



• U

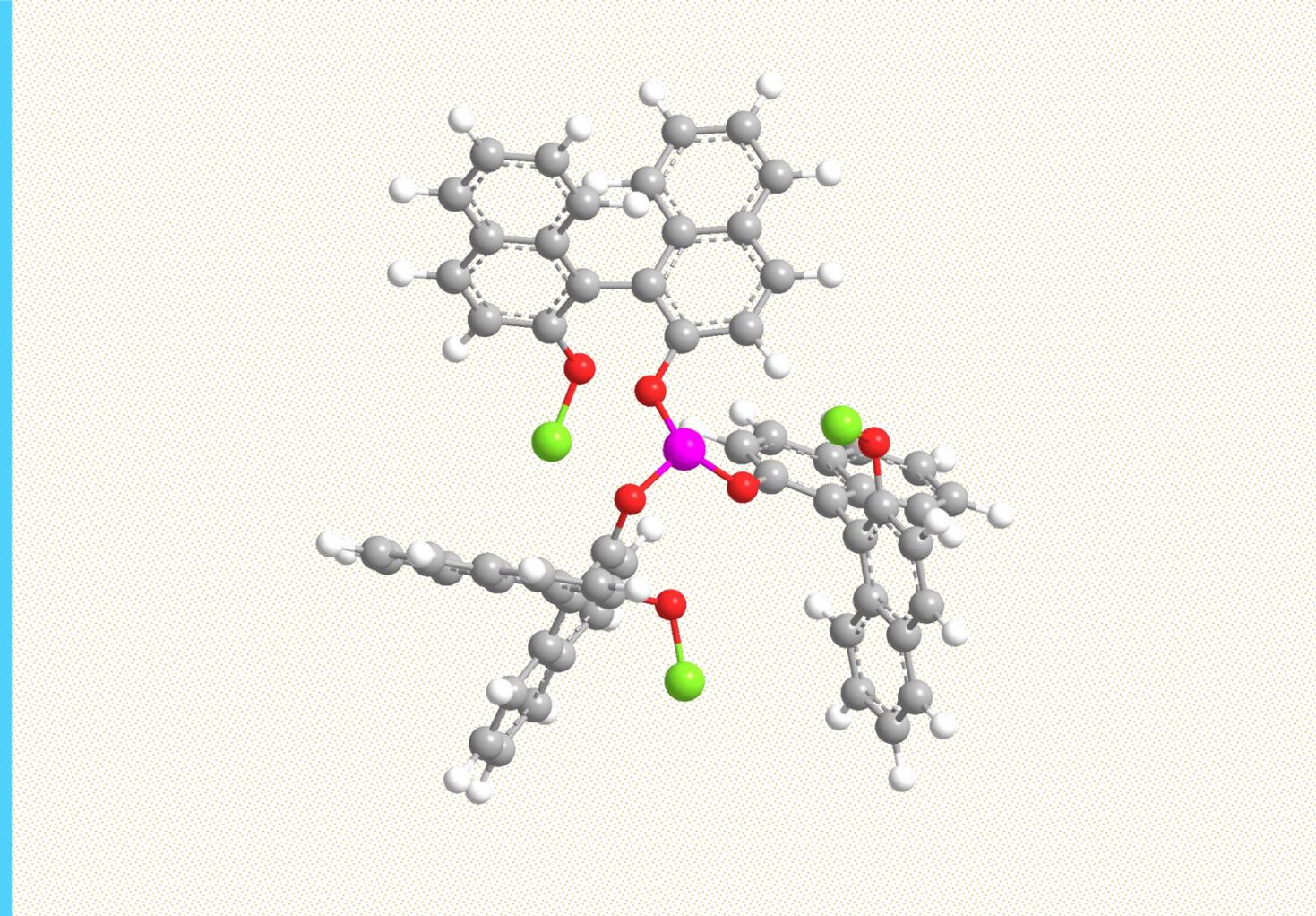
C

•

2013

Roberto Daniel dos Santos Dias

NOVOS CATALISADORES DE RÓDIO PARA HIDROFORMILAÇÃO



Roberto Daniel dos Santos Dias

NOVOS CATALISADORES DE RÓDIO PARA HIDROFORMILAÇÃO COM PROCESSOS AMBIENTALMENTE SUSTENTÁVEIS

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro 2013

• U



C •

Roberto Daniel dos Santos Dias

NOVOS CATALISADORES DE RÓDIO PARA
HIDROFORMILAÇÃO COM PROCESSOS
AMBIENTALMENTE SUSTENTÁVEIS

**Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química,
área de especialização em Química Avançada e Industrial**

Orientadora: Maria Miguéns Pereira

Co-orientador: Mário Calvete

Setembro 2013

Universidade de Coimbra

Agradecimentos

A realização desta dissertação é o culminar da realização do estágio laboratorial que só foi possível com a colaboração de várias pessoas, em particular:

À Professora Doutora Maria Miguéns Pereira, minha orientadora científica, pela transmissão de conhecimentos, pela oportunidade de integrar o seu grupo de investigação e realizar este estágio numa área com elevadas potencialidades.

Ao professor Doutor Mário Calvete, meu co-orientador, por todos os ensinamentos e apoio.

Ao professor Doutor Artur Abreu, pelo apoio, transmissão de conhecimentos, motivação e revisão desta dissertação.

A todo o grupo de Catálise & Química Fina pela boa disposição, companheirismo e transmissão de conhecimentos.

Aos meus pais, irmão e avó pela transmissão de valores e por todo o apoio.

A todos os meus amigos, em especial àqueles que me acompanharam neste percurso académico, dos quais destaco o Igor, Alexandra, Micaela e Inês pelos bons momentos, boa disposição e companheirismo. Destaco, também, o Álvaro que para além da amizade e boa disposição, foi um apoio essencial em todo este trajeto.

A todas as pessoas que de alguma maneira me ajudaram.

Índice

1	Capítulo 1- Introdução	1
1.1	Hidroformilação em processos de Química Fina.....	1
1.1.1	Fosfitos em reações de hidroformilação.....	3
1.2	Nanopartículas de ródio em reações de hidroformilação de olefinas	8
1.2.1	Manipulação de nanopartículas.....	12
1.2.2	Separação e reciclagem.....	14
1.3	Catálise bifásica em meios alternativos	15
1.4	Reações sequenciais.....	17
1.4.1	Arlação de aldeídos com ácidos borónicos	19
1.5	Referências.....	22
2	Capítulo 2 - Síntese de monofosfitos derivados do BINOL	26
2.1	Métodos sintéticos para monoproteção do BINOL.....	27
2.2	Síntese de monofosfitos.....	36
2.3	Conclusão	42
2.4	Referências.....	44
3	Capítulo 3 – Avaliação de novos catalisadores de ródio para hidroformilação com processos ambientalmente sustentáveis.....	45
3.1	Avaliação catalítica de nanopartículas de ródio em reações de hidroformilação	46
3.2	Avaliação catalítica de complexos de ródio com ligandos fluorados na hidroformilação do estireno em sistema bifásico.....	51
3.3	Reação sequencial <i>tandem</i> hidroformilação-arilação.....	55
3.4	Conclusão	62
3.5	Referências.....	65
4	Capítulo 4 - Experimental.....	66
4.1	Instrumentação e solventes	66
4.2	Monoproteção do BINOL	68
4.2.1	Procedimento geral via reação de mitsunobu	68
4.2.2	Procedimento da monoproteção com 4,4,5,5,5-pentafluorobutan-1-ol.....	69
4.3	Síntese de monofosfitos.....	71
4.4	Reações catalíticas utilizando nanopartículas de ródio	72
4.5	Hidroformilação do estireno com <i>tris</i> [(<i>R</i>)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito	74

4.6	Reação <i>tandem</i> de hidroformilação-arilação de aldeídos	74
4.7	Referências.....	77

Abreviaturas e símbolos

(M+H)	Ião molecular protonado
acac	acetilacetato
BINAP	2,2'- <i>bis</i> (difenilfosfina)-1,1'-binaftil
BINOL	1,1'-binaftil-2-ol
Bn	grupo benzilo
BRINE	Solução saturada de cloreto de sódio
Cat.	Catalisador
CD	β -ciclodextrina
Conv.	conversão
<i>d</i>	duplete
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DME	éter dimetílico
DMF	N,N'-dimetilformamida
dppb	1,4-bis(difenilfosfina)butano
dppb-TS	dppb monosulfonada
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
ESI	Ionização por electrospray
FID	detetor de ionização por chama
GC	cromatografia gasosa
<i>J</i>	constante de acoplamento
L	ligando
<i>m</i>	múltiplo
m/z	relação massa:carga
Ph	grupo fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
ppm	partes por milhão
PVP	polivinilpirrolidona
Quimio.	Quimiosseletividade
Regio.	Regiosseletividade
RMN ¹⁹ F	ressonância magnética nuclear de flúor

RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de próton
RMN ³¹ P	ressonância magnética nuclear de fósforo
s	singuleto
Temp.	temperatura
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina
TMS	tetrametilsilano
δ	desvio químico em ppm

Resumo

A hidroformilação de olefinas, catalisada por complexos de ródio é o melhor processo de síntese de aldeídos, num só passo e com 100% de economia atômica, tanto ao nível industrial de grande escala como na preparação de compostos do foro da química fina.

No entanto, apesar de que, na atualidade, os catalisadores de ródio são os mais ativos e/ou seletivos, o ródio apresenta um preço muito elevado, sendo que a pesquisa de catalisadores e processos químicos que permitam a reutilização do catalisador é ainda um grande desafio para os químicos orgânicos sintéticos. Para além do desafio económico é também crucial promover o desenvolvimento de processos químicos “amigos do ambiente” que permitam a obtenção dos produtos pretendidos com um mínimo de danos ambientais.

Neste trabalho, foram seguidas duas estratégias distintas tendo em vista a reutilização dos catalisadores de ródio em reações de hidroformilação de olefinas, nomeadamente, utilizando nanopartículas de ródio e sistemas bifásicos envolvendo solventes fluorados.

Ainda no âmbito do desenvolvimento de processos ambientalmente mais inócuos foi desenvolvido um processo auto-*tandem* que, com o mesmo catalisador de ródio, e sem isolar os aldeídos intermediários, permitiu transformar olefinas em aldeídos, *via* hidroformilação, seguindo-se a transformação *in situ* dos aldeídos em álcoois diarílicos por reação destes com ácidos borónicos.

Os estudos iniciaram-se com a síntese de dois monofosfitos quirais derivados do 2,2'-binaftol (BINOL). Este processo iniciou-se com a monoproteção do BINOL com diferentes álcoois. A monoproteção com o álcool benzílico baseou-se na reação de Mitsunobu com a qual foi possível obter o (*S*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftilo-2-ol com um rendimento de 86%. Por outro lado, efetuou-se a monoproteção com 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol através do acoplamento de 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato com BINOL, obtendo-se o pretendido (*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol com um rendimento de 69%. A preparação dos respetivos monofosfitos foi realizada com algumas modificações ao método clássico da síntese de monofosfitos, nomeadamente, através da reação das três moléculas de BINOL monoprotetidas com tricloreto de fósforo, na presença de trietilamina, que atua simultaneamente como base e como solvente de reação. Após purificação e isolamento foi possível obter o *tris*[(*S*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito com um rendimento de 51% e o *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito com um rendimento de 63%. A caracterização dos monofosfitos foi efetuada por espectroscopia de RMN e análise

elementar. Posteriormente, estes monofosfitos foram utilizados como ligandos na preparação de catalisadores de ródio e como template na preparação das nanopartículas.

As nanopartículas de ródio com diversos ligandos foram testadas na hidroformilação de 1-dodeceno e estireno. Na hidroformilação do 1-dodeceno, as nanopartículas contendo o *tris*[(*S*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito como ligando mostraram uma baixa regioseletividade, obtendo-se uma percentagem ligeiramente superior de aldeído linear (58%) quando comparado com branco da reação. A mesma família de nanopartículas foi testada na hidroformilação do estireno observando-se que neste caso, para além de uma excelente conversão e quimiosseletividade o sistema apresentou também uma elevada regioseletividade, obtendo-se preferencialmente o aldeído ramificado (87%). Para além deste ligando, foram também testadas nanopartículas contendo dppb- TS, β -ciclodextrina e polivinilpirrolidona (PVP) como estabilizadores em reações de hidroformilação do estireno. O melhor resultado foi obtido com as nanopartículas contendo β -ciclodextrina onde se obteve uma boa conversão (80%) e uma excelente quimio- e regioseletividade obtendo-se apenas o aldeído ramificado. A reciclagem destas nanopartículas, por filtração, demonstrou uma perda de atividade no segundo ciclo mas manteve-se a mesma excelente quimio- e regioseletividade. Por outro lado, as nanopartículas contendo PVP demonstraram ser inativas na reação da hidroformilação do estireno nas condições de reação selecionadas.

Os estudos prosseguiram com a avaliação do *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito como ligando de catalisadores de ródio, com vista à reutilização do catalisador devido à utilização de um sistema bifásico (solvente fluorado/solvente orgânico) em reações de hidroformilação do estireno. A avaliação deste sistema catalítico foi realizada em primeiro lugar no sistema homogéneo, obtendo-se uma elevada conversão (91%) elevada quimiosseletividade para a obtenção de aldeídos (99%) e elevada regioseletividade para a formação do aldeído ramificado (76%). Contudo, o catalisador apresentou baixa enantiosseletividade (15%). Ao utilizar um sistema bifásico de tolueno/perfluoro-1,3-dimetilciclohexano observou-se que a conversão diminuiu para 62% e o *ee* manteve-se na mesma ordem de grandeza (11%), mas ocorreu um aumento da regioseletividade para os 86%. Salienta-se que a tentativa de reutilizar o catalisador por separação da fase fluorada revelou um significativo decréscimo da atividade, obtendo-se apenas 7% de conversão, o que indica que o catalisador se encontrava na fase orgânica. Apesar do *ee* da reação se manter na mesma ordem de valores do primeiro ciclo, verificou-se um aumento substancial da regioseletividade obtendo-se apenas o aldeído ramificado.

Na estratégia que visava a utilização dos aldeídos como intermediários na preparação de álcoois diarílicos através de uma reação *tandem*, procedeu-se inicialmente à hidroformilação dos substratos *trans*-anetol e 3-vinil-1H-indol e subsequente arilação, *in situ*, com ácido fenilborónico e 4-tolilborónico utilizando-se o *tris*[(*S*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito e a trifenilfosfina como ligandos do ródio. Tanto para o *trans*-anetol como para o 3-vinil-1H-indol os melhores resultados foram obtidos com o ácido fenilborónico, utilizando a trifenilfosfina como ligando (64% e 58% de álcool, respetivamente).

Abstract

The hydroformylation of olefins catalyzed by rhodium complexes is the best process to synthesize aldehydes, in one step and with 100% of atomic economy, both at industrial scale or fine chemistry in preparation of compounds. However, even if rhodium based catalyst are the most active and/or selective ones, the price of rhodium metal is still very high. Research on catalysts and chemical processes that allow catalyst reuse is still a great challenge for synthetic organics chemists. Beyond the economic challenge, is also crucial to promote the development of “environmentally friendly” chemical processes, allowing to obtain products with minimal environmental damage.

In this work, in order to reuse the rhodium catalysts in olefin hydroformylation reactions, two different strategies were followed, namely using rhodium nanoparticles and biphasic systems involving fluorinated solvents. Still concerning the development of less environmentally harmful processes, we developed an auto-tandem process which, using the same rhodium catalyst without isolating the intermediate aldehyde, allowed the conversion of olefins to aldehydes by hydroformylation reaction, followed by the transformation of the aldehyde into diaryl alcohols by reaction with boronic acids.

The work was imitated with the synthesis of two chiral monophosphite derivatives of 2,2'-binaphthol (BINOL). This synthetic methodology started with mono-protection of BINOL with different alcohols. The mono-protection with benzyl alcohol by Mitsunobu reaction afforded (*S*)-2'-(benzyloxy)-1,1'-binaphthyl-2-ol in 86% yield. Furthermore, we carried out the mono-protection with 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol by coupling 4,4,5,5,5-pentafluoropentyl methanesulfonate with BINOL, giving the desired (*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyloxy)-1,1'-binaphthyl-2-ol in 69% yield. The preparation of the corresponding monophosphites was carried out using the classical method of monophosphite synthesis, with some modifications, namely through the reaction of three molecules of mono-protected BINOL with phosphorus trichloride, in presence of triethylamine, which acts simultaneously as base and solvent in the reaction. After purification and isolation it was possible to obtain *tris*[(*S*)-2'-(benzyloxy)-1,1'-binaphthyl-2-yl]phosphite in 51 % yield and the *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyloxy)-1,1'-binaphthyl-2-yl]phosphite in 63% yield. Characterization of monophosphites was carried out by NMR spectroscopy and by elemental analysis. Subsequently, these monophosphites were then used as ligands in the preparation of rhodium catalysts and as templates in the preparation of rhodium nanoparticles.

Rhodium nanoparticles with different ligands were tested in the hydroformylation of 1-dodecene and styrene. In the hydroformylation of 1-dodecene, the nanoparticles containing *tris*[(*S*)-2'-(benzyloxy)-1,1'-binaphthyl-2-]phosphite as ligand presented low regioselectivity, resulting in a slightly higher amount of linear aldehyde (58%), when compared to the control reaction. The same family of nanoparticles was also tested in the hydroformylation of styrene, where excellent chemoselectivity and conversion was observed. The system also showed high regioselectivity for the branched aldehyde (87%). Besides this ligand, nanoparticles containing dppb-TS, β -cyclodextrin and polyvinylpyrrolidone (PVP) as stabilizer were also tested in styrene hydroformylation reactions. The best result was obtained using nanoparticles containing β -cyclodextrin, for which good conversion (80%) and excellent chemo- and branched aldehyde regioselectivity was obtained. Recycling of these nanoparticles by filtration showed a loss in activity after the second cycle but maintained the excellent chemo- and regioselectivity. Furthermore, nanoparticles containing PVP demonstrated to be inactive in the hydroformylation of styrene, using the same reaction conditions.

The experimental continued with the evaluation of *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyloxy)-1,1'-binaphthyl-2-]phosphite as ligand for rhodium catalysts, in order to promote the reutilization of the catalyst, by using a biphasic system (fluorinated solvent/organic solvent) in hydroformylation reactions of styrene. The evaluation of this catalytic system was firstly carried out in homogeneous conditions, obtaining high conversion (91%), high aldehyde chemoselectivity (99%) and high branched aldehyde regioselectivity (76%). However, the catalyst showed low enantioselectivity (15%). When using a biphasic system with toluene/perfluoro-1,3-dimethylcyclohexane as solvent mixture, the conversion decreased to 62% and the *ee* remained similar (11%), nevertheless regioselectivity increased to 86%. It should be noted that reutilization of the catalyst (by fluoro-phase separation) revealed a significant decrease on the activity, resulting in only 7% of conversion, which indicates that the catalyst was present in the organic phase. Although the *ee* of the reaction remained similar to the first cycle, an increase in regioselectivity could be observed, as only the branched aldehyde was obtained.

In the tandem methodology that aimed the use of aldehydes as intermediates in the preparation of diaryl alcohols, hydroformylation of substrates *trans*-anethole and 3-vinyl-1H-indole was carried out initially, with subsequent *in situ* arylation with phenylboronic acid and 4-tolylboronic acid, using *tris*[(*S*)-2'-(benzyloxy)-1,1'-binaphthyl-2-]phosphite and

triphenylphosphine as rhodium ligands. For both trans-anethole and 3-vinyl-1H-indole, the best results were obtained using phenylboronic acid and triphenylphosphine as ligand (64% and 58% alcohols, respectively).

1 Capítulo 1- Introdução

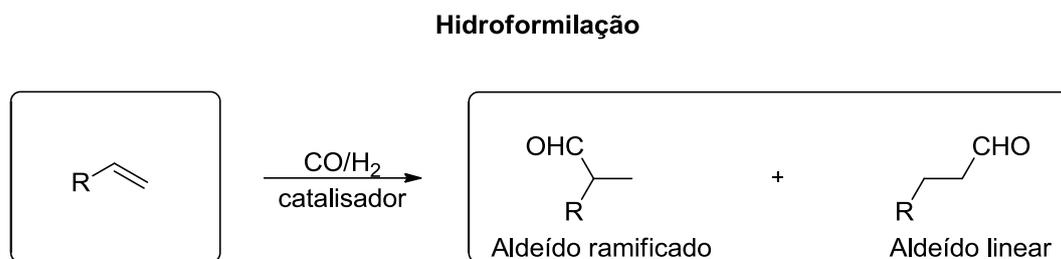
1.1 Hidroformilação em processos de Química Fina

A Química Fina tem por objetivo a síntese numa pequena escala de moléculas poli-funcionalizadas com vista a uma utilização específica, tornando estas moléculas produtos de valor acrescentado. As moléculas sintetizadas podem ter aplicações em diversas áreas como por exemplo fármacos, agroquímicos, fragrâncias e aditivos.¹

Até à última década, a transposição para a escala industrial da síntese de moléculas sintetizadas em pequena escala, realizava-se por processos estequiométricos que levavam à produção de muitos resíduos, subprodutos, solventes e reagentes. Recentemente o principal desafio da Química Fina centra-se na procura de processos mais seletivos e ambientalmente sustentáveis sem descurar a viabilidade económica. Estes pressupostos são a base dos conceitos de economia atómica e química verde introduzidos por Trost, em 1991.^{2,3} Segundo estes conceitos em qualquer reação química, todos os átomos dos reagentes devem ser incorporados nos produtos finais, evitando assim a formação de produtos secundários e outros resíduos. A possibilidade de utilizar complexos de metais de transição como catalisadores, tanto homogéneos como heterogéneos, assim como a utilização de matérias-primas renováveis e solventes alternativos ou reações sem solvente têm um papel fundamental no melhoramento dos processos de Química Fina e por conseguinte, reduzir o impacto ambiental.¹ Em relação aos solventes alternativos, esta área tem sido cada vez mais explorada realizando as reações num meio bifásico. Deste modo diversos tipos de solventes alternativos têm sido utilizados, tais como, água, fluidos supercríticos, líquidos iónicos e solventes fluorados. Reações químicas utilizando solventes fluorados em catálise bifásica são um dos objetivos deste trabalho estando descritos com maior detalhe na secção **1.3** deste capítulo.

A reação de hidroformilação de olefinas é um bom exemplo de reações em que o conceito de economia atómica é aplicado, sendo o único processo de síntese de aldeídos a partir de olefinas que ocorre de um modo ambientalmente sustentável. Por ser um dos objetivos deste trabalho de seguida será dada uma especial atenção à reação de hidroformilação de olefinas. Esta reação foi descoberta por Otto Roelen⁴ em 1938 tornando-

se numa das reações de catálise homogénea com maior aplicação a nível industrial.^{5,6} A reação de hidroformilação tem por base a adição de uma molécula de CO e um átomo de hidrogénio ao sistema π da olefina. Para tal recorre-se à mistura de gases de CO e H₂ obtendo-se aldeídos lineares e ramificados com mais um carbono, comparativamente com o composto original, **Esquema 1.1.**



Esquema 1.1

Os aldeídos produzidos podem ser transformados em outros produtos com diferentes grupos funcionais como é o caso de álcoois que podem ser obtidos por hidrogenação dos aldeídos correspondentes.⁷ Os ácidos correspondentes podem ser obtidos por reação de oxidação destes.⁷ Os produtos obtidos podem posteriormente ser utilizados para a produção de plásticos, detergentes, surfactantes, solventes, lubrificantes ou como intermediários noutros processos químicos.^{8,9} A hidroformilação para além dos aldeídos e álcoois pode também originar produtos secundários como produtos resultantes de condensação dos aldeídos (dímeros, polímeros). Por este motivo, a otimização da reação catalítica de hidroformilação assimétrica deve ter em conta diversos fatores, tais como, a atividade, a quimioseletividade, regiosseletividade e estereosseletividade do sistema.^{5,6,10,11,12,8,13,14,15} A modelação do sistema catalítico deve por sua vez ter em atenção o tipo de metal utilizado, a estrutura dos ligandos e do substrato assim como com as condições de pressão e temperatura que se impõem.¹⁶ A substituição de catalisadores de cobalto, CoH(CO)_n, por complexos de ródio modificados com fosfinas tipo RhCl(PPh₃)₃, descrita por Wilkinson,¹⁵ permitiu obter uma quimioseletividade para aldeídos próxima dos 100%.^{11,17,18} Estes resultados têm induzido um crescente interesse por parte da comunidade científica na síntese de novos ligandos de fósforo e respetivos complexos metálicos.^{15,19}

Os complexos de ródio possuem inúmeras vantagens em relação aos de cobalto uma vez que são mais ativos, é possível trabalhar em condições de pressão e temperatura mais baixas obtendo-se ainda uma melhor quimioseletividade na hidroformilação de olefinas em

substratos com grupos funcionais e uma maior regioseletividade para a obtenção de apenas um aldeído. O preço do ródio poderia ser uma desvantagem mas como a sua atividade em complexos é muito elevada, este pode ser utilizado em menores concentrações acabando por compensar o elevado preço.

Quanto à regioseletividade e enantiosseletividade dos sistemas catalíticos continua a ser um desafio a descoberta de catalisadores mais seletivos existindo poucos exemplos de sistemas catalíticos que induzem elevados excessos enantioméricos. Babin e Whiteker²⁰ descreveram a reação de hidroformilação de diversos alcenos com difosfitos altamente impedidos, **Figura 1.1**, obtendo excessos enantioméricos superiores a 90%. Com isto surgiu o interesse de vários grupos de investigação no estudo deste tipo de moléculas como ligandos em complexos metálicos para catálise enantiosseletiva.^{21,22} Inúmeros ligandos derivados de fósforo do tipo difosfinas, difosfitos, difosfinitos e fosforamiditos têm sido bastante estudados em reações de hidroformilação.^{23,24,25,26}

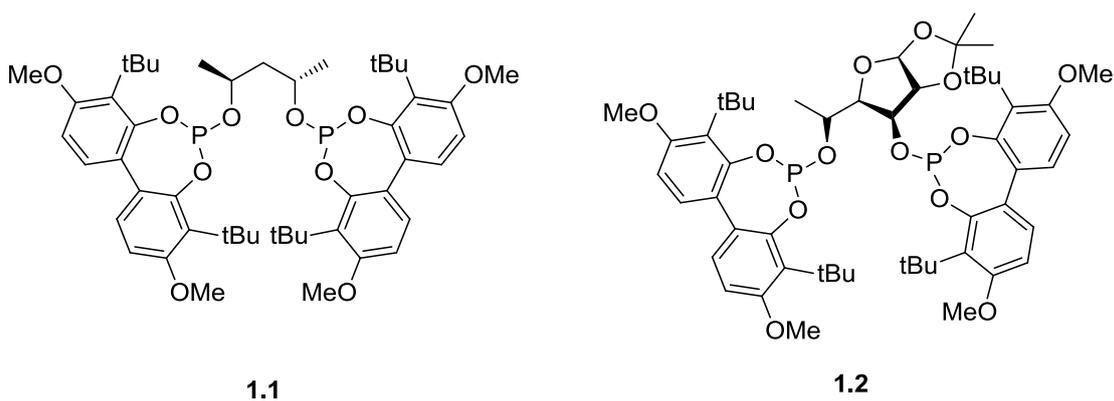


Figura 1.1 – Estrutura dos ligandos utilizados por Babin e Whiteker em reações de hidroformilação.

