UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

RAFAEL FRASCINO CASSARO

**Organocatálise em CO₂ supercrítico:
Reatividade e otimização de processo**

Versão corrigida da Dissertação/Tese defendida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

27/04/2015

RAFAEL FRASCINO CASSARO

**Organocatálise em CO₂ supercrítico:
Reatividade e otimização de processo**

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito

São Paulo

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

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

Cassaro, Rafael Frascino
C343o Organocatálise em CO₂ supercrítico : reatividade e otimização
de processo / Rafael Frascino Cassaro. -- São Paulo, 2015.
125p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de
São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Bazito, Reinaldo Camino.

1. Físico-química : orgânica I. T. II. Bazito, Reinaldo Camino,
orientador.

547.13 CDD

*Dedico esta tese a meus pais Caio e Guaranira,
meus Padrastos Nigel e Maria Cristina e meus
irmãos Flavia e Gabriel, cada um de vocês carrega
um pedaço do meu coração obrigado por fazerem
parte da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força, ímpeto e motivação.

Ao Prof. Dr. Reinaldo C. Bazito, pela orientação, ensinamentos, pela ótima convivência que tivemos todos estes anos e pela paciência, especialmente com Química Orgânica.

Ao Prof. Dr. Rogerio A. Gariani, pelos ensinamentos sem os quais eu definitivamente não conseguiria terminar este trabalho, mais que meu co-orientador, um grande amigo para toda a vida.

Ao Instituto de Química da USP, pela oportunidade de realização do curso de doutorado e por colocar à disposição a área experimental e os laboratórios.

Aos técnicos da Central Analítica do IQ-USP pela disponibilidade e profissionalismo.

Aos Profs. Drs. Alcindo A. Dos Santos e Omar A. El Seoud, pelo apoio no desenvolvimento do trabalho experimental.

Aos Profs. Drs Claudio Dariva e Elton Franseschi da UNIT - Universidade Tiradentes de Aracaju, pelo apoio no desenvolvimento de parte do trabalho experimental, bem como pela magnífica recepção.

Aos alunos do NUESC, pela calorosa recepção, em especial Mozart e Tecio, por serem amigos para todas as horas.

Aos alunos do LOCSín por sempre me ajudarem quando eu precisei, em especial o Técnico Marcos Archila por nunca me negar um RMN em horas de necessidade

Aos alunos do laboratório de Biocatálise do professor Leandro por sempre terem o reagente certo na hora certa e uma boa vontade infinita.

Aos amigos Andressa, Luiz e Tiago, por todas as horas que passamos juntos sejam elas jogando videogames, discutindo algo idiota ou rindo um do outro, vocês são amigos muito queridos que vou levar por toda a vida e sem os quais meu doutorado não teria tido a menor graça.

Aos amigos Alcy, Rafael, Nathalia, Victor e Victor Henrique e suas respectivas famílias pela amizade longa e duradoura com a qual eu sempre posso contar e por fazer de São Jose do Rio Preto um lugar para o qual eu sempre quero voltar, vocês são os melhores amigos que alguém poderia ter.

A todos os amigos do GPQVA, Beatriz, Thiago, Daniela, Raquel, Ligia, Liz, Carolina, Tatiana, Georgia, Luciana, Denise, Jean, Alberto Luiz Fernando, Luis Cides, Rodrigo Pimenta e os professores Renato e Cassius, pelas festas churrascos, pelo convívio de todo dia e por tornar o GPQVA um bom lugar para se trabalhar.

À minha família por me apoiar e incentivar, por ser meu porto seguro com o qual eu sempre posso contar e pelo amor incondicional.

A CAPES, pela concessão da bolsa de doutorado direto e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Ao CNPq, Fapesp e INCT de Pesquisas do Meio Ambiente, pelo apoio financeiro a esta pesquisa.

RESUMO

Cassaro, R.F. **Organocatálise em CO₂ supercrítico: Reatividade e otimização de processo**. 2015. 215p. Tese - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O dióxido de carbono no estado supercrítico (CO₂-SC) tem despertado considerável interesse nos últimos anos como um novo solvente para reações orgânicas.

Nesta tese foi investigada a influência do uso de CO₂ supercrítico, associado ou não a líquidos iônicos ou cossolventes, como solvente em reações químicas visando à obtenção de precursores quirais.

Foram estudadas as reações de condensação Aldólica, de Morita-Baylis-Hillman (MBH) e do tipo adição de Michael, empregando Organocatálise quando conveniente, isto é, catalisadores provenientes de aminoácidos e ácidos carboxílicos

As reações de MBH foram otimizadas através de um planejamento experimental e sua condição ótima se deu a 70°C, 110 bar, com 6 equivalentes de H₂O, tempo reacional de 2h30 min e sem a presença de líquido iônico, tendo um rendimento de 84,6%. Para as condensações aldólicas os melhores resultados com acetona e p-nitrobenzaldeído como materiais de partida foram obtidos a 150 bar e 40°C, com a presença de líquido iônico, em 2 horas de tempo reacional com um rendimento de 54,0% e um excesso enantiomérico de 79,0% utilizando o catalisador (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico. Com ciclohexanona como material de partida foram obtidos a 150 bar e 40°C com a presença de um doador de prótons (resina de troca iônica) em 2 horas de tempo reacional com um rendimento de 70,9% e um excesso enantiomérico de 91,2%, utilizando o catalisador (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico. Outros aldeídos e cetonas utilizados como materiais de partida apresentaram rendimentos menores.

Estudos de comportamento de fases foram feitos para os materiais de partida, catalisadores e produtos da reação de condensação Aldólica. Os melhores rendimentos foram obtidos em situações em que os materiais de partida e os

catalisadores eram solúveis na fase supercrítica, mas os produtos não, formando uma segunda fase.

Palavras-chave: Organocatálise, dióxido de carbono supercrítico, condensação aldólica, Reação de Morita-Bailys-Hillman, fluidos supercríticos.

ABSTRACT

Cassaro, R.F. **Organocatalysis in supercritical CO₂: Reactivity and process optimization**. 2015. 215p. Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Supercritical carbon dioxide (sc-CO₂) has attracted considerable interest in the last years as a new solvent for organic reactions.

In this thesis, the influence of supercritical CO₂ use, associated or not to ionic liquids or cosolvents, as a solvent for chemical reactions aiming at the synthesis of chiral precursors was studied.

Aldol condensation, Morita-Baylis-Hillman (MBH) and Michael addition reactions were studied, employing organocatalysis when it was convenient, i.e., catalysts derived from aminoacids or carboxylic acids.

MBH reactions were optimized through experimental design, resulting in a maximum yield of 84.6% for the optimal condition at 70°C, 110 bar, and 6 equivalents of H₂O, reaction time of 2h30 min and the absence of ionic liquids. For the Aldol condensation reactions employing acetone and p-nitrobenzaldehyde, a maximum yield of 54.0%, with an enantiomeric excess of 79.0% was obtained at 150 bar, 40°C, 2h reaction time, in the presence of ionic liquid, using the catalyst (2S,4R)-4-(tert-butyltrimethylsilyloxy)pyrrolidine-2-carboxylic acid. The yields were significantly lower for other aldehydes and ketones.

Yields for Michael addition reactions were very low and their study was discontinued.

Phase behavior studies were performed with starting materials, catalysts and products for the Aldol condensation reactions. The best yields were obtained for situations where the starting materials and catalysts were soluble in the supercritical phase and the products were not, forming a second phase.

Palavras-chave: Organocatalysis, supercritical carbon dioxide, Aldol condensation, Morita-Baylis-Hillman reaction, supercritical fluids.

ABREVIATURAS

CO ₂ -SC	Dióxido de carbono supercrítico
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DIEPA	N,N-Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
E1cb	eliminação uni molecular com base conjugada
E2	eliminação bi molecular
EWGs	grupo retirador de elétrons (electron withdrawing group)
FSC	fluido supercrítico
HOBt	hidroxibenzotriazola
J	constantes de acoplamento
LI1	alil metil imidazol
LI2	alil hexil imidazol
MBH	Morita Baylis-Hillman
P	pressão
P _c	pressão crítica
ppm	partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
T	temperatura
T _c	temperatura crítica
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV-Vis	Ultra violeta-visível
δ	deslocamento químico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fases do dióxido de carbono.	31
Figura 2. Diagrama de pressão vs. densidade para o CO ₂ (KENDALL et al., 1999).	33
Figura 3 - Reator utilizado para os experimentos em CO ₂ -sc.	49
Figura 4 - 4-hidroxi-4-(4-nitrofenil) butan-2-ona.	51
Figura 5 - (E)-4-(4-nitrofenil) but-3-en-2-ona	51
Figura 6 - tiazolidina-4-ácido carboxílico	53
Figura 7 - (2S, 4R)-4-(dimetil (fenil) sililoxi) pirrolidina-2-ácido carboxílico.	54
Figura 8 - (2S, 4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi) pirrolidina-2-ácido carboxílico.	54
Figura 9 - (2R,3R,4R,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(pirrolidina-2-carboxamido)tetraidro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato	56
Figura 10 - 4-hidroxi-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida.	57
Figura 11 - difenil(pirrolidin-2-il)metanol	58
Figura 12 - (E)-N-(4-(but-2-en-2-il)fenil)pirrolidina-3-carboxamida.	59
Figura 13 - Líquido iônico alil metil imidazol (LI1)	59
Figura 14 - Líquido iônico alil hexil imidazol (LI2)	60
Figura 15 - 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.	61
Figura 16 - 2-(hidroxi (4-nitrofenil) metil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona.	62
Figura 17 - 2-(hidroxi (4-nitrofenil) metil) ciclopentanona.	62
Figura 18 - 2-(hidroxi(fenil) metil) ciclohexanona.	62
Figura 19 - 2-((4-clorofenil) (hidroxi) metil) ciclohexanona.	63
Figura 20 - 2-(hidroxi (4-metoxifenil) metil) ciclohexanona.	63
Figura 21 - 2 (Z)-4-fenilbut-3-en-2-ona.	64
Figura 22 - Chalcona.	65
Figura 23 - (Z)-(2-nitrovinil)benzeno.	65
Figura 24 - 2-(3-oxo-1,3-difenilpropil)malonato.	66
Figura 25 - dietil 2-(3-oxo-1-fenilbutil)malonato.	67
Figura 26 - dietil 2-(2-nitro-1-feniletil)malonato.	67
Figura 27 - (S)-1-(N-(Benziloxicarbonil)proil)pirrolidina.	69
Figura 28 - Diagrama esquemático do aparato experimental	70
Figura 29 - efeitos normalizados na reação de MBH em CO ₂ -sc.	79
Figura 30 - Superfícies de resposta para valores de água a) 0; b) 6 e c) 12 equivalentes.	80
Figura 31 - Superfície de resposta para temperatura a 70°C.	81
Figura 32 - Superfície de resposta para pressão a 110bar.	82
Figura 33 - Aduto gerado com MVK.	87

Figura 34 - Aduto gerado com Vinil-sulfonilbenzeno	87
Figura 35 - Aduto gerado com ciclohexenona	88
Figura 36 - Líquido iônico alil metil imidazol (LI1)	89
Figura 37 - Líquido iônico alil hexil imidazol (LI2)	90
Figura 38 - Gráfico de pressão por temperatura.	106
Figura 39 - Gráfico de pressão por composição.....	107
Figura 40 - Gráfico de pressão por temperatura	112
Figura 41 - Gráfico de pressão por composição.....	112
Figura 42 - Gráfico de pressão por temperatura	114
Figura 43 - Gráfico de pressão por composição.....	114
Figura 44 - Gráfico de pressão por temperatura	116
Figura 45 - Gráfico de pressão por temperatura	117
Figura 46 - RMN ^1H (200MHz) do Aduto de Baylis-Hillman.....	129
Figura 47 - RMN ^{13}C (50MHz) do Aduto de Baylis-Hillman.	130
Figura 48 - RMN ^1H (200MHz) produto de adição.	131
Figura 49 - RMN ^1H (200MHz) produto de eliminação	132
Figura 50 - RMN ^1H (200MHz) Tiazolidina.	133
Figura 51 - RMN ^{13}C (50MHz) Tiazolidina:	134
Figura 52 - RMN ^1H (200MHz) do (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico:.....	135
Figura 53 - RMN ^{13}C (50MHz) do (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.....	136
Figura 54 - RMN ^1H (200MHz) do (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.....	137
Figura 55 - RMN ^1H (200MHz) prolina-glucosamina	138
Figura 56 - RMN ^1H (200MHz) prolina-anilina	139
Figura 57 - RMN ^{13}C (50MHz) da hidroxiprolina-anilina:	140
Figura 58 - RMN ^1H (200MHz) do polímero:	141
Figura 59 - RMN ^{13}C (50MHz) do polímero.	142
Figura 60 - RMN ^1H (200MHz) produto de adição.....	143
Figura 61 - RMN ^{13}C (50MHz) produto de adição	144
Figura 62 - RMN ^1H (200MHz) produto de adição.....	145
Figura 63 - RMN ^{13}C (50MHz) produto de adição.	146
Figura 64 - RMN ^1H (200MHz) produto de adição.....	147
Figura 65 - RMN ^{13}C (50MHz) produto de adição	148
Figura 66 - RMN ^1H (200MHz) produto de adição.....	149
Figura 67 - RMN ^{13}C (50MHz) produto de adição.	150

Figura 68 - RMN ^1H (200MHz) produto de adição.....	151
Figura 69 - RMN ^{13}C (50MHz) produto de adição.....	152
Figura 70 - RMN ^1H (200MHz) da chalcona	153
Figura 71 - RMN ^1H (200MHz) do nitroestireno.....	154
Figura 72 - RMN ^1H (200 MHz) dietil 2-(3-oxo-1,3-difenilpropil)malonato.	155
Figura 73 - RMN ^1H (200 MHz) do dietil 2-(3-oxo-1-fenilbutil)malonato.	156
Figura 74 - RMN ^1H (200 MHz) do dietil 2-(2-nitro-1-feniletil)malonato.....	157
Figura 75 - RMN ^1H (200 MHz) do (S)-1-(N-(Benziloxicarbonil)proil)pirrolidina.....	158
Figura 76 - RMN ^1H (200MHz) do aduto gerado com MVK.	159
Figura 77 - RMN ^{13}C (50MHz) do aduto gerado com MVK.	160
Figura 78 - RMN ^1H (200MHz) do aduto gerado com Vinil-sulfonilbenzeno:	161
Figura 79 - RMN ^{13}C (50MHz) do aduto gerado com Vinil-sulfonilbenzeno:	162
Figura 80 - RMN ^1H (200MHz) do aduto gerado com ciclohexenona.	163
Figura 81 - RMN ^{13}C (50MHz) do aduto gerado com ciclohexenona:	164

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros testados na reação de Morita Baylis-Hillman.	74
Tabela 2 - Planejamento experimental Doehlert para a reação de MBH.	77
Tabela 3 - Planejamento experimental para Doehlert para a reação de MBH no reator de 25mL.....	78
Tabela 4 - Planejamento para otimização da reação com pressão fixa em 110 bar.	82
Tabela 5 - Pontos finais	83
Tabela 6 - Catalisadores alternativos para reação de MBH	84
Tabela 7 – Reação de MBH entre acrilato de metila e os seguintes aldeídos	85
Tabela 8 – Reação de MBH entre <i>p</i> -nitrobenzaldeído e os seguintes nucleófilos	86
Tabela 9 - Resultados obtidos com prolina como catalisador.....	90
Tabela 10 - Resultados obtidos com (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador	91
Tabela 11 - Resultados obtidos com tiazolidina como catalisador em DMSO	92
Tabela 12 - Resultados obtidos com tiazolidina como catalisador em CO ₂ -sc.....	92
Tabela 13 - Resultados obtidos com prolina-glucosamina como catalisador.....	93
Tabela 14 - Resultados obtidos com (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador em solvente orgânico.....	94
Tabela 15 - Resultados obtidos com (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador em CO ₂ -sc	95
Tabela 16 - Resultados obtidos com tiazolidina como catalisador e CO ₂ -sc como solvente	96
Tabela 17 - Resultados obtidos com prolina como catalisador em CO ₂ -sc.....	98
Tabela 18 - Resultados obtidos com polímero como catalisador em CO ₂ -SC	99
Tabela 19 - Resultados obtidos com (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador em CO ₂ -sc	100
Tabela 20 - Resultados obtidos com cetonas alternativas como material de partida.....	101
Tabela 21 - Resultados obtidos com aldeídos alternativos como material de partida.....	102
Tabela 22 – Comportamento de fase do P-nitro benzaldeído.....	105
Tabela 23 – Comportamento de fase do Produto (1)	108
Tabela 24 – Comportamento de fase do Produto (2)	108
Tabela 25 - Comportamento de fase do Catalisador (1).....	109
Tabela 26 – Comportamento de fase do Catalisador (2).....	109
Tabela 27 – Comportamento de fase do P-nitro benzaldeído+ acetona (1/1).....	111
Tabela 28 - Comportamento de fase do P-nitro benzaldeído+ acetona (1/5).....	113
Tabela 29 - Comportamento de fase do P-nitro benzaldeído+ acetona (1/10).....	115

Tabela 30 - Comportamento de fase do Produto de adição+ acetona (1/5)	118
Tabela 31 - Adição de Michael em CO ₂ - SC	121

SUMÁRIO

1	Introdução	27
1.1.	CO ₂ -sc e a Química Verde.....	27
1.2.	Potencial do CO ₂ -SC para química orgânica sintética.	30
1.3.	Organocatálise.	33
1.4.	Condensação Aldólica.....	35
1.5.	Reações de Morita Baylis-Hillman	38
1.6.	Reações de Michael.	41
2	Objetivos.....	45
3	Parte Experimental	47
3.1.	Análises	47
3.2.	Reação de Morita Baylis-Hillman	47
3.2.1.	Aduto 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilato de metila em solvente convencional.....	47
3.2.2.	Reação de Morita Baylis-Hillman em solvente supercrítico.....	48
3.3.	Condensação Aldólica	50
3.3.1.	Reações de condensação Aldólica para obtenção do padrão em solvente convencional	50
3.3.2.	Reações de Condensação Aldólica em CO ₂ supercrítico	52
3.3.3.	Preparação dos Catalisadores	52
3.3.4.	Líquidos iônicos.....	59
3.4.	Procedimento geral de condensação aldólica	60
3.4.1.	Reações de condensação Aldólica em solvente convencional para obtenção de padrão.....	60
3.4.2.	Condensação Aldólica em CO ₂ supercrítico.....	61

3.5. Adição de Michael	64
3.5.1. Síntese dos aceptores de Michael.....	64
3.5.2. Adição de Michael em solventes convencionais.....	66
3.5.3. Adição de Michael em CO ₂ -sc.	67
3.5.4. Síntese (S)-1-(pirrolidin-3-ilmetil) pirrolidina.....	69
3.6. Equilíbrio de fases.....	70
3.6.1. Equilíbrios de fases para um componente.....	71
3.6.2. Equilíbrios de fases para um componente na presença de acetona	71
4 Resultados e Discussão	73
4.1. Reações de Morita Baylis-Hillman.....	73
4.1.1. Planejamento experimental	76
4.1.2. Análise dos resultados obtidos no Planejamento Experimental.....	79
4.1.3. Otimização.....	82
4.1.4. Reações de Morita Baylis-Hillman com outros materiais de partida	83
4.2. Condensação Aldólica.	89
4.2.1. L-Prolina	90
4.2.2. (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico	91
4.2.3. Tiazolidina.....	92
4.2.4. Prolina-glucosamina	93
4.2.5. (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.....	94
4.2.6. Outros catalisadores	96
4.3. Estudos de condensação Aldólica utilizando os melhores catalisadores.....	97
4.3.1. L-prolina (1)	98
4.3.2. Polímero (2).....	99
4.3.3. (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico (3)	100
4.3.4. Cetonas alternativas	101
4.3.5. Aldeídos alternativos	102
4.4. Estudos complementares de comportamento de fases	104

4.4.1.	Sistema binário CO ₂ + p-nitro benzaldeído	105
4.4.2.	Produtos de adição e eliminação (1) e (2).....	108
4.4.3.	Avaliação do comportamento de fase dos Catalisadores.....	109
4.4.4.	Sistema Ternário Acetona + p-nitro + CO ₂	110
4.4.5.	Sistema Ternário Acetona + produto de adição + CO ₂	118
4.5.	Adição de Michael	119
5	Conclusões.....	123
6	Referências Bibliográficas.....	125
7	Espectros selecionados.....	129

1 Introdução

1.1. CO₂-sc e a Química Verde

O uso de dióxido de carbono como solvente ou reagente tem sido investigado continuamente tanto na academia como na indústria desde 1950; o interesse em suas aplicações tem se intensificado nos últimos 30 anos com o surgimento de plantas de grande escala utilizando CO₂.

Enquanto fluidos supercríticos no geral apresentam propriedades interessantes, CO₂ em particular desperta maior interesse por suas propriedades “verdes”: Ele é não inflamável, relativamente não tóxico e relativamente inerte. Adicionalmente ao contrário da água, o ponto crítico do CO₂ é acessível dado a sua temperatura crítica de apenas 31,1°C e a pressão de 73,8 bar.

No entanto as propriedades de pressão, volume e temperatura do CO₂ são conhecidas desde 1930 (MICHELS; BLAISSE; MICHELS, 1937). A alta pressão crítica do CO₂ se deve ao efeito que seu forte momento de quadrupolo exerce em suas propriedades físicas. Enquanto a alta pressão crítica é problemática o resultado mais lamentável do efeito do momento de quadrupolo sobre as propriedades físicas foi premissa, criada primeiramente no fim da década de 1960, que CO₂ seria um solvente cuja força rivalizaria ou superaria a de alcanos e cetonas (GIDDINGS; CZUBRYT; MYERS, 1970). Isto ocorreu porque os primeiros modelos empregados para calcular o poder solvente do CO₂ contavam com a relação direta entre o parâmetro de solubilidade de Hilderbrand (δ) e a raiz quadrada da pressão crítica fazendo com que o parâmetro de solubilidade do CO₂ fosse extrapolado de 20 a 100% acima de seu valor real e levando a afirmações sobre seu potencial como substituto de solventes orgânicos convencionais.

A separação de cargas e a estrutura eletrônica do CO₂ permitem que ele atue como um ácido ou base de Lewis. Estudos teóricos e experimentais mostram que CO₂ pode participar em ligações de hidrogênio com vários sistemas doadores de prótons, estes atributos “polares” têm consequências importantes em seu uso como solvente (RAVEENDRAN; IKUSHIMA; WALLEN, 2005).

