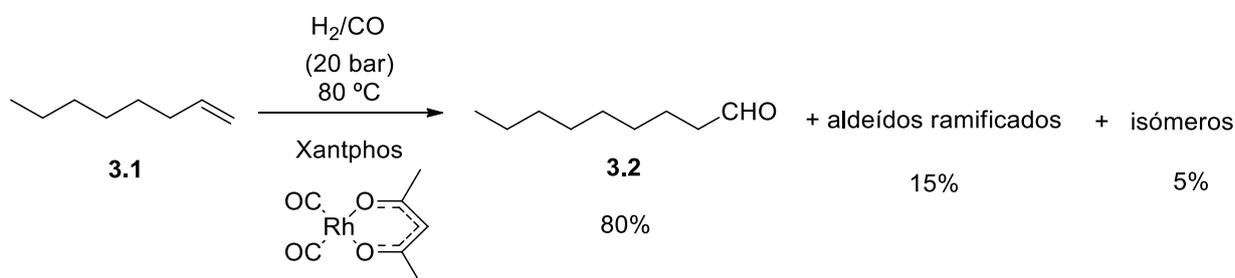


Figura 3.1 - Estrutura da difosfina xantphos.

Numa reação típica, seguindo as condições descritas na literatura⁶ foi colocado o precursor catalítico na forma de $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ e a xantphos ($\text{P}:\text{Rh}=2,5$) num copo de vidro que, por sua vez, foi colocado dentro de um reator de alta pressão. Este foi colocado sob vácuo e foi-lhe adicionado metade da quantidade de solvente (tolueno), *via* cânula. Em seguida, a temperatura foi aumentada até 80°C e introduziu-se o 1-octeno ($\text{Rh}:\text{S} = 150$) e o restante solvente (total = 10 ml) também *via* cânula. Posteriormente, o reator foi pressurizado com o gás de síntese (CO/H_2 1:1) até se atingir uma pressão de 20 bar e este permaneceu durante 12 h sob agitação, a pressão e temperatura constantes. Após este período foi retirada uma amostra e, após análise por GC, obteve-se a relação de produtos apresentada no Esquema 3.2.



Esquema 3.2 – Reação de hidroformilação de 1-octeno com o catalisador Rh/xantphos.

(Substrato = 3 mmol; Precursor = $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$; $\text{S}/\text{Rh}/\text{L} = 150/1/2,5$; 10 ml de tolueno; $\text{P}(\text{CO}/\text{H}_2$ 1:1) = 20 bar; $T = 80^\circ\text{C}$; $t = 12$ h).

Observou-se que, nestas condições, ocorreu conversão completa após 12 h, tendo-se obtido o aldeído linear como produto maioritário (80%), e ainda aldeídos ramificados (15%) e isómeros da olefina inicial (5%).

Tendo como principal objetivo realizar a reação de hidroformilação/acetalização de forma sequencial, seguiram-se os estudos de avaliação dos catalisadores para a reação de acetalização do nonanal **3.2**, o produto principal da reação anterior. Sabendo que a síntese de acetais requer a ativação do grupo carbonilo com catalisadores ácidos, foram selecionados diferentes ácidos de Lewis por apresentarem a vantagem de a reação poder ocorrer em meio anidro, evitando a consequente a hidrólise dos acetais formados. Assim, procedeu-se à avaliação do efeito de duas metalofalocianinas (In-Pc = **CAT1** e Al-Pc = **CAT2**) e de dois sais inorgânicos (AlCl_3 = **CAT3**, FeCl_3 = **CAT4**) como catalisadores do tipo ácido de Lewis na reação de acetalização do nonanal (Figura 3.2). A ftalocianina **CAT2** foi previamente sintetizada no decurso do trabalho experimental (descrição no Capítulo 2, secção 2.2), enquanto o **CAT1** foi disponibilizado pelo grupo de investigação. Os sais **CAT3** e **CAT4** foram adquiridos comercialmente.

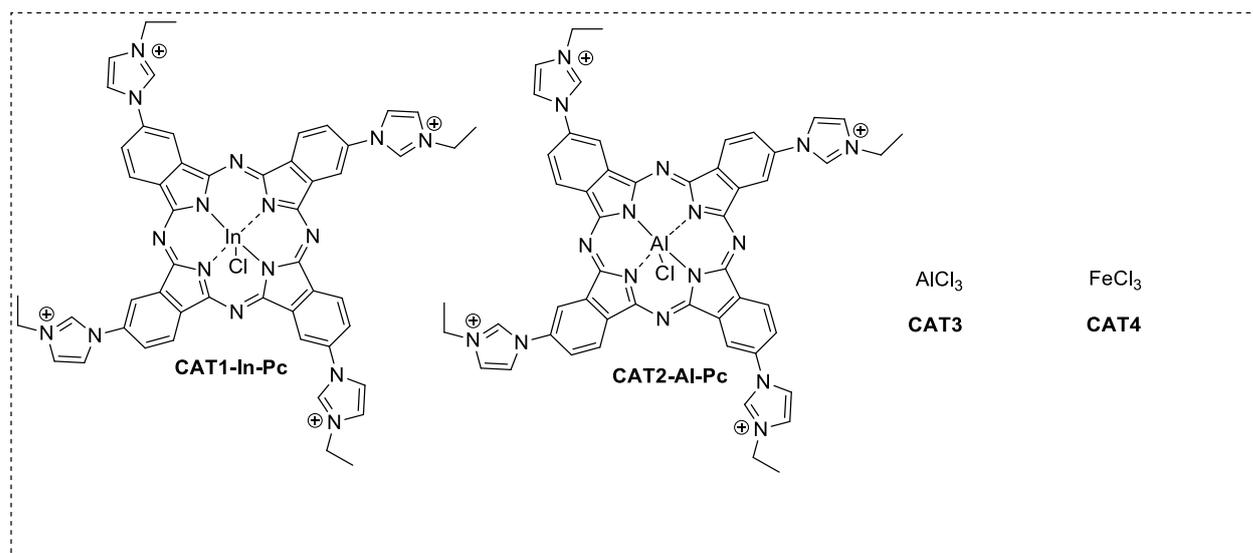


Figura 3.2 – Estruturas dos catalisadores avaliados na otimização da reação de acetalização do nonanal.

Numa experiência modelo, o aldeído e o catalisador pretendido foram dissolvidos em metanol, e colocados a 80 °C com agitação magnética, durante 24 horas. Para calcular a conversão e seletividade para acetais, retirou-se uma alíquota da mistura reacional que foi analisada por cromatografia gasosa (GC). Os resultados obtidos encontram-se apresentados na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 – Efeito do catalisador ácido de Lewis na reação de acetalização do nonanal.^a

CCCCCCCCC=O (3.2) $\xrightarrow[\text{MeOH}]{80\text{ }^\circ\text{C}}$ CCCCCCCCC(OC)OC (3.3)
 CAT1 - CAT5

Entrada	Catalisador (Ác. Lewis)	Conv. (%)	Químio. (%)
1	CAT1 (In-Pc)	57	100
2	CAT2 (Al-Pc)	94	100
3	CAT3 (AlCl₃)	96	100
4	CAT4 (FeCl₃)	98	51
5	CAT5 (Amberlite IR-120)*	83	100

^a **Condições de reação:** 1,16 mmol de 1-octeno; 0,0039 mmol catalisador; S/CAT = 300; 10 mL MeOH; T = 80 °C; t = 24h. *m = 25% w/w de catalisador em relação ao substrato

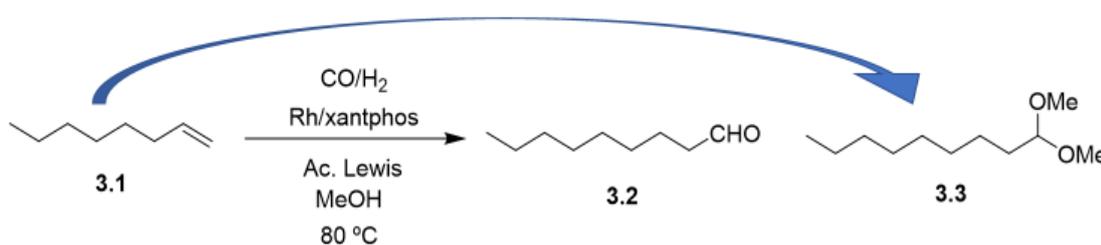
Em primeiro lugar, foi avaliado o efeito do metal central na atividade dos catalisadores do tipo metaloftalocianina. Com o catalisador **CAT1 (In-Pc)**, um complexo metálico de índio(III) de iodeto de 2(3),9(10),16(17),23(24)-tetraquis(3-etil-1 H-imidazol-1-il) ftalocianato, obteve-se uma conversão de apenas 57% em 24 h, com seletividade de 100% para a formação de acetais (Tabela 3.1, entrada 1). Efetuando a reação nas mesmas condições, mas usando o catalisador **CAT2 (Al-Pc)**, um complexo de Al(III) da mesma ftalocianina, observou-se uma conversão de 94%, também com 100% de quimiosseletividade para a formação de acetais (Tabela 3.1, entrada 2). A conversão significativamente mais elevada do que aquela obtida com o complexo de índio pode ser interpretada com base na maior acidez de Lewis do alumínio relativamente ao índio.⁷ A análise crítica destes resultados levou-nos a selecionar o **CAT2 (Al-Pc)**, entre os catalisadores do tipo metaloftalocianina, como potencial catalisador para as reações sequenciais de hidroformilação/acetalização por ser menos tóxico e de síntese mais fácil.

De seguida avaliou-se a atividade catalítica de dois sais inorgânicos, o tricloreto de alumínio (**CAT3**) e o tricloreto de ferro (**CAT4**) na reação de acetalização do nonanal com metanol. A reação realizada na presença de **CAT3** conduziu a uma conversão de 96%, com uma quimiosseletividade de 100% para acetais (Tabela 3.1, entrada 3). Finalmente, quando a reação foi realizada com o **CAT4** obteve-se também conversão quase completa (98%) mas com uma quimiosseletividade para acetais de apenas 51% (Tabela 3.1, entrada 4). Da análise dos produtos desta reação feita por GC, observou-se uma elevada formação de produtos secundários não identificados. É de notar que, no início da reação, o catalisador se encontrava solúvel em metanol, formando uma solução amarela, mas, após a reação, observou-se a formação de um precipitado castanho-escuro, o que poderá indicar a formação de hidróxidos de ferro.

Destes resultados, pode concluir-se que os catalisadores de alumínio (III), tanto o complexo metálico de ftalocianina Al-Pc (**CAT2**), como o sal inorgânico AlCl_3 (**CAT3**), foram os catalisadores mais ativos e seletivos para promover a reação de acetalização do nonanal. Então, os estudos prosseguiram com a otimização da reação sequencial de hidroformilação/acetalização “one-pot” (um só passo no mesmo vaso reacional), utilizando estes ácidos de Lewis como catalisadores do passo da acetalização

Numa experiência modelo, foi colocado dentro do reator o precursor de ródio ($\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$), a xantphos e um dos dois catalisadores do tipo ácido de Lewis, selecionados anteriormente. Em seguida, injetou-se metade da quantidade de solvente (metanol) e procedeu-se ao aquecimento até 80 °C, sob pressão de 20 bar de CO/H_2 . Quando se atingiu esta temperatura, o reator foi colocado em vácuo e o 1-octeno foi introduzido por cânula em conjunto com o restante solvente/reagente, o reator foi pressurizado com 20 bar de CO/H_2 , e a reação permaneceu nestas condições durante 24 h a uma temperatura de 80 °C. Após este período as misturas reacionais foram analisadas por GC e os resultados encontram-se apresentados na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 – Reação sequencial hidroformilação/acetalização do 1-octeno.



Entrada	Cat.	Conv. (%)	Aldeído (3.2) (%)	Acetal (3.3) (%)	Olefinas isóm. (%)	Outros Aldeídos (%)
1	CAT2 (Al-Pc)	>99	49	9	29	14
2	CAT3 (AlCl_3)	83	62	0	15	21

3 mmol 1-octeno; 0.02 mmol $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$; 0.05 mmol xantphos; 0.04 mmol CAT Ác. Lewis. S/Rh/L/Ác.L = 150/1/2,5/2; 10 mL de metanol; P (CO/H_2 1:1) = 20 bar; T = 80 °C; t = 24 h.

Ao realizar a reação de hidroformilação de **3.1** na presença do álcool e da ftalocianina de alumínio, obteve-se uma conversão de 99% ao fim de 24 h, observando-se a formação de aldeído linear (**3.2**) como produto maioritário (49%) e apenas 9% do acetal pretendido (**3.3**). Os restantes produtos foram identificados por GC/MS como sendo isómeros da olefina (29%) e outros aldeídos ramificados (14%) (Tabela 3.2, entrada 1). No fim da reação, a cor azul característica da ftalocianina desapareceu completamente, o que é indicativo da ocorrência de degradação do catalisador de acetalização durante a reação de hidroformilação, e conseqüente interrupção do processo catalítico sequencial. Por sua vez, quando se usou AlCl_3 como catalisador ácido de Lewis, obteve-se uma

conversão de 83% em 24 h, observando-se a formação maioritária (62%) do aldeído linear (**3.2**), e ainda a formação de aldeídos ramificados (21%) e 15% de isômeros da olefina. Com este sistema catalítico, não se observou, pois, qualquer formação dos produtos desejados, os acetais (Tabela 3.2, entrada 2). Se comparármos este resultado com aquele obtido na reação de hidroformilação de 1-octeno na ausência de ácido de Lewis (Esquema 3.2), observa-se uma menor atividade, quimio- e regioseletividade, o que indica que poderá ocorrer a alteração da espécie catalítica ativa de Rh/xantphos na presença do ácido de Lewis **CAT3**. Para concluir acerca do efeito das condições reacionais do 1º passo (hidroformilação) no passo seguinte (acetalização), efetuou-se, a reação de hidroformilação em primeiro lugar e, após despressurização, adicionou-se um segundo equivalente de AlCl_3 ao crude da reação, tendo-se colocado a mistura reacional sob agitação a 80 °C durante. Porém, após 24 horas de reação, não se observou, por GC, qualquer conversão dos aldeídos nos respectivos acetais. Estes resultados apontam para a possível coordenação de AlCl_3 com a xantphos, alterando conseqüentemente as espécies catalíticas ativas ($\text{RhH}(\text{CO})_4$) em solução e a acidez de Lewis do alumínio, causando a sua inativação como catalisador ácido.⁸

Para tentar ultrapassar este problema, os estudos prosseguiram com a avaliação da utilização de um catalisador heterogêneo do tipo ácido de Bronsted, a Amberlite IR-120 (**CAT5**) (Figura 3.3). A reação de acetalização foi testada em primeiro lugar num crude da reação de hidroformilação do 1-octeno, previamente obtida com o catalisador Rh/xantphos, tendo-se obtido uma conversão de 83% em 12 horas, não se observando formação de produtos secundários (Tabela 3.1, entrada 5). Repetindo a hidroformilação na presença de metanol e Amberlite IR-120 obteve-se uma conversão idêntica para acetais após 24 horas.



Figura 3.3 – Imagem e estrutura geral da resina Amberlite IR-120 (**CAT5**).

Em conclusão, apesar do AlCl_3 apresentar a melhor atividade catalítica para a acetalização isoladamente, em condições de hidroformilação, o catalisador ácido sofre inativação, o que nos levou a concluir que a reação de hidroformilação/acetalização com

este catalisador só será possível através de um processo de dois passos, após remover/inativar o catalisador Rh/fosfina.

Por outro lado, os bons resultados obtidos com o catalisador heterogêneo do tipo resina ácida, Amberlite IR-120 (**CAT5**), abrem perspectivas promissoras no que diz respeito à transposição desta reação sequencial de hidroformilação/acetalização recorrendo a sistemas de fluxo contínuo. Estes resultados encontram-se apresentados na secção 3.3.

3.2 Hidroformilação/acetalização de olefinas arílicas

Uma importante classe de fármacos são os anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs, do inglês *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*). Dentro deste grupo, existe a subclasse dos derivados de ácidos 2-arylpropíonicos (Figura 3.4), que incluem, por exemplo, os fármacos *ibuprofeno* (**A**) e *naproxeno* (**B**) cujos precursores aldeído podem ser obtidos por reação de hidroformilação das respetivas aril-olefinas.