1.1.1 Fosfitos em reações de hidroformilação

É possível encontrar diversos complexos metálicos de fosfitos com aplicação na indústria, nomeadamente na produção de 3-metilpentano-1,5-diol por hidroformilação catalítica de 3-metilbut-3-eno-1-ol, desenvolvida pelo grupo de Kuraray²⁷ e na hidroformilação de acetato de vinilo e de 7-otanal, sendo este último um intermediário na preparação de nonadiol. A elevada reatividade deste tipo de ligandos contribuiu para transformar a reação de hidroformilação num processo possível para a funcionalização de produtos naturais muito pouco reativos, como esteróides^{28,29,30} e terpenos.^{31,32,33} Por último, o

uso destes fosfitos está também descrito na síntese de importantes intermediários para química fina, designadamente, na hidroformilação de di-hidrofurano,³⁴ de derivados de glugal³⁵ e de oleato de metilo.^{36,37}

As propriedades dos fosfitos em termos eletrónicos e estereoquímicos são bastante peculiares por permitirem que os metais de transição sejam mais seletivos e reativos. Os monofosfitos com uma fórmula geral $P(OR)_3$ são fracos doadores σ , podendo atuar como aceitadores π , por retrodoação de eletrões da orbital $d(\pi)$ do metal para a orbital livre σ^* da ligação P-O formando consequentemente a ligação metal-CO mais fraca.³⁷

Outro parâmetro a ter em conta em ligandos derivados do fósforo é o ângulo interno do cone formado pelo metal, colocado a uma distância de 2.28 Å do átomo de fósforo e pelas duas linhas que passam pelo exterior de todos os átomos substituintes do ligando. Este conceito de ângulo cónico foi introduzido por Tolman,^{38,39} que estudou pela primeira vez o efeito dos ligandos fosfito em complexos de metais de transição.

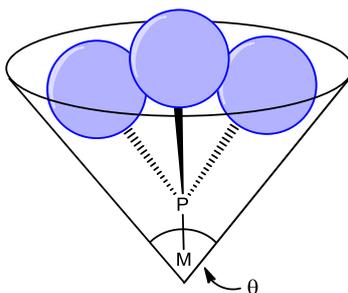
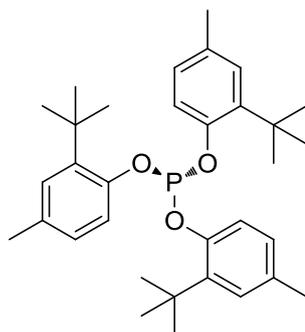


Figura 1.3 - Representação do ângulo cónico introduzido por Tolman.

Quanto mais volumosos forem os grupos arilo-fosfitos, maior será o ângulo cónico, ou seja, quando o ângulo formado atinge valores na ordem dos 180° existe um grande impedimento estereoquímico e consequentemente a coordenação ao metal de apenas um ligando fica favorecida. Deste modo, apenas se forma um único complexo catalítico ativo e, em geral, os sistemas catalíticos apresentam uma maior seletividade.

Em substratos vinil-aromáticos derivados do estireno, estudos efetuados por Rooy e colaboradores⁴⁰ clarificaram o mecanismo de reação na presença do ligando **1.3**, o *tris*(2-*tert*-butil-4-metilfenil)fosfito.

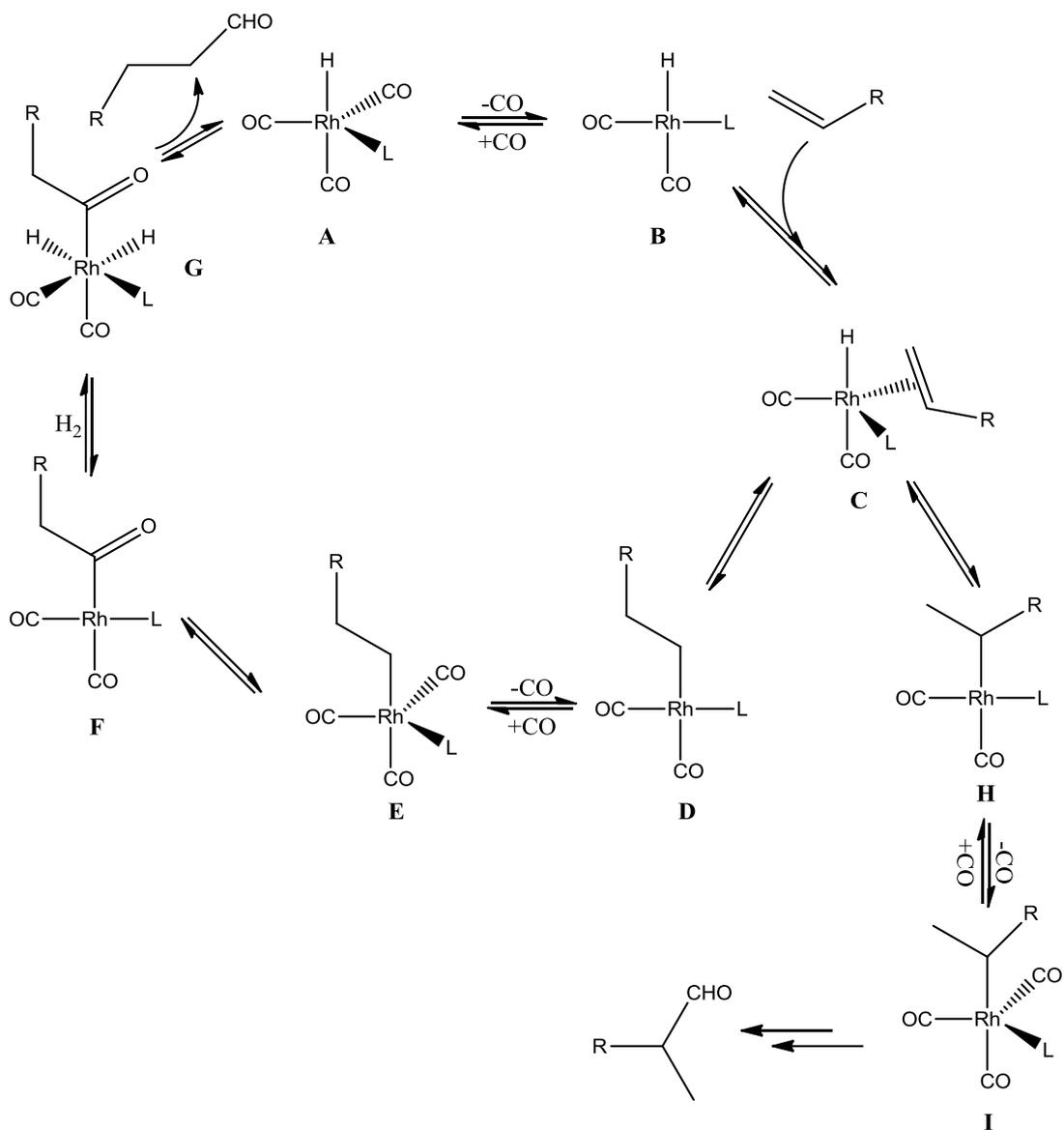


1.3

Figura 1.2 – Estrutura do *tris*(2-*tert*-butil-4-metilfenil)fosfito **1.3**.

A cinética da hidroformilação do estireno neste sistema catalítico é mais lenta, quando comparada com a hidroformilação do oct-1-eno, nas mesmas condições. A diferença de reatividade não se deve ao volume do grupo arilo substituinte uma vez que o passo da adição do alceno ao complexo metálico não é determinante para a velocidade da reação. Lazaroni⁴¹ demonstrou nos seus estudos que, neste caso, a velocidade da reação é independente da concentração do estireno. Os passos que vão determinar a velocidade da reação acontecem depois da inserção migratória e estão dependentes de fatores como a temperatura e as concentrações de monóxido de carbono e de hidrogénio.³⁷

No esquema **Esquema 1.2**⁴² está representado o mecanismo geral da reação de hidroformilação de olefinas com um catalisador de ródio/monofosfito.



Esquema 1.2

A reação de hidroformilação de olefinas ocorre seguindo várias etapas, começando com a coordenação da olefina ao complexo catalítico, seguindo-se a formação dos complexos de alquilo mediante hidrometalação, coordenação de CO e migração do grupo alquilo com formação de complexos de acilo, terminando com a eliminação redutiva que liberta o aldeído com a conseqüente regeneração do catalisador.

Monofosfitos com elevados ângulos cônicos apenas permitem a coordenação de um ligando ao complexo metálico, representado no **Esquema 1.2** com a letra **A**. O metal deste intermediário apresenta deficiência eletrônica por conter apenas um ligando de fosfito fracamente doador de elétrons, e três grupos CO aceitadores π de elétrons. Deste modo, facilmente ocorre a dissociação de um grupo CO do complexo e a coordenação da olefina

ao complexo de ródio (**C**). A formação das espécies assinaladas com a letra **D** e **H**, resultam da migração de hidreto, sendo este o passo decisivo na modulação da regioselectividade do sistema catalítico.

Dependendo das condições de reação, os complexos ródio-alkilo **D** e **H** podem sofrer inserção migratória resultando a formação dos complexos ródio-acilo **E** e **I**. Salienta-se que a espécie **H** pode sofrer β -eliminação de hidreto, regenerando a espécie **C** e consequentemente diminuindo a regioselectividade para a formação de produto ramificado.

Em relação ao complexo ródio-alkilo **D**, a reação de inserção é, geralmente, um processo mais rápido do que a β -eliminação. Porém, no complexo **H**, a β -eliminação é mais favorecida podendo causar uma diminuição da regioselectividade para o aldeído ramificado. As reações de β -eliminação competem com as reações de migração que originam os aldeídos. A reação de β -eliminação envolve a formação de um espaço de coordenação livre, assim, esta pode ser minimizada ao utilizar baixas temperaturas de reação, elevada pressão de CO e elevadas concentrações de ligando.⁴²

A regioselectividade é determinada nos primeiros passos da reação uma vez que está relacionada com a velocidade de inserção da olefina que conduz à formação das espécies ródio-alkilo lineares e ramificadas.³⁷ A regioselectividade da reação de hidroformilação do estireno demonstra uma predominância na formação do aldeído ramificado, que acontece devido a estabilização por ressonância das espécies ródio-alkilo e ródio-acilo ramificadas.^{43,44}

A reação de hidroformilação utilizando ligandos quirais foi também explorada nomeadamente por Babin e Whiteker⁴⁵ que descreveram a utilização de Chiraphite **1.4** na hidroformilação de alcenos com excessos enantioméricos até 90%. Um derivado de Chiraphite **1.5** contendo dois grupos BINOL foi desenvolvido por van Leeuwen⁴⁶ e para a hidroformilação do estireno obteve *ee* de 86%.

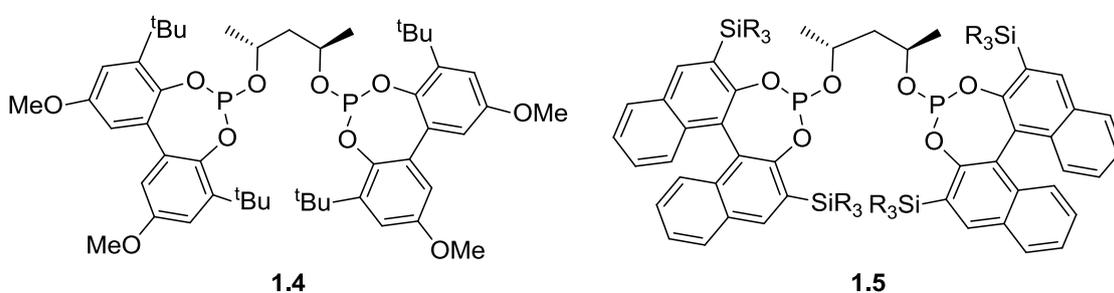


Figura 1.3 - Estrutura da Chiraphite (**1.4**) e de um derivado da Chiraphite (**1.5**).

Recentemente foi demonstrado em algumas reações de catálise assimétrica que os ligandos quirais monodentados são capazes de induzir elevadas enantiosseletividades sendo as reações mais representativas as de co-dimerização de olefinas, substituição alílica, hidrosililação, hidroacilação e reações de acoplamento.^{47,48,49} No entanto, na reação de hidroformilação, os excessos enantioméricos com ligandos monodentados tendem a ser muito baixos. Apesar disto, a utilização de ligandos de fósforo monodentados na reação de hidroformilação apresenta vantagens ao nível da atividade, quimio- e regioseletividade.⁵⁰

Pereira e colaboradores⁵¹ descreveram a elevada eficiência de monofosfitos do tipo **1.6** obtendo uma excelente quimioseletividade e regioseletividade na reação de hidroformilação de derivados do estireno, o 2-fenil-1-propeno e do trans-1-propeno.

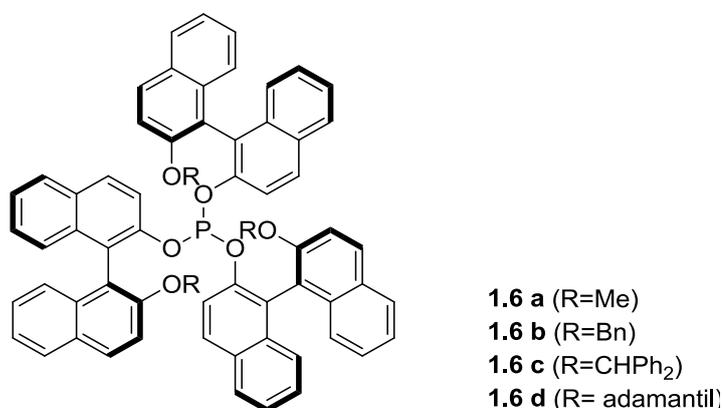


Figura 1.5 - Estrutura do ligando *tris*-binaftil fosfito **1.6**.

Tendo em conta que a utilização de ligandos do tipo fosfito apresentam uma elevada eficiência em reações de hidroformilação nomeadamente com a obtenção de elevadas atividades, quimio- e regioseletividades, foi objetivo deste trabalho promover a síntese de monofosfitos com estrutura apropriada para desenvolver sistemas catalíticos ambientalmente mais sustentáveis para reações de hidroformilação de olefinas.

1.2 Nanopartículas de ródio em reações de hidroformilação de olefinas

Os metais de transição têm um papel importante na indústria química e são frequentemente utilizados em catálise homogénea dos quais salientamos exemplo os

catalisadores de ródio por serem os utilizados no trabalho descrito nesta dissertação.⁵² Os complexos de ródio são utilizados em diversas reações catalíticas, em sistemas homogêneos, como por exemplo, na hidrogenação, carbonilação, hidroformilação e oxidação.⁵³ No entanto, para que estes processos possam ser sustentáveis do ponto de vista econômico e ambiental torna-se necessário proceder à sua heterogeneização, para que os catalisadores possam ser reutilizados.

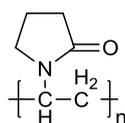
A catálise homogênea é muito eficiente e seletiva sendo usada em alguns processos industriais mas pela impossibilidade de remoção do catalisador do meio reacional e pela estabilidade térmica limitada faz com que a investigação científica tente encontrar novas alternativas.⁵⁴ Recentemente o uso de nanopartículas em catálise tem ganhado uma importância crescente sobretudo quando são utilizados metais de elevado valor comercial. A síntese e caracterização de nanopartículas de metais têm sido muito estudadas pela sua potencial aplicação em ciências dos materiais, biológica e química.⁵⁵ Para a indústria farmacêutica, a utilização de nanopartículas pode resolver o problema da remoção do catalisador do produto da reação. Nesta atividade interessa que seja possível isolar o produto sem qualquer contaminação do catalisador.

O desenvolvimento da nanociência permite a caracterização precisa das nanopartículas o que permite um maior controle das suas propriedades catalíticas. As nanopartículas são aglomerados contendo dezenas de milhares de átomos metálicos estabilizados através de ligandos, agentes tensioativos, polímeros ou dendrímeros. O tamanho de cada nanopartícula varia, podendo ter entre um e várias dezenas de nanômetros, embora estudos demonstrem que as mais ativas sejam aquelas de tamanhos mais pequenos uma vez que existe uma maior percentagem de átomos de ródio à superfície.⁵⁴ Os estudos científicos nesta área têm seguido duas estratégias distintas: *i*) manipular diretamente as nanopartículas, sendo uma abordagem comum em catálise heterogênea; *ii*) modelação das nanopartículas utilizando diversos estabilizadores orgânicos, o que confere diferentes propriedades às mesmas.

Em sistemas heterogêneos, as nanopartículas são utilizadas, por fixação em suportes heterogêneo, como a sílica, alumina ou nanotubos de carbono. A estabilização das nanopartículas de metais é possível recorrendo a surfactantes, polímeros ou ligandos que influenciam, entre outros, o tamanho das partículas.⁵⁴ A introdução de ligandos na estabilização das nanopartículas permite uma maior aproximação aos modelos catalíticos existentes até então. Esta estratégia permite modular as nanopartículas de modo a elevar a

eficiência das mesmas em reações catalíticas.⁵⁴ Diversos tipos de ligandos têm sido testados na formação de nanopartículas, nos quais se destacam ligandos contendo átomos de fósforo, azoto e oxigênio, demonstrando diferentes atividades catalíticas. Recentemente foi testada a aplicação de ligandos quirais em nanopartículas de modo a desenvolver processos alternativos de catálise enantioselectiva com recuperação do catalisador.⁵⁵

Os polímeros são utilizados na estabilização de nanopartículas não só para conferir um volume esférico à nanopartícula mas também por formarem ligações fracas entre a superfície metálica e o heteroátomo do polímero atuando assim como ligando. O polímero mais estudado na estabilização de nanopartículas tem sido o polivinilpirrolidona (PVP) **1.7** uma vez que as nanopartículas resultantes apresentam as características desejadas, quer seja pela sua estrutura esférica quer pela sua atividade como ligando.⁵⁴



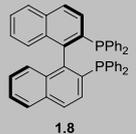
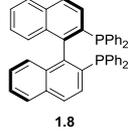
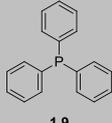
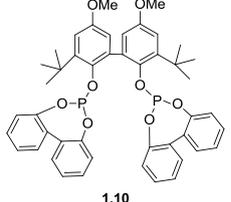
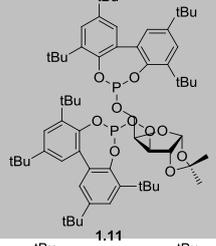
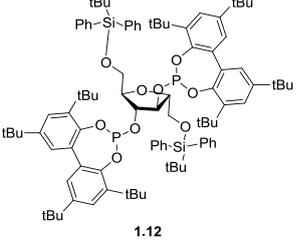
1.7

Figura 1.4 - Estrutura da polivinilpirrolidona (PVP) **1.7**.

O primeiro exemplo de uma reação assimétrica catalisada por metais em nanopartículas foi descrito pelo grupo de Lemaire, Besson e Gallezot em 1994⁵⁶ utilizando nanopartículas de ródio estabilizadas por uma amina quiral e foram testadas como catalisadores na reação de hidrogenação. Desde então, diferentes tipos de nanopartículas têm sido testados em diversas reações, tais como, de hidrogenação, hidrossilação, oxidação, Suzuki, Heck e hidroformilação.⁵⁷

Por ser o objeto de estudo deste trabalho, na **Tabela 1.1** estão apresentados resultados da literatura da utilização de nanopartículas de ródio, com diferentes estabilizadores, em dispersões homogêneas na reação catalítica de hidroformilação de olefinas.

Tabela 1.1- Resultados da conversão, regioselectividade e excesso enantiomérico de reações de hidroformilação de olefinas catalisadas por nanopartículas de ródio como catalisadores modificados com ligandos de fósforo.

Entrada	Estabilizador das nanopartículas de ródio	Substrato Solvente	Pressão*		Regio. <i>b/n</i>	ee (%)
			Temp. Tempo	Conv.		
1		Estireno	50 bar	5	92:8	25 (S) ⁵⁸
		Tolueno	60 °C 4 h			
2		Acetato de vinilo	50 bar	1	99:1	59 (S) ⁵⁸
		Tolueno	60 °C 4 h			
3		1-dodeceno	20 bar	>99	51:49	- ⁵⁹
		DMF	110 °C 20 h			
4		1-dodeceno	20 bar	>99	4:96	- ⁵⁹
		DMF	110 °C 20 h			
5		Estireno	20 bar	11	99:1	40(S) ⁶⁰
		Tolueno	80 °C 24 h			
6		Estireno	20 bar	85	90:10	24(S) ⁶⁰
		Tolueno	80 °C 24 h			

* Pressão de CO/H₂ em Bar

Na reação catalítica de hidroformilação, as nanopartículas de ródio, descritas na literatura, demonstram, em alguns casos, elevadas atividades como é possível observar nos dados apresentados nas entradas **3**, **4** e **6** da **Tabela 1.1**. Alguns destes sistemas catalíticos apresentam também elevadas regioseletividades com valores superiores a 92% para o aldeído ramificado nas entradas **1**, **2** e **5**, e uma regioseletividade de 96% para o aldeído linear referente à entrada **4** da mesma tabela.

Por outro lado, observa-se que a utilização de ligandos quirais na estabilização de nanopartículas de ródio e sua utilização como catalisadores, resultaram enantiosseletividades baixas uma vez que este tipo de ligandos não possuem as propriedades necessárias para criar um ambiente quiral à superfície do metal. Contudo, não deve ser descartada a possível contribuição da formação *in situ* dos complexos homogêneos resultantes da lixiviação de átomos de ródio da superfície da nanopartícula, mesmo assim, geralmente os complexos com ligandos quirais monodentados apresentam uma menor enantiosseletividade que os complexos com ligandos quelantes quirais.⁶¹

1.2.1 Manipulação de nanopartículas

Embora a tendência geral seja ancorar as dispersões de nanopartículas em suportes sólidos de modo a realizar catálise heterogênea, existem bons motivos para utilizar as nanopartículas dispersas no solvente. Ao invés das nanopartículas imobilizadas, as nanopartículas dispersas possuem uma maior superfície livre melhorando, deste modo, a atividade catalítica das mesmas. Para além disto, é possível manipular o estabilizador de modo a controlar a forma e o tamanho tornando esta abordagem próxima da catálise homogênea. Apesar das vantagens acima referidas, é possível verificar alguns inconvenientes, tais como, a sua baixa solubilidade em alguns dos solventes desejados, baixa estabilidade em condições adversas de pressão e temperatura e, por vezes, a sua reciclagem pode ser um processo difícil de implementar, contudo, os estabilizadores das nanopartículas podem ser modelados de forma a superar essas limitações podendo também aumentar a atividade e seletividade das mesmas como catalisadores.⁵⁴

Tal como foi referido anteriormente, um dos estabilizadores mais utilizados na estabilização de nanopartículas de ródio é a polivinilpirrolidona (PVP) **1.7** embora o seu uso seja restrito a solventes como a água e álcoois, ainda assim, a polaridade da PVP **1.7** é ajustável

alterando o comprimento da cadeia alquílica tornando as nanopartículas solúveis numa maior gama de solventes.

Existem três tipos principais de interações envolvidas na estabilização das nanopartículas, estas são do tipo eletrostática, estérea e electro-estérea. A estabilização eletrostática é obtida pela coordenação de espécies aniónicas, podendo ser, por exemplo, haletos ou carboxilatos. Os resultados das interações dos átomos metálicos da superfície com as espécies aniónicas ocorrem através da formação de uma dupla camada eléctrica que causa uma repulsão coulombiana entre as partículas, impedindo que ocorra aglomeração do material. A estabilização estérea é obtida através da utilização de grupos volumosos, normalmente materiais orgânicos, os quais impedem a aproximação das nanopartículas, evitando deste modo a aglomeração. Estes grupos volumosos podem ser, por exemplo, polímeros ou dendrímeros.⁶² A estabilização electro-estérea ocorre pela combinação das duas primeiras tendo como exemplo a utilização de líquidos iónicos.⁶³

Na **Figura 1.5**⁶⁴ estão representados esquematicamente os passos para a síntese de nanopartículas, começando por se formar uma solução do complexo metálico com o agente estabilizador seguindo-se a sua decomposição sob determinadas condições, tais como, temperatura, agitação, pressão de H₂ e CO, agentes de redução, entre outros. Posto isto ocorre a nucleação, estabilização e crescimento com a consequente formação de nanopartículas.

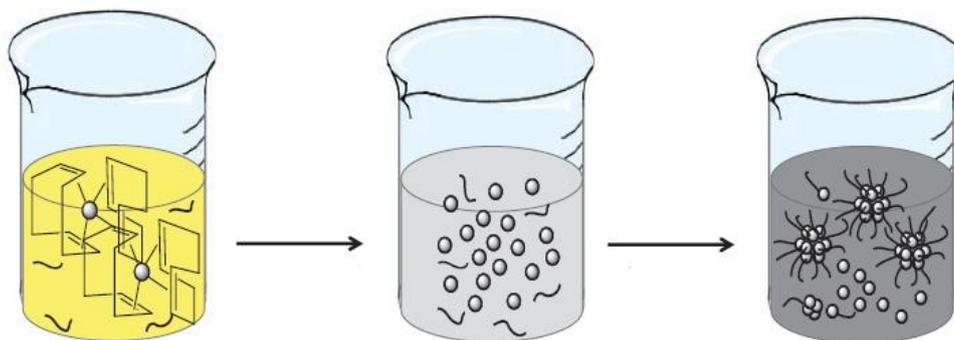


Figura 1.5 - Representação esquemática da síntese de nanopartículas.

Nanopartículas de ródio com ligandos quirais do tipo difosfina/fosfíto, immobilizadas em suportes de sílica, têm sido avaliadas sobretudo em reações assimétricas de hidroformilação.⁶⁵ É exemplo a utilização de nanopartículas estabilizadas pelo ligando (R)-

BINAP **1.8** na hidroformilação do acetato de vinila proporcionou a obtenção unicamente do aldeído ramificado com um excesso enantiomérico de 72%.

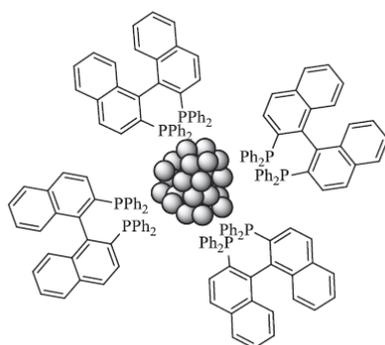


Figura 1.6 – Representação das nanopartículas de ródio estabilizadas pelo ligando BINAP **1.8**.

1.2.2 Separação e reciclagem

A possibilidade de reciclar os catalisadores permite de forma eficiente diminuir de forma substancial os custos inerentes à utilização de metais de transição de elevado custo como é o caso do ródio. Assim, a comunidade científica tem-se debruçado de forma sistemática e consistente na análise e resolução deste paradigma. Desta forma surgiram na literatura recente diversos métodos para a reciclagem das nanopartículas de ródio após ter sido efetuada a reação de hidroformilação de olefinas. A separação dos produtos pode ser feita por decantação ou por filtração das nanopartículas. Apesar disto, em larga escala nas indústrias, a filtração é um processo complexo podendo mesmo ocorrer perdas de catalisador.⁶⁶ Outra aproximação envolve a separação dos produtos por decantação, tendo por base sistemas catalíticos bifásicos. Estes sistemas possuem duas fases líquidas imiscíveis, tais como, água e hidrocarbonetos. O catalisador é então modelado de modo a ter uma maior afinidade com a fase aquosa, pelo que os produtos serão isolados a partir da fase orgânica enquanto as nanopartículas permanecem na fase aquosa.⁶⁷

A investigação mais recente tem por base a utilização de suportes de nanomateriais inorgânicos, tais como, o grafeno, nanotubos de carbono e hidroxapatite nanocristalina.^{68,69} Outra estratégia em desenvolvimento é a incorporação, num suporte sólido como a sílica, de esferas magnéticas de Fe_3O_4 assim como as nanopartículas de ródio, sistema representado na **Figura 1.7 B**. Este sistema demonstrou uma elevada atividade na hidrogenação de benzeno

e do ciclo-hexeno podendo ser reutilizado até 20 vezes podendo ser facilmente extraído com o auxílio de um ímã.⁵⁴

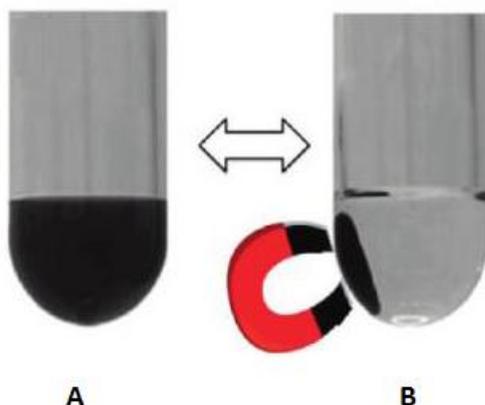


Figura 1.7 – Ilustração de uma dispersão coloidal tradicional de nanopartículas de ródio (A) e incorporação de nanopartículas de ródio em suporte sólido contendo esferas magnéticas (B).

