UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

Marialy Nieves Sanabria

**Uso da foto- e bio-catálise em condições de fluxo
contínuo visando a síntese de novas poliamidas**

Versão corrigida da Dissertação defendida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

06/09/2017

Marialy Nieves Sanabria

**Uso da foto- e bio-catálise em condições de fluxo contínuo
visando a síntese de novas poliamidas**

*Dissertação apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Química*

Orientador: Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade

São Paulo

2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Sanabria, Marialy Nieves
S194u Uso da foto- e bio-catálise em condições de fluxo contínuo
visando a síntese de novas poliamidas / Marialy Nieves Sanabria.
-- São Paulo, 2017.
96p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Andrade, Leandro Helgueira

1. Polímeros sintéticos I. T. II. Andrade, Leandro Helgueira,
orientador.

547.8427 CDD

Aos meus avós Aleida e Victor por serem meus segundos pais. Obrigada pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Aos familiares

Quero agradecer aos meus pais, em primeiro lugar, pelo amor ilimitado, pelo apoio incondicional, pela confiança em mim, pela educação que me deram, por me ensinar a ser humilde, sincera, a valorizar as pessoas importantes, a olhar as coisas pelo lado bom, a realizar meus sonhos, por ser minha força quando acho que não consigo seguir adiante, por me fazer a mulher que sou hoje. A minha irmã, por ser minha melhor amiga e me dar o presente mais lindo que alguém pode ter: meus três sobrinhos que são o motivo de minha maior felicidade e meus sorrisos verdadeiros. Aos meus avós por serem os velhinhos lindos da minha vida que amo e adoro. A meus tios e primas pela preocupação, atenção e carinho. A minha família toda, por serem meu maior tesouro, por não deixarem me sentir sozinha nesses dois anos longe de casa.

Aos professores

Quero agradecer ao professor Leandro Helgueira Andrade por ter aceitado ser meu orientador e me acolher em seu grupo de pesquisa. Pela paciência, dedicação e preocupação para a realização deste projeto. Pela compreensão e o aprendizado. Saiba que o admiro e respeito muito.

Aos professores do IQ, que de uma forma ou outra contribuíram para minha formação, pelos ensinamentos e pelas críticas construtivas. Aos professores das disciplinas e aos avaliadores da minha qualificação e dissertação.

Aos amigos

A meus velhos e novos amigos. Quero agradecer aos amigos que fiz em etapas anteriores em minha vida e que até hoje, mesmo com a distância, a nossa amizade se fortalece. Aos novos amigos que me aceitaram e receberam quando cheguei ao Brasil, e que são minha família aqui. A Rodrigo Martín, a Rodrigo Rodriguez, a Valquirio, Héctor, Yuniel, Fernanda, Edna e em especial a Leidy e Kevin, por serem mais do que amigos, irmãos, por estarem presentes nos momentos de felicidade e me socorrer e ajudar nos momentos tristes ou de desespero, saibam que eu admiro e amo vocês, são pessoas maravilhosas e que estou agradecida por tê-los conhecido e que podem contar comigo para o que for. A todas as outras pessoas que conheci de outros laboratórios.

Quero agradecer a meu namorado Bruno, por todos os momentos de felicidade, por seu amor, sua companhia, pelo apoio e a força. Por me dar uma segunda família. Por ser a pessoa maravilhosa que é, e a pessoa que amo.

A Deus e a Virgen de la caridad

Pela força para alcançar minhas metas, por ouvir minhas preces, por andar sempre a meu lado. Agradeço todas as coisas boas, os triunfos e por ter colocado em meu caminho todas essas pessoas maravilhosas.

As agências de fomento CNPq, CAPES e FAPESP pela bolsa de mestrado e apoio financeiro.

RESUMO

Sanabria, M. N. **Uso da foto- e bio-catálise em condições de fluxo contínuo visando a síntese de novas poliamidas**. 2017. (96 p). Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Os polímeros tornaram-se relevantes em nossa vida cotidiana devido à variedade de utilidades que estes possuem. Ao observarmos a nossa volta percebemos que estamos imersos em um mundo cheio de materiais poliméricos. A grande demanda destes materiais exige o incremento da produção global de polímeros. Isto traz consigo um maior consumo de recursos fósseis, acelerando o esgotamento dos mesmos e aumentando a geração e poluentes ambientais. Neste sentido, a polimerização enzimática tem sido considerada uma alternativa importante às técnicas convencionais de polimerização química. Existem descritos na literatura uma variedade de polímeros que foram preparados por polimerização enzimática e em alguns casos usando monômeros de origem biológica comercialmente disponíveis. Na grande maioria dos casos, esses compostos (monômeros) possuem sua reatividade bem estabelecida na literatura. Este projeto teve como motivação o estudo e desenvolvimento de metodologia visando obter novas poliamidas mediante polimerização enzimática em condições de fluxo contínuo, usando monômeros sintetizados a partir da integração de reações fotocatalíticas e reações enzimáticas.

Em um primeiro momento, decidiu-se preparar o primeiro intermediário sintético, o 3-carbamoiloctanoato de metila (**I**), a partir da reação radicalar de amidação do *trans*-2-octenoato de metila com a formamida. Este composto foi usado como bloco de construção de novos monômeros. O amido-éster **I** desejado foi obtido a partir de três metodologias: Método fotocatalítico em condições de fluxo contínuo, utilizando como fotoiniciadores acetona e benzofenona; Método fotocatalítico em batelada, usando como fotocatalisador decatungstato de tetrakis(tetrabutilamônio) e método redox catalisado por Fe(II) em presença de ácido

sulfúrico e peróxido de hidrogênio. A melhor condição reacional avaliada forneceu o composto com 47% de rendimento.

Visando obter os monômeros de amida, uma vez obtido o primeiro intermediário de síntese, iniciou-se o estudo da reação de aminólise catalisada enzimaticamente deste substrato com mono e diaminas, em batelada e em fluxo contínuo, para compreensão da reatividade deste tipo de composto. Não foi possível obter o monômero desejado, ao invés disso, foi isolado o produto resultante da reação de aminólise de 1 equivalente do 3-carbamoiloctanoato de metila (**I**) com a 1,6-hexanodiamina. Este produto foi obtido com 11 % de rendimento.

Paralelamente, com o desejo de obter poliamidas a partir de monômeros de base biológica, foi realizado um estudo da reação de aminólise do anidrido itacônico e itaconato de dimetila, com aminas alifáticas catalisada enzimaticamente sob condições de fluxo contínuo. Não foram obtidos os produtos desejados, ao invés disso, foi obtida a lactama correspondente com 70% de rendimento.

Palavras-chave: Fotocatálise, Biocatálise, Fluxo contínuo, Amidas, Ésteres

ABSTRACT

Sanabria, M. N. Use of photo- and bio-catalysis under continuous flow conditions aiming the synthesis of new polyamides. 2017. (96 p). Dissertation. Graduate Program in Chemistry. Institute of Chemistry, University of São Paulo, São Paulo.

Polymers have become relevant in our lives due to their wide variety of applications. As we look around we realize that we are immersed in a world full of polymeric materials. The high demand for these materials requires an increase in the overall production of polymers. As a consequence, a higher consumption of fossil resources and an increasing generation of environmental pollutants would be expected. In this sense, enzymatic polymerization has been considered an important alternative to the conventional chemical polymerization techniques. A wide variety of polymers have been described in the literature, which have been prepared by enzymatic polymerization and in some cases using commercially available monomers from biological sources. In most cases, these compounds (monomers) have their reactivities well established in the literature. This project had as motivation a study and development of methodology to obtain new polyamides by enzymatic polymerization under continuous flow conditions, using monomers synthesized from the integration of photocatalytic reactions and enzymatic reactions.

Initially, it was decided to prepare the synthetic intermediate (amide-ester I), from the amidation reaction of methyl trans-2-octenoate with formamide. This compound will be the building block for the new monomers. The desired amide-ester I was obtained from three methodologies: Photocatalytic method under continuous flow conditions, using acetone and benzophenone as photoinitiators; photocatalytic method using tetrabutylammonium decatungstenate photocatalyst and Fe (II) catalyzed redox method in the presence of sulfuric acid and hydrogen peroxide. The best reaction condition provided the compound in 47% yield.

In order to obtain the amide monomers, we began a study to understand the reactivity of this type of compound in aminolysis reaction with mono and diamines catalyzed by lipase, under batch and continuous flow conditions. The desired monomer could not be obtained, instead the product resulting from the aminolysis reaction of 1 equivalent of the methyl 3-carbamoyloctanoate (**I**) with the 1,6-hexanediamine was isolated. This product was obtained in 11% yield.

In parallel, also aiming to obtain polyamides from biologically based monomers, a study of aminolysis reaction of itaconic anhydride and dimethyl itaconate with aliphatic amines catalyzed by lipase was carried out under continuous flow conditions. The desired products were not obtained, instead, the corresponding lactam in 70% yield was obtained.

Keywords: Photocatalysis, Biocatalysis, Continuous flow, Amides, Esters

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARN: Ácido ribonucleico

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BZF: Benzofenona

BRP: Back pressure regulator (regulador de pressão traseira)

CALB: *Candida Antarctica Lipase B*

CLEA cutinase: agregado enzimático reticulado (CLEA) de *Fusarium solani pisi* cutinase

cis-MP: Isómero *cis* do material de partida

CCD: Cromatografia em camada delgada

DP: Degree of polymerization (grau de polimerização)

d: duplete

dd: duplo duplete

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

DMI: Itaconato de dimetila

GC-MS (em inglês): Cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas

HRMS: High Resolution Mass Spectrometry (Espectrometria de massa de alta resolução)

h ν : Radiação ultravioleta

Icutinase: cutinase imobilizada em Lewatit®

J: Constante de acoplamento

Lewatit® VP OC 1600: Polímero macroporoso, DVB (divinilbenzeno) reticulado em forma de grão esférico, com base em ésteres metacrílicos.

MALDI-TOF MS: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (Espectrometria de massa por ionização e dessorção a laser assistida por matriz: tempo de voo)

MP: Material de partida

m: multiplete

MTBE: *tert*-butil metil éter

N435: Novozyme 435, formulação imobilizada comercialmente disponível de CALB

P sec: Produto secundário

P: Produto

R_f: Fator de retenção

RMN-¹H: Ressonância magnética de próton

RMN-¹³C: Ressonância magnética de carbono 13

s: singleto

T_m: Temperatura de fusão

T_d: Temperatura de decomposição

T_g: Temperatura de transição vítrea

t-BuOH: *tert*-butanol

t_R: Tempo de residência

t: tripleto

TBADT: Decatungstato de tetrakis(tetrabutilamônio)

T: Temperatura

SUMÁRIO

1.Introdução.....	15
1.1.Síntese de poliamidas catalisadas por enzimas.....	19
2.Objetivos.....	24
2.1.Objetivos específicos.....	24
3.Resultados e discussão.....	26
3.1.Amidação fotocatalítica de ésteres α,β -insaturados.....	26
3.1.1. Amidação fotocatalítica do <i>trans</i> -2-octenoato de metila em fluxo contínuo.....	27
3.1.2.Avaliação de alternativas para obter o radical carbamoíla.....	32
3.1.2.1.Geração do radical carbamoíla mediante a reação de tipo Fenton.....	32
3.1.2.2.Geração do radical carbamoíla usando Decatungstato de tetrakis(tetrabutilamônio)..	38
3.1.2.2.1.Preparação do TBADT.....	40
3.1.2.2.2.Amidação do <i>trans</i> -2-octenoato de metila usando TBADT como fotocatalisador...	40
3.2.Estudo de aminólise do 3-carbamooctanoato de metila (I).....	42
3.2.1.Aminólise do octanoato de metila catalisada por CALB em fluxo contínuo.....	45
3.2.2.Reação de transamidação da octanamida com a octilamina.....	49
3.2.3.Aminólise do 3-carbamooctanoato de metila catalisada por CALB.....	50
3.2.3.1.Aminólise do 3-carbamooctanoato de metila com a octilamina.....	50
3.2.3.2.Aminólise do 3-carbamooctanoato de metila com a 1,2-etanodiamina.....	52
3.2.3.3.Aminólise do 3-carbamooctanoato de metila com a 1,6-hexanodiamina em batelada.....	52
3.2.3.4.Aminólise do 3-carbamooctanoato de metila com a 1,6-hexanodiamina em fluxo...	54
3.3.Aminólise de monômeros de base biológica.....	57
4.Conclusão.....	61
5.Materiais e métodos.....	62
5.1.Materiais.....	62
5.2.Métodos instrumentais.....	62
5.3.Síntese do 3-carbamooctanoato de metila (I) mediante amidação fotocatalítica.....	63
5.3.1.Otimização da síntese de I utilizando benzofenona como fotoiniciador.....	63
5.3.2.Procedimento geral para a síntese de I usando fotoiniciadores cetônicos.....	64
5.3.3.Síntese de I usando TBADT como fotocatalisador.....	65
5.3.3.1.Preparação do TBADT.....	65
5.3.3.2.Procedimento geral para a síntese de I usando TBADT.....	65

5.3.4.Síntese do 3-carbamioiloctanoato de metila usando um sistema redox catalisado por ferro (II).....	66
5.4.Síntese de <i>N,N</i> -(etano-1,2-diil)bis(3-pentilsuccinamida) (II) em fluxo contínuo.....	67
5.4.1.Síntese de <i>N,N</i> -(etano-1,2-diil)bis(3-pentilsuccinamida) (II) em batelada.....	68
5.5.Obtenção do <i>N,N</i> -(etano-1,2-diil)dioctanamida (IV) em fluxo contínuo.....	68
5.6.Síntese do <i>N</i> -octiloctanamida (V).....	70
5.6.1.Síntese de V mediante reação de aminólise do octanoato de metila catalisada por CALB.....	70
5.6.2.Síntese de V mediante reação de aminólise do octanoato de metila sem catalisador.....	70
5.6.3.Síntese de V mediante reação de transamidação da octanamida catalisada por CALB.....	70
5.6.4.Síntese de V mediante reação de transamidação da octanamida sem catalisador.....	71
5.6.5.Síntese da octanamida.....	71
5.7.Síntese da <i>N</i> -octil-3-pentilsuccinamida (VI).....	72
5.8.Procedimento geral para a síntese da <i>N,N</i> -(hexano-1,6-diil)bis(3-pentilsuccinamida) (VII) em batelada.....	72
5.9.Procedimento geral para a síntese de VII em fluxo.....	74
5.10.Síntese de VII em maior escala.....	75
5.11. Síntese do ácido 2-metileno-4-(octilamina)-4-oxobutanoico (VIII) e ácido 3-(octilcarbamioil)but-3-enoico (IX).....	75
5.12. Procedimento geral para a síntese do 2-metileno-4-(octilamina)-4-oxobutanoato de metila (X) e 3-(octilcarbamioil)but-3-enoato de metila (XI).....	76
6. Referências.....	78
7. Anexos.....	81
<i>Curriculum Vitae</i>	94

1. Introdução

Os polímeros são materiais amplamente utilizados pela humanidade, pois estes desempenham um papel essencial e onipresente na nossa vida moderna. São macromoléculas formados pela união covalente de estruturas simples que se repetem muitas vezes, estas estruturas simples recebem o nome de unidades monoméricas. Eles são de usos diversos como materiais plásticos, borrachas, fibras, revestimentos, adesivos, espumas e polímeros especiais¹. De acordo com a sua origem, os polímeros podem ser classificados como naturais ou sintéticos. Os polímeros naturais são produzidos na natureza através de reações onde estão envolvidos biocatalisadores, geralmente enzimas. Exemplos de polímeros naturais incluem lignocelulose, amido, proteína, ADN, ARN e poli-hidroxialcanoatos (PHAs), os quais podem ser encontrados nos organismos vivos.

Os polímeros sintéticos são comumente produzidos através da polimerização de produtos químicos à base de petróleo com estruturas simples, usando catalisadores metálicos. Devido ao crescimento da indústria petroquímica e à disponibilidade de diferentes matérias primas de baixo custo, foram desenvolvidos numerosos polímeros sintéticos, como por exemplo, resinas de fenol formaldeído, poliolefinas, cloreto de polivinilo, poliestireno, poliésteres, poliamidas, e assim por diante.