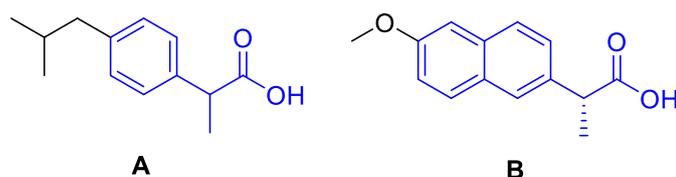
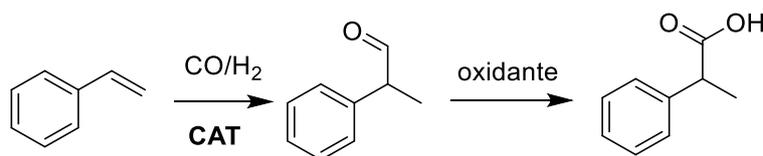


Figura 3.4 - Fármacos anti-inflamatórios comuns com a estrutura “ácido 2-arylpropionico” a azul.
(A = ibuprofeno; B = naproxeno)

Neste contexto, existe um interesse contínuo, tanto por parte da academia como pela indústria farmacêutica em desenvolver processos sintéticos eficientes para preparação de ácidos 2-arylpropíonicos, nomeadamente através de estudos de otimização da reação de hidroformilação de vinil-aromáticos para a síntese de 2-arylpropionaldeídos, seguida de oxidação (Esquema 3.3).



Esquema 3.3 – Síntese do ácido 2-fenilpropanóico, por hidroformilação do estireno seguida de oxidação.

Tendo como objetivo a síntese de ácidos aril-propiónicos com potencial atividade farmacológica, os estudos prosseguiram com o desenvolvimento de reações sequenciais de hidroformilação/acetalização do estireno, assim como de outras olefinas aromáticas contendo heteroátomos.

3.2.1 Hidroformilação/acetalização do estireno

Para os estudos de otimização da reação de hidroformilação do estireno, foram avaliados como catalisadores os complexos de Rh(I) dos monofosfitos **L1** e **L2**, cuja síntese foi descrita no capítulo 2. Adicionalmente, testou-se o ligando tris(2,4-di-*tert*-butilfenil) fosfito **L3**, para efeitos comparativos (Figura 3.5). Com este estudo, pretendeu-se avaliar o efeito dos ligandos fosfito na atividade, quimio-, régio- e enantiosseletividade.

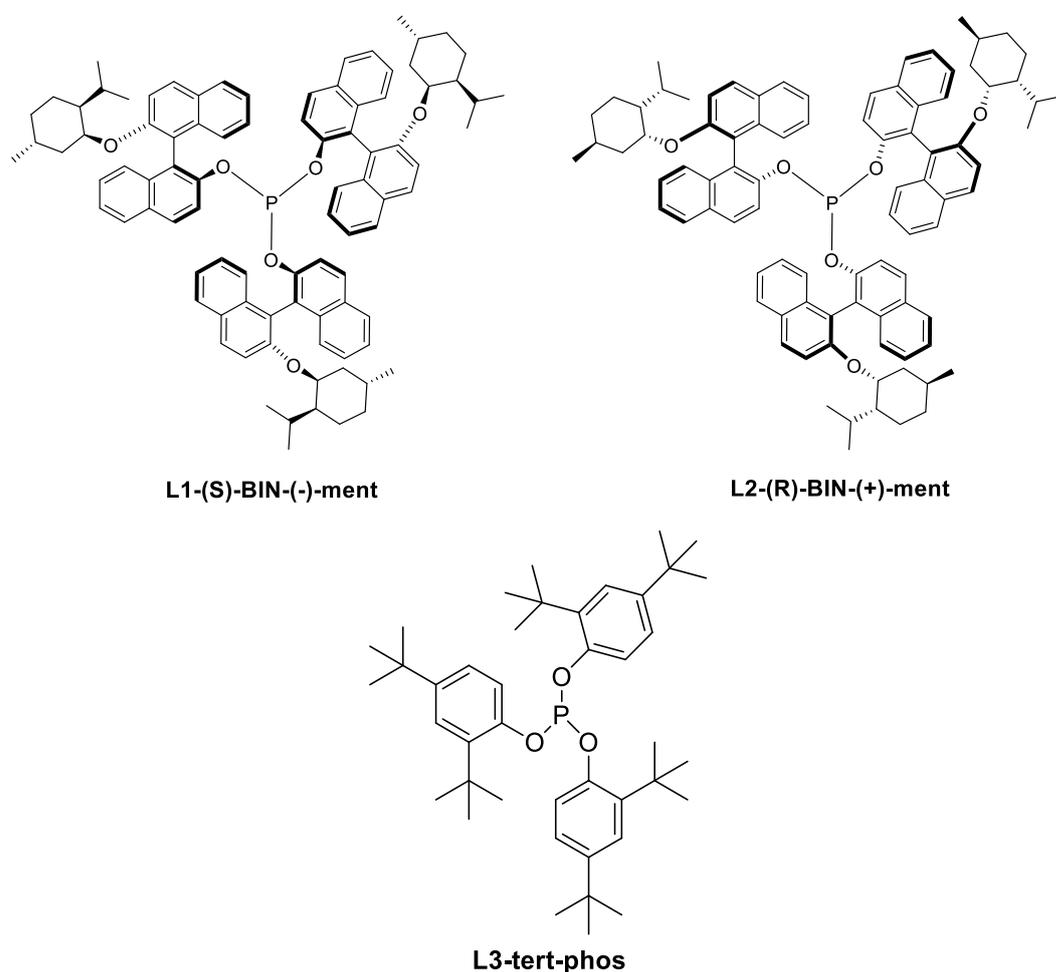
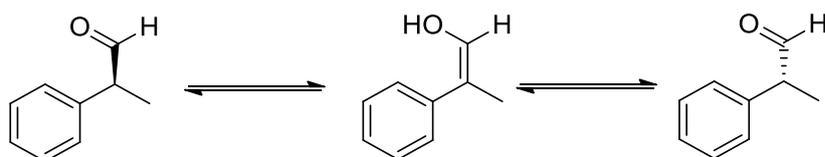


Figura 3.5 - Estrutura dos ligandos monofosfito estudados.

Assim, numa experiência modelo, colocámos no reator, o precursor de ródio $[Rh(CO)_2(acac)]$ e o fosfito pretendido (**L1**, **L2** ou **L3**). Fechou-se o reator e, após vários ciclos de purga, parte do solvente foi injetado *via* cânula e introduziu-se gás de síntese

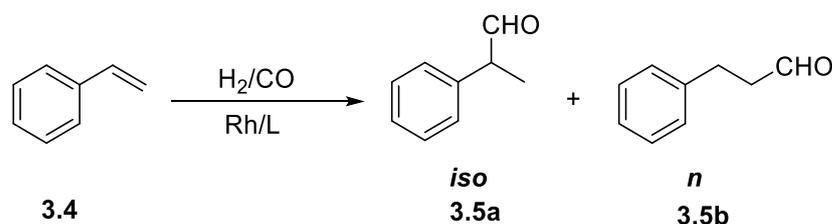
dentro do reator. Após 1 hora de incubação a 30 bar e 80 °C, o substrato foi injetado pela cânula assim como o restante solvente, tendo a reação permanecido durante o tempo pretendido nas condições desejadas. No final, o reator foi despressurizado e a mistura reacional foi analisada por GC para calcular a conversão, quimio- e regioseletividade. Para determinar o excesso enantiomérico, procedeu-se à imediata oxidação dos aldeídos obtidos aos correspondentes ácidos carboxílicos. Para tal, e seguindo um procedimento padrão⁹, os aldeídos foram adicionados a uma solução contendo permanganato de potássio e sulfato de magnésio em acetona. A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente (25 °C) durante 15-30 minutos. Em seguida, o solvente foi evaporado em pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água a 70 °C. A solução resultante foi lavada com diclorometano para remover as olefinas e aldeídos por reagir. A fase aquosa foi acidificada com uma solução de 10% HCl de modo a protonar os ácidos carboxílicos, a solução foi extraída com diclorometano. A fase orgânica resultante foi seca usando sulfato de sódio anidro, posteriormente fez-se uma filtração para remover o agente secante e, por fim, o solvente foi evaporado em pressão reduzida. As amostras de ácidos carboxílicos resultantes foram depois analisadas por cromatografia gasosa, num cromatógrafo equipado com uma coluna quiral para determinar o excesso enantiomérico. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 3.3.

A razão pelo qual se efetuou uma oxidação imediata do aldeído ramificado ao correspondente ácido carboxílico resulta da possibilidade de ocorrência de equilíbrio ceto-enólico dos aldeídos, o que induz racemização ao longo do tempo (Esquema 3.4).



Esquema 3.4 – Equilíbrio ceto-enólico que conduz à racemização do aldeído ramificado quiral

3.5a.

Tabela 3.3 – Avaliação dos ligandos monofosfito **L1**, **L2** e **L3** na reação de hidroformilação do estireno.^a


Entrada	Lig.	P / bar	Tempo	Conv. (%)	Regio. (3.5/3.6)	ee. (%)
1	L1-(S)-BIN-(-)-ment	10	24	99	61/39	11 (S)
2	L2-(R)-BIN-(+)-ment	10	24	99	59/41	11 (R)
3	L1-(S)-BIN-(-)-ment	20	24	99	75/25	n.d.
4	---	20	24	99	50/50	-
5	L3	20	12	99	74/26	-

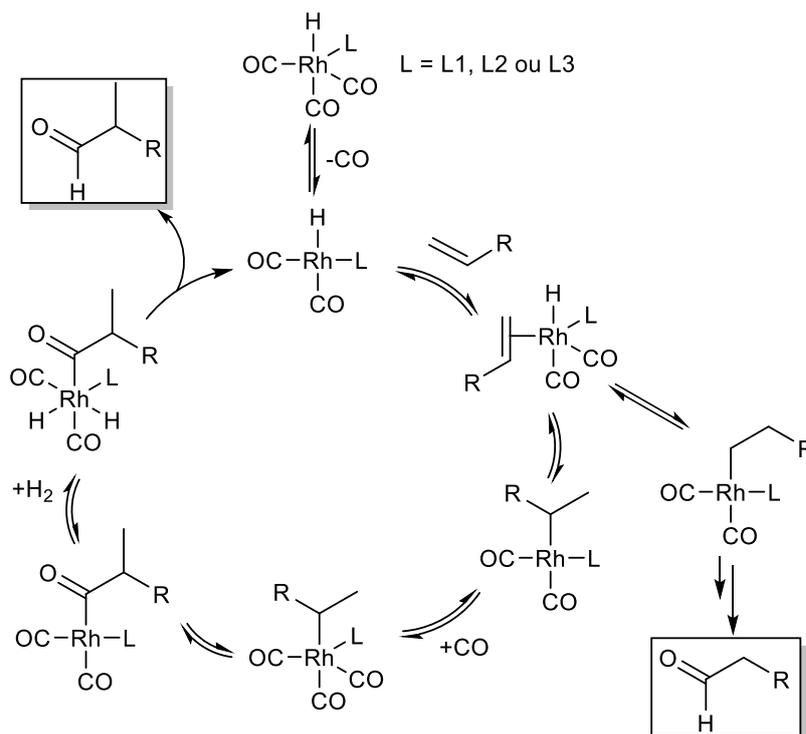
^a 2.32 mmol de estireno; 0.006 mmol Rh(CO)₂(acac), 0.03 mmol de ligando monofosfito; S/Rh = 400, P/Rh = 5, T = 80 °C.

Para avaliar o efeito do catalisador Rh/**L1-(S)-BIN-(-)-ment** na conversão e seletividade da hidroformilação do estireno foi realizada, em primeiro lugar, uma experiência a uma pressão de 10 bar de CO/H₂ e temperatura de 80 °C. Após 24 h, observou-se por cromatografia gasosa uma conversão de 99%, quimiosseletividade de 100% e uma regiosseletividade de 61% para o produto ramificado (**3.5a**). Relativamente à enantiosseletividade da reação, obteve-se um excesso enantiomérico de apenas 11% para o enantiômero (S) (Tabela 3.3, entrada 1). Ao realizar a experiência nas mesmas condições, mas utilizando como ligando o fosfito enantiômero do anterior, **L2-(R)-BIN-(+)-ment**, obtiveram-se resultados semelhantes, com uma conversão de 99% uma quimiosseletividade de 100% uma regiosseletividade de 59% para o produto ramificado (**3.5a**) e, neste caso, um excesso enantiomérico de 11% para o enantiômero (R). Como esperado, os resultados foram semelhantes com ambos os ligandos em termos de conversão, quimio- e regiosseletividade, diferindo apenas na configuração absoluta do produto (Tabela 3.3, entrada 2).

De modo a avaliar o efeito do aumento da pressão, foi realizada uma experiência com o ligando **L1-(S)-BIN-(-)-ment**, à mesma temperatura, mas utilizando uma pressão de 20 bar de H₂/CO. Nesta reação, obteve-se uma conversão de 99% em 24h, com uma quimiosseletividade de 100% e uma regiosseletividade de 75% para o produto ramificado (**3.5a**) (Tabela 3.3, entrada 3). Com o aumento da pressão de *syngas*, observou-se, pois, uma melhoria da regiosseletividade de 61% para 75% para a formação do aldeído ramificado, que demonstra o conhecido efeito do aumento da pressão na

regiosseletividade, como consequência da diminuição da ocorrência da beta-eliminação a partir da espécie intermediária sigma-alquilo ramificado (Esquema 3.5).

O mecanismo da reação de hidroformilação do estireno com complexos de Rh/monofosfito, extensivamente estudado na literatura,¹⁰ encontra-se apresentado no Esquema 3.5. Este consiste, em primeiro lugar, na dissociação de um ligando CO do complexo metálico inicial, gerando um complexo com 16 elétrons que permite a coordenação com a olefina. De seguida, ocorre uma inserção migratória de hidreto, podendo esta inserção ocorrer em ambos os átomos de carbono da olefina dando resultado aos complexos sigma-alquilo ramificado e linear. Após este passo, ocorre a inserção-1,1 de CO na molécula, formando os correspondentes complexos sigma-acilo. A adição oxidativa de uma molécula de H₂ permite a saída do aldeído final através de uma eliminação redutiva, formando os produtos aldeídos e regenerando o complexo de ródio inicial, terminando, assim, o ciclo catalítico (Esquema 3.5). A proporção dos complexos sigma-alquilo ramificado/linear depende de vários fatores, como a estrutura do substrato, que oferece diferente estabilidade relativa aos complexos metal-alquilo, as condições de pressão e temperatura da reação e da estrutura e concentração do ligando de fósforo. Está bem estabelecido que estes complexos podem sofrer eliminação beta (a reação inversa), sendo esta favorecida por altas temperaturas e ocorrendo com maior facilidade no complexo ramificado, logo a utilização de temperaturas elevadas diminui, regra geral, a regiosseletividade para os produtos ramificados. Por outro lado, sabe-se que o aumento da pressão de CO desfavorece a ocorrência de beta-eliminação ao tornar o passo subsequente a inserção-1,2 mais favorecido, aumentando assim a regiosseletividade para o produto ramificado.¹¹

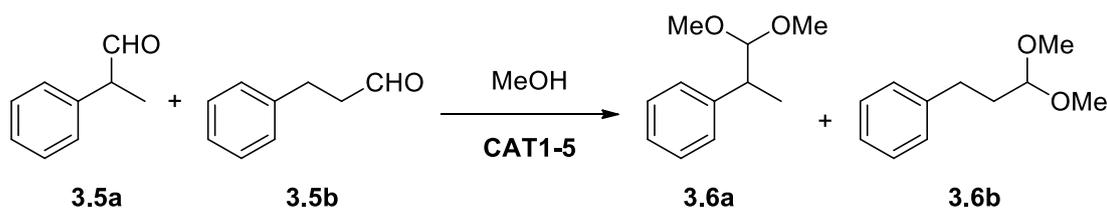


Esquema 3.5 - Mecanismo proposto para a reação de hidroformilação com um catalisador do tipo Rh/monofosfito volumoso.