Um dos objetivos deste trabalho centra-se na obtenção de produtos de valor acrescentado através de processos catalíticos de reações de hidroformilação de olefinas com possibilidade de reutilizar o catalisador, deste modo uma das estratégias seguidas foi a avaliação de nanopartículas de ródio como catalisadores de reações de hidroformilação e os resultados apresentam-se no Capítulo 3 deste trabalho.

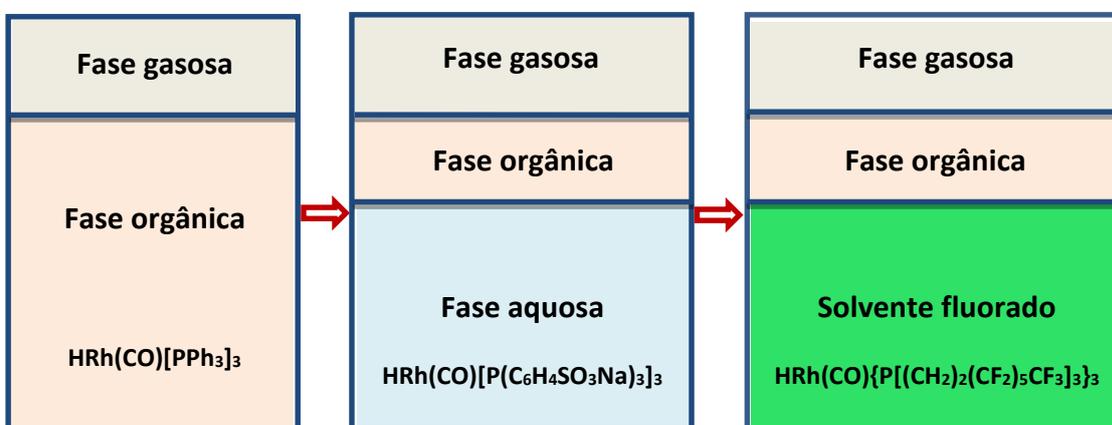
1.3 Catálise bifásica em meios alternativos

Todas as reações químicas são limitadas pela eficiência da transformação mas também pela facilidade de purificação da mistura reacional. Geralmente as atenções dos químicos estão centradas na transformação mas nos últimos anos têm surgido algumas soluções, das quais a utilização de sistemas bifásicos é só um exemplo.⁷⁰

Os sistemas bifásicos líquido-líquido são frequentemente utilizados em processos de síntese, catálise e separação. A formação de um sistema bifásico líquido-líquido ocorre quando existe imiscibilidade total ou limitada de um líquido no outro. As combinações mais utilizadas em sistemas bifásicos são os sistemas bifásicos aquosos contendo, para além de água, hidrocarbonetos ou outros solventes de baixa polaridade. A fase aquosa pode conter

nela dissolvida um reagente ou o catalisador, permitindo a fácil separação e recuperação dos diferentes componentes da reação consoante o sistema em causa. Infelizmente, alguns sistemas químicos são sensíveis à água, ou seja, um componente pode sofrer reações químicas indesejáveis com a água. Para além disto alguns substratos orgânicos são insolúveis em água o que pode impedir a utilização destes sistemas. Em alternativa aos sistemas aquosos bifásicos, podem ser utilizados compostos organofluorados, éteres e aminas terciárias. Estes compostos, em determinadas condições, apresentam uma baixa miscibilidade nos solventes orgânicos normalmente utilizados como o tolueno, THF, acetona e álcoois. A utilização destes sistemas bifásicos com solventes fluorados e um catalisador com uma estrutura adequada permite a recuperação do catalisador em reações catalíticas como é o caso da hidroformilação.

Na hidroformilação de olefinas com catalisadores de ródio ou cobalto em sistema homogéneo a separação do catalisador dos restantes compostos é impossível. A modelação dos ligandos de modo a conferir-lhe afinidade a uma fase organofluorada permite a recuperação do catalisador uma vez que os aldeídos, produtos da reação não possuem afinidade com o solvente fluorado. No **Esquema 1.3** encontra-se uma ilustração do desenvolvimento no processo catalítico. Inicialmente as reações foram desenvolvidas apenas em sistema homogéneo mas a separação dos aldeídos resultantes do catalisador utilizado era difícil. Com a utilização de um sistema bifásico utilizando uma fase aquosa e uma fase orgânica permitiu a separação dos produtos do catalisador que tinha uma maior afinidade pela fase aquosa mas muitas olefinas são pouco ou mesmo insolúveis em água. Como foi acima referido, a utilização de solventes fluorados permitiu, através da catálise bifásica, a separação dos aldeídos, produtos da reação, do catalisador que possui afinidade com o solvente fluorado.



Esquema 1.3

A hidroformilação de olefinas com uma cadeia longa utilizando um sistema bifásico com solventes fluorados e solventes orgânicos foi pela primeira vez descrita por Horváth.⁷¹ O sistema elaborado por Horváth na reação de hidroformilação do 1-deceno utiliza tolueno como fase orgânica, C₆F₁₁CF₃ como solvente fluorado e um catalisador de ródio com uma fosfina (P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃). Com este sistema o autor conseguiu obter conversões acima de 85%, conseguindo isolar o catalisador por extração da fase fluorada do sistema bifásico.⁷²

A fase fluorada é definida como fluorocarboneto quando todos os átomos de hidrogénio são substituídos por átomos de fluor, ou então como fluoro-hidrocarbonetos quando se mantém pelo menos um átomo de hidrogénio. Os solventes fluorados e os solventes orgânicos utilizados neste tipo de reações bifásicas, durante a reação encontram-se na mesma fase, no entanto quando se baixa a temperatura os dois solventes formam duas fases distintas possibilitando então o isolamento por decantação dos produtos e algum material de partida que não foi totalmente consumido isolando a fase orgânica, sendo que ao isolar a fase fluorada permite obter o catalisador para a sua reutilização.⁷³ Contudo a simples presença de átomos de fluor numa molécula não garante que esta irá ter uma maior afinidade com o solvente fluorado do que com o solvente orgânico, estudos relatam que o método de extração é eficiente quando pelo menos 60% do peso molecular é originário de átomos de fluor.⁷³

O nosso interesse pelo desenvolvimento de produtos de valor acrescentado com especial enfoque em processos catalíticos de reações de hidroformilação de olefinas em processos catalíticos alternativos conduziu-nos à utilização desta estratégia na preparação de aldeídos em catálise bifásica com o intuito de reutilizar o catalisador.

1.4 Reações sequenciais

Na reação de hidroformilação, a produção de aldeídos pode ser vista como um passo intermédio para a obtenção de outros compostos, deste modo, os aldeídos são vistos como precursores para promover reações subsequentes que envolvam a formação de novas ligações de carbono-carbono ou carbono-heteroátomo. Estas transformações podem ocorrer de modo sequencial, *in situ*, tornando o processo mais económico e sobretudo ambientalmente mais sustentável.¹

Tal como foi referido anteriormente, a economia atómica e a sustentabilidade ambiental é um desafio nos processos químicos, deste modo a possibilidade de realizar múltiplas transformações no mesmo vaso reator é um fator importante para alcançar este desafio. As reações assim realizadas são designadas por *tandem*, *dominó* e *cascata*, consoante a utilização de um ou mais catalisadores, envolvendo um ou mais mecanismos.¹ De entre as diversas reações sequenciais que fazem uso do mesmo vaso reator, pode destacar-se as reações catalisadas por metais de transição tanto pelo fator económico como também pela diversidade de transformações que permitem efetuar.¹

Dos três tipos de reação vai ser dado uma especial atenção à reação *tandem* tendo em conta que através deste processo é possível gerar aldeídos que podem ser convertidos a, por exemplo, álcoois e ácidos carboxílicos.¹ A síntese do tipo *tandem*, representada esquematicamente na **Figura 1.8**, é uma estratégia que permite melhorar a eficiência de uma reação química, na qual um reagente é submetido a sucessivas reações no mesmo reator. Este tipo de síntese pode evitar processos de separação e purificação de um intermediário minimizando tempo, recursos, solventes e muitas vezes aumentando o rendimento da reação.

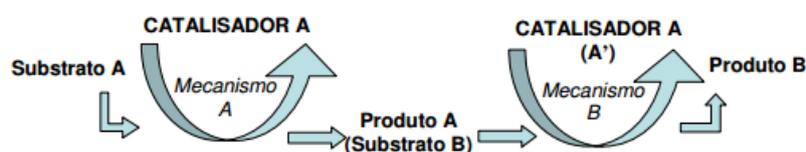


Figura 1.8 – Representação esquemática de catálise sequencial *tandem*.⁷⁴

Como foi acima referido, a reação de hidroformilação pode ser inserida num processo *tandem* e tem vindo a ser utilizada para a síntese de uma variedade de produtos com um valor acrescentado.⁷⁴ Os aldeídos provenientes da hidroformilação contêm um grupo carbonilo, que pela sua versatilidade, possibilita a realização de reações sequenciais. Um exemplo de aplicação de processos catalíticos *tandem* é a hidroformilação seguida de arilação. Por ser um dos temas descritos neste trabalho, a revisão da literatura recente de arilação é apresentada na secção seguinte.

1.4.1 Arilação de aldeídos com ácidos borónicos

A adição assimétrica de reagentes organometálicos a alcenos é um método para a formação enantiosseletiva de ligações carbono-carbono.⁷⁵ Ao longo dos últimos anos foi possível avaliar numerosos catalisadores quirais para este tipo de adição assimétrica tendo-se observado nas últimas décadas grandes progressos na adição assimétrica catalítica de reagentes de organozinco a aldeídos utilizando aminoálcoois quirais como ligandos, produzindo excelentes resultados.^{76,77,78,79}

A arilação enantiosseletiva de aldeídos com ligandos quirais tem recebido uma atenção especial por permitir a obtenção de diarilmetanóis que são importantes precursores de produtos farmacêuticos com atividade biológica, tais como anti-histamínicos, antidepressivos, diuréticos e analgésicos.⁸⁰

A primeira abordagem para a síntese de diarilmetanóis não racémicos foi feita por Fu fazendo reagir diarilzinco com aldeídos.⁸¹ A utilização de diarilzinco como fonte do grupo arilo apresenta diversas desvantagens, nomeadamente a baixa disponibilidade comercial, elevado preço e baixa enantiosseletividade dos processos devido à sua elevada reatividade. Estes fatores fizeram com que a comunidade científica se centra-se na utilização de ácidos borónicos como fonte de grupos arilos nestas transformações químicas.⁸² Os ácidos borónicos podem ser utilizados como fonte nucleofílica, via transmetalacão entre o boro e o zinco, sendo assim dispensável o uso de difenilzinco. A utilização de ácidos borónicos em reações de adição assimétrica foi introduzida por Miyaura e Hayashi⁸³ em 1998, com isto, conseguiram obter melhores enantiosseletividades na adição de grupos arilo ou alquenilo em enonas α,β -insaturadas usando BINAP como ligando para induzir quiralidade.

Como foi acima referido, os complexos de Zn(II) são capazes de promover a arilação de aldeídos com bons rendimentos mas com baixos níveis de enantiosseletividade.⁸⁴ Contudo, os complexos de ródio trazem uma importante evolução uma vez que apresentam bons rendimentos e melhores enantiosseletividades como é exemplo os complexos de Rh(III) de fenilbisoxazolininas.⁸⁵

Miyaura e colaboradores demonstraram que tal como para as enonas, também é possível a adição de ácido arilborónico a aldeídos aromáticos catalisado por complexos de ródio em condições similares.^{86,87} A adição de ácido fenilborónico a 1-naftaldeído, com um

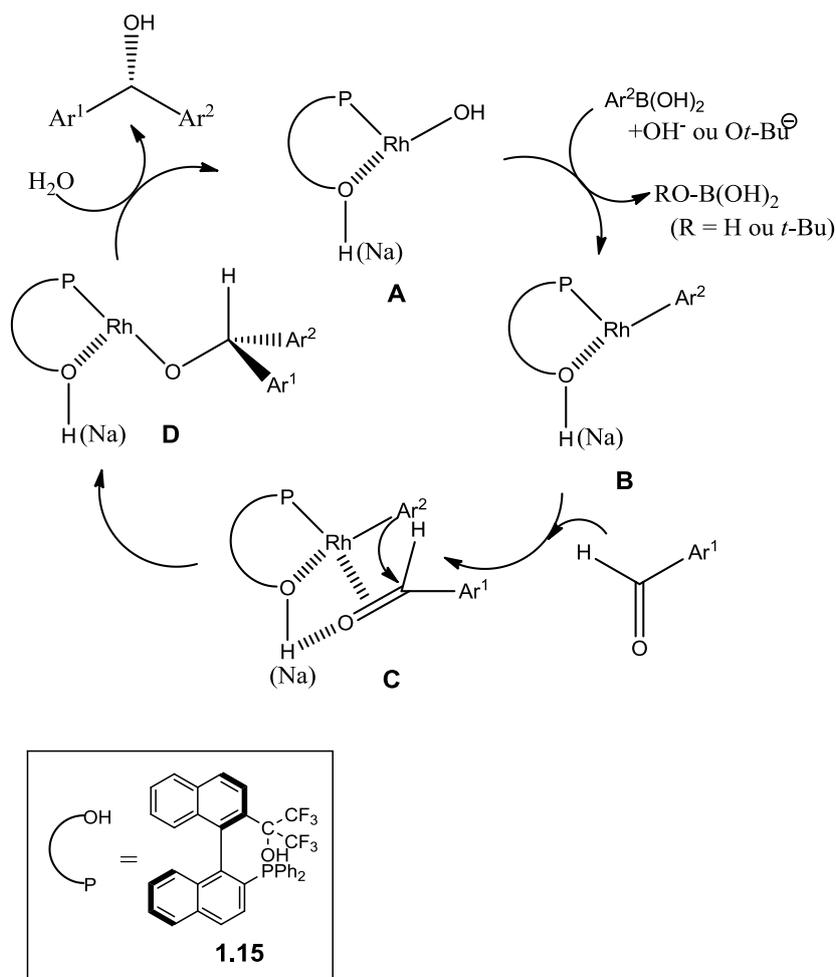


Figura 1.9 – Mecanismo proposto por Morikawa para a arilação de aldeídos.⁹⁰

O mecanismo proposto por Morikawa para a arilação de aldeídos começa com a transmetalção do grupo aril dos ácidos arilborónicos entre o Boro e o hidróxido de ródio formando **B**. O passo seguinte na reação é a coordenação do complexo catalítico aos aldeídos com a formação do intermediário **C**, os quais se submetem a inserção do grupo aril com a consequente formação de **D**. A hidrólise subsequente de **D** resulta a libertação de diarilmetanóis e regeneração da espécie ativa de ródio **A**.

Como foi referido, por ser objetivo a preparação de produtos de valor acrescentado utilizando processos economicamente e ambientalmente sustentáveis levou-nos a recorrer também a esta estratégia com o objetivo de obter diarilmetanóis através de um processo *tandem* de hidroformilação seguida de arilação.

1.5 Referências

- ¹ Andreia Filipa Ribeiro Oliveira Peixoto, *Desenvolvimento de Novos Catalisadores de Metais de Transição*, Dissertação de Doutorado, Coimbra, 2010.
- ² B.M. Trost, *Science*, **254**, 1991, 1471-1477.
- ³ B.M. Trost, *Angew. Chem.*, **34**, 1995, 259-281.
- ⁴ O. Roelen, Patent nr DE 849548, 1938.
- ⁵ B. Breit, *Topics in Current Chemistry* Krische, M. J., Ed.; Spinger: Heidelberg, **279**, 2007.
- ⁶ K.D. Wiese, D. Obst, *Topics in Organometallic Chemistry*; M. Beller, Ed.; Springer: Heidelberg, **18**, 2006.
- ⁷ P. Maitlis, *Rendiconti Lincei*, **18**, 2007, 235-250.
- ⁸ P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver, *Rhodium Catalysed Hydroformylation*; Ed.; Kluwer Academic Publisher: Dordrecht, 2000.
- ⁹ B. Cornils, W.A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Ed.; Wiley-VCH, 2008.
- ¹⁰ B. Breit, *Topics in Organometallic Chemistry*; Chatani, N., Ed.; Springer: Heidelberg, **24**, 2007.
- ¹¹ B. Breit, W. Seiche, *Synthesis*, 2001, 1-36.
- ¹² B. Breit, *Acc. Chem. Res.*, **36**, 2003, 264-275.
- ¹³ M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 2004, 3368-3398.
- ¹⁴ P.W.N.M. van Leeuwen, P.C.J. Kamer, J.N.H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.*, **100**, 2000, 2741-2769.
- ¹⁵ D. Evans, J.A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, 1968, 3133-3142.
- ¹⁶ P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, Kluwer academic Publishers, Dordrecht, 2004.
- ¹⁷ Y.S. Uh, A. Boyd, V. R. Little, P.G. Jessop, K.D. Hesp, J. Cipot-Wechsler, M. Stradiotto, R. McDonald, *J. Organomet. Chem.*, **695**, 2010, 1869-1872.
- ¹⁸ R. Lazzaroni, P. Pertici, S. Bertozzi, G. Fabrizi, *J. Mol. Catal.*, **58**, 1990, 75- 85.
- ¹⁹ A.C. da Silva, K.C.B. de Oliveira, E.V. Gusevskaya, E.N. dos Santos, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **179**, 2002, 133-141.
- ²⁰ J.E. Babin, G.T. Whiteker, (Union Carbide Chem. Plastics Technol. Co) WO 93/03839, **1993**; [Chem abstr. **1993**, 119, P159872h].
- ²¹ G.J.H. Buisman, L.A. Van der Veen, P.W.N.M. Leeuwen, Vogt, D. *Organometallics*, **16**, 1997, 2929.
- ²² G.J.H. Buisman, E.J. Vos, P.C.J. Kamer, P.W.M.N. Van Leewen, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, 1995, 409.
- ²³ M.M. Pereira, M.J.F. Calvete, R.M.B. Carrilho, A.R. Abreu, *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 2013, 6990-7027.
- ²⁴ (a) A.F. Peixoto, M.M. Pereira, A.A.C.C. Pais, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **267**, 2007, 234. (b) C. Bergounhou, D. Neibecker, R. Mathieu, *J. Mol. Catal. A.*, **220**, 2004, 167. (c) I. Rio, O. Pàmies, P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver, *J. Organomet. Chem.*, **608**, 2000, 115.
- ²⁵ A. Van Rooy, J.N.H. Bruijn, K.F. Roobeek, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.*, **507**, 1996, 69.

-
- ²⁶ S. Deerenberg, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **19**, 2000, 2065.
- ²⁷ (a) N. Yoshinura, Y. Tokito, *Eur. Pat.* 223 103, **1987** (Kuraray), *Chem. Abstr.*, **107**, 1987, 154896. (b) T. Omatsu, *Eur. Pat.* 303 060, **1989** (Kuraray), *Chem. Abstr.*, **111**, 1989, 38870.
- ²⁸ (a) R. Skoda-Foldes, L. Kollár, B. Heil, Z. Tuba, A. Arcadi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 1991, 633. (b) L. Kollár, R. Skoda-Foldes, *Chem. Rev.*, **103**, 2003, 4095.
- ²⁹ K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen, N. Winssinger, *J. Chem. Ed.*, **75**, 1998, 1226.
- ³⁰ Z. Freixa, M.M. Pereira, J.C. Bayón, A. Silva, J. Salvador, A. Beja, J. Paixão, M. Ramos, *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 2001, 1083.
- ³¹ (a) W. Himmele, H. Siegel, *Tetrahedron Letters.*, 1976, 907. (b) W. Himmele, H. Siegel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 1980, 178.
- ³² A.F. Peixoto, D.S. Melo, T.F. Fernandes, Y. Fonseca, E.V. Gusevskaya, A.M.S. Silva, R.R. Contreras, M. Reyes, A. Usubillaga, E.N. Santos, J.C. Bayón, *Appl. Catal. A: Gen.*, **340**, 2008, 212.
- ³³ E.N. Santos, C.U. Pittman, H. Toghiani, *J. Mol. Catal.*, **33**, 1993, 51.
- ³⁴ A. Polo, J. Real, C. Claver, S. Castellón, J.C. Bayón, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1990, 600.
- ³⁵ E. Fernandez, C. Claver, S. Castellón, A. Pólo, J.F. Piniella, A. Alvarez-Larena, *Organometallics*, **17**, 1998, 2857.
- ³⁶ K.F. Mulwijk, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **74**, 1997, 223.
- ³⁷ Rui Miguel Barroso Carrilho, *Síntese de monofosfitos quirais, Aplicação em reações catalíticas de hidroformilação assimétrica*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, **2008**.
- ³⁸ C.A. Tolman, *Chem. Rev.*, **77**, 1977, 313.
- ³⁹ C.A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1970, 2953.
- ⁴⁰ A. van Rooy, E.N. Orij, P.C.J. Kamer, F. van der Aarweg, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **14**, 1995, 34.
- ⁴¹ R. Lazaronni, P. Pertici, S. Bertozzi, G. Fabrizzi, *J. Mol. Catal.*, **58**, 1990, 75.
- ⁴² Rui Miguel Barroso Carrilho, *Síntese de monofosfitos quirais, Aplicação em reações catalíticas de hidroformilação assimétrica*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, **2008**.
- ⁴³ M. Tanaka, Y. Watanabe, T. Mitsudo, Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47** (7), 1974, 1698.
- ⁴⁴ C.A. Tolman, J.W. Faller, *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, (ed. Pignolet L.H.), Plenum Press, New York, 1983, pp. 88-89.
- ⁴⁵ J.E. Babin, G.T. Whiteker, (Union Carbide Chemicals and Plastics Technology Corp.) World Pat. 9303839, **1992**.
- ⁴⁶ G.J.H. Buisman, L.A. van der Veen, A. Klootwijk, W.G.J. de Lange, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, D. Vogt, *Organometallics*, **16**, 1997, 2929-2939.
- ⁴⁷ F. Lagasse, H.B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 2000, 315;
- ⁴⁸ J. Ansell, M. Wills, *Chem. Soc. Rev.*, **31**, 2002, 259;
- ⁴⁹ O. Molt, T. Schrader, *Synthesis*, **18**, 2002, 2633;
- ⁵⁰ R.M.B. Carrilho, A.C.B. Neves, M.A.O. Lourenço, A.R. Abreu, M.T.S. Rosado, P.E. Abreu, M.E. Eusébio, L. Kollár, J.C. Bayón, M.M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, **298**, 2012, 28-34.

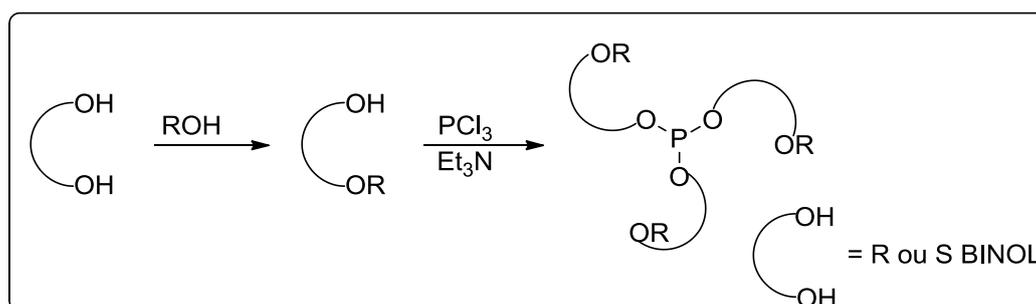
- ⁵¹ R.M.B. Carrilho, A.C.B. Neves, M.A.O. Lourenço, A.R. Abreu, M.T.S. Rosado, P.E. Abreu, M.E.S. Eusébio, L. Kollár, J.C. Bayón, M.M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, **698**, 2012, 28-34.
- ⁵² A. Behr, Y. Brunsch, A. Lux, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 2012, 2680-2683.
- ⁵³ Y. Yuan, N. Yan, P.J. Dyson, *ACS Catal.* **2**, 2012, 1057-1069.
- ⁵⁴ M. Guerrero, A. Roucoux, A. Denicourt-Nowicki, H. Bricout, E. Monflier, V. Collière, K. Fajerwerg, K. Philippot, *Catalysis Today*, **183**, 2012, 34-41.
- ⁵⁵ D. Han, X. Li, H. Zhang, Z. Liu, G. Hu, C. Li, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **283**, 2008, 15-22.
- ⁵⁶ K. Nasar, F. Fache, M. Lemaire, M. Draye, J.C B Ziat, M. Besson, P. Galez, *J. Mol. Catal.*, **87**, 1994, 107.
- ⁵⁷ D. Astruc, *Transition-metal Nanoparticles in Catalysis: From Historical Background to the State-of-the Art*, Wiley-VCH, 2008.
- ⁵⁸ D. Han, X. Li, H. Zhang, Z. Liu, G. Hu, C. Li, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **283**, 2008, 15-22.
- ⁵⁹ A. Behr, Y. Brunsch, A. Lux, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 2012, 2680-2683.
- ⁶⁰ M.R. Axet, S. Castillón, C. Claver, K. Philippot, P. Lecante, B. Chaudret, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2008, 3460-3466.
- ⁶¹ (a) M. Studer, H.U. Blaser, C. Exner, *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 2003, 45-65; (b) M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **105**, 2005, 1801-1836.
- ⁶² (a) Y. Sasson, A. Zoran, J. Blum, *J. Mol. Catal.*, **11**, 1981, 293-300. (b) J. Blum, I. Amer, K.P.C. Vollhardt, H. Schwarz, G. Hohne, *J. Mol. Catal.*, **52**, 1987, 2804-2813. (c) M. Willert, R. Rothe, K. Landfester, M. Antonietti, *J. Mater. Chem.*, **13**, 2001, 4681-4685. (d) T. Hyeon, S.S. Lee, J. Park, Y. Chung, H. Bin Na, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2001, 12798-12801.
- ⁶³ (a) B.J. Hornstein, R.G. Finke, *Chem. of Materials*, **15**, 2003, 899-990. (b) V. Kogan, Z. Aizenshtat, R. Popovitz-Biro, R. Neumann, *Org. Lett.*, **4**, 2002, 3529-3532. (c) J. Dupont, G.S. Fonseca, A.P. Umpierre, P.F.P. Fichtner, S.R. Teixeira, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2002, 4228-4229.
- ⁶⁴ M. Guerrero, N.T.T. Chau, S. Noël, A. Denicourt-Nowicki, F. Hapiot, A. Roucoux, E. Monflier, K. Philippot, *Curr. Org. Chem.*, **17**, 2013, 364-399.
- ⁶⁵ D.F. Han, X.H. Li, H.D. Zhang, Z.M. Liu, J. Li, C. Li, *J. Catal.*, **243**, 2006, 318-328.
- ⁶⁶ A. Behr, Y. Brunsch, A. Lux, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 2012, 2680-2683.
- ⁶⁷ J. Schulz, A. Roucoux, H. Patin, *Chem. Eur. J.*, **6**, 2000, No. 4.
- ⁶⁸ (a) S.M. Choi, M.H. Seo, H. Kim, W.B. Kim, *Synth. Met.*, **161**, 2011, 2405-2411. (b) D. Marquardt, C. Vollmer, R. Thomann, P. Steurer, R. Muelhaupt, E. Redel, C. Janiak, *Carbon*, **49**, 2011, 1326-1332.
- ⁶⁹ (a) H.B. Pan, C.M. Wai, *J. Phys. Chem.*, **114**, 2010, 11364-11369. (b) B. Yoon, C.M. Wai, *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 2005, 17174-17175. (c) B.A. Kakade, S. Sahoo, S.B. Halligudi, V.K. Pillai, *J. Phys. Chem.*, **112**, 2008, 13317-13319. (d) H.B. Pan, C.M. Wai, *J. Phys. Chem.*, **113**, 2009, 19782-19788. (e) H.W. Liu, H.B. Pan, G.X. Tian, H.J. Chen, K.H. Chiu, J.F. Jen, J.G. Lo, C.M. Wai, *Synth. Commun.*, **41**, 2011, 2624-2630.
- ⁷⁰ A.P. Dobbs, M.R. Kimberley, *J. of Fluorine Chemistry*, **118**, 2002, 3-17.