Os polímeros sintéticos, conhecidos como plásticos, tornaram-se relevantes desde o início do século XX. Os plásticos são amplamente utilizados como garrafas, sacolas, caixas, fibras têxteis, dentre outros. Há sido relatado que a produção global de plásticos aumentou de 225 milhões de toneladas em 2004 para 311 milhões de toneladas em 2014²; e que espera-se que a produção global de polímeros atinja 400 milhões de toneladas em 2020³. Este consumo

¹Bower, D.I. An Introduction to Polymer Physics; Cambridge University Press: Cambridge, UK, **2002**.

²PlasticsEurope. Plastics-the Facts 2015; PlasticsEurope: Brussels, Belgium, **2015**.

³Aeschelmann, F.; Carus, M. Bio-Based Building Blocks and Polymers in the World-Capacities, Production and Applications: Status Quo and Trends Towards 2020; nova-Institut GmbH: Hürth, Germany, **2015**, 1.

acelerado de plásticos, incrementa a demanda de recursos fósseis, o que pode trazer problemas graves. Por um lado, provoca o esgotamento dos recursos fósseis não renováveis. Por outro lado, a geração de resíduos tóxicos e emissões perigosas, produzidas juntamente com o consumo de recursos fósseis, provoca graves problemas ambientais como o aquecimento global e a poluição.

Buscando uma forma sustentável para produção de materiais poliméricos, é necessário e extremamente interessante o desenvolvimento de estratégias sintéticas amigáveis ao meio ambiente, com o objetivo de reduzir a dependência atual dos recursos fósseis e diminuir a produção de poluentes^{4,5}.

A polimerização enzimática tem sido considerada uma importante alternativa para a produção de materiais poliméricos, que compete com as técnicas convencionais de polimerização química^{6,7,8,9,10,11,12,13,14}. Em relação aos processos químicos tradicionais, a polimerização enzimática tem as seguintes vantagens:¹⁵ apresenta condições suaves de reação, alto controle da enantio-, quimio- e regioseletividade, pouco ou nenhum subproduto e alta atividade catalítica (elevado *turnover*).

Um exemplo interessante para ser destacado é a síntese de lactonas macrocíclicas que são difíceis de polimerizar via catálise química, o uso de reações enzimáticas pode levar aos polímeros desejados¹⁵. Além disso, a polimerização enzimática utiliza biocatalisadores não

⁴ Satyanarayana, K. G.; Arizaga, G. G. C.; Wypych, F. *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 982.

⁵ Isikgor, F. H.; Remzi, B. C. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 4497.

⁶ Gross, R. A.; Kumar, A.; Kalra, B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2097.

⁷ Kobayashi, S.; Uyama, H.; Kimura, S. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3793.

⁸ Matsumura, S. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *194*, 95.

⁹ Singh, A.; Kaplan, D. L. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *194*, 211.

¹⁰ Uyama, H.; Kobayashi, S. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *194*, 133.

¹¹ Kobayashi, S.; Makino, A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5288.

¹² Gross, R. A.; Ganesh, M.; Lu, W. *Trends Biotechnol.* **2010**, *28*, 435.

¹³ Kobayashi, S. *Adv. Polym. Sci.* **2013**, *262*, 141.

¹⁴ Kobayashi, S. *Polym. Adv. Technol.* **2015**, *26*, 677.

¹⁵ Veld, M.; Palmans, A.; *Adv Polym Sci.* **2010**, *237*, 55.

tóxicos (enzimas), de modo que problemas associados com catalisadores metálicos podem ser evitados.

Pelas razões acima expostas, a polimerização enzimática é considerada uma maneira eficaz de reduzir a dependência de recursos fósseis e abordar o alto consumo de materiais e problemas de poluição na indústria de polímeros.

Dentre os diferentes tipos de polímeros descritos na literatura, as poliamidas despertaram o nosso interesse num estudo metodológico para sua síntese empregando técnicas catalíticas.

As poliamidas são polímeros nos quais as unidades monoméricas estão ligadas entre si por ligações amida. As poliamidas podem ser classificadas em três tipos: poliamidas alifáticas, alifáticas-aromáticas e aromáticas, isto é, dependerá da composição química da cadeia principal. As poliamidas alifáticas, conhecidas comercialmente como Nylon, são principalmente utilizadas como fibras sintéticas, mas também tem encontrado aplicações como materiais de construção, materiais de embalagem de alimentos, resinas de engenharia, dentre outros¹⁶. Exemplos de poliamidas alifáticas são o Nylon 6 (PA 6), Nylon 10 (PA 10), Nylon 6,6 (PA 6,6), Nylon 6,10 (PA 6,10), Nylon 6,12 (PA 6,12). Tem sido reportado que o nylon 6 é a poliamida alifática de maior produção, com uma produção global de 4,2 milhões de toneladas em 2010; entretanto o nylon 6,6 é a segunda maior poliamida alifática no mercado, com uma produção global de 2,1 milhões de toneladas¹⁷.

As poliamidas alifática-aromáticas consistem em fragmentos alifáticos e aromáticos na cadeia principal do polímero. Em comparação com as poliamidas alifáticas, as poliamidas alifática-aromáticas possuem maior rigidez, sendo assim mais resistentes mecânica- e

¹⁶ Deopura, B.L. Polyamide fibers. In Polyesters and Polyamides; Deopura, B. L.; Alagirusamy, R.; Joshi, M.; Gupta, B., Eds.; Woodhead Publishing: Cambridge, UK, **2008**, 41.

¹⁷ Stavila, E.; Loos, K. *J. Renew. Mater.* **2015**, *3*, 268.

termicamente. As poliamidas alifática-aromáticas podem ser utilizadas como materiais de alto desempenho, encontrando aplicações em áreas diversas, tais como, na indústria marítima, automotiva, indústria de petróleo, eletrônica, máquinas, eletrodomésticos, dispositivos médicos e cuidados pessoais. Exemplos de poliamidas alifática-aromáticas são o poli(hexametileno tereftalamida) (PA6T), poli (nonametileno tereftalamida) (PA9T) e poli (decametileno tereftalamida) (PA10T)^{18,19}.

As poliamidas aromáticas, conhecidas como aramidas, são poliamidas totalmente aromáticas. As poliamidas aromáticas possuem uma excelente resistência térmica e mecânica, mas apresentam uma fraca solubilidade e processabilidade. As poliamidas aromáticas encontram aplicações como materiais de alto desempenho que são utilizados como substituição vantajosa para metais ou cerâmicas, resistentes ao corte, resistentes à chama e de alta resistência à tração como fibras e revestimentos sintéticos, coletes à prova de balas, roupas de proteção, materiais de isolamento elétrico, dentre outros. Dentre as poliamidas aromáticas encontram-se o poli(*p*-fenileno tereftalamida) (PPTA) e o poli(*m*-fenileno isoftalamida) (PMPI)^{20,21}.

As poliamidas podem ser sintetizadas através de dois métodos: (1) policondensação de diácidos / diésteres com diaminas; e (2) polimerização por abertura de anel de lactamas. Por exemplo, o nylon 6,6 é produzido por policondensação do ácido adípico e 1,6-hexanodiamina, enquanto o nylon 6 é tipicamente produzido por polimerização de abertura de anel de ϵ -caprolactama. A síntese industrial da maior parte das poliamidas envolve processos com altas temperaturas. Devido às elevadas temperaturas nos processos de polimerização, reações secundárias indesejadas como racemização e decomposição podem ocorrer. Além disto, o uso

¹⁸ Brehmer, B. Polyamides from biomass derived monomers. In *Bio-Based Plastics*; Kabasci, S., Ed.; John Wiley and Sons Ltd.: Chichester, UK, **2013**, 275.

¹⁹ Zhang, G.; Zhou, Y. X.; Li, Y.; Wang, X. J.; Long, S. R.; Yang, J. *RSC Adv.* **2015**, 5, 49958.

²⁰ García, J. M.; García, F. C.; Serna, F.; de la Peña, J. L. Aromatic polyamides (aramids). In *Handbook of Engineering and Specialty Thermoplastics*; Thomas, S., Visakh, P.M., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2011**, 4, 141.

²¹ García, J. M.; García, F. C.; Serna, F.; de la Peña, J. L. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, 35, 623.

constante pela sociedade de produtos químicos à base de petróleo acelera o consumo de matérias primas fósseis, bem como o aumento da produção de resíduos tóxicos e emissões gasosas²². Devido à crescente conscientização da poluição ambiental, houve um aumento da preocupação e interesse no desenvolvimento de novos materiais poliméricos através de polimerização enzimática.

1.1. Síntese de poliamidas catalisada por enzimas

Lipases, proteases e outras enzimas são capazes de catalisar a formação de ligações de amida e, portanto, são enzimas adequadas para a síntese de poliamida²³. A polimerização catalisada por lipase de amidas não foi bem estudada²⁴. É relatado que isto pode ser atribuído principalmente a duas razões: os elevados valores de temperatura de fusão (T_m) de poliamidas, e sua fraca solubilidade em solventes orgânicos comuns, empregados nas polimerizações enzimáticas. Os nylons e as poliamidas à base de ácido tereftálico são polímeros semi-cristalinos que normalmente possuem uma T_m acima de 100 ° C. Sob tais temperaturas elevadas, a atividade catalítica das lipases diminui significativamente devido à ocorrência de desnaturação e desativação de proteínas. Por outro lado, muitas poliamidas podem ser dissolvidas somente em alguns solventes agressivos, tais como ácido fórmico, ácido sulfúrico concentrado e ácido trifluoroacético, nos quais as lipases não são ativas.

No entanto, algumas oligoamidas e poliamidas são produzidas com sucesso através da polimerização catalisada por lipases. Alguns exemplos são citados abaixo.

Stavila e col.²⁵ estudaram a policondensação enzimática de *p*-xililenodiamina com sebacato de dietila obtendo o oligômero (*p*-xilileno sebacamida) (A) e a policondensação

²²Jiang, Y.; Maniar, D.; Woortman, A.J.J.; Alberda van Ekenstein, G.O.R.; Loos, K. *Biomacromolecules* **2015**, *16*, 3674.

²³ Cheng, H. N. Enzyme-catalyzed synthesis of polyamides and polypeptides. In *Biocatalysis in Polymer Chemistry*; Loos, K., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2010**, 131.

²⁴ Linares, G. G.; Baldessari, A. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 719.

²⁵ Stavila, E.; Alberda van Ekenstein, G. O. R.; Loos, K. *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 1600.

enzimática de 1,8-octanodiamina (1,8-ODA) com tereftalato de dimetila alcançando como produto o oligômero (octametileno tereftalamida) (B). Por outro lado, a reação enzimática de tereftalato de dimetila com *p*-xililenodiamina forneceu apenas a amida de cadeia curta (C) (Esquema 1). Todas as reações foram catalisadas por CALB, icutinase ou CLEA cutinase. As reações enzimáticas foram realizadas empregando dois métodos. No primeiro método, a reação foi realizada em uma única etapa, empregando tolueno como solvente. Já no segundo método, a reação foi feita em duas etapas, variando-se temperatura e pressão. Em ambos os métodos a CALB apresentou melhor atividade catalítica frente a icutinase e CLEA cutinase, levando à uma conversão máxima de 50% para o oligômero (*p*-xilileno sebacamida) e de 39% para o oligômero (octametileno tereftalamida). O maior grau de polimerização (DP) obtido foi de 15 para o oligômero (*p*-xilileno sebacamida) na reação em duas etapas utilizando CLEA cutinase como catalisador. Entretanto, o DP máximo obtido para o é oligômero (octametileno tereftalamida) foi de 6 na reação em duas etapas utilizando CALB como catalisador.

Esquema 1. Reação enzimática de *p*-xililendiamina com sebacato de dietila (A); 1,8-ODA com tereftalato de dimetila (B) e *p*-xililendiamina com tereftalato de dimetila (C)²⁵.

Schwab e col.²⁶ obtiveram poli(β -alanina) mediante abertura de anel de 2-azetidinona catalisada pela CALB imobilizada (N435) (Esquema 2). A formação do polímero foi confirmada mediante espectroscopia de RMN-¹H e MALDI-TOF MS.

Esquema 2. Polimerização enzimática por abertura de anel de 2-azetidinona por CALB²⁶.

O caminho proposto pelos autores da polimerização por abertura de anel é mostrado no Esquema 3. Primeiro ocorre a formação do complexo acil-enzima, o qual pode ser atacado por a água (A) com liberação de β -alanina, ou por um oligômero crescente ($n=1,2,\dots$) para produzir a poli(β -alanina) (B).

Esquema 3. Caminho proposto da polimerização de abertura de anel²⁶.

Jiang e col.²² realizaram a polimerização enzimática de dimetilfurano-2,5-dicarboxilato (DMFDCA) e 1,8-octanodiamina, catalisada pela CALB na sua forma imobilizada (N435), usando dois métodos (Esquema 4). Um método de uma etapa em tolueno e um método de duas etapas em difenil éter, com variação da temperatura. Mediante a polimerização enzimática de uma etapa em tolueno foi possível obter o poli(octametileno furanamida) (PA8F) com massa

²⁶ Schwab, L.W.; Kroon, R.; Schouten, A. J.; Loos, K. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, 29, 794.

molar ponderada média de 48300 g/mol. Entretanto, mediante a polimerização de duas etapas em difenil éter foi produzido o PA8F com massa molar ponderada média de 54000 g/mol. Esta massa molar foi superior às produzidas através da policondensação por fusão, que é a principal abordagem de síntese para poliamidas alifática-aromáticas, em temperaturas elevadas geralmente acima de 200 ° C. Além disso, o PA8F obtido, possui uma Tg e estrutura cristalina semelhante, uma Td comparável, mas uma Tm inferior, em relação a sua contrapartida à base de petróleo, o poli (octametileno tereftalamida) (PA8T).

Esquema 4. Polimerização enzimática de DMFDCA e 1,8-ODA²².

Landfester e col.²⁷ estudaram a policondensação de sebacato de dietila e 1,8-ODA catalisada pela lipase N435 (Esquema 5). A reação em tolueno a 60 °C levou a formação do Nylon 8,10 com massa molar numérica média de 2000 g/mol. Um procedimento melhorado de três passos em difenil éter com variação da temperatura conduziu à formação da poliamida com massa molar numérica média de 4960 g/mol.

Esquema 5. Síntese do Nylon 8,10 catalisada por N435²⁷.

²⁷ Ragupathy, L.; Ziener, U.; Dyllick-Brenzinger, R.; von Vacano, B.; Landfester, K. *J. Mol. Catal. B-Enzym.* **2012**, *76*, 94.

Nos exemplos encontrados na literatura podemos perceber que a polimerização enzimática mais estudada é a catalisada por hidrolases²². O uso de hidrolases estão presentes em ~60% das publicações envolvendo biotransformações. Esse fato está relacionado com a alta estabilidade destas enzimas em solventes orgânicos, bem como sua facilidade de aceitar uma grande variedade de substratos e por não ser dependente de cofactores¹⁶.

A CALB (*Candida Antarctica Lipase B*) é a lipase mais amplamente utilizada na síntese biocatalítica de pequenas moléculas e polímeros devido à ampla especificidade do substrato, alta seletividade e alta estabilidade térmica. CALB é uma proteína globular com uma massa molecular de 33 kDa e está composta por 317 aminoácidos. A CALB mostra estabilidade térmica melhorada e um desempenho mais estável na sua forma imobilizada. N435 (*Novozymes 435*) é uma das formulações imobilizadas comercialmente disponíveis de CALB, sendo usado tanto na área industrial quanto na pesquisa acadêmica. N435 consiste em 10% em peso de CALB absorvido fisicamente dentro de 90% em peso de pérola Lewatit OC VP 1600 que é uma resina polimérica de metacrilato DVB-reticulado macroporoso^{28,29}. Tem sido reportado que N435 pode tolerar condições extremas, como temperaturas elevadas (até 150 ° C)^{27,30,31}.

Neste trabalho todas as reações enzimáticas foram realizadas empregando N435 como biocatalisador. Nos esquemas, representamos CALB, mas deve-se levar em conta que se refere especificamente a forma imobilizada da CALB.