Para comprovar o efeito dos ligandos utilizados, foi realizada uma experiência sem ligando, nas condições da reação anterior (80 °C e 20 bar CO/H₂), tendo-se obtido uma conversão de 99%, com uma quimiosseletividade de 100%, mas uma regioseletividade de apenas 50% para o produto ramificado (**3.5**). (Tabela 3.3, entrada 4). A maior regioseletividade obtida com os catalisadores Rh/fosfito, comparativamente com aquela obtida com o catalisador Rh/carbonilo, comprova que ocorre uma coordenação efetiva do ligando ao ródio. No entanto, o elevado impedimento estérico em torno do ligando monofosfito poderá dificultar a aproximação do substrato ao complexo metálico, tornando a reação mais lenta. Para comprovar esta hipótese efetuamos uma outra reação nas mesmas condições mas utilizando como ligando o tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito **L3**. Nestas condições, obteve-se uma conversão de 99% em 12 h de reação, observando-se 100% quimiosseletividade para aldeídos e 74% de regioseletividade para o aldeído ramificado (Tabela 3.3, entrada 5). Este resultado aponta no sentido de que o elevado impedimento estérico dos ligandos tipo monofosfito BINOL-Mentol **L1** e **L2**, quando comparados com o monofosfito **L3**, provoca uma diminuição da atividade do sistema catalítico. Os estudos de caracterização de complexos de Rh-P por ³¹P RMN descritos no Capítulo 2, demonstram que o átomo de fósforo do ligando monofosfito, ainda que altamente “protegido” pela estrutura do ligando (esqueleto binatilo e mentol), consegue coordenar com o ródio. Porém, o elevado impedimento estérico poderá dificultar a

aproximação da olefina ao centro metálico do complexo Rh/fosfito. Adicionalmente, estudos computacionais para determinação dos parâmetros estérico (*cone angle*) e eletrônico de Tolman estão, presentemente em curso a ser objeto de estudo, num trabalho de colaboração com o Professor Tamás Kégl, da Universidade de Pécs (Hungria).

Os estudos prosseguiram com a otimização da reação de acetalização dos aldeídos linear e ramificado que se obtêm diretamente da reação de hidroformilação do estireno, na presença do álcool (metanol), usado simultaneamente como solvente e reagente (Esquema 3.6).



Esquema 3.6 – Esquema geral da reação de acetalização dos aldeídos derivados do estireno.

Ao realizar a reação de acetalização, catalisada por AlCl_3 numa mistura 1:1 de 2-fenilpropanal e 3-fenilpropanal, após 30 minutos observou-se que a conversão do aldeído linear **3.5b** no correspondente acetal **3.6b** foi total enquanto a conversão do aldeído ramificado **3.5a** foi de 90%, o que sugeriu que a velocidade da reação de acetalização dos dois aldeídos depende consideravelmente da estrutura do aldeído.

Para concluir acerca deste efeito, foi realizada uma experiência na qual se acompanhou a evolução da reação de acetalização da mistura 1:1 dos dois aldeídos, tendo-se retirado amostras em intervalos de tempo fixo, que foram analisadas por GC. Os resultados encontram-se na Tabela 3.4 e na Figura 3.6.

Tabela 3.4 Evolução da reação de acetalização dos aldeídos derivados do estireno (**3.5a** e **3.5b**) com o catalisador **CAT3** (AlCl_3), ao longo do tempo

t / min	% conversão aldeído ramificado	% conversão aldeído linear
0.5	4	11
2	13	53
5	71	95
8	30	100
30	90	100

Substrato = 2,32 mmol; **CAT3** = 0,008 mmol; S/**CAT3** = 300; 10 ml de solvente (metanol); T = 70 °C.

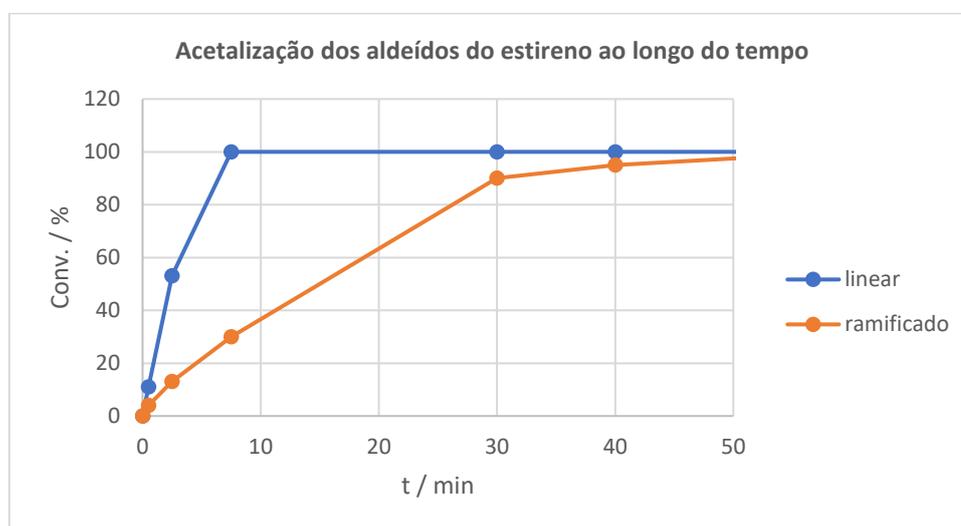


Figura 3.6 – Gráfico da conversão em função do tempo para as reações de acetalização de uma mistura 1:1 de 2-fenilpropanal (**3.5a**) e 3-fenilpropanal (**3.5b**).

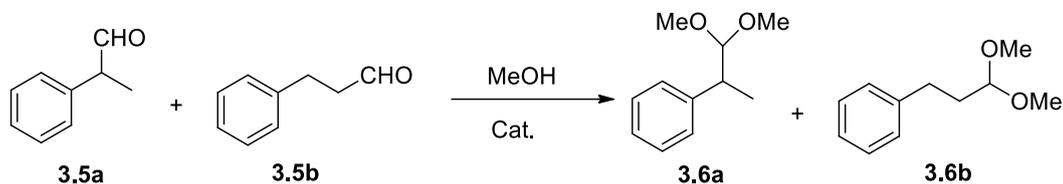
Da análise da Figura 3.6 observa-se que a velocidade de transformação do aldeído linear 3-fenilpropanal (**3.5b**) no respetivo acetal é significativamente mais elevada do que a transformação do aldeído ramificado 2-fenilpropanal (**3.5a**). Tal facto pode ser atribuído a questões de impedimento estereoquímico presente no aldeído ramificado.

De seguida, procedeu-se à avaliação dos sistemas catalíticos na reação sequencial de hidroformilação/acetalização, usando o estireno como substrato. A reação foi, primeiramente, realizada em dois passos separados, sem se proceder ao isolamento nem purificação dos aldeídos intermediários.

No primeiro passo, procedeu-se à hidroformilação do estireno, já descrita neste capítulo, com as condições de 80 °C e 20 bar de CO/H_2 , com o sistema catalítico de $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$. De seguida, às misturas reacionais, adicionou-se o álcool desejado

(MeOH) e o catalisador ácido de Lewis (**CAT1**, **CAT2** e **CAT5** (Amberlite IR-120)), tendo a reação de acetalização sido conduzida à temperatura de 80 °C, durante 24 h. Os resultados obtidos encontram-se sumariados na Tabela 3.5.

Tabela 3.5 - Reação de acetalização de aldeídos resultantes da hidroformilação

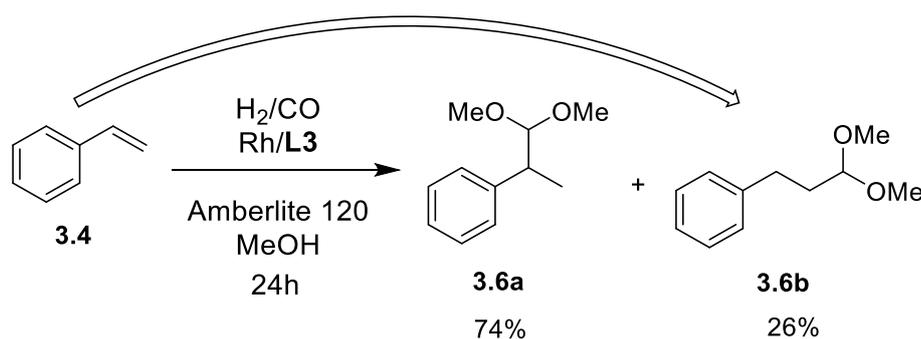


Entrada	Catalisador	Acetais (%)	Relação <i>Iso: n</i> (acetais)
1	CAT1-In-Pc ^a	41.1	21/79
2	CAT2-Al-Pc ^a	58	16/84
3	Amberlite IR-120^b (CAT5) ^b	99%	50/50

^aSubstrato (mistura 1:1 de **3.5a** e **3.5b**) = 2,32 mmol; 0.008 mmol CAT; S/CAT = 300; T = 70 °C; t = 24 h; 10 ml de solvente total (5 ml tolueno + 5 ml metanol). ^b25% w/w Cat/S.

Na experiência realizada com o **CAT1 (In-Pc)**, observou-se, em 24 h, a conversão de 41% dos aldeídos para acetais, obtendo uma relação *iso:n* de acetais de 21/79 (Tabela 3.5, Entrada 1). A experiência realizada com o **CAT2 (Al-Pc)**, resultou numa conversão de aldeídos em acetais de 58% em 24 horas, obtendo uma relação *iso:n* de acetais de 16/84. Estes dois resultados são concordantes com os já obtidos para o 1-octeno/nonanal, em que o catalisador do tipo metaloftalocianina de alumínio demonstrou ser mais ativo que a de índio. Também se observou a maior velocidade de reação do 3-fenilpropanal (aldeído *n*) em relação ao 2-fenilpropanal (aldeído *iso*). A experiência realizada com a Amberlite IR-120 resultou em uma conversão de aldeídos para acetais de 100% em 24 horas com uma relação *iso:n* de acetais de 50/50, o que significa que, nestas condições reacionais, este sistema catalítico consegue catalisar as reações de acetalização de ambos os aldeídos linear e ramificado.

Tendo em consideração o excelente resultado obtido na reação de acetalização usando como catalisador a resina Amberlite IR-120, prosseguiu-se o estudo com a realização de uma reação hidroformilação/acetalização sequencial. A reação de hidroformilação do estireno foi então efetuada nas condições de 20 bar, 80°C, usando o sistema catalítico Rh/**L3** (ligando de mais fácil síntese) em metanol na presença de 25% w/w de Amberlite IR-120. Nesta reação obteve-se uma conversão de 100%, uma quimiosseletividade de 100% para acetais e uma regioseletividade de 74% para o produto ramificado (Esquema 3.7).



Esquema 3.7 – Reação sequencial, em um só passo, de hidroformilação/acetalização do estireno com o sistema catalítico Rh/L3 + Amberlite IR-120.

Podemos, pois, concluir que, de entre os catalisadores avaliados, a combinação de Rh/L3 + Amberlite IR-120, com a resina ácida Amberlite IR-120 permite efetuar a transformação sequencial de estireno nos respectivos acetais num só processo de *batch*. Por este motivo este processo foi transposto para química de fluxo contínuo e os resultados apresentam-se na secção 3.3.

3.2.2 Hidroformilação/acetalização de olefinas heteroaromáticas

O imidazol e derivados do imidazol são heterocíclios considerados entre os mais relevantes na indústria farmacêutica, devido à sua grande capacidade de interação com uma variedade de alvos terapêuticos, resultante da sua estrutura específica. Pelas razões referidas, estes compostos exibem uma vasta gama de bioatividade, sendo atualmente usados como “*sintões*” de inúmeros fármacos, tais como antivirais, anti-histamínicos, anti-hipertensivos, anti-parasíticos, antieméticos e anticancerígenos, entre outros (Figura 3.7). Neste contexto, a síntese de fármacos contendo o anel imidazol é um tópico de elevado interesse na área da Química Medicinal.¹²

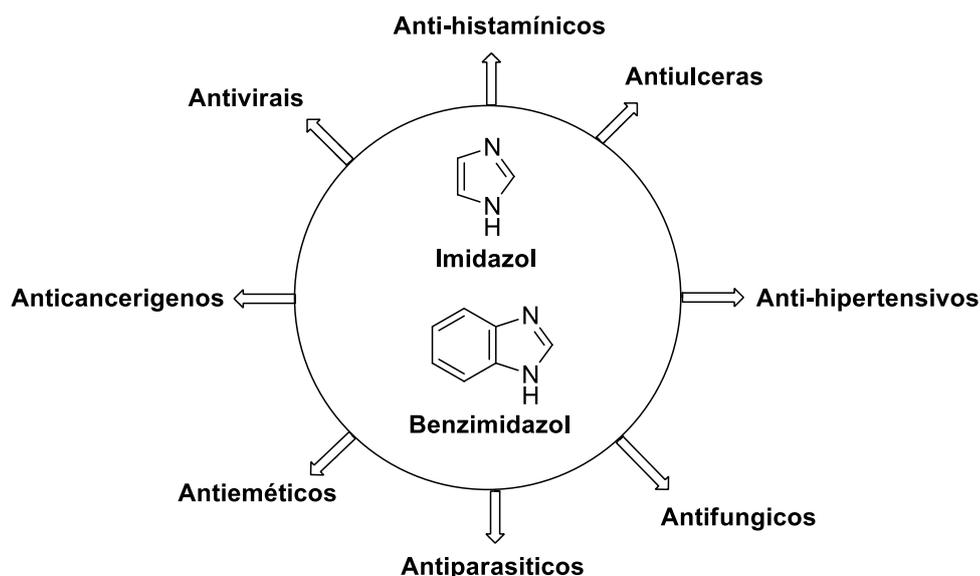


Figura 3.7: Representação das variadas atividades farmacológicas apresentadas por derivados do imidazol e benzimidazol

Outro heterocíclo relevante para aplicações biológicas é o anel de tiazol, que é encontrado, por exemplo, na vitamina B1 (tiamina, figura 3.8) molécula essencial para a saúde humana.

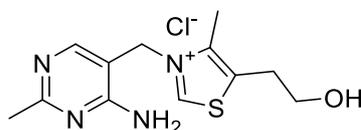


Figura 3.8- Estrutura da Vitamina B1 - Tiamina

Tendo como objetivo preparar compostos com potencial atividade biológica os estudos de hidroformilação/acetalização foram alargados à funcionalização do vinilimidazol, **3.7** e 4-metil-5-viniltiazol, **3.8** (Figura 3.9).

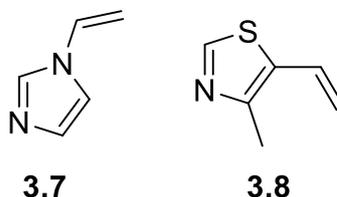
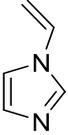
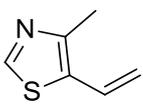


Figura 3.9- Estruturas de Vinilimidazol **3.7** e 4-metil-5-viniltiazol **3.8**.

Assim, numa experiência modelo, colocou-se no reator o precursor de ródio $[Rh(CO)_2(acac)]$ e o fosfito pretendido (**L2** ou **L3**). Fechou-se o reator e, após vários ciclos de purga, parte do solvente foi injetado *via* cânula e introduziu-se gás de síntese dentro do reator. Após 1 hora de incubação com 30 bar CO/H₂ (1:1) a 80 °C, o substrato vinil

heteroaromático foi injetado pela cânula, assim como o restante solvente, tendo a reação permanecido durante 24h nas condições de pressão e temperatura pretendidas. No final, o reator foi despressurizado e a mistura reacional foi analisada por GC para calcular a conversão, a quimio- e a regioseletividade. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 3.6.

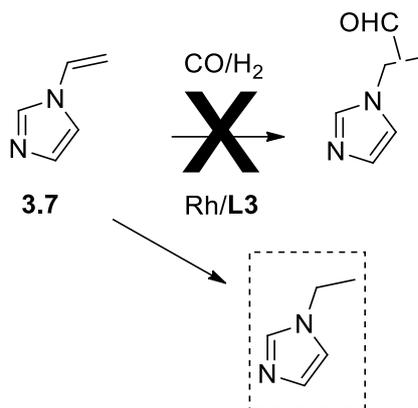
Tabela 3.6: Resultados obtidos nas reações de hidroformilação de vinil-heteroaromáticos, com catalisadores de Rh/monofosfito.^a

Entr.	Substrato	Ligando	P (bar)	T (°C)	Conv.	Quimio. (%)	Régio Iso (%)
1	 3.7	L3	20 (1:1 H ₂ /CO)	80	46%	100% prod. hydrogenados	-
2		L3	10 (1:1 H ₂ /CO)	80	16%	100% prod. hydrogenados	-
3		L3	20 (1:2 H ₂ /CO)	80	14%	100% prod. hydrogenados	-
4	 3.8	L3	20 (1:1 H ₂ /CO)	80	>99%	100% aldeídos	57%
5		L3	25 (1:1 H ₂ /CO)	80	>99%	100% aldeídos	84%
6		L3	25 (1:1 H ₂ /CO)	50	>99%	100% aldeídos	95%
7		L2	25 (1:1 H ₂ /CO)	50	>99%	100% aldeídos	92%
8		-	20 (1:1 H ₂ /CO)	80	>99%	100% aldeídos	50%

^a) Substrato = 2,32 mmol; xx mmol Rh(CO)₂(acac); Rh/S = 1/400; Rh/L = 1/5; t = 24 h.