- ⁷¹ D.F. Foster, D. Gudmunsen, D.J. Adams, A.M. Stuart, E.G. Hope, D.J. Cole-Hamilton, G.P. Schwarz, P. Pogorzelec, *Tetrahedron*, **58**, 2002, 3901-3910.
- ⁷² I.T. Horváth, J. Rábai, *Science*, **266**, 1994.
- ⁷³ A.P. Dobbs, M.R. Kimberley, *J. Fluorine Chem.*, **118**, 2002, 3-17.
- ⁷⁴ Camila Grossi Vieira, *Valorização de monoterpênos de origem natural através de processos catalíticos tandem envolvendo a reação de hidroformilação catalisada por complexos de ródio*, Dissertação de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.
- ⁷⁵ Tomioka, K.; Nagaoka Y.; In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **3**, 1999, 31.
- ⁷⁶ (a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.*, **92**, 1992, 833; (b) Y.J. Zhang, H. Wei, W. Zhang, *Tetrahedron*, **65**, 2009, 1281; (c) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **63**, 2007, 1297.
- ⁷⁷ L. Pu, *Tetrahedron*, **59**, 2003, 9873.
- ⁷⁸ Liliana do Amaral Soares, *Preparação de oxazolidinas e tiazolidinas quirais contendo fósforo e selênio e sua aplicação em catálise assimétrica*, Dissertação de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, **2009**.
- ⁷⁹ (a) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **36**, 1997, 186. (b) N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 1998, 283. (c) B.L. Feringa, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 2000, 346. (d) N. Krause, A. Hoffman-Röder, *Synthesis*, 2001, 171. (e) B.L. Feringa, R. Naasz, R. Imbos, L.A. Arnold, *Modern Organocopper chemistry*, N. Krause (Ed.), Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, 7, 224. (f) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 3221. (g) A. Alexakis, D. Polet, S. Rosset, S. March, *J. Org. Chem.*, **69**, 2004, 5660.
- ⁸⁰ M.W. Paixão, A.L. Braga, D.S. Lüdtke, *J. Braz. Chem. Soc.*, **5**, 2008, 813.
- ⁸¹ P.L. Dosa, J.C. Ruble, G.C. Fu, *J. Org. Chem.*, **62**, 1997, 444.
- ⁸² R.B.C. Jagt, P.Y. Toullec, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A.J. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 2006, 773-775.
- ⁸³ (a) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1998, 5579. (b) M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics*, **16**, 1997, 4229.
- ⁸⁴ P.G. Cozzi, P. Orioli, E. Tagliavini, Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1997, 145.
- ⁸⁵(a) Y. Motoyama, H. Narusawa, H. Nishiyama, *Chem. Commun.*, 1999, 31. (b) Y. Motoyama, M. Okano, H. Narusawa, N. Makihara, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics*, **20**, 2001, 1580.
- ⁸⁶ M. Saikai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 1998, 3279.
- ⁸⁷ M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, **65**, 2000, 4450;
- (b) A. Fürstner, H. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 343.
- ⁸⁸ R.B.C. Jagt, P.Y. Toullec, J.G. de Vries, B.L. Feringa, A. Minnaard, *J. Org. Biomol. Chem.*, **4**, 2006, 773-775.
- ⁸⁹ A. Fátima, L.G. Robello, R.A. Pilli, *Quim. Nova*, **19**, 2006 1009-1026.
- ⁹⁰ S. Morikawa, K. Michigami, H. Amii, *Org. Lett.*, **12**, 2010, No 11.

2 Capítulo 2 - Síntese de monofosfitos derivados do BINOL

Tal como foi referido na revisão bibliográfica, apresentada no capítulo 1, os complexos metálicos de BINOL **1.14** e seus derivados são muito utilizados em processos de catálise assimétrica. O fácil acesso, por processos sintéticos, ao *R*-BINOL ou *S*-BINOL enantiomericamente puros, e a reatividade do seu esqueleto transformou o fragmento 1,1'-binaftilo numa das subestruturas mais comuns para o desenvolvimento de novos ligandos quirais.¹ De entre os inúmeros tipos de ligandos derivados do BINOL, a síntese de fosfitos em particular monofosfitos, e sua posterior avaliação em processos de catálise enantiosseletiva são, atualmente, temas de elevado interesse e apresentam-se como objetivo principal deste trabalho.

A síntese de fosfitos monodentados foi realizada em duas etapas, em primeiro lugar procedeu-se à proteção de um dos grupos hidroxilo do BINOL **1.14** com o álcool pretendido e em seguida efetuou-se a síntese do fosfito fazendo reagir o composto monoprottegido com tricloreto de fósforo (PCl_3) (**Esquema 2.1**) na presença de trietilamina.

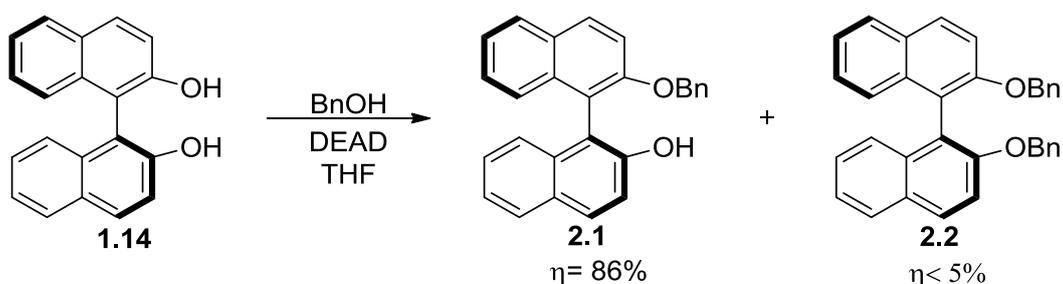


Esquema 2.1

2.1 Métodos sintéticos para monoproteção do BINOL

A monoproteção do BINOL **1.14** pode ser alcançada via reação de Mitsunobu,^{2,3} em que um dos álcoois dos BINOL **1.14** é seletivamente eterificação com um álcool pretendido na presença de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) e trifetilfosfina (PPh₃) (**Esquema 2.3**). Sendo assim realizada a monoproteção do BINOL **1.14** com dois álcoois diferentes, o álcool benzílico e o 4,4,5,5,5-pentafluorobutan-1-ol utilizando esta estratégia sintética. A reação de monoproteção foi realizada dissolvendo o (*R*) ou (*S*)-BINOL **1.14** em tetra-hidrofurano (THF), destilado de fresco, juntamente com trifetilfosfina e o álcool respetivo em atmosfera inerte (N₂). A mistura reacional foi arrefecida e mantida a 0 °C e em agitação à qual se adicionou, muito lentamente, o DEAD. A adição de DEAD é feita gota-a-gota e a temperatura baixa de modo a minimizar a formação de BINOL diprotegido. A evolução da reação foi controlada recorrendo a cromatografia de camada fina (TLC) e, na reação com álcool benzílico, verificou-se que após 48 horas a reação estava completa e que para além do composto maioritário, isto é o BINOL monoprotegido **2.1**, existia também uma quantidade vestigial de composto diprotegido **2.2**.

Na monoproteção com o álcool benzílico, o solvente da mistura reacional foi evaporado a pressão reduzida, sendo posteriormente purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel usando como eluente uma mistura (1:1) de diclorometano:*n*-hexano. Foi possível isolar o composto monoprotegido com o álcool benzílico **2.1** com rendimento de 86% e o composto diprotegido **2.2** foi também isolado com rendimento inferior a 5%. Estes valores de rendimento dos produtos estão de acordo com a literatura.⁴ Para cada um dos compostos isolados foi feita a caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN) e os dados espectroscópicos apresentam-se no capítulo 4.



Esquema 2.2

Como mero exemplo ilustrativo é apresentado o espectro de RMN ^1H do BINOL monoprottegido com álcool benzílico, o (*S*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftilo-2-ol, **2.1**.

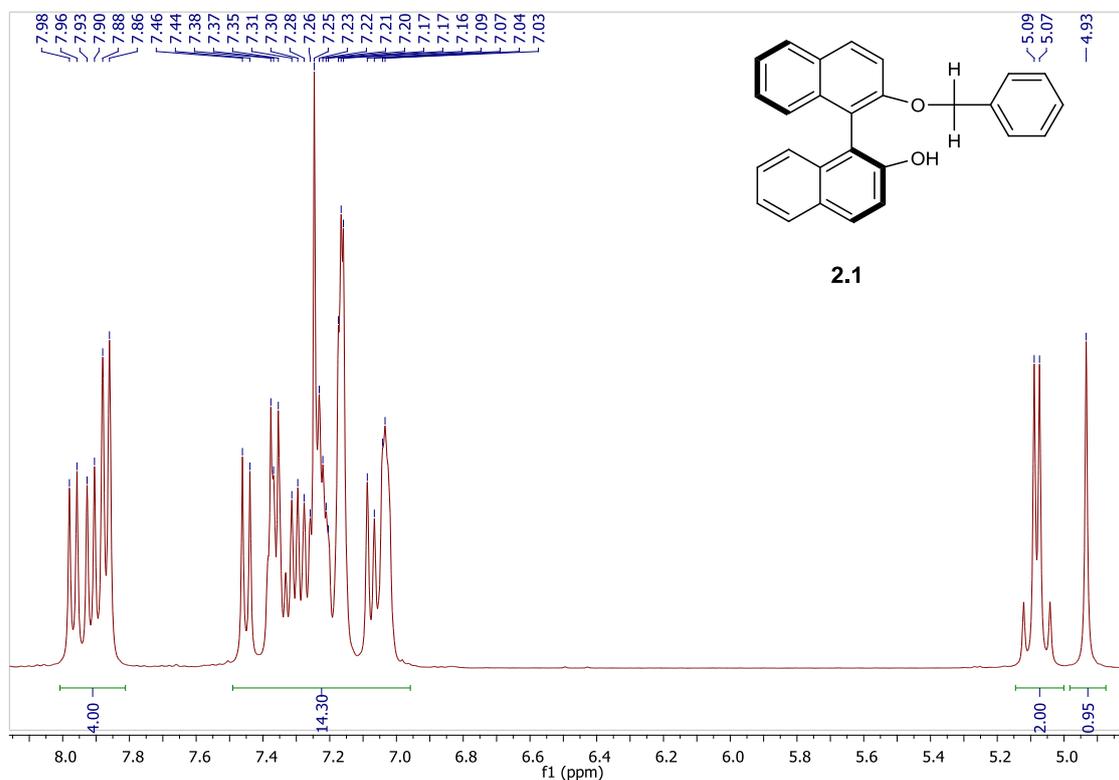


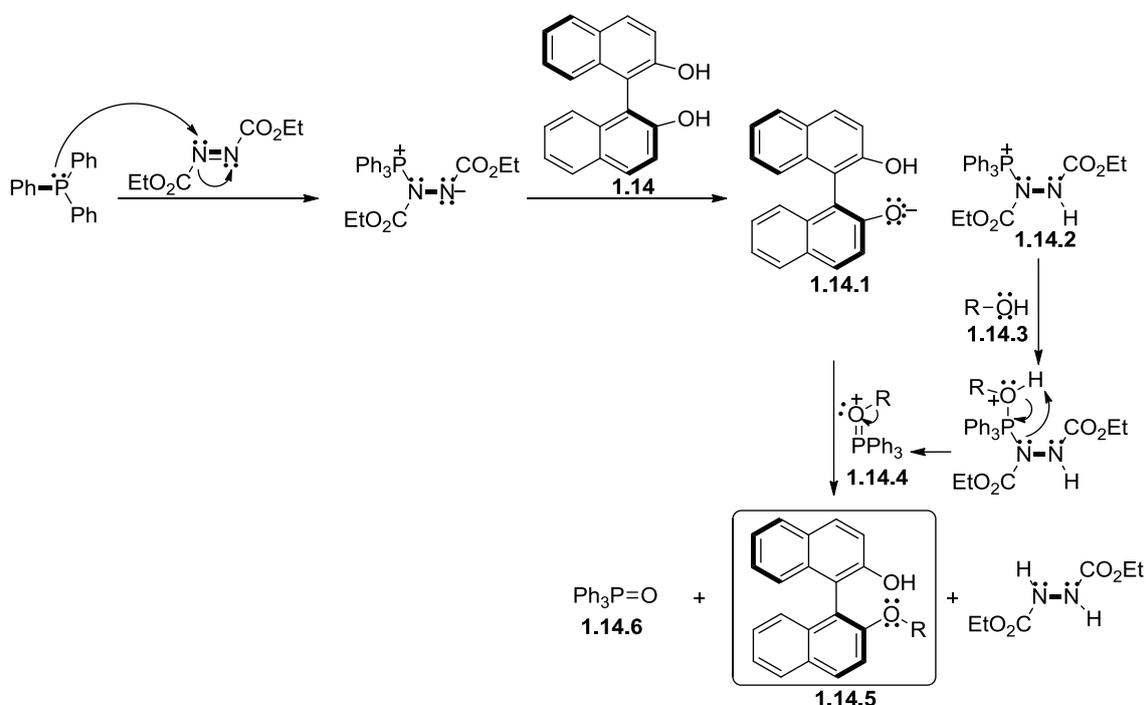
Figura 2.1 - Espectro de ^1RMN do (*S*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftilo-2-ol, **2.1**.

Pela análise do espectro de RMN ^1H , **Figura 2.1**, é possível atribuir ao próton do grupo hidroxilo o sinal a 4.93 ppm, um singuleto largo. O sinal correspondente aos dois prótons metilénicos, entre 5.09 e 5.07 ppm, encontra-se desviado para desvios químicos maiores uma vez que quer o grupo fenilo quer o oxigénio do éter atuam como atratores de elétrons deixando os prótons metilénicos com uma densidade eletrónica menor e portanto mais desblindados. Os sinais entre 7.98-7.86 e 7.46-7.03 podem atribuir-se aos 17 aos prótons aromáticos da molécula, 12 correspondentes ao fragmento binaftilo e 5 do anel benzénico. A atribuição individual dos sinais não foi efetuada, pois seria necessário recorrer a RMN bidimensional.

Segundo o mecanismo proposto no **Esquema 2.3**,^{5,6} o DEAD sofre um ataque nucleofílico por parte da trifenilfosfina originando, deste modo, uma espécie ileto que irá

desprotonar um dos grupos hidroxilo do (*S*)-BINOL (**1.14**), formando o par iônico constituído pelas espécies **1.14.1** e **1.14.2**. Na presença de um álcool (**1.14.3**) forma-se a espécie oxifosfônio (**1.14.4**). Por fim, as espécies **1.14.1** e **1.14.4** reagem dando origem ao mono-éter **1.14.5** e ao óxido de trifenilfosfina **1.14.6**. A seletividade para a mono eterificação está bem descrita na literatura⁷ e deve-se essencialmente ao elevado impedimento estereoquímico existente entre a molécula de BINOL monoprotégida **1.14.5** e o agente eterificante **1.14.4** do **Esquema 2.3**, o que inibe a formação do produto diprotégido.

Mecanismo de monoproteção do BINOL 1.14

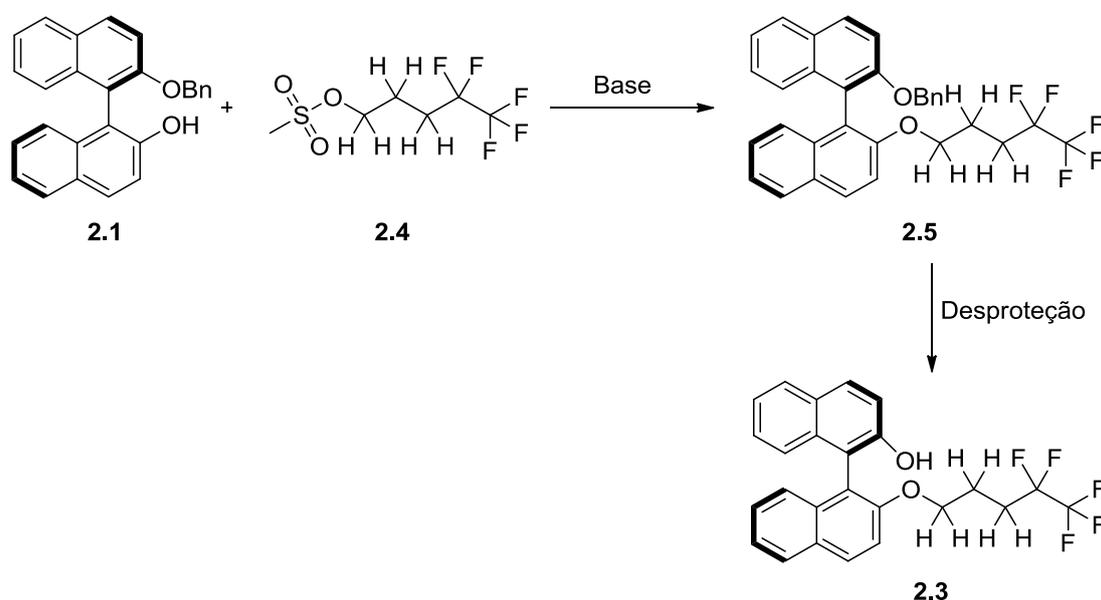


Esquema 2.3

Com o intuito de expandir a família de monofosfitos derivados do BINOL **1.14** contendo cadeias alquílicas fluoradas para poderem ser utilizados em sistemas bifásicos envolvendo solventes fluorados e orgânicos, testou-se a mesma estratégia sintética utilizando o 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol como álcool. No entanto verificou-se a impossibilidade de sintetizar o (*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.3** com recurso à

reação de Mitsunobu. Esta impossibilidade pode ser atribuída à presença dos átomos de fluor, atratores de elétrões, que induzem uma redução do pKa do hidrogénio do grupo álcool do 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol quando comparado com o seu homólogo não fluorado.⁸

Por ser um dos objetivos fulcrais deste trabalho promover a obtenção de BINOL monoprottegido com uma cadeia fluorada **2.3** para posteriormente efetuar a síntese do seu respetivo monofosfito e, proceder subsequentemente à sua avaliação em catálise bifásica, delineou-se uma nova estratégia sintética para efetuar a preparação deste intermediário, proposta apresentada no **Esquema 2.4**.



Esquema 2.4

Nesta estratégia, o processo sintético iniciava-se com a reação do BINOL monoprottegido com o grupo benzílico e o derivado mesilado do álcool 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol, seguindo-se a desproteção específica do benzilo. Procedeu-se então à transformação do grupo hidroxilo do 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol num bom grupo abandonante para posteriormente acoplar ao BINOL monoprottegido com álcool benzílico **2.1**. O composto resultante seria desprotegido utilizando BBr_3 , obtendo-se o BINOL monoprottegido com uma cadeia fluorada. Deste modo, a reação do 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol com cloreto de mesilo ocorreu em atmosfera inerte, dissolvendo

primeiro o álcool em piridina seca e de seguida adicionando-se lentamente o cloreto de mesilo a 0 °C. A reação foi mantida a uma temperatura de 40 °C durante uma hora. Seguidamente, evaporaram-se os voláteis a pressão reduzida, redissolveu-se em clorofórmio e lavou-se com uma solução aquosa de HCl (10%). Após evaporar os voláteis foi possível obter o 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **2.4** com um rendimento de 84%. De seguida, na **Figura 2.2** e **Figura 2.3** encontram-se expostos os espectros de RMN ¹H e ¹⁹F, respetivamente.

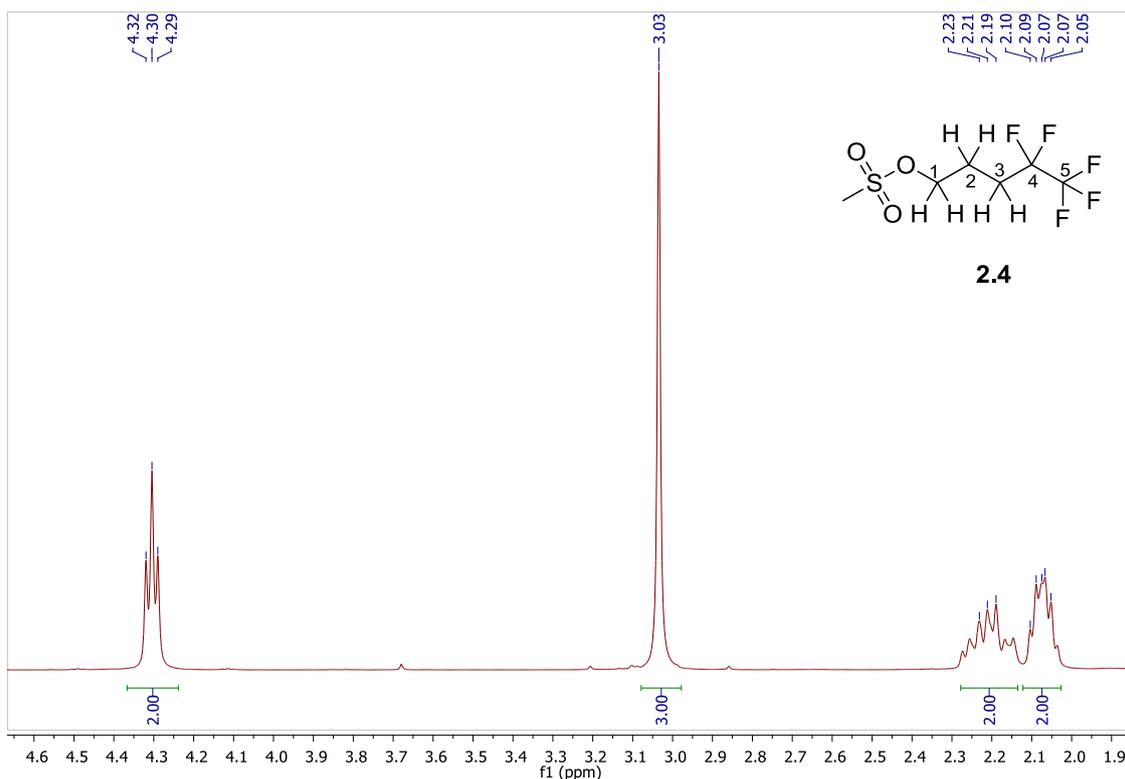


Figura 2.2 – Espectro de RMN ¹H do 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **1.23**.

Pela análise do espectro de RMN ¹H presente na **Figura 2.2** é possível identificar os 3 prótons do grupo sulfónico como um singuleto com um desvio químico de 3.05 ppm. Os prótons ligados ao carbono **1**, apresentam-se como um tripleto a 4,32 ppm com uma constante de acoplamento J=5.9 Hz. Os prótons ligados ao carbono **2** da molécula apresentam-se como um multiplete com desvio químico a 2,07 ppm. Finalmente os prótons ligados ao carbono **3** da molécula apresentam-se igualmente como um multiplete a 2.24 ppm. A diferença de aproximadamente 0.2 ppm na ressonância dos prótons **2** e **3** deve-se essencialmente ao efeito dos átomos de fluor na molécula, que devido à sua elevada eletronegatividade induzem que os prótons do carbono **3** entrem em ressonância a campo mais baixo do que os prótons ligados ao carbono **2**. A elevada complexidade dos sinais de

^1H RMN destes dois grupos de prótons deriva do acoplamento entre si, bem como do acoplamento com os átomos de fluor da posição **4** da molécula.

Foi também possível realizar a caracterização por RMN ^{19}F do 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **2.4**, que se apresenta na **Figura 2.3**.

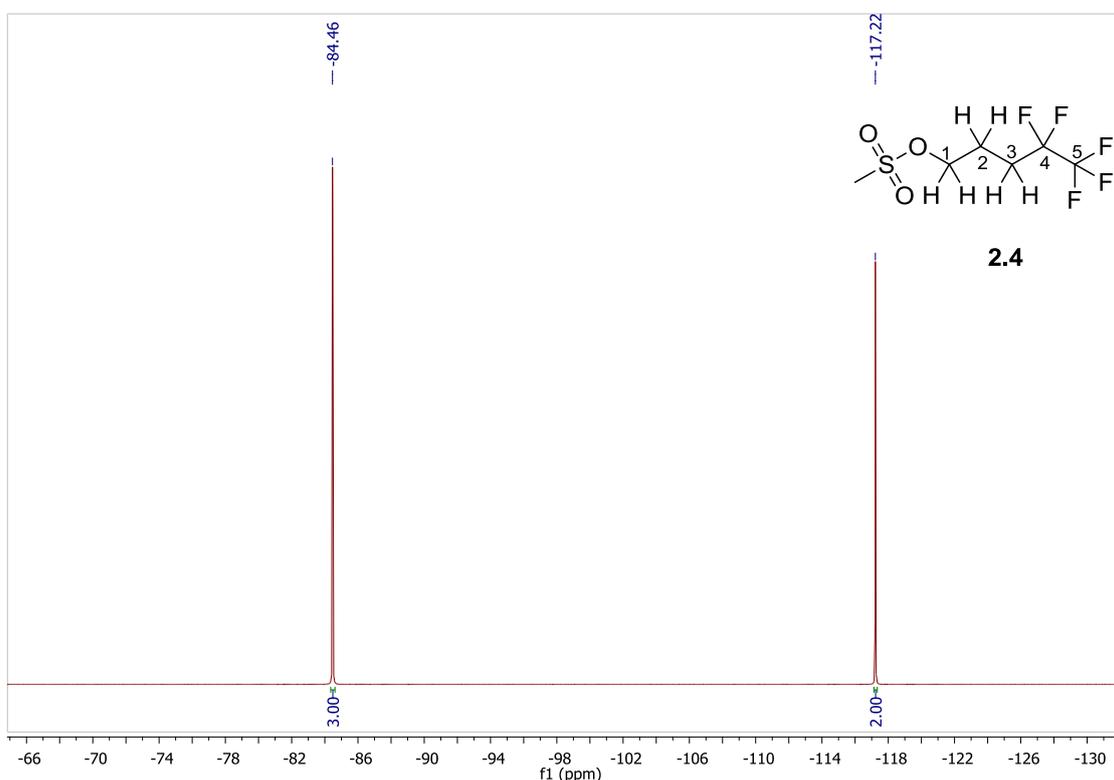


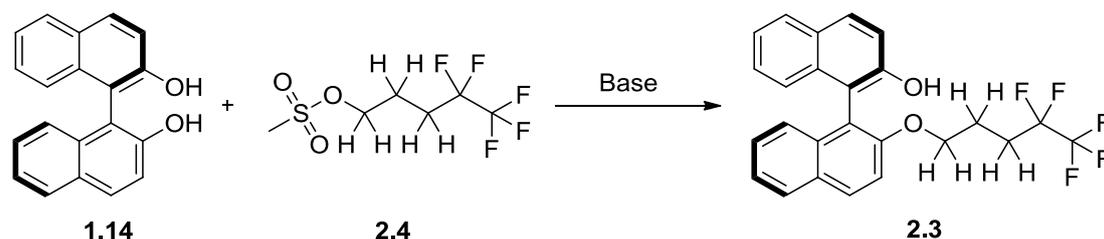
Figura 2.3 – Espectro de RMN ^{19}F do 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **2.4**.