²⁸ Tufvesson, P.; Törnvall, U.; Carvalho, J.; Karlsson, A. J.; Hatti-Kaul, R. *J. Mol. Catal. B-Enzym.* **2011**, 68, 200.

²⁹ Mei, Y.; Miller, L.; Gao, W.; Gross, R. A. *Biomacromolecules* **2003**, 4, 70.

³⁰ Lozano, P.; De Diego, T.; Carrie, D.; Vaultier, M.; Iborra, J. L. *Biotechnol. Prog.* **2003**, 19, 380.

³¹ Frampton, M. B.; Zelisko, P. M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9269.

2. Objetivos

Esse projeto teve como objetivo principal o desenvolvimento de metodologia para produção de novas poliamidas em condições de fluxo contínuo usando monômeros sintetizados a partir da integração de reações fotocatalíticas e reações enzimáticas (Esquema 6).

Esquema 6. Proposta de estudo para síntese de novas poliamidas.

2.1. Objetivos específicos

- ✓ Amidação fotocatalítica de ésteres α,β -insaturados em condições de fluxo contínuo para produção de amido-ésteres **I** (Esquema 7).

Esquema 7. Adição fotocatalítica de formamida a ésteres α,β -insaturados.

- ✓ Aminólise dos amido-ésteres **I** catalisada por lipases em condições de fluxo contínuo para obter novos monômeros **II**, que servirão como blocos de construção de novos polímeros (Esquema 8).

Esquema 8. Aminólise dos amido-ésteres **I** catalisada por lipases.

✓ Polimerização enzimática catalisada por lipases dos monômeros **II** para a obtenção de novas poliamidas **III** (Esquema 9).

Esquema 9. Polimerização enzimática catalisada por lipases dos monômeros **II** com 1,4-butanodiamina.

3. Resultados e discussão

3.1. Amidação fotocatalítica de ésteres α,β -insaturados. Estudos precedentes.

A primeira etapa deste projeto consistiu na amidação fotocatalítica de ésteres α,β -insaturados em condições de fluxo contínuo para a produção de amido-ésteres quirais, os quais serão os blocos de construção de novos monômeros. Esta metodologia foi proposta com base nos estudos precedentes realizados por Joshua e col.³², os quais realizaram a adição fotoquímica de formamida à ésteres α,β -insaturados iniciada por benzofenona, em condições batelada, para produzir os correspondentes produtos de adição. Os autores usaram a luz solar e radiação ultravioleta. Este método apresentou algumas desvantagens como a geração de subprodutos, longos tempos de reação e excesso dos reagentes (Esquema 10).

Esquema 10. Adição fotoquímica de formamida à ésteres α,β -insaturados.

O mecanismo proposto pelos autores para essa reação envolveu a formação do radical carbamoíla ($\cdot\text{CONH}_2$) (Esquema 11). A geração deste radical em solução é alcançada por meio da abstração do átomo de hidrogênio da formamida pelo composto carbonílico foto-excitado. Após esta etapa, ocorre a adição do radical carbamoíla a dupla ligação C=C. No caso de ésteres

³²Rokach, J.; Elad, D. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3361.

α,β -insaturados alquílicos, os resultados experimentais mostraram que o ataque do radical carbamóila ocorre no carbono β levando a formação de um radical livre no carbono α ao grupo éster. O novo radical formado abstrai o próton de um radical semipinacol obtendo o produto desejado e regenerando a benzofenona.

Esquema 11. Mecanismo proposto para a adição de formamida à ésteres α,β -insaturados³².

3.1.1. Amidação fotocatalítica do *trans*-2-octenoato de metila em fluxo contínuo

Nossa abordagem envolveu a amidação fotocatalítica de ésteres α,β -insaturados sob condições de fluxo contínuo. Decidiu-se utilizar esta metodologia devido as suas vantagens. Dentre elas pode-se destacar que a tubulação estreita do micro-reator posicionado ao redor da fonte luminosa, lâmpada, permite a incidência uniforme da radiação na mistura reacional que está sendo fluida dentro dos microtubos. Com isso, pode-se diminuir o tempo de exposição da mistura reacional de reações fotoquímicas das usuais várias horas em batelada para minutos. A redução do tempo reacional minimiza a formação de subprodutos e aumenta a produtividade do processo fotoquímico, podendo alcançar elevadas conversões ao produto em menores

tempos de reação. Além disso a escalabilidade é facilitada em reatores em fluxo contínuo devido a introdução contínua dos reagentes no reator.

O fotoreator empregado consistiu em um tubo de perfluoro alcoxi alcano de elevada pureza (HPFA) (500 μ L), flexível e quimicamente inerte em torno de uma lâmpada de Hg de pressão média de 450 W (Figura 1). A lâmpada foi colocada dentro de um tubo de quartzo que auxilia no sistema de refrigeração e atua como filtro permitindo que ultrapasse radiação com comprimento de onda acima de 170 nm. Todo o sistema foi introduzido em um Becker contendo água e com auxílio de um termômetro foi possível controlar a temperatura. O Becker foi colocado dentro de uma caixa coberta com papel alumínio. A tubulação foi conectada a uma seringa acoplada a uma bomba para controle de injeção/fluído dos reagentes. Ao final do sistema (tubulação) foi ligado um regulador de pressão traseira (BPR).

Figura 1. Reator empregado nas reações fotocatalizadas em fluxo contínuo.

Realizou-se a reação de amidação entre o *trans*-2-octenoato de metila e a formamida em fluxo contínuo, usando benzofenona como fotoiniciador químico. O tempo de residência (t_R) empregado foi de 10 min e o avanço da reação foi verificado mediante GC-MS. Para otimizar o processo de síntese do produto desejado (amido-éster **I**) variou-se as concentrações dos reagentes. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Otimização das condições da reação de amidação fotocatalítica em fluxo do *trans*-2-octenoato de metila.

Entrada	MP (mol/L)	Formamida (mol/L)	BZF (mol/L)	<i>t</i> -butanol (mol/L)	MP (%)	<i>cis</i> -MP (%)	P sec (%)	P (I) (%)
1 ^a	0,09	20	0,2	1,7	1	0	27	72
2	0,05	1,25	0,125	0,1	28	15	10	47
3	0,05	5	0,125	0,1	15	8	23	54
4	0,05	5	0,125	0	13	6	35	46
5	0,05	5	0,05	0	44	15	14	27
6	0,05	5	0,083	0	29	11	17	43
7	0,05	10	0,125	0	9	5	30	56
8	0,05	10	0,250	0	2	1	21	76

MP: material de partida (*trans*-2-octenoato de metila), BZF: benzofenona, *cis*-MP: produto de isomerização, P sec: produto secundário, P: sinal do 3-carbamioilactato de metila (I).

Inicialmente foram utilizadas as mesmas concentrações dos reagentes descritas na literatura³² (Tabela 1, entrada 1). Nesta reação a formamida foi usada como solvente. Observou-se a precipitação de sólido amarelo na tubulação o que acarretou o entupindo do reator. Este sólido pode ser o benzopinacol já que os autores relataram que este é obtido como um sólido amarelo nessa reação.

Decidiu-se então diminuir a concentração de todos os reagentes e utilizar a acetonitrila como solvente, para auxiliar na solubilidade (Tabela 1, entrada 2). Na análise por GC-MS foram observados os sinais correspondentes ao MP (28%), ao isômero *cis* do material de partida (15%), o sinal do produto secundário (10%), possivelmente a 3-pentilpirrolidina-2,5-diona (identificado por análise do espectro de massas) e do produto desejado (47%). A reação de isomerização pode ter ocorrido devido a interação do material de partida com a BZF fotoexcitada (Esquema 12).

Esquema 12. Mecanismo provável de isomerização do *trans*-2-octenoato de metila.

No caso do produto secundário, 3-pentilpirrolidina-2,5-diona, uma possível explicação para a formação deste composto, é que uma vez obtido o produto de interesse ocorre a abstração de um hidrogênio do NH_2 , gerando um radical que pode reagir com a carbonila ocorrendo a formação de um anel de 5 membros (Esquema 13).

Esquema 13. Mecanismo provável de obtenção da 3-pentilpirrolidina-2,5-diona.

Ao aumentar a quantidade de formamida e mantendo os outros reagentes com as mesmas concentrações, observou-se um maior consumo do material de partida com o correspondente aumento na conversão ao produto desejado (54%) (Tabela 1, entrada 3).

Com o objetivo de determinar a importância do *tert*-butanol, realizou-se a mesma reação anterior na ausência deste reagente (Tabela 1, entrada 4). Foi observado uma conversão do *trans*-2-octenoato de metila similar à do experimento anterior e, portanto, decidimos não utilizar este reagente nas experiências posteriores.

O próximo passo foi analisar o efeito da concentração da benzofenona na conversão ao produto (Tabela 1, entradas 5 e 6). Para isto foi diminuída a concentração da benzofenona 2,5 vezes e 1,5 vezes a respeito as concentrações empregadas nas entradas da 2 a 4 da tabela 1.

Nesses casos concluiu-se que ao diminuir a quantidade de benzofenona diminui o consumo do material de partida e foi observada uma menor conversão ao produto desejado (27% e 43%, respectivamente).

A próxima reação envolveu o aumento da concentração da formamida esperando um maior consumo do material de partida (Tabela 1, entrada 7). Nesse caso observou-se somente 9% do material de partida ao final da reação, conforme o esperado, pois ao aumentar a quantidade de formamida aumenta-se o número de radicais carbamoila para reagir com o *trans*-2-octenoato de metila.

Mas como o radical carbamoila é formado devido a abstração do próton pela benzofenona fotoexcitada, hipoteticamente ao dobrar a concentração da formamida, deveríamos dobrar a concentração da benzofenona e com isso observar um maior consumo do material de partida e maior formação do produto (Tabela 1, entrada 8). De fato esta foi a melhor condição testada, ao final da reação observou-se somente 2% do material de partida e 76% de conversão ao produto desejado **I**.

A partir da melhor condição reacional decidiu-se realizar a reação em maior escala para o isolamento e caracterização do produto de interesse **I**. Após separação cromatográfica, a amida de interesse foi obtida com um contaminante que possui o mesmo R_f na cromatografia em camada delgada. A purificação de **I** iniciou-se empregando como fase móvel *n*-hexano:acetato de etila em proporção 1:1, e em uma segunda tentativa de separação foi empregado como fase móvel acetona:éter de petróleo em proporção 3:7, sendo esta mistura de solventes utilizada por Joshua e col.³². Apesar dos esforços para a purificação do composto desejado **I**, um composto derivado da decomposição da benzofenona (fotoiniciador) que tem o mesmo tempo de retenção sempre foi obtida como contaminante da amostra.

Em virtude disso, decidiu-se avaliar a acetona como fotoiniciador da reação de amidação do *trans*-2-octenoato de metila com a formamida em fluxo contínuo. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo do efeito da variação da concentração da acetona na reação de fotoamidação.

Reaction scheme: Methyl *trans*-2-octenoate + Formamide + Acetone $\xrightarrow[\text{t}_R: 10 \text{ min, T: } 25^\circ\text{C}]{\text{MeCN, } h\nu}$ Product I + P sec

Entrada ^a	Acetona(mol/L)	MP(%)	cis-MP(%)	P sec(%)	P (I)(%)
1	0,250	74	26	traços	-
2	4	59	32	6	3
3 ^b	8	-	-	26	12

^a Condições de reação: MP: *trans*-2-octenoato de metila (0,05 mol/L), formamida (10 mol/L), BZF (0,250 mol/L). ^b Foi usada a própria acetona como solvente da reação.

A partir da análise dos dados descritos na Tabela 2 pode-se concluir que ao utilizar uma baixa quantidade de acetona (Tabela 2, entrada 1) não foi obtido o produto desejado **I**, ao invés disso uma mistura dos isômeros geométricos do *trans*-2-octenoato de metila. Com o aumento da quantidade da acetona na mistura reacional (Tabela 2, entrada 2) foi observada a mistura isomérica como no primeiro experimento e o produto desejado, o qual foi obtido em baixa conversão. Ao dobrar a quantidade de acetona (Tabela 2, entrada 3) observou-se o consumo total do *trans*-2-octenoato de metila, 26% de formação do produto secundário, a 3-pentilpirrolidina-2,5-diona, somente 12% de formação de **I** e o aumento considerável de outros subprodutos.

3.1.2. Avaliação de alternativas para obter o radical carbamoíla

3.1.2.1. Geração do radical carbamoíla mediante a reação de tipo Fenton

Como as reações fotocatalíticas não ocorreram conforme o esperado, foi necessário buscar metodologias alternativas para obtenção de **I**. Minisci e col.³³ geraram o radical carbamoíla

³³ Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4157.

usando um sistema redox catalisado por ferro(II) em presença de peróxido de hidrogênio para a carbamoilação de bases heteroarômicas obtendo bons rendimentos dos produtos de substituição (Esquema 14).

Esquema 14. Carbamoilação de bases heteroarômicas por Fe (II) e HCONH₂.

O mecanismo proposto pelos autores é mostrado no Esquema 15. Em uma reação de tipo Fenton, o peróxido de hidrogênio reage com ferro(II), sob aquecimento, para produzir ferro(III), íon hidroxila e radical hidroxila. O radical hidroxila formado que tem elevado potencial de oxidação, abstrai o hidrogênio da formamida, gerando o radical carbamoíla. A continuação, o radical carbamoíla se adiciona a ligação dupla do sistema heteroarômico originando o radical nitrogênio-centrado (**1**), o qual abstrai o átomo de hidrogênio para obter o radical carbono-centrado (**2**). A perda do próton dá origem ao radical de tipo piridinilo (**3**). Como este radical, facilmente oxidável, está envolvido no passo de rearomatização, apenas uma pequena concentração de sal de Fe(III) é suficiente para regenerar a aromaticidade do anel, para obter os produtos de substituição.

Esquema 15. Mecanismo proposto para a carbamoilação de bases heteroarômicas³³.

Esta metodologia foi utilizada em outro projeto de pesquisa³⁴ em nosso laboratório para a geração do radical carbamoíla e sua adição numa ampla gama de *N*-alquil-*N*-arilacrilamidas, para produzir uma diversidade de oxindoles 3,3-disubstituídos (Esquema 16).

Esquema 16. Reação do radical carbamoíla com *N*-alquil-*N*-arilacrilamidas substituídas.

O mecanismo proposto pelos autores para esta reação de adição/ciclização de radicais em Tandem é representado no Esquema 17. O radical carbamoíla é gerado pela abstração do hidrogênio da formamida pelo radical hidroxila como elucidado por Minisci³³. Posteriormente, o radical carbamoíla adiciona a ligação dupla do sistema α,β -insaturado, para obter uma espécie de radical terciário carbono-centrado (**4**), que sofre uma ciclização intramolecular com o anel aromático gerando o radical cíclico (**5**). A rearomatização do radical cíclico (**5**) envolve a redução do ferro(III) em ferro(II) e a perda concomitante de um próton, regenerando a aromaticidade do anel de benzeno para produzir os correspondentes oxindóis.

Esquema 17. Mecanismo proposto para a reação de adição/ciclação de radicais em tandem³⁴.

³⁴ Correia, V. G.; Abreu, J. C.; Barata, C. A. E.; Andrade, L. H. Org. Lett. **2017**, 19, 1060.

Com base nestes estudos prévios decidimos utilizar o mesmo procedimento para gerar o radical carbamoíla. Realizou-se a reação entre o *trans*-2-octenoato de metila e o radical carbamoíla, gerado *in situ* na mistura reacional, variando as concentrações de ferro(II) para avaliar seu efeito na conversão ao produto desejado **I**. A mistura reacional foi agitada durante 4h a 65 °C. Concluída a reação e após work-up, o bruto reacional foi analisado por GC-MS. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Estudo do efeito da variação da concentração de FeSO₄·7H₂O na reação de amidação do *trans*-2-octenoato de metila.

Entrada ^a	Fe ²⁺ (mmol %)	Rendimento ^b (%)
1	1	70
2	5	71
3	50	42
4	100	31

^a Condições de reação: MP: *trans*-2-octenoato de metila (4 mmol), H₂SO₄ (4 mmol), H₂O₂ (8 mmol), formamida (20 mL). ^bAs conversões são baseadas na análise GC-MS.