Primeiramente, procedeu-se à reação de hidroformilação de vinil-imidazol, **3.7**, nas condições otimizadas para o estireno (CO:H₂ (1:1) = 20 bar; T = 80 °C) e utilizando o sistema catalítico Rh/L3 (um dos mais ativos para os estudos anteriormente apresentados). No entanto, observou-se 46% conversão para o produto hydrogenado, sem qualquer formação de aldeídos, após 24 horas (Tabela 3.6, entrada 1). De seguida, com o objetivo de evitar a ocorrência da hydrogenação catalítica da ligação C=C, a reação foi repetida com o mesmo sistema catalítico, mas utilizando uma menor pressão total de gás (CO:H₂ (1:1) = 10 bar), e com a mesma temperatura (T = 80 °C). Porém, nestas condições, obteve-se uma conversão de apenas 16%, novamente com a formação exclusiva do produto hydrogenado, sem se observar a formação de aldeídos (Tabela 3.6, entrada 2). Finalmente, foi ainda efetuada uma outra reação, usando uma pressão total de 20 bar, mas reduzindo a quantidade de hidrogénio no gás de síntese para metade, ou seja, usando uma relação de CO:H₂ = 2:1. Observou-se, todavia, uma conversão de 14% para o produto hydrogenado, mais uma vez sem se observar formação de aldeídos

(Tabela 3.6, entrada 3). Estes resultados são concordantes com os observados na literatura para olefinas *N*-arílicas¹³ (Esquema 3.8).



Esquema 3.8 - Obtenção de produto hidrogenado, na reação de hidroformilação de **3.4**.

Os estudos prosseguiram com a hidroformilação do substrato 4-metil-5-viniltiazol **3.5** (CO:H₂ (1:1) = 20 bar, T = 80°C), também com o sistema catalítico Rh/L**3**, tendo-se obtido uma conversão de 99% em 24 h, com 100% de quimiosseletividade para a formação de aldeídos e 57% de regioseletividade para a formação do aldeído ramificado **3.9a** (Tabela 3.6, entrada 4).

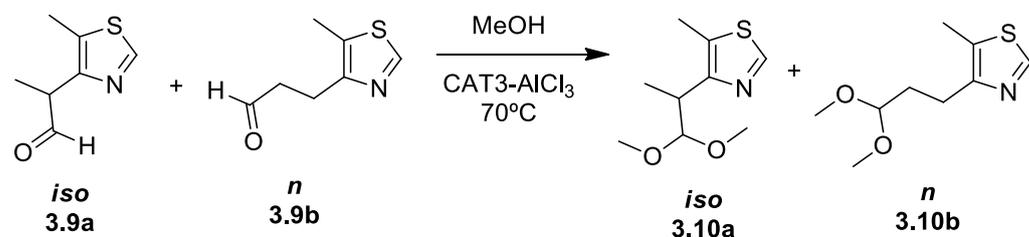
Tal como discutido anteriormente, no mecanismo da reação de hidroformilação de vinil-arenos, o aumento da pressão de gás de síntese diminui a beta-eliminação e conseqüentemente aumenta a regioseletividade para o produto ramificado. Assim, sendo nosso objetivo obter elevada regioseletividade para o produto ramificado, realizámos uma nova experiência onde a pressão global foi aumentada de 20 para 25 bar. Neste caso, a conversão foi completa e a regioseletividade para o produto ramificado aumentou de 57 para 84% (Tabela 3.6, entrada 5). Também está bem esclarecido na literatura² que temperaturas mais baixas favorecem a formação de aldeído ramificado. Deste modo, repetiu-se a reação a uma temperatura de 50 °C, tendo-se observado conversão completa, com regioseletividade de 95% para o produto ramificado (Tabela 3.6, entrada 6).

Depois, testou-se ainda o monofosfito **L2-(R)-BIN-(+)-ment**, sintetizado do decurso do trabalho, nas mesmas condições reacionais, tendo-se obtido 100% de conversão, 100% de quimiosseletividade para aldeídos e 92% de regioseletividade para o aldeído ramificado. Concluiu-se que estes resultados são semelhantes aos obtidos com o fosfito **L3**.

Por último, procedeu-se à reação de hidroformilação de **3.8**, usando como catalisador o sistema ródio carbonilo, RhH(CO)_n, na ausência de ligando de fósforo, tendo-se obtido 80% de conversão em 24h, com 100 % de quimiosseletividade para a

formação de aldeídos e 50 % de regioseletividade (*iso:n* = 1) (Tabela 3.4, entrada 8). Esta mistura reacional foi, seguidamente, usada para os estudos da reação sequencial de hidroformilação/acetalização (Tabela 3.5).

Tabela 3.7- Acetalização dos aldeídos resultantes da hidroformilação de **3.8** com o catalisador **CAT3**.



Entrada	t (h)	Conversão (%)	Relação <i>iso:n</i> (acetais)
1	2	33	7/93
2	14	76	36/64
3	38	85	38/62*

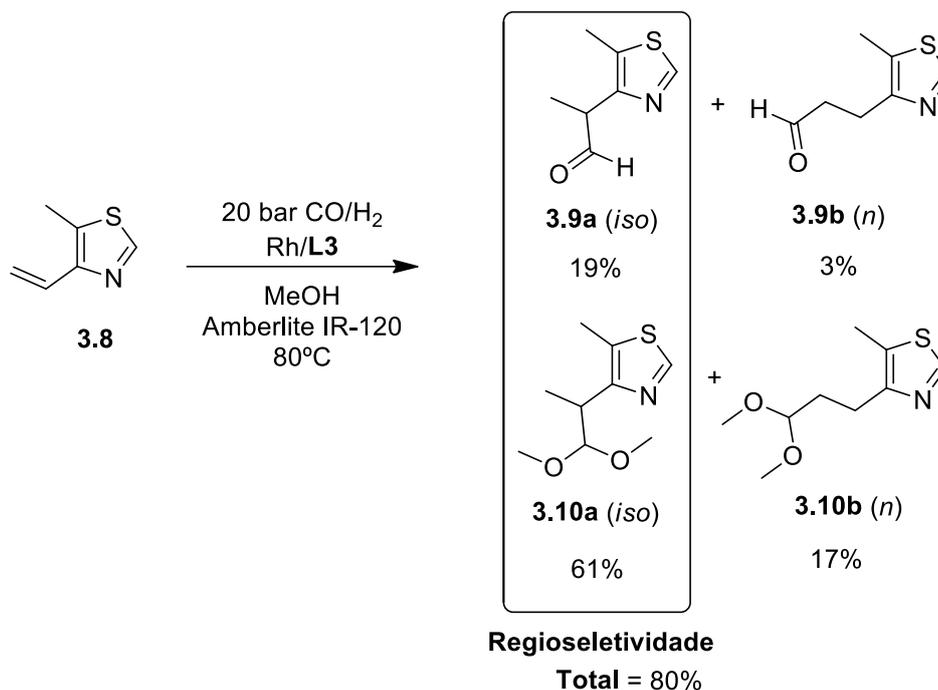
Substrato (mistura 1:1 de **3.9a** e **3.9b**) = 2,32 mmol; S/CAT3 = 300; T = 70 °C; 10 ml MeOH;

*Observou-se decomposição do aldeído ramificado

Numa reação modelo, ao crude da reação anterior, contendo quantidades equimolares de aldeído ramificado **3.9a** e linear **3.9b**, foi adicionado metanol, e o catalisador **CAT3** em condições semelhantes às descritas para o estireno. Após 2 horas de reação, conduzida à temperatura de 70°C, observou-se 33% de conversão para a formação de acetais, dos quais 93% correspondia ao acetal linear **3.10b** (Tabela 3.7, entrada 1). A reação continuou a 70 °C durante 12 horas adicionais, tendo-se obtido uma conversão de 76% de aldeídos em acetais, observando-se a transformação completa do aldeído linear, e obtendo-se uma relação *iso:n* de acetais de 36/64 (Tabela 3.7, entrada 2). Com o objetivo de obter a conversão completa, a reação permaneceu durante mais 24 horas à temperatura de 70°C, perfazendo um tempo total de 36 horas. Todavia, não se observou a completa transformação dos aldeídos ramificados nos correspondentes acetais, o que, como já referido anteriormente para o estireno, poderá dever-se ao impedimento estereoquímico no aldeído ramificado. Salienta-se ainda que, com este tempo prolongado de reação, o aldeído ramificado **3.9a** por reagir começou a sofrer degradação, observando-se a formação de subprodutos (10%) que não foram identificados.

Em seguida, tendo em consideração o resultado promissor obtido na reação sequencial de hidroformilação/acetalização do estireno, o sistema catalítico Rh/L3

juntamente com a Amberlite IR-120 (**CAT5**) foi testado num processo sequencial de hidroformilação/acetalização do substrato **3.8**. Nesta reação, observou-se uma conversão de 100% em 24h, tendo-se obtido uma mistura contendo 78% de acetais e 22% de aldeídos (Esquema 3.9). É de realçar que se obteve uma regioseletividade de 80 % para produtos ramificados (soma de acetal **3.10a** e aldeído **3.9a**), valor semelhante ao obtido na reação de hidroformilação usando o catalisador Rh/**L3** nas mesmas condições de reação (Tabela 3.6, entrada 5).



Esquema 3.9 – Reação sequencial de hidroformilação/acetalização de 4-metil-5-viniltiazol (**3.8**) com o sistema catalítico Rh/**L3**+Amberlite IR-120.

(Condições de reação: 2,32 mmol de **3.8**; Rh/S = 1/400; Rh/L = 1/5; 25% w/w de Amberlite IR-120/substrato; 80 °C; 10 ml de solvente).

Os resultados apresentados nesta secção permitiram concluir que as melhores condições para efetuar o processo sequencial hidroformilação/acetalização em “*batch*” de olefinas heteroaromáticas funcionalizados requerem a utilização dos catalisadores Rh/**L3** e Amberlite IR-120 (**CAT5**), a uma pressão de 20 bar de CO/H₂ e a uma temperatura de 80 °C. Por esta razão, foram estas as condições selecionadas para a transposição dos processos para sistemas em fluxo contínuo, descritos na secção seguinte. As tentativas de isolamento dos acetais **3.10a** e **3.10b** não conduziram á obtenção de produtos puros devido à ocorrência de hidrólise e dificuldade de separação do aldeído não reagido dos acetais.

3.3 Reações de acetalização em sistemas de fluxo contínuo

Tal como referido no Capítulo 1 – Introdução desta dissertação, a transposição de processos de síntese em sistemas de “*batch*” para sistemas de fluxo contínuo é de grande interesse para a indústria farmacêutica, pois pode permitir que a síntese de novos APIs ou sintões seja efetuada em larga escala sem necessidade de aumentar o tamanho dos reatores.

Assim, os estudos prosseguiram com a otimização da reação de acetalização de aldeídos derivados de reações de hidroformilação em sistema de fluxo contínuo, utilizando um sistema easy-MedChem da Vapourtec®. Atendendo aos resultados promissores de preparação de acetais obtidos com o catalisador heterogéneo Amberlite IR-120 (**CAT5**), efetuou-se a preparação de um reator de coluna contendo o referido catalisador heterogéneo. Para tal, pesaram-se aproximadamente 2 g da resina que foram inseridas dentro do reator de coluna (Figura 3.10). Após montagem, o reator de coluna contendo o catalisador foi pesado para determinar a massa da coluna seca. Em seguida, o reator foi colocado no sistema de fluxo contínuo, utilizando metanol em fluxo inverso de forma a compactar a “*cama*” de catalisador e a remover todo o ar contido no interior do tubo. Após este procedimento de compactação, o reator foi pesado de novo para obter a massa de coluna contendo o catalisador compactado e o solvente. Da diferença entre estes dois valores foi possível determinar a massa de metanol que permaneceu dentro do reator de coluna, obtendo-se assim um valor volume morto de 1.4 ml.



Figura 3.10. Reator de coluna compactado com Amberlite IR-120 (**CAT5**).

Os estudos dos sistemas em fluxo contínuo iniciaram-se com a otimização da reação de acetalização do nonanal obtido previamente por hidroformilação do 1-octeno. De acordo com a imagem apresentada na Figura 3.11, esta solução foi colocada no frasco

A. De forma a garantir que os reagentes entrassem no reator à temperatura desejada, inicialmente foi bombeado apenas o solvente contido no frasco **B** (metanol) até o reator atingir a temperatura de estudo da reação. Em seguida, deu-se início à entrada da solução de mistura de aldeídos (frasco **A**), através de uma bomba peristáltica de duas vias (Figura 3.11). A mistura substrato/solvente deu assim entrada na coluna que continha o catalisador heterogêneo de Amberlite IR-120, ao fluxo constante pretendido. Os resultados obtidos das combinações temperatura/fluxo, apresentam-se na tabela 3.8.

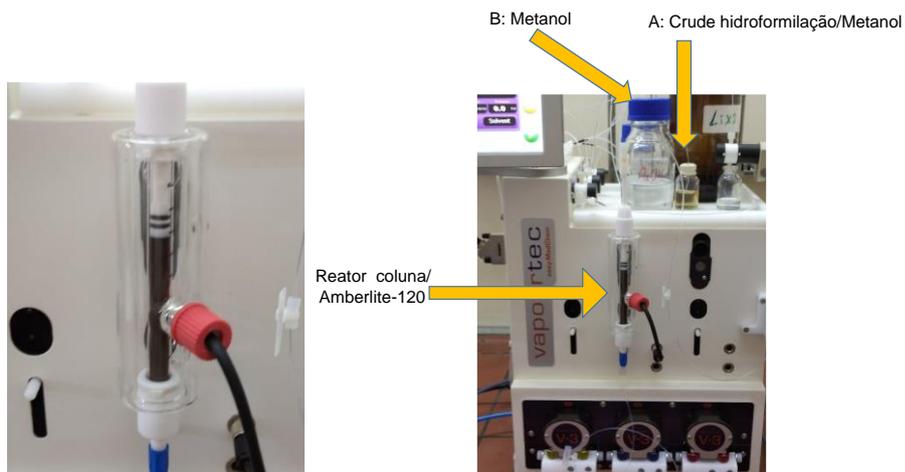
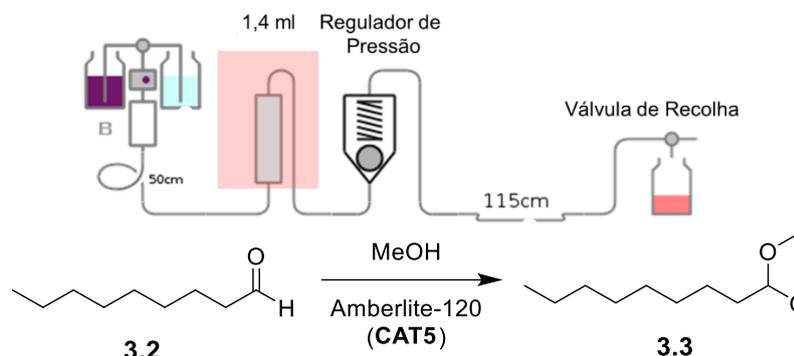


Figura 3.11. a) Equipamento de fluxo contínuo utilizado na acetalização de aldeídos; b) Detalhe do reator de coluna contendo o catalisador heterogêneo (Amberlite IR-120) equipado com manta de aquecimento.

Tabela 3.8 - Otimização das condições de reação para a acetalização do nonanal em sistema de fluxo contínuo


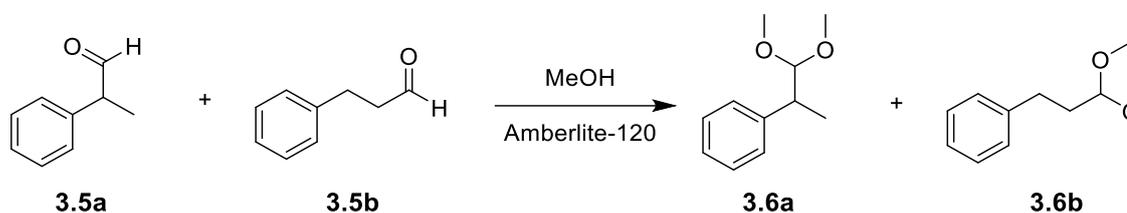
Entrada	T / °C	Tempo residência (min)	Fluxo (ml/min)	Rendimento* % ^a	STY ** (g dm ⁻³ h ⁻¹)
1	25	1	1,4	3	28,2
2	70	1	1,4	31	291,9
3	70	5	0,28	99	235,4

a) *Rendimentos obtidos por GC em relação ao substrato. **STY- Do inglês *space time yield* (Produtividade/Vol reator/hora); concentração original de substrato = 0,1 M em metanol/tolueno 1/1.