Pela análise do espectro de RMN ^{19}F do 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **2.4**, **Figura 2.3**, é possível observar a presença de dois sinais resultantes da ressonância dos 5 átomos de fluor da molécula. O sinal a -84.46 ppm foi atribuído aos 3 átomos de fluor ligados ao carbono número **5**, e mais blindados encontram-se os outros dois átomos de fluor ligados ao carbono **4** com um desvio químico de -117.22 ppm.

Confirmada a transformação do grupo hidroxilo do álcool 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol num bom grupo abandonante, fez-se reagir com o BINOL monoprotetado com álcool benzílico **2.1**. Esta reação foi realizada em atmosfera inerte colocando num balão uma suspensão de hidreto de sódio em DMF e, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se

lentamente uma solução de (*S*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.1** em DMF. Seguidamente, adicionou-se lentamente uma solução de 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **2.4** em DMF, ficando a reação em agitação a uma temperatura de 120 °C durante 72 horas. A reação foi neutralizada, adicionando lentamente, a 0 °C, água destilada e, de seguida extraíndo-se a fase orgânica com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio e após evaporação dos voláteis, a mistura foi purificada por coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando como eluente *n*-hexano:acetato de etilo (5:1) isolando **2.1** (64%) que não reagiu e uma mistura complexa de onde não foi possível, por análise de RMN ¹H e ¹⁹F, identificar a presença do produto pretendido **2.5**.

No entanto, uma vez que um dos objetivos centrais deste trabalho se focava no desenvolvimento de monofosfitos para utilização em sistemas bifásicos, a preparação de um derivado do BINOL contendo uma cadeia fluorada na sua estrutura era fundamental para alcançar os objetivos propostos, assim, delineou-se uma nova estratégia sintética para a preparação do composto **2.3** representada no **Esquema 2.5**.



Esquema 2.5

A nova abordagem sintética para a preparação do composto **2.3**, baseia-se no acoplamento do BINOL **1.14** com 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **2.4** em meio básico. Deste modo, a reação de monoproteção foi realizada dissolvendo o BINOL **1.14**, devidamente seco, em DMF anidro e em atmosfera inerte. A desprotonação dos grupos hidroxilo do BINOL **1.14** foi conseguida pela adição de uma suspensão de hidreto de sódio em DMF, adicionando-se de seguida a 0 °C, lentamente uma solução de 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **2.4** em DMF. A reação permaneceu a uma temperatura de 120 °C, durante 72 horas, altura em que após controlo por TLC, verificou-se o completo desaparecimento do 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **2.4** e a formação maioritária de um composto monoprotegido **2.3** e de outro minoritário correspondendo ao

diprotetido **2.5** com a cadeia fluorada. A 0 °C adicionou-se lentamente água destilada de modo a neutralizar a mistura reacional. Extraíu-se a fase orgânica com diclorometano, lavou-se com uma solução saturada de cloreto de sódio (BRINE) e evaporaram-se os voláteis. A purificação da mistura foi efetuada por coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando como eluente diclorometano conseguindo-se isolar, para além de algum BINOL **1.14** que não reagiu, o composto pretendido, o BINOL monoprotetido (*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.3** e ainda como produto minoritário o BINOL diprotetido, o (*R*)-2,2'-di(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftaleno **2.5**. ao contrario do que foi anteriormente descrito sobre a grande dificuldade em alquilar apenas um dos hidroxilos do BINOL em meio básico, neste caso, a monoproteção foi alcançada com bom rendimento (69%). Este facto pode dever-se à grande flexibilidade da cadeia fluorada que pode impedir a aproximação de uma segunda molécula, minimizando a formação da espécie diprotetida. A caracterização do composto monoprotetido **2.3** foi efetuada recorrendo ao RMN ¹H, ¹⁹F, ¹³C e espectrometria de massa, e os dados apresentam-se no capítulo 4.

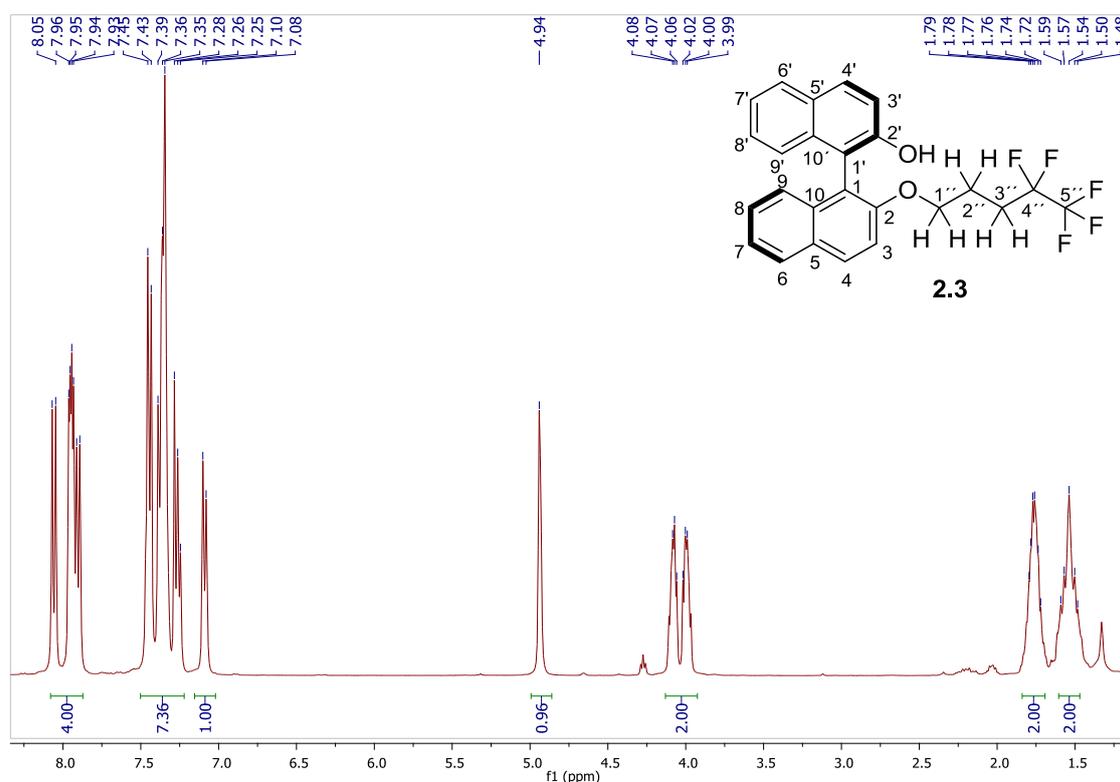


Figura 2.4 – Espectro de RMN ¹H do (*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.3**.

Na **Figura 2.4** apresentam-se espectro de RMN ^1H do composto (*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.3**, da análise foi possível observar a existência de 12 prótons aromáticos da molécula com desvios químicos compreendidos entre 7.96 e 6.94 ppm. O duplete a 6.95 ppm é atribuído ao próton do carbono adjacente ao grupo hidroxilo, uma vez que este grupo é doador de elétrons por ressonância com o anel aromático e conseqüentemente às posições *orto* e *para* do anel aromático têm uma maior densidade eletrônica, aumentando a blindagem dos prótons destas posições. Com um desvio químico a 4.79 ppm observa-se um singuleto correspondente ao próton do grupo hidroxilo. Os dois prótons ligados ao carbono assinalado com o número 1'' na **Figura 2.4** têm um desvio químico entre 4.00 e 3.85 ppm na forma de um multipletto devido ao acoplamento com os prótons dos carbonos 1'' e 3''. Os quatro prótons restantes, dos carbonos 2'' e 3'' assinalados na **Figura 2.4**, surgem também como na forma de multipletos, com desvios químicos compreendidos entre 1.67 e 1.37 ppm, respetivamente.

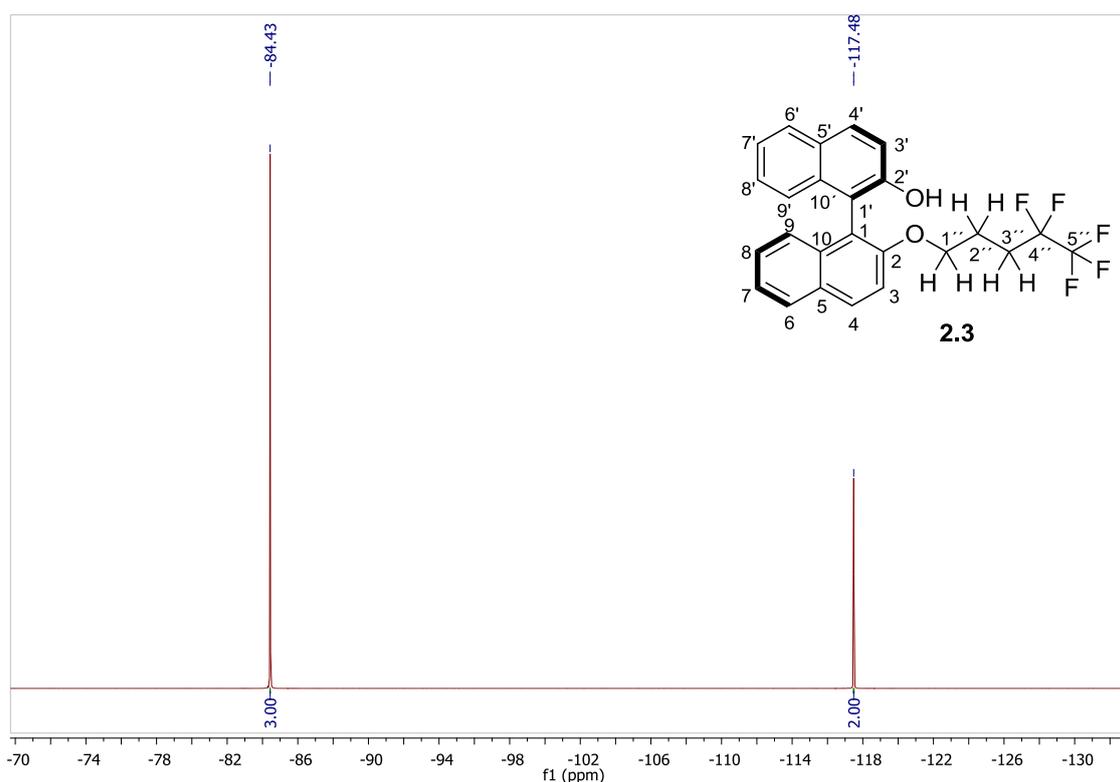


Figura 2.5 - Espectro de RMN ^{19}F do (*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.3**.

No espectro de RMN de ^{19}F do (R)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.3**, **Figura 2.5**, é possível observar os dois sinais correspondentes aos cinco prótons da cadeia fluorada, sendo que o sinal a -84.43 ppm corresponde os três átomos de fluor terminais da cadeia e o sinal a -117.48 ppm é devido aos restantes dois átomos de fluor.

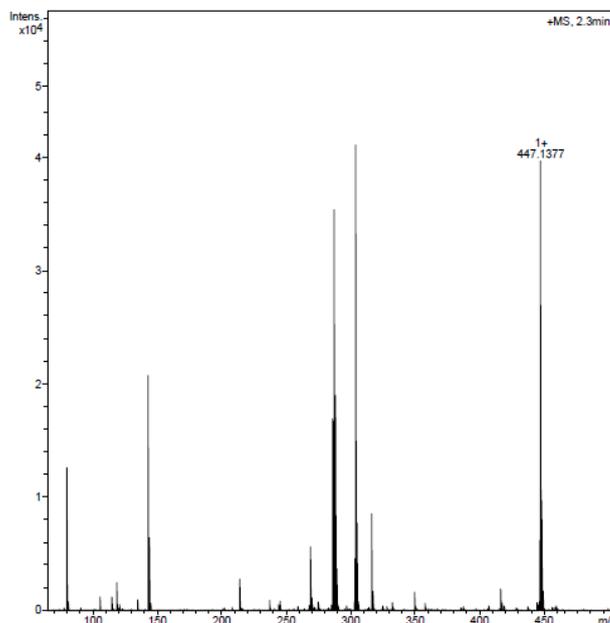
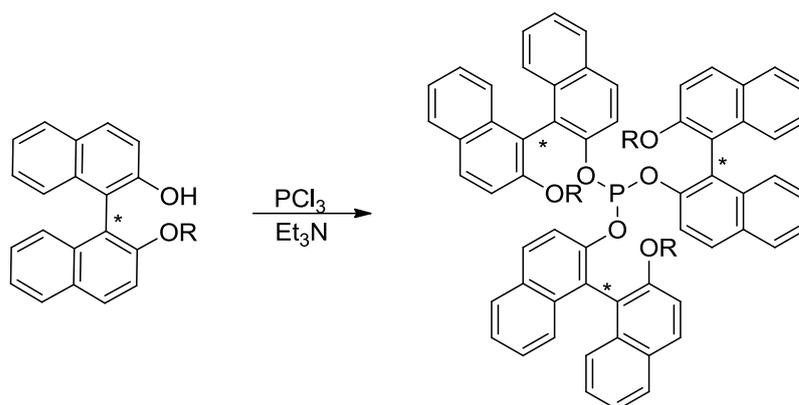


Figura 2.6 – Espectro de massa ESI do (R)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.3**.

Na **Figura 2.6** apresenta-se o espectro de massa de ionização por electrospray (ESI) de alta resolução obtido para o (R)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.3** que está concordante com a distribuição isotópica calculada teoricamente.

2.2 Síntese de monofosfitos

Para a síntese de monofosfitos, objetivo central do trabalho, partiu-se do respetivo BINOL monoprottegido e este fez-se reagir com tricloreto de fósforo utilizando trietilamina como base, **Esquema 2.6**. Este procedimento foi descrito por Pereira e colaboradores⁹ sendo de salientar o uso da trietilamina como base e, ao mesmo tempo, solvente da reação. Através deste método de síntese é possível obter resultados reproduzíveis e uma menor formação de produtos secundários quando comparado com outros métodos descritos na literatura que fazem uso de outros solventes.¹⁰



Esquema 2.6

A síntese iniciou-se dissolvendo-se o BINOL mono-éter em trietilamina e colocando-se a mistura reacional num banho a 0 °C. Nesta dissolução verifica-se que a solução apresenta uma cor branca turva correspondente à formação dos sais de amónia. Seguidamente adicionou-se, muito lentamente, o tricloreto de fósforo ocorrendo uma substituição nucleofílica. O controlo da reação foi realizado recorrendo à espetrometria de ^{31}P RMN e, observando-se que ao fim de 3h a reação estava completa uma vez que apresentava apenas um pico a 132 ppm que é um desvio típico de fosfitos, não se observando a presença de sinais correspondente as espécies PCl_3 (220 ppm), P(OR)Cl_2 (183 ppm) e $\text{P(OR)}_2\text{Cl}$ (159 ppm). O solvente utilizado na reação é evaporado a pressão reduzida diretamente do *Schlenk*. A purificação do monofosfito foi feita numa coluna cromatográfica de sílica-gel em atmosfera inerte de modo a permitir a remoção dos sais de amina, produtos hidrolisados, material de partida bem como outros sub-produtos da reação. Como eluente utilizou-se uma mistura (1:1) de diclorometano:*n*-hexano e recolheram-se diversas frações e evaporando-se o seu solvente diretamente do *Schlenk* utilizando uma bomba de vácuo.

Foram sintetizados dois monofosfitos, partindo do BINOL monoprotetido com álcool benzílico com um rendimento de 51%, valor ligeiramente inferior ao descrito na literatura (87%)⁹, e para o monofosfito com a cadeia fluorada obteve-se um rendimento de 63%.

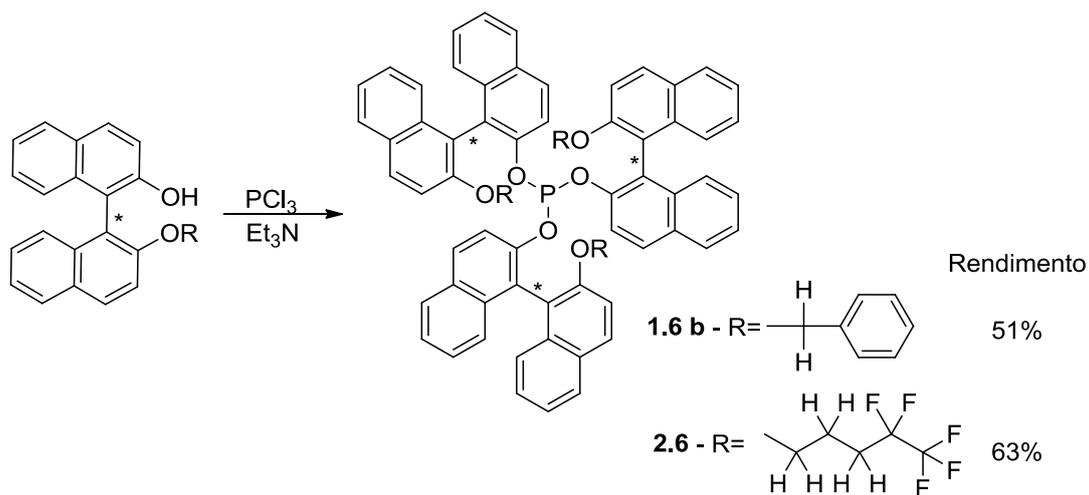


Figura 2.7 – Resultados da síntese de monofosfitos.

O monofosfito *tris*[(R)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito **2.6** foi caracterizado por RMN ^1H , ^{19}F , ^{31}P , ^{13}C e a espectrometria de massa, estando os seus espectros de ressonância magnética nuclear de protão, fluor e fósforo apresentados de seguida.

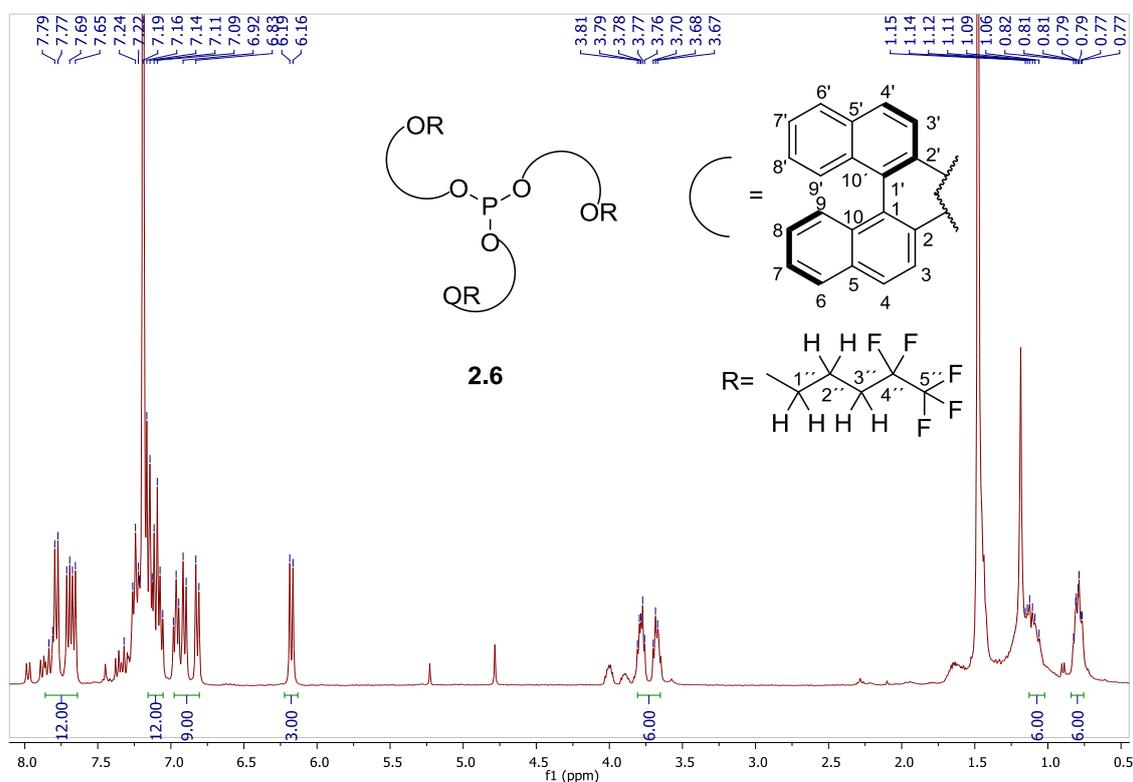


Figura 2.8 - Espectro de RMN ^1H do *tris*[(R)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito **2.6**.

Através do espectro de RMN ^1H , é possível verificar o desaparecimento do próton do grupo hidroxilo, um sinal da formação do fosfito. Para além disto é possível observar a presença dos prótons aromáticos nos quais se destacam os prótons a 6.17 ppm na forma de um duplete correspondentes aos prótons adjacentes ao carbono que faz a ligação ao oxigénio-fósforo. Esta maior blindagem deve-se ao facto de existir uma doação de eletrões do oxigénio da ligação O-P para o interior do anel e, por ressonância, a densidade eletrónica é maior nas posições *orto* e *para* do anel aparecendo estes prótons mais blindados em relação aos restantes prótons de cada unidade de BINOL. Por fim, é possível atribuir os sinais dos restantes prótons da cadeia fluorada: entre 3.81 e 3.67 ppm encontram-se os 6 prótons mais próximos da unidade binaftilo (carbono $1'$), mais blindados encontram-se os prótons mais próximos dos átomos de fluor, sendo que os mais blindados correspondem aos prótons adjacentes aos dois átomos de fluor (carbono $3'$). Para além do espectro de ressonância magnética nuclear de próton, o composto foi também caracterizado por RMN ^{19}F , ^{13}C , ^{31}P e a espectrometria de massa, de seguida estão representados, nas **Figura 2.9**, e **Figura 2.10**, os espectros de ^{19}F e ^{31}P respetivamente.

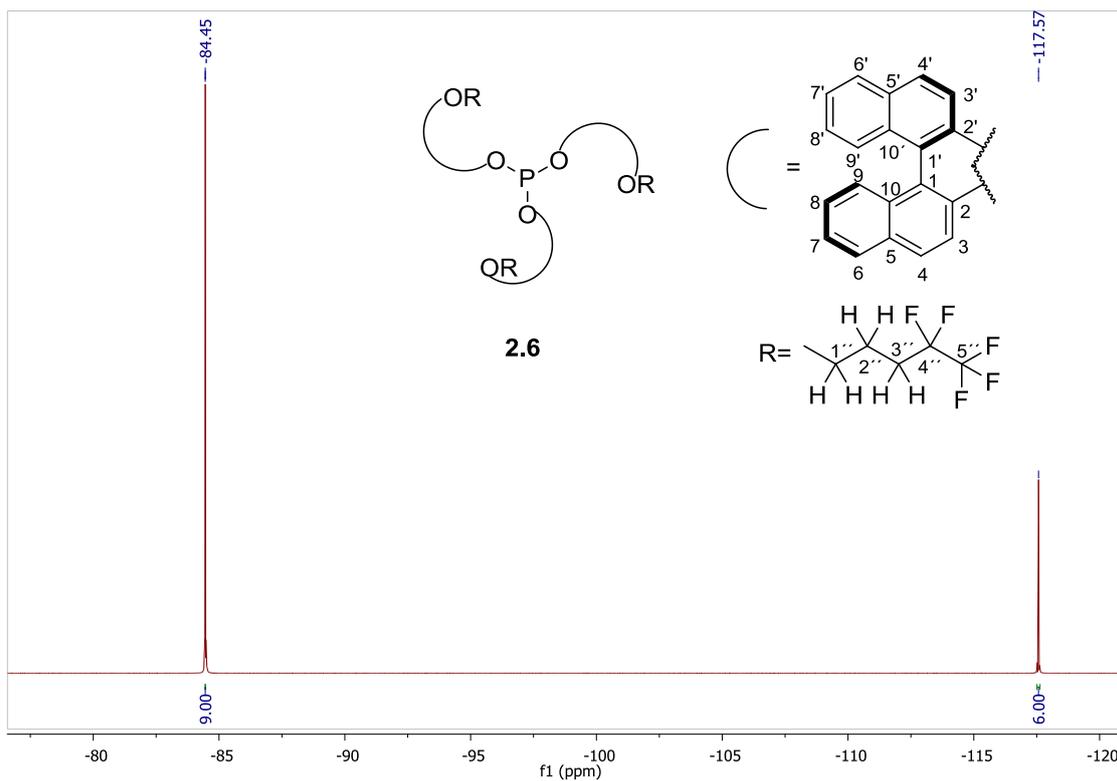


Figura 2.9 - Espectro de RMN ^{19}F do *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)- 1,1'-binaftilo-2-]fosfito **2.6**.

Tal como no BINOL monoprottegido com a cadeia fluorada **2.3**, no respetivo fosfito é possível verificar no espectro de ressonância magnética nuclear de fluor, **Figura 2.9**, que existem dois sinais, um correspondente aos dois átomos de fluor adjacentes aos da extremidade da cadeia que estão mais blindados com um desvio de -117.57 ppm e o outro sinal correspondente aos restantes três átomos de fluor com um desvio de -84.45 ppm. Na figura seguinte encontra-se a caracterização por RMN de fósforo do composto **2.6**.

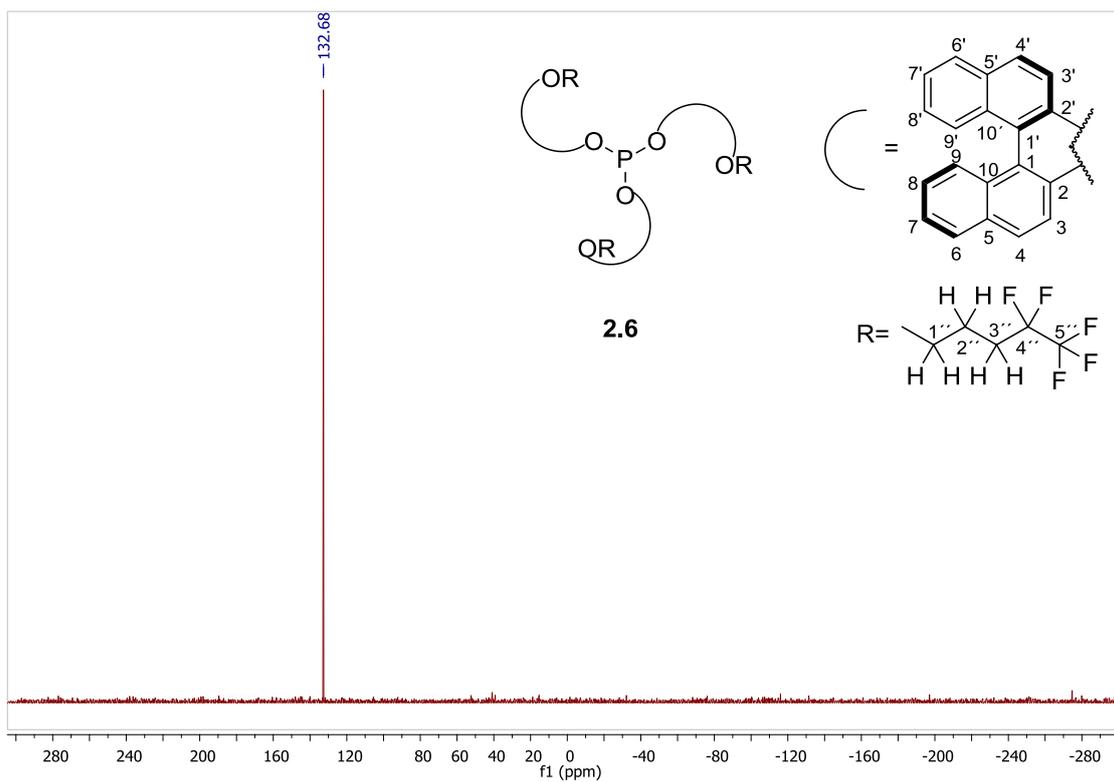


Figura 2.10 - Espectro de RMN ^{31}P do *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito **2.6**.