Ao empregarmos menores quantidades de FeSO₄·7H₂O como catalisador (1% e 5% mmol) foi possível produzir o composto desejado **I**, com 70% e 71% de conversão (Tabela 3, entrada 1 e 2). Por outro lado, quando foram empregadas quantidades maiores do catalisador (50% e 100% mmol) foram observados o consumo menor do material de partida com a correspondente diminuição da conversão ao produto desejado **I** (Tabela 3, entradas 3 e 4). Nestes dois últimos experimentos foram observados a formação de um sólido na mistura reacional, o sistema heterogêneo poderia ser o motivo da baixa formação do produto. Este sólido poderia ser sulfato férrico, uma vez que é conhecido que o mesmo é produzido em larga escala pela reação de ácido sulfúrico com uma solução quente de sulfato de ferro(II), em presença de um agente

oxidante³⁵. Portanto decidiu-se empregar 1% mmol do sal de ferro(II) para produzir o amido éster **I** e determinar seu rendimento isolado. Após purificação mediante coluna cromatográfica foi obtido **I** com 26% de rendimento. A fase móvel empregada foi *n*-hexano:acetato de etila em proporção 1:1.

Realizou-se a caracterização de **I** mediante as técnicas espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C. O espectro de RMN-¹H foi comparado com o da literatura³² corroborando a presença dos sinais característicos do produto desejado (Figura 2).

Figura 2. Espectro de RMN-¹H do composto **I** (CDCl₃, 300 MHz).

Na região mais blindada do espectro foram observados os sinais dos prótons metílicos e metilênicos da cadeia alifática. O sinal correspondente ao próton do carbono estereogênico aparece como um multiplete centrado em 2,66 ppm. Os prótons diastereotópicos (em 1,67 ppm)

³⁵ Vogel, A. I. Vogel's Qualitative Inorganic Analysis 7.ed. **1996**, Longman Group Limited, Edinburgh, England, 117.

apareceram com o mesmo deslocamento químico, devido a sobreposição dos sinais. O uso de resolução mais alta levaria a divisão do multipeto em dois dupletos. Contudo os outros prótons diastereotópicos foram observados como duplo dupeto com diferentes deslocamentos químicos (2,43 e 2,78 ppm). Foram calculadas as constantes de acoplamento dessas sinais. Para o duplo dupeto centrado em 2,43 ppm foram obtidas $J=16,0$ Hz e $J=3,9$ Hz, entretanto para o duplo dupeto centrado em 2,78 ppm foram obtidas $J=16,2$ Hz e $J=9,6$ Hz, corroborando assim o acoplamento geminal ($J=16$ Hz) e o acoplamento vicinal destes prótons. Em 3,68 ppm foi observado o singleto correspondente aos prótons do grupo metoxila e para a região mais desblindada do espectro apareceram os sinais do NH_2 do grupo amida. A não equivalência dos hidrogênios ligados ao nitrogênio no caso de amidas primarias é causada pela rotação lenta da ligação $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{O}$, provocada pela contribuição da forma $\text{H}_2\text{N}^+=\text{C}-\text{O}^-$.

Realizou-se espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) na qual se obteve o sinal correspondente ao íon aduto de **I** de massa molar nominal 201 g/mol (calculado $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na} = 224,1263$, obtido $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 224,1255$ g/mol) (Figura 3).

Figura 3. Espectro de massas de alta resolução do composto **I**.

Um mecanismo provável para esta transformação é mostrado no Esquema 18. As etapas iniciais até a formação do radical carbamoíla ocorre conforme Minisci³³ e Correia³⁴. Na continuação, o radical carbamoíla adiciona a ligação dupla do sistema α,β -insaturado. O novo

radical formado abstrai o hidrogênio radical, obtendo o produto desejado. A redução do ferro(III) em ferro(II) pode ser produzida pelo radical hidroperóxido, formado na reação do peróxido de oxigênio com o radical hidroxila, de acordo com o reportado por Hartmann e col.³⁶. Consequentemente, estão sendo produzidos continuamente radicais que podem abstrair o próton da formamida para gerar o radical carbamoíla desejado.

Esquema 18. Mecanismo proposto para obter o amido éster desejado a partir de Fe^{2+} , H_2O_2 e H_2SO_4 .

3.1.2.2. Geração do radical carbamoíla usando Decatungstato de tetrakis (tetrabutilamônio)

Visando obter maior rendimento do amido-éster **I** foram exploradas outras metodologias para a geração do radical carbamoíla. Angioni e col.³⁷ geraram o radical carbamoíla, para a amidação de olefinas α,β -insaturadas, usando como fotocatalisador o decatungsto de tetrakis (tetrabutilamônio (TBADT), obtendo rendimentos elevados dos produtos isolados (Esquema 19). Os autores usaram seis lâmpadas de fósforo de 15 W como fonte de radiação da mistura reacional.

³⁶ Hartmann, M.; Kullmann, S.; Keller, H.J. *Mater. Chem.* **2010**, 20, 9002.

³⁷ Angioni, S.; Ravelli, D.; Emma, D.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2209.

Esquema 19. Amidação de compostos α,β -insaturados usando TBADT como fotocatalisador.

O mecanismo da reação é mostrado no esquema 20. O radical carbamoíla é gerado pela abstração do próton pelo TBADT fotoexcitado. Posteriormente o radical carbamoíla adiciona a ligação dupla do sistema α,β -insaturado e o ciclo catalítico é terminado pela transferência de próton para o aduto radical (**6**).

Esquema 20. Mecanismo de amidação de compostos α,β -insaturados usando TBADT.

O TBADT absorve luz com comprimentos de onda acima de 300 nm (onde amidas alifáticas não absorvem), e seu estado excitado possui uma elevada reatividade. Estas características podem tornar este fotocatalisador mais conveniente que suas alternativas, por exemplo, a acetona ou benzofenona, bem como nos métodos térmicos, onde as amidas precisam ser usadas em grande excesso com menor seletividade na etapa de abstração de hidrogênio³⁷.

Decidimos então utilizar esta metodologia para obter o amido éster **I**. Para o qual foi necessário sintetizar o TBADT.

3.1.2.2.1. Preparação do TBADT

O TBADT foi sintetizado seguindo o procedimento descrito por Dondi e col.³⁸, a partir da reação do brometo de tetrabutilamônio e o tungstato de sódio di-hidratado a 90 °C (pH 2) por 30 min. Ao final deste tempo filtrou-se a reação em um funil Buchner contendo sílica gel. O filtro foi lavado com água deionizada e em seguida com acetonitrila para solubilizar o TBADT. A acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida. O TBADT obtido foi purificado mediante recristalização e caracterizado por espectroscopia UV. Foi calculada a absorvidade molar em 324 nm ($\epsilon_{324} = 1,52 \times 10^4 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e este valor foi comparado com o valor de absorvidade reportado na literatura ($\epsilon_{323} = 1,35 \times 10^4 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), a pequena discrepância nos valores pode ser atribuído a concentrações das amostras diferentes, uma vez que a absorvidade molar é afectada pela concentração según a Ley de Lambert Beer ($A = \epsilon bc$).

3.1.2.2.2. Amidação do *trans*-2-octenoato de metila usando TBADT como fotocatalisador

Na reação de amidação entre o *trans*-2-octenoato de metila e a formamida usando TBADT como fotocatalisador (Esquema 21) foi seguido o mesmo protocolo sintético descrito por Angioni e col.³⁷. Os reagentes foram previamente borbulhados em nitrogênio gasoso por 10 min e logo foram misturados no mesmo frasco. O frasco reacional foi colocado dentro de uma caixa de papelão contendo uma lâmpada de fósforo (emissão centrada em 310 nm). A reação foi mantida sob agitação magnética por 24 h. Após este tempo a acetonitrila foi eliminada sob pressão reduzida. O produto desejado foi extraído em clorofórmio e o bruto reacional foi

³⁸ Dondi, D.; Cardarelli, A. M.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5527.

analisado mediante GC-MS. No cromatograma foram observados os sinais correspondentes ao material de partida e o produto com 50% de conversão.

Esquema 21. Reação de amidação fotocatalítica do *trans*-2-octenoato de metila usando TBADT.

Após uma revisão na literatura foi verificado que o TBADT tinha sido utilizado também como fotocatalisador na carbamilação de alcanos realizado por Scott e col.³⁹ em 1995. Os autores utilizaram como fonte de radiação uma lâmpada de mercúrio de pressão média de 550 W com filtro Pyrex ($\lambda > 300$ nm).

Assim decidimos realizar a reação de amidação entre o *trans*-2-octenoato de metila e a formamida com TBADT como fotocatalisador utilizando uma lâmpada de mercúrio de pressão média de 450 W, na presença de um filtro Pyrex. Apesar desse filtro, a radiação com comprimento de onda necessário para a excitação do TBADT é transmitida. Como esta lâmpada é mais potente que a de fósforo, pensamos na possibilidade da redução do tempo reacional e com isto aumentar a eficiência reacional.

Repetiu-se o protocolo descrito acima, substituindo a lâmpada de fósforo pela de mercúrio. Desta vez, o frasco contendo a mistura reacional foi colocado a aproximadamente 1 cm da lâmpada de mercúrio com filtro Pyrex, e esta é colocada dentro de um tubo de quartzo para refrigeração. A reação foi mantida dentro de uma caixa coberta com papel alumínio sob agitação magnética por 2 h. Após o término da reação a acetonitrila foi eliminada sob pressão reduzida e o produto extraído em clorofórmio. A análise por cromatografia gasosa mostrou 90% de conversão ao produto desejado **I**. Com isso concluímos que a lâmpada de mercúrio foi mais

³⁹ Scott, B. J.; Craig, L. H. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4704.

eficiente que a lâmpada de fósforo para excitar o TBADT, já que foi observada maior conversão reduzindo consideravelmente o tempo reacional.

Decidimos fazer 6 replicatas desta reação para obter maior quantidade do produto **I** para posterior purificação e quantificação. Utilizou-se as mesmas concentrações dos reagentes e tamanho de frasco reacional ao invés de realizar uma única reação em frasco maior. Nosso objetivo foi garantir a distribuição uniforme da radiação no reator e maximizar a eficiência do processo fotoquímico, já que em frascos reacionais de diâmetros maiores a intensidade luminosa diminuiria até o centro do reator (Ley de Bouguer-Lambert-Beer)⁴⁰.

Após as 2 h de reação, todos os brutos reacionais foram agrupados e a acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida. O produto foi extraído em clorofórmio. Após filtração do sulfato de sódio anidro e remoção do clorofórmio, o bruto foi colocado na bomba de alto vácuo por 4 h. Para a purificação foi realizada uma filtração em uma coluna de sílica gel. A fase móvel inicial foi *n*-hexano:acetato de etila em proporção 1:1, e para terminar a filtração foi eluído acetato de etila. O produto desejado **I** foi isolado com 47% de rendimento.

3.2. Estudo de aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila (I)

Uma vez obtido o amido-éster de interesse **I**, iniciamos o estudo da reação de aminólise catalisada enzimaticamente deste substrato com 1,2-etanodiamina (Figura 4). Como o composto amido-éster **I** possui em sua estrutura um grupo éster e uma amida primária, a sua reatividade frente a lipases precisava ser estudada. Nesse caso, considerando a reação sob condições de fluxo contínuo, esperamos que a diamina reaja somente pelo grupo éster, obtendo o produto desejado **II**, uma vez que o grupo éster é mais reativo do que a amida. Além da

⁴⁰ Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, J. W. N.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276.

quimiosseletividade, a enantiosseletividade pode ser avaliada, uma vez que os substratos são compostos racêmicos (*RS*) e um processo de resolução cinética enzimática pode ser alcançado.

Figura 4. Aminólise do amido-éster **I** catalisada por CALB utilizando 1,2-etanodiamina em fluxo.

Recentemente em nosso laboratório a reação de aminólise foi realizada com ésteres e aminas alifáticas utilizando a lipase CALB como biocatalisador e *tert*-butil metil éter (MTBE) como solvente, em batelada e sob condições de fluxo contínuo (Esquema 22). Em batelada foi avaliada a atividade enzimática utilizando diferentes temperaturas e concentrações de CALB observando conversões muito baixas. Para síntese de amida sob condições de fluxo foi preparado um reator contendo CALB de forma compacta e com 10 minutos de tempo de residência, a formação da amida foi obtida com conversões elevadas ⁴¹.

Esquema 22. Reação de aminólise catalisada por CALB em batelada e sob condições de fluxo contínuo.

⁴¹Andrade, L. H.; Sousa, B. A.; Jamison, T. F. *J. Flow Chem.* **2016**, *6*, 67.

Em batelada são necessários longos tempos de reação para obter rendimentos razoáveis e consequentemente reações secundárias são favorecidas. Nestas condições todas as espécies químicas (substratos, co-produtos e produtos) presentes no meio reacional permanecem em contato com a enzima, isto pode facilitar a formação de subprodutos e ainda inibição ou inativação da enzima. Entretanto com a utilização de um sistema em fluxo utilizando um reator PBR (*packed-bed reactor*; reator de leito fixo) podem ser superadas estas limitações. Dentro desse tipo de reator pode ser colocado um elevado conteúdo de catalisador imobilizado (por exemplo, enzimas) de forma compacta. Com isso, uma pequena quantidade de substrato/produto será fluidizada através do reator e espera-se que a inativação da enzima não ocorra ou seja pouco significativa para afetar a eficiência da reação.

Com base nestes resultados sobre o uso da CALB como biocatalisador da reação de aminólise, na proposta atual decidimos iniciar os estudos com essa lipase.

Para a reação de aminólise em fluxo contínuo do 3-carbamoiloctanoato de metila (**I**) com 1,2-etanodiamina foi preparado um reator como mostrado na Figura 4. A CALB foi empacotada no reator (tubo de aço inoxidável de 6,35 mm x 4,6 mm x 5 cm, volume na presença da enzima=700 µL). A tubulação foi conectada a uma seringa ligada a uma bomba de injeção. Ao final do sistema (tubulação) foi conectado um regulador de pressão traseira (BPR). O reator foi introduzido num banho de silicone aquecido previamente a 50 °C. O tempo de residência (t_R) escolhido foi de 10 min, uma vez que gostaríamos de formar o produto com baixo tempo reacional. Após coletar o efluente reacional (bruto reacional), realizou-se a sua análise mediante GC-MS e espectrometria de massas com infusão direta. Em ambas as análises observou-se somente o material de partida **I**. Concluiu-se que não ocorreu formação do produto desejado **II**.

Como esta reação não ocorreu conforme o esperado com o substrato de interesse (3-carbamoiloctanoato de metila) decidiu-se avaliar a reatividade dos dois grupos funcionais do composto **I** separadamente para determinar a atividade da enzima imobilizada nestas

transformações. Podemos imaginar fragmentos dessa molécula: por um lado obteríamos um éster (o octanoato de metila), enquanto no outro lado obteríamos uma amida (heptanamida) (Figura 5).

Figura 5. Análise proposta para estudar a reatividade do 3-carbamoil octanoato de metila.

3.2.1. Aminólise do octanoato de metila catalisada por CALB em fluxo contínuo

Foi realizada a reação do octanoato de metila (2 equivalentes) com 1,2-etanodiamina em fluxo contínuo com o objetivo de produzir a diamida **IV** (Esquema 23). O t_R foi de 30 min. O composto desejado **IV** foi obtido como um sólido branco, que precipitou na tubulação do sistema em fluxo. O produto foi caracterizado por RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . O espectro de RMN- ^1H foi comparado com o espectro da literatura⁴². No espectro de RMN- ^1H experimental foram observados os sinais correspondentes aos hidrogênios do composto **IV** nas regiões características de acordo com sua natureza.

Esquema 23. Reação de aminólise do octanoato de metila com 1,2-etanodiamina em fluxo contínuo.

A estrutura do produto desejado foi corroborada também mediante espectrometria de massas de alta resolução na qual foi obtido o íon aduto de **IV**, de massa molar nominal 312 g/mol (calculado $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2 = 313,2855$, obtido $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313,2855$ g/mol) (Figura 6).

⁴² Yoshimura, T.; Esumi, K. *J. Colloid Interface Sci.* **2004**, 276, 231.