Em primeiro lugar, efetuou-se uma reação à temperatura de 25 °C com um fluxo de 1,4 ml/min e conseqüente tempo de residência de 1 min. Nestas condições, obteve-se apenas 3% de conversão de aldeído em acetais (Tabela 3.8, entrada 1). Em seguida, aumentou-se a temperatura para 70 °C, mantendo inalteradas as outras condições, tendo-se obtido um rendimento de 31% (Tabela 3.8, entrada 2). Numa tentativa de otimização deste rendimento, manteve-se a temperatura a 70°C e diminuiu-se o fluxo para 0,28 ml/min, aumentando conseqüentemente o tempo de residência para 5 min. Esta alteração de fluxo levou à obtenção de rendimento de 99%, com 100% de quimiosseletividade para a formação de acetais (Tabela 3.8, entrada 3). Salienta-se que, nestas condições de reação otimizadas, com este reator (de 1,4 ml volume morto) foi possível obter 0,3 g de acetal/hora. Se este processo fosse transposto para um reator de 1 dm³, este permitiria a preparação de 235,4 g de acetal por hora (STY).

Depois desta otimização, os estudos foram estendidos à reação de acetalização dos aldeídos obtidos da reação de hidroformilação do estireno. Tal como nos estudos em sistema *batch*, aqui utilizou-se o crude de uma reação de hidroformilação do estireno catalisada apenas por RhH(CO)_n sem adição de ligando de fósforo, por forma a obter quantidades equimolares de aldeídos ramificados e lineares, e assim poder novamente estudar o efeito da estrutura dos diferentes aldeídos na velocidade das reações de acetalização. Os resultados obtidos apresentam-se na Tabela 3.9.

Tabela 3.9. Otimização das condições de reação para a acetalização de aldeídos derivados da hidroformilação do estireno em sistema de fluxo contínuo.



Entr.	T / °C	t / min	Fluxo (ml/min)	*Rend. Global	*Conv. Acetal (n)	**STY (n) (g dm ⁻³ h ⁻¹)	*Conv. Acetal (iso)	**STY (iso) (g dm ⁻³ h ⁻¹)
1	25	1	1,4	11%	15%	135,2	7%	63,1
2	70	1	1,4	75%	88%	793,1	61%	549,9
3	70	5	0,28	100%	100%	225	100%	225

*Rendimentos obtidos por GC em relação ao substrato. **STY- Do inglês *space time yield* (Produtividade/Vol reator/hora); concentração original de substrato = 0,1 M em metanol/tolueno 1/1.

Numa primeira aproximação, tendo efetuado a reação à temperatura ambiente (25 °C), e usando um fluxo de 1,4 ml/min e conseqüente tempo de residência de 1 min, observou-se um rendimento de apenas 11% (Tabela 3.9, entrada 1). Com o aumento de temperatura de 25 °C para 70 °C, e mantendo as mesmas condições de fluxo, obteve-se um rendimento total de 75%, tendo-se observado que o aldeído linear **3.5b** apresentou uma conversão de 88% no correspondente acetal **3.6b**, enquanto o aldeído ramificado **3.5a** apresentou uma conversão de 61% no acetal **3.6a** (Tabela 3.9, entrada 2). Esta diferença entre a reatividade dos dois aldeídos está de acordo com os resultados obtidos nos estudos em sistema “*batch*”.

Finalmente, mantendo a temperatura nos 70 °C e diminuindo o fluxo de 1,4 para 0,28 ml/min (aumento do tempo de residência na coluna de Amberlite IR-120 para 5 minutos), obteve-se 100% de conversão e quimioseletividade de 100% para a formação de acetais, obtidos numa relação de *iso:n* de 1:1, em resultado da completa conversão de ambos os aldeídos de partida. Saliaenta-se que neste reator de volume morto de 1,4 ml e 5 minutos de tempo de residência, se obtém 0,32 g de produto acetal/hora, o que num reator de 1 dm³ permitiria obter uma produtividade de 225 g/hora (STY). A mesma experiência num sistema de *batch* requereria um reator de, pelo menos, 20 litros e com um tempo de reação entre 30 a 60 minutos.

Finalmente os estudos foram estendidos à reação de acetalização dos aldeídos resultantes da hidroformilação da olefina vinil-heteroaromática, 4-metil-5-vinil-tiazol **3.8** também, obtidos com o catalisador RhH(CO)*n*, resultando numa quantidade equimolar de

aldeídos ramificado (**3.9a**) e linear (**3.9b**). Os resultados encontram-se sumariados na Tabela 3.10.

Tabela 3.10: Resultados obtidos na reação de acetalização dos aldeídos **3.9a-b** em sistema de fluxo contínuo.

Entrada	T / °C	t / min	Fluxo (ml/min)	*Rend. Global (%)	*Conv. Acetal (n)	**STY (g dm ⁻³ h ⁻¹)	*Conv. Acetal (iso)	**STY (g dm ⁻³ h ⁻¹)
1	25	1	1,4	20	22%	221,4	18%	181,17
2	70	1	1,4	43	64%	644,16	21%	211,4
3	70	5	0,28	97	100%	251,6	95%	239

*Rendimentos obtidos por GC em relação ao substrato. **STY- Do inglês *space time yield* (Produtividade/Vol reator/hora); concentração original de substrato = 0,1 M em metanol/tolueno 1/1.

Quando se efetuou a reação à temperatura de 25 °C), e usando um fluxo de 1,4 ml/min, observou-se um rendimento de apenas 20% (Tabela 3.10, entrada 1). Com o aumento de temperatura de 25 °C para 70 °C, e mantendo as mesmas condições de fluxo, obteve-se um rendimento total de 43%, tendo-se observado que o aldeído linear **3.9b** apresentou uma conversão de 64% no correspondente acetal **3.10b**, enquanto o aldeído ramificado **3.9a** apresentou uma conversão de 21% no acetal **3.10a** (Tabela 3.10, entrada 2). Por fim, mantendo a temperatura em 70 °C e diminuindo o fluxo de 1,4 para 0,28 ml/min (aumento do tempo de residência para 5 minutos), obteve-se uma conversão praticamente completa, com 100% de quimiosseletividade para a formação de acetais, resultando num rendimento total de 97%.

Observou-se, pois, de uma forma ainda mais acentuada a mais elevada reatividade do aldeído linear relativamente ao aldeído ramificado, à semelhança dos resultados obtidos para as reações de acetalização dos aldeídos derivados do estireno e nos estudos em sistemas “*batch*”. Tal observação poderá ser interpretada com base no maior impedimento estereoquímico causado pelos dois grupos metilo e também da possibilidade de formação de ligações de hidrogénio entre o metanol o par de eletrões não ligantes do átomo de azoto do anel de tiazol, Figura 3.12, dificultando consequentemente, o ataque nucleófilo do álcool ao carbono carbonílico do aldeído.

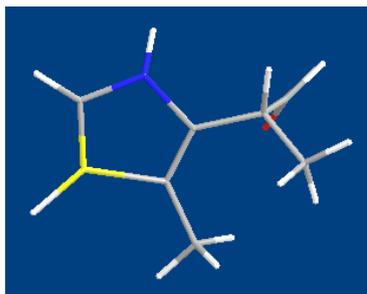


Figura 3.12- Estrutura tridimensional do aldeído **3.9a**, obtida por método semi-empírico de minimização de energia com nível MM2.

A partir destes resultados, conclui-se que as condições ótimas para efetuar a transformação de aldeídos em acetais num processo de fluxo contínuo requerem uma temperatura de 70 °C, e um fluxo de 0.28 ml/min (com conseqüente tempo de residência 5 minutos), para a quantidade de catalisador utilizada (reator de volume morto de 1,4 ml). Nestas condições, foi possível obter 0,32 g de produto acetal por hora, o que num reator de 1 dm³ permitiria obter uma produtividade de 225 g/hora (STY). A preparação destes acetais numa reação *batch*, utilizando as condições descritas na Tabela 3.5, resultariam num STY de 0,9 g L⁻¹ h⁻¹, ou seja, requeriam um reator de 1,5 l para obter a mesma massa de produto gerado pela reação realizada em fluxo contínuo. Esta análise é bem demonstrativa da relevância da utilização de sistemas de fluxo contínuo para desenvolvimento de transposições de escala.

Neste sentido e tendo como objetivo, purificar, isolar e caracterizar o acetal 3.10a, efetuou-se uma reação adicional de acetalização em fluxo contínuo, partindo do crude da reação de hidroformilação do -metil-5-viniltiazol (regiosseletividade para o aldeído ramificado = 95%; (Tabela 3.4, entrada 6) e usando como catalisador de acetalização a Amberlite IR-120., nas condições anteriormente descritas. Nestas condições, obteve-se o acetal correspondente **3.10a** que após evaporação do solvente e purificação com uma pequena coluna de alumina (tipo filtração) foi isolado com um rendimento de 95%. A pureza do produto foi confirmada por RMN ¹H, ¹³C e GC-MS. Salienta-se que a purificação do acetal após síntese em fluxo contínuo foi muito mais fácil do que o mesmo acetal obtido em processo *batch* devido à maior rendimento e seletividade para a formação de acetais obtida neste processo de fluxo contínuo.

É ainda de referir que a coluna compactada com o catalisador Amberlite IR 120 foi reutilizada mais de 10 vezes sem perder nenhuma da sua atividade.

Em suma, os sistemas em fluxo contínuo otimizados para as reações de acetalização de aldeídos demonstraram ser altamente eficientes, possibilitando a conversão completa dos aldeídos nos acetais correspondentes num curto espaço de tempo, quando comparado com os sistemas em *batch*. Adicionalmente, apesar da menor

reatividade observada para os aldeídos ramificados, os sistemas em fluxo contínuo permitiram efetuar a transformação completa tanto dos aldeídos lineares como dos ramificados, conduzindo a elevados rendimentos e quimiosseletividade, sem se observar degradação dos reagentes ao longo do tempo.

3.4 Conclusões

Neste capítulo são descritos os estudos de avaliação dos catalisadores desenvolvidos em processos catalíticos sequenciais de hidroformilação/acetalização e a otimização dos processos em sistemas *batch* e de fluxo contínuo.

Procedeu-se, primeiramente, à otimização das condições de reação de hidroformilação de 1-octeno em sistema *batch*, com o catalisador Rh/xantphos e da reação de acetalização do nonanal, tendo-se testado vários catalisadores do tipo ácido de Lewis. De entre os sistemas catalíticos homogêneos avaliados na reação de acetalização, apesar de os catalisadores baseados em Al(III), PcAl (**CAT2**) e AlCl₃ (**CAT3**) conduzirem a elevadas conversões (94% e 96%, respetivamente) e 100% de quimiosseletividade para formação de acetais, observou-se a incapacidade destes de catalisar a reação quando aplicados na reação sequencial. Este resultado poderá ser devido à sua inativação na presença de espécies Rh/fosfina, provenientes da primeira parte do processo sequencial. De forma mais vantajosa, a utilização do catalisador heterogêneo Amberlite IR-120 (**CAT5**) permitiu efetuar a reação de forma sequencial a partir do crude obtendo-se 83% de conversão do aldeído linear e 100% de quimiosseletividade para a formação de acetais. Posteriormente, os ligandos monofosfito derivados de BINOL-mentol, previamente sintetizados, foram avaliados na hidroformilação do estireno, tendo dado origem a catalisadores de ródio ativos e seletivos (99% de conversão em 24h, 100% de quimiosseletividade e 75% de regioseletividade para a formação de aldeídos ramificados). O excesso enantiomérico obtido foi de apenas 11%, valor semelhante aos obtidos com catalisadores Rh/monosfosfito deste tipo, descritos anteriormente na literatura.

Relativamente às reações de hidroformilação/acetalização de olefinas arílicas, o catalisador homogêneo AlPc (**CAT2**) demonstrou ser eficiente para catalisar a reação de acetalização dos aldeídos obtidos da hidroformilação do estireno, tendo-se obtido com este catalisador 58% de conversão em acetais, com a formação maioritária de acetal linear (84%), em resultado da maior velocidade de reação relativamente ao aldeído ramificado. Com o catalisador heterogêneo **CAT5**, obteve-se 100% de conversão em 24h, originando uma mistura 1:1 de acetais lineares e ramificados, em resultado da completa conversão de ambos os aldeídos.

Adicionalmente, a resina Amberlite IR-120 (**CAT 5**), em conjunto com o catalisador de Rh/**L3**, permitiu efetuar a reação sequencial de forma “*one-pot*” (num só passo) partindo do estireno, tendo-se obtido uma assinalável conversão de 99% em 24h, com 100% de quimiosseletividade para a formação de acetais e uma regioseletividade de 74% para produtos ramificados. Este sistema catalítico (Rh/**L3** + **CAT5**) foi também

aplicado à reação de hidroformilação/acetalização de um substrato vinil heteroaromático (4-metil-5-viniltiazol **3.8**), com qual se obteve uma conversão de 100% em 24h, resultando numa mistura contendo 78% de acetais e 22% de aldeídos e uma regioseletividade de 80 % para produtos ramificados.

Os estudos anteriores permitiram selecionar o catalisador heterogêneo Amberlite IR-120 (**CAT5**), como modelo para estudar a transposição da reação de acetalização para sistemas em fluxo contínuo, nos mesmos substratos.

Nas reações de acetalização de aldeídos em fluxo contínuo, obtiveram-se rendimentos globais perto de 100% para todos os substratos, quando se usou com um fluxo de 0,28 ml/min (tempo de residência 5 minutos) a 70° C. Por outro lado, quando as reações foram efetuadas à mesma temperatura, mas com um maior fluxo de 1,4 ml/min (tempo de residência de 1 minuto), obtiveram-se rendimentos totais inferiores (31% para o acetal do nonanal, 73% para os acetais do estireno e 43% para os acetais do 4-metil-5-viniltiazol). Considerando que o parâmetro que nos permite obter o valor real da produtividade de um processo químico em fluxo é o STY (*space time yield*), conclui-se que, apesar do menor rendimento obtido, o fluxo de 1,4 ml/min (tempo de residência de 1 minuto), permitiria obter uma maior capacidade de produção, com vista à transposição para uma escala industrial. Para se obter a mesma produtividade num sistema de *batch*, seria necessário um reator de, pelo menos, 3 litros e com um tempo de reação entre 30 a 60 minutos

Estes estudos demonstram, claramente, que a nível industrial, onde a produtividade é o fator mais relevante, nem sempre o método com o rendimento mais elevado é o selecionado no processo de otimização. No entanto, esta aproximação não tem em conta os resíduos gerados nem as purificações potencialmente necessárias num processo onde a reação está incompleta. O parâmetro STY é pois mais relevante para o desenvolvimento de processos químicos de larga escala do que para química fina. Os resultados obtidos no sistema

Em suma, os estudos apresentados neste capítulo abrem novas perspectivas promissoras para estudos futuros do desenvolvimento de processos catalíticos sequenciais de hidroformilação/acetalização em fluxo contínuo, para a preparação em larga escala de acetais com relevância industrial com fácil isolamento e reutilização do catalisador Amberlite IR 120.

3.5 Referências

1. L. M. Ambrosini and T. H. Lambert, *ChemCatChem*, 2010, **2**, 1373–1380.
2. R. Franke, D. Selent and A. Börner, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 5675–5732.
3. G. A. Burdock, *Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients*, CRC Press, 2004.
4. H. Surburg and J. Panten, *Common Fragrance and Flavor Materials*, Wiley, 2006.
5. L. A. van der Veen, P. H. Keeven, G. C. Schoemaker, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz and A. L. Spek, *Organometallics*, 2000, **19**, 872–883.
6. L. A. van der Veen, P. C. J. Kamer and P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics*, 1999, **18**, 4765–4777.
7. G. C. Vogel and R. S. Drago, *J. Chem. Educ.*, 1996, **73**, 701.
8. J. Burt, W. Levason, M. E. Light and G. Reid, *Dalt. Trans.*, 2014, **43**, 14600–14611.
9. J. E. Babin, G. T. Whiteker, *WO Patent* 9303839, **1992**.
10. P. W. N. M. van Leeuwen and C. Claver, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Springer Netherlands, Dordrecht, 2002.
11. M. M. Pereira and J. L. Figueiredo, *Catalysis from theory to application: an integrated course*, Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2008.
12. M. Gaba and C. Mohan, *Med. Chem. Res.*, 2016, **25**, 173–210.
13. T. Verheyen, N. Santillo, D. Marinelli, E. Petricci, W. M. De Borggraeve, L. Vaccaro and M. Smet, *ACS Appl. Polym. Mater.*, 2019, **1**, 1496–1504.