O espectro de ressonância magnética nuclear de ^{31}P , presente na **Figura 2.10**, apresenta um único sinal a -132.68 ppm, um desvio químico típico de monofosfitos, o que nos leva a confirmar a formação do monofosfito pretendido.

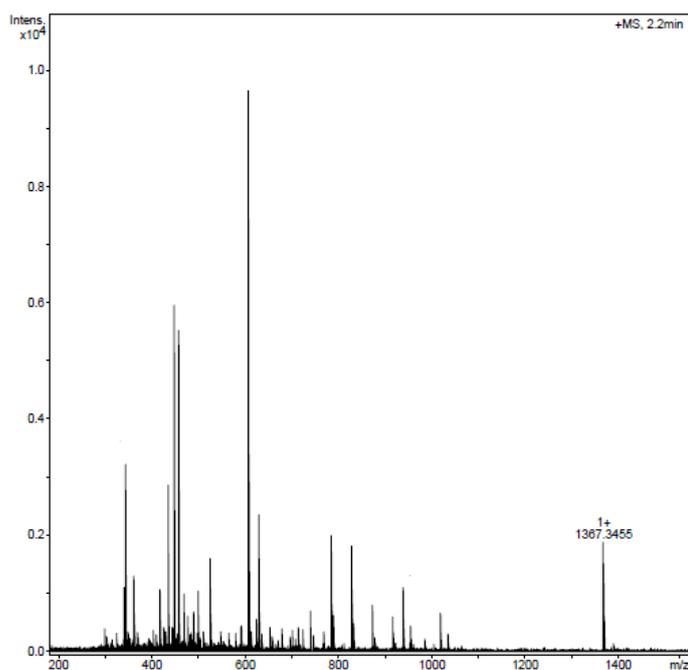


Figura 2.11 – Espectro de massa ESI do ligando *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxy)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito **2.6**.

Na **Figura 2.11** apresenta-se, como exemplo o espectro de massa de ionização por electrospray de alta resolução obtido para o ligando *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxy)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito **2.6** que está em perfeita concordância com a distribuição isotópica calculada teoricamente.

2.3 Conclusão

A síntese de monofosfitos derivados do BINOL com estrutura em hélice e de simetria C_3 requereu, em primeiro lugar, o desenvolvimento de rotas sintéticas para efetuar a monoproteção da molécula do BINOL.

No caso onde a monoproteção envolvia a utilização do álcool benzílico, a reação de Mitsunobu permitiu obter o composto (*S*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.1** com um grupo benzilo como substituinte com um rendimento de 86%. Contudo, nas tentativas de extensão deste método à utilização de álcoois com cadeias fluoradas, nunca foi possível preparar o respetivo derivado do BINOL monoprotegido com uma cadeia fluorada, possivelmente devido ao pKa do álcool fluorado ser menor do que o do BINOL e consequentemente a reação não prosseguiu.

A continuação dos estudos permitiu obter o (*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol **2.3**, começando com a transformação do álcool fluorado no seu derivado mesilado, e fazendo reagir este diretamente com o BINOL. Seguindo esta estratégia de síntese foi possível obter o BINOL monoprottegido com uma cadeia fluorada **2.3** com um rendimento de 69%.

Finalmente foi atingido o objetivo do trabalho quando se procedeu à reação dos derivados do BINOL monoprottegidos **2.1** e **2.3** com tricloreto de fósforo utilizando trietilamina como solvente e como base, com um rendimento de produto isolado de 51% e 63%, respetivamente.

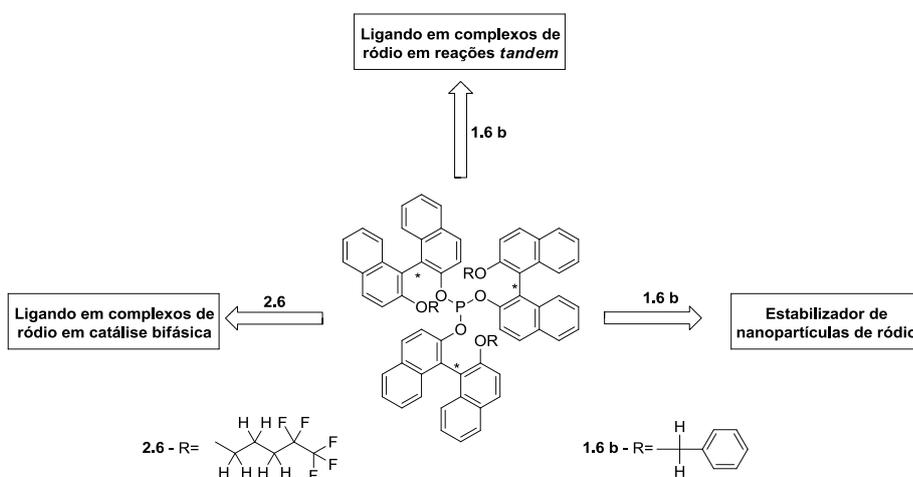
Seguindo estes procedimentos de síntese de monofosfitos obtêm-se resultados perfeitamente reprodutíveis e com este trabalho abriram-se as hipóteses de trabalhos futuros para a síntese de uma família de novos ligandos de fósforo de simetria C_3 contendo cadeias fluoradas.

2.4 Referências

- ¹ M.M. Pereira, M.J.F. Calvete, R.M.B. Carrilho, A.R. Abreu, *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 2013, 6990-7027.
- ² O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981,1.
- ³ D.L. Hughes, *Org. Reations*, **42**, 1992, 335.
- ⁴ M. Takahashi, K. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1997, 3125.
- ⁵ A. Trzeciak, J.J. Ziolkowski, *Coord. Chem. Rev.* **190**, 1999, 883.
- ⁶(a) A.F. Peixoto, M.M. Pereira, A.A.C.C. Pais, *J. Mol. Catal. A*, **267**, 2006, 234. (b) C. Bergounhou, D. Neibecker, R. Mathieu, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **220**, 2004, 167.
- (c) I. Rio, O. Pàmies, P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver, *J. Organomet. Chem.*, **608**, 2000, 115.
- ⁷ (a) D. Camp, *J. Org. Chem.*, **54**, 1989, 3045. (b) D. Camp, *J. Org. Chem.*, **54**, 1989, 3049. (c) D.L.R. Hughes, J.J. Bergan, E.J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1988, 6487.
- ⁸ M. Smith, J. March, *March's – Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, wiley Interscience, 789, 2007.
- ⁹ R.M.B. Carrilho, A.C.B. Neves, M.A.O. Lourenço, A.R. Abreu, M.T.S. Rosado, P.E. Abreu, M.E.S. Eusébio, L. Kollár, J.C. Bayón, M.M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, **698**, 2012, 28-34.
- ¹⁰ A. van Rooy, E.N. Orij, P.C.J.Kamer, F. van der Aarweg, P.W.N.M.van Leeuwen, *Organometallics*, **14**, 1995, 34.

3 Capítulo 3 – Avaliação de novos catalisadores de ródio para hidroformilação com processos ambientalmente sustentáveis

No final do milénio passado, surgiu a consciência, tanto ao nível da população em geral como ao nível científico, da necessidade de encontrar estratégias para aumentar a seletividade dos processos de modo a torná-los ambientalmente sustentáveis, mas sem descuidar a viabilidade económica, permitindo assim, diminuir a formação de resíduos, tais como, subprodutos, solventes e reagentes. Com base nestes pressupostos surgiram os conceitos de economia atómica e química verde, introduzidos por Trost, em 1991.^{1,2} Este desafio pode ser aplicado na reação de hidroformilação de olefinas que é um processo capaz de transformar olefinas simples em produtos de valor acrescentado, como são exemplo, os respetivos aldeídos. Os aldeídos produzidos podem ser transformados em outros produtos com diferentes grupos funcionais.³ Tendo em conta estes desafios, neste capítulo serão descritas três abordagens distintas (**Esquema 3.1**) na busca de sistemas catalíticos que possam ser reutilizáveis mas também um sistema catalítico capaz de transformar os produtos da reação de hidroformilação em álcoois diarílicos através de uma reação *tandem*, utilizando apenas um complexo catalítico mas também, evitando o isolamento dos produtos da reação de hidroformilação.



Esquema 3.1

3.1 Avaliação catalítica de nanopartículas de ródio em reações de hidroformilação

Existe atualmente um grande número de artigos científicos e patentes onde se descreve a reação de hidroformilação de olefinas utilizando complexos de ródio em sistemas homogêneos. Por outro lado existem poucas publicações deste tipo de reação utilizando nanopartículas de ródio.⁴ No entanto, estando na fronteira entre os sistemas homogêneos e heterogêneos, as nanopartículas de ródio têm vindo a despertar o interesse da comunidade científica devido à atividade e seletividade obtidas.⁴

Tendo em conta o conhecimento do potencial dos monofosfitos estereoquimicamente impedidos em reações de hidroformilação como são o caso dos monofosfitos descritos por Pereira e colaboradores⁵ e tendo em conta a necessidade de obter complexos catalíticos capazes de tirar partido dos benefícios da catálise homogênea mas que possam ser reciclados, foi estudada a utilização do monofosfito **1.6 b** como estabilizador na preparação de nanopartículas de ródio. A síntese destas nanopartículas com o ligando **1.6 b**, assim como com a dppb-TS **3.1**, CDs **3.2** e PVP **1.7** foi realizada numa colaboração com a Universidade de Toulouse e foram gentilmente cedidas pelo centro *Laboratoire de Chimie de Coordination* para a sua avaliação catalítica. Na **Figura 3.1** estão representadas as estruturas de cada um dos ligandos contidos nas nanopartículas sendo que a percentagem de ródio na massa total das nanopartículas encontra-se descrita na **Tabela 3.1**.

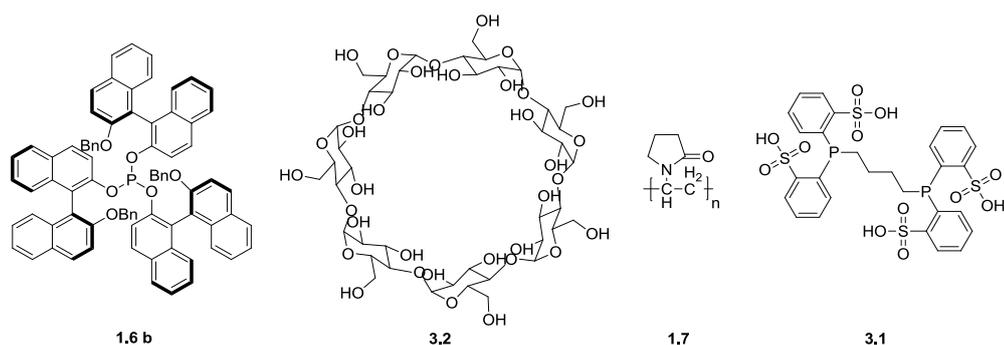


Figura 3.1 - Estrutura dos ligandos presentes nas nanopartículas de ródio, monofosfito **1.6 b**, β -ciclodextrina **3.2**, PVP **1.7** e dppb-TS **3.1**.

As nanopartículas de ródio foram preparadas no centro *Laboratoire de Chimie de Coordination*, em Toulouse, através da utilização de uma metodologia sintética desenvolvida

por este grupo que permite imobilizar ligandos que são facilmente hidrolisáveis em meio aquoso.^{4,7}

Tabela 3.1 - Percentagem de metal na massa total das nanopartículas de ródio.

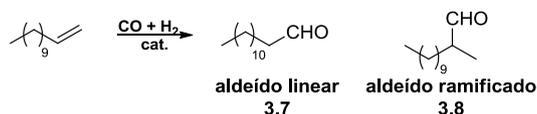
Entrada	Ligando	% de metal em massa	Designação das nanopartículas
1	1.6 b	95	NP 3.3
2	3.2	1	NP 3.4
3	1.7	10	NP 3.5
4	3.1	50	NP 3.6

Tal como foi referido, um dos objetivos neste trabalho centrava-se na obtenção de produtos de valor acrescentado centrado na reação de hidroformilação. Deste modo, as condições de reação para cada sistema catalítico foram escolhidas conjugando as informações da literatura das reações em sistema homogêneo tradicional e dos sistemas com nanopartículas que estão já descritos de modo a obter uma elevada seletividade na reação.^{4,5,6,7,8} Foram escolhidos dois substratos diferentes como modelos, um alifático e um aromático, tendo sido utilizados o 1-dodeceno e o estireno, respetivamente. O estireno é um composto amplamente estudado e considerado um substrato modelo em diversos estudos acerca do processo de hidroformilação assimétrica de vinil-aromáticos⁶, compostos muito importantes na preparação de anti-inflamatórios não-esteroides, e o 1-dodeceno porque a funcionalização de alcenos alquílicos é igualmente importante para a indústria farmacêutica.⁸

Neste género de reações, o catalisador é pesado diretamente para o vaso reator, já com o reator fechado e em vácuo é adicionada, via cânula, o substrato e o solvente da reação. Após três ciclos de vácuo/pressão (CO/H₂) o reator é pressurizado com a mistura de CO/H₂ e fica sob agitação à temperatura selecionada. Depois do tempo da reação desejado, a reação é interrompida por despressurização do sistema e a análise dos produtos da reação é feita injetando uma amostra da reação no GC. Os resultados obtidos na avaliação catalítica das

nanopartículas de ródio, com diferentes estabilizadores, estão apresentados na **Tabela 3.2** e **Tabela 3.3**.

Tabela 3.2 – Resultados da avaliação catalítica das nanopartículas de ródio em reações de hidroformilação do 1-dodeceno.



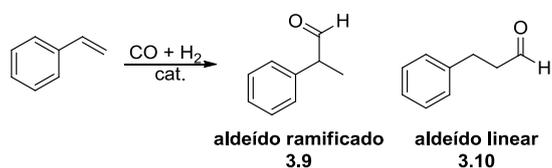
Entrada	Substrato	Sistema catalítico	Tempo	Conv. %	Regio. %
				Ald. %	(ald. linear 3.7)
1		[Rh(cod)Cl] ₂	20 h	99	31
				87	
2		NP 3.3	20 h	99	58
				78	

Condições de reação: Rh:S=1:5000; T=80 °C; P=40 bar; [S]=3 mol/dm³; solvente=tolueno

O estudo de hidroformilação, foi iniciado com a avaliação do catalisador de ródio carbonilo (branco), assim através da utilização do precursor de ródio [Rh(cod)Cl]₂ foi possível gerar *in situ* a espécie catalítica pretendida (RhH(CO)₄). Da utilização deste catalisador, é possível observar uma elevada conversão às 20 h, mas baixa regiosseletividade para o aldeído linear **3.7** (31%). Esta observação não é surpreendente uma vez que este fenómeno está bem descrito na literatura.⁶ Assim o estudo prosseguiu com a avaliação do sistema nanopartículas de ródio com monofosfito (95% de metal) **NP 3.3**. Pela observação da entrada **2** da **Tabela 3.2** constata-se que o sistema catalítico também é ativo obtendo-se a conversão próxima dos 100 % às 20 h. A regiosseletividade da reação aumentou, obtendo-se 58% de aldeído linear **3.7**, facto que pode ser explicado pelo maior impedimento estérico em redor do metal no sistema catalítico com nanopartículas de ródio.

Tendo em conta os resultados promissores que se obtiveram na hidroformilação do 1-dodeceno, partiu-se então para a avaliação catalítica de nanopartículas de ródio com diferentes ligandos na hidroformilação do estireno.

Tabela 3.3 - Resultados da avaliação catalítica das nanopartículas de ródio em reações de hidroformilação do estireno.



Entrada	Substrato	Sistema catalítico	Temp o (h)	Conv. %	Regio. %	ee (%)
				Ald. %	(ald. 3.9)	
1	Estireno	Rh(CO) ₂ (acac)	24	96	70	-
				100		
2	Estireno	NP 3.3	24	99	87	0
				99		
3	Estireno	NP 3.6	72	0	-	-
				-		
4	Estireno	NP 3.6	72*	9	100	-
				100		
5	Estireno	NP 3.4	24	80	100	0
				100		
	Estireno		24	34	100	0
				100		
6	Estireno	NP 3.5	24	0	-	-
				-		

Condições de reação: Rh:S=1:97.5; T=60 °C; P=30 bar; [S]=0.65 mol/dm³; solvente=tolueno;

*Adicionou-se 1mL água destilada desarejada.

À semelhança do estudo realizado para a hidroformilação do 1-dodeceno, o estudo da hidroformilação do estireno começou com a avaliação do catalisador de ródio carbonilo (branco). Deste modo, foi utilizado o precursor de ródio $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ através do qual foi possível formar *in situ* a espécie catalítica desejada. Como resultado, na hidroformilação do estireno com este catalisador foi possível obter uma elevada conversão às 24 h e uma regioselectividade de 70% para o aldeído ramificado. Este resultado está de acordo com o esperado uma vez que está bem descrita na literatura a formação preferencial do aldeído ramificado, facto este explicado pelos efeitos eletrónicos provenientes do estireno.⁶ Tendo em conta estes resultados, o estudo avançou com a avaliação das nanopartículas de ródio começando com a utilização das nanopartículas **3.3** que contêm o monofosfito **1.6 b** como ligando. Os resultados desta reação estão descritos na entrada **2** da **Tabela 3.3**, onde se verifica que o sistema catalítico demonstrou elevada atividade, elevada quimiosselectividade e a formação predominante do aldeído ramificado (87%). De realçar que, por comparação da entrada **1** onde estão presentes os resultados do complexo catalítico de ródio não modificado e a entrada **2** da **Tabela 3.3**, verifica-se que da reação sem ligando na entrada **1** para a reação das nanopartículas estabilizadas com o monofosfito presente na entrada **2**, a presença do ligando faz aumentar a formação do aldeído ramificado.

Na entrada **3** da mesma tabela foram utilizadas nanopartículas de ródio **3.6** que contêm a dppb-TS **3.1** como ligando sendo que as nanopartículas continham 50% de ródio. Estas nanopartículas revelaram-se inativas nas condições inicialmente escolhidas uma vez que o ligando contém grupos sulfónicos que têm pouca solubilidade em meios pouco polares, assim, tendo em conta as propriedades físicas do ligando (grupos sulfónicos) efetuou-se o estudo num sistema catalítico bifásico tolueno/água, em que o substrato e o produto são solúveis na fase orgânica e as nanopartículas de ródio na fase aquosa. Neste sistema catalítico (entrada **4**), e ao contrário do observado no sistema homogéneo, foi possível alcançar uma conversão de 9% em 72 h de reação. Este resultado é muito encorajador para o estudo futuro deste tipo de sistemas bifásicos. No entanto devido à falta de tempo não foi possível explorar de forma exaustiva este tipo de sistemas.

Na entrada **5** da **Tabela 3.3** estão presentes os resultados da reação de hidroformilação do estireno utilizando nanopartículas **3.4** contendo 1% de ródio e β -ciclodextrinas como estabilizador. Este sistema catalítico demonstrou uma elevada atividade, com uma conversão de 80% de conversão mas demonstrou também uma quimio- e regioselectividade total para o aldeído ramificado do estireno. O sistema catalítico revelou não ser enantiosselectivo mas

apesar disto com o intuito de verificar se o sistema se mantinha ativo num segundo ciclo, após isolamento das nanopartículas por filtração em atmosfera inerte, foi adicionado mais substrato e colocou-se novamente à pressão e temperatura selecionadas. No final do tempo do segundo ciclo verificou-se uma diminuição da atividade das nanopartículas tendo então uma conversão de 34% o que pode indicar a perda de catalisador no processo de filtração. O sistema manteve nula a sua enantiosseletividade mas manteve também a quimio- e regioseletividade total para a obtenção do aldeído ramificado.

Na entrada **6** da **Tabela 3.3** estão descritos os resultados do sistema catalítico da hidroformilação do estireno utilizando nanopartículas **3.5** com 10% de ródio e PVP **1.7** como ligando, verificando-se que nas condições testadas o sistema demonstrou ser inativo.

3.2 Avaliação catalítica de complexos de ródio com ligandos fluorados na hidroformilação do estireno em sistema bifásico

Nesta secção do trabalho são apresentados os resultados comparativos da avaliação catalítica de complexos de ródio com o ligando do *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito **2.6** em reações de hidroformilação do estireno tanto em meio homogéneo como num sistema bifásico recorrendo ao uso de solventes fluorados.

Como foi referido no **Capítulo 1**, a hidroformilação de olefinas com uma cadeia longa utilizando um sistema bifásico com solventes fluorados e solventes orgânicos foi pela primeira vez descrita por Horváth.⁹ O sistema elaborado por Horváth na reação de hidroformilação do 1-deceno utiliza tolueno como fase orgânica, C₆F₁₁CF₃ como solvente fluorado e como catalisador Rh(I)/(P[CH₂CH₂(CF₂)₅CF₃]₃). Com este sistema os autores conseguiram obter conversões acima de 85%, conseguindo reutilizar o catalisador na fase fluorada sem perda de atividade do mesmo.⁹ Mais recentemente, Foster¹⁰, concluiu que para além de fosfinas e fosfitos contendo átomos de fluor, também o 1-octeno é solúvel na fase fluorada, a temperaturas superiores a 60 °C, podendo os produtos da reação ser separados a temperaturas até os 80 °C, sistema representado na **Figura 3.2**. Deste modo a reação de hidroformilação em sistema bifásico foi realizada com sucesso conseguindo obter-se o produto da reação com elevado grau de pureza por simples separação da fase orgânica, seguida de evaporação do solvente.

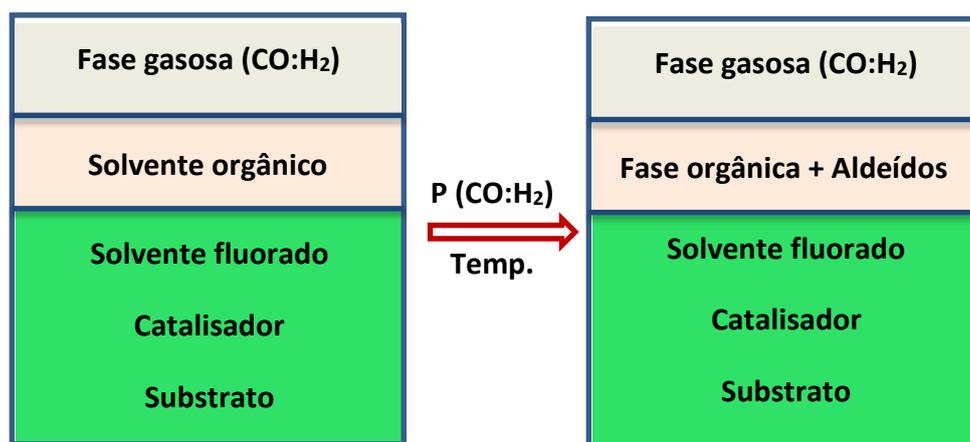
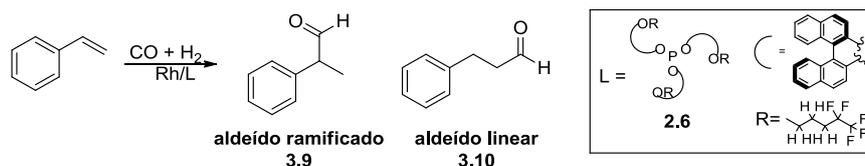


Figura 3.2 - Representação esquemática do sistema catalítico desenvolvido por Foster.

O procedimento para a avaliação catalítica em hidroformilação do monofosfito **2.6** cujo método de síntese foi descrito no capítulo **2**, foi semelhante ao procedimento para a avaliação catalítica das nanopartículas de ródio, descrito anteriormente. O monofosfito foi pesado diretamente para o vaso da reação, adicionando-se de seguida a massa de precursor de ródio $(\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2)$ desejada. Após três ciclos de vácuo/pressão de CO/H_2 (1:1) foi adicionado o substrato e o tolueno ou mistura solventes (tolueno e perfluoro-1,3-dimetilciclohexano) no caso da reação bifásica. O autoclave foi pressurizado com a mistura de gases CO/H_2 (1:1) à pressão pretendida, e a reação ocorreu em agitação e à temperatura desejada durante uma hora. A conversão, a quimio- e regioseletividades foram determinadas por cromatografia gasosa depois de retirar uma amostra numa caixa de luvas. O excesso enantiomérico em cada ciclo foi medido por GC munido de coluna quiral utilizando o procedimento descrito no **capítulo 4**.

Como o objetivo seria também a reutilização do catalisador para um novo ciclo catalítico, no sistema bifásico em atmosfera inerte, isolou-se a fase fluorada. Após esta operação o solvente fluorado foi reutilizado colocando-se de novo no reator e adicionou-se substrato e tolueno e colocou-se novamente a reagir nas mesmas condições. No final deste segundo ciclo determinou-se novamente o excesso enantiomérico, a conversão, a quimio- e regioseletividades por cromatografia gasosa, do mesmo modo que foi descrito para o primeiro ciclo. Os resultados da avaliação catalítica encontram-se descritos na **Tabela 3.4**.

Tabela 3.4 – Resultados da avaliação catalítica do *tris*[(R)-2^o-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1^o-binaftilo-2-]fosfito **2.6** na hidroformilação do estireno.



Entrada	Sistema catalítico	Conv. %	Ald. %	Regio. % (ald. 3.9)	ee (%)
1 ^a	Rh(acac)(CO) ₂	47	>99	54	-
2 ^a	Rh(acac)(CO) ₂ Ligando 2.6	91	>99	76	15
3 ^b	Rh(acac)(CO) ₂ Ligando 2.6	62	>99	86	11
4 ^b	*	7	>99	100	10

Condições na hidroformilação: Rh:S=195; P(CO)=P(H₂)= 25 bar; T=70 °C; [S]=0.49 mol/dm³; ^a volume = 4 mL tolueno; ^b volume = 2 mL tolueno e 2 mL de perfluoro-1,3-dimetilciclohexano; * catalisador reutilizado do primeiro ciclo pelo isolamento do solvente fluorado.

O estudo da hidroformilação do estireno foi iniciado com a avaliação do sistema catalítico ródio carbonilo sem adição de qualquer ligando de fósforo. O precursor de ródio Rh(acac)(CO)₂ após submissão aos gases H₂/CO gerar *in situ* a espécie catalítica pretendida (RhH(CO)₄). Os resultados desta reação apresentam-se na entrada 1 da **Tabela 3.4** onde é possível observar que o sistema catalítico é ativo obtendo-se uma conversão de 47%, após uma hora de reação com >99% de quimioseletividade para a formação de aldeídos, obtendo-se preferencialmente o aldeído ramificado. Este resultado está de acordo com os valores

descritos na literatura.⁶ Para comparação, prosseguiu o estudo com a utilização de um catalisador de ródio complexado com o ligando *tris*[(R)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito **2.6**, em sistema homogêneo, e utilizando tolueno como solvente. Os resultados desta reação então presentes na entrada **2** da **Tabela 3.4**, onde é possível constatar que em relação à entrada **1** se observa um significativo aumento da conversão (91%) e um aumento da regioseletividade para 76% após uma hora de reação. Para concluir o estudo foi efetuada a reação de hidroformilação em sistema bifásico que era um dos objetivos deste trabalho.