Do ponto de vista ambiental e de segurança o CO₂ apresenta grandes vantagens, como já citado anteriormente (não inflamável, etc.), pela alta pressão de

vapor e atoxicidade o CO₂ residual em substratos não é uma preocupação, o que não pode ser dito para a maioria dos solventes orgânicos (WELTON, 1999).

Assim sendo a maioria dos processos comerciais empregando CO₂ como solvente foram iniciados, levando em conta estas vantagens, em produtos de contato humano tais como a indústria alimentícia.

Do ponto de vista químico, o uso de CO₂ também apresenta uma série de vantagens: CO₂ não pode ser oxidado, sendo em essência o produto final da completa oxidação de compostos orgânicos, ele é particularmente útil como solvente em reações de oxidação. O uso de qualquer solvente orgânico em uma reação usando ar ou O₂ como oxidante irá gerar subprodutos devido a reações entre o O₂ e o solvente (BECKMAN, 2004).

Por ser um solvente atóxico CO₂ não representa uma contaminação em outras fases. Durante extrações líquido-líquido, por exemplo, sempre há contaminação de uma das fases pela outra e assim sendo necessária uma remediação da fase aquosa ou secagem da fase orgânica. Assim sendo o uso de CO₂ apresenta uma grande vantagem em relação a solventes convencionais neste processo.

O CO₂ é um solvente aprótico e assim pode ser usado em reações onde a presença prótons possa causar interferência. Ele miscível em gases acima de 31°C em qualquer proporção, diferentemente de outros solventes orgânicos e água nos quais gases como hidrogênio e oxigênio possuem baixa solubilidade, o que afeta a velocidade da reação e limita a taxa em que estes gases se difundem pela interface líquido-gás (TSANG; STREET, 1981), tornando o CO₂ uma alternativa superior a estes solventes.

Apesar de suas inúmeras vantagens o CO₂ também apresenta desvantagens inerentes. Por sua pressão de vapor a temperatura ambiente ser maior que 60 bar seu uso em um processo requer necessariamente equipamentos de alta pressão criando potenciais riscos se comparados com processos similares operados em uma atmosfera. Estes problemas porém não impediram a comercialização de processos baseados em CO₂ e provavelmente não o farão no futuro (RISEN, 1997). Além disso sua baixa constante dielétrica o torna um solvente apolar com baixo poder de solubilidade e requerendo pressões muito mais elevadas para certas classes de solutos o que torna-se um obstáculo para sua ampla implementação.

Levando em conta vantagens e desvantagens deve-se analisar individualmente os ganhos obtidos com o uso de CO₂ e compará-los aos obtidos com solventes convencionais, levando em consideração os 12 princípios da química verde (CLARK; MACQUARRIE, 2002):

- 1) Prevenção (alterar esquemas de processos e caminhos químicos para evitar a geração de resíduos, em vez de, remediar resíduos formados).
- 2) economia de átomos.
- 3) síntese química menos perigosa.
- 4) Projetar produtos químicos mais seguros.
- 5) solventes e auxiliares mais seguros (criar e empregar solventes e auxiliares de processo que, se emitidos para o ambiente, apresentam um impacto menor do que os materiais utilizados atualmente).
- 6) Projeto de eficiência energética.
- 7) Utilização de matérias-primas renováveis.
- 8) Reduzir derivados.
- 9) Catálise (criar catalisadores que são mais seletivos os existentes atualmente e por conseguinte, que produzem volumes mais baixos de subprodutos durante reações).
- 10) Projeto de degradação.
- 11) análise em tempo real para a prevenção da poluição.
- 12) Química inerentemente mais segura para a prevenção de acidentes

Deve-se notar que o uso do CO₂ respeita o escopo de vários destes princípios tais como 1 (não precisa ser extraído, não gera outros resíduos), 3 (não é inflamável nem tóxico tornando a síntese menos perigosa apesar da alta pressão), 5 (solvente limpo que apresenta pouco impacto ao meio ambiente), 7 (extremamente abundante e renovável) e 8 (não pode ser oxidado), porém o mau uso pode levar a violações de outros. De fato o uso de CO₂ como solvente leva a maiores consumos de energia ou a um processo inerentemente menos seguro, alguns dos 12 princípios serão seguidos e outros violados. O benefício total do processo deve ser julgado como um todo, e feito caso a caso.

Provavelmente a primeira aplicação “verde” comercialmente bem sucedida do CO₂ foi a descafeinação do café e o processo de formação de termoplásticos durante a década de 1980, estes marcos mostraram que CO₂ poderia ser usado em

processos de grande escala de forma economicamente viável com o desenvolvimento de um bom projeto.

Quanto a marcos científicos, acreditava-se durante a década de 1980 que o poder solvente do CO₂ seria comparável ao de n-alcenos, apesar de grandes quantidades de dados experimentais mostrarem o contrário. Durante o período de 1922 a 1988, vários grupos de pesquisa reportaram que compostos fluorados, assim como silicones, exibiam uma compatibilidade termodinâmica significativamente melhor com CO₂ do que com alcenos (BECKMAN, 2004).

O artigo publicado na Science pelo grupo DeSimone sobre a CO₂ filicidade de poli (perfluoracrilatos) em 1992 (DESIMONE; GUAN; ELSBERND, 1992) foi um marco tanto do ponto de vista científico como da perspectiva de disseminação, pois introduziu ao grande público a noção de que CO₂-fílicos de fato existem. Interessantemente passaram-se mais três anos até que estas informações penetrassem na comunidade de química orgânica sintética (BECKMAN, 2004).

Uma vez que foi demonstrado efetivamente que catalisadores poderiam ser tornados solúveis em CO₂, o mesmo passou a ser largamente aplicado como solvente em transformações orgânicas por comunidades acadêmicas e industriais.

1.2. Potencial do CO₂-SC para química orgânica sintética.

Há dois pontos principais que precisam ser entendidos para se ter uma apreciação do potencial do CO₂-SC como um solvente em síntese química. Primeiramente a natureza de um fluido supercrítico (FSC) e em segundo lugar suas propriedades moduláveis (RAVEENDRAN; IKUSHIMA; WALLEN, 2005).

Uma substância pura pode existir em três estados diferentes: sólido líquido ou gasoso ditado por duas variáveis: temperatura e pressão. O equilíbrio entre as diferentes fases pode ser observado na Figura 1, nas curvas de saturação, e as três fases coexistem em equilíbrio no ponto triplo (RAYNER, 2006).

Figura 1. Diagrama de fases do dióxido de carbono (KENDALL et al., 1999; LEMMON; MCLINDEN; FRIEND, 2003; SPAN; WAGNER, 1996). Na região destacada, há indistinguibilidade entre as fases líquida e vapor.

A curva de vaporização termina no ponto crítico, representando a temperatura e pressão máximas onde a fase líquido e vapor podem coexistir em equilíbrio. O estado fluido a temperaturas acima da temperatura e pressão críticas é chamado de fluido supercrítico. As propriedades físicas e de transporte variam bastante entre esses líquidos e gases. Um FSC pode ser considerado um gás de fase densa, o que em princípio, consegue solvatar misturas de gases líquidos e sólidos em uma única fase homogênea que ocupa todo o recipiente reacional. Com o aumento da pressão há também o aumento da densidade do CO₂-SC, chegando a alcançar densidades próximas das de líquidos porém sem apresentar uma fase líquida visível. Para CO₂-SC existir é necessário, pelo menos, 31,1°C de temperatura e 73,8 bar de pressão.

É importante notar que muitas reações orgânicas são aceleradas pela pressão, (por exemplo, a reação de Diels-Alder), porém este benefício é alcançado geralmente para pressões com uma ordem de magnitude acima do que se trabalha normalmente com FSC. Assim sendo qualquer aumento das taxas de conversão e

rendimentos provavelmente ocorre por causa dos aspectos incomuns da reação em fluidos supercríticos, tais como suas altas taxas de difusividade, baixa viscosidade de solvente, e solvatação limitada de espécies reativas, ao invés da pressão elevada em que a reação ocorre.

O segundo principal ponto do CO₂-SC é ser modulável. Ao contrário de gases, fluidos supercríticos possuem um grande poder solvente para sólidos com altos pesos moleculares e baixas pressões de vapor, essas propriedades podem ser alteradas em grandes magnitudes (PALAKODATY; YORK, 1999). Variando a temperatura e a pressão, é possível manipular a densidade do CO₂ (Figura 2), o que determina muito de seu poder como solvente. Em seu ponto crítico (31°C e 74 bar) CO₂ possui a densidade de 0,46 g/mL, o que quando comparado a solventes convencionais pode se esperar ser um solvente relativamente fraco. Com o aumento da pressão há também o aumento da densidade para uma dada temperatura, a 120 bar e 40°C, por exemplo, a densidade alcançada é de 0,7 g/mL. Além dessas densidades, porém, FSC tendem a perder algumas de suas propriedades mais interessantes e muitas das oportunidades de ajuste fino não são mais possíveis e os resultados das reações tendem a ser similares aos realizados com solventes convencionais. Em temperaturas elevadas, a densidade para uma dada pressão pode ser mais baixa que o esperado, por exemplo, a 100°C e 120 bar a densidade do CO₂ é aproximadamente 0,24 g/mL, conseqüentemente, pressões muito mais elevadas são necessárias a altas temperaturas para uma solvatação apreciável dos solutos (RAYNER, 2006).

Muito é feito para se conseguir uma mistura homogênea em FSC, contudo, isto frequentemente não é necessário, especialmente em processos em batelada. O mais importante é que o comportamento de fases seja entendido, quais reagentes estão dentro ou fora da solução e se a reação está ocorrendo no CO₂-SC ou em uma fase líquida no fundo do reator. O uso de reatores com janelas (referidos como celas) prestam grande ajuda em se estabelecer um comportamento de fases e a observação das partes que constituem cada fase (RAYNER, 2006).

Figura 2. Diagrama de pressão vs. densidade para o CO₂ (KENDALL et al., 1999).

1.3. Organocatálise.

Atualmente, a organocatálise enantiosseletiva é reconhecida mundialmente como o terceiro pilar da síntese assimétrica em conjunto com complexos metálicos e catálise enzimática. Este novo ramo da síntese orgânica, que emprega pequenos compostos orgânicos livres de metais como catalisadores, experimentou um período inicial onde importantes, mas ainda assim básicas, reações foram estudadas dando à comunidade química novas ferramentas para geração de compostos quirais (GIACALONE et al., 2012). O conhecimento adquirido durante estes anos, em

relação ao mecanismo de ativação subjacente a cada processo organocatalítico, faz com que seja possível explorar catalisadores orgânicos em reações muito mais complexas, incluindo passos chave em sínteses totais de moléculas biologicamente relevantes e drogas (MARQUES-LOPEZ; HERRERA; CHRISTMANN, 2010), assim como, reações em cascata e/ou reações tipo dominó capazes de gerar vários centros estereogênicos de uma só vez.

Contudo a organocatálise apresenta certas desvantagens. É comum encontrar, especialmente em trabalhos mais antigos, reações com grandes quantidades de catalisador, variando de 30 a 40% em mol, em comparação com catalisadores metálicos, que são usados em pouca quantidade. Isso representa uma limitação, especialmente quando catalisadores caros, obtidos em vários passos sintéticos, são empregados.

Após mais de uma década de intensas investigações, químicos começaram a explorar e expandir o potencial de organocatalisadores para aumentar o acesso a moléculas assimétricas e a diminuição da quantidade empregada de catalisador pela integração de conceitos e conhecimentos que vieram de áreas diferentes. Este campo já está desenvolvido o bastante para ser aplicado em conjunto com os mais recentes métodos e tecnologias em química tais como técnicas de fluxo contínuo e micro reatores. Por outro lado, meios reacionais não convencionais tais como água, líquidos iônicos, solventes fluorinados e fluidos supercríticos permitem novos perfis de reação (RAJ; SINGH, 2009).

Uma molécula notável, o aminoácido prolina se tornou um componente crucial em muitas estratégias catalíticas. Prolina pode ser um ligante em um catalisador assimétrico de metal de transição, um modificador quiral em hidrogenações heterogeneamente catalisadas e mais importante, a própria prolina pode ser usada como catalisador em várias transformações assimétricas poderosas tais como a condensação aldólica, reações de Mannich e Michael (LIST; LERNER; BARBAS, 2000).

1.4. Condensação Aldólica.

A reação de condensação aldólica é uma das mais poderosas e conhecidas reações sintéticas para a formação de ligações carbono-carbono, universalmente presente em textos de química orgânica, básicos ou avançados e amplamente revisada em livros de química orgânica. A reação possui relevância industrial tanto para reações em grandes quantidades quanto para química fina e para a indústria farmacêutica (MESTRES, 2004). A reação aldólica pode ser qualificada como um método sintético natural, no sentido de que importantes caminhos biogenéticos são baseados em conversões aldólicas e sua aplicação dá acesso a substâncias, naturais e não naturais altamente funcionalizadas.

Antes de uma análise mais criteriosa dos procedimentos e reagentes, é conveniente fazer algumas considerações a respeito de aldeídos e cetonas, por serem os materiais de partida em todos os procedimentos de condensação aldólica. Um grande número de aldeídos e cetonas requerem reagentes, consumo de energia e geração de resíduos em sua preparação, outros são produtos naturais ou podem ser facilmente preparados a partir deles. Quanto a riscos em sua manipulação vale lembrar que, todos os aldeídos com baixo peso molecular são tóxicos. Formaldeído e acetaldeído são irritantes para a pele e os olhos e possuem atividade carcinogênica. Cetonas saturadas são moderadamente tóxicas, exceto quando há inalação prolongada, podendo levar a depressão do sistema nervoso central. Um dos riscos mais sérios associados às cetonas é sua capacidade de reagir com peróxido de hidrogênio gerando peróxidos explosivos perigosos (BENNETT, 2009).

Os comentários acima também cabem aos produtos de condensações aldólicas: hidroxialdeídos ou cetonas ou seus compostos insaturados relacionados.

Reações de condensação aldólica tendem a gerar β -hidroxialdeídos (aldóis) ou β -hidroxicetonas (cetóis) (SAKTHIVEL et al., 2001).

O Esquema 1 ilustra o mecanismo proposto da reação aldólica usando prolina como catalisador.

Esquema 1. Mecanismo proposto para a reação aldólica catalisada por prolina.

O primeiro passo é a formação de uma enamina (1) entre a L-prolina e a cetona doadora correspondente. A enamina ataca o grupo carbonílico do aldeído (2) (acceptor) com alta enantiosseletividade facial, que é imposta pelas ligações de hidrogênio. Este mecanismo reflete que características ácido e base, são necessárias para que a catálise ocorra (SAKTHIVEL et al., 2001).

Aldeídos, diferentes do formaldeído e cetonas assimétricas possuem um grupo carbonílico pró-quiral e gerarão novos centros quirais. Quando um único centro estereogênico é gerado ou preservado condensações aldólicas resultam em uma mistura 1:1 de enantiômeros a menos que a reação se torne enantiosseletiva. Se a adição envolve dois centros pró-quirais, dois pares enantioméricos de diastereoisômeros (sin/anti) podem ser formados e a adição pode se tornar enantiosseletiva e diastereosseletiva.

Esquema 2. Pares enantioméricos de diastereoisômeros (sin/anti).

Quando ocorre a desidratação do produto aldólico, como ilustrado no esquema 3, ligações duplas carbono-carbono são formadas e uma mistura de diastereoisômeros E/Z é formado exceto quando o aceptor é ou formaldeído ou uma cetona simétrica (MESTRES, 2004).

Esquema 3. Desidratação do produto aldólico

Reações aldólicas foram primeiramente realizadas sob simples catálises ácidas ou básicas. Métodos estequiométricos foram desenvolvidos a partir de 1950 para tentar vencer limitações de seletividade dessas reações catalíticas.

Bases típicas para catalisar esta reação são hidróxidos de metais alcalinos ou alcalinos terrosos, nesta via ocorre a formação de um íon enolato. Para catálises ácidas o ácido clorídrico é o ácido mais frequentemente usado, um enol é formado neste tipo de catálise. Resinas de troca iônica também podem ser empregadas como catalisadores.

Álcoois ou sistemas álcool-água são comumente usados como solvente, contudo aldeídos e cetonas com baixo peso molecular reagem convenientemente sem solvente (BANDAIPHET; KENNEDY, 2007; CLAYDEN et al.; COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS; FLEMING; EDS, 1991).

Todos os passos que levam a condensação aldólica são reversíveis e as constantes de equilíbrio nem sempre favorecerão a formação de produtos.

O reconhecimento dessas características é crucial para entender reatividades e seletividades e estabelecer condições experimentais convenientes.

Passos de eliminação também são reversíveis em teoria, mas frequentemente irreversíveis na prática, especialmente para reações catalisadas por ácido e favorecida quando a formação da dupla ligação esta conjugada a um fenil ou outro grupo insaturado.

O sucesso da conversão pode depender ocasionalmente na continua separação dos produtos da mistura reacional assim que eles se formam, ou na irreversibilidade do passo de desidratação (CLAYDEN et al.; MESTRES, 2004).

O controle de pH e da temperatura da solução são críticos para o progresso da reação e assegurar que o resultado seja uma adição e evitar oligomerização especialmente de produtos de condensação.

Reações cruzadas entre dois aldeídos geram uma mistura de até quatro produtos, o que é simplificado quando um deles pode participar apenas como aceptor, ou quando diferentes reatividades permitem que uma das possíveis combinações predomine na mistura. Excesso do reagente que não pode sofrer auto condensação é uma prática comum.

1.5. Reações de Morita Baylis-Hillman

Embora o arsenal da química orgânica sintética seja muito rico no sentido de que há métodos disponíveis para sintetizar moléculas que antes eram difíceis de preparar, a contínua sofisticação e o cenário sempre mutável da química orgânica sintética, requer a continua evolução de métodos sintéticos para que estes satisfaçam os requerimentos de economia de átomos e altos níveis de seletividade bem como levar em conta os princípios da química verde.

A reação de Baylis-Hillman (BASAVIAH; RAO; SATYANARAYANA, 2003), foi adicionada à lista de reações de formação de ligação carbono-carbono uteis. Essa reação resulta na formação de uma ligação carbono-carbono entre carbonos eletrofílicos sp² (geralmente um aldeído) e o carbono α de uma olefina contendo um grupo retirador de elétrons (EWG), ativada por um catalisador, gerando moléculas altamente funcionalizadas, frequentemente chamadas de adutos de Baylis-Hillman (BASAVIAH; REDDY; BADSARA, 2010; COELHO; ALMEIDA, 2000).

A origem desta reação data de 1968, primeiramente reportada por Morita e colaboradores, mas foi ignorada até 1972 onde foi reportada em uma patente alemã por A. B. Baylis e M. E. D. Hillman (BAYLIS; HILLMAN, 1972).

Apesar de muito promissora esta reação foi ignorada por químicos orgânicos por quase uma década. Apenas no início dos anos 1980 seu potencial e seus vários aspectos começaram a ser explorados.

O mecanismo proposto para o ciclo catalítico na reação de Baylis-Hillman está descrito no Esquema 4.

Esquema 4 – Mecanismo proposto para a reação de Morita-Baylis-Hillman.

O primeiro passo consiste na adição-1,4 do catalisador 1 (amina terciária) ao alceno ativado 2, gerando o intermediário zwitteriônico 3. No segundo passo, há uma adição aldólica de 3 ao aldeído 4 gerando o intermediário 5. O terceiro passo envolve a conversão intermolecular de 5 em 6, que no quarto passo forma o aduto de Baylis-Hillman 7 por E2 ou E1cb na presença de uma base de Lewis. O último passo devolve o catalisador 1 ao ciclo (SANTOS et al., 2004). A natureza do eletrófilo e do nucleófilo irá determinar a reversibilidade ou não das etapas do ciclo catalítico.

Geralmente esta reação é lenta e requer de algumas horas a algumas semanas, dependendo das reatividades tanto dos eletrófilos quanto dos nucleófilos

utilizados. Assim, procura-se manipular fatores externos visando otimizar o tempo de reação, tais como o uso de diferentes bases como DABCO, DMAP, DBU, t, imidazol, tetrametil guanidina, entre outros. O uso de solventes alternativos ou mistura de solventes, aditivos como sais para solventes aquosos, outra base como co-catalisador ou influências externas, tais como altas pressões, agitação mecânica, ultrassom ou micro-ondas (SAIKIA; SARMA, 2010). A reação de Baylis-Hillman é conhecida por ter um volume de ativação negativo muito alto e suas velocidades aumentam em altas pressões.

Os adutos de Baylis-Hillman já foram reconhecidos como uma excelente fonte para várias metodologias de transformação e assim são empregados como valiosos substratos em reações tais como as de Fridel-Crafts, Heck, Diels-Alder, reações radicalares, reações de ciclo adição, hidrogenação e muitas outras levando a descoberta de novas reações, caminhos e estratégias com alto controle estereoquímico.

Vários produtos naturais e moléculas biologicamente ativas também foram sintetizados utilizando a metodologia de Baylis-Hillman (BASAVAIAH; RAO; SATYANARAYANA, 2003).

Esquema 5 - Adutos de Baylis-Hillman como substratos para reações de Friedel-Crafts, Heck e Diels-Alder (BASAVAIAH; RAO; SATYANARAYANA, 2003)

1.6. Reações de Michael.

A adição conjugada de um nucleófilo à dupla ou tripla ligação de um aceptor substituído é chamada adição de Michael. Esta reação pertence ao grupo clássico de reações para formação de ligações carbono-carbono.

Ela foi nomeada por Arthur Michael, nascido em Buffalo, NY em 1853 e descobriu a reação que leva seu nome em 1887 (POON; MUNDY; SHATTUCK, 2002).

O Esquema 6 ilustra o mecanismo proposto para ela.

Esquema 6 - Mecanismo da reação de adição de Michael

No primeiro passo, um enolato (ou doador de Michael) é produzido na presença de uma base pela abstração de um hidrogênio alfa do composto carbonílico.

Em seguida o doador de Michael (enolato) reage com o aceptor de Michael (geralmente um sistema conjugado com um grupo retirador de elétrons tais como ciano, ceto e éster) para produzir a nova molécula, como é mostrado. Isto leva à formação da nova ligação carbono-carbono.

No passo final há a regeneração da base catalisadora para formar o produto final (SUNDBERG, 1977).