CAPÍTULO 4

Experimental

4.1. Solventes e Reagentes

Todos os compostos foram comercialmente obtidos da Merck, Fluka, Strem ou Sigma Aldrich exceto quando indicado. Reagentes sensíveis ao ar e humidade foram trabalhados em atmosfera de argon ou nitrogénio, num sistema de vácuo, usando técnicas de Schlenk. Todo o material de vidro foi seco por aquecimento numa estufa a 150°C. Todos os solventes foram purificados por destilação simples ou, quando necessário, devidamente seco e destilado pelos procedimentos padrões¹ descritos em baixo.

Tetrahidrofurano (THF)

O solvente foi colocado num balão com sódio e benzofenona. A mistura foi mantida em refluxo até a observação de uma cor azul forte. Após destilação o solvente foi recolhido e guardado, em atmosfera inerte, num frasco contendo peneiros moleculares (3Å).

Diclorometano

O solvente foi colocado num balão com cloreto de cálcio anidro e pedra pomes. A mistura é deixada em refluxo durante duas horas. Após destilação o solvente foi recolhido, passado por alumina básica (grau I), e guardado num frasco contendo peneiros moleculares (3Å).

Hexano

n-Hexano foi colocado num balão com cloreto de cálcio anidro e pedra pomes. A mistura é deixada em refluxo durante três horas. Após destilação, o solvente foi recolhido e passado por alumina básica (grau I) e guardado num frasco contendo peneiros moleculares (3Å).

Trietilamina

A trietilamina foi colocada num balão com sódio e benzofenona. A mistura foi mantida em refluxo até a observação de uma cor azul forte. Após destilação o solvente foi recolhido e guardado, em atmosfera inerte, num frasco contendo peneiros moleculares (3Å).

Tolueno

O tolueno foi colocado num balão com sódio e benzofenona. A mistura foi mantida em refluxo até a observação de uma cor azul forte. Após destilação o solvente foi recolhido e guardado, em atmosfera inerte, num frasco contendo peneiros moleculares (3Å).

4.2. Instrumentação e Técnicas

Cromatografia de camada fina (TLC)

Cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada em placas de alumínio cobertas por gel de sílica 60 (Fluka) com indicador de fluorescência UV₂₅₄.

Cromatografia em coluna

Para a separação de compostos por cromatografia em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (tamanho 0.06-0.20 mm), como fase estacionária.

Cromatografia flash

Foi utilizado um equipamento PuriFlash XS 420[®] Interchim, equipado com coluna PuriFlash SI-HP F0004 (15µm) e um detetor DAD (do inglês “*Diode-array detector*”), do Departamento de Química da FCTUC.

Cromatografia gasosa (GC)

A cromatografia gasosa foi realizada num aparelho Agilent-7820 equipado com uma coluna capilar apolar HP-5 (5% difenil e 95% dimetilpolisiloxano), com 30 m de comprimento e 0,32 mm de diâmetro interno e num aparelho Agilent-6890 equipado com uma coluna capilar quiral *Supelco* β-Dex 120 (20% β-ciclodextrinas) com 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, ambos com detetor FID (Departamento de Química, Universidade de Coimbra)

GC-FID (Cromatógrafo *Agilent-7820A* equipado com uma coluna HP-5); programa: temperatura inicial 70°C (tempo de espera 5 min), rampa de temperatura 35°C/min até 275°C (tempo de espera 10 min); gás de arraste: azoto).

Tempos de retenção

Estireno: 5,5 min

2-fenilpropanal: 8,3 min

3-fenilpropanal: 8,7 min

(1,1-dimetoxipropan-2-il)benzeno: 9,2 min

(3,3-dimetoxipropil)benzeno: 9,6 min

1-octeno: 5,5 min

Isómeros do octeno: 4,1 – 4,7 min

Nonanal: 8,2 min

1,1-dimetoxinonano: 9,3 min

4-metil-5-vinil-tiazol: 7,5 min

2-(4-metiltiazol-5-il)propanal: 9,1 min

3-(4-metiltiazol-5-il)propanal: 9,5 min

5-(1,1-dimetoxipropan-2-il)-4-metiltiazol: 9,8 min

5-(3,3-dimetoxipropil)-4-metiltiazol: 10,1 min

GC-FID quiral (Cromatógrafo *Agilent-6890* equipado com uma coluna capilar quiral *Supelco β-Dex 120*); programa: temperatura inicial 100°C (tempo de espera 30 min), rampa de temperatura 20°C/min até 200°C (tempo de espera 10 min), rampa de temperatura 20°C/min até 250 (tempo de espera 10 min); gás de arraste: hélio.

Tempos de retenção

Estireno: 14.7 min

Ácido 2-fenilpropanóico: (*S*): 27.8 min

Ácido 2-fenilpropanóico: (*R*): 28.9 min

Ácido 3-fenilpropanóico: 34 min

Espetroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espetros de RMN foram realizados num espetrómetro *Bruker Avance 400* (Departamento de Química, Universidade de Coimbra), utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente deuterado. Os desvios químicos ^1H e ^{13}C , expressos em ppm, são relativos a um padrão interno de TMS, enquanto para ^{31}P , uma solução de ácido fosfórico 85% foi utilizada como padrão externo.

Espetrometria de massa (MS)

Os espetros de massa foram obtidos através de um espetrómetro *Bruker Microtof*, equipado com um detetor ESI seletivo, pertencente a *Unidade de Masas e Proteómica* da Universidade de Santiago de Compostela

Cristalografia por difração de raio-X

Os dados de difração de raio-X foram obtidos com um difratómetro Bruker APEXII² (Radiação Mo-K α , $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, monocromador de grafite) (Departamento de Física, Universidade de Coimbra), utilizando medições θ e ω a 296(2) K. A integração e escalamento dos dados foram realizados com SAINT³ e SADABS⁴ foi utilizado para correção empírica de absorção. Todas as estruturas foram resolvidas com métodos diretos utilizando SHELXT-2014/5⁵ e o refinamento de mínimos quadrados matriz-completa em F^2 no modelo estrutural foi realizado com SHELXL-2016/4.⁵ Todos os átomos não-hidrogénio foram refinados anisotropicamente. Os átomos de hidrogénio foram colocados em posições calculadas ideais e refinadas com um modelo utilizando valores padrão SHELXL-2016/4.

Polarimetria

A rotação específica $[\alpha]$ foi medida num polarímetro eletrónico “*Optical Activity AA-5*”, pertencente ao Departamento de Química da Universidade de Coimbra

4.3. Síntese de tris-monofosfitos derivados do BINOL

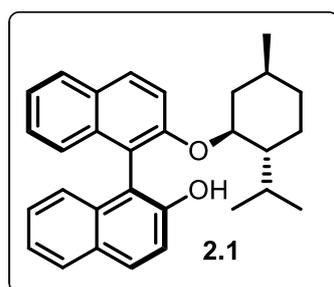
A síntese dos monofosfitos tris-binaftilo procedeu em dois passos: A monoproteção do BINOL e a fosforilação desses derivados monoprotetido, utilizando os métodos apresentados em seguida.

4.3.1. Reação de monoproteção do BINOL

A síntese de monoéteres de binaftilo-mentol consistiu na reação de BINOL com o álcool (+) ou (-)-mentol, seguindo um procedimento otimizado da reação de Mitsunobu anteriormente descrita na literatura.⁶

(S)-2'-(((1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-[1,1'-binaftalen]-2-ol
 ((*S*)-BINOL-(+)-mentol) (**2.1**)

A uma solução de (*S*)-BINOL (5,0 g; 17 mmol), seco azeotropicamente com tolueno, trifetilfosfina (4,5g; 17 mmol) e (-)-mentol (3,4 g; 20 mmol) em THF seco (100 mL), foi adicionado, gota a gota, dietil-azodicarboxilato (DEAD) (40% em tolueno; 7,5 mL; 17 mmol) e a reação foi deixada em agitação magnética a 50 °C. Quando a trifetilfosfina deixa de ser observada por TLC a reação é terminada pela adição de água, o solvente é evaporado e o crude é dissolvido em diclorometano (50 mL). Após filtração do agente secante, e concentração por evaporação, o produto desejado foi purificado por cromatografia de coluna, utilizando sílica como fase estacionária e uma mistura de 1:3 de diclorometano/*n*-hexano como eluente. Para otimizar a pureza o produto final (**2.1**) foi recristalizado a partir de tolueno/dietil éter. O produto foi obtido como cristais brancos com 15% de rendimento (1,1 g; 2.6 mmol).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm 8,00 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H), 7,89 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,85 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,47 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 7,40 – 7,33 (m, 2H); 7,30 – 7,22 (m, 3H); 7,18 (t; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,06 (s; 1H); 5,13 (s, 1H); 4,77 (s, 1H); 1,83 (d; *J* = 13,8 Hz; 1H); 1,83 (d; *J* = 13,8 Hz; 1H); 1,50 (td; *J* = 13,9; 7,0 Hz; 1H); 1,33 (s, 1H); 1,15 (s; 1H); 0,89 (d; *J* = 6,7 Hz; 4H); 0,82 (d; *J* = 6,6 Hz; 3H); 0,78 (d; *J* = 13,5 Hz; 1H); 0,58 (s; 3H); 0,30 (d; *J* = 5,2 Hz; 3H).

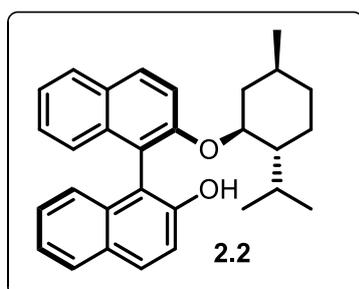
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ/ppm 154,0; 151,9; 134,6; 134,1; 130,9; 129,6; 129,4; 129,1; 128,2; 128,0; 127,2; 126,1; 125,4; 125,3; 124,1; 123,1; 117,6; 117,3; 115,8; 115,7; 77,2; 75,0; 47,8; 38,2; 34,7; 29,3; 25,6; 24,5; 21,8; 21,1; 21,0.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₀H₃₂O₂, [M]⁺: 425,2475 encontrado: 425,2482.

[α]_D²⁵: +105 (c 1,0; CH₂Cl₂).

(R)-2'-(((1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-[1,1'-binaftalen]-2-ol
 ((*R*)-BINOL-(+)-mentol) (**2.2**)

A uma solução de (*R*)-BINOL (5,0 g; 17 mmol), seco azeotropicamente com tolueno, trifetilfosfina (4,5g; 17 mmol) e (+)-mentol (3,4 g; 20 mmol) em THF seco (100 mL), foi adicionado, gota a gota, dietil-azodicarboxilato (DEAD) (40% em tolueno; 7,5 mL; 17 mmol) e a reação foi deixada em agitação magnética a 50 °C. Quando a trifetilfosfina deixa de ser observada por TLC a reação é terminada pela adição de água, o solvente é evaporado e o crude é dissolvido em diclorometano (50 mL). A mistura é lavada com uma solução saturada de NaCl (3x50 mL) e água (3x50 mL). A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro. Os produtos foram purificados por cromatografia de coluna em sílica, usando uma mistura de 1:1 de diclorometano/*n*-hexano como eluente, e recristalizado a partir de tolueno/dietil éter. O produto foi obtido como cristais brancos com 24% de rendimento (1,7 g; 4 mmol).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm 7,90 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 7,79 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H); 7,77 (d; *J* = 2,8 Hz; 1H); 7,73 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,33 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 7,28 – 7,25 (m, 1H); 7,24 (d; *J* = 5,1 Hz; 1H); 7,19 (s, 1H); 7,19 – 7,17 (m, 1H); 7,16 – 7,15 (m, 1H); 7,08 (ddd; *J* = 8,1; 6,8; 1,2 Hz; 1H); 6,96 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 4,88 (s, 1H); 4,58 (s, 1H); 1,97 (ddd; *J* = 13,8; 5,6; 3,3 Hz; 1H); 1,39 (ddd; *J* = 12,3; 5,5; 2,8 Hz; 1H); 1,30 (ddd; *J* = 8,5; 6,6; 3,5 Hz; 1H); 1,15 (ddd; *J* = 9,9; 6,4; 3,1 Hz; 1H); 0,93 – 0,79 (m, 1H); 0,66 (d; *J* = 6,5 Hz; 5H); 0,64 – 0,52 (m, 2H); 0,48 (d; *J* = 6,3 Hz; 3H); 0,45 – 0,36 (m, 1H); 0,33 (s, 3H).

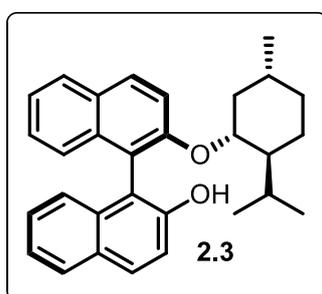
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ/ppm 154,4; 151,3; 134,4; 134,0; 130,8; 129,5; 129,0; 128,9; 128,1; 127,8; 127,2; 125,9; 125,3; 124,8; 123,9; 123,0; 117,2; 116,0; 115,6; 114,8; 74,2; 47,7; 38,6; 34,8; 28,6; 26,1; 24,4; 22,3; 20,7; 20,6.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₀H₃₂O₂, [M]⁺: 425,2475 encontrado: 425,2474.

[α]_D²⁵: +45 (c 1,0; CH₂Cl₂)

(R)-2'-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-[1,1'-binaftalen]-2-ol
 ((*R*)-BINOL-(*-*)-mentol) (**2.3**)

A uma solução de (*R*)-BINOL (5,0 g; 17 mmol), seco azeotropicamente com tolueno, trifenilfosfina (4,5g; 17 mmol) e (*-*)-mentol (3,4 g; 20 mmol) em THF seco (100 mL), foi adicionado, gota a gota, dietil-azodicarboxilato (DEAD) (40% em tolueno; 7,5 mL; 17 mmol) e a reação foi deixada em agitação magnética a 50 °C. Quando a trifenilfosfina deixa de ser observada por TLC a reação é terminada pela adição de água, o solvente é evaporado e o crude é dissolvido em diclorometano (50 mL). O composto foi purificado como anteriormente. O produto foi obtido como cristais brancos com 17% de rendimento (1,2 g; 3 mmol).



¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ/ppm 7,92 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 7,81 (d; *J* = 3,8 Hz; 1H); 7,79 (d; *J* = 4,5 Hz; 1H); 7,75 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,38 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 7,30 – 7,25 (m, 2H); 7,26 (d; *J* = 8,9 Hz; 2H); 7,19 (ddd; *J* = 7,7; 5,6; 1,1 Hz; 2H); 7,15 (t; *J* = 4,2 Hz; 1H); 7,09 (ddd; *J* = 8,1; 6,8; 1,2 Hz; 1H); 6,94 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 4,68 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H); 1,73 (dt; *J* = 13,8; 2,8 Hz; 1H); 1,46 – 1,34 (m; 1H); 1,23 (dd; *J* = 20,7; 11,1 Hz;

1H); 1,07 – 1,00 (m, 1H); 0,80 (d; *J* = 6,7 Hz; 4H); 0,73 (d; *J* = 6,7 Hz; 3H); 0,57 – 0,50 (m, 1H); 0,50 – 0,42 (m, 2H); 0,19 (d; *J* = 5,9 Hz; 3H).

¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃) δ/ppm 154,1; 151,9; 134,6; 134,1; 130,9; 129,6; 129,4; 129,2; 128,2; 128,0; 127,2; 126,1; 125,4; 125,3; 124,2; 123,1; 117,6; 117,3; 115,8; 115,7; 77,5; 77,2; 76,8; 75,0; 47,8; 38,3; 34,7; 29,3; 25,7; 24,5; 21,8; 21,1; 21,0.

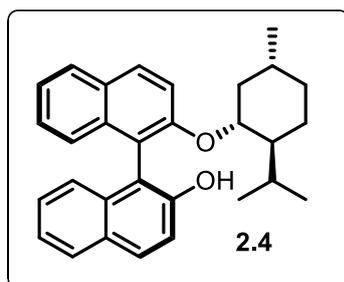
HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₀H₃₂O₂; [M]⁺: 425,2475 encontrado: 425,2465.

[α]_D²⁵: -105 (c 1,0; CH₂Cl₂).