Na entrada **3** da **Tabela 3.4** encontram-se os resultados da hidroformilação do estireno em sistema bifásico tolueno/perfluoro-1,3-dimetilciclohexano. É possível observar que apesar das duas fases, o catalisador Rh/ligado **2.6** originou uma conversão de 62% do estireno em aldeídos após uma hora de reação. Este sistema demonstrou ainda ser quimio- e regioseletivo obtendo-se apenas como produtos de reação os respectivos aldeídos, preferencialmente o aldeído ramificado **3.9**. O baixo valor de excesso enantiomérico obtido encontra-se na mesma ordem de valores do sistema catalítico utilizando apenas tolueno como solvente, entrada **2** da **Tabela 3.4** e pode ser atribuído à formação de um complexo contendo apenas um fosfito monodentado.

No segundo ciclo da reação descrito na entrada **4** da **Tabela 3.4**, na tentativa de reutilização da fase fluorada, observou-se que a atividade do catalisador diminuiu drasticamente o que nos leva a concluir que o complexo catalítico tem uma maior afinidade pela fase orgânica do que pela fluorada do sistema bifásico. Esta observação está de acordo com os trabalhos de Dobbs¹¹ onde foi descrito que ligandos com mais de 60% de átomos de fluor no total do peso molecular conseguem ter uma maior afinidade pelo solvente fluorado. No nosso caso a percentagem de fluor é apenas de 21% e portanto o catalisador deve manter-se na fase orgânica. Experiências de síntese de ligandos contendo uma cadeia com maior percentagem de fluor e ou cadeia fluorada nas posições 6 e 6', estão em curso no laboratório de Catálise & Química Fina. O excesso enantiomérico não sofreu uma alteração significativa, neste segundo ciclo, assim como a quimiosseletividade do sistema para a formação de aldeídos não foi alterada (100%). Em termos de regioseletividade, o sistema catalítico revelou a formação apenas do aldeído ramificado. Esta diferença na regioseletividade do primeiro ciclo para o segundo pode explicar-se pelo facto de neste sistema catalítico apenas o complexo ródio-ligando catalisa a reação, não existindo o precursor de ródio livre em competição. Como o monofosfito é muito volumoso, o complexo catalítico formado não

favorece a β -eliminação no estireno e deste modo há uma preferência total para a formação do aldeído ramificado.

Para ultrapassar a dificuldade de preferência pelo solvente organofluorado do monofosfito, uma vez que o sintetizado neste trabalho tem uma maior afinidade pela fase orgânica ao invés da fase organofluorada, seria pertinente efetuar uma alteração da estrutura do monofosfito, aumentando a percentagem de átomos de fluor no total do peso molecular. Da informação que existe na literatura é possível dar como exemplo o composto **3.11**, a partir do qual seria possível realizar a monoproteção com um álcool adequado e sintetizar o respetivo monofosfito contendo uma percentagem de átomos de fluor superior a 60% no total do peso molecular e deste modo ter uma maior afinidade pela fase organofluorada.

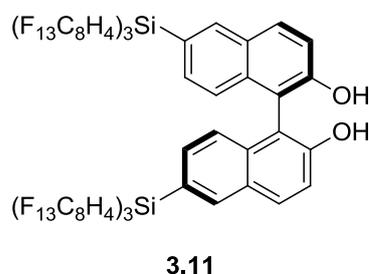


Figura 3.3 – Estrutura do (R)-BINOL funcionalizado nas posições 6 e 6' do anel.

3.3 Reação sequencial *tandem* hidroformilação-arilação

Os desafios recentes da química de síntese catalisada por complexos organometálicos, para além de se centrarem na imobilização de catalisadores homogêneos, centram-se também no desenvolvimento de processos que envolvem reações sequenciais “*in situ*” de modo a evitar processos de isolamento dos intermediários formados entre etapas de síntese. Nas reações *tandem*, um reagente é submetido a sucessivas reações utilizando o mesmo catalisador no mesmo vaso reator.

Como foi referido anteriormente, a hidroformilação de olefinas é um processo industrial capaz de transformar olefinas simples em aldeídos mas atualmente surgiram,

descritos na literatura, exemplos a sua utilização como estratégia sintética na preparação de compostos com estruturas mais complexas e com potencial atividade biológica.¹²

O processo de arilação de aldeídos com ácidos borônicos catalisado por diversos tipos de complexos de ródio é bem conhecido, do qual se salienta como exemplo a síntese de diaril metanóis utilizando o complexo de ródio de um fosforamidito, obtendo-se uma conversão de 92% e um excesso enantiomérico de 75%, **Figura 3.4**.¹³

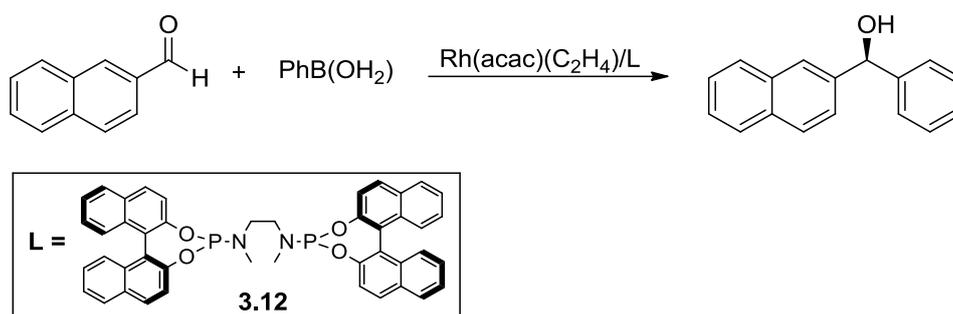
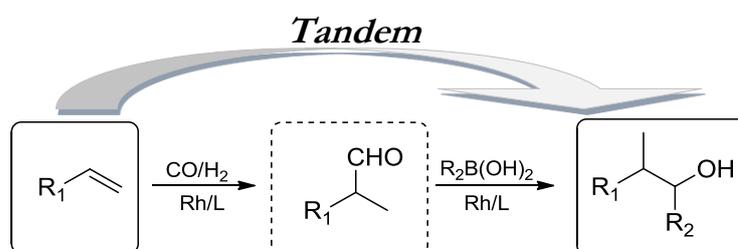


Figura 3.4 – Representação esquemática da reação de arilação do 2-naftaldeído com ácido fenilborônico.

Para que esta reação de arilação se torne num verdadeiro processo de síntese de álcoois com estruturas variadas considerámos ser muito relevante associar a nossa experiência do grupo de reações de hidroformilação de olefinas com a subsequente arilação dos aldeídos formados, utilizando os mesmos catalisadores de ródio, e sem proceder ao isolamento intermédio dos aldeídos.

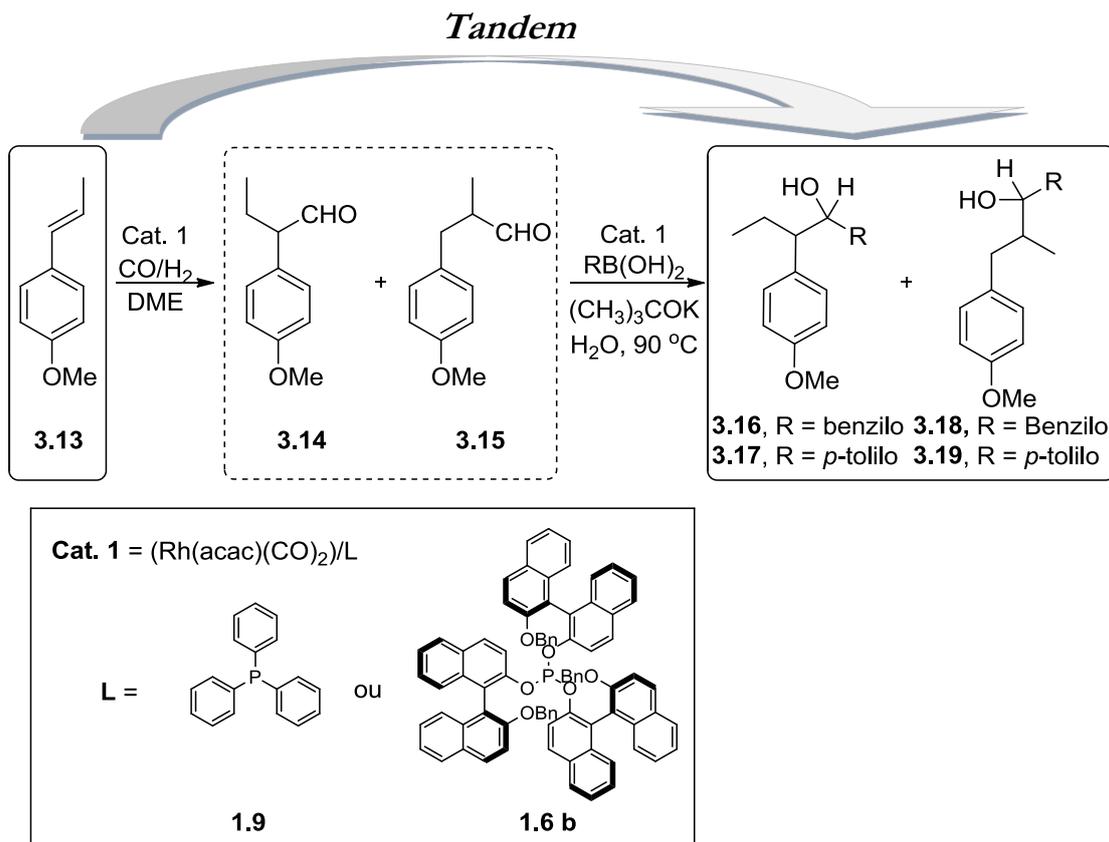
Deste modo, os estudos conducentes à escrita desta dissertação prosseguiram no sentido de promover a otimização de reações tandem que transformassem diversas olefinas em álcoois, passando por um processo de hidroformilação seguido de arilação.



Esquema 3.2

O solvente¹⁴ escolhido para a reação é uma mistura de DME/água uma vez que estão descritos na literatura diversos exemplos de arilação de aldeídos com ácido borónico e complexos de ródio usando como solvente uma mistura de um solvente orgânico e água obtendo elevadas conversões e excessos enantioméricos.^{15,16,17,18} O uso de *tert*-butóxido de potássio, como base tem por finalidade a ativação do ácido borónico.

O procedimento para implementar a reação *tandem* de hidroformilação-arilação foi iniciado começando por pesar, diretamente no vaso da reação, o precursor [Rh(acac)(CO)₂] e o ligando pretendido trifenilfosfina **1.9** ou o monofosfito **1.6 b** nas proporções de 1:2. De salientar que a trifenilfosfina é um ligando comercial enquanto o monofosfito **1.6 b** foi sintetizado no decorrer dos estudos que conduziram à escrita desta dissertação. Após vários ciclos de vácuo/pressão foram adicionados, via cânula, o substrato e o éter dimetílico (DME). Em seguida o autoclave foi pressurizado com a mistura (1:1) de CO/H₂ e a reação iniciou-se sob agitação à pressão e temperatura previamente selecionadas de trabalhos anteriores, durante 24 horas.^{20,19} Após este período efetuou-se a despressurização do reator e, em atmosfera inerte, foi retirada uma amostra do produto da reação transferindo-se a solução restante para um *schlenk* que continha, em vácuo, a massa de *tert*-butóxido de potássio e o ácido borónico pretendido. Após três ciclos de vácuo/pressão de argon, é adicionado o volume de água destilada desarejada e são repetidos os três ciclos de vácuo/pressão, ficando o *schlenk* em atmosfera inerte, em agitação e a uma temperatura de 90 °C durante 48 horas. Após extração com diclorometano:água, evaporaram-se os voláteis e a mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica de sílica-gel utilizando como eluente *n*-hexano:acetato de etilo (5:1). No **Esquema 3.3** encontram-se representados os passos efetuados na reação *tandem* de hidroformilação seguida de arilação utilizando o *trans*-anetol como material de partida e na **Tabela 3.5** encontram-se os resultados obtidos, utilizando como ligandos trifenilfosfina **1.9** e o monofosfito **1.6 b**.



Esquema 3.3

Com o substrato *trans*-anetol das amostras retiradas do reator após 24h em condições de hidroformilação obteve-se uma conversão que com o ligando **1.6 b** foi de 85% e como o ligando **1.9** uma conversão superior a 99%, comprovando-se que foi possível gerar *in situ* os complexos de ródio ligando pretendidos salientando-se que em ambos os casos se obtiveram elevadas conversões e uma preferência na formação do aldeído 2-(4-metoxifenil)butanal **3.14**, resultado este que não é surpreendente uma vez que o complexo σ -alquilo ramificado está estabilizado por ressonância, tal como acontece com o estireno.¹⁹ No passo seguinte de cada reação, promoveu-se a reação de arilação dos aldeídos formados, com ácido fenilborónico e o ácido 4-tolilborónico. No final de cada reação, após o isolamento e caracterização dos produtos obtidos foi possível verificar a atividade dos sistemas catalíticos na reação *tandem* de hidroformilação seguida de arilação.

Tabela 3.5 - Resultados da reação sequencial *tandem* de hidroformilação-arilação.

Entrada	Ligando	Hidroformilação ^a			Ácido borónico	Produto isolado ^b (%)
		Conv.	Quimio.	Regio. (% 3.14)		
1	1.6 b	85	>99	71	PhB(OH) ₂	21 (78:22) ^c
2	1.9	>99	>99	78	PhB(OH) ₂	64 (89:11) ^c
3	1.6 b	85	>99	71	CH ₃ C ₆ H ₄ B(OH) ₂	19 (78:22) ^d
4	1.9	>99	>99	78	CH ₃ C ₆ H ₄ B(OH) ₂	53 (89:11) ^d

Condições na hidroformilação: [Rh(acac)(CO)₂]=0.03 mmol; Rh/L/ *trans*-anetol = 1:2:30; 3 ml de DME; P(CO)=P(H₂)= 35 bar; T=80 °C; **Condições da arilação:** 2 mmol RB(OH)₂; 1 mmol KO^tBu; 0.5 mL H₂O; T=90 °C. ^a Determinado por GC. ^b isolado por purificação através de coluna cromatográfica utilizando *n*-hexano:acetato de etilo (5:1) como eluente e relação determinada por RMN. ^c razão entre os álcoois 2-(4-metoxifenil)-1-fenil-1-butan-1-ol **3.16** e 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-fenil-1-propan-1-ol **3.18**. ^d razão entre os álcoois (4-metoxifenil)-1-fenilbutan-1-ol **3.17** e o 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-fenilpropan-1-ol **3.19**.

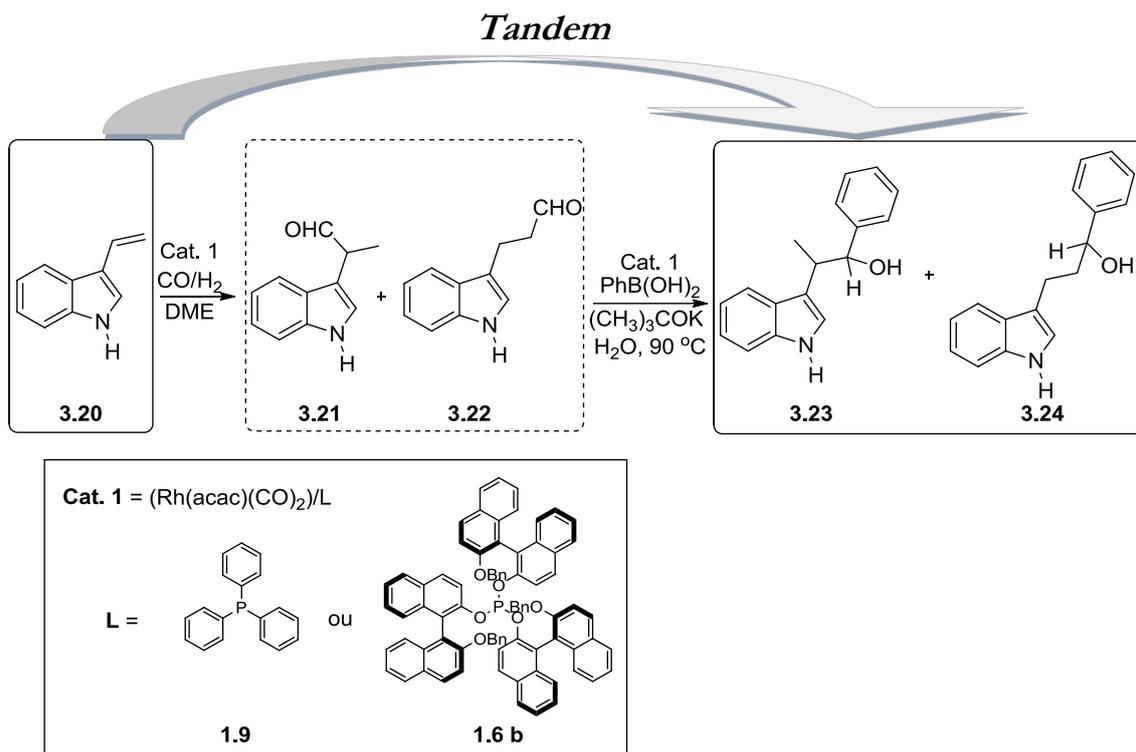
Na entrada **1** da, **Tabela 3.5** o sistema catalítico ródio/ligando **1.6 b** na arilação dos aldeídos, produtos da reação de hidroformilação, demonstrou ser pouco ativo obtendo-se apenas uma conversão de 21% da mistura de 2-(4-metoxifenil)-1-fenil-1-butan-1-ol **3.16** e 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-fenil-1-propan-1-ol **3.18**. Na avaliação de outro complexo de ródio utilizando, desta vez, trifetilfosfina como ligando, entrada **2** da **Tabela 3.5**, encontram-se os resultados dos dois passos da reação *tandem* de hidroformilação/arilação, no segundo passo da reação o sistema catalítico revelou ser ativo na arilação dos aldeídos formados com ácido

fenilborónico, obtendo-se 64% de conversão dos álcoois 2-(4-metoxifenil)-1-fenilbutan-1-ol **3.16** (89%) e o 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-fenilpropan-1-ol **3.18** (11%).

Testado o ácido fenilborónico como dador do grupo aril nos sistemas catalíticos descritos nas entradas **1** e **2** da **Tabela 3.5**, passou-se então à utilização de outro ácido borónico, neste caso, o ácido 4-tolilborónico. Na estrada **3** encontram-se os resultados da reação *tandem* mas deste vez com a utilização do ácido 4-tolilborónico, onde é possível verificar que o sistema catalítico foi pouco ativo, obtendo-se apenas 19 % de conversão dos álcoois 2-(4-metoxifenil)-1-(*p*-tolil)butan-1-ol **3.17** (78%) e o 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(*p*-tolil)propan-1-ol **3.19** (22%). Na utilização de trifenilfosfina como ligando nesta reação *tandem* foi possível verificar que o sistema catalítico foi mais ativo obtendo-se 53 % de conversão na obtenção dos álcoois **3.17** (89%) e **3.19** (11%). Deste modo verificou-se que a utilização do monofosfito **1.6 b** como ligando neste tipo de reações revelou ser pouco vantajosa em relação à trifenilfosfina **1.9** uma vez que as conversões obtidas são muito reduzidas o que pode indicar que ocorreu a hidrólise do monofosfito e consequente perda de atividade do complexo catalítico.

Após a avaliação catalítica do substrato *trans*-anetol **3.13** em reações tandem de hidroformilação seguida de arilação com dois ligandos distintos, passou-se então à aplicação da reação ao 3-vinil-1H-indol **3.20**.

O substrato 3-vinil-1H-indol **3.20** foi sintetizado e gentilmente cedido por Carlos Monteiro do grupo de Catálise & Química Fina, sendo que as condições de reação para o primeiro passo da reação, ou seja, na hidroformilação do 3-vinil-1H-indol **3.20** foram escolhidas tendo em conta os trabalhos já desenvolvidos no mesmo grupo²⁰.



Esquema 3.4

Tabela 3.6 - Resultados da reação sequencial *tandem* de hidroformilação-arilação do 3-vinil-1H-indol 3.20.

Entrada	Ligando	Hidroformilação ^a			Ácido borônico	Produto isolado ^b (%)
		Conv.	Quimio.	Regio. (% 3.21)		
1	1.6 b	100	>99	71	PhB(OH) ₂	0
2	1.9	100	>99	74	PhB(OH) ₂	58 (87:13) ^c

Condições na hidroformilação: [Rh(acac)(CO)₂]=0.03 mmol; Rh/L/ 3-vinil-1H-indol= 1:2:30; 3 ml de DME; P(CO)=P(H₂)= 30 bar; T=60 °C; conversão determinada por RMN. **Condições da arilação:** 2 mmol PhB(OH)₂; 1 mmol KO^tBu; 0.5 mL H₂O; T=90 °C. ^a Determinado por RMN ¹H. ^b isolado por purificação através de coluna cromatográfica utilizando *n*-hexano:acetato de etilo (5:1) como eluente e relação determinada por RMN. ^c razão entre os álcoois 2-(1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol 3.23 e o 3-(1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol 3.24.

No final do primeiro passo da reação, na hidroformilação do 3-vinil-1H-indol **3.20**, pelas amostras retiradas foi possível verificar que foi possível gerar *in situ* os complexos de ródio ligando pretendidos sendo que tanto na utilização do ligando **1.6 b**, como com o ligando **1.9** presentes na estrada **1 e 2** da **Tabela 3.6**, respetivamente. Em ambos os casos obtiveram-se conversões totais e uma preferência na formação do aldeído 2-(1H-indol-3-il)propanal **3.21**, resultado este que se encontra abaixo do que seria espectável. Deste modo procedeu-se também à realização do branco da reação de hidroformilação do 3-vinil-1H-indol **1.41** utilizando o ródio carbonilo como catalisador da reação. Utilizou-se então o precursor de ródio $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$ através do qual foi possível gerar *in situ* a espécie catalítica desejada. Como resultado, na hidroformilação do 3-vinil-1H-indol **3.20** com este sistema catalítico foi possível obter uma conversão total obtendo-se novamente uma preferência na formação do aldeído 2-(1H-indol-3-il)propanal **3.21** (69%) o que nos leva a verificar que foi predominantemente a espécie catalítica ródio carbonilo ($\text{RhH}(\text{CO})_4$) que catalisou as reações descritas nas entradas **1 e 2** da **Tabela 3.6**.

No passo seguinte de cada reação, descritas nas entradas **1 e 2** da **Tabela 3.6**, promoveu-se a reação de arilação dos aldeídos formados com ácido fenilborónico. O sistema catalítico ródio-fosfito **1.6 b**, descrito na entrada **1** demonstrou ser inativo no segundo passo da reação ao contrario do sistema catalítico ródio-trifenilfosfina **1.9**, descrito na entrada **2** em que se obteve 58% de conversão obtendo-se os álcoois 2-(1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol **3.23** (87%) e o 3-(1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol **3.24** (13%). À semelhança do que foi observado na reação *tandem* de hidroformilação seguida de arilação do *trans*-anetol, o sistema catalítico com o monofosfito **1.6 b** foi desta vez inativo o que pode indicar novamente a hidrólise do fosfito pela presença de água no meio reacional.

Em suma podemos concluir que este novo processo de hidroformilação seguida de arilação é possível a obtenção de uma família de álcoois com potencial atividade biológica, partindo de olefinas facilmente acessíveis por síntese.

3.4 Conclusão

Neste capítulo apresentam-se resultados tendentes a desenvolver processos catalíticos mais sustentáveis para promover a reação de hidroformilação de olefinas. Foram abordadas três estratégias: em duas delas pretendia-se desenvolver processos catalíticos que permitem

a reutilização do ródio e para tal recorreu-se ao uso de nanopartículas de ródio e de sistemas bifásicos envolvendo solventes fluorados. Como terceira aproximação desenvolveram-se processos envolvendo uma reação tandem, onde a hidroformilação foi utilizada como estratégia sintética para preparar aldeídos, não comerciais, que sem isolamento foram transformados em álcoois diarílicos através da arilação desses mesmos aldeídos.

Em suma é possível verificar que através de diversas abordagens distintas foi possível desenvolver métodos catalíticos que tem por base os pressupostos de economia atômica e sustentabilidade introduzidos por Trost.

A utilização de nanopartículas de ródio revelou ser uma importante estratégia para a obtenção de aldeídos a partir do 1-dodeceno e do estireno obtendo-se, na generalidade das reações, elevadas conversões e quimiosseletividades. Para além disto os sistemas catalíticos revelaram ser regioseletivos obtendo-se mesmo em alguns casos regioseletividades na ordem dos 100%. Apenas numa reação se tentou a reciclagem das nanopartículas, processo este que não foi completamente bem-sucedido uma vez que pela perda de atividade no segundo ciclo da reação pode-se concluir que houve lixiviação e conseqüente perda de catalisador na filtração. Ainda assim, tendo em conta que este foi um trabalho exploratório, ficam bons indicadores para futuros estudos deste género de nanopartículas em reações de hidroformilação com os estudos prosseguirem no sentido de avaliar a sua possível reutilização.

Pela avaliação catalítica de complexos de ródio com o monofosfito fluorado **2.6** na hidroformilação do estireno é possível concluir que tanto no sistema homogéneo, como no sistema bifásico, se obtiveram elevadas conversões (>62%) na obtenção de aldeídos. Para além disto, os sistemas demonstraram ser regioseletivos obtendo-se preferencialmente o aldeído ramificado **3.9**. No que concerne à reciclagem do catalisador, o sistema catalítico perdeu atividade o que nos leva a concluir que a percentagem de átomos de fluor no fosfito não é suficientemente para permitir a sua passagem para a fase fluorada e portanto no segundo ciclo há perda de atividade porque a quantidade de catalisador diminui significativamente.

As reações *tandem* de hidroformilação seguida de arilação revelaram ser um método eficiente na obtenção de álcoois diarílicos de um modo sequencial começando com a formação de aldeídos seguido da sua arilação. Este método constitui uma estratégia de síntese de moléculas mais complexas com elevado valor acrescentado sem haver a necessidade de

haver uma utilização excessiva de solventes nos processos de isolamento dos intermediários da reação. De salientar que dos dois ligandos testados neste tipo de reações verificou-se que a utilização do monofosfito **1.6 b** revelou ser inadequada uma vez que este é sensível a hidrólise pela presença de água no meio reacional.