Esta reação era restrita à adição conjugada de um enolato a uma carbonila α , β -insaturada. Doadores de Michael que possuem centros metileno podem ser aplicados diretamente, enquanto compostos carbonílicos simples geralmente precisam ser ativados para espécies mais reativas como enolatos ou enaminas (POON; MUNDY; SHATTUCK, 2002).

Atualmente “Reação de Michael” é o termo usado para se referir a adições 1,4 de qualquer nucleófilo e um prefixo geralmente indicando a espécie do nucleófilo (por exemplo, oxi- ou aza- para oxigênio e nitrogênio, respectivamente).

Esquema 7 - Exemplo de reação de Michael envolvendo Malonato de etila (1), acetona (2) e benzaldeído (3)

Esta reação leva geralmente a formação de centros estereogênicos e por isso esforço considerável tem sido devotado para o desenvolvimento de métodos estereoseletivos eficientes.

Assim sendo transformações com economia de átomos que evitam reagentes adicionais, formação de resíduos com processos livres de metais são altamente desejáveis. Neste cenário organocatálise assimétrica que emprega pequenas moléculas quirais orgânicas, para acelerar reações assimétricas tornou-se muito atraente (KRAUSE; HOFFMANN-RÖDER, 2001).

2 Objetivos

Esta tese teve como objetivo a investigação do efeito da substituição de solventes orgânicos tradicionais por CO₂ no estado supercrítico em algumas reações químicas tradicionais em Química Orgânica (reações do tipo adição de Michael, condensação Aldólica e de Morita-Baylis-Hillman), na presença de catalisadores apropriados.

O estudo incluiu os tipos de produtos formados e seus rendimentos, bem como a otimização da reação pela metodologia da superfície de resposta nos casos mais promissores e o comportamento de fases das diversas espécies envolvidas no fluido supercrítico.

3 Parte Experimental

3.1. Análises

A cromatografia gasosa foi feita em um aparelho Shimadzu 2010, equipado com coluna capilar DB-5 (coluna J&W Scientific DB-5, 30m x 0,25 mm i.d.; 0,25µm), com H₂ como gás carreador. O programa de aquecimento foi: temperatura inicial 60°C, com aquecimento a 230°C, a taxa de 10°C/min., com um tempo total de análise de 20 min.

Para cromatografia líquida de alta eficiência utilizou-se de um equipamento Shimadzu CBM-10A, equipado com coluna cromatográfica quiral AS-H Chiralpak. A fase móvel empregada foi hexano/iso-propanol (90/10) com um tempo de corrida de 1h e fluxo de 1 mL/min. O detector de uv-vis com comprimento de onda de 254 nm foi empregado.

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram registrados em espectrômetros, marca Bruker, modelo AC-200; e marca Varian, modelo INOVA 300, operando com transformada de fourier, pertencente ao laboratório de RMN da central analítica da USP, São Paulo. Eles foram obtidos em clorofórmio (CDCl₃), metanol (MeOD) e dimetil sulfóxido (DMSO-d₆) deuterados, utilizando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades são representadas utilizando-se as seguintes abreviaturas: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), qt (quinteto) e m (multiplete).

3.2. Reação de Morita Baylis-Hillman

3.2.1. Aduto 2-(hidroxi (4-nitrofenil) metil) acrilato de metila em solvente convencional

Em um balão de fundo redondo (50mL), adicionaram-se 0,300g de p-nitrobenzaldeído (2,0 mmol), 0,5mL de trietilamina (3,6 mmol) e 0,548g de acrilato de metila (5,5 mmol) em 2mL de metanol, e a mistura foi agitada durante 48 horas a

temperatura ambiente. Foram adicionados então 20mL de clorofórmio e 5mL de água, a mistura foi agitada durante 2 min, a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. O produto então foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando como eluente acetato de etila: hexano (1:3) e o solvente foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotatório, resultando em um produto oleoso amarelado (DE SOUZA et al., 2008).

A caracterização do 2-(hidroxi (4-nitrofenil) metil) acrilato de metila foi confirmada por CG-EM e RMN de ¹H e ¹³C.

2-(hidroxi (4-nitrofenil) metil) acrilato de metila

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 3.78 (s, 3H); 5.67 (s, 1H); 5.92 (t, J= 2Hz, 1H); 6.44 (t, J= 2Hz 1H); 7.61 (m, 2H); 8.24 (m, 2H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 52.3, 72.8, 76.4, 77.0, 77.7, 123.7, 127.4, 141.0, 148.6, 166.4.

3.2.2. Reação de Morita Baylis-Hillman em solvente supercrítico

O composto foi sintetizado de acordo com o Esquema 8, utilizando diferentes catalisadores.

Esquema 8 - Reação de Baylis-Hillman com *p*-nitrobenzaldeído e acrilato de metila em CO₂-sc

De um modo geral, para as reações em CO₂-sc, foi utilizado um reator com volume de 25 mL com agitação mecânica para até 1000 rpm (todas as reações foram conduzidas a 500 rpm), controlador de pressão para até 200 bar, no entanto, fixamos a pressão máxima de trabalho em 160 bar, pois este é o limite do disco de ruptura de segurança. O reator também conta com medidores de temperatura e de pressão com saída digital e três válvulas, sendo uma para entrada de gás, uma para amostragem de líquido (coleta no fundo do vaso) e uma para despressurização e/ou coleta de amostra gasosa.

Figura 3 - Reator utilizado para os experimentos em CO₂-sc

Adicionou-se ao reator 0,152g de *p*-nitrobenzaldeído (1mmol), 0,627g de acrilato de metila (2,5mmol) e 1,0 mmol de catalisador. O sistema foi mantido sob as condições descritas em cada entrada na Tabela 1 e na Tabela 2, com agitação

constante (500 rpm) durante todo o período reacional. Após o término do período reacional, o reator foi despressurizado, removendo-se assim o CO₂ da mistura, o produto foi retirado do reator com a ajuda de solvente (acetato de etila). O produto então foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando como eluente acetato de etila: hexano (1:3). O solvente foi removido em evaporador rotatório, o produto puro foi pesado e o rendimento calculado.

3.3. Condensação Aldólica

3.3.1. Reações de condensação Aldólica para obtenção do padrão em solvente convencional

Em um balão de fundo redondo (50 mL) com 4 mL de DMSO (dimetil sulfóxido), 1 mL de propanona, 75mg de p-nitrobenzaldeído (0,5 mmols) foram adicionados a 0,011g de L-prolina (0,09 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 24 h a temperatura e pressão ambiente. A mistura reacional foi tratada com uma solução saturada de cloreto de amônio, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída 3x10 mL com acetato de etila. As fases orgânicas foram colocadas em um erlemeyer e seca com sulfato de magnésio anidro, após filtração o solvente foi removido sob pressão reduzida em um evaporador rotatório. Os produtos de adição e eliminação obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando como eluente acetato de etila: hexano (1:2).

A caracterização dos produtos foi confirmada por RMN (SAKTHIVEL et al., 2001).

Figura 4 - 4-hidroxi-4-(4-nitrofenil) butan-2-ona.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 2.23(s, 3H); 2.86 (d, $J=6$ Hz, 2H); 3.72 (s, 1H); 5.27 (t, $J=6$ Hz, 1H); 7.54 (m, 2H); 8.2 (m, 2H).

Figura 5 - (E)-4-(4-nitrofenil) but-3-en-2-ona

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 2.43 (s, 3H); 6.82 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7.7 (m, 2H); 8.27 (m, 2H).

3.3.2. Reações de Condensação Aldólica em CO₂ supercrítico

A reação modelo utilizada está representada no Esquema 9.

Esquema 9 - Reação de Condensação Aldólica com *p*-nitrobenzaldeído e acetona.

De um modo geral, as reações de organocatálise em CO₂-sc, foram realizadas no mesmo reator utilizado anteriormente. Adicionou-se ao reator 75mg de *p*-nitrobenzaldeído (0,5mmol), 1mL de acetona e 20 mol % do catalisador a ser estudado.

O sistema foi mantido sob as condições descritas nas tabelas 9 - 21 em cada experimento e com agitação constante (500 rpm) durante todo o período reacional que variava de acordo com cada experimento. Após o término deste período, o reator foi despressurizado, removendo-se o CO₂ da mistura reacional. Os produtos gerados foram separados por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando como eluente acetato de etila: hexano (1:2). O solvente foi removido em evaporador rotatório, os produtos puros foram pesados e os rendimentos calculados.

3.3.3. Preparação dos Catalisadores

3.3.3.1. Tiazolidina

Em um vial de cintilação foram adicionados cisteína (4 mmol) e paraformaldeído (4mmol), a mistura foi agitada durante 4 horas a temperatura ambiente, depois o sistema foi mantido sob vácuo a 80°C por 30 min. A caracterização do produto foi confirmada por RMN(KAUPP; SCHMEYERS; BOY, 2000).

Figura 6 - tiazolidina-4-ácido carboxílico

^1H RMN: (200 MHz, D_2O , ppm) δ 2.31 (dd, $J=6\text{Hz}$, 2H); 4.29 (q, $J=10\text{ Hz}$, 2H); 4.61 (dd, $J=6\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C RMN: (50 MHz, D_2O , ppm) δ 32.0, 48.4, 62.2, 169.7.

3.3.3.2. (2S, 4R)-4-(dimetil (fenil) sililoxi) pirrolidina-2-ácido carboxílico.

Adicionou-se em um balão de fundo redondo 0,786 g de hidroxiprolina, 10 mL de acetonitrila e 6 mL de cloreto de dimetilfenil silano. A mistura foi resfriada a 0°C e 3,3 mL de DBU foram adicionados. Esperou-se a reação aquecer até a temperatura ambiente e esta foi mantida sob agitação durante 24h. Para o *work up* da reação, adicionou-se 10 mL de pentano. A camada de acetonitrila foi extraída e lavada com 3x de 10 mL de pentano. Os extratos de pentano foram concentrados utilizando um evaporador rotatório. Ao produto resultante foram adicionados 19,2 mL de metanol, 9,6 mL de THF, 9,6 mL de água e 14,4 mL de NaOH 2mol/L. A reação foi mantida sob temperatura ambiente durante 90 min. A solução final levada a um pH 6 com HCl. Os solventes foram retirados utilizando um evaporador rotatório e o produto foi extraído com acetato de etila e novamente levado a um evaporador rotatório, gerando um líquido amarelado (OPALKA et al., 2011).

A caracterização do produto foi realizada por RMN.

Figura 7 - (2S, 4R)-4-(dimetil (fenil) sililoxi) pirrolidina-2-ácido carboxílico.

¹H RMN: (200 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 2.37 (s, 3H); 0.29 (s, 6H); 1.15 (t, J= 14Hz, 1H); 1.96 (s, 1H); 4.01 (q, J= 22Hz, 1H); 7.42 (m, 7H).

¹³C RMN: (50 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 0.53, 0.73, 14.03, 20.68, 59.71, 127.73, 128.96, 129.37, 132.69, 132.90, 139.05, 170.24.

3.3.3.3. (2S, 4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi) pirrolidina-2-ácido carboxílico.

Seguindo o mesmo procedimento apresentado no item 3.2.3.2. Os solventes foram retirados utilizando um evaporador rotatório até formação de um sólido branco. Adicionou-se água até todo o precipitado se dissolver. A solução foi mantida em repouso para formação dos cristais. Os cristais foram filtrados e lavados com éter etílico (OPALKA et al., 2011)

A caracterização do produto foi realizada por RMN

Figura 8 - (2S, 4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi) pirrolidina-2-ácido carboxílico.

¹H RMN: (200 MHz, MeOD, ppm) δ 0.14, 0.15 (s, 3H); 0.93 (s, 8H); 2.07 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 4.17 (q, J= 18Hz); 4.66 (m, 1H).

3.3.3.4. prolina-glucosamina

Síntese do hidrocloreto de 2-deoxi-2-amino-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil:

Em um balão de fundo redondo, dissolveu-se 10g de hidrocloreto de glicosamina em 48mL de hidróxido de sódio 1mol/L. Adicionou-se à solução, sob forte agitação, 5,7mL de anisaldeído, formando uma solução turva. Após vários minutos de agitação, formou-se um precipitado branco. Para garantir a completa precipitação, o sistema ficou sob banho de gelo por 1h. O sólido foi filtrado e lavado 2x com 40 mL de água e 40 mL da mistura 1:1 de metanol e éter.

Do sólido formado, 10g foram tratados com 30mL de anidrido acético (317 mmol), 54mL de piridina (670 mmol) e 0,1g de 4-Dimetilaminopiridina (DMAP) (0,8 mmol) em banho de gelo. A mistura reacional foi deixada sob agitação *durante a noite* em temperatura ambiente. A solução foi vertida em 300 g de gelo e formaram-se cristais brancos. O sólido foi filtrado e lavado 2X20mL de água e 20mL de éter.

Deste sólido 10g foram dissolvidos em 50 mL de acetona em refluxo e 5mL de HCl 5M foram adicionados gota a gota. Após 5 min, um sólido branco formou e o sistema foi resfriado a temperatura ambiente. O sólido foi filtrado e lavado (2x20mL de acetona e 50mL de éter).

Reação para proteção de prolina com cloreto de benzoila:

Adicionou-se 100 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 10mmol em um balão de fundo redondo mantido em banho de gelo. Adicionou-se sob agitação 1,15g (10mmol) de L-prolina. A solução foi mantida entre 0°C – 5°C. Adicionou-se gota a gota, durante 1h, 1,82 mL de cloreto de benzoíla e 3,5mL de hidróxido de sódio 4M. A reação foi mantida sob agitação por mais 1h a 0°C. Lavou-se a mistura resultante com éter etílico. A solução aquosa foi acidificada para pH 2, em banho de gelo, com HCl 6M. O resultado da mistura foi saturado com sulfato de sódio e extraído com acetato de etila.

Síntese final:

A L-prolina protegida foi dissolvida em 12,5 mL de diclorometano e 1,62 g (12,0 mmol) de hidroxibenzotriazole (HOBt) foi adicionado à solução. Manteve-se a mistura sob agitação durante 15 min. A solução foi resfriada e adicionou-se 3,82 g (24,0 mmol) de 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 3,83 g (21,3 mmol) de glucosamina e 2,75 mL (28,6 mmol) de N,N-Diisopropylethylamine (DIEPA). A mistura foi mantida sob agitação e à temperatura ambiente overnight. Após o término da reação, 20mL de água foram adicionados e separou-se a fase orgânica. A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio e bicarbonato de sódio simultaneamente. Secou-se a solução com sulfato de sódio anidro e o solvente foi retirado utilizando-se um evaporador rotatório. (O produto final foi purificado em uma coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente mistura de hexano e acetato de etila 2:1). A desproteção do composto foi realizada através de hidrogenação com catalisador de paládio e carvão ativado. (CHANDRASEKHAR; JOHNNY; REDDY, 2009) Os produtos foram identificados por RMN

Figura 9 - (2R,3R,4R,5R,6S)-2-(acetoximetil)-6-(pirrolidina-2-carboxamido)tetraidro-2H-piran-3,4,5-tril triacetato

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2.03 (m, 17H); 3.53 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.95 (d, J= 10Hz, 1H); 7.50 (m, 5H).

3.3.3.5. Hidroxiprolina-anilina

0,26 g de hidroxiprolina (2 mmol) e 0,24g de trietilamina (TEA) (2,4 mmol) foram dissolvidas em tetrahidrofurano (THF). A esta solução foi adicionado

lentamente 0,26g de etil cloroformiato (2,4 mmol) a 0°C. Após agitar a solução por 15 min anilina foi acrescentada. A solução foi agitada a 0°C por 1h, a temperatura ambiente por 16h. A reação foi lavada e filtrada com THF e o filtrado foi levado ao evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel e eluido com metanol e diclorometano gerando um óleo incolor. O produto incolor foi dissolvido com CH₂Cl₂ e F₃CCOOH e agitado por 2h, e posteriormente tratado com uma solução de amônia por 30 min, a fase aquosa foi extraída com diclorometano e seca com sulfato de sódio anidro, após a evaporação do solvente gerou o produto como um solido branco(LUO et al., 2007).

Figura 10 - 4-hidroxi-N-fenilpirrolidina-2-carboxamida.

¹H RMN: (200 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 2.00 (m, 1H); 2.51 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.86 (t, J=10 Hz 1H); 4.21 (s, 1H); 7.04 (m, 1H); 7.30 (t, J= 8Hz, 2H); 7.64 (m, 2H); 9.94 (s, 1H).

¹³C RMN: (50 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 40.00, 55.60, 60.48, 71.94, 119.82, 123.80, 129.20139.98.

3.3.3.6. Difenil (pirrolidin-2-il) metanol(BHASKAR KANTH; PERIASAMY, 1993)

Em um balão de 50 mL sob atmosfera inerte foram adicionados 1,15g de L-prolina (10mmol), a 20 mL de metanol seco. Foram adicionados por um período de 5 min a 25°C 1,32g de K₂CO₃ anidro (22mmol). A mistura reacional foi agitada por 12h a 0°C. O metanol foi evaporado e 10 mL de água destilada foram acrescentados. A solução foi extraída com 3x 20 mL de clorofórmio, as fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄ e evaporadas. O produto obtido foi combinado

com o reagente de Grignard previamente preparado em atmosfera inerte com 0,150g de magnésio (6mmol), iodo (alguns cristais) e 0,942g de bromo benzeno (6mmol) em 6 mL de THF sob refluxo por 2 h.

A solução foi agitada em temperatura ambiente, após 1 h foi adicionado uma solução saturada de NH₄Cl a 0°C.

Figura 11 - difenil(pirrolidin-2-il)metanol

3.3.3.7. *Perfluorado(FACHE; PIVA, 2003)*

Uma solução de L-prolina protegida por cloreto de benzoila (conforme descrito no procedimento 3.3.3.4) em DMF seco a 0°C sob atmosfera de nitrogênio foi tratado com 0,45 g de NaH (19,5 mmol). Após agitação por 30 min 1,6 mL de brometo de alila (18,7 mmol) foi adicionado com uma seringa e a solução foi agitada durante a noite. Após a adição de 13 mL de água, HCl (5M) foi acrescentado até pH 2. A solução foi extraída com éter etílico (3x40 mL) e seco com MgSO₄. Este procedimento não foi satisfatório pois não se obteve bons rendimentos.

3.3.3.8. *polímero*

O frasco reacional (ampola selada tipo Schlenk) sob aquecimento com soprador térmico foi seco por ciclos de vácuo e purga com gás nitrogênio anidro três vezes. Posteriormente foi realizada a adição dos monômeros (0,50 mmol) a serem copolimerizados, seguido de um ciclo de vácuo e purga com N₂ anidro (sem aquecimento). A mistura de monômeros foi adicionado THF (0,8 mL; previamente seco com sódio metálico e recém-destilado de LiAlH₄). Ao meio reacional foi adicionado trietilamina (Et₃N) (7,0 µL, 0,050mmol) e o catalisador de ródio [Rh(nbd)Cl] 2 (2,3 mg, 0,0050 mmol (c= 0,025 Mem THF)). A mistura reacional foi deixada sob agitação e aquecimento (30°C) por 5 h. Ao final do período o meio

reacional foi diluído com CH_2Cl_2 (1 mL) e precipitado com MeOH (40 mL), centrifugado (2x) e precipitado com hexano (40 mL) e centrifugado mais uma vez. O sólido obtido (copolímero) foi filtrado e secado em alto vácuo.

Este catalisador foi utilizado apenas nos novos estudos de condensação aldólica (3.3)

Figura 12 - (E)-N-(4-(but-2-en-2-il)fenil)pirrolidina-3-carboxamida

^1H RMN : (200 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 1.88 (m, 2H); 2.73 (s, 6H); 2.89 (s, 6H); 2.35 (m, 1H); 3.16 (t, $J=7\text{Hz}$ 1H); 7.75 (m, 2H); 7.96 (d, $J=8\text{Hz}$ 3H).

^{13}C RMN: (50 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 24.64, 26.89, 30.27, 31.20, 36.22, 46.48, 60.50, 78.7, 79.39, 80.06, 119.16, 129.92, 142.95, 162.72, 196.95 .

3.3.4. Líquidos iônicos.

Em alguns experimentos em $\text{CO}_2\text{-sc}$ foram usados dois líquidos iônicos gentilmente cedidos pelo Professor Dr. Omar A. El Seoud (IQ-USP).

Figura 13 - Líquido iônico alil metil imidazol (LI1)

Figura 14 - Líquido iônico alil hexil imidazol (L12)

Estes líquidos iônicos possuem estruturas similares porém a maior cadeia carbônica do L12 faz com que este tenha uma maior afinidade pelo CO₂-sc.

3.4. Procedimento geral de condensação aldólica

Para as reações de condensação aldólica foram escolhidos p-nitrobenzaldeído e ciclohexanona como reagentes para otimizar as condições reacionais. A reação foi conduzida em CO₂ supercrítico variando-se o catalisador empregado, o tempo reacional e o doador de prótons.

3.4.1. Reações de condensação Aldólica em solvente convencional para obtenção de padrão

Em um balão de fundo redondo (50 mL) com 4 mL de DMSO (dimetil sulfóxido), 1 mL de Ciclohexanona (9,6 mmol) e 0,075g de p-nitrobenzaldeído (0,5 mmols) foi adicionado prolina (20 mol%) de forma similar ao procedimento descrito no item 3.3.1. Os produtos de adição e eliminação obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando como eluente acetato de etila: hexano (1:3). A caracterização dos produtos foi confirmada por RMN(XU et al., 2011).

Figura 15 - 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 1.77(m, 2H); 2.32 (d, J = 6 Hz, 1H); 2.71 (m, 1H); 3.38 (s, 4H); 5.09 (dd, J = 6 Hz, 2H); 5.56 (d, J = 4 Hz, 2H); 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H); 8.18 (d, J = 8 Hz 2H).

^{13}C RMN: (50 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 23.27; 27.44; 29.54; 41.32; 57.32; 70.50; 123.04; 127.41;128.11; 146.54; 151.64; 210.77.

3.4.2. Condensação Aldólica em CO_2 supercrítico

O composto 1 foi sintetizado de acordo com o Esquema 10, com diferentes catalisadores.

Esquema 10 - Reação de Condensação Aldólica com *p*-nitrobenzaldeído e ciclohexona. Sendo 1 o produto de adição e 2 o de eliminação

De um modo geral, as reações de organocatálise em CO_2 -sc, foram realizadas no mesmo reator utilizado anteriormente da mesma forma descrita no item 3.3.2, no caso da presença de um doador de prótons utilizou-se 3 μL de ácido acético ou 100 mg da resina de troca iônica Aberlist IRA 120.