(S)-2'-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-[1,1'-binaftalen]-2-ol

((S)-BINOL-(-)-Mentol) (**2.4**)

A uma solução de THF seco (100 mL) contendo (S)-BINOL (5,0 g; 17 mmol), seco azeotropicamente com tolueno, trifetilfosfina (4,5g; 17 mmol) e (-)-mentol (3,4 g; 20 mmol), foi adicionado, gota a gota, dietil-azodicarboxilato (DEAD; 17 mmol; 40% em tolueno; 7,5 mL,) e a reação permaneceu com agitação magnética a 50 °C. Quando o BINOL deixa de ser observado por TLC a reação é terminada por adição de água; o solvente é evaporado e o crude é dissolvido em diclorometano (50 mL). A mistura é lavada com uma solução saturada de NaCl (3x50 mL) e água (3x50 mL). A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro. Após filtração do agente secante, e concentração por evaporação, o produto desejado foi purificado por cromatografia de coluna, utilizando sílica como fase estacionária e uma mistura de 1:3 de diclorometano/*n*-hexano como eluente. Para otimizar a pureza o produto final (**2.4**) foi recristalizado a partir de tolueno/dietil éter. O produto foi obtido como cristais brancos com 25% de rendimento (1,8 g; 4 mmol).



¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ/ppm 7,90 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 7,79 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H); 7,77 (d; *J* = 2,8 Hz; 1H); 7,73 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,33 (d; *J* = 9,1 Hz; 1H); 7,28 – 7,25 (m, 1H); 7,24 (d; *J* = 5,1 Hz; 1H); 7,19 (s, 1H); 7,19 – 7,17 (m, 1H); 7,16 – 7,15 (m, 1H); 7,08 (ddd; *J* = 8,1; 6,8; 1,2 Hz; 1H); 6,96 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 4,88 (s, 1H); 4,58 (s, 1H); 1,97 (ddd; *J* = 13,8; 5,6; 3,3 Hz; 1H); 1,39 (ddd; *J* = 12,3; 5,5; 2,8 Hz; 1H); 1,30 (ddd; *J* = 8,5; 6,6; 3,5 Hz; 1H); 1,15 (ddd; *J* = 9,9; 6,4; 3,1 Hz; 1H); 0,93 – 0,79 (m, 1H); 0,66 (d; *J* = 6,5 Hz; 5H); 0,64 – 0,52 (m, 2H); 0,48 (d; *J* = 6,3 Hz; 3H); 0,45 – 0,36 (m, 1H); 0,33 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz; CDCl₃) δ/ppm 154,4; 151,3; 134,4; 134,0; 130,8; 129,5; 129,0; 128,9; 128,1; 127,8; 127,2; 125,9; 125,3; 124,8; 123,9; 123,0; 117,2; 116,0; 115,6; 114,8; 74,2; 47,7; 38,6; 34,8; 28,6; 26,1; 24,4; 22,3; 20,7; 20,6.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₀H₃₂NaO₂; [M+Na]⁺: 447,2295 encontrado: 447,2292.

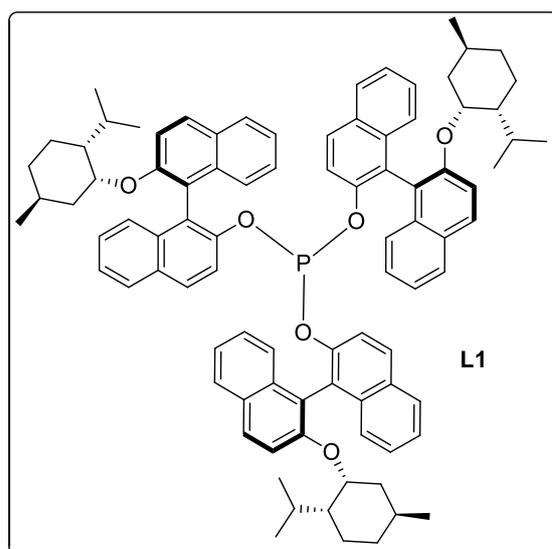
[α]_D²⁵: -45 (c 1,0; CH₂Cl₂).

4.3.2. Síntese de monofosfitos derivados de BINOL-mentol.

Para a preparação dos monofosfitos, utilizou-se um procedimento que consistiu na reação de PCl_3 com os monoésteres de BINOL previamente sintetizados, seguindo as metodologias otimizadas no grupo, que se descrevem abaixo.^{7,8,9}

Tris-[(S)-2'-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-[1,1'-binaftalen]-2-il]-fosfito (L1)

Num balão de Schlenk seco foi colocado o BINOL monoprotetido (S)-BINOL-(-)-mentol (**2.4**) (1,5 g; 3,5 mmol); previamente seco azeotropicamente em tolueno. Este foi colocado em atmosfera de argon e dissolvido em trietilamina seca (15 ml). A solução foi arrefecida a 0 °C e adicionou-se lentamente PCl_3 (0,1 mL; 1 mmol). O progresso da reação foi seguido por TLC e RMN de ^{31}P . Após 5h não se observou no RMN de ^{31}P o sinal correspondente ao PCl_3 e a reação foi terminada. O solvente foi evaporado e o crude dissolvido em diclorometano/n-hexano (1:1) e purificado em coluna cromatográfica contendo sílica como fase estacionária e como eluente diclorometano/hexano (1:1), em atmosfera inerte.



^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ /ppm 7,67 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,53 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,28 (d; $J = 9,1$ Hz; 1H); 7,18 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,11 – 7,03 (m, 1H); 6,98 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 6,89 – 6,79 (m, 2H); 6,73 (ddd; $J = 13,4$; 10,1; 4,7 Hz; 2H); 6,20 (d; $J = 8,5$ Hz; 1H); 6,16 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 4,49 (s, 1H); 2,11 (dd; $J = 13,6$; 1,6 Hz; 1H); 1,46 (s, 1H); 1,32 (s, 1H); 1,15 (d; $J = 13,2$ Hz; 1H); 0,94 – 0,87 (m, 1H); 0,77 (t; $J = 12,6$ Hz; 1H); 0,70 – 0,61 (m, 1H); 0,51 (d; $J = 6,6$ Hz; 4H); 0,41 (ddd; $J = 25,0$; 11,2; 4,4 Hz; 2H); 0,31 (s, 3H); 0,15

(d; $J = 6,2$ Hz; 3H),

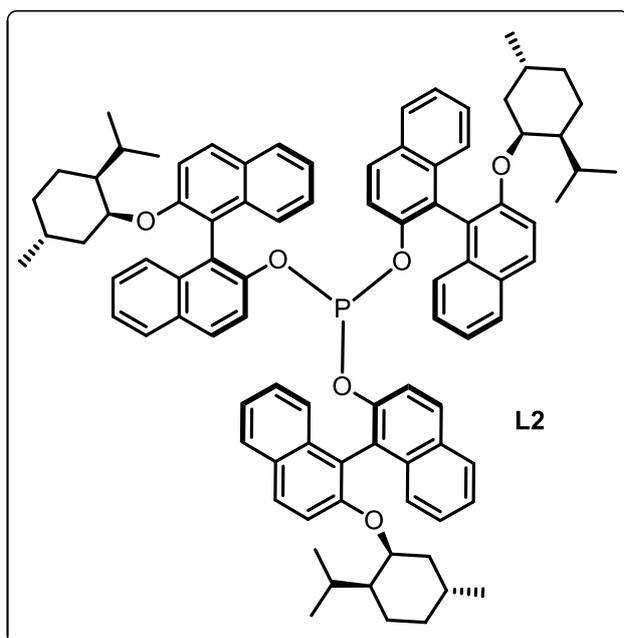
^{13}C NMR (101 MHz; CDCl_3) δ /ppm 151,7; 145,6; 133,2; 132,8; 129,2; 128,8; 127,6; 127,5; 126,2; 125,1; 124,6; 124,2; 123,0; 121,7; 119,7; 119,6; 118,5; 113,0; 72,0; 46,6; 37,6; 33,8; 27,6; 24,6; 23,3; 21,1; 19,6; 19,5.

^{31}P NMR (121 MHz; CDCl_3); δ /ppm: 135,9.

HRMS (MALDI-TOF): m/z calcd. para $\text{C}_{90}\text{H}_{93}\text{O}_6\text{P}$ $[\text{M}]^+$: 1300;67 calculado: 1300;1.

Tris-[(R)-2'-(((1S,2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)-[1,1'-binaftalen]-2-il]-fosfito (L2)

Num balão de Schlenk seco foi colocado o BINOL monoprottegido (*R*)-BINOL-(+)-mentol(**2.2**) (1,5 g; 3,5 mmol), previamente seco azeotropicamente em tolueno. Este foi colocado em atmosfera de árgon e dissolvido em trietilamina seca (15 ml). A solução foi arrefecida a 0 °C e adicionou-se lentamente PCl_3 (0,1 mL; 1 mmol). O progresso da reação foi seguido por TLC e RMN de ^{31}P . Após 5h não se observou no RMN de ^{31}P o sinal correspondente ao PCl_3 e a reação foi terminada. A purificação foi feita como descrito anteriormente.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm

8.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 6H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.26 (s, 8H), 7.19 (dd, $J = 7.4, 4.2$ Hz, 4H), 7.10 – 7.05 (m, 4H), 7.05 – 7.01 (m, 5H), 6.99 – 6.93 (m, 4H), 6.93 – 6.88 (m, 4H), 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 6.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 4.69 (s, 4H), 2.32 (dd, $J = 13.6, 1.7$ Hz, 4H), 1.73 – 1.60 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.40 – 1.32 (m, 5H), 1.29 – 1.19 (m, 6H), 1.13 – 1.07 (m, 4H), 0.92 – 0.82 (m, 8H), 0.75

(t, $J = 4.9$ Hz, 5H), 0.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 14H), 0.57 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H), 0.55 – 0.50 (m, 13H), 0.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 0.37 – 0.33 (m, 11H), 0.03 – -0.03 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ /ppm 152.73, 134.22, 133.76, 130.21, 129.82, 128.61, 128.47, 127.21, 126.08, 125.60, 125.18, 124.79, 124.02, 122.69, 119.51, 114.03, 72.97, 47.65, 47.60, 38.61, 34.84, 28.56, 25.63, 24.32, 22.10, 20.66, 20.54.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ /ppm 135.93.

HRMS (MALDI-TOF): m/z calcd. for $\text{C}_{90}\text{H}_{93}\text{O}_6\text{P}$ $[\text{M}]^+$: 1300,67 encontrado: 1300,2.

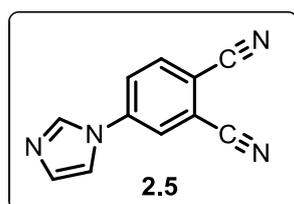
4.4. Síntese do catalisador metalofalocianina (**CAT2**)

O método de síntese usado para a preparação da complexo de Al(III) de uma ftalocianina (**CAT2**) consistiu em três passos: primeiro, a síntese no ftalonitrilo, seguida da ciclotetramerização da ftalocianina e por fim, a cationização^{10,11}.

4-(1'H-imidazol-1'-il)ftalonitrilo (**2.5**)

A uma solução de 4-nitroftalonitrilo (2,56 g; 14,8 mmol) e K₂CO₃ (10,2 g, 74 mmol) em DMF (38 ml) foi adicionado imidazol (1,26 g; 18,5 mmol) e a mistura reacional foi deixada em agitação num banho de ultrassons a 25 °C durante 9 h. Após este tempo, a mistura foi filtrada para retirar o K₂CO₃. De seguida, a mistura reacional foi adicionada a uma mistura de água e gelo (~200 ml) até se observar a formação de um precipitado. O precipitado foi filtrado em vácuo e seco a 80 °C durante 12 h. O sólido foi recristalizado em metanol (50 ml), filtrado em vácuo e seco a 80 °C durante 4h, obtendo-se um sólido branco com 62% de rendimento (1,78 g).

A caracterização está de acordo com o reportado na literatura¹²



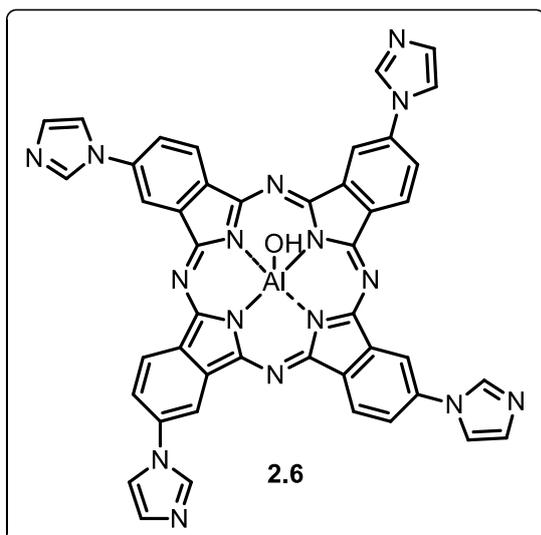
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm = 8,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,26-8,32 (m, 2H); 8,00 (s, 1H); 7,19 (s, 1H).

RMN ¹³C (100.6 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 140,26; 136,05; 135,75; 130,94; 124,51; 124,09; 117,65; 116,46; 115,65; 115,43; 11,70.

MS (EI): m/z obtido 194,0591 [M]⁺; calculado para [C₁₁H₆N₄]: 194,0592.

2(3),9(10),16(17),23(24)-tetraquis(1'H-imidazol-1'-il)ftalocianinato hidroxialumínio (III) (**2.6**)

4-imidazolil-ftalonitrilo (**2.5**) (500 mg; 2,57 mmol) e AlCl₃ (171 mg; 1,28 mmol) foram dissolvidos em 1-cloronaftaleno (5 ml). A mistura foi colocada em agitação a 240 °C, em atmosfera inerte, durante 7h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o produto foi precipitado por adição de diclorometano (50 ml). O precipitado foi filtrado e lavado com 20 ml de vários solventes: acetona, água, acetona e diclorometano. Após secagem na bomba de vácuo, obteve-se um sólido verde identificado e caracterizado como sendo o complexo de alumínio da ftalocianina **2.6** com 60% de rendimento. A caracterização obtida está de acordo com a literatura.^{10,11}



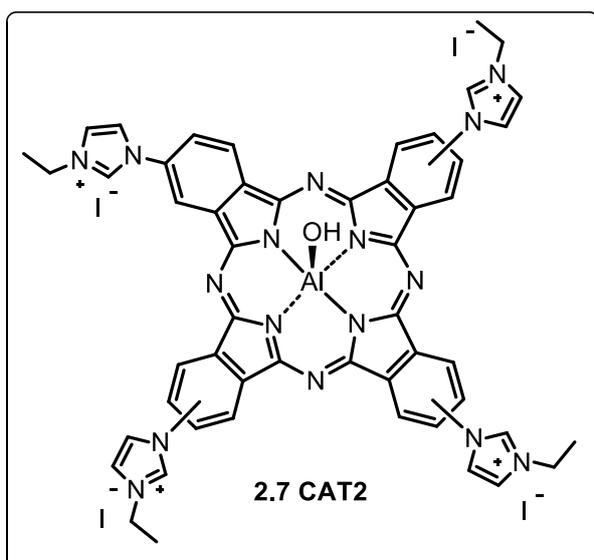
RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ /ppm: 7,60 (s, 4H); 8,54 (m, 4H); 8,86 (m, 4H); 9,29 (m, 4H); 9,82 (m, 4H); 10,00 (s, 4H).

UV-vis (DMSO) λ_{abs} nm (ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 364 ($7,0 \times 10^4$); 624 ($2,5 \times 10^4$); 693 ($1,8 \times 10^5$).

MS (ESI-TOF): m/z obtido 821,2285 $[\text{M}+\text{H}]^+$; calculado para $[\text{C}_{44}\text{H}_{26}\text{N}_{16}\text{AlO}]$: 821,22909.

Iodeto de 2(3),9(10),16(17),23(24)-tetraquis(3'-etil-1'H-imidazol-1'-il)ftalocianinato de hidroxialumínio (III) (2.7)

A ftalocianina **2.6** (120 mg; 0,14 mmol) e iodoetano (1 ml, 12 mmol) foram dissolvidos em DMF (2 ml). A reação foi deixada a 80 °C, durante 48h sob atmosfera inerte e durante este período de tempo, 3 ml (36 mmol) adicionais de iodoetano foram adicionados. Após este período, o crude foi obtido por precipitação direta da mistura reacional através da adição de 20 ml de diclorometano. A ftalocianina catiónica **2.7** foi isolada com um rendimento de 82% como um sólido verde. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os reportados na literatura.¹²



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm = 10,53 (m, 4H); 10,21-10,32 (m, 4H); 9,99 (m, 4H); 8,98 (m, 8H); 8,37 (s, 4H); 4,54 (q, $J = 7,3$ Hz, 8H); 1,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 12H).