3.5 Referências

-
- ¹ B.M. Trost, *Science*, **254**, 1991, 1471-1477.
- ² B.M. Trost, *Angew. Chem.*, **1995**, *34*, 259-281.
- ³ P. Maitlis, *Rendiconti Lincei*, **18**, 2007, 235-250.
- ⁴ M. Guerrero, N.T. Than Chau, S. Noël, A. Denicourt-Nowicki, F. Hapiot, A. Roucoux, E. Monflier, K. Philippot, *Current Org. Chem.*, **17**, 2013, 364-399.
- ⁵ R.M.B. Carrilho, A.C.B. Neves, M.A.O. Lourenço, A.R. Abreu, M.T.S. Rosado, P.E. Abreu, M.E.S. Eusébio, L. Kollár, J.C. Bayón, M.M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, **698**, 2012, 28-34.
- ⁶ Rui Miguel Barroso Carrilho, *Síntese de monofosfitos quirais, Aplicação em reações catalíticas de hidroformilação assimétrica*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2008.
- ⁷ M. Guerrero, A. Roucoux, A. Denicourt-Nowicki, H. Bricout, E. Monflier, V. Collière, K. Fajerwerg, K. Philippot, *Catalysis Today*, **183**, 2012, 34-41.
- ⁸ Ana Rita Matos de Almeida, *Avaliação de complexos de Ródio-NHC ou Difosfina na Catálise de Reações de Hidroformilação*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2010.
- ⁹ (a) I.T. Horváth, J. Rábai, *Science*, **266**, 1994, 72-75. (b) I.T. Horváth, G. Kiss, R.A. Cook, J.E. Bond, P.A. Stevens, J. Rábai, E.J. Mozeleski, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1998, 3133-3143.
- ¹⁰ D.F. Foster, D. Gudmunsen, D.J. Adams, A.M. Stuart, E.G. Hope, D.J. Cole-Hamilton, G.P. Schwarz, P. Pogorzelec, *Tetrahedron*, **58**, 2002, 3901-3910.
- ¹¹ A.P. Dobbs, M.R. Kimberley, *J. of Fluorine Chem.*, **118**, 2002, 3-17.
- ¹² Andreia Filipa Ribeiro Peixoto, *Desenvolvimento de novos catalisadores de metais de transição*, Dissertação de Doutoramento, Universidade de Coimbra, 2010.
- ¹³ R.B.C. Jagt, *Rhodium-Catalyzed Boronic Acid Additions*, 2006.
- ¹⁴ H. Duan, J. Xie, W. Shi, Q. Zhang, Q. Zhou, *Org. Lett.*, **8**, Num.7, 2006.
- ¹⁵ S. Morikawa, K. Michigami, H. Amii, *Org. Lett.*, **12**, No. 11, 2010.
- ¹⁶ H. Duan, J. Xie, W. Shi, Q. Zhang, Q. Zhou, *Org. Lett.*, **8**, 2010 7.
- ¹⁷ T. Nishimura, H. Kumamoto, M. Nagaosa, T. Hayashi, *Chem. Commun.*, 2009, 5713-5715.
- ¹⁸ R.B.C. Jagt, P.Y. Toullec, J.G. de Vries, B.L. Feringa, A. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 2006, 773-775
- ¹⁹ M.M.R. Axet, S. Castillon, C. Claver, *Inorganica Chimica Acta*, **359**, 2006, 2973-2979.
- ²⁰ Mirtha Alejandra de Oliveira Lourenço, *Design e síntese de aminoácidos derivados do 3-vinil-1H-indol via hidroformilação catalítica para o desenvolvimento de potenciais adoçantes. Modelação molecular dos ligandos e catalisadores de ródio*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2010.

4 Capítulo 4 - Experimental

Neste capítulo são descritas as principais técnicas experimentais utilizadas para a realização deste trabalho, as condições de reação de síntese, processo catalítico e a respetiva caracterização dos produtos obtidos.

4.1 Instrumentação e solventes

Todos os produtos com sensibilidade ao ar foram manipulados em atmosfera inerte em linha de vácuo, utilizando técnicas de *Schlenk*.

Pela elevada reatividade dos fosfitos, todo o material utilizado nas reações que envolveram estes compostos foi devidamente lavado e seco na estufa.

Os solventes utilizados foram secos e purificados segundo o método descrito na literatura.¹

Os reagentes utilizados na síntese de ligandos, reações catalíticas foram adquiridos comercialmente.

As análises cromatográficas em camada fina foram realizadas em placas de sílica gel 60 (*Merk* GF 254) com uma espessura de 0,20 mm com indicador de fluorescência UV254 e UV356. Usou-se, também, uma solução de ácido fosfomolibdénico em etanol (40%).

As purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando sílica gel 60 (*Merk*) cuja granulometria está compreendida entre 0,063 mm e 0,500 mm com o correspondente eluente descrito na síntese.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{31}P e ^{19}F foram obtidos através de um espectrómetro *Bruker Avance III* do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. Os produtos analisados foram dissolvidos em CDCl_3 . Os desvios químicos estão expressos em ppm, relativamente a um padrão interno de tetrametilsilano (TMS). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz). Os desvios químicos de ^{31}P , expressos em ppm foram determinados em relação a um padrão interno de ácido fosfórico (H_3PO_4). Os desvios químicos de ^{19}F , expressos em

ppm foram determinados em relação a um padrão interno de ácido trifluoroacético ($C_2HF_3O_2$).

As conversões foram determinadas por cromatografia gasosa, num cromatógrafo *HP* – *Agilent 6890* do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, equipado com um detetor de ionização em chama (FID) e uma coluna HP-5 da *Hewlett Packard* de 30 m de comprimento e 0.32 mm de diâmetro interno. O equipamento está ligado a um computador e a aquisição e tratamento dos dados foi efetuada através da utilização do programa *Agilent ChemStation e 35900E A/D converter*. Foi selecionado um programa adequado para permitir a separação dos produtos de reação contendo as seguintes características: temperatura inicial de 100 °C durante 10 min; rampa de 20 °C durante 5 min; rampa de 5 °C/min até aos 300 °C durante 5 min; fluxo de Azoto na coluna: 1,6 mL/min; temperatura do injetor: 200 °C e do detetor 250 °C.

A determinação das enantiosseletividades das reações catalíticas foi efetuada num cromatógrafo *KoniK-300C* equipado com uma coluna capilar cromatográfica β -cyclodextrin (*Supelco β -Dex120*, 30m \times 0,25 mm). A aquisição e tratamento dos dados utilizando o programa *Millenium* da *Waters*, na Universidade de Coimbra.

Tendo em conta que os aldeídos quirais resultantes das reações catalíticas são lábeis estereoquimicamente e podem facilmente racemizar, formando os respetivos enóis, procedeu-se então à oxidação dos aldeídos de modo a obter os ácidos carboxílicos correspondentes. A oxidação dos aldeídos² foi realizada adicionando 20 mL de uma solução de permanganato de potássio 0,06 M à mistura reacional. A mistura ficou em agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo sólido foi dissolvido em água a 70 °C e, de seguida, lavado com diclorometano de modo a remover possíveis alquenos não hidroformilados e aldeídos que não oxidaram. A fase aquosa foi acidificada utilizando uma solução aquosa de HCl 10% de modo a protonar os carboxilatos. Ao atingir pH=1 procedeu-se à extração dos ácidos carboxílicos com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e procedeu-se à evaporação do solvente. O produto obtido foi diluído em diclorometano e retirou-se 0.5 μ L para injetar num cromatógrafo munido de coluna quiral.

A determinação da conversão, excessos enantioméricos, quimiosseletividade e regioseletividade das reações catalíticas são efetuadas através das relações das áreas dos picos observados nos cromatogramas e podem ser calculados pelas seguintes fórmulas:

$$\text{Convers\~{a}o (\%)} = \left[\frac{\text{\textit{\u00e1rea total dos picos observados}} - \text{\textit{\u00e1rea do substrato}}}{\text{\textit{\u00e1rea do substrato}}} \right] \times 100$$

$$\text{Excesso enantiom\u00e9rico (\%)} = \frac{|\text{\textit{\u00e1rea [R]}} - \text{\textit{\u00e1rea [S]}}|}{\text{\textit{\u00e1rea [R]}} + \text{\textit{\u00e1rea [S]}}} * 100$$

$$\text{Quimiosselectividade (\%)} = \left(\frac{\text{\textit{soma das \u00e1reas dos picos dos alde\u00eddos}}}{\text{\textit{\u00e1rea total dos picos}} - \text{\textit{\u00e1rea do pico do substrato}}} \right) \times 100$$

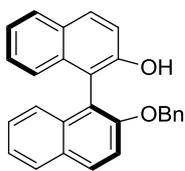
$$\text{Regiosselectividade (\%)} = \left(\frac{\text{\textit{\u00e1rea do pico do alde\u00eddo maiorit\u00e1rio}}}{\text{\textit{soma das \u00e1reas dos picos dos alde\u00eddos}}} \right) \times 100$$

4.2 Monoprote\u00e7\u00e3o do BINOL

4.2.1 Procedimento geral via rea\u00e7\u00e3o de mitsunobu³

Num bal\u00e3o de fundo redondo com (R) ou (S)-BINOL (5 g, 17.5 mmol) e 200 mL de THF seco, a 0°C e sob atmosfera inerte, adiciona-se trifenilfosfina (4,59 g, 17.5 mmol) e o \u00e1lcool pretendido (20 mmol). De seguida adiciona-se lentamente uma solu\u00e7\u00e3o de dietilazodicarboxilato (DEAD) (7.7 mL, 40% em tolueno, 17.5 mmol). A rea\u00e7\u00e3o ficou em agita\u00e7\u00e3o e em atmosfera inerte durante 48 h. Ap\u00f3s evapora\u00e7\u00e3o do solvente, a mistura reacional foi dissolvida em diclorometano, sendo lavada sequencialmente com \u00e1gua e uma solu\u00e7\u00e3o aquosa saturada de cloreto de s\u00f3dio (BRINE). As fases org\u00e2nicas reunidas foram secas com sulfato de s\u00f3dio anidro e os vol\u00e1teis retirados a press\u00e3o reduzida. A purifica\u00e7\u00e3o foi realizada por coluna cromatogr\u00e1fica, em s\u00edlica gel, utilizando como eluente diclorometano:*n*-hexano (1:1). As fra\u00e7\u00f5es desejadas foram reunidas e os vol\u00e1teis evaporados a press\u00e3o reduzida obtendo-se:

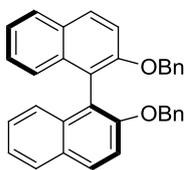
(S)-2'--(benziloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol, [2.1]



2.1

86% (5,4g); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98-7.03$ (17H, m, ArH), 5.08 (2H, d, $J=6.4$ Hz, OCH_2), 4.93 (1H, s, troca c/ D_2O , OH) ppm; Os dados espectroscópicos estão de acordo com o previamente reportado na literatura.⁴

(S)-2,2'-(dibenziloxi)-1,1'-binaftaleno, [2.2]



2.2

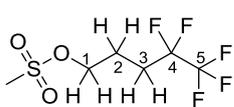
<5%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ (2H, d, $J=9.0$ Hz, ArH), 7.86 (2H, d, $J=8.1$ Hz, ArH), 7.41 (2H, d, $J=9.0$ Hz, ArH), 7.42-7.14 (6H, m, ArH), 7.12-7.06 (6H, m, ArH), 6.95 (4H, d, $J=7.0$ Hz, ArH) 5.03 (4H, s, OCH_2) ppm. Os dados espectroscópicos estão de acordo com o previamente reportado na literatura.⁵

4.2.2 Procedimento da monoproteção com 4,4,5,5,5-pentafluorobutan-1-ol

4.2.2.1 Formação do 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato 2.4

Num balão de 100 mL contendo um magnete e condensador, em atmosfera inerte, foi adicionado o 4,4,5,5,5-pentafluoropentanol (2 mL, 16 mmol) e o volume de piridina (2.6 mL, 32 mmol). A mistura foi arrefecida a 0 °C e adicionou-se lentamente o cloreto de mesilo (1.24 mL, 16 mmol). Após a adição do cloreto de mesilo a reação foi mantida uma hora a 40 °C. Evaporaram-se os voláteis, redissolveu-se a mistura em clorofórmio e extraiu-se o produto pretendido com uma solução aquosa de ácido clorídrico (10%) e após secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro evaporou-se o solvente. Obteve-se o 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato **2.4** pretendido com 84% de rendimento (3,4g).

4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato, [2.4]



2.4

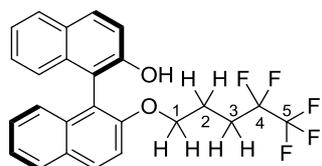
84% (3,4g); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.30 (2H, t, $J=5.9$ Hz, $_{1\text{H}}$), 3.03 (3H, s, SCH_3), 2.23-2.19 (2H, m, $_{2\text{H}}$) 2.10-2.05 (2H, m, $_{3\text{H}}$) ppm. $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -84,46 ($_{\text{f}}$), -117,22 ($_{\text{f}}$) ppm.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com o previamente reportado na literatura.⁶

4.2.2.2 Síntese de (*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol, [2.3]

Num balão de 250 mL equipado com um agitador magnético, adicionou-se a massa de BINOL (1 g, 3.49 mmol) pretendido à qual se adicionou 1 mL de tolueno. Após 24 horas na bomba de vácuo, em atmosfera inerte foram adicionados 5 mL de DMF para dissolver o BINOL e de seguida foi adicionada a suspensão de hidreto de sódio (0.12 g, 5.0 mmol) em DMF seco (3 mL). A solução é arrefecida e, a 0 °C, adiciona-se lentamente a solução de 4,4,5,5,5-pentafluoropentil metanossulfonato (0.45 g, 1.74 mmol) em DMF seco (2mL). Posteriormente colocou-se a mistura reacional num banho a 120 °C durante 72 horas. Após arrefecimento a 0°C adicionou-se água destilada e diclorometano. Extraíu-se a fase orgânica sequencialmente com água destilada e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (BRINE). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e os voláteis foram evaporados a pressão reduzida. A purificação da mistura reacional foi realizada por coluna cromatográfica, em sílica gel, utilizando como eluente diclorometano. As frações desejadas foram isoladas evaporando-se o solvente a pressão reduzida tendo-se obtido o produto desejado com um rendimento de 69% (1.0g).

(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftalen-2-ol, [2.3]



2.3

69% (1,0g); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.05-7.93 (4H, m, ArH), 7.45-7.25 (7H, m, ArH), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz, ArH), 4.94 (1H, s, troca c/ D_2O , OH), 4.08-3.99 (2H, m, $_{1\text{H}}$), 1.79-1.48 (4H, m, $_{2,3\text{H}}$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.94,

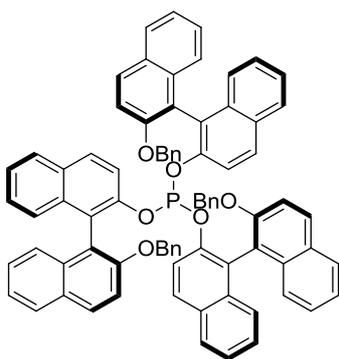
151.15, 133.93, 133.65, 131.65, 129.90, 129.10, 128.23, 128.18, 127.45, 126.45, 125.05,

124.63, 124.53, 123.27, 117.30, 117.09, 115.77, 114.72, 68.37, 26.80, 20.62 ppm. **¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃):** $\delta = -84,43$ (s), $-117,48$ (s) ppm. **EM (ESI-TOF) *m/z*:** calculado para C₂₅H₁₉F₅O₂ = 446,13. Obtida = 447,1377 [M+H]⁺. **Ponto de fusão:** 79-81 °C.

4.3 Síntese de monofosfitos

Partindo dos derivados do BINOL monoprotetidos que se obtiveram realizou-se a síntese do seu fosfito respectivo. Utilizando o procedimento descrito na literatura,⁷ colocou-se o BINOL monoprotetido devidamente seco (6.9 mmol) dissolvendo-se em trietilamina seca (15 mL), em atmosfera inerte. A mistura reacional foi colocada num banho de gelo e adicionou-se lentamente PCl₃ (2.3 mmol). A mistura ficou em agitação durante 3 h evaporando-se de seguida o solvente a pressão reduzida. A purificação por coluna cromatográfica em sob atmosfera inerte, usando como eluente diclorometano:*n*-hexano (1:1), permitiu isolar o fosfito. Após evaporação dos voláteis, foi possível obter os seguintes produtos, dependendo do derivado de BINOL inicial:

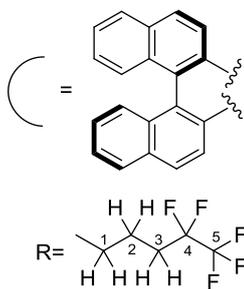
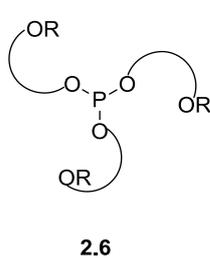
Tris[(*S*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito, [1.6 b]



1.6 b

51%(0,28g); **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.74$ (9H, dd, $J=17.4, 8.3$ Hz, ArH), 7.34-7.20 (9H, m, ArH), 7.14 (6H, m, ArH), 7.09-6.94 (18H, m, ArH), 6.88 (3H, d, $J=8.5$ Hz, ArH), 6.79 (6H, d, $J=6.6$ Hz, ArH), 6.21 (3H, d, $J=8.9$ Hz, ArH), 4.72 (6H, s, OCH₂) ppm. **³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃):** $\delta = 132,47$ (s) ppm. Os dados espectroscópicos estão de acordo com o previamente reportado na literatura.⁷

Tris[(R)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito , [2.6]



63%(0,6g); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.79-6.83 (33H, m, ArH) 6.18 (3H, d, $J=8.9$ Hz, ArH), 3.81-3.67 (6H, m, $_{1\text{H}}$), 1.15-0.77 (12H, m, $_{2,3\text{H}}$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 153.87, 147.19, 133.77, 133.51, 130.25, 129.77, 129.47, 128.77, 127.90, 127.72, 126.27, 126.11, 125.57, 125.39, 124.41, 123.83, 119.94, 115.44, 67.96, 29.71, 26.77, 20.57 ppm. $^{31}\text{P RMN}$ (162 MHz, CDCl_3): δ = 132,68 (s) ppm. $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -84,45 (j), -117,57 (j) ppm. EM (ESI-TOF) m/Z : calculado para $\text{C}_{75}\text{H}_{54}\text{F}_{15}\text{O}_6\text{P}$ = 1366,34. Obtida= 1367,3455 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Ponto de fusão: 115-117 °C.

4.4 Reações catalíticas utilizando nanopartículas de ródio

Instalação de gases e reator

Na **Figura 4.1** está representado o reator de alta pressão e a linha de gases necessários nas diversas reações de hidroformilação.



Figura 4.1 – Linha de gases e reator de alta pressão utilizado em reações de hidroformilação e hidrogenação.

Condições gerais para a hidroformilação

Coloca-se um copo de vidro no interior do autoclave, no qual se vai inserir o ligando no estado sólido e o precursor catalítico. Após o fecho do autoclave liga-se o sistema de gases ao reator, mantendo-se a válvula da ligação fechada. Posto isto inicia-se o processo de remoção do ar alternando os ciclos de vácuo com a entrada da mistura de gases (CO/H₂) durante 3 vezes. O sistema fica em vácuo e introduz-se o solvente, o substrato e o padrão interno com uma seringa. Após retirar uma amostra em atmosfera inerte deixa-se em vácuo e de seguida controla-se a entrada da mistura de gases até atingir a pressão pretendida e, de seguida, seleciona-se a temperatura e a agitação magnética. Passado o tempo de reação desejado, o reator é lentamente arrefecido e despressurizado.

Hidroformilação do estireno

Nas condições acima descritas, para cada reação foram utilizados 0,02 mmol de nanopartículas de ródio e respetivo ligando, 1,95 mmol de estireno, 0,2 mL de tetradecano, 3 mL de tolueno. Antes de iniciar a reação, em atmosfera inerte, foi retirada uma amostra para injetar no GC. Posto isto, a reação ficou a 30 Bar de CO:H₂ e uma temperatura de 60 °C durante o tempo desejado. Quando se realizou mais que um ciclo, após parar a reação no primeiro ciclo, em atmosfera inerte as nanopartículas foram filtradas e colocadas novamente a reagir adicionado mais substrato (1,95 mmol) e solvente. No final do tempo de cada reação, retira-se uma amostra de modo a injetar no GC.

Hidroformilação do 1-dodeceno

Nas condições acima descritas, para cada reação foram utilizados 0,02 mmol de nanopartículas de ródio e respetivo ligando, 1,95 mmol de 1-dodeceno, 3 mL de tolueno, 40 bar de CO:H₂ e uma temperatura de 80 °C.

4.5 Hidroformilação do estireno com *tris*[(*R*)-2'-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-1,1'-binaftilo-2-]fosfito

Condições gerais para a hidroformilação do estireno

Coloca-se um copo de vidro dentro do autoclave, no qual se vai inserir o ligando no estado sólido e o precursor catalítico. Após o fecho do autoclave liga-se o sistema de gases ao reator, mantendo-se a válvula da ligação fechada. Posto isto inicia-se o processo de remoção do ar alternando os ciclos de vácuo com a entrada da mistura de gases (CO/H₂) durante 3 vezes. O sistema fica em vácuo e introduz-se o solvente e o substrato com uma seringa e de seguida controla-se a entrada da mistura de gases até atingir a pressão pretendida e, de seguida, seleciona-se a temperatura e a agitação magnética. Passada 1 hora, o reator é lentamente arrefecido e despressurizado. A reação foi controlada por GC sendo que o *ee* das reações foi determinado por GC munido de coluna quirral realizando previamente a oxidação dos aldeídos pelo processo acima descrito.

Para cada reação foram utilizados 40.99 mg de ligando **2.6** (0.03 mmol), 2.58 mg de Rh(acac)(CO)₂ (0.01 mmol), 0,2 mL de estireno (1.95 mmol) e 4 mL de solvente (4 mL de tolueno seco ou 2 mL de tolueno seco e 2 mL de perfluoro-1,3-dimetilciclohexano), seguindo o procedimento descrito anteriormente.

4.6 Reação *tandem* de hidroformilação-arilação de aldeídos

Condições para a hidroformilação de olefinas

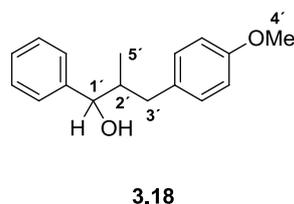
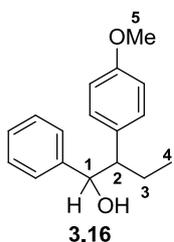
Coloca-se um copo de vidro dentro do autoclave, no qual se vai inserir o ligando no estado sólido e o precursor catalítico. Após o fecho do autoclave liga-se o sistema de gases ao reator, mantendo-se a válvula da ligação fechada. Posto isto inicia-se o processo de remoção do ar alternando os ciclos de vácuo com a entrada da mistura de gases (CO/H₂) durante 3 vezes. O sistema fica em vácuo e introduz-se o solvente e o substrato com uma seringa e de seguida controla-se a entrada da mistura de gases até atingir a pressão pretendida e, de seguida, seleciona-se a temperatura e a agitação magnética. Passadas 24 horas, o reator é lentamente arrefecido e despressurizado.

Para cada reação foram utilizados 0.06 mmol de ligando, 7.74 mg de Rh(acac)(CO)₂ (0.03 mmol), 0.9 mmol de substrato e 3 mL de DME seco, sendo seguido o procedimento descrito anteriormente.

Condições para a arilação dos aldeídos

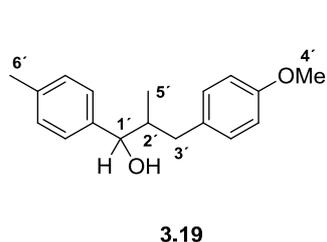
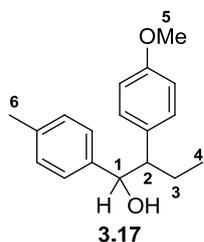
A massa de ácido borônico (2,00 mmol) e 112,7 mg de *tert*-butóxido de potássio (1,00 mmol) foram colocadas num *schlenk* munido de um agitador magnético. Após fazer 3 ciclos de vácuo/azoto, em atmosfera inerte foram transferidos os aldeídos, produtos da reação, do reator para o *schlenk*. Após 3 ciclos de vácuo/azoto adicionou-se 0,5 mL de água desarejada. O *schlenk* foi mantido em agitação e a 90 °C, sendo que passadas 48 horas parou-se a reação. Após extração com diclorometano/água secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. O isolamento dos produtos foi feito por coluna cromatográfica, utilizando n-hexano: acetato de etilo (5:1).

2-(4-metoxifenil)-1-fenilbutan-1-ol [3.16] e 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-fenilpropan-1-ol [3.18]



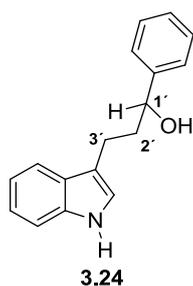
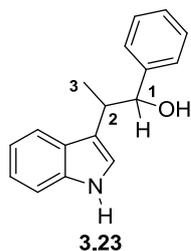
21% (46,1 mg), 64% (147,6 mg); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21-6.62 (18H, m, ArH), 4.61 (1H, d, J=6.8 Hz, ₁H), 4.45 (1H, d, J=4.4 Hz, ₁H), 3.65 (3H, s, ₄H), 3.62 (3H, s, ₅H), 2.70-2.64 (1H, m, ₂H), 1.89-1.84 (3H, m, _{2'+3}H), 1.60-1.54 (2H, m, ₃H), 0.64 (3H, t, J=7.2 Hz, ₄H), 0.74 (3H, d, J=6.4 Hz, ₅H) ppm. EM (ESI-TOF) m/Z: calculado para C₁₇H₁₉O₂Na⁺ = 279,1356. Obtida = 279,1356 [M+Na].

2-(4-metoxifenil)-1-(*p*-tolil)butan-1-ol [3.17] e 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(*p*-tolil)propan-1-ol [3.19]



19% (46,2 mg), 53% (128,8 mg); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.12-6.64 (16H, m, ArH), 4.59 (1H, d, $J=6.8$ Hz, $_{1\text{H}}$), 4.42 (1H, d, $J=4.8$ Hz, $_{1\text{H}}$) 3.66 (3H, s, $_{4\text{H}}$) 3.63 (3H, s, $_{5\text{H}}$), 2.70-2.63 (1H, m, $_{2\text{H}}$), 2.25 (3H, s, $_{6\text{H}}$), 2.18 (3H, s, $_{6\text{H}}$), 2.02-1.81 (3H, m, $_{2'+3'\text{H}}$), 1.59-1.51 (2H, m, $_{3\text{H}}$), 0.74 (3H, d, $J=6.8$ Hz, $_{5'\text{H}}$) 0.64 (3H, t, $J=7.2$ Hz, $_{4\text{H}}$) ppm. **EM (ESI-TOF) m/Z :** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+$ = 293,1512. Obtida = 293,1510 [M+Na].

2-(1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol [3.23] e 3-(1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol [3.24]



58% (131,2 mg); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.94 (2H, sl, NH), 7.62-6.88 (20H, m, ArH), 5.02 (1H, d, $J=3.6$ Hz, $_{1\text{H}}$), 4.73 (1H, t, $J=7.5$ Hz, $_{1\text{H}}$), 3.45-3.39 (1H, m, $_{2\text{H}}$), 1.20-0.79 (7H, m, $_{2'+3'+3\text{H}}$) ppm. **(ESI-TOF) m/Z :** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NONa}^+$ = 274,1202. Obtida = 274,1204 [M+Na].

4.7 Referências

- ¹ Burrows, H. D.; Pereira, M. M.; *Química, Síntese e Estrutura*, Escolar Editora, 2006.
- ² J.E. Babin, G.T. Whiteker, WO Patent 93/03839, 1992.
- ³ O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 1967, 935.
- ⁴ Takahashi, M.; Ogasawara, K.; *Tetrahedron: asymmetry* **1997**, *8*, 3125-3130.
- ⁵ Rui Miguel Barroso Carrilho, *Síntese de monofosfitos quirais, Aplicação em reações catalíticas de hidroformilação assimétrica*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2008.
- ⁶ H. Kimura, Patent nr EP 226632, 2010.
- ⁷ R.M.B. Carrilho, A.C.B. Neves, M.A.O. Lourenço, A.R. Abreu, M.T.S. Rosado, P.E. Abreu, M.E. Eusébio, L. Kollár, J.C. Bayón, M.M. Pereira, *J. Organomet. Chem.*, **698**, 2012, 28-34.