Após o término do período reacional, os produtos gerados foram separados por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando como eluente acetato de etila:

hexano (1:3). O solvente foi removido em evaporador rotatório, os produtos puros foram pesados e o rendimento calculado. A Figura 16 e a Figura 17 mostram os produtos gerados com outras cetonas e aldeídos.

Figura 16 - 2-(hidroxi (4-nitrofenil) metil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona.

Figura 17 - 2-(hidroxi (4-nitrofenil) metil) ciclopentanona.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.74 (m, 3H); 2.08 (m, 3H); 2.47 (m, 2H); 5.44 (d, J= 2Hz, 2H); 7.56 (m, 3H); 8.21(m, 2H).

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 20.23; 22.19; 26.59; 38.89; 55.98; 70.21; 123.44; 123.56; 126.24; 127.26; 150.41.

Figura 18 - 2-(hidroxi(fenil) metil) ciclohexanona.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 2.43 (s, 3H); 6.82 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7.7 (m, 2H); 8.27 (m, 2H).

^{13}C RMN: (50 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 24.78; 25.92; 27.87; 42.60; 57.12; 70.53; 125.69; 128.08; 128.34; 141.43; 214.76.

Figura 19 - 2-((4-clorofenil) (hidroxi) metil) ciclohexanona.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 1.31 (m, 1H); 1.60 (m, 7H); 2.46 (m, 1H); 2.46 (m, 5H); 4.76 (d, $J=6$ Hz, 1H); 7.30 (m, 4H).

^{13}C RMN: (50 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 24.71; 27.72; 30.75; 42.66; 57.02; 57.36; 70.12; 74.13; 127.17; 128.39; 128.53; 139.48; 214.63; 215.32.

Figura 20 - 2-(hidroxi (4-metoxifenil) metil) ciclohexanona.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 1.27 (m, 1H); 1.60 (m, 7H); 2.05 (m, 1H); 2.40 (m, 4H); 3.79 (s, 5H); 4.76 (d, $J=6$ Hz, 1H); 7.30 (m, 4H).

^{13}C RMN: (50 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 24.57; 27.71; 30.72; 42.51; 55.15; 57.38; 70.26; 74.13; 113.45; 113.65; 126.84; 128.06; 132.14; 133.05; 133.58; 158.49; 215.60.

3.5. Adição de Michael

3.5.1. Síntese dos aceptores de Michael

3.5.1.1. Síntese da Benzalcetona

Adicionou-se a um balão de 50 mL, 8mL de acetona (excesso), 4mL de benzaldeído (3,9 mmol) e 4mL de água destilada. Durante a hora seguinte, foi adicionado, lentamente, 1mL de solução 10% de NaOH. Após a adição, o sistema foi mantido em agitação durante 2:15 horas. Concluído o tempo, o pH do sistema foi acidificado com a adição de HCl 1M. A extração foi feita com benzeno; o produto foi lavado com água destilada gelada e por fim, destilado.

Figura 21 - 2 (Z)-4-fenilbut-3-en-2-ona.

3.5.1.2. Síntese da Chalcona

Adicionou-se a um balão volumétrico, 8mL de benzofenona (excesso), 4mL de benzaldeído (3,9 mmol) e 4mL de água destilada. Durante a hora seguinte, foi adicionado, lentamente, 1mL de solução 10% de NaOH. Após a adição, o sistema foi mantido em agitação durante 2:15 horas. Concluído o tempo, o pH do sistema foi acidificado com a adição de HCl 1M. A extração foi feita com benzeno; o produto foi lavado com água destilada gelada e por fim, o produto foi purificado por recristalização com etanol.

A caracterização do produto foi confirmada por RMN.

Figura 22 - Chalcona.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.57(m, 17H); 7.82(d, $J=16\text{Hz}$, 2H); 8.01(m, 4H).

3.5.1.3. Síntese do Nitroestireno

Adicionou-se a um balão volumétrico, 2mL de metanol, 1mL de benzaldeído (0,97 mmol) e 0,63mL de nitrometano (11,7 mmol). A mistura foi resfriada a -10°C . 0,464g de hidróxido de sódio (11,6 mmol) em 1 mL foram adicionados à mistura, lentamente, tomando o cuidado para que a temperatura do sistema não excedesse 10°C . Após essa adição, o sistema foi mantido sob agitação durante 15min. Concluído o tempo, foram adicionados 7 mL de água destilada, e a solução foi acrescentada, lentamente, a 4,7 mL de solução de HCl 4M.

A caracterização do produto foi produto foi confirmada por RMN.

Figura 23 - (Z)-(2-nitrovinil)benzeno.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 4.40(m, 2H); 5,29(dd, $J=4\text{Hz}$, 1H); 7,25(m, 5H).

3.5.2. Adição de Michael em solventes convencionais.

Em um balão volumétrico contendo 2mL de acetaldeído dietil acetal, foi adicionado 0,198g de KOH (3,5 mmol). Após a dissolução do KOH, foram adicionados 0,417 mL de malonato de etila (2,7 mmol) e 3mmol do aceptor de Michael previamente sintetizado. Após a adição, o sistema foi aquecido a 90°C durante 1h. O produto foi purificado por cromatografia Acetato de Etila/Hexano 1:10(WEIZMANN; BERGMANN; SULZBACHER, 1950).

A caracterização dos produtos foi confirmada por RMN.

Figura 24 - 2-(3-oxo-1,3-difenilpropil)malonato.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.00(t, J=7Hz, 2H); 1.24(t, J=8Hz, 3H); 3.51(t, J=7Hz, 2H); 3.93(m, 3H); 4.18(m, 3H); 7.25(m, 4H); 7.41(m, 3H); 7.88(m, 2H).

Figura 25 - dietil 2-(3-oxo-1-fenilbutil)malonato.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 1.00(t, $J=7$ Hz, 2H); 1.25(t, $J=7$ Hz, 3H); 2.02(s, 3H); 2.91(d, $J=2$ Hz, 1H); 2.95(s, 1H); 3.69(d, $J=8$ Hz, 1H); 3.94(q, $J=8$ Hz, 3H); 4.19(q, $J=8$ Hz, 2H); 7.24(m, 6H).

Figura 26 - dietil 2-(2-nitro-1-feniletil)malonato.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 1.29(m, 6H); 4.32(m, 5H); 7.40(m, 10H).

3.5.3. Adição de Michael em CO_2 -sc.

O adutos de Michael foram sintetizados pela adição do malonato de etila a um produto α , β insaturado ou pela reação tri-componente cetona, aldeído, malonato de acordo com o Esquema 11 e o Esquema 12.

Esquema 11 - Reação de Adição de Michael com malonato de etila e benzalcetona

Esquema 12 - Reação de Adição de Michael com malonato de etila, propanona e benzaldeído.

De um modo geral, as reações de Michael em CO₂-sc, foram realizadas em um reator com volume de 25 mL. Adicionou-se ao reator 0,150 mL de malonato de etila (1mmol) e 1 mmol do produto α , β , insaturado a ser estudado e 20 mol % do catalisador escolhido, para reações tri-componente utilizou-se 0.1 mL de benzaldeído (1mmol) e 2 mL da cetona apropriada (excesso) no lugar do produto α , β ,insaturado, no caso da presença de um doador de prótons utilizou-se 6 μ L de ácido acético.

O sistema foi mantido sob as condições descritas nas tabelas em cada experimento e com agitação constante (500 rpm) durante todo o período reacional. Após o término do período reacional, o reator foi despressurizado, removendo-se o CO₂ da mistura reacional. Os produtos gerados foram separados por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando como eluente acetato de etila: hexano (1:10). O solvente foi removido em rotaevaporador, os produtos puros foram pesados e o rendimento calculado.

(Os fatores experimentais estudados foram pressão (150bar), tempo reacional (24 horas), catalisadores empregados (L-prolina, (S)-1-(pirrolidin-3-ilmetil) pirrolidina e 2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico) e presença de um doador de prótons (ácido acético) e temperatura (ambiente, 40 e 50 graus).

3.5.4. Síntese (S)-1-(pirrolidin-3-ilmetil) pirrolidina

Em busca de melhores resultados para a reação de adição de Michael optou-se pela síntese de um catalisador do grupo das diaminas, este catalisador foi escolhido por apresentar bons resultados descrito na literatura.

Em uma solução de prolina protegida (100 mmol) em diclorometano (30 mL) foi adicionada, sob atmosfera de nitrogênio, a 0°C, uma solução de DCC em diclorometano (60 mL). Após 30 minutos de agitação uma solução de amina em diclorometano (40 mL) foi acrescentada vagarosamente a mistura a 0°C. Após a adição a mistura foi aquecida lentamente até a temperatura ambiente permanecendo overnight.

Após a remoção do precipitado por filtração o filtrado foi lavado sucessivamente com uma solução de HCl 2%, uma solução de NaHCO₃ 4%, água e solução salina, depois seco com Na₂SO₄ anidro. Os solventes foram evaporados em um evaporador rotativo e o produto foi purificado por recristalização.

Figura 27 - (S)-1-(N-(Benziloxycarbonil)prolil)pirrolidina

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.90 (m, 9H); 3.64(m, 5H); 4.85(t, J= 7Hz 1H); 7.38 (m, 3H); 7.59 (m, 2H).

Depois de recristalizado o produto foi dissolvido em metanol com catalisador de Pd-C 5% sob atmosfera de hidrogênio e agitado vigorosamente durante uma noite. A mistura reacional foi filtrada por Celite e o solvente removido por vácuo. O

produto resultante foi dissolvido em 75 mL de THF e colocado vagarosamente em uma suspensão de LiAlH₄ em 75 mL de THF a 0°C sob atmosfera de nitrogênio, esta mistura foi deixada sob refluxo por 20 horas. Ao fim deste tempo uma solução saturada de sulfato de sódio foi acrescentada a mistura a 0°C.

Após a remoção do material inorgânico por decantação e a remoção do solvente por vácuo o produto foi purificado por destilação fracionada (DIETER; TOKLES, 1987).

3.6. Equilíbrio de fases

O aparato experimental consiste em uma cela de volume variável, com capacidade máxima para 27 mL, com duas janelas de safira para observação visual, Um transdutor de pressão absoluta (Smart LD 301) com precisão de 0,03 Mpa, um programador portátil (Smart HT 201) para a aquisição de dados de pressão e uma bomba seringa (ISCO 260D).

A Figura 28 ilustra o aparato experimental (CORAZZA et al., 2003)

Figura 28 - Diagrama esquemático do aparato experimental para estudo do equilíbrio de fases

3.6.1. Equilíbrios de fases para um componente

Inicialmente uma massa conhecida de p-nitro benzaldeido foi pesada em uma balança analítica e foi colocada dentro da cela; ela então foi carregada com um volume conhecido de CO_2 com a ajuda da bomba seringa até que a composição global desejada fosse alcançada.

O conteúdo da cela foi mantido sob agitação, por um agitador magnético.

A cela foi aquecida até a temperatura desejada e depois pressurizada até que houvesse apenas uma fase.

A cela então foi despressurizada lentamente a uma taxa constante através da bomba seringa até houvesse uma separação de fases. Este procedimento foi repetido, em duplicata, para cada uma das temperaturas testadas.

Para validar os dados obtidos as medidas foram realizadas uma terceira vez, porem, mantendo-se pressões constantes e variando-se a temperatura.

Este procedimento também foi realizado para os produtos de adição e eliminação da reação aldólica.

3.6.2. Equilíbrios de fases para um componente na presença de acetona

Nestes procedimentos além de massas conhecidas de para nitro benzaldeido também foram adicionados volumes conhecidos de acetona, o procedimento acima foi repetido para todas as composições testadas.

Este procedimento também foi realizado para os produtos de adição e eliminação da reação aldólica.

4 Resultados e Discussão

4.1. Reações de Morita Baylis-Hillman

Inicialmente foram escolhidos *p*-nitrobenzaldeído e acrilato de metila como materiais para a reação de Baylis-Hillman, em metanol (solvente convencional) de acordo com o esquema 8. A reação foi conduzida segundo método descrito na literatura (DE SOUZA et al., 2008), obtendo-se o produto de Baylis-Hillman posteriormente usado como padrão. Após a obtenção do padrão, foram conduzidas reações em CO₂ supercrítico.

Os fatores experimentais estudados foram temperatura (40°C a 100°C), pressão (100bar a 250bar), tempo reacional (1 hora a 20 horas), catalisador empregado (trifenil fosfato, DBU, DBN, DABCO, hexametenotetramina), presença de líquido iônico como co-solvente (Hexafluorofosfato de butil-metil-imidazólio, [BMIM] [PF₆]), presença de doador de prótons (água, metanol) e controle de pH (tampões fosfato, acetato e bicarbonato) (Tabela 1). A partir dos resultados obtidos, o processo foi otimizado através de um planejamento experimental empregando método Doehlert. Uma vez encontradas as condições ótimas para esta reação, elas foram aplicadas em reações de Baylis-Hillman com diferentes aldeídos, nucleófilos e catalisadores.

Tabela 1 - Parâmetros testados na reação de Morita Baylis-Hillman.

Reação	Tempo (horas)	Temperatura (°C)	Pressão (bar)	Catalizador	Líquido iônico	Doador de prótons	Resultados
001	1:00	40	100	PPh ₃	X	X	Produto não formado
002	1:00	40	100	DBU	X	X	Vestígios do produto
003	1:00	40	100	DBN	X	X	Vestígios do produto
004	1:00	40	100	1,4 diazabicyclo [2.2.2] octano	X	X	Formação do produto
005	Reação realizada a pressão ambiente com solventes orgânicos para a obtenção do aduto puro						
006	2:30	40	100	DBACO	X	X	Formação do produto
007	20:00	40	100	DBACO	X	X	Rendimento de 10% de produto
008	2:30	40	100	DBACO	[BMIM] [PF ₆]	X	Taxa de conversão 57,2% e formação de produto desconhecido
009	2:30	80	100	DBACO	X	X	Taxa de conversão 68,3%
010	2:30	40	250	DBACO	X	X	Taxa de conversão 60,5%
011	2:30	40	100	C ₆ H ₁₂ N ₄	X	X	Formação de produto desconhecido
012	2:30	100	250	DBACO	X	X	Taxa de conversão 22,3%
013	2:30	100	250	DBACO	[BMIM] [PF ₆]	X	Produto não formado

014	2:30	80	100	DBACO	[BMIM] [PF ₆]	Metanol	Formação de produto desconhecido
015	2:30	80	100	DBACO	X	Metanol	Taxa de conversão 38%
016	2:30	80	100	DBACO	X	Metanol	Taxa de conversão 72%
017	2:30	80	100	DBACO	X	Água	Taxa de conversão 50,5%
018	2:30	80	100	DBACO	X	Água	Taxa de conversão 80,5%
019	2:30	40	100	DBACO	X	Água	Taxa de conversão 13%
020	2:30	40	100	DBACO	X	Tampão fosfato	Taxa de conversão 24%
021	2:30	80	100	DBACO	X	Tampão fosfato	Taxa de conversão 72,8%
022	2:30	80	100	DBACO	X	Tampão acetato	Taxa de conversão 80,3%
023	2:30	80	100	DBACO	X	Tampão bicarbonato	Taxa de conversão 52,2%

Nos experimentos de 1 a 4 e 11 variaram-se os catalisadores utilizados, sendo que a melhor resposta foi obtida com 1,4 diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO). Nos experimentos 6 e 7 variou-se o tempo de reação e observou-se que longos tempos reacionais (20 h) não forneciam melhores conversões, assim optou-se por manter o tempo de 2,5 horas para todos os experimentos.

Os efeitos da temperatura e pressão foram avaliados nos experimentos 9, 10 e 12. Os experimentos 8, 13 e 14 avaliaram as mesmas condições na presença de líquido iônico. Observou-se que tanto a elevação da temperatura quanto da pressão tiveram efeitos positivos em relação à conversão, porém a elevação simultânea de ambas as variáveis produziu resultados inferiores. Já a presença de líquido iônico gerou melhores conversões em temperaturas mais baixas, porém resultou em piores conversões a temperaturas elevadas.

Doadores de prótons foram utilizados nos experimentos de 14 a 19, sendo que sua presença levou a boas taxas de conversão. Nestes experimentos variou-se o doador escolhido (água ou metanol) bem como a quantidade utilizada, o melhor resultado foi obtido com 12 equivalentes de água (experimento 18).

Por fim, nos experimentos de 20 a 23, fez-se o controle de pH através da utilização de tampões, uma vez que reações em CO₂-sc na presença de água são naturalmente ácidas devido à formação de ácido carbônico. Através dos resultados obtidos pôde-se constatar que ambientes ácidos favorecem a reação, não sendo, assim, necessário o controle de pH.

Através destes experimentos foi possível observar que temperatura, pressão e quantidade de doador de prótons são os parâmetros que mais afetam as conversões na MBH em CO₂-sc. Conversões acima de 80% mostram o potencial deste sistema e justificam sua exploração através de um planejamento experimental.

4.1.1. Planejamento experimental

Após o término dos experimentos de varredura, adotou-se um planejamento experimental do tipo Doehlert com análise por superfície de resposta para a determinação da condição ótima para a reação de MBH em CO₂-sc (GARIANI et al., 2011).

Este planejamento foi desenvolvido pelo aluno de doutorado do nosso grupo, Luiz Américo da Silva do Vale. Foram variadas, pressão, temperatura e quantidade de doador de prótons (água) utilizada, estes experimentos foram realizados em um reator Thar[®] de 100 mL.

Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Planejamento experimental Doehlert para a reação de MBH.

Experimento	Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Água (eq.)	Rendimento (%)	Conversão (%)
1	80,0	40,0	6,0	10,1	2,0
2	250,0	40,0	6,0	68,1	70,0
3	80,0	120,0	6,0	3,0	
4	250,0	120,0	6,0	23,9	17,5
5	80,0	80,0	0,0		
6	250,0	80,0	0,0		
7	80,0	80,0	12,0	13,5	91,6
8	250,0	80,0	12,0		
9	165,0	40,0	0,0		
10	165,0	120,0	0,0		
11	165,0	40,0	12,0	47,8	
12	165,0	120,0	12,0		
13	165,0	80,0	6,0		
14	165,0	80,0	6,0		
15	165,0	80,0	6,0	22,3	60,0

***Ordem de realização dos Experimentos = 15, 2, 4, 1, 11, 7, 3, 9, 14, 10, 6, 5, 12, 8, 13**

Infelizmente, devido a limitações do equipamento (dificuldade de controle de temperatura acima de 100°C), este planejamento foi abandonado. Um novo planejamento experimental foi então elaborado, sendo os experimentos realizados no reator Parr[®] de 25 mL. Os valores experimentais, bem como os resultados obtidos, estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Planejamento experimental para Doehlert para a reação de MBH no reator de 25mL.

Experimento	Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Água (eq.)	Conversão (%)	Rendimento (%)
1	110	70	6	90,6	39,5
2	140	70	6	86,6	34,5
3	125	100	6	58	
4	125	80	12	85,4	16,8
5	80	70	6	81,8	45
6	95	40	6	45,6	40,6
7	95	60	0	93,8	46,5
8	125	40	6	36,1	40,6
9	125	60	0	54,5	35
10	110	90	0	59,1	10,2
11	95	100	6	55,8	2,4
12	95	80	12	84	38,5
13	110	50	12	72,5	46,6
14	110	70	6	80,1	26,8
15	110	70	6	83,4	6,4

Ordem = 1, 4, 5, 12, 15, 3, 8, 9, 2, 11, 6, 7, 13, 14, 10

Utilizando o software Statistica versão 8, foi possível quantificar e comparar os efeitos das variáveis estudadas. Observou-se que a temperatura foi a variável mais importante, seguida pela quantidade de doador de prótons e, por fim, pela pressão. Os efeitos de cada variável podem ser observados na Figura 29.

Figura 29 - efeitos normalizados na reação de MBH em CO₂-sc

4.1.2. Análise dos resultados obtidos no Planejamento Experimental

Com os resultados do planejamento realizado foram traçados gráficos de superfície de resposta. Através deles foi possível compreender como as variáveis testadas afetaram a reação e observar a relação entre estas variáveis. Estes gráficos mostram a conversão (eixo z) em relação a um parâmetro fixo e duas variáveis (eixos x e y).

A Figura 30 (a, b e c) representa a superfície de resposta para valores fixos de quantidade de água com pressão e temperatura como variáveis.

Figura 30 - Superfícies de resposta para valores de água a) 0; b) 6 e c) 12 equivalentes.

Na Figura 30, pode-se observar que valores de temperatura entre 60°C e 80°C geraram os melhores resultados, porém a influência da pressão variou com a quantidade de água presente na reação. Com 0 equivalente de água, (2a) as melhores conversões foram obtidas a pressões abaixo de 80bar. Com 6 equivalentes de água (2b) houve um aumento nas conversões em pressões mais elevadas. Já com 12 equivalentes de água (2c) ocorreu o comportamento oposto e a conversão passou a ser favorecida a pressões mais elevadas.

A Figura 31 representa a superfície de resposta para valores fixos de temperatura com pressão e água como variáveis.

Figura 31 - Superfície de resposta para temperatura a 70°C.

Com a temperatura fixa a 70°C e variando-se as pressões e a quantidade de água no meio reacional, pôde-se observar um comportamento em forma de sela (Figura 31). Em pressões mais baixas, melhores conversões foram alcançadas com menores quantidades de água; já em pressões mais elevadas, melhores conversões foram alcançadas com maiores quantidades de água.

4.1.3. Otimização

Com um melhor entendimento de como as variáveis temperatura, pressão e quantidade de água afetam o desempenho da reação, foi realizado um planejamento complementar, com o objetivo de encontrar a condição ótima para a reação. Sendo a pressão a variável de menor importância, decidiu-se por fixá-la a 110bar. A Tabela 4 mostra os valores testados, bem como os resultados obtidos.

Tabela 4 - Planejamento para otimização da reação com pressão fixa em 110 bar.

Entrada	Temp. (°C)	Água (eq.)	Conversão (%)
1	70	8	86
2	90	8	66
3	80	16	58
4	50	8	28
5	60	0	80
6	80	0	66
7	60	16	78

Através destes dados foi possível encontrar a condição ótima para a reação. A Figura 32 demonstra a superfície de resposta obtida com estes dados e o Quadro 1 as condições ótimas encontradas.

Figura 32 - Superfície de resposta para pressão a 110bar.