Figura 6. Espectro de massas de alta resolução do composto **IV**.

A reação de formação de **IV** em fluxo ocorreu conforme o desejado, entretanto, a sua solubilidade foi a nova preocupação, pois poderia entupir a tubulação do sistema em fluxo ou precipitar dentro do próprio reator durante o funcionamento contínuo por várias horas. Por este motivo foram realizados vários testes de solubilidade. Os resultados são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Avaliação da solubilidade da diamida **IV** em diferentes solventes.

MTBE/DMF (% de DMF)	t.a.	50 °C
0	Não	Não
5	Não	Não
10	Não	Não
20	Não	Sim
Tolueno/DMF (% de DMF)		
0	Não	Não
5	Não	Não
10	Não	Não
20	Não	Sim

Avaliou-se a dissolução de 5 mg do composto **IV** em 1 mL de MTBE, MTBE/DMF 5, 10 e 20% de DMF e em tolueno, tolueno/DMF 5, 10 e 20% de DMF. Os testes foram realizados a temperatura ambiente e a 50 °C. O composto solubilizou somente ao usar as misturas de solventes com 20% de DMF a 50 °C. É importante salientar que não visamos empregar

temperaturas elevadas nem grandes quantidades de DMF para evitar a desnaturação da enzima (CALB) ou decaimento de sua atividade catalítica.

Tabela 5. Reação do octanoato de metila com a octilamina catalisada por CALB empregando misturas de solventes.

CCCCCCCCC(=O)OC + CCCCCCCCN
 $\xrightarrow[50\text{ }^{\circ}\text{C}, 2\text{ h}]{\text{CALB (20 mg)}}$
CCCCCCCCC(=O)OCCCCCCCC

V

MTBE/DMF (% de DMF)	% de octenoato de metila	% de conversão a amida ^a
0	24	76
5	43	57
10	67	33
20	70	30
Tolueno/DMF (% de DMF)		
0	37	63
5	39	61
10	42	58
20	45	55
Tolueno/Dioxano (% de dioxano)		
5	34	66
10	41	59
20	37	63
Tolueno/DMSO (% de DMSO)		
5	100	-
10	100	-
20	100	-
Tolueno/CHCl ₃ (% de CHCl ₃)		
5	49	51
10	59	41
20	67	33

^aForam obtidos da integração da área das sinais do octanoato de metila e o produto (amida **V**) no cromatograma gasoso, já que o objetivo foi realizar uma análise qualitativa.

Devido a diamida obtida ser solúvel somente nas misturas de solventes com quantidade apreciável de DMF, avaliamos outras misturas de solventes para diluir os produtos. Para escolher uma mistura adequada foi necessário avaliar o efeito do co-solvente na atividade

catalítica da enzima. A reação escolhida para este estudo foi a reação de aminólise do octanoato de metila com a octilamina. Os resultados são mostrados na Tabela 5.

De maneira geral observou-se a diminuição da conversão ao produto com o aumento da proporção do co-solvente na mistura de solventes. Destes resultados conclui-se que o MTBE foi o melhor solvente para se utilizar-se puro já que ele proporcionou maiores conversões ao produto. Por outro lado, o tolueno foi o melhor solvente para utilizar com DMF, pois a variabilidade na conversão ao produto foi menor com o aumento da quantidade de DMF. O uso da mistura de tolueno/dioxano forneceu conversão similar a mistura tolueno/DMF. Quando foi utilizado DMSO como co-solvente não foi observado o consumo do material de partida nem formação do produto desejado. Entretanto, o uso de uma mistura tolueno/ CHCl_3 como solvente da reação ocasionou uma diminuição na conversão ao produto com o aumento da proporção do CHCl_3 .

Além disso, realizou-se a reação do octanoato de metila com a octilamina usando MTBE como solvente, empregando as mesmas concentrações dos reagentes e as mesmas condições reacionais mas sem a CALB (Esquema 24).

Esquema 24. Reação de aminólise do octanoato de metila com a octilamina sem a CALB.

Após 2 h de reação não foi observado formação da amida **V**. Nas condições reacionais, empregadas, este teste confirmou a necessidade de um catalisador para esse tipo de transformação química.

3.2.2. Reação de transamidação da octanamida com a octilamina

Depois de explorar a reação de aminólise enzimática do éster (octanoato de metila), realizou-se a transamidação da octanamida com a octilamina para determinar a eficiência com que a CALB catalisa esta transformação.

Inicialmente, a octanamida foi sintetizada seguindo a mesma metodologia usada no trabalho prévio do laboratório⁴¹. Em um balão volumétrico adicionou-se MTBE e foi borbulhado amônia gasosa. Em seguida foi adicionado o octanoato de metila e a mistura reacional foi injetada no reator com um fluxo de 70 mL/min ($t_R = 10$ min). A amida de interesse foi obtida com um 96% de conversão (Esquema 25).

Esquema 25. Reação de aminólise do octanoato de metila com amoníaco em fluxo.

Uma vez obtida a octanamida, realizou-se a reação da mesma com a octilamina na presença de CALB a 50 °C (Esquema 26). Após 2 h foi observado a formação do produto **V** com 60% de conversão.

Esquema 26. Reação de transamidação da octanamida com a octilamina.

Uma reação controle foi realizada na presença da octanamida e octilamina empregando as mesmas concentrações, mas sem a CALB. Após 2 h de reação não foi observado formação da amida **V** mediante GC-MS. Constatando novamente a necessidade da CALB para que a reação se proceda.

Deste estudo conclui-se que CALB catalisou tanto a reação de aminólise (76% de conversão a amida em 2 h) quanto a reação de transaminação (60% de conversão a amida **V** em 2 h) (Esquema 27). Foi observado uma maior reatividade na reação de aminólise do éster, já que a transaminação forneceu menor conversão do produto. Depois desses resultados, esperamos que na reação em fluxo, a cinética favoreça a reação pelo grupo éster.

Esquema 27. Reação do éster e a amida com a octilamina catalisadas por CALB para a produção da amida **V**.

3.2.3. Aminólise do 3-carbamioilactanoato de metila catalisada por CALB

3.2.3.1. Aminólise do 3-carbamioilactanoato de metila com a octilamina

Com o objetivo de avaliar a reatividade do 3-carbamioilactanoato de metila (**I**) com uma monoamida, a octilamina, realizou-se a reação entre **I** e a octilamina usando CALB como catalisador e tolueno como solvente (Esquema 28).

Esquema 28. Reação de aminólise do 3-carbamioilactanoato de metila com a octilamina.

A mistura reacional foi mantida a 70 °C por 25 horas. Após este período realizou-se análise do bruto reacional por espectrometria de massas com infusão direta e foram observados três principais sinais no espectro, um correspondente ao íon aduto da octilamina, de massa molar nominal 129 g/mol (calculado $C_8H_{19}N = 130,1596$, obtido $[M+H]^+ = 130,1615$ g/mol), outro correspondente ao íon aduto de **VI**, de massa molar nominal 298 g/mol (calculado $C_{17}H_{34}N_2O_2$

= 299,2699, obtido $[M+H]^+ = 299,2701$ g/mol) e o outro correspondente ao íon aduto do possível produto de hidrólise, de massa molar nominal 299 g/mol (calculado $C_{17}H_{34}NO_3 = 300,2732$, obtido $[M+H]^+ = 300,2707$ g/mol). O sinal do produto de hidrólise (**7**) é de baixa intensidade (Figura 7).

Figura 7. Espectro de massa do bruto da reação de aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila com a octilamina.

Com esse teste pode-se concluir que a reação do 3-carbamoiloctanoato de metila com a octilamina ocorreu como o esperado. Um fato importante a ser ressaltado foi ausência de formação do produto (**8**) da possível reação secundária com o grupo amida do substrato **I** (Figura 8). Nestas condições de reação a octilamina reage somente com o grupo éster do 3-carbamoiloctanoato de metila, como desejado.

Figura 8. Produto de hidrólise do éster (7) e produto da reação de transesterificação (8).

3.2.3.2. Aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila com a 1,2-etanodiamina

Decidiu-se testar a reação de aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila com a 1,2-etanodiamina em batelada, catalisada por CALB, utilizando as mesmas condições reacionais que na reação anterior (Esquema 29).

Esquema 29. Reação de aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila catalisada por CALB utilizando 1,2-etanodiamina.

O bruto da reação foi analisado mediante GC-MS e HRMS, e foi observado apenas o material de partida.

3.2.3.3. Aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila com a 1,6-hexanodiamina em batelada

Com o objetivo de avaliar a reatividade do substrato de interesse frente a diaminas com cadeia alifática maior, foi realizada a reação de aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila **I** (2 equivalentes) com a 1,6-hexanodiamina em batelada. Esta reação foi realizada variando as concentrações dos reagentes e as condições reacionais para cada experimento (Esquema 30).

Esquema 30. Reação de aminólise do 3-carbamioiloctanoato de metila com 1,6-hexanodiamina em batelada.

No primeiro experimento (trajetória **A** do esquema 30) o amido-éster **I** foi dissolvido na mistura de solvente tolueno/DMF (5%), em seguida foi adicionada a 1,6-hexanodiamina e a CALB. A reação foi mantida sob agitação magnética a 50 °C por 24 h. No outro experimento (trajetória **B** do esquema 30) foi utilizado tolueno como solvente. Os reagentes foram misturados e a reação foi mantida sob agitação magnética a 60 °C por 48 h. Na reação **B** as condições reacionais foram escolhidas baseadas no artigo de Ragupathy e col.²⁷ onde os autores obtiveram Nylon 8,10 usando CALB como catalisador. Após o término das reações a CALB foi filtrada e lavada com CHCl₃ e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. Os brutos reacionais foram analisados mediante HRMS.

No terceiro experimento (caminho **C** do esquema 30) foram empregadas as mesmas concentrações dos reagentes do experimento **B**, modificando apenas o tempo reacional e a quantidade do catalisador. Após 3 dias de reação o tolueno foi eliminado sob pressão reduzida e foi adicionado ácido fórmico para solubilizar os produtos. A CALB foi filtrada e lavada com ácido fórmico. O ácido fórmico foi evaporado até diminuição de 1/4 do volume e a solução concentrada foi adicionada gota a gota sobre um excesso de 1,4-dioxano. O sólido formado foi recolhido por centrifugação e solubilizado novamente em ácido fórmico. Após eliminação do solvente o bruto reacional foi analisado mediante HRMS. Estas etapas de purificação foram

realizadas seguindo o procedimento utilizado por Jiang e col.²² na obtenção de poli(octametileno furanamida) catalisada por CALB.

A análise dos espectros de massas revelou a presença dos sinais correspondentes ao amido-éster **I**, ao monômero desejado **VII** e ao produto **9** resultante da reação da diamina com um equivalente do amido-éster **I**.

3.2.3.4. Aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila com a 1,6-hexanodiamina em fluxo

Para verificar a formação do produto **VII** usando a metodologia em fluxo contínuo realizou-se a reação de aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila (2 equivalentes) com a 1,6-hexanodiamina em fluxo (Esquema 31). Esta reação foi realizada com tempos de residência de 30 min e 60 min. Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto reacional foi analisado mediante HRMS. Foi observado mesmo perfil dos compostos químicos nos espectros de massa para ambas reações, diamida **VII** e mono-amida **9**.

Esquema 31. Reação de aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila com 1,6-hexanodiamina em fluxo.

Na figura 9 é apresentado o espectro de massas do bruto da reação de aminólise do 3-carbamoiloctanoato de metila com 1,6-hexanodiamina, utilizando 30 min de tempo de residência, onde foi observado o sinal do produto desejado **VII**, de massa molar nominal 454 g/mol (calculado $C_{24}H_{47}N_4O_4 = 455,3597$, obtido $[M+H]^+ = 455,3571$ g/mol) e também um

sinal de maior intensidade correspondente ao produto **9** resultante da reação da diamina com um equivalente do amido-éster **I**, de massa molar nominal 285 g/mol (calculado $C_{15}H_{32}N_3O_2 = 286,2494$, obtido $[M+H]^+ = 286,2484$ g/mol).

Figura 9. Espectro de massasdo bruto da reação de aminólise do 3-carbamooctanoato de metila com 1,6-hexanodiamina.

Em todas as tentativas da reação de aminólise do 3-carbamooctanoato de metila com 1,6-hexanodiamina, tanto em batelada ou sob condições de fluxo contínuo, foi observado o mesmo perfil nos espectros de massa com a presença do sinal correspondente ao monômero desejado **VII**. Porém foi observado também nos espectros de todas as reações o sinal correspondente ao produto **9** resultante da reação da diamina com um equivalente do amido-éster **I** e o sinal do material de partida (amido-éster **I**), constatando que este não foi consumido totalmente em nenhum dos experimentos realizados. Baseados nos resultados obtidos foi escolhida a metodologia em fluxo contínuo com 30 minutos de tempo de residência para aumentar a escala da reação com a finalidade de isolar, quantificar e caracterizar o produto de interesse **VII**. Dessa forma, após o término da reação o tolueno foi evaporado e a DMF destilada a vácuo. Após purificação cromatográfica e caracterização do composto isolado mediante RMN-1H e espectrometria de massas de alta resolução, foi corroborado que tinha sido isolado o produto **9** resultante da reação da diamina com um equivalente do amido-éster **I**, o qual foi obtido com 11% de rendimento (Figura 10).

Figura 10. Espectro de massas de alta resolução após purificação cromatográfica.

O mecanismo provável da reação de aminólise do composto **I** no sítio ativo da enzima (CALB) é mostrado no Esquema 32. Na literatura¹⁵ consultada faz referência que o sítio ativo das lipases é constituído de serina, histidina e ácido aspártico. Esses três aminoácidos são essenciais para a atividade catalítica destas enzimas. A partir disto, é possível desenhar um mecanismo provável para a reação de aminólise com o substrato de interesse. A função da tríada catalítica é a seguinte: o ácido aspártico polariza o grupo imidazol da histidina, o que facilita a transferência de prótons através de ligações de hidrogênio e finalmente, o próton hidroxílico da serina se une a histidina. A serina ativada é capaz de atacar a carbonila do éster formando um intermediário tetraédrico. Posteriormente ocorre a ruptura do intermediário tetraédrico gerando metanol e o complexo acil-enzima. Logo é produzido o ataque do nucleófilo correspondente, neste caso da octilamina, gerando um segundo intermediário tetraédrico que colapsa devido a formação do produto desejado e a serina é regenerada para começar um novo ciclo catalítico.

3.3. Aminólise de monómeros de base biológica

Com o desejo de obter poliamidas a partir de monômeros de base biológica foi realizado um estudo em paralelo (Esquema 33). Como monômeros foram utilizados o anidrido itacônico e o itaconato dimetila. Estes tem sido empregados como monômeros renováveis na síntese de

poliésteres^{43,44,45,46}.

Esquema 32. Mecanismo proposto da reação de aminólise do composto **I** no sítio ativo da CALB.

Esquema 33. Aminólise de monômeros de base biológica.

⁴³Yamaguchi, S.; Tanha, M.; Hult, A.; Okuda, T.; Ohara, H.; Kobayashi, S. *Polymer Journal*, **2014**, 46, 2.

⁴⁴Barrett, D.G.; Merkel, T.J.; Luft, J.C.; Yousaf, M.N. *Macromolecules* **2010**, 43, 9660.

⁴⁵Jiang, Y.; Woortman, A.J.J.; Alberda van Ekenstein, G.O.R.; Loos, K. *Biomolecules* **2013**, 3, 461.

⁴⁶Jiang, Y.; Alberda van Ekenstein, G.O.R.; Woortman, A.J.J.; Loos, K. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, 215, 2185.

Em um estudo prévio em nosso laboratório,⁴¹ a reação de aminólise de ésteres α,β -insaturados com aminas alifáticas em fluxo contínuo forneceu exclusivamente os produtos de aminólise do éster com elevadas conversões e rendimentos.