MS (MALDI-TOF): m/z obtido 1061,2698 $[\text{M}-3\text{I}-2\text{H}]^+$; calculado para $[\text{C}_{52}\text{H}_{43}\text{N}_{16}\text{AlO}]$: 1061,26603.

UV-Vis (DMSO): λ_{abs} , nm ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) 680 ($1,7 \times 10^5$), 616 ($3,0 \times 10^4$), 357 ($7,0 \times 10^4$).

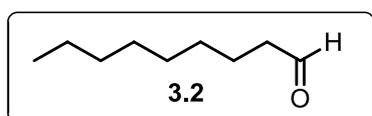
4.5. Hidroformilação catalítica de olefinas

Procedimento geral: Numa experiência típica de hidroformilação, o reator foi carregado com a quantidade apropriada do ligando de fósforo e após 3 ciclos de gás de síntese (H₂/CO)/vácuo, o precursor de ródio Rh(CO)₂(acac) dissolvido em tolueno, foi introduzido *via* cânula. O reator foi pressurizado com a pressão desejada de H₂/CO (1:1) e mantido a 80 °C para a incubação. Após incubação o reator foi despressurizado lentamente e colocado na temperatura desejada. O substrato foi introduzido *via* cânula e a pressão foi colocada no valor adequado para cada experiência. Após o fim de cada reação, o reator foi despressurizado e as amostras foram analisadas por GC, de forma a obter a conversão, quimiosseletividade e regioseletividade, que se encontram descritas no capítulo 3.

4.5.1 Hidroformilação do 1-octeno: síntese do nonanal

A hidroformilação do 1-octeno foi realizada seguindo o procedimento geral acima descrito, usando: 1-octeno (0,5 ml; 3 mmol), xantphos (28,9 mg; 0,05 mmol) e 5 mg; 0,02 mmol de Rh(CO)₂(acac). A reação foi conduzida a uma pressão de 20 bar CO/H₂ 1:1 e a temperatura de 80°C. Após 24 h de reação o reator foi arrefecido e despressurizado e o crude resultante foi analisado por GC. O crude de reação foi caracterizado por RMN ¹H, tendo-se identificado como produto maioritário (80%) o aldeído linear (nonanal). Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os dados obtidos para o aldeído obtido comercialmente

Nonanal (3.2)



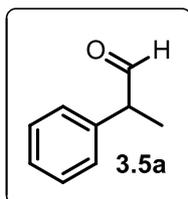
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm 9,75 (t; *J* = 1,9 Hz; 1H); 2,41 (td; *J* = 7,4; 1,9 Hz; 1H); 1,70 – 1,55 (m, 2H); 1,42 – 1,17 (m, 11H); 0,87 (t; *J* = 6,8 Hz; 3H).

4.5.2 Hidroformilação do estireno: síntese de 2-fenilpropanal e 3-fenilpropanal

A hidroformilação do estireno foi realizada seguindo o procedimento geral acima descrito, usando: estireno (0,26 ml; 2,32 mmol); 0,03 mmol do monofosfito apropriado (**L1**, **L2** e **L3**) e Rh(CO)₂(acac) (1,5 mg; 0,006 mmol). A reação foi conduzida usando uma pressão de 20-25 bar CO/H₂ 1:1 e uma temperatura de 80°C. No fim da reação, o reator foi arrefecido e despressurizado e o crude resultante foi analisado por GC.

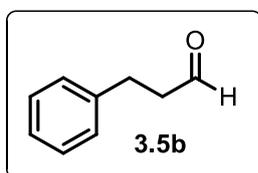
Os crudes das reações foram analisados por espectroscopia de RMN ^1H , que permitiu identificar como únicos produtos os dois aldeídos 2-fenilpropanal (**3.5a**) e 3-fenilpropanal (**3.5b**). As proporções de cada um destes nos crudes dependeu do catalisador usado (Rh/L1: 75:25; Rh(acac): 50:50)

2-fenilpropanal (3.5a)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm 9,68 (d; $J = 1,4$ Hz; 1H); 7,40 – 7,17 (m, 5H); 3,63 (qd; $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

3-fenilpropanal (3.5b)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm 9.81 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7.36 – 7.11 (m, 5H), 2.95 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H).

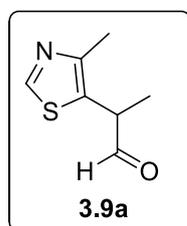
Procedimento para a oxidação de aldeídos

De forma a analisar o excesso enantiomérico, os aldeídos foram oxidados aos seus correspondentes ácidos carboxílicos. Seguindo um procedimento padrão, os aldeídos foram adicionados a uma solução contendo KMnO_4 (0,2 g; 1,3 mmol) e MgSO_4 (0,2 g; 1,7 mmol) em acetona (20 mL), a mistura foi deixada em agitação a temperatura ambiente durante 15-30 minutos. Em seguida, o solvente foi evaporado em pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água (25 mL), a 70°C . A solução resultante foi lavada com diclorometano (3x25 mL) para remover as olefinas e aldeídos por reagir. A fase aquosa é acidificada com uma solução de 10% HCl de modo a protonar os ácidos carboxílicos, a solução foi extraída com diclorometano (3x25 mL). A fase orgânica resultante é seca usando sulfato de sódio anidro, a solução é filtrada, e o solvente foi evaporado em pressão reduzida. O óleo resultante foi dissolvido em 1 mL de diclorometano e uma pequena alíquota foi injetado no GC.

4.5.3 Hidroformilação de 4-metil-5-vinil-tiazol: síntese de 2-(4-metiltiazol-5-il)propanal

A hidroformilação do 4-metil-5-vinil-tiazol foi realizado seguindo o procedimento descrito acima, usando: 4-metil-5-vinil-tiazol (0,26 ml; 2,32 mmol), 0,03 mmol do monofosfito apropriado (**L2** e **L3**) e $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ (1,5 mg; 0,006 mmol). A reação foi conduzida usando uma pressão e temperatura indicada para cada experiência. Após o tempo de reação o reator foi arrefecido e despressurizado e o crude resultante foi analisado por GC. A análise do crude foi efetuada com recurso a espectroscopia de RMN ^1H , através da qual foi possível identificar o aldeído ramificado 2-(4-metiltiazol-5-il)propanal (**3.9a**) como produto maioritário (95%).

2-(4-metiltiazol-5-il)propanal (**3.9a**):



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm 9,60 (d; $J = 1,5$ Hz; 1H); 8,69 (s; 1H); 3,94 (qd; $J = 7,1; 1,2$ Hz; 1H); 2,43 (s, 3H); 1,49 (d; $J = 7,2$ Hz; 3H).

MS (EI): $m/z = 155$ $[\text{M}]^+$, 126, 99, 65, 59, 45, 39.

4.6 Acetalização de aldeídos

As reações de acetalização de aldeídos foram realizadas, partindo dos aldeídos obtidos comercialmente (nonanal, 2-fenilpropanal e 3-fenilpropanal) ou, alternativamente, usando a solução de aldeídos obtida na reação de hidroformilação das olefinas correspondentes, sendo o procedimentos idênticos para ambos os casos. Foram efetuadas reações em sistemas batch e em sistema de fluxo contínuo que se descrevem, em pormenor, abaixo.

4.6.1 Acetalização em modo *batch*

A um balão foi adicionado o catalisador pretendido (**CAT1**, **CAT2**, **CAT3**, **CAT4** e **CAT 5 (Amberlite IR-120)** e adicionado metanol (10 ml), em seguida é adicionado os aldeídos (nonanal, 2-fenilpropanal e 3-fenilpropanal e 2-(4-metiltiazol-5-il)propanal e 3-(4-metiltiazol-5-il)propanal) obtidos comercialmente ou através da reação de hidroformilação. A mistura foi deixada em agitação a 80°C durante 24 h. Após o fim da reação, foi retirada uma pequena alíquota para análise em GC.

4.6.2 Acetalização em fluxo contínuo

As soluções para a reação foram preparadas ao dissolver os aldeídos obtidos de reações de hidroformilação, no mesmo volume de metanol (1/1 tolueno/metanol; concentração inicial de aldeído de ~0,1 M). O reator utilizado foi um reator de coluna compactado com 2 g de **Amberlite IR-120**, obtendo um volume morto de 1,4 ml.

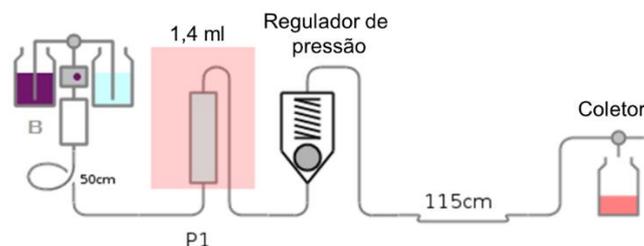


Figura 1 – Representação do sistema de fluxo contínuo utilizado

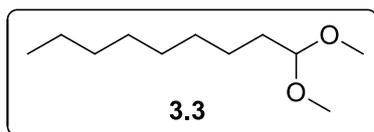
No final de cada experiência, a amostra foi analisada por GC, para calcular rendimentos e seletividade.

Por fim, as misturas reacionais dos diferentes acetais foram purificadas do seguinte modo: i) o solvente dos crudes das reações de acetalização foi concentrado no evaporador rotativo; ii) o resultante foi purificado numa pequena coluna cromatográfica (3 cm altura; 1 cm de diâmetro) (alumina básica grau II) usando como eluente diclorometano. Foi recolhida a 2ª fração e após evaporação do solvente obtiveram-se os acetais puros cujos rendimentos e caracterizações se apresentam em seguida.

1,1-dimetoxinonano (3.3):

A preparação do acetal **3.3** por fluxo contínuo utilizou como aldeídos de partida os resultantes da reação de hidroformilação do esquema 3.2 onde se tinha obtido conversão completa e uma regioseletividade para o aldeído linear **3.2** de 80%.

Seguindo o procedimento acima, o produto **3.3** foi isolado com um rendimento global de 65% e caracterizado por RMN 1H e GC-MS. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os da literatura.^{13,14}



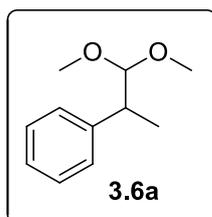
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm 4.41 – 4.30 (m, 1H), 3.31 (s, 6H), 1.67 – 1.51 (m, 2H), 1.27 (s, 15H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H).

MS (EI): m/z = 171, 103, 85, 75, 57, 47, 29.

(1,1-dimetoxipropan-2-il)benzeno (3.6a):

A preparação do acetal **3.6a** por fluxo contínuo utilizou como aldeídos de partida os resultantes da reação de hidroformilação da Tabela 3.3, entrada 3, onde se obteve uma conversão completa e uma regioseletividade para o aldeído ramificado **3.5a** de 75%.

Seguindo o procedimento acima, o acetal **3.6a** foi isolado com um rendimento final de 60% e caracterizado por RMN ^1H e GC-MS. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os da literatura.^{13,14}



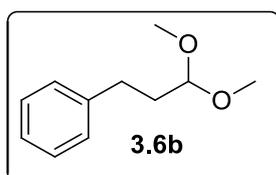
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm 7.33 – 7.17 (m, 5H), 4.35 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.01 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (EI): m/z = 105, 103, 91, 75, 47, 29.

(3,3-dimetoxipropil)benzeno (3.6b):

A preparação do acetal **3.6b** por fluxo contínuo utilizou como aldeídos de partida os resultantes da reação de hidroformilação da Tabela 3.3, entrada 3, onde se obteve uma conversão completa e uma regioseletividade para o aldeído linear **3.5b** de 25%.

Seguindo o procedimento acima, o produto foi isolado com um rendimento de 20% e caracterizado por RMN ^1H e GC-MS. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os da literatura.^{13,14}

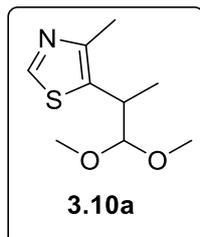


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm 7.32 – 7.13 (m, 6H), 4.37 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 1.92 (ddd, $J = 10.0, 8.0, 5.9$ Hz, 2H).

MS (EI): m/z = 105, 103, 91, 75, 65, 47, 29.

5-(1,1-dimetoxipropan-2-il)-4-metiltiazol (3.10a):

Seguindo o procedimento acima, partindo de um crude de hidroformilação com 95% de regioseletividade para o aldeído ramificado **3.9a** (Tabela 3.4, entrada 6), o acetal correspondente **3.10a** foi isolado com um rendimento final de 88% e caracterizado por RMN ¹H, RMN ¹³C e GC-MS.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm 8.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 4.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ/ppm 149.04, 148.79, 133.06, 127.34, 55.51, 55.14, 36.14, 17.84, 15.27.

MS (EI): m/z = 169, 154, 137, 127, 112, 85, 75, 45.

4.7 Reações sequenciais de hidroformilação/acetalização

Reações de hidroformilação/acetalização “one-pot” (um só passo)

Numa experiência típica, o reator foi carregado com a quantidade apropriada do precursor de ródio ($\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$, S/Rh = 400), do ligando de fósforo apropriado (P/Rh = 5 para o **L2/L3** e P/Rh = 2,5 para a xantphos) e a **Amberlite IR-120** (25% wt para o substrato selecionado). Após 3 ciclos de gás de síntese (H_2/CO)/vácuo, metade do solvente (metanol, 5 ml) foi injetado via *cannula*, o reator foi pressurizado com 30 bar de gás de síntese e mantido a 80 °C durante 1h para a incubação. Após incubação, o reator foi despressurizado e arrefecido. O substrato (2,32 mmol) foi injetado *via* cânula seguido do restante solvente (metanol, 5 ml) e o reator é colocado nas condições de pressão e temperatura desejadas e deixado em reação durante 24h. No fim da reação, foi retirada uma alíquota que foi analisada por GC.

Nestas reações, os produtos foram apenas caracterizados por GC/MS.

Salienta-se que o isolamento e caracterização de todos os acetais obtidos nesta tese foi efetuada apenas a partir das reações de acetalização em fluxo contínuo descritas anteriormente.

4.8 Referências

- 1 H. D. Burrows and M. M. Pereira, *Síntese e Estrutura*, Escolar Editora, Lisboa, 2005.
- 2 APEX2, Bruker AXS Inc., Madison, WI, 2014;
- 3 SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, WI, 2014
- 4 SADABS, Bruker AXS Inc., Madison, WI, 2014
- 5 G. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* 2015, **71**, 3–8.
- 6 M. Takahashi and K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 3125–3130.
- 7 R. M. B. Carrilho, A. R. Abreu, G. Petöcz, J. C. Bayón, M. J. S. M. Moreno, L. Kollár and M. M. Pereira, *Chem. Lett.*, 2009, **38**, 844–845.
- 8 R. M. B. Carrilho, A. C. B. Neves, M. A. O. Loureno, A. R. Abreu, M. T. S. Rosado, P. E. Abreu, M. E. S. Eusébio, L. Kollár, J. C. Bayón and M. M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, 2012, **698**, 28–34.
- 9 Rui Miguel Barroso Carrilho, Binaphthyl-based Helical Monophosphites – A New Concept of Phosphorus Ligand in Homogeneous catalysis, Tese de doutoramento, Universidade de Coimbra, 2013.
- 10 A. C. S. Gonzalez, A. P. Felgueiras, R. T. Aroso, R. M. B. Carrilho and M. M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, 2021, **950**, 121979.
- 11 A. C. S. Gonzalez, L. Damas, R. T. Aroso, V. A. Tomé, L. D. Dias, J. Pina, R. M. B. Carrilho and M. M. Pereira, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 2020, **24**, 947–958.
- 12 R. T. Aroso, M. J. F. Calvete, B. Pucelik, G. Dubin, L. G. Arnaut, M. M. Pereira and J. M. Dąbrowski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **184**, 111740.
- 13 F. M. S. Rodrigues, *Development of Catalysts and Sustainable Catalytic Processes for Transformation of Olefins into High Value Products*, Tese de Doutoramento, University of Coimbra, **2020**.
- 14 F. M. S. Rodrigues, L. D. Dias, M. J. F. Calvete, T. M. R. Maria, L. M. Rossi, A. J. L. Pombeiro, L. M. D. R. S. Martins and M. M. Pereira, *Catalysts*, 2021, **11**, 608.