Quadro 1: Condição ótima para reação modelo			
Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Qtd. H ₂ O(eq.)	Conversão prevista
110	70	6	84,6%

Com o resultado em mãos, três experimentos foram realizados para validá-lo. O primeiro em condição ótima e outros dois com alterações na pressão, esperando-se obter menores conversões. A Tabela 5 demonstra os resultados destes experimentos.

Tabela 5 - Pontos finais

Experimento	Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Qtd. H ₂ O (eq.)	Conversão (%)
Ponto final 1	110	70	6	88,9
Ponto final 2	80	70	6	88,8
Ponto final 3	140	70	6	61,0

O valor obtido no ponto final 1 mostrou-se satisfatório. Ponto final 3 comprovou o comportamento que a pressão exerce no sistema observado no planejamento experimental. Apesar de não haver diferença significativa na conversão obtida tanto para 80 (ponto final 2) quanto para 110bar (ponto final 1), optou-se por utilizar a pressão de 110bar para os experimentos subsequentes pois o planejamento apontava esta como sendo a melhor condição.

4.1.4. Reações de Morita Baylis-Hillman com outros materiais de partida

Com o fim da otimização do processo, as condições ótimas foram então aplicadas em outros experimentos, nos quais foram explorados outros substratos para a reação de MBH, substituindo-se o aldeído empregado, o nucleófilo ou o catalisador. Todos os experimentos a seguir foram realizados a 70°C, 110bar com 6 equivalentes de água.

4.1.4.1. Catalisadores

Testou-se a influência de outros catalisadores na reação de MBH, sendo que alguns deles já haviam sido empregados antes. Os experimentos foram realizados para testar estes catalisadores na condição ótima. Os catalisadores empregados foram: 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,5-diazabicyclo (4.3.0) non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU).

DMAP, DBN e DBU, respectivamente

Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6 - Catalisadores alternativos para reação de MBH

Catalisador	rendimento (%)	Conversão (%)
DBN	14	58
DBU	6	50
DMAP	12	52

Nenhum dos catalisadores empregados apresentou resultados melhores que o DABCO, mas conversões abaixo de 60% e rendimentos inferiores a 20%.

4.1.4.2. Aldeídos

Nestes experimentos o *p*-nitrobenzaldeído foi substituído por outros aldeídos, sendo utilizados: benzaldeído, *p*-metoxibenzaldeído, 2,2-dimetil-etanal, 3-metil-butanal e octanal. A Tabela 7 mostra os aldeídos utilizados, bem como os produtos esperados. Os produtos obtidos foram identificados por RMN.

Tabela 7 – Reação de MBH entre acrilato de metila e os seguintes aldeídos

Aldeídos	Produtos	Rendimento (%)
benzaldeído	metil 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato	0
<p><i>p</i>-metoxibenzaldeído</p>	metil 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)acrilato	0
2,2-dimetil-etanal	metil 3-hidroxi-4-metil-2-metilenopentanoato	0
3-metil-butanal	metil 3-hidroxi-5-metil-2-metilenohexanoato	8
octanal	metil 3-hidroxi-2-metilenodecanoato	não formado

A exceção do 3-metil-butanal, nenhum dos aldeídos testados formou o produto esperado. Para o *p*-metoxibenzaldeído, esperavam-se baixos rendimentos pois a presença de um grupo ativador no anel aromático o torna um eletrófilo desfavorecido quando comparado com 4-nitrobenzaldeídos.

Com a ausência de um grupo retirador de elétrons o benzaldeído não é um eletrófilo suficientemente bom para sofrer um ataque do acrilato de metila em condições supercrítica. Já em relação aos aldeídos alifáticos, apenas o 3-metil-butanal formou o produto desejado, mas mesmo assim, com baixíssimo rendimento.

4.1.4.3. Nucleófilos

Nestes experimentos o acrilato de metila foi substituído por outros nucleófilos, sendo utilizados Dietil-vinil-fosfonato, cinamonitrila, metil-vinil-cetona (MVK), vinil-sulfonilbenzeno e ciclohexenona. A Tabela 8 mostra os nucleófilos e os produtos esperados.

Tabela 8 – Reação de MBH entre *p*-nitrobenzaldeído e os seguintes nucleófilos

Nucleófilos	Produtos	Rendimento (%)
Dietil-vinil-fosfonato	dietil 3-hidroxi-3-(4-nitrofenil)prop-1-en-2-ilfosfonato	-
-
Cinamonitrila	(E)-2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)-3-fenilacrilonitrila	-
-
Metil-vinil-cetona (MVK)	3-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)but-3-en-2-ona	5
5
MVK *	3-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)but-3-en-2-ona	12
12
Vinil-sulfonilbenzeno	1-(4-nitrofenil)-2-(fenilsulfonil)prop-2-en-1-ol	42
42
Ciclohexenona	2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohex-2-enona	28
28

*Reação ocorreu em 62 horas

Os adutos obtidos foram caracterizados por RMN.

Figura 33 - Aduto gerado com MVK

^1H (200MHz): (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 2.37(s, 3H); 3.37 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H); 5.68 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H); 6.05 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H); 6.28 (s, 1H); 7.56 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H) 8.19 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H).

^{13}C (50MHz): (50 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 26.4, 72.3, 76.4, 77.1, 77.7, 123.6, 127.3, 127.8, 148.9, 149.0.

Figura 34 - Aduto gerado com Vinil-sulfonilbenzeno

^1H (200MHz): (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 5.70(s, 1H); 5.98(t, $J=2\text{Hz}$, 1H); 6.59 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.64 (m, 1H); 7.78 (m, 2H); 8.09 (m, 2H).

^{13}C (50MHz): (50 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 70.6, 76.4, 77.1, 77.7, 123.6, 127.5, 128.1, 129.3, 133.9, 138.7, 146.0, 147.7, 152.1.

Figura 35 - Aduto gerado com ciclohexenona

¹H (200MHz): (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.18 (t, J=8Hz, 1H); 1.90-1.97 (m, 3H); 2.35-2.42 (m, 3H); 5.54 (s, 1H); 6.77 (t, J= 4 Hz, 1H); 7.47 (d, J= 8Hz, 2H); 8.11 (d, J= 8Hz, 2H) .

¹³C (50MHz): (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 70.5, 76.5, 77.1, 77.8, 123.5, 127.7, 128.1, 129.3, 129.8, 133.8, 134.6, 138.8, 152.1.

Os experimentos com sulfonato e ciclohexenona apresentaram os melhores resultados. O experimento com MVK foi repetido com um tempo reacional maior, porém a aumento no rendimento foi modesto, mostrando que tempos reacionais muito longos não levam ao aumento significativo do rendimento da reação. Não houve formação de aduto com os demais nucleófilos testados.

4.2. Condensação Aldólica.

Inicialmente foram escolhidos p-nitrobenzaldeído e acetona como reagentes modelo para a reação de condensação aldólica, em solvente convencional. A reação foi conduzida segundo método descrito na literatura (SAKTHIVEL et al., 2001), obtendo-se os produtos de adição e eliminação posteriormente usados como padrão.

Após a obtenção do padrão, foram conduzidas reações em CO₂ supercrítico com condições empregadas na literatura, a fim de testar os vários catalisadores preparados. A partir dos resultados obtidos, os catalisadores mais promissores foram investigados mais profundamente.

Os fatores experimentais estudados foram pressão (150bar a 200bar), tempo reacional (2 horas a 48 horas), catalisadores empregados (L-prolina, L-prolina glucosamina, 2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico, (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico, hidroxiprolina e anilina tiazolidina), presença de líquido iônico como co-solvente (Alil metil imidazol e Alil Hexil imidazol, presença de base (triethylamina).

As tabelas a seguir apresentam para cada catalisador os resultados obtidos de, conversão, rendimento do produto de adição (AD), rendimento do produto de eliminação (EL) e o excesso enantiomérico (e.e.). Os líquidos iônicos usados foram alil metil imidazol (LI1) e Líquido iônico alil hexil imidazol (LI2)

Figura 36 - Líquido iônico alil metil imidazol (LI1)

Figura 37 - Líquido iônico alil hexil imidazol (LI2)

4.2.1. L-Prolina

A L-prolina é um dos catalisadores mais empregados para condensação aldólica, porém sua baixa solubilidade em CO₂-sc exige pressões mais elevadas para a obtenção de resultados apreciáveis. (LIU et al., 2010)

Para contornar tal problema uma série de derivados de L-prolina contendo grupos CO₂-fílicos foram sintetizados.

Teste iniciais com L-prolina foram realizados para comparar resultados já existentes na literatura e assim verificar os resultados que seriam gerados utilizando os novos catalisadores sintetizados. A temperatura e a pressão foram escolhidas com base na literatura, porém a pressão que utilizamos foi de 150bar, menor do que a utilizada na literatura modelo (200 bar) devido ao limite de pressão do reator Parr[®] pois seu disco de ruptura suportava o máximo de 160 bar. (LIU et al., 2010)

Tabela 9 - Resultados obtidos com prolina como catalisador

Entrada	Conversão (%)	AD ^a (%)	EL ^b (%)	e.e ^c (%)	Tempo/pressão/temperatura
1	70.8	36.8	36.5	56.5	24h/150bar/ 40°C
2	91.6	36.5	0	60.7	24h/150bar/40°C ^d
3	16	25.9	7.3	68.9	24h/150bar/40°C ^e

a: Produto de adição; **b** produto de eliminação; **c** excesso enantiomérico; **d** em líquido iônico; **e** mistura de catalisadores

O resultado do experimento 1 (Tabela 9, entrada 1) está de acordo com a literatura com um excesso enantiomérico ligeiramente menor do que o esperado. No entanto para experimento 2 utilizou-se o líquido iônico 1, que forneceu maiores

excessos enantioméricos e conversão, mas a influência no rendimento não se mostrou satisfatória (Tabela 9, entrada 2).

Contudo no experimento 3 utilizou-se uma mistura de prolina com (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico na proporção (1:1), o aumento no excesso enantiomérico foi relevante, porém, a conversão e o rendimento foram ínfimos, a mistura dos catalisadores não apresentou o resultado esperado, imaginava-se que a presença do (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico poderia favorecer a solubilização total da L-prolina, mas este sinergismo não foi observado (Tabela 9, entrada 3).

4.2.2. (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico

Baseados nos resultados obtido na Tabela 9, novos experimentos foram realizados utilizando apenas o (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador, os resultados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Resultados obtidos com (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador

Entrada	Conversão (%)	AD ^a (%)	EL ^b (%)	e.e ^c (%)	Tempo/pressão/temperatura
1	19.0	35.5	7.0	55.2	24h/150bar/40°C
2	10.0	10.0	0	46.8	6h/150bar/40°C
3	6.0	6.0	0	21.8	48h/150bar/40°C
4	0	0	0	-	24h/150bar/40°C em LI1

a: Produto de adição; **b** produto de eliminação; **c** excesso enantiomérico

Na Tabela 10 (entrada 1) utilizou-se a mesma temperatura, pressão e tempo da Tabela 9. No entanto os resultados de conversão obtidos foram insatisfatórios.

A variação no tempo reacional não apresentou nenhum tipo de alteração (Tabela 10, entradas 2 e 3), enquanto na entrada 4 com a presença do líquido iônico 1 não foi obtido nenhum resultado.

Estes resultados negativos levaram-nos a realizar uma tentativa com um catalisador alternativo e de fácil preparo.

4.2.3. Tiazolidina

Os experimentos realizados com este catalisador foram divididos em duas tabelas, a Tabela 11 utilizou como solvente o DMSO e a tabela 4 o CO₂-sc como solvente.

Tabela 11 - Resultados obtidos com tiazolidina como catalisador em DMSO

Entrada	Conversão (%)	AD ^a (%)	EL ^b (%)	e.e ^c (%)	Tempo/pressão/temperatura
1	36,0	10,8	0	0	24h em DMSO a T.A. com base
2	40,0	14,4	18,1	71,6	24h em DMSO a T.A.

a: Produto de adição; **b** produto de eliminação; **c** excesso enantiomérico

Em DMSO como solvente e utilizando uma base (bicarbonato de sódio) *one pot* para neutralização do cloridrato da tiazolidina, a reação apresentou baixos rendimentos para o produto de adição, nenhum traço de produto de eliminação e uma mistura racêmica (entrada 1 Tabela 11). A utilização do catalisador não neutralizado apresentou rendimentos baixos para o produto de adição, bem como, foi obtido o produto de eliminação, porém o excesso enantiomérico e conversão razoáveis. Desta maneira, utilizaram-se as condições empregadas em DMSO para o CO₂-supercrítico.

Tabela 12 - Resultados obtidos com tiazolidina como catalisador em CO₂-sc

Entrada	Conversão (%)	AD ^a (%)	EL ^b (%)	e.e ^c (%)	Tempo/pressão/temperatura
1	17,3	2,8	0	47,8	24h 150bar 40°C
2	9,3	13,4	0	15,9	24h 150bar 40°C com base
3	6,6	2,0	0	70	24h 150bar 40°C IL2

a: Produto de adição; **b** produto de eliminação; **c** excesso enantiomérico

A reação com CO₂-sc como solvente (Tabela 12) não apresentou boas conversões nem rendimentos, devido, provavelmente, à menor solubilidade da

tiazolidina, em CO₂-sc. A presença de líquido iônico, apresentou efeito significativo apenas no excesso enantiomérico, a conversão e o rendimento continuaram baixos. Devido a isso, abandonamos a tiazolidina como catalisador

4.2.4. Prolina-glucosamina

Utilizando o catalisador prolina-glucosamina foram obtidos baixos rendimentos e conversões (Tabela 13).

Tabela 13 - Resultados obtidos com prolina-glucosamina como catalisador

Entrada	Conversão (%)	AD ^a (%)	EL ^b (%)	e.e ^c (%)	Tempo/pressão/temperatura
1	17,3	11,2	5	41,4	24h/150bar/40°C
2	17,3	15,4	0	21,3	6h/150bar/40°C
3	37,0	3,0	0	0	48h/150bar/40°C

a: Produto de adição; **b** produto de eliminação; **c** excesso enantiomérico

A substituição do grupo carboxila por um açúcar peracetilado (bom grupo CO₂-fílico) visava aumentar a solubilidade do catalisador e assim obter maiores rendimentos quando comparado com os resultados utilizando a L-prolina e a tiazolidina. Porém, a troca do grupo carboxila por uma amida pode ter impossibilitado a formação do intermediário descrito no mecanismo (Esquema 1), devido ao grande volume ocupado pelo açúcar. Mas não podemos afirmar a ocorrência deste efeito visto que não avaliamos os intermediários da reação. Assim sendo este catalisador também foi abandonado por não apresentar resultados satisfatórios.

4.2.5. (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

Os experimentos realizados com este catalisador foram realizados e divididos em duas tabelas, a Tabela 14 apresenta os experimentos com DMSO como solvente e a Tabela 15 apresenta os experimentos com CO₂-sc como solvente, para efeito de comparação.

Tabela 14 - Resultados obtidos com (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador em solvente orgânico

Entrada	Conversão (%)	AD ^a (%)	EL ^b (%)	e.e. ^c (%)	Solventes (mL)	Tempo/pressão/temperatura
1	100,0	88,5	20,8	78,0	DMSO (4)	24h/ 1bar/T.A.
2	78,8	55,7	12,0	57,0	DMSO (4) e NEt ₃ (0,07)	24h/ 1bar /T.A.
3	62,0	49,0	14,0	77,9	DMSO (25)	24h/ 1bar /T.A.
4	69,3	62,5	20,1	78,8	DMSO (4)	2h/ 1bar /T.A.
5	66,7	50,0	8,8	76,7	DMSO (4) e sc-CO ₂ (25)	2h/150bar/40°C

a: Produto de adição; **b** produto de eliminação; **c** excesso enantiomérico

A utilização de DMSO com (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador forneceu 100% de conversão, 88,5% de rendimento referente à adição, apenas 20% de rendimento do produto de eliminação, 78% de excesso enantiomérico, em 24h de reação, conforme a Tabela 14, entrada 1. Quando variações foram realizadas, ocorreu queda na conversão (Entradas 2, 3, 4 e 5). Enquanto, diminuição do tempo reacional para 2h (Entradas 4 e 5) apresentou queda significativa na conversão, quando se utilizou CO₂-sc junto ao DMSO, houve favorecimento do produto de adição e diminuição significativa do produto de eliminação.

A reação em CO₂-sc ocorreu com resultados de conversão inferiores aos obtidos com DMSO.

Tabela 15 - Resultados obtidos com (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador em CO₂-sc

Entrada	Conversão (%)	AD (%)	EL (%)	e.e. (%)	Tempo/pressão/temperatura
1	74,6	41,0	22,1	3,4	24h/150bar/40°C ^a
2	82,0	55,1	20,0	0	48h/150bar/40°C ^a
3	66,7	42,7	22,1	0	24h/200bar/40°C ^a
4	67,3	40,5	46,3	8,5	6h/150bar/40°C ^a
5	87,3	53,4	23,0	22,0	2h/150bar/40°C ^a
6	81,3	60,0	13,0	21,4	2h/150bar/40°C ^b
7	73,3	46,0	0,4	34,8	2h/150bar/40°C
8	78,6	54,0	10,4	79,0	2h/150bar/40°C ^c
9	66,7	50,0	8,8	76,7	2h/ 150 bar/40°C ^d
10	74,6	42,3	7,7	63,7	2h/150bar/40°C ^e

a: adição de NEt₃; **b:** adição de NEt₃ e LI1; **c:** adição de LI1; **d:** adição de 4mL de DMSO ; **e:** adição de LI2.

Tempo reacional maior forneceu altas conversões, porém um racemato foi obtido (Tabela 15, Entrada 2). A diminuição do tempo reacional para 24h não forneceu melhores resultados. (Entradas 1 e 3).

Tempos reacionais de 2h aumentaram os rendimentos dos produtos de adição e diminuíram a proporção dos produtos de eliminação (entradas 5 a 10).

A ausência de base diminuiu drasticamente a obtenção do produto de eliminação, porém não forneceu um bom excesso enantiomérico (Entrada 7). Contudo, a presença do líquido iônico (LI1) forneceu o melhor valor de excesso enantiomérico até o momento (Entrada 8), bem como uma boa proporção no rendimento do produto de adição frente ao produto de eliminação. A não utilização da trietilamina se fez necessária, pois evita a racemização que pode ser observada quando comparado a entrada 6 com a entrada 8.

A utilização de DMSO forneceu resultados muito próximos aos resultados obtidos com o líquido iônico (LI1) que possui menor afinidade com CO₂-sc, enquanto o líquido iônico (LI2) que possui uma afinidade maior com CO₂-sc forneceu menores excessos enantioméricos e rendimentos. Tal efeito ainda não foi devidamente avaliado.

Através destes testes foi possível observar que os melhores resultados foram obtidos com 2h, na presença de um líquido iônico com pouca afinidade pelo CO₂-sc.

4.2.6. Outros catalisadores

Na Tabela 16 segue o screening realizado com três catalisadores, Prolina-anilina foi testada apenas uma vez devido à quantidade limitada e não apresentou resultados promissores. A prolina perfluorada não foi sintetizada com sucesso e Difenil(pirrolidin-2-il)metanol não foi purificado com sucesso.

Tabela 16 - Resultados obtidos com tiazolidina como catalisador e CO₂-sc como solvente

Catalisador	Rendimento AD%	Tempo/pressão/temperatura	causa
Prolina-anilina	2.8	24h/150bar/40°C	Pouca quantidade e não apresentou resultados promissores
Difenil(pirrolidin-2-il)metanol	-	-	Pouca quantidade, dificuldade de obter o produto puro.
Prolina perfluorada	-	-	Catalisador não foi sintetizado com sucesso

4.3. Estudos de condensação Aldólica utilizando os melhores catalisadores

Os catalisadores que obtiveram melhores resultados anteriormente foram utilizados em novos experimentos exploratórios que utilizavam a ciclohexanona como material de partida, em busca da condição ótima para cada um dos catalisadores em CO₂-sc. Após encontrarmos as melhores condições diferentes cetonas e aldeídos foram testados como materiais de partida. A Tabela 17, a Tabela 18, e a Tabela 19 apresentam para cada catalisador os resultados obtidos de: conversão, rendimento do produto de adição excesso enantiomérico. O Esquema 13 mostra a reação estudada e os catalisadores testados.

1: Prolina; 2: polímero; 3: (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxy)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

Esquema 13 - Reação Aldólica entre ciclohexanona e p- nitrobenzaldeído

4.3.1. L-prolina (1)

Testes iniciais com *L*-prolina foram realizados para comparar avaliar o efeito da substituição de solventes convencionais por CO₂-sc para esta reação aldólica (LUO et al., 2007) e depois comparar com os resultados que seriam gerados da mesma forma como foi feito quando a acetona foi utilizada como material de partida. A temperatura e a pressão foram escolhidas com base na literatura, porém a pressão que utilizamos foi de 150bar. (LIU et al., 2010)

Tabela 17 - Resultados obtidos com prolina como catalisador em CO₂-sc

Entrada	Conversão (%)	Rendimento (%)	e.e. Anti (syn)	Anti/Syn	Aditivo	Tempo/pressão/temperatura
1	16	27,5	95,0(43,8)	79,7/20,3	AcOH	24h/150bar/40°C
2	97	41,3	74,9(3,1)	68,9/31,1	AcOH	6h/150bar/40°C
3	0	0	-	-	-	24h/150bar/40°C
4	86	50,8	92,6(21,0)	70,6/29,4	AcOH	24h/150bar/40°C
5	62,6	22,6	84,0(14,6)	80,2/19,7	Amberlit	24h/150bar/40°C
					ira	

O resultado exposto na Tabela 17, entrada 1 e 4 ficaram abaixo do obtido na literatura, provavelmente pela baixa solubilidade da prolina em CO₂-sc. A proporção entre os isômeros anti e sin foram próximas às da literatura porem o excesso enantiomérico foi maior para o isômero anti e menor para o isômero sin, sendo esse provavelmente um efeito causado pelo solvente. A diminuição do tempo reacional para 6h (entrada 2) provocou um menor excesso enantiomérico.

Sem a presença do ácido acético (entrada 3) a reação simplesmente não ocorreu e o uso de um doador de prótons alternativo na entrada 5 levou a baixos rendimentos e um excesso enantiomérico ligeiramente menor.

Com pontos de comparação bem definidos pode-se testar os outros dois catalisadores.

4.3.2. Polímero (2)

Os experimentos realizados com este catalisador obtiveram resultados superiores aos da prolina.