Tomando como referência este trabalho, num primeiro momento foi explorada a reação de aminólise do anidrido itacônico com a octilamina em fluxo desejando obter os produtos de aminólise do éster (Esquema 34). Considerando a reatividade de aminas e ésteres α,β -insaturados, onde a adição do tipo Michael pode acontecer, decidiu-se empregar 2 seringas, uma com o anidrido e a outra com a amina para que a mistura dos mesmos ocorra somente muito próximo ao reator (Figura 11). O reator foi introduzido em um banho de silicone a 50 °C e o tempo de residência foi de 10 min. Nestas condições, mesmo com o baixo tempo reacional foi observado a formilação da amina pelo DMF (**10**). Além de ocorrer a precipitação dos produtos da reação dentro do reator entupindo o mesmo.

Figura 11. Reator em fluxo utilizado na aminólise de monômeros de base biológica.

Esquema 34. Reação de aminólise do anidrido itacônico com a octilamina em fluxo.

Então decidiu-se avaliar o itaconato de dimetila (DMI) como substrato, diminuir a porcentagem da DMF na mistura de solventes e aumentar a temperatura reacional para 70 °C

com o objetivo de aumentar a solubilidade dos produtos formados. Esta reação foi realizada com tempos de residência de 3 e 10 minutos para efeito de comparação. Mediante a análise por cromatografia gasosa foi possível concluir que ao diminuir o tempo de residência aumentou a seletividade da reação e foi obtido praticamente um único produto. Este composto majoritário foi isolado mediante cromatografia em coluna e caracterizado por RMN-¹H. O produto da reação foi a lactama **11**, produto da adição-1,4 e posterior ciclização (Esquema 35).

Esquema 35. Reação de aminólise do DMI com a octilamina em fluxo.

Mediante o espectro de RMN-¹H podemos corroborar a estrutura proposta (Figura 12).

Figura 12. Espectro de RMN-¹H do composto **11** (CDCl₃, 300 MHz).

Na região mais blindada do espectro foi observado o sinal correspondente aos prótons metílicos como um tripleto centrado em 0,88 ppm. Como um singlete largo apareceram os prótons metilênicos da cadeia alifática. O multipeto centrado em 1,51 ppm corresponde aos prótons do CH₂ seguinte na cadeia. O sinal centrado em 2,67 ppm corresponde aos prótons diatereotópicos do grupo metileno do anel, sendo possível observar a sobreposição dos sinais. Logo é observado um sinal que integra três prótons, o próton do carbono estereogênico e os prótons metilênicos do carbono diretamente unido ao nitrogênio. A continuação aparece o sinal correspondente aos prótons do CH₂ do anel diretamente unido ao nitrogênio. E na região mais desblindada do espectro foi observado o singlete correspondente aos prótons do grupo metoxila. Observou-se a ausência de sinais na região dos prótons de alcenos. A partir desta interpretação podemos corroborar a formação da lactama **11**.

O mecanismo provável para a obtenção da lactama **11** é mostrado no Esquema 36. Como foi anteriormente relatado primeiramente ocorre a adição conjugada da amina a ligação dupla. Logo o produto de adição sofre uma ciclização para fornecer o anel de cinco membros **11**.

Esquema 36. Mecanismo de obtenção da lactama **11**.

4. Conclusão

Considerando os objetivos deste projeto, de maneira geral devemos mencionar que diferentes abordagens para a síntese eficiente do 3-carbamoiloctanoato de metila (**I**) foram estudadas. Pode ser destacado que mediante o método fotocatalítico em condições de fluxo contínuo, utilizando como fotoiniciadores acetona ou benzofenona não foi possível isolar o produto desejado **I** com alto grau de pureza. A alternativa redox envolvendo Fe(II) como catalisador, em presença de ácido sulfúrico e peróxido de hidrogênio, permitiu obter o produto desejado **I** com 26% de rendimento isolado. Entretanto, um método fotocatalítico em batelada, usando TBADT como fotocatalisador mostrou ser eficiente para obter o 3-carbamoiloctanoato de metila com maior rendimento (47%).

Foi avaliada a reatividade do amido-éster **I** com a octilamina, 1,2-etanodiamina e a 1,6-hexanodiamina. A reação de aminólise catalisada por CALB foi estudada em batelada e sob condições de fluxo contínuo, com variação das condições reacionais, para fins de compreensão da reatividade deste tipo de substrato. Não foi possível obter o monômero desejado, ao invés disso, foi isolado o produto resultante da reação de aminólise de um equivalente do 3-carbamoiloctanoato de metila (**I**) com a 1,6-hexanodiamina. Este produto foi obtido com 11 % de rendimento. Netas reações foi observada a quimioseletividade da CALB, uma vez que o substrato possui dois grupos funcionais diferentes susceptíveis a ser transformados e a reação foi produzida exclusivamente no grupo éster do composto **I**.

Visando obter novas poliamidas a partir de monômeros de base biológica, foi realizado um estudo da reação de aminólise do anidrido itacônico e itaconato de dimetila com a octilamina, sob condições de fluxo contínuo, catalisada por CALB. Mediante esta abordagem sintética não foram obtidos os produtos desejados, mas foi obtida a lactama correspondente com 70% de rendimento, a qual poderia ser utilizada como monômero na reação de polimerização com diaminas, obtendo outras poliamidas.

5. Materiais e métodos

5.1. Materiais

A enzima N435 (CALB imobilizada) e os reagentes químicos, tais como, *trans*-2-octenoato de metila, octanoato de metila, benzofenona, acetona, octilamina, 1,2-etanodiamina, 1,6-hexanodiamina, formamida, *tert*-butanol, peróxido de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, sulfato de ferro (II) hepta-hidratado, brometo de tetrabutylamônio, tungstato de sódio di-hidratado, anidrido itacônico, itaconato de dimetila e os solventes (acetonitrila, clorofórmio, tolueno, dimetilformamida, *tert*-butil metil éter, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido) foram adquiridos da Sigma-Aldrich.

5.2. Métodos instrumentais

Foram realizadas análises de Espectrometria de Massas de Alta Resolução em um equipamento MICROTOF – Bruker Daltonics. As análises de CG foram realizadas em um cromatógrafo a gás modelo Shimadzu GC-2010 equipado com uma coluna Rtx-5MS empacotada com 5% de difenil e 95% de dimetil polisiloxano (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). Este cromatógrafo está acoplado a um espectrômetro de massas que utiliza ionização por impacto eletrônico (EI). Condições GCMS: Injetor 260 °C, detector: 110 °C, pressão: 100 kPa, temperatura da coluna: 80 °C, 15 °C/min até 280 °C.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton foram realizados em um espectrômetro Varian Inova-300 (300 MHz). Os espectros de RMN-¹³C foram realizados em um espectrômetro Varian-300 (75 MHz). Como solventes foram utilizados CDCl₃ ou CD₃OD.

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando placas de sílica gel Merck tipo 60-F254 sobre uma superfície de alumínio. A fase móvel empregada foi *n*-hexano:acetato de etila ou clorofórmio:metanol em diferentes proporções. As placas foram

visualizadas com luz ultravioleta (254 nm) e mancha de vainilina. As purificações em coluna cromatográfica foram realizadas utilizando sílica gel 200-400 Mesh empacotada sobre pressão.

As filtrações a vácuo foram realizadas utilizando uma bomba RV3 de pressão final $2,0 \times 10^{-3}$ mbar. Para a evaporação dos solventes sob pressão foi utilizado um rotaevaporador do tipo Büchi Rotovapor R-114.

5.3. Síntese do 3-carbamioilactanoato de metila (I) mediante amidação fotocatalítica

5.3.1. Otimização da síntese de I utilizando benzofenona como fotoiniciador

O *trans*-2-octenoato de metila, a formamida, o *tert*-butanol, a acetonitrila e a benzofenona (nas concentrações mostradas na tabela 1 do capítulo de Resultados e Discussões) foram adicionados a um balão volumétrico de 10 mL e nessa mistura borbulhou-se nitrogênio gasoso por 15 min. O reator (tubulação de perfluoro alcoxi alceno de elevada pureza de 19 mm x 9 mm x 1,105 m, entorno a lâmpada UV); foi lavado com 5 mL de acetonitrila a 200 $\mu\text{L}/\text{min}$. Em seguida, a seringa foi carregada com a solução reacional e colocou-se para injetar com um fluxo de 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ (volume do reator: 500 μL , t_R : 10 min). Durante 30 min o efluente reacional foi coletado em um único frasco de vidro. Após esse tempo de estabilização, iniciou-se a coleta do eluente reacional a cada 10 min e analisou-se por GC-MS para verificar o avanço da reação. Esta análise foi realizada em triplicata. A produção continuou até o final da injeção de toda a mistura reacional coletando-se o produto em um frasco de vidro. Em seguida, a acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida. Ao bruto resultante foram adicionados 10 mL de clorofórmio e a solução foi transferida para um funil de separação, acrescentando-se 10 mL de água. Realizou-se a separação de fases. A fase aquosa foi lavada com 10 mL de clorofórmio. A fase orgânica agrupada foi lavada com água (2×10 mL) e seca com sulfato de magnésio. Filtrou-se sob gravidade e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

5.3.2. Procedimento geral para a síntese de **I** usando fotoiniciadores cetônicos

O *trans*-2-octenoato de metila (0,05 M, 218 µL), a formamida (10 M, 10 mL), a acetonitrila e a benzofenona (0.250 M, 1.1389 g) ou acetona (nas concentrações mostradas na tabela 2 do capítulo de Resultados e Discussões) foram adicionados a um balão volumétrico de 25 mL e nessa mistura borbulhou-se nitrogênio gasoso por 15 min. O reator (tubulação de perfluoro alcoxi alceno de elevada pureza de 19 mm x 9 mm x 2,21 m, entorno a lâmpada UV) foi lavado com 5 mL de acetonitrila a 400 µL/min. Em seguida, a seringa foi carregada com a solução reacional e colocou-se para injetar num fluxo de 100 µL/min (volume do reator: 1 mL, t_R : 10 min). Durante 30 min o efluente reacional foi coletado em um único frasco de vidro. Após esse tempo de estabilização, a cada 10 min uma amostra do efluente reacional foi coletada e analisada por GC-MS para verificar o avanço da reação. Esta análise foi realizada em triplicata. A produção continuou até o final da injeção de toda a mistura reacional coletando-se o produto em um frasco de vidro. Em seguida, foi evaporada a acetonitrila sob pressão reduzida. Ao bruto resultante foram adicionados 20 mL de clorofórmio e a solução foi transferida para um funil de separação, acrescentando-se 20 mL de água. Realizou-se a separação de fases. A fase aquosa foi lavada com 20 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi agrupada e lavada com água (2x10 mL) e seca com sulfato de magnésio. Filtrou-se sob gravidade e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

Foram realizadas várias tentativas de purificação do produto desejado **I** mediante coluna cromatográfica de sílica gel sem sucesso. Em um primeiro momento realizou-se coluna cromatográfica usando como fase móvel *n*-hexano:acetato de etila em proporção 1:1. A análise mediante GC-MS após o processo de purificação revelou o sinal do produto desejado e 29% de impurezas. Em um segundo momento decidiu-se realizar purificação seguindo o protocolo utilizado por Joshua e col.³², mediante coluna cromatográfica empregando como fase móvel

acetona:éter de petróleo em proporção 3:7. Apesar dessa tentativa de purificação, o produto desejado foi obtido ainda com 31% de impurezas.

5.3.3. Síntese de I usando TBADT como fotocatalisador

5.3.3.1. Preparação do TBADT

O brometo de tetrabutilamônio (960 mg) e o tungstato de sódio di-hidratado (2 g) foram dissolvidos separadamente em 400 mL de água deionizada a 90 °C. O pH de ambas soluções foi ajustado a 2 mediante adição de ácido clorídrico. Posteriormente, foram misturadas e mantidas sob agitação magnética a 90 °C por 30 min. Foi observada a formação de uma suspensão branca de TBADT. Após este tempo de reação, filtrou-se em funil Buchner contendo sílica gel. O sólido foi lavado com água desionizada e o líquido recolhido separadamente. Em seguida, lavou-se o sólido com acetonitrila para solubilizar o TBADT. A acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida. Realizou-se recristalização de H₂O:acetona (1:1). O sólido foi recolhido mediante filtração a vácuo. O TBADT obtido foi mantido em dessecador por 24 h. A caracterização foi realizada mediante UV-vis.

5.3.3.2. Procedimento geral para a síntese de I usando TBADT

Em um frasco de vidro foi adicionado o *trans*-2-octenoato de metila (0,1 M, 174 µL), 5 mL de acetonitrila e a formamida (0,4 M, 159 µL). Em outro frasco foram dissolvidos 67 mg de TBADT em 5 mL de acetonitrila. Borbulhou-se nitrogênio gasoso em ambas soluções por 10 min. Em seguida, ambas as soluções foram unidas num frasco e a mistura reacional foi colocada aproximadamente a 1 cm da lâmpada de fósforo (15 W) ou de mercúrio (450 W). As lâmpadas encontram-se dentro de uma caixa de papelão ou uma caixa coberta com papel alumínio. No caso da lâmpada de mercúrio, foi colocado ao redor da mesma um filtro Pyrex para permitir a radiação com comprimentos de onda acima de 300 nm. A reação foi mantida sob agitação magnética por 24 h (reação com lâmpada de fósforo) ou 2 h (reação com lâmpada de mercúrio).

Após transcorrido este tempo a acetonitrila foi removida sob pressão reduzida. Ao bruto resultante foram adicionados 5 mL de clorofórmio e 5 mL de água. Separou-se as fases em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água (2x3 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se sob gravidade e o clorofórmio foi removido sob pressão reduzida. A análise da reação por GC-MS mostrou 50% (reação com lâmpada de fósforo) e 90% (reação com lâmpada de mercúrio) de conversão ao produto desejado **I**.

Foram realizados 6 experimentos idênticos nas mesmas condições reacionais descritas na seção **5.3.3.2**, e empregando como fonte luminosa a lâmpada de mercúrio com filtro Pyrex. Após 2 h de reação, agrupou-se todas as reações e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Em seguida, foram adicionados 30 mL de clorofórmio e 30 mL de água. Separou-se as fases em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água (2x15 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se sob gravidade e o clorofórmio foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi colocado na bomba de alto vácuo por 4 h. Para a purificação do amido-éster **I** foi realizada uma filtração em uma coluna de sílica gel (coluna de 4 cm de diâmetro, 50 gramas de sílica). A fase móvel inicial foi *n*-hexano:acetato de etila na proporção 1:1, e para terminar a filtração foi eluída com acetato de etila. O produto desejado **I** foi isolado com 47% de rendimento.

5.3.4. Síntese do 3-carbamoiloctanoato de metila usando um sistema redox catalisado por ferro(II)

Em um balão de 50 mL dissolveu-se o *trans*-2-octenoato de metila (4 mmol, 696 µL) em 20 mL de formamida. Em seguida, foi adicionado o sulfato de ferro(II) hepta-hidratado (nas porcentagens respectivas mostradas na tabela 3 do capítulo de Resultados e Discussões) e agitou-se por alguns minutos. O ácido sulfúrico (4 mmol, 223 µL) foi adicionado e em seguida, o peróxido de hidrogênio (8 mmol, 852 µL). O frasco reacional foi aquecido a 65 °C por 4 h.

Transcorrido este tempo, retirou-se o banho de óleo quente. Adicionou-se bicarbonato de sódio (8 mmol, 672 mg) para neutralizar o meio e a mistura foi adicionada a um funil de separação. A esta mistura foram acrescentados 40 mL de clorofórmio e 40 mL de água. Realizou-se a separação de fases. A fase orgânica foi lavada com água (2x10 mL) e seca com sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se sob gravidade e o clorofórmio foi removido sob pressão reduzida. Injetou-se logo para analisar mediante GC-MS. Os resultados de conversão ao produto **I** podem ser observados na tabela 3.