Tabela 18 - Resultados obtidos com polímero como catalisador em CO₂-SC

Entrada	Conversão (%)	Rendimento (%)	e.e. Anti (syn)	Anti/Syn	Aditivo	Tempo/pressão/temperatura
1	-	18,5	-	-	-	24h/150bar/40°C
2	100	96,8	63		AcOH	24h/150bar/40°C
3	49,3	41,9	83,2(7,3)	83,5/16,4	AcOH	2h/150bar/40°C
4	80	62,6	90,2(17,5)	73,7/26,2	AcOH	6h/150bar/40°C
5	73,3	62,8	97,5(5,7)	80,9/19,1	AcOH	6h/150bar/40°C

Assim como o observado com prolina a ausência de um doador de prótons faz com que o rendimento da reação seja extremamente baixo, mesmo em um meio levemente ácido (pela presença de ácido carbônico formado pelo CO₂). Na presença de ácido acético (entrada 2) foram obtidas altas conversões e rendimentos porem o excesso enantiomérico ficou abaixo do obtido com prolina.

Com a diminuição do tempo para 2h houve uma queda acentuada tanto no rendimento como na conversão, porém um aumento sensível no excesso enantiomérico. Com um tempo reacional de 6 horas (entradas 4 e 5) obteve-se os maiores excessos enantioméricos com rendimentos razoáveis justificando este tempo para este catalisador.

4.3.3. (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico (3)

Os resultados obtidos com (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico estão descritos na Tabela 19.

Tabela 19 - Resultados obtidos com (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico como catalisador em CO₂-sc

Entrada	Conversão (%)	Rendimento (%)	e.e. Anti (syn)	Anti/Syn	Aditivo	Tempo/pressão/temperatura
1	52	27,4	89,2(6,7)	79,4/20,6	AcOH	24h/150bar/40°C
2	65	41,9	84,0(25,6)	86,0/14,0	-	24h/150bar/40°C
3	96	58	88,0(30,6)	89,8/10,1	-	6h/150bar/40°C
4	89,3	52,4	86,2(35,0)	92,2/7,7	-	2h/150bar/40°C
5	86	33	92,8(64,0)	90,0/10,0	DMSO	24h/1bar/25°C
6	82	70,9	91,2(12,6)	80,1/19,9	Amberlit	2h/150bar/40°C

O primeiro teste com este catalisador (entrada 1) forneceu um baixo rendimento, porém um alto excesso enantiomérico. Ao contrario dos outros catalisadores, na ausência de um doador de prótons houve um aumento sensível na conversão e no rendimento, com uma variação pequena no excesso enantiomérico e um aumento na proporção do produto anti em relação ao sin. Com a diminuição do tempo reacional para 6h (entrada 3) novamente observou-se um aumento em todos os parâmetros, já com o tempo reacional de 2 horas (entrada 4) houve apenas uma leve redução nos rendimentos e a maior proporção do isômero anti em relação ao sin justificando assim este como o melhor tempo para este catalisador.

Na entrada 5 a reação foi conduzida em solvente orgânico em temperatura e pressão ambiente. Apesar dos altos excessos enantioméricos o rendimento da reação foi consideravelmente menor e, portanto o CO₂-sc como a melhor alternativa.

Finalmente utilizamos um doador de prótons alternativo ao ácido acético (experimento 6) o que causou um grande aumento no rendimento da reação bem como o maior excesso enantiomérico obtido até então, sendo este o melhor resultado entre todos os catalisadores.

Quadro 2: Condição ótima para reação modelo			
Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Doador de próton	Rendimento
150	40	Amberlit (resina)	70,9%

Após o término dos experimentos acima os catalisadores foram empregados em reações que utilizaram outras cetonas como materiais de partida.

Finalmente o catalisador 2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililo)pirrolidina-2-ácido carboxílico foi testado com outros aldeídos como materiais de partida.

4.3.4. Cetonas alternativas

Nestes experimentos utilizamos a ciclohexanona foi substituída pelas cetonas α -tetralona e ciclopentanona. A Tabela 20 mostra os resultados destes experimentos. Todos os experimentos foram realizados em CO₂-sc a 150 bar e 40°C, o tempo reacional foi variado entre 2 e 24h. Os produtos foram identificados por RMN.

1- α -tetralona e 2- ciclopentanona

Tabela 20 - Resultados obtidos com cetonas alternativas como material de partida

Entrada	Cat.	Cetona	Aditivo	t (h)	Rendimento (%)
1	1	1	AcOH	24	13,5
2		1	-	24	0
3		2	AcOH	24	11,1
4		2	-	24	9,4
5	2	1	AcOH	6	2,7
6		2	AcOH	6	7,3
7		2	AcOH	24	5,8
8	3	1	Resina	2	4,7
9		1	Resina	24	12,2
10		2	Resina	2	76,0

Os experimentos realizados com α -tetralona (entradas 1, 2, 5, 8 e 9), como material de partida apresentaram baixos rendimentos para todos os catalisadores, mesmo maiores tempos reacionais (entrada 9) e a presença de doadores de prótons (entradas 1, 5, 8 e 9) tiveram pouco efeito nos rendimentos.

Os experimentos realizados com ciclopentanona apresentaram baixos rendimentos para os catalisadores 1 e 2 (entradas 3, 4, 6 e 7), mesmo maiores tempos reacionais (entrada 7) não contribuíram para um aumento de rendimento, porém o catalisador 3 (entrada 10) apresentou um alto rendimento para esta cetona como material de partida.

4.3.5. Aldeídos alternativos

Sendo o catalisador que apresentou os melhores resultados em CO₂-SC como solvente o catalisador 3 2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico foi testado com aldeídos alternativos como materiais de partida. Todos os experimentos foram realizados a 150 bar, 40°C em 2 horas, utilizando terc-butildimetilsilil pirrolidina como catalisador e a resina de troca iônica amberlit ira como doador de prótons. Os aldeídos empregados estão representados a seguir.

1- benzaldeído, 2- p-metoxi benzaldeído, 3- p-cloro benzaldeído.

Tabela 21 - Resultados obtidos com aldeídos alternativos como material de partida

Entrada	Aldeído	Rendimento (%)
1	1	22,0
2	2	23,0
3	3	40,3

Todos os aldeídos testados apresentaram rendimentos menores que o p-nitro benzaldeído, tal resultados era esperado visto que o grupo nitro é um forte grupo retirador o que favorece a reação. Pode-se observar que a presença de um grupo doador no aldeído **2** não prejudica a reação como era de se esperar e seu rendimento foi similar ao obtido com o aldeído **1** que não possui nenhum substituinte em sua estrutura. O aldeído **3** possui um grupo retirador fraco e apresentou um rendimento mais baixo do que o obtido com o p-nitro benzaldeído, porém ligeiramente mais elevado do que os outros dois aldeídos.

4.4. Estudos complementares de comportamento de fases

O comportamento de fases tem um papel fundamental para a reatividade em CO₂-sc. Para estes estudos de fase foram escolhidos os materiais de partida catalisadores e produtos utilizados para reações de condensação aldólica realizadas utilizando-se CO₂-SC como solvente (Esquema 14).

Experimentos de equilíbrio de fase foram conduzidos empregando o método sintético estático em uma célula de alta pressão e volume variável (ESMELINDRO et al., 2008).

Inicialmente começamos com sistemas binários compostos de CO₂ + p-nitro benzaldeído, CO₂ + produto da reação e CO₂ + Catalisador. Após estes estudos passou-se para sistemas ternários, ou seja, compostos de CO₂ + acetona + componente a ser estudado, os resultados encontram-se nas tabelas e gráficos abaixo.

Esquema 14 - Reação de Condensação Aldólica

4.4.1. Sistema binário CO₂ + p-nitro benzaldeído

O sistema p-nitro benzaldeído + CO₂ foi o primeiro sistema binário a ser testado.

Para concentrações de p-nitro acima de 3% em massa não houve solubilização total do soluto. Com 1,5% em massa e em concentrações mais baixas, porém, houve solubilização total do soluto. A transição observada para este sistema foi de líquido para sólido (precipitação). A Tabela 22 mostra em quais pressões ocorreu tal transição para cada temperatura em uma dada concentração. A única exceção ocorreu na concentração de 0,3% em massa.

Tabela 22 – Comportamento de fase do P-nitro benzaldeído

T(°C)	P(bar)	Tipo de transição	T(°C)	P(bar)	Tipo de transição
C= 5.0%			C= 3.0%		
30	-	solução saturada	30	-	solução saturada
40	-	solução saturada	40	-	solução saturada
50	-	solução saturada	50	-	solução saturada
C= 1.5%			C= 1.2%		
30	207	Precipitação	30	151,7	Precipitação
35	198	Precipitação	35	142,4	Precipitação
40	175,9	Precipitação	40	139,1	Precipitação
45	167,3	Precipitação	45	140,9	Precipitação
50	159,3	Precipitação	50	139,8	Precipitação
C= 0.9%			C= 0.6%		
30	109,4	Precipitação	30	78,9	Precipitação
35	110,7	Precipitação	35	79,4	Precipitação
40	114,6	Precipitação	40	85,3	Precipitação
45	118,2	Precipitação	45	95,9	Precipitação
50	122,9	Precipitação	50	109,2	Precipitação
C= 0.3%					
30	63,4	bolha			
35	mistura homogênea	-			
40	mistura homogênea	-			
45	mistura homogênea	-			
50	mistura homogênea	-			

Com concentração de 1,5% em massa quanto menor a temperatura, maior a pressão em que ocorreu a transição de fase, a 50 °C a precipitação ocorreu em média a 159 bar, a 30 °C este valor foi de 207 bar. Com a concentração de 1,2% a temperatura teve uma influencia pequena no sistema, com a transição de fase ocorrendo em pressões muito similares, sendo ligeiramente mais alta a 30 °C.

Em concentrações ainda mais baixas, 0,9 e 0,6%; houve a inversão do comportamento do sistema, quanto menor a temperatura, menor também era a pressão em que ocorria a transição. Em 0,3% não houve transição de fase e o sistema permaneceu homogêneo para todo o intervalo de pressão estudado exceto a 30 °C onde ocorreu uma transição líquido-gás com formação de bolhas a 63,4 bar.

A Figura 38 e a Figura 39 compilam estes resultados.

Figura 38 - Gráfico de pressão por temperatura, a serie5 se refere a experimentos de validação, realizados a pressões fixas e temperaturas variáveis.

Figura 39 - Gráfico de pressão por composição

Através destes gráficos é possível observar a mudança de comportamento do p-nitro benzaldeído à medida que sua concentração no CO_2 diminui. Este comportamento pode ser entendido como resultado de dois efeitos opostos. O primeiro provoca uma queda na pressão de transição com o aumento da temperatura e é consequência das interações energéticas entre o solvente e o soluto. O segundo é causado pela diferença no coeficiente de expansão térmica entre o soluto e o solvente, este comportamento é comumente observado em sistemas que possuem grande diferença em peso molecular. (ESMELINDRO et al., 2008) Com a diminuição da concentração do soluto há mudança também em qual dos efeitos é predominante.

4.4.2. Produtos de adição e eliminação (1) e (2)

Ambos os produtos da reação aldólica foram testados de maneira similar ao p-nitro benzaldeído, porém ao contrário do reagente ambos se mostraram totalmente insolúveis em CO₂.

Tabela 23 – Comportamento de fase do Produto (1)

T(°C)	P(bar)	Tipo de transição	T(°C)	P(bar)	Tipo de transição
C= 0.6%			C= 0.3%		
30	-	solução saturada	30	-	solução saturada
35	-	solução saturada	35	-	solução saturada
40	-	solução saturada	40	-	solução saturada
45	-	solução saturada	45	-	solução saturada
50	-	solução saturada	50	-	solução saturada

Tabela 24 – Comportamento de fase do Produto (2)

T(°C)	P(bar)	Tipo de transição
C= 0.3%		
30	-	solução saturada
35	-	solução saturada
40	-	solução saturada
45	-	solução saturada
50	-	solução saturada

Estes testes comprovam que à medida que a reação prossegue os produtos, devido a sua insolubilidade, precipitam-se e assim separam-se do CO₂. Estes resultados são extremamente positivos, pois abrem a possibilidades para a recuperação dos produtos sem a necessidade dos procedimentos normais de purificação.

4.4.3. Avaliação do comportamento de fase dos Catalisadores

Os catalisadores prolina (1) e t-butil dimetil silil pirrolidina (2) foram testados.

Catalisadores testados

Os catalisadores foram testados individualmente da mesma forma que os componentes anteriores e apresentaram resultados distintos. Estes resultados estão descritos na Tabela 25 e na Tabela 26.

Tabela 25 - Comportamento de fase do Catalisador (1)

T(°C)	P(bar)	Tipo de transição
C= 0.15%		
30	-	solução saturada
35	-	solução saturada
40	-	solução saturada
45	-	solução saturada
50	-	solução saturada

Tabela 26 – Comportamento de fase do Catalisador (2)

T(°C)	P(bar)	Tipo de transição	T(°C)	P(bar)	Tipo de transição
C= 0.15%			C= 0.3%		
30	-	mistura homogênea	30	-	mistura homogênea
35	-	mistura homogênea	35	-	mistura homogênea
40	-	mistura homogênea	40	-	mistura homogênea
45	-	mistura homogênea	45	-	mistura homogênea
50	-	mistura homogênea	50	-	mistura homogênea

A prolina (catalisador 1) não apresentou solubilidade em CO₂ em nenhuma das temperaturas e pressões testadas. Sua baixa solubilidade justifica o porquê reações aldólicas catalisadas por ela em CO₂-sc tendem a ter baixos rendimentos. O catalisador 2 porém apresentou grande solubilidade em CO₂, formando uma solução homogênea em todas as faixas de temperatura e pressão testadas e em todas as concentrações. Estes resultados são indícios do porque este catalisador apresenta rendimentos melhores que os obtidos com prolina.

4.4.4. Sistema Ternário Acetona + p-nitro + CO₂

Após o término dos experimentos com sistemas binários, passou-se para o sistema de 3 componentes, realizando medidas de fase para p-nitro benzaldeído e acetona, ambos materiais de partida para a reação aldólica, em CO₂. Como a reação não ocorre sem a presença de um catalisador, não houve a necessidade de se preocupar com este tipo de interferência e assim sendo estes experimentos demonstraram como a presença de acetona afeta a solubilidade de outros componentes.

A Tabela 27, a Tabela 28 e a Tabela 29 mostram os resultados obtidos para estudos de fase com quantidades crescentes de acetona, sendo as concentrações descritas na tabela referentes à massa da mistura, acetona + p-nitro em CO₂.

Com o mesmo número de mols de acetona e p-nitro benzaldeído nota-se uma leve mudança no comportamento da mistura. Ainda não ocorre solubilização total da mistura quando sua concentração esta acima de 3% em massa nas faixas de temperatura e pressão estudadas. Com 1,5% há novamente uma mistura homogênea, porem a mistura não apresenta mais uma diminuição nas pressões de transição de fase com o aumento da temperatura como visto anteriormente no sistema binário. Neste caso há um leve aumento da pressão em que há a separação de fases com o aumento da temperatura, este comportamento vai se tornando mais proeminente conforme se diminui a concentração, a Figura 40 e a Figura 41 reúnem os dados mostrados nesta tabela.

Tabela 27 – Comportamento de fase do P-nitro benzaldeido+ acetona (1/1)

T(°C)	P(bar)	Tipo de transição	T(°C)	P(bar)	Tipo de transição
C= 5.0%			C= 3.0%		
30	-	solução saturada	30	-	solução saturada
35	-	solução saturada	35	-	solução saturada
40	-	solução saturada	40	-	solução saturada
45	-	solução saturada	45	-	solução saturada
50	-	solução saturada	50	-	solução saturada
C= 1.5%			C= 1.2%		
30	119,7	Precipitação	30	88,65	Precipitação
35	119,6	Precipitação	35	93,85	Precipitação
40	119,4	Precipitação	40	101,15	Precipitação
45	123,2	Precipitação	45	109,3	Precipitação
50	131,05	Precipitação	50	117	Precipitação
C= 0.9%			C= 0.6%		
30	76,05	Precipitação	30	67,3	Precipitação
35	86,15	Precipitação	35	75,8	Precipitação
40	91,75	Precipitação	40	84,05	Precipitação
45	100,5	Precipitação	45	97,9	Precipitação
50	110,55	Precipitação	50	106,35	Precipitação
C= 0.3%					
30	61,05	bolha			
35	-	mistura homogênea			
40	-	mistura homogênea			
45	-	mistura homogênea			
50	-	mistura homogênea

Figura 40 - Gráfico de pressão por temperatura

Figura 41 - Gráfico de pressão por composição

Com o término destes experimentos um novo teste foi realizado, desta vez com um leve excesso de acetona, a Tabela 28 sumariza estes resultados.

Tabela 28 - Comportamento de fase do P-nitro benzaldeído+ acetona (1/5)

T(°C)	P(bar)	Tipo de transição	T(°C)	P(bar)	Tipo de transição
C= 5.0%			C= 3.0%		
30	116,95	Precipitação	30	80,2	Precipitação
35	116,95	Precipitação	35	87,05	Precipitação
40	114,55	Precipitação	40	93,9	Precipitação
45	114,05	Precipitação	45	100,05	Precipitação
50	120,15	Precipitação	50	109,4	Precipitação
C= 1.5%			C= 1.2%		
30	65,05	Precipitação	30	64,4	Precipitação
35	75,15	Precipitação	35	70,8	Precipitação
40	85,6	Precipitação	40	82,8	Precipitação
45	94,9	Precipitação	45	91,65	Precipitação
50	105,15	Precipitação	50	102,25	Precipitação
C= 0.9%			C= 0.6%		
30	62,7	Precipitação	30	61	Precipitação
35	69,6	Precipitação	35	63,65	Precipitação
40	79,2	Precipitação	40	72,55	Precipitação
45	88,85	Precipitação	45	82,2	Precipitação
50	95,6	Precipitação	50	91,45	Precipitação
C= 0.3%					
30	59	bolha			
35	-	mistura			
40	-	homogênea			
45	-	mistura			
50	-	homogênea			

Com o aumento da concentração de acetona houve uma grande queda nas pressões de transição, nesta composição foi possível conseguir uma mistura homogênea em concentrações mais elevadas (3% e 5%). Em concentrações de 5% há pouca variação nas pressões de transição com pouquíssima influencia da temperatura, este comportamento começa a mudar em concentrações menores, com a queda da temperatura também há a queda das pressões em que ocorre a transição de fases.

A Figura 42 e a Figura 43 representam estes resultados:

Figura 42 - Gráfico de pressão por temperatura

Figura 43 - Gráfico de pressão por composição

Após estes experimentos uma ultima série de testes foi realizada empregando um grande excesso de acetona.

Os resultados destes experimentos estão resumidos na Tabela 29.

Tabela 29 - Comportamento de fase do P-nitro benzaldeído+ acetona (1/10)

T(°C)	P(bar)	Tipo de transição	T(°C)	P(bar)	Tipo de transição
C= 5.0%			C= 3.0%		
30	54,1; 58,55	Precipitação, bolha	30	59,1	Precipitação, bolha
35	59,0; 65,95	Precipitação, bolha	35	65,95	Precipitação, bolha
40	73,75; 70,95	Precipitação, bolha	40	74,5	Precipitação
45	79,45; 74,3	Precipitação, orvalho	45	82,35	Precipitação
50	94,1; 81,0	Precipitação, orvalho	50	-	Mistura homogênea
C= 1.5%			C= 1.2%		
30	61,25	Bolha	30	63	Bolha
35	67,45	Precipitação, bolha	35	66	Bolha
40	76,55	Precipitação	40	74,5	Precipitação
45	85,2	Precipitação	45	83,75	Precipitação
50	94,9	Precipitação	50	94,45	Precipitação
C= 0.9%			C= 0.6%		
30	61,25	Bolha	30	61,35	Bolha
35	68,25	Nevoa	35	63,85	Precipitação
40	65,6	Precipitação	40	74,8	Precipitação
45	-	mistura homogênea	45	81,05	Precipitação
50	-	mistura homogênea	50	88	Precipitação
C= 0.3%					
30	61,25	bolha			
35	-	mistura homogênea			
40	-	mistura homogênea			
45	-	mistura homogênea			
50	-	mistura homogênea			

Com 10 mols de acetona para cada mol de p-nitro benzaldeído houve uma grande queda nas pressões de transição. Para esta mistura também foram observados outros tipos de transição além da precipitação.

Com 5% em massa, a mistura apresentou pressões de transição menores e mais de um tipo de transição de fase, a 45 e 50 °C houve a separação líquido-gás da acetona da mistura reacional (ponto de orvalho), em uma pressão diferente da qual houve a precipitação do p-nitro. Abaixo desta temperatura houve além da precipitação do p-nitro pontos de bolha que costumeiramente ocorriam apenas em concentrações mais baixas.

Esta proporção aldeído/acetona foi a que demonstrou resultados mais variáveis em relação ao tipo de transição de fase, porém seu comportamento geral seguiu o que era esperado, com transições de fase ocorrendo em pressões mais baixas com a diminuição da temperatura. A Figura 44 traz os pontos em que houve precipitação do p-nitro benzaldeído.

Figura 44 - Gráfico de pressão por temperatura

Finalmente para uma comparação entes estes resultados foi traçado um ultimo gráfico (Figura 45) comparando como diferentes concentrações de acetona em pontos com massas próximas de p-nitro benzaldeido afetam os pontos de transição de fase.

Figura 45 - Gráfico de pressão por temperatura

Apesar de massas diferentes, elas estão razoavelmente próximas uma da outra e podemos observar uma clara tendência de queda nas pressões de transição à medida que se aumenta a concentração de acetona presentes no sistema.

4.4.5. Sistema Ternário Acetona + produto de adição + CO₂

Nestes experimentos o produto de adição foi testado em conjunto com acetona e CO₂, apesar de sua insolubilidade a presença de acetona, na qual este produto é altamente solúvel, no sistema pudesse ser capaz de torna-lo homogêneo, a Tabela 30 mostra os resultados obtidos:

Tabela 30 - Comportamento de fase do Produto de adição+ acetona (1/5)

T(°C)	P(bar)	Tipo de transição	T(°C)	P(bar)	Tipo de transição
C= 1.5%			C= 1.2%		
30	-	Solução saturada	30	-	Solução saturada
35	-	Solução saturada	35	-	Solução saturada
40	-	Solução saturada	40	-	Solução saturada
45	-	Solução saturada	45	-	Solução saturada
50	-	Solução saturada	50	-	Solução saturada
C= 0.9%			C= 0.6%		
30	-	Solução saturada	30	-	Solução saturada
35	-	Solução saturada	35	-	Solução saturada
40	-	Solução saturada	40	-	Solução saturada
45	-	Solução saturada	45	-	Solução saturada
50	-	Solução saturada	50	-	Solução saturada
C= 0.3%					
30	-	Solução saturada			
35	-	Solução saturada			
40	-	Solução saturada			
45	-	Solução saturada			
50	-	Solução saturada			

Os resultados demonstram que mesmo com a presença de acetona o produto de adição continua sendo insolúvel em CO₂.

Com isso pode-se concluir que a reação aldólica em CO₂ utilizando terc-butil dimetil silil pirrolidina como catalisador ocorrem em uma fase única e que à medida que os produtos vão sendo gerados há uma separação de fases devido à insolubilidade dos mesmos e que os rendimentos inferiores da reação quando prolina foi utilizada como catalisador se devem à sua baixa solubilidade em CO₂.

4.5. Adição de Michael

Para os experimentos de adição de Michael o malonato de etila foi escolhido como doador, como aceptores foram escolhidos diferentes estruturas de α , β insaturados.

Inicialmente os aceptores de Michael foram sintetizados com base na literatura(YUAN; GAO; HAN, 2011).

Após a síntese dos aceptores, a reação de Michael foi realizada em solventes convencionais, também com base na literatura (WEIZMANN; BERGMANN; SULZBACHER, 1950). Os produtos obtidos foram utilizados como padrão para as reações em CO₂-sc.

Dados literários sugerem que esta reação tri componente pode ser feita em uma única etapa(BETANCORT et al., 2001). Foram realizados alguns testes, sem sucesso, em CO₂-SC, o esquema Esquema 15 ilustra a reação testada.

Esquema 15 - Adição de Michael entre malonato de etila, acetona e benzaldeído.

O Esquema 16 contem todas as cetonas testadas em busca de reações promissoras em CO₂-sc, bem como os aceptores de Michael alfa beta insaturados como material de partida (tornando assim desnecessária a adição de benzaldeído).

Esquema 16 - 1- acetona, 2-benzaldeído, 3- acetofenona e 4- (E) chalcona

O Esquema 17 contém os catalisadores empregados

Esquema 17 - 1- prolina, 22S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico e 3- (S)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)pirrolidina.

Após a síntese dos padrões em solvente convencional foram realizados diversos testes em CO₂ –SC utilizando malonato de etila como doador de Michael e variando a cetona empregada na formação do aceptor, a Tabela 31 sumariza os testes realizados bem como seus resultados.

Todas as reações foram realizadas durante 24 horas a pressão de 150 bar e temperatura constante, quando as cetonas 1 e 2 foram empregadas como material de partida utilizou-se também benzaldeído (Tabela 31).

Primeiramente testou-se se a reação poderia ser feita em apenas uma etapa, nos experimentos de 1 a 8 variou-se a cetona empregada como material de partida, a temperatura, o catalisador utilizado e a presença ou ausência de um doador de prótons porém nenhum dos parâmetros testados apresentou a formação do produto esperado.

Nos experimentos 9 e 10 foram utilizados produtos alfa beta insaturados da condensação aldólica entre as cetonas testadas e o benzaldeído, na esperança de que a remoção desta etapa da reação favorecesse a formação do produto, porem novamente nenhum produto foi formado, por fim sintetizou-se um novo catalisador que foi usado no experimento 11, este porem também não apresentou nenhum resultado positivo.

O Catalisador 2 também não apresentou resultados em solventes orgânicos convencionais (experimento 3).

Em vista destes resultados os testes com adição de Michael em CO₂- SC foram descontinuados.

Tabela 31 - Adição de Michael em CO₂- SC

Entrada	Cetona	Temperatura	Catalisador	Ac. Acético	Rendimento
1	1	40°C	1	Não	0%
2	1	40°C	2	Não	0%
3	1	Ambiente (dmso)	2	Não	0%
4	1	50°C	1	Sim	0%
5	1	50°C	2	Sim	1%
6	2	50°C	1	Sim	0%
7	1	50°C	2	Sim	0%
8	2	50°C	2	Sim	0%
9	4	40°C	2	Não	0%
10	3	40°C	2	Não	0%
11	1	40°C	3	Não	0%

5 Conclusões

A otimização da reação de Morita Baylis-Hillman com acrilato de metila e *p*-nitro benzaldeído em CO₂-sc foi realizada com sucesso. Observou-se que a temperatura é o fator mais importante, sendo as melhores conversões obtidas na seguinte condição: 80°C e 110bar. A presença de um doador de prótons aumenta grandemente a conversão, porém seus efeitos dependem da pressão a qual o sistema está submetido.

O emprego de líquidos iônicos mostrou alguns resultados promissores. Porém, nas condições em que foram obtidos os melhores resultados, o emprego de líquido iônico prejudicou o rendimento e assim não se fez uso dos mesmos em experimentos futuros.

Utilizou-se a análise por superfície de resposta, a fim de se compreender o comportamento de cada uma das variáveis testadas. Dessa forma, foi possível avaliar como elas afetam o sistema individualmente e interagindo entre si. Assim, foi possível encontrar a condição ótima para a reação testada.

As condições ótimas não se mostraram apropriadas para outros materiais de partida. Foram obtidos adutos, para todos os catalisadores testados, usando 3-metil-butanal, metil-vinil-cetona, ciclohexenona e sulfonato. Os demais materiais de partida não geraram os adutos esperados.

Porém, muitas perguntas ainda precisam ser respondidas, entre elas as diferenças observadas entre conversões e rendimentos, as interações dos materiais de partida com o CO₂ e como estas interações afetam ou não a formação do produto e o rendimento da reação. Isso será feito na próxima etapa deste trabalho.

(2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico foi o catalisador com melhores resultados.

Menores tempos reacionais e a presença de líquido iônico geraram os maiores rendimentos, conversões e excessos enantioméricos.

Este catalisador gerou bons resultados tanto em solvente orgânico como em CO₂-sc.

Outros catalisadores testados não apresentaram desempenhos tão promissores, algumas vezes por sua solubilidade outras por problemas em sua reatividade.

Para as reações de condensação aldólica 2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico foi o catalisador com melhores resultados no menor tempo.

Menores tempos reacionais e a presença de resina de troca iônica geraram os maiores rendimentos, conversões e excessos enantioméricos para este catalisador.

O polímero apresentou bons resultados em seis horas e na presença de ácido acético com bons rendimentos, conversões e excessos enantioméricos.

Todos os testes realizados com materiais de partida alternativos apresentaram resultados inferiores, porém 2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico ainda assim apresentou os melhores resultados.

Através dos estudos de fase foi possível mapear o comportamento de reagentes e produtos da reação de condensação aldólica.

Foi possível constatar que os melhores resultados obtidos foram obtidos quando a reação ocorria em uma única fase.

Foi possível também constatar que ambos os produtos são insolúveis em CO₂, gerando assim uma segunda fase na medida em que a reação avança.

Os testes com adições de Michael não foram bem sucedidos, nenhum produto foi gerado em CO₂ e o estudo da reação foi descontinuado.

6 Referências Bibliográficas

- BANDAIPHET, C.; KENNEDY, J. F. Organic Chemistry Principles and Industrial Practice, Mark M. Green, Harold A. Wittcoff. Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2003), ISBN: 3-527-30289-1. **Carbohydrate Polymers**, v. 67, n. 2, p. 265-266, 2007.
- BASAVAIAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent Advances in the Baylis–Hillman Reaction and Applications. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 3, p. 811-892, 2003.
- BASAVAIAH, D.; REDDY, B. S.; BADSARA, S. S. Recent Contributions from the Baylis–Hillman Reaction to Organic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 9, p. 5447-5674, 2010.
- BAYLIS, A.; HILLMAN, M. German Patent 2155113, 1972. In: Chem. Abstr, 1972. 34174q
- BECKMAN, E. J. Supercritical and near-critical CO₂ in green chemical synthesis and processing. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 28, n. 2-3, p. 121-191, 2004.
- BENNETT, G. F. Hazardous Materials Desk Reference, Sixth Edition, Richard J. Lewis Sr. (Ed.). John Wiley & Sons, Hoboken, NJ (2008), ISBN: 978-0-470-18024-2. **Journal of Hazardous materials**, v. 163, n. 2–3, p. 1414, 2009.
- BETANCORT, J. M.; SAKTHIVEL, K.; THAYUMANAVAN, R.; BARBAS III, C. F. Catalytic enantioselective direct Michael additions of ketones to alkylidene malonates. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 27, p. 4441-4444, 2001.
- BHASKAR KANTH, J. V.; PERIASAMY, M. Convenient method for the synthesis of chiral α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol. **Tetrahedron**, v. 49, n. 23, p. 5127-5132, 1993.
- CHANDRASEKHAR, S.; JOHNY, K.; REDDY, C. R. Proline–threonine dipeptide as an organocatalyst for the direct asymmetric aldol reaction. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, n. 15, p. 1742-1745, 2009.
- CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J. **Handbook of green chemistry and technology**. Oxford [England] ; Malden, MA: Blackwell Science, 2002. xx, 540 p. p.
- CLAYDEN, G.; WARREN, W.; GREEVES, N.; WOTHERS, P. „Organic Chemistry “, 2001: Oxford University Press.
- COELHO, F.; ALMEIDA, W. P. Reação de Baylis-Hillman: uma estratégia para a preparação de intermediários multifuncionalizados para síntese orgânica. **Química Nova**, v. 23, n., p. 98-101, 2000.
- COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS, N.; FLEMING, I.; EDS, N. **Pergamon: New York**, v. V, n. null, p. 1, 1991.
- CORAZZA, M. L.; CARDOZO-FILHO, L.; ANTUNES, O. A. C.; DARIVA, C. Phase Behavior of the Reaction Medium of Limonene Oxidation in Supercritical Carbon Dioxide. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 42, n. 13, p. 3150-3155, 2003.

DE SOUZA, R. O. M. A.; PEREIRA, V. L. P.; ESTEVES, P. M.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. The Morita-Baylis-Hillman reaction in aqueous-organic solvent system. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 41, p. 5902-5905, 2008.

DESIMONE, J. M.; GUAN, Z.; ELSBERND, C. S. Synthesis of Fluoropolymers in Supercritical Carbon Dioxide. **Science**, v. 257, n. 5072, p. 945-947, 1992.

DIETER, R. K.; TOKLES, M. Asymmetric induction in the conjugate addition reactions of chiral organo(hetero)cuprates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 7, p. 2040-2046, 1987.

ESMELINDRO, M. C.; ANTUNES, O. A. C.; FRANCESCHI, E.; BORGES, G. R.; CORAZZA, M. L.; OLIVEIRA, J. V.; LINHARES, W.; DARIVA, C. Phase Behavior of the Reactant and Products of Cyclohexane Oxidation in Compressed CO₂. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 53, n. 9, p. 2050-2055, 2008.

FACHE, F.; PIVA, O. Synthesis and applications of the first polyfluorous proline derivative. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 1, p. 139-143, 2003.

GARIANI, R. A.; LUENGO, F. A. G.; VALE, L. A. S.; BAZITO, R. C.; COMASSETO, J. V. Enzymatic kinetic resolution of organochalcogenides in supercritical CO₂. **Tetrahedron**, v. 52, n., p. 3336-3338, 2011.

GIACALONE, F.; GRUTTADAURIA, M.; AGRIGENTO, P.; NOTO, R. Low-loading asymmetric organocatalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 6, p. 2406-2447, 2012.

GIDDINGS, J. C.; CZUBRYT, J. J.; MYERS, M. N. Solubility phenomena in dense carbon dioxide gas in the range 270-1900 atmospheres. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 74, n. 24, p. 4260-4266, 1970.

KAUPP, G.; SCHMEYERS, J.; BOY, J. Quantitative Solid-State Reactions of Amines with Carbonyl Compounds and Isothiocyanates. **Tetrahedron**, v. 56, n. 36, p. 6899-6911, 2000.

KENDALL, J. L.; CANELAS, D. A.; YOUNG, J. L.; DESIMONE, J. M. Polymerizations in supercritical carbon dioxide. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 2, p. 543-563, 1999.

KRAUSE, N.; HOFFMANN-RÖDER, A. Recent Advances in Catalytic Enantioselective Michael Additions. **Synthesis**, v. 2001, n. 02, p. 0171-0196, 2001.

LEMMON, E. W.; MCLINDEN, M. O.; FRIEND, D. G. Thermophysical Properties of Fluid Systems . In: LINSTROM, P. J. MALLARD, W. G. (Ed.). **NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69** (<http://webbook.nist.gov/>). Gaithersburg, MD: National Institute of Standards and Technology, 2003. cap.

LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 10, p. 2395-2396, 2000.

LIU, L.; LIU, Z.-T.; LIU, Z.-W.; XUE, D. L-Proline catalyzed aldol reactions between acetone and aldehydes in supercritical fluids: An environmentally friendly reaction procedure. **SCIENCE CHINA Chemistry**, v. 53, n. 7, p. 1586-1591, 2010.

- LUO, S.; XU, H.; LI, J.; ZHANG, L.; MI, X.; ZHENG, X.; CHENG, J.-P. Facile evolution of asymmetric organocatalysts in water assisted by surfactant Brønsted acids. **Tetrahedron**, v. 63, n. 46, p. 11307-11314, 2007.
- MARQUES-LOPEZ, E.; HERRERA, R. P.; CHRISTMANN, M. Asymmetric organocatalysis in total synthesis - a trial by fire. **Natural Product Reports**, v. 27, n. 8, p. 1138-1167, 2010.
- MESTRES, R. A green look at the aldol reaction. **Green Chemistry**, v. 6, n. 12, p. 583-603, 2004.
- MICHELS, A.; BLAISSE, B.; MICHELS, C. The Isotherms of CO₂ in the Neighbourhood of the Critical Point and Round the Coexistence Line. **Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences**, v. 160, n. 902, p. 358-375, 1937.
- OPALKA, S. M.; STEINBACHER, J. L.; LAMBIRIS, B. A.; MCQUADE, D. T. Thiourea/Proline Derivative-Catalyzed Synthesis of Tetrahydrofuran Derivatives: A Mechanistic View. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 16, p. 6503-6517, 2011.
- PALAKODATY, S.; YORK, P. Phase Behavioral Effects on Particle Formation Processes Using Supercritical Fluids. **Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 7, p. 976-985, 1999.
- POON, T.; MUNDY, B. P.; SHATTUCK, T. W. The Michael Reaction. **Journal of Chemical Education**, v. 79, n. 2, p. 264, 2002.
- RAJ, M.; SINGH, V. K. Organocatalytic reactions in water. **Chemical Communications**, v., n. 44, p. 6687-6703, 2009.
- RAVEENDRAN, P.; IKUSHIMA, Y.; WALLEN, S. L. Polar Attributes of Supercritical Carbon Dioxide. **Accounts of Chemical Research**, v. 38, n. 6, p. 478-485, 2005.
- RAYNER, C. M. The Potential of Carbon Dioxide in Synthetic Organic Chemistry. **Organic Process Research & Development**, v. 11, n. 1, p. 121-132, 2006.
- RISEN, W. M. Principles of Polymer Systems By Ferdinand Rodriguez (Cornell University). Taylor and Francis: Washington, DC, 1996. xiv + 732 pp. ISBN 1-56032-325-6. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 46, p. 11356-11356, 1997.
- SAIKIA, M.; SARMA, J. C. Baylis–Hillman reaction under solvent-free conditions — Remarkable rate acceleration and yield enhancement. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 88, n. 12, p. 1271-1276, 2010.
- SAKTHIVEL, K.; NOTZ, W.; BUI, T.; BARBAS, C. F. Amino Acid Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions: A Bioorganic Approach to Catalytic Asymmetric Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 22, p. 5260-5267, 2001.
- SANTOS, L. S.; PAVAM, C. H.; ALMEIDA, W. P.; COELHO, F.; EBERLIN, M. N. Probing the Mechanism of the Baylis–Hillman Reaction by Electrospray Ionization Mass and Tandem Mass Spectrometry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 33, p. 4330-4333, 2004.

SPAN, R.; WAGNER, W. A New Equation of State for Carbon Dioxide Covering the Fluid Region from the Triple-Point Temperature to 1100K at Pressures up to 800 Mpa. **Journal of Physical and Chemical Reference Data**, v. 25, n. 6, p. 1509-1596 1996.

SUNDBERG, F. A. C. R. J. **Advanced Organic Chemistry: Reactions and synthesis**. 1977.

TSANG, C. Y.; STREET, W. B. Phase equilibria in the H₂/CO₂ system at temperatures from 220 to 290 K and pressures to 172 MPa. **Chemical Engineering Science**, v. 36, n. 6, p. 993-1000, 1981.

WEIZMANN, C. H.; BERGMANN, E.; SULZBACHER, M. THE USE, FOR CONDENSATION REACTIONS, OF POTASSIUM HYDROXIDE IN SOLVENTS OF THE ACETAL TYPE. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 15, n. 5, p. 918-929, 1950.

WELTON, T. Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 8, p. 2071-2083, 1999.

XU, J.; FU, X.; WU, C.; HU, X. Simple, inexpensive, and facile L-prolinamide used as a recyclable organocatalyst for highly efficient large-scale asymmetric direct aldol reactions. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 22, n. 8, p. 840-850, 2011.

YUAN, F.-Q.; GAO, L.-X.; HAN, F.-S. PdCl₂-catalyzed efficient allylation and benzylation of heteroarenes under ligand, base/acid, and additive-free conditions. **Chemical Communications**, v. 47, n. 18, p. 5289-5291, 2011.

7 Espectros seleccionados

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

10/08/2011 12:06:36

Acquisition Time (sec)	7.9299	Comment	MBHC	Date	07 Aug 2011 09:28:48	Date Stamp	07 Aug 2011 09:28:48
File Name	C:\Users\Tecnico\Desktop\MBHC\1\fid	Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	17
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	Administrator	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	4132.23	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1235.8855	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	4132.11	Temperature (degree C)	27.000

Figura 46 - RMN ¹H (200MHz) do Aduto de Baylis-Hillman.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 3.78 (s, 3H); 5.67 (s, 1H); 5.92 (t, J= 2Hz, 1H); 6.44 (t, J= 2Hz 1H); 7.61 (m, 2H); 8.24 (m, 2H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

10/08/2011 12:10:11

Acquisition Time (sec)	2.7263	Comment	MBHC	Date	07 Aug 2011 09:52:16	Date Stamp	07 Aug 2011 09:52:16
File Name	C:\Users\Tecnico\Desktop\MBHC2\fid	Frequency (MHz)	50.32	Nucleus	13C	Number of Transients	756
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	Administrator	Points Count	32768
Receiver Gain	18.00	SW(cyclical) (Hz)	12019.23	Solvent	CHLOROFORM-d	Pulse Sequence	zgpg30
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	12018.86	Temperature (degree C)	27.000	Spectrum Offset (Hz)	5031.7998

Figura 47 - RMN ¹³C (50MHz) do Aduto de Baylis-Hillman.

¹³C NMR: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 52.3, 72.8, 76.4, 77.0, 77.7, 123.7, 127.4, 141.0, 148.6, 166.4.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

06/09/2012 14:15:08

Acquisition Time (sec)	6.9460	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Nov 7 2011
Date Stamp	Nov 7 2011	File Name	H:\Doutorado\RMN\Aldol\aldol padrão 2\fid	Frequency (MHz)	199.97
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	22224
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	13.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1448.1353	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Figura 48 - RMN 1H (200MHz) produto de adição.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 2.23(s, 3H); 2.86 (d, J = 6 Hz, 2H); 3.72 (s, 1H); 5.27 (t, J = 6Hz, 1H); 7.54 (m, 2H); 8.2 (m, 2H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

06/09/2012 14:51:22

Figura 49 - RMN ¹H (200MHz) produto de eliminação .

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2.43 (s, 3H); 6.82 (d, J=16 Hz, 1H); 7.54 (d, J=16 Hz, 1H); 7.7 (m, 2H); 8.27 (m, 2H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

07/09/2012 12:40:21

Acquisition Time (sec)	10.9183	Comment	AMOSTRA SEM NOME 08_12_2011	Date	09 Dec 2011 09:22:40
Date Stamp	09 Dec 2011 09:22:40			File Name	H:\Doutorado\RMN\Aldol\AMOSTRA SEM NOME 08_12_2011\1fid
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Original Points Count	32768	Owner	Administrator	Points Count	32768
Receiver Gain	203.00	SW (cycles)	3001.20	Solvent	DEUTERIUM OXIDE
Spectrum Offset (Hz)	1400.9105	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3001.11
				Temperature (degree C)	27.000

No.	(ppm)	Annotation	Layer No.	Created By	Created At	Modified By	Modified At
1	[4.70 ... 4.78]	Water	1	PG. Bazito	qui 08/12/2011 10:30:47		

Figura 50 - RMN ¹H (200MHz) Tiazolidina.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2.31 (dd, J=6Hz, 2H); 4.29 (q, J=10 Hz, 2H); 4.61 (dd, J=6 Hz, 1H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

07/09/2012 12:55:42

Acquisition Time (sec)	0.6816	Comment	AMOSTRA SEM NOME 08_12_2011	Date	09 Dec 2011 09:52:32
Date Stamp	09 Dec 2011 09:52:32	Nucleus	13C	File Name	H:\Doutorado\IRMN\Aldol\AMOSTRA SEM NOME 08_12_2011\2.fid
Frequency (MHz)	50.32	Owner	Administrator	Number of Transients	3201
Original Points Count	8192	SW (cyclical) (Hz)	12019.23	Points Count	8192
Receiver Gain	20.20	Spectrum Type	STANDARD	Solvent	DEUTERIUM OXIDE
Spectrum Offset (Hz)	5028.2329			Sweep Width (Hz)	12017.76
				Temperature (degree C)	27.000

Figura 51 - RMN ¹³C (50MHz) Tiazolidina:

¹³C (50 MHz, D₂O, ppm) δ 32.0, 48.4, 62.2, 169.7.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

6/25/2012 6:30:26 PM

Acquisition Time (sec)	3.8405	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Feb 23 2012
Date Stamp	Feb 23 2012	File Name	H:\Doutorado\RMN\Aldo\ldimetilfenilsililid	Frequency (MHz)	199.97
Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Original Points Count	12288
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	1.00	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56	Spectrum Offset (Hz)	1445.1035
			Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Figura 52 - RMN ¹H (200MHz) do (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico:

¹H (200 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 2.37 (s, 3H); 0.29 (s, 6H); 1.15 (t, J= 14Hz, 1H); 1.96 (s, 1H); 4.01 (q, J= 22Hz, 1H); 7.42 (m, 7H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

6/25/2012 6:43:41 PM

Acquisition Time (sec)	0.6816	Comment	dimetilfenil	Date	24 Feb 2012 10:32:48
Date Stamp	24 Feb 2012 10:32:48			File Name	H:\Doutorado\RMN\dimetilfenil2\fid
Frequency (MHz)	50.32	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1517
Original Points Count	8192	Owner	Administrator	Origin	spect
Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	12.70	Points Count	8192
Spectrum Offset (Hz)	4767.8447	Spectrum Type	STANDARD	Solvent	DMSO-d6
Temperature (degree C)	27.000			Sweep Width (Hz)	12017.76

Figura 53 - RMN ¹³C (50MHz) do (2S, 4R)-4-(dimetil(fenil)sililoxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico

¹³C (50 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 0.53, 0.73, 14.03, 20.68, 59.71, 127.73, 128.96, 129.37, 132.69, 132.90, 139.05, 170.24.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

6/25/2012 6:53:05 PM

Acquisition Time (sec)	3.8405	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Nov 25 2011
Date Stamp	Nov 25 2011	File Name	H:\Doutorado\RMN\Aldo\terbutildimetilsililid	Frequency (MHz)	199.97
Nucleus	1H	Number of Transients	64	Original Points Count	12288
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	13.00	Solvent	Acetone
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56	Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE
				Points Count	16384
				Spectrum Offset (Hz)	1251.6158

Figura 54 - RMN ^1H (200MHz) do (2S,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxy)pirrolidina-2-ácido carboxílico

^1H (200 MHz, MeOD, ppm) δ 0.14, 0.15 (s, 3H); 0.93 (s, 8H); 2.07 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 3.16 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 4.17 (q, J= 18Hz); 4.66 (m, 1H).