Decidiu-se utilizar 1% mmol do sal de ferro(II) para produzir o amido éster **I** e determinar seu rendimento isolado. O bruto da reação foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente a mistura de solventes *n*-hexano:acetato de etila em proporção (1:1). Foi obtido o produto **I** com 26% de rendimento isolado. Obteve-se como um sólido branco. **RMN-¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=0,88 (t, 3H, CH₂CH₃), 1,29 (s largo, 6H, CH₂), 1,67 (m, 2H, CH₂CH), 2,43 (dd, 1H, J= 16,0 Hz e J=3,9 Hz, CH₂COOCH₃) e 2,78 (dd, 2H, J= 16,2 Hz e J=9,6 Hz, CH₂COOCH₃), 2,66 (m, 1H, CH(CONH₂)), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 5,58 e 5,78 (s, 2H, NH₂). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm)=13,95 (CH₂CH₃), 22,44 (CH₂CH₃), 26,86 (CH₂(CH₂)CH₃), 31,64 (CH₂(CH₂)₂CH₃), 32,39 (CH₂(CH₂)₃CH₃), 36,46 (CH(CONH₂)), 42,19 (CH₂COOCH₃), 51,76 (OCH₃), 173,09 (CONH₂), 177,17 (COOCH₃).

5.4. Síntese de *N,N*-(etano-1,2-diil)bis(3-pentilsuccinamida) (**II**) em fluxo contínuo

Em um balão volumétrico de 10 mL adicionou-se o 3-carbamoilactanoato de metila (0,22 mmol, 44 mg), 1,2-etanodiamina (0,1 mmol, 6,68 µL), 1 mL de DMF e tolueno. O reator (tubo de aço inoxidável de 6,35 mm x 4,6 mm x 5 cm, volume na presença da enzima=700 µL) foi empacotado com 270 mg de

CALB. Injetou-se 3 mL da mistura de solventes tolueno/DMF (9/1) com um fluxo de 200

$\mu\text{L}/\text{min}$ para fazer a lavagem da enzima. Após isto, o reator foi introduzido num banho de silicone aquecido previamente a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. O tempo de residência dentro do reator foi 10 min e o fluxo de injeção da mistura reacional foi de $70\text{ }\mu\text{L}/\text{min}$. Durante 30 min o efluente reacional foi coletado em um único frasco de vidro. Após esse tempo de estabilização, a cada 10 min uma amostra do efluente reacional foi coletada e analisada por GC-MS para verificar o avanço da reação. Esta análise foi realizada em triplicata. A produção continuou até o final da injeção de toda a mistura reacional coletando-se o produto em um frasco de vidro. Em seguida, foi evaporado o tolueno sob pressão reduzida. A análise do bruto reacional foi realizada mediante HRMS. Foi observado somente o sinal do material de partida **I**, de massa molar nominal 201 g/mol (calculado $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na} = 224,1263$, obtido $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 224,1258\text{ g/mol}$).

5.4.1. Síntese do *N,N*-(etano-1,2-diil)bis(3-pentilsuccinamida) (**II**) em batelada

Em um frasco de vidro, foi adicionado 20 mg de CALB, 3-carbamioilactanoato de metila (0,044 mmol, 8,86 mg), tolueno (2 mL) e 1,2-etanodiamina (0,02 mmol, 1,34 μL). Agitou-se a mistura por 24 h a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após este tempo reacional, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi analisado mediante GC-MS e HRMS. Nesta análise foi observado somente o sinal correspondente ao material de partida **I**, de massa molar nominal 201 g/mol (calculado $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na} = 224,1263$, obtido $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 224,1254\text{ g/mol}$).

5.5. Obtenção do *N,N*-(etano-1,2-diil)dioctanamida (**IV**) em fluxo contínuo

Em um balão volumétrico de 25 mL adicionou-se o octanoato de metila (1,1 mmol, 198 μL), a 1,2-etanodiamina (0,5 mmol, 33,42 μL) e *tert*-butil metil éter. O

reator (tubo de aço inoxidável de 6,35 mm x 4,6 mm x 5 cm, volume na presença da enzima=700 μL) foi empacotado com 270 mg de CALB. Injetou-se 3 mL de MTBE com um fluxo de 200

$\mu\text{L}/\text{min}$ para fazer a lavagem da enzima. Posteriormente, o reator foi introduzido num banho de silicone aquecido previamente a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. O tempo de residência foi 30 min e para isso a mistura reacional foi injetada em um fluxo de $23,33\text{ }\mu\text{L}/\text{min}$. Durante 1:30 h o efluente reacional foi coletado em um único frasco de vidro. Após esse tempo de estabilização, a cada 30 min uma amostra do efluente reacional foi coletada e analisada por GC-MS para verificar o avanço da reação. Esta análise foi realizada em triplicata. A produção continuou até o final da injeção de toda a mistura reacional, coletando-se o produto em um frasco de vidro. Observou-se a precipitação de um sólido branco nas mangueiras do sistema em fluxo. Ao término da injeção de toda a mistura reacional, retirou-se o sobrenadante e o sólido branco foi dissolvido em metanol. Foi retirada uma alíquota para analisar mediante GC-MS e CCD. O resto da dissolução foi rotoevaporada. O sólido branco obtido foi lavado com éter frio e colocou-se na bomba de alto vácuo por 4 h. Este sólido foi caracterizado por RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . O espectro de RMN- ^1H foi comparado com o da literatura⁴². O produto **IV** foi obtido como um sólido branco com 90% de rendimento. **RMN- ^1H** (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm)=0,90 (t, 6H, CH_2CH_3), 1,31 (s largo, 16H, CH_2), 1,59 (m, 4H, CCH_2CCO), 2,17 (t, 4H, CH_2CO), 3,27 (s, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$). **RMN- ^{13}C** (CD_3OD , 75 MHz): δ (ppm)=12,98 (CH_2CH_3), 22,27 (CH_2CH_3), 25,55 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28,73 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 28,89 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 31,47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CONH})$), 35,76 ($\text{CH}_2(\text{CONH})$), 38,59 (CONHCH_2), 175,25 (CONH_2). HRMS (ESI-TOF) m/z, calculado: $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2 = 313,2855$, obtido $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313,2855\text{ g/mol}$.

5.6. Síntese do *N*-octiloctanamida (V)

5.6.1. Síntese de V mediante reação de aminólise do octanoato de metila catalisada por CALB

Em um frasco de vidro, adicionou-se 20 mg de CALB, octanoato de metila (0,04 mmol, 7,22 μ L), o solvente (2 mL; mistura de solventes mostrados na tabela 5 do capítulo de Resultados e Discussões) e octilamina (0,044 mmol, 7,27 μ L). A mistura reacional foi agitada por 2 h a 50 °C. Os brutos reacionais foram analisados mediante GC-MS. As porcentagens de conversão a amida desejada **V** estão na tabela 5.

5.6.2. Síntese de V mediante reação de aminólise do octanoato de metila sem catalisador

Em um frasco de vidro, adicionou-se o octanoato de metila (0,04 mmol, 7,22 μ L), MTBE (2 mL) e a octilamina (0,044 mmol, 7,27 μ L). A mistura reacional foi mantida a 50 °C por 2 h sob agitação magnética. Após o término da reação, realizou-se análise por GC-MS. Na análise do cromatograma não foi observado a formação da amida **V**.

5.6.3. Síntese de V mediante reação de transamidação da octanamida catalisada por CALB

Em um frasco de vidro, adicionou-se 20 mg de CALB, octanamida (0,04 mmol, 5,73 mg), MTBE (2 mL) e octilamina (0,044 mmol, 7,27 μ L). Agitou-se a 50 °C por 2 h. O bruto reacional foi analisado mediante GC-MS, sendo observado a formação do produto **V** com 60% de conversão.

5.6.4. Síntese de V mediante reação de transamidação da octanamida sem catalisador

Em um frasco de vidro, adicionou-se a octanamida (0,04 mmol, 5,73 mg), MTBE (2 mL) e a octilamina (0,044 mmol, 7,27 μ L). Agitou-se a 50 °C por 2 h. A reação foi analisada mediante GC-MS. No cromatograma gasoso não foi observado a formação da amida V.

5.6.5. Síntese da octanamida

Em um balão volumétrico de 100 mL contendo MTBE, borbulhou-se NH_3 gasosa por 15 min. Em seguida, adicionou-se a esta solução octanoato de metila (2 mmol, 360 μ L). O reator (tubo de aço inoxidável de 6,35 mm x 4,6 mm x 5 cm, volume na presença da enzima=700 μ L) foi empacotado com 270 mg de CALB. Injetou-se 3 mL de MTBE com um fluxo de 200 μ L/min para fazer a lavagem da enzima. Posteriormente, o reator foi introduzido num banho de silicone aquecido previamente a 50 °C. A mistura reacional foi injetada em um fluxo de 70 μ L/min, resultando num tempo de residência de 10 min. Durante 30 min o efluente reacional foi coletado em um único frasco de vidro. Após esse tempo de estabilização, a cada 10 min uma amostra do efluente reacional foi coletada e analisada por GC-MS para verificar o avanço da reação. Esta análise foi realizada em triplicata. A produção continuou até o final da injeção de toda a mistura reacional, coletando-se o produto em um frasco de vidro. Observou-se no cromatograma gasoso a formação da octanamida com um 96% de conversão.

5.7. Síntese da *N*-octil-3-pentilsuccinamida (VI)

Em um frasco de vidro, adicionou-se 20 mg de CALB, 3-carbamoiloctanoato de metila (0,04 mmol, 8,04 mg), tolueno (2 mL) e octilamina (0,044 mmol, 7,27 μ L). A mistura reacional foi agitada a 70 °C por

25 h. Transcorrido este tempo o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida. A análise do bruto reacional foi realizada mediante espectrometria de massas com injeção direta. Nesta análise foram observados três sinais, um correspondente ao íon aduto da octilamina, de massa molar nominal 129 g/mol (calculado $C_8H_{19}N = 130,1596$, obtido $[M+H]^+ = 130,1615$ g/mol), outro correspondente ao íon aduto de **VI**, de massa molar nominal 298 g/mol (calculado $C_{17}H_{34}N_2O_2 = 299,2699$, obtido $[M+H]^+ = 299,2701$ g/mol) e o outro correspondente ao íon aduto do possível produto de hidrólise, de massa molar nominal 299 g/mol (calculado $C_{17}H_{34}NO_3 = 300,2732$, obtido $[M+H]^+ = 300,2707$ g/mol).

5.8. Procedimento geral para a síntese da *N,N*-(hexano-1,6-diil)bis(3-pentilsuccinamida) (VII) em “batch”

Esta síntese foi realizada empregando diferentes condições reacionais representados pelos caminhos **A**, **B** e **C** no esquema 30 do capítulo da Resultados e Discussão.

Em um frasco de vidro, adicionou-se 3-carbamoiloctanoato de metila (Condição **A**=(0,088 mmol, 17,71 mg); Condições **B** e **C**=(0,497 mmol, 100 mg)), tolueno/DMF (DMF 5%) (2 mL) (**A**) ou tolueno (2 mL) (Condições **B** e **C**), CALB(**A** (20 mg); **B** (13 mg); **C** (26 mg)) e 1,6-hexanodiamina(**A**=(0,04 mmol, 4,64 mg); **B** e **C**=(0,226 mmol, 26,24 mg)). A mistura reacional foi agitada a 50 °C por 24 h (**A**) ou 60 °C por 48 h (**B**), ou 72 h (**C**). Transcorrido este tempo, a

CALB foi filtrada e lavada com 5 mL de clorofórmio (**A** e **B**). Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a análise do bruto reacional foi realizada mediante espectrometria de massas com injeção direta.

No caso da condição reacional **C**, após 3 dias de reação o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida e foram adicionados 10 mL de ácido fórmico para solubilizar os produtos. A CALB foi filtrada e lavada com ácido fórmico (5 mL). O ácido fórmico foi evaporado sob pressão reduzida até ¼ do volume e a solução concentrada foi adicionada gota a gota sobre um excesso de 1,4-dioxano. O sólido formado foi recolhido por centrifugação (30 min, 4500 rpm, 12 °C) e foi solubilizado novamente em ácido fórmico (10 mL). Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto reacional foi analisado por espectrometria de massas com injeção direta. HRMS: (**A**) amido-éster **I**, massa molar nominal 201 g/mol (calculado $C_{10}H_{19}NO_3Na = 224,1263$, obtido $[M+Na]^+ = 224,1232$ g/mol); monômero desejado **VII**, massa molar nominal 455 g/mol (calculado $C_{24}H_{47}N_4O_4 = 455,3597$, obtido $[M+H]^+ = 455,3571$ g/mol); produto **9**, massa molar nominal 285 g/mol (calculado $C_{15}H_{32}N_3O_2 = 286,2494$, obtido $[M+H]^+ = 286,2477$ g/mol). (**B**) amido-éster **I**, massa molar nominal 201 g/mol (calculado $C_{10}H_{19}NO_3Na = 224,1263$, obtido $[M+Na]^+ = 224,1226$ g/mol); monômero desejado **VII**, massa molar nominal 455 g/mol (calculado $C_{24}H_{47}N_4O_4 = 455,3597$, obtido $[M+H]^+ = 455,3586$ g/mol); produto **9**, massa molar nominal 285 g/mol (calculado $C_{15}H_{32}N_3O_2 = 286,2494$, obtido $[M+H]^+ = 286,2469$ g/mol). (**C**) amido-éster **I**, massa molar nominal 201 g/mol (calculado $C_{10}H_{19}NO_3Na = 224,1263$, obtido $[M+Na]^+ = 224,1236$ g/mol); monômero desejado **VII**, massa molar nominal 455 g/mol (calculado $C_{24}H_{47}N_4O_4 = 455,3597$, obtido $[M+H]^+ = 455,3574$ g/mol); produto **9**, massa molar nominal 285 g/mol (calculado $C_{15}H_{32}N_3O_2 = 286,2494$, obtido $[M+H]^+ = 286,2492$ g/mol).

5.9. Procedimento geral para a síntese de VII em fluxo

Em um balão volumétrico de 25 mL (reação com $t_R=30$ min) ou 10 mL (reação com $t_R=60$ min) adicionou-se o 3-carbamooilactato de metila ((reação com $t_R=30$ min) (0,55 mmol, 110,69 mg); (reação com $t_R=60$ min) (0,44 mmol, 88,65 mg)), a 1,6-hexanodiamina ((reação com $t_R=30$ min) (0,25 mmol, 29,05 mg); (reação com $t_R=60$ min) (0,2 mmol, 23,24 mg)), 1,25 mL de dimetilformamida (reação com $t_R=30$ min) ou 500 μ L (reação com $t_R=60$ min) e tolueno. O reator (tubo de aço inoxidável de 6,35 mm x 4,6 mm x 5 cm, volume na presença da enzima=700 μ L) foi empacotado com 270 mg de CALB. Injetou-se 3 mL de tolueno com um fluxo de 200 μ L/min para fazer a lavagem da enzima. Em seguida, o reator foi introduzido num banho de silicone aquecido previamente a 50 °C. O fluxo de injeção da mistura reacional foi de 23,33 μ L/min ($t_R=30$ min) ou 11,67 μ L/min ($t_R=60$ min). Durante 1:30 h ($t_R=30$ min) ou 3h ($t_R=60$ min) o efluente reacional foi coletado em um único frasco de vidro. Após esse tempo de estabilização, a produção continuou até o final da injeção de toda a mistura reacional, coletando-se o produto em um frasco de vidro. Em seguida, foi evaporado o tolueno sob pressão reduzida. A análise do bruto reacional foi realizada mediante espectrometria de massas. HRMS: ($t_R=30$ min) Produto desejado **VII**, massa molar nominal 454 g/mol (calculado $C_{24}H_{47}N_4O_4$ = 455,3597, obtido $[M+H]^+$ = 455,3571 g/mol), produto **9**, massa molar nominal 285 g/mol (calculado $C_{15}H_{32}N_3O_2$ = 286,2494, obtido $[M+H]^+$ = 286,2484 g/mol). ($t_R=60$ min) Produto desejado **VII**, massa molar nominal 454 g/mol (calculado $C_{24}H_{47}N_4O_4$ = 455,3597, obtido $[M+H]^+$ = 455,3604g/mol), produto **9**, massa molar nominal 285 g/mol (calculado $C_{15}H_{32}N_3O_2$ = 286,2494, obtido $[M+H]^+$ = 286,2501g/mol).