Figura 55 - RMN ¹H (200MHz) prolina-glucosamina

¹H (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2.03 (m, 17H); 3.53 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.95 (d, J= 10Hz, 1H); 7.50 (m, 5H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

10/09/2012 11:01:52

Acquisition Time (sec)	3.8405	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Jan 16 2012
Date Stamp	Jan 16 2012	File Name	E:\Doutorado\RMN\Aldol\Catalisadores\Protilina\frascino027.fid.tif		
Frequency (MHz)	199.97	Nucleus	1H	Number of Transients	32
Points Count	16384	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	8.00
Spectrum Offset (Hz)	1449.0094	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56
				Solvent	DMSO-d6
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Figura 56 - RMN ^1H (200MHz) prolina-anilina

^1H (200 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 2.00 (m, 1H); 2.51 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.86 (t, $J=10$ Hz 1H); 4.21 (s, 1H); 7.04 (m, 1H); 7.30 (t, $J=8$ Hz, 2H); 7.64 (m, 2H); 9.94 (s, 1H).

Figura 57 - RMN ¹³C (50MHz) da hidroxiprolina-anilina:

¹³C (50 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 40.00, 55.60, 60.48, 71.94, 119.82, 123.80, 129.20, 139.98.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

18/09/2013 14:55:25

Acquisition Time (sec)	8.1920	Comment	POLI_LELE_DMF_130513	Date	21 May 2013 08:44:00
Date Stamp	21 May 2013 08:44:00				
File Name	Z:\DOUTORANDOS\RAFAEL\RAFAEL_DOE\DOUTORADO\RMNALDOL\CATALISADORES\POLI_LELE_DMF_130513\1\FID				
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	32
Original Points Count	32768	Owner	Administrator	Points Count	32768
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	4000.00	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3999.88	Temperature (degree C)	27.000
				Spectrum Offset (Hz)	1596.9437

Figura 58 - RMN ¹H (200MHz) do polímero:

¹H (200 MHz, DMSOD, ppm) δ 1.88 (m, 2H); 2.73 (s, 6H); 2.89 (s, 6H); 2.35 (m, 1H); 3.16 (t, J=7Hz 1H); 7.75 (m, 2H); 7.96 (d, J= 8Hz 3H)

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

18/09/2013 15:20:26

Acquisition Time (sec)	0.6816	Comment	POLI LELE DMF 130513	Date	21 May 2013 08:37:36
Date Stamp	21 May 2013 08:37:36				
File Name	Z:\DOUTORANDOS\RAFAEL\RAFAEL DOE\DOUTORADO\RMN\LD\CATALISADORES\POLI LELE DMF 130513\FID				
Frequency (MHz)	50.32	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	48435
Original Points Count	8192	Owner	Administrador	Points Count	8192
Receiver Gain	12.70	SW(cyclical) (Hz)	12019.23	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	12017.76	Temperature (degree C)	27.000
				Pulse Sequence	zgpg30
				Spectrum Offset (Hz)	5029.0049

Figura 59 - RMN ¹³C (50MHz) do polímero.

¹³C (50 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 24.64, 26.89, 30.27, 31.20, 36.22, 46.48, 60.50, 78.7, 79.39, 80.06, 119.16, 129.92, 142.95, 162.72, 196.95

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

24/09/2013 19:53:56

Acquisition Time (sec)	8.1920	Comment	Padrao Diastereo Racemico	Date	24 Jun 2013 16:58:56
Date Stamp	24 Jun 2013 16:58:56			File Name	F:\DOUTORADO\RMN\ALDOL\RMN ALDOL\PADRAO DIASTERO RACEMICO\1\FID
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Original Points Count	32768	Owner	Administrator	Points Count	32768
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	4000.00	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3999.88	Temperature (degree C)	27.000
				Pulse Sequence	zg
				Spectrum Offset (Hz)	1596.6996

Figura 60 - RMN ¹H (200MHz) produto de adição.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.77(m, 2H); 2.32 (d, J= 6 Hz, 1H); 2.71 (m, 1H); 3.38 (s, 4H); 5.09 (dd, J= 6 Hz, 2H); 5.56 (d, J= 4 Hz, 2H); 7.61 (d, J= 8 Hz, 2H); 8.18 (d, J= 8 Hz 2H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

26/09/2013 19:08:03

Acquisition Time (sec)	0.6816	Comment	Padrao Diastereo Racemico	Date	24 Jun 2013 16:50:24
Date Stamp	24 Jun 2013 16:50:24			File Name	F:\DOUTORADO\RMN\ALDOL\RMN\ALDOL\PADRAO DIASTERO RACEMICO\2\FID
Frequency (MHz)	50.32	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	4311
Original Points Count	8192	Owner	Administrador	Points Count	8192
Receiver Gain	25.40	SW (cyclical) (Hz)	12019.23	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	12017.76	Temperature (degree C)	27.000
				Pulse Sequence	zgpg30
				Spectrum Offset (Hz)	5009.9316

Figura 61 - RMN ¹³C (50MHz) produto de adição

. ¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 23.27; 27.44; 29.54; 41.32; 57.32; 70.50; 123.04; 127.41; 128.11; 146.54; 151.64; 210.77

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

26/09/2013 17:49:39

Acquisition Time (sec)	8.1920	Comment	AS-Pro-13-15	Date	19 Sep 2013 17:35:12
Date Stamp	19 Sep 2013 17:35:12			File Name	F:\DOUTORADO\RMN\ALDOL\RMN ALDOL\AS-PRO-13-15\1\FID
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	40
Owner	Administrador	Points Count	32768	Origin	spect
Solvent	CHLOROFORM-d			Pulse Sequence	zg
Temperature (degree C)	27.000			Receiver Gain	203.00
				Spectrum Offset (Hz)	1597.9614
				Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	4000.00
				Sweep Width (Hz)	3999.88

Figura 62 - RMN ¹H (200MHz) produto de adição

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.74 (m, 3H); 2.08 (m, 3H); 2.47 (m, 2H); 5.44 (d, J= 2Hz, 2H); 7.56 (m, 3H); 8.21 (m, 2H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

26/09/2013 19:01:41

Acquisition Time (sec)	0.6816	Comment	AS-Pro-13-15	Date	19 Sep 2013 17:16:00
Date Stamp	19 Sep 2013 17:16:00	Nucleus	13C	File Name	F:\DOUTORADO\RMN\ALDOL\RMN ALDOL\AS-PRO-13-15\2\FID
Frequency (MHz)	50.32	Points Count	8192	Number of Transients	1261
Owner	Administrator	Pulse Sequence	zgpg30	Origin	spect
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	5024.3945	Receiver Gain	22.60
Temperature (degree C)	27.000	Spectrum Type	STANDARD	SW (cyclical) (Hz)	12019.23
				Sweep Width (Hz)	12017.76

Figura 63 - RMN ¹³C (50MHz) produto de adição.

. ¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 20.23; 22.19; 26.59; 38.89; 55.98; 70.21; 123.44; 123.56; 126.24; 127.26; 150.41.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

06/09/2012 14:51:22

Acquisition Time (sec)	3.8405	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Mar 22 2012
Date Stamp	Mar 22 2012	File Name	F:\DOUTORADO\RMN\FRASCINO044.FID\FID	Frequency (MHz)	199.97
Nucleus	1H	Number of Transients	32	Original Points Count	12288
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	23.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1444.9082	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Figura 64 - RMN ^1H (200MHz) produto de adição.

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 2.43 (s, 3H); 6.82 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7.7 (m, 2H); 8.27 (m, 2H).

24/09/2013 20:07:26

Figura 65 - RMN ^{13}C (50MHz) produto de adição

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 24.78; 25.92; 27.87; 42.60; 57.12; 70.53; 125.69; 128.08; 128.34; 141.43; 214.76.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

30/09/2013 16:23:51

Acquisition Time (sec)	7.6153	Comment	Liga aspro26	T=298K	Alt300	30/Set/2013	(76368)	Date	30 Sep 2013 15:30:40
Date Stamp	30 Sep 2013 15:30:40							File Name	F:\DOCTORADO\RMN\ALDOL\RMN ALDOL\AS-PRO-26\1\FID
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H					Number of Transients	16
Original Points Count	32768	Owner	nmrsu					Points Count	32768
Receiver Gain	181.00	SW(cyclical) (Hz)	4302.93					Origin	spect
Spectrum Offset (Hz)	1532.2476	Spectrum Type	STANDARD					Pulse Sequence	zg30
								Solvent	CHLOROFORM-d
								Sweep Width (Hz)	4302.79
								Temperature (degree C)	24.922

Figura 66 - RMN ¹H (200MHz) produto de adição.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.31 (m, 1H); 1.60 (m, 7H); 2.46 (m, 1H); 2.46 (m, 5H); 4.76 (d, J=6 Hz, 1H); 7.30 (m, 4H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

30/09/2013 16:29:50

Acquisition Time (sec)	1.6777	Comment	Ligia aspro26	T=298K	All300	30/Sep/2013	(76368)	Date	30 Sep 2013 15:30:40
Date Stamp	30 Sep 2013 15:30:40							File Name	F:\DOUTORADO\RMN\ALDOL\RMN ALDOL\AS-PRO-26\2\FID
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	¹³ C					Number of Transients	256
Original Points Count	32768	Owner	nmrsu					Points Count	32768
Receiver Gain	25.40	SW(cyclical) (Hz)	19531.25					Origin	spect
Spectrum Offset (Hz)	8300.8408	Spectrum Type	STANDARD					Pulse Sequence	zgpg30
								Solvent	CHLOROFORM-d
								Sweep Width (Hz)	19530.65
								Temperature (degree C)	24.953

Figura 67 - RMN ¹³C (50MHz) produto de adição.

¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 24.71; 27.72; 30.75; 42.66; 57.02; 57.36; 70.12; 74.13; 127.17; 128.39; 128.53; 139.48; 214.63; 215.32.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

30/09/2013 16:44:45

Acquisition Time (sec)	7.2876	Comment	Ligia aspro27	T=298K	Altitude	30/Sep/2013 (76369)	Date	30 Sep 2013 15:09:20	
Date Stamp	30 Sep 2013 15:09:20					File Name	F:\DOUTORADO\RMN\ALDOL\RMN ALDOLAS-PRO-27\1\FID		
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H			Number of Transients	16	Origin	spect
Original Points Count	32768	Owner	nmrsu			Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Receiver Gain	71.80	SW(cyclical) (Hz)	4496.40			Solvent	CHLOROFORM-d		
Spectrum Offset (Hz)	1643.8188	Spectrum Type	STANDARD			Sweep Width (Hz)	4496.27	Temperature (degree C)	24.905

Figura 68 - RMN ¹H (200MHz) produto de adição.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.27 (m, 1H); 1.60 (m, 7H); 2.05 (m, 1H); 2.40 (m, 4H); 3.79 (s, 5H); 4.76 (d, J=6 Hz, 1H); 7.30 (m, 4H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

30/09/2013 16:51:49

Acquisition Time (sec)	1.6777	Comment	Ligia aspro27	T=298K	Alt300	30/Set/2013	(76369)	Date	30 Sep 2013 15:11:28
Date Stamp	30 Sep 2013 15:11:28							File Name	F:\Doutorado\RMN\Aldo\RMN ALDOLAS-pro-27\2\vid
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	¹³ C					Number of Transients	72
Original Points Count	32768	Owner	nmrsu					Points Count	32768
Receiver Gain	25.40	SW(cyclical) (Hz)	19531.25					Pulse Sequence	zgpg30
Spectrum Offset (Hz)	8293.2520	Spectrum Type	STANDARD					Solvent	CHLOROFORM-d
								Sweep Width (Hz)	19530.65
								Temperature (degree C)	25.039

Figura 69 - RMN ¹³C (50MHz) produto de adição

. ¹³C RMN: (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 24.57; 27.71; 30.72; 42.51; 55.15; 57.38; 70.26; 74.13; 113.45; 113.65 126.84; 128.06; 132.14; 133.05; 133.58; 158.49; 215.60.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

19/12/2014 20:38:13

Acquisition Time (sec)	6.9460	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Oct 9 2013	Date Stamp	Oct 9 2013
File Name	F:\Doutorado\RMN\Michaelle-chalcona\fid	Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	1H	Number of Transients	32
Original Points Count	22224	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	11.00		
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1446.3776	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56
Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Figura 70 - RMN ^1H (200MHz) da chalcona

^1H RMN: (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.57(m, 17H); 7.82(d, $J=16\text{Hz}$, 2H); 8.01(m, 4H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

08/07/2015 09:21:29

Acquisition Time (sec)	6.9660	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Oct 16 2013
Date Stamp	Oct 16 2013	File Name	F:\DOUTORADO\RMN\FRASCINO077.FID\FID	Frequency (MHz)	199.98
Nucleus	1H	Number of Transients	32	Original Points Count	22288
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	1.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1417.7491	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Figura 71 - RMN ¹H (200MHz) do nitroestireno

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 4.40(m,2H); 5,29(dd, J=4Hz, 1H); 7,25(m, 5H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

08/05/2014 18:39:46

Acquisition Time (sec)	6.9660	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Oct 23 2013
Date Stamp	Oct 23 2013	File Name	F:\DOUTORADO\RMN\MICHAEL\MALONATO+CHALCONA\FID		
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	1H	Number of Transients	32
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	8.00
Spectrum Offset (Hz)	1441.0071	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Figura 72 - RMN 1H (200 MHz) dietil 2-(3-oxo-1,3-difenilpropil)malonato.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.00(t, J=7Hz, 2H); 1.24(t, J=8Hz, 3H); 3.51(t, J=7Hz, 2H); 3.93(m, 3H); 4.18(m, 3H); 7.25(m, 4H); 7.41(m, 3H); 7.88(m, 2H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

30/10/2013 15:25:00

Acquisition Time (sec)	6.9460	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Oct 9 2013
Date Stamp	Oct 9 2013	File Name	F:\DOUTORADO\RMN\MICHAEL\MALONATO+ BENZOPHENONE\FID		
Frequency (MHz)	199.98	Nucleus	1H	Number of Transients	32
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	7.00
Spectrum Offset (Hz)	1447.3540	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Figura 73 - RMN ¹H (200 MHz) do dietil 2-(3-oxo-1-fenilbutil)malonato.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.00(t, J=7 Hz, 2H); 1.25(t, J=7Hz, 3H); 2.02(s, 3H); 2.91(d, J=2Hz, 1H); 2.95(s, 1H); 3.69(d, J=8Hz, 1H); 3.94(q, J=8Hz, 3H); 4.19(q, J=8Hz, 2H); 7.24(m, 6H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

Figura 74 - RMN ¹H (200 MHz) do dietil 2-(2-nitro-1-feniletil)malonato.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.29(m, 6H); 4.32(m, 5H); 7.40(m, 10H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

08/07/2015 09:29:09

Acquisition Time (sec)	8.1920	Comment	Diamina	Date	27 Jan 2014 15:04:00	Date Stamp	27 Jan 2014 15:04:00
File Name	F:\DOUTORADO\IRM\NIMICHAEL\DIAMINA11\FID	Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	Administrator	Points Count	32768
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	4000.00	Solvent	CHLOROFORM-d	Pulse Sequence	zg
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3999.88	Temperature (degree C)	27.000	Spectrum Offset (Hz)	1600.2808

Figura 75 - RMN ¹H (200 MHz) do (S)-1-(N-(Benziloxycarbonyl)prolil)pirrolidina.

¹H RMN: (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 1.90 (m, 9H); 3.64(m, 5H); 4.85(t, J= 7Hz 1H); 7.38 (m, 3H); 7.59 (m, 2H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

10/08/2011 12:13:26

Acquisition Time (sec)	3.9649	Comment	MVK	Date	07 Aug 2011 10:41:20	Date Stamp	07 Aug 2011 10:41:20
File Name	C:\Users\Techno\Desktop\MVK\1\fid	Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	16
Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	Administrator	Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	4132.23	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1235.8855	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	4131.98	Temperature (degree C)	27.000

Figura 76 - RMN ¹H (200MHz) do aduto gerado com MVK.

¹H (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ 2.37(s, 3H); 3.37 (d, J= 6Hz, 1H); 5.68 (d, J= 6Hz, 1H); 6.05 (d, J= 1.2Hz, 1H); 6.28 (s, 1H); 7.56 (d, J= 8Hz, 2H) 8.19 (d, J=10 Hz, 2H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

10/08/2011 12:14:47

Acquisition Time (sec)	2.7263	Comment	MVK	Date	07 Aug 2011 11:17:36	Date Stamp	07 Aug 2011 11:17:36
File Name	C:\Users\Tecnico\Desktop\MVK12\fid	Frequency (MHz)	50.32	Nucleus	13C	Number of Transients	608
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	Administrator	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	18.00	SW(cyclical) (Hz)	12019.23	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	5031.7998	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	12018.86	Temperature (degree C)	27.000

Figura 77 - RMN ¹³C (50MHz) do aduto gerado com MVK.

¹³C (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 26.4, 72.3, 76.4, 77.1, 77.7, 123.6, 127.3, 127.8, 148.9, 149.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

10/08/2011 12:16:52

Acquisition Time (sec)	3.9649	Comment	MBHS3	Date	07 Aug 2011 11:36:48	Date Stamp	07 Aug 2011 11:36:48
File Name	C:\Users\Tecnico\Desktop\MBHS3\1\fid	Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Number of Transients	33
Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	Administrator	Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	4132.23	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1235.8855	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	4131.98	Temperature (degree C)	27.000

Figura 78 - RMN ^1H (200MHz) do aduto gerado com Vinil-sulfonilbenzeno:

^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 5.70(s, 1H); 5.98(t, J= 2Hz, 1H); 6.59 (d, J= 2Hz, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.64 (m, 1H); 7.78 (m, 2H); 8.09 (m, 2H).

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

10/08/2011 12:24:10

Acquisition Time (sec)	2.7263	Comment	MBHS3	Date	07 Aug 2011 12:13:04	Date Stamp	07 Aug 2011 12:13:04
File Name	C:\Users\Tecnico\Desktop\MBHS3\2\fid	Frequency (MHz)	50.32	Nucleus	13C	Number of Transients	868
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	Administrator	Points Count	32768
Receiver Gain	16.00	SW(cyclical) (Hz)	12019.23	Solvent	CHLOROFORM-d	Pulse Sequence	zgpg30
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	12018.86	Temperature (degree C)	27.000	Spectrum Offset (Hz)	5031.7998

Figura 79 - RMN ¹³C (50MHz) do aduto gerado com Vinil-sulfonilbenzeno:

¹³C (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 70.6, 76.4, 77.1, 77.7, 123.6, 127.5, 128.1, 129.3, 133.9, 138.7, 146.0, 147.7, 152.1.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

10/08/2011 12:26:18

Acquisition Time (sec)	3.8405	Comment	STANDARD 1H OBSERVE	Date	Jul 1 2011	Date Stamp	Jul 1 2011
File Name	H:\Doutorado\RMN\MBHex.fid\fid	Frequency (MHz)	199.97	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Original Points Count	12288	Points Count	16384	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	11.00
Spectrum Offset (Hz)	1428.8938	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3199.56	Solvent	CHLOROFORM-d
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Figura 80 - RMN ^1H (200MHz) do aduto gerado com ciclohexenona.

^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 1.18 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H); 1.90-1.97 (m, 3H); 2.35-2.42 (m, 3H); 5.54 (s, 1H); 6.77 (t, $J=4\text{ Hz}$, 1H); 7.47 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H); 8.11 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H) .

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

10/08/2011 12:28:07

Acquisition Time (sec)	2.7263	Comment	AMOSTRA SEM NOME 07-08-2011	Date	07 Aug 2011 16:44:00
Date Stamp	07 Aug 2011 16:44:00	File Name	C:\Users\Tecnico\Desktop\MBHciclo1\fid	Frequency (MHz)	50.32
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2885	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Original Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-d	Receiver Gain	18.00	SW(cyclical) (Hz)	12019.23
Temperature (degree C)	27.000	Spectrum Offset (Hz)	5031.7998	Spectrum Type	STANDARD
				Sweep Width (Hz)	12018.86

Figura 81 - RMN ¹³C (50MHz) do aduto gerado com ciclohexenona:

¹³C (50 MHz, CDCl₃, ppm) δ 70.5, 76.5, 77.1, 77.8, 123.5, 127.7, 128.1, 129.3, 129.8, 133.8, 134.6, 138.8, 152.1.

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS

Nome:

Local e data de nascimento:

EDUCAÇÃO

Colégio, local, ano.

Universidade, local, ano.

Graduação (Modalidade)

Universidade, local, ano.

Mestrado em.....

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Nome do Curso, local, ano

OCUPAÇÃO

Bolsista de Mestrado/Doutorado, Agência, vigência da bolsa

Professor Assistente, Universidade XYZ, ano de início na função até o presente.

PUBLICAÇÕES (Artigos Completos e Resumos em Congressos)