5.10. Síntese de VII em maior escala

Em um balão volumétrico de 25 mL foram adicionados o 3-carbamioiloctanoato de metila (1,1 mmol, 221,38 mg), a 1,6-hexanodiamina (0,5 mmol, 58,10 mg), 1,25 mL de dimetilformamida e o tolueno. O reator (tubo de aço inoxidável de 6,35 mm x 4,6 mm x 5 cm, volume na presença da enzima=700 µL) foi empacotado com 270 mg de CALB. Injetou-se 3 mL de tolueno com um fluxo de 200 µL/min para fazer a lavagem da enzima. Em seguida, o reator foi introduzido num banho de silicone aquecido previamente a 50 °C. O tempo de residência foi 30 min e o fluxo de injeção de 23,33 µL/min. Durante 1:30 h o efluente reacional foi coletado em um único frasco de vidro. Após esse tempo de estabilização, a produção continuou até o final da injeção de toda a mistura reacional, coletando-se o produto em um frasco de vidro. Após 18 h de reação, foram coletados 19 mL do bruto reacional. O tolueno foi evaporado sob pressão reduzida. A DMF foi removida por destilação sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente a mistura de solventes clorofórmio:metanol (1:1) contendo 1% de trietilamina. Foi obtido o produto **9** com 11% de rendimento. HRMS: produto **9**, massa molar nominal 285 g/mol (calculado C₁₅H₃₂N₃O₂ = 286,2494, obtido [M+H]⁺ = 286,2488 g/mol).

5.11. Síntese do ácido 2-metileno-4-(octilamina)-4-oxobutanoico (VIII) e ácido 3-(octilcarbamoil)but-3-enoico (IX)

Em um balão volumétrico de 5 mL foi adicionado o anidrido itacônico (0,2 mmol, 22,42 mg), 1 mL de DMF e tolueno. Em outro balão volumétrico de 5 mL foi adicionada a octilamina (0,22 mmol, 36,36 µL), 1 mL de DMF e tolueno. O reator (tubo de aço inoxidável de 6,35 mm x 4,6 mm x 5 cm, volume na

presença da enzima=700 μL) foi empacotado com 270 mg de CALB. Injetou-se 3 mL de tolueno com um fluxo de 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ para fazer a lavagem da enzima. Posteriormente, o reator foi introduzido num banho de silicone aquecido previamente a 50 °C. Logo, uma seringa foi carregada com a solução do anidrido e outra seringa com a solução da octilamina. O tempo de residência foi 10 min e o fluxo de injeção de 35 $\mu\text{L}/\text{min}$ (tomando-se em conta que são 2 seringas na mesma bomba de injeção). Durante 30 min o efluente reacional foi coletado em um único frasco de vidro. Após esse tempo de estabilização, a cada 10 min uma amostra do efluente reacional foi coletada e analisada por GCMS para verificar o avanço da reação. Esta análise foi realizada em triplicata. Quando estava sendo coletada a terceira amostra ocorreu entupimento do reator.

5.12. Procedimento geral para a síntese do 2-metileno-4-(octilamina)-4-oxobutanoato de metila (X) e 3-(octilcarbamoil)but-3-enoato de metila (XI)

Em um balão volumétrico de 25 mL adicionou-se itaconato de dimetila (1 mmol, 158 mg), 500 μL de DMF e tolueno. Em outro balão volumétrico de 25 mL adicionou-se octilamina (1,1 mmol, 184 μL), 500 μL de DMF. O reator (tubo de aço inoxidável de 6,35 mm x

4,6 mm x 5 cm, volume na presença da enzima=700 μL) foi empacotado com 270 mg de CALB. Injetou-se 3 mL de tolueno com um fluxo de 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ para fazer a lavagem da enzima. Posteriormente, o reator foi introduzido num banho de silicone aquecido previamente a 70 °C. O fluxo de injeção da mistura reacional foi de 116,67 $\mu\text{L}/\text{min}$ ($t_R=3$ min) ou 35 $\mu\text{L}/\text{min}$ ($t_R=10$ min) (tomando em conta que são 2 seringas na mesma bomba de injeção). Durante 9 min (reação com $t_R=3$ min) ou 30 min (reação com $t_R=10$ min) o efluente reacional foi coletado em um único frasco de vidro. Após esse tempo de estabilização, a cada 3 min (reação com $t_R=3$ min) ou 10

min (reação com $t_R=10$ min) uma amostra do efluente reacional foi coletada e analisada por GCMS para verificar o avanço da reação. Esta análise foi realizada em triplicata. A produção continuou até o final da injeção de toda a mistura reacional, coletando-se o produto em um frasco de vidro. Transcorrido este tempo o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida. Ao bruto resultante foram adicionados 10 mL de clorofórmio e a solução foi transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico (2 M) (2x3 mL). A fase orgânica foi agrupada e seca com sulfato de sódio. Filtrou-se sob gravidade e o clorofórmio foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional resultante após o processo de extração foi analisado por GCMS e foram observados dois sinais, que pelo espectro de massas poderiam corresponder com os productos desejados **X** e **XI**. Um destes sinais representa o 90 % da área (reação com $t_R=3$ min). Este bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente a mistura de solventes n-hexano:acetato de etila em proporção (1:1,5). Ao isolar o produto observado em maior proporção na análise de GCMS e sua caracterização mediante **RMN-¹H** foi possível elucidar que a estrutura do composto obtido corresponde com a lactama **11**, a qual foi isolada com 70% de rendimento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=0,88 (t, 3H, CH₂CH₃), 1,27 (s largo, 10H, CH₂), 1,51 (m, 2H, CH₂(CH₂)₅CH₃), 2,67(m, 2H, H₃COOCCCH₂CO), 3,25 (m, 3H, NCH₂(CH₂)₆ e H₃COOCCH), 3,61 (m, 2H, H₃COOCCCH₂N), 3,74 (s, 3H, OCH₃).

6. Referências

- (1) Bower, D. I. An Introduction to Polymer Physics; Cambridge University Press: Cambridge, UK, **2002**.
- (2) PlasticsEurope. Plastics-the Facts 2015; PlasticsEurope: Brussels, Belgium, **2015**.
- (3) Aeschelmann, F.; Carus, M. Bio-Based Building Blocks and Polymers in the World-Capacities, Production and Applications: Status Quo and Trends Towards 2020; nova-Institut GmbH: Hürth, Germany, **2015**, 1.
- (4) Satyanarayana, K. G.; Arizaga, G. G. C.; Wypych, F. *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 982.
- (5) Isikgor, F. H.; Remzi, B. C. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 4497.
- (6) Gross, R. A.; Kumar, A.; Kalra, B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2097.
- (7) Kobayashi, S.; Uyama, H.; Kimura, S. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3793.
- (8) Matsumura, S. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *194*, 95.
- (9) Singh, A.; Kaplan, D. L. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *194*, 211.
- (10) Uyama, H.; Kobayashi, S. *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *194*, 133.
- (11) Kobayashi, S.; Makino, A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5288.
- (12) Gross, R. A.; Ganesh, M.; Lu, W. *Trends Biotechnol.* **2010**, *28*, 435.
- (13) Kobayashi, S. *Adv. Polym. Sci.* **2013**, *262*, 141.
- (14) Kobayashi, S. *Polym. Adv. Technol.* **2015**, *26*, 677.
- (15) Veld, M.; Palmans, A.; *Adv Polym Sci.* **2010**, *237*, 55.
- (16) Deopura, B. L. Polyamide fibers. In Polyesters and Polyamides; Deopura, B. L.; Alagirusamy, R.; Joshi, M.; Gupta, B., Eds.; Woodhead Publishing: Cambridge, UK, **2008**, 41.
- (17) Stavila, E.; Loos, K. *J. Renew. Mater.* **2015**, *3*, 268.
- (18) Brehmer, B. Polyamides from biomass derived monomers. In Bio-Based Plastics; Kabasci, S., Ed.; John Wiley and Sons Ltd.: Chichester, UK, **2013**, 275.

- (19) Zhang, G.; Zhou, Y. X.; Li, Y.; Wang, X. J.; Long, S. R.; Yang, J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 49958.
- (20) García, J. M.; García, F. C.; Serna, F.; de la Peña, J. L. Aromatic polyamides (aramids). In *Handbook of Engineering and Specialty Thermoplastics*; Thomas, S., Visakh, P.M., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2011**, *4*, 141.
- (21) García, J. M.; García, F. C.; Serna, F.; de la Peña, J. L. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 623.
- (22) Jiang, Y.; Maniar, D.; Woortman, A. J. J.; Alberda van Ekenstein, G.O.R.; Loos, K. *Biomacromolecules* **2015**, *16*, 3674.
- (23) Cheng, H. N. Enzyme-catalyzed synthesis of polyamides and polypeptides. In *Biocatalysis in Polymer Chemistry*; Loos, K., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2010**, 131.
- (24) Linares, G. G.; Baldessari, A. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 719.
- (25) Stavila, E.; Alberda van Ekenstein, G. O. R.; Loos, K. *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 1600.
- (26) Schwab, L. W.; Kroon, R.; Schouten, A. J.; Loos, K. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 794.
- (27) Ragupathy, L.; Ziener, U.; Dyllick-Brenzinger, R.; von Vacano, B.; Landfester, K. *J. Mol. Catal. B-Enzym.* **2012**, *76*, 94.
- (28) Tufvesson, P.; Törnvall, U.; Carvalho, J.; Karlsson, A. J.; Hatti-Kaul, R. *J. Mol. Catal. B-Enzym.* **2011**, *68*, 200.
- (29) Mei, Y.; Miller, L.; Gao, W.; Gross, R. A. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 70.
- (30) Lozano, P.; De Diego, T.; Carrie, D.; Vaultier, M.; Iborra, J. L. *Biotechnol. Prog.* **2003**, *19*, 380.
- (31) Frampton, M. B.; Zelisko, P. M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9269.
- (32) Rokach, J.; Elad, D. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3361.
- (33) Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4157.

- (34) Correia, V. G.; Abreu, J. C.; Barata, C. A. E.; Andrade, L. H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1060.
- (35) Vogel, A. I. *Vogel's Qualitative Inorganic Analysis* 7.ed. **1996**, Longman Group Limited, Edinburgh, England, 117.
- (36) Hartmann, M.; Kullmann, S.; Keller, H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 9002.
- (37) Angioni, S.; Ravelli, D.; Emma, D.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2209.
- (38) Dondi, D.; Cardarelli, A. M.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5527.
- (39) Scott, B. J.; Craig, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4704.
- (40) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, J. W. N.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276.
- (41) Andrade, L. H.; Sousa, B. A.; Jamison, T. F. *J. Flow Chem.* **2016**, *6*, 67.
- (42) Yoshimura, T.; Esumi, K. *J. Colloid Interface Sci.* **2004**, *276*, 231.
- (43) Yamaguchi, S.; Tanha, M.; Hult, A.; Okuda, T.; Ohara, H.; Kobayashi, S. *Polymer Journal* **2014**, *46*, 2.
- (44) Barrett, D.G.; Merkel, T.J.; Luft, J.C.; Yousaf, M.N. *Macromolecules* **2010**, *43*, 9660.
- (45) Jiang, Y.; Woortman, A.J.J.; Alberda van Ekenstein, G.O.R.; Loos, K. *Biomolecules* **2013**, *3*, 461.
- (46) Jiang, Y.; Alberda van Ekenstein, G.O.R.; Woortman, A.J.J.; Loos, K. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 2185.

7. Apêndice

Anexo 1. Espectro de RMN-¹H do composto **I** (CDCl₃, 300 MHz).

Anexo 2. Espectro de RMN-¹³C do composto **I** (CDCl₃, 75 MHz).

Anexo 3. Espectro de massa de alta resolução do composto **I**.

Anexo 4. Espectro de massa de alta resolução do bruto da reação de obtenção de **II**.

Anexo 5. Espectro de RMN- ^1H do composto **IV** (CD_3OD , 300 MHz).

Anexo 6. Espectro de RMN- ^{13}C do composto **IV** (CD_3OD , 75 MHz).

Anexo 7. Espectro de massas de alta resolução do composto **IV**.

Anexo 8. GCMS do bruto da reação de obtenção de **V** mediante aminólise do octanoato de metila catalisada por CALB.

Anexo 9. GCMS do bruto da reação de obtenção de **V** mediante aminólise do octanoato de metila sem catalisador.

Anexo 10. GCMS do bruto da reação de obtenção de **V** mediante transamidação da octanamida catalisada por CALB.

Anexo 11. GCMS do bruto da reação de obtenção de **V** mediante transamidação da octanamida sem CALB.

Anexo 12. GCMS do bruto da reação de obtenção da octanamida.

Anexo 13. Espectro de massas de alta resolução do bruto da reação de obtenção de VI.

Anexo 14. Espectro de massa de alta resolução do bruto da reação de obtenção de **VII** em “batch” (A).

Anexo 15. Espectro de massa de alta resolução do bruto da reação de obtenção de **VII** em fluxo (t_R 30 min).

Anexo 16. GCMS do bruto da reação de obtenção de **VIII** e **IX**.

Anexo 17. GCMS do bruto da reação de obtenção de **X** e **XI** (t_R 3 min).

Anexo 18. GCMS do bruto da reação de obtenção de **X** e **XI** (t_R 10 min).

Anexo 19. Espectro de RMN-¹H da lactama **11** (CDCl₃, 300 MHz).

Curriculum Vitae

Marialy Nieves Sanabria

Data de nascimento: 31 de agosto de 1991

Local de nascimento: Havana, Cuba

Completoou seus estudos pré-universitários no Instituto Preuniversitario Vocacional de Ciencias Exactas Félix Varela Morales (IPVCE) (2006-2009), Melena do Sur, Havana, Cuba.

Possui Bacharel em Química (2014), na Universidade de Havana, Havana, Cuba.

Atualmente faz mestrado no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Formação Acadêmica/Titulação

2015-presente:

Mestrado em Química em desenvolvimento. Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Título: “Uso de foto- e bio-catálise em condições de fluxo contínuo visando a síntese de novas poliamidas”.

Orientador: Leandro Helgueira Andrade

Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

Membro da Sociedade Brasileira de Química, SBQ

Participou no 46º Congresso Internacional da União Internacional de Química Pura e Aplicada, IUPAC, realizada em São Paulo, Brasil, do 9 a 14 de julho de 2017. Apresentou o póster titulado: “Photocatalytic generation of carbamoyl radical for amidation of alpha,beta-unsaturated esters under continuous flow conditions”.

Disciplinas Cursadas:

- **QFL 5930**-Noções Básicas de Segurança em Laboratórios de Pesquisa em Química e Bioquímica - Créditos: 2- Conceito final: A
- **QFL 5939**-Tópicos Avançados de Química I- Créditos: 2 – Conceito final: A
- **QFL 5933**-Fundamentos da Química Orgânica- Créditos: 10- Conceito final: A
- **TNM5828-1/5**- Biopolímeros, Polímeros Biodegradáveis e Polímeros Verdes (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares- USP)- Créditos: 10- Conceito final: A
- **QFL 5939**-Tópicos Avançados de Química II- Créditos: 2- Conceito final: A
- **QFL 5933**-Prática de Ensino de Química- Créditos: 3- Conceito final: A

Participou no Programa de Aperfeiçoamento de Ensino referente ao segundo semestre de 2017, onde foi monitora da disciplina de Química Orgânica Experimental I, ministrada aos estudantes de Farmácia.

2014-2015:

Trabalhou no Departamento de Química Analítica do Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Havana, Cuba.

Iniciação científica no Laboratório de Síntese Orgânica da Faculdade de Química da Universidade de Havana, Havana, Cuba.

Realizou estágio no Centro de Química Biomolecular, Havana, Cuba.

2009-2014:

Graduação em Química na Universidade de Havana, Havana, Cuba.

Grau obtido: Licenciatura em Química.

Título da tese: “Resolução enzimática de derivados de 1,4-dihidropiridinas precursores de benzodiazepinas bioativas”.

Orientadores: Yamila Verdecia Reyes e Estael Ochoa.

Completo seus estudos com um índice geral de 4,33 pontos, destes 0,04 por conceito de Prêmio, sendo 5 a qualificação máxima otorgada.

Idiomas:

Espanhol Compreende bem, fala bem, escreve bem, lê bem

Português Compreende bem, fala razoavelmente, escreve razoavelmente, lê bem

Inglês Compreende razoavelmente, fala pouco, escreve pouco, lê razoavelmente